エクリズマブ
ソリリス点滴静注 300mg

第 2 部 CTD の概要
2.7 臨床概要
2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

アレクシオンファーマ合同会社

目次

頁
略語一覧表 4
2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 6
2.7.1.1 背景及び概観 6
2.7.1.1.1 分析法の概観 7
2.7.1.1.1.1 血清中エクリズマブ濃度 8
2.7.1.1.1.1.1 薬物動態測定の概観 8
2.7.1.1.1.1.2 測定法 BTM-0013 10
2.7.1.1.1.1.3 測定法 BTM-0056 12
2.7.1.1.1.1.4 測定法 IM-1727-112 13
2.7.1.1.1.1.5 測定法の比較可能性 14
2.7.1.1.1.1.6 試験の PK 測定 15
2.7.1.1.1.1.7 IM-1727-112 試験の PK Incurred sample reanalysis 19
2.7.1.1.1.1.8 エクリズマブ試験間の各 PK 測定法を用いた結果の比較 19
2.7.1.1.1.2 血清溶血活性 21
2.7.1.1.1.2.1 溶血活性測定の概観 21
2.7.1.1.1.2.2 測定法 BTM-0010 21
2.7.1.1.1.2.3 測定法 IM-1727-097 22
2.7.1.1.1.2.4 試験の溶血測定 23
2.7.1.1.1.3 血清中遊離 C5 測定 24
2.7.1.1.1.3.1 測定法 IM-1727-114 24
2.7.1.1.1.3.2 試験の遊離 C5 測定 25
2.7.1.1.1.4 免疫原性の評価（血清） 26
2.7.1.1.1.4.1 免疫原性評価の概観 26
2.7.1.1.1.4.2 測定法 BTM-0048 27
2.7.1.1.1.4.3 測定法 IM-1727-118 28
2.7.1.1.1.4.4 測定法 IM-1727-117 28
2.7.1.1.1.4.5 試験の ADA 分析 29
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 30
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 31
2.7.1.4 付録 32
2.7.1.5 参考文献 33

表一覧

頁

表 2.7.1.1.1-1　測定法の一覧 7
表 2.7.1.1.1.1.1-1　血清中エクリズマブ濃度測定に用いた ELISA 測定法 9
表 2.7.1.1.1.1.1-2　治験薬の投与及び検体の収集方法 10
表 2.7.1.1.1.1.2-1　BTM-0013（CRP-0013）の生体試料中薬物濃度測定法バリデーション 11
表 2.7.1.1.1.1.3-1　BTM-0056 の生体試料中薬物濃度測定法バリデーション 13
表 2.7.1.1.1.1.4-1　IM-1727-112 の生体試料中薬物濃度測定法バリデーション 14
表 2.7.1.1.1.1.6-1　C07-001 試験（BTM-0013）の PK 標準曲線及び QC データの要約 16
表 2.7.1.1.1.1.6-2　C08-001 試験（BTM-0056）の PK 標準曲線及び QC データの要約 16
表 2.7.1.1.1.1.6-3　ECU-MG-301 試験（IM-1727-112）の PK 標準曲線及び QC データの要約 17
表 2.7.1.1.1.1.6-4　ECU-MG-302 試験（IM-1727-112）の PK 標準曲線及び QC データの要約（中間解析） 18
表 2.7.1.1.1.2.2-1　BTM-0010 の生体試料測定法バリデーション 22
表 2.7.1.1.1.2.3-1　IM-1727-097 の生体試料測定法バリデーション 23
表 2.7.1.1.1.2.4-1　C08-001 試験（BTM-0010）の QC データの要約 23
表 2.7.1.1.1.2.4-2　ECU-MG-301 試験（IM-1727-097）の QC データの要約 23
表 2.7.1.1.1.2.4-3　ECU-MG-302 試験（IM-1727-097）の QC データの要約（中間解析） 24
表 2.7.1.1.1.3.1-1　IM-1727-114 の生体試料測定法バリデーション 25
表 2.7.1.1.1.3.2-1　ECU-MG-301 試験（IM-1727-114）の遊離 C5 標準曲線及び QC データの要約 25
表 2.7.1.1.1.3.2-2　ECU-MG-302 試験（IM-1727-114）の遊離 C5 標準曲線及び QC データの要約（中間解析） 26
表 2.7.1.1.1.4.2-1　BTM-0048 の生体試料測定法バリデーション 27
表 2.7.1.1.1.4.3-1　IM-1727-118 の生体試料測定法バリデーション 28
表 2.7.1.1.1.4.4-1　IM-1727-117 の生体試料測定法バリデーション 29

略語一覧表

略語・用語	内容（英語）	内容（日本語）
ADA	anti-drug antibodies	抗薬物抗体
aHUS	atypical hemolytic uremic syndrome	非典型溶血性尿毒症症候群
BSA	bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
BTM	bioanalytical test method	生体試料測定法
BTMV	bioanalytical test method validation	生体試料測定法バリデーション
C	Celsius	摂氏
C5	complement component 5	補体成分 C5
C5b-9	human terminal complement complex	ヒト終末補体複合体
C5-STAG	MSD SulfoTag conjugated C5	MSD® Sulfo-TAG で標識した C5
Conc	concentration	濃度
CL	clearance	クリアランス
cRBC	chicken red blood cell	ニワトリ赤血球
CV	coefficient of variation	変動係数
Ec	eculizumab	エクリズマブ
Ec-Bio	eculizumab conjugated with biotin	ビオチン標識エクリズマブ
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
Ec-STAG	Eculizumab conjugated to MSD® SulfoTag	MSD® SulfoTag 標識エクリズマブ
EDTA	ethylene diamine tetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay	酵素免疫吸着測定法
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
GVB2+	gelatin veronal-buffered saline	ゼラチンベロナール緩衝生理食塩液
HHS	high hemolysis sample	高溶血試料
HMQC	high medium quality control	高中濃度 QC
HQC	high quality control	高濃度 QC
HRP	horseradish peroxidase	西洋わさびペルオキシダーゼ
IM	immunological method	免疫学的方法
ISR	incurred sample reanalysis	－
IgG	immunoglobulin G protein	免疫グロブリン G
IV	intravenous	静脈内
LHS	low hemolysis sample	低溶血試料
LMQC	low medium quality control	低中濃度 QC
LQC	low quality control	低濃度 QC
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MG	myasthenia gravis	重症筋無力症
MHS	mid hemolysis sample	中溶血試料
MRD	minimum required dilution	必要な最小希釈倍率

略語・用語	内容（英語）	内容（日本語）
MSD	Meso Scale Discovery	－
NAb	neutralizing anti-drug antibody	抗薬物中和抗体
NC	negative control	陰性対照
NHS	normal human serum	正常ヒト血清
OD	optical density	吸光度
OPD	o-phenylenediamine dihydrochloride	o-フェニレンジアミン二塩酸塩
PBS	phosphate-buffered saline	リン酸緩衝生理食塩液
PC(L, M, H)	positive control (low, medium, high)	陽性対照（低、中、高）
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
QC	quality control	品質管理
RE	relative error	相対誤差
RLU	relative light units	相対発光量
SD	standard deviation	標準偏差
S/N	signal to noise ratio	ノイズに対するシグナルの比
STAG	MSD® SulfoTag	－
SOP	standard operating procedure	標準操作手順書
TMB	tetramethylbenzidine	テトラメチルベンジジン
UHP	urea hydrogen peroxide	過酸化尿素
v/v	volume to volume	溶質容量/溶液容量

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1 背景及び概観

エクリズマブ（h5G1.1-mAb）は、マウスの抗ヒト補体成分 C5（C5）抗体（m5G1.1-mAb）から誘導されるヒト化モノクローナル抗体（mAb）である。エクリズマブは高親和性かつ選択的にヒト C5 に結合し、補体活性化過程の C5a 及び C5b への分解を阻害する。C5 での補体カスケードの遮断により、炎症反応促進性因子である C5a の放出の抑制及び細胞溶解性細孔複合体であるヒト終末補体複合体（C5b-9）の形成を阻害する。一方、微生物のオプソニン化及び免疫複合体の消失に不可欠な補体活性化の初期因子は保持される（Gerard 1994; Matis 1995; Prodinger 1999）。

製剤は 1 mL 中 10 mg のエクリズマブを含み、保存剤を含まない点滴静注用の無菌溶液で、1 回使い切り用の 30 mL 溶液入りの透明ガラスバイアルで供給される。本剤は点滴静注されるため、投与薬物量の 100%が全身循環中で生物学的に利用されると考えられる。

エクリズマブの点滴静注剤の臨床開発は [redacted] 年に開始され、多くの適応症のための臨床試験を実施している。エクリズマブは、日本国内では、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）の治療のためにソリリス®点滴静注 300mg の販売名でそれぞれ 2010 年及び 2013 年に承認され、販売されている。臨床開発期間中、エクリズマブの濃度測定並びに薬力学（PD）及び免疫反応の評価に使用した生体試料測定法は厳格な規制ガイドラインに準じており、新しい技術を利用し、品質を管理するために改良されている。難治性全身型重症筋無力症（gMG）を適応とするエクリズマブの臨床開発中に改良されたこれらの測定法について、後述の各章で論じる。

特に、最近完了した難治性 gMG 患者を対象とした ECU-MG-301 試験（第 III 相試験）では、血清中エクリズマブのトラフ濃度及びピーク濃度がこれまでのエクリズマブの臨床経験に基づいて予測した濃度より高かった。具体的には、難治性 gMG 患者を対象とした C08-001 試験（第 II 相試験）で観察された投与量で補正した濃度より 2 倍高値であった。これらの知見に関する調査結果は、ホワイトペーパー”ECU-MG PK Variability Assessment”に要約されており、主に以下に示す 3 点に注目している。

1) Bioanalytical Investigation (ECU-MG PK Variability Assessment, Section 5) : 最新の測定法 IM-1727-112 と C08-001 試験の血清中エクリズマブ濃度の測定に使用した測定法 BTM-0056 の生体試料中薬物濃度測定法の比較は限定的であったため、測定法の同等性を確認できなかった。この時点でこれまでに使用していた測定法を再現することができないため、生体試料中薬物濃度測定法の正式なクロスバリデーションを実施することができなかった。
2) Product Quality Investigation (PR-31800) and review of Chemistry, Manufacturing and Controls information (ECU-MG PK Variability Assessment, Section 6) : エクリズマブの薬物動態（PK）の測定結果にみられた差異に関して、原因となる可能性がある製剤に関連した特有の知見（製造工程の変更、試験方法の変更又は関連するバッチに起因する品質など）は確認されなかった。
3) Clinical Pharmacology and Statistical Assessment (ECU-MG PK Variability Assessment, Section 7) : 内因性及び外因性の共変量の全てを含むリストを組み入れた 2 コンパートメント母集団 PK モデルを用いた包括的な共変量解析により、難治性 gMG 患者を対象とした C08-001 試験と ECU-MG-301 試験のエクリズマブの測定結果にみられた差の大部分（最大 70%）が、これらの試験で用いた生体試料中薬物濃度測定法の違いに関連すると考えられる測定

法上の要因に起因する可能性が示された。観察された残りの差については、ランダム誤差により説明できる。

難治性 gMG 患者を対象とした C08-001 試験と ECU-MG-301 試験のエクリズマブの PK にみられた差の説明となる分析法変換係数を決定するために用いた臨床薬理及び統計学的評価の詳細を、本申請資料の M 2.7.2 に示す。

2.7.1.1.1 分析法の概観

主な PK 及び PD 評価項目は、総（遊離型+結合型）血清中エクリズマブ濃度、血清中遊離 C5 濃度及びニワトリ赤血球（cRBC）溶血%並びに抗薬物抗体（ADA）及び抗薬物中和抗体（NAb）であった。血清中遊離 C5 濃度及び cRBC 溶血%の 2 つの PD の測定値を、それぞれ標的因子との結合及びエクリズマブの薬理作用の裏付けとして評価した。

難治性 gMG を適応症とするエクリズマブの臨床開発に用い、本モジュールに記述した上述の PK 及び PD 値の測定法をに要約した。測定法のバリデーション及び C08-001 試験の検体の測定をアレクシオン社（Cheshire, CT）で実施した。C08-001 試験の検体測定に用いた測定法は、aHUS の臨床開発プログラムでも使用され、最近承認された申請資料に含めて規制当局へ提出した。これらの方法は改良された後 [redacted] 社（[redacted]）に移管され、バリデーションを実施して、ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験の検体の測定に用いられた。ECU-MG-302 試験では、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに検体が採取された被験者の部分集団を対象とした中間解析の結果を示す。

表 2.7.1.1.1-1 測定法の一覧

試験番号（生体試料測定報告書）	測定対象	評価項目	測定法	バリデーション報告書	バリデーション報告書日付[1]	セクション
C07-001 (BP-0037.00FR)	エクリズマブ	薬物動態 (PK)	BTM-0013	VP-CRP-0013-FR	[redacted]	M 2.7.1.1.1.1.2
C08-001 (BP-0048.FR)	エクリズマブ	薬物動態 (PK)	BTM-0056[2]	BTMV-0020.00FR	[redacted]	M 2.7.1.1.1.1.3
	溶血	薬力学 (PD)	BTM-0010	VP-QCP-0041-FR	[redacted]	M 2.7.1.1.1.2.2
	ADA	免疫原性	BTM-0048[3]	BTMV-0016.00FR	[redacted]	M 2.7.1.1.1.4.2
ECU-MG-301 (1727-131)[4] & ECU-MG-302 (1727-156)	エクリズマブ	薬物動態 (PK)	IM-1727-112	1727-112	[redacted]	M 2.7.1.1.1.1.4
	溶血	薬力学 (PD)	IM-1727-097	1727-097	[redacted]	M 2.7.1.1.1.2.3
	遊離 C5	薬力学 (PD)	IM-1727-114	1727-114	[redacted]	M 2.7.1.1.1.3
	ADA	免疫原性	IM-1727-118	1727-118	[redacted]	M 2.7.1.1.1.4.3
	NAb	免疫原性	IM-1727-117	1727-117	[redacted]	M 2.7.1.1.1.4.4

1 バリデーション報告書の署名日
2 全文は SOP-G-BTM-0056.01、BTM-0056 は簡易版
3 全文は SOP-LUS-BTM-0048、BTM-0048 は簡易版
4 報告書の Amendment 1（1727-131-AM1）も参照
略語：ADA = 抗薬物抗体、C5 = 補体成分 C5、NAb = 抗薬物中和抗体、PD = 薬力学、PK = 薬物動態、SOP = 標準操作手順書

2.7.1.1.1.1 血清中エクリズマブ濃度

2.7.1.1.1.1.1 薬物動態測定の概観

臨床開発を通して、ヒト血清中の総エクリズマブ濃度を、捕捉試薬としてヒト C5 を、検出用として西洋わさびペルオキシダーゼ（HRP）を標識した抗ヒト免疫グロブリン G4（IgG4）を用いた酵素免疫吸着測定法（ELISA）で測定した。この方法を基本として、3 種類の異なる測定法を順次確立した。詳細を以下の項に示す。

PNH の臨床開発では、基本的な ELISA に基づいたオリジナルの生体試料測定法 CRP-0013（後に BTM-0013 に名称変更、バリデーションの詳細を表 2.7.1.1.1.1.2-1 に示す）を用いた。CRP-0013（BTM-0013）の定量範囲は 10～320 µg/mL であり、PNH 患者を対象とした臨床試験では十分な範囲であった。しかし、aHUS 患者では比較的多くの検体で定量上限を超える濃度値が認められ、PNH 患者に比べて aHUS 患者では高用量のエクリズマブを投与したことを反映していると考えられた。C07-001 試験では、測定法 BTM-0013.06 を用いて検体を測定した。

定量範囲の広い改良型の ELISA（BTM-0056）を開発し、バリデートした。HRP 標識マウス抗ヒト IgG4（[redacted] 社製から [redacted] 社製に変更）及び基質［o-フェニレンジアミンからテトラメチルベンジジン（TMB）に変更］を変更することにより、測定法 BTM-0056 の定量範囲（9.4～600 µg/mL）が大きく広がり、aHUS 患者の検体のピーク濃度がほぼ含まれた。測定法 BTM-0056 の精度、真度、頑健性及び安定性のためのバリデーションを [redacted] 年に実施し［バリデーション報告書（BTMV-0020.00FR）に記載］、表 2.7.1.1.1.1.3-1 に要約した。BTM-0013 及び BTM-0056 いずれも aHUS の臨床開発に使用し、承認申請用の資料に記述した。アレクシオン社による gMG を対象とした C08-001 試験の検体の測定には測定法 BTM-0056.01 を使用した。

[redacted] 年に、この方法は [redacted] 社（[redacted]）に移管され、最適化され、[redacted] の測定法 IM-1727-112 としてバリデートされた（バリデーション報告書 1727-112 及び表 2.7.1.1.1.1.4-1）。[redacted] 社でのバリデーションは、生体試料分析法のバリデーションに関する適切な規制ガイダンス［FDA（*Guidance for industry: Bioanalytical Method Validation, May 2001*）及び EMA（*Guideline on Bioanalytical Method Validation, EMEA/CHEMP/EWP/192217/2009 Rev.1 Corr.2*、*adopted 21Jul 2011, effective 01Feb 2012*）を含む］に準じてデザインされた標準操作手順書（SOP）に従って実施された。3 種類の測定法を技術面で比較した詳細を表 2.7.1.1.1.1.1-1 に示す。また、各測定法を用いた試験での治験薬の投与及び検体の収集方法の詳細を表 2.7.1.1.1.1.1-2 に示す。

表 2.7.1.1.1.1.1-1　血清中エクリズマブ濃度測定に用いた ELISA 測定法

測定法	**BTM-0013.06**	**BTM-0056**	**IM-1727-112**
試験番号	C07-001	C08-001	ECU-MG-301
検体分析年	[redacted]	[redacted]	[redacted]～[redacted]
検体保管温度	−75 ± 5°C	≤−70°C	−70°C
凍結検体の解凍	37°C で解凍	37°C で解凍	37°C で解凍
アッセイプレート	Polysorp plate-Nunc	Polysorp plate-Nunc	Maxisorp, Thermo
コーティング試薬	5 µg/mL C5 × 50 µL	5 µg/mL C5 × 50 µL	5 µg/mL C5 × 50 µL
コーティング時間	37°C × 1 hour	37°C × 1 hour	37°C × 1 hour
ブロッキング	0.05% Tween 20 PBS	0.05% Tween 20 PBS	3% BSA in PBS
ブロッキング時間	37°C × 2 hours	37°C × 1 hour	37°C × 1 hour
検体希釈液	in 0.04 NHS	in 0.04 NHS	in 0.04 NHS
必要な最小希釈倍率	1:2500 in buffer	1:2500 in buffer	1:2500 in buffer
分析に用いた試料の容量	試料 50 µL	試料 50 µL	試料 50 µL
Replicate	トリプリケイト	トリプリケイト	デュプリケイト
キャリブレーション許容基準	最低 4 点を含む	最低 6 点を含む	最低 6 点を含む
キャリブレーション許容基準	CV ≤ 20%, r2>0.97	CV ≤ 25%, r2>0.98	CV ≤ 20%, RE ≤ 20%
検体のインキュベーション	37°C × 1 hour	37°C × 1 hour	37°C × 1 hour
検出試薬	anti-IgG4 HRP, 1:1000	anti-IgG4 HRP, 1:10,000	anti-IgG4 HRP, 1:10,000
ウェル中の検出試薬濃度	1.0 mg/mL	0.1 mg/mL	0.1 mg/mL
検出のためのインキュベーション時間	37°C × 1 hour	37°C × 1 hour	37°C × 1 hour
基質	OPD tablet + UHP tablet	one step TMB	one step TMB
発色時間	50 µL × 3.5 minutes	50 µL × 8 ± 4 minutes	50 µL × 7 ± 2 minutes
検出波長	490 nm	450 nm	450 nm
定量範囲	10-320 µg/mL	9.4-600 µg/mL	9.38-600 µg/mL

略語：BSA = ウシ血清アルブミン、C = 摂氏、CV = 変動係数、IgG = 免疫グロブリン G、NHS = 正常ヒト血清、OPD = o-フェニレンジアミン二塩酸塩、PBS = リン酸緩衝生理食塩液、TMB = テトラメチルベンジジン、UHP = 過酸化尿素

表 2.7.1.1.1.1.1-2　治験薬の投与及び検体の収集方法

試験番号	C07-001	C08-001	ECU-MG-301 & 302
PK 測定法	BTM-0013.06	BTM-0056	IM-1727-112
治験薬の搬入経路	保冷	保冷（2～8°C）	冷蔵輸送（2～8°C）
治験薬の保管形態	30 mL 溶液（10 mg/mL）のバイアル	30 mL 溶液（10 mg/mL）のバイアル	30 mL 溶液（10 mg/mL）のバイアル
治験薬の保管温度	2～8°C	2～8°C	2～8°C
治験薬の投与濃度	5 mg/mL 溶液	5 mg/mL 溶液	5 mg/mL 溶液
治験薬の投与経路	25～45 分かけて IV 投与	25～45 分かけて IV 投与	25～45 分かけて IV 投与
血液検体採取時間	トラフ濃度測定用検体を治験薬投与 5～90 分前に採取した。 ピーク濃度測定用検体を投与 60 分後に採取した。	トラフ濃度測定用検体を治験薬投与 5～90 分前に採取した。 ピーク濃度測定用検体を投与 60 分後に採取した。	トラフ濃度測定用検体を治験薬投与 5～90 分前に採取した。 ピーク濃度測定用検体を投与 60 分後に採取した。
血液検体採取方法	5 mL SST vacutainer tube を用いて血清採取	10 mL SST vacutainer tube を用いて血清採取	5 mL SST vacutainer tube を用いて血清採取
治験実施施設での検体の保管	冷凍	冷凍	冷凍
輸送条件	ドライアイス	ドライアイス	ドライアイス

略語：C = 摂氏、IV = 静脈内、PK = 薬物動態、SST = 血清分離管

2.7.1.1.1.1.2　測定法 BTM-0013

PK 測定法 CRP-0013（ELISA）を、ヒト血清検体中の総エクリズマブ濃度を測定するために開発した。CRP-0013 は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に適合するようにアレクシオン社の内部プロセスを変更したことに伴い、番号が BTM-0013 に変更された。この時点では､本測定法は改訂されなかった（CRP-0013 と BTM-0013 は同一の生体試料測定法である）。

測定法 CRP-0013（BTM-0013）では、Polysorp™ ELISA 用プレートを精製したヒト C5 でコートし（抗原コート）、洗浄した後、37°C で 2 時間ブロッキングした。既知量のエクリズマブを含む標準曲線用の試料及び品質管理（QC）用の試料は、エクリズマブと正常ヒト血清を混合し、ブロッキングバッファーで希釈して調製した。患者の検体はブロッキングバッファーで希釈した。抗原コートプレートをブロッキングした後、標準曲線用の試料をデュプリケイト、QC 用の試料及び患者の検体をトリプリケイトでプレートに添加し、37°C で 1 時間インキュベートした。プレートを洗浄した後、ペルオキシダーゼ標識マウス抗ヒト IgG4 抗体を各ウェルに添加した。37°C で 1 時間インキュベートし、洗浄した後、o-フェニレンジアミン二塩酸塩（OPD）及び過酸化尿素を添加して呈色させた。3～5 分間インキュベートした後、1 M 硫酸を添加し、反応を停止させた。検出は 490 nm の吸光度（OD）測定とした。検体及び標準試料の濃度を、同時に測定した標準曲線（4 係数ロジスティック曲線）を用いて、OD 値よりコンピュータソフトで算出した。各標準曲線用の試料、QC 用の試料及び患者の検体のウェルの平均値を算出して報告した。

PK 測定法 CRP-0013 は、[redacted]年に開始したエクリズマブの開発初期に使用するために開発された。CRP-0013 は、その後より広範なバリデーションが実施され、[redacted]年[redacted]月[redacted]日付で発効された。このバリデーションで、真度、精度、定量上限、定量下限、範囲、直線性、堅牢性、頑健性及び試料の安定性などの多くのパラメータを評価した。詳細をバリデーション報告書 VP CRP 0013 及び VP-CRP-0013-FR に示す（表 2.7.1.1.1.1.2-1）。

CRP-0013 は、その後 BTM-0013 に番号が変更されたが、生体試料測定法に変更はなかったため、この時点では再バリデーションを実施しなかった。BTM-0013 は[redacted]年[redacted]月[redacted]日付で発効された（BTM-0013 は、以下に示す軽微な変更を加えた測定法と区別するため、オリジナルの測定法として BTM-0013.01 とも記される）。

この測定法に 2 つの軽微な変更を加えたものが BTM-0013.05 及び BTM-0013.06 である。BTM-0013.05 では、外れ値を除く手順を変更した。BTM-0013.06 では、測定手順を変更しなかったが、解析手順の記載を改訂し、ALQ 試料の定量に関する項を設けた。

CRP-0013（BTM-0013）を用いたエクリズマブ濃度の測定は、全て Alexion Bioanalytical Development（[redacted], USA）で実施された。

表 2.7.1.1.1.1.2-1　BTM-0013（CRP-0013）の生体試料中薬物濃度測定法バリデーション

パラメータ	データ
生体試料中薬物濃度測定法バリデーション報告書	VP-CRP-0013-FR
測定対象	エクリズマブ
測定方法	ELISA
定量下限	10 µg/mL
標準曲線範囲	10～320 µg/mL
バリデーション QC 試料の濃度	240、120 及び 20 µg/mL
QC 試料の測定間の精度範囲（% CV）	9%～12%
QC 試料の測定間の真度範囲（%Recovery）	77%～106%
卓上安定性	室温で 4 時間
凍結融解安定性	3 サイクル
長期保存安定性	−80°C で 24 か月間 [1]

1　BP-0005.00FR に記載した
略語：　C = 摂氏、CV = 変動係数、ELISA = 酵素免疫吸着測定法、QC = 品質管理

2.7.1.1.1.1.3 測定法 BTM-0056

PK 測定法 BTM-0056（ELISA）を、ヒト血清検体中の総エクリズマブ濃度を測定するため、オリジナルの生体試料測定法（BTM-0013）を基本として開発した。測定法 BTM-0056 は、以下の 3 点を除き BTM-0013 と同様である：製品の入手可能性及び性能の観点から HRP 標識マウス抗ヒト IgG4 の入手先を [redacted] 社から [redacted] 社へ変更、プレートの呈色に用いる基質を OPD から TMB に変更、標準曲線範囲を 10～320 µg/mL から 9.4～1200 µg/mL に変更し、QC 用の試料を 400、200 及び 40 µg/mL とした。

測定法 BTM-0056 では、Polysorp™ ELISA プレートを精製したヒト C5 でコートし、洗浄した後、37°C で 2 時間ブロッキングした。標準曲線用の試料をデュプリケイトで、QC 用の試料又は患者の検体をトリプリケイトでプレートに添加し、37°C で 1 時間インキュベートした。標準曲線には 9.4～1200 µg/mL の 8 種のエクリズマブ濃度の試料を使用し、QC には 40、200 及び 400 µg/mL のエクリズマブを含む試料を使用した。プレートを洗浄した後、ペルオキシダーゼ標識マウス抗ヒト IgG4 抗体を各ウェルに添加し、37°C で 1 時間インキュベートした。その後洗浄し、TMB 基質を添加して 8 ± 4 分間インキュベートした後、2 N の硫酸をプレートに添加し、450 nm の OD を測定した。被験検体及び対照試料の濃度を、それぞれの検体・試料及び同時に測定した標準曲線（4 係数ロジスティック曲線）の OD 値からコンピュータソフトを用いて算出した。各標準曲線希釈系列、QC 用の試料及び患者の検体のウェルの平均値を算出して報告した。

BTM-0056 は、以下に示す軽微な変更を加えた測定法と区別するため、オリジナル測定法として BTM-0056.01 とも記される。

この測定法に 2 つの軽微な変更を加えたものが BTM-0056.02 及び BTM-0056.04 である：測定範囲を変更した（9.4～600 µg/mL から 18.75～450 µg/mL へ変更）、検出試薬である抗体の希釈倍率を下げた（1:10000 から 1:2000 へ変更）。ただし、BTM-0056.02 から BTM-0056.04 への変更は軽微であったが、BTM-0056.02 が臨床検体の測定に最後に使用されてから 1 年超経過後に BTM-0056.04 に変更されたため、本申請では異なる生体試料測定法とみなした。

BTM-0056 を用いたエクリズマブ濃度の測定は全て Alexion Bioanalytical Development（[redacted], USA）で実施された。

表 2.7.1.1.1.1.3-1　BTM-0056 の生体試料中薬物濃度測定法バリデーション

パラメータ	データ
生体試料中薬物濃度測定法バリデーション報告書	BTMV-0020.00FR
測定対象	エクリズマブ
測定方法	ELISA
定量下限	9.4 µg/mL
標準曲線範囲	1200～9.4 µg/mL
バリデーション QC 試料の濃度	1200、600、300、150、75、37.5、18.75 及び 9.4 µg/mL
QC 試料の測定間の精度範囲（% CV）	4.7%～24.8%[1]
QC 試料の測定間の真度範囲（% RE）	(−10.6%)～13.8%[2]
卓上安定性	室温で 4 時間 [3]
凍結融解安定性	3 サイクル [3]
長期保存安定性	−80°C で 24 か月間 [4]
希釈の妥当性	10 倍希釈した濃度 [5]

1　バリデーションの基準を満たさなかった 1200 µg/mL ポイントを含まず、その後採用基準なしでアンカーポイントとして利用した
2　試験間再現性評価プレートの結果を用いて算出した。バリデーション報告書に記載されていない
3　VP-CRP-0013-FR に記載した
4　BP-0005.00FR に記載した
5　BTMV-0023.00FR に記載した
略語：C = 摂氏、CV = 変動係数、ELISA = 酵素免疫吸着測定法、QC = 品質管理、RE = 相対誤差

2.7.1.1.1.1.4　　測定法 IM-1727-112

測定法 IM-1727-112 では、Maxisorp™ ELISA プレートを精製したヒト C5 でコート（抗原コート）し、洗浄した後、37°C で 1 時間ブロッキングをした。既知量のエクリズマブを含む標準曲線希釈系列及び QC 試料を、正常ヒト血清（NHS）と混和し、ブロッキング緩衝液で希釈して調製した。抗原でコートしたプレートをブロッキング後、検体をデュプリケイトでプレートに添加し、37°C で 1 時間インキュベートした。プレートを洗浄した後、ペルオキシダーゼ標識したマウス抗ヒト IgG4 抗体を各ウェルに添加した。プレートを 37°C で 1 時間インキュベートした後、洗浄した。TMB 基質を添加して 8 ± 4 分間インキュベートした後、2 N の硫酸をプレートに添加し、450 nm の OD 値を測定して検出した。被験検体及び対照試料の濃度を、それぞれの検体・試料及び同時に測定した標準曲線（4 係数ロジスティック曲線）の OD 値からコンピュータソフトを用いて算出した。各標準曲線希釈系列、QC 用の試料及び患者の検体のウェルの平均値を算出し報告した。

表 2.7.1.1.1.1.4-1　IM-1727-112 の生体試料中薬物濃度測定法バリデーション

パラメータ	データ
生体試料中薬物濃度測定法バリデーション報告書	1727-112
測定対象	エクリズマブ
測定方法	ELISA
定量下限	9.38 µg/mL
標準曲線範囲	600～9.38 µg/mL; （アンカーポイント；1200 及び 4.69 µg/mL）
バリデーション QC 試料の濃度	600、480、100、25、18.8 及び 9.38 µg/mL
QC 試料の測定間の精度範囲（% CV）	4.6%～9.8%
QC 試料の測定間の真度範囲（% RE）	(−2.4%)～10.8%
短期保存安定性	室温で 8 時間
短期保存安定性	冷蔵で 24 時間
凍結融解安定性	3 サイクル
長期保存安定性	−20°C で 94 日間
長期保存安定性	−80°C で 9 か月間（継続中）
希釈の妥当性	20 倍希釈した濃度

略語：C = 摂氏、CV = 変動係数、ELISA = 酵素免疫吸着測定法、QC = 品質管理、RE = 相対誤差

2.7.1.1.1.1.5　測定法の比較可能性

各生体試料測定法の開発及びバリデーション時点で、測定法の比較（BTM-0013 と BTM-0056 の比較、BTM-0056 と IM-1727-112 の比較）に関して、限られた試験しか実施されなかった。測定法 IM-1727-112 のバリデーションは測定法 BTM-0056 が臨床検体の測定に最後に使用されてから 1 年超経過して実施されたため、正式なクロスバリデーションを実施できなかった。測定法 SOP-LUS-BTM-0056 で臨床試験検体の測定に使用した試薬及び標準品の安定性は期限を過ぎていた。測定法をアレクシオン社から[redacted]社に移管した時の新しい材料を用いた比較では、各測定法によるヒト血清中のエクリズマブは計算上同様な結果を示すことが確認された。"ECU-MG PK Variability Assessment report"に記載されたように、これらの比較の結果は、少なくとも 2/3 の検体で差の割合が 30% 以内［EMA の適切なガイダンス（*Bioanalytical Method Validation, EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1 Corr.2, adopted 21 Jul 2011, effective 01 Feb 2012*）及び厚生労働省（医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法(リガンド結合法)のバリデーションに関するガイドライン, April 2015）の incurred sample reanalysis（ISR）の判定基準］であり、測定法間の再現性を示した。しかし、これらの測定法の比較試験は規制ガイダンスの全ての要件には従っていなかったため、測定法の同等性を確認できなかった。評価した検体数が少なく、判定基準を十分考慮した試験計画に基づいた試験ではなかった。[redacted]年に実施した測定法 BTM-0056 の条件を正確に再現できないと考えられるため、さらなる評価を実施しなかった。

2.7.1.1.1.1.6 試験の PK 測定

C07-001、C08-001、ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験の検体測定時に用いた標準試料及び品質管理試料の精度及び真度を、それぞれ、表 2.7.1.1.1.1.6-2、表 2.7.1.1.1.1.6-3 及び表 2.7.1.1.1.1.6-4 に示す。各試験の標準試料及び QC 試料は、測定法のバリデーション試験で規定した判定基準を満たした。

表 2.7.1.1.1.1.6-1　C07-001 試験（BTM-0013）の PK 標準曲線及び QC データの要約

エクリズマブ濃度						
パラメータ	**標準曲線試料**					
濃度（μg/mL）	**320**	**160**	**80**	**40**	**20**	**10**
日間精度（%CV）	19.87	22.43	13.26	6.16	3.07	11.53
日間真度（%RE）	18.69	−7.38	−0.72	2.92	−0.95	4.18
パラメータ	**品質管理試料**					
濃度（μg/mL）	**240**		**120**		**20**	
日間精度（%CV）	12.1		11.6		13.7	
日間真度（%RE）	−2.2		0.67		2.5	

略語：CV = 変動係数、RE = 相対誤差

表 2.7.1.1.1.1.6-2　C08-001 試験（BTM-0056）の PK 標準曲線及び QC データの要約

エクリズマブ濃度								
パラメータ	**標準曲線試料**							
濃度（μg/mL）	**1200**[1]	**600**	**300**	**150**	**75**	**37.5**	**18.8**	**9.4**
日間精度（%CV）	114.7	19.5	5.2	2.7	2.5	6.7	11.1	6.6
日間真度（%RE）	42.1	9.5	1.7	−1.7	2.9	−1.5	−6.8	2.1
パラメータ	**品質管理試料**							
濃度（μg/mL）	**400**			**200**			**40**	
日間精度（%CV）	9.9			9.9			10.4	
日間真度（%RE）	−9.6			−4.2			7.5	

1　アンカーポイント：採用基準を満たさなかった
略語：CV = 変動係数、RE = 相対誤差

表 2.7.1.1.1.1.6-3　ECU-MG-301 試験（IM-1727-112）の PK 標準曲線及び QC データの要約

エクリズマブ濃度									
パラメータ	**標準曲線試料**								
濃度（μg/mL）	**1200**[1]	**600**	**300**	**150**	**75.0**	**37.5**	**18.8**	**9.38**	**4.69**[1]
測定間精度（% CV）	15.0	7.1	3.5	1.9	1.8	2.6	3.7	7.5	32.5
測定間真度（% RE）	−13.3	3.5	3.7	−2.7	0.9	1.9	−1.6	2.0	−10.7
パラメータ	**品質管理試料** [2]								
濃度（μg/mL）	**480**			**100**			**25.0**		
測定間精度（% CV）	7.2			4.6			4.8		
測定間真度（% RE）	10.4			−0.2			−3.9		

1　アンカーポイント：採用基準を満たさなかった
2　生体試料測定試験報告書にはデュプリケイトで評価した QC 結果を示し、本表には資料内統一のため再計算値を示す
略語：CV = 変動係数、RE = 相対誤差

表 2.7.1.1.1.1.6-4　ECU-MG-302 試験（IM-1727-112）の PK 標準曲線及び QC データの要約（中間解析）

エクリズマブ濃度									
パラメータ	**標準曲線試料**								
濃度（μg/mL）	**1200**[1]	**600**	**300**	**150**	**75.0**	**37.5**	**18.8**	**9.38**	**4.69**[1]
測定間精度（% CV）	10.5	8.6	3.2	1.8	1.6	2.5	3.3	8.2	32.8
測定間真度（% RE）	−15.0	1.2	4.0	−2.7	0.7	2.4	−1.6	0.0	−7.7
パラメータ	**品質管理試料** [2]								
濃度（μg/mL）	**480**			**100**			**25.0**		
測定間精度（% CV）	8.9			5.3			7.1		
測定間真度（% RE）	11.2			1.7			−1.8		

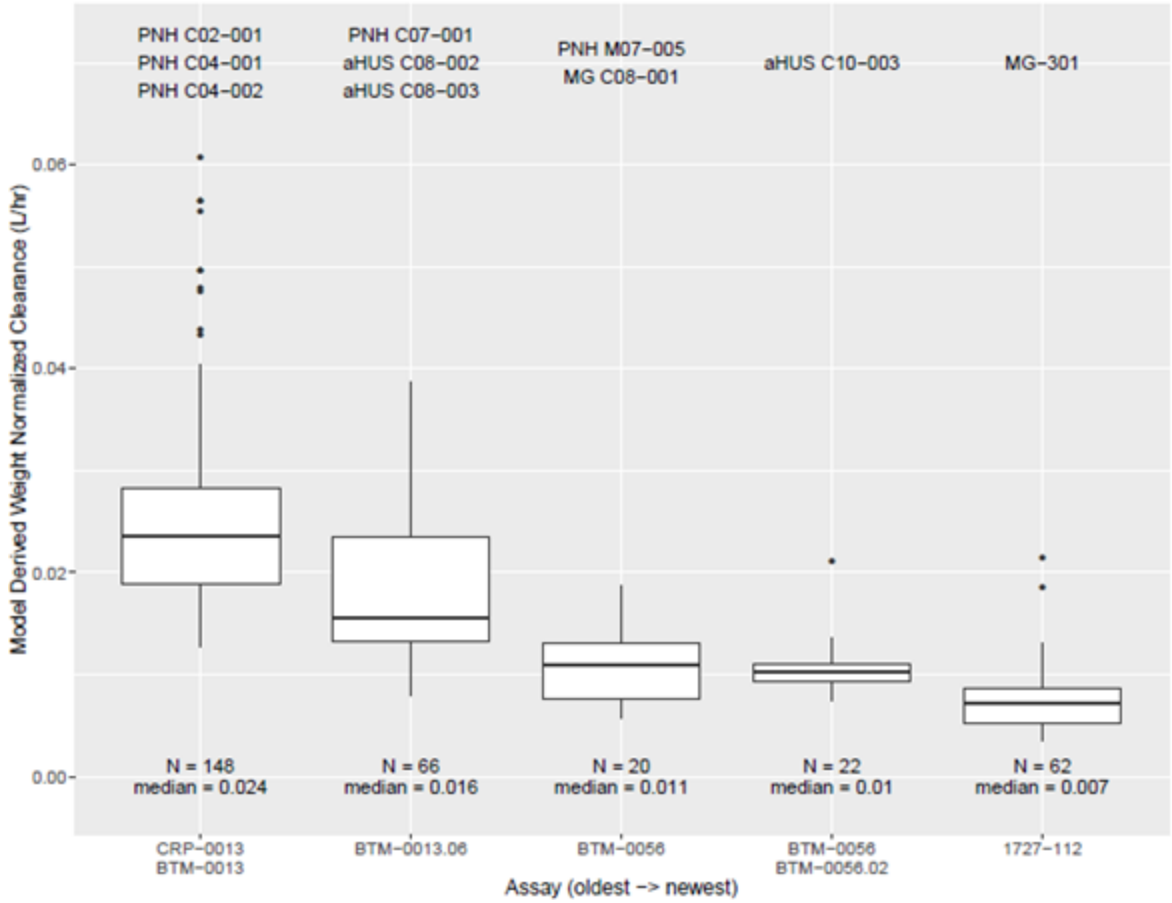
1　アンカーポイント：採用基準を満たさなかった
2　生体試料測定試験報告書にはデュプリケイトで評価した QC 結果を示し、本表には資料内統一のため再計算値を示す
略語：CV = 変動係数、RE = 相対誤差

2.7.1.1.1.1.7 IM-1727-112 試験の PK Incurred sample reanalysis

C07-001 及び C08-001 試験では Incurred sample reanalysis を実施しなかった。ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験で ISR を実施した。ISR の判定基準は、ISR 検体の 2/3 の検体でオリジナルの値との差の割合が 30%以内であることであった（FDA: *Draft Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, Sep 2013 and EMA: Bioanalytical Method Validation, EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1 Corr.2, adopted 21 Jul 2011, effective 01 Feb 2012*）。1751 の PK 用検体のうち 145 検体（8.3%）を用いて再現性を評価した。98 検体（67.6%）で差の割合が 30%未満であり、ISR の判定基準を満たした。ECU-MG-302 試験では、これまでに 320 の PK 用検体のうち 25 検体を用いて再現性を評価し、21 検体（84%）で差の割合が 30%未満であり、ISR の判定基準を満たした。

2.7.1.1.1.1.8 エクリズマブ試験間の各 PK 測定法を用いた結果の比較

各測定法による、体重で補正した個体別クリアランス（CL）の評価から、時間の経過に伴う生体試料測定法の成績に関する重要な知見が得られる。エクリズマブ臨床開発プログラム（全ての適応症を含む）で使用した各生体試料測定法による、体重で補正した個体別クリアランスの箱ひげ図を図 2.7.1.1.1.1.8-1 に示す。これらのデータは、各測定法の実施日に従って時系列で示している。本データから、明らかな CL（中央値）の経時的低下傾向が認められ、最初の測定法（CRP-0013/BTM-0013）で最も高値であり、直近の測定法（IM-1727-112）で最も低値であった。また、時間の経過に伴い CL の分布が狭くなっており、至近の測定法ほど四分位範囲が狭く、外れ値が少なく、中央値からの偏りも小さい。PK に影響する共変量が体重のみであり、患者間の体重の違いの影響を除外するために CL を体重で補正していることを考慮すると、図 2.7.1.1.1.1.8-1 より得られた上記の知見は、生体試料測定法の成績が時間の経過と共に良くなっていることを示していると考えられる。



略語：aHUS＝非典型溶血性尿毒症症候群、MG＝重症筋無力症、N＝モデルにおける患者数、PNH＝発作性夜間ヘモグロビン尿症
注：クリアランスは、体重のアロメトリー関数を組み入れたモデル［(body weight / 70 kg) ^ (clearance weight exponent)］を用いて補正している。

- CRP-0013 及び BTM-0013 は同一の測定法である。CRP-0013 は、アレクシオン社の内部プロセスの変更に伴い、番号を BTM-0013 に変更された（CRP-0013 は[redacted]年[redacted]月[redacted]日付で発効）。
- BTM-0013.06 は BTM-0013 に軽微な変更を加えたものである（BTM-0013.06 は[redacted]年[redacted]月[redacted]日付で発効）。
- BTM-0056.02 は BTM-0056(.01)に軽微な変更を加えたものである（BTM-0056(.01)は[redacted]年[redacted]月[redacted]日付、BTM-0056.02 は[redacted]年[redacted]月[redacted]日付で発効）。
- 全文は SOP-G-BTM-0056.01、BTM-0056 は簡易版
- ここでは IM-1727-112 を 1727-112 で示す。測定法 BTM-0056.02 を[redacted]社に移管し、[redacted]社で測定法 IM-1727-112 として最適化され、バリデートされた（IM-1727-112 は[redacted]年[redacted]月[redacted]日付で発効）。

出典：aHUS Meta-analysis Report no. CPR-0011.00 (not final)

図 2.7.1.1.1.1.8-1　生体試料測定法別のエクリズマブのクリアランス（臨床開発プログラム全体）

2.7.1.1.1.2 血清溶血活性

2.7.1.1.1.2.1 溶血活性測定の概観

ヒト血清検体中のエクリズマブの生物活性を測定するため、PD 測定法を開発した（CRP-0010）。この測定法では、細胞表面の C5b-9 の作用により溶血する感作 cRBC から放出されるヘモグロビンを測定する。結果を正常ヒト血清に対する検体血清の溶血%として報告する。エクリズマブはヒト血清中の C5 に高親和性で特異的に結合することにより C5a と C5b への分解を阻害し、その後の C5b-9 形成を阻止する。従って、ヒト血清による感作 cRBC の溶血の程度は、血清中のエクリズマブ量の逆関数となる。生体試料測定法（BTM）（CRP-0010、後に BTM-0010 に名称変更）を、[redacted] 年にアレクシオン社で開発し、バリデーションした（報告書：VP-QCP-0041-FR）。測定法のバリデーション項目及び概略を表 2.7.1.1.1.2.2-1 に示した。aHUS の臨床開発にはこの測定法を使用し、承認申請用の資料に記述した。C08-001 試験の検体の測定にもこの測定法を使用した。[redacted] 年に、この方法は改良された後 [redacted] 社に移管され、IM-1727-097 として再バリデートされた。バリデーション項目を報告書 1727-097 に示し、表 2.7.1.1.1.2.3-1 に要約した。ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験の検体の測定にこの測定法を使用した。

2.7.1.1.1.2.2 測定法 BTM-0010

この測定法では、正常ヒトプール血清を陽性対照（PC）とし、エチレンジアミン四酢酸［EDTA（10 mM、補体阻害剤）］を添加した正常ヒト血清を陰性対照（NC）とした。正常ヒトプール血清にエクリズマブを添加して QC 試料［高濃度 QC 試料（HQC、25.0 µg/mL）、高中濃度 QC 試料（HMQC、6.25 µg/mL）、低中濃度 QC 試料（LMQC、3.13 µg/mL）及び低濃度 QC 試料（LQC、1.56 µg/mL）］を調製した。なお、これらの濃度は 20%血清としてのウェル中の終濃度であり、非希釈血清中のエクリズマブ濃度は、それぞれ HQC が 125 µg/mL、HMQC が 31.3 µg/mL、LMQC が 15.65 µg/mL 及び LQC が 7.8 µg/mL に相当する。エクリズマブ濃度の上昇に伴い C5 が阻害され、溶血の程度が減少する。被験検体の測定では、各検体固有のバックグラウンド吸光度を差し引くため、被験検体に EDTA を添加した対照検体も測定した。対照検体及び被験検体を、ゼラチンベロナール緩衝生理食塩液（GVB2+）で希釈し、20%［溶質容量／溶液容量（v/v）］血清としての濃度に調製した。対照検体及び被験検体を V 底 96 ウェルプレートにトリプリケイトで添加した。遠心により全血から cRBC を分離し、GVB2+ 緩衝液に懸濁した後、抗 cRBC ポリクローナル抗体を添加して感作した。細胞を洗浄し、GVB2+ 緩衝液に再懸濁した後、各ウェルに添加した。37°C で 30 分間インキュベートした後、プレートを 4°C の条件下で遠心して、上清を平底 96 ウェルプレートに移した。溶血した細胞から放出されたヘモグロビンを 415 nm の OD として測定した。対照検体及び被験検体の溶血を陽性対照で標準化し、以下の計算式に従い溶血%として報告した。100%を超えた場合、100%溶血として報告した。

計算式：$[\{OD_{sample} - OD_{sample\ EDTA\ control}\} \div \{OD_{PC} - OD_{NC(negative\ control)}\}] \times 100 =$ 溶血%

表 2.7.1.1.1.2.2-1　BTM-0010 の生体試料測定法バリデーション

パラメータ	データ
生体試料測定法バリデーション報告書	VP-QCP-0041-FR
測定対象	補体系の溶血活性
測定方法	溶血した赤血球から放出されたヘモグロビンを分光光度計で測定
測定タイプ	半定量（semi-quantitative assay）
報告	溶血%
標準化	正常ヒト血清対照
QC 試料	エクリズマブを正常ヒト血清に添加
QC 試料の濃度（µg/mL）	100、50、25、12.5、6.25、3.13 及び 1.56（エクリズマブ濃度）[1]
QC 試料の測定間の精度範囲（SD）	1.2～4.6
卓上安定性	24 時間
4°C での安定性	48 時間 [2]
凍結融解安定性	3 サイクル

1　検体の解析はこれらの QC 濃度のサブセットを利用した
2　BP-0023.00FR に記載した
略語：C = 摂氏、QC = 品質管理、SD = 標準偏差

2.7.1.1.1.2.3　　測定法 IM-1727-097

測定法 IM-1727-097 は以下に記載した改良点を除いて測定法 BTM-0010 と類似している。QC 試料の濃度［低溶血試料（LHS、250 µg/mL）、中溶血試料（MHS、25.0 µg/mL）及び高溶血試料（HHS、プールした NHS）］を変更した。遠心した検体を、96 ウェル自動液体移動装置を用いて移動した。溶血の結果を 100%溶血に限定しなかった。

表 2.7.1.1.1.2.3-1　IM-1727-097 の生体試料測定法バリデーション

パラメータ	データ
生体試料測定法バリデーション報告書	1727-097
測定対象	補体系の溶血活性
測定方法	溶血した赤血球から放出されたヘモグロビンを分光光度計で測定
測定タイプ	半定量（semi-quantitative assay）
報告	溶血%
標準化	正常ヒト血清対照
QC 試料	エクリズマブを正常ヒト血清に添加
QC 試料の濃度（µg/mL）	LHS（250）、MHS（25.0）、及び HHS（プールした NHS）
QC 試料の測定間の精度範囲（SD）	0.23～15.8
卓上安定性	8 時間
4°C での安定性	24 時間
凍結融解安定性	3 サイクル
長期保存安定性	−80°C で 9 か月間（継続中）

略語：C = 摂氏、HHS = 高溶血試料、LHS = 低溶血試料、MHS = 中溶血試料、NHS = 正常ヒト血清、QC = 品質管理、SD = 標準偏差

2.7.1.1.1.2.4　試験の溶血測定

C08-001、ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験の検体測定時に用いた QC 試料の精度を、それぞれ表 2.7.1.1.1.2.4-1、表 2.7.1.1.1.2.4-2 及び表 2.7.1.1.1.2.4-3 に要約した。品質管理試料は測定法のバリデーション試験で規定した判定基準内にあった。

表 2.7.1.1.1.2.4-1　C08-001 試験（BTM-0010）の QC データの要約

パラメータ	品質管理試料 [1]			
濃度（エクリズマブ）	**LQC (1.56 µg/mL)**	**LMQC (3.13 µg/mL)**	**HMQC (6.25 µg/mL)**	**HQC (25 µg/mL)**
平均溶血%	96.3	92.3	0.5	0.1
SD	3.3	5.5	0.8	0.3

1　20%血清としてのウェル中の終濃度を示す。非希釈血清中のエクリズマブ濃度換算値：HQC (125 µg/mL)、HMQC (31.3 µg/mL)、LMQC (15.65 µg/mL)及び LQC (7.8 µg/mL).

略語：HMQC = 高中濃度 QC、HQC = 高濃度 QC、LMQC = 低中濃度 QC、LQC = 低濃度 QC、QC = 品質管理、SD = 標準偏差

表 2.7.1.1.1.2.4-2　ECU-MG-301 試験（IM-1727-097）の QC データの要約

パラメータ	品質管理試料		
濃度（エクリズマブ）	**HHS (0)**	**MHS (25.0 µg/mL)**	**LHS (250 µg/mL)**
平均溶血%	100.9	33.8	0.3
SD	6.0	22.2	1.0

略語：HHS = 高溶血試料、LHS = 低溶血試料、MHS = 中溶血試料、QC = 品質管理、SD = 標準偏差

表 2.7.1.1.1.2.4-3　ECU-MG-302 試験（IM-1727-097）の QC データの要約（中間解析）

パラメータ	品質管理試料		
濃度（エクリズマブ）	**HHS (0)**	**MHS (25.0 µg/mL)**	**LHS (250 µg/mL)**
平均溶血%	100	56.3	0.2
SD	3.8	25.6	0.3

略語：HHS = 高溶血試料、LHS = 低溶血試料、MHS = 中溶血試料、QC = 品質管理、SD = 標準偏差

2.7.1.1.1.3　血清中遊離 C5 測定

血清検体中の遊離（非結合）C5 濃度を、化学発光で検出する ELISA で測定した。エクリズマブを捕捉試薬として使用した。また、Meso Scale Discovery (MSD) Sulfo-TAG を結合させた非競合抗ヒト C5 抗体（N19/8）を検出のために用いた。ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験でのみ遊離 C5 を測定した。測定法（IM-1727-114）を [redacted] 年に [redacted] 社（[redacted]）でバリデートし（報告書：1727-114）、表 2.7.1.1.1.3.1-1 に要約した。

2.7.1.1.1.3.1　測定法 IM-1727-114

エクリズマブを MSD High –Bind 測定用プレートに 1 時間コートした。コートした後プレートを洗浄し、リン酸緩衝生理食塩液（PBS）に溶解した 3%ウシ血清アルブミン（BSA）でブロッキングをして、再度洗浄した。標準曲線用試料及び品質管理試料を、C5 枯渇正常ヒト血清に精製ヒト C5 タンパク質を添加して調製した。標準曲線用試料、品質管理試料及び被験検体を測定用緩衝液で 2 倍以上（MRD）に希釈し、測定用プレートに添加した。定量範囲を超える濃度の検体については､C5 枯渇血清で 20 倍に事前に希釈して測定した｡プレートを 15 分間インキュベートし、洗浄した後、検出用試薬として Sulfo-TAG を結合させた抗 C5 抗体（N19/8）を添加した。さらにインキュベートし、洗浄した後、2 倍濃度の測定用緩衝液 T を添加してプレートを測定した。標準曲線用は非線形回帰による 1/y の重みつけの 5 係数ロジスティック曲線に適合した。品質管理試料及び被験検体を標準曲線から読み取った。

表 2.7.1.1.1.3.1-1　IM-1727-114 の生体試料測定法バリデーション

パラメータ	データ
生体試料測定法バリデーション報告書	1727-114 & 1727-114-AM1
測定対象	遊離 C5
測定方法	ELISA
校正用マトリックス	C5 枯渇血清
定量下限	0.0274 µg/mL
標準曲線範囲（µg/mL）	20.0～0.0274
QC 試料の濃度（µg/mL）	20.0、15.0、0.200、0.0600 及び 0.0274
QC 試料の測定間の精度範囲（% CV）	1.9%～17.2%
QC 試料の測定間の真度範囲（% RE）	(−16.3%)～1.5%
短期保存安定性	室温で 8 時間
短期保存安定性	冷蔵で 27 時間
凍結融解安定性	3 サイクル
長期保存安定性	−20°C で 29 日間
長期保存安定性	−80°C で 9 か月間（継続中）
希釈の妥当性	20 倍希釈した濃度

略語：C = 摂氏、CV = 変動係数、ELISA = 酵素免疫吸着測定法、QC = 品質管理、RE = 相対誤差

2.7.1.1.1.3.2　試験の遊離 C5 測定

ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験の検体測定時に用いた標準試料及び品質管理試料の精度及び真度を、それぞれ表 2.7.1.1.1.3.2-1 及び表 2.7.1.1.1.3.2-2 に要約した。各試験の標準試料及び品質管理試料は、測定法のバリデーション試験で規定した判定基準を満たした。

表 2.7.1.1.1.3.2-1　ECU-MG-301 試験（IM-1727-114）の遊離 C5 標準曲線及び QC データの要約

遊離 C5 濃度								
パラメータ	**標準曲線試料**							
濃度（µg/mL）	**0.00914**[1]	**0.0274**	**0.0823**	**0.247**	**0.741**	**2.22**	**6.67**	**20.0**
QC 試料の測定間精度（% CV）	12.8	6.2	6.2	4.9	3.2	3.0	2.9	3.1
QC 試料の測定間真度（% RE）	−0.9	1.1	0.6	−0.8	−1.6	2.3	−0.7	0.5
パラメータ	**品質管理試料**							
濃度（µg/mL）	**0.0600**			**0.200**			**15.0**	
QC 試料の測定間精度（% CV）	6.0			5.4			7.3	
QC 試料の測定間真度（% RE）	7.5			5.5			−8.2	

1　アンカーポイント：採用基準を満たさなかった
略語：CV = 変動係数、QC = 品質管理、RE = 相対誤差

表 2.7.1.1.1.3.2-2　ECU-MG-302 試験（IM-1727-114）の遊離 C5 標準曲線及び QC データの要約（中間解析）

遊離 C5 濃度								
パラメータ	**標準曲線試料**							
濃度（μg/mL）	**0.00914**[1]	**0.0274**	**0.0823**	**0.247**	**0.741**	**2.22**	**6.67**	**20.0**
QC 試料の測定間精度（% CV）	7.2	4.7	6.2	4.0	3.9	3.0	2.9	4.1
QC 試料の測定間真度（% RE）	9.4	−2.9	−5.2	−1.6	0.1	2.7	−1.5	1.0
パラメータ	**品質管理試料**							
濃度（μg/mL）	**0.0600**			**0.200**			**15.0**	
QC 試料の測定間精度（% CV）	5.1			4.4			5.0	
QC 試料の測定間真度（% RE）	−5.2			−0.6			−5.7	

1　アンカーポイント：採用基準を満たさなかった
略語：C5 = 補体成分 C5、CV = 変動係数、QC = 品質管理、RE = 相対誤差

2.7.1.1.1.4　免疫原性の評価（血清）

2.7.1.1.1.4.1　免疫原性評価の概観

エクリズマブに対する抗薬物抗体（ADA）は、電気化学発光を検出する液相ブリッジング法を用いて測定された。この方法では、2 種類のエクリズマブ試薬［捕捉用のビオチン標識エクリズマブ（Ec-Bio）及び検出用の MSD Sulfo-TAG 標識エクリズマブ（Ec-STAG)］を用いた。この方法（BTM-0048）では、エクリズマブに対する ADA が陽性又は陰性かを評価するため、偽陽性率が 5%となるようにデザインされたスクリーニング分析及び偽陽性率が 1%となるようにデザインされた確認ステップの段階的アプローチを用いた。ADA 分析法は、生体試料測定法のバリデーション（BTMV）報告書（BTMV-16.00FR）に記載したとおり、[redacted]年にアレクシオン社（Cheshire、CT）により開発され、バリデートされた。バリデーションのパラメータを表 2.7.1.1.1.4.2-1 に示す。BTM-0048 を aHUS の臨床開発に用い、本承認申請関連資料に記述した。この分析法は、アレクシオン社（Cheshire、CT）で、C08-001 試験の検体を分析するために用いられた。測定方法は、[redacted]年にマイナーな点を改良した後[redacted]社（[redacted]）に移管され、バリデーション報告書 1727-118 に記載した測定法 IM-1727-118 としてバリデートされた（表 2.7.1.1.1.4.3-1）。この方法は、ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験に使用された。

抗薬物抗体が陽性と判定された検体では、エクリズマブに対する中和活性も測定した。中和抗体分析の原理はエクリズマブの C5 への結合の競合である。すなわち、ビオチンで標識したエクリズマブを測定用のプレートにコートし、洗浄した後、被験検体及び MSD Sulfo-TAG で標識した C5（C5-STAG）を測定用プレートに添加した。被験検体中に NAb が存在する場合、エクリズマブへの C5-STAG の結合を競合的に阻止し、シグナルを減少させる。被験検体の抗薬物中和抗体の有無を判定するため、シグナル阻害を偽陽性率 5%と規定したカットポイントと比較した。NAb 測定法は最初アレクシオン社（Cheshire, CT）で開発され、バリデート（BTM-0047）された。BTM-0047 を aHUS の臨床開発に用い、本承認申請関連資料に記述した。C08-001 試験では ADA が陽性の検体はなく、NAb を評価しなかった。BTM-0047 は、[redacted]年に改良後[redacted]社（[redacted]）に移管され、バリデーション報告書 1727-117 に記載した測定法 IM-1727-117 としてバリデートされた（表 2.7.1.1.1.4.4-1）。この方法は、ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験の ADA 陽性検体の NAb を測定するために使用された。

2.7.1.1.1.4.2 測定法 BTM-0048

測定法 BTM-0048 では､全長のエクリズマブを標識してブリッジングステップで使用しており、エクリズマブのどの領域に対する抗体の反応でも検出できる。エクリズマブを電気的な刺激により発光する Ec-STAG、また、別のエクリズマブはビオチンで標識した（Ec-Bio）。Ec-STAG 及び Ec-Bio は 1:1 の比で最適な免疫化学反応を保持する。抗エクリズマブ抗体と結合したブリッジング複合体を形成させるため、標準試料及び被験検体を、等モル濃度のビオチン及びルテニウム（MSD® SulfoTag）で標識したエクリズマブ（それぞれ 0.5 µg/mL）と室温で 18 時間インキュベートした。次に、ビオチン－薬剤－測定対象物質－ルテニウム－薬剤複合体を捕捉するため、ストレプトアビジンをコートした MSD プレートに複合体を添加し、室温で 3 時間インキュベートした。Ec-Bio－ADA－Ec-STAG 複合体の電気化学発光シグナルを、Meso Scale Discovery® Sector Imager 2400 を用いて検出した。測定ごとに、陰性対象の血清を用いてシグナルを補正した。スクリーニング分析のカットオフ上にノイズシグナルがみられる全ての被験検体を、機械的に確認分析の対象とした。確認分析では、1）陽性シグナルが薬剤に特異的か否かを決定するために、非標識エクリズマブを阻害剤として測定系に添加した。2）エクリズマブ投与開始後に ADA が陽性の全ての検体では、非特異的なマトリックス干渉（投与前から反応物質の存在など）の可能性を除外するため、同じ被験者の投与前の血清検体と比較した。

表 2.7.1.1.1.4.2-1 BTM-0048 の生体試料測定法バリデーション

パラメータ	結果	
生体試料測定法バリデーション報告書	BTMV-0016.00FR	
測定方法	液相 ECL ブリッジング法	
測定対象	抗エクリズマブ抗体	
マトリックス	血清	
陽性対照	モノクローナル抗エクリズマブ抗体 E11	
感度	2 ng/mL	
QC 試料の測定間再現性 [1]	**対照濃度（ng/mL）**	**精度範囲（%CV; S/N）**
	25 (PCH)	4.8～8.6
	10 (PCM)	7.6～9.9
	5 (PCL)	8.2～11.4
短期保存安定性	室温で 24 時間	
短期保存安定性	2°C～8°C で 3 日間	
凍結融解安定性	3 サイクル	
薬剤耐性	10 ng/mL の PC でエクリズマブ 5 µg/mL	
フック効果	>1,000 ng/mL PC	

1 検体測定のために、追加で 400、100、2 及び 1 ng/mL の QC 試料を測定した
略語：C = 摂氏、CV = 変動係数、ECL = 電気化学発光、PCH = 陽性対照高、PCL = 陽性対照低、PCM = 陽性対照中、QC = 品質管理、S/N = ノイズに対するシグナルの比

2.7.1.1.1.4.3 測定法 IM-1727-118

抗薬物抗体測定法 IM-1727-118 は以下の記述を除いて測定法 BTM-0048 と類似している。非希釈のヒトプール血清に抗エクリズマブ抗体 E11 を添加して、対照試料を調製した。投与前の患者血清を投与後の検体との比較のために使用せず、正常ヒトプール血清を陰性対照として使用した。対照試料及び被験検体を希釈してマトリックスの終濃度を 1%（ウェル中、v/v）に低下させた。

表 2.7.1.1.1.4.3-1 IM-1727-118 の生体試料測定法バリデーション

パラメータ	**結果**	
生体試料測定法バリデーション報告書	1727-118	
測定方法	液相 ECL ブリッジング法（酸解離）	
測定対象	抗エクリズマブ抗体	
マトリックス	血清	
陽性対照	モノクローナル抗エクリズマブ抗体 E11	
感度	6.26 ng/mL	
QC 試料の測定間再現性	**対照濃度（ng/mL）**	**精度範囲（%CV; S/N）**
	10,000 (PCH)	25.7
	50 (PCL)	31.2
	0 ng/mL (NC)	42.8 (SD, RLU)
短期保存安定性	室温で 13 時間	
凍結融解安定性	5 サイクル	
薬剤耐性	● 50 ng/mL の PC で 9.99 µg/mL ● 250 ng/mL の PC で 200 µg/mL ● 500 ng/mL の PC で 286 µg/mL	
フック効果	>40,000 ng/mL PC	

略語： CV = 変動係数、ECL = 電気化学発光、NC = 陰性対照、PCH = 陽性対照高、PCL = 陽性対照低、RLU = 相対発光量、SD = 標準偏差、S/N = ノイズに対するシグナルの比

2.7.1.1.1.4.4 測定法 IM-1727-117

MSD Streptavidin プレートを PBS に溶解した 3% BSA でブロッキングし、洗浄後ビオチンで標識したエクリズマブ（1 µg/mL）を添加した。プレートを室温で 1 時間インキュベートした後洗浄した。対照試料を、非希釈の正常ヒトプール血清に抗エクリズマブ抗体 E11 を添加して調製した。対照試料及び被験検体を 2 倍（MRD）希釈して測定用プレートに添加した後、室温で 1 時間インキュベートした。プレートを再度洗浄した後、MSD Sulfo-TAG で標識したヒト C5（500 ng/mL）をプレートに添加して室温で 1 時間インキュベートし、その後洗浄した。検出用緩衝液 T を添加してプレートを測定した。阻害率を計算式 $\{100 \times (\text{Test Sample}_{RLU} \div NC_{RLU})\}$ で算出した。各測定用のカットポイントを、カットポイント係数（0.827）を用いて算出した。阻害率がカットポイント未満の検体を NAb 陰性とし、阻害率がカットポイント以上の検体を NAb 陽性とした。

表 2.7.1.1.1.4.4-1　IM-1727-117 の生体試料測定法バリデーション

パラメータ	結果	
生体試料測定法バリデーション報告書	1727-117	
測定方法	液相 ECL ブリッジング法	
測定対象	抗エクリズマブ中和抗体	
マトリックス	血清	
陽性対照	モノクローナル抗エクリズマブ抗体 E11	
感度	592 ng/mL	
QC 試料の測定間再現性	**対照濃度（ng/mL）**	**精度範囲（%CV;RLU）**
	40 (PCH)	12.9
	10 (PCM)	12.4
	1 (PCL)	13.3
	0 (NC)	14.1
安定性	1727-118 バリデーション参照	
薬剤耐性	● PCL で 44.1 µg/mL ● PCH で>600 µg/mL	

略語：CV = 変動係数、ECL = 電気化学発光、NC = 陰性対照、PCH = 陽性対照高、PCL = 陽性対照低、PCM = 陽性対照中、QC = 品質管理、RLU = 相対発光量

2.7.1.1.1.4.5　試験の ADA 分析

C08-001 試験では、ADA 発現確認のために 78 検体をスクリーニングし、7 検体が陽性の可能性ありと判定された。全ての検体が ADA 陰性であることが確認され、スクリーニング分析の偽陽性率が 9.0%と算出された。この知見により、カットポイントが適切かつ保守的に設定されたことが立証される。

ECU-MG-301 試験では、ADA 発現確認のために 481 検体をスクリーニングし、259 検体が陽性の可能性ありと判定された。これらの検体のうち 4 検体が陽性であることが確認され、正常で健康な個々のヒト血清で決定したバリデーションカットオフ係数 1.23 を用いると偽陽性率が 53%であることが示された。患者集団の投与前検体を用いて試験内のカットポイント係数をレトロスペクティブに算出した結果、3.8 であった。最初のスクリーニングの結果にこのカットポイント係数を適用した結果、41 検体で陽性の可能性があり、偽陽性率は 7.7%であった。この知見は、患者集団の反応性が異なること、バリデーションカットポイントは非常に保守的であるが分析法として有効であることを示す。NAb 分析のための試験内カットポイントは確立されていなかったが、正常で健康な個々のヒト血清を用いて確立したバリデーションカットポイントは患者集団と比較して非常に保守的であり、予想される偽陽性率より高く算出している可能性がある。

ECU-MG-302 試験では、105 検体を ADA 発現確認のためにスクリーニングし、1 検体が陽性の可能性ありと判定されたが、陰性であることが確認された（偽陽性率 1.0%）

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当無し。

生物学的利用率又は生物学的同等性を評価する試験を実施しなかった。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当無し。

生物学的利用率又は生物学的同等性を評価する試験を実施しなかった。

2.7.1.4 付録

該当無し。

2.7.1.5 参考文献

Gerard C, Gerard NP. C5A anaphylatoxin and its seven transmembrane-segment receptor. Annu Rev Immunol. 1994;12:775-808.

Matis LA, Rollins SA. Complement-specific antibodies: Designing Novel Anti-inflammatories. Nat Med. 1995;1(8):839-842.

Prodinger WM, Wurzner R, Erdei A, Dierich MP. Complement. In: Paul WE, ed. Fundamental Immunology. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippencott-Raven; 1999:967-995.

エクリズマブ
ソリリス点滴静注 300mg

第 2 部 CTD の概要
2.7 臨床概要
2.7.2 臨床薬理の概要

アレクシオンファーマ合同会社

目次

頁
略語一覧表 7
2.7.2 臨床薬理試験 10
2.7.2.1 背景及び概観 10
2.7.2.1.1 エクリズマブの臨床薬理学概観 10
2.7.2.1.2 難治性 gMG 患者での臨床薬理評価 11
2.7.2.1.3 臨床薬理試験 12
2.7.2.1.4 重要な PK 評価項目及び PD 評価項目 12
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 14
2.7.2.2.1 ECU-MG-301 試験 14
2.7.2.2.1.1 目的 14
2.7.2.2.1.2 ECU-MG-301 試験の投与量の設定根拠 14
2.7.2.2.1.2.1 900/1200 mg 用法・用量の aHUS 患者での実績 14
2.7.2.2.1.2.2 900/1200 mg 用法・用量の aHUS 患者での安全性プロファイル 14
2.7.2.2.1.3 試験デザイン及びデータ解析 15
2.7.2.2.1.4 結果 16
2.7.2.2.1.4.1 エクリズマブ濃度、遊離 C5 濃度及び溶血活性 16
2.7.2.2.1.4.2 抗アセチルコリン受容体抗体 19
2.7.2.2.2 ECU-MG-302 試験 19
2.7.2.2.3 C08-001 試験 20
2.7.2.2.3.1 目的 20
2.7.2.2.3.2 C08-001 試験の投与量の設定根拠 20
2.7.2.2.3.3 試験デザイン及びデータ解析 20
2.7.2.2.3.4 結果 21
2.7.2.2.3.4.1 エクリズマブ濃度及び溶血活性データ 21
2.7.2.2.3.4.2 C08-001 試験データを用いたモデリング 23
2.7.2.2.3.4.2.1 母集団 PK 解析 23
2.7.2.2.3.4.2.2 変動要因及び共変量探索 24
2.7.2.2.3.4.2.3 母集団 PK モデルに基づくエクリズマブの posthoc 曝露パラメータ 25
2.7.2.2.3.4.2.4 抗 AChR 抗体とエクリズマブ曝露量の関係 26
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 27
2.7.2.3.1 計画の概観 27
2.7.2.3.2 データ 27
2.7.2.3.2.1 母集団 PK モデリングのためのデータ 28
2.7.2.3.2.2 遊離 C5 及び溶血活性のモデリングのためのデータ 28
2.7.2.3.2.3 有効性に関する探索的な曝露量－反応解析データ 29
2.7.2.3.2.4 安全性に関する探索的な曝露量－反応解析データ 29
2.7.2.3.3 母集団 PK 解析 30
2.7.2.3.3.1 探索的解析：濃度－時間プロファイル 30

2.7.2.3.3.2 母集団 PK モデリングの方法及び結果 32
2.7.2.3.3.2.1 目的 32
2.7.2.3.3.2.2 方法 32
2.7.2.3.3.2.3 結果 34
2.7.2.3.3.3 母集団 PK モデルの診断、性能及び頑健性 35
2.7.2.3.3.4 結論 37
2.7.2.3.3.5 併合データ（C08-001 及び ECU-MG-301 試験）のモデリングにより予測した ECU-MG-301 試験の PK パラメータの要約 37
2.7.2.3.3.6 併合データ（C08-001 及び ECU-MG-301 試験）のモデリングにより予測した C08-001 試験の PK パラメータの要約 38
2.7.2.3.4 遊離 C5 及び溶血活性の母集団 PK／PD モデリング 38
2.7.2.3.4.1 基本モデル 39
2.7.2.3.4.2 遊離 C5 39
2.7.2.3.4.2.1 最終遊離 C5 モデル 39
2.7.2.3.4.2.2 診断、性能及び頑健性 40
2.7.2.3.4.3 溶血活性 42
2.7.2.3.4.3.1 最終溶血活性モデル 42
2.7.2.3.4.3.2 分析法換算係数の適用 42
2.7.2.3.4.3.3 診断、性能及び頑健性 43
2.7.2.3.4.4 要約 44
2.7.2.3.5 有効性評価項目の探索的解析 44
2.7.2.3.5.1 MG-ADL、QMG 及び MGC 44
2.7.2.3.5.2 臨床的悪化 45
2.7.2.3.6 安全性評価項目の探索的な曝露量－反応解析 46
2.7.2.3.7 PK／PD 及び曝露量－反応関係のシミュレーション 50
2.7.2.3.7.1 シミュレーションの方法及び計画 50
2.7.2.3.7.2 PD の閾値及び目標血清中エクリズマブ濃度の決定 50
2.7.2.3.7.3 2 種類の用法・用量の評価 52
2.7.2.3.8 PK、曝露量－反応関係及び用法・用量の妥当性の要約 54
2.7.2.4 特別な試験 55
2.7.2.4.1 分析法換算係数 55
2.7.2.4.1.1 母集団 PK モデルでの評価 55
2.7.2.4.1.1.1 ブートストラップ法による分析法換算係数適用後の差の評価 59
2.7.2.4.1.2 cRBC 溶血活性とエクリズマブ濃度の関係 61
2.7.2.4.1.3 分析法及び治験薬のロットの調査 62
2.7.2.4.1.4 臨床上の影響及び結論 62
2.7.2.4.2 アジア人患者の PK／PD 解析（人種別） 63
2.7.2.4.3 抗薬物抗体 66
2.7.2.5 考察 69
2.7.2.6 結論 71
2.7.2.7 付録 72

表一覧

頁
表 2.7.2.1.3-1　エクリズマブの難治性 gMG 患者対象試験 12
表 2.7.2.2.1.3-1　ECU-MG-301 試験の用法・用量、並びに PK、PD 及び有効性に関する曝露量－反応解析の評価スケジュール 15
表 2.7.2.2.1.4.1-1　エクリズマブ群（62 例）の来院／評価時期別の血清中エクリズマブ濃度の要約（ECU-MG-301 試験） 17
表 2.7.2.2.3.3-1　C08-001 試験の用法・用量、並びに PK 及び PD の解析に関する検体採取スケジュール 21
表 2.7.2.2.3.4.2.2-1　エクリズマブの母集団 PK 解析（C08-001 試験） 25
表 2.7.2.2.3.4.2.3-1　エクリズマブの posthoc PK パラメータの記述統計量（C08-001 試験） 26
表 2.7.2.3.2-1　PK／PD 解析のデータセット 28
表 2.7.2.3.2.1-1　母集団 PK データセットの要約 28
表 2.7.2.3.2.1-2　PK 解析から除外された患者及びデータの要約 28
表 2.7.2.3.2.2-1　溶血活性及び遊離 C5 のデータセットの要約 29
表 2.7.2.3.2.3-1　MG-ADL、QMG 及び MGC のデータセットの要約 29
表 2.7.2.3.3.1-1　難治性 gMG 患者にエクリズマブを投与したときの投与量で補正したトラフ濃度及びピーク濃度の要約及び試験間比較（C08-001 及び ECU-MG-301 試験） 32
表 2.7.2.3.3.2.2-1　母集団 PK 解析で評価した共変量 33
表 2.7.2.3.3.2.3-1　最終母集団 PK モデルのパラメータ推定値 35
表 2.7.2.3.3.5-1　ECU-MG-301 試験の最終母集団 PK モデルでの個体別ベイズ推定値の要約 38
表 2.7.2.3.3.6-1　C08-001 試験の最終母集団 PK モデルでの個体別ベイズ推定値の要約 38
表 2.7.2.3.4.2.1-1　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 39
表 2.7.2.3.4.2.2-1　最終遊離 C5 モデルのブートストラップ法による評価 41
表 2.7.2.3.4.3.1-1　C08-001 及び ECU-MG-301 試験の併合データに適用した最終溶血活性モデルのパラメータ推定値 42
表 2.7.2.3.4.3.3-1　最終溶血活性モデルのブートストラップ法による評価 44
表 2.7.2.3.5.2-1　臨床的悪化の発現例数（ECU-MG-301 試験） 46
表 2.7.2.3.6-1　注目すべき TEAE 47
表 2.7.2.3.6-2　対象集団の 5%超に発現した TEAE 49
表 2.7.2.3.7.1-1　PK／PD 及び曝露量－反応関係のシミュレーションの概要 50
表 2.7.2.4.1.1-1　C08-001 試験データにおいて分析法換算係数がエクリズマブ濃度実測値に及ぼす影響 56
表 2.7.2.4.1.1-2　難治性 gMG 患者を対象とした試験の PK パラメータ（C08-001 及び ECU-MG-301 試験）：共変量の体重及び非線形の分析法換算係数を組み入れた 2 コンパートメントの母集団 PK モデルを用いた推定値 56
表 2.7.2.4.1.1.1-1　PK パラメータ（C08-001 及び ECU-MG-301 試験）：あてはめ及びブートストラップ法（最終モデル） 60
表 2.7.2.4.2-1　解析対象集団の人種の要約（C08-001 及び ECU-MG-301 試験） 64
表 2.7.2.4.2-2　アジア人患者の PK パラメータ（人種別） 65

表 2.7.2.4.3-1　抗薬物抗体陽性の結果（ECU-MG-301 試験） 67

図一覧

頁

図 2.7.2.2.1.4.1-1　エクリズマブ濃度の推移（ECU-MG-301 試験）.....16
図 2.7.2.2.1.4.1-2　トラフ検体及びピーク検体での遊離 C5 濃度の推移（ECU-MG-301 試験）.....18
図 2.7.2.2.1.4.1-3　トラフ検体及びピーク検体での溶血活性の推移（ECU-MG-301 試験）.....19
図 2.7.2.2.3.4.1-1　トラフ検体及びピーク検体でのエクリズマブ濃度の推移（C08-001 試験）.....22
図 2.7.2.2.3.4.1-2　トラフ検体及びピーク検体での溶血活性の推移（C08-001 試験）.....23
図 2.7.2.2.3.4.2.1-1　エクリズマブの母集団 PK モデリングにおける構造モデルの構築：goodness-of-fit（C08-001 試験）.....24
図 2.7.2.3.3.1-1　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（C08-001 及び ECU-MG-301 試験）.....31
図 2.7.2.3.3.3-1　最終 PK モデルの試験別の goodness-of-fit プロット.....36
図 2.7.2.3.3.3-2　最終 PK モデルの試験別及び投与期別 VPC.....37
図 2.7.2.3.4.2.1-1　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（ECU-MG-301 試験）.....40
図 2.7.2.3.4.2.2-1　最終遊離 C5 モデルの VPC.....41
図 2.7.2.3.4.3.3-1　最終溶血活性モデルの VPC.....43
図 2.7.2.3.5.1-1　Week 26 における MG-ADL、QMG 及び MGC のベースラインからの変化量を指標とした曝露量－反応関係（ECU-MG-301 試験）.....45
図 2.7.2.3.7.2-1　遊離 C5 濃度を指標としたときの終末補体阻害を達成する目標エクリズマブ濃度（26 週間）.....51
図 2.7.2.3.7.2-2　エクリズマブ濃度と遊離 C5 の曝露量－反応関係.....52
図 2.7.2.3.7.3-1　構築したエクリズマブ母集団 PK モデルを用いて予測した PK プロファイル.....53
図 2.7.2.4.1.1-1　難治性 gMG 患者を対象とした試験の CL 及び分布容積（V1 及び V2）の箱ひげ図（C08-001 及び ECU-MG-301 試験）：分析法換算係数の適用前（基本モデル、左図）及び適用後（最終モデル、右図）.....58
図 2.7.2.4.1.2-1　溶血%とエクリズマブ濃度の関係（C08-001 及び ECU-MG-301 試験）.....62

略語一覧表

略語・用語	内容（英語）	内容（日本語）
Ab	Antibody	抗体
AChR	acetylcholine receptor	アセチルコリン受容体
ADA	anti-drug antibodies	抗薬物抗体
aHUS	atypical Hemolytic Uremic Syndrome	非典型溶血性尿毒症症候群
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine transaminase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration time curve from Day 0 to Week 1 for the induction period and area under the concentration-time curve under steady-state	導入期（Day 0～Week 1）及び定常状態の血中薬物濃度－時間曲線下面積
AUC_{SS}	Area under the concentration time curve at steady state	定常状態の血中薬物濃度－時間曲線下面積
BLQ	below the limit of quantification	定量下限未満
BMI	body mass index	ボディ・マス・インデックス
C5	complement protein 5	補体成分 C5
CI	confidence interval	信頼区間
Cecu	Eculizumab concentration	エクリズマブ濃度
CL	clearance	クリアランス
CLi	Individual post hoc clearance	個体別 posthoc クリアランス
C_{max}	Maximum concentration (mass units/volume)	最高濃度（重さ／体積）
CMC	Chemistry, Manufacturing and Controls	化学、製造及び品質管理
C_{min}	Minimum concentration (mass units/volume)	最小濃度（重さ／体積）
Conc	concentration	濃度
cRBC	Chicken red blood cell	ニワトリ赤血球
C_{trough}	trough concentration	トラフ濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CWRES	conditional weighted residuals	条件付重み付け残差
DI	distribution interval	分布区間
DOSE	study specific maintenance dose	試験固有の維持用量
DV	observed concentration	実測値
E_0	population mean baseline value	ベースラインの母集団平均
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
E_{max}	maximum effect	最大効果
FOCEI	first-order conditional estimation with η - ε interaction	η-ε 交互作用を考慮した条件付一次近似
gMG	generalized Myasthenia Gravis	全身型重症筋無力症

略語・用語	内容（英語）	内容（日本語）
GMR	geometric mean ratio	幾何平均比
H	Hill factor	Hill 係数
IC_X	Effective concentrations to provide x% of the maximum effect	最大効果の x%の効果を示す濃度
ID	identification number	患者番号
IDENT	identity line	－
IPRED	individual prediction	個体別予測値
IVIG	Intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン療法
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LOESS	locally weighted scatterplot smoothing (estimator)	局所重み付き散布図平滑化（推定量）
MG	myasthenia gravis	重症筋無力症
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living Total Score	－
MGC	Myasthenia Gravis Composite Scale	－
MGFA	MG Foundation of America	米国重症筋無力症研究財団
N, n	number of patients	患者数
NA	not applicable	適用なし
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NONMEM	Non Linear Mixed Effects Modeling Program	非線形混合効果モデル解析用プログラム
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PE	plasma exchange or plasmapheresis	血漿交換又はプラズマフェレーシス
PI	Prediction interval	予測区間
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PRED	population prediction	予測値
Px	x^{th} percentile	x パーセンタイル
Q	Inter-compartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis scale	－
RSE	relative standard error	相対標準誤差
SD	Standard deviation	標準偏差
SmPC	summary of product characteristics	製品概要
SS	steady state	定常状態
TC	target eculizumab concentration	目標エクリズマブ濃度
TEAE	Treatment emergent adverse events	治験薬投与中に発現した有害事象
V1	volume of distribution in the central compartment	中央コンパートメントの分布容積
V2	volume of distribution in the peripheral	末梢コンパートメントの分布容積

略語・用語	内容（英語）	内容（日本語）
	compartment	
Vc	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
Vd	Total volume of distribution	分布容積
VPC	visual predictive check	視覚的事後予測性能評価
W	Week	週
Yit	PD marker response	PD マーカーの反応
ZERO	horizontal line at which conditional weighted residual equals zero	条件付重み付け残差が 0 となる線
σ	Residual standard deviation	残差標準偏差
ω	Standard deviation of inter-individual variability	個体間変動の標準偏差

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　エクリズマブの臨床薬理学概観

エクリズマブの難治性全身型重症筋無力症（gMG）の適応追加申請にあたり、臨床薬理試験プログラムでは、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 患者での薬物動態（PK）／薬力学（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) 本剤投与により、抗薬物抗体や抗薬物中和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補体成分 C5（C5）、薬理作用の指標としてニワトリ赤血球（cRBC）の溶血活性］、有効性及び安全性に関する曝露量－反応データの探索的解析、並びに抗薬物抗体・抗薬物中和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（実測）が高かったことと一致する。すなわち、トラフ時の来院すべ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。

曝露量－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［Myasthenia Gravis Activities of Daily Living Total Score（MG-ADL）総スコア、Quantitative Myasthenia Gravis scale（QMG）総スコア、Myasthenia Gravis Composite Scale（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・注射部位反応等の注目すべき有害事象、対象集団の約 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、総スコアの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（図 2.7.2.3.5.1-1）。全般的に見ると、エクリズマブ曝露量が高いほど有効性が高いという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。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等、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）。この分析法換算係数は、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。

抗薬物抗体及び抗薬物中和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、過去の発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者を対象とした試験及び非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）患者を対象とした試験で抗薬物抗体及び抗薬物中和抗体の陽性率が極めて低かったことと一致した（Soliris™ Summary of Product Characteristics）。

以上より、統合曝露量－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。

2.7.2.1.2 難治性 gMG 患者での臨床薬理評価

エクリズマブの難治性 gMG の適応追加申請にあたり、臨床薬理試験プログラムでは、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、特別な集団に対して、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) 本剤投与により、抗薬物抗体や抗薬物中和抗体の臨床的に重要な産生が認められるか

血清中総エクリズマブ濃度、血清中遊離 C5 濃度、cRBC 溶血%及び抗薬物抗体・抗薬物中和抗体データ用の検体は、C08-001 試験（600/900 mg 用法・用量）及び ECU-MG-301 試験（900/1200 mg 用法・用量）で採取した。また、内因性要因（年齢、性別、人種、体重、腎・肝機能等）及び外因性要因（併用薬、治験薬ロット等）を検討するための PK データも収集した。これらのデータは、母集団 PK 及び母集団 PK／PD のモデリング及びシミュレーションにより評価した。PNH 患者及び aHUS 患者を対象とした開発プログラムで構築したモデルを、本適応追加申請でも利用・適用した。

2.7.2.1.3 臨床薬理試験

C08-001 及び ECU-MG-301 試験で得られたデータ（表 2.7.2.1.3-1）を、本申請での母集団 PK 解析及び母集団 PK／PD 解析に含めた。これらの解析時点で、ECU-MG-302 試験（カットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の PK／PD データの解析には利用できなかった。ECU-MG-302 試験データの要約表及び一覧表の参照先を M 2.7.2.2.2 に示す。本概要には ECU-MG-302 試験の PK／PD 解析やその他データを記載していない。

表 2.7.2.1.3-1 エクリズマブの難治性 gMG 患者対象試験

臨床試験	概要	対象集団	患者数
ECU-MG-301 試験 （第 III 相） 900/1200 mg	難治性 gMG 患者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 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	成人難治性 gMG 患者	125 例： エクリズマブ 62 例 プラセボ 63 例 PK、PD 及び有効性解析対象：62 例
ECU-MG-302 試験 （第 III 相） 900/1200 mg	難治性 gMG 患者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 III 相、非盲検の ECU-MG-301 継続試験	成人難治性 gMG 患者	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のカットオフ時点で 113 例： プラセボ切替 58 例 エクリズマブ継続 55 例
C08-001 試験 （第 II 相） 600/900 mg	免疫抑制薬による治療を受けても中等度～重度の筋力低下を有する難治性 gMG 患者を対象としたエクリズマブの第 II 相、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	成人難治性 gMG 患者	14 例： エクリズマブ先行 13 例 プラセボ先行 13 例 PK 及び PD 解析対象：13 例 有効性解析対象：14 例

略語：gMG = 全身型重症筋無力症、PD = 薬力学、PK = 薬物動態
出典：ECU-MG-301, ECU-MG-302 及び C08-001 CSRs

2.7.2.1.4 重要な PK 評価項目及び PD 評価項目

重要な PK 及び PD 評価項目は血清中総エクリズマブ濃度、血清中遊離 C5 濃度及び cRBC 溶血%であった。エクリズマブの薬理作用において、血清中遊離 C5 濃度は標的との結合、cRBC 溶血%は薬理作用の裏付けとして評価した。

血清中総（結合型 + 遊離型）エクリズマブ濃度はバリデートした分析法により測定した。C08-001 及び ECU-MG-301 試験の各検体に対して、同じ原理に基づいた異なる分析法（C08-001 試験：BTM-0056, [redacted]、ECU-MG-301 試験：IM-1727-112, [redacted]）を用いた。いずれの分析法も定量下限は 9.38 µg/mL であった。分析法の詳細は生体試料中薬物濃度分析法のバリデーション報告書に示す（1727-112 及び BTMV-0020FR）。分析法 BTM-0056 は、aHUS 患者を対象とした開発プログラムの C10-003 及び C10-004 試験でも用いられた。

遊離 C5 濃度はバリデートした酵素免疫測定法（ELISA）（IM-1727-114, [redacted]）により測定した。定量下限は 0.0274 µg/mL であった。分析法の詳細は生体試料中薬物濃度分析法のバリデーション報告書に示す（1727-114, [redacted]）。

cRBC 溶血活性はバリデートした半定量的分析法により測定した。C08-001 及び ECU-MG-301 試験の各検体に対して、同じ原理に基づいた異なる分析法（C08-001 試験：VP-QCP-0041-FR, [redacted]、ECU-MG-301 試験：1727-097, [redacted]）を用いた。

cRBC 溶血活性は正常なヒト血清との相対値として表し、C08-001 及び ECU-MG-301 試験で別々の単一正常ヒト血清プールを用いた。溶血活性が 100%を超えた場合、C08-001 試験では 100%とみなし、ECU-MG-301 試験では実測値を報告した。ECU-MG-301 試験のベースラインの溶血活性は 50～150%の範囲内にあり、個々の患者のベースラインの C5 濃度範囲（74～195 µg/mL）を反映していた（ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report, Appendix 10.10.1）。エクリズマブ濃度が特定の閾値を上回る治療域では（M 2.7.2.3.7）、溶血活性が完全に阻害され、ベースラインの溶血活性の 2 試験間の差は PK／PD 評価に影響しなかったと考えられる。cRBC 溶血活性の分析法は半定量分析であり、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。

エクリズマブの抗薬物抗体は液相の電子化学発光ブリッジング法（C08-001 試験：SOP-LUS-BTM-0048.03, BTMV-0016FR, [redacted]、ECU-MG-301 試験：IM-1727-118 及び 1727-118, [redacted]）により分析した。この分析法は段階的アプローチをとり、スクリーニング及び確認試験により、エクリズマブの抗薬物抗体に対して検体が陽性か陰性かを特定する。陽性検体は、抗薬物中和抗体の分析法（IM-1727-117, [redacted]）によりさらに分析した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ECU-MG-301 試験

2.7.2.2.1.1 目的

ECU-MG-301 試験は、難治性 gMG 患者でのエクリズマブの PK 及び PD を検討することを副次目的とした。

ECU-MG-301 試験の目的に関する詳細は ECU-MG-301 試験の治験総括報告書、M 2.7.3 及び M 2.7.4 に示す。

2.7.2.2.1.2 ECU-MG-301 試験の投与量の設定根拠

難治性 gMG 患者は、既存の免疫抑制療法による最善の治療を受けても、深刻な症状及び持続的病状が継続する。エクリズマブは、通常の免疫抑制療法とは異なる特異的な作用機序を有し、遠位神経筋接合部で生じる終末補体が関与する炎症反応を特異的に阻害する唯一の免疫調節薬である。aHUS 患者を対象とした開発プログラムで収集した安全性及び有効性のデータに基づき、また、C08-001 試験で 3 例（23%）に補体の不完全阻害が認められたことを踏まえ（M 2.7.3 及び M 2.7.4）、ECU-MG-301 試験（最初の患者の組入れ日：2014 年 4 月 [redacted] 日）のエクリズマブの用法・用量は aHUS 治療の用法・用量と同一とし、最初の 4 週間は週 1 回 900 mg、その後 5 週目以降は 2 週ごとに 1200 mg を静脈内投与した。この用法・用量は米国及び欧州連合で 2011 年に、日本国内では 2013 年に aHUS 治療に対して承認されており、終末補体活性化を速やかかつ持続的に完全に阻害すると考えられる。

2.7.2.2.1.2.1 900/1200 mg 用法・用量の aHUS 患者での実績

エクリズマブの aHUS 患者を対象とした開発プログラムでは、プログラムの主体であった 3 試験から、PK、PD 及び安全性のデータを得た。その 3 試験は、血漿療法抵抗性 aHUS 患者を対象としたプロスペクティブ単群試験（C08-002A/B 試験）、継続的な血漿療法を受け症状が安定している血漿療法感受性 aHUS 患者を対象としたプロスペクティブ単群試験（C08-003A/B 試験）、並びに小児及び成人 aHUS 患者を対象としたレトロスペクティブ調査研究（C09-001r 試験）であった。

aHUS 患者を対象とした上記の 3 試験のデータから、難治性 gMG 患者を対象とした ECU-MG-301 試験で 900/1200 mg 用法・用量を選択したことは妥当であると考えられる。aHUS 患者対象試験データから、成人患者に 900/1200 mg 用法・用量を使用したとき、導入期及び維持期を通じて持続的にエクリズマブ濃度が 100 µg/mL を超え、このため終末補体を速やかかつ持続的に完全に阻害したことが、遊離 C5 及び cRBC 溶血活性の分析により示された。

2.7.2.2.1.2.2 900/1200 mg 用法・用量の aHUS 患者での安全性プロファイル

aHUS 患者を対象とした開発プログラムでは、エクリズマブの忍容性は概して良好であり、有害事象、治験薬と関連がある有害事象及び重篤な有害事象の発現率はすべての年齢群（青少年、12～18 歳、18 歳以上かつ体重 40 kg 超の成人）で低かった。安全性プロファイルは PNH 患者に 600/900 mg 用法・用量（C08-001 試験と同一）を使用したときと同様であり、aHUS 患者を対象とした 900/1200 mg 用法・用量の開発プログラムで、安全性上の新たな懸念はなかった。

したがって、aHUS 患者を対象とした開発プログラムで得られた安全性データから、aHUS 治療の用法・用量（900/1200 mg）を ECU-MG-301 試験の用法・用量として使用したことは妥当であ

ると考えられる。

2.7.2.2.1.3　　試験デザイン及びデータ解析

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、難治性 gMG 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。

125 例が 1:1 の比率で無作為化され、26 週間の治験薬投与期間にエクリズマブ（62 例）又はプラセボ（63 例）を投与された。無作為化はスクリーニング検査時の米国重症筋無力症研究財団（MGFA）の臨床分類に従って、(1) クラス IIa 又は IIIa、(2) クラス IVa、(3) クラス IIb 又は IIIb、(4) クラス IVb の 4 グループで層別化した。

ECU-MG-301 試験で 26 週間の治験薬投与を完了した患者は、非盲検の継続試験である ECU-MG-302 試験に参加する機会が与えられた。ECU-MG-301 試験の目的に関する詳細は ECU-MG-301 試験の治験総括報告書、M 2.7.3 及び M 2.7.4 に示す。

表 2.7.2.2.1.3-1　ECU-MG-301 試験の用法・用量、並びに PK、PD 及び有効性に関する曝露量－反応解析の評価スケジュール

パラメータ	投与量、投与方法及び評価スケジュール
用法・用量[a]	導入期:エクリズマブ 900 mg 又は対応するプラセボを週 1 回(7 ± 2 日ごと）4 週間点滴静注した後、5 回目の投与（Week 4）でエクリズマブ 1200 mg 又は対応するプラセボを点滴静注する。 維持期 : 6 回目以降の投与（Week 6）でエクリズマブ 1200 mg 又は対応するプラセボを 2 週ごとに 1 回（14 ± 2 日ごと）点滴静注する。 追加投与 : 臨床的悪化のため PE を実施する場合、各 PE 終了後 60 分以内にエクリズマブ 600 mg 又は対応するプラセボを点滴静注する。 規定の治験薬投与日に PE を実施する場合、各 PE 終了後 1～2 時間以内に規定どおりに治験薬を投与する。
PK、PD（溶血活性）及び遊離 C5[b]	Day 1 のベースライン／ピーク、並びに Week 1、Week 4、Week 8、Week 12、Week 20 及び Week 26／早期中止時のトラフ／ピークに採血。臨床的悪化来院時に採血。
ADA[b]	Day 1 のベースライン、並びに Week 4、Week 12 及び Week 26／早期中止時のトラフに採血
AChR Ab	スクリーニング、Week 12、Week 26／早期中止時及び臨床的悪化来院時に採血
QMG、MG-ADL 及び MGC	スクリーニング、Day 1、Week 1～4、Week 6、Week 8、Week 12、Week 16、Week 20、Week 26／早期中止時及び治験薬投与後追跡来院に検査

a. 検査・観察の終了後（PK、溶血活性及び遊離 C5 測定用のピーク時採血を除く）に治験薬を投与した。
b. PK、溶血活性、ADA 及び遊離 C5 測定用のベースライン及びトラフ時の検体は点滴開始 5～90 分前に採取することとした。PK、溶血活性及び遊離 C5 測定用のピーク時の検体は点滴終了から 60 分以上後に採取することとした。

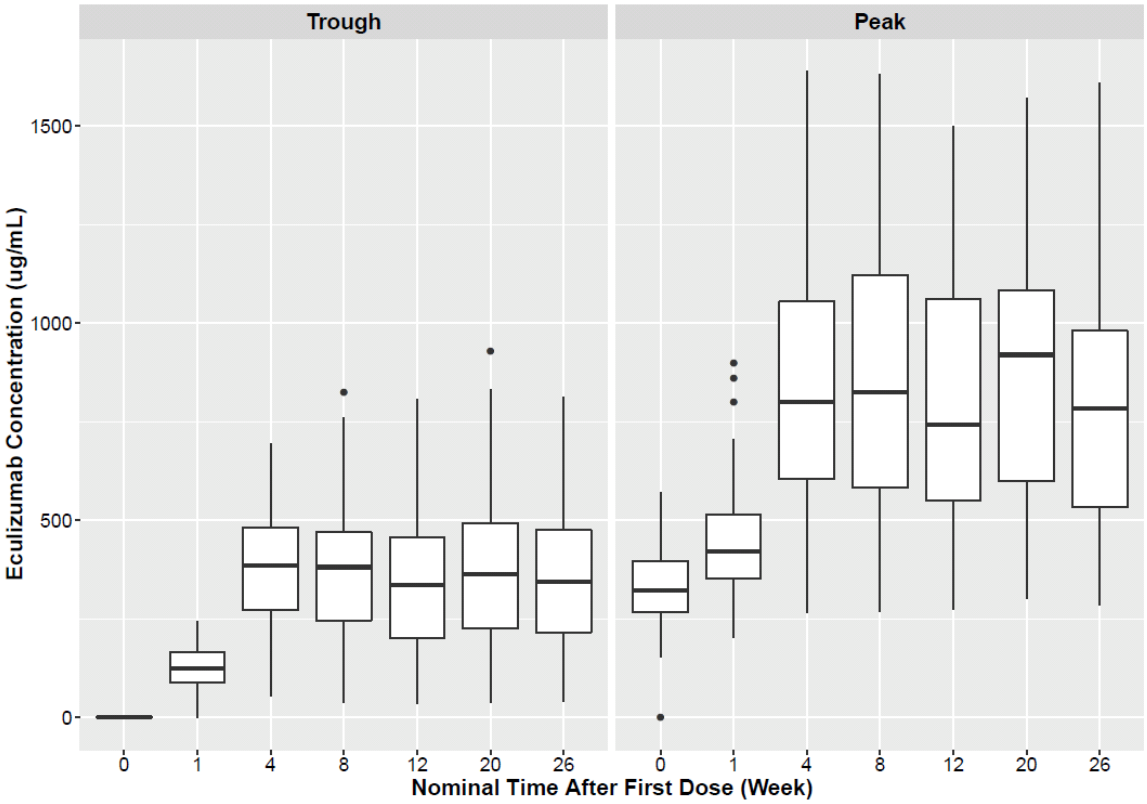
略語：AChR Ab = 抗アセチルコリン受容体抗体、ADA = 抗薬物抗体、C5 = 補体成分 C5、MG = 重症筋無力症、MGC = Myasthenia Gravis Composite Scale、MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living Total Score、PE = 血漿交換又はプラズマフェレーシス、PD = 薬力学、PK = 薬物動態、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis scale
出典：ECU-MG-301 CSR

2.7.2.2.1.4 結果

2.7.2.2.1.4.1 エクリズマブ濃度、遊離 C5 濃度及び溶血活性

ECU-MG-301 試験では 62 例（827 の検体）の PK データが得られた。規定の評価時期ごとのエクリズマブのトラフ濃度及びピーク濃度の箱ひげ図を図 2.7.2.2.1.4.1-1、要約を表 2.7.2.2.1.4.1-1 に示す。トラフ濃度、ピーク濃度ともに、中央値及びパーセンタイルは時間の経過とともに一定のレベルに収束した。

トラフ検体及びピーク検体のいずれでも、4 週目の導入用量の投与後にエクリズマブの PK は定常状態に達し、定常状態は維持期を通じて維持された。血清中エクリズマブ濃度は、投与量で補正したとき、C08-001 試験よりも本試験の方が高かった。



定量下限（9.38 µg/mL）未満のエクリズマブ濃度は 0 µg/mL とした。
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Appendix 10.1.3

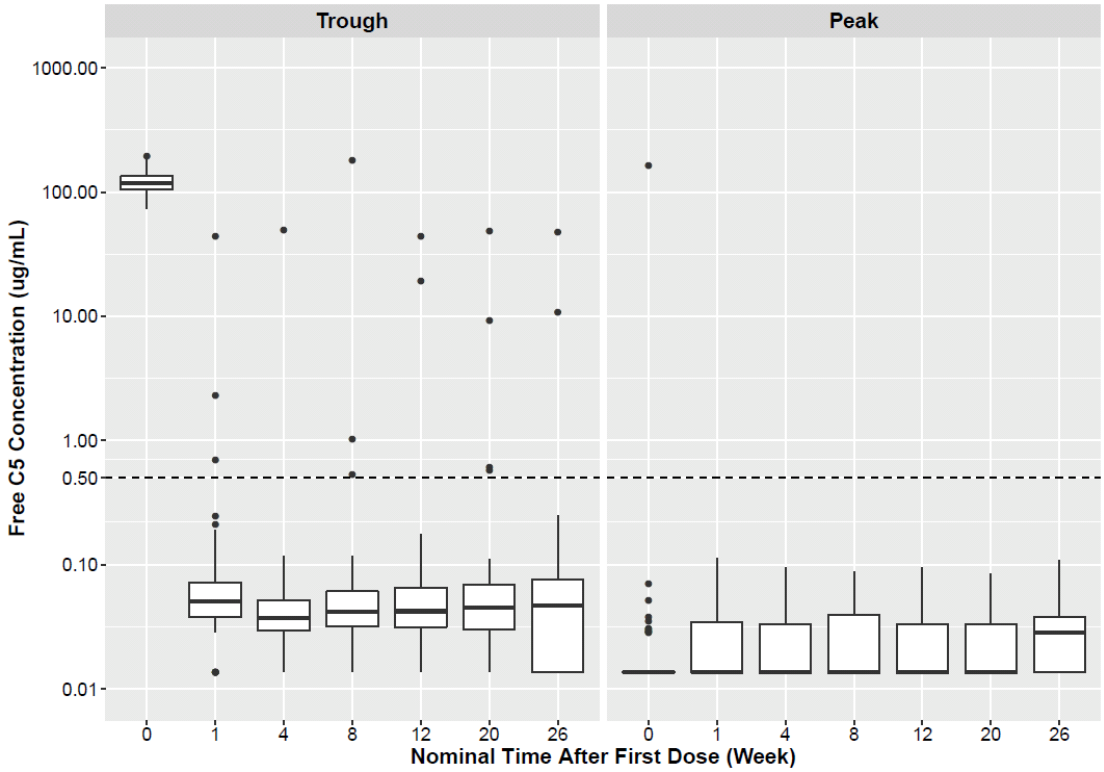
図 2.7.2.2.1.4.1-1　エクリズマブ濃度の推移（ECU-MG-301 試験）

表 2.7.2.2.1.4.1-1　エクリズマブ群（62 例）の来院／評価時期別の血清中エクリズマブ濃度の要約（ECU-MG-301 試験）

来院	統計量	エクリズマブ濃度 (μg/mL)	
		トラフ	ピーク
Day 1	N	61	61
	平均値（SD）	0.00 (0.000)	336 (112)
Week 1	N	60	58
	平均値（SD）	126 (50.3)	456 (145)
Week 4	N	59	59
	平均値（SD）	373 (135)	850 (303)
Week 8	N	59	58
	平均値（SD）	363 (168)	850 (330)
Week 12	N	56	57
	平均値（SD）	335 (167)	791 (307)
Week 20	N	56	54
	平均値（SD）	366 (198)	885 (335)
Week 26	N	57	56
	平均値（SD）	341 (172)	783 (288)

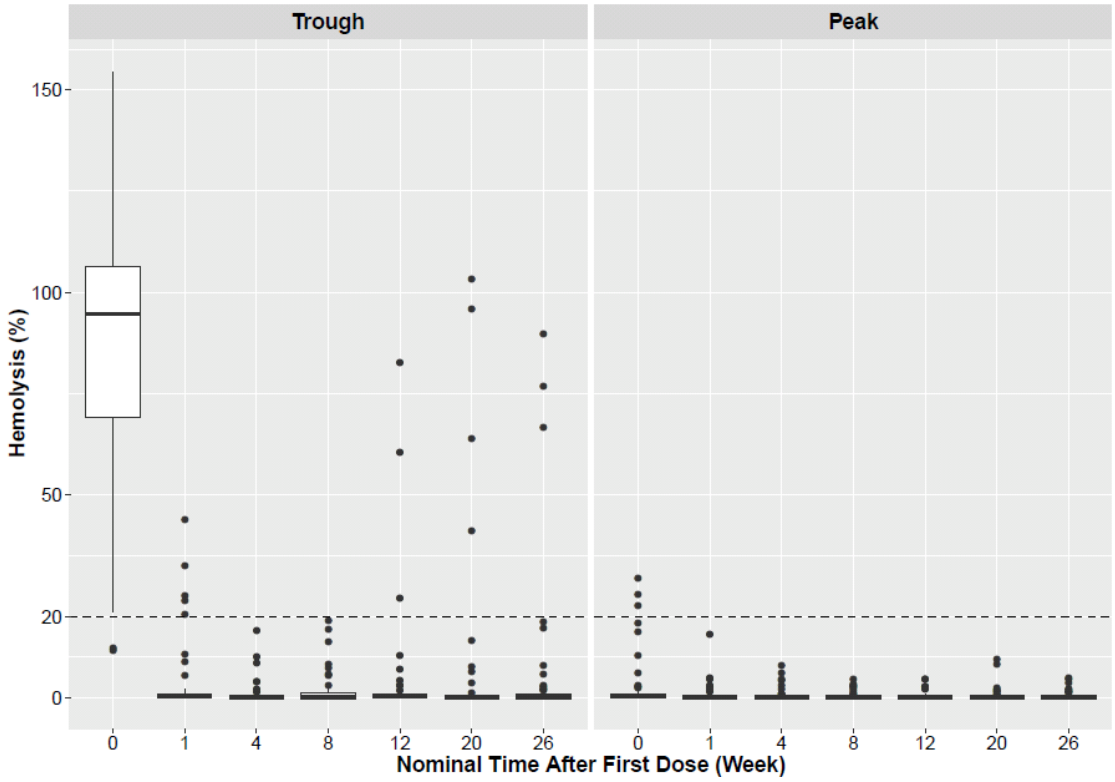
注：定量下限（9.38 μg/mL）未満のエクリズマブ濃度は 0 μg/mL とした。
注：検体の未採取や測定不可により、欠測のある患者もいた。例として、Day 1 に 1 例（患者番号：ECU-MG-301-[redacted]-003）でピーク時検体量が不十分であったため欠測となった。
略語：N = 患者数、SD = 標準偏差
出典：ECU-MG-301 CSR Table 14.3.4.4.6.6

規定の評価時期ごとのトラフ検体及びピーク検体での、遊離 C5 濃度の箱ひげ図を図 2.7.2.2.1.4.1-2、溶血活性の箱ひげ図を図 2.7.2.2.1.4.1-3 に示す。ECU-MG-301 試験では、エクリズマブ群 57/62 例（92%）で、エクリズマブ初回投与後のトラフ時の来院すべてで C5 が完全に阻害（遊離 C5 濃度が 0.5 μg/mL 未満）された。また、エクリズマブ群の大部分（54/62 例、87%）で、トラフ時の来院すべてで溶血活性が完全に阻害（cRBC 溶血活性が 20%未満）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。溶血活性の不完全阻害は、主にトラフ濃度で認められた。C08-001 試験で溶血活性が完全に阻害された患者の割合は 77%であったことから（M 2.7.2.2.3.4.1）、600/900 mg 用法・用量（阻害率 77%）と比較して 900/1200 mg 用法・用量（阻害率 87%）で、難治性 gMG 患者での終末補体の完全な阻害が大きく改善したことが示された。



定量下限（0.0274 µg/mL）未満の遊離 C5 は 0.0137 µg/mL とした。
遊離 C5 が 0.5 µg/mL 未満のとき（破線）、終末補体が完全に阻害されたことが示唆される。
略語：C5 = 補体成分 C5
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Appendix 10.1.4

図 2.7.2.2.1.4.1-2　トラフ検体及びピーク検体での遊離 C5 濃度の推移（ECU-MG-301 試験）



外れ値を点で示す。
溶血活性が 20%を超えるとき、溶血の不完全阻害が示唆される。
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Appendix 10.1.5

図 2.7.2.2.1.4.1-3　トラフ検体及びピーク検体での溶血活性の推移（ECU-MG-301 試験）

2.7.2.2.1.4.2　抗アセチルコリン受容体抗体

ECU-MG-301 試験の難治性 gMG 患者の選択基準には、抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体が陽性であることを含めた。抗 AChR 抗体の力価は、エクリズマブ群、プラセボ群ともにばらつきが大きく、エクリズマブの曝露量と抗 AChR 抗体の力価の関係を明らかにすることはできなかった（Study ECU-MG-301 Table 14.3.4.4.1.3）。C08-001 試験でも同様の結果であった（M 2.7.2.2.3.4.2.4）。

2.7.2.2.2　ECU-MG-302 試験

ECU-MG-302 試験で得られた PK／PD データの解析は本申請で実施しなかったため、ECU-MG-302 試験の PK／PD のデータや解析は本 M 2.7.2 で報告していない。[redacted]年[redacted]月[redacted]日のカットオフ時点で入手可能であった PK／PD データは ECU-MG-302 試験の治験総括報告書の Section 16 に添付する。

ECU-MG-302 試験の治験総括報告書には以下の表が含まれる。

Table 14.3.4.4.3.5：血清中エクリズマブ濃度の投与群別及び来院／評価時期別の要約
Table 14.3.4.4.2.5：血清中遊離 C5 濃度の投与群別及び来院／評価時期別の要約
Table 14.3.4.4.1.3：抗 AChR 抗体の力価及びベースラインからの変化量の投与群別の要約

また、ECU-MG-302 試験の治験総括報告書には以下の一覧が含まれる。

Listing 16.2.5.2.1.3：抗 AChR 抗体の力価
Listing 16.2.5.2.2.3：臨床的悪化が認められた患者の抗 AChR 抗体の力価
Listing 16.2.5.2.3.5：血清中エクリズマブ濃度
Listing 16.2.5.2.4.5：血清中遊離 C5
Listing 16.2.5.2.5.5：臨床的悪化に対して血漿交換を実施した患者の血清中遊離 C5
Listing 16.2.5.2.6.5：生体外 cRBC 分析法による溶血%
Listing 16.2.5.2.7.5：臨床的悪化に対して血漿交換を実施した患者の血清中溶血%
Listing 16.2.5.2.8.5：抗薬物抗体

2.7.2.2.3 C08-001 試験

2.7.2.2.3.1 目的

C08-001 試験は、難治性 gMG 患者を対象としてエクリズマブの PK、PD 及び免疫原性を評価すること、並びにモデリングを用いて PK 及び PD を記述することを目的に含め、以下を評価した。

- 導入期及び維持期のエクリズマブのピーク濃度及びトラフ濃度、並びに定常状態のクリアランス（CL）及び終末相半減期（$t_{1/2}$）
- エクリズマブの PK と血清中 cRBC 溶血活性（薬理作用の指標）の関係
- 免疫グロブリン G（IgG）及び免疫グロブリン M（IgM）に対する抗薬物抗体の有無の分析による免疫原性

C08-001 試験の目的に関する詳細は C08-001 試験の治験総括報告書、M 2.7.3 及び M 2.7.4 に示す。

2.7.2.2.3.2 C08-001 試験の投与量の設定根拠

C08-001 試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に最初の患者を組み入れており、本試験の用法・用量は、2007 年に米国及び欧州連合で、2010 年に日本で PNH を適応症として承認された用法・用量と同一である。エクリズマブは、最初の 4 週間は週 1 回 600 mg、5 週目は 900 mg を投与し、その後 2 週ごとに 900 mg を投与した（600/900 mg 用法・用量）。

PNH 患者を対象としたエクリズマブの試験（C02-001、C04-001、C04-002、E02-001、X03-001/A 及び E05-001 試験）のデータから、導入用量として週 1 回 600 mg、維持用量として 2 週ごとに 900 mg を投与することにより、血管内溶血の程度、輸血単位数及び発作発現回数に臨床的に意味のある低下がみられ、クオリティオブライフが改善することが示された。有害事象や臨床検査値等の安全性データからは、PNH 患者でこの用法・用量は安全であり、忍容性が良好であることが示された。したがって、PNH に対する用法・用量を、C08-001 試験の難治性 gMG 患者での用法・用量として選択した。

2.7.2.2.3.3 試験デザイン及びデータ解析

C08-001 試験は無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同のクロスオーバー試験であり、免疫抑制薬による治療を受けても中等度～重度の筋力低下を有する gMG（難治性 gMG）に対するエクリズマブ投与の安全性及び有効性を評価した。C08-001 試験の試験デザインに関する詳細は C08-001 試験の治験総括報告書、M 2.7.3 及び M 2.7.4 に示す。スクリーニング期を完了した 14 例が 1:1 の比率で無作為化され、投与期 1 にエクリズマブ、投与期 2 にプラセボを投与されるエクリズマブ先行投与群、又は投与期 1 にプラセボ、投与期 2 にエクリズマブを投与されるプラセボ先行投与群に割り当てられた。各投与期は 16 週間であり、投与期の間に 5 週間のウォッシュアウト期があった。各投与期に導入期及び維持期が含まれた。投与期 1（エクリズマブ投与 7 例、プラセボ投与 7 例）及びウォッシュアウト期の完了後に、各患者は、割付けに従ってもう一方の治験薬を投与された（エクリズマブ投与 6 例、プラセボ投与 6 例。投与期 2 に 2 例が中止）。その結果、13 例で評価可能な PK データ及び PD データ、14 例で評価可能な有効性データが得られた。本試験の用法・用量、並びに PK、溶血活性、抗薬物抗体及び抗 AChR 抗体に関する検体採取スケジュールを表 2.7.2.2.3.3-1 に示す。

表 2.7.2.2.3.3-1 C08-001 試験の用法・用量、並びに PK 及び PD の解析に関する検体採取スケジュール

パラメータ	投与量、投与方法及び検体採取スケジュール
用法・用量*	投与期 1 及び投与期 2： 導入期：エクリズマブ 600 mg 又は対応するプラセボを週 1 回（7 ± 2 日ごと）4 週間点滴静注した後、5 回目の投与（7 ± 2 日後）でエクリズマブ 900 mg 又は対応するプラセボを点滴静注する。 維持期：6 回目以降の投与でエクリズマブ 900 mg 又は対応するプラセボを 2 週ごとに 1 回（14 ± 2 日ごと）点滴静注する。 ウォッシュアウト期：投与期 1 と投与期 2 の間は 5 週間とする。
PK 及び PD（溶血活性）[a]	各投与期のベースライン（Day 1）、Week 1、Week 4、Week 8、Week 12 及び Week 16／早期中止時のトラフ／ピークに採血
ADA	各投与期のベースライン（Day 1）、Week 4、Week 12 及び Week 16／早期中止時のトラフに採血
AChR Ab	スクリーニング、各投与期のベースライン（Day 1）、Week 4、Week 8、Week 12 及び Week 16／早期中止時に採血

a. PK 及び PD 評価用のベースライン及びトラフ時の検体は点滴開始 5～90 分前に採取することとした。PK 及び PD 評価用のピーク時の検体は点滴終了から 60 分以上後に採取することとした
* C08-001 試験の投与量は当時の承認用量であった。
略語：AChR Ab = 抗アセチルコリン受容体抗体、ADA = 抗薬物抗体、PD = 薬力学、PE = 血漿交換又はプラズマフェレーシス、PK = 薬物動態
出典：Study C08-001 CSR Table 3 及び Table 4

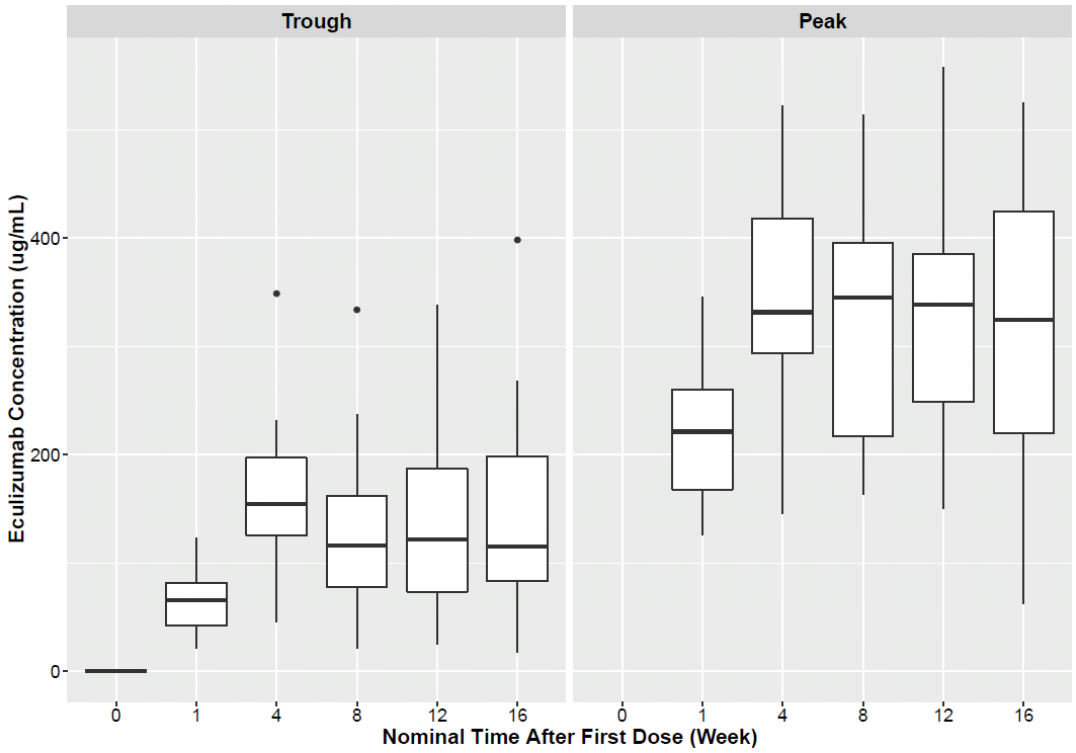
血清中エクリズマブ濃度と溶血活性の関係を評価し、ばらつきの原因を特定するために、難治性 gMG 患者 13 例（PK 及び PD データ）から得られたエクリズマブの曝露量データに基づき、母集団 PK／PD モデリングを実施した。また、血清中エクリズマブ濃度と AChR 結合型抗体の力価のベースラインからの変化量の関係を明らかにするために、探索的解析を実施した。

2.7.2.2.3.4 結果

2.7.2.2.3.4.1 エクリズマブ濃度及び溶血活性データ

C08-001 試験では、頻回採血により 13 例（136 の検体）の PK データを収集した。規定の評価時期ごとのエクリズマブのトラフ濃度及びピーク濃度の箱ひげ図を図 2.7.2.2.3.4.1-1 に示す。

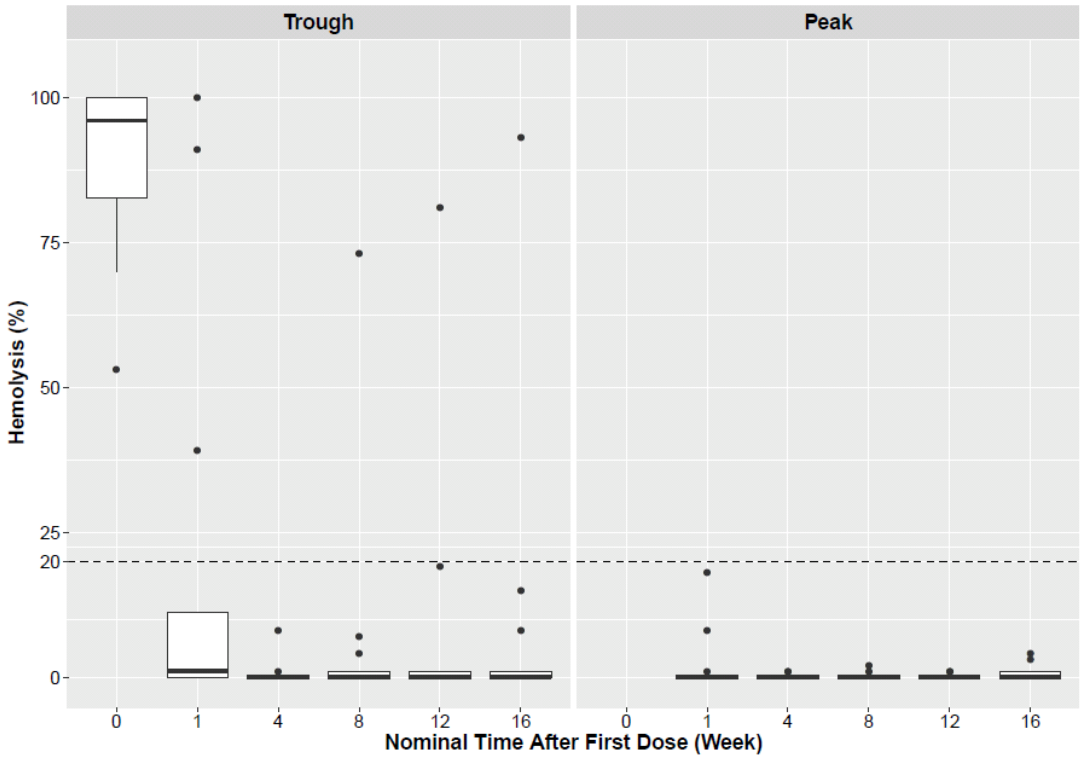
トラフ濃度及びピーク濃度のデータから、Week 4 の導入用量の投与後に血清中エクリズマブ濃度は定常状態に達し、定常状態の濃度（中央値が経時的に一定）は維持期を通じて維持されることが確認された（図 2.7.2.2.3.4.1-1）。



Week 0（Day 1）は投与前のみ採血した。
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。
定量下限（9.38 µg/mL）未満のエクリズマブ濃度は 0 µg/mL とした。
出典：ECU-MG-301Adult PK Modeling Report Appendix 10.1.1

図 2.7.2.2.3.4.1-1 トラフ検体及びピーク検体でのエクリズマブ濃度の推移（C08-001 試験）

C08-001 試験の PD データ（cRBC 溶血%）は 13 例（258 の検体）より収集した。規定の評価時期ごとのトラフ検体及びピーク検体での溶血活性の箱ひげ図を図 2.7.2.2.3.4.1-2 に示す。cRBC 溶血活性が 20%未満であれば終末補体は完全に阻害されたと考えられる。エクリズマブを投与された 13 例中 10 例（77%）で、エクリズマブの初回投与後、トラフ時の来院すべてで cRBC 溶血活性が 20%未満であった。



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。
溶血活性が 20%を超えるとき、溶血の不完全阻害が示唆される。
出典：ECU-MG-301 Adult PK/PD Modeling Report Appendix 10.1.2

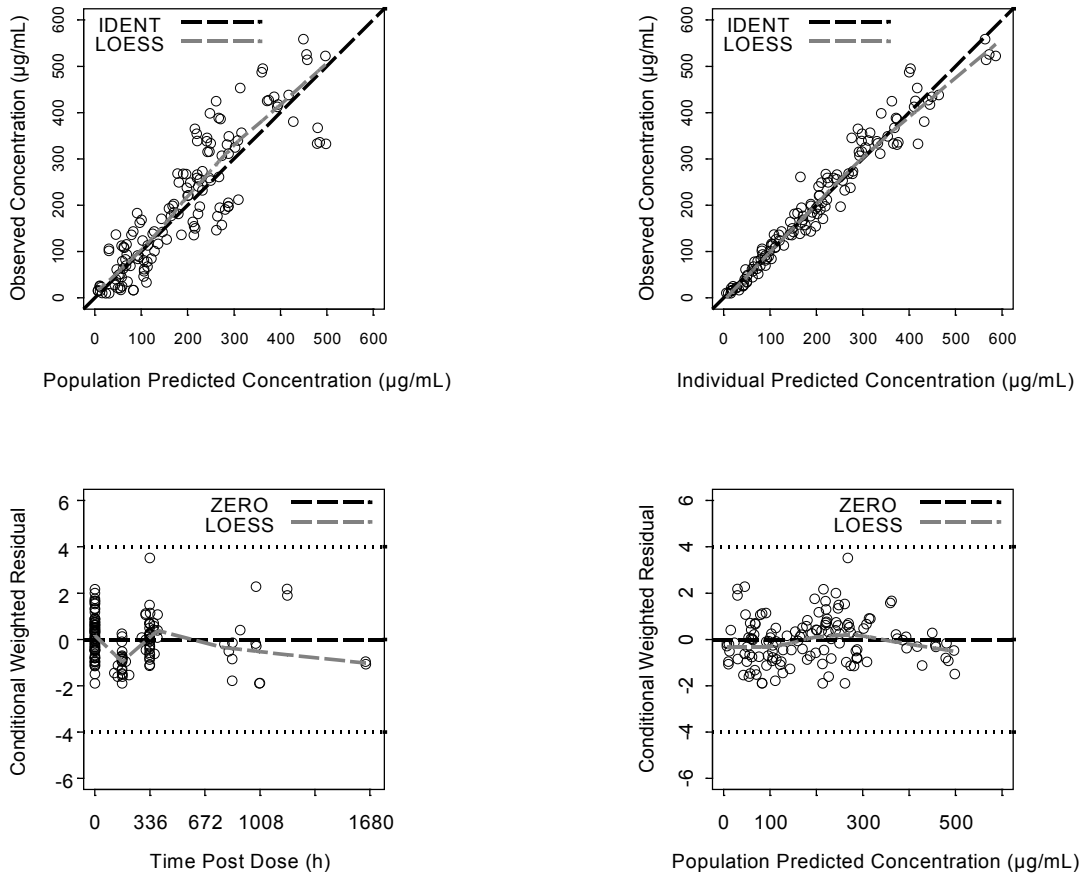
図 2.7.2.2.3.4.1-2　トラフ検体及びピーク検体での溶血活性の推移（C08-001 試験）

2.7.2.2.3.4.2　C08-001 試験データを用いたモデリング

2.7.2.2.3.4.2.1　母集団 PK 解析

PNH 患者で構築した母集団 PK モデル［CL 及び中央コンパートメントの分布容積（Vc）への体重の影響を組み込んだ 1 コンパートメントモデル］を C08-001 試験のエクリズマブ濃度推移のモデル構築に利用した。

この母集団 PK モデルでは CL 及び Vc をパラメータとした。これらの個体間変動は対数正規分布に従うと仮定し、血清中濃度の残差変動は混合誤差モデル（比例誤差モデル＋付加誤差モデル）にあてはめた。この PK モデルの性能を goodness-of-fit プロットにより診断した結果を図 2.7.2.2.3.4.2.1-1 に示す。goodness-of-fit プロットでは何らかの傾向やバイアスは特に認められず、エクリズマブの曝露量が適切に記述されることが確認された。



略語：LOESS = 局所重み付き散布図平滑化、IDENT = identity line、ZERO = 条件付重み付け残差が 0 となる線
出典：Population PK/PD in gMG Report C08-001 Appendix 1 Figure 1

図 2.7.2.2.3.4.2.1-1　エクリズマブの母集団 PK モデリングにおける構造モデルの構築：goodness-of-fit（C08-001 試験）

2.7.2.2.3.4.2.2　　変動要因及び共変量探索

エクリズマブの PK パラメータに影響しうる共変量を特定するために、第一に、視覚的手法により共変量探索を実施した。連続変数との関係は散布図行列、カテゴリー変数との関係は箱ひげ図を用いて図示した。

基本モデル（CL 及び V_c に対する体重のアロメトリー関数を組み込んだもの）を用いて共変量探索を実施した。以下の共変量を選択し、変数増加法（P<0.01）と変数減少法（P<0.001）を組み合わせたステップワイズ法により非線形混合効果モデル（NONMEM）ソフトを用いて正式な共変量探索を実施した。

- CL：年齢、性別、ベースラインの血清クレアチニン、ベースラインのクレアチニンクリアランス
- Vc：年齢、性別

評価した共変量は、いずれも PK に影響を及ぼさなかったため、母集団 PK 最終モデルに組み込まなかった。最終的に、C08-001 試験の難治性 gMG 患者でのエクリズマブの母集団 PK 最終モデルは、CL 及び V_c に対する体重のアロメトリー関数を組み込んだ。本モデルによる、C08-001 試験の難治性 gMG 患者でのエクリズマブの PK パラメータの代表値を表 2.7.2.2.3.4.2.2-1 に示す。母集団 PK 最終モデルの適格性評価は視覚的事後予測性能評価（VPC）により実施し、モデリングに用いた実測値の範囲内への予測性能を評価した。

表 2.7.2.2.3.4.2.2-1　エクリズマブの母集団 PK 解析（C08-001 試験）

母集団 PK パラメータ	Typical Value (RSE%)	個体間変動 (%) (RSE%)
CL (L/h) $CL = 0.0116 \times \left(\frac{\text{Body Weight}}{70}\right)^{1.38}$	10.2 (24.3)	33.9% (13.5)
Vc (L) $Vc = 4.77 \times \left(\frac{\text{Body Weight}}{70}\right)^{0.364}$	5.6 (42.6)	16.1% (17.5)
誤差モデル		
等誤差 (μg/mL)	9.45 (38.1)	---
比例誤差 (%)	13.5 (14.2)	---

注：CL と V_c の相関は 68.0%である。CL 及び V_c のシュリンケージはそれぞれ2.3%及び 7.1%である。
略語：CL = エクリズマブのクリアランス、PK = 薬物動態、RSE = 相対標準誤差、V_c = 中央コンパートメントの分布容積
出典：Population PK/PD in gMG Report C08-001 Table 4

2.7.2.2.3.4.2.3　母集団 PK モデルに基づくエクリズマブの posthoc 曝露パラメータ

エクリズマブの posthoc PK パラメータを用いて、難治性 gMG 患者で 600/900 mg 用法・用量の導入期及び維持期に頻回採血したときの濃度推移を予測し、代表的な PK パラメータ［血中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC）、最高濃度（C_{max}）及び最小濃度（C_{min}）］を推定した。エクリズマブの posthoc PK パラメータの記述統計量を表 2.7.2.2.3.4.2.3-1 に示す。

C_{min} の平均値は閾値（50 μg/mL）を超えたが、データ分布から、C_{min} が導入期で 31.9 μg/mL、維持期で 20.5 μg/mL と低かった患者もいたことが示唆された。これらの結果から、難治性 gMG 患者に対して、600/900 mg 用法・用量では終末補体の不完全阻害が起こりうることが示唆された。

C08-001 試験のデータを用いて構築した母集団 PK モデルでは、本試験のエクリズマブの PK パラメータは PNH 患者の PK パラメータ実測値と一致することが示され、本モデルは実測値を良好に記述した。

表 2.7.2.2.3.4.2.3-1　エクリズマブの posthoc PK パラメータの記述統計量（C08-001 試験）

パラメータ	導入期		維持期	
	平均値 (CV%)	中央値 [最小値～最大値]	平均値 (CV%)	中央値 [最小値～最大値]
AUC (μg•h/mL)	16000 (24.1)	16400 [9140～23100]	69900 (52.4)	61500 [21900～152000]
C_{max} (μg/mL)	120 (17.9)	116 [85.6～156]	313 (38.9)	290 [149～592]
C_{min} (μg/mL)	74.4 (32.1)	75.0 [31.9～120]	133 (73.3)	103 [20.5～358]

注：導入期の PK パラメータは、初回投与後 1 週目の濃度推移推定値に基づいて算出した。維持期の PK パラメータは、定常状態の濃度推移推定値に基づいて算出した。C_{max} 及び C_{min} が得られる時期に採血しなかったため、C_{max} 及び C_{min} の実測値からの算出は不適であった。
略語：AUC = 導入期（Day 0～Week 1）及び定常状態の血中薬物濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高濃度、C_{min} = 最小濃度、CV = 変動係数、PK = 薬物動態
出典：Population PK/PD in gMG Report C08-001 Table 5

2.7.2.2.3.4.2.4　抗 AChR 抗体とエクリズマブ曝露量の関係

C08-001 試験では、抗 AChR 抗体が陽性の患者を組み入れた。抗 AChR 抗体により誘発された神経筋接合部での制御不能な終末補体活性化により、膜侵襲複合体依存性の細胞溶解及び活性化、並びに C5a 依存性の炎症反応が促進され、その結果、AChR が消失し、神経筋伝達障害が生じる。

エクリズマブの曝露量と抗 AChR 抗体の力価のベースラインからの変化量に関連は認められなかった（C08-001 CSR Section 11.3）。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 計画の概観

PK／PD 評価の最終目的は、ECU-MG-301 試験の用法・用量により、難治性 gMG 患者で、速やかかつ持続的に終末補体が完全に阻害されることを示すことであった。aHUS 患者を対象とした開発プログラムで収集した安全性及び有効性のデータ、並びに C08-001 試験データに基づき、ECU-MG-301 試験の用法・用量は aHUS を適応症として承認された用法・用量と同一とし、最初の 4 週間は週 1 回 900 mg、その後 5 週目以降は 2 週ごとに 1200 mg を静脈内投与した。難治性 gMG 患者は、既存の免疫抑制療法による最善の治療を受けても、深刻な症状及び持続的病状が継続することを踏まえ、終末補体が完全に阻害されることが必要であることから、900/1200 mg の用法・用量を選択した。ECU-MG-301 試験の用法・用量により、患者のほぼ全員で、速やかかつ持続的に終末補体が完全に阻害されると考えられた。PK／PD 評価に関する目的は以下のとおりであった。

- 難治性 gMG 患者を対象として、エクリズマブの母集団 PK を定量的に記述し、重要な共変量が PK に及ぼす影響を評価する。
- 遊離 C5 及び溶血活性を指標として、母集団の曝露量－反応関係及び PK／PD 関係の推移を定量的に記述し、終末補体阻害を最大化する用法・用量を検討する。
- 有効性評価項目の MG-ADL 総スコア、QMG 総スコア、MGC 総スコア及び臨床的悪化までの時間を指標として、ECU-MG-301 試験の曝露量－反応（PK／PD）関係を探索的に評価する。
- ECU-MG-301 試験で認められた安全性評価項目（有害事象）を指標として、投与集団を通じての曝露量－反応関係を探索的に評価する。
- PK 及び曝露量－反応関係を統合し、難治性 gMG 患者でのエクリズマブの用法・用量の妥当性を示し、特定された重要な内因性要因又は外因性要因（共変量）に基づいて用量調節する場合の妥当性を示す。

2.7.2.3.2 データ

母集団 PK／PD 解析のために、C08-001 試験のデータと ECU-MG-301 試験のデータを併合した。分析法の定量下限未満の PK 実測値及び PK データの欠測は、母集団 PK 解析から除外した。共変量データの欠測は他のデータを用いて補完した。PD、有効性、安全性のデータの欠測又は投与時期不明のデータは、解析計画に従って適宜補完するか、又は解析から除外した。

データセットは評価可能例数 138 例からなり、そのうち 13 例が C08-001 試験、125 例が ECU-MG-301 試験でプラセボ、エクリズマブ又はその両剤を投与された。

2 試験の患者数及び各解析の投与群の概要を表 2.7.2.3.2-1 に示す。

表 2.7.2.3.2-1　PK／PD 解析のデータセット

試験	投与	患者数	母集団 PK 解析対象	遊離 C5 解析対象	溶血活性解析対象	有効性解析対象	安全性解析対象
C08-001	エクリズマブープラセボ	14*	13	0	13	0#	0#
ECU-MG-301	エクリズマブ	62	62	62	62	62	62
	プラセボ	63	0	0	0	63	63
合計		139	75	62	75	125	125

C08-001 試験はクロスオーバーデザインであったため、本試験の有効性評価項目は含めなかった。
* 2 例が投与期 2 開始前に脱落し、全体で 13 例がエクリズマブ、13 例がプラセボを投与された。
略語：C5 = 補体成分 C5、PD = 薬力学、PK = 薬物動態
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Table 6

データの取扱いの詳細は ECU-MG-301 試験の治験総括報告書、ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report に示す。

2.7.2.3.2.1　母集団 PK モデリングのためのデータ

母集団 PK 解析用のデータセットの患者数、採用したデータ数及び除外したデータ数の詳細を表 2.7.2.3.2.1-1 及び表 2.7.2.3.2.1-2 に示す。

表 2.7.2.3.2.1-1　母集団 PK データセットの要約

試験	患者数	全データ数	BLQ のデータ数	エクリズマブのデータ数 [a]	投与のデータ数	PE イベント数
C08-001	13	144 [b]	6	138	143	0
ECU-MG-301	62	827	63	764	955	11
合計	75	971	69	902	1098	11

a. エクリズマブ濃度が定量可能な検体
b. エクリズマブ投与期の全検体 + 定量下限を超えたプラセボ投与期の 8 検体
略語：BLQ = 定量下限未満、PE = 血漿交換又はプラズマフェレーシス
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Table 7

表 2.7.2.3.2.1-2　PK 解析から除外された患者及びデータの要約

	患者数	データ数
開始時	76	971
PK 実測値のない患者	1	--
BLQ 検体	--	69
PK 外れ値（実測値の|CWRES| > 4）	--	3
解析時	75	899

略語：BLQ = 定量下限未満、CWRES = 条件付重み付け残差、PK = 薬物動態
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Table 8

2.7.2.3.2.2 遊離 C5 及び溶血活性のモデリングのためのデータ

溶血活性及び遊離 C5 のモデリングに用いたデータセットの詳細を表 2.7.2.3.2.2-1 に示す。

表 2.7.2.3.2.2-1 溶血活性及び遊離 C5 のデータセットの要約

パラメータ		溶血活性の実測値		遊離 C5 の実測値
		C08-001 試験 (N = 13)	ECU-MG-301 試験 (N = 62)	ECU-MG-301 試験 (N = 62)
全データ数		258	831	829
解析対象集団から除外	PK 外れ値[*1]	1	2	2
	溶血%不明[*2]	49[a]	0	NA
	PK 又は溶血%／遊離 C5 の実測値の欠測	0	11	7
解析対象集団に採用		208	818	820

*1. 母集団 PK モデル構築時に外れ値と判断されたもの
*2. C08-001 試験では、溶血%が陽性対照を超えた検体の溶血%は 100%と報告された。溶血活性の実測値が入手できないため、バイアスを排除するために解析から除外した。
a. プラセボ投与期 43 データ、エクリズマブ投与期 1 データ、プラセボ投与期投与前 1 データ、エクリズマブ投与期投与前 4 データ
注：C08-001 試験で遊離 C5 は測定されなかった。
略語：C5 = 補体成分 C5、N = 患者数、NA = 適用なし、PK = 薬物動態
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Table 9 及び Table 10

2.7.2.3.2.3 有効性に関する探索的な曝露量－反応解析データ

有効性に関する探索的な曝露量－反応解析のデータセットは、MG-ADL、QMG 及び MGC のデータ、posthoc PK パラメータ、並びに共変量データから構成された。MG-ADL、QMG 及び MGC のデータセットの内訳を表 2.7.2.3.2.3-1 に要約する。C08-001 試験は ECU-MG-301 試験と試験デザインが明らかに異なるため、C08-001 試験の有効性データはこのデータセットに採用しなかった。C08-001 試験は無作為化、二重盲検のクロスオーバー試験であり、エクリズマブ又はプラセボを 16 週間投与したのに対し、ECU-MG-301 試験は無作為化、二重盲検、プラセボ対照の並行群間試験であり、エクリズマブ又はプラセボを 26 週間投与した。

表 2.7.2.3.2.3-1 MG-ADL、QMG 及び MGC のデータセットの要約

試験	患者数	解析に含まれた MG-ADL のデータ数	解析に含まれた QMG のデータ数	解析に含まれた MGC のデータ数
ECU-MG-301	125	1250	1233	1245

略語：MG = 重症筋無力症、MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living Total Score、MGC = Myasthenia Gravis Composite Scale、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis scale
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Table 11

2.7.2.3.2.4 安全性に関する探索的な曝露量－反応解析データ

ECU-MG-301 試験データを用いて安全性の解析を実施した。対象集団は 125 例で、そのうち 63 例がプラセボ、62 例がエクリズマブを投与された。感染症や点滴・注射部位反応等の注目すべき有害事象、並びに対象集団の約 5%超に発現した有害事象を評価し、31 種類の有害事象が該当した。31 事象のうち尿路感染及び細菌性尿路感染は、まとめて一つの尿路感染の有害事象として扱った。

2.7.2.3.3 母集団 PK 解析

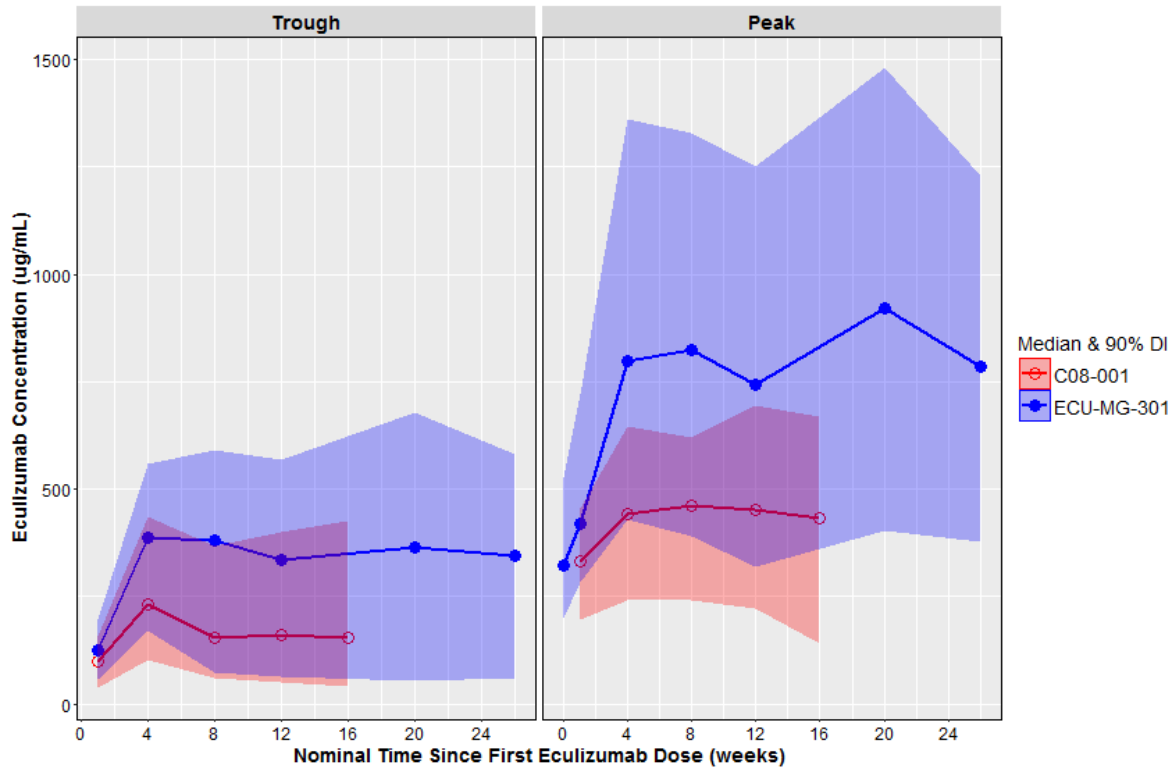
母集団 PK 解析の目的は、難治性 gMG 患者でのエクリズマブの母集団 PK を定量的に記述し、重要な共変量が PK に及ぼす影響を評価することであった。

2.7.2.3.3.1 探索的解析：濃度－時間プロファイル

C08-001 及び ECU-MG-301 試験の血清中エクリズマブ濃度の個別実測値を時間に対してプロットした。試験ごと、並びに導入期及び維持期の来院ごとに、トラフ濃度及びピーク濃度の記述統計量を算出した。また、スパゲッティ図及び箱ひげ図を作成し、PK 実測値の中央値及び分布区間を明らかにした。

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 パーセンタイルの比較を図 2.7.2.3.3.1-1 及び表 2.7.2.3.3.1-1 に示す。エクリズマブは、ECU-MG-301 試験の方が C08-001 試験よりも高濃度で推移した。エクリズマブのピーク濃度実測値の中央値は、ECU-MG-301 試験で C08-001 試験よりも 1.27～2.12 倍高く（比の中央値：1.79 倍）、トラフ濃度は 1.26～2.46 倍高かった（比の中央値：2.07 倍）。ECU-MG-301 試験の中央値は、C08-001 試験の 95 パーセンタイルの推移付近で推移した。

PK 比較により、投与量で補正したエクリズマブ濃度の実測値には、C08-001 試験と ECU-MG-301 試験で約 2 倍の差が認められた。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等、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, ECU-MG PK Variability Assessment 及び M 2.7.2.4.1）。



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：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Figure 4

図 2.7.2.3.3.1-1　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（C08-001 及び ECU-MG-301 試験）

表 2.7.2.3.3.1-1　難治性 gMG 患者にエクリズマブを投与したときの投与量で補正したトラフ濃度及びピーク濃度の要約及び試験間比較（C08-001 及び ECU-MG-301 試験）

試験	投与開始後時間 (週)	エクリズマブ濃度実測値 (μg/mL)[a]									
		トラフ					ピーク				
		n	中央値	90% CI 下限	90% CI 上限	比[b]	n	中央値	90% CI 下限	90% CI 上限	比[b]
C08-001 600/900 mg	1	12	98.6	37.0	159	NA	12	332	197	454	NA
	4	11	232	101	435	NA	12	442	243	645	NA
	8	13	155	60.1	368	NA	12	460	242	620	NA
	12	12	162	50.9	399	NA	13	451	221	694	NA
	16	13	153	41.2	427	NA	13	433	142	670	NA
ECU-MG-301 900/1200 mg	Day 1	61	0	0	0	NA	61	323	194	525	NA
	1	60	124	44.2	196	1.26	58	421	285	720	1.27
	4	59	386	170	558	1.66	59	799	430	1360	1.81
	8	59	381	72.1	590	2.46	58	824	391	1330	1.79
	12	58	336	64.6	567	2.07	57	742	318	1250	1.65
	20	56	364	52.8	679	2.38	54	920	403	1480	2.12
	26	57	344	60.9	580	NA	56	784	377	1230	NA

a. 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。
b. 比は、ECU-MG-301 試験データの中央値を同じ投与後時間の C08-001 試験データの中央値で除して求めた。ただし ECU-MG-301 試験の投与開始後 20 週は C08-001 試験の投与開始後 16 週のデータを用いた。
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。定量下限（9.38 μg/mL）未満のエクリズマブ濃度は 0 μg/mL とした。
略語：CI = 信頼区間、n = 患者数、NA = 適用なし
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Table 12

2.7.2.3.3.2　母集団 PK モデリングの方法及び結果

2.7.2.3.3.2.1　目的

C08-001 及び ECU-MG-301 試験のデータを用いて難治性 gMG 患者でのエクリズマブの母集団 PK モデルを構築し、これにより母集団 PK を定量的に記述することとした。その際、PK の個体間変動の固定効果（内因性及び外因性の共変量）及び変量効果を推定することとした。

2.7.2.3.3.2.2　方法

母集団 PK モデル構築は、交互作用を考慮した条件付一次近似（FOCEI）法を用いて段階的に実施した。体重をクリアランス［CL 及びコンパートメント間クリアランス（Q）］及び分布容積［中央コンパートメントの分布容積（V1）及び末梢コンパートメントの分布容積（V2）］に影響する体格因子とし、70 kg を標準とし、共変量を探索する前の初期のモデル構築に組み込んだ。この構造モデル（体重を組み込んだもの）を基本モデルと定義し、共変量探索の出発点とした。

共変量の探索では、基本モデルにおいて共変量が CL 及び分布容積に及ぼす影響を評価した。ステップワイズ法に従って、変数増加法（P<0.01）を実施した後に変数減少法（P<0.001）を実施した。変数減少法で得られたモデル（残った共変量が組み込まれたもの）を最終モデルとした。

必要に応じて、共変量に対する個体別パラメータ推定値の関係を図示して検討し、共変量の採否に利用した。連続変数はまず直線関係として検討し、共変量の影響が有意であった場合はべき関数として検討した。その結果、検討した共変量はいずれもエクリズマブの曝露量に影響を及ぼさず、基本モデルでC08-001試験とECU-MG-301試験の間に認められた濃度差を説明できなかった。

母集団PK解析で検討した共変量を表 2.7.2.3.3.2.2-1 に示す。カテゴリー変数は、解析対象集団の 5%以上がそのカテゴリーに含まれた場合に組込みを検討した。最終的な解析データセットに含まれた共変量は、患者背景［年齢、体重、body mass index（BMI）、性別、人種、民族］、腎機能値［ベースラインの推算糸球体濾過量（eGFR）］、肝機能値［ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）］、ベースラインのアルブミン、抗薬物抗体の有無、白血球数及び併用薬であった。各共変量のベースラインの実測値を用いて検討した。BMI（と体重）のように、他の共変量と重複する可能性のある共変量や相関性の高い共変量は母集団 PK 解析及び曝露量－反応解析に含めなかった。

表 2.7.2.3.3.2.2-1　母集団 PK 解析で評価した共変量

共変量	**種類／分類**
年齢 (years)	連続変数
性別	カテゴリー変数：0＝女性、1＝男性
人種	カテゴリー変数：1＝白人、2＝黒人、3＝ヒスパニック、4＝アジア人
日本人	カテゴリー変数：0＝非日本人、1＝日本人
体重 (kg)[1]	連続変数
身長 (cm)	連続変数
BMI (kg/m^2)	連続変数
ベースラインの eGFR ($mL/min/1.73\ m^2$)	連続変数 女性の場合：eGFR＝175 × (SCr^−1.154) × (年齢^−0.203) × 0.742 男性の場合：eGFR＝175 × (SCr^−1.154) × (年齢^−0.203) アフリカ系アメリカ人の場合は 1.212 を乗じる
ベースラインの血清クレアチニン (µmol/L)	連続変数
ALT (U/L)	連続変数
AST (U/L)	連続変数
ALP (U/L)	連続変数
アルブミン (g/L)	連続変数
ビリルビン (µmol/L)	連続変数
白血球数 ($10^9/L$)	連続変数
ベースラインの抗 AChR 抗体	連続変数
ベースラインの MG-ADL	0～23 の連続変数
ベースラインの QMG	0～39 の連続変数

表 2.7.2.3.3.2.2-1　母集団 PK 解析で評価した共変量（続き）

共変量	種類／分類
スクリーニング時の MGFA 臨床分類	カテゴリー変数：1＝'クラス IIa'、2＝'クラス IIIa'、3＝'クラス IVa'、4＝'クラス IIb'、5＝'クラス IIIb'、6＝'クラス IVb'
MGFA 治療状況	カテゴリー変数：1＝プレゾニドン単独又は免疫抑制療法なし、2＝プレゾニドン以外の免疫抑制療法、3＝プレゾニドン及び他の免疫抑制療法、4＝いずれもなし
胸腺摘除状況	カテゴリー変数：0＝未、1＝済
抗生物質の全身投与	カテゴリー変数：0＝併用なし、1＝併用あり
免疫抑制薬	カテゴリー変数　：0＝併用なし、1＝併用あり
IVIG	カテゴリー変数　：0＝併用なし、1＝併用あり
コリンエステラーゼ阻害薬の使用	カテゴリー変数：0＝なし、1＝あり
他の免疫抑制療法	カテゴリー変数：0＝なし、1＝あり
MG 治療薬*	カテゴリー変数：0＝なし、1＝あり
貧血治療薬	カテゴリー変数：0＝併用なし、1＝併用あり
高血圧治療薬 [2]	カテゴリー変数：0＝併用なし、1＝併用あり
感染症治療薬 [2]	カテゴリー変数：0＝併用なし、1＝併用あり
実施医療機関 [2]	カテゴリー変数：各医療機関 (83)
実施国 [2]	カテゴリー変数：各国 (17)
ロット番号（製剤） [2]	カテゴリー変数：各ロット番号 (20)

*　免疫抑制薬等のすべての MG 治療薬を含む。
1. 構造モデルに組み込んだ。
2. 探索的プロットのみ

略語：AChR＝アセチルコリン受容体、ALP＝アルカリホスファターゼ、ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、BMI＝ボディ・マス・インデックス、eGFR＝推算糸球体濾過量、MG＝重症筋無力症、IVIG＝免疫グロブリン療法、MG-ADL＝Myasthenia Gravis Activities of Daily Living Total Score、MGFA＝米国重症筋無力症研究財団、QMG＝Quantitative Myasthenia Gravis scale
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Table 4

2.7.2.3.3.2.3　結果

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。1 次消失速度過程を含む 1 コンパートメントモデルも検討したが、事前に設定した統計学的基準を用いて上記 2 コンパートメントモデルと比較すると劣ることが確認された。最終母集団 PK モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.3.3.2.3-1 に示す。CL 及び分布容積の推定の精度は良好であり、相対標準誤差は 10%未満であった。CL 及び 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。クリアランスと V1 の η シュリンケージは許容範囲内（10%未満）であった。C08-001 試験データの残差変動は、混合誤差モデル（付加誤差モデル＋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クリアランスの一過性の上昇を反映させた。エクリズマブの分析法が臨床試験 2 試

験間で異なったが、分析法換算係数を設定したことにより、試験間で認められた PK の差は適切に補正される。その他に、エクリズマブの曝露量に影響する共変量はなかった。分析法換算係数の詳細な評価については M 2.7.2.4.1 に記載する。

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、エクリズマブのクリアランスは体重に大きく依存することが示された。

表 2.7.2.3.3.2.3-1　最終母集団 PK モデルのパラメータ推定値

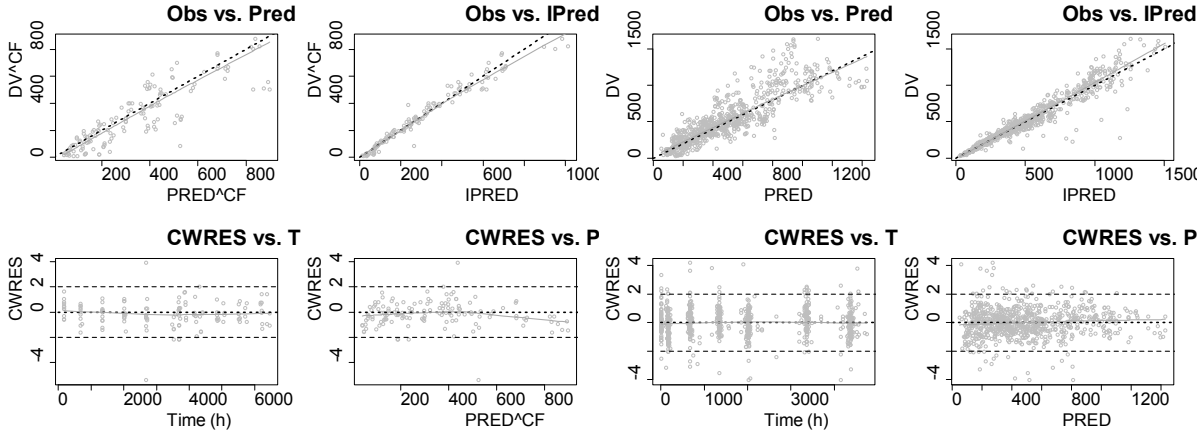
パラメータ	推定値	95% CI	RSE (%)	シュリンケージ (%)
CL (L/h)	0.00737	[0.00662-0.0082]	1.1	—
V1 (L)	2.21	[1.94-2.53]	8.6	—
V2 (L)	2.4	[2.04-2.82]	9.5	—
Q (L/h)	0.182	[0.0733-0.454]	27.4	—
CL/Q への体重効果	1.32	[1.03-1.61]	11.4	—
V1/V2 への体重効果	0.634	[0.494-0.774]	11.3	—
CL への PE 効果	11.2	[8.66-13.7]	11.4	—
分析法換算係数	1.07	[1.05-1.09]	1	—
CL の個体間変動 (CV%)	41.2	[33.1-48.3]	17.2	0.9
V1 の個体間変動 (CV%)	24.1	[17.1-29.6]	25	7
CL-V1 相関	0.0467	[0.0193-0.0741]	30	—
第 III 相試験の比例誤差 (%)	39.9	[38.8-41]	2.9	—
第 II 相試験の比例誤差 (%)	27.1	[21.6-31.7]	18.8	—
第 II 相試験の付加誤差 (µg/mL)	15.9	[10.2-21.6]	18.4	—

略語：CI = 信頼区間、CL = クリアランス、PE = 血漿交換又はプラズマフェレーシス、PK = 薬物動態、Q = コンパートメント間クリアランス、RSE = 相対標準誤差、V1 = 中央コンパートメントの分布容積、V2 = 末梢コンパートメントの分布容積
ブートストラップ解析では操作を 1000 回繰り返した。
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Table 17

2.7.2.3.3.3　母集団 PK モデルの診断、性能及び頑健性

モデル構築は、モデル採択可否を評価する数々の基準に従って実施した。それらの基準とは、収束値が正常に得られること、covariance step が正常に得られること、condition number が 1000 未満であること、goodness-of-fit プロットでモデル予測値と実測値が良好に一致していること、VPC が妥当であること、パラメータ推定の精度が良好で生物学的に妥当な推定値が得られること、変量効果の推定で有意なバイアスがないことであった。

実測値と予測値、実測値と個体別エクリズマブ濃度予測値、条件付重み付け残差と予測値、条件付重み付け残差と時間の goodness-of-fit プロットを試験別に図 2.7.2.3.3.3-1 に示す。C08-001 試験のエクリズマブ濃度の実測値及び予測値は、非線形の分析法換算係数により補正した。goodness-of-fit プロットではバイアスは特に認められず、エクリズマブの曝露量が適切に記述されることが示された。



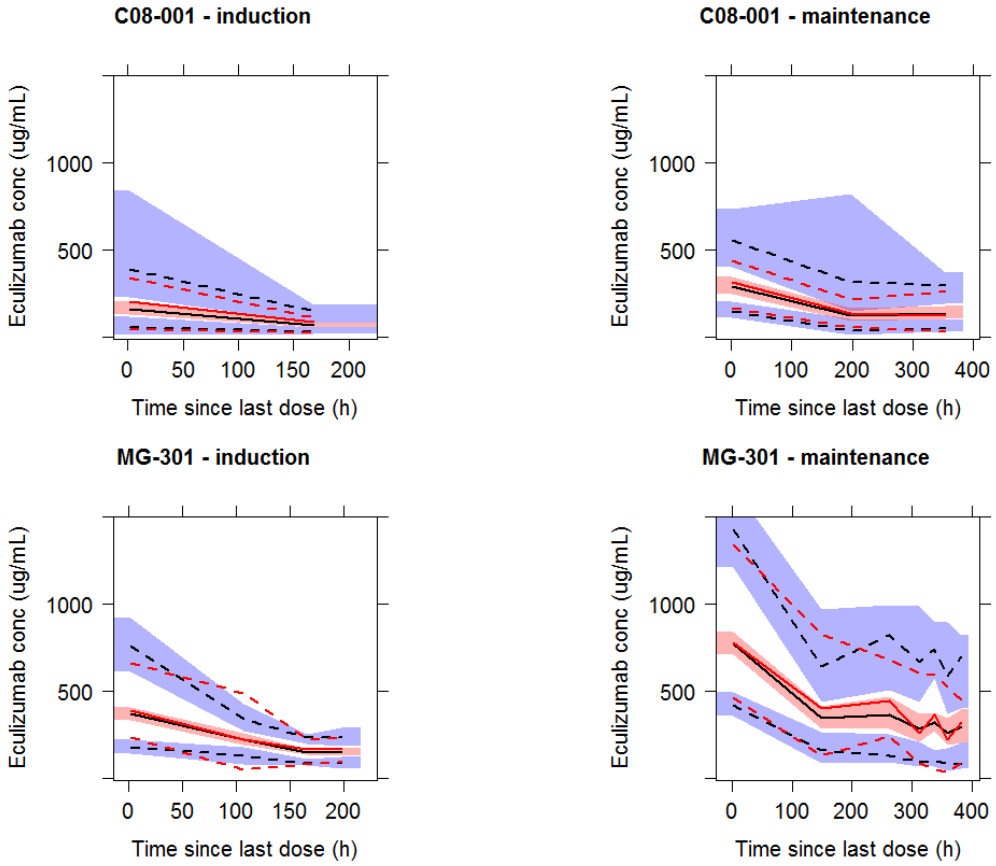
左半分は C08-001 試験、右半分は ECU-MG-301 試験の goodness-of-fit プロット。個体別実測値を灰色円、表示データの局所重み付き散布図平滑化曲線を灰色実線、DV/PRED-IPRED プロットの identity line 及び CWRES プロットの 0 レベルを黒色点線で示す。CWRES プロットの−2～2 の境界線を黒色破線で示す。C08-001 試験の DV 及び PRED データは非線形の分析法換算係数推定値により補正される。
略語 : CWRES = 条件付重み付け残差、DV = 実測値、IPred = 個体別予測値、Obs = 実測値、PK = 薬物動態、Pred = 母集団平均からの予測値、vs = versus
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Figure 11

図 2.7.2.3.3.3-1　最終 PK モデルの試験別の goodness-of-fit プロット

VPC は、Perl-speaks-NONMEM に実装された評価ツールを用いて実施した。予測値の中央値、90%予測区間をプロットし、実測値の中央値、5 及び 95 パーセンタイルを重ね合わせた。理想的には、予測値と実測値の各パーセンタイルが完全に重なった場合に、本モデルはデータを良好に記述し予測に適すると判定される。

最終投与からの経過時間に対してプロットした VPC の結果を試験別及び投与期別に図 2.7.2.3.3.3-2 に示す。本モデルは実測値を良好に記述している。予測されたとおり、データ数がやや少なかったため、時期によっては予測値の信頼区間が比較的大きかった。

以上より、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、実測値を良好に記述できた。分析法換算係数により、2 試験間で認められた PK の差が補正できた。その他に、エクリズマブの曝露量に影響する共変量は認められなかった。



上半分は C08-001 試験、下半分は ECU-MG-301 試験の VPC。それぞれ左図は導入期、右図は維持期。実測値の中央値を赤色実線、実測値の 5 及び 95 パーセンタイルを赤色破線で示す。予測値の中央値を黒色実線、予測値の 5 及び 95 パーセンタイルを黒色破線で示す。予測値の中央値の 90%信頼区間を赤色網掛け、予測値の 5 及び 95 パーセンタイルの 90%信頼区間を青色網掛けで示す。
略語：conc = 濃度、PK = 薬物動態、VPC = 視覚的事後予測性能評価
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Figure 12

図 2.7.2.3.3.3-2　最終 PK モデルの試験別及び投与期別 VPC

2.7.2.3.3.4　結論

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 を記述するために、最終母集団 PK モデルを構築した。

この最終母集団 PK 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 試験の間に認められた PK の差が補正された。これにより、母集団 PK／PD の手法に基づいた難治性 gMG の申請用法・用量の評価が可能となった。

2.7.2.3.3.5　併合データ（C08-001 及び ECU-MG-301 試験）のモデリングにより予測した ECU-MG-301 試験の PK パラメータの要約

C08-001 及び ECU-MG-301 試験の PK データは母集団 PK 解析用に併合した。ECU-MG-301 試験の最終母集団 PK モデルの個体別ベイズ推定値を表 2.7.2.3.3.5-1 に要約する。

表 2.7.2.3.3.5-1　ECU-MG-301 試験の最終母集団 PK モデルでの個体別ベイズ推定値の要約

要約	CL (L/h)	V1 (L)	V2 (L)	Q (L/h)	C_{max} 実測値 (µg/mL)	SS C_{max} (µg/mL)	SS C_{trough} (µg/mL)	終末相半減期 (h)	AUC_{SS} (µg•h/mL)
平均値	0.0106	2.54	2.73	0.251	939	845	348	436	154000
SD	0.00783	0.758	0.554	0.107	353	295	180	152	68600
中央値	0.00785	2.44	2.61	0.218	912	878	348	453	153000
最小値	0.00362	1.32	1.76	0.0956	265	253	29.6	136	26800
最大値	0.0448	5.25	4.26	0.605	1640	1580	831	952	331000

AUC_{SS} = DOSE/CLi
略語：AUC_{SS} = 定常状態の血中薬物濃度－時間曲線下面積、CL = クリアランス、CLi = 個体別 posthoc クリアランス、C_{max} = 最高濃度、C_{trough} = トラフ濃度、DOSE = 試験固有の維持用量（C08-001 試験は 900 mg、ECU-MG-301 試験は 1200 mg）、Q = コンパートメント間クリアランス、SD = 標準偏差、SS = 定常状態、V1 = 中央コンパートメントの分布容積、V2 = 末梢コンパートメントの分布容積
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Table 18

2.7.2.3.3.6　併合データ（C08-001 及び ECU-MG-301 試験）のモデリングにより予測した C08-001 試験の PK パラメータの要約

上述のとおり、C08-001 及び ECU-MG-301 試験の PK 及び PD のデータは母集団 PK／PD 解析用に併合した。母集団 PK 解析では、2 試験間の生体試料中薬物濃度分析法の違いを反映させるために分析法換算係数を組み込んだ（M 2.7.2.4.1）。本解析結果は C08-001 試験単独の解析結果と異なる（C08-001 試験データのみのモデルの詳細は M 2.7.2.2.3.4 参照）。併合解析での C08-001 試験の PK パラメータの個体別ベイズ推定値を表 2.7.2.3.3.6-1 に要約する。

表 2.7.2.3.3.6-1　C08-001 試験の最終母集団 PK モデルでの個体別ベイズ推定値の要約

要約	CL (L/h)	V1 (L)	V2 (L)	Q (L/h)	C_{max} 実測値 (µg/mL)	SS C_{max} (µg/mL)	SS C_{trough} (µg/mL)	終末相半減期 (h)	AUC_{SS} (µg•h/mL)
平均値	0.0138	2.76	2.71	0.243	349	538	193	346	90700
SD	0.00838	0.906	0.479	0.0846	120	231	147	143	56200
中央値	0.0118	2.39	2.72	0.237	365	531	156	330	76500
最小値	0.00391	1.74	1.95	0.119	164	233	32.1	153	25700
最大値	0.035	4.44	3.35	0.365	558	1070	565	668	230000

AUC_{SS} = DOSE/CLi
略語：AUC_{SS} = 定常状態の血中薬物濃度－時間曲線下面積、CL = クリアランス、CLi = 個体別 posthoc クリアランス、C_{max} = 最高濃度、C_{trough} = トラフ濃度、DOSE = 試験固有の維持用量（C08-001 試験は 900 mg、ECU-MG-301 試験は 1200 mg）、Q = コンパートメント間クリアランス、SD = 標準偏差、SS = 定常状態、V1 = 中央コンパートメントの分布容積、V2 = 末梢コンパートメントの分布容積
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Table 18

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

PK／PD モデリングの目的は、母集団曝露量－反応関係、並びに遊離 C5 及び溶血活性を指標としたときの母集団曝露量－反応関係の推移を定量的に明らかにすることであった。

2.7.2.3.4.1 基本モデル

遊離 C5 及び溶血活性の基本モデルには、阻害作用のシグモイド最大効果（E_{max}）混合効果モデルが含まれた。個体間変動は E_0 (E_0,i)及び IC_{50} (IC_{50},i)について組み込まれた。

$$Y_{it} = E_{0,i} \times \left(1 - E_{max}\left(\frac{C_{ecu,it}^{H}}{IC_{50,i}^{H}+C_{ecu,it}^{H}}\right)\right) + \varepsilon_{it} \qquad \text{式 [1]}$$

ただし、Y_{it} を患者 i の時間 t でのエクリズマブ濃度が $C_{ecu,it}$ のときの PD の反応（溶血%又は遊離 C5 濃度）、E_0 をベースラインの母集団平均、E_{max} を最大効果、IC_{50} を最大効果が 50%となるエクリズマブ濃度の母集団平均、H を Hill 係数とする。

溶血活性が 95%及び 99%阻害されるときのエクリズマブ濃度をそれぞれ IC_{95} 及び IC_{99} とし、これらは IC_{50} よりも臨床的に重要であると考え、式 [1] を用いて算出した。

式 [1] の IC_{50} を組み込んだ基本モデルにつき、Hill 係数を固定値又は推定値とし、E_0、IC_{50} 又はその両方の個体間変動を種々想定して評価した。

2.7.2.3.4.2 遊離 C5

2.7.2.3.4.2.1 最終遊離 C5 モデル

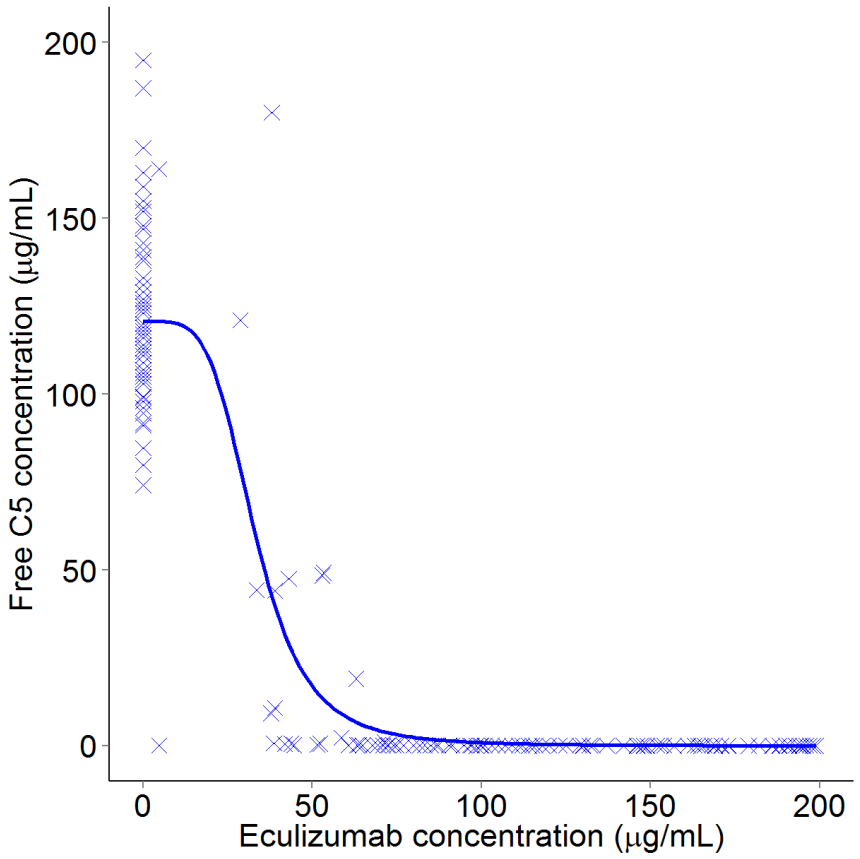
遊離 C5 の最終モデルとして選択されたモデルには、E_0 の個体間変動を組み込んだ阻害作用のシグモイド E_{max} 混合効果モデルが含まれた。

最終モデルから IC_{50} は 33.1 µg/mL と推定され（表 2.7.2.3.4.2.1-1、図 2.7.2.3.4.2.1-1）、これはエクリズマブと遊離 C5 の結合様式と一致する（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る。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（ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Appendix 10.10.1）。

表 2.7.2.3.4.2.1-1 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、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



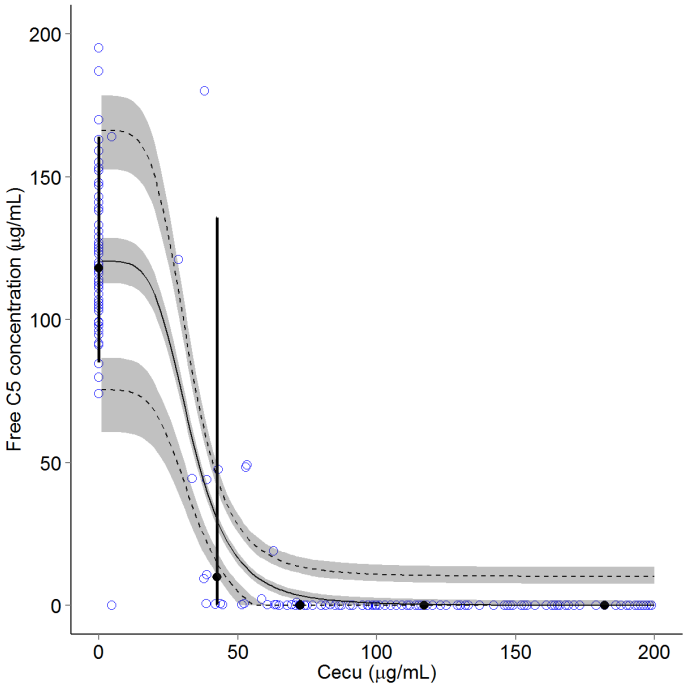
略語：C5 = 補体成分 C5
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Figure 17

図 2.7.2.3.4.2.1-1　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（ECU-MG-301 試験）

2.7.2.3.4.2.2　　診断、性能及び頑健性

モデル診断プロットに有意なバイアスは認められなかった。モデル診断プロットの詳細は ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report に示す。

最終遊離 C5 モデルの VPC を図 2.7.2.3.4.2.2-1 に示す。本モデルにより、実測値の大部分を良好に記述できた。



モデルにより予測した遊離 C5 濃度の中央値を実線、5 及び 95 パーセンタイルを点線で示す。中央値、5 及び 95 パーセンタイルのシミュレーションによる 95%信頼区間を灰色網掛けで示す。実測値を青丸で示す。以下のエクリズマブ濃度区間ごとに、中央値濃度での遊離 C5 濃度実測値の中央値、5 及び 95 パーセンタイルのエラーバーを示す：0～20 µg/mL（62 例）、20～60 µg/mL（16 例）、60～90 µg/mL（20 例）、90～150 µg/mL（42 例）、150～200 µg/mL（44 例）。
略語：C5 = 補体成分 C5、Cecu = エクリズマブ濃度、VPC = 視覚的事後予測性能評価
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Figure 27

図 2.7.2.3.4.2.2-1　最終遊離 C5 モデルの VPC

最終母集団 PD モデルパラメータ推定値の頑健性はノンパラメトリック・ブートストラップ法を用いて評価した（表 2.7.2.3.4.2.2-1）。その結果、E_0 及び IC_{50} 等の主な母集団 PD モデルパラメータ推定値は頑健であることが示された。

表 2.7.2.3.4.2.2-1　最終遊離 C5 モデルのブートストラップ法による評価

パラメータ	最終モデル	ブートストラップの結果		バイアス（%）
		中央値	90% CI [P5-P95]	
E_0 (µg/mL)	120.7	120.7	[116.9-125.2]	<0.1
IC_{50} (µg/mL)	33.1	32.6	[21.7-38.6]	1.4
H	4.45	4.53	[2.96-16.2]	1.7
ω	26.7	26.4	[22.2-30.1]	1.0
σ (µg/mL)	6.0	5.6	[2.0-8.2]	8.0

略語：C5 = 補体成分 C5、CI = 信頼区間、E_0 = ベースライン、H = Hill 係数、IC_{50} = 最大効果の 50%の効果を示す濃度、P5-P95 = 5～95 パーセンタイル、σ = 残差標準偏差、ω = E_0 の個体間変動の標準偏差
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Table 26

2.7.2.3.4.3 溶血活性

溶血活性のモデル構築では、C08-001 及び ECU-MG-301 試験の溶血活性データを併合した。また、最終母集団 PK モデル（M 2.7.2.3.3.2.3）で推定した分析法換算係数により C08-001 試験のエクリズマブ濃度を補正した。

2.7.2.3.4.3.1 最終溶血活性モデル

溶血活性の最終モデルとして選択されたモデルには、E_0 及び IC_{50} 共通の個体間変動を組み込んだ阻害作用のシグモイド E_{max} 混合効果モデルが含まれた。

最終モデルで推定された IC_{50} は 40.8 µg/mL（相対標準誤差：3.1%）、Hill 係数は 4.1（相対標準誤差：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。IC_{50} 及び ω（E_0 及び IC_{50} 共通の個体間変動）のパラメータ推定値は不確実性が大きく、その原因は、これらのパラメータ算出のためのデータ数が限られていたためであると考えられた。実測値の大部分は両極端であり、ベースラインか完全溶血阻害時のいずれかである。

表 2.7.2.3.4.3.1-1 C08-001 及び ECU-MG-301 試験の併合データに適用した最終溶血活性モデルのパラメータ推定値

パラメータ	Typical Value (RSE %)	ω (RSE %)
E_0 (溶血%)	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		NA
σ (溶血%)	6.2 (2.3)	NA

a. IC_{50} 推定値及び H 推定値から算出
略語：E_0 = ベースライン、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 25

2.7.2.3.4.3.2 分析法換算係数の適用

C08-001 試験でのエクリズマブ濃度レベルを ECU-MG-301 試験での濃度レベルに調整するために、母集団 PK で検討した分析法換算係数を、C08-001 及び ECU-MG-301 試験の溶血活性の併合データに基づいて再評価した。各試験の 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。

$$Hemolysis(\%)_{it} = E_{0,i} \times \left(1 - \mathrm{E_{max}}\left(\frac{C_{ecu,it}^{H}}{IC_{50,j}^{H} + C_{ecu,it}^{H}}\right)\right) + \varepsilon_{it} \qquad \text{式 [2]}$$

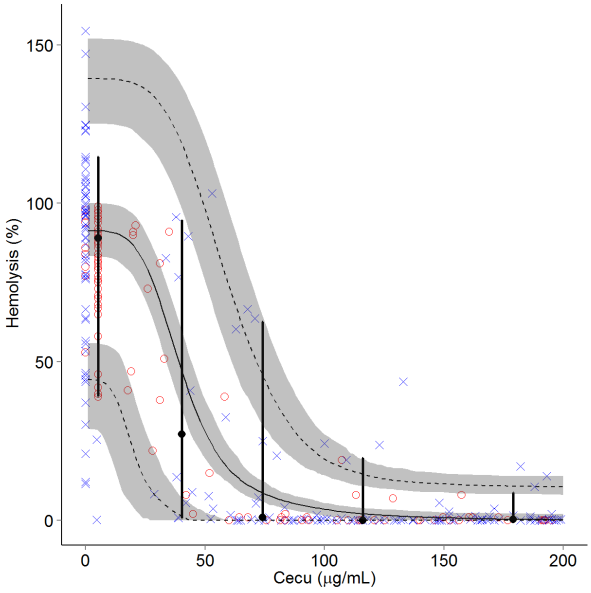
ただし、$IC_{50,j}$ を試験 j（j＝C08-001、ECU-MG-301）の IC_{50}、$C_{ecu,it}$ を患者 i の時間 t での C08-001 試験のエクリズマブ濃度補正値及び ECU-MG-301 試験のエクリズマブ濃度実測値とし、その他のパラメータは基本モデルの式 [1] で定義したとおりとする。

各臨床試験の IC_{50} 推定値の平均値（標準偏差）は 37.0 µg/mL（2.4 µg/mL）及び 43.1 µg/mL（3.5 µg/mL）であり、2 試験間で同程度である（ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Table 23）。分析法換算係数を適用しない場合、C08-001 試験の IC_{50} 推定値の平均値（標準偏差）は 29.2 µg/mL（2.3 µg/mL）である。エクリズマブ濃度と溶血活性の関係の 2 試験間の差（詳細は M 2.7.2.4.1.2 参照）は、分析法換算係数による補正後に、ノイズレベルにまで顕著に縮小した。これらの結果から、母集団 PK モデルで分析法換算係数を適用して C08-001 試験の血清中エクリズマブ濃度を補正することが支持される（M 2.7.2.3.3 及び M 2.7.2.4.1）。

2.7.2.3.4.3.3 診断、性能及び頑健性

モデル診断プロットに有意なバイアスは認められなかったことから、溶血活性データが適切に記述されていることが示された。モデル診断プロットの詳細及びプロットは ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report に示す。

最終溶血活性モデルの VPC を図 2.7.2.3.4.3.3-1 に示す。本モデルにより、実測値をほぼ良好に記述できた。



○：C08-001 試験、×：ECU-MG-301 試験
モデルで予測した溶血%の中央値を実線、5 及び 95 パーセンタイルを破線で示し、中央値、5 及び 95 パーセンタイルのシミュレーションによる 95%信頼区間を灰色網掛けで示す。実測値を○（C08-001 試験）及び×（ECU-MG-301 試験）で示す。以下のエクリズマブ濃度区間ごとに、中央値濃度での溶血%実測値の中央値、5 及び 95 パーセンタイルのエラーバーを示す：0～20 µg/mL（143 例）、20～60 µg/mL（28 例）、60～90 µg/mL（27 例）、90～150 µg/mL（58 例）、150～200 µg/mL（55 例）。
略語：Cecu＝エクリズマブ濃度、VPC＝視覚的事後予測性能評価
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Figure 28

図 2.7.2.3.4.3.3-1 最終溶血活性モデルの VPC

最終母集団 PD モデルパラメータ推定値の頑健性はノンパラメトリック・ブートストラップ法を用いて評価した（表 2.7.2.3.4.3.3-1）。その結果、E_0 及び IC_{50} 等の主な PD モデルパラメータ推定値は頑健であることが示された。

表 2.7.2.3.4.3.3-1　最終溶血活性モデルのブートストラップ法による評価

パラメータ	最終モデル	ブートストラップの結果#		バイアス (%)
		中央値	90% CI [P5-P95]	
E_0 (溶血%)	91.7	90.7	[81.0-100.7]	1.1
IC_{50} (μg/mL)	40.8	41.4	[33.0-47.8]	1.4
H	4.11	4.90	[3.22-30.1]	19.1
S	0.45	0.45	[0.01-6.30]	0.8
ω	28.0	28.6	[24.7-32.2]	2.3
σ (溶血%)	6.2	5.70	[4.15-7.04]	8.0

略語：CI＝信頼区間、E_0＝ベースライン、H＝Hill 係数、IC_{50}＝最大効果の 50%の効果を示す濃度、P5–P95＝5～95 パーセンタイル、σ＝残差標準偏差、ω＝E_0 及び IC_{50} 共通の個体間変動の標準偏差、S＝E_0 と IC_{50} の個体間変動の相関
1000 回中 998 回が正常に終了した。
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Table 27

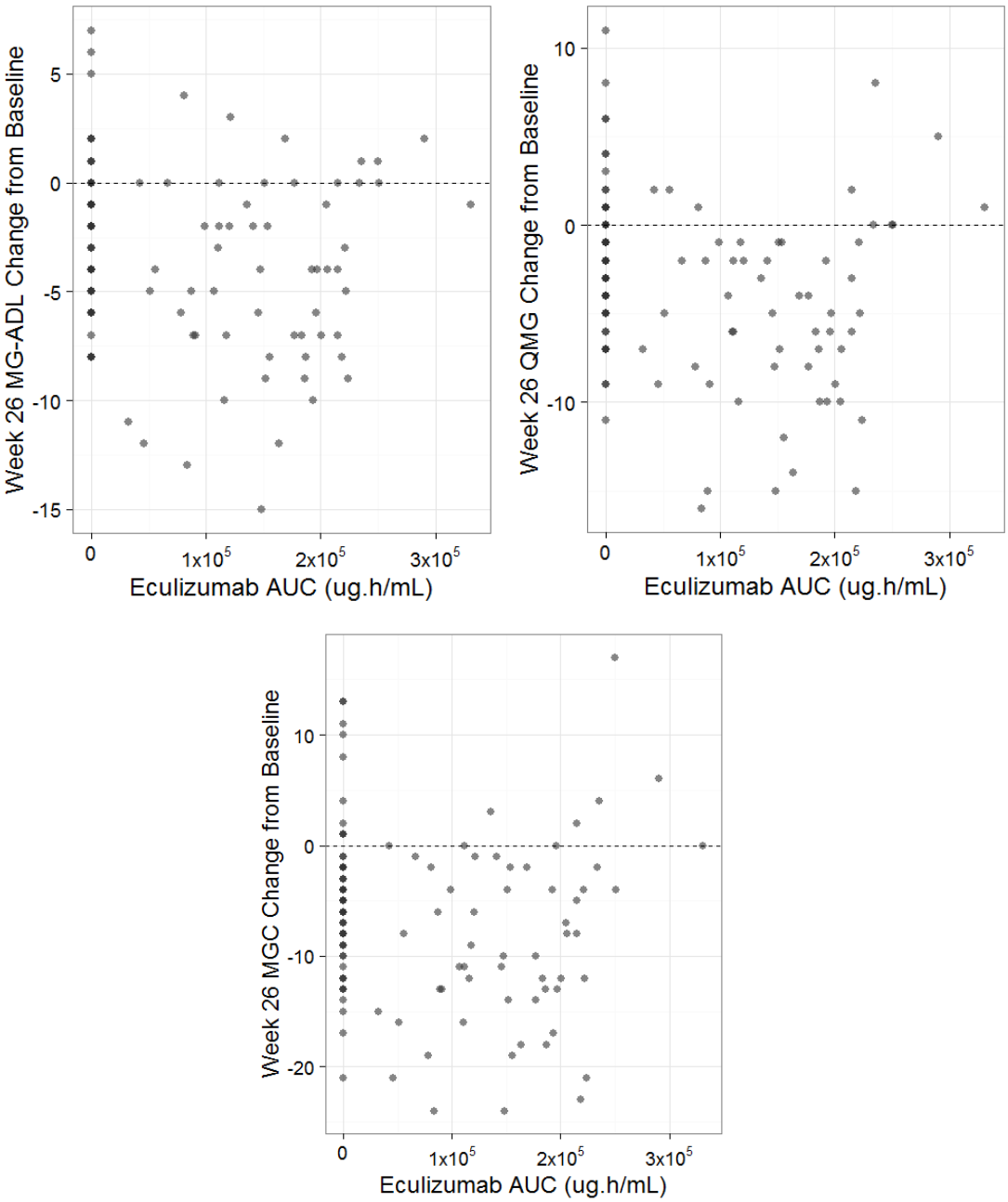
2.7.2.3.4.4　要約

以上より、血清中遊離 C5 濃度及び cRBC 溶血%の PK／PD モデルは難治性 gMG 患者のデータを適切に記述した。

2.7.2.3.5　有効性評価項目の探索的解析

2.7.2.3.5.1　MG-ADL、QMG 及び MGC

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）。MG-ADL、QMG 及び MGC のいずれも、総スコアの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い傾向であった。全般的に見ると、エクリズマブ曝露量が高いほど有効性が高いという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（図 2.7.2.3.5.1-1）。



略語 : AUC = 血中薬物濃度－時間曲線下面積、MG = 重症筋無力症、MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living Total Score、MGC = Myasthenia Gravis Composite Scale、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis scale
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Figure 29

図 2.7.2.3.5.1-1　Week 26 における MG-ADL、QMG 及び MGC のベースラインからの変化量を指標とした曝露量－反応関係（ECU-MG-301 試験）

2.7.2.3.5.2 臨床的悪化

ECU-MG-301 試験では、臨床的悪化が 23/125 例（18%）に認められた。初回発現時期は、23 例のうち 22 例では 26 週間の投与期間中、1 例では 26 週間の投与期間外であった。この 1 例はエクリズマブ群であった。投与群別では、プラセボ群は 16/63 例（25%）、エクリズマブ群は 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。

エクリズマブの曝露量と臨床的悪化の関係を検討するために、エクリズマブ群を、定常状態での AUC が小さいグループ（中央値未満）と大きいグループ（中央値以上）に分類した（表 2.7.2.3.5.2-1）。

臨床的悪化の発現例数は AUC が小さいグループで 3 例、大きいグループで 4 例であり、臨床的悪化の発現例数及び発現率はグループ間で同程度であった。したがって、ECU-MG-301 試験でのエクリズマブの曝露量の範囲では、曝露量は臨床的悪化の発現に影響を及ぼさないことが示された。

表 2.7.2.3.5.2-1 臨床的悪化の発現例数（ECU-MG-301 試験）

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%)

最終母集団 PK モデルの posthoc 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 = 血中薬物濃度－時間曲線下面積、PK = 薬物動態
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Table 29

2.7.2.3.6 安全性評価項目の探索的な曝露量－反応解析

治験薬投与中に発現した有害事象（TEAE）は、エクリズマブ群（定常状態の AUC の四分位グループ別）及びプラセボ群ごとに要約した。感染症や点滴・注射部位反応等の注目すべき有害事象の要約を表 2.7.2.3.6-1、対象集団の約 5%超に発現した有害事象の要約を表 2.7.2.3.6-2 に示す。エクリズマブ群とプラセボ群で発現率は同程度であり、エクリズマブの曝露量に依存的な安全性上の傾向は認められなかったことから、安全性に関する曝露量－反応モデリングは実施しなかった。

表 2.7.2.3.6-1　注目すべき TEAE

基本語	プラセボ群 (N = 63)			エクリズマブ群 第 1 四分位 (N = 16)			エクリズマブ群 第 2 四分位 (N = 15)			エクリズマブ群 第 3 四分位 (N = 15)			エクリズマブ群 第 4 四分位 (N = 16)		
	N	%	95% CI	N	%	95% CI	N	%	95% CI	N	%	95% CI	N	%	95% CI
AUC_{SS} (µg•h/mL) [a]	-			26800-99100			107000-152000			153000-205000			206000-331000		
TEAE 発現例数 [b]	44	69.8	[55.2-82.1]	12	75	[44.1-94.1]	10	66.7	[35-90]	11	73.3	[41.4-93.7]	8	50	[22-78]
感染症															
上気道感染	12	19	[9.3-32.6]	2	12.5	[1.1-42]	0	0	[0-25.3]	5	33.3	[10-65]	3	18.8	[3.1-49.2]
尿路感染	6	9.5	[3.1-21.1]	1	6.2	[0.1-33.8]	0	0	[0-25.3]	1	6.7	[0.1-35.7]	2	12.5	[1.1-42]
敗血症	1	1.6	[0-9.7]	0	0	[0-24]	0	0	[0-25.3]	0	0	[0-25.3]	1	6.2	[0.1-33.8]
扁桃炎	1	1.6	[0-9.7]	0	0	[0-24]	0	0	[0-25.3]	0	0	[0-25.3]	0	0	[0-24]
胃腸炎	1	1.6	[0-9.7]	0	0	[0-24]	0	0	[0-25.3]	0	0	[0-25.3]	0	0	[0-24]
心内膜炎	0	0	[0-6.7]	0	0	[0-24]	0	0	[0-25.3]	0	0	[0-25.3]	1	6.2	[0.1-33.8]
点滴・注射部位反応															
注入に伴う反応	2	3.2	[0.3-12.3]	0	0	[0-24]	0	0	[0-25.3]	0	0	[0-25.3]	0	0	[0-24]
注射部位紅斑	1	1.6	[0-9.7]	0	0	[0-24]	0	0	[0-25.3]	0	0	[0-25.3]	0	0	[0-24]
注入部位そう痒感	1	1.6	[0-9.7]	0	0	[0-24]	0	0	[0-25.3]	0	0	[0-25.3]	0	0	[0-24]
注入部位疼痛	0	0	[0-6.7]	1	6.2	[0.1-33.8]	0	0	[0-25.3]	0	0	[0-25.3]	0	0	[0-24]
その他															
水痘	1	1.6	[0-9.7]	0	0	[0-24]	0	0	[0-25.3]	0	0	[0-25.3]	0	0	[0-24]
過敏症	1	1.6	[0-9.7]	0	0	[0-24]	0	0	[0-25.3]	0	0	[0-25.3]	0	0	[0-24]
狭心症	1	1.6	[0-9.7]	0	0	[0-24]	0	0	[0-25.3]	0	0	[0-25.3]	0	0	[0-24]
菌血症	0	0	[0-6.7]	0	0	[0-24]	0	0	[0-25.3]	0	0	[0-25.3]	1	6.2	[0.1-33.8]

表 2.7.2.3.6-1　注目すべき TEAE（続き）

基本語	プラセボ群 (N = 63)			エクリズマブ群 第 1 四分位 (N = 16)			エクリズマブ群 第 2 四分位 (N = 15)			エクリズマブ群 第 3 四分位 (N = 15)			エクリズマブ群 第 4 四分位 (N = 16)		
	N	%	95% CI	N	%	95% CI	N	%	95% CI	N	%	95% CI	N	%	95% CI
憩室炎	0	0	[0-6.7]	1	6.2	[0.1-33.8]	0	0	[0-25.3]	0	0	[0-25.3]	0	0	[0-24]

a. 維持用量（1200 mg）に基づき、DOSE/CL により算出
b. 有害事象が認められた全患者数
略語：AUC_{SS} = 定常状態の血中薬物濃度－時間曲線下面積、CL = クリアランス、CI = 信頼区間、DOSE = 試験固有の維持用量、N = 患者数、TEAE = 治験薬投与中に発現した有害事象
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Table 30

表 2.7.2.3.6-2　対象集団の 5%超に発現した TEAE

基本語	プラセボ群 (N = 63)			エクリズマブ群 第 1 四分位 (N = 16)			エクリズマブ群 第 2 四分位 (N = 15)			エクリズマブ群 第 3 四分位 (N = 15)			エクリズマブ群 第 4 四分位 (N = 16)		
	N	%	95% CI	N	%	95% CI	N	%	95% CI	N	%	95% CI	N	%	95% CI
AUC_{SS} (µg•h/mL) [a]	-			26800-99100			107000-152000			153000-205000			206000-331000		
TEAE 発現例数 [b]	44	69.8	[55.2-82.1]	12	75	[44.1-94.1]	10	66.7	[35-90]	11	73.3	[41.4-93.7]	8	50	[22-78]
頭痛	12	19	[9.3-32.6]	3	18.8	[3.1-49.2]	0	0	[0-25.3]	3	20	[3.3-51.8]	4	25	[5.9-55.9]
重症筋無力症	11	17.5	[8.2-30.8]	1	6.2	[0.1-33.8]	2	13.3	[1.1-44.2]	0	0	[0-25.3]	3	18.8	[3.1-49.2]
鼻咽頭炎	10	15.9	[7.1-28.9]	1	6.2	[0.1-33.8]	3	20	[3.3-51.8]	3	20	[3.3-51.8]	2	12.5	[1.1-42]
悪心	9	14.3	[6-27]	3	18.8	[3.1-49.2]	1	6.7	[0.1-35.7]	4	26.7	[6.3-58.6]	0	0	[0-24]
下痢	8	12.7	[5-25.1]	2	12.5	[1.1-42]	3	20	[3.3-51.8]	2	13.3	[1.1-44.2]	1	6.2	[0.1-33.8]
背部痛	6	9.5	[3.1-21.1]	2	12.5	[1.1-42]	1	6.7	[0.1-35.7]	0	0	[0-25.3]	2	12.5	[1.1-42]
浮動性めまい	5	7.9	[2.2-19]	2	12.5	[1.1-42]	1	6.7	[0.1-35.7]	2	13.3	[1.1-44.2]	0	0	[0-24]
嘔吐	5	7.9	[2.2-19]	0	0	[0-24]	0	0	[0-25.3]	1	6.7	[0.1-35.7]	2	12.5	[1.1-42]
不眠症	5	7.9	[2.2-19]	0	0	[0-24]	0	0	[0-25.3]	1	6.7	[0.1-35.7]	1	6.2	[0.1-33.8]
錯感覚	4	6.3	[1.4-16.9]	1	6.2	[0.1-33.8]	0	0	[0-25.3]	2	13.3	[1.1-44.2]	0	0	[0-24]
筋肉痛	2	3.2	[0.3-12.3]	3	18.8	[3.1-49.2]	1	6.7	[0.1-35.7]	1	6.7	[0.1-35.7]	0	0	[0-24]
四肢痛	2	3.2	[0.3-12.3]	2	12.5	[1.1-42]	0	0	[0-25.3]	1	6.7	[0.1-35.7]	1	6.2	[0.1-33.8]
挫傷	2	3.2	[0.3-12.3]	3	18.8	[3.1-49.2]	2	13.3	[1.1-44.2]	0	0	[0-25.3]	0	0	[0-24]
末梢性浮腫	2	3.2	[0.3-12.3]	2	12.5	[1.1-42]	2	13.3	[1.1-44.2]	0	0	[0-25.3]	0	0	[0-24]
発熱	2	3.2	[0.3-12.3]	1	6.2	[0.1-33.8]	1	6.7	[0.1-35.7]	0	0	[0-25.3]	2	12.5	[1.1-42]

基本語	プラセボ群 (N = 63)			エクリズマブ群 第 1 四分位 (N = 16)			エクリズマブ群 第 2 四分位 (N = 15)			エクリズマブ群 第 3 四分位 (N = 15)			エクリズマブ群 第 4 四分位 (N = 16)		
	N	%	95% CI	N	%	95% CI	N	%	95% CI	N	%	95% CI	N	%	95% CI

a. 維持用量（1200 mg）に基づき、DOSE/CL により算出
b. 有害事象が認められた全患者数
略語：AUC_{SS} = 定常状態の血中薬物濃度－時間曲線下面積、CL = クリアランス、CI = 信頼区間、DOSE = 試験固有の維持用量、N = 患者数、TEAE = 治験薬投与中に発現した有害事象
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Table 31

2.7.2.3.7 PK／PD 及び曝露量－反応関係のシミュレーション

M 2.7.2.3.3 及び M 2.7.2.3.4 に記載した最終モデルを用いてシミュレーションを実施した。シミュレーションの目的は、1) 26 週間投与したとき（定常状態）に終末補体を完全に阻害するエクリズマブ濃度を、遊離 C5 モデルを用いて特定すること、2) 600/900 mg と 900/1200 mg の用法・用量を比較して、エクリズマブ濃度が、1) で特定した目標濃度を、26 週間の投与期（定常状態）に上回る時期及び患者割合を検討することであった。

2.7.2.3.7.1 シミュレーションの方法及び計画

上記目的を達成するために、2 種類のシミュレーションを実施した。目標エクリズマブ濃度の特定では濃度に基づいたシミュレーション、用法・用量の比較では投与量に基づいたシミュレーションを実施した。

目標エクリズマブ濃度は、PK／PD モデルを用いたときに遊離 C5 濃度が 0.5 µg/mL 未満（Alexion Report CPR-0013.00）となる濃度とした。

26 週間の投与期間中に、評価した 4 時点（Day 1 のピーク時、Week 1 のトラフ時、Week 4 のトラフ時及び Week 26 のトラフ時）のいずれでも目標エクリズマブ濃度を上回った患者の割合を、2 つの用法・用量について、母集団 PK シミュレーションで推定した。目標濃度の特定及び 2 つの用法・用量の性能評価のために実施したシミュレーションの概要を表 2.7.2.3.7.1-1 に示す。

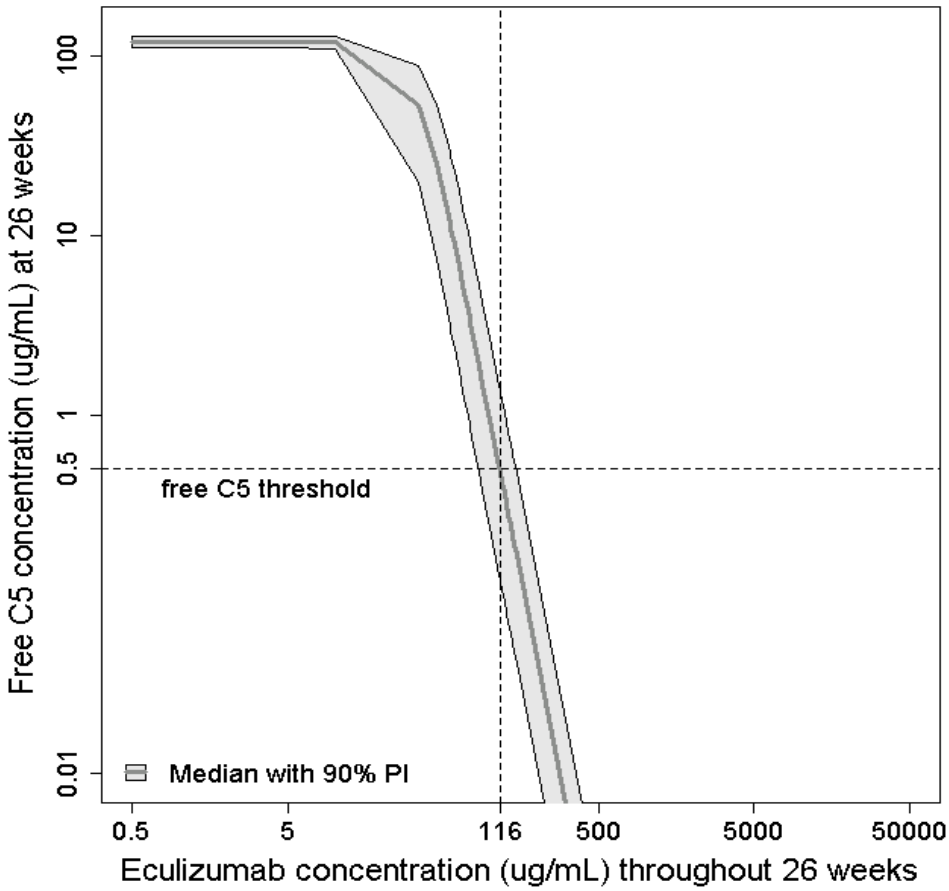
表 2.7.2.3.7.1-1 PK／PD 及び曝露量－反応関係のシミュレーションの概要

評価項目	目的	シミュレーション	シミュレーション設定
遊離 C5 (µg/mL) 0.5 µg/mL	目標エクリズマブ濃度の特定	濃度シミュレーション	仮想患者 5000 例
PK	2 つの用法・用量の評価	投与量シミュレーション	仮想患者 125 例、 100 回繰り返し

注：濃度シミュレーションは、PK／PD モデルを用いて固定濃度での PD を予測する。投与量シミュレーションは、投与量をもとに濃度を求め、算出した濃度を用いて PD を予測する。
略語：C5 = 補体成分 C5、PD = 薬力学、PK = 薬物動態
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Table 5

2.7.2.3.7.2 PD の閾値及び目標血清中エクリズマブ濃度の決定

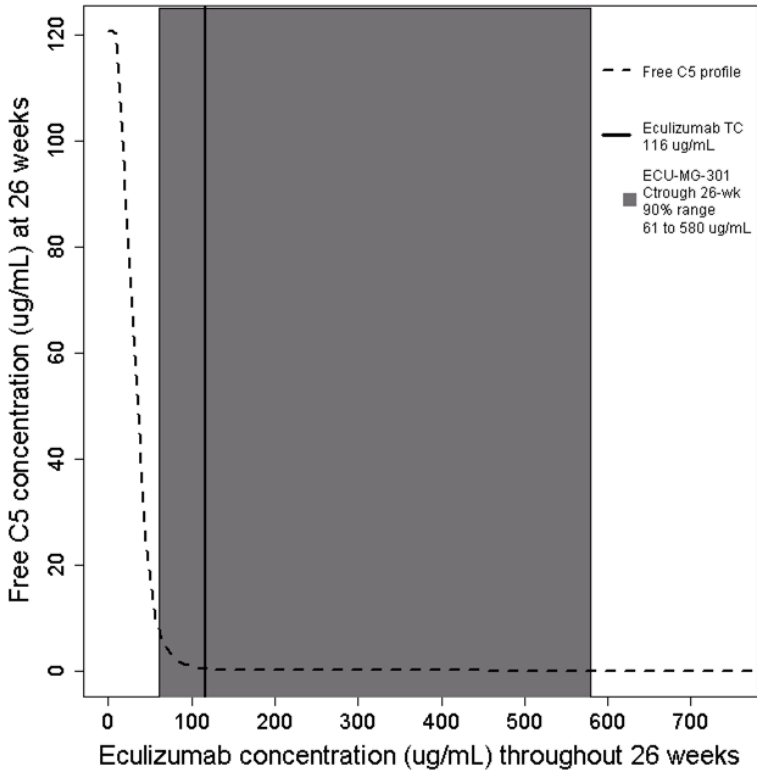
血清中遊離 C5 濃度の閾値は 0.5 µg/mL であり、*in vitro* 試験データ及びモデルに基づく解析結果を踏まえると、この濃度での溶血活性は 20%と予測される（Alexion Report CPR-0013.00）。したがって、目標エクリズマブ濃度は、遊離 C5 濃度が 0.5 µg/mL となる濃度であり、116 µg/mL と特定された（図 2.7.2.3.7.2-1）。



注：90%予測区間を灰色網掛けで示す。曝露量－反応シミュレーションの中央値を灰色実線で示す。遊離 C5 の閾値を横破線、遊離 C5 を指標としたときの目標濃度を縦破線で示す。
略語：C5 = 補体成分 C5、PI = 予測区間
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Figure 30

図 2.7.2.3.7.2-1　遊離 C5 濃度を指標としたときの終末補体阻害を達成する目標エクリズマブ濃度（26 週間）

遊離 C5 を指標とした曝露量－反応プロファイルを図 2.7.2.3.7.2-2 に示す。目標エクリズマブ濃度（116 µg/mL）は、ECU-MG-301 試験のトラフ濃度実測値の 90%範囲（61～580 µg/mL、ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Table 12）に含まれた。ECU-MG-301 試験のエクリズマブのトラフ濃度の範囲では、遊離 C5 濃度はほぼ最大限に阻害され、すなわち反応がプラトーであることが確認された。また、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 900/1200 mg 用法・用量が重要であること、低投与量レジメンでは不完全阻害のリスクがあることが確認される。



ECU-MG-301 試験の C_{trough} 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：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Figure 31

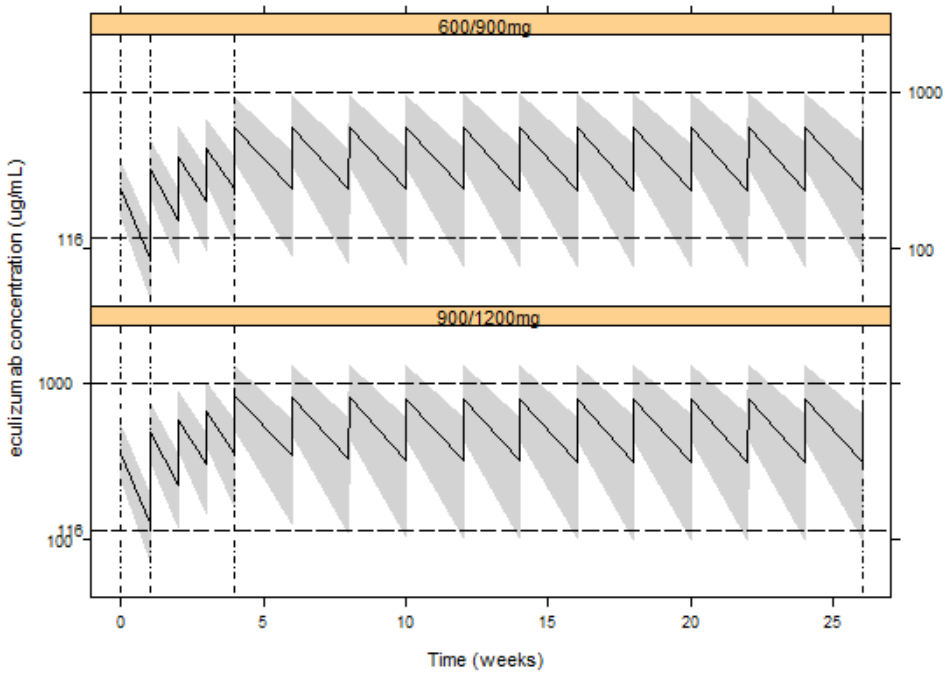
図 2.7.2.3.7.2-2　エクリズマブ濃度と遊離 C5 の曝露量－反応関係

2.7.2.3.7.3　　2 種類の用法・用量の評価

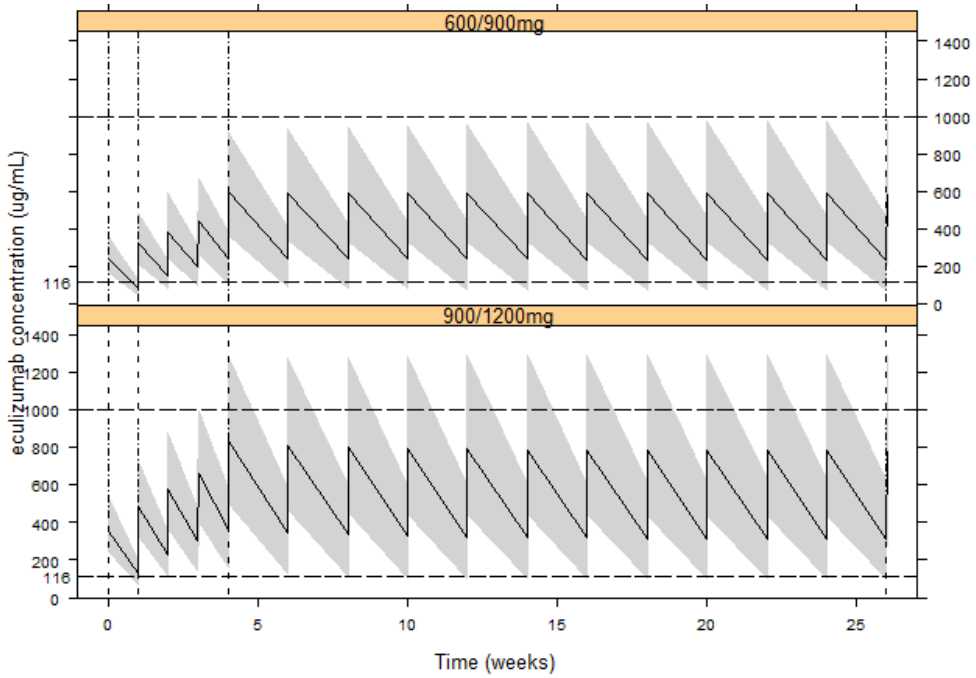
トラフ濃度が目標濃度に到達する患者の割合は、トラフ濃度が最小であると考えられる Week 1 でも、投与期間中のいずれの評価時点でも、600/900 mg 用法・用量よりも 900/1200 mg 用法・用量の方が高かった。

目標エクリズマブ濃度を達成又は超過した患者のデータを図 2.7.2.3.7.3-1 に示す。定常状態のエクリズマブのトラフ濃度が 116 µg/mL 以上であったと考えられる患者の割合は、900/1200 mg 用法・用量では 87%、600/900 mg 用法・用量では 78%であった（ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Table 34）。以上より、統合した曝露量－反応モデル及びシミュレーションの結果、ECU-MG-301 試験のエクリズマブ用法・用量（900/1200 mg）により難治性 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から、本レジメンは難治性 gMG 患者で終末補体阻害を最大化することが確認された。

片対数プロット



線形プロット



注：90%予測区間を灰色網掛けで示す。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黒色実線で示す。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：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Figure 32

図 2.7.2.3.7.3-1　構築したエクリズマブ母集団 PK モデルを用いて予測した PK プロファイル

2.7.2.3.8 PK、曝露量－反応関係及び用法・用量の妥当性の要約

- C08-001 試験（第 II 相）と ECU-MG-301 試験（第 III 相）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 を記述するために、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。これにより曝露量－反応解析がすすみ、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。
- 全般的に見て、エクリズマブの曝露量が高いほど有効性（MG-ADL、QMG 及び MGC）が高いという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。
- 曝露量－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用法・用量間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。

C08-001 及び ECU-MG-301 試験から得られた有効性及び安全性のすべ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量－反応解析によって良好に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。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 分析法換算係数

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、生体試料中薬物濃度分析法、製剤品質［化学、製造及び品質管理（CMC）情報を含む］、臨床薬理学的評価及び統計学的評価（内因性／外因性要因、患者特性など）を詳細に調査した。その結果、2 試験間に認められた PK の差は、CMC 要因、内因性／外因性要因及び患者特性に起因するものではないことが示された（ECU-MG PK Variability Assessment）。

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と結論した。「分析法換算係数」は生体試料中薬物濃度分析法及び分析法関連因子の違いを説明するものであり、母集団 PK モデルに組み込むことにより難治性 gMG 患者を対象としたエクリズマブの開発プログラムで得られた併合データの全体的な解釈を可能にする（ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report 及び ECU-MG PK Variability Assessment）。

ECU-MG-301 試験ではエクリズマブ濃度が高くなっても薬力学的作用は C08-001 試験に比べて高くならず、その結果 ECU-MG-301 試験と C08-001 試験の間の PK／PD 関係がシフトしたことから、曝露量の差が真の差ではないことが十分裏付けられた。

この PK／PD 関係のシフトは、分析法換算係数の適用により補正された。そして、PK／PD データから曝露量－反応関係が明確になり、臨床プログラムで得た PK データの解釈に分析法換算係数を適用する妥当性が裏付けられた。

母集団 PK モデリングを用いた分析法換算係数の導出、分析法の違いとの関連性、PK／PD 関係のシフトを裏付ける根拠、及び CMC 要因の評価を以下の項に示す。内因性／外因性要因の評価、及び患者特性については M 2.7.2.3.3.2.2 に示す。

2.7.2.4.1.1 母集団 PK モデルでの評価

C08-001 及び ECU-MG-301 試験の血清中エクリズマブ濃度は別々のリガンド結合法により分析した。各リガンド結合法の設計及びバリデーションに関する課題は十分に理解されている。エクリズマブの PK パラメータを最大限に正確に求めるために、分析法換算係数を用いて C08-001 試験と ECU-MG-301 試験の血清中エクリズマブ濃度の差を補正した。

C08-001 試験の PK データは、独立にバリデートしたリガンド結合法により得られた。C08-001 試験では 13 例のデータが本分析法を用いて分析された。ECU-MG-301 試験の PK データは、C08-001 試験で用いたリガンド結合法を改良した分析法により得られた。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（Bioanalytical Method Validation, [redacted]）。また、改良リガンド結合法のクロスバリデーションを実施した。液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）により、3 濃度の ECU-MG-301 試験プール試料を用いて真度及び特異性を確認し、本リガンド結合法の信頼性が支持された。

ECU-MG-301 試験（62 例）の方が C08-001 試験（13 例）よりも患者が約 5 倍多かった。このため、PK 測定用の血清検体の 85%は ECU-MG-301 試験の検体であった。旧リガンド結合法を用いた小規模な C08-001 試験の PK パラメータと、改良法を用いたより大規模な ECU-MG-301 試験の PK パラメータを比較可能にするために、2 つの分析法の差を補正する換算係数の設定が必要であった。換算係数は無単位数であり、C08-001 試験の血清中エクリズマブ濃度を、ECU-MG-301

試験の濃度実測値に相当する濃度に換算する際に用いる。

C08-001 試験と ECU-MG-301 試験で分析法が異なるため、同じエクリズマブ濃度に対して 2 試験間で異なる測定値が得られるという想定のもとで、分析法換算係数を使用することとした。線形係数及び非線形係数を評価した。

非線形の分析法換算係数を誤差モデルで推定し、C08-001 試験でのエクリズマブの曝露量を ECU-MG-301 試験での実測値レベルに調整することとした。共変量探索の結果、最終的な分析法換算係数をべき関数の指数として累乗することにより、C08-001 試験での実測値を ECU-MG-301 試験での実測値レベルに調整できた。

$$Corrected_{Ecu,C08-001} = Observed_{Ecu,C08-001}^{Assay\ Conversion\ Factor} \quad \text{式 [3]}$$

この分析法換算係数を最終モデルに組み込んだことにより、モデルへの適合度が、基本モデルと比較して統計学的に有意に改善した（P<0.0001）。分析法換算係数は 1.07（95%信頼区間：1.05～1.09）と推定された。この分析法換算係数により C08-001 試験のエクリズマブ濃度を換算した結果、換算前からの変化率は、低濃度と高濃度で異なった（表 2.7.2.4.1.1-1）。

表 2.7.2.4.1.1-1　C08-001 試験データにおいて分析法換算係数がエクリズマブ濃度実測値に及ぼす影響

パーセンタイル	エクリズマブ濃度実測値 (µg/mL)	エクリズマブ濃度補正値 (µg/mL)	変化率 (%)
5	16.4	20.0	22.0
25	83.1	114	37.2
50	177	256	44.8
75	315	475	50.9
95	441	682	54.5

出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Table 16

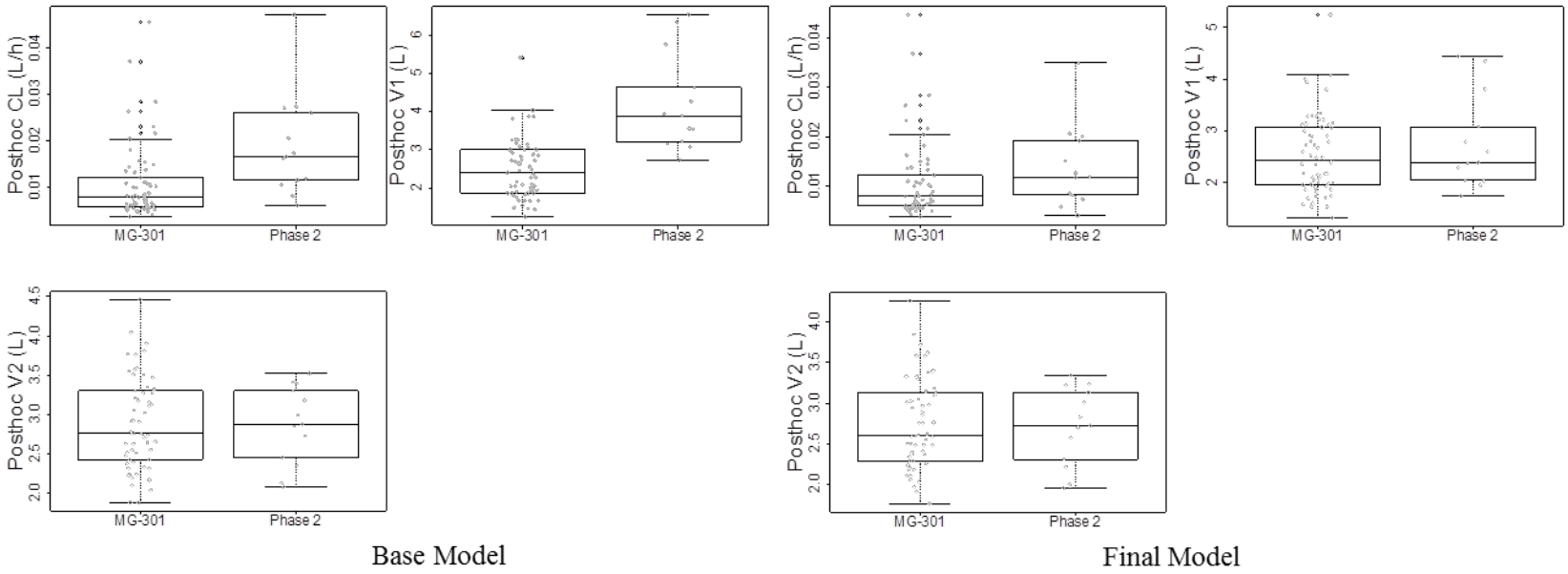
分析法換算係数は、血清中エクリズマブ濃度の定量範囲では非線形関数により最も良く記述された。このことは、モノクローナル抗体の生体試料中薬物濃度分析法の検量線が非線形であることと一致している。分析法換算係数を用いることで、C08-001 試験と ECU-MG-301 試験の血清中エクリズマブ濃度が比較可能になり、エクリズマブの PK パラメータが最大限に正確に求められる。

C08-001 試験と ECU-MG-301 試験の CL 及び分布容積の比較を表 2.7.2.4.1.1-2、分析法換算係数の適用前後の CL 及び分布容積の中央値及び分布区間の比較を図 2.7.2.4.1.1-1 に示す。分析法換算係数の適用前の CL 及び V1 は、いずれも C08-001 試験と ECU-MG-301 試験で大きく異なった（図 2.7.2.4.1.1-1 左図、基本モデル）。分析法換算係数の適用後、いずれの差も有意に縮小した（右図、最終モデル）。したがって、曝露量の差の大部分（約 70%）は C08-001 試験と ECU-MG-301 試験で用いた分析法の違いによるものであり、1.07（95%信頼区間：1.05～1.09）をべき関数の指数として分析法換算係数で表される。曝露量の差の残り 30%はランダム誤差によるものと考えられ、この仮説はブートストラップ法を用いて確認された。

表 2.7.2.4.1.1-2　難治性 gMG 患者を対象とした試験の PK パラメータ（C08-001 及び ECU-MG-301 試験）：共変量の体重及び非線形の分析法換算係数を組み入れた 2 コンパートメントの母集団 PK モデルを用いた推定値

パラメータ	C08-001 試験			ECU-MG-301 試験		
	推定値	95% PI	%RSE	推定値	95% PI	%RSE
CL (L/h)	0.0118	[0.0045-0.0306]	19.7	0.0078	[0.0045-0.0324]	12.7
Vd (L)	5.51	[3.89-7.46]	6.0	5.28	[3.66-7.75]	2.9
CL の GMR [a]	1.32 [0.99-1.76][b]					
Vd の GMR [a]	1.04 [0.93-1.17][b]					

注：C08-001 及び ECU-MG-301 試験の併合データを用い、分析法換算係数を適用した 2 コンパートメントモデル（モデル L）の推定値
a. GMR = 幾何平均比（C08-001 試験の推定値／ECU-MG-301 試験の推定値）及び [90% CI]
b. GMR の CI が 1 を含むとき、有意ではない（ボーダーライン）ことを示す。
略語：CI = 信頼区間、CL = クリアランス、GMR = 幾何平均比、PI = 予測区間、RSE = 相対標準誤差、Vd = 分布容積（中央コンパートメントの分布容積 + 末梢コンパートメントの分布容積）
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Appendix 10.5.12



略語：CL＝クリアランス、V1＝中央コンパートメントの分布容積、V2＝末梢コンパートメントの分布容積
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Figure 10

図 2.7.2.4.1.1-1　難治性 gMG 患者を対象とした試験の CL 及び分布容積（V1 及び V2）の箱ひげ図（C08-001 及び ECU-MG-301 試験）：分析法換算係数の適用前（基本モデル、左図）及び適用後（最終モデル、右図）

2.7.2.4.1.1.1 ブートストラップ法による分析法換算係数適用後の差の評価

パラメータ推定値の不確実性を検討し、影響力のある実測値を特定するために、ノンパラメトリック・ブートストラップ解析を実施した。Perl-speaks-NONMEM ソフトウエアにあるブートストラップ法のオプションを用いてデータセットを複製した。パラメータ推定値のノンパラメトリックの信頼区間を算出し、最終モデルのパラメータ推定値との一致性を確認した。

併合データセットの PK／PD 解析用データの大部分（85%）を ECU-MG-301 試験のデータが占め、C08-001 試験のデータは約 15%のみであった。この偏りにより PK パラメータ推定（分析法換算係数を含む）にバイアスが生じるおそれがあった。このため、標本サイズのマッチングとともにブートストラップ法を用いた。

1 回目のブートストラップ解析は、併合データセットから算出された最終モデルの PK パラメータの安定性を評価するために実施した。このブートストラップ解析では、75 例の標本サイズ（C08-001 試験 13 例、ECU-MG-301 試験 62 例）を復元して 250 のデータセットを作成した。ブートストラップ解析を 250 回実施した結果、C08-001 及び ECU-MG-301 試験のデータを用いて推定した PK パラメータは安定であることが示唆され、併合データをあてはめたパラメータの 95%信頼区間は、ブートストラップ解析結果と一致した（表 2.7.2.4.1.1.1-1）。2 回目のブートストラップ解析は、偏った標本サイズ（C08-001 試験 13 例、ECU-MG-301 試験 62 例）が、分析法換算係数適用後でもみられる血清中エクリズマブ濃度の差の原因であるか否かを評価するために実施した。このブートストラップ解析は、ECU-MG-301 試験から 13 例を無作為に抽出して C08-001 試験の標本サイズにマッチさせることにより実施した。250 試験の仮想臨床試験から 250 のデータセットを作成し、各仮想試験の患者は ECU-MG-301 試験の患者から抽出された 13 例とした。各データセットを母集団 PK モデルにあてはめることにより、250 のデータセットの PK パラメータを算出した。これらの PK パラメータの分布を、分析法換算係数適用後の C08-001 試験の PK データであてはめた結果と比較した。C08-001 試験の PK パラメータ推定値のうち、CL 及び V1 は 250 試験の仮想臨床試験の 50～75 パーセンタイル、Q 及び V2 は 5～25 パーセンタイル、CL 及び V1 への体重効果はそれぞれ 75 及び 50 パーセンタイルに含まれた（表 2.7.2.4.1.1.1-1）。

この結果から、分析法換算係数は C08-001 試験と ECU-MG-301 試験の結果の差を説明したこと、分析法換算係数適用後でもみられた差の原因は、おそらく、C08-001 試験の標本サイズが小さく個体間差の影響が大きかったためであることが確認された。

表 2.7.2.4.1.1.1-1　PK パラメータ（C08-001 及び ECU-MG-301 試験）：あてはめ及びブートストラップ法（最終モデル）

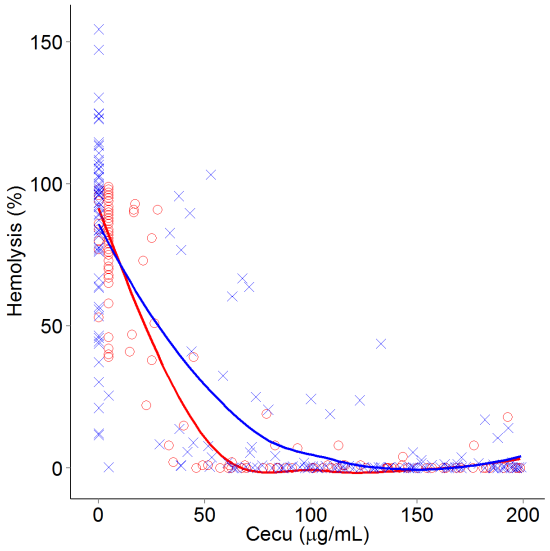
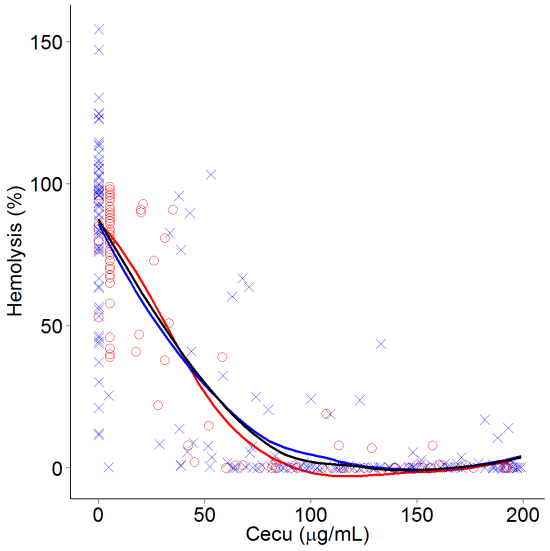
代表値	CL (L/h/70 kg)	V1 (L/70 kg)	Q (L/h/70 kg)	V2 (L/70 kg)	CL への体重効果	V への体重効果	分析法換算係数
分析法換算係数を含む基本モデルに C08-001 試験 + ECU-MG-301 試験併合データを適用	7.37E-03	2.21	0.182	2.40	1.32	0.63	1.07
95% CI	6.63E-03, 8.20E-03	1.94, 2.53	0.074, 0.45	2.04, 2.80	1.03, 1.61	0.49, 0.77	1.05, 1.09
ブートストラップ 250 回（試験別：C08-001 試験 13 例、ECU-MG-301 試験 62 例。正常終了：224 回）							
ブートストラップの平均値	7.47E-03	2.25	0.125	2.22	1.37	0.65	1.07
ブートストラップの 95% CI	6.49E-03, 8.38E-03	1.84, 2.67	0.040, 0.84	1.81, 3.18	0.863, 1.78	0.42, 0.85	1.05, 1.09
基本モデルに分析法換算係数で補正後の C08-001 試験データを適用	7.89E-03	2.68	0.0118	1.15	1.86	0.69	NA
95% CI	6.10E-03, 1.02E-02	2.28, 3.15	0.0023, 0.067	0.837, 1.57	1.03, 2.69	0.219, 1.17	NA
ブートストラップ 250 回（ECU-MG-301 試験 13 例。正常終了：218 回、中止・収束値あり：32 回、異常終了・収束値なし：1 回）							
2.50 パーセンタイル	6.17E-03	1.73	0.00902	1.06	0.78	0.34	NA
5 パーセンタイル	6.36E-03	2.03	0.0104	1.14	1.01	0.43	NA
25 パーセンタイル	7.15E-03	2.33	0.0214	1.48	1.3	0.6	NA
50 パーセンタイル	7.80E-03	2.49	0.0643	1.74	1.6	0.69	NA
75 パーセンタイル	8.60E-03	2.68	0.114	2.02	1.86	0.8	NA
95 パーセンタイル	1.02E-02	3.02	0.36	2.68	2.39	1.03	NA
97.50 パーセンタイル	1.07E-02	3.23	0.602	2.91	2.46	1.07	NA

略語：CI = 信頼区間、CL = クリアランス、NA = 適用なし、Q = コンパートメント間クリアランス、V = 分布容積、V1 = 中央コンパートメントの分布容積、V2 = 末梢コンパートメントの分布容積
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Table 21

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、最新の技術を用い、品質管理を行っている。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変動もカバーしている。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。なお、母集団 PK モデルでは、分析法及び分析関連因子がエクリズマブの PK 差に寄与した割合を解明することはできない。

2.7.2.4.1.2 cRBC 溶血活性とエクリズマブ濃度の関係

cRBC 溶血活性及びエクリズマブ濃度の実測値から、C08-001 試験データを ECU-MG-301 試験データと比較したとき、濃度－反応関係が右側に見かけ上シフトしたことが確認される（図 2.7.2.4.1.2-1、左図）。図 2.7.2.4.1.2-1 に示されるとおり、溶血を完全に阻害するのに必要であったエクリズマブ濃度は C08-001 試験では約 50 µg/mL、ECU-MG-301 試験では約 100 µg/mL であり、ECU-MG-301 試験の方が高かった。同時に、エクリズマブ濃度の実測値は C08-001 試験よりも ECU-MG-301 試験の方が高かった（M 2.7.2.3.3.1 参照）。この結果を踏まえ、アレクシオン社は、PK／PD 関係の違いの原因は C08-001 及び ECU-MG-301 試験で用いた分析法の違いによるエクリズマブ濃度測定値の差であるという仮説を立てた。この仮説が正しければ、M 2.7.2.4.1.1 で設定した分析法換算係数を適用することにより、PK／PD の差を補正するべきであると考えられる。図 2.7.2.4.1.2-1 の右図は、C08-001 試験データに分析法換算係数を適用した後のエクリズマブ濃度と溶血活性の関係を示す。IC_{50} 推定値の平均値（標準偏差）は C08-001 試験が 37.0 µg/mL（2.4 µg/mL）、ECU-MG-301 試験が 43.1 µg/mL（3.5 µg/mL）であり、2 試験で同程度である（ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Table 23）。分析法換算係数を適用しない場合、C08-001 試験の IC_{50} 推定値の平均値（標準偏差）は 29.2 µg/mL（2.3 µg/mL）である。エクリズマブ濃度と溶血活性の関係の 2 試験間の差は、分析法換算係数による補正後に、ノイズレベルにまで顕著に縮小した。このことから、溶血を完全に阻害するのに必要であったエクリズマブ濃度の C08-001 試験と ECU-MG-301 試験の差は、生体試料中薬物濃度分析法の違いが原因であったことが確認された。母集団 PK／PD モデル構築及び結果に関する詳細は ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report に示す。

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。	併合データの局所重み付き散布図平滑化曲線を黒色実線で示す。 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、○：C08-001 試験
C08-001 試験（○）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（推定量）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。
略語：Cecu＝エクリズマブ濃度
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Figure 16

図 2.7.2.4.1.2-1　溶血%とエクリズマブ濃度の関係（C08-001 及び ECU-MG-301 試験）

2.7.2.4.1.3　　分析法及び治験薬のロットの調査

分析法換算係数の妥当性を確認し、C08-001 試験と ECU-MG-301 試験で認められた PK 差の原因となりうるその他の要因を排除するために、生体試料中薬物濃度分析法の詳細な調査（ECU-MG PK Variability Assessment）、製品品質調査（PR-31800）、並びに治験薬の CMC に関する情報の照査（ECU-MG PK Variability Assessment）を実施した。

血清中エクリズマブ濃度の測定に用いた生体試料中薬物濃度分析法の現行法 IM-1727 112 と C08-001 試験で用いた旧法 BTM-0056.02 の同等性は、限られた分析法比較しか実施されなかったため結論できなかった。過去の分析を再現することは不可能なため、生体試料中薬物濃度分析法の正式なクロスバリデーションは、現在は実施できない。

臨床試験 2 試験間のエクリズマブの曝露量の差を説明するような製剤由来の特性（製法変更、分析法変更、ロット間のばらつき）は特定されなかった。

2.7.2.4.1.4 臨床上の影響及び結論

M 2.7.2.3.3.1 で述べたとおり、2 試験間で認められたエクリズマブの曝露量の差が及ぼす臨床上の影響を、本剤の承認用法・用量及びそのレジメン選択を支持する有効性、安全性、PK／PD データを踏まえて評価した。エクリズマブの初期臨床試験以降、PNH 患者、aHUS 患者及び難治性 gMG 患者を対象とした臨床開発を通じて、本剤の用法・用量は、標的バイオマーカーであり薬理学的及び臨床的エンドポイントでもある C5 を完全に阻害する閾値となる曝露量に基づいて設定した。PNH に対する承認レジメン（最初の 4 週間は導入用量として週 1 回 600 mg、その後は維持用量として 2 週ごとに 900 mg）、aHUS に対する承認レジメン（最初の 4 週間は導入用量として週 1 回 900 mg、その後は維持用量として 2 週ごとに 1200 mg）及び本申請の適応症である難治性 gMG に対する用法・用量（C08-001 試験は PNH のレジメン、ECU-MG-301 試験は aHUS のレジメン）について、溶血活性を完全に阻害するか検討した結果、C08-001 及び ECU-MG-301 試験の各患者集団で有効性及び良好な忍容性が確認された。

血管内溶血のある PNH 患者でのエクリズマブの用量調節は症状、所見（臨床検査値を含む）のみに基づいていることから、患者ごとの用量調節のための血中濃度モニタリングは実施しない。

臨床データ全体を踏まえると、難治性 gMG 患者を対象とした C08-001 試験と ECU-MG-301 試験で認められたエクリズマブ PK の分析上の違いが原因で難治性 gMG に対する申請用法・用量が変わることはない。

結論として、難治性 gMG 患者を対象とした C08-001 試験と ECU-MG-301 試験で認められたエクリズマブ PK データの差は曝露量の真の差ではなく、各臨床試験で用いられた生体試料中薬物濃度分析法の違いを反映したものであると考えられ、これは分析法換算係数により定量的に説明できる。難治性 gMG 患者を対象とした開発では、ECU-MG-301 試験の用法・用量は aHUS の承認レジメンと同一であり、難治性 gMG 患者集団での安全性及び有効性が示されている。溶血が完全に阻害された患者の割合は、C08-001 試験の用法・用量では約 77%であったのに対し、ECU-MG-301 試験の用法・用量では約 87%であった。したがって、これらのベネフィットーリスクデータから、ECU-MG-301 試験の用法・用量が支持される。

2.7.2.4.2 PK／PD 解析における民族的要因の影響（非日本人患者と日本人患者の比較）

ICH-E5 ガイドライン［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］に従って評価すると、エクリズマブの PK／PD 特性は、民族的要因による影響を受けにくいことが示された。母集団 PK／PD 解析では日本人患者に特に注目したが、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）（表 2.7.2.4.2-1）、本剤曝露量及び PD の他の部分集団との差を適切に評価することはできなかった。一方、日本人患者に注目した PK は PNH 患者を対象とした C07-001 試験で既に評価されている。本申請では、C07-001 試験の成績を用いて難治性 gMG 患者を対象とした C08-001 及び ECU-MG-301 試験のデータと比較した（M 2.7.2.4.2.1）。

2.7.2.4.2.1 PK

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 posthoc 推定値を表 2.7.2.4.2-2 に示す。

血清中エクリズマブ濃度（ピーク濃度及びトラフ濃度）は、非日本人患者と比較して日本人患者で高い傾向が認められた。これは、日本人患者は全体的に体重が低いためである。母集団 PK モデル解析から、体重がエクリズマブの CL に影響を及ぼすことが示され、体重が低い患者では CL が低く、その結果、血清中エクリズマブ濃度が高かった（M 2.7.2.3.3.2.3）。

日本人患者 1 例の Q（L/hour）を除き、日本人患者 3 例の PK パラメータはいずれも非日本人患者の PK パラメータの 5～95 パーセンタイル内であった。日本人患者の PK パラメータの分布は、全患者の体重が低い部分集団と同様であった。

表 2.7.2.4.2-1　解析対象集団の人種の要約（C08-001 及び ECU-MG-301 試験）

	全患者						エクリズマブ投与患者					
	合計		C08-001 試験		ECU-MG-301 試験		合計		C08-001 試験		ECU-MG-301 試験	
人種	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
白人	106	(76.3%)	11	(78.6%)	95	(76%)	63	(84%)	10	(76.9%)	53	(85.5%)
黒人／アフリカ系アメリカ人	4	(2.9%)	1	(7.1%)	3	(2.4%)	1	(1.3%)	1	(7.7%)	0	(0%)
ヒスパニック	2	(1.4%)	2	(14.3%)	0	(0%)	2	(2.7%)	2	(15.4%)	0	(0%)
アジア人（全体）	19	(13.7%)	0	(0%)	19	(15.2%)	3	(4%)	0	(0%)	3	(4.8%)
アジア人（日本人）	11	(7.9%)	0	(0%)	11	(8.8%)	3	(4%)	0	(0%)	3	(4.8%)
不明	1	(0.7%)	0	(0%)	1	(0.8%)	1	(1.3%)	0	(0%)	1	(1.6%)
混血	1	(0.7%)	0	(0%)	1	(0.8%)	1	(1.3%)	0	(0%)	1	(1.6%)
その他	6	(4.3%)	0	(0%)	6	(4.8%)	4	(5.3%)	0	(0%)	4	(6.5%)

出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Appendix 10.3

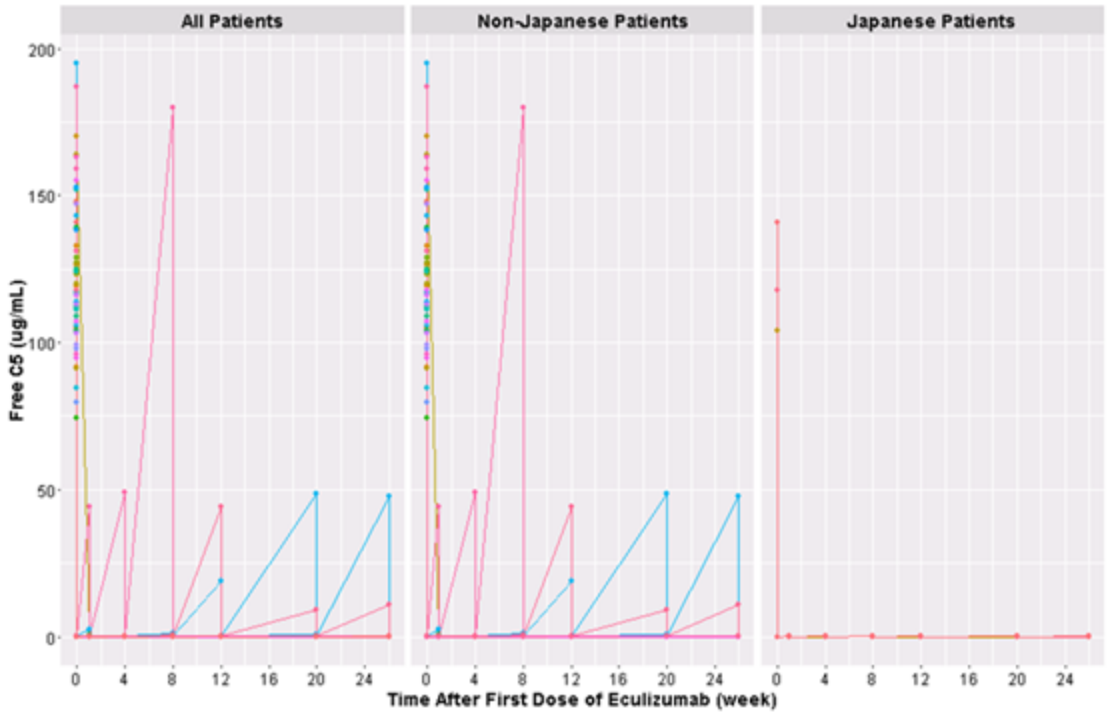
表 2.7.2.4.2-2　PK パラメータ（日本人患者と非日本人患者の比較）

	C08-001 試験 [a] 非日本人患者 N = 13					ECU-MG-301 試験 非日本人患者 N = 59					ECU-MG-301 試験 日本人患者 N = 3		
パラメータ	中央値	5 パーセンタイル	25 パーセンタイル	75 パーセンタイル	95 パーセンタイル	中央値	5 パーセンタイル	25 パーセンタイル	75 パーセンタイル	95 パーセンタイル	ID [redacted] 60.1 kg	ID [redacted] 51.2 kg	ID [redacted] 63.4 kg
CL (L/h)	0.0118	0.005	0.0081	0.0191	0.0263	0.008	0.0048	0.0059	0.0127	0.0265	0.0051	0.0054	0.0078
V1 (L)	2.39	1.86	2.05	3.08	4.39	2.49	1.57	1.96	3.09	3.95	2.19	1.7	2.09
V2 (L)	2.72	1.98	2.31	3.13	3.28	2.62	2.02	2.37	3.14	3.63	2.18	1.97	2.25
Q (L/h)	0.237	0.122	0.168	0.319	0.351	0.22	0.128	0.178	0.32	0.433	0.149	0.121	0.16
SS C_{max} (µg/mL)	531	259	357	662	873	785	397	620	1050	1270	1100	1190	890
SS C_{trough} (µg/mL)	156	58.1	81.7	239	450	347	64.5	194	472	605	569	503	330
終末相半減期 (h)	330	197	244	413	604	451	177	338	513	616	560	473	390
SS AUC (µg•h/mL)	76500	36600	47000	111000	186000	151000	45300	94900	203000	250000	236000	220000	153000

a.　C08-001 試験では日本人患者は組み入れられなかった。
略語：kg = 各患者のベースラインの体重、AUC = 血中薬物濃度－時間曲線下面積、CL = クリアランス、C_{max} = 最高濃度、C_{trough} = トラフ濃度、ID = 患者番号、N = 患者数、PK = 薬物動態、Q = コンパートメント間クリアランス、SS = 定常状態、V1 = 中央コンパートメントの分布容積、V2 = 末梢コンパートメントの分布容積
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Table 22

2.7.2.4.2.2 PD

ECU-MG-301 試験の遊離 C5 濃度及び溶血活性に関しては、日本人患者と非日本人患者で一貫性が認められた。ECU-MG-301 試験のエクリズマブの用量は、大部分の患者で速やかに、持続的かつ完全に補体活性化が阻害される用量として選択された。全ての日本人患者及び大部分の非日本人患者で、速やかに、持続的かつ完全な遊離 C5 の阻害及び溶血活性の阻害が認められた。すなわち、ECU-MG-301 試験で用いた用法・用量が、民族にかかわらず、速やかに、持続的かつ完全に終末補体活性化を阻害するために適切であったことが示された（図 2.7.2.4.2.2-1）。



略語：C5 = 補体成分 C5

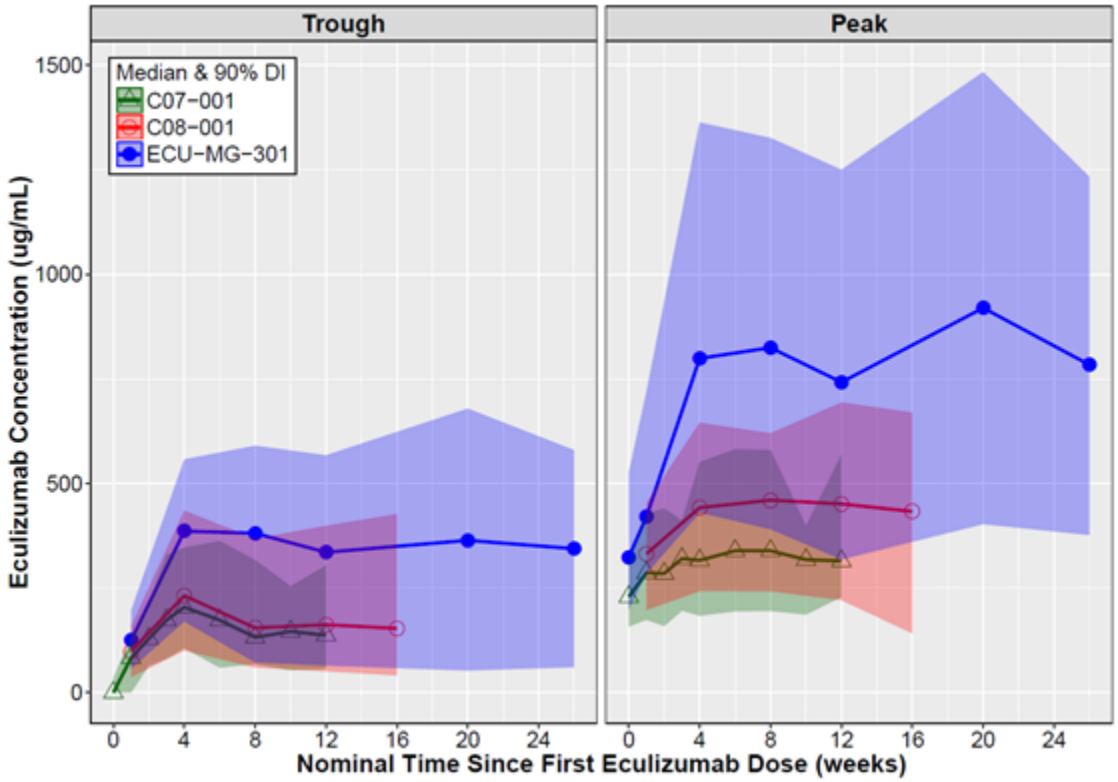
図 2.7.2.4.2.2-1　ECU-MG-301 試験のエクリズマブ投与患者の遊離 C5 濃度の推移（日本人患者と非日本人患者の比較）

2.7.2.4.2.3 日本人 PNH 患者（C07-001 試験）との PK の比較

ECU-MG-301 試験でエクリズマブを投与した日本人患者の PK データは限られており（3 例）、また、ECU-MG-301 試験の投与量で補正したエクリズマブ濃度の実測値が C08-001 試験の約 2 倍であったため、日本人 PNH 患者を対象とした C07-001 試験の PK データと C08-001 及び ECU-MG-301 試験の PK データを比較した。C07-001 試験の PK は、分析法 BTM-0013.06（M 2.7.1.1.1.1.2 参照）を用いて測定しており、C08-001 及び ECU-MG-301 試験の分析法と異なる。

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（90%分布区間）の推移を図 2.7.2.4.2.3-1 に示す。エクリズマブは、ECU-MG-301 試験の方が C08-001 及び C07-001 試験よりも高濃度で推移した。ECU-MG-301 試験のエクリズマブ濃度の中央値は、C08-001 及び C07-001 試験の 95 パーセンタイル付近又はそれ以上の値で推移した。一方、C08-001 試験と C07-001 試験の比較では、エクリズマブ濃度－時間プロファイルは同様であり、基本的に一致していた。これらのデータから、試験間の投与量の違いを補正した曝露量は初期の PK 分析

法では低くなることが確認された。



C08-001 及び C07-001 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

図 2.7.2.4.2.3-1　難治性 gMG 患者（C08-001 及び ECU-MG-301 試験）及び日本人 PNH 患者（C07-001 試験）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（ECU-MG-301 試験の投与量で補正）

2.7.2.4.2.4　日本人 aHUS 患者の PD の結果（C11-005J 試験）

日本で aHUS を適応として承認を取得したときの日本人患者のデータは 3 例と限られており、gMG の承認申請に用いる試験でデータが得られている日本人患者数と同数であった。gMG と同様に、aHUS におけるエクリズマブの作用部位は組織レベルであり、gMG に対する用法・用量は aHUS の用法・用量に基づいて設定した。両適応症の各 3 例の PD の結果から、aHUS では 12 週間、gMG では 26 週間の試験期間中に溶血活性を完全に阻害することが示された。したがって、aHUS 患者で、gMG を対象とした開発プログラムと同じ用量で良好な標的の補足及び効果が示されたことは、gMG 患者での用量設定の裏付けとなっている。

2.7.2.4.3 抗薬物抗体

抗薬物抗体及び抗薬物中和抗体の産生により、モノクローナル抗体薬のクリアランスが上昇又は低下する可能性があり、最大の影響としては、薬剤のピーク血清中濃度や半減期が影響を受ける可能性がある。また、基礎疾患の状態により、患者の免疫系の抗薬物抗体産生能が影響を受ける可能性がある。このため、エクリズマブの臨床試験では、抗薬物抗体及び抗薬物中和抗体の産生を注意深く観察した（抗薬物抗体の評価時期は表 2.7.2.2.1.3-1 及び表 2.7.2.2.3.3-1 参照）。C08-001 試験で抗薬物抗体又は抗薬物中和抗体の陽性検体はなかった。ECU-MG-301 試験では、4 検体が抗薬物抗体陽性、1 検体が抗薬物中和抗体陽性であった（表 2.7.2.4.3-1）。

抗薬物抗体が陽性と判定された 4 検体は、プラセボ群（3 検体）又はエクリズマブ群の 1 例の投与前（1 検体）であり、いずれもカットオフ値に対して低シグナルであった。抗薬物中和抗体が陽性と判定された 1 検体の測定値は、カットオフ値に極めて近かった（表 2.7.2.4.3-1）。これらの抗薬物抗体及び抗薬物中和抗体の結果は、母集団 PK 解析又は母集団 PK／PD 解析に影響を及ぼさなかった。

プラセボ群又はエクリズマブ投与前の検体の陽性シグナルは、おそらく、マトリックスの生物学的変動を反映したものであると説明される。この変動は、通常、検査のカットオフ値算出に用いたデータから除外される。本剤の抗薬物抗体検査は、最新の社内基準及び規制に準拠しており、スクリーニング試験及び確認試験の両ステップで保守的なカットオフ値を設定している。本法では、生物学的外れ値及び統計学的外れ値はいずれもカットオフ値算出に用いたデータから除外されるため、偽陽性判定は避けられない。

以上より、上記結果は異常ではなく、抗薬物抗体検査のカットオフ値がおそらく保守的に設定されたことを示している。

抗薬物抗体又は抗薬物中和抗体の検査結果から、C08-001 及び ECU-MG-301 試験ともに、エクリズマブ群で抗薬物抗体又は抗薬物抗中和体が陽性の検体はないと結論された。このことは、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抗薬物中和抗体の陽性率が極めて低かったことと一致した（Soliris SmPC 参照）。

表 2.7.2.4.3-1 抗薬物抗体陽性の結果（ECU-MG-301 試験）

患者番号	投与群	来院	ADA の結果	スクリーニング試験のシグナル／カットポイント	確認試験の阻害率%	NAb の結果	シグナル／カットポイント
[redacted]	プラセボ群	Week 12	陽性	1.56	66.9%	陽性	0.93
	プラセボ群	Week 4	陽性	1.44	65.9%	陰性	1.29
	エクリズマブ群	Day 1 [a]	陽性	1.83	81.8%	陰性	1.16
	プラセボ群	Week 4	陽性	1.26	78.5%	陰性	1.05

a. ベースライン投与前検体。スクリーニングでは 1 以上を陽性、確認試験では 1 以下を陽性とする。ADA の確認試験のカットオフ値は阻害率 47.2%。
略語：ADA = 抗薬物抗体、NAb = 中和抗体
出典：1727-131 ECU-MG-301 Bioanalytical Study Report

2.7.2.5 考察

エクリズマブの難治性 gMG の適応追加申請にあたり、臨床薬理試験プログラムの最終目的は、1) 難治性 gMG 患者での PK／PD 関係を評価すること、2) 難治性 gMG 患者での PK／PD に影響する内因性要因及び外因性要因を評価し、特定の集団での用量調節の要否を検討すること、3) PK／PD データ、並びにモデリング及びシミュレーションの手法により、第 III 相試験の用法・用量を本申請の用法・用量とすることの適切性を確認すること、4) 難治性 gMG 患者に本剤を投与したときの抗薬物抗体及び抗薬物中和抗体の産生状況を示すことであった。

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 cRBC の溶血活性）、有効性及び安全性に関する曝露量－反応データの探索的解析、並びに抗薬物抗体・抗薬物中和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有益性が示された。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（実測）が高かったことと一致する。すなわち、トラフ時の来院すべ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。

曝露量－反応データの探索的解析は、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 総スコア及び臨床的悪化）及び重要な安全性評価項目（感染症や点滴・注射部位反応等の注目すべき有害事象、対象集団の約 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、総スコアの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。全般的に見ると、エクリズマブ曝露量が高いほど有効性が高いという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。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等、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付けられた。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、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。

抗薬物抗体及び抗薬物中和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陽性と結論された検体はなかった。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抗薬物中和抗体の陽性率が極めて低かったことと一致した（Soliris SmPC）。

以上より、統合曝露量－反応モデル及びシミュレーションの結果から、ECU-MG-301 試験のエクリズマブ用法・用量（900/1200 mg）により、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。

2.7.2.6 結論

- C08-001 試験（第 II 相）と ECU-MG-301 試験（第 III 相）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 を記述するために、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、第 II 相（C08-001）試験と第 III 相（ECU-MG-301）試験の PK の差及び PK－溶血活性関係の差が補正された。これにより曝露量－反応解析がすすみ、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な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、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。
- 難治性 gMG 患者では、日本人患者と非日本人患者の PK は同様であり、いずれの部分集団でも 26 週間の試験期間中に終末補体が完全に阻害された。
- 全般的に見て、エクリズマブの曝露量が高いほど有効性（MG-ADL、QMG 及び MGC）が高いという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、抗薬物抗体又は抗薬物中和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陽性率が極めて低かったことと一致した。
- 曝露量－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の到達率が高いこと（ECU-MG-301 試験：87%、C08-001 試験：78%）が示された。
- gMG を対象とした開発プログラムの第 III 相試験では、aHUS 及び gMG において組織レベルで補体を完全に阻害するため、既承認の適応症である aHUS に対する用量を用いた。難治性 gMG 患者から得られたデータで、第 III 相試験の用法・用量で補体が完全に阻害されること、並びに有効性及び安全性が確認された。

C08-001 及び ECU-MG-301 試験から得られた有効性及び安全性のデータ全体を踏まえると、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、定量モデルに基づく定量的な曝露量－反応解析によって良好に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。

2.7.2.7 付録

該当なし

エクリズマブ
ソリリス点滴静注 300mg

第 2 部 CTD の概要
2.7 臨床概要
2.7.3 臨床的有効性の概要

アレクシオンファーマ合同会社

目次

頁
略語一覧表 11
2.7.3 臨床的有効性の概要 13
2.7.3.1 背景及び概観 13
2.7.3.1.1 難治性全身型重症筋無力症の概要 13
2.7.3.1.2 製品開発の根拠 13
2.7.3.1.2.1 難治性全身型重症筋無力症患者における補体の活性化 13
2.7.3.1.2.2 エクリズマブによる終末補体活性化の阻害 14
2.7.3.1.2.3 アンメットメディカルニーズ 15
2.7.3.1.3 臨床開発プログラム 15
2.7.3.1.4 臨床試験の概要、試験デザイン及び根拠 18
2.7.3.1.4.1 エクリズマブの開発プログラムで用いた評価ツール 18
2.7.3.1.4.1.1 MG-ADL 19
2.7.3.1.4.1.2 QMG 20
2.7.3.1.4.1.3 MGC 20
2.7.3.1.4.1.4 MG-QoL15 20
2.7.3.1.4.1.5 Neuro-QoL Fatigue 21
2.7.3.1.4.1.6 European Quality of Life Health 5-item Questionnaire（EQ-5D） 21
2.7.3.1.4.1.7 陰性吸気力（NIF）及び努力性肺活量（FVC） 21
2.7.3.1.4.1.8 Myasthenia Gravis Foundation of America Post-Intervention Status（MGFA-PIS） 21
2.7.3.1.4.2 ECU-MG-301 試験のデザイン 25
2.7.3.1.4.2.1 有効性の主要目的 26
2.7.3.1.4.2.2 有効性の副次目的 26
2.7.3.1.4.2.3 その他の有効性評価 26
2.7.3.1.4.2.4 有効性の解析手法に関する EMA 及び FDA の助言 26
2.7.3.1.4.2.5 統計解析計画 27
2.7.3.1.4.2.5.1 解析対象集団 29
2.7.3.1.4.2.5.2 事前に規定した評価項目 29
2.7.3.1.4.2.6 有効性の主要評価項目 30
2.7.3.1.4.2.6.1 主要評価項目の感度分析 31
2.7.3.1.4.2.7 有効性の副次評価項目 32
2.7.3.1.4.2.7.1 副次評価項目の感度分析 32
2.7.3.1.4.2.8 三次評価項目 33
2.7.3.1.4.2.8.1 三次評価項目の感度分析 34
2.7.3.1.4.3 ECU-MG-302 試験のデザイン 34
2.7.3.1.4.3.1 有効性の主要目的 35
2.7.3.1.4.3.2 有効性の副次目的 35
2.7.3.1.4.3.3 統計解析計画 36
2.7.3.1.4.3.3.1 投与群 36

2.7.3.1.4.3.3.2 解析対象集団 36
2.7.3.1.4.3.4 有効性の主要評価項目 37
2.7.3.1.4.3.5 有効性の副次評価項目 37
2.7.3.1.4.3.6 三次評価項目 37
2.7.3.1.4.4 C08-001 試験のデザイン 38
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 39
2.7.3.2.1 ECU-MG-301 試験 39
2.7.3.2.1.1 患者の内訳 39
2.7.3.2.1.2 ベースライン特性 40
2.7.3.2.1.3 MG 病歴及びベースライン特性 41
2.7.3.2.1.4 無効であった前治療及びスクリーニング時の治療 44
2.7.3.2.1.5 レスキュー治療及び臨床的悪化 45
2.7.3.2.1.6 有効性評価結果 46
2.7.3.2.1.6.1 主要評価項目 46
2.7.3.2.1.6.1.1 MG-ADL の Responder 解析 51
2.7.3.2.1.6.2 副次評価項目 53
2.7.3.2.1.6.2.1 QMG 53
2.7.3.2.1.6.2.2 MG-ADL 及び QMG 双方を包含する Responder 解析 59
2.7.3.2.1.6.2.3 MGC 60
2.7.3.2.1.6.2.4 MG-QoL15 65
2.7.3.2.1.6.3 三次評価項目 70
2.7.3.2.1.6.3.1 Neuro-QoL Fatigue 70
2.7.3.2.1.6.3.2 MGFA-PIS 71
2.7.3.2.1.6.4 MG-ADL の各項目 71
2.7.3.2.1.6.4.1 眼筋 72
2.7.3.2.1.6.4.2 四肢筋 72
2.7.3.2.1.6.4.3 呼吸筋 72
2.7.3.2.1.6.4.4 球症状 73
2.7.3.2.1.6.5 SAP 第 3.0 版に基づいた有効性評価結果の考察 73
2.7.3.2.1.6.6 SAP 第 2.0 版で規定した Worst-Rank 感度分析結果 77
2.7.3.2.1.6.6.1 主要評価項目 77
2.7.3.2.1.6.6.2 1 番目の副次評価項目：QMG 78
2.7.3.2.1.6.6.3 MGC 79
2.7.3.2.1.6.6.4 MG-QoL15 79
2.7.3.2.1.7 ECU-MG-301 試験の有効性のまとめ 81
2.7.3.2.2 ECU-MG-302 試験 83
2.7.3.2.2.1 患者の内訳 83
2.7.3.2.2.2 併用 IST の変更 84
2.7.3.2.2.3 レスキュー治療及び臨床的悪化 84
2.7.3.2.2.4 有効性評価結果 85
2.7.3.2.2.4.1 主要評価項目：MG-ADL 85

2.7.3.2.2.4.2 副次評価項目：QMG、MGC 及び MG-QoL15 86
2.7.3.2.2.4.3 主な三次評価項目 89
2.7.3.2.2.4.3.1 Neuro-QoL Fatigue 89
2.7.3.2.2.4.3.2 MGFA-PIS 90
2.7.3.2.2.5 ECU-MG-302 試験中間解析の有効性のまとめ 91
2.7.3.2.3 C08-001 試験 91
2.7.3.2.3.1 試験対象集団 92
2.7.3.2.3.2 ベースライン特性 92
2.7.3.2.3.3 既往歴及びベースライン時の MG 特性 93
2.7.3.2.3.4 主要評価項目 94
2.7.3.2.3.5 主な副次評価項目 95
2.7.3.2.3.5.1 QMG 総スコアのベースラインからの変化量 95
2.7.3.2.3.5.2 MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 95
2.7.3.2.3.5.3 MGFA-PIS のベースラインからの変化 96
2.7.3.2.3.6 その他の評価項目 96
2.7.3.2.4 部分集団間における結果の比較（ECU-MG-301 試験） 96
2.7.3.2.4.1 MG-ADL 総スコアの部分集団解析 96
2.7.3.2.4.2 QMG 総スコアの部分集団解析 97
2.7.3.2.4.3 MGC 総スコアの部分集団解析 97
2.7.3.2.4.4 MG-QoL15 総スコアの部分集団解析 97
2.7.3.2.4.5 胸腺腫及び胸腺摘除 97
2.7.3.2.4.6 日本人患者と非日本人患者の比較 98
2.7.3.2.4.6.1 日本の重症筋無力症の概要 98
2.7.3.2.4.6.2 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性 98
2.7.3.2.4.6.3 患者の内訳 101
2.7.3.2.4.6.4 レスキュー治療及び臨床的悪化 102
2.7.3.2.4.6.5 ECU-MG-301 試験の結果 102
2.7.3.2.4.6.5.1 MG-ADL 102
2.7.3.2.4.6.5.2 QMG 102
2.7.3.2.4.6.5.3 MGC 102
2.7.3.2.4.6.5.4 MG-QoL15 103
2.7.3.2.4.6.6 ECU-MG-302 試験の結果 103
2.7.3.2.4.6.6.1 MG-ADL 103
2.7.3.2.4.6.6.2 QMG 104
2.7.3.2.4.6.6.3 MGC 104
2.7.3.2.4.6.6.4 MG-QoL15 104
2.7.3.2.4.6.6.5 ECU-MG-302 試験の結果のまとめ 105
2.7.3.2.4.6.7 結論：日本人患者と非日本人患者の比較 105
2.7.3.2.5 有効性のまとめ 106
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 108
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 110

2.7.3.4.1 臨床薬理試験 110
2.7.3.4.2 重要な PK 及び PD 評価項目 111
2.7.3.4.3 難治性 gMG 患者を対象とした臨床薬理試験結果 112
2.7.3.4.4 推奨用法・用量 113
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 114
2.7.3.5.1 追跡調査期間 114
2.7.3.5.2 効果の持続性 114
2.7.3.6 付録 115
2.7.3.6.1 日本の重症筋無力症診断基準 115
2.7.3.7 参考文献 128

表一覧

頁

表 2.7.3.1.3-1　難治性 gMG 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） 17
表 2.7.3.1.4.1.8-1　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 22
表 2.7.3.1.4.3-1　ECU-MG-302 試験における導入期の盲検下投与法 34
表 2.7.3.2.1.1-1　患者の内訳（ECU-MG-301 試験）－無作為割付けされた全患者 39
表 2.7.3.2.1.2-1　主要な人口統計学的特性及びベースライン特性（ECU-MG-301 試験）－FAS 40
表 2.7.3.2.1.3-1　MG 病歴（ECU-MG-301 試験）－FAS 43
表 2.7.3.2.1.4-1　IST、IVIg 及び PE 前治療（ECU-MG-301 試験）－安全性解析対象集団 44
表 2.7.3.2.1.4-2　全体の 25%超の患者が併用したコリンエステラーゼ阻害薬及び IST（ECU-MG-301 試験）－安全性解析対象集団 45
表 2.7.3.2.1.5-1　レスキュー治療及び臨床的悪化（ECU-MG-301 試験）－FAS 46
表 2.7.3.2.1.6.1-1　MG-ADL 総スコア解析結果：Worst-Rank ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－FAS 48
表 2.7.3.2.1.6.1-2　MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量：Week 26 ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－FAS 49
表 2.7.3.2.1.6.1-3　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（ECU-MG-301 試験）－FAS 49
表 2.7.3.2.1.6.1.1-1　Week 26 の MG-ADL の Responder 解析（ECU-MG-301 試験）－FAS 52
表 2.7.3.2.1.6.1.1-2　MG-ADL 総スコア解析結果の概要（ECU-MG-301 試験）－FAS 52
表 2.7.3.2.1.6.2.1-1　QMG 総スコア解析結果：Worst-Rank ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－FAS 54
表 2.7.3.2.1.6.2.1-2　QMG 総スコアのベースラインからの変化量：Week 26 ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－FAS 55
表 2.7.3.2.1.6.2.1-3　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（ECU-MG-301 試験）－FAS 55
表 2.7.3.2.1.6.2.1.1-1　Week 26 の QMG の Responder 解析（ECU-MG-301 試験）－FAS 58
表 2.7.3.2.1.6.2.1.1-2　QMG 総スコア解析結果の概要（ECU-MG-301 試験）－FAS 58
表 2.7.3.2.1.6.2.2-1　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（ECU-MG-301 試験）－FAS 60
表 2.7.3.2.1.6.2.3-1　MGC 総スコア解析結果：Worst-Rank ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－FAS 61
表 2.7.3.2.1.6.2.3-2　MGC 総スコアのベースラインからの変化量：Week 26 ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－FAS 62
表 2.7.3.2.1.6.2.3-3　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（ECU-MG-301 試験）－FAS 62
表 2.7.3.2.1.6.2.3-4　MGC 総スコア解析結果の概要（ECU-MG-301 試験）－FAS 64
表 2.7.3.2.1.6.2.4-1　MG-QoL15 総スコア解析結果：Worst-Rank ANCOVA（ECU-MG-301 試験）

－FAS 66
表 2.7.3.2.1.6.2.4-2 MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量 ：Week 26 ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－FAS 67
表 2.7.3.2.1.6.2.4-3 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（ECU-MG-301 試験）－FAS 67
表 2.7.3.2.1.6.2.4-4 MG-QoL15 総スコア解析結果の概要（ECU-MG-301 試験）－FAS 69
表 2.7.3.2.1.6.3.1-1 Neuro-QoL Fatigue 総スコア解析結果：Worst-Rank ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－FAS 70
表 2.7.3.2.1.6.3.1-2 Neuro-QoL Fatigue 総スコアのベースラインからの変化量 ：Week 26 ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－FAS 70
表 2.7.3.2.1.6.3.2-1 MGFA-PIS がベースラインから各カテゴリーに変化した患者の割合 ：CMH 検定（ECU-MG-301 試験）－FAS 71
表 2.7.3.2.1.6.5-1 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（ECU-MG-301 試験） 76
表 2.7.3.2.1.6.6.1-1 MG-ADL 総スコア解析結果：SAP 第 2.0 版 Worst-Rank ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－FAS 77
表 2.7.3.2.1.6.6.1-2 MG-ADL 総スコア解析結果の概要：Worst-Rank ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－FAS 78
表 2.7.3.2.1.6.6.2-1 QMG 総スコア解析結果：SAP 第 2.0 版 Worst-Rank ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－FAS 78
表 2.7.3.2.1.6.6.2-2 QMG 総スコア解析結果の概要：Worst-Rank ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－FAS 78
表 2.7.3.2.1.6.6.3-1 MGC 総スコア解析結果：SAP 第 2.0 版 Worst-Rank ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－FAS 79
表 2.7.3.2.1.6.6.3-2 MGC 総スコア解析結果の概要：Worst-Rank ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－FAS 79
表 2.7.3.2.1.6.6.4-1 MG-QoL15 総スコア解析結果：SAP 第 2.0 版 Worst-Rank ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－FAS 80
表 2.7.3.2.1.6.6.4-2 MG-QoL15 総スコア解析結果の概要：Worst-Rank ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－FAS 80
表 2.7.3.2.1.6.6.4-3 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（ECU-MG-301 試験）－FAS 81
表 2.7.3.2.1.7-1 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（ECU-MG-301 試験）－FAS 82
表 2.7.3.2.2.1-1 患者の内訳（ECU-MG-302 試験） 83
表 2.7.3.2.3.2-1 人口統計学的特性及びベースライン特性（C08-001 試験） 92
表 2.7.3.2.3.3-1 MG 病歴（C08-001 試験） 93
表 2.7.3.2.4.6.2-1 人口統計学的特性及びベースライン特性 （日本人患者と非日本人患者の比較）（ECU-MG-301 試験）－安全性解析対象集団 99
表 2.7.3.2.4.6.6.5-1 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）（ECU-MG-302 試験） 105

表 2.7.3.4.1-1 エクリズマブの難治性 gMG 患者対象試験 111
表 2.7.3.6.1-1 臨床的有効性及び安全性試験一覧 116
表 2.7.3.6.1-2 有効性評価結果一覧 125

図一覧

頁
図 2.7.3.1.2.1-1　補体活性化の模式図 14
図 2.7.3.1.4.1-1　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 19
図 2.7.3.1.4.2-1　ECU-MG-301 試験のデザイン 26
図 2.7.3.1.4.3-1　ECU-MG-302 試験のデザイン 35
図 2.7.3.1.4.4-1　C08-001 試験のデザイン 38
図 2.7.3.2.1.6.1-1　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（ECU-MG-301 試験）－FAS 50
図 2.7.3.2.1.6.1.1-1　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（ECU-MG-301 試験）－FAS 51
図 2.7.3.2.1.6.2.1-1　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（ECU-MG-301 試験）－FAS 56
図 2.7.3.2.1.6.2.1.1-1　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（ECU-MG-301 試験）－FAS 57
図 2.7.3.2.1.6.2.2-1　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（ECU-MG-301 試験）－FAS 59
図 2.7.3.2.1.6.2.3-1　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（ECU-MG-301 試験）－FAS 63
図 2.7.3.2.1.6.2.4-1　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（ECU-MG-301 試験）－FAS 68
図 2.7.3.2.2.4.1-1　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）（ECU-MG-302 試験） －継続試験の FAS 85
図 2.7.3.2.2.4.2-1　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）（ECU-MG-302 試験） －継続試験の FAS 87
図 2.7.3.2.2.4.2-2　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）（ECU-MG-302 試験） －継続試験の FAS 88
図 2.7.3.2.2.4.2-3　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）（ECU-MG-302 試験） －継続試験の FAS 89
図 2.7.3.2.2.4.3.1-1　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）（ECU-MG-302 試験） －継続試験の FAS 90
図 2.7.3.2.3.4-1　QMG 総スコアが 3～8 ポイント以上低下した患者の割合（C08-001 試験） 94
図 2.7.3.2.3.5.1-1　QMG 総スコアのベースラインからの変化量（C08-001 試験） 95
図 2.7.3.2.4.6.6.1-1　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）（ECU-MG-302 試験） 103

図 2.7.3.2.4.6.6.2-1　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）（ECU-MG-302 試験）.....104

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
aHUS	atypical hemolytic uremic syndrome	非典型溶血性尿毒症症候群
ADL	activities of daily living	日常生活動作
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AZA	azathioprine	アザチオプリン
BL	Baseline	ベースライン
BMI	Body mass index	ボディ・マス・インデックス
C3	complement component 3	補体成分 C3
C5	complement component 5	補体成分 C5
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	ヒト用医薬品委員会
CI	confidence interval	信頼区間
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
CYC	cyclosporine	シクロスポリン
DIC	disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固
ECG	electrocardiogram	心電図
Ecu	eculizumab	エクリズマブ
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EQ-5D	European Quality of Life Health 5-item Questionnaire	－
EQ-VAS	European Quality of Life Health Questionnaire visual analogue scale	－
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
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_2O	water	水
IST	immunosuppressant 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

略語・用語	内容（英語）	内容（日本語）
MAC	membrane attack complex	膜侵襲複合体
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 Quality of Life 15-item scale	－
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
MTX	methotrexate	メトトレキサート
Neuro-QoL Fatigue	Quality of Life in Neurological Disorders Fatigue scale	－
NIF	negative inspiratory force	陰性吸気力
NMJ	neuromuscular junction	神経筋接合部
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PE	plasma exchange	血漿交換療法
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PP	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity	－
QoL	Quality of Life	クオリティオブライフ
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
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	－
SmPC	Summary of Product Characteristics	－
SOC	standard of care	標準治療
SQRT	square root	平方根
TAC	tacrolimus	タクロリムス
VAS	visual analogue scale	視覚アナログスケール

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 難治性全身型重症筋無力症の概要

難治性全身型重症筋無力症（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）。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 の患者では眼筋型の重症筋無力症（MG）患者と異なり、神経筋接合部位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関わらず、広く随意筋（延髄、呼吸器、頭頚部、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 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）。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。

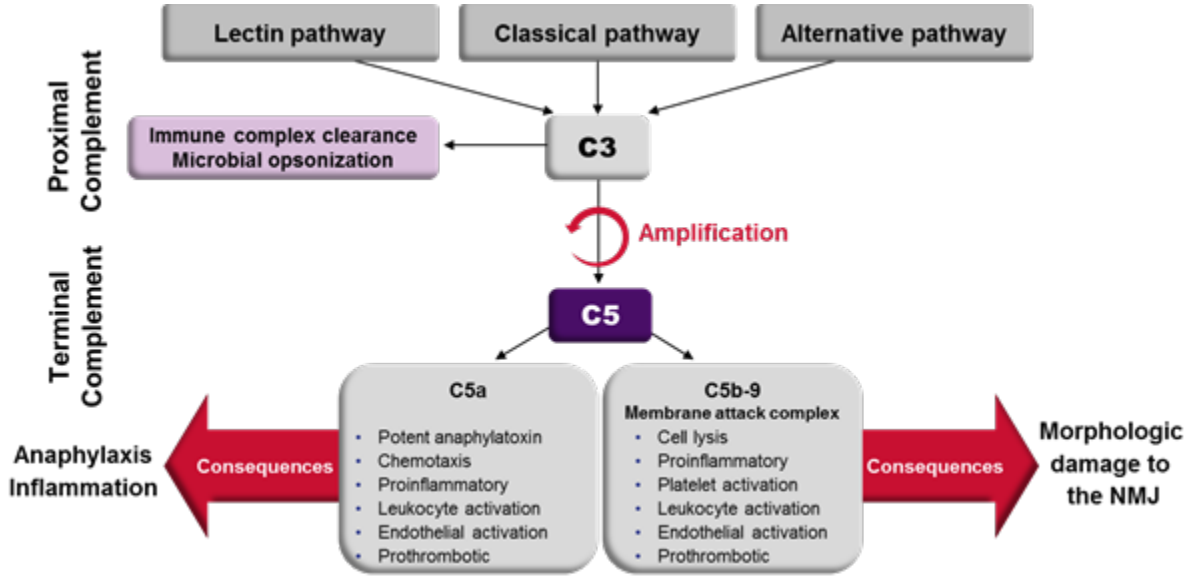
難治性 gMG の患者は女性に多く、通常は成人期に診断される［ECU-MG-301 試験では診断年齢の中央値は 33 歳；Study ECU-MG-301 CSR 参照］。難治性 gMG 患者は通常、作業遂行不能又は限定的な作業能力を有するのみであり、自身又は他者の世話をすることは困難である。また、日常生活においては会話、食事、歩行、呼吸などの動作に介助を必要とする。

2.7.3.1.2 製品開発の根拠

2.7.3.1.2.1 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、さらには神経筋接合部位（NMJ）における補体成分C5（C5）a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）が検出されている（Sahashi, 1978；図 2.7.3.1.2.1-1）。



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 2.7.3.1.2.1-1　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、抗AChR抗体陽性の難治性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。

2.7.3.1.2.2　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（ソリリス®）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妥当性を裏付ける。

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。

2.7.3.1.2.3 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 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）。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 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 を併用投与された又はその治療が無効に終わり、また大半（79.2%）の患者は IVIg を受けていた。

難治性 gMG 患者は、通常は成人期に診断される（Suh, 2013）。ECU-MG-301 試験では、診断年齢の中央値は 33 歳であり、試験開始時の平均治療期間は 10 年であった。対象患者は、全般的に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が困難である。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した。

既存の gMG 治療薬（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。

2.7.3.1.3 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薬、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 試験と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が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 2.7.3.1.3-1 に示す。

表 2.7.3.1.3-1　難治性 gMG 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 本申請用中間報告書作成のための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：PD = 薬力学、PK = 薬物動態
出典：Study C08-001, Study ECU-MG-301, 及び Study ECU-MG-302 CSRs

2.7.3.1.4 臨床試験の概要、試験デザイン及び根拠

完了した第 III 相試験（ECU-MG-301 試験）、進行中の第 III 相非盲検継続試験（ECU-MG-302 試験）及び第 II 相プロスペクティブ試験（C08-001 試験）では難治性 gMG の患者集団を対象とした。

ECU-MG-301 試験では、126 例が組み入れられ、125 例が治験薬投与を受けた。125 例のうち、11 例が日本人患者であった。大半の患者（117 例）が ECU-MG-302 試験に移行した。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長期安全性及び有効性を評価するために、ECU-MG-301 試験からの継続投与試験として現在進められている第 III 相非盲検継続試験である。ECU-MG-302 試験に関しては、本申請では、[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフデータによる中間解析結果を提示する。クロスオーバーパイロット試験である C08-001 試験では、24 例の組入れを計画していたが、実際は 15 例が組み入れられ、このうち 14 例（93%）が治験薬投与を受けた。11 例が試験を完了し、全有効性評価を完了した。ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験は、北南米、欧州、日本を含むアジア太平洋地域の治験実施施設で実施した。C08-001 試験は北米及び英国の治験実施施設で実施した。

難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの有効性を評価した試験の概略を表 2.7.3.1.3-1 に示す。

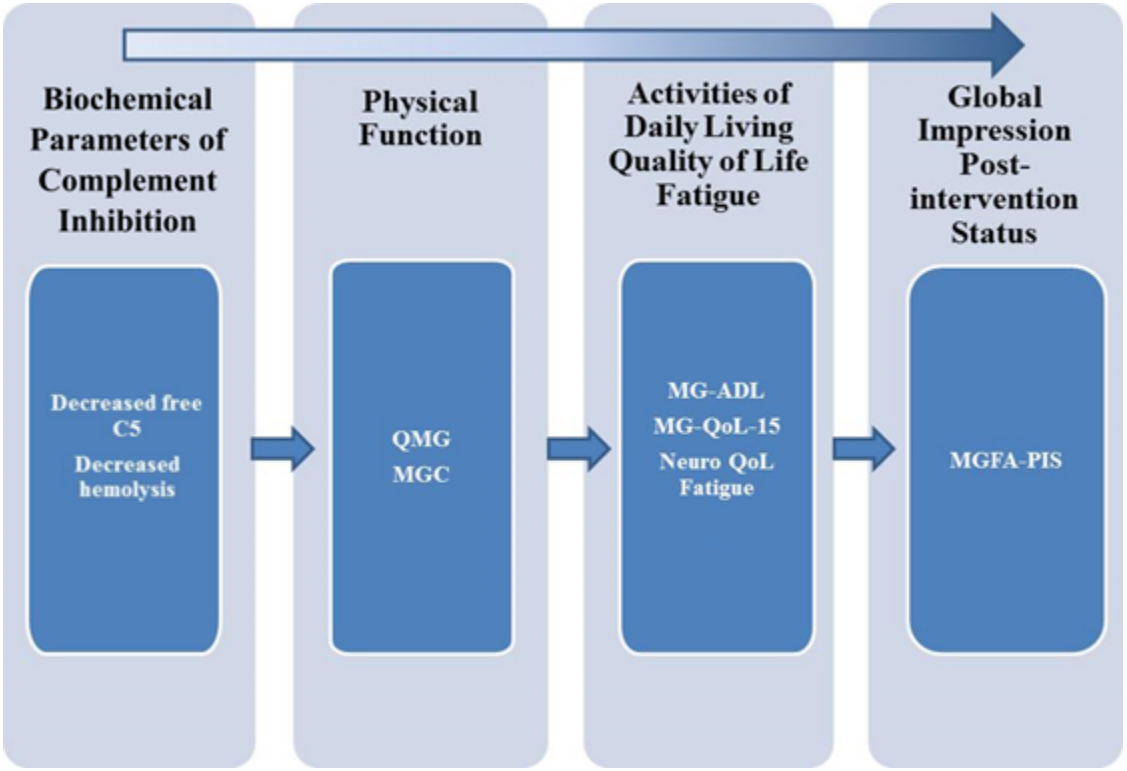
2.7.3.1.4.1 エクリズマブの開発プログラムで用いた評価ツール

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。

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。ピボタルの第 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。

- Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile（MG-ADL）
- Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity（QMG）
- Myasthenia Gravis Composite score（MGC）
- Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale（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 2.7.3.1.4.1-1）。ECU-MG-301 試験では、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、個々の患者の感覚、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）、クオリティオブライフ（MG-QoL15）、MG 関連の疲労［Quality of Life in Neurological Disorders Fatigue scale（Neuro-QoL Fatigue）］とした（図 2.7.3.1.4.1-1）。表 2.7.3.1.4.1.8-1 に、3 つの臨床試験で用いた主要、副次及び三次評価項目の一覧を示す。



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 Quality 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 2.7.3.1.4.1-1　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

2.7.3.1.4.1.1　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（Wolfe, 1999; Muppidi, 2011; Study ECU-MG-301 Protocol Appendix 2）。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。

2.7.3.1.4.1.2 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）。QMG は、2000 年に米国重症筋無力症研究財団（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閾値とされている（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。

2.7.3.1.4.1.3 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（Burns, 2010; Study ECU-MG-301 Protocol Appendix 8）。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頑健性のある改善を示すものとされている（Burns, 2012）。

MGC は、元来、医師評価による MG の徒手筋力検査、患者判断による MG-ADL 及び医師判断による QMG から特定の項目を選別して開発された。MG の特徴を反映し、球症状及び呼吸筋の項目が多く（10 項目中 4 項目）、臨床的重要性に基づき、各項目に適切に重みづけされている。MGC は医師評価及び患者の自己申告の複合指標であり、主に以下の 3 つの理由により、難治性 gMG 患者の評価にあたり注目すべき指標である：(1) MG では易疲労性の症状及び徴候が大きく変動することから、「特定の時点」の臨床的な検査に基づく疾患状態の評価が困難であること、(2) 患者が自己申告した症状に加え、医師と患者の双方が明確に認識する疾患の徴候を統合して疾患活動性が評価可能なこと、(3) 難治性 gMG に特徴的であり、医師評価よりも患者による認識が明確である、咀嚼障害及び嚥下障害の球症状に関する情報が、患者自身の評価から得られること。これらの特徴から、難治性 gMG 患者を対象としてエクリズマブを投与するピボタル試験で、MGC を相補的な副次評価項目とすることは適切であると考えられる。

2.7.3.1.4.1.4 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; Study ECU-MG-301 Protocol Appendix 3）。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。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。これらの候補項目について、MMF の有効性評価試験で、QMG の 3 ポイント以上の改善、Manual Muscle Testing 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）。

2.7.3.1.4.1.5 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（Cella, 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）。別の神経系自己免疫疾患である多発性硬化症では、多発性硬化症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）。

2.7.3.1.4.1.6 European Quality of Life Health 5-item Questionnaire（EQ-5D）

European Quality of Life Health 5-item Questionnaire（EQ-5D）は、5 項目（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み）の質問表及び視覚アナログスケール（EQ-VAS）からなり、健康状態を患者自身が評価するバリデートされた非疾患特異的評価ツールである（Study ECU-MG-301 Protocol Appendix 12; Szende, 2004）。質問表の各項目は、「問題はない」「いくらか問題があり」「とても問題がある」の 3 段階で評価される。各患者の 5 項目の回答を統合し、0.0（死亡）から 1.0（完全健康）の範囲の単一指標に変換して健康状態を表す。EQ-VAS では、現在の全般的な健康状態に対する患者自身の印象を、20 cm の VAS 上に 0（想像できる最も悪い健康状態）から 100（想像できる最も良い健康状態）の間で記録する。

2.7.3.1.4.1.7 陰性吸気力（NIF）及び努力性肺活量（FVC）

球症状並びに横隔膜、肋間筋、補助呼吸筋及び上気道筋の筋力低下により、呼吸機能障害が発現する（Thieben, 2005）。MG が重症化すると、深刻な呼吸筋力低下などの致死性の呼吸器合併症を発現する可能性がある。ECU-MG-301 試験では、三次評価項目として努力性肺活量（FVC）及び陰性吸気力（NIF）を反復測定した。FVC は、QMG の 1 項目として QMG 評価時に測定した。NIF は横隔膜強度を非侵襲的に計測する指標であり、NIF メーターを用いて測定した。

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

Myasthenia Gravis Foundation of America Post-Intervention Status（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）。

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 2.7.3.1.4.1.8-1 に示す。

表 2.7.3.1.4.1.8-1　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。
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。

表 2.7.3.1.4.1.8-1　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
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。

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、H_2O = 水、MCID = 臨床的に意義のある最小変化量、MG = 重症筋無力症、MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile、MGC = Myasthenia Gravis Composite score、MG-QoL15 = Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale、Neuro-QoL Fatigue = Quality of Life in Neurological Disorders Fatigue scale、MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America、MGFA-PIS = Myasthenia Gravis Foundation of America Post-intervention Status、NIF = 陰性吸気力、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity、QoL = クオリティオブライフ、SF-36 = Short Form (36-item) health survey

2.7.3.1.4.2 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 2.7.3.1.4.2-1）。

主な選択基準は次のとおり：

- スクリーニング時の MGFA 臨床分類がクラス II～IV
- スクリーニング時及び Day 1 の 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。

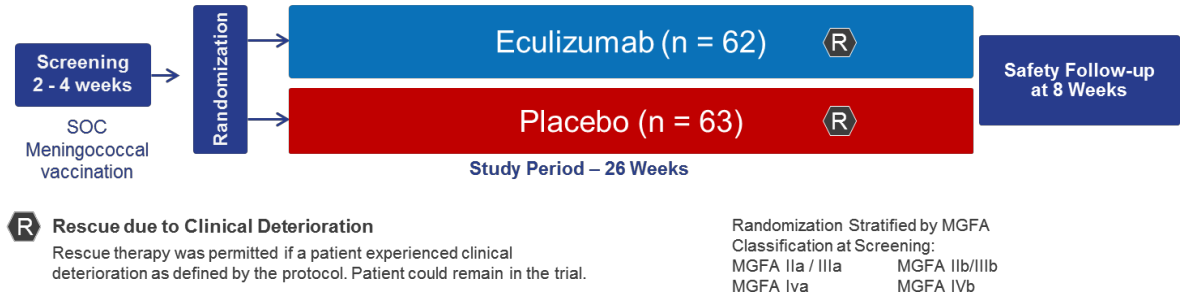
a. IST にはコルチコステロイド、AZA、MMF、MTX、CYC、TAC、シクロホスファミドなどが含まれるが、これらに限定されない。

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。患者は同じ種類の IST を同じ用量で継続することは許容されたが、試験期間中、治験依頼者の許可なく新規 IST の投薬及び既存 IST の用量変更を行うことは不可とした。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 ポイントに増悪又は 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、ECU-MG-301 試験完了後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 2.7.3.1.4.2-1 に示す。



略語：MGFA＝米国重症筋無力症研究財団、SOC＝標準治療

図 2.7.3.1.4.2-1　ECU-MG-301 試験のデザイン

2.7.3.1.4.2.1　　有効性の主要目的

ECU-MG-301 試験の主要目的は、MG-ADL 総スコアの改善に基づき、難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの有効性をプラセボと比較することであった（M 2.7.3.1.4.1.1）。

2.7.3.1.4.2.2　　有効性の副次目的

ECU-MG-301 試験の副次目的は以下のとおりである。

- 以下の疾患特異的な有効性に関する指標を用いて、難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの有効性をプラセボと比較する。
  - QMG（M 2.7.3.1.4.1.2）
  - MGC（M 2.7.3.1.4.1.3）
- 以下の QoL 尺度を用いて、難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの有効性をプラセボと比較する。
  - MG-QoL15（M 2.7.3.1.4.1.4）
  - Neuro-QoL Fatigue（M 2.7.3.1.4.1.5）
  - EQ-5D（M 2.7.3.1.4.1.6）

2.7.3.1.4.2.3　　その他の有効性評価

ECU-MG-301 試験では、難治性 gMG 患者を対象として、以下の項目に関する有効性も評価した。

- NIF 及び FVC（M 2.7.3.1.4.1.7）
- MGFA-PIS（M 2.7.3.1.4.1.8）

2.7.3.1.4.2.4　　有効性の解析手法に関する EMA 及び FDA の助言

アレクシオン社は、第 III 相ピボタル試験（ECU-MG-301 試験）の評価項目及び解析手法の選定にあたり、EMA 及び FDA の助言を要請した。第 II 相試験（C08-001 試験）の終了後、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に FDA の 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]

[redacted]。

[redacted]。

ECU-MG-301 試験の治験実施計画書最終版は、特に評価項目の選定については FDA の助言に沿ったものになり、全体的には EMA による最終助言に従うものとなった。

2.7.3.1.4.2.5 統計解析計画

FDA の意見に基づき、統計解析計画書（SAP）を 2 回改訂した。改訂内容の詳細を以下に示す。当初の SAP 及び改訂版は以下のとおりである。

- SAP 第 1.0 版（[redacted]年[redacted]月[redacted]日承認）
- SAP 第 2.0 版（[redacted]年[redacted]月[redacted]日承認及び発効）
- SAP 第 3.0 版（[redacted]年[redacted]月[redacted]日承認及び発効）

SAP 第 1.0 版は[redacted]年[redacted]月に FDA に提出され、これに対して、[redacted]年[redacted]月に照会事項及び意見が発出された。ECU-MG-301 試験実施中の[redacted]年[redacted]月から[redacted]年[redacted]月の間に、アレクシオン社と FDA は SAP の詳細な内容について書面にて意見交換を行った。解析手法として、レスキュー治療が有効性評価に与える影響を調整するために、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 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）、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。すなわち、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した。

本申請では、SAP 第 3.0 版に規定した Worst-Rank ANCOVA に基づく解析結果を示す。SAP 第 3.0 版では、臨床的悪化のうち最も重大な転帰は、呼吸不全が死亡につながる可能性があるため、MG クリーゼとした。SAP 第 3.0 版に規定した Worst-Rank ANCOVA では、死亡した患者に、治験薬初回投与から死亡までの期間に基づき、最悪の順位をつけた。次いで、MG クリーゼを発現した患者に、治験薬初回投与から MG クリーゼ発現までの期間に基づき、順位をつけた。さらに、以下の状態によりレスキュー治療を受けた患者と、レスキュー治療を受けずに中止した患者（治験実施計画書に規定した臨床的改善又は悪化の有無を問わない）を合わせ、順位をつけた：(1) 重度の症状増悪、すなわち複視又は眼瞼下垂以外の MG-ADL 項目のいずれかで、スコアが 3 ポイントに増悪又は 2 ポイント以上増悪を示した患者、(2) 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（緊急事態）と判断した患者。レスキュー治療を受けることなく Week 26 まで完了した患者には、ベースラインからの変化量（欠測の場合は LOCF）に基づきより良い順位をつけた。

Worst-Rank ANCOVA の手法の違いが 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）及び副次評価項目の結果に与える影響を評価し、また、全般的な有効性データの特徴をより明確にするため、アレクシオン社は SAP 第 2.0 版（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付）に規定した Worst-Rank ANCOVA 解析も実施した。各解析では、最小二乗平均値、95%信頼区間（CI）及び p 値を算出した。SAP 第 3.0 版に規定した全解析データと、補助的な SAP 第 2.0 版に規定した Worst-Rank 解析データの全般的な整合性及び一貫性から、難治性 gMG 患者に対するエクリズマブ投与の効果が裏付けられる。

統計解析手法の詳細は SAP 第 1.0 版、第 2.0 版及び第 3.0 版に示す（Study ECU-MG-301 CSR Appendix 16.1.9）。

2.7.3.1.4.2.5.1 解析対象集団

2.7.3.1.4.2.5.1.1 最大の解析対象集団

主要、副次及び三次評価項目の解析対象は、最大の解析対象集団（FAS）とした。FAS は、無作為に割り付けられ、治験薬（エクリズマブ又はプラセボ）投与を 1 回以上受けた患者で、有効な MG-ADL 総スコアのベースライン値を有し、治験薬投与後に有効性評価を 1 回以上受けた全患者とした。実際に投与された治験薬ではなく、無作為に割り付けられた治験薬に準じて有効性を比較した。

2.7.3.1.4.2.5.1.2 治験実施計画書に適合した対象集団

治験実施計画書に適合した対象集団（PP）は、治験実施計画書からの重大な逸脱例を FAS から除外した集団である。PP には以下の患者が含まれる。

- 有効性に影響を与える可能性がある、治験実施計画書からの重大な逸脱や選択／除外基準からの逸脱がない患者
- 26 週間継続して試験に参加し、規定の 80%以上の治験薬投与を受けた患者、又は臨床的悪化（MG クリーゼ／再燃など）若しくはその他の理由による試験中止時点までに規定の 80%以上の治験薬投与を受けた患者

PP に含める患者は、データベース固定前に特定した。

2.7.3.1.4.2.5.2 事前に規定した評価項目

ECU-MG-301 試験の主要、副次及び三次評価項目は、それぞれ M 2.7.3.1.4.2.6、M 2.7.3.1.4.2.7 及び M 2.7.3.1.4.2.8 に示す。

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、スクリーニング時の 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。

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（副次評価項目）、MGC（副次評価項目）及び MG-QoL15（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

MG-ADL 総スコアの Responder（副次評価項目）に関しては閾値をレスキュー治療なしで 3 ポイント以上の低下、QMG 総スコアの Responder（副次評価項目）に関してはレスキュー治療なしで 5 ポイント以上の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 Responder 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。

詳細は SAP 第 3.0 版に示す。

2.7.3.1.4.2.6 有効性の主要評価項目

有効性の主要評価項目は 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とし、エクリズマブとプラセボを比較した。

有効性の主要解析には、試験期間の 26 週間に得られた全患者のデータを用いた。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して、エクリズマブ群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められた場合（$p \leq 0.05$）に、有効性の主要目的を達成したとみなした。

有効性の主要評価項目の主要解析では、投与を組み込んだ Worst-Rank 解析（ランクを用いた ANCOVA）を用いて治療効果を群間比較した（M 2.7.3.1.4.2.5）。

本解析では、MG-ADL 総スコアのベースライン値及び併合した無作為化時の層別化変数を共変量とした。

ベースライン時では、大半の患者の MGFA 分類がクラス IIa／IIIa 又はクラス IIb／IIIb であった。ベースライン時の MGFA 分類がクラス IVa 又は IVb であった患者は少数であった。エクリズマブ群ではクラス IVa が 4 例、IVb が 3 例であり、プラセボ群ではクラス IVa が 2 例、IVb が 3 例であった。MGFA 分類がクラス IVa 又は IVb の患者が極めて少数であったため、当初の無作為化時の層別化変数を 4 カテゴリーとしたモデルでは、推定値の最小二乗平均値及びその標準誤差の頑健性が欠如し、バイアスが生じる。そのため、無作為化時の層別化変数を適切に併合して全解析を実施した。医学的見解から、MGFA 分類のクラス IVa と IIa／IIIa を併合した。同様に、MGFA 分類のクラス IVb と IIb／IIIb を併合した（Study ECU-MG-301 CSR Section 9.8）。

2.7.3.1.4.2.6.1 主要評価項目の感度分析

Worst-Rank ANCOVA 感度分析を実施し、群間比較を行った。感度分析では、レスキュー治療を受けることなく 26 週間の投与期間を完了した全患者を対象として、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（測定値）を算出した。26 週間の試験期間を完了したが Week 26 が欠測であった患者に対しては、LOCF を用いた。本感度分析では、レスキュー治療を受けた患者又は試験を中止した患者については、レスキュー治療前又は中止前の LOCF を用いた。また、本解析ではレスキュー治療を受けた全患者及び中止した全患者に worst-rank（すなわち、レスキュー治療を受けずに 26 週間の試験期間を完了した患者より悪い順位）をつけたことは重要である。感度分析では、ベースラインからの変化量に基づいて M 2.7.3.1.4.2.5 に示した順序で順位をつけた。本解析では、MG-ADL 総スコアのベースライン値及び併合した無作為化時の層別化変数を共変量とした。

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（測定値）に関する感度分析も実施した。投与を効果とした ANCOVA を用いて、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（測定値）の群間比較を行った。本解析では、MG-ADL 総スコアのベースライン値及び併合した無作為化時の層別化変数を共変量とした。Week 26 が欠測のため、Week 26 におけるベースラインからの変化量が欠測となった患者に対しては、LOCF を用いた。また、レスキュー治療を受けた患者、MG クリーゼを発現した患者、死亡した患者に対しては、Week 26 の評価項目は、これらのイベント発生前の LOCF を用いて解析した。

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について、制限付き最尤推定法に基づく反復測定モデルを用いた感度分析も実施した。このモデルでは、投与、来院、投与と来院の交互作用及び併合した無作為化時の層別化変数を固定効果（カテゴリカル変数）、ベースライン時 MG-ADL 総スコアを固定共変量（連続変数）とし、同一患者内の誤差については（共）分散に対して無構造とした。Week 26 及びその他の来院日における MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量を投与群及び来院日ごとに推定し、来院日ごとの群間差も算出した。投与群及び来院日ごとのベースラインからの平均変化量、並びに来院日ごとの群間差について、CI も算出した。反復測定モデルを用いて、来院日ごとにベースラインからの平均変化量の群間比較を行い、名目上の p 値を提示した。特定の来院日の MG-ADL 総スコアが欠測の場合、データは補完しなかった。

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（測定値）に関する別の感度分析として、投与、来院及び投与と来院の交互作用を効果、MG-ADL 総スコアのベースライン値、併合した無作為化時の層別化変数及び IST 併用状況を共変量とした反復測定モデルを用いて群間比較を行った。同一患者内の誤差については、（共）分散に対して無構造とした。本解析では、特定の来院日の MG-ADL 総スコアが欠測の場合、データは補完しなかった。IST 併用状況に関する変数として、MGFA に規定される Day 1 の MG 治療状況について、受けた IST により患者を以下の 3 カテゴリーのいずれかに分類した。

1) prednisone のみ又は IST 無治療
2) prednisone 以外の IST
3) prednisone 及びその他の IST

2.7.3.1.4.2.7 有効性の副次評価項目

副次評価項目は以下のとおりである。

1) Week 26 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量
2) レスキュー治療なしで、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（Responder）の割合
3) レスキュー治療なしで、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（Responder）の割合
4) Week 26 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量
5) 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

副次評価項目に関しては、閉じた検定手順（closed testing procedure）を用いて上記の順序でエクリズマブとプラセボを比較する仮説検定を行った。

1～5 番目の評価項目について、順序どおりに、閉じた検定手順を用いて仮説検定を行った。ある評価項目で統計学的有意差（$p \leq 0.05$）が得られなかった場合、以降の評価項目は、算出された p 値によらず、全て「統計学的有意差なし」と判定した。感度分析は閉じた検定手順に含めなかった。

ベースラインからの変化量に関する副次評価項目の主要解析には Worst-Rank ANCOVA を用いた。

スコアが低下した患者（Responder）の割合に関する副次評価項目の主要解析では、併合した無作為化時の層別化変数を用いた CMH 検定によりエクリズマブとプラセボを比較した。

Responder 閾値は、MG-ADL 総スコア（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（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、CMH 検定を用いて p 値を算出し、群間比較を行った。

2.7.3.1.4.2.7.1 副次評価項目の感度分析

QMG、MGC 及び MG-QoL15 総スコアに関して Worst-Rank ANCOVA 感度分析を実施し、群間比較した。感度分析では、レスキュー治療を受けることなく 26 週間の投与期間を完了した全患者を対象として、Week 26 における総スコアのベースラインからの変化量（測定値）を算出した。試験を完了したが Week 26 が欠測であった患者に対しては、LOCF を用いた。レスキュー治療を受けた患者又は試験を中止した患者については、レスキュー治療前又は中止前の LOCF を用いた。本感度分析では、レスキュー治療を受けた全患者及び中止した全患者に worst-rank（すなわち、レスキュー治療を受けずに 26 週間の試験期間を完了した患者より悪い順位）をつけたことは重要である。ベースラインからの変化量に基づき、M 2.7.3.1.4.2.5 に示した順序で順位をつけた。本解析では、MG-ADL 総スコアのベースライン値及び併合した無作為化時の層別化変数を共変量とした。

Week 26 における QMG、MGC 及び MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量（測定値）の感度分析も実施した。投与を効果とした ANCOVA 感度分析を用いて、Week 26 における総スコアのベースラインからの変化量（測定値）の群間比較を行った。本解析では、総スコアのベース

ライン値及び併合した無作為化時の層別化変数を共変量とした。Week 26 が欠測のため、Week 26 におけるベースラインからの変化量が欠測となった患者に対しては、LOCF を用いた。また、レスキュー治療を受けた患者、MG クリーゼを発現した患者、死亡した患者に対しては、Week 26 の評価項目は、これらのイベント発生前の LOCF を用いて解析した。

主要評価項目（M 2.7.3.2.1）と同様に、Week 26 における QMG、MGC 及び MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量について、投与及び来院を効果とした反復測定モデルを用いた感度分析も実施した。

副次評価項目に対する IST 併用状況の影響を評価するため、追加の感度分析を実施した。副次評価項目である、Week 26 におけるベースラインからの変化量（QMG、MGC 及び MG-QoL15）について、投与、来院及び投与と来院の交互作用を効果とした、反復測定モデルを用いた感度分析を行った。本解析では、総スコアのベースライン値、併合した無作為化時の層別化変数及び IST 併用状況を共変量とし、同一患者内の誤差については、（共）分散に対して無構造とした。

感度分析では、Week 26 及びその他の来院日における QMG、MGC 及び MG-QoL15 総スコアのベースラインからの平均変化量を、投与群及び来院日ごとに要約した。本解析では反復測定モデルを用いて、投与群及び来院日ごとのベースラインからの平均変化量の CI、並びに来院日ごとのベースラインからの平均変化量の群間差を算出した。本解析では、投与、来院、投与と来院の交互作用及び併合した無作為化時の層別化変数を固定効果（カテゴリカル変数）、総スコアのベースライン値を共変量（連続変数）とし、患者内の誤差をモデル化するため、共分散構造を無構造とした。同一の反復測定モデルを用いて、来院日ごとにベースラインからの平均変化量の群間比較を行い、p 値を提示した。特定の来院日のスコアが欠測の場合、データは補完しなかった。

2.7.3.1.4.2.8 三次評価項目

三次評価項目は以下のとおりである。

- MG-ADL 総スコアの Responder（ベースラインから 3 ポイントの低下）と判定されるまでの期間
- 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 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 NIF に異常が認められた患者を対象とした、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 FVC に異常が認められた患者を対象とした、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を対象とした、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 における MGFA-PIS のベースラインからの変化

MG-ADL 総スコアの Responder（ベースラインから 3 ポイントの低下）と判定されるまでの期間は、併合した無作為化時の層別化変数を共変量とした Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて群間比較した。

ベースラインからの変化量に関する三次評価項目（Neuro-QoL Farigue、EQ-5D スコア、EQ-VAS、NIF、FVC、並びに MG-ADL の各項目及びサブカテゴリー）の主要解析には、Worst-Rank ANCOVA（M 2.7.3.1.4.2.6 参照）を用いた。NIF、FVC、並びに MG-ADL の各項目及びサブカテゴリーの解析は、ベースライン時に異常が認められた患者のみを対象とした。

MGFA-PIS に関しては、投与群及び来院日ごとに、各カテゴリー（改善、不変、増悪）の例数及び割合を要約した。MGFA-PIS は、併合した無作為化時の層別化変数を用いて層別した CMH 検定（平均スコアの差）により群間比較した。

2.7.3.1.4.2.8.1 三次評価項目の感度分析

三次評価項目である、Week 26 の Neuro-QoL Farigue、EQ-5D スコア、EQ-VAS、NIF、FVC、並びに MG-ADL の各項目及びサブカテゴリーに関して、主要評価項目（M 2.7.3.2.1）と同様に、投与及び来院を効果とした反復測定モデルを用いた感度分析を実施した。

ベースラインからの平均変化量は、投与群及び来院日ごとに要約した。投与群及び来院日ごとのベースラインからの平均変化量、並びに来院日ごとの群間差について、反復測定モデルを用いて CI を算出した。また、反復測定モデルを用いて、来院日ごとにベースラインからの平均変化量の群間比較を行い、名目上の p 値を提示した。特定の来院日の測定値が完全に欠測の場合、データは補完しなかった。

MG-ADL の特定の項目又はサブカテゴリーのスコアが正常値から異常値へ変化した患者について要約した。

2.7.3.1.4.3 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。ECU-MG-301 試験に組み入れられ、治験薬を投与された 125 例のうち、117 例が ECU-MG-302 試験に移行した。

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 2.7.3.1.4.3-1）。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を設定している。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。導入期は、表 2.7.3.1.4.3-1 の投与法に従って治験薬（エクリズマブ、プラセボ、エクリズマブ+プラセボ）を週 1 回投与した。

表 2.7.3.1.4.3-1 ECU-MG-302 試験における導入期の盲検下投与法

投与群	導入期の投与量	エクリズマブ当量	Visit
ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群の患者	エクリズマブ 4 バイアル（300 mg/バイアル）	1200 mg	1、3
	プラセボ 4 バイアル	0 mg	2、4
ECU-MG-301 試験のプラセボ群の患者	エクリズマブ 3 バイアル（300 mg/バイアル）+ プラセボ 1 バイアル	900 mg	1～4

出典：Study ECU-MG-302 protocol

有効性の評価スケジュールは、試験開始から 26 週間は ECU-MG-301 試験と同一とし、Week 26 以降は、9 ヵ月目、12 ヵ月目、その後は半年ごととした。

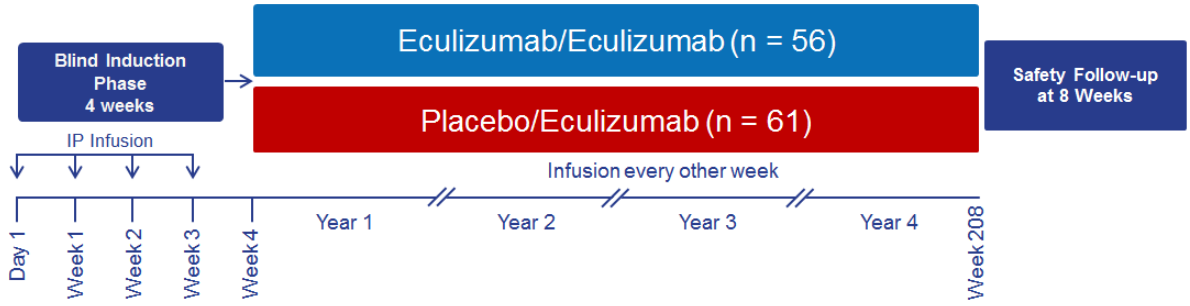


図 2.7.3.1.4.3-1　ECU-MG-302 試験のデザイン

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り、副次目的は有効性の長期維持を評価することである。

本申請では、第 III 相ピボタル試験である ECU-MG-301 試験のデータを裏付けるため、全ての主要及び副次評価項目、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。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（Study ECU-MG-302; M 2.7.4）。

2.7.3.1.4.3.1　有効性の主要目的

ECU-MG-302 試験の有効性の主要目的は、MG-ADL 総スコアの改善又は維持の評価により、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である。（M 2.7.3.1.4.1.1）。

2.7.3.1.4.3.2　有効性の副次目的

難治性 gMG 患者を対象とした ECU-MG-302 試験の有効性の副次目的は以下のとおりである。

- 以下の指標により、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。
  - QMG（M 2.7.3.1.4.1.2）
  - MGC（M 2.7.3.1.4.1.3）
- 以下の QoL 尺度におけるエクリズマブの有効性を明らかにする。
  - MG-QoL15（M 2.7.3.1.4.1.4）
  - Neuro-QoL Fatigue（M 2.7.3.1.4.1.5）
- その他の評価項目
  - MGFA-PIS（M 2.7.3.1.4.1.8）

2.7.3.1.4.3.3 統計解析計画

ECU-MG-302 試験の中間解析データは、投与群ごとに要約した。連続変数に関しては、サンプルサイズ、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値を要約した。カテゴリカル変数に関しては、頻度及び割合を算出した。結果は適宜グラフを用いて提示した。全データを患者ごとに一覧で示した。

中間報告書作成用の統計解析計画の詳細は SAP に示す（Study ECU-MG-302 CSR Appendix 16.1.9）。

ECU-MG-302 試験の中間解析用 SAP では、治験実施計画書に規定されている継続試験の FAS を対象とした解析の一部が含まれていない。本申請では、中間解析用 SAP に記載されている解析に加え、補足として以下の解析を実施し、結果を ECU-MG-302 試験の中間報告書に記載した。

1) 有効性評価項目に関して、別の反復測定モデルを用いてプラセボ／エクリズマブ群とエクリズマブ／エクリズマブ群を比較した。
2) ECU-MG-301 試験のベースライン値を用いて、プラセボ／エクリズマブ群及びエクリズマブ／エクリズマブ群の Responder 解析を実施した（プラセボ／エクリズマブ群に関する ECU-MG-302 試験ベースライン値を用いた解析への追加解析）。
3) 三次評価項目である MG-ADL 総スコアが 3 ポイント改善するまでの期間、MG-ADL の各項目及び Neuro-QoL Farigue に関する解析を含めた。

2.7.3.1.4.3.3.1 投与群

本中間解析では、以下のいずれかの投与群ごとにデータを示した。

1) プラセボ／エクリズマブ群：ECU-MG-301 試験でプラセボに無作為割付けされ、ECU-MG-302 試験では非盲検下でエクリズマブを投与された患者。
2) エクリズマブ／エクリズマブ群：ECU-MG-301 試験でエクリズマブに無作為割付けされ、ECU-MG-302 試験では非盲検下でエクリズマブを投与された患者。

2.7.3.1.4.3.3.2 解析対象集団

2.7.3.1.4.3.3.2.1 継続試験の FAS

有効性の解析は、継続試験の FAS を対象とした。継続試験の FAS は、ECU-MG-302 試験でエクリズマブ投与を 1 回以上受けた患者で、治験薬投与後に MG-ADL 評価を 1 回以上受けた全患者とした。

2.7.3.1.4.3.3.2.2 PP

本中間解析では PP を対象とした解析は実施しなかった。

2.7.3.1.4.3.4 有効性の主要評価項目

有効性の主要評価項目は、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量とした。特定の来院日における 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には、MG-ADL 総スコアのベースライン値及び来院を効果とした反復測定モデルを用いた。ECU-MG-301 試験でエクリズマブに無作為割付けされた患者は、本試験開始時に既に 26 週間エクリズマブ投与を受けていたため、各投与群で別の反復測定モデルを適用した。

2.7.3.1.4.3.5 有効性の副次評価項目

有効性の副次評価項目は、以下のとおりである。

- QMG 総スコアのベースラインからの変化量
- レスキュー治療なしで、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（Responder）の割合
- レスキュー治療なしで、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（Responder）の割合
- MGC 総スコアのベースラインからの変化量
- MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量

本継続試験では、特定の来院日におけるベースラインからの変化量に関する副次評価項目は、ベースライン値を共変量とし、来院を組み込んだ反復測定モデルを用いて解析した。ECU-MG-301 試験でエクリズマブに無作為割付けされた患者は、本試験開始時に既に 26 週間エクリズマブ投与を受けていたため、各投与群で別の反復測定モデルを適用した。

レスキュー治療なしで 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及びレスキュー治療なしで 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に関しては、プラセボ／エクリズマブ群を対象に来院日ごとに解析した。

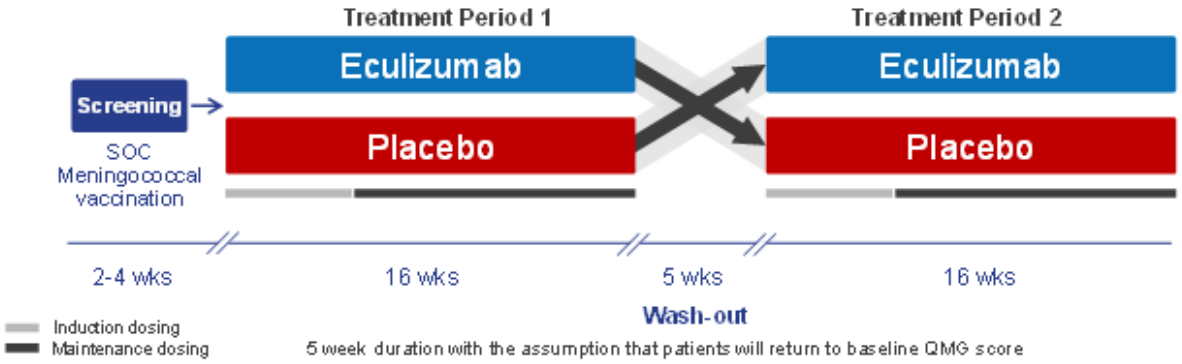
2.7.3.1.4.3.6 三次評価項目

ECU-MG-302 試験の中間解析では、以下の項目について解析した。

- MG-ADL 総スコアの Responder（ベースラインから 3 ポイントの低下）と判定されるまでの期間
- 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を対象とした、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）］
- 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 MGFA-PIS のベースラインからの変化

2.7.3.1.4.4 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、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投与期 2 に移行した。2 つの治療群は、A 群はエクリズマフからプラセボに移行し、B 群はプラセボからエクリズマブに移行した。（図 2.7.3.1.4.4-1）。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取れるようにした。



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

図 2.7.3.1.4.4-1 C08-001 試験のデザイン

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本申請の臨床開発プログラムの有効性評価は、完了した第 III 相ピボタル試験（ECU-MG-301 試験）の 125 例、進行中の長期継続試験（ECU-MG-302 試験）の 116 例、完了した第 II 相試験（C08-001 試験）の 14 例の難治性 gMG 患者を対象とした。

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、クロスオーバーデザインであること、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 2.7.3.1.3 参照）。

2.7.3.2.1 ECU-MG-301 試験

2.7.3.2.1.1 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、患者の同意撤回：1 例）及びプラセボ群の 2 例（いずれも患者の同意撤回）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。

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

各投与群及び全体の患者の内訳を表 2.7.3.2.1.1-1 に示す。

表 2.7.3.2.1.1-1 患者の内訳（ECU-MG-301 試験）－無作為割付けされた全患者

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	0 (0.0)	4 (6.3)	4 (3.2)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
患者の同意撤回	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (2.4)
その他	0 (0.0)	1[a] (1.6)	1 (0.8)
非盲検継続試験（ECU-MG-302 試験）への組み入れ	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)

2.7.3.2.1.2 ベースライン特性

性別、治験薬初回投与時の年齢、民族、体重、身長及び BMI の人口統計学的特性に、投与群間で差異は認められなかった。患者の大半が白人であり［プラセボ群：42 例（66.7%）、エクリズマブ群：53 例（85.5%）］、非ヒスパニックあるいは非ラテン［プラセボ群：50 例（79.4%）、エクリズマブ群：51 例（82.3%）］であった。人種の構成に、投与群間で顕著な差が認められ、アジア人がプラセボ群では 16 例（25.4%）であったのに対して、エクリズマブ群では 3 例（4.8%）であった。遺伝学的に日本人の患者は 12 例［プラセボ群：9 例（14.3%）、エクリズマブ群：3 例（4.8%）］が組み入れられた。

無作為割付けは、4 つの MGFA 分類［(a) IIa/IIIa、(b) IVa、(c) IIb/IIIb、(d) IVb］による層別化のもとで行われた。試験登録時に、スクリーニング時の MGFA 分類による層別化のもとで無作為に割り付けた。登録時に、他の既登録患者の MGFA 分類を層別因子として無作為化したため、人種別の割付比に偏りが生じた。また、各治験実施施設で登録される患者は極めて少ないと予測されたため、エクリズマブとプラセボへの割付比を 1 : 1 に保つ目的で、各治験実施施設内ではなく、施設横断的に無作為割付けを行った。このことも、人種及び地域の構成に投与群間で偏りが生じた一因である（表 2.7.3.2.1.2-1）。

各投与群及び全体の主要な人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.3.2.1.2-1 に示す。

表 2.7.3.2.1.2-1　主要な人口統計学的特性及びベースライン特性（ECU-MG-301 試験）－FAS

		プラセボ群 (N = 63)	エクリズマブ群 (N = 62)	全体 (N = 125)
治験薬初回投与時の年齢（歳）[a]				
	平均値（SD）	46.9 (17.98)	47.5 (15.66)	47.2 (16.80)
	中央値	48.0	44.5	46.0
	最小値、最大値	19, 79	19, 74	19, 79
性別				
男性	n (%)	22 (34.9)	21 (33.9)	43 (34.4)
女性	n (%)	41 (65.1)	41 (66.1)	82 (65.6)
民族				
ヒスパニック又はラテン	n (%)	10 (15.9)	8 (12.9)	18 (14.4)
非ヒスパニック又は非ラテン	n (%)	50 (79.4)	51 (82.3)	101 (80.8)
未報告	n (%)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (1.6)
不明	n (%)	3 (4.8)	1 (1.6)	4 (3.2)

表 2.7.3.2.1.2-1　主要な人口統計学的特性及びベースライン特性（ECU-MG-301 試験）－FAS（続き）

		プラセボ群 (N = 63)	エクリズマブ群 (N = 62)	全体 (N = 125)
人種				
アジア人	n (%)	16 (25.4)	3 (4.8)	19 (15.2)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	n (%)	3 (4.8)	0 (0.0)	3 (2.4)
白人	n (%)	42 (66.7)	53 (85.5)	95 (76.0)
混血	n (%)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
不明	n (%)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
その他	n (%)	2 (3.2)	4 (6.5)	6 (4.8)
遺伝学的に日本人か				
日本人	n (%)	9 (14.3)	3 (4.8)	12 (9.6)
非日本人	n (%)	54 (85.7)	59 (95.2)	113 (90.4)
地域				
北米	n (%)	25 (39.7)	21 (33.9)	46 (36.8)
南米	n (%)	7 (11.1)	5 (8.1)	12 (9.6)
欧州	n (%)	18 (28.6)	33 (53.2)	51 (40.8)
アジア太平洋	n (%)	5 (7.9)	0 (0.0)	5 (4.0)
日本	n (%)	8 (12.7)	3 (4.8)	11 (8.8)
スクリーニング時の MGFA 分類				
クラス IIa	n (%)	15 (23.8)	10 (16.1)	25 (20.0)
クラス IIb	n (%)	14 (22.2)	8 (12.9)	22 (17.6)
クラス IIIa	n (%)	16 (25.4)	20 (32.3)	36 (28.8)
クラス IIIb	n (%)	13 (20.6)	17 (27.4)	30 (24.0)
クラス IVa	n (%)	2 (3.2)	4 (6.5)	6 (4.8)
クラス IVb	n (%)	3 (4.8)	3 (4.8)	6 (4.8)

地域は以下のように定義した。北米：米国及びカナダ、南米：アルゼンチン及びブラジル、欧州：ベルギー、デンマーク、スペイン、フィンランド、英国、イタリア、オランダ、スウェーデン、チェコ、ハンガリー及びトルコ、アジア太平洋：韓国、日本：日本。
a 年齢＝（治験薬初回投与日−誕生日）/365.25
略語：MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 7 (Table 14.1.1.1.1)

2.7.3.2.1.3　MG 病歴及びベースライン特性

本試験では、スクリーニング時の血清学的検査で抗 AChR 抗体陽性であり、かつ、以下のいずれか 1 つの所見が認められたことがある患者を MG と診断した：(1) 神経筋情報伝達機能の異常、(2) 抗コリンエステラーゼ試験陽性、(3) 経口アセチルコリンエステラーゼ阻害薬投与時の MG 徴候改善。

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平均 MG 罹病期間 (10 年) は、

両投与群で同程度であった。スクリーニング前の最大 MGFA 分類の分布も両投与群で同様であり、クラス IIIa 以上の患者が多かった。各投与群の 20%以上の患者が、過去に換気補助を要した（表 2.7.3.2.1.3-1）。

本試験に組み入れられた大半の患者で、過去に MG 再燃又は MG クリーゼが 1 回以上認められた。MG 再燃は、プラセボ群の 52 例（82.5%）に合計 316 件、エクリズマブ群の 46 例（74.2%）に 206 件報告されていた。過去に MG クリーゼを発現した患者は、エクリズマブ群でプラセボ群より多かった（表 2.7.3.2.1.3-1）。全患者の約半数が、組入れ前 2 年間に MG により入院していた（表 2.7.3.2.1.3-1）。組入れ前 2 年間の MG による平均入院回数（SD）は、プラセボ群で 1.5（2.51）回、エクリズマブ群で 1.6（3.08）回であった。

ECU-MG-301 試験のベースライン値（Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.3.73.1.1 及び Table 14.2.3.73.1.2）から、IST 併用にもかかわらず深刻な病状が持続していることが示された。

- 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

4 つの疾患特異的指標により評価したベースライン時の疾患の重症度は、プラセボ群とエクリズマブ群で同程度であった。以下に平均値を示す（Study ECU-MG-301 CSR Section 11.4.1.1 及び Section 11.4.1.2）。

- MG-ADL 総スコア：プラセボ群 9.9、エクリズマブ群 10.5
- QMG 総スコア：プラセボ群 16.9、エクリズマブ群 17.3
- MGC 総スコア：プラセボ群 18.9、エクリズマブ群 20.4
- MG-QoL15 総スコア：プラセボ群 30.7、エクリズマブ群 33.6

これらの患者の自己申告及び医師判断による MG 評価スケールのスコアから、本試験に組み入れられた患者はベースライン時に臨床的に重要な機能障害を有していることが示された。

各投与群及び全体の既往歴を表 2.7.3.2.1.3-1 に示す。

表 2.7.3.2.1.3-1　MG 病歴（ECU-MG-301 試験）－FAS

		プラセボ群 (N = 63)	エクリズマブ群 (N = 62)	全体 (N = 125)
MG 診断年齢（歳）[a]	n	63	62	125
	平均値（SD）	38.12 (19.553)	38.02 (17.839)	38.07 (18.647)
	中央値	32.60	32.65	32.60
	最小値、最大値	7.7, 78.0	5.9, 70.8	5.9, 78.0
MG 罹病期間（年）[b]	n	63	62	125
	平均値（SD）	9.23 (8.405)	9.87 (8.108)	9.55 (8.232)
	中央値	6.80	7.00	6.90
	最小値、最大値	1.0, 33.8	1.3, 29.7	1.0, 33.8
診断からスクリーニング時までの最大 MGFA 分類				
クラス II	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クラス IIa	n (%)	6 (9.5)	4 (6.5)	10 (8.0)
クラス IIb	n (%)	6 (9.5)	4 (6.5)	10 (8.0)
クラス III	n (%)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
クラス IIIa	n (%)	9 (14.3)	9 (14.5)	18 (14.4)
クラス IIIb	n (%)	10 (15.9)	9 (14.5)	19 (15.2)
クラス IV	n (%)	0 (0.0)	4 (6.5)	4 (3.2)
クラス IVa	n (%)	10 (15.9)	7 (11.3)	17 (13.6)
クラス IVb	n (%)	13 (20.6)	13 (21.0)	26 (20.8)
クラス V	n (%)	9 (14.3)	11 (17.7)	20 (16.0)
過去に換気補助を要したか				
あり	n (%)	14 (22.2)	15 (24.2)	29 (23.2)
なし	n (%)	49 (77.8)	47 (75.8)	96 (76.8)
MG クリーゼを含む MG 再燃が認められたか				
あり	n (%)	53 (84.1)	52 (83.9)	105 (84.0)
なし	n (%)	10 (15.9)	10 (16.1)	20 (16.0)
再燃例数	n (%)	52 (82.5)	46 (74.2)	98 (78.4)
再燃件数	n	316	206	522
MG クリーゼ発現例数	n (%)	10 (15.9)	13 (21.0)	23 (18.4)
MG クリーゼ発現件数	n	25	24	49
診断以降に MG による入院歴があるか				
あり	n (%)	48 (76.2)	47 (75.8)	95 (76.0)
なし	n (%)	15 (23.8)	15 (24.2)	30 (24.0)
過去 2 年間に MG による入院歴があるか				
あり	n (%)	29 (46.0)	30 (48.4)	59 (47.2)
なし	n (%)	34 (54.0)	32 (51.6)	66 (52.8)

表 2.7.3.2.1.3-1　MG 病歴（ECU-MG-301 試験）－FAS（続き）

		プラセボ群 （N = 63）	エクリズマブ群 （N = 62）	全体 （N = 125）
過去 2 年間の MG による入院回数	n	63	62	125
	平均値（SD）	1.5 (2.51)	1.6 (3.08)	1.5 (2.79)
	中央値	0.0	0.0	0.0
	最小値、最大値	0, 12	0, 21	0, 21
	合計	95	97	192

a MG 診断年齢 =（MG 診断日−誕生日）/365.25
b MG 罹病期間 =（治験薬初回投与日−MG 診断日）/365.25
略語：MG = 重症筋無力症、MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America、SD = 標準偏差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 9 (Table 14.1.3.2.1 及び Table 14.1.3.5.1)

2.7.3.2.1.4　無効であった前治療及びスクリーニング時の治療

難治性 gMG 患者を対象としたため、本試験に組み入れられた患者は、2 種類以上の IST が無効であるか、1 種類以上の IST が無効で継続的な IVIg 又は PE を要するかのいずれかに該当した。半数以上の患者は過去に 3 種類以上の IST が投与された又は無効であった。また、大半の患者は過去に急な再燃又は継続的治療のために IVIg 又は PE を受けていた。組入れ前に多く用いられた IST は、コルチコステロイド及び AZA であった。大半の患者が過去に IVIg を受けており、約半数の患者が PE を受けていた（表 2.7.3.2.1.4-1）。

表 2.7.3.2.1.4-1　IST、IVIg 及び PE 前治療（ECU-MG-301 試験）－安全性解析対象集団

MG 治療：n（%）	プラセボ群 （N = 63）	エクリズマブ群 （N = 62）	全体 （N = 125）
コルチコステロイド	62 (98.4)	58 (93.5)	120 (96.0)
アザチオプリン	47 (74.6)	47 (75.8)	94 (75.2)
ミコフェノール酸モフェチル	29 (46.0)	27 (43.5)	56 (44.8)
シクロスポリン	18 (28.6)	18 (29.0)	36 (28.8)
タクロリムス	11 (17.5)	9 (14.5)	20 (16.0)
メトトレキサート	8 (12.7)	6 (9.7)	14 (11.2)
リツキシマブ	7 (11.1)	7 (11.3)	14 (11.2)
シクロホスファミド	3 (4.8)	3 (4.8)	6 (4.8)
2 種類の IST	28 (44.4)	30 (48.4)	58 (46.4)
3 種類の IST	19 (30.2)	20 (32.3)	39 (31.2)
4 種類以上の IST	15 (23.8)	11 (17.7)	26 (20.8)
IVIg	48 (76.2)	51 (82.3)	99 (79.2)
血漿交換療法	29 (46.0)	31 (50.0)	60 (48.0)

略語：IST = 免疫抑制剤療法、IVIg = 免疫グロブリン療法
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.1.4.2.3

両投与群の全患者が、試験期間中に併用薬を使用した。多く使用された併用薬の薬剤クラスは、コリンエステラーゼ阻害薬（全体の 88.8%）、コルチコステロイド（全体の 80.0%）及びプロトンポンプ阻害薬（全体の 52.8%）であった（Study ECU-MG-301 CSR Table 14.1.5.1.3.1）。

プラセボ群の 82.5%、エクリズマブ群の 88.7%が、試験期間中に prednisone 以外の IST を受けた。全体の 25%を超える患者が併用したコリンエステラーゼ阻害薬及び IST を表 2.7.3.2.1.4-2 に示す。

使用された併用薬数及び 1 種類以上の併用薬を投与された患者の割合は、両投与群で同程度であった（Study ECU-MG-301 CSR Table 14.1.5.3.3）。

表 2.7.3.2.1.4-2　全体の 25%超の患者が併用したコリンエステラーゼ阻害薬及び IST（ECU-MG-301 試験）－安全性解析対象集団

MG 治療：n（%）	プラセボ群 (N = 63)	エクリズマブ群 (N = 62)	全体 (N = 125)
ピリドスチグミン臭化物	37 (58.7)	38 (61.3)	75 (60.0)
prednisone	26 (41.3)	26 (41.9)	52 (41.6)
アザチオプリン	21 (33.3)	20 (32.3)	41 (32.8)
ミコフェノール酸モフェチル	16 (25.4)	18 (29.0)	34 (27.2)
ピリドスチグミン	15 (23.8)	18 (29.0)	33 (26.4)

略語：MG = 重症筋無力症
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.1.5.3.3

2.7.3.2.1.5　　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。臨床的悪化を示した患者は、プラセボ群では 15/63 例（23.8%）（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 6/62 例（9.7%）（全例が治験実施計画書に規定した基準に該当）であった（表 2.7.3.2.1.5-1）。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]）。

表 2.7.3.2.1.5-1　レスキュー治療及び臨床的悪化（ECU-MG-301 試験）－FAS

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)

2.7.3.2.1.6　有効性評価結果

2.7.3.2.1.6.1　主要評価項目

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）により、プラセボ群の 12 例及びエクリズマブ群の 10 例（MG クリーゼ 1 例を含む）に worst-rank をつけた。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。3 ポイント以上の改善を示したエクリズマブ投与患者では、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、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（詳細は M 2.7.3.1.4.2.4 及び SAP 第 3.0 版参照）を用いた主要解析結果を表 2.7.3.2.1.6.1-1 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 2.7.3.2.1.6.1-1　MG-ADL 総スコア解析結果：Worst-Rank ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－FAS

		プラセボ群（N = 63）	エクリズマブ群（N = 62）	最小二乗平均値の差（95% CI）	p 値
ベースラインからの変化量の Worst-Rank 解析	最小二乗平均順位（SEM）	68.3 (4.49)	56.6 (4.53)	-11.7	0.0698
	95% CI	(59.43, 77.20)	(47.66, 65.61)	(-24.33, 0.96)	
MG-ADL 総スコアのベースライン値（レスキュー治療を必要とせず 26 週間の治験薬投与を完了した患者）	n	51	52	-	-
	平均値（SD）	9.9 (2.64)	10.1 (3.00)	-	-
	中央値	9.0	10.0	-	-
	最小値、最大値	5, 18	5, 18	-	-
Week 26（LOCF）の MG-ADL 総スコア（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）	n	51	52	-	-
	平均値（SD）	7.0 (3.36)	5.4 (4.05)	-	-
	中央値	6.0	5.0	-	-
	最小値、最大値	2, 16	0, 15	-	-
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（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）	n	51	52	-	-
	平均値（SD）	-2.8 (3.07)	-4.7 (4.32)	-	-
	中央値	-2.0	-4.5	-	-
	最小値、最大値	-8, 7	-15, 4	-	-

注：Worst-Rank ANCOVA モデルを用いて群間比較し、p 値を算出した。Worst-Rank モデルは以下の項を含む：投与、併合した無作為化時の MGFA 層別化変数、MG-ADL 総スコアのベースライン値。死亡、MG クリーゼ、レスキュー治療又は中止までの期間に基づき、最悪順位から患者を順位付けした。Week 26 又は LOCF の MG-ADL 総スコアの変化量において最大の改善を示した患者に 1 位（最良順位）をつけた。
略語：- = データなし、ANCOVA = 共分散分析、CI = 信頼区間、LOCF = last observation carried forward、MG = 重症筋無力症、MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile、MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America、SD = 標準偏差、SEM = 標準誤差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.1.1.1.1

[redacted][redacted]事前に規定した Week 26 ANCOVA を用いた感度分析結果を表 2.7.3.2.1.6.1-2 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 2.7.3.2.1.6.1-2　MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量：Week 26 ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－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)

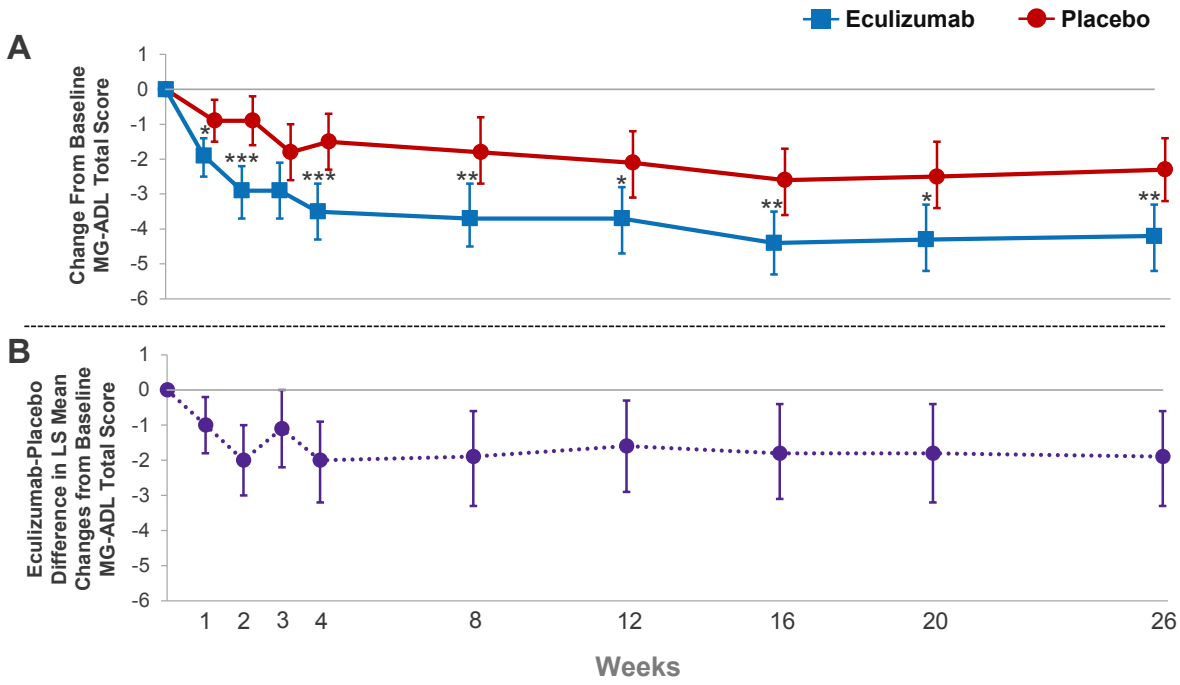
事前に規定した代替的かつ相補的な解析である、反復測定モデルを用いた Week 26 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量に関する解析結果を表 2.7.3.2.1.6.1-3 に示す。本解析では、各時点の結果をそれ以前の評価時点の値で調整し、治療効果を比較した。したがって、本解析では、Week 26 の結果のみでなく、全時点の結果が統合される。

表 2.7.3.2.1.6.1-3　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（ECU-MG-301 試験）－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 [a]	0.0058	

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

図 2.7.3.2.1.6.1-1（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。



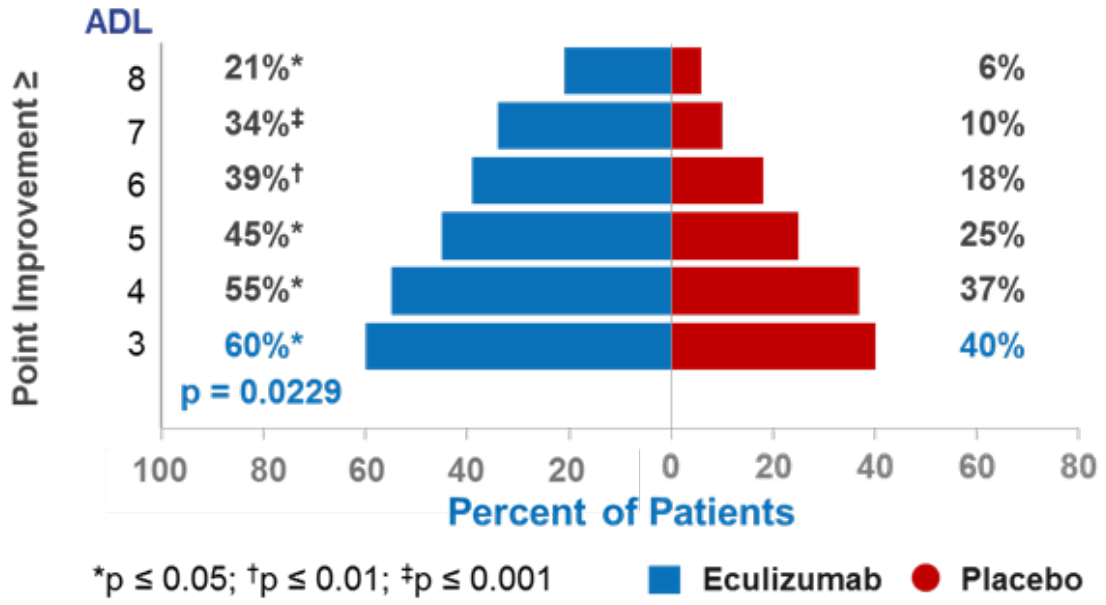
*p < 0.05、**p < 0.01、***p < 0.001：反復測定モデルを用いて、来院日ごとに MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量を群間比較した名目上の p 値（両側検定）。
略語：CI = 信頼区間、LS = 最小二乗、MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.1.2.1

図 2.7.3.2.1.6.1-1　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（ECU-MG-301 試験）－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。

2.7.3.2.1.6.1.1 MG-ADL の Responder 解析

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（臨床的に関連性があるとして事前に定義）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ある 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有意に（いずれも p<0.05）高かった（図 2.7.3.2.1.6.1.1-1、表 2.7.3.2.1.6.1.1-1 参照）。



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、MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profileEcu = エクリズマブ
出典：Study ECU-MG-301 CSR Figure 14.2.2.7.1

図 2.7.3.2.1.6.1.1-1　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（ECU-MG-301 試験）－FAS

表 2.7.3.2.1.6.1.1-1　Week 26 の MG-ADL の Responder 解析（ECU-MG-301 試験）－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

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 2.7.3.2.1.6.1.1-2 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 2.7.3.2.1.6.1.1-2　MG-ADL 総スコア解析結果の概要（ECU-MG-301 試験）－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 Worst-Rank ANCOVA 以外の p 値は全て名目上。
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)

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（Muppidi, 2011）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。

2.7.3.2.1.6.2 副次評価項目

2.7.3.2.1.6.2.1 QMG

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 2.7.3.2.1.6.1）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 2.7.3.2.1.6.1）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 2.7.3.1.4.2.4 及び SAP 第 3.0 版参照）を用いた解析結果を表 2.7.3.2.1.6.2.1-1 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 2.7.3.2.1.6.2.1-1　QMG 総スコア解析結果：Worst-Rank ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－FAS

		プラセボ群（N = 63）	エクリズマブ群（N = 62）	最小二乗平均値の差（95% CI）	p 値 [a]
ベースラインからの変化量の Worst-Rank 解析	最小二乗平均順位（SEM）	70.7 (4.46)	54.7 (4.50)	-16.0	0.0129
	95% CI	(61.85, 79.51)	(45.82, 63.64)	(-28.48, -3.43)	
QMG 総スコアのベースライン値（レスキュー治療を必要とせず 26 週間の治験薬投与を完了した患者）	n	51	52	-	-
	平均値（SD）	16.4 (5.76)	17.1 (4.96)	-	-
	中央値	15.0	17.0	-	-
	最小値、最大値	8, 34	6, 31	-	-
Week 26（LOCF）の QMG 総スコア（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）	n	51	52	-	-
	平均値（SD）	14.1 (5.40)	11.7 (5.83)	-	-
	中央値	13.0	12.0	-	-
	最小値、最大値	5, 32	1, 27	-	-
Week 26 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量（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）	n	51	52	-	-
	平均値（SD）	-2.4 (3.70)	-5.4 (4.80)	-	-
	中央値	-3.0	-5.0	-	-
	最小値、最大値	-11, 8	-16, 2	-	-

注：Worst-Rank ANCOVA モデルを用いて群間比較し、p 値を算出した。Worst-Rank モデルは以下の項を含む：投与、併合した無作為化時の MGFA 層別化変数、QMG 総スコアのベースライン値。死亡、MG クリーゼ、レスキュー治療又は中止までの期間に基づき、最悪順位から患者を順位付けした。Week 26 又は LOCF の QMG 総スコアの変化量において最大の改善を示した患者に 1 位（最良順位）をつけた。
a 名目上の p 値
略語：ANCOVA = 共分散分析、CI = 信頼区間、LOCF = last observation carried forward、MG = 重症筋無力症、MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity、SD = 標準偏差、SEM = 標準誤差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 13 (Table 14.2.2.1.1.1)

事前に規定した Week 26 ANCOVA を用いた解析結果を表 2.7.3.2.1.6.2.1-2 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 2.7.3.2.1.6.2.1-2　QMG 総スコアのベースラインからの変化量：Week 26 ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－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)

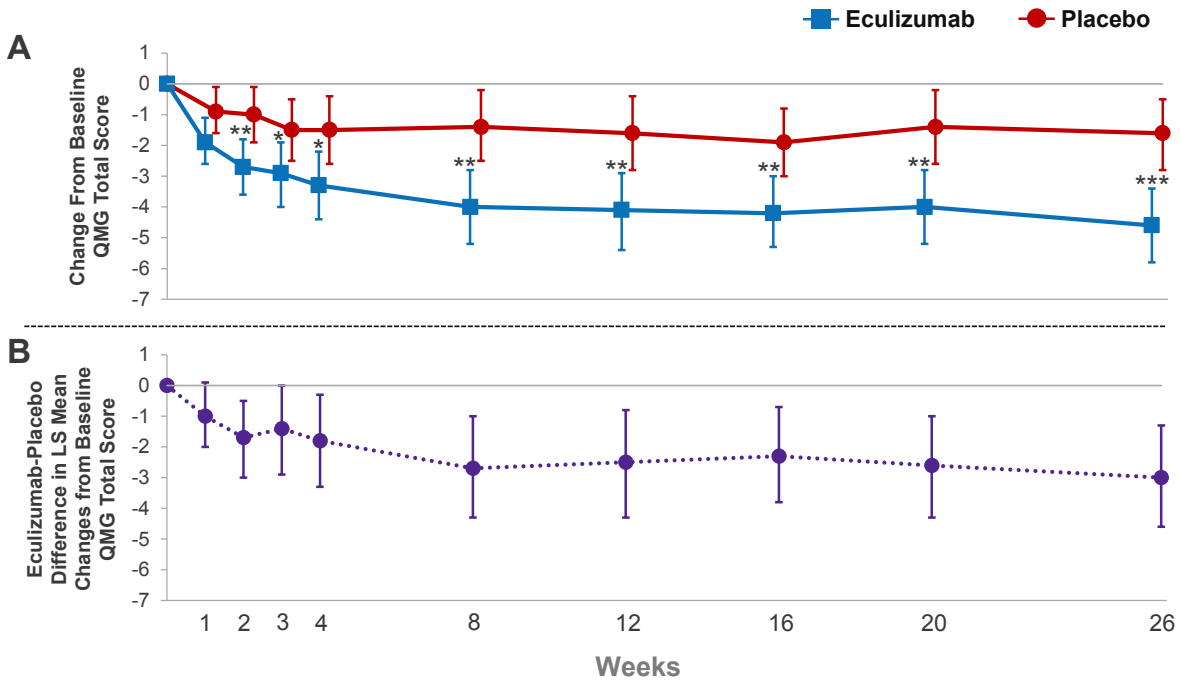
事前に規定した代替的かつ相補的な解析である、反復測定モデルを用いた Week 26 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量に関する解析結果を表 2.7.3.2.1.6.2.1-3 に示す。

表 2.7.3.2.1.6.2.1-3　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（ECU-MG-301 試験）－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

図 2.7.3.2.1.6.2.1-1（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。



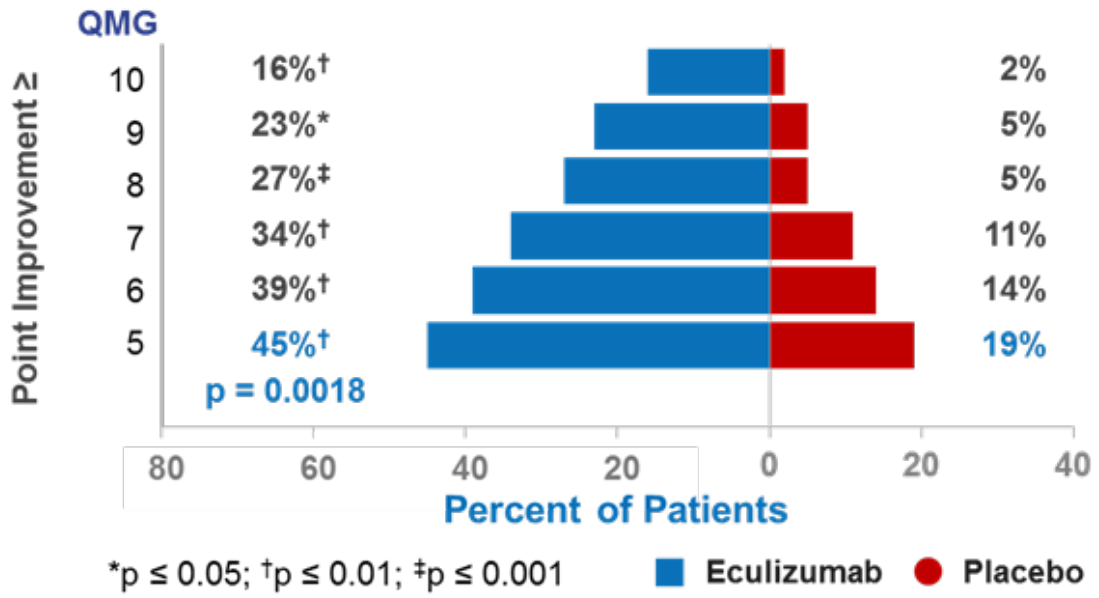
*p < 0.05、**p < 0.01、***p < 0.001：反復測定モデルを用いて、来院日ごとに QMG 総スコアのベースラインからの変化量を群間比較した名目上の p 値（両側検定）。
略語：CI = 信頼区間、LS = 最小二乗、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.3.1

図 2.7.3.2.1.6.2.1-1　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（ECU-MG-301 試験）－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。

2.7.3.2.1.6.2.1.1 QMG の Responder 解析

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（臨床的に関連性があるとして事前に定義）した患者の割合を、Responder 解析を用いて評価した（図 2.7.3.2.1.6.2.1.1-1、表 2.7.3.2.1.6.2.1.1-1）。文献では患者にとって臨床的に関連性がある 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 2.7.3.2.1.6.2.1.1-1、表 2.7.3.2.1.6.2.1.1-1）。



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

図 2.7.3.2.1.6.2.1.1-1 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（ECU-MG-301 試験）－FAS

表 2.7.3.2.1.6.2.1.1-1　Week 26 の QMG の Responder 解析（ECU-MG-301 試験）－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

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 2.7.3.2.1.6.2.1.1-2 に示す。

表 2.7.3.2.1.6.2.1.1-2　QMG 総スコア解析結果の概要（ECU-MG-301 試験）－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

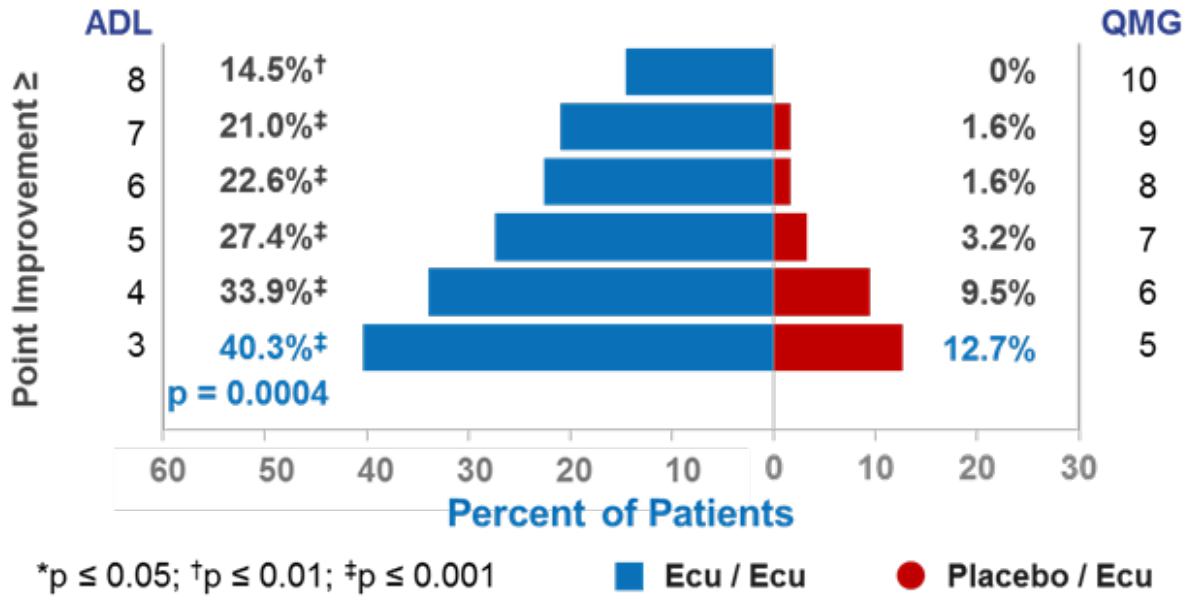
a 名目上の p 値
b 主要解析と同様に、レスキュー治療を必要とした患者と中止した全患者を同様に取り扱うが、レスキュー治療集団について、治験薬初回投与から該当イベント発現までの期間ではなく、LOCF のベースラインからの変化量に基づき順位付けした。
略語：ANCOVA = 共分散分析、IST = 免疫抑制剤療法、LOCF = last observation carried forward、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 15 (Table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

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性がある改善（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。

2.7.3.2.1.6.2.2 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 2.7.3.2.1.6.2.2-1 及び表 2.7.3.2.1.6.2.2-1 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：Ecu = エクリズマブ、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 Table 14.2.3.122.1

図 2.7.3.2.1.6.2.2-1　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（ECU-MG-301 試験）－FAS

表 2.7.3.2.1.6.2.2-1　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（ECU-MG-301 試験）－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]**
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

2.7.3.2.1.6.2.3　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較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 2.7.3.2.1.6.1）及び QMG 総スコア（M 2.7.3.2.1.6.2.1）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 解析を規定しなかった以外は、MG-ADL 総スコア（M 2.7.3.2.1.6.1）及び QMG 総スコア（M 2.7.3.2.1.6.2.1）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 2.7.3.1.4.2.4 及び SAP 第 3.0 版参照）を用いた解析結果を表 2.7.3.2.1.6.2.3-1 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較して高い傾向が認められたが、名目上達成されなかった（p<0.05）。

表 2.7.3.2.1.6.2.3-1　MGC 総スコア解析結果：Worst-Rank ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－FAS

		プラセボ群（N = 63）	エクリズマブ群（N = 62）	最小二乗平均値の差（95% CI）	p 値 [a]
ベースラインからの変化量の Worst-Rank 解析	最小二乗平均順位（SEM）	67.7 (4.47)	57.3 (4.52)	-10.5	0.1026
	95% CI	(58.89, 76.57)	(48.32, 66.21)	(-23.07, 2.13)	
MGC 総スコアのベースライン値（レスキュー治療を必要とせず 26 週間の治験薬投与を完了した患者）	n	51	52	-	-
	平均値（SD）	19.0 (6.19)	19.4 (5.97)	-	-
	中央値	19.0	20.0	-	-
	最小値、最大値	7, 40	7, 35	-	-
Week 26（LOCF）の MGC 総スコア（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）	n	51	52	-	-
	平均値（SD）	13.0 (6.96)	10.3 (7.00)	-	-
	中央値	12.0	9.5	-	-
	最小値、最大値	3, 37	0, 28	-	-
Week 26 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量（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）	n	51	52	-	-
	平均値（SD）	-6.0 (6.19)	-9.2 (8.08)	-	-
	中央値	-6.0	-10.0	-	-
	最小値、最大値	-21, 13	-24, 17	-	-

注：Worst-Rank ANCOVA モデルを用いて群間比較し、p 値を算出した。Worst-Rank モデルは以下の項を含む：投与、併合した無作為化時の MGFA 層別化変数、MGC 総スコアのベースライン値。死亡、MG クリーゼ、レスキュー治療又は中止までの期間に基づき、最悪順位から患者を順位付けした。Week 26 又は LOCF の MGC 総スコアの変化量において最大の改善を示した患者に 1 位（最良順位）をつけた。

a 名目上の p 値

略語：- = データなし、ANCOVA = 共分散分析、CI = 信頼区間、LOCF = last observation carried forward、MG = 重症筋無力症、MGC = Myasthenia Gravis Composite score、MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America、SD = 標準偏差、SEM = 標準誤差

出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 18 (Table 14.2.2.30.1)

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 2.7.3.2.1.6.2.3-2 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 2.7.3.2.1.6.2.3-2　MGC 総スコアのベースラインからの変化量：Week 26 ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－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)

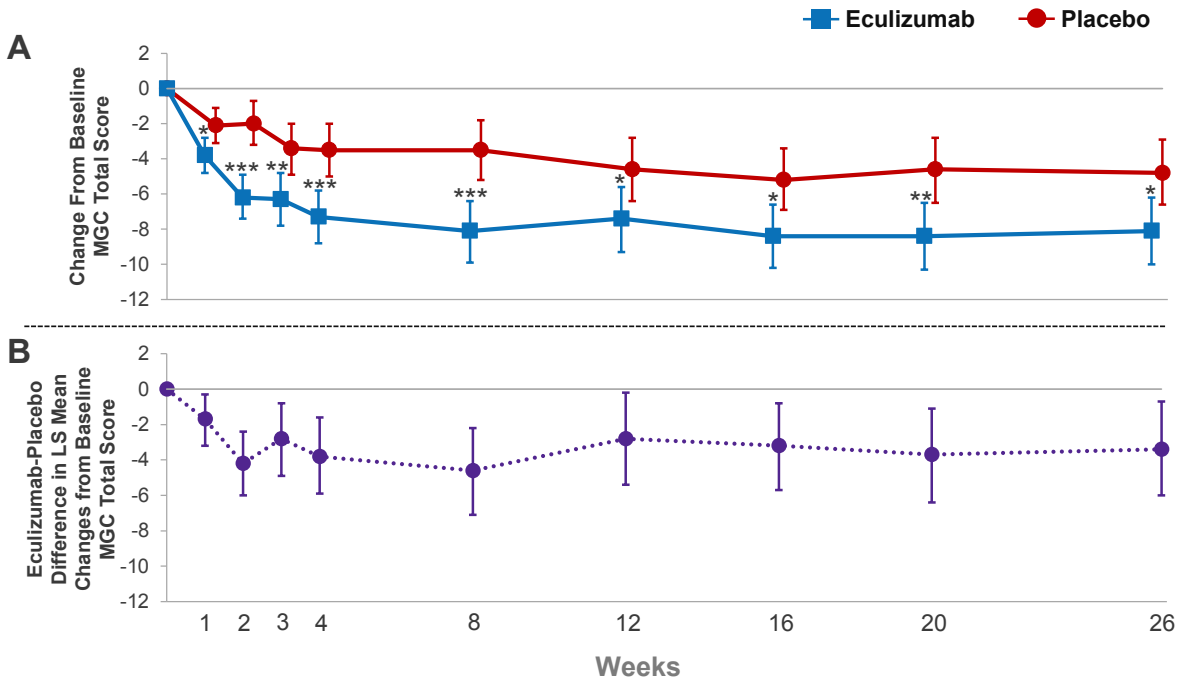
事前に規定した代替的かつ相補的な解析である、反復測定モデルを用いた Week 26 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量に関する解析結果を表 2.7.3.2.1.6.2.3-3 に示す。

表 2.7.3.2.1.6.2.3-3　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（ECU-MG-301 試験）－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

図 2.7.3.2.1.6.2.3-1（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。



注：*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

図 2.7.3.2.1.6.2.3-1　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（ECU-MG-301 試験）－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 2.7.3.2.1.6.2.3-4 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 2.7.3.2.1.6.2.3-4　MGC 総スコア解析結果の概要（ECU-MG-301 試験）－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)

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 2.7.3.2.1.6.2.3-1）。

2.7.3.2.1.6.2.4 MG-QoL15

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 2.7.3.2.1.6.1）及び QMG 総スコア（M 2.7.3.2.1.6.2.1）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 解析を規定しなかった以外は、MG-ADL 総スコア（M 2.7.3.2.1.6.1）及び QMG 総スコア（M 2.7.3.2.1.6.2.1）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 2.7.3.1.4.2.4 及び SAP 第 3.0 版参照）を用いた解析結果を表 2.7.3.2.1.6.2.4-1 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 2.7.3.2.1.6.2.4-1　MG-QoL15 総スコア解析結果：Worst-Rank ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－FAS

		プラセボ群（N = 63）	エクリズマブ群（N = 62）	最小二乗平均値の差（95% CI）	p 値 [a]
ベースラインからの変化量の Worst-Rank 解析	最小二乗平均順位（SEM）	69.7 (4.51)	55.5 (4.55)	-14.3	0.0281
	95% CI	(60.79, 78.66)	(46.43, 64.47)	(-26.98, -1.56)	
MG-QoL15 総スコアのベースライン値（レスキュー治療を必要とせず 26 週間の治験薬投与を完了した患者）	n	51	52	-	-
	平均値（SD）	30.2 (13.10)	31.5 (11.82)	-	-
	中央値	30.0	32.0	-	-
	最小値、最大値	6, 60	6, 59	-	-
Week 26（LOCF）の MG-QoL15 総スコア（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）	n	51	52	-	-
	平均値（SD）	23.7 (13.38)	18.0 (14.37)	-	-
	中央値	20.0	16.0	-	-
	最小値、最大値	3, 58	0, 59	-	-
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（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）	n	51	52	-	-
	平均値（SD）	-6.5 (9.40)	-13.5 (14.07)	-	-
	中央値	-6.0	-11.5	-	-
	最小値、最大値	-30, 16	-44, 19	-	-

注：Worst-Rank ANCOVA モデルを用いて群間比較し、p 値を算出した。Worst-Rank モデルは以下の項を含む：投与、併合した無作為化時の MGFA 層別化変数、MG-QoL15 総スコアのベースライン値。死亡、MG クリーゼ、レスキュー治療又は中止までの期間に基づき、最悪順位から患者を順位付けした。Week 26 又は LOCF の MG-QoL15 総スコアの変化量において最大の改善を示した患者に 1 位（最良順位）をつけた。
a 名目上の p 値
略語：- = データなし、ANCOVA = 共分散分析、CI = 信頼区間、LOCF = last observation carried forward、MG = 重症筋無力症、MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America、MG-QoL15 = Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale、SD = 標準偏差、SEM = 標準誤差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 21 (Table 14.2.2.50.1)

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 2.7.3.2.1.6.2.4-2 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 2.7.3.2.1.6.2.4-2 MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量
：Week 26 ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－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 Quality 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)

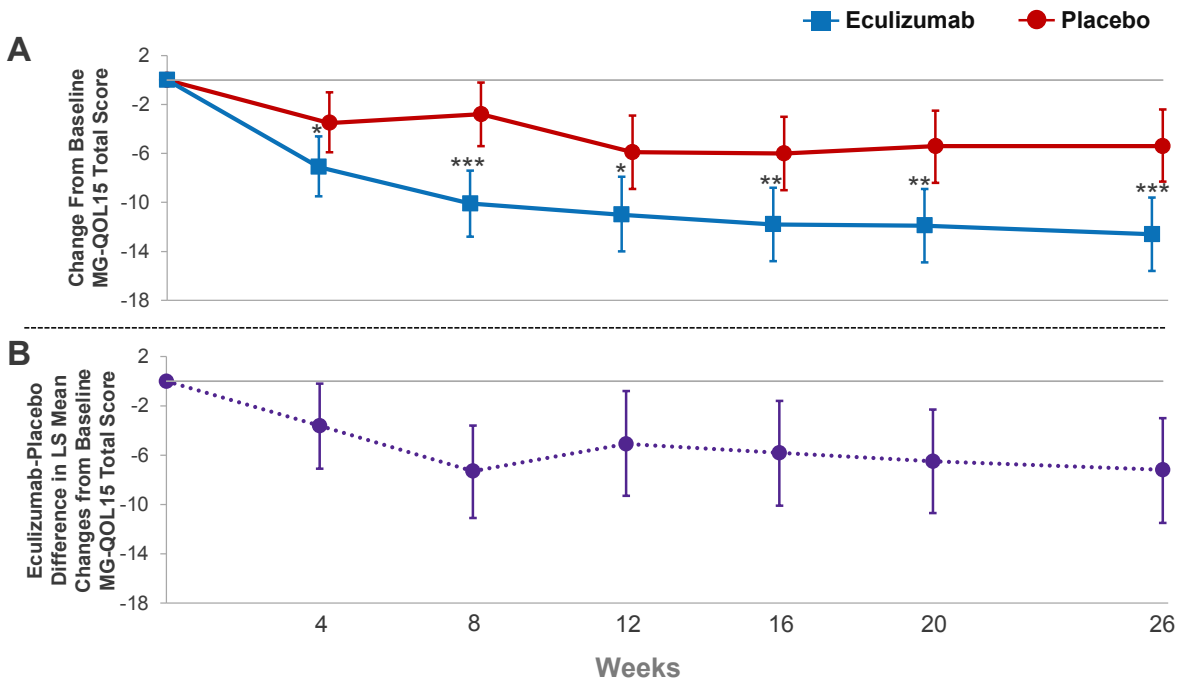
事前に規定した代替的かつ相補的な解析である、反復測定モデルを用いた Week 26 における MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量に関する解析結果を表 2.7.3.2.1.6.2.4-3 に示す。

表 2.7.3.2.1.6.2.4-3 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（ECU-MG-301 試験）－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 Quality of Life 15-item scale、SEM = 標準誤差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.51.1

図 2.7.3.2.1.6.2.4-1（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。



注：*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 Quality of Life 15-item scale
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.51.1

図 2.7.3.2.1.6.2.4-1　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（ECU-MG-301 試験）－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。IST 併用状況の影響は p=0.0204 であり、統計学的に有意な影響があると示唆された。しかしながら、IST 併用状況を共変量に含む場合と含まない場合のモデル間の結果を検討したところ、各測定時点のエクリズマブとプラセボ群の治療効果の差は、ほぼ同一であり、IST 併用状況がエクリズマブ治療効果の理解には、臨床的に意味のある影響を与えないと考えられた。

上述の MG-QoL15 総スコアに関する解析結果の概要（p 値）を表 2.7.3.2.1.6.2.4-4 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 2.7.3.2.1.6.2.4-4　MG-QoL15 総スコア解析結果の概要（ECU-MG-301 試験）－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 Quality 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)

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一貫して示された。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最初の検討時点である Week 4 で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 2.7.3.2.1.6.2.4-1）。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。

2.7.3.2.1.6.3 三次評価項目

2.7.3.2.1.6.3.1 Neuro-QoL Fatigue

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。

ECU-MG-301 試験の Neuro-QoL Fatigue 総スコアに関する解析結果を表 2.7.3.2.1.6.3.1-1 及び表 2.7.3.2.1.6.3.1-2 に示す。

表 2.7.3.2.1.6.3.1-1 Neuro-QoL Fatigue 総スコア解析結果：Worst-Rank ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－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)

表 2.7.3.2.1.6.3.1-2 Neuro-QoL Fatigue 総スコアのベースラインからの変化量：Week 26 ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－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

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大きく減少した。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）。

2.7.3.2.1.6.3.2 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）］（表 2.7.3.2.1.6.3.2-1）。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。

表 2.7.3.2.1.6.3.2-1 MGFA-PIS がベースラインから各カテゴリーに変化した患者の割合
：CMH 検定（ECU-MG-301 試験）－FAS

	MGFA-PIS のベースラインからの変化						
	プラセボ群（N = 63）			エクリズマブ群（N = 62）			
来院日	改善 n/N (%)	不変 n/N (%)	増悪 n/N (%)	改善 n/N (%)	不変 n/N (%)	増悪 n/N (%)	p 値 [a]
Week 4	15/62 (24.2)	42/62 (67.7)	5/62 (8.1)	32/60 (53.3)	27/60 (45.0)	1/60 (1.7)	0.0006
Week 12	22/61 (36.1)	35/61 (57.4)	4/61 (6.6)	30/56 (53.6)	25/56 (44.6)	1/56 (1.8)	0.0361
Week 26	25/60 (41.7)	30/60 (50.0)	5/60 (8.3)	35/57 (61.4)	21/57 (36.8)	1/57 (1.8)	0.0178

a 名目上の p 値
略語：CMH = Cochran-Mantel-Haenszel、MGFA-PIS = Myasthenia Gravis Foundation of America Post-Intervention Status
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 31 (Table 14.2.3.69.1)

2.7.3.2.1.6.4 MG-ADL の各項目

難治性 gMG 患者で認められた MG-ADL 総スコアの改善（M 2.7.3.2.1.6.1）が、特定のサブカテゴリーの改善によるものか、又は複数の症状の改善を反映したものかを判断するため、MG-ADL の各サブカテゴリー（眼筋、四肢筋、呼吸筋及び球症状）について、ベースラインからの変化量を評価した。

ECU-MG-301 試験の主要評価項目（MG-ADL 総スコア）及び主な副次評価項目（QMG 総スコア）では、Week 26 におけるベースラインからの変化量に関して、十分な検出力のもとで解析を実施したが、三次評価項目である MG-ADL の各サブカテゴリー（眼筋、四肢筋、呼吸筋及び球症状）に関する評価では、ベースライン時に特定の項目又はサブカテゴリーで異常が認められた患者集団のみを対象とし、低い検出力のもとで解析を行ったにもかかわらず、個々の項目について MG-ADL 総スコアと同様の結果が得られた。すなわち、エクリズマブ投与開始後早期（4～8 週間以内）に治療効果が認められ、その効果は 26 週間の投与期間を通じて持続した。

MG-ADL のサブカテゴリーのうち、眼筋（複視及び眼瞼下垂）、四肢筋（椅子からの立ち上がりの障害、歯磨き又は櫛使用の障害）及び呼吸筋（呼吸）では、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。球症状（会話、咀嚼及び嚥下）では、投与群間の差は小さかった。

2.7.3.2.1.6.4.1 眼筋

MG-ADL のサブカテゴリーである眼筋は、複視及び眼瞼下垂の 2 項目の合計であり、0（正常）から 6（最も重度）の値を取る。ECU-MG-301 試験のベースライン時には、大半の患者で眼筋の異常が認められた［エクリズマブ群：61/62 例（98.4%）、プラセボ群：61/63 例（96.8%）］。異常が認められた患者における眼筋のベースライン時の平均値（SD）は、エクリズマブ群で 3.7（1.48）、プラセボ群で 3.6（1.61）であった。

事前に規定した反復測定モデルを用いた感度分析結果では、ベースライン時に異常が認められた患者の Week 26 における眼筋スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均値（SEM）］は、エクリズマブ群で−1.0（0.20）、プラセボ群で−0.4（0.20）であり、エクリズマブ群でプラセボ群より大きな有効性が認められた（p=0.0033）。エクリズマブ群では、眼筋スコアの低下が Week 2 の早期から認められ、Week 4 までに治療効果は最大に近くなった。エクリズマブの治療効果は 26 週間の投与期間を通じて持続した。

Week 26 の眼筋スコアは、エクリズマブ群の 14/57 例（24.6%）、プラセボ群の 6/60 例（10.0%）で正常であった（Table 14.2.3.67.1）。

2.7.3.2.1.6.4.2 四肢筋

MG-ADL のサブカテゴリーである四肢筋は、「歯磨き又は櫛使用の障害」及び「椅子からの立ち上がりの障害」の 2 項目の合計であり、0（正常）から 6（最も重度）の値を取る。ECU-MG-301 試験のベースライン時には、大半の患者で四肢筋の異常が認められた［エクリズマブ群：58/62 例（93.5%）、プラセボ群：57/63 例（90.5%）］。異常が認められた患者における四肢筋のベースライン時の平均値（SD）は、エクリズマブ群で 2.9（1.21）、プラセボ群で 2.8（1.15）であった。

事前に規定した反復測定モデルを用いた感度分析結果では、ベースライン時に異常が認められた患者の Week 26 における四肢筋スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均値（SEM）］は、エクリズマブ群で−1.3（0.18）、プラセボ群で−0.7（0.18）であり、エクリズマブ群でプラセボ群より大きな有効性が認められた（p=0.0112）。エクリズマブ群では、投与開始 2 週間後までにプラセボ群との差が認められた（p<0.05）。エクリズマブの治療効果は大部分の評価時点で認められ（9 時点中 6 時点で p<0.05）、26 週間の投与期間を通じて持続した。

Week 26 の四肢筋スコアは、エクリズマブ群の 24/57 例（42.1%）、プラセボ群の 14/60 例（23.3%）で正常であった（Table 14.2.3.59.1）。

2.7.3.2.1.6.4.3 呼吸筋

MG-ADL のサブカテゴリーである呼吸筋は 1 項目からなり、0（正常）から 3（最も重度）の値を取る。ECU-MG-301 試験のベースライン時には、大半の患者で呼吸筋の異常が認められた［エクリズマブ群：54/62 例（87.1%）、プラセボ群：46/63 例（73.0%）］。異常が認められた患者における呼吸筋のベースライン時の平均値（SD）は、エクリズマブ群で 1.3（0.48）、プラセボ群で 1.2（0.42）であった。

事前に規定した反復測定モデルを用いた感度分析結果では、ベースライン時に異常が認められ

た患者の Week 26 における呼吸筋スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均値（SEM）］は、エクリズマブ群で−0.5（0.09）、プラセボ群で−0.3（0.10）であり、エクリズマブ群でプラセボ群より有効性が大きい傾向が認められた（p=0.0750）。エクリズマブ群では、呼吸筋スコアの低下が投与開始 2 週間後の早期から認められ（p<0.05）、26 週間を通じてプラセボ群より改善の程度が大きい傾向があり、大部分の評価時点（Week 2、4、8、16 及び 20）で p<0.05 であった。

Week 26 の呼吸筋スコアは、エクリズマブ群の 25/57 例（43.9%）、プラセボ群の 22/60 例（36.7%）で正常であった（Table 14.2.3.51.1）。

2.7.3.2.1.6.4.4 球症状

MG-ADL のサブカテゴリーである球症状は、会話、咀嚼及び嚥下の 3 項目の合計であり、0（正常）から 9（最も重度）の値を取る。ECU-MG-301 試験のベースライン時には、大半の患者で球症状の異常が認められた［エクリズマブ群：60/62 例（96.8%）、プラセボ群：57/63 例（90.5%）］。異常が認められた患者における球症状のベースライン時の平均値（SD）は、エクリズマブ群で 3.1（1.42）、プラセボ群で 3.2（1.37）であった。

事前に規定した反復測定モデルを用いた感度分析結果では、ベースライン時に異常が認められた患者の Week 26 における球症状スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均値（SEM）］は、エクリズマブ群で−1.4（0.23）、プラセボ群で−1.3（0.24）であり、両投与群で同程度であった（p=0.6420）。いずれの評価時点でも、エクリズマブ群でプラセボ群より変化量の平均値は大きかったが、両投与群の差は投与開始後 2 週間で最も大きかった（p≤0.01）。プラセボ群では、主に咀嚼及び嚥下の項目で、投与開始後 12 週間にわたりベースラインからの変化量が増加し、プラセボ効果が認められた。投与開始 12 週間後以降は、両投与群の治療効果の差は小さかった。エクリズマブ群では、おおむね 26 週間を通じてベースラインからの改善が持続した。

Week 26 の球症状スコアは、エクリズマブ群の 24/57 例（42.1%）、プラセボ群の 18/60 例（30.0%）で正常であった（Table 14.2.3.43.1）。

2.7.3.2.1.6.5 SAP 第 3.0 版に基づいた有効性評価結果の考察

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。SAP 第 3.0 版で規定した Worst-Rank ANCOVA を用いた主要解析（M 2.7.3.2.1.6.1 及び M 2.7.3.2.1.6.2）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。

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 維持療法を受けており、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）であったため、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* までに回復した。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

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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。

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 2.7.3.2.1.6.5-1 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 2.7.3.2.1.6.5-1 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。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.3.2.1.6.5-1　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
（ECU-MG-301 試験）

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：Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.6.1.2.1.1 及び Listing 16.2.6.1.2.1.2

代替方法（SAP 第 2.0 版で規定）を用いた解析結果を次項（M 2.7.3.2.1.6.6）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。

2.7.3.2.1.6.6 SAP 第 2.0 版で規定した Worst-Rank 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。

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、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。

2.7.3.2.1.6.6.1 主要評価項目

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 2.7.3.2.1.6.6.1-1 に示す。

表 2.7.3.2.1.6.6.1-1　MG-ADL 総スコア解析結果：SAP 第 2.0 版 Worst-Rank ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－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：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.1.1.1.2

中止した患者を 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 2.7.3.2.1.6.6.1-2 に示す。中止患者の臨床状態を考慮に入れ、レスキュー治療集団に含めた informative な Worst-Rank 解析結果（SAP 第 2.0 版）により、M 2.7.3.2.1.6.1 に提示した MG-ADL 総スコアの解析結果がさらに裏付けられた。

表 2.7.3.2.1.6.6.1-2　MG-ADL 総スコア解析結果の概要：Worst-Rank ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－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

2.7.3.2.1.6.6.2　　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 2.7.3.2.1.6.6.2-1 に示す。

表 2.7.3.2.1.6.6.2-1　QMG 総スコア解析結果：SAP 第 2.0 版 Worst-Rank ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－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

中止した患者を 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 2.7.3.2.1.6.6.2-2 に示す。本解析結果でも M 2.7.3.2.1.6.2.1 に提示した QMG 総スコアの解析結果が裏付けられた。

表 2.7.3.2.1.6.6.2-2　QMG 総スコア解析結果の概要：Worst-Rank ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－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

2.7.3.2.1.6.6.3 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 2.7.3.2.1.6.6.3-1 に示す。

表 2.7.3.2.1.6.6.3-1 MGC 総スコア解析結果：SAP 第 2.0 版 Worst-Rank ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－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

中止した患者を 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 2.7.3.2.1.6.6.3-2 に示す。MG-ADL 及び QMG 総スコアと同様に、本解析結果でも M 2.7.3.2.1.6.2.3 に提示した MGC 総スコアの解析結果が裏付けられた。

表 2.7.3.2.1.6.6.3-2 MGC 総スコア解析結果の概要：Worst-Rank ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－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

2.7.3.2.1.6.6.4 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 2.7.3.2.1.6.6.4-1 に示す。

表 2.7.3.2.1.6.6.4-1　MG-QoL15 総スコア解析結果：SAP 第 2.0 版 Worst-Rank ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－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 Quality 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

中止した患者を 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 2.7.3.2.1.6.6.4-2 に示す。MG-ADL 及び QMG 総スコアと同様に、本解析結果でも M 2.7.3.2.1.6.2.4 に提示した MG-QoL15 総スコアの解析結果が裏付けられた。

表 2.7.3.2.1.6.6.4-2　MG-QoL15 総スコア解析結果の概要：Worst-Rank ANCOVA（ECU-MG-301 試験）－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 Quality 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

M 2.7.3.2.1.6.6.1 から M 2.7.3.2.1.6.6.4 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 2.7.3.2.1.6.6.4-3 にまとめて示す。これらの解析結果では、M 2.7.3.2.1.6.1 及び M 2.7.3.2.1.6.2 に提示した結果との一貫性が示された。

表 2.7.3.2.1.6.6.4-3　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（ECU-MG-301 試験）－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）
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 MG-ADL の Worst-Rank ANCOVA 以外の p 値は全て名目上。
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 Quality 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

2.7.3.2.1.7　ECU-MG-301 試験の有効性のまとめ

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強力かつ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て認められた。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 2.7.3.2.1.6.1-1）。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、プラセボ群との差は−1.9 ポイントであり、エクリズマブ群で大きな改善が認められた。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 値も併せて表 2.7.3.2.1.7-1 に示す。

表 2.7.3.2.1.7-1　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（ECU-MG-301 試験）－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 Quality 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

ECU-MG-301 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。

2.7.3.2.2 ECU-MG-302 試験

ECU-MG-302 試験は、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り、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を評価する。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。

2.7.3.2.2.1 患者の内訳

[redacted]年[redacted]月[redacted]日の中間解析データカットオフ時点で、ECU-MG-301 試験の Week 26 の来院を完了した 117 例が ECU-MG-302 試験に組み入れられ、1 回以上のエクリズマブ投与を受けていた。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。中間解析（有効性中間解析データカットオフ延長による追記の解析）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、スウェーデンで組み入れられた 1 例は除外した。

中間解析では 117 例［ECU-MG-301 試験のプラセボ群：61 例（52.1%）、エクリズマブ群：56 例（47.9%）］を継続試験の安全性解析対象集団に含めた。有効性は継続試験の FAS（M 2.7.3.1.4.3.3）を対象として解析し、継続試験の FAS には 116 例（ECU-MG-301 試験のプラセボ群：60 例、エクリズマブ群：56 例）が含まれた。ECU-MG-301 試験開始時からデータカットオフ時点までに 26 週間以上エクリズマブを投与した患者は 104 例、52 週間以上エクリズマブを投与した患者は 39 例であった。データカットオフ時点で、13 例が ECU-MG-302 試験を中止していた（表 2.7.3.2.2.1-1）。

表 2.7.3.2.2.1-1 患者の内訳（ECU-MG-302 試験）

内訳	プラセボ／エクリズマブ群 n (%)	エクリズマブ／エクリズマブ群 n (%)	全体 n (%)
組入れ [a]	61 (100.0)	56 (100.0)	117 (100.0)
治験薬投与（継続試験の安全性解析対象集団）	61 (100.0)	56 (100.0)	117 (100.0)
治験薬投与（継続試験の FAS）	60 (98.4)	56 (100.0)	116 (99.1)
中止	6 (9.8)	7 (12.5)	13 (11.1)
有害事象	1 (1.6)	1 (1.8)	2 (1.7)
死亡	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
医師の判断	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
患者の同意撤回	5 (8.2)	3 (5.4)	8 (6.8)
その他	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)

注：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）。
出典：Study ECU-MG-302 CSR Table 10 (Table 14.1.2.1.2) 及び Table 14.1.2.2.2

2.7.3.2.2.2 併用 IST の変更

ECU-MG-302 試験では、治験責任医師の判断により併用 IST の変更を可とした。ベースライン時に、89 例（76.1%）が prednisone 投与を受けており、98 例（83.8%）が 1 種類以上の prednisone 以外の IST を受けていた（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.1.5.2.3）。

全体で 65 例（55.6%）が試験期間中に IST の用量を変更した。1 種類以上の IST を減量又は中止した患者の割合は、増量又は開始した患者の割合より高かった。

- 55 例（47.0%）が 1 種類の IST の 1 日用量を減量し、2 例（1.7%）が 2 種類以上の IST の 1 日用量を減量した。29 例（24.8%）が 1 種類の IST の 1 日用量を増量し、2 種類以上の IST の 1 日用量を増量した患者はいなかった。
- 19 例（16.2%）が IST を中止した。5 例（4.3%）が新たな IST を開始した。

主な IST 変更理由は MG 症状の改善であり、42 例（35.9%）が MG 症状の改善を理由に IST を変更した。一方、21 例（17.9%）が MG 症状の悪化を主な理由として IST を変更した（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.1.5.5.3）。IST の副作用／不耐を理由に IST を変更した患者は 13 例（11.1%）であった。

2.7.3.2.2.3 レスキュー治療及び臨床的悪化

合計 23 例（19.7%）に 38 件の臨床的悪化イベントが発現した。内訳は、エクリズマブ／エクリズマブ群で 9 例（16.1%）20 件、プラセボ／エクリズマブ群で 14 例（23.0%）18 件であった。ECU-MG-301 試験の治験実施計画書に規定した基準に該当する臨床的悪化が、合計 20 例（17.1%）に 35 件発現した（Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.6.2.2.1.1）。内訳は、エクリズマブ／エクリズマブ群で 8 例（14.3%）19 件、プラセボ／エクリズマブ群で 12 例（19.7%）16 件であった。1 例に MG クリーゼが発現した。

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。ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群の臨床的悪化イベント発現率（100 患者年あたり）は 43.9 件であった。ECU-MG-302 試験移行後は 25.1 件であり、移行前と同様に低かった。試験期間中の治験薬への曝露及び臨床的悪化イベントの発現割合に関する情報を Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.4.1.1、Study ECU-MG-302 CSR Tables 14.2.4.1.3、14.3.1.1.2.6 及び 14.3.1.1.3.6 に示す。

臨床的悪化イベントが認められた 23 例中 21 例が、発現した臨床的悪化イベントに対するレスキュー治療を必要とし、最も多く使用されたレスキュー治療は IVIg であった（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.2.4.1.3）。

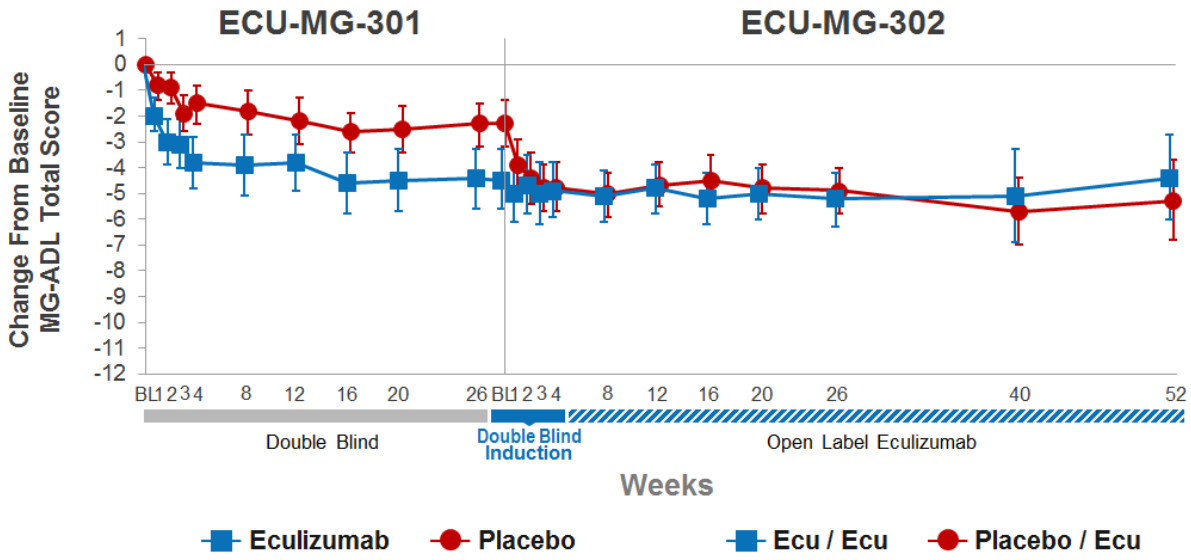
ECU-MG-301 試験でプラセボを投与され、ECU-MG-302 試験でエクリズマブを投与された患者のレスキュー治療実施率（100 患者年あたり）は、77.2 件から 29.0 件に低下した。ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群のレスキュー治療実施率（100 患者年あたり）は 43.9 件であった。ECU-MG-302 試験移行後は 25.1 件であり、移行前と同様に低かった（Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.4.1.1、Study ECU-MG-302 CSR Tables 14.2.4.1.3、14.3.1.1.2.6 及び 14.3.1.1.3.6）。

2.7.3.2.2.4 有効性評価結果

2.7.3.2.2.4.1 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。ECU-MG-302 試験の 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 ECU-MG-301 試験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 2.7.3.2.2.4.1-1）。

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、MG-ADL 総スコアに Week 1 の早期から臨床的に意味のある改善が認められた（図 2.7.3.2.2.4.1-1）。



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)

図 2.7.3.2.2.4.1-1 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）（ECU-MG-302 試験）－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］（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.2.1.5.1）。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。

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。

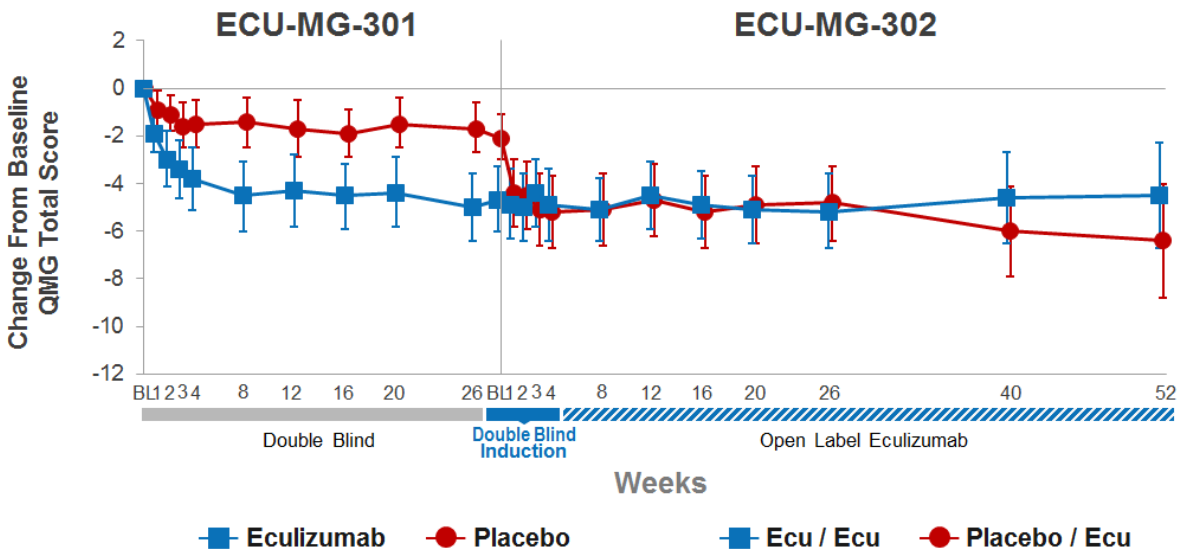
エクリズマブ／エクリズマブ群では、ECU-MG-302 試験の Week 26 における responder の割合は 65.3%（32/49 例）であり、ECU-MG-301 試験の Week 26 における responder の割合［58.9%（33/56 例）］と同程度であり、治療効果の持続が示された。

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。その後、治療効果は持続し、ECU-MG-302 試験の Week 26 では、プラセボ／エクリズマブ群の responder の割合は 69.1%（38/55 例）であり、エクリズマブ／エクリズマブ群と同程度の効果が認められた（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.2.1.13.1.2）。

2.7.3.2.2.4.2　副次評価項目：QMG、MGC 及び 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 試験の 52 週間のエクリズマブ投与期間を通じて、エクリズマブ／エクリズマブ群では QMG 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインからの改善が一貫して認められた（図 2.7.3.2.2.4.2-1）。

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 Week 1 の早期から臨床的に意味のある改善が認められた（図 2.7.3.2.2.4.2-1）。



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)

図 2.7.3.2.2.4.2-1　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）（ECU-MG-302 試験）－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である（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.2.2.15.1）。

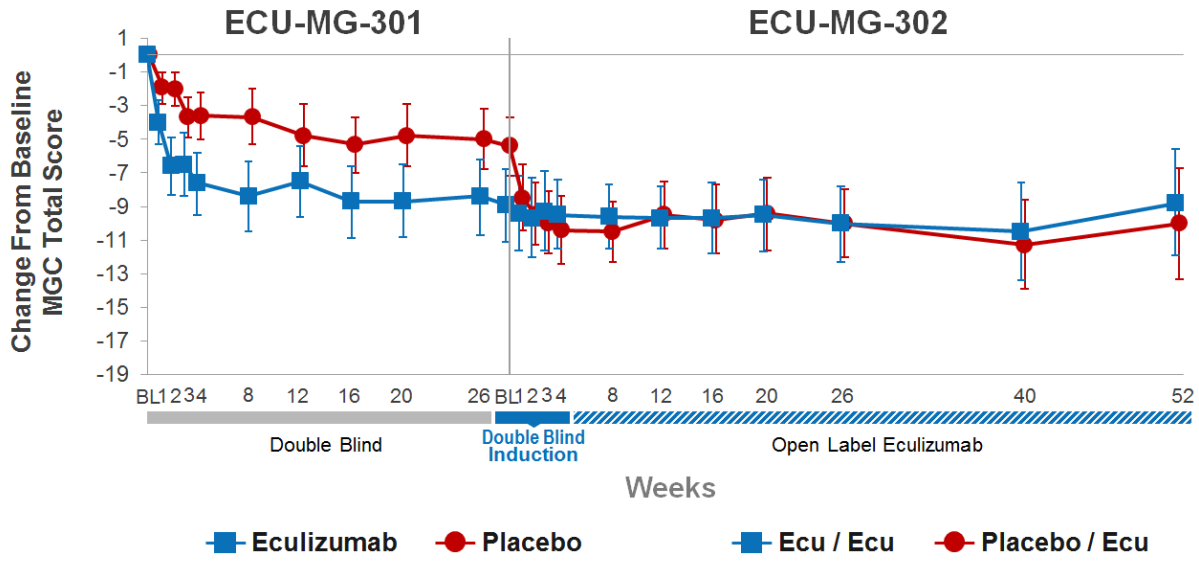
レスキュー治療を必要とせず、かつ QMG 総スコアが ECU-MG-301 試験ベースラインから 5 ポイント以上改善した responder の割合は、以下のとおりである。

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（Study ECU-MG-302 Table 14.2.2.14.1.2）。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）は、ECU-MG-302 試験の 26 週間の投与期間を通じて responder 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 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（図 2.7.3.2.2.4.2-2）。

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 Week 26 における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 2.7.3.2.2.4.2-2）。



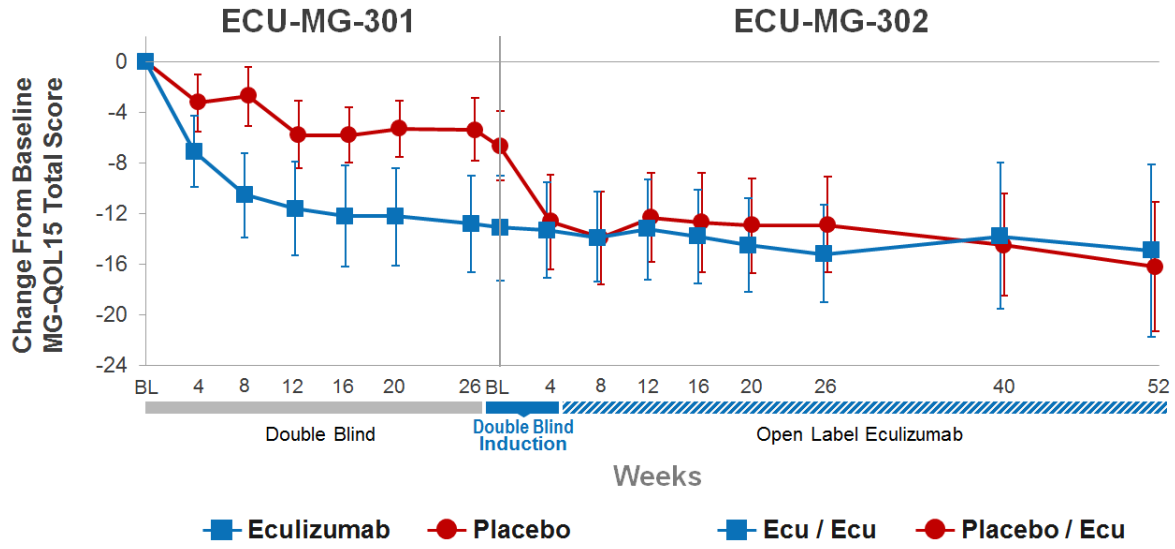
95% CI は、各来院日の投与群ごとの t 分布に基づく。
略語：BL＝ベースライン、CI＝信頼区間、Ecu＝エクリズマブ、MGC＝Myasthenia Gravis Composite score
出典：Study ECU-MG-302 Figure 8 (Table 14.2.2.7.1 及び Figure 14.2.2.2.1.3)

図 2.7.3.2.2.4.2-2 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）（ECU-MG-302 試験）－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］。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）。

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 試験の 52 週間のエクリズマブ投与期間を通じて、エクリズマブ／エクリズマブ群では MG-QoL15 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインからの改善が一貫して認められた（図 2.7.3.2.2.4.2-3）。

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、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 2.7.3.2.2.4.2-3）。



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、MG-QoL15 = Myasthenia Gravis Quality 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)

図 2.7.3.2.2.4.2-3　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）（ECU-MG-302 試験）－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 CSR Table 14.2.2.19.1）。

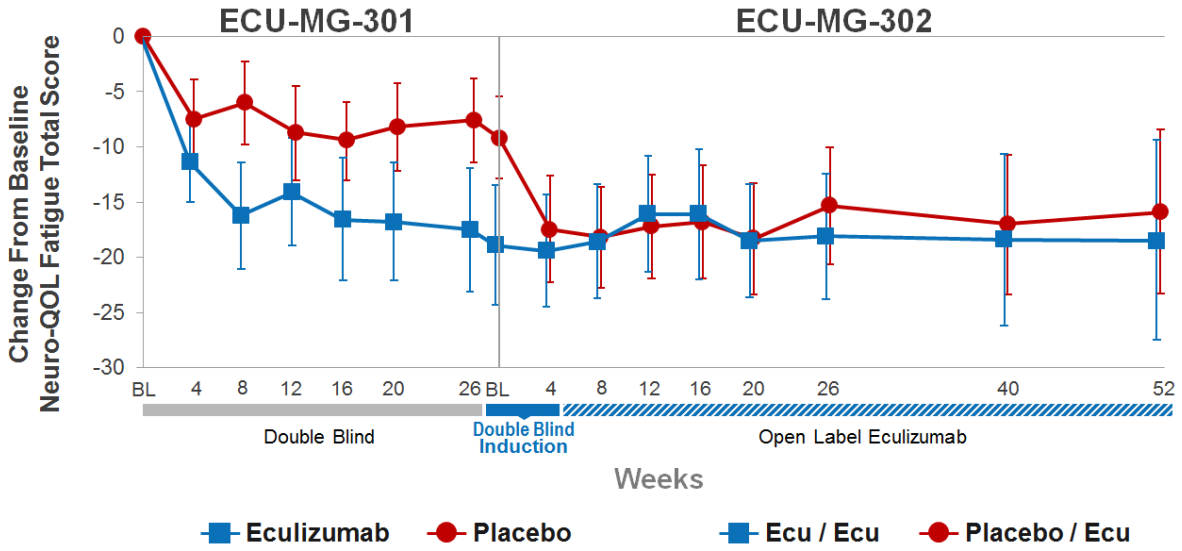
2.7.3.2.2.4.3　主な三次評価項目

2.7.3.2.2.4.3.1　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 試験の 52 週間のエクリズマブ投与期間を通じて、エクリズマブ／エクリズマブ群では Neuro-QoL Fatigue 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインからの改善が一貫して

認められた（図 2.7.3.2.2.4.3.1-1）。

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 2.7.3.2.2.4.3.1-1）。



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

図 2.7.3.2.2.4.3.1-1 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）（ECU-MG-302 試験）－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［−7.2（−12.08, −2.24）、p = 0.0054］まで持続した。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 14.2.2.21.1）。

2.7.3.2.2.4.3.2 MGFA-PIS

ECU-MG-301 試験でエクリズマブを投与され、ECU-MG-302 試験に移行した患者のうち、ECU-MG-301 試験の Week 26 の MGFA-PIS が改善した患者の割合は 60.7%（34/56 例）であった。ECU-MG-302 試験の Week 26（合計 52 週間のエクリズマブ投与）では、MGFA-PIS が ECU-MG-301 試験ベースラインから改善した患者の割合は 75.0%（36/48 例）であった。

ECU-MG-301 試験で 26 週間プラセボを投与され、ECU-MG-302 試験に移行した患者のうち、ECU-MG-301 試験の Week 26 に MGFA-PIS が改善した患者の割合は 42.4%（25/59 例）であった。ECU-MG-302 試験の 52 週間のエクリズマブ投与後に、MGFA-PIS が ECU-MG-301 試験ベースラインから改善した患者の割合は 85.0%（17/20 例）であった。ECU-MG-302 試験期間中に MGFA-PIS の増悪が報告された患者は 1 例のみであった（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.2.3.5.1）。

2.7.3.2.2.5 ECU-MG-302 試験中間解析の有効性のまとめ

- 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治療効果が認められた（プラセボ／エクリズマブ群）。
  - 特記すべきことは、患者、治験責任医師、アレクシオン社及び全治験スタッフに対して、ECU-MG-301 試験の割付けについて盲検解除されていない導入期の 4 週間に治療効果の大部分が認められたことである。
  - 治療に対する反応は、事前に規定した独立的かつ相補的な評価ツールで全般的に一貫して認められた。
  - ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群と同程度の治療効果が認められ、一貫性が示された。
- エクリズマブ／エクリズマブ群では、ECU-MG-301 試験の投与開始後から、過半数の患者で、MGFA-PIS の ECU-MG-301 試験ベースラインからの改善が持続した。1 例のみが ECU-MG-302 試験期間中に増悪した。プラセボ／エクリズマブ群では、ECU-MG-302 試験の Week 52 に、MGFA-PIS の改善が認められた患者は 17 例（85.0%）であった。
- プラセボ／エクリズマブ群では、ECU-MG-301 試験ベースラインから MGFA-PIS が改善した患者の割合は、ECU-MG-302 試験の 52 週間のエクリズマブ投与により、2 倍になった。ECU-MG-301 試験でエクリズマブを投与され、MGFA-PIS が改善した患者では、ECU-MG-302 試験期間を通じて改善が持続した。
- 試験期間中、55 例（47.0%）が 1 種類以上の IST の 1 日用量を減量し、19 例（16.2%）が使用中の IST を中止した。主な IST 変更理由は、MG 症状の改善であった［42 例（35.9%）］。IST の副作用／不耐を理由に IST を変更した患者は 13 例（11.1%）であった。
- 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 CSR Section 14.3.5）］。

2.7.3.2.3 C08-001 試験

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）。

2.7.3.2.3.1 試験対象集団

合計 15 例が本試験に適格であり、このうち 14 例が試験に参加し、11 例が試験を完了した。1 例（患者番号 [redacted]-001）は、無作為化前のスクリーニング期に SAE 発現のため試験参加を中止した。

14 例（エクリズマブ投与：7 例、プラセボ投与：7 例）が投与期 1 に治験薬を投与され、12 例（エクリズマブ投与：6 例、プラセボ投与：6 例）が投与期 2 に治験薬を投与された。したがって、治験薬を投与された全患者を対象とした解析には、エクリズマブ投与 13 例、プラセボ投与 13 例が含まれた。

2.7.3.2.3.2 ベースライン特性

主な人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.3.2.3.2-1 に示す。

表 2.7.3.2.3.2-1 人口統計学的特性及びベースライン特性（C08-001 試験）

	全体 **(N = 14)**
性別	
女性	8 (57%)
男性	6 (43%)
人種	
白人	11 (79%)
ヒスパニック	2 (14%)
黒人	1 (7%)
スクリーニング時の年齢（歳）	
平均値（SD）	49 (14)
中央値（最小値、最大値）	48 (30, 72)
スクリーニング時の体重（kg）	
平均値（SD）	87.65 (23.130)
中央値（最小値、最大値）	88.10 (50.5, 118.5)
スクリーニング時の身長（cm）	
平均値（SD）	167.54 (11.118)
中央値（最小値、最大値）	166.00 (152.4, 185.4)
BMI（kg/m^2）	
平均値（SD）	31.17 (8.010)
中央値（最小値、最大値）	31.64 (20.2, 46.9)

略語：SD 標準偏差
出典：Study C08-001 CSR Table 7 (Table 14.1.3)

2.7.3.2.3.3 既往歴及びベースライン時の MG 特性

スクリーニング時、半数以上（57%）の患者の MGFA 分類がクラス IIIa であった。ほぼ全て（93%）の患者がスクリーニング時に 1 種類以上の MG 治療を受けており、86%の患者がアセチルコリンエステラーゼ阻害剤を投与されていた。

スクリーニング時の MG 病歴を表 2.7.3.2.3.3-1 に示す。

表 2.7.3.2.3.3-1 MG 病歴（C08-001 試験）

	全体 （N = 14）
MG 診断からスクリーニング時までの期間（年）	
平均値（SD）	12 (10)
中央値（最小値、最大値）	7 (2, 30)
スクリーニング時の MGFA 分類：n (%)	
クラス IIa	2 (14%)
クラス IIb	2 (14%)
クラス IIIa	8 (57%)
クラス IVa	2 (14%)
スクリーニング時（LOCF）の QMG 総スコア	
平均値（SD）	19 (6)
中央値（最小値、最大値）	18 (12, 36)
スクリーニング前の MG クリーゼ／再燃 [a]	
スクリーニング前の MG クリーゼ／再燃：n (%)	12 (86%)
平均値：件（SD）	5 (6)
中央値（最小値、最大値）	2 (1, 19)
スクリーニング時の MG 治療：n (%)	
治療中	13 (93%)
胸腺摘除	6 (43%)
アセチルコリンエステラーゼ阻害剤	12 (86%)
prednisone	7 (50%)
prednisone 以外の IST	7 (50%)
その他	0

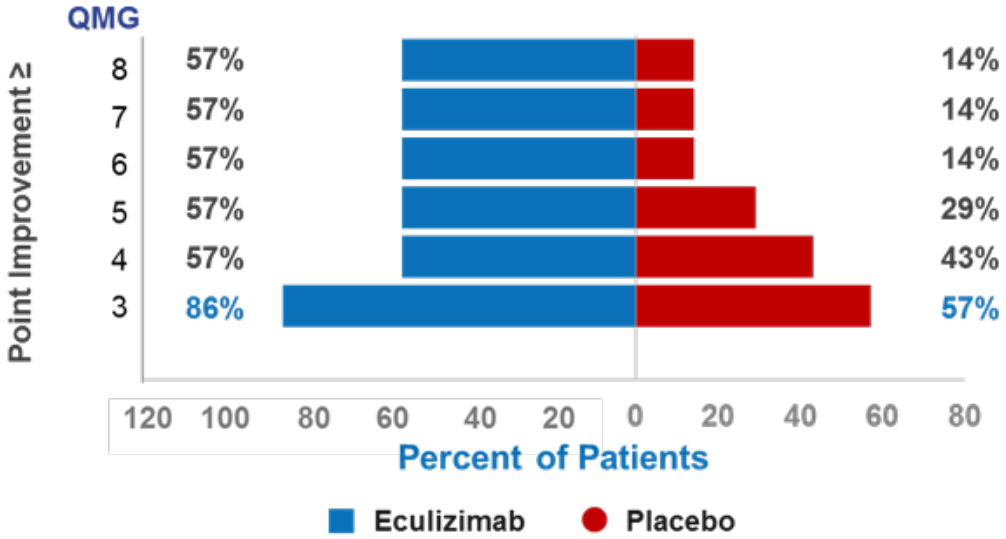
a MG クリーゼ／再燃歴は、組入れ基準に含まれていない。
略語：LOCF = last observation carried forward、MG = 重症筋無力症、MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity、SD = 標準偏差
出典：Study C08-001 CSR Table 8 (Table 14.1.5)

2.7.3.2.3.4　　主要評価項目

主要評価項目は、16 週間の各投与期末時点の 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。この仮説提起を目的とした小規模な試験では、QMG 総スコアの 2.6 ポイントの低下が臨床的に意味のある改善であることを示唆した報告（Barohn, 1998）に基づき、閾値を 3 ポイントとした。C08-001 試験の結果及び QMG 総スコアの 3.5 ポイントの低下を臨床的に意味があるとした報告（Zinman, 2007; Barth, 2011）より、第 III 相試験では閾値を 5 ポイントに引き上げた。

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、プラセボ投与患者のうち、QMG 総スコアが 3 ポイント以上低下した患者は 57%（4/7 例）のみであった（図 2.7.3.2.3.4-1）。



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

図 2.7.3.2.3.4-1　QMG 総スコアが 3～8 ポイント以上低下した患者の割合（C08-001 試験）

投与期 1 終了時に、エクリズマブ投与患者の 86%（6/7 例）で 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のに対して、プラセボ投与患者では 57%（4/7 例）のみであった。また、エクリズマブ投与患者の 57%（4/7 例）で QMG 総スコアが 8 ポイント以上低下したのに対して、プラセボ投与患者では 14%（1/7 例）のみであった。このエクリズマブ投与患者 4 例の QMG 総スコアの変化量は、それぞれ−8、−11、−12 及び−15 であり、一貫した治療効果が示された。

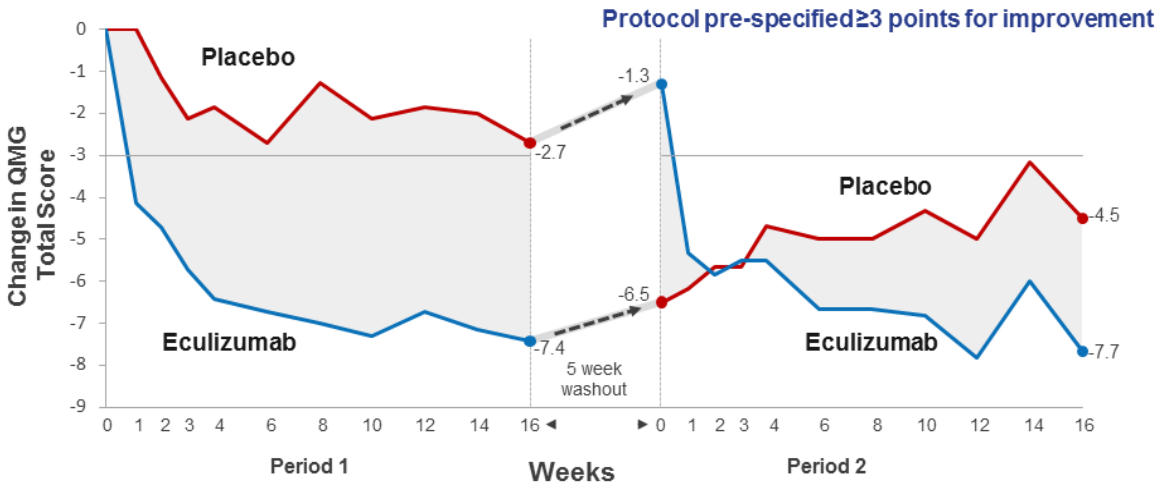
2.7.3.2.3.5 主な副次評価項目

2.7.3.2.3.5.1 QMG 総スコアのベースラインからの変化量

両投与期末時点のデータを用いて対応のある t 検定により解析した結果、全体の QMG 総スコア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、投与群間に統計学的有意差が認められた（p=0.014）（Study C08-001 CSR Table 14.2.1.10.1 及び Table 14.2.1.10.2）。全来院日のデータを用いた混合モデルによる反復測定解析結果でも、全体の QMG 総スコアの平均変化量はエクリズマブ投与患者で−6.43、プラセボ投与患者で−3.18 であり、投与群間に統計学的有意差が認められた（p<0.0001）（Study C08-001 CSR Table 14.2.1.12.1 及び Table 14.2.1.12.2）。

投与期 1 では患者数が 7 例と少ないが、投与期 1 の最終来院日における 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）でプラセボ投与患者（−2.71）より大きい傾向が認められた（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）（Study C08-001 CSR Table 14.2.1.12.1 及び Table 14.2.1.12.2）。

エクリズマブ及びプラセボ投与による QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量を図 2.7.3.2.3.5.1-1 に示す。



略語：QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity
出典：Study C08-001 Table 14.2.1.4.1 ～ Table 14.2.1.4.4

図 2.7.3.2.3.5.1-1 QMG 総スコアのベースラインからの変化量（C08-001 試験）

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 でエクリズマブを投与された 7 例では、投与開始 12 日後（中央値、範囲：7～21 日）から認められた。

2.7.3.2.3.5.2 MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量

投与期 1 終了時の MG-ADL 総スコアは、エクリズマブ投与患者で 4.29（SD=1.8）、プラセボ投与患者で 7.86（SD=3.7）であり、投与群間に統計学的に有意（p=0.041）かつ臨床的に意味がある差が認められた。また、ベースラインから 3 ポイント以上低下した患者の割合は、エクリズマブ投与患者で 86%（6/7 例）であったのに対して、プラセボ投与患者では 57%（4/7 例）のみであっ

た。3 ポイントの変化量は、文献で臨床的に意味がある変化と報告されている 2 ポイント（Muppidi, 2012）より高い閾値である。エクリズマブ投与患者では、MG-ADL 総スコアの平均値がベースラインから 4 ポイント改善し［−4.14（SD=3.12）］、臨床的に意味のある改善と報告されている閾値（2 ポイント）の 2 倍であった。プラセボ投与患者では平均変化量が−1.43（SD=3.10）であり、エクリズマブ投与による日常生活動作の改善が一貫して認められた（Study C08-001 CSR Table 14.2.2.3.3.2）。

2.7.3.2.3.5.3 MGFA-PIS のベースラインからの変化

MGFA-PIS のカテゴリー（改善、不変、増悪）の変化を評価した。MGFA-PIS は治験責任医師の臨床評価に基づき判定した。

エクリズマブ投与患者で増悪又は MG が再燃した患者はいなかった。エクリズマブ投与期の最終来院日では、全体の 84.6%（11/13 例）で MGFA-PIS が「改善」、15.4%（2/13 例）で「不変」と判定された。プラセボ投与期の最終来院日では、61.5%（8/13 例）で「改善」、38.5%（5/13 例）で「不変」と判定された。投与期 1 では、エクリズマブ投与患者の 71.4%（5/7 例）で MGFA-PIS が「改善」、28.6%（2/7 例）で「不変」と判定された。プラセボ投与患者では 85.7%（6/7 例）で「改善」、14.3%（1/7 例）で「不変」と判定された（Study C08-001 CSR Table 14.2.2.2.2.1 ～ Table 14.2.2.2.2.4）。

2.7.3.2.3.6 その他の評価項目

評価対象患者は少数であったが、FVC 又はその他の肺機能に関する指標で、臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.3.2.4 部分集団間における結果の比較（ECU-MG-301 試験）

ECU-MG-301 試験における MG-ADL、QMG、MGC 及び MG-QoL15 総スコアに関して部分集団解析を実施し、投与群及び無作為化時の層別化グループごとに要約した。

部分集団解析では、投与群及び無作為化時の層別化グループ、治験薬初回投与時の年齢、性別、人種、地域及び IST が無効であった患者のグループごとにベースラインからの変化量を要約した。また、投与群ごとのベースラインからの平均変化量をレスキュー治療／中止状況及び胸腺摘出状況ごとに要約した。

有効性評価項目間の関連性も解析した。

2.7.3.2.4.1 MG-ADL 総スコアの部分集団解析

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では、エクリズマブ群でプラセボ群より大きく低下する傾向が認められ、その傾向は 65 歳超と比較して 18～65 歳で、また男性と比較して女性でより認められた。人種別及び地域別では対象患者数が少ない部分集団もあり、これらの部分集団についての解釈は限定的であった。プラセボ群及びエクリズマブ群の両投与群で、MG-ADL 総スコアのベースライン値が高い患者で改善が大きい傾向が認められた。MG-ADL 総スコアのベースライン値別では、全ての部分集団において、エクリズマブ群の Week 26 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの改善が、プラセボ群より大きかった。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みられた群間差は、胸腺摘除後に試験に組み入れられた患者の部分集団と胸腺未摘除患者の部分集団で同程度であった（Study ECU-MG-301

CSR Section 11.4.1.1.3）。

2.7.3.2.4.2 QMG 総スコアの部分集団解析

QMG 総スコアの全般的な部分集団解析結果では、MG-ADL 総スコアと同様の傾向が認められ、患者の自己申告による結果（MG-ADL）と医師評価による結果（QMG）の一貫性が示された。

2.7.3.2.4.3 MGC 総スコアの部分集団解析

MGC 総スコアの全般的な部分集団解析結果では、MG-ADL 及び QMG 総スコアと同様の傾向が認められた。MGC は患者の自己申告及び医師評価の複合的な指標であり、MG の徴候及び症状の臨床的影響に応じて重み付けされているため、MGC 総スコアで MG-ADL 及び QMG 総スコアと同様の結果が得られたことは、MG 患者に対する一貫した包括的な評価をさらに裏付けるものである。

2.7.3.2.4.4 MG-QoL15 総スコアの部分集団解析

MG-QoL15 総スコアに関しても、他の評価項目に関する部分集団解析結果と同様の傾向が認められた。これより、患者の不満及び MG 関連の障害の程度に対する認識が、医師評価及び患者の自己申告による他の指標の結果と関連していることが示された。

2.7.3.2.4.5 胸腺腫及び胸腺摘除

他の自己免疫疾患と同様に、MG の起源は多因子性であり、複数の遺伝的及び環境的なリスク因子の相互作用に起因する。抗 AChR 抗体陽性の MG 患者において、胸腺異常、免疫制御異常及び性ホルモンの全てが重要な因子として関与する。全 MG 患者の 80%～85%が抗 AChR 抗体陽性である（Murai, 2015）。抗 AChR 抗体陽性の MG 患者では、自己感作及び自己免疫に関する最も重要な部位としての胸腺の役割が広く認められている（Cavalcante, 2013）。これらの患者では、通常、胸腺腫又は胸腺過形成となることで、胸腺が形態学的及び機能的な異常を示す。

抗 AChR 抗体陽性の gMG 患者の約 10%～20%は胸腺腫を有しており、通常は type B1 又は B2 である。これらの患者の年齢は一般的に 40 歳以上である（Berrih-Aknin, 2014）。日本では、全 MG 患者の 23%が胸腺腫を有している（Murai, 2014）。胸腺腫を有する MG は、有しない MG と比較してより重症な MG 臨床症状を示し、また、他の自己免疫疾患の発症や胸腺腫の再発による MG の再発などの臨床的な特徴がある（Evoli, 2002、Meriggioli, 2009 及び Marx, 2010）。

胸腺腫患者では、胸腺摘除が病勢拡大防止のために必須とされている（Wolfe, 2016）。日本における多施設が参加した疫学調査では、胸腺腫を有する患者と有しない患者、及び胸腺を摘除した患者と未摘除の患者で、術後の経過に統計学的な差は認められなかった（Masuda, 2012）。

胸腺摘除は、稀に例外もあるが、胸腺腫及び胸腺新生物に適応となる。胸腺腫を有しない MG に対しては、IST を避けるため若しくは IST の用量や治療期間を最小限にするため、又は IST の初期治療が無効である場合若しくは IST により忍容性のない副作用を発現した場合に選択的に実施される（Sanders, 2016）。抗 AChR 抗体陽性の MG 患者における NMJ の損傷の根本的原因は、胸腺腫の有無や胸腺摘除の実施の有無にかかわらず同じである。したがって、胸腺腫の既往の有無が全体の治療効果に影響するとは考えられない。

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。

ECU-MG-301 試験の組入れ基準では、胸腺腫の既往を有する患者を除外したが、胸腺腫を有し、胸腺摘除前の難治性 gMG 患者 1 例（患者番号 [redacted]-001[redacted]）が組み入れられ、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。いずれの試験でも本患者に SAE は報告されず、また本患者は ECU-MG-301 試験で MG-ADL（3 ポイント以上の改善）及び QMG（5 ポイント以上の改善）の responder に該当した。

2.7.3.2.4.6 日本人患者と非日本人患者の比較

2.7.3.2.4.6.1 日本の重症筋無力症の概要

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）。

2014 年に日本神経学会が重症筋無力症診療ガイドライン（Murai, 2015）を発行した。本ガイドラインでは、客観的な診断基準を設定するための提案がなされ（M 2.7.3.6.1）、また以下に示すような基本的な治療指針が推奨されている。

- 完全寛解が得られにくいことを踏まえ、副作用を最小限に抑えつつ軽微症状に保つことを目標として治療戦略を立てる。症状コントロールと副作用に対する処置のバランスをとり、QoL を最大にすることを目的として治療戦略を立てる。
- 長期にわたるステロイド投与による副作用を最小限に抑えるため、プレドニゾロン 5 mg/日以下を目標とする。
- 症状を短期間に改善するため、IST を早期から積極的に取り入れる。
- 治療は IST が中心であるが、補助的薬剤としてコリンエステラーゼ阻害薬も有効である。

2.7.3.2.4.6.2 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 試験では合計 11 例の日本人患者が組み入れられた。日本人患者と非日本人患者の人口統計学的特性及びベースライン特性の比較を表 2.7.3.2.4.6.2-1 に示す。日本人患者では、3 例のみがエクリズマブ群に無作為に割り付けられ、残りの 8 例はプラセボ群に割り付けられた。登録時期の各 MGFA 分類への他の患者の登録状況に応じて割り付けたため、人種別で割付比に差異が生じた。また、各治験実施施設で登録される患者は極めて少ないと予測されたため、エクリズマブ群とプラセボ群への割付比を 1 : 1 に保つ目的で、各治験実施施設内ではなく、施設横断的に無作為割付けを行ったことも一因である。

男性／女性の比率、身長及び治験薬初回投与時の年齢は、日本人患者と非日本人患者で同様であった。しかし、人種による差異として知られているように、日本人患者の体重及び BMI は、非日本人患者よりやや低かった。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、日本人患者では 1/11 例（9.1%）、非日本人患者では 11/114 例（9.6%）であった。

日本人患者と非日本人患者で、MG 診断年齢及び MG 罹病期間に差異が認められた。しかし、この差異は投与群間で一貫したものではなく、偶発的なものであることが示唆された。前治療には、日本人患者と非日本人患者で一貫した差異は認められなかった。

表 2.7.3.2.4.6.2-1　人口統計学的特性及びベースライン特性
（日本人患者と非日本人患者の比較）（ECU-MG-301 試験）－安全性解析対象集団

		ECU-MG-301 試験			
		プラセボ群（N = 63）		エクリズマブ群（N = 62）	
		日本人患者（N = 8）	非日本人患者（N = 55）	日本人患者（N = 3）	非日本人患者（N = 59）
治験薬初回投与時の年齢（歳）[a]	平均値（SD）	54.5 (12.93)	45.8 (18.43)	39.0 (6.24)	47.9 (15.89)
	中央値	55.0	43.0	37.0	45.0
	最小値、最大値	32, 69	19, 79	34, 46	19, 74
性別					
男性	n (%)	2 (25.0)	20 (36.4)	1 (33.3)	20 (33.9)
女性	n (%)	6 (75.0)	35 (63.6)	2 (66.7)	39 (66.1)
体重（kg）	n	8	55	3	59
	平均値（SD）	63.04 (19.752)	89.62 (27.620)	58.23 (6.311)	89.17 (28.059)
	中央値	62.45	85.70	60.10	80.70
	最小値、最大値	37.0, 94.0	47.0, 155.5	51.2, 63.4	42.9, 173.6
身長（cm）	n	8	55	3	59
	平均値（SD）	157.43 (12.676)	168.47 (8.030)	168.07 (13.240)	166.56 (9.617)
	中央値	157.25	170.00	175.00	165.10
	最小値、最大値	139.7, 178.8	147.0, 184.2	152.8, 176.4	150.1, 186.2
BMI（kg/m^2）[b]	n	8	55	3	59
	平均値（SD）	25.35 (7.802)	31.28 (8.249)	20.65 (1.308)	31.91 (8.878)
	中央値	22.97	31.10	20.70	31.01
	最小値、最大値	17.5, 41.8	17.5, 51.1	19.3, 21.9	14.8, 52.6
MGFA 分類（無作為化時の層別化変数）					
クラス IIa 又は IIIa	n (%)	4 (50.0)	28 (50.9)	2 (66.7)	28 (47.5)
クラス IVa	n (%)	1 (12.5)	1 (1.8)	0 (0.0)	4 (6.8)
クラス IIb 又は IIIb	n (%)	3 (37.5)	23 (41.8)	1 (33.3)	24 (40.7)
クラス IVb	n (%)	0 (0.0)	3 (5.5)	0 (0.0)	3 (5.1)
MG 診断年齢（歳）[a]	n	8	55	3	59
	平均値（SD）	48.18 (9.788)	36.66 (20.233)	28.53 (12.551)	38.51 (18.010)
	中央値	49.35	31.40	24.90	32.80
	最小値、最大値	29.9, 60.5	7.7, 78.0	18.2, 42.5	5.9, 70.8
MG 罹病期間（年）[c]	n	8	55	3	59
	平均値（SD）	6.88 (7.177)	9.57 (8.573)	11.13 (7.984)	9.81 (8.176)
	中央値	5.00	7.60	9.80	6.90
	最小値、最大値	1.0, 22.9	1.2, 33.8	3.9, 19.7	1.3, 29.7

表 2.7.3.2.4.6.2-1　人口統計学的特性及びベースライン特性
（日本人患者と非日本人患者の比較）（ECU-MG-301 試験）－安全性解析対象集団（続き）

	ECU-MG-301 試験			
	プラセボ群（N = 63）		エクリズマブ群（N = 62）	
	日本人患者（N = 8）	非日本人患者（N = 55）	日本人患者（N = 3）	非日本人患者（N = 59）
MG 治療状況				
胸腺摘除	8	55	3	59
あり	3 (37.5)	28 (50.9)	3 (100.0)	34 (57.6)
なし	5 (62.5)	27 (49.1)	0 (0.0)	25 (42.4)
アセチルコリンエステラーゼ阻害剤	8	55	3	59
あり	7 (87.5)	54 (98.2)	3 (100.0)	59 (100.0)
なし	1 (12.5)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
prednisone	8	55	3	59
あり	8 (100.0)	54 (98.2)	3 (100.0)	55 (93.2)
なし	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	4 (6.8)
prednisone 以外の IST	8	55	3	59
あり	8 (100.0)	55 (100.0)	3 (100.0)	58 (98.3)
なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
血漿交換療法（緊急）	8	55	3	59
あり	3 (37.5)	22 (40.0)	3 (100.0)	26 (44.1)
術前	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
再燃	3 (100.0)	22 (100.0)	3 (100.0)	25 (96.2)
なし	5 (62.5)	33 (60.0)	0 (0.0)	33 (55.9)
血漿交換療法（継続）	8	55	3	59
あり	1 (12.5)	9 (16.4)	0 (0.0)	4 (6.8)
なし	7 (87.5)	46 (83.6)	3 (100.0)	55 (93.2)
IVIg（緊急）	8	55	3	59
あり	7 (87.5)	30 (54.5)	2 (66.7)	40 (67.8)
術前	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.5)
再燃	7 (100.0)	28 (93.3)	2 (100.0)	39 (97.5)
なし	1 (12.5)	25 (45.5)	1 (33.3)	19 (32.2)
IVIg（継続）	8	55	3	59
あり	1 (12.5)	16 (29.1)	1 (33.3)	17 (28.8)
なし	7 (87.5)	39 (70.9)	2 (66.7)	42 (71.2)

表 2.7.3.2.4.6.2-1　人口統計学的特性及びベースライン特性
（日本人患者と非日本人患者の比較）（ECU-MG-301 試験）－安全性解析対象集団（続き）

		ECU-MG-301 試験			
		プラセボ群（N = 63）		エクリズマブ群（N = 62）	
		日本人患者（N = 8）	非日本人患者（N = 55）	日本人患者（N = 3）	非日本人患者（N = 59）
その他		8	55	3	59
あり		1 (12.5)	7 (12.7)	0 (0.0)	7 (11.9)
なし		7 (87.5)	48 (87.3)	3 (100.0)	52 (88.1)
ベースライン時の MG-ADL 総スコア	n	8	55	3	59
	平均値（SD）	11.0 (2.39)	9.7 (2.59)	12.3 (2.52)	10.4 (3.07)
	中央値	11.0	9.0	12.0	10.0
	最小値、最大値	8, 16	5, 18	10, 15	5, 18
ベースライン時の QMG 総スコア	n	8	55	3	59
	平均値（SD）	15.6 (6.80)	17.1 (5.41)	19.0 (9.00)	17.2 (4.94)
	中央値	14.0	16.0	19.0	17.0
	最小値、最大値	8, 25	9, 34	10, 28	6, 31
ベースライン時の MGC 総スコア	n	8	55	3	59
	平均値（SD）	18.6 (5.66)	19.0 (6.04)	21.0 (10.54)	20.4 (5.98)
	中央値	17.0	20.0	20.0	21.0
	最小値、最大値	13, 29	7, 40	11, 32	7, 35
ベースライン時の MG-QoL15 総スコア	n	8	54	3	58
	平均値（SD）	34.1 (15.71)	30.2 (12.43)	28.7 (5.51)	33.6 (12.40)
	中央値	32.5	30.0	29.0	33.5
	最小値、最大値	11, 56	6, 60	23, 34	6, 59

a.　年齢＝（治験薬初回投与日−誕生日）/365.25
b.　BMI（kg/m^2）＝体重（kg）/{身長（cm）/100}^{2}
c.　MG 罹病期間＝（MG 診断日−ECU-MG-301 試験の治験薬初回投与日）/365.25
略語：IST＝免疫抑制剤療法、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、MGC＝Myasthenia Gravis Composite score、MGFA＝Myasthenia Gravis Foundation of America、MG-QoL15＝Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale、QMG＝Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity、SD＝標準偏差
出典：Study ECU-MG-301 Table 14.1.1.1.3.1, Table 14.1.3.8.3, Table 14.1.5.7.3, Table 14.2.1.33.1, Table 14.2.2.1.1.3, Table 14.2.2.87.1, 及び Table 14.2.2.88.1

2.7.3.2.4.6.3　患者の内訳

ECU-MG-301 試験では、8 施設で 11 例の日本人患者が登録された。11 例全例が ECU-MG-301 試験を完了し、ECU-MG-302 試験に組み入れられ、[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日時点までに ECU-MG-302 試験での治験薬投与を受けていた。カットオフ時点より前に、日本人患者の 2 例が ECU-MG-302 試験を中止していた。中止理由は、患者番号[redacted]-001[redacted]が医師の判断、患者番号[redacted]-002[redacted]が同意撤回であった。よって、残りの 9 例の日本人患者がエクリズマブ投与を継続中である。

2.7.3.2.4.6.4 レスキュー治療及び臨床的悪化

ECU-MG-301 試験では、日本人患者の 3 例（27.3%）［プラセボ群：2 例（25.0%）、エクリズマブ群：1 例（33.3%）］に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、レスキュー治療が必要であった（Study ECU-MG-301 Table 14.2.4.2.1）。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のカットオフ日時点では、日本人患者の 2 例が ECU-MG-302 試験開始後に臨床的悪化を示し、いずれの患者もレスキュー治療を受けた（Study ECU-MG-302 CSR Table 18、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）。

2.7.3.2.4.6.5 ECU-MG-301 試験の結果

割付比に偏りがあったこと、エクリズマブ群に割り付けられた患者が少数であったこと（3 例）及び全体集団の治療に対する反応に不均一性が認められたことから、本試験の結果からは、日本人患者におけるエクリズマブの有効性に関する結論は得られなかった。

したがって、日本人患者と非日本人患者を比較するにあたり、ECU-MG-301 試験から移行した日本人患者 11 例全例がエクリズマブを投与された ECU-MG-302 試験の結果が、より頑健なデータセットであると考えられた。

2.7.3.2.4.6.5.1 MG-ADL

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）。

2.7.3.2.4.6.5.2 QMG

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）。

2.7.3.2.4.6.5.3 MGC

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）。

2.7.3.2.4.6.5.4 MG-QoL15

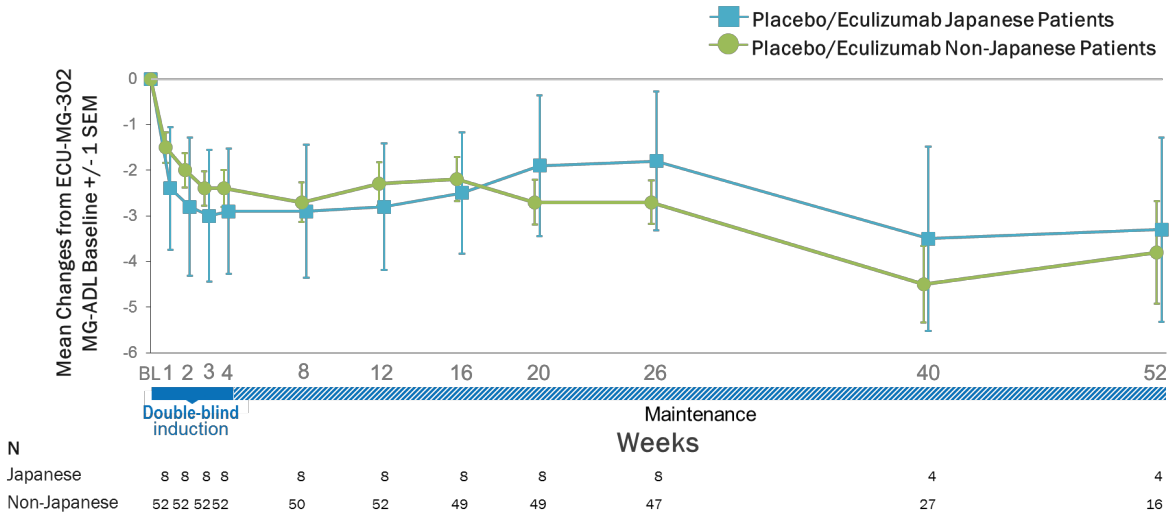
日本人患者では、Week 26 における MG-QoL15 総スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は、エクリズマブ群で−1.3（11.02）、プラセボ群で−8.8（6.80）であった。非日本人患者では、エクリズマブ群で−13.5（14.12）、プラセボ群で−4.7（9.70）であった（Study ECU-MG-301 Table 14.2.2.88.1）。

2.7.3.2.4.6.6 ECU-MG-302 試験の結果

日本人患者 11 例全例が[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。

2.7.3.2.4.6.6.1 MG-ADL

日本人患者のプラセボ／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）は、Week 1 の早期から改善が認められ［−2.4（3.81）］、非日本人患者［−1.5（2.41）］と同程度であった（図 2.7.3.2.4.6.6.1-1）。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 Table 14.2.1.5.1）。治療効果が認められた時期及び程度は、いずれも全体集団の ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群と同様であった。

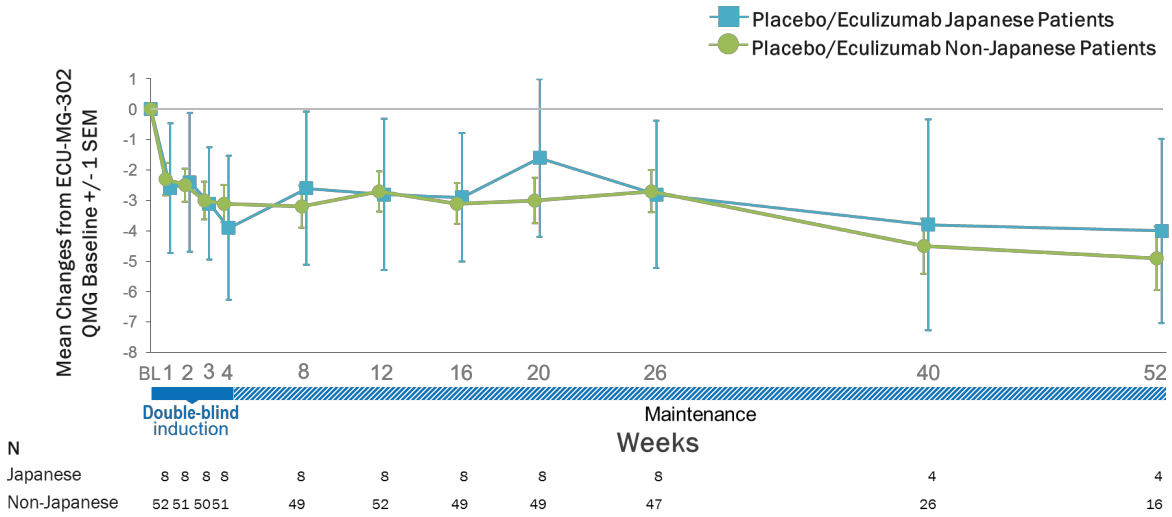


略語：BL＝ベースライン、MG-ADL＝Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile
出典：Study ECU-MG-302 CSR Table 14.2.1.5.1

図 2.7.3.2.4.6.6.1-1　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）（ECU-MG-302 試験）

2.7.3.2.4.6.6.2 QMG

日本人患者のプラセボ／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 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。



略語：BL＝ベースライン、QMG＝Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity
出典：Study ECU-MG-302 CSR Table 14.2.2.15.1

図 2.7.3.2.4.6.6.2-1 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）（ECU-MG-302 試験）

2.7.3.2.4.6.6.3 MGC

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）は、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。

2.7.3.2.4.6.6.4 MG-QoL15

日本人患者のプラセボ／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、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）］（Study ECU-MG-302 Table 14.2.2.19.1）。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。

2.7.3.2.4.6.6.5 ECU-MG-302 試験の結果のまとめ

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 Week 52 における ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量の比較を表 2.7.3.2.4.6.6.5-1 に示す。日本人患者と非日本人患者の間で難治性 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 2.7.3.2.4.6.6.5-1 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）（ECU-MG-302 試験）

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 = 16）
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-QoL15	−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）
注：SEM = SD/SQRT(N)
略語：MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile、MGC = Myasthenia Gravis Composite score、MG-QoL15 = Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity、SQRT = 平方根
出典：Study ECU-MG-302 Table 14.2.1.5.1, Table 14.2.2.15.1, Table 14.2.2.18.1, 及び Table 14.2.2.19.1

2.7.3.2.4.6.7 結論：日本人患者と非日本人患者の比較

ECU-MG-301 試験では、日本人患者が少数であった（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、部分集団解析が困難であった。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ず、各施設の割付比に偏りが生じた。ECU-MG-301 試験で得られたデータは少なかったため、全患者がエクリズマブ投与を受けた ECU-MG-302 試験の結果を補足的に提示した。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、ベースラインからの平均変化量に Week 1 の早期から改善が認められた。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。

2.7.3.2.5 有効性のまとめ

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、複数の感度分析を含む事前に限定した有効性の主要、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、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）でも、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 ポイント以上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。

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（ベースライン時：7 例、Week 26：17 例、以下同順）、症状を理由として行動に制限の必要がない（0 例、11 例）、仕事や立場に悪影響がない（8 例、18 例）、話す際に支障がない（13 例、30 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 試験でも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 試験でプラセボを投与された患者では、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が減少したが、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。また、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日本人患者 8 例でも、早期からの治療効果及びその持続性が認められ、全体で得られたデータとの一貫性が示された。

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 II 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関連性のあるベネフィットと QoL の改善が得られることを立証するものである。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

難治性 gMG 患者を対象とした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（ECU-MG-301 試験：完了、ECU-MG-302 試験：進行中、C08-001 試験：完了）。

これらの試験では、独立的かつ相補的な有効性評価項目を用いて、個々の患者による印象、動作機能、日常生活等を反映する複数の項目を通して、エクリズマブの投与効果の程度と一貫性を評価した。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 2.7.3.1.4.1-1）。

ベースライン時の疾患特性及び重症度は、3 試験で同様であった。

第 III 相ピボタル試験（ECU-MG-301 試験）では、MG-ADL 総スコアの結果から難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの臨床的に意味がある効果が認められた。また、複数の独立的かつ相補的な MG 特異的評価ツールを用いた結果から、効果の全般的な整合性及び一貫性が示された。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 総スコアで認められたエクリズマブの治療効果は、全副次評価項目で一貫して認められた。

$p<0.05$（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。SAP 第 3.0 版で規定した Worst-Rank ANCOVA を用いた主要解析では、MG の状態によらず、中止した全患者をレスキュー治療集団に含めた。本試験では、この集計方法により 3 例の臨床的改善を示した中止患者がレスキュー治療集団に含められたにもかかわらず、MG-ADL 総スコアにおいてエクリズマブの臨床的に意味がある改善傾向が認められた。SAP 第 2.0 版で規定した Worst-Rank 感度分析では、$p<0.05$（名目上）が達成された（MG-ADL：$p=0.0140$、MGC：$p=0.0371$）。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重要なベネフィットが認められた［SAP 第 3.0 版で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。

継続試験（ECU-MG-302 試験）の結果より、ECU-MG-301 試験でエクリズマブを投与された患者では、[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で、ECU-MG-301 試験で認められた難治性 gMG の改善が持続していた。

また、データカットオフ日* 時点で、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から難治性 gMG の改善が認められていた。ECU-MG-302 試験移行後にエクリズマブ投与を開始した難治性 gMG 患者で認められた効果は、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、ECU-MG-301 試験でプラセボを投与された患者では、盲検下で投与された ECU-MG-302 試験の導入期の 4 週間に、実際に改善が認められたことである。いずれの指標を用いた評価結果でも、26 週以降は評価可能患者が減少したが、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、エクリズマブの治療効果が持続することが示された。

第 II 相試験（C08-001 試験）の投与期 1 では、エクリズマブ投与患者の 86%で QMG 総スコアが 3 ポイント以上改善した。最終来院日の QMG 総スコアの変化量（両投与期のデータを反映）では、エクリズマブの治療効果はプラセボより大きく、統計学的有意差が認められた（$p=0.0144$）。

以上より、ECU-MG-302 試験の結果は、難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの有効性が長期間維持されることを示しており、ECU-MG-301 試験でエクリズマブを投与された患者で認められた速やかな効果発現と明らかな治療効果を裏付けるものである。C08-001 試験の結果は、

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

ECU-MG-301 試験及び ECU-MG-302 試験で認められた迅速で持続的なエクリズマブの治療効果をさらに裏付けるものである。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

エクリズマブの難治性 gMG の適応追加申請にあたり、臨床薬理試験プログラムでは、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 患者での薬物動態（PK）／薬力学（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、特別な集団に対して、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

血清中総エクリズマブ濃度、血清中遊離 C5 濃度、ニワトリ赤血球（cRBC）溶血%及び抗薬物抗体・中和抗薬物抗体データ用の検体は、C08-001 試験（600/900 mg 用法・用量）及び ECU-MG-301 試験（900/1200 mg 用法・用量）で採取した。また、内因性要因（年齢、性別、人種、体重、腎・肝機能等）及び外因性要因（併用薬、治験薬ロット等）を検討するための PK データも収集した。これらのデータは、母集団 PK 及び母集団 PK／PD のモデリング及びシミュレーションにより評価した。PNH 患者及び非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）患者を対象とした開発プログラムで構築したモデルを、本適応追加申請でも利用・適用した。

2.7.3.4.1 臨床薬理試験

C08-001 試験及び ECU-MG-301 試験で得られたデータ（表 2.7.3.4.1-1）を、本申請での母集団 PK 解析及び母集団 PK／PD 解析に含めた。これらの解析時点で、ECU-MG-302 試験（カットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の PK／PD データの解析は利用できなかった。本概要には ECU-MG-302 試験の PK／PD 解析やその他のデータを記載していない。

表 2.7.3.4.1-1　エクリズマブの難治性 gMG 患者対象試験

臨床試験	概要	対象集団	患者数
ECU-MG-301 （第 III 相） 900/1200 mg	難治性 gMG 患者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 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	成人難治性 gMG 患者	125 例 （エクリズマブ群：62 例 プラセボ群：63 例） PK、PD 及び有効性解析対象：62 例
ECU-MG-302 （第 III 相） 900/1200 mg	難治性 gMG 患者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 III 相、非盲検の ECU-MG-301 継続試験	成人難治性 gMG 患者	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点で 117 例 [a] （プラセボ／エクリズマブ群：61 例 エクリズマブ／エクリズマブ群：56 例）
C08-001 （第 II 相） 600/900 mg	IST を受けても中等度～重度の筋力低下を有する gMG 患者を対象としたエクリズマブの第 II 相、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	成人難治性 gMG 患者	14 例

a 本申請用中間報告書作成のための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）。
略語：gMG = 全身型重症筋無力症、PD = 薬力学、PK = 薬物動態、IST = 免疫抑制剤療法
出典：Study ECU-MG-301, Study ECU-MG-302, 及び Study C08-001 CSRs

2.7.3.4.2　重要な PK 及び PD 評価項目

重要な PK 評価項目は血清中総エクリズマブ濃度、重要な PD 評価項目は血清中遊離 C5 濃度及び cRBC 溶血%であった。エクリズマブの薬理作用において、血清中遊離 C5 濃度は標的、cRBC 溶血%は指標という位置づけである。

血清中総（結合型 + 遊離型）エクリズマブ濃度はバリデートした分析法により測定した。C08-001 試験及び ECU-MG-301 試験の各検体に対して、同じ原理に基づいた異なる分析法（C08-001 試験：BTM-0056, [redacted]、ECU-MG-301 試験：IM-1727-112, [redacted]）を用いた。いずれの分析法も定量下限は 9.38 µg/mL であった。分析法の詳細は生体試料中薬物濃度分析法のバリデーション報告書に示す（1727-112 及び BTMV-0020FR）。分析法 BTM-0056 は、aHUS 患者を対象とした開発プログラムの C10-003 試験及び C10-004 試験でも用いられた。

遊離 C5 濃度はバリデートした ELISA 法（IM-1727-114, [redacted]）により測定した。定量下限は 0.0274 µg/mL であった。分析法の詳細は生体試料中薬物濃度分析法のバリデーション報告書に示す（1727-114, [redacted]）。

cRBC 溶血活性はバリデートした半定量的分析法により測定した。C08-001 試験及び ECU-MG-301 試験の各検体に対して、同じ原理に基づいた異なる分析法（C08-001 試験：

VP-QCP-0041-FR, 2000、ECU-MG-301 試験：1727-097, [redacted]）を用いた。

cRBC 溶血活性は正常なヒト血清との相対値として表し、C08-001 試験及び ECU-MG-301 試験で別々の単一正常ヒト血清プールを用いた。溶血活性が 100%を超えた場合、C08-001 試験では 100%とみなし、ECU-MG-301 試験では実測値を報告した。ECU-MG-301 試験のベースラインの溶血活性は 50%～150%の範囲内にあり、個々の患者のベースラインの C5 濃度範囲（74～195 µg/mL）を反映していた（ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report, Table 11.10.1）。エクリズマブ濃度が特定の閾値を上回る治療域では（M 2.7.2.3.7）、溶血活性が完全に抑制され、ベースラインの溶血活性の 2 試験間の差は PK／PD 評価に影響しなかったと考えられる。cRBC 溶血活性の分析法は半定量分析であり、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。

エクリズマブの抗薬物抗体は液相の電子化学発光ブリッジング法（C08-001 試験：SOP-LUS-BTM-0048.03, BTMV-0016FR, 2010、ECU-MG-301 試験：IM-1727-118 及び 1727-118, [redacted]）により分析した。この分析法は段階的アプローチをとり、スクリーニング及び確認試験により、エクリズマブの抗薬物抗体に対して検体が陽性か陰性かを特定する。陽性検体は、中和抗薬物抗体の分析法（IM-1727-117, [redacted]）によりさらに分析した。

2.7.3.4.3 難治性 gMG 患者を対象とした臨床薬理試験結果

M 2.7.3.4 に示した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 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。

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。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は、プラセボ群よりエクリズマブ群で大きな減少を示した。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。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 試験及び 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（Soliris SmPC）。

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。

2.7.3.4.4 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。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1 追跡調査期間

C08-001 試験では、治験薬最終投与後 35 日間、患者の追跡調査を行った。ECU-MG-301 試験では、ECU-MG-302 試験に移行しなかった患者に対して治験薬最終投与後 8 週間の追跡調査を行った。ECU-MG-302 試験に移行した患者は、投与を継続した。データカットオフ日時点では、ECU-MG-302 試験の投与期間の中央値（範囲）は 40.1（1 日～96.0 週）週間であった。データカットオフ時点で、117 例（プラセボ／エクリズマブ群：61 例、エクリズマブ／エクリズマブ群：56 例）が ECU-MG-302 試験に組み入れられ、1 回以上のエクリズマブ投与を受けていた（Study ECU-MG-302 Table 14.3.1.1.1.3）。91.9%（113/123 例）の患者が 6 ヵ月以上、58.5%（72/123 例）の患者が 12 ヵ月間以上エクリズマブ投与を受けていた。

2.7.3.5.2 効果の持続性

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。ECU-MG-302 試験のエクリズマブ投与期間の中央値（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）。

- ECU-MG-301 試験では、投与開始後 2 週間以内にエクリズマブ投与患者でプラセボ投与患者より大きな治療効果が認められ、その差は 26 週間の投与期間を通じて持続した。
- ECU-MG-301 試験でエクリズマブを投与された患者では、ECU-MG-302 試験の 52 週間のエクリズマブ継続投与期間（継続中の合計 78 週間のエクリズマブ継続投与期間）を通じて、難治性 gMG の臨床的改善が持続した。
- ECU-MG-301 試験でプラセボ投与を受けた患者では、ECU-MG-302 試験のエクリズマブ投与開始後早期に難治性 gMG の臨床的に意味がある改善が認められ、統計学的有意差が認められた。
- ECU-MG-301 試験でプラセボを投与された患者では、ECU-MG-302 試験の導入期の 4 週間に実際に改善が認められたことは重要である。
- ECU-MG-302 試験では、ベースラインからの改善が 26 週間を通じて持続した。26 週間のエクリズマブ投与後、プラセボ／エクリズマブ群の responder（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患者）の割合は 69.1%であり、エクリズマブ／エクリズマブ群と同程度であった。

2.7.3.6 付録

2.7.3.6.1 日本の重症筋無力症診断基準

重症筋無力症の診断基準案は以下のとおりである。

a) 症状
- 眼瞼下垂
- 眼球運動障害
- 顔面筋力低下
- 構音障害
- 嚥下障害
- 咀嚼障害
- 頚部筋力低下
- 四肢筋力低下
- 呼吸障害

（補足：上記症状は易疲労性や日内変動を呈する）

b) 病原性自己抗体
- 抗 AChR 抗体陽性
- 抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体陽性

c) NMJ 障害
- 眼瞼の易疲労性試験陽性
- アイスパック試験陽性
- 塩酸エドロホニウム（テンシロン）試験陽性
- 反復刺激試験陽性
- 単線維筋電図でジッターの増大

以下のいずれかの場合、重症筋無力症と診断する。

1) a の 1 つ以上があり、かつ b のいずれかが認められる。
2) a の 1 つ以上があり、かつ c のいずれかが認められ、他の疾患が鑑別できる。

表 2.7.3.6.1-1　臨床的有効性及び安全性試験一覧

試験番号	治験実施 施設数 所在地	試験への組入れ状況 組入れ日 合計組入れ例数／目標組入れ例数	デザイン 対照薬	治験薬及び対照薬 用法・用量及び投与経路	試験の目的	投与群ごとの例数 登録／完了	試験期間	性別 男性／女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準
ECU-MG-301	募集： 21 ヵ国 114 施設 組入れ：17 ヵ国 76 施設 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、	最初の患者の組入れ： 2014 年 4 月[redacted]日 最後の患者の完了： 2016 年 2 月[redacted]日 完了 126/92	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 MGFA 分類による層別割付： クラス IIa／IIIa クラス IVa クラス IIb／IIIb クラス IVb	導入期（盲検下で投与） エクリズマブ群： Visit 2～5 にエクリズマブ 900 mg IV（3 バイアル）、1 週間後の Visit 6 にエクリズマブ 1200 mg IV（4 バイアル） プラセボ群： Visit 2～5 にプラセボ 3 バイアル（治験薬 900 mg IV 当量）、1 週間後の Visit 6 にプラセボ 4 バイアル（治験薬 1200 mg IV 当量） 維持期（二重盲検下で投与） エクリズマブ群：Visit 6 から試験終了時まで 2 週	主要目的 難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの有効性を、MG-ADL 総スコアの改善に基づき、プラセボと比較評価する。 副次目的 1. 難治性 gMG 患者を対象にエクリズマブの安全性と忍容性をプラセボと比較検討する。 2. 以下の指標を用いてエクリズマブの有効性をプラセボと比較評価する。 ・QMG ・MGC	無作為化 N=126 治験薬投与 N=125 エクリズマブ群 62/57 プラセボ群 63/61	全試験期間：最長 38 週間［スクリーニング期間及び追跡調査期間（中止した患者又は試験を完了したが継続試験である ECU-MG-302 試験に組み入れられなかった患者に対して治験薬最終投与後 8 週間）を含む］ 投与期間：合計 26 週間	性別： （男性／女性） 43/82 エクリズマブ群 21/41 プラセボ群 22/41 年齢の中央値： 46.0 歳 範囲：19～79 歳 エクリズマブ群 44.5 歳 範囲：19～74 歳	抗 AChR 抗体陽性の難治性 gMG 患者 MGFA 分類がクラス II～IV スクリーニング／無作為割付時の MG-ADL 総スコアが 6 ポイント以上 1 年以上にわたる 2 種類以上の IST が無効、又は 1 種類以上の IST が無効で、PE、プラズマフェレーシス又は

表 2.7.3.6.1-1　臨床的有効性及び安全性試験一覧（続き）

試験番号	治験実施 施設数 所在地	試験への組入れ状況 組入れ日 合計組入れ例数／目標組入れ例数	デザイン 対照薬	治験薬及び対照薬 用法・用量及び投与経路	試験の目的	投与群ごとの例数 登録／完了	試験期間	性別 男性／女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準
	オランダ、スペイン、スウェーデン、トルコ、英国、日本、米国			間に 1 回エクリズマブ 1200 mg IV（4 バイアル） 追加投与 臨床的悪化により PE を受けた患者には、エクリズマブ 600 mg IV 又は等量のプラセボ（2 バイアル）	・主な症状の臨床的に意味のある改善 3. エクリズマブの効果を、QoL 尺度を用いてプラセボと比較する。 4. 難治性 gMG 患者におけるエクリズマブの PK 及び PD を評価する。			プラセボ群 48.0 歳 範囲：19～79 歳	IVIg を要する

評価項目：

主要評価項目：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

副次評価項目：Week 26 の以下の項目

QMG 総スコアのベースラインからの変化量

レスキュー治療を受けることなく、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（responder）の割合

レスキュー治療を受けることなく、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（responder）の割合

MGC 総スコアのベースラインからの変化量

MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量

三次評価項目：Week 26 の以下の項目

表 2.7.3.6.1-1　臨床的有効性及び安全性試験一覧（続き）

試験番号	治験実施 施設数 所在地	試験への組入れ状況 組入れ日 合計組入れ例数／目標組入れ例数	デザイン 対照薬	治験薬及び対照薬 用法・用量及び投与経路	試験の目的	投与群ごとの例数 登録／完了	試験期間	性別 男性／女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準
MG-ADL 総スコアの responder（ベースラインから 3 ポイントの低下）と判定されるまでの期間 Neuro-QoL Farigue スコアのベースラインからの変化量 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 NIF に異常が認められた患者を対象とした、NIF のベースラインからの変化量 ベースライン時の FVC に異常が認められた患者を対象とした、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（球症状、呼吸筋、四肢筋、眼筋）のスコアに異常が認められた患者を対象とした、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 MGFA-PIS のベースラインからの変化									

表 2.7.3.6.1-1　臨床的有効性及び安全性試験一覧（続き）

試験番号	治験実施 施設数 所在地	試験への組入れ状況 組入れ日 合計組入れ例数／目標組入れ例数	デザイン 対照薬	治験薬及び対照薬 用法・用量及び投与経路	試験の目的	投与群ごとの例数 登録／完了	試験期間	性別 男性／女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準
ECU-MG-302	[redacted]年[redacted]月[redacted]日のカットオフ時点の組入れ： 17ヵ国72施設 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	最初の患者の組入れ： 2014年11月[redacted]日 進行中 117/118	多施設共同、非盲検、ECU-MG-301試験の継続試験 ECU-MG-301試験の盲検性を維持するため、盲検下で投与する4週間の導入期を設定	導入期（盲検下で投与） ECU-MG-301試験のエクリズマブ群： Visit 1、3（2週間に1回）にエクリズマブ 1200 mg IV（4バイアル）、Visit 2、4にプラセボ4バイアル（治験薬 1200 mg IV 当量） ECU-MG-301試験のプラセボ群： Visit 1～4（1週間に1回）にエクリズマブ 900 mg IV（3バイアル）+プラセボ 1 バイアル（治験薬 300 mg IV 当量）	主要目的 難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの長期安全性を評価する。 副次目的 1. MG-ADL 総スコアの改善又は維持に基づき、長期有効性を評価する。 2. 以下の指標を用いて長期有効性を評価する。 ・QMG ・MGC ・主な症状の改善又は維持 3. エクリズマブの効果を、QoL 尺度を用いて	全体[a] 117/進行中 エクリズマブ／エクリズマブ群 56/進行中 プラセボ／エクリズマブ群 61/進行中	試験期間： 試験に組み入れられた時期により異なる。 最長4年間	性別：（男性／女性） 38/79 エクリズマブ／エクリズマブ群 18/38 プラセボ／エクリズマブ群 20/41 年齢の中央値： 47.4 歳 範囲：19～80 歳 エクリズマブ／	ECU-MG-301 試験を完了した患者

表 2.7.3.6.1-1　臨床的有効性及び安全性試験一覧（続き）

試験番号	治験実施 施設数 所在地	試験への組入れ状況 組入れ日 合計組入れ例数／目標組入れ例数	デザイン 対照薬	治験薬及び対照薬 用法・用量及び投与経路	試験の目的	投与群ごとの例数 登録／完了	試験期間	性別 男性／女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準
	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			維持期（非盲検で投与） 全患者： Visit 5 から試験終了時まで 2 週間に 1 回エクリズマブ 1200 mg IV（4 バイアル） 追加投与 臨床的悪化により PE を受けた患者には、エクリズマブ 600 mg（2 バイアル）	評価する。 4. 難治性 gMG 患者におけるエクリズマブの PK 及び PD を評価する。			エクリズマブ群 47.2 歳 範囲：20～75 歳 プラセボ／エクリズマブ群 47.5 歳 範囲：19～80 歳	

評価項目：

主要評価項目：治験薬投与中に発現した有害事象及び SAE、並びにバイタルサイン、ECG 及び臨床検査のベースラインからの変化量

有効性の主要評価項目：MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量

有効性の副次評価項目：

QMG 総スコアのベースラインからの変化量

レスキュー治療を受けることなく、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（responder）の割合

表 2.7.3.6.1-1　臨床的有効性及び安全性試験一覧（続き）

試験番号	治験実施 施設数 所在地	試験への組入れ状況 組入れ日 合計組入れ例数／目標組入れ例数	デザイン 対照薬	治験薬及び対照薬 用法・用量及び投与経路	試験の目的	投与群ごとの例数 登録／完了	試験期間	性別 男性／女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準
レスキュー治療を受けることなく、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（responder）の割合 MGC 総スコアのベースラインからの変化量 MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量 三次評価項目： MG-ADL 総スコアの responder（ベースラインから 3 ポイントの低下）と判定されるまでの期間 Neuro-QoL Farigue スコア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（球症状、呼吸筋、四肢筋、眼筋）のスコアに異常が認められた患者を対象とした、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									

表 2.7.3.6.1-1　臨床的有効性及び安全性試験一覧（続き）

試験番号	治験実施 施設数 所在地	試験への組入れ状況 組入れ日 合計組入れ例数／目標組入れ例数	デザイン 対照薬	治験薬及び対照薬 用法・用量及び投与経路	試験の目的	投与群ごとの例数 登録／完了	試験期間	性別 男性／女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準
C08-001	スクリーニング実施：13 施設 米国、英国	最初の患者の組入れ： [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の患者の完了： [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 完了 14/24	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 5 週間のウォッシュアウト期間を含む	導入期（二重盲検下で投与）： エクリズマブ又は等量のプラセボ 1 週間に 1 回、4 週間 600 mg IV（2 バイアル）、5 週目に 900 mg IV（3 バイアル） 維持期（二重盲検下で投与）： エクリズマブ又は等量のプラセボ 2 週間に 1 回 900 mg IV（3 バイアル）、6 回投与	主要目的： 安全性：治験薬投与中に発現した有害事象 有効性：各投与期末時点で 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 副次目的：以下の指標のベースラインからの変化量を評価する。 1. QMG 総スコア 2. 各患者の最も重症度の高い QMG の 2 項目 3. MGFA-PIS 4. MG-ADL 5. 呼吸筋への影響の程	治験薬投与、有効性及び安全性の評価：14 例 PK 及び PK/PD の評価：13 例 エクリズマブ：13 例 プラセボ：13 例	スクリーニング期：30 日間 投与期：各 16 週間（間に 5 週間のウォッシュアウト期間） 電話による追跡調査期間：治験薬最終投与後 35 日間	性別： （男性／女性） 8/6 年齢の中央値： 48 歳 範囲：30～72 歳	顕著な臨床症状を呈している抗 AChR 抗体陽性の難治性 gMG 患者 MGFA 分類がクラス II～IV QMG 総スコアが 12 ポイント以上

表 2.7.3.6.1-1　臨床的有効性及び安全性試験一覧（続き）

試験番号	治験実施 施設数 所在地	試験への組入れ状況 組入れ日 合計組入れ例数／目標組入れ例数	デザイン 対照薬	治験薬及び対照薬 用法・用量及び投与経路	試験の目的	投与群ごとの例数 登録／完了	試験期間	性別 男性／女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準
					度を評価するための肺活量測定などを含む呼吸機能検査 6. QoL（SF-36）				

評価項目：

主要評価項目：各投与期末時点で 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

副次評価項目：

各投与期末時点における QMG 総スコアのベースラインからの変化量

各患者の最も重症度の高い QMG の 2 項目

MGFA-PIS

MG-ADL

呼吸筋への影響の程度を評価するための肺活量測定などを含む呼吸機能検査

QoL 尺度である SF-36

安全性評価項目：治験薬投与中に発現した有害事象

a　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）。

略語：AChR = アセチルコリン受容体、ECG = 心電図、EQ-5D = European Quality of Life Health 5-item Questionnaire、FVC = 努力性肺活量、gMG = 全身型重症筋無力症、IST = 免疫抑制剤療法、IV = 静脈内、IVIg = 免疫グロブリン療法、MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile、MGC = Myasthenia Gravis Composite score、MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America、MGFA-PIS = Myasthenia Gravis Foundation of America Post-intervention Status、MG-QoL15 = Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale、Neuro-QoL Fatigue = Quality of Life in Neurological Disorders Fatigue scale、NIF = 陰性吸気力、PD = 薬力学、PE = 血漿交換療法又はプラズマフェレーシス、PK = 薬物動態、QoL = クオリティオブライフ、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity、SF-36 = Short Form (36-item) health survey

表 2.7.3.6.1-1　臨床的有効性及び安全性試験一覧（続き）

試験番号	治験実施 施設数 所在地	試験への組入れ状況 組入れ日 合計組入れ例数／目標組入れ例数	デザイン 対照薬	治験薬及び対照薬 用法・用量及び投与経路	試験の目的	投与群ごとの例数 登録／完了	試験期間	性別 男性／女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準

出典：Study C08-001, Study ECU-MG-301, 及び Study ECU-MG-302 CSRs

表 2.7.3.6.1-2　有効性評価結果一覧

試験番号	投与群	組入れ例数／完了例数	主要評価項目	統計手法／p 値	副次評価項目	備　考
ECU-MG-301 試験	エクリズマブ プラセボ	62/57 63/61	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	SAP 第 3.0 版に規定した Worst-Rank 解析を用いて MG-ADL 総スコアを解析した主要評価項目の結果、エクリズマブ群でプラセボ群より高い傾向が認められ、p=0.0698 であった。 SAP 第 2.0 版に規定した Worst-Rank 解析を用いた場合は、エクリズマブ群でプラセボ群より高い効果が認められ、p=0.0140 であった。 MG クリーゼを発現した患者（患者番号 [redacted]-002[redacted]）に最悪順位をつけた場合は、エクリズマブ群でプラセボ群より高い効果が認められ、p=0.0160 であった。	Week 26 の以下の項目を順に検定 QMG 総スコアのベースラインからの変化量 レスキュー治療を受けることなく、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（responder）の割合 レスキュー治療を受けることなく、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（responder）の割合 MGC 総スコアのベースラインからの変化量 MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量	主に SAP 第 3.0 版に基づき解析した結果を示す。SAP 第 3.0 版では、臨床状態によらず、試験を中止した全患者をレスキュー治療集団に含めた。本解析手法では、治験薬に反応して改善が認められ、安全性及び有効性に関わらない理由で中止した患者に対して実際より効果が低くみなされる危険性がある。したがって、SAP 第 2.0 版に基づいた主要評価項目の解析結果も示した。SAP 第 2.0 版では、別の手順で順位付けする。すなわち、レスキュー治療を受けた患者及び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（レスキュー治療の有無を問わない）をレスキュー治療集団に含めた。臨床的悪化基準に該当せずに試験を中止した患者は最終評価（LOCF）に基づき順位をつけた。SAP 第 2.0 版の手順に変更を加えた解析も実施した。変更した手順では、試験期間中に MG クリーゼを発現した患者に最悪順位をつけ、次いで、MG クリーゼ以外の治験実施計画書に規定した臨

表 2.7.3.6.1-2　有効性評価結果一覧（続き）

試験番号	投与群	組入れ例数／完了例数	主要評価項目	統計手法／p 値	副次評価項目	その他
						床的悪化基準に該当した患者に順位をつけた。
ECU-MG-302 試験	エクリズマブ／エクリズマブ プラセボ／エクリズマブ	56/進行中 61/進行中	安全性：有害事象、重篤な有害事象、ECG、臨床検査、C-SSRS 及び妊娠検査のベースラインからの変化 有効性：MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量	エクリズマブの良好な忍容性が確認され、既承認の適応症の安全性プロファイルの特徴と同様の安全性評価結果が得られた。 ECU-MG-302 試験のエクリズマブ／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の安全性プロファイルが得られた。多く発現した SAE の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」であり、12 例（10.3%）に 14 件認められた。このうち 2 例以上に認められた SAE はインフルエンザのみであった。試験期間中に 33 例（28.2%）が入院し、両投与群で同程度の割合であった。 データカットオフ日*時点で 1 例の死亡が報告された。死因は CMV 肝炎、CMV 誘発 DIC 及び敗血症に起因する多臓器不全（主に肝不全）であった。臨床検査値又はその他の理学的検査所見では、臨床的に重要なベースラインからの変化は認められ	有効性の主要評価項目：MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 エクリズマブ／エクリズマブ群では MG-ADL 総スコアが ECU-MG-302 試験期間中も変化せず、治療効果の維持が示され、エクリズマブの長期有効性が示された。 プラセボ／エクリズマブ群では、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］。盲検下で投与された導入期の Week 4 までに治療効果の大部分が認められ［−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］。	有効性の解析には 2 種類のベースラインを用いた。 1. ECU-MG-302 試験ベースライン：ECU-MG-302 試験の Day 1 のデータ（Day 1 が欠測の場合は、ECU-MG-301 試験の直近のデータを使用） 2. ECU-MG-301 試験ベースライン：ECU-MG-301 試験で有効性の解析に用いたベースライン値（Day 1、Day 1 が欠測の場合は、スクリーニング時のデータを ECU-MG-301 試験のベースライン値とした） その他の中間解析結果は ECU-MG-302 試験 CSR に示す。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.3.6.1-2　有効性評価結果一覧（続き）

試験番号	投与群	組入れ例数／完了例数	主要評価項目	統計手法／p 値	副次評価項目	その他
				なかった。		
C08-001 試験	クロスオーバー試験	治験薬投与、有効性及び安全性の評価：14 例 PK 及び PK/PD の評価：13 例 エクリズマブ：13 例 プラセボ：13 例	16 週間の各投与期末時点で 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	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（改善）した。また、57%（4/7 例）で QMG 総スコアが 8 ポイント以上低下した。 プラセボ投与患者では、57%（4/7 例）で QMG 総スコアが 3 ポイント以上低下した。 QMG の改善はエクリズマブ投与開始 12 日後（平均）の早期から認められ、持続した。 両投与期末時点のデータを用いて解析した結果、QMG 総スコア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、投与群間に統計学的有意差が認められた（p=0.014）	QMG 総スコアの変化量は、MG-ADL 総スコアの臨床的に意味がある変化と関連していた。投与期 1 終了時の MG-ADL 総スコアは、エクリズマブ投与患者で 4.29（SD=1.8）、プラセボ投与患者で 7.86（SD=3.7）であり、投与群間に統計学的有意差が認められた（p=0.041）。MG-ADL 総スコアが 3 ポイント以上改善した患者は、エクリズマブ投与患者で 6/7 例（86%）、プラセボ投与患者で 4/7 例（57%）であった。エクリズマブ投与患者では、MG-ADL 総スコアの平均値がベースラインから 4 ポイント改善し［−4.14（SD=3.12）］、プラセボ投与患者では平均変化量が −1.43（SD=3.10）であった。	5 週間のウォッシュアウト期間を設けたが、エクリズマブを投与された患者は、投与期 2 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。エクリズマブの持ち越し効果が示唆されたことから、主要評価項目について最も重要なデータとして投与期 1 の結果を示す。両投与期を含む全体の要約も示した。 エクリズマブの良好な忍容性が確認され、多く認められた治験薬投与中に発現した有害事象は悪心、背部痛、鼻咽頭炎、筋肉痛、頚部痛、頭痛及び咳嗽であった。バイタルサイン、理学的検査、ECG 又は臨床検査所見に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

略語：CMV = サイトメガロウイルス、CSR = 治験総括報告書、C-SSRS = コロンビア自殺重症度尺度、DIC = 播種性血管内凝固、ECG = 心電図、LOCF = last observation carried forward、MG = 重症筋無力症、MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile、MGC = Myasthenia Gravis Composite score、MG-QoL15 = Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale、PD = 薬力学、PK = 薬物動態、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity、SAE = 重篤な有害事象、SAP = 統計解析計画書

2.7.3.7 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, Nwe P, Bril V. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. Neurology. 2011;76:2017-2023.

Berrih-Aknin S, Le Panse R. Myasthenia gravis: A comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. J Autoimmun. 2014;52:90-100.

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.

Cavalcante P, Cufi P, Mantegazza R, Berrih-Aknin S, Bernasconi P, Le Panse R. Etiology of myasthenia gravis: Innate immunity signature in pathological thymus. Autoimmune Rev. 2013;12(9):863-874.

[redacted]. Measuring Quality of life in neurological disorders; Final Report of the Neuro-QoL Study. 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):2367-2375.

Evoli A, Minisci C, Di Schino C, et al. Thymoma in patients with MG: characteristics and long-term outcome. Neurology. 2002;59(12):1844-1850.

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. Biochim 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 RJ, Ernstoff RM, 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 Perrot M, 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.

Marx A, Willcox N, Leite MI, et al. Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis. Autoimmunity. 2010;43(5-6):413-427.

Masuda M, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. The MG-QoL15 Japanese version: validation and associations with clinical factors. Muscle Nerve. 2012;46(2):166-173.

Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. Lancet Neurol. 2009 May ; 8(5): 475–490.

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, Masuda M, Utsugisawa K, et al. Clinical features and treatment status of adult myasthenia gravis in Japan. Clin Exp Neuroimmunol. 2014;5:84-91.

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.

Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology. 2016;87(4), 419-425.

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.

Szende A, Svensson K, Ståhl E, Mészáros A, Berta GY. Psychometric and utility-based measures of health status of asthmatic patients with different disease control level. Pharmacoeconomics. 2004;22(8):537-547.

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.

Thieben MJ, Blacker DJ, Liu PY, Harper CM Jr, Wijdicks EF. Pulmonary function tests and blood gases in worsening myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2005;32(5):664-667.

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.

Wolfe GI and the MGTX Study Group. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. N Engl J Med 2016;375:511-522.

Zhou Y, Gong B, Lin F, et al. 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.

エクリズマブ
ソリリス点滴静注 300mg

第 2 部 CTD の概要
2.7 臨床概要
2.7.4 臨床的安全性

アレクシオンファーマ合同会社

目次

頁
略語一覧表 7
緒言 9
2.7.4 臨床的安全性 11
2.7.4.1 医薬品への曝露 11
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 11
2.7.4.1.1.1 安全性評価計画 11
2.7.4.1.1.2 解析方法 15
2.7.4.1.1.2.1 有害事象の解析（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験） 16
2.7.4.1.1.2.2 有害事象の解析（C08-001 試験） 16
2.7.4.1.1.3 投与期間及び曝露状況 16
2.7.4.1.1.3.1 投与期間及び曝露状況（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験） 16
2.7.4.1.1.3.2 用量調整（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験） 16
2.7.4.1.1.3.3 投与期間及び曝露状況（C08-001 試験） 17
2.7.4.1.1.4 有害事象 17
2.7.4.1.1.4.1 有害事象（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験） 17
2.7.4.1.1.4.2 有害事象（C08-001 試験） 18
2.7.4.1.1.4.3 有害事象の部分集団解析（ECU-MG-301 試験） 18
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 18
2.7.4.1.2.1 曝露状況（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験） 18
2.7.4.1.2.2 曝露状況（C08-001 試験） 22
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 22
2.7.4.1.3.1 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 及び ECU-MG-302 試験） 22
2.7.4.1.3.2 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性（C08-001 試験） 27
2.7.4.2 有害事象 28
2.7.4.2.1 治験薬投与中に発現した有害事象（TEAE）の解析 28
2.7.4.2.1.1 TEAE の概要（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験） 28
2.7.4.2.1.2 TEAE の概要（C08-001 試験） 31
2.7.4.2.1.3 比較的よくみられる有害事象（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験） 32
2.7.4.2.1.4 比較的よくみられる有害事象（C08-001 試験） 36
2.7.4.2.1.5 因果関係評価別の有害事象（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験） 36
2.7.4.2.1.6 因果関係評価別の有害事象（C08-001 試験） 40
2.7.4.2.1.7 重症度別の有害事象（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験） 40
2.7.4.2.1.8 重症度別の有害事象（C08-001 試験） 44
2.7.4.2.1.9 死亡 44
2.7.4.2.1.10 その他の重篤な有害事象（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験） 46
2.7.4.2.1.11 その他の重篤な有害事象（C08-001 試験） 52
2.7.4.2.1.12 その他の重要な有害事象 52
2.7.4.2.1.13 投与中止 59

2.7.4.2.1.14 器官別又は症候群別有害事象の解析 64
2.7.4.2.1.14.1 器官別又は症候群別有害事象の解析（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験） 64
2.7.4.2.1.14.2 C08-001 器官別又は症候群別有害事象の解析（C08-001 試験） 64
2.7.4.2.2 個別有害事象の詳細な説明 65
2.7.4.3 臨床検査値の評価 69
2.7.4.3.1 血液学的検査 69
2.7.4.3.1.1 ECU-MG-301 試験 69
2.7.4.3.1.1.1 治験期間を通しての臨床検査値 69
2.7.4.3.1.1.2 個々の患者の変化 69
2.7.4.3.1.1.3 個々の臨床的に関連性が高い異常 69
2.7.4.3.1.2 ECU-MG-302 試験 70
2.7.4.3.1.2.1 治験期間を通しての臨床検査値 70
2.7.4.3.1.2.2 個々の患者の変化 70
2.7.4.3.1.2.3 個々の臨床的に関連性が高い異常 70
2.7.4.3.1.3 C08-001 試験 72
2.7.4.3.1.3.1 治験期間を通しての臨床検査値 72
2.7.4.3.1.3.2 個々の患者の変化 72
2.7.4.3.1.3.3 個々の臨床的に関連性が高い異常 73
2.7.4.3.1.4 臨床試験間の比較 73
2.7.4.3.2 血液生化学検査 73
2.7.4.3.2.1 ECU-MG-301 試験 73
2.7.4.3.2.1.1 治験期間を通しての臨床検査値 73
2.7.4.3.2.1.2 個々の患者の変化 74
2.7.4.3.2.1.3 個々の臨床的に関連性が高い異常 74
2.7.4.3.2.2 ECU-MG-302 試験 74
2.7.4.3.2.2.1 治験期間を通しての血液生化学検査値 74
2.7.4.3.2.2.2 個々の患者の変化 74
2.7.4.3.2.2.3 個々の臨床的に関連性が高い異常 75
2.7.4.3.2.3 C08-001 試験 75
2.7.4.3.2.3.1 治験期間を通しての臨床検査値 75
2.7.4.3.2.3.2 個々の患者の変化 75
2.7.4.3.2.3.3 個々の臨床的に関連性が高い異常 75
2.7.4.3.2.4 臨床試験間の比較 75
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 76
2.7.4.4.1 バイタルサインの測定値及び他の身体的所見 76
2.7.4.4.1.1 ECU-MG-301 試験 76
2.7.4.4.1.2 ECU-MG-302 試験 76
2.7.4.4.1.3 C08-001 試験 76
2.7.4.4.1.4 臨床試験間の比較 77
2.7.4.4.2 心電図 77

2.7.4.4.2.1 ECU-MG-301 試験 77
2.7.4.4.2.2 ECU-MG-302 試験 77
2.7.4.4.2.3 C08-001 試験 77
2.7.4.4.2.4 臨床試験間の比較 77
2.7.4.4.3 コロンビア自殺重症度尺度（C-SSRS） 77
2.7.4.4.3.1 ECU-MG-301 試験 77
2.7.4.4.3.2 ECU-MG-302 試験 79
2.7.4.4.3.3 臨床試験間の比較 79
2.7.4.4.4 免疫原性 79
2.7.4.4.4.1 ECU-MG-301 試験 79
2.7.4.4.4.2 ECU-MG-302 試験 79
2.7.4.4.4.3 C08-001 試験 80
2.7.4.4.4.4 臨床試験間の比較 80
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 80
2.7.4.5.1 内因性要因 80
2.7.4.5.1.1 年齢 80
2.7.4.5.1.2 性別 82
2.7.4.5.1.3 人種 83
2.7.4.5.1.3.1 日本人患者と非日本人患者との比較 85
2.7.4.5.1.4 地域 102
2.7.4.5.2 外因性要因 104
2.7.4.5.3 薬物相互作用 104
2.7.4.5.4 妊婦及び授乳時の使用 104
2.7.4.5.5 過量投与 105
2.7.4.5.6 薬物乱用 105
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 105
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 106
2.7.4.6 市販後データ 107
2.7.4.6.1 製造販売後データ（全体） 107
2.7.4.6.2 製造販売後データ（日本） 108
2.7.4.6.2.1 日本人 PNH 患者における副作用発現率 108
2.7.4.6.2.2 日本人 aHUS 患者における副作用発現率 108
2.7.4.7 付録 109
2.7.4.7.1 注目すべき有害事象の定義 109

表一覧

頁

表 2.7.4.1.1.1-1　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）.....12
表 2.7.4.1.1.1-2　用法・用量及び安全性項目の評価スケジュール（ECU-MG-301 試験）.....13
表 2.7.4.1.1.1-3　用法・用量及び安全性項目の評価スケジュール（ECU-MG-302 試験）.....14
表 2.7.4.1.1.1-4　用法・用量及び安全性項目の評価スケジュール（C08-001 試験）.....15
表 2.7.4.1.2.1-1　投与期間（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）－安全性解析対象集団.....20
表 2.7.4.1.2.2-1　投与期間（C08-001 試験）－安全性解析対象集団.....22
表 2.7.4.1.3.1-1　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 及び ECU-MG-302 試験）－最大の解析対象集団.....24
表 2.7.4.1.3.2-1　人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性（C08-001）－安全性解析対象集団.....27
表 2.7.4.2.1.1-1　TEAE の概要（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）－安全性解析対象集団.....30
表 2.7.4.2.1.2-1　TEAE の概要（C08-001 試験）－安全性解析対象集団.....31
表 2.7.4.2.1.3-1　発現率 5%以上の TEAE（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）－安全性解析対象集団.....33
表 2.7.4.2.1.4-1　3 例以上に発現した TEAE（C08-001 試験）－安全性解析対象集団.....36
表 2.7.4.2.1.5-1　因果関係有無別の発現率 5%以上の TEAE（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）－安全性解析対象集団.....37
表 2.7.4.2.1.6-1　因果関係有無別の 3 例以上に発現した TEAE（C08-001 試験）－安全性解析対象集団.....40
表 2.7.4.2.1.7-1　重症度別の発現率 5%以上の TEAE（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）－安全性解析対象集団.....41
表 2.7.4.2.1.8-1　重症度別の 3 例以上に発現した TEAE（C08-001 試験）－安全性解析対象集団.....44
表 2.7.4.2.1.10-1　TESAE の要約（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）－安全性解析対象集団.....48
表 2.7.4.2.1.12-1　注目すべき TEAE（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）－安全性解析対象集団.....53
表 2.7.4.2.1.12-2　注目すべき TESAE（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）－安全性解析対象集団.....57
表 2.7.4.2.1.13-1　投与中止に至った患者の一覧（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）.....63
表 2.7.4.2.2-1　個別有害事象の叙述一覧（ECU-MG-301 試験）.....65
表 2.7.4.2.2-2　個別有害事象の叙述一覧（ECU-MG-302 試験）.....67
表 2.7.4.5.1.1-1　年齢及び投与群別 TEAE の概要（ECU-MG-301 試験）－安全性解析対象集団.....81
表 2.7.4.5.1.2-1　性別及び投与群別 TEAE の概要（ECU-MG-301 試験）－安全性解析対象集団.....83
表 2.7.4.5.1.3-1　人種及び投与群別 TEAE の概要（ECU-MG-301 試験）－安全性解析対象集

団.....84
表 2.7.4.5.1.3.1-1　投与群別の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性（日本人と非日本人の比較、ECU-MG-301 試験）－安全性解析対象集団.....86
表 2.7.4.5.1.3.1-2　投与群別の有害事象の概要（日本人と非日本人の比較、ECU-MG-301 試験）－安全性解析対象集団.....88
表 2.7.4.5.1.3.1-3　全体の 5%以上又は日本人患者 1 例以上に発現した TEAE（ECU-MG-301 試験）－安全性解析対象集団.....89
表 2.7.4.5.1.3.1-4　全体の 2 例以上かつ日本人患者 1 例以上に発現した治験薬と関連がある TEAE（ECU-MG-301 試験）－安全性解析対象集団.....91
表 2.7.4.5.1.3.1-5　投与群別の有害事象の概要（日本人と非日本人の比較、ECU-MG-302 試験）－安全性解析対象集団.....93
表 2.7.4.5.1.3.1-6　全体の 5%以上又は日本人患者 1 例以上に発現した TEAE（ECU-MG-302 試験）－安全性解析対象集団.....95
表 2.7.4.5.1.3.1-7　全体の 2 例以上かつ日本人患者 1 例以上に発現した治験薬と関連がある TEAE（試験及び投与群別）－安全性解析対象集団.....101
表 2.7.4.5.1.4-1　居住地域及び投与群別の TEAE の概要（ECU-MG-301 試験）－安全性解析対象集団.....102

略語一覧表

略語・用語	内容（英語）	内容（日本語）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADR	adverse drug reaction(s)	副作用
AESI	adverse event(s) 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
BiPAP	bilevel positive airway pressure	二相性気道陽圧
BMI	body mass index	ボディ・マス・インデックス
C5	complement protein 5	補体成分 C5
CHF	congestive heart failure	うっ血性心不全
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
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
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
DIC	disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固
ECG	electrocardiogram	心電図
EU	European Union	欧州連合
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
HELLP	hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count syndrome	HELLP（溶血、肝酵素上昇、血小板数低値）症候群
HLT	high-level term	高位語
ICU	intensive care unit	集中治療室
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制用語集
MG	myasthenia gravis	重症筋無力症
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile	-
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	米国重症筋無力症研究財団
NA	not applicable	該当なし
N. meningitidis	*Neisseria meningitidis*	髄膜炎菌
ND	not determined	該当なし
NEC	not elsewhere classified	他に分類されない
PD	pharmacodynamics(s)	薬力学
PE	plasma exchange	血漿交換
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態

略語・用語	内容（英語）	内容（日本語）
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred Term	基本語
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity	-
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	System Organ Class (MedDRA)	器官別大分類
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
TMA	thrombotic microangiopathy	血栓性微小血管症
US	United States of America	米国

緒言

難治性の全身型重症筋無力症（gMG）患者を対象にエクリズマブの安全性を評価するために、3 つの臨床試験を実施した。本開発プログラムでは、安全性解析にエクリズマブ投与を受けた成人患者 136 例の成績を用いた。

本開発プログラムに含めた 3 試験の安全性に関する目的を以下に示す：

第 III 相ピボタル試験：ECU-MG-301 試験

- 難治性 gMG 患者におけるエクリズマブの安全性を確立する

第 III 相サポート試験：ECU-MG-302 試験（進行中）

- 難治性 gMG 患者におけるエクリズマブ長期投与の安全性を示す

第 II 相サポート試験：C08-001 試験

- 難治性 gMG 患者の治療薬としてエクリズマブの安全性を探索的に評価する（仮説生成型試験）

エクリズマブは、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）の適応承認を取得している。これらの適応疾患の臨床試験及び市販後に得られた安全性データも、追加情報としてエクリズマブの安全性プロファイル評価に用いた。

ECU-MG-301 試験では、治験薬投与中に発現した有害事象（TEAE）の発現率が、26 週間にわたってプラセボ又はエクリズマブを投与された患者間で同程度であった。器官別大分類（SOC）「感染症および寄生虫症」の TEAE 発現率は、プラセボ群（9.5%）と比較して、エクリズマブ群（4.8%）で低かった。TEAE として報告された重症筋無力症（MG）の発現率は、プラセボ群（17.5%）と比較して、エクリズマブ群（9.7%）で低かった。治験薬投与中に発現した重篤な有害事象（TESAE）の発現率及び入院回数は、エクリズマブ群と比較して、プラセボ群で高かった。SOC「感染症および寄生虫症」の TESAE 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。TESAE として報告された MG の発現率は、プラセボ群（12.7%）と比較して、エクリズマブ群（8.1%）で低かった。

ECU-MG-302 試験の結果は、ECU-MG-301 試験で得られた結果と一致していた。ECU-MG-302 試験のデータカットオフ時点（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で、新たな安全性上の重要な事象は特定されなかった。C08-001 試験の結果も、ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験で得られた結果と一致していた。

上記 3 試験では、エクリズマブ投与中の合計 14 例に重篤な感染症が発現し、そのうち 2 例が重篤な感染症により試験を中止した。

本開発プログラムでは、髄膜炎菌感染は報告されていない。

上記 3 試験では、治験薬を投与された患者のうち 24 例が試験を中止した。そのうち 6 例の中止理由は TEAE であり、3 例は MG の悪化又は筋無力症クリーゼであった。

本開発プログラムでは、3 例が死亡した。各死亡例を以下に示す：

- 1 例（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。
- ECU-MG-302 試験中に、エクリズマブ／エクリズマブ群の 1 例がサイトメガロウイルス（CMV）肝炎及び CMV 誘発播種性血管内凝固（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。
- ECU-MG-302 試験中に、プラセボ／エクリズマブ群の 1 例がうっ血性心不全（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。

総括として、本開発プログラムにおいてエクリズマブは優れた忍容性を示し、安全性プロファイルは PNH 及び aHUS の臨床試験並びに市販後に確立されたものと一致していた。したがって、本開発プログラムで得られた安全性データの評価結果から、難治性 gMG 患者におけるエクリズマブの安全性プロファイルは確立され、既承認の適応疾患と同様であると考えられた。

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価計画

難治性 gMG 患者を対象としたエクリズマブの安全性は、本申請に含めた 3 つの臨床試験の各データカットオフ時点までのデータを基に評価した。本開発プログラムの基本となるのは、以下の 3 試験である。

- 第 III 相ピボタル試験（ECU-MG-301 試験）：125 例の難治性 gMG 患者を対象とした第 III 相無作為化、二重盲検、多施設共同プラセボ対照試験
- 第 III 相サポート試験（ECU-MG-302 試験）：盲検下の導入期（4 週間）を経て、非盲検維持期に移行する第 III 相非盲検、多施設共同試験（ECU-MG-301 試験の継続試験であり、117 例が本試験に移行した）
- 第 II 相サポート試験（C08-001 試験）：免疫抑制薬による前治療にもかかわらず、中等度又は重度の筋力低下を有する難治性 gMG 患者 14 例を対象とした、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

上記 3 試験の概要を表 2.7.4.1.1.1-1 に示す。

表 2.7.4.1.1.1-1　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
試験状況	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 （エクリズマブ群：62 例、プラセボ群：63 例）	エクリズマブ群：117 例 [b]	14 例 （エクリズマブ群：13 例、プラセボ群：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. 本中間報告書作成のための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：PD = 薬力学、PK = 薬物動態
出典：Study C08-001, Study ECU-MG-301 及び Study ECU-MG-302 CSR

上記 3 試験の詳細は、M 2.7.3 及び ECU-MG-301 試験、ECU-MG-302 試験並びに C08-001 試験の治験総括報告書に示す。

3 試験全体で、合計 136 例の成人難治性 gMG 患者がエクリズマブ投与を受けた。ECU-MG-301 試験では、62 例がエクリズマブ群、63 例がプラセボ群に割り付けられ、125 例中 117 例が継続試験である ECU-MG-302 試験に移行した。中間解析データカットオフ時点（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で、ECU-MG-302 試験に移行した 117 例全例がエクリズマブ投与を受け、中間解析の対象となった。117 例のうち、61 例は ECU-MG-301 試験のプラセボ群から、56 例はエクリズマブ群から移行した。C08-001 試験では、合計 13 例がエクリズマブ投与を受けた（投与期 1 では 7 例がエクリズマブ投与を受け、そのうち 6 例が投与期 2 のプラセボ投与にクロスオーバーした。同様に、投与期 1 では 7 例がプラセボ投与を受け、そのうち 6 例が投与期 2 のエクリズマブ投与にクロスオーバーした）。

エクリズマブは PNH 及び aHUS の適応承認を取得している。これらの適応疾患の臨床試験及び製造販売後調査で得られた安全性データも、追加情報としてエクリズマブの安全性評価に用いた。

ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験で用いたエクリズマブの用法・用量は、aHUS 治療に承認されたものと同一である。ECU-MG-301 試験の用法・用量及び安全性項目の評価スケジュールを表 2.7.4.1.1.1-2 に示す。

表 2.7.4.1.1.1-2　用法・用量及び安全性項目の評価スケジュール（ECU-MG-301 試験）

評価項目	用法・用量及び評価スケジュール
用法・用量	導入期：エクリズマブ 900 mg 又は同用量のプラセボを 4 週間、週 1 回（7 ± 2 日ごと）静脈内投与し、投与 5 回目（Week 4）にエクリズマブ 1200 mg 又は同用量のプラセボを 1 回静脈内投与する。 維持期：投与 6 回目（Week 6）以降は、エクリズマブ 1200 mg 又は同用量のプラセボを 2 週間に 1 回（14 ± 2 日ごと）静脈内投与する。 追加投与：臨床的悪化によって PE を施行した場合は、エクリズマブ 600 mg 又は同用量のプラセボを PE 終了後 60 分以内に静脈内投与する。予定された治験薬投与の当日に PE を施行した場合には、PE 終了後 60 分以内に治験薬を投与する。 治験薬投与期間：26 週間
有害事象	26 週間の試験期間中、治験薬投与後追跡来院時
血液学的検査及び血液生化学検査	Day 1、Week 4、8、12、16、20、26、臨床的悪化による来院時
12 誘導心電図検査	Week 26
バイタルサイン	Day 1、Week 1～4（週 1 回、来院ごと）、Week 6～26（2 週間に 1 回、来院ごと）、治験薬投与終了後追跡来院時
C-SSRS	Day 1、Week 12、26
ADA	Day 1、Week 4、12、26

略語：ADA = 抗薬物抗体、C-SSRS = コロンビア自殺重症度尺度、PE = 血漿交換
出典：Study ECU-MG-301 CSR

ECU-MG-302 試験では、患者は盲検下の導入期を経た上で、非盲検維持期に組み入れられた。維持期移行後の Visit 5 から試験終了まで（最長 4 年間）は、全ての患者がエクリズマブ 1200 mg を 2 週間に 1 回投与された（表 2.7.4.1.1.1-3）。

表 2.7.4.1.1.1-3　用法・用量及び安全性項目の評価スケジュール（ECU-MG-302 試験）

評価項目	用法・用量及び評価スケジュール
用法・用量	導入期（盲検下）：以下のいずれか（1）エクリズマブ 4 バイアル（1200 mg）を Day 1 及び Week 2、また同用量のプラセボを Week 1 及び Week 3（エクリズマブ／エクリズマブ群）、（2）エクリズマブ 3 バイアル（900 mg）＋プラセボ 1 バイアル（300 mg）を Day 1、Week 1、2、3（プラセボ／エクリズマブ群）を静脈内投与する。 維持期（非盲検下）：投与 5 回目（Week 4）以降、エクリズマブ 1200 mg を 2 週間に 1 回（14 ± 2 日ごと）静脈内投与する。 追加投与：臨床的悪化によって PE を施行した場合は、エクリズマブ 600 mg 又は同用量のプラセボを PE 終了後 60 分以内に静脈内投与する。予定された治験薬投与の当日に PE を施行した場合には、PE 終了後 60 分以内に治験薬を投与する。 治験薬投与期間：最長 4 年間
有害事象	試験期間中、治験薬投与終了後追跡来院時
血液学的検査及び血液生化学検査	Day 1、Week 4、8、12、26、40、52、78、130、182、208
12 誘導心電図検査	Day 1、Week 26、52、208
バイタルサイン	Day 1、Week 1～4（週 1 回、来院ごと）、Week 6～208（2 週間に 1 回、来院ごと）、治験薬投与終了後追跡来院時
C-SSRS	Day 1、Week 12、26、40、52、78、130、182、208
ADA	Day 1、Week 4、12、26、40、52、78、130、182、208

略語：ADA = 抗薬物抗体、C-SSRS = コロンビア自殺重症度尺度、PE = 血漿交換
出典：Study ECU-MG-302 CSR

C08-001 試験の用法・用量（PNH 治療に承認されたものと同一）及び安全性項目の評価スケジュールを表 2.7.4.1.1.1-4 に示す。

表 2.7.4.1.1.1-4　用法・用量及び安全性項目の評価スケジュール（C08-001 試験）

評価項目	用法・用量及び評価スケジュール
用法・用量	投与期 1 及び投与期 2 の各治療期： 導入期：エクリズマブ 600 mg 又は同用量のプラセボを 4 週間、週 1 回（7 ± 2 日ごと）静脈内投与し、投与 5 回目（前回投与から 7 ± 2 日後）にエクリズマブ 900 mg 又は同用量のプラセボを静脈内投与する。 維持期：エクリズマブ 900 mg 又は同用量のプラセボを 2 週間に 1 回（14 ± 2 日ごと）、合計 6 回静脈内投与する。 ウォッシュアウト期：投与期 1 終了から投与期 2 開始までの 5 週間
有害事象	投与期 1 及び投与期 2 の治療期間中、ウォッシュアウト期間中、電話による追跡調査時（投与期 2 の Week 16 + 35 日間）
血液学的検査及び血液生化学検査	スクリーニング時 投与期 1：Day 1、Week 2、4、8、12、16 投与期 2：Day 1、Week 2、4、8、12、16
12 誘導心電図検査	スクリーニング時 投与期 1：Day 16 投与期 2：Day 16
バイタルサイン	スクリーニング時 投与期 1：Day 1、Week 1～4（週 1 回）、Week 6～16（2 週間に 1 回） ウォッシュアウト期：投与期 1 の Week 16 来院後 2～3 週間 投与期 2：Day 1、Week 1～4（週 1 回）、Week 6～16（2 週間に 1 回）
ADA	投与期 1：Day 1、Week 4、16 投与期 2：Day 1、Week 4、16

略語：ADA = 抗薬物抗体
出典：Study C08-001 CSR

2.7.4.1.1.2　　解析方法

安全性データは、本開発プログラムに含めた 3 試験の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］を用いて集計・提示する。

本項では、各試験の結果を個別に提示している。第 III 相試験（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）の結果は並べて表示し、第 II 相試験（C08-001 試験）の結果は個別に示した。

ECU-MG-302 試験は ECU-MG-301 試験の継続試験であり、ECU-MG-302 試験の解析対象集団は ECU-MG-301 試験の解析対象集団の部分集団であるため、M 2.7.4 では第 III 相試験を併合した解析結果は示していない。第 II 相試験はクロスオーバーデザインであり、第 III 相試験と異なる用法・用量を用いたため、第 III 相試験との併合解析は実施しなかった。ただし、第 III 相試験の併合データに基づき、ECU-MG-301 試験と ECU-MG-302 試験のいずれか又は両方でエクリズマブを投与された 123 例の曝露データを示した（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.1.1.2.6）。また、

ECU-MG-301 試験と ECU-MG-302 試験の併合データに基づき、以下の項目を 3 ヵ月ごとに示した：SOC 及び基本語（PT）別に集計した TEAE（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.1.2.11.6）、SOC 及び PT 別に集計した TESAE（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.1.2.12.6）、PT 別に集計した SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.1.2.13.6）、PT 別に集計した SOC「感染症および寄生虫症」の TESAE（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.1.2.14.6）、SOC 及び PT 別に集計した治験薬投与中に発現した注目すべき有害事象（AESI）（Study ECU MG-302 CSR Table 14.3.1.2.15.6）。さらに、本開発プログラムに含めた 3 試験の併合データに基づき、TEAE（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.1.2.16.6）及び TESAE（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.1.2.17.6）を SOC 及び PT 別に集計し、曝露の 100 患者年ごとの発現率をプラセボ投与とエクリズマブ投与との間で比較した。

エクリズマブは、2007 年に PNH、2011 年に aHUS の適応承認を複数の国及び地域で取得して以来、それらの疾患を有する多くの患者に投与されてきた（総投与量：28518 患者年）。PNH 及び aHUS の製造販売後データは、定期的安全性最新報告（PSUR）第 14 報（データカットオフ日：2016 年 10 月 1 日）に基づき記載した。

2.7.4.1.1.2.1 有害事象の解析（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）

本項では、ECU-MG-301 試験（プラセボ群及びエクリズマブ群）及び ECU-MG-302 試験（プラセボ／エクリズマブ群及びエクリズマブ／エクリズマブ群）で報告された全ての有害事象の解析結果を、投与群別に並べて表示することを目的とする。ECU-MG-302 試験では全例がエクリズマブ投与を受けたため、ECU-MG-301 試験の割付け投与群にかかわらず、ECU-MG-302 試験のデータは全てエクリズマブ投与例のものである。このため、ECU-MG-302 試験には全体の結果も示した。

2.7.4.1.1.2.2 有害事象の解析（C08-001 試験）

C08-001 試験における有害事象の概要を投与群及び治療期別に示す。追加解析として、有害事象発現時点の安全性データを投与群別に要約した。

2.7.4.1.1.3 投与期間及び曝露状況

2.7.4.1.1.3.1 投与期間及び曝露状況（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）

各試験の安全性解析対象集団における試験期間及び治験薬の曝露状況を、記述統計を用いて投与群別に要約した。

ECU-MG-301 試験では、試験期間及び治験薬（プラセボ又はエクリズマブ）の投与期間を治験薬初回投与から最終投与までの日数で示す。総投与量は、ECU-MG-301 試験におけるエクリズマブの総投与量（mg）とした。

ECU-MG-302 試験では、試験期間及び治験薬（プラセボ又はエクリズマブ）の投与期間を、ECU-MG-302 試験における治験薬初回投与からデータカットオフ時点（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の最終投与までの日数とした。総投与量は、データカットオフ時点（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）まで ECU-MG-302 試験において投与されたエクリズマブ総投与量（mg）とした。

2.7.4.1.1.3.2 用量調整（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）

ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験では、臨床的悪化（各試験の治験実施計画書で定義）によ

り血漿交換（PE）又はプラズマフェレーシスを施行した場合に、各療法終了後 60 分以内に治験薬（600 mg）を追加投与したが、その後は治験実施計画書に規定した患者ごとの投与スケジュールどおりに治験薬投与を継続することとした。また、予定された治験薬投与の当日に PE 又はプラズマフェレーシスを施行した場合には、各療法終了後 60 分以内に治験薬を投与することとした。両試験ともに、追加投与は投与期間及び治験薬曝露状況の集計に含めた。

2.7.4.1.1.3.3 投与期間及び曝露状況（C08-001 試験）

本クロスオーバー試験の投与期 1 及び投与期 2 の曝露状況は、治験薬（プラセボ又はエクリズマブ）、試験期間（週）、投与回数及び治験薬総投与量（mg）を変数とした記述統計を用いて要約した。追加投与は不可とし、MG クリーゼ又は PE／プラズマフェレーシスを要する臨床的悪化が認められた患者は試験中止とした。

2.7.4.1.1.4 有害事象

本開発プログラムでは、有害事象とは、治験薬との因果関係の有無にかかわらず、治験薬の使用に時間的に関連づけられるあらゆる好ましくない、意図しない徴候、症状又は疾患と定義した。慢性又は間欠性の既存の病態の悪化（発現の頻度や程度の上昇を含む）及び臨床的に関連性が高いと考えられた臨床検査所見の異常は、全て有害事象とみなした。投薬過誤や、治験実施計画書に規定されていない想定外の使用（治験薬の誤用及び乱用を含む）も、有害事象の定義に含めた。

以下の基準のいずれか 1 つに該当した場合に、重篤な有害事象（SAE）と定義した。

1) 死に至るもの
2) 生命を脅かすもの
3) 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの（より集中的な内科的／外科的処置を受けるための院内移動を含む）
4) 持続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
5) 先天異常をきたすもの
6) その他の重要な医学的事象

TEAE とは、治験薬投与開始以降に発現又は悪化した有害事象をいう。各試験の詳細は、以下に示す。TESAE とは、治験薬投与開始以降に発現又は悪化した SAE をいう。ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験、並びに C08-001 試験における詳細は、それぞれ M 2.7.4.1.1.4.1 及び M 2.7.4.1.1.4.2 に示す。

注目すべき有害事象（AESI）は、他の適応疾患におけるエクリズマブの臨床試験及び製造販売後データ、並びに初期の難治性 gMG 患者を対象とした開発プログラムで得られたデータに基づいて決定した。AESI の基準は事前には定義しなかったが、本開発プログラム全体を通して再評価を行った。難治性 gMG 患者から収集したデータ及び他の適応疾患で入手した製造販売後データに基づき、本申請では AESI に、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、点滴に伴う反応、重篤な皮膚反応、心障害、血管浮腫を含めた。

2.7.4.1.1.4.1 有害事象（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）

全ての有害事象は、医薬品規制用語集（MedDRA）（Version 18.1）を用いて、SOC 及び基本語（PT）でコード化した。有害事象及び SAE の概要表には、最終の安全性追跡来院までに報告さ

れた TEAE 及び TESAE を含めた。TEAE 以外（治験薬投与開始前に発現）の有害事象は、患者一覧表中には含めたが、概要表の集計には含めなかった。

ECU-MG-301 試験では、治験薬（プラセボ又はエクリズマブ）の初回投与から、ECU-MG-302 試験導入期の初回投与まで（ECU-MG-302 試験に移行した場合）又は最終投与 8 週間後の安全性追跡来院まで(ECU-MG-302 試験に移行しなかった場合)に発現又は悪化した有害事象／SAE を、それぞれ TEAE／TESAE とした。

ECU-MG-302 試験では、導入期の治験薬初回投与から中間解析データカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに発現又は悪化した有害事象／SAE を、それぞれ TEAE／TESAE とした。

次の有害事象を試験別に要約した：TEAE、TESAE 及び AESI。

各表には、TEAE 又は TESAE を SOC 及び PT のアルファベット順別に並べて、投与群ごとに集計した。追加で作成した表には、PT 別のみで集計した TEAE 又は TESAE を投与群別に示した。

2.7.4.1.1.4.2 有害事象（C08-001 試験）

全ての有害事象は、MedDRA（Version 11.0）を用いて、SOC 及び PT でコード化した。投与期 1 の TEAE は、治験薬初回投与から投与期 2 の初回投与前日までに発現した有害事象とした。投与期 2 の TEAE は、投与期 2 の治験薬初回投与から試験終了までに発現した有害事象とした。

有害事象及び SAE の概要表には、最終の安全性追跡来院までに報告された TEAE 及び TESAE を含めた。TEAE 以外（治験薬投与開始前に発現）の有害事象は、患者一覧表中には含めたが、概要表の集計には含めなかった。

全体的な有害事象プロファイルは、「TEAE なし」、「TEAE あり」、「SAE あり」、「重症度別の TEAE」、「因果関係評価別の TEAE」、「死亡」、「試験中止に至った TEAE」別の例数及びその割合で示した。患者の割合は、当該投与群の例数を分母として算出した。有害事象及び SAE は、発現率、重症度又は因果関係の有無別に集計した 3 つの表に個別に要約した。

各表には、TEAE 又は TESAE を PT のアルファベット順別に並べて、投与群ごとに集計した。

全ての TEAE は記述的に解析した。各投与群又は全体における全ての TEAE（例数及び件数の両方）を重症度及び治験担当医師の因果関係評価別に集計した。また、感染症に関連する TEAE を別途集計した。

2.7.4.1.1.4.3 有害事象の部分集団解析（ECU-MG-301 試験）

ECU-MG-301 試験における TEAE 又は TESAE を、投与群及び人口統計学的特性（年齢、性別、人種、居住地域）別に要約した。居住地域には、北米、南米、欧州、アジア太平洋地域、日本が含まれた。ECU-MG-301 試験における治験薬初回投与時の年齢区分は、「18 歳以上 65 歳以下」及び「66 歳以上」と定義した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 曝露状況（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）

ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験における投与群別の試験期間、投与期間及び曝露状況を表 2.7.4.1.2.1-1 に要約した。

ECU-MG-301 試験の試験期間は、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 試験の試験期間及び投与期間も両投与群で同程度であり、投与期間の中央値（範囲）はプラセボ／エクリズマブ群が 281.0 日（85

～672 日）、エクリズマブ／エクリズマブ群が 284.5 日（1～645 日）であった。データカットオフ時点（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で、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 試験において治験薬を 26 週以上投与された（Study ECU-MG-302 Table 14.1.4.3.3）。エクリズマブ総投与量の中央値（範囲）は、ECU-MG-302 試験では 26100 mg（1200～60600 mg）であり、両投与群で同程度であった。また、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 患者年、エクリズマブ／エクリズマブ群：49.9 患者年）は、ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群（29.6 患者年）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おける、両試験通算の曝露の総患者年は 79.6 患者年であった。

表 2.7.4.1.2.1-1　投与期間（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）ー安全性解析対象集団

	ECU-MG-301 試験		ECU-MG-302 試験		
	プラセボ群 N = 63	エクリズマブ群 N = 62	プラセボ／エクリズマブ群 N = 61	エクリズマブ／エクリズマブ群 N = 56	全体 N = 117
試験期間					
平均値（SD）［日］	214.4 (37.82)	204.8 (33.04)	349.7 (160.64)	339.3 (155.10)	344.7 (157.42)
中央値［日］	211.0	210.0	294.0	292.5	294.0
最小値, 最大値［日］	47, 378	65, 301	111, 694	78, 667	78, 694
試験期間中の総曝露	13506	12700	21333	18999	40332
治験薬投与期間（エクリズマブ又はプラセボ）					
平均値（SD）［日］	180.5 (26.37)	174.5 (33.44)	336.8 (159.65)	325.8 (159.55)	331.5 (159.01)
中央値［日］	183.0	183.0	281.0	284.5	281.0
最小値, 最大値［日］	22, 206	22, 197	85, 672	1, 645	1, 672
投与期間中の総曝露	11370	10822	20546	18242	38788
曝露の患者年	31.1	29.6	56.3	49.9	106.2
追加投与の回数					
平均値（SD）	0.3 (1.54)	0.1 (0.59)	0.2 (1.01)	0.0 (0.19)	0.1 (0.74)
中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
最小値, 最大値	0, 12	0, 4	0, 7	0, 1	0, 7
合計	18	8	14	2	16
総投与量［mg］					
平均（SD）	0.000 (0.0000)	17205.081 (2923.9952)	30731.721 (13567.9044)	28677.679 (13598.4722)	29748.590 (13563.0645)
中央値	0.000	18000.000	26100.000	25800.000	26100.000
範囲	0.00, 0.00	3550.00, 19200.00	9600.00, 60600.00	1200.00, 56400.00	1200.00, 60600.00

表 2.7.4.1.2.1-1　投与期間（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）ー安全性解析対象集団（続き）

	ECU-MG-301 試験		ECU-MG-302 試験		
	プラセボ群 N = 63	エクリズマブ群 N = 62	プラセボ／エクリズマブ群 N = 58	エクリズマブ／エクリズマブ群 N = 55	全体 N = 113
治験薬投与を中断した患者の総数					
n (%)	11 (17.5)	5 (8.1)	5 (8.2)	10 (17.9)	15 (12.8)

略語：SD = 標準偏差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 34 (Table 14.3.1.1.1.3); Study ECU-MG-302 CSR Table 19 (Table 14.3.1.1.1.3)

2.7.4.1.2.2 曝露状況（C08-001 試験）

C08-001 試験における治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1.2.2-1 に要約した。エクリズマブ投与患者は合計 13 例であり、そのうち 7 例はプラセボ投与にクロスオーバーする前の投与期 1 に、6 例はプラセボ投与からクロスオーバーした後の投与期 2 にエクリズマブ投与を受けた。いずれの患者も投与回数は 11 回であり、投与期間の中央値（範囲）は 16.1 週（16.0～16.6 週）であった。試験期間全体のエクリズマブ総投与量は 8700 mg であった。

表 2.7.4.1.2.2-1 投与期間（C08-001 試験）－安全性解析対象集団

	エクリズマブ 全体	プラセボ 全体
投与期間［週］		
N	13	13
平均値（SD）	16.2 (0.1)	15.1 (4.3)
中央値（最小値, 最大値）	16.1 (16.0, 16.6)	16.1 (1.1, 17.4)
投与回数		
N	13	13
平均値（SD）	11.0 (0)	10.2 (2.5)
中央値（最小値, 最大値）	11.0 (11.0, 11.0)	11.0 (2.0, 11.0)
総投与量［mg］		
N	13	13
平均値（SD）	8700 (0)	0 (0)
中央値（最小値, 最大値）	8700 (8700, 8700)	0 (0, 0)

略語：SD = 標準偏差
出典：Study C08-001 CSR Table 12 (Table 14.1.7)

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 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 及び ECU-MG-302 試験）

最大の解析対象集団における投与群別の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性を表 2.7.4.1.3.1-1 に要約した。

ECU-MG-301 試験では、性別、治験薬初回投与時の年齢、民族、体重、身長、ボディ・マス・インデックス（BMI）の人口統計学的特性に、投与群間で差は認められなかった。患者の大半は白人であった［エクリズマブ群：53 例（85.5%）、プラセボ群：42 例（66.7%）］。遺伝学的に日本人の患者は 12 例［エクリズマブ群：3 例（4.8%）、プラセボ群：9 例（14.3%）］が組み入れられた。人種及び居住地域の構成に、投与群間で顕著な差が認められ、アジア人がプラセボ群では 16 例（25.4%）であったのに対して、エクリズマブ群では 3 例（4.8%）であった。無作為割付けに際し、米国重症筋無力症研究財団（MGFA）分類の評価に基づき、以下の 4 つのクラス［(a) IIa/IIIa、（b）IVa、（c）IIb/IIIb、（d）IVb］に分類した。ある人種の割付け比は、他の人種の MGFA 分類に基づく割付け時期により変動した。また、各施設で登録される患者はごく少数であることが予想されたため、エクリズマブ群とプラセボ群への割付け比を 1 : 1 に保つ目的で、個々の施設内で

はなく、全施設内で無作為割付けを実施した。このことも、人種及び地域の構成に投与群間で偏りが生じた一因であった。クラス IVa 及び IVb の患者がそれぞれ全体で 6 例（4.8%）に認められたが、大半はクラス IIa、IIb、IIIa 又は IIIb であった。

ECU-MG-301 試験の患者は、過去に 2 種類以上の免疫抑制薬による治療が無効であったか、免疫グロブリン療法を受けた患者（若しくは、その両方）であった。患者の過半数は過去に 3 剤以上の免疫抑制薬併用を受けたか又はその治療が無効であり、大多数（79.2%）は過去に免疫グロブリン療法を受けたか又はその治療が無効であった（Study ECU-MG-301 Table 14.1.4.2.3）。また、患者の過半数（54.4%）には、胸腺摘除の施行歴があった［エクリズマブ群が 37 例（59.7%）、プラセボ群が 31 例（49.2%）］（Study ECU-MG-301 Table 14.1.3.1.3）。

表 2.7.4.1.3.1-1　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 及び ECU-MG-302 試験）－最大の解析対象集団

		ECU-MG-301 試験			ECU-MG-302 試験		
		プラセボ群 N = 63	エクリズマブ群 N = 62	全体 N = 125	プラセボ／エクリズマブ群 N = 61	エクリズマブ／エクリズマブ群 N = 56	全体 N = 117
初回投与時の年齢［歳］[a]	平均値（SD）	46.9 (17.98)	47.5 (15.66)	47.2 (16.80)	47.5 (17.85)	47.2 (15.52)	47.4 (16.70)
	中央値	48.0	44.5	46.0	48.0	44.5	45.0
	最小値, 最大値	19, 79	19, 74	19, 79	19, 80	20, 75	19, 80
性別							
男性	n (%)	22 (34.9)	21 (33.9)	43 (34.4)	20 (32.8)	18 (32.1)	38 (32.5)
女性	n (%)	41 (65.1)	41 (66.1)	82 (65.6)	41 (67.2)	38 (67.9)	79 (67.5)
民族							
ヒスパニック又はラテン系	n (%)	10 (15.9)	8 (12.9)	18 (14.4)	10 (16.4)	8 (14.3)	18 (15.4)
ヒスパニック又はラテン系以外	n (%)	50 (79.4)	51 (82.3)	101 (80.8)	48 (78.7)	45 (80.4)	93 (79.5)
報告なし	n (%)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.7)
不明	n (%)	3 (4.8)	1 (1.6)	4 (3.2)	3 (4.9)	1 (1.8)	4 (3.4)
人種							
アジア人	n (%)	16 (25.4)	3 (4.8)	19 (15.2)	16 (26.2)	3 (5.4)	19 (16.2)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	n (%)	3 (4.8)	0 (0.0)	3 (2.4)	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (1.7)
白人	n (%)	42 (66.7)	53 (85.5)	95 (76.0)	41 (67.2)	47 (83.9)	88 (75.2)
混血	n (%)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
不明	n (%)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
その他	n (%)	2 (3.2)	4 (6.5)	6 (4.8)	2 (3.3)	4 (7.1)	6 (5.1)

表 2.7.4.1.3.1-1　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 及び ECU-MG-302 試験）－最大の解析対象集団（続き）

		ECU-MG-301 試験			ECU-MG-302 試験		
		プラセボ群 N = 63	エクリズマブ群 N = 62	全体 N = 125	プラセボ／エクリズマブ群 N = 61	エクリズマブ／エクリズマブ群 N = 56	全体 N = 117
日本人／非日本人							
日本人	n (%)	9 (14.3)*	3 (4.8)	12 (9.6)	9 (14.8)	3 (5.4)	12 (10.3)
非日本人	n (%)	54 (85.7)	59 (95.2)	113 (90.4)	52 (85.2)	53 (94.6)	105 (89.7)
体重［kg］	N	63	62	125	ND	ND	ND
	平均値（SD）	86.24 (28.072)	87.67 (28.190)	86.95 (28.026)	ND	ND	ND
	中央値	83.10	80.00	80.70	ND	ND	ND
	最小値, 最大値	37.0, 155.5	42.9, 173.6	37.0, 173.6	ND	ND	ND
身長［cm］	N	63	62	125	ND	ND	ND
	平均値（SD）	167.07 (9.383)	166.63 (9.684)	166.85 (9.497)	ND	ND	ND
	中央値	167.50	165.10	166.70	ND	ND	ND
	最小値, 最大値	139.7, 184.2	150.1, 186.2	139.7, 186.2	ND	ND	ND
BMI［kg/m^2］[b]	N	63	62	125	ND	ND	ND
	平均値（SD）	30.53 (8.373)	31.37 (8.997)	30.94 (8.663)	ND	ND	ND
	中央値	30.67	30.15	30.67	ND	ND	ND
	最小値, 最大値	17.5, 51.1	14.8, 52.6	14.8, 52.6	ND	ND	ND

表 2.7.4.1.3.1-1　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 及び ECU-MG-302 試験）－最大の解析対象集団（続き）

		ECU-MG-301 試験			ECU-MG-302 試験		
		プラセボ群 N = 63	エクリズマブ群 N = 62	全体 N = 125	プラセボ／エクリズマブ群 N = 61	エクリズマブ／エクリズマブ群 N = 56	全体 N = 117
スクリーニング時の MGFA 分類							
クラス IIa	n (%)	15 (23.8)	10 (16.1)	25 (20.0)	ND	ND	ND
クラス IIb	n (%)	14 (22.2)	8 (12.9)	22 (17.6)	ND	ND	ND
クラス IIIa	n (%)	16 (25.4)	20 (32.3)	36 (28.8)	ND	ND	ND
クラス IIIb	n (%)	13 (20.6)	17 (27.4)	30 (24.0)	ND	ND	ND
クラス IVa	n (%)	2 (3.2)	4 (6.5)	6 (4.8)	ND	ND	ND
クラス IVb	n (%)	3 (4.8)	3 (4.8)	6 (4.8)	ND	ND	ND
無作為化時の MGFA 分類							
クラス Class IIa 又は IIIa	n (%)	32 (50.8)	30 (48.4)	62 (49.6)	ND	ND	ND
クラス Class IVa	n (%)	2 (3.2)	4 (6.5)	6 (4.8)	ND	ND	ND
クラス Class IIb 又は IIIb	n (%)	26 (41.3)	25 (40.3)	51 (40.8)	ND	ND	ND
クラス Class IVb	n (%)	3 (4.8)	3 (4.8)	6 (4.8)	ND	ND	ND

*　ブラジルに在住の日本人 1 名を含む
a.　年齢 =（治験薬初回投与日 − 誕生日）/365.25
b.　BMI (kg/m^2) = 体重 (kg) / [身長 (cm) / 100]^2
略語：BMI = ボディ・マス・インデックス、MGFA = 米国重症筋無力症研究財団、ND = 該当なし、SD = 標準偏差
出典：　Study ECU-MG-301 CSR Table 7 (Table 14.1.1.1.1), Study ECU-MG-302 CSR Table 11 (Table 14.1.1.1.3)

2.7.4.1.3.2 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性（C08-001 試験）

C08-001 試験における人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性を表 2.7.4.1.3.2-1 に要約した。14 例中 8 例（57%）が女性、6 例（43%）が男性であり、また大半が白人（11/14 例、79%）であった。スクリーニング時の MGFA 分類は、大半（57%）がクラス IIIa であった。MG 診断からスクリーニングまでの期間の中央値（範囲）は、7 年（2～30 年）であった。ほぼ全例（93%）が、スクリーニング時に 1 種類以上の MG 治療を受けていた：アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（12/14 例、86%）、prednisone（7/14 例、50%）、prednisone 以外の免疫抑制薬による治療（7/14 例、50%）、スクリーニングの 12 ヵ月以上前の胸腺摘除（6/14 例、43%）（Study C08-001 Table 8）。

表 2.7.4.1.3.2-1 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性（C08-001）－安全性解析対象集団

	全体 (N = 14)
性別	
女性	8 (57%)
男性	6 (43%)
人種	
白人	11 (79%)
ヒスパニック又はラテン系	2 (14%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (7%)
スクリーニング時の年齢［歳］	
平均値（SD）	49 (14)
中央値（最小値, 最大値）	48 (30, 72)
BMI［kg/m^2］[a]	
平均値（SD）	31.17 (8.010)
中央値（最小値, 最大値）	31.64 (20.2, 46.9)
スクリーニング時の MGFA 分類	
クラス IIa	2 (14%)
クラス IIb	2 (14%)
クラス IIIa	8 (57%)
クラス IVa	2 (14%)

a. BMI (kg/m^2) = 体重 (kg) / [身長 (cm) / 100]^2
略語：BMI = ボディ・マス・インデックス、MGFA = 米国重症筋無力症研究財団、SD = 標準偏差
出典：Study C08-001 CSR Table 7 (Table 14.1.3)及び Table 8 (Table 14.1.5)

2.7.4.2 有害事象

本項では、難治性 gMG 患者を対象とした ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験の安全性解析対象集団（それぞれ 125 例及び 117 例）における有害事象、SAE、死亡及びその他の重要な有害事象（中止に至った TEAE／TESAE、その他の AESI）を提示する。C08-001 試験で報告された有害事象は、本項に個別に提示する。本項では、ECU-MG-301 試験と ECU-MG-302 試験との比較のため、両試験のデータを並べて表に示す。ECU-MG-302 試験の曝露期間及び観察期間が ECU-MG-301 試験より長いため、試験間の直接比較には注意を要する。エクリズマブへの曝露は、ECU-MG-302 試験ではプラセボ／エクリズマブ群が 56.3 患者年、エクリズマブ／エクリズマブ群が 49.9 患者年であったのに対して、ECU-MG-301 試験（エクリズマブ群）では 29.6 患者年であった。

2.7.4.2.1 治験薬投与中に発現した有害事象（TEAE）の解析

2.7.4.2.1.1 TEAE の概要（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）

ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験における有害事象の概要を表 2.7.4.2.1.1-1 に並べて示す。

ECU-MG-301 試験では、125 例中 109 例（87.2%）に合計 767 件の有害事象が報告された。有害事象の発現率は、エクリズマブ群［53 例（85.5%）、361 件］よりもプラセボ群［56 例（88.9%）、406 件］で高かった。非重篤有害事象の発現例数及び割合は、両投与群で同程度であった［エクリズマブ群：52 例（83.9%）、プラセボ群：53 例（84.1%）］。

両投与群ともに、有害事象の約半数は治験薬との因果関係が「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。

AESI は合計 25 件（エクリズマブ群：6 件、プラセボ群：19 件）の報告があり、エクリズマブ群 4 例（6.5%）及びプラセボ群 11 例（17.5%）に発現した。25 件中 12 件は、SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象であり、エクリズマブ群 3 例（4.8%）及びプラセボ群 6 例（9.5%）に発現した。

試験期間中に報告された SAE は、合計 50 件（エクリズマブ群：17 件、プラセボ群：33 件）であった。SAE の発現例数及び割合は、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。

全体として、合計 7 例（エクリズマブ群：5 例、プラセボ群：2 件）が試験を中止した。エクリズマブ群の中止理由は、4 例が有害事象であり、1 例が同意撤回であった。プラセボ群の中止理由は、2 例ともに同意撤回であったが、いずれも同意撤回の時点で 1 件以上の有害事象の発現が認められた。中止例に関する詳細は、M 2.7.4.2.1.13 に示す。

試験期間中に、髄膜炎菌（*N. meningitidis*）感染及び死亡は報告されなかった。

ECU-MG-302 試験に移行した患者のうち、プラセボ／エクリズマブ群の 55 例（90.2%）及びエクリズマブ／エクリズマブ群の 52 例（92.9%）に有害事象が発現した。治験薬と関連がある有害事象の発現例数は、プラセボ／エクリズマブ群で 30 例（49.2%）、エクリズマブ／エクリズマブ群で 35 例（62.5%）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。SAE の発現は、プラセボ／エクリズマブ群が 18 例（29.5%、37 件）、エクリズマブ／エクリズマブ群が 17 例（30.4%、32 件）であった。

ECU-MG-302 試験では、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）が試験を中止した。そのうち、有害事象により試験を中止した患者は 2 例（プラセボ／エクリズマブ群及びエクリズマブ／エクリズマブ群の各 1 例）であった。このほかに 1

例（患者番号 [redacted]-001[redacted]）が SAE と判断された敗血症によりエクリズマブ投与を中止したが、患者の内訳に記載された中止理由は「死亡」であった（M 2.7.4.2.1.9 参照）。中止例に関する詳細は、M 2.7.4.2.1.13 に示す。

これまでに、髄膜炎菌（*N. meningitidis*）感染は報告されていない。また、中間解析データカットオフ時点（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で、死亡は 1 例報告された。また、データカットオフ日以降にもう 1 例の死亡が報告された。

表 2.7.4.2.1.1-1　TEAE の概要（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）－安全性解析対象集団

有害事象のカテゴリー	ECU-MG-301 試験				ECU-MG-302 試験					
	プラセボ群 N = 63		エクリズマブ群 N = 62		プラセボ／エクリズマブ群 N = 61		エクリズマブ／エクリズマブ群 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 (%)
有害事象	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)
中止に至った有害事象	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)

注釈：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：ND = 該当なし、SAE = 重篤な有害事象、TEAE = 治験薬投与中に発現した有害事象
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.1.2.2.3.2; Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.1.2.2.3

2.7.4.2.1.2 TEAE の概要（C08-001 試験）

C08-001 試験における TEAE の概要を表 2.7.4.2.1.2-1 に示す。全体として、エクリズマブ投与中の 13 例（100%）及びプラセボ投与中の 11 例（84.6%）に有害事象が認められた。有害事象の多くは軽度又は中等度であり、重度の有害事象の発現例数は、エクリズマブ投与とプラセボ投与で、ほぼ同じであった。治験薬との因果関係を「関連あり」と判断された有害事象は報告されなかった。

同一患者に 2 件の SAE が発現し、当該患者は試験を中止した（M 2.7.4.2.1.13 参照）。本試験において、死亡又は髄膜炎菌（*N. meningitidis*）感染は報告されなかった。

表 2.7.4.2.1.2-1 TEAE の概要（C08-001 試験）－安全性解析対象集団

内訳	エクリズマブ			プラセボ		
	投与期 1 (N = 7) n (%)	投与期 2 (N = 6) n (%)	全体 (N = 13) n (%)	投与期 1 (N = 7) n (%)	投与期 2 (N = 6) n (%)	全体 (N = 13) n (%)
有害事象なし	0	0	0	2 (28.6)	0	2 (15.4)
有害事象あり	7 (100.0)	6 (100.0)	13 (100.0)	5 (71.4)	6 (100.0)	11 (84.6)
SAE あり	1[a] (14.3)	0	1 (7.7)	0	1[a] (16.7)	1 (7.7)
有害事象による中止	0	0	0	0	0	0
有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0
重症度						
軽度	2 (28.6)	0	2 (15.4)	1 (14.3)	3 (50.0)	4 (30.8)
中等度	3 (42.9)	4 (66.7)	7 (53.8)	3 (42.9)	1 (16.7)	4 (30.8)
重度	2 (28.6)	2 (33.3)	4 (30.8)	1 (14.3)	2 (33.3)	3 (23.1)
因果関係						
関連なし	1 (14.3)	5 (83.3)	6 (46.2)	1 (14.3)	4 (66.7)	5 (38.5)
関連があるかもしれない	5 (71.4)	1 (16.7)	6 (46.2)	4 (57.1)	1 (16.7)	5 (38.5)
おそらく関連あり	1 (14.3)	0	1 (7.7)	0	1 (16.7)	1 (7.7)
関連あり	0	0	0	0	0	0

注釈：各患者に発現した有害事象は各カテゴリーで 1 回のみ集計した。治験薬（プラセボ又はエクリズマブ）の初回投与から Visit 14 の投与までに発現した有害事象は投与期 1 に分類し、それ以降に発現した有害事象は投与期 2 に分類した。2 週間のウォッシュアウト期間中に発現した有害事象は投与期 1 に分類した。
なお、「関連あり」に含まれる有害事象の定義は US/EU の定義を用いた。；「関連あり（definitely）」、「おそらく関連あり（probably）」及び「関連があるかもしれない（possibly）」と判断された有害事象が「関連あり」に含まれ、「おそらく関連なし（unlikely related）」及び「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。
a. 同一患者に SAE が 2 件発現した（ウォッシュアウト期に MG の再燃、投与期 2 に MG クリーゼ）。ウォッシュアウト期に発現した SAE は、投与期 1 の集計に含めた。
略語：MG = 重症筋無力症、SAE = 重篤な有害事象
出典：Study C08-001 CSR Table 13 (Table 14.3.1.1.1)

2.7.4.2.1.3 比較的よくみられる有害事象（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）

ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験における TEAE を、PT 及び投与群別に表 2.7.4.2.1.3-1 に要約した。

ECU-MG-301 試験では、エクリズマブ群の 53 例（85.5%）及びプラセボ群の 56 例（88.9%）に合計 767 件（エクリズマブ群：361 件、プラセボ群：406 件）の有害事象が発現した。両投与群で多く認められた有害事象は、頭痛、上気道感染、鼻咽頭炎、重症筋無力症、悪心、下痢、背部痛、浮動性めまい、尿路感染、嘔吐、挫傷、不眠症、筋肉痛、錯感覚、末梢性浮腫、四肢痛、発熱、悪寒、頚部痛、口腔ヘルペス及びそう痒症（頻度の高い順）であった。

ECU-MG-301 試験では、有害事象として報告された MG がエクリズマブ群［6 例（9.7%）］と比較してプラセボ群［11 例（17.5%）］で多かった。ECU-MG-302 試験でプラセボ投与からエクリズマブ投与に移行した患者では、8 例（13.1%）であった。ECU-MG-302 試験のエクリズマブ／エクリズマブ群における MG 発現例数は 9 例（16.1%）であり、ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群の結果と同程度であった。この結果は、ECU-MG-301 試験より ECU-MG-302 試験で曝露の患者年が長いことから予測可能であった。エクリズマブへの曝露は、ECU-MG-302 試験ではプラセボ／エクリズマブ群が 56.3 患者年、エクリズマブ／エクリズマブ群が 49.9 患者年であったのに対して、ECU-MG-301 試験（エクリズマブ群）では 29.6 患者年であった。これらのデータは、M 2.7.3 の治療効果及び臨床的悪化の発現率に関する記載とも一致している。

表 2.7.4.2.1.3-1　発現率 5%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		
	プラセボ群 N = 63	エクリズマブ群 N = 62	プラセボ／ エクリズマブ群 N = 61	エクリズマブ／ エクリズマブ群 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)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.9)	5 (4.3)
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)
悪寒	4 (6.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	2 (3.2)	5 (8.1)	2 (3.3)	4 (7.1)	6 (5.1)
咳嗽	3 (4.8)	1 (1.6)	4 (6.6)	7 (12.5)	11 (9.4)
うつ病	1 (1.6)	2 (3.2)	4 (6.6)	1 (1.8)	5 (4.3)
下痢	8 (12.7)	8 (12.9)	8 (13.1)	9 (16.1)	17 (14.5)
浮動性めまい	5 (7.9)	5 (8.1)	3 (4.9)	2 (3.6)	5 (4.3)
消化不良	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (4.9)	3 (5.4)	6 (5.1)
耳痛	1 (1.6)	0 (0.0)	4 (6.6)	2 (3.6)	6 (5.1)
転倒	2 (3.2)	2 (3.2)	3 (4.9)	5 (8.9)	8 (6.8)
疲労	2 (3.2)	1 (1.6)	4 (6.6)	4 (7.1)	8 (6.8)
胃腸炎	1 (1.6)	0 (0.0)	5 (8.2)	3 (5.4)	8 (6.8)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	2 (3.2)	3 (4.9)	3 (5.4)	6 (5.1)

表 2.7.4.2.1.3-1　発現率 5%以上の TEAE（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）－安全性解析対象集団（続き）

	ECU-MG-301 試験		ECU-MG-302 試験		
	プラセボ群 N = 63	エクリズマブ群 N = 62	プラセボ／エクリズマブ群 N = 61	エクリズマブ／エクリズマブ群 N = 56	全体 N = 117
頭痛	12 (19.0)	10 (16.1)	20 (32.8)	11 (19.6)	31 (26.5)
高血圧	1 (1.6)	2 (3.2)	0 (0.0)	4 (7.1)	4 (3.4)
インフルエンザ	1 (1.6)	1 (1.6)	4 (6.6)	6 (10.7)	10 (8.5)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (3.3)	3 (5.4)	5 (4.3)
注入に伴う反応	2 (3.2)	0 (0.0)	6 (9.8)	3 (5.4)	9 (7.7)
不眠症	5 (7.9)	2 (3.2)	2 (3.3)	4 (7.1)	6 (5.1)
筋痙縮	1 (1.6)	3 (4.8)	4 (6.6)	2 (3.6)	6 (5.1)
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)
頚部痛	2 (3.2)	3 (4.8)	3 (4.9)	4 (7.1)	7 (6.0)
末梢性浮腫	2 (3.2)	4 (6.5)	1 (1.6)	4 (7.1)	5 (4.3)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	5 (8.1)	1 (1.6)	1 (1.8)	2 (1.7)
口腔咽頭痛	3 (4.8)	1 (1.6)	6 (9.8)	2 (3.6)	8 (6.8)
卵巣嚢胞	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (5.4)	3 (2.6)
四肢痛	2 (3.2)	4 (6.5)	7 (11.5)	5 (8.9)	12 (10.3)
錯感覚	4 (6.3)	3 (4.8)	1 (1.6)	1 (1.8)	2 (1.7)
咽頭炎	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	3 (5.4)	3 (2.6)

湿性咳嗽	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (5.4)	3 (2.6)
そう痒症	4 (6.3)	1 (1.6)	2 (3.3)	1 (1.8)	3 (2.6)
発熱	2 (3.2)	4 (6.5)	5 (8.2)	1 (1.8)	6 (5.1)
気道感染	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (5.4)	3 (2.6)
扁平上皮癌	2 (3.2)	0 (0.0)	4 (6.6)	1 (1.8)	5 (4.3)
頻脈	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (5.4)	4 (3.4)
上気道感染	12 (19.0)	10 (16.1)	5 (8.2)	8 (14.3)	13 (11.1)
尿路感染	5 (7.9)	4 (6.5)	3 (4.9)	5 (8.9)	8 (6.8)
ビタミンD欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.4)	3 (2.6)
嘔吐	5 (7.9)	3 (4.8)	4 (6.6)	3 (5.4)	7 (6.0)

注釈：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。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分母として算出した。
略語：PT = 基本語、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 CSR Table 36 (Table 14.3.1.2.8.3.1) 及び Table 14.3.1.1.1.3; Study ECU-MG-302 CSR Table 21 (Table 14.3.1.2.4.3) 及び Table 14.1.1.1.3

2.7.4.2.1.4 比較的よくみられる有害事象（C08-001 試験）

3 例以上に発現した有害事象は、悪心、背部痛、鼻咽頭炎、筋痛、頚部痛、頭痛及び咳嗽であった（表 2.7.4.2.1.4-1）。全体として、SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象発現は、12 例がプラセボ投与中であったのに対して、エクリズマブ投与中は 7 例であった。

表 2.7.4.2.1.4-1 3 例以上に発現した TEAE（C08-001 試験）－安全性解析対象集団

基本語	プラセボ群 (N = 13) n (%)	エクリズマブ群 (N = 13) n (%)
背部痛	1 (7.7)	4 (30.8)
咳嗽	0 (0.0)	3 (23.1)
頭痛	4 (30.8)	3 (23.1)
筋痛	2 (15.4)	3 (23.1)
鼻咽頭炎	2 (15.4)	3 (23.1)
悪心	2 (15.4)	4 (30.8)
頚部痛	1 (7.7)	3 (23.1)

出典：Study C08-001 CSR Table 14 (Table 14.3.1.1.2)

2.7.4.2.1.5 因果関係評価別の有害事象（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）

ECU-MG-301 又は ECU-MG-302 試験のいずれかの投与群で 5%以上の患者に発現した有害事象を、PT、投与群及び因果関係の有無別に表 2.7.4.2.1.5-1 に示す。

ECU-MG-301 試験では、合計 74 例（59.2%）に治験薬と関連がある有害事象が認められた［エクリズマブ群：41 例（66.1%）、プラセボ群：33 例（52.4%）］。頭痛の発現率に、因果関係の有無による差異は認められず、両投与群におけるそれぞれの発現率は同程度であった。また、両投与群ともに、治験薬と関連がある悪心［エクリズマブ群：8 例（12.9%）、プラセボ群：9 例（14.3%）、以下同順］の発現率は、関連がない悪心［1 例（1.6%）、0 例（0.0%）］よりも高かった。

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。

表 2.7.4.2.1.5-1　因果関係有無別の発現率 5%以上の TEAE（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）－安全性解析対象集団

基本語	ECU-MG-301 試験				ECU-MG-302 試験					
	プラセボ群 N = 63		エクリズマブ群 N = 62		プラセボ／エクリズマブ群 N = 61		エクリズマブ／エクリズマブ群 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 (%)
有害事象発現例数	33 (52.4)	48 (76.2)	41 (66.1)	45 (72.6)	30 (49.2)	49 (80.3)	35 (62.5)	47 (83.9)	65 (55.6)	96 (82.1)
関節痛	1 (1.6)	3 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	4 (6.6)	3 (5.4)	8 (14.3)	3 (2.6)	12 (10.3)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.4)	3 (5.4)	3 (2.6)	3 (2.6)
背部痛	2 (3.2)	4 (6.3)	2 (3.2)	3 (4.8)	1 (1.6)	6 (9.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.7)	7 (6.0)
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)
悪寒	3 (4.8)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (4.8)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (3.6)	3 (5.4)	2 (1.7)	5 (4.3)
咳嗽	1 (1.6)	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (3.3)	3 (5.4)	4 (7.1)	5 (4.3)	6 (5.1)
うつ病	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (4.9)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	4 (3.4)
下痢	4 (6.3)	4 (6.3)	7 (11.3)	2 (3.2)	5 (8.2)	4 (6.6)	5 (8.9)	4 (7.1)	10 (8.5)	8 (6.8)
浮動性めまい	3 (4.8)	2 (3.2)	4 (6.5)	1 (1.6)	2 (3.3)	1 (1.6)	1 (1.8)	1 (1.8)	3 (2.6)	2 (1.7)
消化不良	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (4.9)	0 (0.0)	3 (5.4)	0 (0.0)	6 (5.1)
耳痛	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (3.3)	1 (1.8)	1 (1.8)	3 (2.6)	3 (2.6)
転倒	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.3)	1 (1.8)	4 (7.1)	2 (1.7)	6 (5.1)
疲労	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (3.3)	1 (1.8)	3 (5.4)	3 (2.6)	5 (4.3)
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)

表 2.7.4.2.1.5-1　因果関係有無別の発現率 5%以上の TEAE（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）－安全性解析対象集団（続き）

基本語	ECU-MG-301 試験				ECU-MG-302 試験					
	プラセボ群 N = 63		エクリズマブ群 N = 62		プラセボ／エクリズマブ群 N = 61		エクリズマブ／エクリズマブ群 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 (%)
頭痛	7 (11.1)	6 (9.5)	5 (8.1)	5 (8.1)	9 (14.8)	13 (21.3)	5 (8.9)	6 (10.7)	14 (12.0)	19 (16.2)
高血圧	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	3 (5.4)	2 (1.7)	3 (2.6)
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)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (2.6)	2 (1.7)
注入に伴う反応	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (9.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.6)	7 (6.0)	2 (1.7)
不眠症	3 (4.8)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (3.3)	1 (1.8)	3 (5.4)	1 (0.9)	5 (4.3)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	0 (0.0)	4 (6.6)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.9)	5 (4.3)
筋肉痛	2 (3.2)	0 (0.0)	4 (6.5)	1 (1.6)	3 (4.9)	4 (6.6)	2 (3.6)	2 (3.6)	5 (4.3)	6 (5.1)
重症筋無力症	3 (4.8)	8 (12.7)	1 (1.6)	5 (8.1)	3 (4.9)	5 (8.2)	4 (7.1)	5 (8.9)	7 (6.0)	10 (8.5)
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)
悪心	9 (14.3)	0 (0.0)	8 (12.9)	1 (1.6)	4 (6.6)	4 (6.6)	0 (0.0)	4 (7.1)	4 (3.4)	8 (6.8)
頚部痛	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	3 (4.8)	1 (1.6)	2 (3.3)	2 (3.6)	2 (3.6)	3 (2.6)	4 (3.4)
末梢性浮腫	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (5.4)	1 (1.8)	3 (2.6)	2 (1.7)
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)
口腔咽頭痛	1 (1.6)	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (4.9)	3 (4.9)	2 (3.6)	0 (0.0)	5 (4.3)	3 (2.6)
卵巣嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.4)	0 (0.0)	3 (2.6)
四肢痛	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (4.8)	3 (4.9)	4 (6.6)	4 (7.1)	1 (1.8)	7 (6.0)	5 (4.3)

基本語	ECU-MG-301 試験				ECU-MG-302 試験					
	プラセボ群 N = 63		エクリズマブ群 N = 62		プラセボ／エクリズマブ群 N = 61		エクリズマブ／エクリズマブ群 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 (%)
錯感覚	2 (3.2)	2 (3.2)	1 (1.6)	2 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
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)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.4)	0 (0.0)	3 (2.6)	0 (0.0)
そう痒症	1 (1.6)	4 (6.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.9)
発熱	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (4.8)	1 (1.6)	3 (4.9)	2 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	4 (3.4)	2 (1.7)
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)
扁平上皮癌	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.8)	3 (2.6)	2 (1.7)
頻脈	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.8)	2 (3.6)	1 (0.9)	3 (2.6)
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)
ビタミンD欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.6)	1 (0.9)	2 (1.7)
嘔吐	4 (6.3)	2 (3.2)	1 (1.6)	2 (3.2)	2 (3.3)	2 (3.3)	0 (0.0)	3 (5.4)	2 (1.7)	5 (4.3)

注釈：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。同一患者に特定の SOC 及び因果関係に分類される 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分母として算出した。
略語：PT = 基本語、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 CSR Table 14.3.1.4.1.3.2; Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.1.4.2.3

2.7.4.2.1.6 因果関係評価別の有害事象（C08-001 試験）

3 例以上に発現した TEAE を、因果関係の有無別に表 2.7.4.2.1.6-1 に示す。エクリズマブ投与中に、治験薬と関連がある悪心及び頭痛が各 3 例（23.1%）報告された。また、治験薬と関連がある背部痛及び筋痛が各 2 例（15.4%）報告された。

表 2.7.4.2.1.6-1 因果関係有無別の 3 例以上に発現した TEAE（C08-001 試験）－安全性解析対象集団

基本語	プラセボ群 (N = 13)		エクリズマブ群 (N = 13)	
	関連あり n (%)	関連なし n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)
背部痛	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (15.4)	2 (15.4)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (23.1)
頭痛	2 (15.4)	2 (15.4)	3 (23.1)	0 (0.0)
筋痛	1 (7.7)	1 (7.7)	2 (15.4)	1 (7.7)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	3 (23.1)
悪心	1 (7.7)	1 (7.7)	3 (23.1)	1 (7.7)
頚部痛	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	3 (23.1)

注釈：「関連あり」に含まれる有害事象の定義は US/EU の定義を用いた；「関連あり（definitely）」、「おそらく関連あり（probably）」及び「関連があるかもしれない（possibly）」と判断された有害事象が「関連あり」に含まれ、「おそらく関連なし（unlikely related）」及び「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。
出典：Study C08-001 CSR Table 16 (Table 14.3.1.3)

2.7.4.2.1.7 重症度別の有害事象（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）

ECU-MG-301 又は ECU-MG-302 試験のいずれかの投与群で、5%以上の患者に発現した TEAE を PT、重症度及び投与群別に表 2.7.4.2.1.7-1 に示す。

ECU-MG-301 試験で報告された有害事象の大部分は、両投与群ともに軽度又は中等度であった。重度の有害事象は、エクリズマブ群の 8 例（12.9%）及びプラセボ群の 16 例（25.4%）に認められた。MG の症状の悪化に関連する有害事象を除くと、全体として SOC「感染症および寄生虫症」でより多くの重度の有害事象が報告された［エクリズマブ群：2 例（3.2%）、プラセボ群：4 例（6.3%）］（Study ECU-MG-301 Table 14.3.1.3.2.3）。エクリズマブ群では、SOC「感染症および寄生虫症」の重度の有害事象は、菌血症、憩室炎及び心内膜炎［各 1 例（1.6%）］であった。エクリズマブ群におけるその他の重度の有害事象は、MG［4 例（6.5%）］、リンパ球減少症、腸管穿孔、発熱、処置後瘻孔、体重減少、重症疾患ミオパチー、筋肉痛、MG クリーゼ、無気肺［各 1 例（1.6%）］であった。

ECU-MG-302 試験で報告された有害事象の大部分は、両投与群ともに軽度又は中等度であった。重度の有害事象は、プラセボ／エクリズマブ群の 14 例（23.0%）及びエクリズマブ／エクリズマブ群の 13 例（23.2%）に報告された。

ECU-MG-302 試験全体で 2 例以上に発現した重度の有害事象は、MG が 7 例、気管支炎、下痢、胃腸炎、肺炎及び敗血症が各 2 例であった。

表 2.7.4.2.1.7-1　重症度別の発現率 5%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								
	プラセボ群 N = 63			エクリズマブ群 N = 62			プラセボ／エクリズマブ群 N = 61			エクリズマブ／エクリズマブ群 N = 56			全体 N = 117		
	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)
有害事象発現例数	52 (82.5)	34 (54.0)	16 (25.4)	49 (79.0)	26 (41.9)	8 (12.9)	52 (85.2)	30 (49.2)	14 (23.0)	47 (83.9)	35 (62.5)	13 (23.2)	99 (84.6)	65 (55.6)	27 (23.1)
関節痛	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (4.9)	0 (0.0)	7 (12.5)	3 (5.4)	0 (0.0)	8 (6.8)	6 (5.1)	0 (0.0)
心房細動	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)	1 (1.8)	4 (7.1)	1 (1.8)	1 (0.9)	4 (3.4)	1 (0.9)
背部痛	3 (4.8)	3 (4.8)	0 (0.0)	4 (6.5)	2 (3.2)	0 (0.0)	4 (6.6)	3 (4.9)	1 (1.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (5.1)	3 (2.6)	1 (0.9)
気管支炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (3.2)	0 (0.0)	3 (4.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	4 (7.1)	1 (1.8)	2 (3.6)	7 (6.0)	2 (1.7)	2 (1.7)
悪寒	3 (4.8)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.5)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (3.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	4 (7.1)	1 (1.8)	1 (1.8)	6 (5.1)	2 (1.7)	1 (0.9)
咳嗽	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	6 (10.7)	1 (1.8)	0 (0.0)	9 (7.7)	2 (1.7)	0 (0.0)
うつ病	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (4.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.4)	1 (0.9)	0 (0.0)
下痢	6 (9.5)	1 (1.6)	1 (1.6)	7 (11.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	7 (11.5)	2 (3.3)	0 (0.0)	8 (14.3)	1 (1.8)	2 (3.6)	15 (12.8)	3 (2.6)	2 (1.7)
浮動性めまい	3 (4.8)	3 (4.8)	0 (0.0)	3 (4.8)	2 (3.2)	0 (0.0)	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	5 (4.3)	1 (0.9)	0 (0.0)
耳痛	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.6)	0 (0.0)	4 (3.4)	3 (2.6)	0 (0.0)
転倒	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (3.3)	0 (0.0)	4 (7.1)	1 (1.8)	0 (0.0)	5 (4.3)	3 (2.6)	0 (0.0)
疲労	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.9)	1 (1.6)	1 (1.6)	4 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (6.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.9)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (2.6)	3 (2.6)	2 (1.7)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	4 (3.4)	2 (1.7)	0 (0.0)

表 2.7.4.2.1.7-1　重症度別の発現率 5%以上の TEAE（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）－安全性解析対象集団（続き）

	ECU-MG-301 試験						ECU-MG-302 試験								
	プラセボ群 N = 63			エクリズマブ群 N = 62			プラセボ／エクリズマブ群 N = 61			エクリズマブ／エクリズマブ群 N = 56			全体 N = 117		
	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)
頭痛	8 (12.7)	5 (7.9)	1 (1.6)	9 (14.5)	1 (1.6)	0 (0.0)	14 (23.0)	6 (9.8)	1 (1.6)	7 (12.5)	5 (8.9)	0 (0.0)	21 (17.9)	11 (9.4)	1 (0.9)
高血圧	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (4.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	4 (7.1)	3 (5.4)	0 (0.0)	7 (6.0)	4 (3.4)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入に伴う反応	2 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.6)	3 (4.9)	1 (1.6)	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (6.0)	3 (2.6)	1 (0.9)
不眠症	4 (6.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.5)	1 (1.6)	1 (1.6)	5 (8.2)	3 (4.9)	0 (0.0)	3 (5.4)	1 (1.8)	0 (0.0)	8 (6.8)	4 (3.4)	0 (0.0)
重症筋無力症	0 (0.0)	7 (11.1)	5 (7.9)	1 (1.6)	1 (1.6)	4 (6.5)	0 (0.0)	5 (8.2)	3 (4.9)	1 (1.8)	6 (10.7)	4 (7.1)	1 (0.9)	11 (9.4)	7 (6.0)
鼻咽頭炎	9 (14.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	8 (12.9)	2 (3.2)	0 (0.0)	13 (21.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (21.4)	3 (5.4)	0 (0.0)	25 (21.4)	3 (2.6)	0 (0.0)
悪心	9 (14.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	5 (8.1)	3 (4.8)	0 (0.0)	6 (9.8)	2 (3.3)	0 (0.0)	4 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (8.5)	2 (1.7)	0 (0.0)
頚部痛	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (5.4)	1 (1.8)	0 (0.0)	5 (4.3)	2 (1.7)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	4 (6.5)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.4)	1 (1.8)	0 (0.0)	4 (3.4)	1 (0.9)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (6.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
卵巣嚢胞	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)	1 (1.8)	2 (3.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.7)	0 (0.0)
四肢痛	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (4.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	6 (9.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (5.4)	2 (3.6)	0 (0.0)	9 (7.7)	3 (2.6)	0 (0.0)

2.7.4 臨床的安全性
エクリズマブ

	ECU-MG-301 試験						ECU-MG-302 試験								
	プラセボ群 N = 63			エクリズマブ群 N = 62			プラセボ／エクリズマブ群 N = 61			エクリズマブ／エクリズマブ群 N = 56			全体 N = 117		
	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)
錯感覚	4 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	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)	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	3 (4.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.8)	1 (1.6)	4 (6.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	4 (3.4)	2 (1.7)	0 (0.0)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.7)	0 (0.0)
扁平上皮癌	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.7)	1 (0.9)
頻脈	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	7 (11.1)	5 (7.9)	1 (1.6)	9 (14.5)	2 (3.2)	0 (0.0)	4 (6.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	7 (12.5)	1 (1.8)	0 (0.0)	11 (9.4)	2 (1.7)	0 (0.0)
尿路感染	4 (6.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	4 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	7 (6.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
ビタミンD欠乏	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)	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	5 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (4.9)	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (5.1)	0 (0.0)	1 (0.9)

出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.1.3.2.3; Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.1.3.1.3

2.7.4.2.1.8 重症度別の有害事象（C08-001 試験）

C08-001 試験で 3 例以上に発現した TEAE を重症度別に表 2.7.4.2.1.8-1 に要約した。その他の有害事象で重度と判断されたものは、以下のとおりである：

- 手根管症候群［プラセボ群：1 例（重度）、エクリズマブ群：0 例］
- 蜂巣炎［プラセボ群：1 例（重度）、エクリズマブ群：0 例］
- 勃起不全［プラセボ群：0 例、エクリズマブ群：1 例（重度）］
- MG［プラセボ群：0 例、エクリズマブ群：1 例（重度）］
- MG クリーゼ［プラセボ群：1 例（重度）、エクリズマブ群：0 例］
- 腎結石症［プラセボ群：0 例、エクリズマブ群：1 例（重度）］
- 腱断裂［プラセボ群：0 例、エクリズマブ群：1 例（重度）］

表 2.7.4.2.1.8-1 重症度別の 3 例以上に発現した TEAE（C08-001 試験）－安全性解析対象集団

基本語	プラセボ群 (N = 13)			エクリズマブ群 (N = 13)		
	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (15.4)	2 (15.4)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (7.7)	0 (0.0)
頭痛	3 (23.1)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (7.7)	0 (0.0)
筋痛	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (7.7)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (7.7)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	3 (23.1)	1 (7.7)	0 (0.0)
頚部痛	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (15.4)	0 (0.0)

出典：Study C08-001 CSR Table 15 (Table 14.3.1.2)

2.7.4.2.1.9 死亡

本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 の悪化により入院した。12 日間（Day 113～124）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 127 に MG クリーゼ発現のために集中治療室（ICU）に移された。ICU 管理下で免疫グロブリン療法が数回行われ、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] 日時点（治験薬最終投与の 89 日後）で、肺炎、敗血症及び *Clostridium difficile* 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、ミコフェノール酸モフェチル、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。治験担当医師は、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、Neurosubintensive 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（CT）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 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。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 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 CT 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との因果関係は「関連があるかもしれない」と判断された。

2.7.4.2.1.10 その他の重篤な有害事象（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）

ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験における TESAE を表 2.7.4.2.1.10-1 に要約した。

ECU-MG-301 試験の 125 例中 27 例（21.6%）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 の発現例数は、エクリズマブ群が 9 例（14.5%）、プラセボ群が 18 例（28.6%）であった。最も多く報告された SAE は重症筋無力症であり、エクリズマブ群 5 例（8.1%）及びプラセボ群 8 例（12.7%）に発現した。全体で 2 例以上に発現した SAE の PT は、発熱［エクリズマブ群：2 例（3.2%）、プラセボ群：0 例］及び上気道感染［エクリズマブ群：0 例、プラセボ群：2 例（3.2%）］であった。

ECU-MG-302 試験では、プラセボ／エクリズマブ群 18 例（29.5%）及びエクリズマブ／エクリズマブ群 17 例（30.4%）に SAE が報告された。ECU-MG-301 試験と同様に、最も多く報告された SAE は MG であり、プラセボ／エクリズマブ群 7 例（11.5%）及びエクリズマブ／エクリズマブ

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

群 5 例（8.9%）に発現した。これ以外に全体で 2 例以上に発現した SAE は、頭痛、インフルエンザ、肺炎及び敗血症（各 2 例）であった。

表 2.7.4.2.1.10-1　TESAE の要約（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）ー安全性解析対象集団

	ECU-MG-301 試験		ECU-MG-302 試験		
	プラセボ群 N = 63	エクリズマブ群 N = 62	プラセボ／エクリズマブ群 N = 61	エクリズマブ／エクリズマブ群 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 (%)					
TESAE 発現例数	18 (28.6)	9 (14.5)	18 (29.5)	17 (30.4)	35 (29.9)
急性腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
急性呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
無呼吸	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
菌血症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
尿管結石	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
頚動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
急性胆嚢炎	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
サイトメガロウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
深部静脈血栓症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)

表 2.7.4.2.1.10-1　TESAE の要約（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）ー安全性解析対象集団（続き）

	ECU-MG-301 試験		ECU-MG-302 試験		
	プラセボ群 N = 63	エクリズマブ群 N = 62	プラセボ／エクリズマブ群 N = 61	エクリズマブ／エクリズマブ群 N = 56	全体 N = 117
播種性血管内凝固	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
憩室炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
心内膜炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
胃腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
全身健康状態低下	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (1.7)
血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
肝不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
貪食細胞性組織球症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
高血糖	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.7)
企図的過量投与	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
腸管穿孔	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板突出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
意識消失	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)

表 2.7.4.2.1.10-1　TESAE の要約（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）ー安全性解析対象集団（続き）

	ECU-MG-301 試験		ECU-MG-302 試験		
	プラセボ群 N = 63	エクリズマブ群 N = 62	プラセボ／エクリズマブ群 N = 61	エクリズマブ／エクリズマブ群 N = 56	全体 N = 117
リンパ球数減少	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球減少症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
表皮内悪性黒色腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
骨転移	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝性脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
重症筋無力症	8 (12.7)	5 (8.1)	7 (11.5)	5 (8.9)	12 (10.3)
重症筋無力症クリーゼ	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
神経内分泌癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
卵巣嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.8)	2 (1.7)
前立腺癌	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	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)	1 (1.8)	1 (0.9)
肺うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
肺塞栓症	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
発熱	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
ＲＳウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)

表 2.7.4.2.1.10-1　TESAE の要約（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）－安全性解析対象集団（続き）

	ECU-MG-301 試験		ECU-MG-302 試験		
	プラセボ群 N = 63	エクリズマブ群 N = 62	プラセボ／エクリズマブ群 N = 61	エクリズマブ／エクリズマブ群 N = 56	全体 N = 117
横紋筋融解症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.7)
皮膚乳頭腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
小腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
扁桃炎	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
上気道感染	2 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
細菌性尿路感染	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
水痘	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

注釈：TESAE はエクリズマブの初回投与中又は投与後に発現した SAE である。同一患者に特定の SOC に分類される TESAE 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分母として算出した。
略語：SAE = 重篤な有害事象、PT = 基本語、SOC = 器官別大分類、TESAE = 治験薬投与中に発現した重篤な有害事象
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 38 (Table 14.3.2.1.1.1.3) 及び Table 14.3.1.1.1.3; Study ECU-MG-302 CSR Table 23 (Table 14.3.2.1.1.1.3) 及び Table 14.3.1.1.1.3

これらの事象に相応する結果として、ECU-MG-301 試験では 27 例[プラセボ群：18 例（28.6%）、エクリズマブ群：9 例（14.5%）]が入院し、ECU-MG-302 試験では 33 例（28.2%）が入院した。

TESAE を発現した全患者の叙述を Study ECU-MG-301 CSR Appendix 14.3.3 及び Study ECU-MG-302 CSR Appendix 14.3.3 に示す。

2.7.4.2.1.11 その他の重篤な有害事象（C08-001 試験）

1 例（患者番号 [redacted]-003）に、2 件の SAE（MG の再燃及び MG クリーゼ）がエクリズマブ投与終了後のウォッシュアウト期及び投与期 2（プラセボ投与中）にそれぞれ発現した。

2.7.4.2.1.12 その他の重要な有害事象

ECU-MG-301 試験では、エクリズマブ群の 4 例（6.5%）に合計 6 件、プラセボ群の 11 例（17.5%）に合計 19 件の AESI が報告された（表 2.7.4.2.1.12-1）。SOC 別では、「感染症および寄生虫症」で AESI の報告が最も多く、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」で多かった。「感染症および寄生虫症」の AESI は、エクリズマブ群の 3 例（4.8%）に合計 5 件、プラセボ群の 6 例（9.5%）に合計 7 件が報告された。

ECU-MG-302 試験では、35 例（29.9%）に合計 71 件の AESI が報告された。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、全体で 12 例（10.3%）に発現した。

本開発プログラムでは、髄膜炎菌（*N. meningitidis*）感染は報告されなかった。AESI の定義及び検索用語は、M 2.7.4.7.1 に示す。

表 2.7.4.2.1.12-1　注目すべき 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		
	プラセボ群 N = 63	エクリズマブ群 N = 62	プラセボ／エクリズマブ群 N = 61	エクリズマブ／エクリズマブ群 N = 56	全体 N = 117
曝露の患者年	31.1	29.6	56.3	49.9	106.2
器官別大分類 **基本語, n (%)**					
AESI 発現例数	11 (17.5)	4 (6.5)	16 (26.2)	19 (33.9)	35 (29.9)
心臓障害	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.3)	7 (12.5)	9 (7.7)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
狭心症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.9)	5 (4.3)
心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (5.4)	4 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.2)	1 (1.6)	5 (8.2)	4 (7.1)	9 (7.7)
全身性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
注入部位疼痛	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入部位そう痒感	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位紅斑	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	4 (7.1)	5 (4.3)
末梢腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	1 (1.8)	3 (2.6)

表 2.7.4.2.1.12-1　注目すべき TEAE（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）－安全性解析対象集団（続き）

	ECU-MG-301 試験		ECU-MG-302 試験		
	プラセボ群 N = 63	エクリズマブ群 N = 62	プラセボ／エクリズマブ群 N = 61	エクリズマブ／エクリズマブ群 N = 56	全体 N = 117
免疫系障害	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
過敏症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	6 (9.5)	3 (4.8)	5 (8.2)	7 (12.5)	12 (10.3)
菌血症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
サイトメガロウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
憩室炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心内膜炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.7)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.8)	2 (1.7)
シュードモナス性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
ＲＳウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
敗血症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.7)
扁桃炎	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
上気道感染	2 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
細菌性尿路感染	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
水痘	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	ECU-MG-301 試験		ECU-MG-302 試験		
	プラセボ群 N = 63	エクリズマブ群 N = 62	プラセボ／エクリズマブ群 N = 61	エクリズマブ／エクリズマブ群 N = 56	全体 N = 117
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.2)	0 (0.0)	6 (9.8)	3 (5.4)	9 (7.7)
注入に伴う反応	2 (3.2)	0 (0.0)	6 (9.8)	3 (5.4)	9 (7.7)

注釈：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。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分母として算出した。
略語：AESI = 注目すべき有害事象、PT = 基本語、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 CSR Table 39 (Table 14.3.1.2.13.3) 及び Table 14.3.1.1.1.3; Study ECU-MG-302 CSR Table 25 (Table 14.3.1.2.6.3) 及び Table 14.3.1.1.1.3

ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験期間中に発現した重篤な AESI を表 2.7.4.2.1.12-2 に示す。ECU-MG-301 試験では、プラセボ群の 6 例（9.5%）に合計 7 件、エクリズマブ群の 2 例（3.2%）に合計 4 件の重篤な AESI が報告された。2 例以上に発現した唯一の重篤な AESI は上気道感染であり、プラセボ群の 2 例（エクリズマブ群では発現なし）に発現した。ECU-MG-302 試験の重篤な感染症の発現率は、エクリズマブへの曝露期間が長いにもかかわらず、ECU-MG-301 試験のプラセボ群と同程度であった。一方、ECU-MG-302 試験では重篤な心障害が認められたが、ECU-MG-301 試験では認められなかった。3 件の重篤な心障害は、全て基礎疾患として心疾患を有する患者に発現した。

重篤な AESI を発現した全患者の叙述を Study ECU MG-301 CSR Appendix 14.3.3 及び Study ECU-MG-302 CSR Appendix 14.3.3 に示す。

表 2.7.4.2.1.12-2　注目すべき TESAE（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）ー安全性解析対象集団

	ECU-MG-301 試験				ECU-MG-302 試験					
	プラセボ群 (N = 63)		エクリズマブ群 (N = 62)		プラセボ／エクリズマブ群 (N = 61)		エクリズマブ／エクリズマブ群 (N = 56)		全体 (N = 117)	
曝露の患者年	31.1		29.6		56.3		49.9		106.2	
器官別大分類 基本語	**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 (%)**
心臓障害	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)	2	2 (3.6)	3	3 (2.6)
急性心筋梗塞	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
心房細動	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
心筋梗塞	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	7	6 (9.5)	4	2 (3.2)	5	5 (8.2)	9	7 (12.5)	14	12 (10.3)
菌血症	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
気管支炎	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
サイトメガロウイルス感染	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
憩室炎	0	0 (0.0)	2	1 (1.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
心内膜炎	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
胃腸炎	2	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
インフルエンザ	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (3.6)	2	2 (1.7)
肺炎	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)	1	1 (1.8)	2	2 (1.7)
シュードモナス性敗血症	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
ＲＳウイルス感染	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
敗血症	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (3.6)	2	2 (1.7)

表 2.7.4.2.1.12-2 注目すべき TESAE（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）－安全性解析対象集団（続き）

	ECU-MG-301 試験				ECU-MG-302 試験					
	プラセボ群 (N = 63)		エクリズマブ群 (N = 62)		プラセボ／エクリズマブ群 (N = 61)		エクリズマブ／エクリズマブ群 (N = 56)		全体 (N = 117)	
扁桃炎	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
上気道感染	2	2 (3.2)	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
細菌性尿路感染	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
水痘	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)

出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 40 (Table 14.3.2.1.1.7.3 及び Table 14.3.1.1.1.3); Study ECU-MG-302 Table 14.3.2.1.1.1.3 及び Table 14.3.1.1.1.3

C08-001 試験では、AESI を事前に定義しなかったが、ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験における AESI の定義に照らし合わせると、C08-001 試験で報告された有害事象のうち、AESI の定義に該当するものはなかった。

2.7.4.2.1.13 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 2.7.4.2.1.13-1）。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を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 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（試験組入れ前の 10年前*年より、憩室炎の病歴あり）。試験期間中、患者には prednisone 及びアスピリンが投与された（ミコフェノール酸モフェチルは、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。
  ステロイド療法及びミコフェノール酸モフェチル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。

  <u>投与中止後の追跡調査</u>
  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

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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 CT 撮影を実施し、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腫脹。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 85）に骨シンチグラフィ検査を実施し、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。データベースのロック時点で、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
  患者番号 [redacted]-003[redacted] の患者は、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、免疫グロブリン療法を受けた。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免疫グロブリン療法などを受けた。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 Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity（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。

- 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 COPD 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

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

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]）は外出困難で、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、居住する村落を端から端まで歩くことができた。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、タクロリムス 3 mg/12 時間を投与開始した。その後、タクロリムス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、免疫グロブリン療法を目的に入院した。現在、患者の状態は軽快しており、タクロリムス 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、同意撤回の 1 週間前以内に MG 悪化により入院していた。

ECU-MG-302 試験では、データカットオフ時点（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）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 2.7.4.2.1.13-1）。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（詳細は M 2.7.4.2.1.9 に示す）。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 に示す。また、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。

- 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痛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、免疫グロブリン療法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、毎月免疫グロブリン療法を受けた。翌年* 年 8 月

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

に臨床的悪化が認められ、4 日間免疫グロブリン療法を受けた。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、免疫グロブリン療法を 2 回）を受けるため入院した。同年*年 11 月、ミコフェノール酸モフェチル投与を開始した。また、3～4 週に 1 回の免疫グロブリン療法と毎日の 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、ミコフェノール酸モフェチルを 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] 及び患者番号 [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]、患者番号 [redacted]-002[redacted]、患者番号 [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。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.2.1.13-1　投与中止に至った患者の一覧（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)	治療効果不十分による同意撤回	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

C08-001 試験では、1 例（患者番号 [redacted]-003）が試験を中止した。本患者には、2 件の SAE（MG の再燃及び筋無力症クリーゼ）がウォッシュアウト期及び投与期 2（プラセボ投与）にそれぞれ発現した。患者は筋無力症クリーゼのために試験を中止した。治験薬（プラセボ）と筋無力症クリーゼとの因果関係は「おそらく関連あり」と判断された。

2.7.4.2.1.14 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.14.1 器官別又は症候群別有害事象の解析（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）

ECU-MG-301 試験において、最も有害事象の発現率が高かった SOC は「感染症および寄生虫症」であった［エクリズマブ群：41 例（66.1%）、プラセボ群：35 例（55.6%）、以下同順］。「感染症および寄生虫症」のうち、エクリズマブ群で 2 例以上に発現した PT は、上気道感染［10 例（16.1%）、12 例（19.0%）］、尿路感染［4 例（6.5%）、3 例（4.8%）］、気管支炎［3 例（4.8%）、1 例（1.6%）］、眼感染及びウイルス性胃腸炎［各 2 例（3.2%）、0 例］であった。

ECU-MG-302 試験では、「感染症および寄生虫症」の有害事象が、全体で 79 例（67.5%）に発現した。

重篤な「感染症および寄生虫症」の有害事象は、ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群で 2 例（4 件）、ECU-MG-302 試験全体で合計 12 例（14 件）に報告された（M 2.7.4.2.1.10 参照）。そのうち 3 例（患者番号 [redacted]-004、[redacted]-002、[redacted]-001）は、重篤な感染症の発現によって投与を中止した（M 2.7.4.2.1.13 参照）。

ECU-MG-301 試験全体で 25%以上の患者に発現した SOC は、「神経系障害」［エクリズマブ群：28 例（45.2%）、プラセボ群：26 例（41.3%）、以下同順］、「胃腸障害」［22 例（35.5%）、22 例（34.9%）］、「筋骨格系および結合組織障害」［18 例（29.0%）、19 例（30.2%）］、「一般・全身障害および投与部位の状態」［16 例（25.8%）、17 例（27.0%）］であった。

ECU-MG-302 試験では、「神経系障害」の TEAE が全体の 61 例（52.1%）に認められた。ECU-MG-302 試験全体で 25%以上の患者に発現した SOC は、「胃腸障害」［49 例（41.9%）］、「筋骨格系および結合組織障害」［41 例（35.0%）］、「一般・全身障害および投与部位の状態」［35 例（29.9%）］、「傷害、中毒および処置合併症」［34 例（29.1%）］及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」［32 例（27.4%）］であった。全体で 25%以上の患者に発現したそれ以外の SOC はなかった。

2.7.4.2.1.14.2 C08-001 器官別又は症候群別有害事象の解析（C08-001 試験）

TEAE の報告が最も多かった SOC は「感染症および寄生虫症」であった。全体として、エクリズマブ投与中の 7 例及びプラセボ投与中の 12 例に、「感染症および寄生虫症」の有害事象が認められた。髄膜炎菌（*N. meningitidis*）感染は報告されなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の詳細な説明

死亡、TESAE 又は TESAE として報告された AESI が認められた患者の詳細を、Study ECU-MG-301 Section 14.3.3、Study ECU-MG-302 Section 14.3.3、Study C08-001 Section 12.3.2 に示す。C08-001 試験の 1 例（患者番号 [redacted]-003）で発現した 2 件の SAE（MG 及び MG クリーゼ）については、詳細な説明を記載した。ECU-MG-301 又は ECU-MG-302 試験において、詳細な説明が必要となる有害事象発現例の一覧をそれぞれ表 2.7.4.2.2-1 及び表 2.7.4.2.2-2 に示す。

表 2.7.4.2.2-1 個別有害事象の叙述一覧（ECU-MG-301 試験）

患者番号	投与群	SAE（基本語）
[redacted]-002	プラセボ群	肺塞栓症
[redacted]-002	プラセボ群	深部静脈血栓症
[redacted]-001	エクリズマブ群	重症筋無力症
[redacted]-004	エクリズマブ群	菌血症
		心内膜炎
[redacted]-001	エクリズマブ群	発熱
[redacted]-001	プラセボ群	扁桃炎
[redacted]-001	エクリズマブ群	重症筋無力症
[redacted]-001	プラセボ群	高血糖
[redacted]-005	プラセボ群	重症筋無力症
		重症筋無力症
		上気道感染
		重症筋無力症
		重症筋無力症
[redacted]-003	プラセボ群	重症筋無力症
[redacted]-001	プラセボ群	重症筋無力症
[redacted]-001	プラセボ群	胃腸炎
		胃腸炎
		リンパ球数減少
[redacted]-004	プラセボ群	細菌性尿路感染
[redacted]-001	プラセボ群	胃炎
[redacted]-001	プラセボ群	水痘
[redacted]-002	エクリズマブ群	重症筋無力症
		発熱
		リンパ球減少症
[redacted]-002	プラセボ群	重症筋無力症
[redacted]-001	エクリズマブ群	憩室炎
		腸管穿孔
		憩室炎
		腸管穿孔

表 2.7.4.2.2-1 個別有害事象の叙述一覧（ECU-MG-301 試験）（続き）

患者番号	投与群	SAE（基本語）
[redacted]-002[redacted]	プラセボ群	急性胆嚢炎
[redacted]-001[redacted]	プラセボ群	重症筋無力症
		重症筋無力症
		重症筋無力症
		重症筋無力症
[redacted]-001[redacted]	プラセボ群	重症筋無力症
		全身健康状態低下
		無呼吸
		重症筋無力症
[redacted]-002[redacted]	プラセボ群	重症筋無力症
		重症筋無力症
		企図的過量投与
[redacted]-001[redacted]	プラセボ群	上気道感染
[redacted]-002[redacted]	エクリズマブ群	重症筋無力症
		重症筋無力症クリーゼ
[redacted]-001[redacted]	エクリズマブ群	重症筋無力症
[redacted]-003[redacted]	エクリズマブ群	前立腺癌
		骨転移
[redacted]-001[redacted]	プラセボ群	重症筋無力症
		重症筋無力症

表 2.7.4.2.2-2　個別有害事象の叙述一覧（ECU-MG-302 試験）

患者番号	投与群	SAE（基本語）
[redacted]-001[redacted]	エクリズマブ/エクリズマブ群	肺炎
		ＲＳウイルス感染
		重症筋無力症
[redacted]-001[redacted]	エクリズマブ/エクリズマブ群	心筋梗塞
[redacted]-002[redacted]	プラセボ/エクリズマブ群	失神
		脱水
		代謝性脳症
[redacted]-001[redacted]	プラセボ/エクリズマブ群	尿管結石
[redacted]-001[redacted]	プラセボ/エクリズマブ群	脊椎圧迫骨折
[redacted]-002[redacted]	エクリズマブ/エクリズマブ群	椎間板突出
[redacted]-001[redacted]	エクリズマブ/エクリズマブ群	インフルエンザ
		胃腸出血
[redacted]-001[redacted]	エクリズマブ/エクリズマブ群	心房細動
[redacted]-001[redacted]	プラセボ/エクリズマブ群	血腫
		肺うっ血
		呼吸不全
		急性心筋梗塞
		急性呼吸不全
		横紋筋融解症
		肺炎
		貧血
[redacted]-002[redacted]	プラセボ/エクリズマブ群	扁桃炎
[redacted]-003[redacted]	エクリズマブ/エクリズマブ群	卵巣嚢胞
[redacted]-005[redacted]	プラセボ/エクリズマブ群	頭痛
[redacted]-001[redacted]	エクリズマブ/エクリズマブ群	重症筋無力症
		重症筋無力症クリーゼ
[redacted]-004[redacted]	エクリズマブ/エクリズマブ群	頚動脈狭窄
[redacted]-001[redacted]	プラセボ/エクリズマブ群	胃腸炎
		上気道感染
		頭痛
		筋力低下
		筋力低下
[redacted]-004[redacted]	プラセボ/エクリズマブ群	皮膚乳頭腫
		無力症
		尿路感染
		重症筋無力症

表 2.7.4.2.2-2 個別有害事象の叙述一覧（ECU-MG-302 試験）（続き）

患者番号	投与群	SAE（基本語）
[redacted]-001[redacted]	プラセボ/エクリズマブ群	重症筋無力症
		意識消失
		重症筋無力症
[redacted]-002[redacted]	エクリズマブ/エクリズマブ群	重症筋無力症
[redacted]-001[redacted]	エクリズマブ/エクリズマブ群	重症筋無力症
		敗血症
		神経内分泌癌
[redacted]-001[redacted]	プラセボ/エクリズマブ群	重症筋無力症
[redacted]-003[redacted]	エクリズマブ/エクリズマブ群	腸閉塞
[redacted]-002[redacted]	エクリズマブ/エクリズマブ群	重症筋無力症
		重症筋無力症
		小腸閉塞
		重症筋無力症
[redacted]-004[redacted]	プラセボ/エクリズマブ群	表皮内悪性黒色腫
[redacted]-005[redacted]	プラセボ/エクリズマブ群	前立腺癌
[redacted]-001[redacted]	プラセボ/エクリズマブ群	胃腸炎
		重症筋無力症
[redacted]-002[redacted]	エクリズマブ/エクリズマブ群	シュードモナス性敗血症
		急性腎不全
[redacted]-001[redacted]	プラセボ/エクリズマブ群	重症筋無力症
[redacted]-002[redacted]	プラセボ/エクリズマブ群	重症筋無力症
[redacted]-002[redacted]	プラセボ/エクリズマブ群	肺塞栓症
[redacted]-001[redacted]	プラセボ/エクリズマブ群	重症筋無力症
		重症筋無力症
[redacted]-001[redacted]	エクリズマブ/エクリズマブ群	消化不良
[redacted]-001[redacted]	エクリズマブ/エクリズマブ群	気管支炎
[redacted]-001[redacted]	エクリズマブ/エクリズマブ群	播種性血管内凝固
		サイトメガロウイルス感染
		発熱
		敗血症
		貪食細胞性組織球症
		肝不全
[redacted]-001[redacted]	プラセボ/エクリズマブ群	重症筋無力症
[redacted]-001[redacted]	プラセボ/エクリズマブ群	結腸癌
[redacted]-001[redacted]	エクリズマブ/エクリズマブ群	インフルエンザ

2.7.4.3 臨床検査値の評価

臨床検査値の評価結果を試験別に要約した。

2.7.4.3.1 血液学的検査

2.7.4.3.1.1 ECU-MG-301 試験

2.7.4.3.1.1.1 治験期間を通しての臨床検査値

血液学的検査パラメータの測定値及びベースラインからの変化量を、投与群別及び来院ごとに Study ECU-MG-301 Table 14.3.4.2.1.3 及び Figure 14.3.4.2.1.3 に要約した。

血液学的検査パラメータに関して、両投与群の間に顕著な差は認められなかった。赤血球分布幅（%）は、ベースライン時及び Week 26 までの各来院時点で、両投与群ともに基準値範囲を上回っていたが、経時的な変化は認められず、群間差も認められなかった。その他の血液学的検査パラメータの平均値はいずれも基準値範囲内であり、試験期間を通して目立った傾向は認められなかった。

2.7.4.3.1.1.2 個々の患者の変化

血液学的検査パラメータの投与群別及び来院ごとのシフト表を、Study ECU-MG-301 Table 14.3.4.2.2.3 に示す。

全体として、Week 4、8、12、16、20、26 の評価結果から、血液学的検査パラメータのベースラインからの変化量（基準値範囲内から低下又は増加）に関して、プラセボ群とエクリズマブ群の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.4.3.1.1.3 個々の臨床的に関連性が高い異常

プラセボ群の 6 例に合計 10 件（うち 1 件は重篤）の血液学的検査異常に関連する有害事象が認められた。1 例（患者番号 [redacted]-001[redacted]）は、Day 58 に非重篤の白血球数増加を認め、治験薬（プラセボ）との因果関係は「関連があるかもしれない」と判断された。1 例（患者番号 [redacted]-001[redacted]）は、Day 1 に非重篤のリンパ球数減少（関連なし）を、Day 112 に好中球数増加（関連があるかもしれない）を認めた。1 例（患者番号 [redacted]-001[redacted]）は、Day 28 及び 85 に非重篤のリンパ球数減少（2 件）をそれぞれ認め、いずれも治験薬（プラセボ）との因果関係は「おそらく関連なし」と判断された。1 例（患者番号 [redacted]-002[redacted]）は、Day 28 に 3 件の非重篤な有害事象（好中球数増加、好中球百分率増加、白血球数増加）を認め、いずれも治験薬（プラセボ）との因果関係は「関連があるかもしれない」と判断された。1 例（患者番号 [redacted]-001[redacted]）は、Day 71 に非重篤の鉄欠乏性貧血を認め、治験薬（プラセボ）との因果関係は「おそらく関連なし」と判断された。1 例（患者番号 [redacted]-001[redacted]）は、Day 191 に SAE であるリンパ球数減少を認め、治験薬（プラセボ）との因果関係は「関連なし」と判断されたが、投与の中断を要した。データベースのロック時点で、3 例（患者番号 [redacted]-001[redacted]、[redacted]-002[redacted]、[redacted]-001[redacted]）における有害事象の転帰は未回復であったが、残りの 3 例における転帰は回復又は軽快であった。

エクリズマブ群では、5 例に合計 6 件（うち 1 件は重篤）の血液学的検査パラメータに関連する有害事象が発現した。2 例（患者番号 [redacted]-001[redacted] 及び [redacted]-002[redacted]）では、非重篤の貧血が Day 79 及び 130 にそれぞれ認められ、いずれも治験薬（エクリズマブ）との因果関係は「関連なし」と判断された。そのうち 1 例（患者番号 [redacted]-002[redacted]）は、非重篤の貧血発現前の Day 126 に MG クリーゼが発現したため、投与を中止していた。1 例（患者番号 [redacted]-001[redacted]）は、Day 1 に非重篤の血小板数減少（関連なし）を、Day 141 に非重篤の貧血（関連があるかもしれない）を認めた。1

例（患者番号 [redacted]-006[redacted]）は、Day 113 に非重篤のリンパ球数減少を認め、治験薬（エクリズマブ）との因果関係は「おそらく関連なし」と判断された。1 例（患者番号 [redacted]-002[redacted]）は、Day 86 に SAE であるリンパ球減少症を認め、治験薬（エクリズマブ）との因果関係は「関連なし」と判断された。データベースのロック時点で、1 例（患者番号 [redacted]-001[redacted]）における有害事象の転帰は未回復であった。1 例（患者番号 [redacted]-002[redacted]）は、貧血が未回復のうちに、MG クリーゼのために死亡した。他の症例におけるデータベースのロック時点の転帰は、回復又は軽快であった。

2.7.4.3.1.2 ECU-MG-302 試験

2.7.4.3.1.2.1 治験期間を通しての臨床検査値

血液学的検査パラメータの測定値及び ECU-MG-301 試験のベースラインからの変化量を、投与群別及び来院ごとに Study ECU-MG-302 Table 14.3.4.2.1.3 に要約した。また、プラセボ／エクリズマブ群における測定値及び ECU-MG-302 試験のベースラインからの変化量を、Study ECU-MG-302 Table 14.3.4.2.2.3 に要約した。

全体として、ECU-MG-302 試験の Week 78 までを通じて、臨床的に意味がある血液学的検査パラメータの変化は認められなかった。

2.7.4.3.1.2.2 個々の患者の変化

血液学的検査パラメータの ECU-MG-301 試験のベースラインからの変化に関して、投与群別及び来院ごとのシフト表を Study ECU-MG-302 Table 14.3.4.2.4.3 に示す。また、プラセボ／エクリズマブ群における ECU-MG-302 試験のベースラインからの変化に関するシフト表を Study ECU-MG-302 Table 14.3.4.2.3.3 に示す。

ベースライン時から ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験全体を通じて、赤血球分布幅（%）、平均赤血球容積、好中球数、好中球／白血球（%）は基準値範囲を上回り、リンパ球数は基準値範囲を下回る傾向が認められた（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.8.1.1.3）。これらの検査パラメータに経時的な変化は認められなかった。

2.7.4.3.1.2.3 個々の臨床的に関連性が高い異常

ECU-MG-302 試験のエクリズマブ投与期間中に、血液学的検査異常に関連する有害事象は、15 例に合計 21 件が報告され、このうち 3 件が重篤であった。

- 患者番号 [redacted]-002[redacted]：ECU-MG-302 試験の Day 175 に正色素性正球性貧血が発現した。ECU-MG-301 試験の大部分でヘマトクリット値及びヘモグロビン値が基準値範囲を下回り、ECU-MG-302 試験では更に低下した。正色素性正球性貧血は回復し、エクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判断された。また、ECU-MG-302 試験の Day 265 に貧血が発現した。貧血は データカットオフ日*時点で未回復であり、エクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判断された。
- 患者番号 [redacted]-001[redacted]：ECU-MG-302 試験の Day 1 にリンパ球減少症が発現した。本患者では、ECU-MG-301 試験のベースライン時点でリンパ球数が低く、低値を維持したまま、ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験を通してほとんど変化が認められなかった。リンパ球減少症は ECU-MG-302 試験の Day 279 に回復し、エクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判断された。
- 患者番号 [redacted]-001[redacted]：ECU-MG-302 試験の Day 35 にリンパ球減少症が発現した。リンパ

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

球は、ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験を通じて、低値と正常値との間を変動した。リンパ球減少症は、エクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断され、ECU-MG-302 試験の Day 364 に回復した。

- 患者番号 [redacted]-001[redacted]：ECU-MG-302 試験の Day 184 に白血球数増加が発現した。ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験を通じて白血球及び好中球が高値で推移したが、ECU-MG-302 試験の Week 12 来院時以降、いずれも更に増加し、Week 26 来院時には基準値上限の 2 倍近くとなった。白血球数増加は ECU-MG-302 試験の Day 200 に回復し、エクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判断された。
- 患者番号 [redacted]-001[redacted]：ECU-MG-302 試験の Day 34 にリンパ球減少が発現した。本患者では、ECU-MG-301 試験のベースライン時点でリンパ球数が異常に低く、低値を維持したまま、ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験を通してほとんど変化が認められなかった。リンパ球数減少は ECU-MG-302 試験の Day 62 に回復し、エクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判断された。
- 患者番号 [redacted]-001[redacted]：ECU-MG-302 試験の Day 524 に SAE である貧血が発現した。ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験を通じてヘモグロビンが基準値範囲を下回った。また、ECU-MG-301 試験のスクリーニング時に赤血球が基準値下限であり、ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験を通じて徐々に減少した。ECU-MG-302 試験の Day 524 に本事象のため入院し、翌日退院した。貧血は ECU-MG-302 試験の Day 525 に回復し、エクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判断された。
- 患者番号 [redacted]-005[redacted]：ECU-MG-302 試験の Day 406 に血中鉄減少が発現した。ECU-MG-301 試験のスクリーニング時に赤血球分布幅高値が認められ、ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験を通じて高値で推移した。両試験を通じてヘモグロビンは正常値であった。血中鉄減少は データカットオフ日*時点で未回復であり、エクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判断された。
- 患者番号 [redacted]-001[redacted]：ECU-MG-302 試験の Day 185 に鉄欠乏性貧血が発現した。ECU-MG-301 試験の Week 8 来院時から、平均赤血球容積が基準値範囲を下回り、また ECU-MG-301 試験の Week 12 来院時から、赤血球分布幅高値が認められた。ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験を通じて、いずれも異常値のまま推移した。また、ECU-MG-301 試験の Week 4 来院時からヘモグロビン低値が認められ、両試験を通じて低値で推移した。鉄欠乏性貧血は データカットオフ日* 時点で未回復であり、エクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判断された。
- 患者番号 [redacted]-004[redacted]：ECU-MG-302 試験の Day 191 に貧血が発現した。ECU-MG-301 試験のスクリーニング時に赤血球低値及び赤血球分布幅高値が認められ、ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験を通じて、いずれも異常値のまま推移した。また、ヘマトクリット及びヘモグロビンも、両試験を通じて基準値範囲を下回った。貧血はデータカットオフ日* 時点で回復中であり、エクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判断された。
- 患者番号 [redacted]-001[redacted]：ECU-MG-302 試験の Day 5 に単球減少症、ECU-MG-302 試験の Day 32 に白血球数増加が発現した。ECU-MG-302 試験の Day 1 及び Week 4 の来院時に単球低値、Week 4 来院時に白血球高値及び好中球高値が認められた。単球減少症は ECU-MG-302 試験の Day 56 に回復し、エクリズマブとの因果関係は「おそらく関連なし」と判断された。白血球数増加も ECU-MG-302 試験の Day 56 に回復し、エクリズマブとの因果関係は「関

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

連があるかもしれない」と判断された。

- 患者番号 [redacted]-001[redacted]：ECU-MG-302 試験の Day 31 にリンパ球数減少が発現した。本患者では、ECU-MG-301 試験の Week 20 来院時以降、リンパ球数の低値を認め、ECU-MG-302 試験の Week 4 来院時に大幅な低下を認めた。Week 8 来院時にはリンパ球数の増加がみられたが、基準値範囲を下回っていた。リンパ球数減少は ECU-MG-302 試験の Day 306 に回復し、エクリズマブとの因果関係は「おそらく関連なし」と判断された。
- 患者番号 [redacted]-003[redacted]：ECU-MG-302 試験の Day 185 に白血球数減少が発現した。ECU-MG-302 試験の Week 26 来院時（Day 185）に、白血球、リンパ球、好中球の全てが基準値範囲を下回った。好中球は、ECU-MG-302 試験の Week 12 までは基準値範囲内であったが、白血球及びリンパ球は、ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験の大部分で低値であった。白血球数減少はデータカットオフ日*時点で未回復であり、エクリズマブとの因果関係は「関連あり」と判断された。
- 患者番号 [redacted]-001[redacted]：ECU-MG-302 試験の Day 68 に DIC が発現した。本事象は SAE であり、エクリズマブとの因果関係は「おそらく関連なし」と判断された。本事象は、患者が死亡した ECU-MG-302 試験の Day 96 まで継続した。非重篤の有害事象として、ECU-MG-302 試験の Day 83 に血小板減少症、Day 89 に貧血が発現した。いずれも患者が死亡した ECU-MG-302 試験の Day 96 時点で未回復であり、エクリズマブとの因果関係は「おそらく関連なし」と判断された。また、ECU-MG-302 試験の Day 90 に SAE である貪食細胞性組織球症（「関連があるかもしれない」）、ECU-MG-302 試験の Day 91 に非重篤である凝血異常（「おそらく関連なし」）が発現し、いずれも患者が死亡した時点で未回復であった。
- 患者番号 [redacted]-003[redacted]：ECU-MG-302 試験の Day 29 に白血球減少症が発現した。白血球は、ECU-MG-301 試験のスクリーニング時に基準値範囲を下回っており、ECU-MG-302 試験の Day 1 から Week 4 まで減少した。白血球減少症は ECU-MG-302 試験の Day 184 に回復し、エクリズマブとの因果関係は「おそらく関連なし」と判断された。
- 患者番号 [redacted]-003[redacted]：ECU-MG-302 試験の Day 34 に白血球増加症が発現した。ECU-MG-301 試験のスクリーニング時に、白血球は基準値上限であり、ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験を通じて、高値と正常値との間を変動した。白血球増加症は ECU-MG-302 試験の Day 56 に回復し、エクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判断された。

2.7.4.3.1.3 C08-001 試験

2.7.4.3.1.3.1 治験期間を通しての臨床検査値

血液学的検査パラメータの測定値及びベースラインからの変化量を、投与群別及び来院ごとに Study C08-001 Table 14.3.2.4 に要約した。

血液学的検査パラメータに関して、プラセボ投与患者とエクリズマブ投与患者の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.4.3.1.3.2 個々の患者の変化

血液学的検査パラメータの投与群別及び来院ごとのシフト表を、Study C08-001 Table 14.3.2.7 に示す。

試験期間を通して、患者の多くに様々な血液学的検査パラメータの基準値範囲内から異常値へ

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

の変動が認められたが、これらの異常値のほとんどで臨床的に意味があると判断されるものはなかった。

2.7.4.3.1.3.3 個々の臨床的に関連性が高い異常

中央検査測定機関が定める基準値範囲の上限又は下限を超えた個々の臨床検査異常値は、Study C08-001 Listing 16.2.8.1.1 に示す。

試験期間中に、白血球数の基準値範囲を大幅に超える臨床検査値異常が 3 例に認められた。2 例（患者番号 [redacted]-003 及び [redacted]-001）は白血球数の異常低値であり、1 例（患者番号 [redacted]-003）は白血球数の異常高値であった。1 例（患者番号 [redacted]-003）は、ベースライン時及び投与開始後の各来院時に白血球数の低値を認めたが、おそらく試験期間中に併用していたセルセプトの作用によるものと考えられた。1 例（患者番号 [redacted]-001）では、基準値の下限を上下する白血球数の変動が認められた。プラセボ投与中の Visit 10、エクリズマブ投与中の Visit 14 及び 24、並びに 1 回の規定外来院時に、白血球数の異常低値を認めた。1 例（患者番号 [redacted]-003）は、エクリズマブ投与中及びプラセボ投与中のほとんどの来院時（スクリーニング来院時を含む）に白血球数の異常高値を認めたが、併用していた高用量 prednisone に起因するものと考えられた。

Visit 12 又は 24 に、エクリズマブ群の 5 例（38.5%）にヘマトクリット値の基準値範囲内からの低下が認められた（患者番号 [redacted]-002、[redacted]-002、[redacted]-003、[redacted]-002、[redacted]-001）（Study C08-001 Table 14.3.2.7）。この 5 例のベースライン時のヘマトクリット値は、基準値範囲内ではあるものの低値であり、ヘマトクリット値の低下幅は小さかった。また、エクリズマブ投与中の Visit 12 又は 24 時点のヘモグロビン値は、ベースライン時と変化がなかった。全体として、ヘマトクリット値の変動に臨床的に意味のある問題は認められなかった。

2.7.4.3.1.4 臨床試験間の比較

エクリズマブ投与患者 136 例のうち、エクリズマブ投与期間中に血液学的検査パラメータに関連する臨床的に関連性が高い異常が認められた患者は 23 例であった。血液学的検査パラメータに関連する臨床的に関連性が高い異常で最も多かったのは、白血球数異常低値又は貧血に関連した異常であった。しかし、これらの異常は ECU-MG-301 試験の両投与群に認められ、また 3 試験全体で報告された異常の多くは、治験薬との因果関係を「関連なし」と判断された。

これらの結果は、エクリズマブ投与が血液学的検査パラメータに臨床的に意味のある問題となるような影響を及ぼさないことを示唆している。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

2.7.4.3.2.1 ECU-MG-301 試験

2.7.4.3.2.1.1 治験期間を通しての臨床検査値

生化学検査パラメータの測定値及びベースラインからの変化量を、投与群別及び来院ごとに Study ECU-MG-301 Table 14.3.4.1.1.3 に要約した。

生化学検査パラメータの平均値はいずれも基準値範囲内であり、いずれの投与群においても追跡調査期間を含む観察期間中の変化は認められなかった。

2.7.4.3.2.1.2 個々の患者の変化

生化学検査パラメータの投与群別及び来院ごとのシフト表を、Study ECU-MG-301 Table 14.3.4.1.2.3 に示す。

生化学検査パラメータの多くに変動が認められたが、ベースラインからの変化量（基準値範囲内からの低下又は増加）に関して、プラセボ群とエクリズマブ群の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.4.3.2.1.3 個々の臨床的に関連性が高い異常

プラセボ群の 3 例に、合計 5 件の生化学検査異常に関連する有害事象が発現した。1 例（患者番号 [redacted]-002[redacted]）は、Day 183 に非重篤の血中クレアチニン増加及び血中尿素増加を認め、いずれも治験薬（プラセボ）との因果関係は「関連なし」と判断された。データベースのロック時点で、両有害事象の転帰はいずれも未回復であった。1 例（患者番号 [redacted]-001[redacted]）は、Day 171 に非重篤のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を認めた。本有害事象は、治験薬（プラセボ）との因果関係を「関連なし」と判断され、自然に回復した。1 例（患者番号 [redacted]-001[redacted]）は、Day 28 及び 87 に非重篤の血中クレアチニン増加（合計 2 件）をそれぞれ認め、治験薬（プラセボ）との因果関係はいずれも「おそらく関連なし」と判断された。データベースのロック時点で、Day 87 に発現した血中クレアチニン増加の転帰は未回復であった。

エクリズマブ群では、1 例（患者番号 [redacted]-002[redacted]）に生化学検査異常に関連する有害事象が 1 件発現した。本患者では、Day 29 に非重篤の血中クレアチニン増加を認め、治験薬（エクリズマブ）との因果関係は「おそらく関連なし」と判断された。本事象に対して、シクロスポリンの用量が減量され、その後事象は回復した。

血液生化学検査に関連する TESAE は、いずれの投与群でも報告されなかった。

2.7.4.3.2.2 ECU-MG-302 試験

2.7.4.3.2.2.1 治験期間を通しての血液生化学検査値

生化学検査パラメータの測定値及び ECU-MG-301 試験のベースラインからの変化量を、投与群別及び来院ごとに Study ECU-MG-302 Table 14.3.4.1.1.3 に要約した。プラセボ／エクリズマブ群における生化学検査パラメータの測定値及び ECU-MG-302 試験のベースラインからの変化量を、Study ECU-MG-302 Table 14.3.4.1.2.3 に要約した。

全体として、ECU-MG-302 試験の Week 78 までを通じて、臨床的に意味がある生化学検査パラメータの変化は認められなかった。

2.7.4.3.2.2.2 個々の患者の変化

生化学検査パラメータの ECU-MG-301 試験のベースラインからの変化をみた、投与群別及び来院ごとのシフト表を Study ECU-MG-302 Table 14.3.4.1.4.3 に示す。また、プラセボ／エクリズマブ群における ECU-MG-302 試験のベースラインからのシフト表を、Study ECU-MG-302 Table 14.3.4.1.3.3 に示す。

生化学検査パラメータの多くに変動が認められたが、それらの変動は両投与群において臨床的に意味のある傾向とは判断されなかった。

2.7.4.3.2.2.3 個々の臨床的に関連性が高い異常

生化学検査異常に関連する有害事象が全体で 2 例に 2 件（トランスアミナーゼ上昇及び血中クレアチニン増加）報告されたが、いずれも非重篤であった。

1 例（患者番号 [redacted]-001[redacted]）は、ECU-MG-302 試験の Day 112 に血中クレアチニン増加を認めた。本患者の血中クレアチニン値は、ECU-MG-302 試験の Week 16 来院直前までは基準値範囲内にあった。Week 18 来院時には、血中クレアチニン値は基準値範囲内に戻っており、本有害事象（関連なし）は回復と判断された。

もう 1 例（患者番号 [redacted]-001[redacted]）は、ECU-MG-302 試験の Day 34 にトランスアミナーゼ上昇を認めた。ECU-MG-302 試験の Week 12 来院時に、アラニンアミノトランスフェラーゼ値及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値の増加を認めた。先行試験を含め、これ以前に両パラメータで異常値を認めたことはなかった。本有害事象（関連があるかもしれない）は、ECU-MG-302 試験の Day 146 に回復と判断された。

2.7.4.3.2.3 C08-001 試験

2.7.4.3.2.3.1 治験期間を通しての臨床検査値

生化学検査パラメータの測定値及びベースラインからの変化量を、投与群別及び来院ごとに Study C08-001 Table 14.3.2.5 に要約した。

生化学検査パラメータの平均値はいずれも基準値範囲内であり、両投与群において追跡調査期間を含む観察期間中に変化は認められなかった。

2.7.4.3.2.3.2 個々の患者の変化

生化学検査パラメータの投与群別及び来院ごとのシフト表を Study C08-001 Table 14.3.2.8 に示す。

試験期間を通して、患者の多くで様々な生化学検査パラメータの基準値範囲内から異常値への変動が認められたが、これらの異常値で臨床的に意味があると判断されるものはなかった。

2.7.4.3.2.3.3 個々の臨床的に関連性が高い異常

中央検査測定機関が定める基準値範囲の上限又は下限を超えた個々の臨床検査異常値を、Study C08-001 Listing 16.2.8.1.2 に示す。

本試験では、生化学検査パラメータの臨床的に関連性が高い異常は認められなかった。

2.7.4.3.2.4 臨床試験間の比較

エクリズマブ投与患者の 136 例中 6 例に、生化学検査パラメータの臨床的に関連性の高い異常が認められたが、いずれも非重篤であった。そのうち数件では、治験薬との因果関係を否定できなかったが、生化学検査パラメータの臨床的に関連性の高い異常の発現件数は、エクリズマブ投与患者とプラセボ投与患者とで同じであった。これらの結果は、エクリズマブ投与が生化学検査パラメータに臨床的に意味がある影響を及ぼさないことを示唆している。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサインの測定値及び他の身体的所見

2.7.4.4.1.1 ECU-MG-301 試験

両投与群とも、バイタルサイン及び体重のベースラインからの変化量に、臨床的に関連性が高い変化は認められなかった。

安全性解析対象集団におけるバイタルサインの測定値及びベースラインからの変化量を、投与群別及び来院ごとにそれぞれ Study ECU-MG-301 Table 14.3.5.1.1.3 及び Study ECU-MG-301 Table 14.3.5.1.2.3 に要約した。

2.7.4.4.1.2 ECU-MG-302 試験

バイタルサイン及び他の身体的所見に関連する有害事象が全体で 6 例に 6 件報告されたが、全て非重篤であった。

- 患者番号 [redacted]-001[redacted]：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（ECU-MG-302 試験の Day 183）に、足脈拍減少が発現した。本事象のデータカットオフ日*時点の転帰は不明であり、エクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判断された。
- 患者番号 [redacted]-005[redacted]：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（ECU-MG-302 試験の Day 337）に、血圧上昇及び心拍数増加が発現した。いずれも データカットオフ日* 時点で未回復であり、エクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判断された。
- 患者番号 [redacted]-001[redacted]：ECU-MG-302 試験の Day 1 に体重増加が発現した。本事象により prednisone の用量を減量した。体重増加は翌月（日付は不明）に回復し、エクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判断された。
- 患者番号 [redacted]-001[redacted]：ECU-MG-302 試験の Day 564 に体温上昇が発現した。本事象は翌日に回復し、エクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判断された。
- 患者番号 [redacted]-001[redacted]：ECU-MG-302 試験の Day 138 に心拍数増加が発現した。本事象は同日に回復し、エクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判断された。
- 患者番号 [redacted]-001[redacted]：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（ECU-MG-302 試験の Day 29）に眼圧上昇が発現した。本事象はデータカットオフ日*時点で未回復であり、エクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判断された。

安全性解析対象集団におけるバイタルサイン及び体重の測定値及び ECU-MG-302 試験のベースラインからの変化量を、投与群別及び来院ごとに Study ECU-MG-302 Table 14.3.5.1.1.3 及び Study ECU-MG-302 Table 14.3.5.1.2.3 にそれぞれ要約した。

2.7.4.4.1.3 C08-001 試験

Visit 1 から 24（投与終了日）までのバイタルサイン（血圧、心拍数、体温）、体重及び身長（Visit 1 のみ）を要約した。個体内変動は認められたが、血圧、心拍数及び体温に変化は認められなかった。以上のことから、これらのパラメータに対して臨床的に関連性が高い影響は認められないことが示唆される。

バイタルサインを以下に要約した：Study C08-001 Table 14.3.2.1.1（体重）、Table 14.3.2.1.3、Table 14.3.2.1.4（身長）、Tables 14.3.2.1.5 及び 14.3.2.1.6（体温）、Tables 14.3.2.1.7 及び 14.3.2.1.8（心拍数）、Tables 14.3.2.1.9 及び 14.3.2.1.10（収縮期血圧）、Tables 14.3.2.1.11 及び 14.3.2.1.12（拡張期血圧）。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.4.4.1.4 臨床試験間の比較

本開発プログラムに含めた 3 試験の結果は、エクリズマブがバイタルサイン又は他の身体的所見に対して臨床上問題となる影響を及ぼさないことを示唆している。

2.7.4.4.2 心電図

2.7.4.4.2.1 ECU-MG-301 試験

12 誘導 ECG 検査を、ベースライン時及び Week 26 又は早期中止来院時（Study ECU-MG-301 Table 14.3.5.3.1.3）に実施した。両投与群で ECG パラメータに差は認められず、補正 QT 間隔のカテゴリーでも目立った差は認められなかった。

エクリズマブ群の 1 例（患者番号 [redacted]-004[redacted]、5[redacted]歳白人男性）において、Week 26（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に臨床的に関連性が高い ECG 異常所見（左脚前肢ブロックの診断に一致する著明な左軸偏位）が認められた。本患者は、高血圧（13年前*年[redacted]月[redacted]日発症）を有しており、試験期間を通して持続していた。また、13年前*年[redacted]月[redacted]日に心筋梗塞を発症したが、同日に回復した（Study ECU-MG-301 Listing 16.2.4.4.1.3）。本異常所見による治験薬の用法・用量の変更はなく、本患者は継続試験（ECU-MG-302 試験）に移行した。

2.7.4.4.2.2 ECU-MG-302 試験

ECU-MG-302 試験では、12 誘導 ECG 検査をベースライン時、Week 26、それ以降は 1 年ごと（試験参加中は Week 52、104、156 及び 208）、又は早期中止来院時に実施した（Study ECU-MG-301 Table 14.3.5.3.1.3）。

ECU-MG-302 試験では、エクリズマブ投与後に、臨床的に関連性が高いベースラインからの変化は認められなかった。

2.7.4.4.2.3 C08-001 試験

12 誘導 ECG 検査をスクリーニング時、Visit 12、14、24 又は早期中止来院時に実施した（Study C08-001 Table 14.3.2.3）。スクリーニング時の ECG 所見は、11 例が正常、3 例が異常であった。スクリーニング時に正常所見であった 11 例中 7 例（63.6%）は、試験期間を通して正常所見を認めたが、他の 4 例では少なくとも 1 回の異常所見を認めた。しかし、スクリーニング時又はそれ以降の来院時に認められた ECG 異常所見のうち、治験担当医師によって臨床的に関連性が高いと判断されるものはなかった。

2.7.4.4.2.4 臨床試験間の比較

いずれの試験においても、エクリズマブ投与による ECG パラメータへの影響を示唆する所見は認められなかった。エクリズマブ投与を受けた 136 例中 1 例にのみ、臨床的に関連性が高い ECG 異常所見が認められたが、エクリズマブ投与の継続に支障をきたす身体機能への影響は認められなかった。

2.7.4.4.3 コロンビア自殺重症度尺度（C-SSRS）

2.7.4.4.3.1 ECU-MG-301 試験

治験薬投与中の自殺念慮又は自殺行為の発現例数（割合）は、エクリズマブ群［1 例（1.6%）］

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

と比較して、プラセボ群［5 例（7.9%）］で高かった。プラセボ群の 1 例（患者番号 [redacted]-002[redacted]）は、故意の過量投与により試験期間中に入院した。本患者では、継続的なアルコール乱用の疑いがあり、試験期間中に 2 度の MG の臨床的悪化を認めた。本患者は、2 度目の MG の臨床的悪化から回復 7 日後に試験を中止し、その 6 日後にアセトアミノフェン及びピリドスチグミンを過量服用した。本患者は静脈内輸液による治療を受け、24 時間以内に回復した。

投与群別の自殺念慮、自殺行為、及び自殺意志のない自傷行動の要約を Study ECU-MG-301 Table 41 に示した。コロンビア自殺重症度尺度（C-SSRS）のベースラインからの変化量をみた投与群別のシフト表を Study ECU-MG-301 Table 14.3.5.5.2.3 に示す。

2.7.4.4.3.2 ECU-MG-302 試験

ECU-MG-302 試験期間中、全体で 6 例（プラセボ／エクリズマブ群：4 例、エクリズマブ／エクリズマブ群：2 例）に自殺念慮が認められたが、自殺行為は認められなかった。

エクリズマブ／エクリズマブ群では、2 例が「自殺念慮又は自殺行為なし」から「自殺念慮あり」へシフトし、他の 1 例が「自殺行為あり」から「自殺念慮又は自殺行為なし」へシフトした。

プラセボ／エクリズマブ群では、4 例が ECU-MG-301 試験開始時に自殺念慮の既往を有していた。この 4 例全例が、ECU-MG-302 試験の全期間にわたって「自殺念慮又は自殺行為なし」のカテゴリーにシフトした。また、ECU-MG-301 試験開始時に自殺念慮又は自殺行為の既往のなかった 4 例が、ECU-MG-302 試験期間中に「自殺念慮あり」のカテゴリーへシフトした。これらのスコアの経時変化を詳細に検討した結果、自殺傾向の悪化は示唆されなかった。C-SSRS スコアで自殺傾向が認められた患者の大部分は、基礎疾患としてうつ病又は精神疾患を有していた。自殺念慮の原因は、MG の診断及び疾患の重大性への直面に関連したものが多かった。

投与群別の自殺念慮、自殺行為、及び自殺意志のない自傷行動の要約を Study ECU-MG-302 Table 14.3.5.5.1.3 に示す。C-SSRS カテゴリーのベースラインからの変化量をみた投与群別のシフト表を Study ECU-MG-302 Table 14.3.5.5.2.3 に示す。

2.7.4.4.3.3 臨床試験間の比較

ECU-MG-301 試験期間中、プラセボ群の 5 例に自殺念慮が認められた。このうち 2 例は、ECU-MG-302 試験でエクリズマブ投与に移行後、更なる自殺念慮は認められなかった。

ECU-MG-302 試験期間中に自殺念慮が認められたエクリズマブ／エクリズマブ群の 2 例は自殺念慮の経歴があり、このうち 1 例は ECU-MG-301 試験期間中にも自殺念慮が認められた。

全体として、ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験の結果から、エクリズマブ投与による自殺念慮又は自殺行為のリスク増大は認められなかった。

2.7.4.4.4 免疫原性

免疫グロブリン G（IgG）及び免疫グロブリン M（IgM）抗体を用いたヒト抗薬物抗体（ADA）分析用の血液試料を採取し、エクリズマブに対する免疫反応の有無を調べた。抗体が検出された場合は、その抗体によるエクリズマブ活性の中和作用［すなわち、C5 転換酵素による補体成分 5（C5）切断に対するエクリズマブの阻害能］を評価した。ADA 分析に関する詳細を、M 2.7.2.4.3 に示す。

2.7.4.4.4.1 ECU-MG-301 試験

ベースライン時点で、エクリズマブ群の 1 例（1.6%）に ADA 陽性が認められたが、プラセボ群では認められなかった。Week 4、12、26 の時点では、エクリズマブ群に ADA 陽性は認められなかった。プラセボ群では Week 4、12 時点で、ADA 陽性がそれぞれ 2 例（3.3%）、1 例（1.7%）に認められたが、Week 26 では認められなかった。

投与群別及び来院ごとの ADA 及びベースラインからの変化量を、M5.3.4.2 ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report 及び M5.3.1.4 Study ECU-MG-301 Bioanalytical Report に要約した。

2.7.4.4.4.2 ECU-MG-302 試験

PK 解析対象集団 116 例のうち、Week 52 までに ADA 陽性を示した患者は認められなかった。

投与群別及び来院ごとの ADA 要約統計量を Study ECU-MG-302 Table 14.3.4.4.5.5 及び M5.3.1.4 Study ECU-MG-302 Bioanalytical Report に示した。ADA 免疫原性に関する個々の結果は、患者別に Study ECU-MG-302 Listing 16.2.5.2.8.5 に示した。

2.7.4.4.4.3 C08-001 試験

ADA 陽性例は認められなかった。投与群別及び来院ごとの ADA 要約統計量を Study C08-001 Tables 14.2.4.2.1 及び 14.2.4.2.2 に示し、投与群及び治療期別、並びに来院ごとの ADA 要約統計量を Study C08-001 Tables 14.2.4.3.1～14.2.4.3.4 に示した。患者個々の ADA 免疫原性の結果は Study C08-001 Listing 16.2.6.14 に示した。

2.7.4.4.4.4 臨床試験間の比較

ECU-MG-301 試験の結果は、エクリズマブを 26 週間以上投与しても、ADA 産生への影響は認められないことを示している。このことは、ECU-MG-302 及び C08-001 試験の結果からも裏付けられる。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

ECU-MG-301 試験における投与群及び人口統計学的特性（年齢、性別、人種、居住地域）別の包括的な TEAE の要約を、M 2.7.4.5.1.1 から M 2.7.4.5.1.4 に示した。ECU-MG-302 試験に関しては、人種（日本人患者と非日本人患者の比較）による解析のみ実施した。

2.7.4.5.1.1 年齢

年齢別の TEAE を表 2.7.4.5.1.1-1 に要約した。ECU-MG-301 試験で無作為化された 125 例のうち、102 例（81.6%）が「18 歳以上 65 歳以下」、23 例（18.4%）が「66 歳以上」の患者であった。ECU-MG-301 試験のプラセボ群では、治験薬と関連がある有害事象の発現が、「66 歳以上」が 7 例（58.3%）であったのに対して、「18 歳以上 65 歳以下」は 18 例（35.3%）であった。またエクリズマブ群では、「18 歳以上 65 歳以下」が 24 例（47.1%）、「66 歳以上」が 6 例（54.5%）であった。非高齢層における SAE 発現率は、プラセボ群では高かったが［18～65 歳：16 例（31.4%）、66 歳以上：2 例（16.7%）］、エクリズマブ群では低かった［18～65 歳：6 例（11.8%）、66 歳以上：3 例（27.3%）］。

投与群別の有害事象、SAE 及び治験薬と関連がある有害事象を Study ECU-MG-301 Tables 14.3.1.2.3.3.1、14.3.1.2.9.3、14.3.1.3.3.3、14.3.1.4.2.3.1 及び 14.3.2.1.1.3.3 に示す。

表 2.7.4.5.1.1-1　年齢及び投与群別 TEAE の概要（ECU-MG-301 試験）－安全性解析対象集団

有害事象のカテゴリー	ECU-MG-301 試験			
	プラセボ群（N = 63）		エクリズマブ群（N = 62）	
	件数 n	例数 n/N (%)	件数 n	例数 n/N (%)
有害事象	406	56/63 (88.9)	361	53/62 (85.5)
18～65 歳	346	45/51 (88.2)	282	44/51 (86.3)
66 歳以上	60	11/12 (91.7)	79	9/11 (81.8)
治験薬と関連がある有害事象	141	25/63 (39.7)	109	30/62 (48.4)
18～65 歳	121	18/51 (35.3)	87	24/51 (47.1)
66 歳以上	20	7/12 (58.3)	22	6/11 (54.5)
SAE	33	18/63 (28.6)	17	9/62 (14.5)
18～65 歳	29	16/51 (31.4)	13	6/51 (11.8)
66 歳以上	4	2/12 (16.7)	4	3/11 (27.3)
治験薬と関連がある SAE	2	2/63 (3.2)	10	5/62 (8.1)
18～65 歳	1	1/51 (2.0)	7	3/51 (5.9)
66 歳以上	1	1/12 (8.3)	3	2/11 (18.2)
中止に至った有害事象	ND	0/63 (0.0)	ND	4/62 (6.5)
18～65 歳	ND	0/51 (0.0)	ND	3/51 (5.9)
66 歳以上	ND	0/12 (0.0)	ND	1/11 (9.1)
中止に至った SAE	ND	0/63 (0.0)	ND	4/62 (6.5)
18～65 歳	ND	0/51 (0.0)	ND	3/51 (5.9)
66 歳以上	ND	0/12 (0.0)	ND	1/11 (9.1)

注釈：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。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分母として算出した。
なお、「関連あり」に含まれる有害事象の定義は US/EU の定義を用いた；「関連あり（definitely）」、「おそらく関連あり（probably）」及び「関連があるかもしれない（possibly）」と判断された有害事象が「関連あり」に含まれ、「おそらく関連なし（unlikely related）」及び「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：PT = 基本語、SAE = 重篤な有害事象、ND = 該当なし、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 CSR Table 14.3.1.2.3.3.1

2.7.4.5.1.2 性別

男女別の TEAE を表 2.7.4.5.1.2-1 に要約した。ECU-MG-301 試験で無作為化された 125 例のうち、43 例（34.4%）が男性、82 例（65.6%）が女性であった。両投与群ともに、有害事象の発現率に性差は認められず、治験薬と関連がある有害事象の発現率に関しても、性差は認められなかった。SAE 発現率は、プラセボ群では性差が認められなかったが、エクリズマブ群では女性［3 例（7.3%）］と比較して男性［6 例（28.6%）］で高かった。中止に至った SAE は、エクリズマブ群の男性 2 例（9.5%）及び女性 2 例（4.9%）に認められた。プラセボ群では、中止に至った SAE は認められなかった。

男女別の有害事象、SAE 及び治験薬と関連がある有害事象を Study ECU-MG301 Tables 14.3.1.2.4.3.1、14.3.1.2.10.3、14.3.1.3.4.3、14.3.1.4.3.3.1 及び 14.3.2.1.1.4.3 に示す。

表 2.7.4.5.1.2-1　性別及び投与群別 TEAE の概要（ECU-MG-301 試験）－安全性解析対象集団

有害事象のカテゴリー	ECU-MG-301 試験			
	プラセボ群（N = 63）		エクリズマブ群（N = 62）	
	件数 n	例数 n/N (%)	件数 n	例数 n/N (%)
有害事象	406	56/63 (88.9)	361	53/62 (85.5)
男性	123	20/22 (90.9)	112	18/21 (85.7)
女性	283	36/41 (87.8)	249	35/41 (85.4)
治験薬と関連がある有害事象	141	25/63 (39.7)	109	30/62 (48.4)
男性	41	9/22 (40.9)	38	10/21 (47.6)
女性	100	16/41 (39.0)	71	20/41 (48.8)
SAE	33	18/63 (28.6)	17	9/62 (14.5)
男性	9	6/22 (27.3)	10	6/21 (28.6)
女性	24	12/41 (29.3)	7	3/41 (7.3)
治験薬と関連がある SAE	2	2/63 (3.2)	10	5/62 (8.1)
男性	0	0/22 (0.0)	5	2/21 (9.5)
女性	2	2/41 (4.9)	5	3/41 (7.3)
中止に至った有害事象	ND	0/63 (0.0)	ND	4/62 (6.5)
男性	ND	0/22 (0.0)	ND	2/21 (9.5)
女性	ND	0/41 (0.0)	ND	2/41 (4.9)
中止に至った SAE	ND	0/63 (0.0)	ND	4/62 (6.5)
男性	ND	0/22 (0.0)	ND	2/21 (9.5)
女性	ND	0/41 (0.0)	ND	2/41 (4.9)

注釈：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。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分母として算出した。
なお、「関連あり」に含まれる有害事象の定義は US/EU の定義を用いた；「関連あり（definitely）」、「おそらく関連あり（probably）」及び「関連があるかもしれない（possibly）」と判断された有害事象が「関連あり」に含まれ、「おそらく関連なし（unlikely related）」及び「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：ND = 該当なし、PT = 基本語、SAE = 重篤な有害事象、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 CSR Table 14.3.1.2.4.3.1

2.7.4.5.1.3　人種

人種別の TEAE を表 2.7.4.5.1.3-1 に要約した。ECU-MG-301 試験で無作為化された 125 例のうち、95 例（76.0%）が白人、19 例（15.2%）がアジア人、3 例（2.4%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人、8 例（6.4%）がその他の人種であった。幾つかの人種カテゴリーでは、いずれか又は両方の投与群において、登録患者が少数であったため、有害事象、SAE 及び治験薬と関連がある有害事象に関して、人種に基づく臨床的に意味のある比較はできなかった。

人種別の有害事象、SAE、治験薬と関連がある有害事象を、Study ECU-MG-301 Tables 14.3.1.2.5.3.1、14.3.1.2.11.3、14.3.1.3.5.3、14.3.1.4.4.3.1 及び 14.3.2.1.1.5.3 に示す。

表 2.7.4.5.1.3-1　人種及び投与群別 TEAE の概要（ECU-MG-301 試験）－安全性解析対象集団

有害事象のカテゴリー	ECU-MG-301 試験			
	プラセボ群（N = 63）		エクリズマブ群（N = 62）	
	件数 n	例数 n/N (%)	件数 n	例数 n/N (%)
有害事象	406	56/63 (88.9)	361	53/62 (85.5)
アジア人	79	14/16 (87.5)	8	2/3 (66.7)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	15	2/3 (66.7)	0	0/0 (NA)
白人	292	38/42 (90.5)	336	46/53 (86.8)
その他	20	2/2 (100.0)	17	5/6 (83.3)
治験薬と関連がある有害事象	141	25/63 (39.7)	109	30/62 (48.4)
アジア人	25	5/16 (31.3)	0	0/3 (0.0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	4	1/3 (33.3)	0	0/0 (NA)
白人	109	18/42 (42.9)	103	27/53 (50.9)
その他	3	1/2 (50.0)	6	3/6 (50.0)
SAE	33	18/63 (28.6)	17	9/62 (14.5)
アジア人	8	4/16 (25.0)	1	1/3 (33.3)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1	1/3 (33.3)	0	0/0 (NA)
白人	23	12/42 (28.6)	16	8/53 (15.1)
その他	1	1/2 (50.0)	0	0/6 (0.0)
治験薬と関連がある SAE	2	2/63 (3.2)	10	5/62 (8.1)
アジア人	0	0/16 (0.0)	0	0/3 (0.0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	0/3 (0.0)	0	0/0 (NA)
白人	2	2/42 (4.8)	10	5/53 (9.4)
その他	0	0/2 (0.0)	0	0/6 (0.0)
中止に至った有害事象	ND	0/63 (0.0)	ND	4/62 (6.5)
アジア人	ND	0/16 (0.0)	ND	0/3 (0.0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	ND	0/3 (0.0)	ND	0/0 (NA)
白人	ND	0/42 (0.0)	ND	4/53 (7.5)
その他	ND	0/2 (0.0)	ND	0/6 (0.0)

表 2.7.4.5.1.3-1　人種及び投与群別 TEAE の概要（ECU-MG-301 試験）－安全性解析対象集団（続き）

有害事象のカテゴリー	ECU-MG-301 試験			
	プラセボ群（N = 63）		エクリズマブ群（N = 62）	
	件数 n	例数 n/N (%)	件数 n	例数 n/N (%)
中止に至った SAE	ND	0/63 (0.0)	ND	4/62 (6.5)
アジア人	ND	0/16 (0.0)	ND	0/3 (0.0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	ND	0/3 (0.0)	ND	0/0 (NA)
白人	ND	0/42 (0.0)	ND	4/53 (7.5)
その他	ND	0/2 (0.0)	ND	0/6 (0.0)

注釈：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。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分母として算出した。
なお、「関連あり」に含まれる有害事象の定義は US/EU の定義を用いた；「関連あり（definitely）」、「おそらく関連あり（probably）」及び「関連があるかもしれない（possibly）」と判断された有害事象が「関連あり」に含まれ、「おそらく関連なし（unlikely related）」及び「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：ND = 該当なし、PT = 基本語、SAE = 重篤な有害事象、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 CSR Table 14.3.1.2.5.3.1

2.7.4.5.1.3.1　日本人患者と非日本人患者との比較

ECU-MG-301 試験には、合計 11 例の日本人患者が組み入れられ、全例が ECU-MG-302 試験に移行した。ECU-MG-302 試験のデータカットオフ日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、日本人患者の ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験の合計エクリズマブ曝露期間は 4462 日であり、日本人患者の曝露は 12.2 患者年であった。

日本人患者と非日本人患者における人口統計学的特性の比較は、表 2.7.4.5.1.3.1-1 に示す。エクリズマブ群に割り付けられた日本人は 3 例のみであり、残る 8 例はプラセボ群に割り付けられた。それぞれの人種への割付け比は、他の人種の MGFA 分類に基づく割付け時期により変動した。また、各施設で登録される患者はごく少数であることが予想されたため、エクリズマブ群とプラセボ群への割付け比を 1 : 1 に保つ目的で、個々の施設内ではなく、複数の施設間で無作為割付けを実施した。

男女比、身長、治験薬初回投与時の年齢は、日本人患者と非日本人患者との間に差異は認められなかったが、日本人特有の性質として、体重及び BMI は、非日本人患者と比較して日本人患者でわずかに低かった。ベースライン時の MGFA 分類がクラス IVa 又は IVb であったのは、日本人患者が 11 例中 1 例（9.1%）、非日本人患者が 114 例中 11 例（9.6%）であった。

表 2.7.4.5.1.3.1-1　投与群別の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性（日本人と非日本人の比較、ECU-MG-301 試験）－安全性解析対象集団

		ECU-MG-301 試験			
		プラセボ群 N = 63		エクリズマブ群 N = 62	
		日本人 N = 8	非日本人 N = 55	日本人 N = 3	非日本人 N = 59
治験薬初回投与時の年齢［歳］	平均値（SD）	54.5 (12.93)	45.8 (18.43)	39.0 (6.24)	47.9 (15.89)
	中央値	55.0	43.0	37.0	45.0
	最小値, 最大値	32, 69	19, 79	34, 46	19, 74
性別					
男性	n (%)	2 (25.0)	20 (36.4)	1 (33.3)	20 (33.9)
女性	n (%)	6 (75.0)	35 (63.6)	2 (66.7)	39 (66.1)
体重［kg］	N	8	55	3	59
	平均値（SD）	63.04 (19.752)	89.62 (27.620)	58.23 (6.311)	89.17 (28.059)
	中央値	62.45	85.70	60.10	80.70
	最小値, 最大値	37.0, 94.0	47.0, 155.5	51.2, 63.4	42.9, 173.6
身長［cm］	N	8	55	3	59
	平均値（SD）	157.43 (12.676)	168.47 (8.030)	168.07 (13.240)	166.56 (9.617)
	中央値	157.25	170.00	175.00	165.10
	最小値, 最大値	139.7, 178.8	147.0, 184.2	152.8, 176.4	150.1, 186.2
BMI［kg/m^2］	N	8	55	3	59
	平均値（SD）	25.35 (7.802)	31.28 (8.249)	20.65 (1.308)	31.91 (8.878)
	中央値	22.97	31.10	20.70	31.01
	最小値, 最大値	17.5, 41.8	17.5, 51.1	19.3, 21.9	14.8, 52.6
無作為化時の MGFA 分類					
クラス IIa 又は IIIa	n (%)	4 (50.0)	28 (50.9)	2 (66.7)	28 (47.5)
クラス IVa	n (%)	1 (12.5)	1 (1.8)	0 (0.0)	4 (6.8)
クラス IIb 又は IIIb	n (%)	3 (37.5)	23 (41.8)	1 (33.3)	24 (40.7)
クラス IVb	n (%)	0 (0.0)	3 (5.5)	0 (0.0)	3 (5.1)

年齢＝（治験薬初回投与日－誕生日）/365.25
BMI (kg/m^2) = 体重 (kg) / [身長 (cm) / 100]^2
略語：BMI＝ ボディ・マス・インデックス、MGFA＝ 米国重症筋無力症研究財団、SD＝ 標準偏差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.1.1.1.3.1 及び Table 14.1.3.8.3

日本人患者と非日本人患者で比較した有害事象の概要を表 2.7.4.5.1.3.1-2 に示す。ECU-MG-301 試験では、日本人患者の死亡又は試験中止に至った SAE は報告されなかった。ECU-MG-301 試験で報告された全ての有害事象（SOC 及び PT 別）に関して、日本人患者と非日本人患者との比較を表 2.7.4.5.1.3.1-3 に示し、全体で 5%以上の患者に発現した有害事象又はいずれかの投与群で日本人患者 1 例以上に発現した有害事象について投与群別に集計した。また、治験薬と関連がある TEAE（SOC 及び PT 別）に関して、日本人患者と非日本人患者との比較を表 2.7.4.5.1.3.1-4 に示し、全体で 2 例以上に発現した有害事象かついずれかの投与群で日本人患者 1 例以上に認められた有害事象について集計した。因果関係評価（関連あり、おそらく関連あり、関連があるかもしれない、おそらく関連なし）に関しては、日本の定義に準じた。

表 2.7.4.5.1.3.1-2　投与群別の有害事象の概要（日本人と非日本人の比較、ECU-MG-301 試験）－安全性解析対象集団

有害事象のカテゴリー	ECU-MG-301 試験							
	プラセボ群（N = 63）				エクリズマブ群（N = 62）			
	日本人（N = 8）		非日本人（N = 55）		日本人（N = 3）		非日本人（N = 59）	
	件数, n	例数, n (%)	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	27	7 (87.5)	379	49 (89.1)	8	2 (66.7)	353	51 (86.4)
死亡	ND	0 (0.0)	ND	0 (0.0)	ND	0 (0.0)	ND	0 (0.0)
有害事象	27	7 (87.5)	379	49 (89.1)	8	2 (66.7)	353	51 (86.4)
関連あり（US/EU の定義）	4	2 (25.0)	137	23 (41.8)	0	0 (0.0)	109	30 (50.8)
関連なし（US/EU の定義）	23	7 (87.5)	242	48 (87.3)	8	2 (66.7)	244	47 (79.7)
関連あり（日本の定義）	12	3 (37.5)	198	30 (54.5)	1	1 (33.3)	176	40 (67.8)
関連なし（日本の定義）	15	5 (62.5)	181	43 (78.2)	7	2 (66.7)	177	43 (72.9)
軽度	21	6 (75.0)	259	46 (83.6)	7	2 (66.7)	257	47 (79.7)
中等度	0	0 (0.0)	98	34 (61.8)	0	0 (0.0)	74	26 (44.1)
重度	6	2 (25.0)	22	14 (25.5)	1	1 (33.3)	22	7 (11.9)
中止に至った有害事象	ND	0 (0.0)	ND	0 (0.0)	ND	0 (0.0)	ND	4 (6.8)
SAE	6	2 (25.0)	27	16 (29.1)	1	1 (33.3)	16	8 (13.6)
関連あり（US/EU の定義）	0	0 (0.0)	2	2 (3.6)	0	0 (0.0)	10	5 (8.5)
関連なし（US/EU の定義）	6	2 (25.0)	25	14 (25.5)	1	1 (33.3)	6	4 (6.8)
関連あり（日本の定義）	0	0 (0.0)	10	8 (14.5)	0	0 (0.0)	10	5 (8.5)
関連なし（日本の定義）	6	2 (25.0)	17	10 (18.2)	1	1 (33.3)	6	4 (6.8)
中止に至った SAE	ND	0 (0.0)	ND	0 (0.0)	ND	0 (0.0)	ND	4 (6.8)

略語：EU = 欧州連合、ND = 該当なし、SAE = 重篤な有害事象、US = 米国
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.1.2.2.3.3

表 2.7.4.5.1.3.1-3　全体の 5%以上又は日本人患者 1 例以上に発現した TEAE（ECU-MG-301 試験）ー安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	プラセボ群（N = 63）				エクリズマブ群（N = 62）			
	日本人（N = 8）		非日本人（N = 55）		日本人（N = 3）		非日本人（N = 59）	
	件数, n	例数, n (%)	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	27	7 (87.5)	379	49 (89.1)	8	2 (66.7)	353	51 (86.4)
血液およびリンパ系障害	1	1 (12.5)	1	1 (1.8)	0	0 (0.0)	4	4 (6.8)
鉄欠乏性貧血	1	1 (12.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
心臓障害	1	1 (12.5)	1	1 (1.8)	0	0 (0.0)	2	2 (3.4)
狭心症	1	1 (12.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
胃腸障害	1	1 (12.5)	59	21 (38.2)	0	0 (0.0)	45	22 (37.3)
腹部不快感	1	1 (12.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
下痢	0	0 (0.0)	8	8 (14.5)	0	0 (0.0)	10	8 (13.6)
悪心	0	0 (0.0)	26	9 (16.4)	0	0 (0.0)	11	8 (13.6)
嘔吐	0	0 (0.0)	6	5 (9.1)	0	0 (0.0)	5	3 (5.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	2 (25.0)	28	15 (27.3)	0	0 (0.0)	26	16 (27.1)
注射部位紅斑	3	1 (12.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
末梢性浮腫	1	1 (12.5)	1	1 (1.8)	0	0 (0.0)	7	4 (6.8)
感染症および寄生虫症	8	5 (62.5)	54	30 (54.5)	3	2 (66.7)	74	39 (66.1)
帯状疱疹	1	1 (12.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
鼻咽頭炎	5	3 (37.5)	8	7 (12.7)	2	1 (33.3)	11	8 (13.6)
咽頭炎	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (33.3)	1	1 (1.7)
副鼻腔炎	1	1 (12.5)	1	1 (1.8)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
上気道感染	0	0 (0.0)	14	12 (21.8)	0	0 (0.0)	14	10 (16.9)

表 2.7.4.5.1.3.1-3　全体の 5%以上又は日本人患者 1 例以上に発現した TEAE（ECU-MG-301 試験）ー安全性解析対象集団（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群（N = 63）				エクリズマブ群（N = 62）			
	日本人（N = 8）		非日本人（N = 55）		日本人（N = 3）		非日本人（N = 59）	
	件数, n	例数, n (%)	件数, n	例数, n (%)	件数, n	例数, n (%)	件数, n	例数, n (%)
尿路感染	1	1 (12.5)	6	4 (7.3)	0	0 (0.0)	5	4 (6.8)
傷害、中毒および処置合併症	1	1 (12.5)	20	12 (21.8)	0	0 (0.0)	29	15 (25.4)
挫傷	0	0 (0.0)	2	2 (3.6)	0	0 (0.0)	15	5 (8.5)
瘢痕	1	1 (12.5)	1	1 (1.8)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2	2 (25.0)	26	17 (30.9)	0	0 (0.0)	34	18 (30.5)
背部痛	2	2 (25.0)	4	4 (7.3)	0	0 (0.0)	6	5 (8.5)
筋肉痛	0	0 (0.0)	2	2 (3.6)	0	0 (0.0)	6	5 (8.5)
神経系障害	7	2 (25.0)	76	24 (43.6)	4	2 (66.7)	56	26 (44.1)
浮動性めまい	0	0 (0.0)	10	5 (9.1)	0	0 (0.0)	5	5 (8.5)
頭痛	0	0 (0.0)	28	12 (21.8)	3	2 (66.7)	22	8 (13.6)
重症筋無力症	6	2 (25.0)	17	9 (16.4)	1	1 (33.3)	5	5 (8.5)
錯感覚	0	0 (0.0)	8	4 (7.3)	0	0 (0.0)	3	3 (5.1)
ヘルペス後神経痛	1	1 (12.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
精神障害	1	1 (12.5)	6	6 (10.9)	0	0 (0.0)	9	5 (8.5)
不眠症	1	1 (12.5)	4	4 (7.3)	0	0 (0.0)	2	2 (3.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0 (0.0)	16	13 (23.6)	1	1 (33.3)	13	7 (11.9)
鼻出血	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (33.3)	3	2 (3.4)
皮膚および皮下組織障害	1	1 (12.5)	34	14 (25.5)	0	0 (0.0)	12	9 (15.3)
そう痒症	1	1 (12.5)	8	3 (5.5)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)

出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.1.2.8.3.1

表 2.7.4.5.1.3.1-4　全体の 2 例以上かつ日本人患者 1 例以上に発現した治験薬と関連がある TEAE（ECU-MG-301 試験）－安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	プラセボ群（N = 63）				エクリズマブ群（N = 62）			
	日本人（N = 8）		非日本人（N = 55）		日本人（N = 3）		非日本人（N = 59）	
	件数, n	例数, n (%)	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	6	2 (25.0)	25	12 (21.8)	1	1 (33.3)	15	8 (13.6)
感染症および寄生虫症	4	2 (25.0)	3	2 (3.6)	0	0 (0.0)	5	4 (6.8)
帯状疱疹	1	1 (12.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
鼻咽頭炎	3	1 (12.5)	3	2 (3.6)	0	0 (0.0)	4	3 (5.1)
筋骨格系および結合組織障害	1	1 (12.5)	1	1 (1.8)	0	0 (0.0)	3	2 (3.4)
背部痛	1	1 (12.5)	1	1 (1.8)	0	0 (0.0)	3	2 (3.4)
神経系障害	0	0 (0.0)	19	7 (12.7)	1	1 (33.3)	7	4 (6.8)
頭痛	0	0 (0.0)	19	7 (12.7)	1	1 (33.3)	7	4 (6.8)
精神障害	1	1 (12.5)	2	2 (3.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
不眠症	1	1 (12.5)	2	2 (3.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)

注釈：「関連あり」に含まれる有害事象の定義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。
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.1.4.12.3

ECU-MG-301 試験でエクリズマブ群に組み入れられた日本人患者は 3 例とごく少数であったため、日本人患者と非日本人患者を厳密に比較することは困難である。しかし、ECU-MG-301 試験に参加した 11 例の日本人患者は、全例が ECU-MG-302 試験に移行してエクリズマブ投与を受けた。日本人患者と非日本人患者で比較した ECU-MG-302 試験における TEAE の概要を表 2.7.4.5.1.3.1-5 に示す。ECU-MG-302 試験における TEAE の発現率及び重症度に、日本人患者と非日本人患者との間に顕著な差は認められなかった。ECU-MG-302 試験では日本人患者の死亡及び試験中止に至った SAE は認められなかった。4 例の日本人患者が SAE を発現し、内訳は MG が 2 例、結腸癌が 1 例、インフルエンザが 1 例であった。

データカットオフ日*時点までに ECU-MG-302 試験で報告された全ての TEAE（SOC 及び PT 別）に関して、日本人患者と非日本人患者との比較を表 2.7.4.5.1.3.1-6 に示す。全体で 5%以上の患者に発現した有害事象又はいずれかの投与群で日本人患者 1 例以上に発現した有害事象について投与群別に集計した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4.5.1.3.1-5　投与群別の有害事象の概要（日本人と非日本人の比較、ECU-MG-302 試験）－安全性解析対象集団

有害事象のカテゴリー	ECU-MG-302 試験											
	プラセボ／エクリズマブ群（N = 61）				エクリズマブ／エクリズマブ群（N = 56）				全体（N = 117）			
	日本人（N = 8）		非日本人（N = 53）		日本人（N = 3）		非日本人（N = 53）		日本人（N = 11）		非日本人（N = 106）	
	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 (%)	件数, n	例数, n (%)
発現件数及び例数	64	8 (100.0)	412	47 (88.7)	7	3 (100.0)	442	49 (92.5)	71	11 (100.0)	854	96 (90.6)
死亡	…	0 (0.0)	…	0 (0.0)	…	0 (0.0)	1	1 (1.9)	…	0 (0.0)	1	1 (0.9)
有害事象	64	8 (100.0)	412	47 (88.7)	7	3 (100.0)	442	49 (92.5)	71	11 (100.0)	854	96 (90.6)
関連あり（US/EU の定義）	12	3 (37.5)	100	22 (41.5)	1	1 (33.3)	96	24 (45.3)	13	4 (36.4)	196	46 (43.4)
関連なし（US/EU の定義）	52	8 (100.0)	312	47 (88.7)	6	3 (100.0)	346	45 (84.9)	58	11 (100.0)	658	92 (86.8)
関連あり（日本の定義）	16	3 (37.5)	169	27 (50.9)	3	1 (33.3)	194	34 (64.2)	19	4 (36.4)	363	61 (57.5)
関連なし（日本の定義）	48	7 (87.5)	243	42 (79.2)	4	3 (100.0)	248	44 (83.0)	52	10 (90.9)	491	86 (81.1)
軽度	47	8 (100.0)	275	44 (83.0)	5	3 (100.0)	309	44 (83.0)	52	11 (100.0)	584	88 (83.0)
中等度	14	3 (37.5)	109	27 (50.9)	2	1 (33.3)	96	34 (64.2)	16	4 (36.4)	205	61 (57.5)
重度	3	2 (25.0)	28	12 (22.6)	0	0 (0.0)	37	13 (24.5)	3	2 (18.2)	65	25 (23.6)
中止に至った有害事象	…	0 (0.0)	1	1 (1.9)	…	0 (0.0)	2	2 (3.8)	…	0 (0.0)	3	3 (2.8)
SAE	3	3 (37.5)	34	15 (28.3)	1	1 (33.3)	31	16 (30.2)	4	4 (36.4)	65	31 (29.2)
関連あり（US/EU の定義）	0	0 (0.0)	6	5 (9.4)	1	1 (33.3)	14	6 (11.3)	1	1 (9.1)	20	11 (10.4)
関連なし（US/EU の定義）	3	3 (37.5)	28	11 (20.8)	0	0 (0.0)	17	12 (22.6)	3	3 (27.3)	45	23 (21.7)
関連あり（日本の定義）	0	0 (0.0)	10	9 (17.0)	1	1 (33.3)	20	7 (13.2)	1	1 (9.1)	30	16 (15.1)
関連なし（日本の定義）	3	3 (37.5)	24	7 (13.2)	0	0 (0.0)	11	9 (17.0)	3	3 (27.3)	35	16 (15.1)

表 2.7.4.5.1.3.1-5　投与群別の有害事象の概要（日本人と非日本人の比較、ECU-MG-302 試験）－安全性解析対象集団（続き）

有害事象のカテゴリー	ECU-MG-302 試験											
	プラセボ／エクリズマブ群（N = 61）				エクリズマブ／エクリズマブ群（N = 56）				全体（N = 117）			
	日本人（N = 8）		非日本人（N = 53）		日本人（N = 3）		非日本人（N = 53）		日本人（N = 11）		非日本人（N = 106）	
	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 (%)	件数, n	例数, n (%)
中止に至った SAE	…	0 (0.0)	1	1 (1.9)	…	0 (0.0)	2	2 (3.8)	…	0 (0.0)	3	3 (2.8)

注釈：「関連あり」には、US/EU の定義では、「関連あり（definitely）」、「おそらく関連あり（probably）」及び「関連があるかもしれない（possibly）」と判断された有害事象が含まれる。一方、日本の定義では、「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含まれる。
略語：EU = 欧州連合、SAE = 重篤な有害事象、US = 米国
出典：Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.1.2.1.3.1

表 2.7.4.5.1.3.1-6　全体の 5%以上又は日本人患者 1 例以上に発現した TEAE（ECU-MG-302 試験）ー安全性解析対象集団

	プラセボ／エクリズマブ群 (N = 61)				エクリズマブ／エクリズマブ群 (N = 56)				全体 (N = 117)			
	日本人 (N = 8)		非日本人 (N = 53)		日本人 (N = 3)		非日本人 (N = 53)		日本人 (N = 11)		非日本人 (N = 106)	
器官別大分類 基本語	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 (%)	件数, n	例数, n (%)
発現件数及び例数	64	8 (100.0)	412	47 (88.7)	7	3 (100.0)	442	49 (92.5)	71	11 (100.0)	854	96 (90.6)
心臓障害	1	1 (12.5)	6	4 (7.5)	0	0 (0.0)	17	9 (17.0)	1	1 (9.1)	23	13 (12.3)
動悸	1	1 (12.5)	2	2 (3.8)	0	0 (0.0)	1	1 (1.9)	1	1 (9.1)	3	3 (2.8)
耳および迷路障害	0	0 (0.0)	7	6 (11.3)	0	0 (0.0)	7	4 (7.5)	0	0 (0.0)	14	10 (9.4)
耳痛	0	0 (0.0)	4	4 (7.5)	0	0 (0.0)	3	2 (3.8)	0	0 (0.0)	7	6 (5.7)
眼障害	1	1 (12.5)	7	6 (11.3)	0	0 (0.0)	11	9 (17.0)	1	1 (9.1)	18	15 (14.2)
眼乾燥	1	1 (12.5)	1	1 (1.9)	0	0 (0.0)	2	2 (3.8)	1	1 (9.1)	3	3 (2.8)
胃腸障害	10	6 (75.0)	49	23 (43.4)	0	0 (0.0)	42	20 (37.7)	10	6 (54.5)	91	43 (40.6)
腹部不快感	1	1 (12.5)	2	2 (3.8)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (9.1)	2	2 (1.9)
上腹部痛	1	1 (12.5)	2	2 (3.8)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (9.1)	2	2 (1.9)
齲歯	1	1 (12.5)	1	1 (1.9)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (9.1)	1	1 (0.9)
下痢	1	1 (12.5)	12	7 (13.2)	0	0 (0.0)	11	9 (17.0)	1	1 (9.1)	23	16 (15.1)
消化不良	1	1 (12.5)	3	2 (3.8)	0	0 (0.0)	3	3 (5.7)	1	1 (9.1)	6	5 (4.7)
軟便	1	1 (12.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (9.1)	0	0 (0.0)
歯肉腫脹	1	1 (12.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (9.1)	0	0 (0.0)
血便排泄	1	1 (12.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.9)	1	1 (9.1)	1	1 (0.9)
大腸ポリープ	1	1 (12.5)	1	1 (1.9)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (9.1)	1	1 (0.9)

表 2.7.4.5.1.3.1-6　全体の 5%以上又は日本人患者 1 例以上に発現した TEAE（ECU-MG-302 試験）ー安全性解析対象集団（続き）

	プラセボ／エクリズマブ群 (N = 61)				エクリズマブ／エクリズマブ群 (N = 56)				全体 (N = 117)			
	日本人 (N = 8)		非日本人 (N = 53)		日本人 (N = 3)		非日本人 (N = 53)		日本人 (N = 11)		非日本人 (N = 106)	
器官別大分類 基本語	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 (%)	件数, n	例数, n (%)
悪心	1	1 (12.5)	8	7 (13.2)	0	0 (0.0)	5	4 (7.5)	1	1 (9.1)	13	11 (10.4)
嘔吐	0	0 (0.0)	5	4 (7.5)	0	0 (0.0)	3	3 (5.7)	0	0 (0.0)	8	7 (6.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	2 (25.0)	23	17 (32.1)	0	0 (0.0)	29	16 (30.2)	4	2 (18.2)	52	33 (31.1)
医療機器不具合	1	1 (12.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (9.1)	0	0 (0.0)
疲労	0	0 (0.0)	5	4 (7.5)	0	0 (0.0)	4	4 (7.5)	0	0 (0.0)	9	8 (7.5)
浮腫	1	1 (12.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (9.1)	0	0 (0.0)
末梢性浮腫	2	1 (12.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	5	4 (7.5)	2	1 (9.1)	5	4 (3.8)
発熱	0	0 (0.0)	5	5 (9.4)	0	0 (0.0)	1	1 (1.9)	0	0 (0.0)	6	6 (5.7)
肝胆道系障害	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (33.3)	1	1 (1.9)	1	1 (9.1)	1	1 (0.9)
肝機能異常	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (33.3)	0	0 (0.0)	1	1 (9.1)	0	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	13	8 (100.0)	69	31 (58.5)	5	3 (100.0)	100	37 (69.8)	18	11 (100.0)	169	68 (64.2)
気管支炎	0	0 (0.0)	4	4 (7.5)	1	1 (33.3)	9	5 (9.4)	1	1 (9.1)	13	9 (8.5)
胃腸炎	1	1 (12.5)	4	4 (7.5)	0	0 (0.0)	3	3 (5.7)	1	1 (9.1)	7	7 (6.6)
ウイルス性胃腸炎	0	0 (0.0)	4	3 (5.7)	0	0 (0.0)	3	3 (5.7)	0	0 (0.0)	7	6 (5.7)
インフルエンザ	1	1 (12.5)	3	3 (5.7)	1	1 (33.3)	6	5 (9.4)	2	2 (18.2)	9	8 (7.5)
鼻咽頭炎	9	6 (75.0)	8	7 (13.2)	3	3 (100.0)	15	12 (22.6)	12	9 (81.8)	23	19 (17.9)

表 2.7.4.5.1.3.1-6　全体の 5%以上又は日本人患者 1 例以上に発現した TEAE（ECU-MG-302 試験）ー安全性解析対象集団（続き）

	プラセボ／エクリズマブ群 (N = 61)				エクリズマブ／エクリズマブ群 (N = 56)				全体 (N = 117)			
	日本人 (N = 8)		非日本人 (N = 53)		日本人 (N = 3)		非日本人 (N = 53)		日本人 (N = 11)		非日本人 (N = 106)	
器官別大分類 基本語	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 (%)	件数, n	例数, n (%)
食道カンジダ症	1	1 (12.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (9.1)	0	0 (0.0)
腎盂腎炎	1	1 (12.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (9.1)	0	0 (0.0)
上気道感染	0	0 (0.0)	7	5 (9.4)	0	0 (0.0)	8	8 (15.1)	0	0 (0.0)	15	13 (12.3)
尿路感染	0	0 (0.0)	7	3 (5.7)	0	0 (0.0)	5	5 (9.4)	0	0 (0.0)	12	8 (7.5)
傷害、中毒および処置合併症	6	3 (37.5)	48	17 (32.1)	0	0 (0.0)	35	14 (26.4)	6	3 (27.3)	83	31 (29.2)
挫傷	2	1 (12.5)	2	1 (1.9)	0	0 (0.0)	8	4 (7.5)	2	1 (9.1)	10	5 (4.7)
転倒	0	0 (0.0)	3	3 (5.7)	0	0 (0.0)	8	5 (9.4)	0	0 (0.0)	11	8 (7.5)
注入に伴う反応	0	0 (0.0)	26	6 (11.3)	0	0 (0.0)	5	3 (5.7)	0	0 (0.0)	31	9 (8.5)
関節損傷	1	1 (12.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (9.1)	0	0 (0.0)
腰椎骨折	1	1 (12.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (9.1)	0	0 (0.0)
神経損傷	1	1 (12.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (9.1)	0	0 (0.0)
交通事故	1	1 (12.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (9.1)	0	0 (0.0)
臨床検査	1	1 (12.5)	12	9 (17.0)	0	0 (0.0)	4	4 (7.5)	1	1 (9.1)	16	13 (12.3)
眼圧上昇	1	1 (12.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (9.1)	0	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	13	4 (50.0)	35	18 (34.0)	0	0 (0.0)	47	19 (35.8)	13	4 (36.4)	82	37 (34.9)
関節痛	0	0 (0.0)	4	4 (7.5)	0	0 (0.0)	14	10 (18.9)	0	0 (0.0)	18	14 (13.2)
背部痛	2	2 (25.0)	6	5 (9.4)	0	0 (0.0)	3	2 (3.8)	2	2 (18.2)	9	7 (6.6)

表 2.7.4.5.1.3.1-6　全体の 5%以上又は日本人患者 1 例以上に発現した TEAE（ECU-MG-302 試験）－安全性解析対象集団（続き）

	プラセボ／エクリズマブ群 (N = 61)				エクリズマブ／エクリズマブ群 (N = 56)				全体 (N = 117)			
	日本人 (N = 8)		非日本人 (N = 53)		日本人 (N = 3)		非日本人 (N = 53)		日本人 (N = 11)		非日本人 (N = 106)	
器官別大分類 基本語	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 (%)	件数, n	例数, n (%)
筋痙縮	2	2 (25.0)	2	2 (3.8)	0	0 (0.0)	2	2 (3.8)	2	2 (18.2)	4	4 (3.8)
筋肉痛	8	3 (37.5)	6	4 (7.5)	0	0 (0.0)	5	4 (7.5)	8	3 (27.3)	11	8 (7.5)
頚部痛	0	0 (0.0)	3	3 (5.7)	0	0 (0.0)	4	4 (7.5)	0	0 (0.0)	7	7 (6.6)
四肢痛	1	1 (12.5)	6	6 (11.3)	0	0 (0.0)	6	5 (9.4)	1	1 (9.1)	12	11 (10.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	2 (25.0)	12	7 (13.2)	0	0 (0.0)	5	4 (7.5)	2	2 (18.2)	17	11 (10.4)
結腸癌	1	1 (12.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (9.1)	0	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	1	1 (12.5)	1	1 (1.9)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (9.1)	1	1 (0.9)
神経系障害	7	4 (50.0)	52	30 (56.6)	0	0 (0.0)	47	27 (50.9)	7	4 (36.4)	99	57 (53.8)
頭痛	5	3 (37.5)	26	17 (32.1)	0	0 (0.0)	14	11 (20.8)	5	3 (27.3)	40	28 (26.4)
重症筋無力症	2	2 (25.0)	8	6 (11.3)	0	0 (0.0)	13	9 (17.0)	2	2 (18.2)	21	15 (14.2)
精神障害	0	0 (0.0)	12	12 (22.6)	0	0 (0.0)	10	10 (18.9)	0	0 (0.0)	22	22 (20.8)
不眠症	0	0 (0.0)	2	2 (3.8)	0	0 (0.0)	4	4 (7.5)	0	0 (0.0)	6	6 (5.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2 (25.0)	27	13 (24.5)	0	0 (0.0)	25	17 (32.1)	2	2 (18.2)	52	30 (28.3)
咳嗽	0	0 (0.0)	4	4 (7.5)	0	0 (0.0)	8	7 (13.2)	0	0 (0.0)	12	11 (10.4)
過換気	1	1 (12.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (9.1)	0	0 (0.0)

表 2.7.4.5.1.3.1-6　全体の 5%以上又は日本人患者 1 例以上に発現した TEAE（ECU-MG-302 試験）－安全性解析対象集団（続き）

	プラセボ／エクリズマブ群 (N = 61)				エクリズマブ／エクリズマブ群 (N = 56)				全体 (N = 117)			
	日本人 (N = 8)		非日本人 (N = 53)		日本人 (N = 3)		非日本人 (N = 53)		日本人 (N = 11)		非日本人 (N = 106)	
器官別大分類 基本語	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 (%)	件数, n	例数, n (%)
口腔咽頭痛	0	0 (0.0)	8	6 (11.3)	0	0 (0.0)	2	2 (3.8)	0	0 (0.0)	10	8 (7.5)
鼻漏	1	1 (12.5)	1	1 (1.9)	0	0 (0.0)	2	2 (3.8)	1	1 (9.1)	3	3 (2.8)
皮膚および皮下組織障害	4	3 (37.5)	19	9 (17.0)	0	0 (0.0)	20	10 (18.9)	4	3 (27.3)	39	19 (17.9)
皮膚嚢腫	1	1 (12.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (9.1)	0	0 (0.0)
多毛症	1	1 (12.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.9)	1	1 (9.1)	1	1 (0.9)
発疹	2	2 (25.0)	3	1 (1.9)	0	0 (0.0)	2	1 (1.9)	2	2 (18.2)	5	2 (1.9)
血管障害	0	0 (0.0)	4	3 (5.7)	1	1 (33.3)	5	4 (7.5)	1	1 (9.1)	9	7 (6.6)
高血圧	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (33.3)	4	3 (5.7)	1	1 (9.1)	4	3 (2.8)

出典：Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.1.2.3.3.1

ECU-MG-302 試験で日本人のエクリズマブ投与例が 8 例加わり、難治性 gMG を有する日本人患者に関して、より充実したデータが得られた。

本開発プログラムにおいて、エクリズマブ投与を受けた 136 例中 88 例（64.7%）に、治験薬と関連がある TEAE が認められた。多く認められた治験薬と関連がある TEAE は、以下のとおりであった : 頭痛［21 例（15.4%）］、下痢［15 例（11.0%）］、上気道感染［15 例（11.0%）］（Study C08-001 Listing 16.2.7.1、Study ECU-MG-301 Listing 16.2.7.1.3 並びに Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.1.3 及び Table 14.3.1.4.6.10、「関連あり」に含まれる有害事象の定義は日本の定義を用いた）。

本開発プログラムにおいて、エクリズマブ投与を受けた日本人患者 11 例中 5 例（45.5%）に治験薬と関連がある TEAE が認められた（表 2.7.4.5.1.3.1-7）。

表 2.7.4.5.1.3.1-7　全体の 2 例以上かつ日本人患者 1 例以上に発現した治験薬と関連がある TEAE（試験及び投与群別）－安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	C08-001 試験 エクリズマブ群 (N = 0) n (%)	ECU-MG-301 試験 エクリズマブ群 (N = 3) n (%)	ECU-MG-302 試験 プラセボ／ エクリズマブ群 (N = 8) n (%)	ECU-MG-302 試験 エクリズマブ／ エクリズマブ群 (N = 3) n (%)	全体 (N = 11) n (%)
治験薬と関連がある TEAE	NA	1 (33.3)	3 (37.5)	1 (33.3)	5 (45.5)
心臓障害	NA	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
動悸	NA	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
胃腸障害	NA	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
上腹部痛	NA	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
感染症および寄生虫症	NA	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (33.3)	3 (27.3)
インフルエンザ	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)
鼻咽頭炎	NA	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (33.3)	3 (27.3)
筋骨格系および結合組織障害	NA	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
筋肉痛	NA	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
神経系障害	NA	1 (33.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (18.2)
頭痛	NA	1 (33.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (18.2)
皮膚および皮下組織障害	NA	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
発疹	NA	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
血管障害	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)
高血圧	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (9.1)

注釈：「関連あり」に含まれる有害事象の定義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：NA = 該当なし、TEAE = 治験薬投与中に発現した有害事象
出典：Study ECU-MG-301 Table 14.3.1.4.12.3; Study ECU-MG-302 Table 14.3.1.4.6.3

得られたデータからは、TEAE、TESAE 及び治験薬と関連がある TEAE に関して、日本人患者と非日本人患者との間に臨床上問題となる差がないことが示唆された。難治性 gMG 患者を対象とした本開発プログラムでは、全体集団と日本人患者におけるエクリズマブの安全性に関する観察結果は同様であり、既承認の他の適応疾患における安全性プロファイルと一致するものであった。人種による TEAE、TESAE 及び治験薬と関連がある TEAE の概要を、M5.3.5.1.2 及び M5.3.5.2.2 に示す。

2.7.4.5.1.4 地域

居住地域別の TEAE を表 2.7.4.5.1.4-1 に要約した。ECU-MG-301 試験で無作為化された 125 例のうち、51 例（40.8%）が欧州、46 例（36.8%）が北米、12 例（9.6%）が南アフリカ、11 例（8.8%）が日本、5 例（4.0%）がアジア太平洋地域（韓国）であった。

エクリズマブ投与例では、有害事象の発現率が北米の患者（100.0%）と比較して欧州の患者（78.8%）で低かったが、SAE 発現率は北米の患者と比較して欧州の患者で高かった。プラセボ投与例では、欧州の患者で SAE 発現率が低かった。投与中止に至った有害事象を認めたエクリズマブの 4 例中 3 例は欧州の患者であり、1 例は北米の患者であった。

いずれか又は両方の投与群において、南米、アジア太平洋地域及び日本の登録患者が少数であったため、入手したデータでは、それらの地域と全体の患者集団における TEAE 発現率の差を明らかにすることはできなかった。

居住地域別の有害事象、SAE、治験薬と関連がある有害事象を Study ECU-MG-301 Tables 14.3.1.2.6.3.1、14.3.1.2.12.3、14.3.1.3.6.3、14.3.1.4.5.3.1 及び 14.3.2.1.1.5.3 に示す。

表 2.7.4.5.1.4-1 居住地域及び投与群別の TEAE の概要（ECU-MG-301 試験）－安全性解析対象集団

有害事象のカテゴリー	ECU-MG-301 試験			
	プラセボ N = 63		エクリズマブ N = 62	
	件数 n	例数 n/N (%)	件数 n	例数 n/N (%)
有害事象	406	56/63 (88.9)	361	53/62 (85.5)
北米	183	23/25 (92.0)	141	21/21 (100.0)
南米	49	6/7 (85.7)	23	4/5 (80.0)
欧州	108	16/18 (88.9)	189	26/33 (78.8)
アジア太平洋地域	39	4/5 (80.0)	0	0/0 (NA)
日本	27	7/8 (87.5)	8	2/3 (66.7)
治験薬と関連がある有害事象	141	25/63 (39.7)	109	30/62 (48.4)
北米	85	12/25 (48.0)	42	13/21 (61.9)
南米	16	3/7 (42.9)	0	0/5 (0.0)
欧州	20	6/18 (33.3)	67	17/33 (51.5)
アジア太平洋地域	16	2/5 (40.0)	0	0/0 (NA)
日本	4	2/8 (25.0)	0	0/3 (0.0)

表 2.7.4.5.1.4-1　居住地域及び投与群別の TEAE の概要（ECU-MG-301 試験）ー安全性解析対象集団（続き）

有害事象のカテゴリー	ECU-MG-301 試験			
	プラセボ N = 63		エクリズマブ N = 62	
	件数 n	例数 n/N (%)	件数 n	例数 n/N (%)
SAE	33	18/63 (28.6)	17	9/62 (14.5)
北米	4	4/25 (16.0)	5	2/21 (9.5)
南米	1	1/7 (14.3)	0	0/5 (0.0)
欧州	20	9/18 (50.0)	11	6/33 (18.2)
アジア太平洋地域	2	2/5 (40.0)	0	0/0 (NA)
日本	6	2/8 (25.0)	1	1/3 (33.3)
治験薬と関連がある SAE	2	2/63 (3.2)	10	5/62 (8.1)
北米	0	0/25 (0.0)	5	2/21 (9.5)
南米	0	0/7 (0.0)	0	0/5 (0.0)
欧州	2	2/18 (11.1)	5	3/33 (9.1)
アジア太平洋地域	0	0/5 (0.0)	0	0/0 (NA)
日本	0	0/8 (0.0)	0	0/3 (0.0)
中止に至った有害事象	ND	0/63 (0.0)	ND	4/62 (6.5)
北米	ND	0/25 (0.0)	ND	1/21 (4.8)
南米	ND	0/7 (0.0)	ND	0/5 (0.0)
欧州	ND	0/18 (0.0)	ND	3/33 (9.1)
アジア太平洋地域	ND	0/5 (0.0)	ND	0/0 (NA)
日本	ND	0/8 (0.0)	ND	0/3 (0.0)
中止に至った SAE	ND	0/63 (0.0)	ND	4/62 (6.5)
北米	ND	0/25 (0.0)	ND	1/21 (4.8)
南米	ND	0/7 (0.0)	ND	0/5 (0.0)
欧州	ND	0/18 (0.0)	ND	3/33 (9.1)
アジア太平洋地域	ND	0/5 (0.0)	ND	0/0 (NA)
日本	ND	0/8 (0.0)	ND	0/3 (0.0)

注釈：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。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分母として算出した。
なお、「関連あり」に含まれる有害事象の定義は US/EU の定義を用いた；「関連あり（definitely）」、「おそらく関連あり（probably）」及び「関連があるかもしれない（possibly）」と判断された有害事象が「関連あり」に含まれ、「おそらく関連なし（unlikely related）」及び「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：ND = 該当なし、PT = 基本語、SAE = 重篤な有害事象、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 CSR Table 14.3.1.2.6.3.1

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因による安全性解析は実施しなかった。

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 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（患者番号 [redacted]-001[redacted]、非日本人患者）が、ECU-MG-301 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。

胸腺摘除の有無や免疫抑制療法の有無など、外因性要因の幾つかを薬物動態解析対象集団におけるカテゴリー共変量に含めた（M 2.7.2.3.3.2）。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

C08-001、ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験では、薬物相互作用は検討しなかった。

2.7.4.5.4 妊婦及び授乳時の使用

C08-001、ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験には、妊婦及び授乳中の患者は登録されなかった。

2006 年に世界で初めてエクリズマブの生物学的製剤承認申請書を申請して以降、妊娠時のエクリズマブ投与を検討した *in vivo* 非臨床試験は追加実施していない。

2007 年 3 月から 2016 年 10 月 1 日までの累積データとして、アレクシオン社ファーマコヴィジランス安全性データベースには、妊娠時のエクリズマブ投与例が合計 500 例報告された。

適応疾患別では、PNH 患者が 350 例（70.0%）、aHUS 患者が 104 例（20.8%）、[redacted]であった。

2016 年 10 月 1 日時点の、エクリズマブ投与中の妊娠 500 例の転帰は以下のとおりである：

- 出生（196 例；帝王切開 65 例を含む）
- 妊娠継続中（154 例；妊娠未確認の 4 例を含む）
- 転帰の報告なし（41 例）
- 自然流産（41 例）
- 人工流産（28 例）
- 胎児死亡（5 例）
- 死産（4 例）

- 子宮外妊娠（3 例）
- 母体の死亡［2 例；[redacted]（血小板減少性紫斑病）、[redacted]（腸球菌感染）］

累計データでは、31 例がエクリズマブ投与中に授乳を行った。31 例中 1 例（[redacted]）に、以下の有害事象が認められた：乳房腫瘤、乳腺炎、敗血症。本患者では、同日に有痛性乳房腫瘤、乳腺炎及び発熱が発現した。臨床検査結果から敗血症が明らかになり、治療目的で ICU に入院した。他の 30 例には、授乳に関連する有害事象は認められなかった。

結論として、妊娠及び授乳症例の累積解析からは、安全性の問題点は特定されなかった。

2.7.4.5.5 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。

2.7.4.5.6 薬物乱用

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、報告もされなかった。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

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、報告もされなかった。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いる。C08-001 試験で QMG 及び Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile（MG-ADL）スコアの悪化が認められたように、持続的かつコントロール不良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、エクリズマブ投与の 7 例は 5 週間のウォッシュアウト期を経て、プラセボ投与に移行することとした。投与期 1 でエクリズマブを投与された 7 例全例が本投与期を完了し、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例では、投与期 2（プラセボ投与）の Week 16 時点で QMG 総スコアの平均値に悪化が認められた。投与期 2 開始時点のキャリーオーバー効果による QMG スコア平均変化量は 6.5 ポイントの低下であったが、投与期 2 終了時点の QMG スコア平均変化量は 4.5 ポイントの低下であった。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 エクリズマブ投与から投与期 2 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（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 MG クリーゼを発現した。
- 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（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（QMG 及び MG-ADL 総スコアの投与期 2 ベースラインからの変化量：+10 及び+6 ポイント）。

- 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（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（QMG 及び MG-ADL 総スコアの投与期 2 ベースラインからの変化量 : +4 及び+0 ポイント）。
- 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（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）では一定のスコアを維持した（QMG 及び MG-ADL 総スコアの投与期 2 ベースラインからの変化量 : いずれも変化なし）。
- 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（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）でも一定のスコアを維持した（QMG 及び MG-ADL 総スコアの投与期 2 ベースラインからの変化量 : 0 及び−2 ポイント）。
- 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。

これらの試験の観察結果は、持続的かつコントロール不良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を示している :

- 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 スコアの悪化

詳細については、M 2.5.5.8.7 に示す。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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。

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 製造販売後データ（全体）

製造販売後データから、ソリリスが世界で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TMA合併、点滴に伴う反応
- 重要な潜在的リスク：PNH患者におけるエクリズマブ投与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（*N. meningitidis*）感染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等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。

ソリリスの今回提出した国内医薬品リスク管理計画（RMP）（案）、EU版RMP及び米国版Risk Evaluation and Minimization Strategyには、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並びに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して低く、約0.5/100患者年以下であった。アレクシオン社は、髄膜炎菌感染のリスク軽減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かった。特に *Neisseria* 属などの莢膜形成細菌による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、今回提出した日本版 RMP（案）、EU 版 RMP、医師及び患者向けの教育資材、並びに国内添付文書、欧州製品概要（SmPC）又は米国添付文書（USPI）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 - 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。

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 - リスクプロファイルは従来同様、良好であると考えられる。

2.7.4.6.2 製造販売後データ（日本）

2.7.4.6.2.1 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篤な 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。

2.7.4.6.2.2 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。

2.7.4.7 付録

2.7.4.7.1 注目すべき有害事象の定義

注目すべき有害事象（AESI）は、RMP 12.2 項の「重要な特定されたリスク」及び欧州ファーマコヴィジランス・リスク評価委員会（PRAC）request assessment report を基に定義した。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、点滴に伴う反応、重篤な皮膚反応、心障害及び血管浮腫が含まれた。

AESI 及び用語の検索基準を以下に定義する：

- 感染症：
  - 髄膜炎菌感染は、以下の PT 用語に該当する TEAE と定義した：「髄膜炎菌性菌血症」、「髄膜炎菌性髄膜炎」、「髄膜炎菌感染」、「髄膜炎菌性敗血症」、「髄膜炎菌性心臓炎」、「髄膜炎菌性脳炎」、「髄膜炎菌性心内膜炎」、「髄膜炎菌性心筋炎」、「髄膜炎菌性視神経炎」、「髄膜炎菌性心膜炎」
  - アスペルギルス感染は、以下の用語の PT に該当する TEAE と定義した：高位語（HLT）「アスペルギルス感染」の PT 又は「アスペルギルス検査陽性（PT）」
  - 敗血症の定義は、以下の用語の PT に該当する TEAE とした：HLT「敗血症、菌血症、ウイルス血症及び真菌血症 NEC」又は SOC「感染症および寄生虫症」の敗血症に関連する PT
  - その他重篤な感染は、以下の用語の PT に該当する SAE と定義した：SOC「感染症および寄生虫症」の PT うち、AESI の「髄膜炎菌感染」、「アスペルギルス感染」及び「敗血症」の定義に該当する PT を除いたもの
- 点滴に伴う反応は、以下の用語の MedDRA 標準検索式（狭域）の PT に該当する TEAE と定義した：「アナフィラキシー反応」、「過敏症」（ただし、AESI の「血管浮腫」及び「重篤な皮膚反応」の定義に該当する PT を除く）
- 重篤な皮膚反応は、以下の用語の MedDRA 標準検索式（広域）の PT に該当する SAE と定義した：「重症皮膚副作用」
- 心障害は、以下の用語の MedDRA 標準検索式（狭域）の PT に該当する TEAE と定義した：「非特異的不整脈用語」。
  また、SOC「心臓障害」の PT に該当する SAE と定義した。ただし、AESI の「その他重篤な感染」又は「頻脈」及び「徐脈」に関連する用語（「心房頻脈」、「徐脈性不整脈」、「徐脈」、「胎児徐脈」、「新生児徐脈」、「先天性心ブロック」、「遺伝性心伝導障害」、「新生児頻脈」、「洞性徐脈」、「洞性頻脈」、「頻脈」、「胎児頻脈」、「発作性頻脈」）は除いた。
- 血管浮腫は、以下の用語の MedDRA 標準検索式（狭域）の PT に該当する TEAE と定義した：「血管浮腫」

エクリズマブ
ソリリス点滴静注 300mg

第 2 部 CTD の概要
2.7 臨床概要
2.7.5 参考文献

アレクシオンファーマ合同会社

目次

頁
2.7.5 参考文献 3

2.7.5 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, Nwe P, Bril V. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. Neurology. 2011;76:2017-2023.

Berrih-Aknin S, Le Panse R. Myasthenia gravis: A comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. J Autoimmun. 2014;52:90-100.

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, 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, 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.

Cavalcante P, Cufi P, Mantegazza R, Berrih-Aknin S, Bernasconi P, Le Panse R. Etiology of myasthenia gravis: Innate immunity signature in pathological thymus. Autoimmune Rev. 2013;12(9):863-874.

Cella D. Measuring Quality of life in neurological disorders; Final Report of the Neuro-QoL Study. 2010.

Cella D. Personal communication, 04 Oct 2016.

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):2367-2375.

Evoli A, Minisci C, Di Schino C, et al. Thymoma in patients with MG: characteristics and long-term outcome. Neurology. 2002;59(12):1844-1850.

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.

Gerard C, Gerard NP. C5A anaphylatoxin and its seven transmembrane-segment receptor. Annu Rev Immunol. 1994;12:775-808.

Ha JC and Richman DP. Myasthenia gravis and related disorders: Pathology and molecular pathogenesis. Biochim 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 RJ, Ernstoff RM, 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 Perrot M, 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.

Marx A, Willcox N, Leite MI, et al. Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis. Autoimmunity. 2010;43(5-6):413-427.

Masuda M, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. The MG-QoL15 Japanese version: validation and associations with clinical factors. Muscle Nerve. 2012;46(2):166-173.

Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. Lancet Neurol. 2009 May ; 8(5): 475–490.

Matis LA, Rollins SA. Complement-specific antibodies: Designing Novel Anti-inflammatories. Nat Med. 1995;1(8):839-842.

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, Masuda M, Utsugisawa K, et al. Clinical features and treatment status of adult myasthenia gravis in Japan. Clin Exp Neuroimmunol. 2014;5:84-91.

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.

Prodinger WM, Wurzner R, Erdei A, Dierich MP. Complement. In: Paul WE, ed. Fundamental Immunology. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippencott-Raven; 1999:967-995.

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.

Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A,et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology. 2016;87(4), 419-425..

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.

Szende A, Svensson K, Ståhl E, Mészáros A, Berta GY. Psychometric and utility-based measures of health status of asthmatic patients with different disease control level. Pharmacoeconomics. 2004;22(8):537-547.

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.

Thieben MJ, Blacker DJ, Liu PY, Harper CM Jr, Wijdicks EF. Pulmonary function tests and blood gases in worsening myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2005;32(5):664-667.

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.

Wolfe GI and the MGTX Study Group. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. N Engl J Med 2016;375:511-522.

Zhou Y, Gong B, Lin F, et al. 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.

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 C08-001 試験：免疫抑制剤による前治療にもかかわらず、中等度又は重度の筋力低下を有する全身型重症筋無力症（gMG）患者を対象とした、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、多施設共同試験

試験の標題	免疫抑制剤による前治療にもかかわらず、中等度又は重度の筋力低下を有する全身型重症筋無力症（gMG）患者を対象とした、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、多施設共同試験
治験実施施設	多施設共同試験－IRB/IEC により承認された 3 ヵ国（カナダ、英国及び米国）の 26 施設のうち、13 施設でスクリーニングが実施され、8 施設で合計 14 例が無作為化された。日本国内の施設はなく、日本人患者の組入れもなかった
治験責任医師	治験責任医師の一覧は Study C08-001 CSR Appendix 16.1.4 に示す。患者の組入れに関わらず、スクリーニングを実施した治験責任医師の一覧は Appendix 1 に示す。
公表（引用）文献	Howard JF, Barohn RJ, Cutter GR, Freimer M, Juel VC, Mozaffar t, et al. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase II Study of Eculizumab in Patients with Refractory Generalized Myasthenia Gravis. Muscle Nerve 2013 48:76-84
試験期間	最初の患者の組入れ：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の患者の完了：2011 年 3 月 [redacted] 日
開発相	第 II 相
目的	主要目的 ● 安全性：治験薬投与中に発現した有害事象（TEAE） ● 有効性：各投与期末時点で Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity（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 副次目的：以下の指標のベースラインからの変化量を評価する。 ● QMG 総スコア ● 各患者の最も重症度の高い QMG の 2 項目 ● Myasthenia Gravis Foundation of America Post-Intervention Status（MGFA-PIS） ● Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile（MG-ADL） ● 呼吸筋への影響の程度を評価するための肺活量測定などを含む呼吸機能検査 ● クオリティオブライフ（QoL）尺度である SF-36
試験方法	本試験は、gMG 患者を対象として、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、多施設共同試験であった。本試験は、以下の 4 期間で構成された：スクリーニング期間、投与期 1、ウォッシュアウト期及び投与期 2。

試験方法（続き）	スクリーニング期間（最大 30 日間）に患者の適格性を評価した。適格となった患者は、エクリズマブ又はプラセボに 1：1 の比で無作為割付けされ、16 週間の投与期 1 に割り当てられた治験薬を投与された。16 週間の投与期 1 終了後、患者は 5 週間のウォッシュアウト期を経て、次の 16 週間の投与期 2 では投与期 1 に投与されなかった治験薬を投与された。つまり、投与期 1 にエクリズマブを投与された患者は投与期 2 にプラセボを、投与期 1 にプラセボを投与された患者は投与期 2 にエクリズマブを投与された。全ての患者に対し、治験薬（エクリズマブ又はプラセボ）の最終投与 5 週間後に電話による追跡調査を行った。
患者数（計画時及び解析時）	**計画時**：24 例 **解析時**：合計 14 例に治験薬を投与し、解析対象とした。2.25 年かけたが、患者の組入れが進まず、目標の 24 例を達成する前に試験を終了した。日本人被験者の組入れはなかった。
診断及び主要な組入れ基準	**選択基準**：以下の全ての選択基準を満たす患者を本試験に組み入れた。 1. 18 歳以上 80 歳以下の男女 2. 顕著な臨床症状を伴う gMG を有する者 3. 以下の両方に該当し、MG と診断された者 ● スクリーニング時の血清学的検査で抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体が陽性 ● 以下のいずれか 1 つに該当 a) 過去に単一線維筋電図（SFEMG）法又は反復神経刺激法に基づく神経筋伝達試験で異常所見がある b) 過去に塩化エドロホニウム試験などの抗コリンエステラーゼ試験で陽性所見がある c) 主治医評価に基づく経口コリンエステラーゼ阻害薬投与時の MG 徴候改善所見がある 4. スクリーニング時の MGFA 分類がクラス II、III 又は IVa 5. QMG 総スコアが 12 ポイント以上 6. QMG の 4 項目以上のスコアが 2 ポイント以上 7. 患者から文書で同意を取得すること 8. 患者に試験実施に関わる手順に従う意思があり、かつ従うことが可能であること 9. 妊娠の可能性がある女性は、試験期間を通じて、有効で信頼性の高い、医学的に確立した避妊法を実行すること。また、ソリリスの Summary of Product Characteristics（SMPC）に基づき、英国で組み入れられた患者は、治験薬最終投与後 5 ヵ月にわたり、有効で信頼性が高く、医学的に確立した避妊法を実行すること

診断及び主要な組入れ基準（続き）	10. 1 年以上にわたる 2 種類以上の免疫抑制剤療法［IST : コルチコステロイド、アザチオプリン（AZA）、シクロスポリン、タクロリムス（Prograf®）ミコフェノール酸（MMF）、シクロホスファミド、メトトレキサート（MTX）など］又は免疫グロブリン療法（IVIg）を用いた治療が無効、又は臨床的に関連性が高い改善が認められない者 11. AZA を投与されていた場合、スクリーニング時に 12 ヵ月以上継続投与されており、かつ直近 2 ヵ月以上同じ用量で投薬されていること。本試験期間中に用量を変更してはならない 12. その他の IST［MTX、シクロスポリン、タクロリムス（Prograf®）、ミコフェノール酸又はシクロホスファミド］を投与されていた場合、スクリーニング時に 6 ヵ月以上継続投与されており、かつ直近 2 ヵ月以上同じ用量で投薬されていること。本試験期間中に用量を変更してはならない 13. 経口コルチコステロイドを投与されていた場合、スクリーニング前 4 週間（28 日）以上、同じ用量で投薬されていること。本試験期間中に用量を変更してはならない。臨床的評価に基づき減量が検討された場合、患者が試験を継続するため、用量変更前に治験依頼者の承認を得ることとした。用量が Visit 1 より増量された場合は、無効として当該患者は試験を中止することとした。 14. コリンエステラーゼ阻害薬を投与されていた場合、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。QMG 及び SFEMG 検査前の少なくとも 12 時間は投与を保留するという例外を除き、本試験期間中に用量を変更してはならない。臨床的評価に基づき減量が検討された場合、患者が試験を継続するため、用量変更前に治験依頼者の承認を得ることとした。 **除外基準**:以下の除外基準のいずれかに該当した患者は、本試験から除外した。 1. 胸腺腫又はその他の胸腺新生物の既往を有する患者 2. スクリーニング前 12 ヵ月以内に胸腺摘除を施行した患者 3. 疾患重症度、進行度及び過去の MG 治療歴に基づき、MG の状態が不安定又は筋力低下が進行しきった状態であり、治療に対する反応が見込まれないと治験責任医師が判断した患者 4. 妊娠中又は授乳中 5. スクリーニング時に細菌感染を有する患者 6. 定期的に年 2 回以上、筋力低下の管理のため継続的なプラズマフェレーシス／血漿交換療法を受けていた患者、又はスクリーニング前 3 ヵ月以内に血漿交換療法を受けた患者 7. スクリーニング前 8 週間以内に IVIg を受けた患者 8. スクリーニング前 2 ヵ月以内にエタネルセプト［腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤］を投与された患者 9. スクリーニング前 6 ヵ月以内にリツキシマブを投与された患者 10. 口咽頭筋又は呼吸筋に限った重度の筋力低下（MGFA 分類がクラス IVb）

診断及び主要な組入れ基準（続き）	11. スクリーニング時に MG クリーゼ若しくはその兆候が認められる［努力性肺活量（FVC）が<10 mL/kg 又は推定値が 35%未満］患者、又は気道を圧迫するような重度の球症状が認められる患者 12. スクリーニング時に挿管された状態又は挿管を要した（人工呼吸器の有無は問わない）患者。ただし、術後管理における挿管は除く（MGFA 分類クラス V）。 13. 眼筋又は眼周囲筋に限った筋力低下が認められた患者（MGFA 分類クラス I） 14. 過去に脾臓摘出術を施行した患者 15. スクリーニング前 30 日以内に、他の治験への参加、又は治験薬投与、治験医療機器使用若しくは治験治療の経験がある患者 16. 髄膜炎菌性疾患の既往を有する患者 17. 補体欠損症又は補体欠損症の疑いがある患者 18. Visit 2 の 14 日前までに髄膜炎菌感染（N. meningitidis）に対するワクチンを接種していない患者 19. 治験担当医師によって、試験参加により患者のリスクが増大する、又は本治験の評価に影響を及ぼす可能性のあると判断された医学的又は心理的状態
患者の試験中止	患者は随時同意を撤回できることとした。スクリーニング手順を実施する前に、患者に試験参加の意思があることを確認するため最大限努力し、試験期間中の併用薬の変更に関する制限について十分に説明した。治験責任医師は、患者の安全や福祉の立場から、有害事象、治験実施計画書の遵守ができない状態又は疾病などの理由で患者の試験中止を決定できることとした。治験スタッフは、全ての試験中止について、可及的速やかに治験依頼者及び担当モニターに連絡することとした。
被験薬、用法及び用量、ロット番号	治験薬の各バイアルには、静脈内（IV）投与用のエクリズマブ 300 mg 又は等量のプラセボが含有された。下表に示す用法・用量に従って、投与期 1 及び投与期 2 にエクリズマブ（600 mg 又は 900 mg）又は等量のプラセボを約 35 分（範囲：25～45 分）かけて静脈内投与した。 **C08-001 試験の用法・用量** 以下用法・用量に従ってエクリズマブを投与した

投与期	治験薬の投与頻度	Visit	バイアル数	エクリズマブ当量
導入期	週 1 回（7 ± 2 日に 1 回）	2～5	2	600 mg
		6	3	900 mg
維持期	5 回目以降は 2 週間（14 ± 2 日）に 1 回	7～17	3	900 mg

被験薬、用法及び用量、ロット番号（続き）	導入期：エクリズマブ 600 mg 又は等量のプラセボを週 1 回（7 ± 2 日に 1 回）4 週間、5 回目はエクリズマブ 900 mg 又は等量のプラセボを IV 投与した。 維持期：6 回目以降は、エクリズマブ 900 mg 又は等量のプラセボを 2 週間（14 ± 2 日）に 1 回 IV 投与した。 本試験で使用したエクリズマブのロット番号は、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] であった。
投与期間	全試験期間は 42 週間（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、追跡調査期間：治験薬最終投与後 5 週間）であった。治験薬投与期間は合計 32 週間であった。
対照薬、用法及び用量、ロット番号	プラセボ：プラセボの各バイアルには、エクリズマブバイアルと同じ組成の緩衝液が含有され、有効成分は含有されなかった。エクリズマブと同じスケジュールに従ってプラセボを投与した。 本試験で使用したプラセボのロット番号は、[redacted] 及び [redacted] であった。
評価項目	**有効性：** QMG、MG-ADL 及び MGFA-PIS 総スコア、SF-36 スコア並びに呼吸機能検査結果の経時変化により、有効性を評価した。 **薬物動態/薬力学/免疫原性：** 血液検体を採取し、血清中エクリズマブ濃度－時間プロファイル及び薬物動態（PK）パラメータ［血清中トラフ濃度及びピーク濃度の実測値、最小血清中濃度（C_{min}）及び最高血清中濃度（C_{max}）、クリアランス、消失半減期（$t_{1/2}$）など］を評価した。薬力学（PD）評価のための血液検体を投与前後に採取し、次の 2 点を評価した：1）ex vivo 試験により測定したニワトリ赤血球（cRBC）の溶血活性、及びそれより評価した補体成分 C5（C5）の阻害、2）抗 AChR 抗体の抗体価及び抗薬物抗体濃度。 **安全性：** 有害事象データ、臨床検査、バイタルサイン及び心電図（ECG）の評価により、エクリズマブの安全性及び忍容性をプラセボと比較した。
統計手法	以下の解析対象集団を含めた。 ITT 解析対象集団：無作為化された全患者のうち、両投与期に治験薬を 1 回以上投与された患者。ITT 解析対象集団に関しては、割り付けられた投与の順序別に解析した。 治験実施計画書に適合した対象集団（PP）：ITT 解析対象集団のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がない患者。PP に関しては、投与された治験薬別に解析した。 安全性解析対象集団：治験薬を如何なる投与量でも投与された患者。安全性解析対象集団は、投与された治験薬別に解析した。 **有効性の解析：** 有効性の解析には ITT 解析対象集団を用いた。ITT 解析対象集団と PP は同一であったため、PP を用いた追加の解析は実施しなかった。本試験への日本人患者の組入れはなかったことから、追加の解析は行わなかった。

統計手法（続き）	有効性の主要解析：有効性の主要評価項目は、各投与期末時点で 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、エクリズマブ投与の治療効果を解析した。QMG 総スコアの 3 ポイント以上の低下を臨床的に意味のある改善とした（Study C08-001 Clinical Study Report [CSR]）。 主要解析には、持ち越し効果及び投与期の効果がないと仮定して、ITT 解析対象集団を対象に McNemar's exact 検定を用いた。持ち越し効果が示唆されたため、エクリズマブ投与患者及びプラセボ投与患者を対象として補助的な感度分析を計画した。この解析は投与期 1 のみに適用し、Fisher's exact 検定及び $\chi 2$ 検定を用いて、投与期 1 の終了時に 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を比較した。 投与順序がエクリズマブ - プラセボであった患者の QMG 総スコアは、5 週間のウォッシュアウト期を経た投与期 2 開始時に投与期 1 のベースライン値まで戻らず、エクリズマブ投与の持ち越し効果が示唆された。このため、Study C08-001 CSR Section 11.4.1.1 では有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目（QMG 及び MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量）では、投与期 1 の結果を比較し、投与期 2 の結果は記述的に示した。ただし、全体のまとめでは両投与期の結果を含めて示した（C08-001 CSR Tables 14.2.1.2.1～14.2.1.2.6）。 副次評価項目に関する解析は、十分な数の測定値が得られた場合のみ実施した。各 Visit で得られたデータは全て使用した。 両投与期及び投与期 1 のみの QMG 総スコアについて、反復測定モデル解析によりエクリズマブ投与とプラセボ投与を比較した。 最も重症度の高い QMG の 2 項目について、治験責任医師がベースライン時に最も重症度の高い QMG の 2 項目を選択し、各投与期、各 MG 項目及びベースラインからの変化量を投与及び来院日別に要約した。欠測値に対しては、last-observation carried forward （LOCF）を用いて補完した。 ITT 解析対象集団における MGFA-PIS のベースラインからの変化について、$\chi 2$ 検定を用いてエクリズマブ投与患者とプラセボ投与患者を比較した。欠測値に対しては、LOCF を用いて補完した。 MG-ADL 総スコア、呼吸機能検査及び SF-36（QoL の尺度）については、投与期 1 と投与期 2（クロスオーバー）を含めた対応のある t 検定、及び投与期 1 のみの t 検定により解析した。 **PK/PD の解析：** 各サンプリング時間の PK 及び PD データは、患者ごとの一覧で示した。 **安全性の解析：** 安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。全 TEAE を、発現率、基本語（PT）、器官別大分類（SOC）、重篤度、重症度、治験薬との因果関係及び投与群別に示した。併用薬は投与群別に示した。バイタルサイン及び臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査）のベースラインからの変化は、投与群別に示した。抗薬物抗体の発現率も測定した。

統計手法（続き）	日本では、治験責任医師により「関連なし」と判定された有害事象を治験薬と関連のない有害事象、治験責任医師により「おそらく関連なし」、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」及び「関連あり」と判定された有害事象を治験薬と関連のある有害事象と定義した。米国では、「おそらく関連なし」と判定された有害事象を治験薬と関連のない有害事象に区分した。本項及び Study C08-001 CSR に示す有害事象は、因果関係の分類を「関連なし」、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「関連あり」としており、「おそらく関連なし」の分類は用いなかったため、日本の因果関係の定義により近いものである。 全ての有害事象は、医薬品規制用語集（MedDRA）Ver. 11.0 を用いて、SOC 及び PT でコード化した。

2.7.6.1.1 成績

2.7.6.1.1.1 患者の内訳

スクリーニング時、15 例が本試験に適格であり、このうち 11 例が試験を完了し、4 例が中止した。1 例（患者番号 [redacted]-001）は無作為化前のスクリーニング期に SAE 発現のため中止し、1 例（患者番号 [redacted]-003）は（投与期 2 に）プラセボ投与中に効果不十分により中止し、2 例（患者番号 [redacted]-002 及び [redacted]-003）はウォッシュアウト期終了後に、治験依頼者による試験の早期中止の決定により中止した。14 例（エクリズマブ投与：7 例、プラセボ投与：7 例）が投与期 1 に治験薬を投与され、12 例（エクリズマブ投与：6 例、プラセボ投与：6 例）が投与期 2 に治験薬を投与された。

安全性解析対象集団の患者の内訳を表 2.7.6.1.1.1-1 に示す。本試験への日本人患者の組入れはなかった。

表 2.7.6.1.1.1-1 患者の内訳－安全性対象集団

内訳	全体 (n=15) n (%)
組入れ	15 (100%)
治験薬投与	
投与期 1（安全性解析対象集団）	14 (93%)
投与期 2（ITT 解析対象集団）	12 (80%)
試験実施状況	
完了	11 (73%)
中止	4 (27%)
中止理由	
有害事象 [a]	1 (7%)
効果不十分 [b]	1 (7%)
その他：治験依頼者が早期に試験を終了 [c]	1 (7%)
その他：治験依頼者が早期に試験を終了 [c]	1 (7%)

a. 被験者番号 [redacted]-001 は組み入れられたが、無作為化されなかった。
b. 被験者番号 [redacted]-003 は治験薬を投与され、投与期 2 に早期中止となった。
c. 被験者番号 [redacted]-002 及び [redacted]-003 は治験薬を投与され、投与期 1 完了後に早期中止となった。
略語：ITT = intent-to-treat
出典：Study C08-001 CSR Table 14.1.1.

患者の内訳は、Study C08-001 CSR Table 14.1.1 に要約した。

患者ごとの試験完了、来院及び組入れ時の選択／除外基準に関するデータは、それぞれ Study C08-001 CSR Listing 16.2.1.1、Listing 16.2.5.1 及び Listing 16.2.5.2 に一覧で示した。

2.7.6.1.1.2 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱／違反は、Study C08-001 CSR Appendix 16.2.2 に示した。報告された逸脱の大半が、調整困難による± 2 日の許容範囲外の来院、臨床検査値の欠測又は特定の来院時

の実施手順などの軽微な逸脱であった。

2.7.6.1.1.3 解析したデータセット

ITT 解析対象集団は、無作為化された全患者のうち、投与期 2 に如何なる投与量でも投与された患者と定義され、12 例が含まれた。PP にも同一の 12 例が含まれた。

有効性解析の一部は、治験薬を投与された全患者を対象とした。14 例（エクリズマブ投与：7 例、プラセボ投与：7 例）が投与期 1 に治験薬を投与され、12 例（エクリズマブ投与：6 例、プラセボ投与：6 例）が投与期 2 に治験薬を投与された。したがって、治験薬を投与された全患者を対象とした解析には、エクリズマブ投与 13 例、プラセボ投与 13 例が含まれた。

2.7.6.1.1.4 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

C08-001 試験に組み入れられ、治験薬投与を受けた患者は、女性 8 例、男性 6 例であった。患者の大半が白人であった。患者の平均年齢（範囲）は、49 歳（30～72 歳）であった。日本人患者の本試験への組入れはなかった。本試験の対象患者集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.1.1.4-1 に示す。

表 2.7.6.1.1.4-1 人口統計学的特性及びベースライン特性

	全体 (N = 14)
性別	
女性	8 (57%)
男性	6 (43%)
人種	
白人	11 (79%)
ヒスパニック	2 (14%)
黒人	1 (7%)
スクリーニング時の年齢［歳］	
平均値（SD）	49 (14)
中央値（最小値、最大値）	48 (30, 72)
スクリーニング時の体重［kg］	
平均値（SD）	87.65 (23.130)
中央値（最小値、最大値）	88.10 (50.5, 118.5)
スクリーニング時の身長［cm］	
平均値（SD）	167.54 (11.118)
中央値（最小値、最大値）	166.00 (152.4, 185.4)
BMI［kg/m^2］	
平均値（SD）	31.17 (8.010)
中央値（最小値、最大値）	31.64 (20.2, 46.9)

出典：Study C08-001 CSR Table 14.1.3

スクリーニング時、半数以上の患者（57%）の MGFA 分類がクラス IIIa であった。スクリーニング時の疾患重症度を評価する QMG 総スコアの中央値（範囲）は、18 ポイント（12～36 ポイント）であった。スクリーニング時の平均 MG 罹病期間（範囲）は、7 年（2～30 年）であった。ほぼ全ての患者（93%）がスクリーニング時に 1 種類以上の MG 治療を受けており、内訳は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤が 86%（12/14 例）、prednisone が 50%（7/14 例）、prednisone 以外の IST が 50%（7/14 例）、胸腺摘除後 12 ヵ月以上（範囲：13～29 年）が 43%（6/14 例）であった。スクリーニング時の MG 病歴を表 2.7.6.1.1.4-2 に示す。

表 2.7.6.1.1.4-2　MG 病歴

	全体 （N = 14）
MG 診断からスクリーニング時までの期間［年］	
平均値（SD）	12 (10)
中央値（最小値、最大値）	7 (2, 30)
スクリーニング時の MGFA 分類：n (%)	
クラス IIa	2 (14%)
クラス IIb	2 (14%)
クラス IIIa	8 (57%)
クラス IVa	2 (14%)
スクリーニング時の QMG 総スコア	
平均値（SD）	19 (6)
中央値（最小値、最大値）	18 (12, 36)
スクリーニング前の MG クリーゼ／再燃 [a]	
スクリーニング前の MG クリーゼ／再燃：n (%)	12 (86%)
平均値（SD）	5 (6)
中央値（最小値、最大値）	2 (1, 19)
スクリーニング時の MG 治療：n (%)	
治療中	13 (93%)
胸腺摘除	6 (43%)
アセチルコリンエステラーゼ阻害剤	12 (86%)
prednisone	7 (50%)
prednisone 以外の免疫抑制剤療法	7 (50%)
その他	0

a　過去の MG クリーゼ／再燃は、組入れ基準に含まれていない。
出典：Study C08-001 CSR Table 14.1.5

患者ごとの人口統計学的データを Study C08-001 CSR Listing 16.2.4.1 に示す。

2.7.6.1.2 有効性の結果

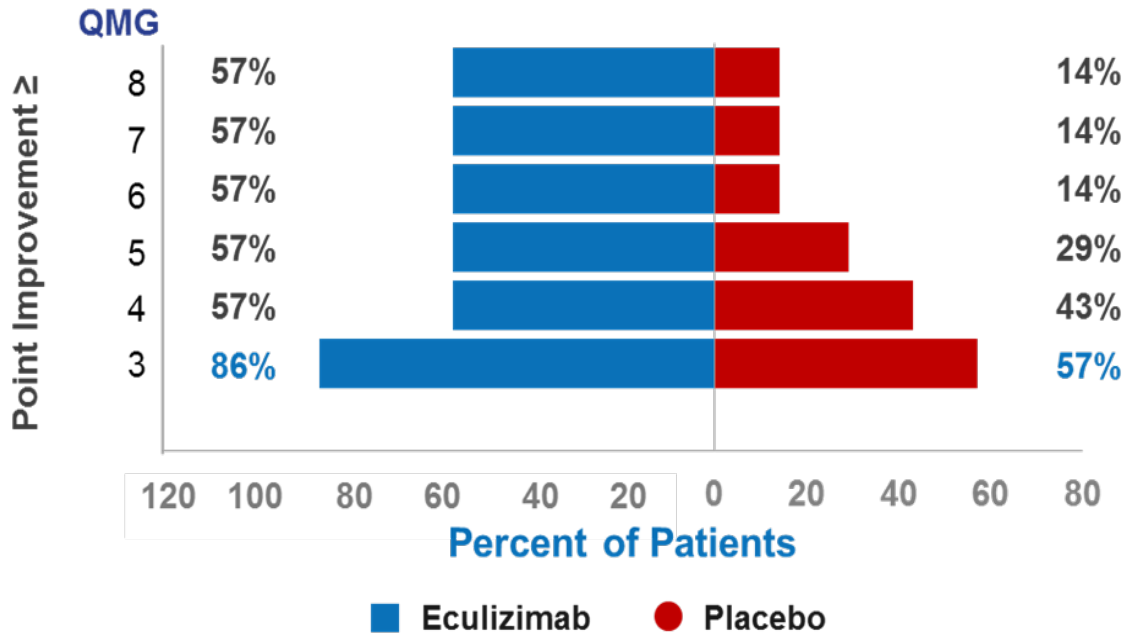
2.7.6.1.2.1 有効性の主要評価項目

2.7.6.1.2.1.1 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

有効性の主要評価項目は、16 週間の各投与期末時点で 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、エクリズマブ投与の治療効果を解析した。

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。

エクリズマブ投与の効果は早期から認められ、また持続性が認められた。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 でエクリズマブを投与された 7 例では、投与開始 12 日後（中央値、範囲：7～21 日）から認められた。QMG 総スコアの 3 ポイント以上の低下が維持された期間の中央値は、92 日間であった。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、プラセボ投与患者のうち、QMG 総スコアが 3 ポイント以上低下した患者は 57%（4/7 例）のみであった（図 2.7.6.1.2.1.1-1）。



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

図 2.7.6.1.2.1.1-1 QMG 総スコアが 3～8 ポイント以上低下した患者の割合

また、エクリズマブ投与患者の 57%（4/7 例）で QMG 総スコアが 8 ポイント以上低下したのに対して、プラセボ投与患者では 14%（1/7 例）のみであった。このエクリズマブ投与患者 4 例の QMG 総スコアの変化量は、それぞれ−8、−11、−12 及び−15 であり、頑健な治療効果が示された。

投与期 2 では正式な解析は実施しなかったが、投与期 2 のエクリズマブ投与患者には、投与期 1 のエクリズマブ投与患者と同様の変化が認められた。詳細は Study C08-001 CSR 11.4.1.1 に示す。

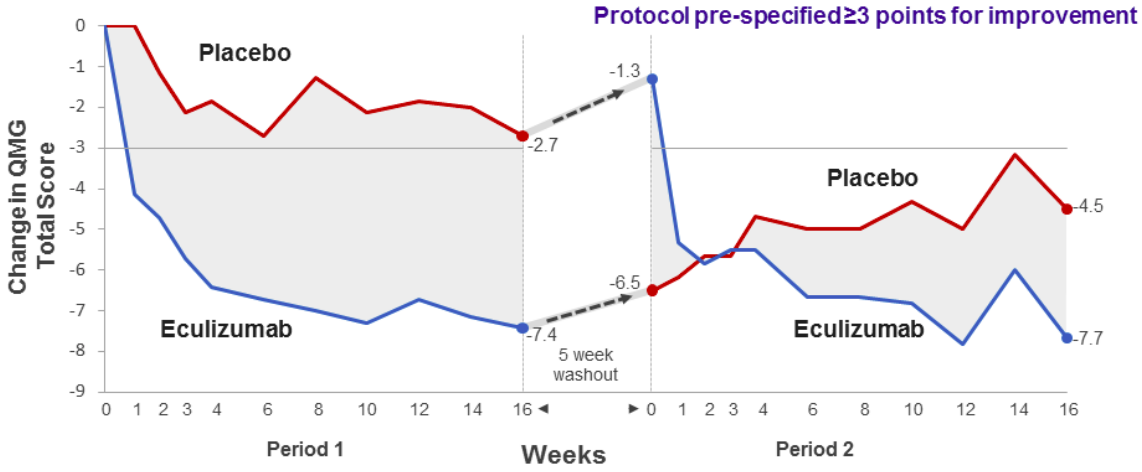
2.7.6.1.2.2 有効性の副次評価項目

2.7.6.1.2.2.1 QMG 総スコアのベースラインからの変化量

両投与期末時点のデータを用いて対応のある t 検定により解析した結果、全体の QMG 総スコア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、投与群間に統計学的有意差が認められた（p=0.014）（Study C08-001 CSR Table 14.2.1.10.1 及び Table 14.2.1.10.2）。全来院日のデータを用いた混合モデルによる反復測定解析結果でも、全体の QMG 総スコアの平均変化量はエクリズマブ投与患者で−6.43、プラセボ投与患者で−3.18 であり、投与群間に統計学的有意差が認められた（p<0.0001）（Study C08-001 CSR Table 14.2.1.12.1 及び Table 14.2.1.12.2）。

投与期 1 では患者数が 7 例と少ないが、投与期 1 の最終来院日における 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）でプラセボ投与患者（−2.71）より大きい傾向が認められた（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）（Study C08-001 CSR Table 14.2.1.12.1 及び Table 14.2.1.12.2）。

各投与期の QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量を図 2.7.6.1.2.2.1-1 に示す。



図中の実線はベースラインからの平均変化量を示す。赤の実線はエクリズマブ投与、青の実線はプラセボ投与を示す。各投与期の網掛け部分は、QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量におけるエクリズマブ投与とプラセボ投与の差を示す。
略語：QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity
出典：Study C08-001 Table 14.2.1.4.1 ～ Table 14.2.1.4.4

図 2.7.6.1.2.2.1-1 QMG 総スコアのベースラインからの変化量

2.7.6.1.2.2.2 最も重症度の高い QMG の 2 項目

治験責任医師は、治験薬投与前の臨床評価に基づき、最も重症度の高い QMG の 2 項目を選択した。複視（7 例）及び眼瞼下垂（5 例）が最も重症度の高い QMG の項目として選択され、いずれも MG によくみられる徴候及び症状である。

各 QMG 項目の評価例数は少なかったため、正式な解析は実施せず、結論を導くことはできなかった。

最も重症度の高い QMG の 2 項目の要約を Study C08-001 CSR Table 14.2.2.1.1 に示す。最も重症度の高い QMG の 2 項目について、患者ごとのベースラインからの変化量の測定値及び記述統計量を来院日及び投与群別に Study C08-001 CSR Tables 14.2.2.1.2～14.2.2.1.19 に示す。欠測値の補完方法は、統計解析計画書（SAP）に記載した。

患者ごとの QMG（FVC 含む）は Study C08-001 CSR Listing 16.2.6.2 に示す。

2.7.6.1.2.2.3 MGFA-PIS のベースラインからの変化

MGFA-PIS のカテゴリー（改善、不変、増悪、再燃又は MG による死亡）の変化を評価した。MGFA-PIS は治験責任医師の臨床評価に基づき判定した。

- エクリズマブ投与患者で増悪又は MG が再燃した患者はいなかった。エクリズマブ投与期の最終来院日では、全体の 84.6%（11/13 例）で MGFA-PIS が「改善」、15.4%（2/13 例）で「不変」と判定された。プラセボ投与期の最終来院日では、61.5%（8/13 例）で「改善」、38.5%（5/13 例）で「不変」と判定された。
- 投与期 1 では、エクリズマブ投与患者の 71.4%（5/7 例）で MGFA-PIS が「改善」、28.6%（2/7 例）で「不変」と判定された。プラセボ投与患者では 85.7%（6/7 例）で「改善」、14.3%（1/7 例）で「不変」と判定された
- 投与期 2 では、エクリズマブ投与患者の 100%（6/6 例）で MGFA-PIS が「改善」と判定された。プラセボ投与患者では 33.3%（2/6 例）で「改善」、67.7%（4/6 例）で「不変」と判定された。プラセボ投与患者 2 例では「増悪」と判定された来院日もあった。

患者ごとの MGFA-PIS データは Study C08-001 CSR Listing 16.2.6.3 に示す。MGFA-PIS の詳細は、Study C08-001 CSR Section 11.4.1.4 に示す。

2.7.6.1.2.2.4 MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量

投与期 1 終了時の MG-ADL 総スコアは、エクリズマブ投与患者で 4.29（SD = 1.8）、プラセボ投与患者で 7.86（SD = 3.7）であり、投与群間に統計学的に有意（p = 0.041）かつ臨床的に意味がある差が認められた。また、ベースラインから 3 ポイント以上低下した患者の割合は、エクリズマブ投与患者で 86%（6/7 例）であったのに対して、プラセボ投与患者では 57%（4/7 例）のみであった。QMG 総スコアで認められた改善と同程度の改善が MG-ADL 総スコアにも認められた。エクリズマブ投与患者では MG-ADL 総スコアの平均値がベースラインから 4 ポイント改善し［−4.14（SD = 3.12）］、プラセボ投与患者で認められた平均変化量［−1.43（SD = 3.10）］と比較して、エクリズマブ投与による日常生活動作の頑健な改善が認められた（Study C08-001 CSR Table 14.2.2.3.3.2）。

投与期 1 のエクリズマブ投与患者における QMG 総スコア対 MG-ADL 総スコアをプロットしたものを Study C08-001 CSR Figure 4 に示す。投与期 2 でエクリズマブ投与を受けた患者では、6 例中 4 例が QMG 総スコアの 6 ポイント以上の改善を示し、本コホートの QMG 総スコアの変化量には統計学的有意差が認められ、また、MG-ADL 総スコアの変化量との関連性も認められた（Study C08-001 Table 14.2.2.3.2.6、14.2.1.4.2 及び 14.2.1.4.6）。

2.7.6.1.2.2.5 呼吸機能検査（肺活量測定を含む）のベースラインからの変化量（呼吸筋への影響の程度に関する評価）

評価対象患者は少数であったが、FVC 又はその他の肺機能に関する指標で、投与された治験薬による臨床的に意味のある差は認められなかった。呼吸機能検査に関する詳細は Study C08-001 CSR Section 11.4.1.6 に示す。

2.7.6.1.2.2.6 QoL のベースラインからの変化量（SF-36）

投与期 1 又は投与期 2 にエクリズマブを投与された合計 13 例の患者では、Physical Component Score（PCS）の平均値が約 9 ポイント改善した（投与前：31.8、投与後：40.6）。投与期 1 又は投与期 2 にプラセボを投与された合計 13 例の患者では、PCS は約 2 ポイント改善した（投与前：38.0、投与後：40.9）。

エクリズマブ投与でみられた PCS の改善は、下位尺度である「体の痛み」、「全体的健康感」及び「日常役割機能（身体）」がそれぞれ 4.5、9.7 及び 8.8 ポイント改善したことに起因する。エクリズマブ投与及びプラセボ投与のいずれでも、Mental Component Score（MCS）の平均値には投与前後で大きな変化は認められなかった。下位尺度「活力」の平均値は、エクリズマブ投与患者で 5.7 ポイント上昇したが、プラセボ投与患者では 4.3 ポイント低下した。他の下位尺度（「心の健康」、「日常役割機能（精神）」及び「社会生活機能」）の平均値は、投与前後で大きな変化はなかった。

QoL 評価に関する詳細は、Study C08-001 CSR Section 11.4.1.7 に示す。

2.7.6.1.2.2.7 その他の評価項目

探索的評価項目に関する詳細は、Study C08-001 CSR Sections 11.4.1.8～11.4.1.11 に示す。

2.7.6.1.2.3 薬物動態及び薬力学の結果

2.7.6.1.2.3.1 薬剤の用量、濃度及び反応との関連性

PK 及び PD の詳細として、患者ごとの血漿中エクリズマブ濃度の実測値及び記述統計量を来院及び投与群別に Study C08-001 CSR Tables 14.2.4.1.1～14.2.4.1.4 に示す。患者ごとのエクリズマブ濃度及び PD パラメータをそれぞれ Study C08-001 CSR Listings 16.2.6.12 及び 16.2.6.13 に示す。

2.7.6.1.3 安全性の結果

2.7.6.1.3.1 曝露状況

安全性解析対象集団全体では、エクリズマブ投与期間の中央値は 16 週間、投与回数の中央値は 11 回であった。エクリズマブ総投与量の中央値は 8700 mg であった。

エクリズマブ及びプラセボへの曝露状況を表 2.7.6.1.3.1-1 に示す。

表 2.7.6.1.3.1-1 治験薬への曝露状況

	エクリズマブ 全体	プラセボ 全体
投与期間［週］		
N	13	13
平均値（SD）	16.2 (0.1)	15.1 (4.3)
中央値（最小値, 最大値）	16.1 (16.0, 16.6)	16.1 (1.1, 17.4)
投与回数		
N	13	13
平均値（SD）	11.0 (0)	10.2 (2.5)
中央値（最小値, 最大値）	11.0 (11.0, 11.0)	11.0 (2.0, 11.0)
総投与量［mg］		
N	13	13
平均値（SD）	8700 (0)	0 (0)
中央値（最小値, 最大値）	8700 (8700, 8700)	0 (0, 0)

出典：Study C08-001 CSR Table 14.1.7

2.7.6.1.3.2 有害事象

2.7.6.1.3.2.1 有害事象の概括

TEAE は、同意取得時から治験薬最終投与の 35 日後の電話による追跡調査時まで収集した。

全体では、エクリズマブ投与患者の 13/13 例（100%）及びプラセボ投与患者の 11/13 例（84.6%）に TEAE が認められた。

1 例（患者番号 [redacted]-003）は、2 件の SAE を発現した。このうち 1 件はウォッシュアウト期間中に、1 件は投与期 2 のプラセボ投与中に発現した。大半の有害事象の重症度は、軽度又は中等度であった。重度の有害事象の発現例数は、エクリズマブ投与患者及びプラセボ投与患者で同数であった。治験薬との因果関係を「関連あり」と判定された TEAE は報告されなかった。1 例（患者番号 [redacted]-003）は、効果不十分のため試験を中止した。試験期間中に死亡した患者はいなかった。

TEAE の概要を表 2.7.6.1.3.2.1-1 に示す。

表 2.7.6.1.3.2.1-1　TEAE の概要－安全性解析対象集団

内訳	エクリズマブ投与患者			プラセボ投与患者		
	投与期 1 (N = 7) n (%)	投与期 2 (N = 6) n (%)	全体 (N = 13) n (%)	投与期 1 (N = 7) n (%)	投与期 2 (N = 6) n (%)	全体 (N = 13) n (%)
有害事象なし	0	0	0	2 (28.6)	0	2 (15.4)
有害事象あり	7 (100.0)	6 (100.0)	13 (100.0)	5 (71.4)	6 (100.0)	11 (84.6)
SAE あり	1[a] (14.3)	0	1 (7.7)	0	1[a] (16.7)	1 (7.7)
有害事象による中止	0	0	0	0	0	0
有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0
重症度						
軽度	2 (28.6)	0	2 (15.4)	1 (14.3)	3 (50.0)	4 (30.8)
中等度	3 (42.9)	4 (66.7)	7 (53.8)	3 (42.9)	1 (16.7)	4 (30.8)
重度	2 (28.6)	2 (33.3)	4 (30.8)	1 (14.3)	2 (33.3)	3 (23.1)
因果関係						
関連なし	1 (14.3)	5 (83.3)	6 (46.2)	1 (14.3)	4 (66.7)	5 (38.5)
関連があるかもしれない	5 (71.4)	1 (16.7)	6 (46.2)	4 (57.1)	1 (16.7)	5 (38.5)
おそらく関連あり	1 (14.3)	0	1 (7.7)	0	1 (16.7)	1 (7.7)
関連あり	0	0	0	0	0	0

注：
- 有害事象は MedDRA Ver.11.0 に従って分類した。
- 各患者に発現した有害事象は各カテゴリーで 1 回のみ集計した。
- 治験薬（プラセボ又はエクリズマブ）の初回投与から Visit 14 の投与までに発現した有害事象は投与期 1 に分類し、それ以降に発現した有害事象は投与期 2 に分類した。2 週間のウォッシュアウト期間中に発現した有害事象は投与期 1 に分類した。

a. 同一患者に SAE が 2 件発現した（ウォッシュアウト期に MG の再燃、投与期 2 に MG クリーゼ）。ウォッシュアウト期に発現した SAE は、投与期 1 の集計に含めた。

出典：Study C08-001 CSR Table 14.3.1.1.1; Listings 16.2.7.1a and 16.2.7.1b

2.7.6.1.3.2.2　有害事象

3 例以上に発現した TEAE は、悪心、背部痛、鼻咽頭炎、筋肉痛、頚部痛、頭痛及び咳嗽であった。投与期 1 にエクリズマブを投与され、投与期 2 にプラセボを投与された 1 例が以下の 2 件の SAE を発現した：ウォッシュアウト期に発現した MG の再燃（治験薬との因果関係は「関連なし」）及び投与期 2 に発現した MG クリーゼ（治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」）。全体では、SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE が、エクリズマブ投与患者の 7 例及びプラセボ投与患者の 12 例に発現した。髄膜炎菌感染（*N. meningitidis*）の報告はなかった。

多く認められた TEAE を、PT 別、重症度別及び因果関係別に、それぞれ表 2.7.6.1.3.2.2-1、表 2.7.6.1.3.2.2-2 及び表 2.7.6.1.3.2.2-3 に示した。

表 2.7.6.1.3.2.2-1　比較的よくみられた TEAE－安全性解析対象集団

有害事象 PT	プラセボ投与患者 (N = 13) n (%)	エクリズマブ投与患者 (N = 13) n (%)
悪心	2 (15.4)	4 (30.8)
背部痛	1 (7.7)	4 (30.8)
鼻咽頭炎	2 (15.4)	3 (23.1)
筋痛	2 (15.4)	3 (23.1)
頚部痛	1 (7.7)	3 (23.1)
頭痛	4 (30.8)	3 (23.1)
咳嗽	0 (0.0)	3 (23.1)

出典：Study C08-001 CSR Table 14.3.1.1.2; Listings 16.2.7.1a and 16.2.7.1b

表 2.7.6.1.3.2.2-2　重症度別の比較的よくみられた TEAE－安全性解析対象集団

有害事象 PT	プラセボ投与患者 (N = 13)			エクリズマブ投与患者 (N = 13)		
	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)
悪心	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	3 (23.1)	1 (7.7)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (15.4)	2 (15.4)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (7.7)	0 (0.0)
筋痛	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (7.7)	0 (0.0)
頚部痛	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (15.4)	0 (0.0)
頭痛	3 (23.1)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (7.7)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (7.7)	0 (0.0)

出典：Study C08-001 CSR Table 14.3.1.2; Listings 16.2.7.1a and 16.2.7.1b

表 2.7.6.1.3.2.2-3　因果関係有無別の比較的よくみられた TEAE－安全性解析対象集団

有害事象 PT	プラセボ投与患者 (N = 13)				エクリズマブ投与患者 (N = 13)			
	関連なし n (%)	関連があるかもしれない n (%)	おそらく関連あり n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)	関連があるかもしれない n (%)	おそらく関連あり n (%)	関連あり n (%)
悪心	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (15.4)	1 (7.7)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痛	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	2 (15.4)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

出典：Study C08-001 CSR Table 14.3.1.3; Listings 16.2.7.1a and 16.2.7.1b

TEAE に関する詳細は、Study C08-001 CSR Section 12.2.3 に示す。

2.7.6.1.3.3　死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.7.6.1.3.3.1　死亡

試験期間中に死亡は報告されなかった。

2.7.6.1.3.3.2　その他の重篤な有害事象

試験期間中に、1 例（患者番号 [redacted]-003）に 2 件の SAE が発現した。このうち 1 件は中止に至った有害事象であった。投与期 1（エクリズマブ投与）の完了から約 4 週間後のウォッシュアウト期間中にウイルス感染による MG の再燃を発現し、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。本患者は、入院及び退院し、prednisone が投与された。本事象は、発現から 12 日後に回復した。

もう 1 件の SAE は、投与期 2（プラセボ投与）の Day 10 に発現した MG クリーゼであり、治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。本患者は入院し、血漿交換療法、mestinon（ピリドスチグミン臭化物）及び prednisone による治療を受けた。本患者は投与期 2 の Day 16 に退院し、本事象は回復と判断された。治験責任医師の判断により、効果不十分のため試験を中止した。

安全性に関する叙述は Study C08-001 CSR Section 12.2.2 に示す。

2.7.6.1.3.3.3　　重篤な有害事象の叙述

患者番号	有害事象 （医師記載事象名／MedDRA PT）	転帰	投与中止の有無	原因	因果関係
■-003	MG の再燃／重症筋無力症	回復	なし	ウイルス感染	関連なし
	MG クリーゼ／重症筋無力症	回復	あり	原疾患（MG）	おそらく関連あり

患者番号 ■-003/SCL（MG の再燃、MG クリーゼ）

投与期 1 のエクリズマブ初回投与日　：■ 年 1 月 27 日

投与期 1 のエクリズマブ最終投与日　：同年*年 5 月 19 日

投与期 2 のプラセボ初回投与日　　：同年*年 6 月 23 日

本患者は、4■歳のヒスパニック系の女性（生年月日 ■年■月■日）であり、既往歴には疲労（3年前*年）、4 件の MG クリーゼ/MG 再燃（2年前*年）、嚥下性肺炎（2年前*年）、高血圧（2年前*年）、不安（2年前*年）及び肥満（前年*年）があった。

MG の再燃（重症筋無力症）：発現日 同年*年 6 月 11 日

有害事象発現直前のエクリズマブ投与日：同年*年 5 月 19 日

同年*年 6 月 11 日（投与期 1 終了後約 4 週）、息切れが発現し、発現後 5 日間徐々に悪化した。同年*年 6 月 16 日、本患者は入院した。入院時の陰性吸気圧（NIF）は−40、努力肺活量（FVC）は 25%であった。咳又は顕著な痰の発生等の肺炎を示唆する臨床所見はなかったが、胸部 X 線像（同年*年 6 月 16 日）に両肺底の透過性低下が認められ、無気肺又は肺炎、若しくはその両方の可能性が考えられた。透過性低下は左肺と比較して右肺により認められた。身体所見又は神経学的所見に特筆すべき結果は認められなかった。患者の筋力は正常であった。同年*年 6 月 17 日、再度胸部 X 線検査を実施し、X 線像に肺容量低下を伴う両肺底の無気肺が認められた。呼吸窮迫は、MG クリーゼによるものである可能性が高いと判断された。呼吸窮迫は、酸素吸入、並びにメスチノン錠（4 時間ごとに 180 mg）及び高容量 prednisone（50 mg/日）の投与により改善した。同年*年 6 月 18 日、患者は安定した状態で退院した。同年*年 6 月 21 日、抗生物質（Z-pack）の投与を開始した。同年*年 6 月 23 日、MG の再燃は回復した。

治験責任医師は、治験薬（エクリズマブ）又は治験手順と MG の再燃の因果関係を「関連なし」と判定した。アレクシオン社は、治験薬（エクリズマブ）と MG の再燃の因果関係を「関連なし」と判定し、本事象はウイルス感染によるものであると結論した。

MG クリーゼ（重症筋無力症）：発現日 同年* 年 7 月 9 日

有害事象発現直前のエクリズマブ投与日：同年*年 5 月 19 日

有害事象発現直前のプラセボ投与日：同年*年 6 月 30 日

同年*年 7 月 9 日、患者は息切れ及び脱力の増悪のため、神経科の集中治療室（ICU）に入室した。ICU 入室の主な理由は呼吸不全であった。患者は、脱力が徐々に増悪していたと報告した。同年*年 7 月 9 日の朝、患者は、シャワー及び歯磨きの最中に数回休憩を取らなければならない状態であり、7 時 30 分に車に乗るためガレージまで歩いているときに、息ができなくなる感覚を覚えた。吸入器（薬剤名及び用量不明）を使用し、症状は 5 分後に改善したが、呼吸はベースライ

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

ン時の状態に戻っていなかった。患者は、治験実施施設に来院し、治験責任医師による問診後、ICU へ入室となった。入院時の NIF は−40 であり、FVC は 1.5 L であった。患者は、二相性陽圧換気（BiPAP）による治療を継続した。最初の 24 時間は、4 時間ごとに NIF 及び FVC を確認した。同年*年 7 月 9 日に撮影された胸部 X 線像において、右肺底に軽度の低換気無気肺影が見られたが、他の胸部 X 線所見は正常であった。血漿交換のため、同年* 年 7 月 9 日に右の内頸に、同年*年 7 月 13 日に左の内頸にカテーテルが留置された。カテーテル留置による合併症はなかった。同年* 年 7 月 10 日、12 日及び 14 日に血漿交換が実施された。メスチノン錠及び prednisone による治療も継続された。同年* 年 7 月 10 日、BiPAP による治療を終了した。入院時の首の屈筋強度は 4/5、両下肢の下肢筋強度は 4/5 であったが、血漿交換後、患者の状態は改善した。同年* 年 7 月 15 日、患者は安定及び改善した状態で退院し、同日 MG クリーゼは回復と判断された。同年* 年 7 月 16 日、患者は外来にて血漿交換を受けた。治験責任医師は、治験薬又は治験手順と MG クリーゼの因果関係を「おそらく関連あり」と判定した。本患者は、治療効果不十分のため本試験を中止した。

治験責任医師は、治験薬又は治験手順と MG クリーゼの因果関係を「おそらく関連あり」と判定した。アレクシオン社は、治験薬と MG のクリーゼの因果関係を「関連なし」と判定し、患者の MG 既往歴及び MG クリーゼの再発歴を考慮し、本事象は患者の原疾患によるものであると結論した。

2.7.6.1.3.3.4 注目すべき有害事象

試験期間中に、その他の重要な有害事象は報告されなかった。エクリズマブ投与による中止はなかった。

2.7.6.1.3.4 臨床検査

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、臨床的に意味がある差異は認められなかった。個々の臨床検査異常値の詳細は、Study C08-001 CSR Section 12.4.2.3 に示す。

患者ごとの臨床検査値の基準値範囲を Study C08-001 CSR Listing 16.1.10 に一覧に示す。中央検査測定機関が定める基準値範囲の上限又は下限を超えた個々の臨床検査異常値は、Study C08-001 CSR Listings 16.2.8.1.1（血液学的検査）、16.2.8.1.2（血液生化学検査）及び 16.2.8.1.3（尿検査）に示す。

2.7.6.1.3.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.6.1.3.5.1 バイタルサイン及び他の身体的所見

全体として、いずれの投与群でも、バイタルサイン又は体重に臨床上問題となるベースラインからの変化は認められなかった。

バイタルサインを以下に要約した：Study C08-001 CSR Table 14.3.2.1（体重）、Table 14.3.2.1.3 及び Table 14.3.2.1.4（身長）、Tables 14.3.2.1.5 及び 14.3.2.1.6（体温）、Tables 14.3.2.1.7 及び 14.3.2.1.8（心拍数）、Tables 14.3.2.1.9 及び 14.3.2.1.10（収縮期血圧）、Tables 14.3.2.1.11 及び 14.3.2.1.12（拡張期血圧）。

患者ごとのバイタルサインを Study C08-001 CSR Listing 16.4.1 に示す。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.6.1.3.5.2 心電図

統計学的比較は実施しなかった。Visit 1（スクリーニング時）の ECG 所見は、11 例が正常、3 例が異常であった。スクリーニング時に正常所見であった 11 例中 7 例（63.6%）は、試験期間を通して正常所見を認めたが、その他の 4 例では、スクリーニング以降に少なくとも 1 回の異常所見を認めた。しかし、Visit 1 又はそれ以降の来院時に認められた ECG 異常所見のうち、治験責任医師によって臨床上問題となると判断されるものはなかった。

ECG のシフトテーブルを Study C08-001 CSR Table 14.3.2.3 に、患者ごとの 12 誘導 ECG データを Study C08-001 CSR Listing 16.4.2 に示す。

2.7.6.1.4 考察と全般的結論

2.7.6.1.4.1 まとめ

本試験は、難治性 gMG 患者（IST を受けたにもかかわらず中等度又は重度の筋力低下が継続する gMG 患者）を対象に終末補体を阻害するエクリズマブを投与した最初の臨床試験であった。

エクリズマブの忍容性は良好であり、有害事象プロファイルはプラセボと同様であった。エクリズマブ投与に関連した中止は認められなかった。1 例に 2 件の SAE［ウォッシュアウト期の MG の再燃及び投与期 2（プラセボ投与）の MG クリーゼ］が発現した。

エクリズマブ投与の効果は早期から認められ、また持続性が認められた。QMG 総スコアの 3 ポイント以上の低下を指標としたエクリズマブの治療効果は、12 日以内に認められた。QMG 総スコアの 3 ポイント以上の低下が達成された後、残りの投与期間を通して治療効果が維持された。エクリズマブの効果に頑健性が認められ、エクリズマブ投与患者の 86%で QMG 総スコアが 3 ポイント以上低下し、57%で 8 ポイント以上低下した。

QMG 総スコアと同程度の臨床的に意味がある改善が MG-ADL 総スコアにも認められた。エクリズマブ投与患者では MG-ADL 総スコアの平均変化量が 4 ポイントであり、臨床的に意味があるとされる変化量の 2 倍であり、エクリズマブ投与の効果に頑健性が認められた（Study C08-001 CSR Tables 14.2.2.3.1.1、14.2.2.3.1.3、14.2.2.3.2.1～14.2.2.3.2.5 及び 14.2.2.3.2.7）。

また、SF-36 の PCS に臨床的に意味がある改善がみられ、身体的機能の改善が示された。

投与期 1 から投与期 2 への移行時にエクリズマブの持ち越し効果が認められ、全体の解析では交絡が生じたが、いずれの投与期でも、QMS 総スコアのベースラインからの変化の改善において、エクリズマブ投与患者とプラセボ投与患者の間に統計学的有意差が認められた。

投与期 2 については正式な解析を行わなかったが、エクリズマブ投与患者には、投与期 1 のエクリズマブ投与患者と同様の QMS 総スコアの変化が認められた。投与期 2 のエクリズマブ投与患者 6 例中 4 例が、QMG 総スコアが 6 ポイント以上改善した。また、MG-ADL 総スコアの変化にも同様の傾向が認められた（Study C08-001 Table 14.2.2.3.2.6、14.2.1.4.2 及び 14.2.1.4.6）。

本コホートの対象患者は少数であったが、エクリズマブ投与による頑健かつ持続性のある治療効果が認められ、身体機能／体力（QMG）及び日常生活動作（MG-ADL）の改善が示された。これらの結果から、難治性 gMG の発症機序における補体の役割が裏付けられた。

2.7.6.2 ECU-MG-301 試験（評価試験：難治性全身型重症筋無力症患者に対するエクリズマブの安全性及び有効性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験）

試験の標題	難治性の全身型重症筋無力症（gMG）患者に対するエクリズマブの安全性及び有効性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験
治験責任医師	James F. Howard, Jr., MD The University of North Carolina, Chapel Hill, NC, United States of America
治験実施施設	多施設共同試験－21 ヵ国 114 施設で募集し、そのうち 17 ヵ国 76 施設で患者を組み入れた。
公表（引用）文献	なし
試験期間	最初の患者の組入れ：2014 年 4 月 [redacted] 日 最後の患者の完了：2016 年 2 月 [redacted] 日
開発相	第 III 相
目的	主要目的： 本試験の主要目的は、難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの有効性を、Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile（MG-ADL）総スコアの改善に基づき、プラセボと比較評価することである。 副次目的： 本試験の副次目的は以下のとおりである。 ● 難治性 gMG 患者を対象にエクリズマブの安全性と忍容性をプラセボと比較検討する。 ● 以下の指標を用いてエクリズマブの有効性をプラセボと比較評価する。 　● Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity（QMG） 　● Myasthenia Gravis Composite score（MGC） 　● 主な症状の臨床的に意味がある改善 ● エクリズマブの効果を、クオリティオブライフ尺度を用いてプラセボと比較する。 ● 難治性 gMG 患者におけるエクリズマブの薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を確認する。
試験方法	本試験は、難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの安全性及び有効性を評価する無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、多施設共同試験であった。本試験は、スクリーニング期間、治験薬投与期間及び［試験中止又は継続試験（ECU-MG-302 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、本試験完了後、引き続きエクリズマブ投与を受けるため、継続試験に参加することが可能であった。

試験方法（続き）	スクリーニング来院時に、患者から同意を取得した後、適格性を評価した。適格であった患者は、髄膜炎菌（*N. meningitidis*）ワクチンを接種した。ただし、既にワクチン接種を受けており、ワクチン製造業者が指定する効果持続期間内である患者、又は現行の治療／各国のガイドラインに従ったワクチン接種を受けている患者は除いた。患者をエクリズマブ群又はプラセボ群に 1：1 に無作為割付けし、26 週間の投与期間にわたり治験薬を投与した。26 週間の治験薬投与期間終了後、患者は引き続き非盲検でエクリズマブ投与を受けるため、継続試験に参加することができた。治験薬投与開始後に ECU-MG-301 試験から脱落又は中止した患者、又は本試験完了後に継続試験への参加を希望しなかった患者は、治験薬最終投与 8 週後に追跡調査のために来院することとした。
患者数（計画時及び解析時）	計画時：92 例を組み入れ、エクリズマブ群とプラセボ群に各 46 例を無作為に割り付けることとした。 解析時：合計 126 例が無作為に割り付けられ、そのうち 125 例が治験薬を投与され、解析対象となった。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、治験実施計画書の規定に従って、本患者は解析対象に含めなかった。治験薬を投与された 125 例のうち、62 例がエクリズマブ群、63 例がプラセボ群に割り付けられていた。125 例全例が割り付けられた治験薬を投与され、最大の解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団の両方に含まれた。日本人患者は合計 11 例（プラセボ群：8 例、エクリズマブ群：3 例）が FAS 及び安全性解析対象集団の両方に含まれた。
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： 1. 18 歳以上の男女 2. 以下の両方に該当し、MG と診断された患者 a) スクリーニング時の血清学的検査で抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体が陽性 b) 以下のいずれか 1 つに該当： i. 過去に単一線維筋電図法又は反復神経刺激法に基づく神経筋伝達試験で異常所見がある ii. 過去に塩化エドロホニウム試験などの抗コリンエステラーゼ試験で陽性所見がある iii. 主治医評価に基づく経口アセチルコリンエステラーゼ阻害薬投与時の MG 徴候改善所見がある 3. スクリーニング時の米国重症筋無力症研究財団（MGFA）分類がクラス II～IV 4. スクリーニング時及び無作為化時（Day 1）の MG-ADL 総スコアが 6 ポイント以上 5. 以下のいずれかに該当する患者： a) 1 年以上にわたる 2 種類以上の免疫抑制剤療法（IST）（併用療法又は単剤療法）が無効（持続的な筋力低下、クリーゼの発現、IST に対する不耐容などの日常生活動作障害の持続）

診断及び主要な組入れ基準（続き）	b) 1 種類以上の IST が無効で､症状コントロールに継続的なプラズマフェレーシス、血漿交換療法（PE）又は免疫グロブリン療法（IVIg）を要する（過去 12 ヵ月に、筋力低下の管理のために 3 ヵ月に 1 回以上の定期的な PE 又は IVIg を要した） i. IST には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が含まれるが、これらに限定されない 6. AZA を投与されていた場合、スクリーニング時に 6 ヵ月以上継続投与されており、かつ直近 2 ヵ月以上同じ用量で投薬されていること 7. その他の IST（MMF、MTX、CYC、TAC 又はシクロホスファミド）を投与されていた場合、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 8. 経口コルチコステロイドを投与されていた場合、スクリーニング前 4 週間（28 日間）以上、同じ用量で投薬されていること 9. アセチルコリンエステラーゼ阻害剤を投与されていた場合、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 10. 妊娠の可能性がある女性は、妊娠検査（血清中ヒト絨毛性ゴナドトロピン）の結果が陰性であること。試験期間中及び治験薬投与中止後最大 5 ヵ月にわたり、全患者が有効で信頼性が高く、医学的に確立した避妊法を実行すること 11. 患者から文書で同意を取得すること 12. 患者に試験実施に関わる手順に従う意思があり、かつ従うことが可能であること <u>除外基準：</u> 1. 胸腺腫又はその他の胸腺新生物の既往を有する患者 2. スクリーニング前 12 ヵ月以内に胸腺摘除を施行した患者 3. 眼筋又は眼周囲筋に限った筋力低下（MGFA 分類クラス I） 4. スクリーニング時に MG クリーゼを発現（MGFA 分類クラス V） 5. 妊娠中又は授乳中 6. 治験責任医師が臨床的に重要と判断した全身性細菌感染又はその他の感染を有し、適切な抗生物質による治療を受けていない患者 7. 治癒していない髄膜炎菌感染症を有する患者 8. 無作為化（Day 1）前 4 週間以内に IVIg を受けた患者 9. 無作為化（Day 1）前 4 週間以内に PE を受けた患者 10. スクリーニング前 6 ヵ月以内にリツキシマブを投与された患者 11. スクリーニング前 30 日以内に、他の治験への参加、又は他の治験薬投与、治験医療機器使用若しくは治験治療の経験がある患者 12. エクリズマブ前治療歴を有する患者

診断及び主要な組入れ基準（続き）	13. マウス蛋白質又はエクリズマブに含まれるいずれかの添加剤に対する過敏症を有する患者 14. 治験責任医師によって、患者の試験参加を妨げる恐れがある、患者のリスクを増加させる、又は患者の評価に影響を及ぼすと判断された病状
患者の試験中止	患者は随時同意を撤回できることとした。スクリーニング手順を実施する前に、患者に試験参加の意思があることを確認するため最大限努力し、試験期間中の併用薬の変更に関する制限について十分に説明した。治験責任医師は、患者の安全や福祉の立場から、有害事象、治験実施計画書の遵守ができない状態又は疾病などの理由で患者の試験中止を決定できることとした。治験スタッフは、全ての試験中止について、可及的速やかに治験依頼者及び担当モニターに連絡することとした。
被験薬、用法及び用量、ロット番号	各バイアルには、静脈内（IV）投与用のエクリズマブ 300 mg 又は等量のプラセボが含有された。下表に示す用法・用量に従って、エクリズマブ（600 mg、900 mg 又は 1200 mg）又は等量のプラセボを約 35 分（範囲：25～45 分）かけて IV 投与した。

ECU-MG-301 試験の用法・用量

投与期	治験薬の投与頻度	Visit	バイアル数	エクリズマブ当量
導入期	週 1 回（7±2 日に 1 回）	2～5	3	900 mg
		6	4	1200 mg
維持期	5 回目以降は 2 週間（14±2 日）に 1 回	7～17	4	1200 mg
追加投与（レスキュー治療）	臨床的悪化により PE 又はプラズマフェレーシスを施行した場合、各 PE 終了後 60 分以内に投与		2	600 mg

略語：PE = 血漿交換療法

以下の用法・用量に従ってエクリズマブを投与した。

導入期：エクリズマブ 900 mg 又は等量のプラセボを週 1 回（7±2 日に 1 回）4 週間、5 回目はエクリズマブ 1200 mg 又は等量のプラセボを IV 投与した。

維持期：6 回目以降は、エクリズマブ 1200 mg 又は等量のプラセボを 2 週間（14±2 日）に 1 回 IV 投与した。

追加投与：臨床的悪化によりレスキュー治療としてプラズマフェレーシス又は PE を施行した場合、各プラズマフェレーシス／PE 終了後 60 分以内に治験薬を追加投与（2 バイアル、エクリズマブ 600 mg 又は等量のプラセボ）した。プラズマフェレーシス／PE が規定の治験薬投与日に施行された場合は、各プラズマフェレーシス／PE 終了後 60 分以内に規定のバイアル数を投与した。

本試験で使用したエクリズマブのロット番号は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] であった。

投与期間	スクリーニング期間及び追跡調査期間（試験を中止した患者又は試験を完了したが継続試験に組み入れられなかった患者に対して、治験薬最終投与後 8 週間）を含む全治験期間は最長 38 週間であった。治験薬投与期間は合計 26 週間であった。
対照薬、用法及び用量、ロット番号	プラセボ：プラセボの各バイアルには、エクリズマブバイアルと同じ組成の緩衝液が含有され、有効成分は含有されなかった。本試験で使用したプラセボのロット番号は、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] であった。エクリズマブ群と同じスケジュールに従ってプラセボを投与した。
評価項目	**有効性：** 主要評価項目 ● 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 副次評価項目（解析順序） ● Week 26 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量 ● レスキュー治療なしで、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（responder）の割合 ● レスキュー治療なしで、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（responder）の割合 ● Week 26 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量 ● Week 26 における Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale（MG-QoL15）総スコアのベースラインからの変化量 臨床的悪化 臨床的悪化は、以下のいずれかに該当した場合と定義した： ● MG クリーゼ（気管挿管又は術後の抜管遅延が必要なほど重度の MG による筋力低下と定義される）。この場合の呼吸不全は呼吸筋の筋力低下に起因する。球筋（口腔咽頭筋）の重度の筋力低下は、呼吸筋の筋力低下を伴う場合もあるが、優勢な症状である場合もある。 ● 重度の症状増悪、すなわち複視及び眼瞼下垂以外の個別の MG-ADL 項目のいずれかで、スコアが 3 ポイントに増悪又は 2 ポイント以上の増悪 ● 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（緊急事態など） 試験期間中に臨床的悪化が報告された患者数、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数、レスキュー治療を受けた患者数及び受けたレスキュー治療の種類を評価した。 **安全性：** ● エクリズマブの安全性及び忍容性をプラセボと比較する **PK 及び PD：** ● 導入期及び維持期の PK 及び PD パラメータを評価する

統計手法	FAS：無作為に割り付けられ、治験薬（エクリズマブ又はプラセボ）を 1 回以上投与された患者で、有効な MG-ADL 総スコアのベースライン値を有し、治験薬投与後に有効性評価を 1 回以上受けた全患者。実際に投与された治験薬ではなく、無作為に割り付けられた治験薬に準じて有効性を比較した。 治験実施計画書に適合した対象集団（PP）：FAS のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がない患者とした。 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患者とした。実際に投与された治験薬に準じて安全性を評価した。 **有効性：** 全体集団では FAS 及び PP を用いて有効性を解析し、日本人患者と非日本人患者の比較は FAS のみで解析した。本申請では、FAS に基づいた有効性解析結果を示す。 全体集団 有効性の主要解析には、試験期間の 26 週間に得られた全患者のデータを用いた。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して、エクリズマブ群とプラセボ群の間に統計的有意差が認められた場合（p≤0.05）に、本試験では有効性の主要目的を達成したとみなした。信頼区間及び p 値を提示した。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に関する主要解析では、投与を組み込んだ Worst-Rank 共分散分析（ANCOVA）を用いて群間比較した。本解析では、MG-ADL 総スコアのベースライン値及び無作為化時の層別変数も共変量とした。 有効性の主要評価項目について、以下の感度分析を行った： ● 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 ● Week 26 ANCOVA：投与群、ベースライン値及び無作為化時の層別変数を説明変数として Week 26 のベースラインからの変化量を解析した ● 反復測定モデル解析：投与群、ベースライン値、無作為化時の層別変数及び来院を説明変数とした ● IST を共変量に含む反復測定モデル解析：投与群、ベースライン値、無作為化時の層別変数、来院及び IST の影響を説明変数とした 有効性の副次解析には、特に記載しない限り、試験期間の 26 週間に得られたデータを用いた。 ベースラインからの変化量に関する副次評価項目（QMG（序列 1 位）、MGC（序列 2 位）及び MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量（序列 3 位））は、Worst-Rank ANCOVA を用いて解析した。QMG、MGC 及び MG-QoL15 総スコアに対して、主要評価項目と同様の感度分析を実施した。 レスキュー治療なしで、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（responder）の割合は、併合した無作為化時の層別変数を用いた Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定によりエクリズマブとプラセボを比較した。

統計手法（続き）

レスキュー治療なしで、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（responder）の割合（すなわち序列 3 位の副次評価項目）も、併合した無作為化時の層別化変数を用いた CMH 検定によりエクリズマブとプラセボを比較した。

日本人患者／非日本人患者の比較

日本固有の統計解析計画書（Studies ECU-MG-301/302 Japan SAP Version 1.0、2015 年 12 月 18 日付）に従って解析した。

有効性の主要及び副次評価項目は、Week 26 における MG-ADL、QMG、MGC 及び MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量（実測値）に基づき、日本人患者と非日本人患者を比較した。

Week 1 から Week 26 までの各来院日までに、レスキュー治療なしで、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（responder）の割合は、日本人患者、非日本人患者及び全患者について、それぞれ投与群別に表に示した。同様に、Week 1 から Week 26 までの各来院日までに、レスキュー治療なしで、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（responder）の割合も、日本人患者、非日本人患者及び全患者について、それぞれ投与群別に表に示した。

また、臨床的悪化が報告された患者数、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数、レスキュー治療を受けた患者数及び受けたレスキュー治療の種類を、日本人患者、非日本人患者及び全患者について、それぞれ投与群別に表に示した。

安全性：

全体集団

安全性解析対象集団を用いて安全性を解析した。試験期間を通じて、有害事象を発現率、基本語（PT）、器官別大分類（SOC）、重篤度、重症度、治験薬との因果関係及び投与群別に要約した。また、併用薬、レスキュー治療及び臨床的悪化を投与群別に要約した。バイタルサイン、臨床検査（血液生化学検査及び血液学的検査）及びコロンビア自殺重症度尺度（C-SSRS）を投与群別に要約した。抗薬物抗体の発現率も測定した。

注目すべき有害事象（AESI）は、Risk Management Plan 12.2 項の「重要な特定されたリスク」及び The European Pharmacovigilance Risk Assessment Committee（PRAC）request assessment report を基に定義した。注目すべき有害事象には、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、点滴に伴う反応、重篤な皮膚反応、心障害及び血管浮腫が含まれた。

AESI 及び用語の検索基準を以下のように定義した：

- 感染症：
  - 髄膜炎菌感染は、以下の PT 用語に該当する治験薬投与中に発現した有害事象（TEAE）と定義した：「髄膜炎菌性菌血症」、「髄膜炎菌性髄膜炎」、「髄膜炎菌感染」、「髄膜炎菌性敗血症」、「髄膜炎菌性心臓炎」、「髄膜炎菌性脳炎」、「髄膜炎菌性心内膜炎」、「髄膜炎菌性心筋炎」、「髄膜炎菌性視神経炎」、「髄膜炎菌性心膜炎」

統計手法（続き）

- アスペルギルス感染は、以下の用語の PT に該当する TEAE と定義した：高位語（HLT）「アスペルギルス感染」の PT 又は「アスペルギルス検査陽性（PT）」
- 敗血症の定義は、以下の用語の PT に該当する TEAE とした：HLT「敗血症」、「菌血症」、「ウイルス血症」及び「真菌血症 NEC」又は SOC「感染症および寄生虫症」の敗血症に関連する PT
- その他重篤な感染は、以下の用語の PT に該当する SAE と定義した：SOC「感染症および寄生虫症」の PT うち、AESI の「髄膜炎菌感染」、「アスペルギルス感染」及び「敗血症」の定義に該当する PT を除いたもの

- 点滴に伴う反応は、以下の用語の MedDRA 標準検索式（狭域）の PT に該当する TEAE と定義した：「アナフィラキシー反応」、「過敏症」（ただし、AESI の「血管浮腫」及び「重篤な皮膚反応」の定義に該当する PT を除く）
- 重篤な皮膚反応は、以下の用語の MedDRA 標準検索式（広域）の PT に該当する重篤な有害事象（SAE）と定義した：「重症皮膚副作用」
- 心障害は、以下の用語の MedDRA 標準検索式（狭域）の PT に該当する TEAE と定義した：「非特異的不整脈用語」。また、SOC「心臓障害」の PT に該当する SAE と定義した。ただし、AESI の「その他重篤な感染」又は「頻脈」及び「徐脈」に関連する用語（「心房頻脈」、「徐脈性不整脈」、「徐脈」、「胎児徐脈」、「新生児徐脈」、「先天性心ブロック」、「遺伝性心伝導障害」、「新生児頻脈」、「洞性徐脈」、「洞性頻脈」、「頻脈」、「胎児頻脈」、「発作性頻脈」）は除いた
- 血管浮腫は、以下の用語の MedDRA 標準検索式（狭域）の PT に該当する TEAE と定義した：「血管浮腫」

全ての有害事象は MedDRA Ver. 18.1 を用いて、SOC 及び PT でコード化した。

日本人患者／非日本人患者の比較

日本固有の統計解析計画書（Studies ECU-MG-301/302 Japan SAP Version 1.0、2015 年 12 月 18 日付）に従って解析した。

安全性解析対象集団を用いて安全性を解析した。試験期間を通じて、以下の発現件数、発現例数及び割合を含む有害事象の概要を、日本人患者と非日本人患者で比較した：有害事象（因果関係評価別、重症度別及び中止に至った有害事象）、SAE（因果関係評価別、重症度別及び中止に至った SAE）及び死亡。TEAE についても、SOC 及び PT 別に、日本人患者と非日本人患者で投与群別に比較した。抗薬物抗体の発現率も測定し、日本人患者と非日本人患者で投与群別に比較した。

PK 及び PD：

導入期及び維持期の PK 及び PD（遊離 C5、溶血活性など）パラメータを、全体集団、及び日本人患者と非日本人患者の比較として示した。

2.7.6.2.1 統計手法の補足事項

2.7.6.2.1.1 統計解析計画

米国食品医薬品局（FDA）の意見に基づき、統計解析計画書（SAP）を 2 回改訂した。改訂内容の詳細を以下に示す。当初の SAP 及び改訂版は以下のとおりである。

- SAP 第 1.0 版（[redacted]年[redacted]月[redacted]日承認）
- SAP 第 2.0 版（[redacted]年[redacted]月[redacted]日承認及び発効）
- SAP 第 3.0 版（[redacted]年[redacted]月[redacted]日承認及び発効）

SAP 第 1.0 版は[redacted]年[redacted]月に FDA に提出され、これに対して、[redacted]年[redacted]月に照会事項及び意見が発出された。第 3 相 ECU-MG-301 試験実施中の[redacted]年[redacted]月から[redacted]年[redacted]月の間に、アレクシオン社と FDA は SAP の詳細な内容について書面にて意見交換を行った。解析手法として、レスキュー治療がその後の有効性評価に与える影響を調整するために、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対して Worst-Rank ANCOVA を用いた解析とした。本解析では、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高い順位をつけ、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。[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、実際にレスキュー治療を受けなかったにもかかわらず、治験実施計画書で規定した臨床的悪化基準に該当した中止患者を 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。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中止患者については、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。また、Worst-Rank ANCOVA に関する欧州医薬品庁（EMA）ヒト用医薬品委員会（CHMP）の助言に基づき、標準的な ANCOVA 及び反復測定モデルを用いた解析を、感度分析として含めた。

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
レスキュー治療を必要とした患者又は中止した患者の割合が高かった場合に解析結果の解釈が困難となる可能性に対して FDA は懸念がある

上記の FDA との協議に従い、データベースロック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）、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。すなわち、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した。

本申請では、SAP 第 3.0 版に規定した Worst-Rank ANCOVA に基づく解析結果を示す。SAP 第 3.0 版では、臨床的悪化のうち最も重大な転帰は、呼吸不全が死亡につながる可能性があるため、MG クリーゼとした。SAP 第 3.0 版に規定した Worst-Rank ANCOVA では、死亡した患者に、治験薬初回投与から死亡までの期間に基づき、最も悪い順位をつけた。次いで、MG クリーゼを発現した患者に、治験薬初回投与から MG クリーゼ発現までの期間に基づき、順位をつけた。さらに、以下の状態によりレスキュー治療を受けた患者と、レスキュー治療を受けずに中止した患者を合わせ、順位をつけた：(1) 重度の症状増悪、すなわち複視又は眼瞼下垂以外の MG-ADL 項目のいずれかで、スコアが 3 ポイントに増悪又は 2 ポイント以上増悪を示した患者、(2) 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（緊急事態）と判断した患者。レスキュー治療を受けることなく Week 26 まで完了した患者には、ベースラインからの変化量（欠測の場合は LOCF）に基づき順位をつけた。

Worst-Rank ANCOVA の手法の違いが 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）及び副次評価項目の結果に与える影響を評価し、また、全般的な有効性データの特徴をより明確にするため、アレクシオン社は SAP 第 2.0 版（[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）及び SAP 第 1.0 版（[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）に規定した Worst-Rank ANCOVA 解析も実施した（2.7.6.2.3.4.1.3 項）。各解析では、最小二乗平均値、95%信頼区間（CI）及び p 値を算出した。

統計解析手法の詳細は SAP 第 1.0 版、第 2.0 版及び第 3.0 版に示す（Study ECU-MG-301 CSR Appendix 16.1.9）。

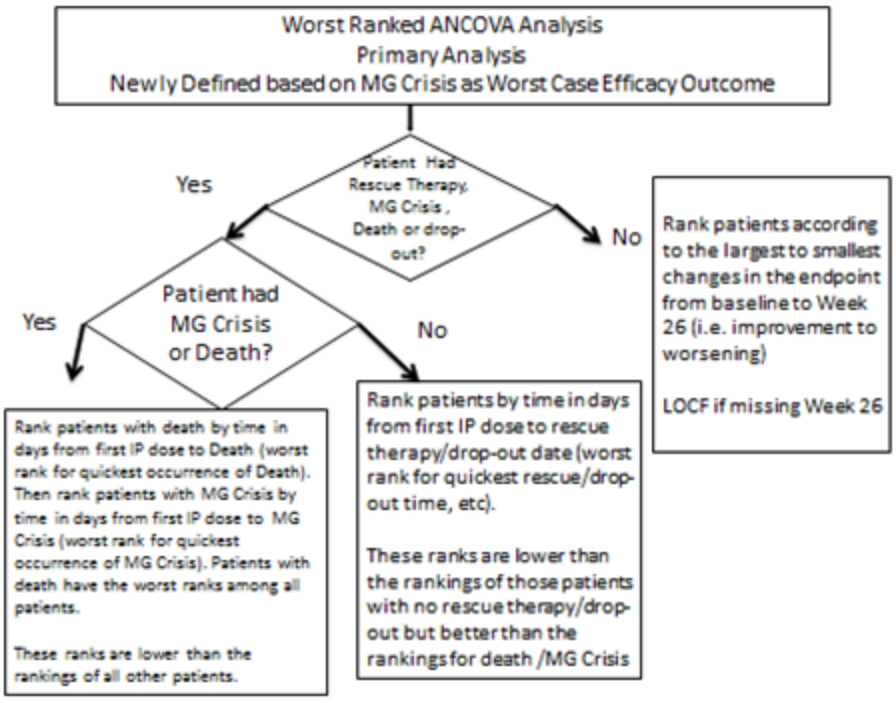
2.7.6.2.1.2 Worst-Rank スコア

Worst-Rank 解析（SAP 第 3.0 版）では、以下の順に最悪順位から患者に順位をつけた。

- 死亡した患者：治験薬初回投与から死亡までの期間に基づく
- MG クリーゼを発現した患者：治験薬初回投与から MG クリーゼ発現までの期間に基づく
- 上記以外の臨床的悪化によりレスキュー治療を受けた患者、及びレスキュー治療を受けずに中止した患者（レスキュー治療の必要性を問わない）：治験薬初回投与からレスキュー治療／中止時点までの期間に基づく
- レスキュー治療を受けることなく、試験を中止しなかった、上記以外の全患者：Week 26（欠測の場合は LOCF）のベースラインからの変化量に基づく

試験中止、レスキュー治療、MG クリーゼ又は死亡に該当しない全患者に対して、Week 26 のベースラインからの変化量（実測値）に基づき、最高（最大の改善、1 位）から最悪（最小の改善／最大の増悪）まで順位をつけた。イベント発現までの期間又はベースラインからの変化量が同じ患者が 2 例以上いた場合は、いずれの患者にも同一の平均順位をつけた。

SAP 第 3.0 版の Worst-Rank ANCOVA を図 2.7.6.2.1.2-1 に示す。



略語：ANCOVA = 共分散分析、IP = 治験薬、LOCF = last observation carried forward、MG = 重症筋無力症

図 2.7.6.2.1.2-1　Worst-Rank ANCOVA のスキーム

2.7.6.2.1.3　全般的な統計的考察

アレクシオン社は FDA 及び CHMP からの助言に基づき、有効性評価項目に対して、事前に規定した主要解析に加えて複数の感度分析を実施した。2.7.6.2.3.4 項に、反復測定モデル（CHMP による推奨）を含む全ての事前に規定した解析結果、並びに SAP 第 1.0 版及び第 2.0 版に基づく主要及び副次評価項目に関する追加の Worst-Rank 解析結果を示す。

2.7.6.2.1.4　日本人患者／非日本人患者の比較

日本固有の統計解析計画書（Studies ECU-MG-301/302 Japan SAP Version 1.0、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付）に従って解析した。

2.7.6.2.2　対象患者

2.7.6.2.2.1　患者の内訳

2.7.6.2.2.1.1　全体集団

無作為化された全患者の内訳を表 2.7.6.2.2.1.1-1 及び図 2.7.6.2.2.1.1-1 に示す。

合計 170 例がスクリーニングされ、そのうち 44 例がスクリーニング不適格であった。残りの 126 例が無作為割付けされ、125 例が治験薬を投与された。エクリズマブ群に割り付けられた 1 例（患者番号 [redacted]-002[redacted]、非日本人患者）が、誤って無作為化されたため、治験薬の投与を受けなかった。

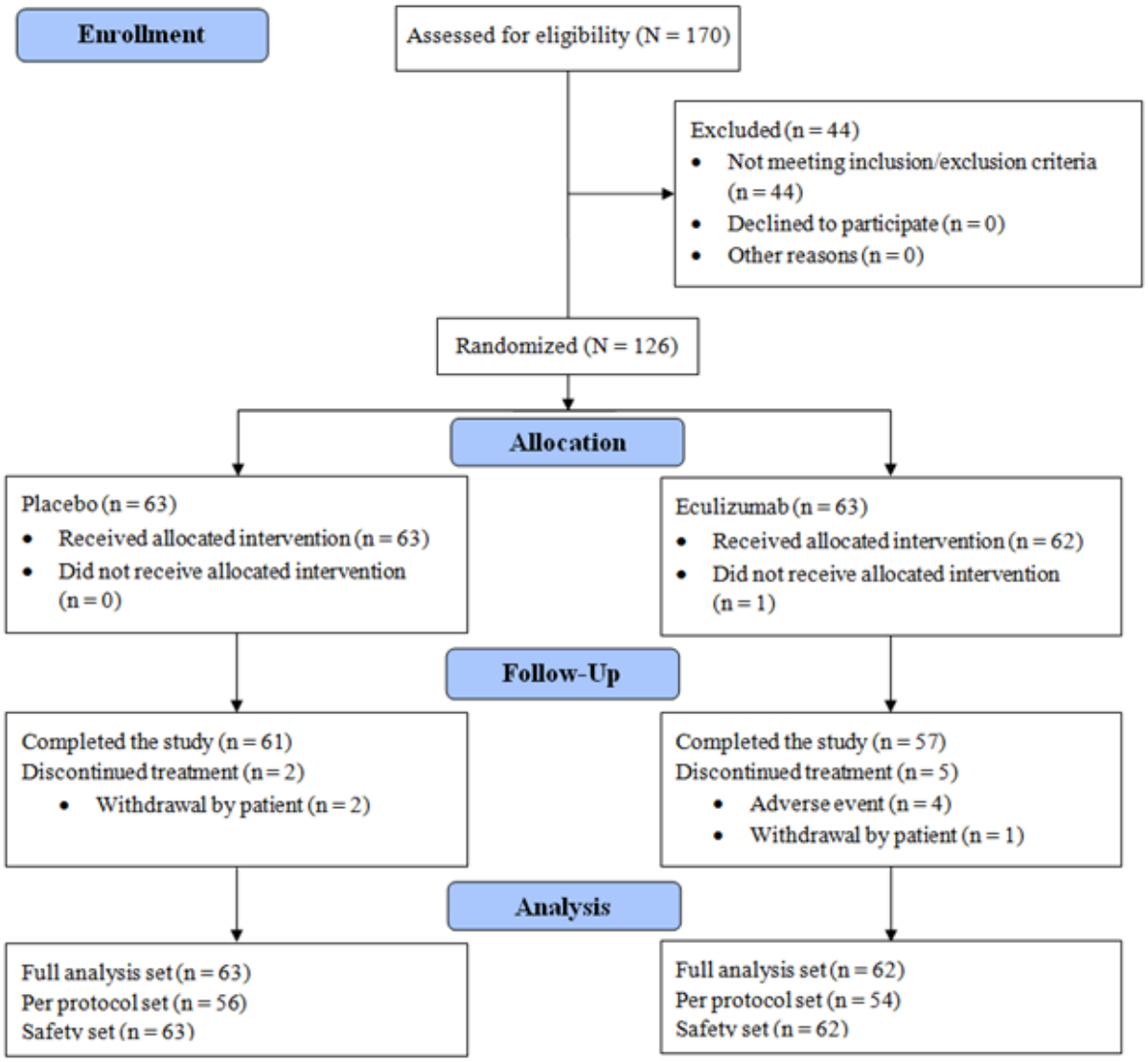
8 例が試験を中止し、118 例が完了した。中止理由は、有害事象発現［エクリズマブ群の 4 例（6.3%）］、患者の同意撤回［プラセボ群の 2 例（3.2%）及びエクリズマブ群の 1 例（1.6%）］及びその他［エクリズマブ群の 1 例（1.6%）、患者番号 [redacted]-002[redacted]、誤って無作為化されたため、治験薬の投与を受けなかった］であった。特定の治験薬の投与中止に至った有害事象については、2.7.6.2.4.3.1.2 項に示す。

エクリズマブ群の 1 例（患者番号 [redacted]-002[redacted]）に対して、MG クリーゼを発現したため、試験期間中に治験責任医師によって盲検が解除された。しかし、アレクシオン社の盲検性は維持された。本イベントについては、Study ECU-MG-301 CSR Section 14.3.3 の叙述に記載している。

表 2.7.6.2.2.1.1-1　患者の内訳－無作為化された全患者

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 (9.5)	8 (6.3)
有害事象	0 (0.0)	4 (6.3)	4 (3.2)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
患者の同意撤回	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (2.4)
その他	0 (0.0)	1 (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)

注：割合は各投与群に割り付けられた患者数を母数として算出した。
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 6 (Table 14.1.2.3.5)



出典：Study ECU-MG-301 CSR Figure 3 (Table 14.1.2.1.4, Table 14.1.2.3.5 及び Table 14.1.2.5.5)

図 2.7.6.2.2.1.1-1　患者の内訳及び追跡調査

スクリーニングされた全患者の内訳を Study ECU-MG-301 CSR Table 14.1.2.1.4 に示す。また、スクリーニング不適格理由を Study ECU-MG-301 CSR Table 14.1.2.2.7 に、治験実施施設及び投与群別の患者の内訳を Study ECU-MG-301 CSR Table 14.1.2.4.4.1 に示す。

患者ごとの試験実施状況を Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.1.1.5 に示す。また、スクリーニング不適格患者を Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.1.3.4 に、選択／除外基準に抵触した患者を Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.1.2.5.2 に、患者ごとに示す。患者ごとの来院状況を Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.2.2.5 に、無作為化に関する情報を Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.2.3.5 に、スクリーニング時の MGFA 分類及び無作為化時の層別化変数を Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.4.2.1.3 に示す。

2.7.6.2.2.1.2 日本人患者／非日本人患者

日本人患者と非日本人患者を比較するにあたり、遺伝的に日本人であり、かつ日本出身の患者を日本人患者と定義した。それ以外の全ての患者を非日本人患者と定義した。治験薬を投与された 125 例のうち、11 例が遺伝的に日本人であり、日本の治験実施施設に組み入れられた（プラセボ群：8 例、エクリズマブ群：3 例）。このほかに 1 例（患者番号 [redacted]-002[redacted]、非日本人患者）がエクリズマブ群に無作為割付けされたが、誤った無作為化であったため、治験薬の投与を受けなかった。

合計で 118 例が試験を完了し、うち 11 例（9.3%）が日本人で 107 例（90.7%）が非日本人であった。合計 7 例が試験を中止し、中止例に日本人はいなかった。

日本人患者 11 例全例が継続試験（ECU-MG-302 試験）に組み入れられ、エクリズマブを投与された。

患者の内訳を Listing 16.2.1.4.3 に示す。日本人患者一覧は付録 2.7.6.2.6-1 に示す。

2.7.6.2.2.2 治験実施計画書からの逸脱

2.7.6.2.2.2.1 全体集団

治験実施計画書からの重大な逸脱が各投与群 1 例に認められた。プラセボ群の 1 例(1.6%)（患者番号 [redacted]-002[redacted]、非日本人患者）に試験実施手順に関する逸脱が認められ、エクリズマブ群の 1 例(1.6%)（患者番号 [redacted]-001[redacted]、非日本人患者）に適格性及び登録基準に関する逸脱が認められた。患者番号 [redacted]-002[redacted]（非日本人患者）は、スクリーニング時に髄膜炎菌ワクチンを接種しておらず、誤って肺炎球菌ワクチンを接種していた。患者番号 [redacted]-001[redacted]（非日本人患者）は、治験実施計画書の規定に反して、スクリーニング期間中に前治療（胸腺腫による胸腺摘除）について聴取されず、また併用薬であるピリドスチグミン臭化物の用量が一定であったか否かの記載がなかった。

治験実施計画書からの重大な逸脱が全体で 62 例（49.2%）［プラセボ群：24 例（38.1%）、エクリズマブ群：38 例（60.3%）］に認められた。全体で 5 例以上に認められた治験実施計画書からの重大な逸脱を以下に示す：

- 試験実施手順に関する逸脱［プラセボ群：9 例（14.3%）、エクリズマブ群：16 例（25.4%）］
- 同意取得に関する逸脱［プラセボ群：10 例（15.9%）、エクリズマブ群：14 例（22.2%）］
- 併用薬に関する逸脱［プラセボ群：3 例（4.8%）、エクリズマブ群：6 例（9.5%）］
- 安全性報告に関する逸脱［プラセボ群：3 例（4.8%）、エクリズマブ群：2 例（3.2%）］
- 原資料に関する逸脱［プラセボ群：3 例（4.8%）、エクリズマブ群：2 例（3.2%）］

治験実施計画書からの軽微な逸脱がプラセボ群の 46 例（73.0%）及びエクリズマブ群の 49 例（77.8%）に認められた。大部分は、試験実施手順、実験室評価、来院スケジュール又は治験薬に関する逸脱であった。

治験実施計画書からの逸脱について Study ECU-MG-301 CSR Table 14.1.2.7.5 に示す。また、Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.2.1.5 に患者ごとの治験実施計画書からの逸脱を示す。選択及び除外基準からの逸脱を投与群別に Study ECU-MG-301 CSR Table 14.1.2.6.5 に示す。

2.7.6.2.2.2.2 日本人患者／非日本人患者

日本人患者で深刻又は重大な治験実施計画書からの逸脱は認められなかった。治験実施計画書からの軽微な逸脱が、主に非日本人患者で認められた［日本人患者ではプラセボ群で 1/8 例（12.5%）及びエクリズマブ群で 2/3 例（66.7%）に認められた］。

治験実施計画書からの逸脱の、全体及び日本人患者と非日本人患者の比較（いずれも安全性解析対象集団）を、投与群別に Table 14.1.2.7.3 に示す。また、患者ごとの治験実施計画書からの逸脱を Listing 16.2.2.4.3 に示す。

2.7.6.2.3 有効性の評価

2.7.6.2.3.1 解析したデータセット

2.7.6.2.3.1.1 全体集団

エクリズマブ群に割り付けられた 63 例のうち、62 例（98.4%）が FAS 及び安全性解析対象集団に含まれた。また、プラセボ群に割り付けられた 63 例全例が FAS 及び安全性解析対象集団に含まれた。したがって、全体集団では、FAS と安全性解析対象集団は一致していた。

解析対象集団を Study ECU-MG-301 CSR Table 14.1.2.5.5 に示す。また、Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.3.1.1.5 に患者ごとに示す。

全体集団の有効性の解析は、FAS 及び PP に基づき実施したが、本申請では、FAS の解析結果のみを示す。

2.7.6.2.3.1.2 日本人患者／非日本人患者

日本人患者では、プラセボ群に割り付けられた 8 例全例が FAS 及び安全性解析対象集団に含まれた。また、エクリズマブ群に割り付けられた 3 例全例が FAS 及び安全性解析対象集団に含まれた。非日本人患者では、プラセボ群の 55 例及びエクリズマブ群の 59 例が FAS 及び安全性解析対象集団に含まれた。したがって、日本人患者と非日本人患者の比較には、FAS のみを用いた。

2.7.6.2.3.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

2.7.6.2.3.2.1 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

2.7.6.2.3.2.1.1 全体集団

FAS の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性を、投与群別に表 2.7.6.2.3.2.1.1-1 に示す。性別、治験薬初回投与時の年齢、民族、体重、身長及びボディ・マス・インデックス（BMI）の人口統計学的特性に、投与群間で差異は認められなかった。女性が 65.6%であり、MG 患者の全体集団との一貫性が認められた。患者の大半が白人であり［プラセボ群：42 例（66.7%）、エクリズマブ群：53 例（85.5%）］、非ヒスパニックあるいは非ラテン［プラセボ群：50 例（79.4%）、エクリズマブ群：51 例（82.3%）］であった。遺伝学的に日本人である患者は 12 例［プラセボ群：9 例（14.3%）、エクリズマブ群：3 例（4.8%）］が組み入れられた。人種及び地域の構成に投与群間で顕著な差が認められ、アジア人がプラセボ群では 16 例（25.4%）であったのに対して、エクリズマブ群では 3 例（4.8%）のみであった。無作為割付けは、4 つの MGFA 分類［(a) IIa/IIIa、(b) IVa、(c) IIb/IIIb、(d) IVb］による層別化のもとで行われた。試験登録時に、スクリーニング時の MGFA 分類による層別化のもとで無作為に割り付けた。登録時に、他の既登録患者の MGFA 分類を層別因子として無作為化したため、人種別の割付比に偏りが生じた。また、各治験実施施設で登録される患者は極めて少ないと予測されたため、エクリズマブ群とプラセボ群への割付比

を 1 : 1 に保つ目的で、各治験実施施設内ではなく、施設横断的に無作為割付けを行った。このことも、人種及び地域の構成に投与群間で偏りが生じた一因である。全体では、クラス IVa 及び IVb の患者は各 6 例（4.8%）のみであり、大半の患者がクラス IIa、IIb、IIIa 又は IIIb であった。

表 2.7.6.2.3.2.1.1-1　人口統計学的特性及びベースライン特性－FAS

		プラセボ群 （N = 63）	エクリズマブ群 （N = 62）	全体 （N = 125）
治験薬初回投与時の年齢（歳）[a]	n	63	62	125
	平均値（SD）	46.9 (17.98)	47.5 (15.66)	47.2 (16.80)
	中央値	48.0	44.5	46.0
	最小値、最大値	19, 79	19, 74	19, 79
性別				
男性	n (%)	22 (34.9)	21 (33.9)	43 (34.4)
女性	n (%)	41 (65.1)	41 (66.1)	82 (65.6)
民族				
ヒスパニック又はラテン	n (%)	10 (15.9)	8 (12.9)	18 (14.4)
非ヒスパニック又は非ラテン	n (%)	50 (79.4)	51 (82.3)	101 (80.8)
未報告	n (%)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (1.6)
不明	n (%)	3 (4.8)	1 (1.6)	4 (3.2)
人種				
アジア人	n (%)	16 (25.4)	3 (4.8)	19 (15.2)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	n (%)	3 (4.8)	0 (0.0)	3 (2.4)
白人	n (%)	42 (66.7)	53 (85.5)	95 (76.0)
混血	n (%)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
不明	n (%)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
その他	n (%)	2 (3.2)	4 (6.5)	6 (4.8)
遺伝学的に日本人か				
日本人	n (%)	9 (14.3)	3 (4.8)	12 (9.6)
非日本人	n (%)	54 (85.7)	59 (95.2)	113 (90.4)
地域				
北米	n (%)	25 (39.7)	21 (33.9)	46 (36.8)
南米	n (%)	7 (11.1)	5 (8.1)	12 (9.6)
欧州	n (%)	18 (28.6)	33 (53.2)	51 (40.8)
アジア太平洋	n (%)	5 (7.9)	0 (0.0)	5 (4.0)
日本	n (%)	8 (12.7)	3 (4.8)	11 (8.8)

表 2.7.6.2.3.2.1.1-1　人口統計学的特性及びベースライン特性－FAS（続き）

		プラセボ群 （N = 63）	エクリズマブ群 （N = 62）	全体 （N = 125）
体重［kg］	n	63	62	125
	平均値（SD）	86.24 (28.072)	87.67 (28.190)	86.95 (28.026)
	中央値	83.10	80.00	80.70
	最小値、最大値	37.0, 155.5	42.9, 173.6	37.0, 173.6
身長［cm］	n	63	62	125
	平均値（SD）	167.07 (9.383)	166.63 (9.684)	166.85 (9.497)
	中央値	167.50	165.10	166.70
	最小値、最大値	139.7, 184.2	150.1, 186.2	139.7, 186.2
BMI［kg/m^2］[b]	n	63	62	125
	平均値（SD）	30.53 (8.373)	31.37 (8.997)	30.94 (8.663)
	中央値	30.67	30.15	30.67
	最小値、最大値	17.5, 51.1	14.8, 52.6	14.8, 52.6
スクリーニング時の MGFA 分類				
クラス IIa	n (%)	15 (23.8)	10 (16.1)	25 (20.0)
クラス IIb	n (%)	14 (22.2)	8 (12.9)	22 (17.6)
クラス IIIa	n (%)	16 (25.4)	20 (32.3)	36 (28.8)
クラス IIIb	n (%)	13 (20.6)	17 (27.4)	30 (24.0)
クラス IVa	n (%)	2 (3.2)	4 (6.5)	6 (4.8)
クラス IVb	n (%)	3 (4.8)	3 (4.8)	6 (4.8)
MGFA 分類（無作為化時の層別化変数）				
クラス IIa 又は IIIa	n (%)	32 (50.8)	30 (48.4)	62 (49.6)
クラス IVa	n (%)	2 (3.2)	4 (6.5)	6 (4.8)
クラス IIb 又は IIIb	n (%)	26 (41.3)	25 (40.3)	51 (40.8)
クラス IVb	n (%)	3 (4.8)	3 (4.8)	6 (4.8)

地域は以下のように定義した。北米：米国及びカナダ、南米：アルゼンチン及びブラジル、欧州：ベルギー、デンマーク、スペイン、フィンランド、英国、イタリア、オランダ、スウェーデン、チェコ、ハンガリー及びトルコ、アジア太平洋：韓国、日本：日本。

a. 年齢＝（治験薬初回投与日−誕生日）/365.25

b. BMI（kg/m^2）＝体重（kg）/{身長（cm）/100}^{2}

略語：BMI＝ボディ・マス・インデックス、MGFA＝Myasthenia Gravis Foundation of America、SD＝標準偏差

出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 7 (Table 14.1.1.1.1)

投与群別の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（安全性解析対象集団）を Study ECU-MG-301 CSR Table 14.1.1.1.3 に示す。層別化変数のグループごとに要約した人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（FAS）を、Study ECU-MG-301 CSR Table 14.1.1.2.1.1（プラセボ群）及び Table 14.1.1.2.1.2（エクリズマブ群）に示す。患者ごとの人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（安全性解析対象集団）を Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.4.1.1.3.1 及び Listing 16.2.4.1.1.3.2 に示す。患者ごとの理学的検査所見（安全性解析対象集団）を Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.4.4.4.3 に示す。

2.7.6.2.3.2.1.2 日本人患者と非日本人患者の比較

日本人患者と非日本人患者を比較するにあたり、遺伝的に日本人であるが、日本以外の治験実施施設に組み入れられた 1 例を除く 11 例を日本人とみなした（2.7.6.2.2.1.2 項参照）。

男性／女性の比率、身長及び治験薬初回投与時の年齢は、日本人患者と非日本人患者で同様であった。しかし、人種による差異として知られているように、日本人患者の体重及び BMI は、非日本人患者と比較してわずかに低かった。

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性の、全体及び日本人患者と非日本人患者の比較を、投与群別に Table 14.1.1.1.3.1 に示し、患者ごとの一覧を Listing 16.2.4.1.1.3.3 に示す。

2.7.6.2.3.2.2 既往歴

2.7.6.2.3.2.2.1 全体集団

全体又は各投与群で 10%以上の患者に報告された既往歴及び手術歴（FAS）を、投与群別に表 2.7.6.2.3.2.2.1-1 に示す。

全体（FAS）で最も多く報告された既往歴は高血圧であり、全体で 55 例（44.0%、内訳は高血圧 53 例及び本態性高血圧症 2 例）に報告された。次いで、糖尿病が 33 例（26.4%、内訳は糖尿病 17 例及び 2 型糖尿病が 16 例）、うつ病が 31 例（24.8%）、骨粗鬆症／骨減少症が 31 例（24.8%、内訳は骨粗鬆症 20 例、骨減少症 10 例及び骨密度減少 1 例）、食道疾患が 28 例［22.4%、内訳は胃食道逆流性疾患（GERD）21 例、消化不良 4 例、バレット食道 2 例及び食道炎 1 例］、頭痛が 24 例（19.2%、内訳は片頭痛 12 例、頭痛 11 例及び前兆を伴わない片頭痛 1 例）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）／喘息が 24 例（19.2%、内訳は喘息 17 例、COPD 6 例及び肺気腫 1 例）に報告された。

貧血（型を問わない）が 22 例（17.6%）で報告され、内訳は貧血が 14 例（11.2%）、鉄欠乏性貧血が 6 例（4.8%）並びに大球性貧血及び溶血性貧血が各 1 例であった。MG 以外の自己免疫疾患が 20 例（16.0%）で報告され、甲状腺機能亢進症（バセドウ病及び甲状腺機能亢進症）が 6 例（4.8%）、関節リウマチが 5 例（4.0%）と多く報告された。既往歴として血栓塞栓性イベントの診断が 21 件報告され、肺塞栓症が 10 例（8.0%）、深部静脈血栓症が 6 例（4.8%）であった。

MG 治療のためのステロイド及びその他の免疫抑制剤投与に起因すると考えられる様々な治療上の問題が、既往歴として報告された。上記の糖尿病、GERD 及び骨粗鬆症に加え、13 種類の骨折が 13 例（10.4%）に 18 件報告された。また、胃炎、胃潰瘍、消化性潰瘍、十二指腸潰瘍及び胃出血を含む胃刺激症状に関連した診断が 12 件、血球減少症の診断が 11 件報告された。試験対象集団では感染症の既往歴が多かったが、全体の 5%以上の患者に認められた感染症の既往は尿路感染の 9 例（7.2%、内訳は尿路感染 7 例、細菌性尿路感染 1 例及び膀胱炎 1 例）のみであった。

FAS で最も多く報告された手術歴は胸腺摘除［全体：68 例（54.4%）、プラセボ群：31 例（49.2%）、

エクリズマブ群：37 例（59.7%）］であり、この割合には難治性 gMG 患者の全体集団との一貫性が認められた。

表 2.7.6.2.3.2.2.1-1　全体又は各投与群で 10%以上の患者に報告された既往歴／手術歴（PT 別）－FAS

PT	プラセボ群（N = 63） n (%)	エクリズマブ群（N = 62） n (%)	全体（N = 125） n (%)
既往歴／手術歴	62 (98.4)	62 (100.0)	124 (99.2)
胸腺摘除	31 (49.2)	37 (59.7)	68 (54.4)
高血圧	27 (42.9)	26 (41.9)	53 (42.4)
うつ病	17 (27.0)	14 (22.6)	31 (24.8)
胃食道逆流性疾患	12 (19.0)	9 (14.5)	21 (16.8)
骨粗鬆症	11 (17.5)	9 (14.5)	20 (16.0)
高脂血症	11 (17.5)	8 (12.9)	19 (15.2)
不眠症	10 (15.9)	8 (12.9)	18 (14.4)
睡眠時無呼吸症候群	10 (15.9)	8 (12.9)	18 (14.4)
喘息	6 (9.5)	11 (17.7)	17 (13.6)
糖尿病	10 (15.9)	7 (11.3)	17 (13.6)
薬物過敏症	9 (14.3)	8 (12.9)	17 (13.6)
下痢	7 (11.1)	9 (14.5)	16 (12.8)
2 型糖尿病	8 (12.7)	8 (12.9)	16 (12.8)
胆嚢切除	5 (7.9)	10 (16.1)	15 (12.0)
甲状腺機能低下症	8 (12.7)	7 (11.3)	15 (12.0)
貧血	6 (9.5)	8 (12.9)	14 (11.2)
不安	4 (6.3)	10 (16.1)	14 (11.2)
白内障	3 (4.8)	9 (14.5)	12 (9.6)
片頭痛	8 (12.7)	4 (6.5)	12 (9.6)
末梢性浮腫	8 (12.7)	4 (6.5)	12 (9.6)
背部痛	8 (12.7)	3 (4.8)	11 (8.8)
閉経後	9 (14.3)	2 (3.2)	11 (8.8)
季節性アレルギー	4 (6.3)	7 (11.3)	11 (8.8)
虫垂切除	2 (3.2)	7 (11.3)	9 (7.2)
便秘	7 (11.1)	1 (1.6)	8 (6.4)

注：割合は N（各投与群及び全体の FAS の合計例数）を母数として算出した。
略語：FAS = 最大の解析対象集団
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 8 (Table 14.1.3.4.1)

SOC 及び PT 別の既往歴及び手術歴を、FAS 及び安全性解析対象集団についてそれぞれ Study ECU-MG-301 CSR Table 14.1.3.1.1 及び Table 14.1.3.1.3 に投与群別に示す。

MG 病歴及び MG による入院歴（FAS）を投与群別に表 2.7.6.2.3.2.2.1-2 に示す。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平均 MG 罹病期間（10 年）は、両投与群で同程度であった。スクリーニング前の最大 MGFA 分類の分布も両投与群で同様であり、クラス IIIa 以上の患者が多かった。各投与群の 20%以上の患者が、過去に換気補助を要した［プラセボ群：14 例（22.2%）、エクリズマブ群：15 例（24.2%）］。

本試験に組み入れられた大半の患者で、過去に MG 再燃又は MG クリーゼが 1 回以上認められた［プラセボ群：53 例（84.1%）、エクリズマブ群：52 例（83.9%）］。MG 再燃は、過去にプラセボ群の 52 例（82.5%）に合計 316 件、エクリズマブ群の 46 例（74.2%）に 206 件報告されていた。過去に MG クリーゼを発現した患者は、プラセボ群と比較してエクリズマブ群で多かった［プラセボ群：10 例（15.9%）、エクリズマブ群：13 例（21.0%）］。全患者の約半数が、組入れ前 2 年間に MG により入院していた［プラセボ群：29 例（46.0%）、エクリズマブ群：30 例（48.4%）］。組入れ前 2 年間の MG による平均入院回数［標準偏差（SD）］は、プラセボ群で 1.5（2.51）回、エクリズマブ群で 1.6（3.08）回であった。

ベースライン時に、以下の MG 症状が対象患者全体に認められた（Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.3.73.1.1 及び Table 14.2.3.73.1.2）：

- 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）
- 74%の患者は嚥下障害
- 54%の患者は呼吸機能検査異常
- 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）
- 80%の患者は椅子から立ち上がるのが困難
- 25%の患者は継続的な視覚異常
- 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）

ベースライン時の疾患の重症度は、プラセボ群とエクリズマブ群で同程度であった。以下に平均スコアを示す：

- MG-ADL 総スコア：プラセボ群 9.9、エクリズマブ群 10.5
- QMG 総スコア：プラセボ群 16.9、エクリズマブ群 17.3
- MGC 総スコア：プラセボ群 18.9、エクリズマブ群 20.4
- MG-QoL15 総スコア：プラセボ群 30.7、エクリズマブ群 33.6

これらの患者及び医師判断による MG 評価スケールのスコアから、本試験に組み入れられた患者はベースライン時に臨床的に重要な機能障害を有していることが示された。

表 2.7.6.2.3.2.2.1-2　MG 病歴－FAS

		プラセボ群 （N = 63）	エクリズマブ群 （N = 62）	全体 （N = 125）
MG 診断年齢（歳）[a]	n	63	62	125
	平均値（SD）	38.12 (19.553)	38.02 (17.839)	38.07 (18.647)
	中央値	32.60	32.65	32.60
	最小値、最大値	7.7, 78.0	5.9, 70.8	5.9, 78.0
MG 罹病期間（年）[b]	n	63	62	125
	平均値（SD）	9.23 (8.405)	9.87 (8.108)	9.55 (8.232)
	中央値	6.80	7.00	6.90
	最小値、最大値	1.0, 33.8	1.3, 29.7	1.0, 33.8
診断からスクリーニング時までの最大 MGFA 分類				
クラス II	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クラス IIa	n (%)	6 (9.5)	4 (6.5)	10 (8.0)
クラス IIb	n (%)	6 (9.5)	4 (6.5)	10 (8.0)
クラス III	n (%)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
クラス IIIa	n (%)	9 (14.3)	9 (14.5)	18 (14.4)
クラス IIIb	n (%)	10 (15.9)	9 (14.5)	19 (15.2)
クラス IV	n (%)	0 (0.0)	4 (6.5)	4 (3.2)
クラス IVa	n (%)	10 (15.9)	7 (11.3)	17 (13.6)
クラス IVb	n (%)	13 (20.6)	13 (21.0)	26 (20.8)
クラス V	n (%)	9 (14.3)	11 (17.7)	20 (16.0)
過去に換気補助を要したか				
あり	n (%)	14 (22.2)	15 (24.2)	29 (23.2)
なし	n (%)	49 (77.8)	47 (75.8)	96 (76.8)
MG クリーゼを含む MG 再燃が認められたか				
あり	n (%)	53 (84.1)	52 (83.9)	105 (84.0)
なし	n (%)	10 (15.9)	10 (16.1)	20 (16.0)
再燃例数	n (%)	52 (82.5)	46 (74.2)	98 (78.4)
再燃件数	n	316	206	522
MG クリーゼ発現例数	n (%)	10 (15.9)	13 (21.0)	23 (18.4)
MG クリーゼ発現件数	n	25	24	49
診断以降に MG による入院歴があるか				
あり	n (%)	48 (76.2)	47 (75.8)	95 (76.0)
なし	n (%)	15 (23.8)	15 (24.2)	30 (24.0)

表 2.7.6.2.3.2.2.1-2　MG 病歴－FAS（続き）

		プラセボ群 (N = 63)	エクリズマブ群 (N = 62)	全体 (N = 125)
過去 2 年間に MG による入院歴があるか				
あり	n (%)	29 (46.0)	30 (48.4)	59 (47.2)
なし	n (%)	34 (54.0)	32 (51.6)	66 (52.8)
過去 2 年間の MG による入院回数	n	63	62	125
	平均値（SD）	1.5 (2.51)	1.6 (3.08)	1.5 (2.79)
	中央値	0.0	0.0	0.0
	最小値、最大値	0, 12	0, 21	0, 21
	合計	95	97	192
ベースライン時の MG-ADL 総スコア	n	63	62	NC
	平均値（SD）	9.9 (2.58)	10.5 (3.06)	NC
	中央値	9.0	10.0	NC
	最小値、最大値	5, 18	5, 18	NC
ベースライン時の QMG 総スコア	n	63	62	NC
	平均値（SD）	16.9 (5.56)	17.3 (5.10)	NC
	中央値	16.0	17.0	NC
	最小値、最大値	8, 34	6, 31	NC
ベースライン時の MGC 総スコア	n	63	62	NC
	平均値（SD）	18.9 (5.95)	20.4 (6.13)	NC
	中央値	19.0	21.0	NC
	最小値、最大値	7, 40	7, 35	NC
ベースライン時の MG-QoL15 総スコア	n	63	62	NC
	平均値（SD）	30.7 (12.72)	33.6 (12.21)	NC
	中央値	31.0	33.5	NC
	最小値、最大値	6, 60	6, 59	NC

a.　MG 診断年齢 =（MG 診断日−誕生日）/365.25
b.　MG 罹病期間 =（治験薬初回投与日−MG 診断日）/365.25
略語 : MG = 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、MG-QoL15 = Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale、NC = 未計算、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity、SD = 標準偏差
Source: Study ECU-MG-301 CSR Table 9 (Table 14.1.3.2.1, Table 14.1.3.5.1, Table 14.2.1.3.1, Table 14.2.2.3.1.2, Table 14.2.2.31.1.2 及び Table 14.2.2.51.1.2)

投与群別の MG 病歴（安全性解析対象集団）を Study ECU-MG-301 CSR Table 14.1.3.2.3 に示す。また、投与群別の MG による入院歴（安全性解析対象集団）を Study ECU-MG-301 CSR Table 14.1.3.5.3 に示す。

層別化変数のグループごとに要約した MG 病歴（FAS）を、Study ECU-MG-301 CSR Table 14.1.3.3.1.1（プラセボ群）及び Table 14.1.3.3.1.2（エクリズマブ群）に示す。また、層別化変数のグループごとに要約した入院歴（FAS）を Study ECU-MG-301 CSR Table 14.1.3.6.1.1（プラセボ群）及び Table 14.1.3.6.1.2（エクリズマブ群）に示す。患者ごとの既往歴及び手術歴を Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.4.4.1.3 に、MG 病歴を Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.4.4.2.3.1 及び Listing 16.2.4.4.2.3.2 に、入院歴を Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.4.4.3.3 に示す（いずれも安全性解析対象集団）。

2.7.6.2.3.2.2.2 日本人患者と非日本人患者の比較

既往歴及び手術歴の、全体及び日本人患者と非日本人患者の比較を、投与群別に Table 14.1.3.1.3.1 に示す。また、患者ごとの既往歴及び手術歴を Listing 16.2.4.4.1.3.1 に、入院歴を Listing 16.2.4.4.3.3.1 に示す。

MG 病歴の全体及び日本人患者と非日本人患者の比較を、投与群別に Table 14.1.3.8.3 に示す。MG と診断された年齢の平均値（SD）は、全体集団［38.07（18.647）歳］と非日本人患者のプラセボ群［36.66（20.233）歳］及びエクリズマブ群［38.51（18.010）歳］で同程度であったが、日本人患者のプラセボ群［48.18（9.788）歳］では高く、エクリズマブ群［28.53（12.551）歳］では低かった。同様に、MG 罹病期間も全体集団［9.55（8.232）年］と非日本人患者のプラセボ群［9.57（8.573）年］及びエクリズマブ群［9.81（8.176）年］で同程度であったが、日本人患者のプラセボ群［6.88（7.177）年］では短く、エクリズマブ群［11.13（7.984）年］では長かった。それ以外の MG 病歴は、投与群間及び日本人患者と非日本人患者で同様であった。

患者ごとの MG 病歴を Listing 16.2.4.4.6.3.1 及び Listing 16.2.4.4.6.3.2 に示す。

2.7.6.2.3.2.3 前治療及び併用薬

2.7.6.2.3.2.3.1 全体集団

本試験の対象は、過去に 2 種類以上の IST が無効であったか、IVIg を受けたかのいずれか又は両方に該当する患者とした。半数以上の患者は過去に 3 種類以上の IST が無効であった。また、大半の患者は過去に IVIg が無効であった。試験への組入れ前に多く用いられた IST は、コルチコステロイド［全体：120 例（96.0%）、プラセボ群：62 例（98.4%）、エクリズマブ群：58 例（93.5%）］及び AZA［全体：94 例（75.2%）、プラセボ群：47 例（74.6%）、エクリズマブ群：47 例（75.8%）］であった。大半の患者が過去に IVIg を受けており［全体：99 例（79.2%）、プラセボ群：48 例（76.2%）、エクリズマブ群：51 例（82.3%）］、約半数の患者が PE を受けていた［全体：60 例（48.0%）、プラセボ群：29 例（46.0%）、エクリズマブ群：31 例（50.0%）］。

両投与群の全患者が、試験期間中に併用薬を使用した。多く使用された併用薬の薬剤クラスは、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬［全体：111 例（88.8%）、プラセボ群：53 例（84.1%）、エクリズマブ群：58 例（93.5%）］、コルチコステロイド［全体：100 例（80.0%）、プラセボ群：51 例（81.0%）、エクリズマブ群：49 例（79.0%）］及びプロトンポンプ阻害薬［全体：66 例（52.8%）、プラセボ群：33 例（52.4%）、エクリズマブ群：33 例（53.2%）］であった。プラセボ群の 52 例（82.5%）、エクリズマブ群の 55 例（88.7%）が、試験期間中に prednisone 以外の IST を受けた。全体の 25%

を超える患者が併用した薬剤（適応を問わない）は、全体における割合が高い順に、ピリドスチグミン臭化物［全体：75 例（60.0%）、プラセボ群：37 例（58.7%）、エクリズマブ群：38 例（61.3%）］、prednisone［全体：52 例（41.6%）、プラセボ群：26 例（41.3%）、エクリズマブ群：26 例（41.9%）］、AZA［全体：41 例（32.8%）、プラセボ群：21 例（33.3%）、エクリズマブ群：20 例（32.3%）］、MMF［全体：34 例（27.2%）、プラセボ群：16 例（25.4%）、エクリズマブ群：18 例（29.0%）］及びピリドスチグミン［全体：33 例（26.4%）、プラセボ群：15 例（23.8%）、エクリズマブ群：18 例（29.0%）］であった。使用された併用薬数及び 1 種類以上の併用薬を投与された患者の割合は、両投与群で同程度であった。

安全性解析対象集団では、試験期間中に非薬物療法がプラセボ群の 29 例（46.0%）及びエクリズマブ群の 35 例（56.5%）に対して施行された。安全性解析対象集団で試験期間中に併用禁止薬を使用した患者はいなかった（Study ECU-MG-301 CSR Table 14.1.5.5.3）。

投与群別の治験薬投与開始以前に受けた治療を、FAS（臨床的悪化を発現した患者）及び安全性解析対象集団についてそれぞれ Study ECU-MG-301 CSR Table 14.1.4.1.1 及び Table 14.1.4.1.3 に示す。また、組入れ前に受けた IVIg、PE 及びこれらの併用（安全性解析対象集団）を投与群別に Study ECU-MG-301 CSR Table 14.1.4.2.3 に示す。試験開始前及び試験期間中に受けた治療（安全性解析対象集団）を、患者ごとに Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.4.5.1.3 に示す。試験期間中の併用薬（安全性解析対象集団）を投与群別に Study ECU-MG-301 CSR Table 14.1.5.1.3.1 に示す。臨床的悪化を発現した患者における試験期間中の MG に対する併用薬（FAS）を、投与群別に Study ECU-MG-301 CSR Table 14.1.5.1.1.2 に示す。

スクリーニング前、Day 1 及び Visit 17/Week 26 又は早期中止来院時の投与群別の MG 治療状況を、FAS（臨床的悪化を発現した患者）及び安全性解析対象集団についてそれぞれ Study ECU-MG-301 CSR Table 14.1.5.2.1 及び Table 14.1.5.2.3 に示す。また、試験期間中のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬及び IST による補助治療（安全性解析対象集団）を投与群別に Study ECU-MG-301 CSR Table 14.1.5.3.3 に示す。試験期間中のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬及び IST の変更（安全性解析対象集団）を Study ECU-MG-301 CSR Table 14.1.5.4.3 に示す。

投与群別の試験期間中の非薬物療法を、FAS（臨床的悪化を発現した患者）及び安全性解析対象集団についてそれぞれ Study ECU-MG-301 CSR Table 14.1.5.6.1 及び Table 14.1.5.6.3 に示す。

髄膜炎菌ワクチン接種状況（安全性解析対象集団）を、患者ごとに Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.4.4.5.3 に示す。また、スクリーニング前、Day 1 及び Visit 17/Week 26 又は早期中止来院時の MG 治療状況（安全性解析対象集団）を、患者ごとに Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.4.5.1.3.1 に示す。試験期間中にアセチルコリンエステラーゼ阻害薬及び IST を変更した患者の一覧（安全性解析対象集団）を Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.4.5.2.3 に示す。

2.7.6.2.3.2.3.2　　日本人患者と非日本人患者の比較

スクリーニング前の MG 治療状況の全体及び日本人患者と非日本人患者の比較を、投与群別に Table 14.1.5.7.3 に示す。非日本人患者と同様に、日本人患者の大半がスクリーニング前にアセチルコリンエステラーゼ阻害薬を投与されていた［日本人患者のプラセボ群：7 例（87.5%）、エクリズマブ群：3 例（100.0%）］。日本人患者の全例が IST（prednisone 及び prednisone 以外の IST の両方）を受けていた。日本人患者のうち、プラセボ群の 3 例（37.5%）及びエクリズマブ群の 3 例（100.0%）が、胸腺摘除後に試験に組み入れられた。

2.7.6.2.3.3 コンプライアンス

2.7.6.2.3.3.1 全体集団

治験薬に関する遵守率（カテゴリー別）は、両投与群で同程度であり、遵守率 100%の患者は、プラセボ群の 56 例（88.9%）及びエクリズマブ群の 55 例（88.7%）であった。維持期に投与を中断した患者は、エクリズマブ群［2 例（3.2%）］と比較してプラセボ群［8 例（12.7%）］で多かった。しかし、患者あたりの維持期の投与回数及び治験薬の総投与量は、両投与群で同程度であった。治験薬への曝露に関するより詳細な情報は 2.7.6.2.4.1 項に示す。

投与群別のコンプライアンスを、FAS 及び安全性解析対象集団についてそれぞれ Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.1.1.1.1 及び Table 14.3.1.1.1.3 に示す。

2.7.6.2.3.3.2 日本人患者と非日本人患者の比較

日本人患者のコンプライアンスは投与群間で同様であり、全体集団とも同様であった。投与期間の中央値は、日本人患者と非日本人患者、及びプラセボ群とエクリズマブ群で一致していた（Table 14.3.1.1.2.3）。日本人患者では、治験薬又は試験実施手順に関する治験実施計画書からの逸脱は認められなかった（Table 14.1.2.7.3）。

2.7.6.2.3.4 有効性に関する成績

2.7.6.2.3.4.1 有効性の解析

主要及び副次評価項目を含む各有効性解析結果を以下に示す。感度分析結果及び部分集団解析結果は、関連する評価項目の主要解析の直下に示す。

2.7.6.2.3.4.1.1 有効性の主要評価項目

####### 2.7.6.2.3.4.1.1.1 主要解析－全体集団

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（Worst-Rank ANCOVA、FAS）を表 2.7.6.2.3.4.1.1-1 に示す。

MG-ADL に関する主要解析である、事前に規定した Worst-Rank ANCOVA を用いた解析結果（FAS）では、プラセボ群と比較してエクリズマブ群で効果が高い傾向が認められた（p=0.0698）。レスキュー治療を必要とせず 26 週まで完了した患者では、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−4.7（4.32）、プラセボ群で−2.8（3.07）であり、プラセボ群と比較してエクリズマブ群で大きな改善が認められた。

表 2.7.6.2.3.4.1.1-1　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：Worst-Rank ANCOVA－FAS

		プラセボ群（N = 63）	エクリズマブ群（N = 62）	最小二乗平均値の差（95% CI）	p 値
ベースラインからの変化量の Worst-Rank 解析	最小二乗平均順位（SEM）	68.3 (4.49)	56.6 (4.53)	-11.7	0.0698
	95% CI	(59.43, 77.20)	(47.66, 65.61)	(-24.33, 0.96)	
MG-ADL 総スコアのベースライン値（レスキュー治療を必要とせず 26 週間の治験薬投与を完了した患者）	n	51	52	-	-
	平均値（SD）	9.9 (2.64)	10.1 (3.00)	-	-
	中央値	9.0	10.0	-	-
	最小値、最大値	5, 18	5, 18	-	-
Week 26（LOCF）の MG-ADL 総スコア（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）	n	51	52	-	-
	平均値（SD）	7.0 (3.36)	5.4 (4.05)	-	-
	中央値	6.0	5.0	-	-
	最小値、最大値	2, 16	0, 15	-	-
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（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）	n	51	52	-	-
	平均値（SD）	-2.8 (3.07)	-4.7 (4.32)	-	-
	中央値	-2.0	-4.5	-	-
	最小値、最大値	-8, 7	-15, 4	-	-

注：Worst-Rank ANCOVA モデルを用いて群間比較し、p 値を算出した。Worst-Rank モデルは以下の項を含む：投与、併合した無作為化時の MGFA 層別化変数、MG-ADL 総スコアのベースライン値。死亡、MG クリーゼ、レスキュー治療又は中止までの期間に基づき、最悪順位から患者を順位づけした。Week 26 又は LOCF の MG-ADL 総スコアの変化量において最大の改善を示した患者に 1 位（最高順位）をつけた。
略語：ANCOVA = 共分散分析、CI = 信頼区間、LOCF = last observation carried forward、MG = 重症筋無力症、MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America、MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile、SD = 標準偏差、SEM = 標準誤差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.1.1.1.1

Week 26 及びその他の来院日における MG-ADL 総スコアの測定値及びベースラインからの変化量（FAS）を、投与群別に Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.1.3.1 に示す。

いずれの投与群でも、Week 1 から Week 26 までの全来院日で MG-ADL 総スコアはベースラインより改善しており、またプラセボ群と比較してエクリズマブ群で大きく低下（改善）した（Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.1.3.1）。MG-ADL 総スコアの低下は早期から認められ、26 週間の投与期間を通じて持続した。

Week 26 の MG-ADL 総スコアの測定値及びベースラインからの変化量（Worst-Rank ANCOVA）を、患者ごとに Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.6.1.2.1.1 に示す。また、Week 26 までの MG-ADL 総スコアの測定値及びベースラインからの変化量を、患者ごとに Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.6.1.1.1 に示す。

2.7.6.2.3.4.1.1.2 感度分析－全体集団

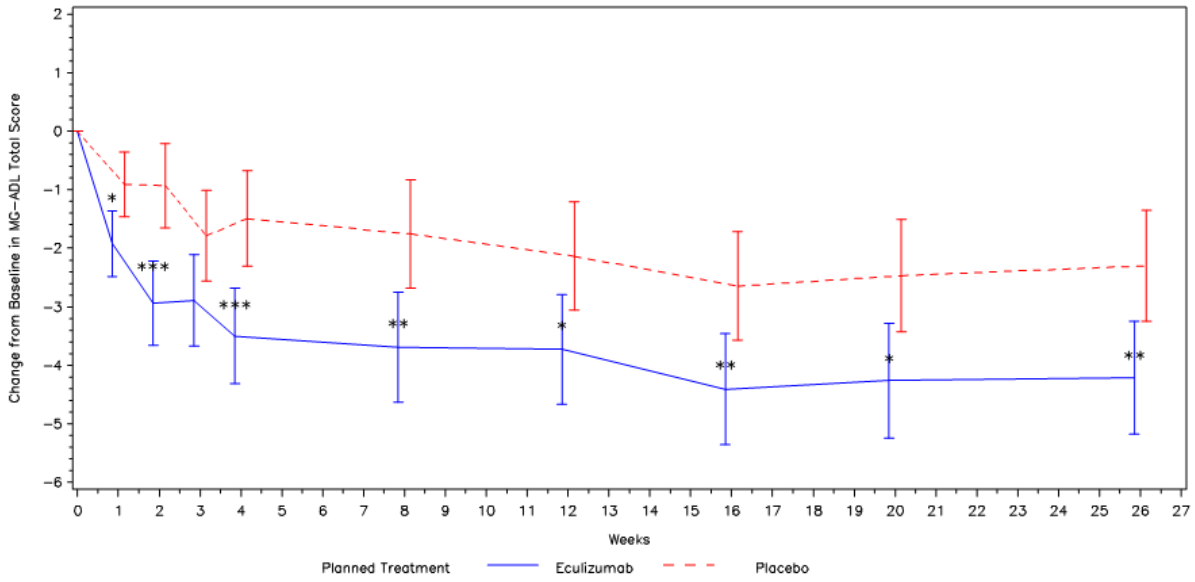
事前に規定した Week 26 ANCOVA 感度分析を用いて解析した、Week 26 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（測定値、FAS）を表 2.7.6.2.3.4.1.1-2 に示す。Week 26 ANCOVA 感度分析による Week 26 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値［標準誤差（SEM）］は、エクリズマブ群で−4.0（0.48）、プラセボ群で−2.6（0.48）であり、プラセボ群と比較してエクリズマブ群で大きな改善が認められた（p=0.0390）。

表 2.7.6.2.3.4.1.1-2　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：Week 26 ANCOVA－FAS

		プラセボ群（N = 63）	エクリズマブ群（N = 62）	最小二乗平均値の差（95% CI）	p 値
ベースラインからの変化量 [a]	最小二乗平均値（SEM）	−2.6 (0.48)	−4.0 (0.48)	−1.4	0.0390
	95% CI	(−3.52, −1.63)	(−4.96, −3.04)	(−2.77, −0.07)	
ベースライン時の MG-ADL 総スコア	n	63	62		
	平均値（SD）	9.9 (2.58)	10.5 (3.06)		
	中央値	9.0	10.0		
	最小値、最大値	5, 18	5, 18		
Week 26 の MG-ADL 総スコア（LOCF）	n	63	62		
	平均値（SD）	7.4 (3.50)	6.4 (4.76)		
	中央値	7.0	6.0		
	最小値、最大値	0, 16	0, 17		
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	n	63	62		
	平均値（SD）	−2.4 (3.32)	−4.1 (4.48)		
	中央値	−2.0	−4.0		
	最小値、最大値	−8, 7	−15, 4		

a.　ANCOVA モデルによる最小二乗平均値
注：ベースライン値及び併合した無作為化時の層別化変数を共変量とした ANCOVA モデルを用いて群間比較し、p 値を算出した。レスキュー治療を必要としなかった患者に対しては、Week 26 の MG-ADL 総スコア又は Week 26 の個別の MG-ADL 項目のいずれかが欠測の場合、それぞれの LOCF を用いた。レスキュー治療を必要とした患者に対しては、レスキュー治療前の直前の測定値を用いた。個別の MG-ADL 項目のいずれかで、レスキュー治療前の直前の測定値が欠測の場合、該当項目については LOCF を用いた。
略語：ANCOVA = 共分散分析、CI = 信頼区間、LOCF = last observation carried forward、MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile、MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America、SD = 標準偏差、SEM = 標準誤差
出典：Study ECU-MG-301 Table 11 (Table 14.2.1.19.1)

事前に規定した反復測定モデル感度分析を用いて解析した Week 26 及びその他の来院日における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（FAS）を図 2.7.6.2.3.4.1.1-1 に示す（Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.1.2.1）。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、その後、Week 3 を除く Week 26 までの全評価時点でプラセボ群との間に明確な差が認められた（p<0.05）。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（SEM）は、プラセボ群で−2.3（0.48）、エクリズマブ群で−4.2（0.49）であった。



本モデルは以下を項に含む：投与、来院、投与と来院の交互作用、併合した無作為化時の MGFA 層別化変数、ベースライン時 MG-ADL 総スコア。MG-ADL 総スコアが欠測の場合、データは補完しなかった。
*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、MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America
出典：Study ECU-MG-301 CSR Figure 4 (Figure 14.2.1.1.1)

図 2.7.6.2.3.4.1.1-1　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（最小二乗平均値及び 95% CI）：反復測定モデルーFAS

Week 26 及びその他の来院日における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（FAS）について、IST 併用状況を共変量に含む反復測定モデルを用いた感度分析結果を Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.1.5.1 に示す。

事前に規定した、IST 併用状況を共変量に含む反復測定モデルを用いた感度分析（Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.1.5.1）の結果、IST 併用状況の全体的な効果は p=0.1787 であり、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量に、IST 併用による統計学的に有意な影響はないことが示された。

Worst-Rank ANCOVA 感度分析を用いて 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を解析した結果（FAS）を Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.1.21.1 に示す。また、Worst-Rank ANCOVA 感度分析を用いて 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を解析した結果を、患者ごとに Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.6.1.2.1.3 に示す。

事前に規定した Worst-Rank ANCOVA 感度分析を用いて解析した、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群間差は p=0.0800 であった。

事前に規定した MG-ADL に関する解析結果（p 値）を表 2.7.6.2.3.4.1.1-3 に要約する。

表 2.7.6.2.3.4.1.1-3　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）（2.7.6.2.3.4.1.2.2 項参照）	0.0229

a. Worst-Rank ANCOVA 以外の p 値は全て名目上
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 及び Table 14.2.2.21.1)

2.7.6.2.3.4.1.1.3　感度分析－日本人患者と非日本人患者の比較

MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の日本人患者と非日本人患者の比較を、投与群別に Table 14.2.1.33.1 に示す。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。ただし、本試験に組み入れられた日本人患者数が少なかったため、日本人患者と非日本人患者についての意味のある比較は限定された。

患者ごとの MG-ADL 総スコアを Listing 16.2.6.1.1.1.1 に示す。

2.7.6.2.3.4.1.2　有効性の副次評価項目

2.7.6.2.3.4.1.2.1　QMG

2.7.6.2.3.4.1.2.1.1　全体集団

Worst-Rank ANCOVA 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の解析結果（FAS）を表 2.7.6.2.3.4.1.2-1 に示す。

事前に規定した Worst-Rank ANCOVA を用いた QMG 解析結果では、プラセボ群と比較してエクリズマブ群で高い効果が認められた（p=0.0129）。レスキュー治療を必要とせず 26 週まで完了した患者では、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−5.4（4.80）、プラセボ群で−2.4（3.70）であり、プラセボ群と比較してエクリズマブ群で大きな改善が認められた。

表 2.7.6.2.3.4.1.2-1　Week 26 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量：Worst-Rank ANCOVA－FAS

		プラセボ群（N = 63）	エクリズマブ群（N = 62）	最小二乗平均値の差（95% CI）	p 値
ベースラインからの変化量の Worst-Rank 解析	最小二乗平均順位（SEM）	70.7 (4.46)	54.7 (4.50)	-16.0	0.0129
	95% CI	(61.85, 79.51)	(45.82, 63.64)	(-28.48, -3.43)	
QMG 総スコアのベースライン値（レスキュー治療を必要とせず 26 週間の治験薬投与を完了した患者）	n	51	52	-	-
	平均値（SD）	16.4 (5.76)	17.1 (4.96)	-	-
	中央値	15.0	17.0	-	-
	最小値、最大値	8, 34	6, 31	-	-
Week 26（LOCF）の QMG 総スコア（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）	n	51	52	-	-
	平均値（SD）	14.1 (5.40)	11.7 (5.83)	-	-
	中央値	13.0	12.0	-	-
	最小値、最大値	5, 32	1, 27	-	-
Week 26 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量（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）	n	51	52	-	-
	平均値（SD）	-2.4 (3.70)	-5.4 (4.80)	-	-
	中央値	-3.0	-5.0	-	-
	最小値、最大値	-11, 8	-16, 2	-	-

略語：ANCOVA = 共分散分析、CI = 信頼区間、LOCF = last observation carried forward、MG = 重症筋無力症、MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity、SD = 標準偏差、SEM = 標準誤差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 13 (Table 14.2.2.1.1.1)

Week 26 及びその他の来院日における QMG 総スコアの測定値及びベースラインからの変化量（FAS）を、投与群別に Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.3.1.2 に示す。

各来院日の QMG 総スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較してエクリズマブ群で大きく、その治療効果は 26 週間を通じて持続した（Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.3.1.2）。Week 1 におけるベースラインからの平均変化量（SD）は、プラセボ群で−0.9（2.86）、エクリズマブ群で−1.8（3.11）であった。Week 26 では、プラセボ群で−1.7（4.05）、エクリズマブ群で−5.0（5.17）であった。

QMG 総スコアのベースライン値及びベースラインからの変化量を患者ごとに Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.6.2.1.1 に、また Worst-Rank ANCOVA を用いた結果を患者ごとに Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.6.2.3.1.2 に示す。

感度分析

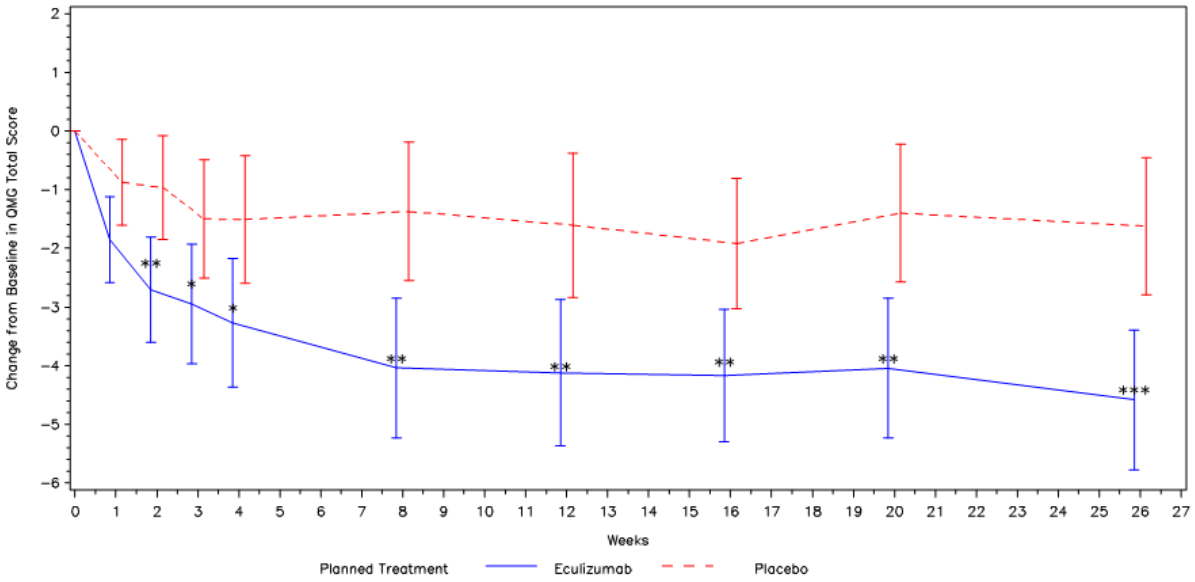
事前に規定した Week 26 ANCOVA 感度分析を用いて解析した、Week 26 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量（FAS）を表 2.7.6.2.3.4.1.2-2 に示す。FAS では、Week 26 ANCOVA 感度分析による、Week 26 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SEM）はプラセボ群で−1.6（0.59）、エクリズマブ群で−4.2（0.60）であった（p=0.0032）。

表 2.7.6.2.3.4.1.2-2　Week 26 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量：Week 26 ANCOVA－FAS

		プラセボ群 (N = 63)	エクリズマブ群 (N = 62)	最小二乗平均値の差（95% CI）	p 値
ベースラインからの変化量 [a]	最小二乗平均値（SEM）	−1.6 (0.59)	−4.2 (0.60)	−2.5	0.0032
	95% CI	(−2.82, −0.47)	(−5.37, −3.00)	(−4.21, −0.87)	
ベースライン時の QMG 総スコア	n	63	62		
	平均値（SD）	16.9 (5.56)	17.3 (5.10)		
	中央値	16.0	17.0		
	最小値、最大値	8, 34	6, 31		
Week 26 の QMG 総スコア（LOCF）	n	63	62		
	平均値（SD）	15.3 (6.17)	13.1 (6.54)		
	中央値	14.0	13.0		
	最小値、最大値	5, 32	1, 30		
Week 26 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量	n	63	62		
	Mean (SD)	−1.6 (4.21)	−4.2 (5.35)		
	Median	−2.0	−3.5		
	Min, Max	−11, 9	−16, 7		

a.　ANCOVA モデルによる最小二乗平均値
略語：ANCOVA = 共分散分析、CI = 信頼区間、LOCF = last observation carried forward、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity、SD = 標準偏差、SEM = 標準誤差
出典：Study ECU-MG-301 Table 14 (Table 14.2.2.19.1)

事前に規定した反復測定モデル感度分析を用いて解析した Week 26 及びその他の来院日における QMG 総スコアのベースラインからの変化量（FAS）を図 2.7.6.2.3.4.1.2-1 に示す（Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.3.1）。エクリズマブ群では、Week 2 の早期からプラセボ群よりも高い効果が認められ、その後、Week 26 までの全評価時点でプラセボ群との間に明確な差が認められた（p<0.05）。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、プラセボ群で−1.6（0.59）、エクリズマブ群で−4.6（0.60）であった。



*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 Figure 5 (Figure 14.2.2.1.1)

図 2.7.6.2.3.4.1.2-1　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（最小二乗平均値及び 95% CI）：反復測定モデルーFAS

Week 26 及びその他の来院日における QMG 総スコアのベースラインからの変化量（FAS）について、IST 併用状況を共変量に含む反復測定モデルを用いた感度分析結果を Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.5.1 に示す。

事前に規定した、IST 併用状況を共変量に含む反復測定モデルを用いた感度分析（Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.5.1）の結果、IST 併用状況の全体的な効果は p=0.6112 であり、QMG 総スコアのベースラインからの変化量に、IST 併用による統計学的に有意な影響はないことが示された。

Worst-Rank ANCOVA 感度分析を用いて Week 26 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量を解析した結果（FAS）を Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.62.1 に示す。

事前に規定した Worst-Rank ANCOVA 感度分析を用いて解析した、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群間差は p=0.0169 であった。

事前に規定した QMG に関する解析結果（p 値）を表 2.7.6.2.3.4.1.2-3 に要約する。

表 2.7.6.2.3.4.1.2-3　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）（2.7.6.2.3.4.1.2.3 項参照）	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 及び Table 14.2.2.62.1)

2.7.6.2.3.4.1.2.1.2　日本人患者と非日本人患者の比較

QMG 総スコアのベースラインからの変化量の日本人患者と非日本人患者の比較を、投与群別に Table 14.2.2.1.1.3 に示す。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。ただし、本試験に組み入れられた日本人患者数が少なかったため、日本人患者と非日本人患者についての意味のある比較は限定された。

患者ごとの QMG 総スコアを Listing 16.2.6.2.20.1.1 に示す。

2.7.6.2.3.4.1.2.2　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（responder）の割合

2.7.6.2.3.4.1.2.2.1　全体集団

レスキュー治療なしで、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（responder）の割合について、併合した無作為化時の層別化変数により調整した CMH 検定により群間比較した結果（FAS）を表 2.7.6.2.3.4.1.2-4 に示す。

Week 26 の responder の割合は、プラセボ群［25 例（39.7%）］と比較してエクリズマブ群［37 例（59.7%）］で高く、投与群間に統計学的有意差が認められた（p=0.0229）。いずれの投与群でも、Week 26 の responder の割合は、MGFA 分類クラス IIa/IIIa/IVa の患者と比較して IIb/IIIb/IVb の患者で高かった。

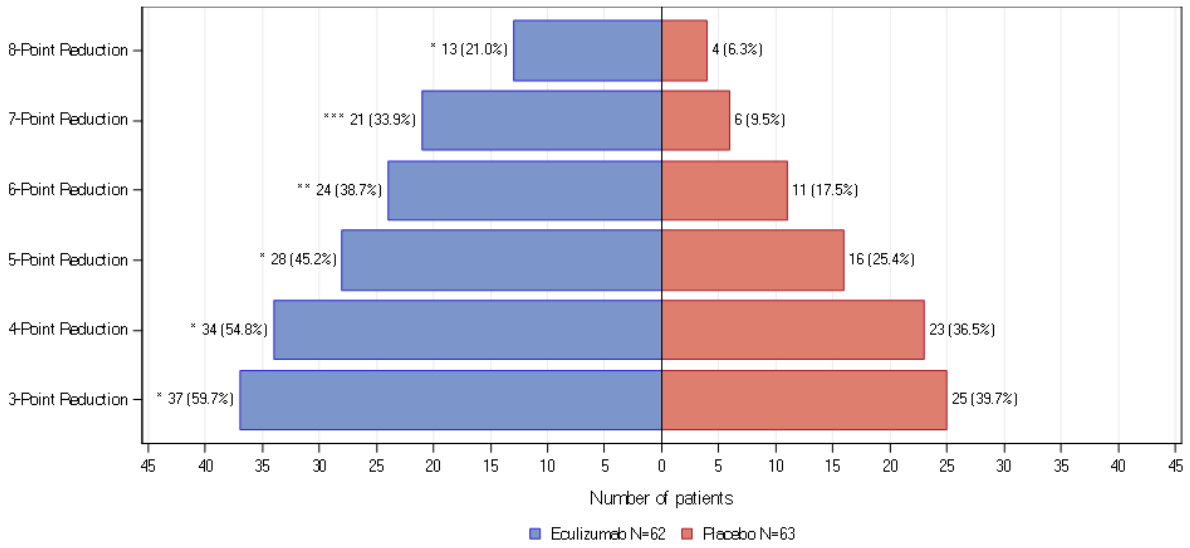
表 2.7.6.2.3.4.1.2-4　Week 26 の MG-ADL responder の割合：CMH 検定－FAS

		プラセボ群 （N = 63） n/N (%)	エクリズマブ群 （N = 62） n/N (%)	最小二乗平均値の差（95% CI）	p 値
全体	n/N (%)	25/63 (39.7)	37/62 (59.7)	20.0 (2.8, 37.2)	0.0229
	割合の 95% CI	(27.6, 52.8)	(46.4, 71.9)		

注：併合した無作為化時の MGFA 層別化変数により調整した CMH 検定を用いて割合を群間比較し、p 値を算出した。
略語：CI = 信頼区間、CMH = Cochran-Mantel-Haenszel、MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 16 (Table 14.2.2.21.1)

MG-ADL 総スコアのベースラインからの低下に関して様々な閾値を用いて定義した responder の割合（FAS）を、投与群及び来院日ごとに Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.21.1.1 に示す。

Week 26 にレスキュー治療なしで、MG-ADL 総スコアが 3～8 ポイント以上低下した responder の割合を図 2.7.6.2.3.4.1.2-2 に示す。レスキュー治療なしで、MG-ADL 総スコアが 3～8 ポイント以上低下した responder の割合について、併合した無作為化時の MGFA 層別化変数により調整した CMH 検定を用いて群間比較した結果、いずれの閾値を用いた場合も、プラセボ群と比較してエクリズマブ群で高かった。



*p < 0.05、**p < 0.01、***p < 0.001：Week 26 にレスキュー治療を必要とせず、かつ各閾値以上の MG-ADL 総スコアのベースラインからの低下を示した responder の割合を、CMH 検定を用いて群間比較した名目上の p 値（両側検定）。
略語：CMH = Cochran-Mantel-Haenszel、MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile
出典：Study ECU-MG-301 CSR Figure 6 (Figure 14.2.2.7.1)

図 2.7.6.2.3.4.1.2-2　Week 26 の MG-ADL responder の割合－FAS

2.7.6.2.3.4.1.2.2.2　　日本人患者と非日本人患者の比較

レスキュー治療なしで、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 responder の割合の日本人患者と非日本人患者の比較を、来院日及び投与群別に Table 14.2.1.28.1.1 に示す。Week 26（LOCF）の responder の割合は、プラセボ群では非日本人患者［20 例（36.4%）］と比較して日本人患者［5 例（62.5%）］で高く、エクリズマブ群では非日本人患者［36 例（61.0%）］と比較して日本人患者［1 例（33.3%）］で低かった。ただし、本試験に組み入れられた日本人患者数が少なかったため、本結果から意味のある結論を導くことはできなかった。

2.7.6.2.3.4.1.2.3　　QMG の総スコアが少なくとも 5 ポイント減少した患者割合

2.7.6.2.3.4.1.2.3.1　　全体集団

レスキュー治療なしで、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（responder）の割合について、併合した無作為化時の層別化変数により調整した CMH 検定により群間比較した結果（FAS）を表 2.7.6.2.3.4.1.2-5 に示す。

Week 26 の responder の割合は、プラセボ群［12 例（19.0%）］と比較してエクリズマブ群［28 例（45.2%）］で高く、投与群間に統計学的有意差が認められた（p=0.0018）。併合した無作為化時の MGFA 層別化変数の各グループで、群間差は同程度であった。いずれの投与群でも、Week 26 の responder の割合は、MGFA 分類クラス IIa/IIIa/IVa の患者と比較して IIb/IIIb/IVb の患者で高かった。

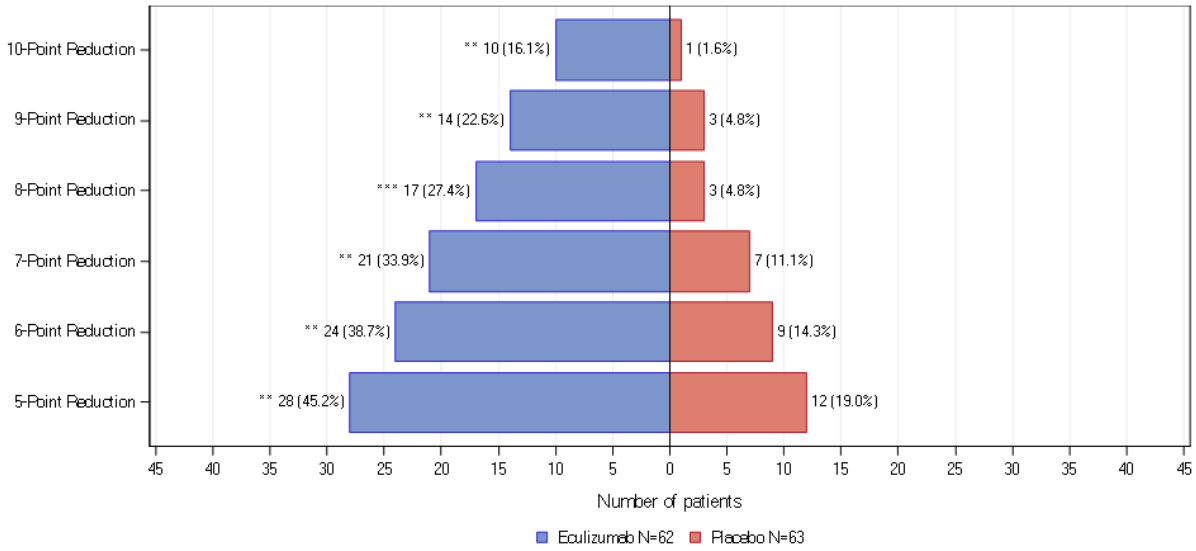
表 2.7.6.2.3.4.1.2-5　Week 26 の QMG responder の割合：CMH 検定－FAS

		プラセボ群 （N = 63） n/N (%)	エクリズマブ群 （N = 62） n/N (%)	最小二乗平均値の差（95% CI）	p 値
全体	n/N (%)	12/63 (19.0)	28/62 (45.2)	26.2 (10.4, 41.8)	0.0018
	割合の 95% CI	(10.2, 30.9)	(32.5, 58.3)		

注：併合した無作為化時の MGFA 層別化変数により調整した CMH 検定を用いて割合を群間比較し、p 値を算出した。
略語：CI = 信頼区間、CMH = Cochran-Mantel-Haenszel、MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 17 (Table 14.2.2.25.1)

QMG 総スコアのベースラインからの低下に関して様々な閾値を用いて定義した responder の割合（FAS）を、投与群及び来院日ごとに Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.25.1.1 に示す。

Week 26 にレスキュー治療なしで、QMG 総スコアが 5～10 ポイント以上低下した responder の割合を図 2.7.6.2.3.4.1.2-3 に示す。レスキュー治療なしで、QMG 総スコアが 5～10 ポイント以上低下した responder の割合について、併合した無作為化時の MGFA 層別化変数により調整した CMH 検定を用いて群間比較した結果、いずれの閾値を用いた場合も、プラセボ群と比較してエクリズマブ群で高かった。



*p < 0.05、**p < 0.01、***p < 0.001：Week 26 にレスキュー治療なしで、各閾値以上の QMG 総スコアのベースラインからの低下を示した responder の割合を、CMH 検定を用いて群間比較した名目上の p 値（両側検定）。
略語：CMH = Cochran-Mantel-Haenszel、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity
出典：Study ECU-MG-301 CSR Figure 7 (Figure 14.2.2.8.1)

図 2.7.6.2.3.4.1.2-3　Week 26 の QMG responder の割合－FAS

2.7.6.2.3.4.1.2.3.2　日本人患者と非日本人患者の比較

レスキュー治療なしで、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 responder の割合の日本人患者と非日本人患者の比較を、来院日及び投与群別に Table 14.2.2.86.1 に示す。日本人患者では、Week 26 の responder はプラセボ群の 1/8 例（12.5%）であり、エクリズマブ群では認められなかった（0/3 例）。ただし、本試験に組み入れられた日本人患者数が少なかったため、本結果から意味のある結論は限定的にしか得られなかった。

2.7.6.2.3.4.1.2.4　MGC

2.7.6.2.3.4.1.2.4.1　全体集団

Worst-Rank ANCOVA 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の解析結果（FAS）を表 2.7.6.2.3.4.1.2-6 に示す。

事前に規定した Worst-Rank ANCOVA を用いた MGC 解析結果では、プラセボ群と比較してエクリズマブ群で効果が高い傾向が認められた（p=0.1026）。レスキュー治療を必要とせず 26 週まで完了した患者では、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−9.2（8.08）、プラセボ群で−6.0（6.19）であり、プラセボ群と比較してエクリズマブ群で大きな改善が認められた。

表 2.7.6.2.3.4.1.2-6　Week 26 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量：Worst-Rank ANCOVA－FAS

		プラセボ群（N = 63）	エクリズマブ群（N = 62）	最小二乗平均値の差（95% CI）	p 値
ベースラインからの変化量の Worst-Rank 解析	最小二乗平均順位（SEM）	67.7 (4.47)	57.3 (4.52)	−10.5	0.1026
	95% CI	(58.89, 76.57)	(48.32, 66.21)	(−23.07, 2.13)	
MGC 総スコアのベースライン値（レスキュー治療を必要とせず 26 週間の治験薬投与を完了した又は脱落した者）	n	51	52	-	-
	平均値（SD）	19.0 (6.19)	19.4 (5.97)	-	-
	中央値	19.0	20.0	-	-
	最小値、最大値	7, 40	7, 35	-	-
Week 26（LOCF）の MGC 総スコア（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又は脱落した患者）	n	51	52	-	-
	平均値（SD）	13.0 (6.96)	10.3 (7.00)	-	-
	中央値	12.0	9.5	-	-
	最小値、最大値	3, 37	0, 28	-	-
Week 26 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量（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又は脱落した患者）	n	51	52	-	-
	平均値（SD）	−6.0 (6.19)	−9.2 (8.08)	-	-
	中央値	−6.0	−10.0	-	-
	最小値、最大値	−21, 13	−24, 17	-	-

略語：ANCOVA = 共分散分析、CI = 信頼区間、LOCF = last observation carried forward、MGC = Myasthenia Gravis Composite score、SD = 標準偏差、SEM = 標準誤差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 18 (Table 14.2.2.30.1)

Week 26 及びその他の来院日における MG-ADL 総スコアの測定値及びベースラインからの変化量（FAS）を、投与群別に Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.31.1.2 に示す。

各来院日の MGC スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較してエクリズマブ群で大きかった（Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.31.1.2）。MGC 総スコアの低下は早期から認められ、26 週間の投与期間を通じて持続した。Week 1 におけるベースラインからの平均変化量（SD）は、プラセボ群で−2.0（3.41）、エクリズマブ群で−4.0（4.71）であった。Week 26 では、プラセボ群で−4.9（6.83）、エクリズマブ群で−8.6（8.30）であった。

MGC 総スコアのベースライン値及び各来院日におけるベースラインからの変化量を、患者ごとに Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.6.2.6.1 に示す。また Worst-Rank ANCOVA を用いた結果を患者ごとに Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.6.2.7.1.2 に示す。

感度分析

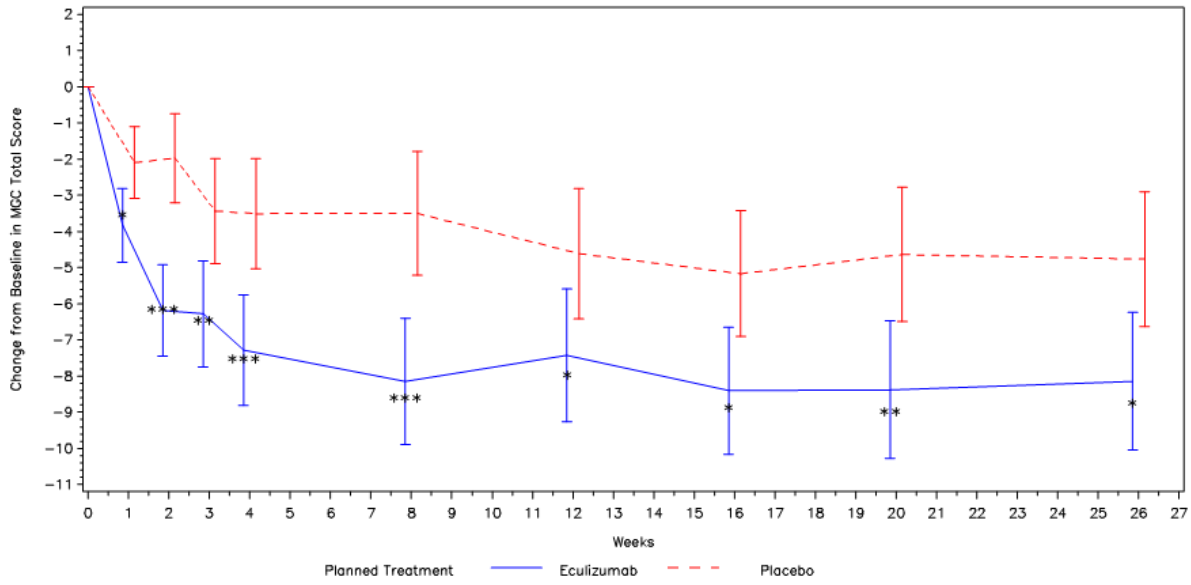
事前に規定した Week 26 ANCOVA 感度分析を用いて解析した、Week 26 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量（FAS）を表 2.7.6.2.3.4.1.2-7 に示す。FAS では、Week 26 ANCOVA 感度分析による、Week 26 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SEM）はプラセボ群で−5.0（0.94）、エクリズマブ群で−7.8（0.95）であった（p=0.0406）。

表 2.7.6.2.3.4.1.2-7　Week 26 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量：Week 26 ANCOVA－FAS

		プラセボ群 (N = 63)	エクリズマブ群 (N = 62)	最小二乗平均値の差（95% CI）	p 値
ベースラインからの変化量 [a]	最小二乗平均値（SEM）	−5.0 (0.94)	−7.8 (0.95)	−2.8	0.0406
	95% CI	(−6.90, −3.17)	(−9.70, −5.93)	(−5.43, −0.12)	
ベースライン時の MGC 総スコア	n	63	62		
	平均値（SD）	18.9 (5.95)	20.4 (6.13)		
	中央値	19.0	21.0		
	最小値、最大値	7, 40	7, 35		
Week 26 の MGC 総スコア（LOCF）	n	63	62		
	平均値（SD）	14.2 (7.79)	12.4 (9.00)		
	中央値	13.0	11.0		
	最小値、最大値	3, 37	0, 36		
Week 26 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量	n	63	62		
	Mean (SD)	−4.7 (6.65)	−8.0 (8.70)		
	Median	−5.0	−8.0		
	Min, Max	−21, 13	−24, 17		

a.　ANCOVA モデルによる最小二乗平均値
略語：ANCOVA = 共分散分析、CI = 信頼区間、LOCF = last observation carried forward、MGC = Myasthenia Gravis Composite score、SD = 標準偏差、SEM = 標準誤差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 19 (Table 14.2.2.47.1)

事前に規定した反復測定モデル感度分析を用いて解析した Week 26 及びその他の来院日における MGC 総スコアのベースラインからの変化量（FAS）を図 2.7.6.2.3.4.1.2-4 に示す（Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.31.1）。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、その後、Week 26 までの全評価時点でプラセボ群との間に明確な差が認められた（p<0.05）。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、プラセボ群で−4.8（0.94）、エクリズマブ群で−8.1（0.96）であった。



*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 Figure 8 (Figure 14.2.2.5.1)

図 2.7.6.2.3.4.1.2-4　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（最小二乗平均値及び 95% CI）：反復測定モデルーFAS

Week 26 及びその他の来院日における MGC 総スコアのベースラインからの変化量（FAS）について、IST 併用状況を共変量に含む反復測定モデルを用いた感度分析結果を Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.33.1 に示す。

事前に規定した、IST 併用状況を共変量に含む反復測定モデルを用いた感度分析（Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.33.1）の結果、IST 併用状況の全体的な効果は p=0.4429 であり、MGC 総スコアのベースラインからの変化量に、IST 併用による統計学的に有意な影響はないことが示された。

Worst-Rank ANCOVA 感度分析を用いて Week 26 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量を解析した結果（FAS）を Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.63.1 に示す。

事前に規定した Worst-Rank ANCOVA 感度分析を用いて解析した、Week 26 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量の群間差は p=0.1084 であった。

事前に規定した MGC に関する解析結果（p 値）を表 2.7.6.2.3.4.1.2-8 に要約する。

表 2.7.6.2.3.4.1.2-8　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 及び Table 14.2.2.63.1)

2.7.6.2.3.4.1.2.4.2　日本人患者と非日本人患者の比較

MGC 総スコアのベースラインからの変化量の日本人患者と非日本人患者の比較を、投与群別に Table 14.2.2.87.1 に示す。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。ただし、本試験に組み入れられた日本人患者数が少なかったため、日本人患者と非日本人患者についての意味のある比較は限定された。

患者ごとの MGC 総スコアを Listing 16.2.6.2.6.1.1 に示す。

2.7.6.2.3.4.1.2.5　MG-QoL15

2.7.6.2.3.4.1.2.5.1　全体集団

Worst-Rank ANCOVA 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の解析結果（FAS）を表 2.7.6.2.3.4.1.2-9 に示す。

事前に規定した Worst-Rank ANCOVA を用いた MG-QoL15 解析結果では、プラセボ群と比較してエクリズマブ群で高い効果が認められた（p=0.0281）。レスキュー治療を必要とせず 26 週まで完了した患者では、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−13.5（14.07）、プラセボ群で−6.5（9.40）であり、プラセボ群と比較してエクリズマブ群で大きな改善が認められた。

表 2.7.6.2.3.4.1.2-9　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：Worst-Rank ANCOVA－FAS

		プラセボ群（N = 63）	エクリズマブ群（N = 62）	最小二乗平均値の差（95% CI）	p 値
ベースラインからの変化量の Worst-Rank 解析	最小二乗平均順位（SEM）	69.7 (4.51)	55.5 (4.55)	−14.3	0.0281
	95% CI	(60.79, 78.66)	(46.43, 64.47)	(−26.98, −1.56)	
MG-QoL15 総スコアのベースライン値（レスキュー治療を必要とせず 26 週間の治験薬投与を完了した又は中止した患者）	n	51	52	-	-
	平均値（SD）	30.2 (13.10)	31.5 (11.82)	-	-
	中央値	30.0	32.0	-	-
	最小値、最大値	6, 60	6, 59	-	-
Week 26（LOCF）の MG-QoL15 総スコア（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又は中止した患者）	n	51	52	-	-
	平均値（SD）	23.7 (13.38)	18.0 (14.37)	-	-
	中央値	20.0	16.0	-	-
	最小値、最大値	3, 58	0, 59	-	-
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（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又は中止した患者）	n	51	52	-	-
	平均値（SD）	−6.5 (9.40)	−13.5 (14.07)	-	-
	中央値	−6.0	−11.5	-	-
	最小値、最大値	−30, 16	−44, 19	-	-

略語：ANCOVA = 共分散分析、CI = 信頼区間、LOCF = last observation carried forward、MG-QoL15 = Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale、SD = 標準偏差、SEM = 標準誤差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 21 (Table 14.2.2.50.1)

MG-QoL15 総スコアの測定値及びベースラインからの変化量（FAS）を、投与群及び来院日ごとに Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.51.1.2 に示す。

各来院日の MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較してエクリズマブ群で大きかった（Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.51.1.2）。MG-QoL15 総スコアの低下は早期から認められ、26 週間の投与期間を通じて持続した。Week 4 におけるベースラインからの平均変化量（SD）は、プラセボ群で−3.3（8.51）、エクリズマブ群で−7.3（10.92）であった。Week 26 では、プラセボ群で−5.3（9.41）、エクリズマブ群で−12.9（14.16）であった。

MG-QoL15 総スコアのベースライン値及び各来院日におけるベースラインからの変化量を、患者ごとに Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.6.2.9.1 に示す。また Worst-Rank ANCOVA を用いた結果を患者ごとに Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.6.2.11.1.2 に示す。

感度分析

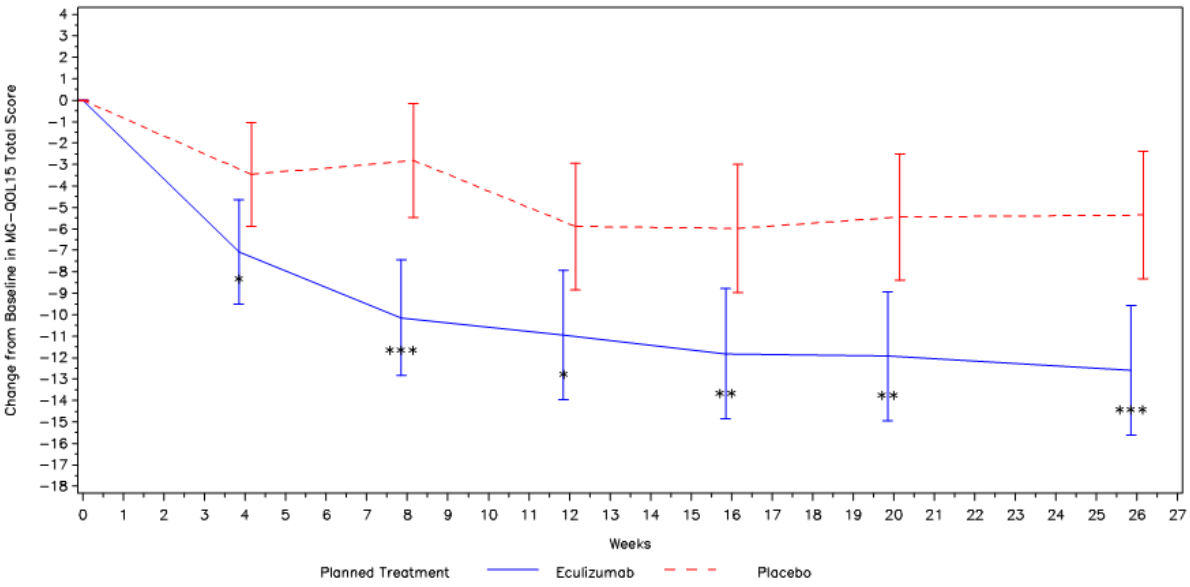
事前に規定した Week 26 ANCOVA 感度分析を用いて解析した、Week 26 における MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量（FAS）を表 2.7.6.2.3.4.1.2-10 に示す。FAS では、Week 26 ANCOVA 感度分析による、Week 26 における MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SEM）はプラセボ群で−6.0（1.49）、エクリズマブ群で−11.3（1.50）であった（p=0.0152）。

表 2.7.6.2.3.4.1.2-10　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：Week 26 ANCOVA－FAS

		プラセボ群 (N = 63)	エクリズマブ群 (N = 62)	最小二乗平均値の差（95% CI）	p 値
ベースラインからの変化量 [a]	最小二乗平均値（SEM）	−6.0 (1.49)	−11.3 (1.50)	−5.2	0.0152
	95% CI	(−8.99, −3.08)	(-14.24, -8.28)	(−9.43, −1.03)	
ベースライン時の MG-QoL15 総スコア	n	63	62		
	平均値（SD）	30.7 (12.72)	33.6 (12.21)		
	中央値	31.0	33.5		
	最小値、最大値	6, 60	6, 59		
Week 26 の MG-QoL15 総スコア（LOCF）	n	63	62		
	平均値（SD）	25.0 (13.66)	22.2 (16.88)		
	中央値	24.0	20.0		
	最小値、最大値	3, 58	0, 59		
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	n	63	62		
	Mean (SD)	−5.7 (9.54)	−11.5 (14.09)		
	Median	−5.0	−9.5		
	Min, Max	−30, 16	−44, 19		

a.　ANCOVA モデルによる最小二乗平均値
略語：ANCOVA = 共分散分析、CI = 信頼区間、LOCF = last observation carried forward、MG-QoL15 = Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale、SD = 標準偏差、SEM = 標準誤差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 22 (Table 14.2.2.59.1)

事前に規定した反復測定モデル感度分析を用いて解析した Week 26 及びその他の来院日における MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量（FAS）を図 2.7.6.2.3.4.1.2-5 に示す（Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.51.1）。エクリズマブ群では、初回評価時点である Week 4 からプラセボ群よりも高い効果が認められ、その後、Week 26 までの全評価時点でプラセボ群との間に明確な差が認められた（p<0.05）。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、プラセボ群で−5.4（1.49）、エクリズマブ群で−12.6（1.52）であった。



$p < 0.05$、$^{**}p < 0.01$、$^{***}p < 0.001$：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 Quality of Life 15-item scale
出典：Study ECU-MG-301 CSR Figure 9 (Figure 14.2.2.6.1)

図 2.7.6.2.3.4.1.2-5　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（最小二乗平均値及び 95% CI）：反復測定モデルーFAS

Week 26 及びその他の来院日における MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量（FAS）について、IST 併用状況を共変量に含む反復測定モデルを用いた感度分析結果を Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.54.1 に示す。

事前に規定した、IST 併用状況を共変量に含む反復測定モデルを用いた感度分析（Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.54.1）の結果、IST 併用状況の全体的な効果は p=0.0204 であり、IST 併用による統計学的に有意な影響が示された。しかし、IST 併用状況を共変量に含む解析と含まない解析で、各評価時点のエクリズマブ群とプラセボ群の間の治療効果の差はほぼ一致していた。したがって、統計学的有意差は認められたものの、IST 併用状況は、エクリズマブの治療効果の解釈に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

Worst-Rank ANCOVA 感度分析を用いて 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を解析した結果（FAS）を Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.65.1 に示す。

事前に規定した Worst-Rank ANCOVA 感度分析を用いて解析した、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群間差は p=0.0328 であった。

事前に規定した MG-QoL15 に関する解析結果（p 値）を表 2.7.6.2.3.4.1.2-11 に要約する。

表 2.7.6.2.3.4.1.2-11　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 Quality 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 及び Table 14.2.2.65.1)

2.7.6.2.3.4.1.2.5.2　日本人患者と非日本人患者の比較

MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量の日本人患者と非日本人患者の比較を、投与群別に Table 14.2.2.88.1 に示す。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。ただし、本試験に組み入れられた日本人患者数が少なかったため、日本人患者と非日本人患者についての意味のある比較は限定された。

患者ごとの MG-QoL15 総スコアを Listing 16.2.6.2.9.1.1 に示す。

2.7.6.2.3.4.1.3　主要及び副次評価項目の統計学的考察

2.7.6.2.1.1 項で述べたように、本試験中に、患者の順位付けの方法に関する解析計画を 2 回改訂した。

SAP 第 3.0 版で規定した Worst-Rank ANCOVA を用いた主要解析（2.7.6.2.3.4.1.1 項及び 2.7.6.2.3.4.1.2 項）では、MG の状態によらず、試験を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 版の前版からの変更は、有効な臨床データを棄却して、MG の臨床状態によらず、中止した全患者を臨床的悪化に該当するレスキュー治療集団に含めることになった。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、かつ治験実施計画書で規定した MG の臨床的に関連性がある改善基準に該当した 3 例の解析に影響した。

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 7 例（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）について以下に示す：

1. 3 例は治験薬投与を中止し、レスキュー治療を受けた。
   - 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。
   - 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。
2. 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。
   - エクリズマブ群の 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（非日本人患者）：本患者は、[redacted] 年から試験登録約 1 ヵ月前の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの 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）であったため、MG の臨床的悪化基準に該当した。
   - 他のエクリズマブ群の 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、2.7.6.2.1.1 項で述べたように、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（非日本人患者）：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。また、MG の臨床的悪化基準には該当せず、レスキュー治療を受けなかった。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

患者番号 [redacted]-003（非日本人患者）：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 MG の臨床的改善基準に該当し、また MG の臨床的悪化基準には該当しなかった。

患者番号 [redacted]-001（非日本人患者）：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 MG の臨床的改善基準に該当し、MG の臨床的悪化基準には該当しなかった。

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の Worst-Rank の順位（SAP 第 3.0 版）並びに SAP 第 2.0 版及び第 1.0 版に従った Worst-Rank の順位の一覧を表 2.7.6.2.3.4.1.3-1 に示す。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た、中止した全患者が含まれる。SAP 第 1.0 版、第 2.0 版及び第 3.0 版に基づく Worst-Rank の順位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、16.2.6.1.2.1.2 及び 16.2.6.1.2.1.1 に示す。MG-ADL 総スコアと各測定時点のベースラインからの変化量の患者ごとのリストは、Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.6.1.1.1 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 例を網掛けで示した。表 2.7.6.2.3.4.1.3-1 の順位に示すとおり、これらの患者は、臨床的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）、中止時の臨床的にバリデートされた MG の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った。

SAP 第 3.0 版による順位付けは、中止患者に対して保守的な有効性評価方法であるため、SAP 第 1.0 版及び第 2.0 版に従ったデータ解析も実施した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6.2.3.4.1.3-1　中止患者を含めた Worst-Rank の順位

患者番号	投与群	順位付けの際のコホート	SAP 第 3.0 版の順位 [a]	SAP 第 2.0 版の順位 [b]	SAP 第 1.0 版の順位 [c]
[redacted]	エクリズマブ群	MG クリーゼ	125	112	113
	エクリズマブ群	レスキュー治療	124	125	125
	プラセボ群	レスキュー治療	123	124	124
	プラセボ群	レスキュー治療	122	123	123
	プラセボ群	レスキュー治療	120.5	120.5	121.5
	プラセボ群	レスキュー治療	120.5	120.5	121.5
	エクリズマブ群	レスキュー治療	119	119	120
	プラセボ群	レスキュー治療	118	118	119
	エクリズマブ群	**中止**	**117**	**122**	**60**
	プラセボ群	レスキュー治療	116	117	118
	プラセボ群	レスキュー治療	115	116	117
	プラセボ群	レスキュー治療	114	115	116
	プラセボ群	レスキュー治療	113	114	115
	エクリズマブ群	**中止**	**112**	**59.5**	**60**
	エクリズマブ群	**中止**	**111**	**22.5**	**22.5**
	エクリズマブ群	レスキュー治療	110	113	114
	エクリズマブ群	**中止**	**109**	**22.5**	**22.5**
	プラセボ群	レスキュー治療	108	111	112
	プラセボ群	レスキュー治療	107	110	111
	エクリズマブ群	レスキュー治療	106	109	110
	エクリズマブ群	レスキュー治療	105	108	109
	プラセボ群	レスキュー治療	104	107	108

注：太字は中止した患者、網掛けは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、中止した患者を示す。
a.　SAP 第 3.0 版は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に発効となり、SAP 第 2.0 版から更新された。
b.　SAP 第 2.0 版は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に発効となり、SAP 第 1.0 版から更新された。
c.　SAP 第 1.0 版は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に発効となった。
略語：MG = 重症筋無力症、SAP = 統計解析計画書
出典：Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.6.1.2.1, Listing 16.2.6.1.2.1.1 及び Listing 16.2.6.1.2.1.2

主要及び副次評価項目について、SAP 第 1.0 版及び第 2.0 版の基づいた解析を実施した。各解析の p 値を表 2.7.6.2.3.4.1.3-2 に示す。

表 2.7.6.2.3.4.1.3-2　各有効性評価項目の解析結果の概要：Worst-Rank ANCOVA－FAS

	p 値（エクリズマブ群とプラセボ群の比較）		
有効性評価項目	**SAP 第 3.0 版 [a]**	**SAP 第 2.0 版 [b]**	**SAP 第 1.0 版 [c]**
MG-ADL	0.0698	**0.0140**	**0.0089**
QMG	**0.0129**	**0.0047**	**0.0039**
MGC	0.1026	**0.0371**	**0.0309**
MG-QoL15	**0.0281**	**0.0119**	**0.0101**

a.　SAP 第 3.0 版は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に発効となり、SAP 第 2.0 版から更新された。
b.　SAP 第 2.0 版は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に発効となり、SAP 第 1.0 版から更新された。
c.　SAP 第 1.0 版は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に発効となった。
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 Quality 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 25 (Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.1.1.1, Table 14.2.1.1.1.2, Table 14.2.2.1.1, Table 14.2.2.1.1.1, Table 14.2.2.1.1.2, Table 14.2.2.29.1, Table 14.2.2.30.1.1, Table 14.2.2.30.1, Table 14.2.2.49.1, Table 14.2.2.50.1 及び Table 14.2.2.50.1.1)

SAP 第 2.0 版修正版で規定した Worst-Rank 解析では、死亡した患者（死因を問わない）に対して、治験薬初回投与から死亡までの期間に応じて最悪順位をつけた。次いで、MG クリーゼを発現した患者に、治験薬初回投与から MG クリーゼ発現までの期間に応じて順位付けした。ECU-MG-301 試験では死亡例はいなかったため、MG クリーゼを発現した患者に最悪順位がつけられた。

次に、レスキュー治療を受けた患者又は臨床的悪化基準に該当したがレスキュー治療を受けずに試験を中止した患者に対して、治験薬初回投与からレスキュー治療を受けた時点又は治験実施計画書に規定した臨床的悪化基準に該当した時点までの期間に応じて順位付けした。

治験実施計画書に規定した臨床的悪化基準に該当せず試験を中止した患者には、Week 26 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量に応じて順位付けした。Week 26 が欠測の患者には LOCF を適用した。レスキュー治療を受けずに又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に試験を完了した、その他全ての患者にも同一の方法で順位をつけた。

要約すると、ECU-MG-301 試験の SAP 第 2.0 版修正版では、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（レスキュー治療の有無を問わない）を informative にレスキュー治療集団に含め、また MG クリーゼを発現した患者に最悪順位をつけた。

SAP 第 2.0 版修正版に基づく解析結果を表 2.7.6.2.3.4.1.3-3 に示す。

表 2.7.6.2.3.4.1.3-3　SAP 第 2.0 版修正版に基づく MG-ADL 総スコア解析結果（ECU-MG-301 試験）

	MG-ADL 総スコア [a]			臨床的イベント [b]		Worst-Rank 解析 [c]	
	ベースライン	投与 26 週 [d]	変化量 [d]	MG クリーゼ	レスキュー治療及び中止 [e]	順位 [f]	群間比較
プラセボ群	9.9 ± 2.64 (51) 9.0 (5, 18)	7.0 ± 3.36 (51) 6.0 (2, 16)	−2.8 ± 3.07 (51) −2.0 (−8, 7)	(0)	62.2 ± 55.40 (12) 43.5 (7, 178)	70.2 ± 4.41 (63)	p = 0.0160
本剤群	10.2 ± 2.98 (55) 10.0 (5, 18)	5.5 ± 4.02 (55) 5.0 (0, 15)	−4.7 ± 4.23 (55) −5.0 (−15, 4)	127.0 ± NA (1) 127 (127, 127)	80.7 ± 76.64 (6) 58.0 (1, 174)	54.8 ± 4.46 (62)	

略語：ANCOVA = 共分散分析、MG = 重症筋無力症、MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile、SAP = 統計解析計画書

a. 上段：平均値±標準偏差（評価例数）、下段：中央値（最小値, 最大値）

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

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

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

e. 試験を中止した患者のうちレスキュー治療の実施基準に該当する患者集団

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

出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.1.30.1.1

2.7.6.2.3.4.2 臨床的悪化

2.7.6.2.3.4.2.1 全体集団

試験期間中に臨床的悪化を示した患者及びレスキュー治療を受けた患者（FAS）を、投与群別に表 2.7.6.2.3.4.2.1-1 に示す。臨床的悪化について、患者ごとに Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.6.3.14.1 及び Listing 16.2.6.3.15.1 に示す。また、プラズマフェレーシス／PE について患者ごとに Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.6.2.12.1 に示す。

臨床的悪化を示した患者は、プラセボ群で 15 例（23.8%）、エクリズマブ群で 6 例（9.7%）であり、このうちプラセボ群の 11 例（17.5%）及びエクリズマブ群の全例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。複数の臨床的悪化を示した患者も認められた。エクリズマブ群の 1 例が MG クリーゼを発現した。レスキュー治療を必要とした臨床的悪化イベントは、プラセボ群の 12 例（19.0%）及びエクリズマブ群の 6 例（9.7%）に認められた。

臨床的悪化のために入院した患者の詳細な叙述を Study ECU-MG-301 CSR Section 14.3.3 に示す。

表 2.7.6.2.3.4.2.1-1 レスキュー治療及び臨床的悪化－FAS

		プラセボ群 (N = 63)	エクリズマブ群 (N = 62)
臨床的悪化が認められた患者数	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数 [a]	n (%)	11 (17.5)	6 (9.7)
以下のイベントを発現した患者数			
MG クリーゼ	n (%)	0 (0.0)	1 (1.6)
臨床的悪化イベント件数	n	27	13
MG クリーゼ	n	0	1
レスキュー治療を受けた患者数	n (%)	12 (19.0)	6 (9.7)
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

注：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. データベース固定後、患者番号 [redacted]-001[redacted]（非日本人患者）が治験実施計画書に規定した基準に該当すると記録されている臨床的悪化を発現していたことが判明したが、実際は治験実施計画書に規定した臨床的悪化基準に該当していなかった。また、患者番号 [redacted]-005[redacted]（非日本人患者）は、治験実施計画書に規定した基準に該当しないと記録されている臨床的悪化を発現していたが、実際は治験実施計画書に規定した臨床的悪化基準に該当していた。これら 2 件の相反する誤りが統計解析結果に含まれたため、表に示した患者数（割合）は正しいものとなっている。

略語： MG = 重症筋無力症

出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 32 (Table 14.2.4.1.1)

2.7.6.2.3.4.2.2 日本人患者と非日本人患者の比較

臨床的悪化について Table 14.2.4.2.1 に示す。日本人患者では、プラセボ群の 2 例（25.0%）に 6 件、エクリズマブ群の 1 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、レスキュー治療が必要であった。試験期間中に MG クリーゼを発現した日本人患者はいなかった。

2.7.6.2.3.4.3 バイオマーカー

2.7.6.2.3.4.3.1 全体集団

抗 AChR 抗体の抗体価のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）を投与群及び来院日ごとに表 2.7.6.2.3.4.3.1-1 に示す。プラセボ群の抗 AChR 抗体の平均抗体価は、Week 12 及び 26 にベースラインから減少していた。エクリズマブ群では、Week 12 の抗体価はベースラインから低下していたが、Week 26 では上昇していた。いずれの投与群でも、患者間で抗 AChR 抗体の抗体価に大きなばらつきが認められた。

表 2.7.6.2.3.4.3.1-1　抗 AChR 抗体の抗体価のベースラインからの変化量－安全性解析対象集団

		プラセボ群（N = 63）			エクリズマブ群（N = 62）		
来院日		ベースライン	来院日	ベースラインからの変化量	ベースライン	来院日	ベースラインからの変化量
スクリーニング（ベースライン）	n	63			62		
	平均値（SD）、nmol/L	121.475 (199.5881)			94.343 (172.3732)		
	中央値	28.000			11.370		
	最小値、最大値	0.64, 770.61			0, 892		
Week 12	n	59	59	59	58	58	58
	平均値（SD）、nmol/L	105.070 (176.9255)	84.996 (152.9721)	-20.074 (143.0121)	100.387 (176.6927)	91.841 (178.8532)	-8.546 (77.3083)
	中央値	16.120	19.100	-0.330	14.945	10.090	-0.185
	最小値、最大値	0.64, 770.61	0.54, 735.74	-629.84, 450.81	0, 892	0.5, 882.56	-280, 259.6
Week 26	n	58	58	58	56	56	56
	平均値（SD）、nmol/L	118.121 (190.7716)	103.000 (189.5001)	-15.121 (143.2923)	98.107 (176.7016)	124.771 (269.8923)	26.664 (147.5221)
	中央値	28.105	24.315	-0.965	14.945	9.270	-0.065
	最小値、最大値	0.64, 770.61	0.48, 999	-670.62, 354	0.52, 892	0.45, 1281	-283, 721.77

略語：AChR = アセチルコリン受容体、SD = 標準偏差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 33 (Table 14.3.4.4.1.3)

無作為化時の層別化変数及び来院日ごとの抗 AChR 抗体の抗体価のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）を、クラス IIa 及び IIIa、クラス IVa、クラス IIb 及び IIIb、クラス IVb のグループごとに、それぞれ Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.4.4.2.3.1、Table 14.3.4.4.2.3.2、Table 14.3.4.4.2.3.3 及び Table 14.3.4.4.2.3.4 に示す。無作為化時の層別化変数及び来院日ごとの抗 AChR 抗体の抗体価のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団のうち、臨床的悪化を示した患者）を、全体、クラス IIa 及び IIIa、クラス IVa、クラス IIb 及び IIIb、クラス IVb のグループごとに、それぞれ Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.4.4.3.3 、Table 14.3.4.4.4.3.1 、Table 14.3.4.4.4.3.2、Table 14.3.4.4.4.3.3 及び Table 14.3.4.4.4.3.4 に示す。

患者ごとの抗 AChR 抗体の抗体価（安全性解析対象集団のうち、臨床的悪化を示した患者）を Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.5.2.1.3 及び Listing 16.2.5.2.2.3 に示す。

2.7.6.2.3.4.3.2 日本人患者と非日本人患者の比較

抗 AChR 抗体の抗体価のベースラインからの変化量の、全体及び日本人患者と非日本人患者の比較を、投与群別に Table 14.3.4.4.1.3.1 に示す。全体集団と同様に、日本人患者及び非日本人患者にも患者間で大きなばらつきが認められたため、これらの結果から、結論は得られなかった。

患者ごとの抗 AChR 抗体の抗体価を Listing 16.2.5.2.1.3.1 に示す。

2.7.6.2.3.4.4 薬剤の用量、濃度及び反応との関連性

2.7.6.2.3.4.4.1 全体集団

血清中エクリズマブ濃度の記述統計量を Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.4.4.8.6 に、患者ごとのデータを Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.16.1.1.6 に示す。血清中遊離 C5 濃度及びベースラインからの変化量、並びに ex vivo 試験によるニワトリ赤血球（cRBC）の溶血活性を、投与群及び来院日／評価時点ごとに ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report 及び Bioanalytical Report に示す。

2.7.6.2.3.4.4.2 日本人患者と非日本人患者の比較

血清中遊離 C5 濃度及びベースラインからの変化量、血清中エクリズマブ濃度、並びに ex vivo 試験によるニワトリ赤血球（cRBC）の溶血活性（PK 対象集団）を、来院日／評価時点ごとに Table 14.3.4.4.5.6.1、Table 14.3.4.4.6.6.1 及び Table 14.3.4.4.7.6.1 に示す。

また、患者ごとに Listing 16.2.5.2.3.6.1、Listing 16.2.5.2.5.6.1 及び Listing 16.2.5.2.6.6.1 に示す。

2.7.6.2.3.4.5 患者ごとの一覧

各日本人患者のデータを患者ごとの要約（付録 2.7.6.2.6-1）に示す。

2.7.6.2.4 安全性の評価

2.7.6.2.4.1 曝露状況

2.7.6.2.4.1.1 全体集団

試験期間、投与期間及び曝露状況（安全性解析対象集団）を、投与群別に表 2.7.6.2.4.1.1-1 に示す。試験期間、投与期間、患者あたりの投与回数、全予定量投与回数、維持期投与回数及び治験薬総投与量の中央値を含む、治験薬への曝露状況に関する評価項目の大部分で、中央値は両投与群で同程度であった。

追加投与回数は、エクリズマブ群（8 回）と比較してプラセボ群（18 回）で多く、治験薬の投与を中断（投与中断又は点滴中断）した患者数は、エクリズマブ群（5 例）と比較してプラセボ群（11 例）で多かった（表 2.7.6.2.4.1.1-1）。

試験期間、投与期間及び曝露（FAS）を、投与群別に Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.1.1.1.1 に示す。患者ごとの治験薬への曝露を Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.5.1.1.3.1、Listing 16.2.5.1.1.3.2 及び Listing 16.2.5.1.1.3.3 に示す。

表 2.7.6.2.4.1.1-1　試験期間、投与期間、コンプライアンス及び曝露－安全性解析対象集団

評価項目		プラセボ群 （N = 63）	エクリズマブ群 （N = 62）
試験期間（日）[a]	n	63	62
	平均値（SD）	214.4 (37.82)	204.8 (33.04)
	中央値	211.0	210.0
	最小値、最大値	47, 378	65, 301
	合計	13506	12700
投与期間（日）[b]	n	63	62
	平均値（SD）	180.5 (26.37)	174.5 (33.44)
	中央値	183.0	183.0
	最小値、最大値	22, 206	22, 197
	合計	11370	10822
投与回数	n	63	62
	平均値（SD）	15.9 (2.47)	15.4 (2.45)
	中央値	16.0	16.0
	最小値、最大値	4, 28	4, 18
	合計	999	955
患者あたりの全予定量投与回数	n	63	62
	平均値（SD）	15.8 (2.48)	15.4 (2.52)
	中央値	16.0	16.0
	最小値、最大値	4, 28	3, 18
	合計	997	953
患者あたりの導入期の投与回数	n	63	62
	平均値（SD）	4.0 (0.13)	4.0 (0.00)
	中央値	4.0	4.0
	最小値、最大値	3, 4	4, 4
	合計	251	248
患者あたりの維持期の投与回数	n	62	61
	平均値（SD）	11.8 (1.18)	11.5 (1.98)
	中央値	12.0	12.0
	最小値、最大値	3, 12	1, 12
	合計	730	699
患者あたりの追加投与回数	n	63	62
	平均値（SD）	0.3 (1.54)	0.1 (0.59)
	中央値	0.0	0.0
	最小値、最大値	0, 12	0, 4
	合計	18	8

表 2.7.6.2.4.1.1-1　試験期間、投与期間、コンプライアンス及び曝露－安全性解析対象集団（続き）

評価項目		プラセボ群 (N = 63)	エクリズマブ群 (N = 62)
試験期間中に投与を中断した患者数	n (%)	11 (17.5)	5 (8.1)
導入期に投与を中断した患者数	n (%)	3 (4.8)	3 (4.8)
維持期に投与を中断した患者数	n (%)	8 (12.7)	2 (3.2)
治験薬追加投与中に投与を中断した患者数	n (%)	0 (0.0)	1 (1.6)
試験期間中の点滴中断回数	n	17	8
患者あたりの治験薬総調整量（mL）	n	63	62
	平均値（SD）	3540.000 (497.2310)	3442.419 (584.3216)
	中央値	3600.000	3600.000
	最小値、最大値	720.00, 5040.00	720.00, 3840.00
	合計	223020.00	213430.00
患者あたりの治験薬総投与量（mL）	n	63	62
	平均値（SD）	3537.302 (496.9332)	3441.984 (585.0151)
	中央値	3600.000	3600.000
	最小値、最大値	720.00, 5040.00	710.00, 3840.00
	合計	222850.00	213403.00
患者あたりの治験薬総投与量（mg）[c]	n	63	62
	平均値（SD）	0.000 (0.0000)	17205.081 (2923.9952)
	中央値	0.000	18000.000
	最小値、最大値	0.00, 0.00	3550.00, 19200.00
	合計	0.00	1066715.00
試験期間中のコンプライアンス[d]			
≥100%	n (%)	56 (88.9)	55 (88.7)

a.　試験期間＝完了／試験中止（又は死亡）日－同意取得日+1
b.　投与期間＝治験薬最終投与日－治験薬初回投与日+1
c.　治験薬総投与量＝エクリズマブ総投与量（mL）×5＋プラセボ総投与量（mL）×0
d.　コンプライアンス＝{治験薬総投与量（mL）／予定治験薬総投与量（mL）}×100
略語：SD＝標準偏差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 34 (Table 14.3.1.1.1.3)

2.7.6.2.4.1.2 日本人患者と非日本人患者の比較

投与期間及び曝露状況の、日本人患者と非日本人患者の比較を、患者年で投与群別に Table 14.3.1.1.2.3 に示す。平均投与期間（SD）は、各投与群及び投与群間において、日本人患者と非日本人患者で同程度であった。しかし、試験に組み入れられた日本人患者数が少なく（11 例）、各投与群に割り付けられた日本人患者が少なかったため（プラセボ群：8 例、エクリズマブ群：3 例）、日本人患者の曝露の患者年は小さかった。

2.7.6.2.4.2 有害事象

2.7.6.2.4.2.1 有害事象の概括

2.7.6.2.4.2.1.1 全体集団

安全性解析対象集団 125 例中 109 例（87.2%）に合計 767 件の TEAE が報告された（表 2.7.6.2.4.2.1.1-1）。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。非重篤 TEAE の発現例数及び割合は、プラセボ群で 53 例（84.1%）、エクリズマブ群で 52 例（83.9%）であった。非重篤 TEAE の発現件数は、エクリズマブ群（344 件）と比較してプラセボ群（373 件）で多かった。

いずれの投与群でも、治験薬と関連がある TEAE の発現件数は、関連がない TEAE の発現件数と同程度であった。しかし、全体及び各投与群の治験薬と関連がある TEAE の発現率は、関連がない TEAE の発現率より低かった。大半の TEAE の重症度は、軽度又は中等度であった。

試験期間中に死亡は報告されなかった（2.7.6.2.4.3.1.1 項）。エクリズマブ群に割り付けられた7[redacted]歳白人女性が Day 112 に入院し、Day 126 に治験薬投与を中止した。Day 127 に集中治療室（ICU）に移され、90 日後（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に死亡するまで ICU で入院を継続した。本患者の叙述を Study ECU-MG-301 CSR Section 14.3.3 に示す。

合計 50 件（エクリズマブ群：17 件、プラセボ群：33 件）の治験薬投与中に発現した SAE（TESAE）が報告された。TESAE の発現例数及び割合は、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（2.7.6.2.4.3.1.3 項）。

AESI は合計 25 件（プラセボ群：19 件、エクリズマブ群：6 件）の報告があり、プラセボ群で 11 例（17.5%）、エクリズマブ群で 4 例（6.5%）に発現した（2.7.6.2.4.3.1.4 項）。25 件中 12 件は、SOC「感染症および寄生虫症」であり、プラセボ群の 6 例（9.5%）及びエクリズマブ群の 3 例（4.8%）に発現した。

合計 7 例（プラセボ群：2 件、エクリズマブ群：5 例）が試験を中止した。中止理由は、TEAE が 4 例であり、全てエクリズマブ群の患者であった。残りの 3 例の中止理由は同意撤回であり、このうち 2 例（いずれもプラセボ群）は、同意撤回の時点で有害事象の発現が認められた。これらの患者に関する詳細は 2.7.6.2.4.3.1.2 項に示す。

表 2.7.6.2.4.2.1.1-1　TEAE の概要－安全性解析対象集団

有害事象のカテゴリー	プラセボ群 (N = 63)		エクリズマブ群 (N = 62)		全体 (N = 125)	
	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)
発現件数及び発現例数	406	56 (88.9)	361	53 (85.5)	767	109 (87.2)
死亡		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)
有害事象	406	56 (88.9)	361	53 (85.5)	767	109 (87.2)
関連あり	210	33 (52.4)	177	41 (66.1)	387	74 (59.2)
関連なし	196	48 (76.2)	184	45 (72.6)	380	93 (74.4)
軽度	280	52 (82.5)	264	49 (79.0)	544	101 (80.8)
中等度	98	34 (54.0)	74	26 (41.9)	172	60 (48.0)
重度	28	16 (25.4)	23	8 (12.9)	51	24 (19.2)
中止に至った有害事象		0 (0.0)		4 (6.5)		4 (3.2)
SAE	33	18 (28.6)	17	9 (14.5)	50	27 (21.6)
関連あり	10	8 (12.7)	10	5 (8.1)	20	13 (10.4)
関連なし	23	12 (19.0)	7	5 (8.1)	30	17 (13.6)
中止に至った SAE		0 (0.0)		4 (6.5)		4 (3.2)
非重篤有害事象	373	53 (84.1)	344	52 (83.9)	717	105 (84.0)
関連あり	200	32 (50.8)	167	39 (62.9)	367	71 (56.8)
関連なし	173	45 (71.4)	177	43 (69.4)	350	88 (70.4)
軽度	280	52 (82.5)	263	48 (77.4)	543	100 (80.0)
中等度	83	31 (49.2)	73	25 (40.3)	156	56 (44.8)
重度	10	7 (11.1)	8	3 (4.8)	18	10 (8.0)
中止に至った非重篤有害事象		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)

注：発現率は、各投与群又は全体の安全性解析対象集団の合計例数を母数として算出した。TEAE は治験薬の初回投与以降に発現した有害事象である。「関連あり」の有害事象は、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）」と判定された有害事象と定義した。「関連なし」の有害事象は、治験薬との因果関係を「関連なし（not related）」と判定された有害事象と定義した。
略語：SAE = 重篤な有害事象、TEAE = 治験薬投与中に発現した有害事象
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.1.2.2.3.2

TEAE の概要（安全性解析対象集団）を、投与群及び治験薬初回投与時の年齢ごとに Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.1.2.3.3.1 に、性別ごとに Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.1.2.4.3.1 に、人種ごとに Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.1.2.5.3.1 に、地域ごとに Study ECU-MG-301 CSR Table 14 3.1.2.6.3.1 に示す。

2.7.6.2.4.2.1.2 日本人患者と非日本人患者の比較

TEAE の概要の、日本人患者と非日本人患者の比較を、投与群別に Table 14.3.1.2.2.3.3 に示す。TEAE の発現例数（割合）及び発現件数は、日本人患者のエクリズマブ群で TEAE の発現率が最も低かったものの、各投与群及び投与群間において、日本人患者と非日本人患者で同程度であった。いずれの投与群でも、治験薬と関連がある TEAE の発現率は、日本人患者と比較して非日本人患者で高かった。

プラセボ群の TESAE の発現率は、日本人患者と非日本人患者で同程度であった。エクリズマブ群の TESAE の発現率は、非日本人患者［8 例（13.6%）］と比較して日本人患者［1 例（33.3%）］で高かった。しかし、試験に組み入れられた日本人患者数が極めて少なかったため、本結果から意味のある結論を導くことはできなかった。

試験を中止した日本人患者はいなかった。

2.7.6.2.4.2.2 有害事象

2.7.6.2.4.2.2.1 全体集団

いずれかの投与群で 5%以上の患者に発現した TEAE（安全性解析対象集団）を、PT ごとに表 2.7.6.2.4.2.2.1-1 に示す。合計 767 件の TEAE（プラセボ群：406 件、エクリズマブ群：361 件）が報告された。また、プラセボ群の 56 例（88.9%）、エクリズマブ群の 53 例（85.5%）に TEAE が報告された。

いずれの投与群でも、多く認められた有害事象は、頭痛、上気道感染、鼻咽頭炎、重症筋無力症、悪心、下痢、背部痛、浮動性めまい、尿路感染、嘔吐、挫傷、不眠症、筋肉痛、錯感覚、末梢性浮腫、四肢痛、発熱、悪寒、頚部痛、口腔ヘルペス及びそう痒症（件数の降順）であった。TEAE の重症筋無力症は、プラセボ群の 11 例（17.5%）及びエクリズマブ群の 6 例（9.7%）に報告された。PT 及び投与群別の全 TEAE を Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.1.2.8.3.1 に示す。

表 2.7.6.2.4.2.2.1-1　いずれかの投与群で 5%以上の患者に発現した TEAE
－安全性解析対象集団

PT	プラセボ群 （N = 63） n (%)	エクリズマブ群 （N = 62） n (%)	全体 （N = 125） n (%)
TEAE	56 (88.9)	53 (85.5)	109 (87.2)
頭痛	12 (19.0)	10 (16.1)	22 (17.6)
上気道感染	12 (19.0)	10 (16.1)	22 (17.6)
鼻咽頭炎	10 (15.9)	9 (14.5)	19 (15.2)
重症筋無力症	11 (17.5)	6 (9.7)	17 (13.6)
悪心	9 (14.3)	8 (12.9)	17 (13.6)
下痢	8 (12.7)	8 (12.9)	16 (12.8)
背部痛	6 (9.5)	5 (8.1)	11 (8.8)
浮動性めまい	5 (7.9)	5 (8.1)	10 (8.0)
尿路感染	5 (7.9)	4 (6.5)	9 (7.2)
嘔吐	5 (7.9)	3 (4.8)	8 (6.4)
挫傷	2 (3.2)	5 (8.1)	7 (5.6)
不眠症	5 (7.9)	2 (3.2)	7 (5.6)
筋肉痛	2 (3.2)	5 (8.1)	7 (5.6)
錯感覚	4 (6.3)	3 (4.8)	7 (5.6)

注：TEAE は治験薬の初回投与以降に発現した有害事象である。同一患者に特定の PT に分類される TEAE が複数回発現した場合は、当該 PT について 1 例として集計した。発現率は、各投与群又は全体の安全性解析対象集団の合計例数を母数として算出した。
略語：TEAE = 治験薬投与中に発現した有害事象、PT = 基本語
出典：Study ECU-MG-301 Table 36 (Table 14.3.1.2.8.3.1)

SOC 及び PT 別の TEAE（安全性解析対象集団）を、投与群並びに治験薬初回投与時の年齢、性別、人種及び地域ごとに、それぞれ Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.1.2.9.3、Table 14.3.1.2.10.3、Table 14.3.1.2.11.3 及び Table 14.3.1.2.12.3 に示す。また、SOC 及び PT 別の非重篤有害事象（安全性解析対象集団）を、投与群別に Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.2.1.1.2.3 に示す。PT 及び投与群別の TEAE（安全性解析対象集団）を Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.1.2.8.3.1 に、患者ごとの一覧を Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.7.1.3 に示す。

2.7.6.2.4.2.2.2 日本人患者と非日本人患者の比較

日本人患者、非日本人患者及び全体の SOC 及び PT 別の TEAE を、投与群別に Table 14.3.1.2.8.3.1 に示す。試験期間中に発現した TEAE の種類及び頻度に日本人患者と非日本人患者で大きな差異は認められなかった。全体集団と同様に、日本人患者で最も多く報告された TEAE は、SOC「感染症および寄生虫症」であった。

患者ごとの有害事象を Listing 16.2.7.1.3.1 に示す。

2.7.6.2.4.2.3 有害事象の分析

2.7.6.2.4.2.3.1 因果関係評価別の有害事象

2.7.6.2.4.2.3.1.1 全体集団

SOC 及び PT 別の TEAE を、因果関係の有無別（「関連あり」又は「関連なし」）に、投与群別に表 2.7.6.2.4.2.3.1-1 に示す。安全性解析対象集団 125 例中 74 例（59.2%）に治験薬と関連がある TEAE が認められた［プラセボ群：33 例（52.4%）、エクリズマブ群：41 例（66.1%）］。全体では、SOC「感染症および寄生虫症」を除く治験薬と関連がある有害事象の発現率に、投与群間で大きな差異は認められなかった。SOC「感染症および寄生虫症」全体の発現例数及び割合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%）］、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%）］で低かった。SOC「感染症および寄生虫症」の治験薬と関連がある有害事象の大半は非重篤であり、治験薬投与の中断を必要としなかった。

表 2.7.6.2.4.2.3.1-1　因果関係の有無別の TEAE－安全性解析対象集団

SOC PT	プラセボ群（N = 63）			エクリズマブ群（N = 62）		
	関連あり n (%)	関連なし n (%)	全体 n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)	全体 n (%)
発現例数	33 (52.4)	48 (76.2)	56 (88.9)	41 (66.1)	45 (72.6)	53 (85.5)
血液およびリンパ系障害	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (4.8)	4 (6.5)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (4.8)
内出血発生の増加傾向	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
心臓障害	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (3.2)
狭心症	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
伝導障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
頻脈	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
陰嚢水瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
耳および迷路障害	0 (0.0)	4 (6.3)	4 (6.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
耳の障害	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳痛	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
聴力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
乗物酔い	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	3 (4.8)	3 (4.8)	3 (4.8)	3 (4.8)	6 (9.7)
眼瞼炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
複視	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
眼瞼嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
眼充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
羞明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
胃腸障害	14 (22.2)	13 (20.6)	22 (34.9)	15 (24.2)	10 (16.1)	22 (35.5)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
腹痛	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)
下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
上腹部痛	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)

表 2.7.6.2.4.2.3.1-1 因果関係の有無別の TEAE－安全性解析対象集団（続き）

SOC PT	プラセボ群（N = 63）			エクリズマブ群（N = 62）		
	関連あり n (%)	関連なし n (%)	全体 n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)	全体 n (%)
便秘	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
クローン病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
下痢	4 (6.3)	4 (6.3)	8 (12.7)	7 (11.3)	2 (3.2)	8 (12.9)
血性下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
憩室	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
嚥下障害	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
放屁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
食中毒	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化器痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
歯肉出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
歯肉増殖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
裂孔ヘルニア	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
腹腔内血腫	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	9 (14.3)	0 (0.0)	9 (14.3)	8 (12.9)	1 (1.6)	8 (12.9)
口腔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
舌潰瘍	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	4 (6.3)	2 (3.2)	5 (7.9)	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (14.3)	10 (15.9)	17 (27.0)	10 (16.1)	8 (12.9)	16 (5.8)
無力症	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
カテーテル留置部位分泌物	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (3.2)
悪寒	3 (4.8)	1 (1.6)	4 (6.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
疲労	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
冷感	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身健康状態低下	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性浮腫	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
注入部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)

表 2.7.6.2.4.2.3.1-1 因果関係の有無別の TEAE－安全性解析対象集団（続き）

SOC PT	プラセボ群（N = 63）			エクリズマブ群（N = 62）		
	関連あり n (%)	関連なし n (%)	全体 n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)	全体 n (%)
注入部位そう痒感	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位紅斑	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
末梢性浮腫	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	2 (3.2)	3 (4.8)	4 (6.5)
疼痛	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
末梢腫脹	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
発熱	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (4.8)	1 (1.6)	4 (6.5)
ワクチン接種部位紅斑	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ワクチン接種部位蕁麻疹	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性胆嚢炎	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	1 (1.6)	3 (4.8)	4 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食物アレルギー	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫抑制	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
季節性アレルギー	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	14 (22.2)	26 (41.3)	35 (55.6)	25 (40.3)	22 (35.5)	41 (66.1)
菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
体部白癬	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (4.8)
カンジダ感染	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
結膜炎	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
憩室炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
耳感染	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
心内膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
大腸菌性尿路感染	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (3.2)
真菌感染	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.4.2.3.1-1 因果関係の有無別の TEAE－安全性解析対象集団（続き）

SOC PT	プラセボ群（N = 63）			エクリズマブ群（N = 62）		
	関連あり n (%)	関連なし n (%)	全体 n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)	全体 n (%)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (3.2)
消化管感染	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰部単純ヘルペス	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	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)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
下気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
細菌性爪床感染	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	3 (4.8)	7 (11.1)	10 (15.9)	3 (4.8)	6 (9.7)	9 (14.5)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.1)	0 (0.0)	5 (8.1)
口腔感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
精巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
外耳炎	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
爪囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)
肺炎	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (3.2)	2 (3.2)	3 (4.8)
前立腺感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
副鼻腔炎	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
扁桃炎	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
歯感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
上気道感染	6 (9.5)	7 (11.1)	12 (19.0)	8 (12.9)	4 (6.5)	10 (16.1)
尿路感染	3 (4.8)	3 (4.8)	5 (7.9)	2 (3.2)	2 (3.2)	4 (6.5)
細菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水痘	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	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)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
傷害、中毒および処置合併症	6 (9.5)	8 (12.7)	13 (20.6)	5 (8.1)	11 (17.7)	15 (24.2)
動物による引っかき傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)

表 2.7.6.2.4.2.3.1-1 因果関係の有無別の TEAE－安全性解析対象集団（続き）

SOC PT	プラセボ群（N = 63）			エクリズマブ群（N = 62）		
	関連あり n (%)	関連なし n (%)	全体 n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)	全体 n (%)
挫傷	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (4.8)	2 (3.2)	5 (8.1)
投薬欠落	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
転倒	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)
注入に伴う反応	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
企図的過量投与	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂傷	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
靱帯捻挫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
投薬過誤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
膝蓋骨骨折	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後瘻孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
処置によるめまい	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による頭痛	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (3.2)
瘢痕	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
引っかき傷	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
外傷性潰瘍	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
誤薬投与	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	6 (9.5)	5 (7.9)	10 (15.9)	3 (4.8)	3 (4.8)	6 (9.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
血中尿素増加	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数増加	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (4.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
好中球数増加	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
体重増加	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)
白血球数増加	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	3 (4.8)	5 (7.9)	6 (9.5)	0 (0.0)	3 (4.8)	3 (4.8)

表 2.7.6.2.4.2.3.1-1　因果関係の有無別の TEAE－安全性解析対象集団（続き）

SOC PT	プラセボ群（N = 63）			エクリズマブ群（N = 62）		
	関連あり n (%)	関連なし n (%)	全体 n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)	全体 n (%)
食欲減退	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高コレステロール血症	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	1 (1.6)	3 (4.8)	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
高トリグリセリド血症	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (3.2)
低マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
食欲亢進	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 型糖尿病	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミン B12 欠乏	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	5 (7.9)	15 (23.8)	19 (30.2)	10 (16.1)	11 (17.7)	18 (29.0)
関節痛	1 (1.6)	3 (4.8)	3 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
背部痛	2 (3.2)	4 (6.3)	6 (9.5)	2 (3.2)	3 (4.8)	5 (8.1)
尾骨痛	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重症疾患ミオパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
外骨腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
椎間板変性症	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板突出	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (4.8)
筋力低下	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (1.6)	2 (3.2)
筋肉痛	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (3.2)	4 (6.5)	1 (1.6)	5 (8.1)
頚部痛	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (3.2)	0 (0.0)	3 (4.8)	3 (4.8)
変形性関節症	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨粗鬆症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
四肢痛	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (4.8)	4 (6.5)
足底筋膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
変形性脊椎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
滑液嚢腫	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)

表 2.7.6.2.4.2.3.1-1　因果関係の有無別の TEAE－安全性解析対象集団（続き）

SOC PT	プラセボ群（N = 63）			エクリズマブ群（N = 62）		
	関連あり n (%)	関連なし n (%)	全体 n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)	全体 n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (4.8)
骨転移	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
前立腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
脂漏性角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
扁平上皮癌	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮平滑筋腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
神経系障害	13 (20.6)	17 (27.0)	26 (41.3)	16 (25.8)	16 (25.8)	28 (45.2)
味覚消失	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無嗅覚	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
平衡障害	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
灼熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
手根管症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
コリン作動性症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
重症疾患多発ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
浮動性めまい	3 (4.8)	2 (3.2)	5 (7.9)	4 (6.5)	1 (1.6)	5 (8.1)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (3.2)
頭痛	7 (11.1)	6 (9.5)	12 (19.0)	5 (8.1)	5 (8.1)	10 (16.1)
感覚鈍麻	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
意識消失	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
片頭痛	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
重症筋無力症	3 (4.8)	8 (12.7)	11 (17.5)	1 (1.6)	5 (8.1)	6 (9.7)
重症筋無力症クリーゼ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
ミオクローヌス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	2 (3.2)	2 (3.2)	4 (6.3)	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (4.8)
ヘルペス後神経痛	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経根障害	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
坐骨神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (3.2)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
緊張性頭痛	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)

表 2.7.6.2.4.2.3.1-1 因果関係の有無別の TEAE－安全性解析対象集団（続き）

SOC PT	プラセボ群（N = 63）			エクリズマブ群（N = 62）		
	関連あり n (%)	関連なし n (%)	全体 n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)	全体 n (%)
振戦	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	3 (4.8)	4 (6.3)	7 (11.1)	0 (0.0)	5 (8.1)	5 (8.1)
アルコール乱用	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (3.2)
錯乱状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
うつ病	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (3.2)
不眠症	3 (4.8)	2 (3.2)	5 (7.9)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (3.2)
パニック発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
腎および尿路障害	2 (3.2)	3 (4.8)	5 (7.9)	1 (1.6)	3 (4.8)	4 (6.5)
急性腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
膀胱痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
排尿困難	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎結石症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
夜間頻尿	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹圧性尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
尿道出血	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
切迫性尿失禁	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
尿路痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
尿臭異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
生殖系および乳房障害	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (4.8)	3 (4.8)	4 (6.5)	7 (11.3)
子宮付属器捻転	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
乳房嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
乳房炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
不規則月経	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
希発月経	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
卵巣嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
月経前症候群	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腟出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (9.5)	7 (11.1)	13 (20.6)	4 (6.5)	4 (6.5)	8 (12.9)
無呼吸	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
無気肺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)

表 2.7.6.2.4.2.3.1-1 因果関係の有無別の TEAE－安全性解析対象集団（続き）

SOC PT	プラセボ群（N = 63）			エクリズマブ群（N = 62）		
	関連あり n (%)	関連なし n (%)	全体 n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)	全体 n (%)
咳嗽	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (4.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
鼻出血	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (4.8)
胸水症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
気管支分泌増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
鼻閉	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (4.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
肺塞栓症	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸障害	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道うっ血	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	11 (17.5)	6 (9.5)	15 (23.8)	6 (9.7)	4 (6.5)	9 (14.5)
ざ瘡	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
脱毛症	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冷汗	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
褥瘡性潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬疹	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (3.2)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (3.2)
爪破損	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (1.6)	4 (6.3)	4 (6.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
全身性そう痒症	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
全身性皮疹	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚変色	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚亀裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
皮膚出血	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚病変	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
皮膚潰瘍	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.4.2.3.1-1　因果関係の有無別の TEAE－安全性解析対象集団（続き）

SOC PT	プラセボ群（N = 63）			エクリズマブ群（N = 62）		
	関連あり n (%)	関連なし n (%)	全体 n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)	全体 n (%)
蕁麻疹	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
血管障害	1 (1.6)	3 (4.8)	4 (6.3)	5 (8.1)	2 (3.2)	7 (11.3)
血圧変動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血腫	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (4.8)
末梢冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
表在性血栓性静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)

注：TEAE は治験薬の初回投与以降に発現した有害事象である。「関連あり」の有害事象は、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）」と判定された有害事象と定義した。「関連なし」の有害事象は、治験薬との因果関係を「関連なし（not related）」と判定された有害事象と定義した。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、各投与群又は全体の安全性解析対象集団の合計例数を母数として算出した。
略語：SOC = 器官別大分類、PT = 基本語、TEAE = 治験薬投与中に発現した有害事象
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.1.4.1.3.2 及び Table 14.3.1.2.8.3

SOC 及び PT 別の TEAE（安全性解析対象集団）を、因果関係評価別（関連あり、おそらく関連あり、関連があるかもしれない、おそらく関連なし、関連なし）ごとに Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.1.4.7.3 に、投与群及び性別ごとに Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.1.4.3.3.1 に、人種ごとに Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.1.4.4.3.1 に、地域ごとに Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.1.4.5.3.1 に示す。

2.7.6.2.4.2.3.1.2　日本人患者と非日本人患者の比較

全体で 2 例以上及び日本人患者の 1 例以上に発現した、治験薬と関連がある TEAE を Table 14.3.1.4.12.3 に示す。日本人患者では、治験責任医師が治験薬と関連があると判定した TEAE が 3 例に 7 件報告された。このうち 2 例がプラセボ群、1 例がエクリズマブ群であった。

2.7.6.2.4.2.3.2　重症度別の有害事象

2.7.6.2.4.2.3.2.1　全体集団

SOC 及び PT 別の TEAE を、重症度及び投与群別に Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.1.3.2.3 に示す。いずれの投与群でも、報告された事象の大半は重症度が軽度又は中等度であった。安全性解析対象集団 125 例のうち、プラセボ群の 16 例（25.4%）及びエクリズマブ群の 8 例（12.9%）に重度の TEAE が認められた。いずれの投与群でも、重度の TEAE は、SOC「神経系障害」［全体で 10 例（8.0%）］及び SOC「感染症および寄生虫症」［全体で 6 例（4.8%）］でその他の SOC より多く報告された。MG に関連する有害事象を除くと、全体として SOC「感染症および寄生虫

症」で最も多くの重度の TEAE が報告された［エクリズマブ群：2 例（3.2%）、プラセボ群：4 例（6.3%）］。プラセボ群では、SOC「感染症および寄生虫症」の重度の TEAE は、結膜炎、胃腸炎、上気道感染及び水痘であった［各 1 例（1.6%）］。エクリズマブ群では、SOC「感染症および寄生虫症」の重度の TEAE は、菌血症、憩室炎及び心内膜炎［各 1 例（1.6%）］であり、これらは全て SAE として報告された。

SOC 及び PT 別の TEAE（安全性解析対象集団）を、重症度、投与群並びに治験薬初回投与時の年齢、性別、人種及び地域ごとに、それぞれ Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.1.3.3.3、Table 14.3.1.3.4.3、Table 14.3.1.3.5.3 及び Table 14.3.1.3.6.3 に示す。

2.7.6.2.4.2.3.2.2 日本人患者と非日本人患者の比較

日本人患者及び非日本人患者でも、いずれの投与群でも、大半の TEAE は重症度が軽度又は中等度であった（Table 14.3.1.2.2.3.3）。重度の TEAE の発現率は、プラセボ群では、日本人患者（25.0%）と非日本人患者（25.5%）で同程度であった。エクリズマブ群では、非日本人患者の 7 例（11.9%）に 22 件、日本人患者の 1 例（33.3%）に 1 件の重度の TEAE が報告された。

2.7.6.2.4.3 死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.7.6.2.4.3.1 全体集団

死亡及び TESAE を発現した患者の叙述を Study ECU-MG-301 CSR Section 14.3.3 に示す。

2.7.6.2.4.3.1.1 死亡

いずれの投与群でも、本試験の導入期又は維持期に死亡した患者はいなかった（Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.7.4.3）。

エクリズマブ群の 1 例（患者番号 [redacted]-002[redacted]、7[redacted]歳白人女性）は Day 128 に MG クリーゼ（治験責任医師が治験薬との因果関係を「関連があるかもしれない」と判定）のために試験中止となった。Day 112（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に、患者は肺炎により入院した。Day 127([redacted]年[redacted]月[redacted]日)に MG クリーゼ発現のために ICU に移され、治験薬最終投与の 89 日後（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に死亡するまで ICU で入院を継続した。本患者の叙述を Study ECU-MG-301 CSR Section 14.3.3 に示す。

2.7.6.2.4.3.1.2 投与中止

試験期間中にエクリズマブ又はプラセボを投与された 125 例のうち、7 例（エクリズマブ群：5 例、プラセボ群：2 例）が試験を中止した。

プラセボ群の 2 例及びエクリズマブ群の 1 例が同意を撤回し（2.7.6.2.2.1 項）、プラセボ群の 2 例は、同意撤回の時点で有害事象の発現が認められた。この 2 例の要約を以下に簡潔に示す。

患者番号 [redacted]-002[redacted]: 本患者は黒人又はアフリカ系アメリカ人の 2[redacted]歳男性であり、プラセボ群に割り付けられた。Day 22 に TESAE である重症筋無力症を発現し、血漿交換療法により回復した。Day 28 の退院時に、本患者は同意を撤回した。

患者番号 [redacted]-002[redacted]: 本患者は 6[redacted] 歳白人男性であり、プラセボ群に割り付けられた。Day 47 に肺炎及び TESAE である重症筋無力症を発現し、薬物療法及び非薬物療法により回復した。Day 77 にアセトアミノフェン及びピリドスチグミンを企図的過量投与し、入院して静脈内輸液による治療を受けた。本患者は、Day 71 に同意を撤回した。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、エクリズマブ群の 4 例に報告された。投与中止に至った TEAE 及び TESAE について以下に簡潔に示す。

患者番号 [redacted]-004[redacted]: 本患者は 4[redacted]歳白人女性であり、エクリズマブ群に割り付けられた。本患者は、TESAE である菌血症及び心内膜炎（医師記載用語：Moraxella 属による菌血症及び心内膜炎の疑い）のために試験を中止した。本患者は、Week 4（Day 32）に治験薬の最終投与を受けた。Day 41 に菌血症と診断され、治験責任医師により治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。ペニシリン系抗生物質、β ラクタマーゼ阻害剤（2 g を 1 日 3 回 3 日間 IV 投与、Day 41* ～ Day 43* ）及び第三世代セファロスポリン（セフトリアキソン、2 g を 1 日 1 回 28 日間 IV 投与、 Day 43* ～ Day 70* ）を併用投与され、回復した。

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 COPD 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。

患者番号 [redacted]-001[redacted]: 本患者は 5[redacted]歳白人男性であり、エクリズマブ群に割り付けられた。本患者は、TESAE である憩室炎及び腸管穿孔（医師記載用語：腸穿孔）のために試験を中止した。いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は「関連があるかもしれない」と判定された。試験登録前の既往歴には憩室炎があり、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 56）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 69）にかけて憩室炎の増悪及び腸管穿孔が認められた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 107）、憩室炎及び腸管穿孔が再度発現した。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を含む抗生物質による保存的治療を受けた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 112）、本患者は退院し、本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。試験登録時の併用薬には、アスピリン、prednisone 及びミコフェノール酸モフェチルがあったが、これらは全て消化管の合併症に関連しており、ミコフェノール酸モフェチルは初回の事象発現後に中止された。

ステロイド療法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。また、ミコフェノール酸に関しては、その使用による慢性下痢、消化管感染（サイトメガロウイルス性大腸炎を含む）、結腸潰瘍及び穿孔が報告されている。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

患者番号[redacted]-002[redacted]：本患者は7[redacted]歳白人女性であり、エクリズマブ群に割り付けられた。Day 126（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に治験薬の最終投与を受け、同日にTESAEである重症筋無力症クリーゼ（医師記載用語：筋無力症クリーゼ）発現のため、Day128に試験を中止した。本患者は、試験中止の87日後、またエクリズマブ最終投与の89日後に死亡した。

患者番号[redacted]-003[redacted]：本患者は5[redacted]歳白人男性であり、エクリズマブ群に割り付けられた。Day 84に前立腺癌（医師記載用語：前立腺癌、T4NM1b）と診断され、同日に試験を中止した。本患者は、良性前立腺肥大症の既往歴があり、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 40）に膀胱排尿障害による膀胱炎を伴う急性腎機能不全を発現した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 84）、急性腎機能不全の精密検査の一環として、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、並びに後腹膜、骨盤下部及び鼠径部のリンパ節腫脹。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 85）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、前立腺癌のために投与中止となった。データベース固定時点で、前立腺癌及び骨転移の転帰はいずれも未回復であった。

患者ごとの試験中止理由を Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.1.1.5 に示す。また、投与中止に至った有害事象を患者ごとに Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.7.5.3 に示す。

2.7.6.2.4.3.1.3 重篤な有害事象

安全性解析対象集団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。SAEの発現例数（割合）は、プラセボ群で18例（28.6%）、エクリズマブ群で9例（14.5%）であった（表 2.7.6.2.4.3.1.3-1）。

SAEはSOC「感染症および寄生虫症」で最も多く報告された［合計8例（6.4%）11件、プラセボ群：6例（9.5%）7件、エクリズマブ群：2例（3.2%）4件］。試験期間中に髄膜炎菌感染は報告されなかった。SOC及びPT別のSAE（安全性解析対象集団）を Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.2.1.1.1.3 に示す。また、SAEを発現した患者の叙述を Study ECU-MG-301 CSR Section 14.3.3 に示す。

表 2.7.6.2.4.3.1.3-1　TESAE－安全性解析対象集団

PT	プラセボ群 （N = 63） n (%)	エクリズマブ群 （N = 62） n (%)	全体 （N = 125） n (%)
TESAE	18 (28.6)	9 (14.5)	27 (21.6)
重症筋無力症	8 (12.7)	5 (8.1)	13 (10.4)
発熱	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (1.6)
上気道感染	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (1.6)
無呼吸	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
菌血症	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
急性胆嚢炎	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
深部静脈血栓症	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
憩室炎	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
心内膜炎	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
胃炎	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
胃腸炎	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
全身健康状態低下	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
高血糖	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
企図的過量投与	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
腸管穿孔	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
リンパ球数減少	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
リンパ球減少症	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
骨転移	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
重症筋無力症クリーゼ	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
前立腺癌	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
肺塞栓症	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
扁桃炎	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
細菌性尿路感染	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
水痘	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)

注：TESAE は治験薬の初回投与以降に発現した SAE である。同一患者に特定の PT に分類される TESAE が複数回発現した場合は、当該 PT について 1 例として集計した。発現率は、各投与群又は全体の安全性解析対象集団の合計例数を母数として算出した。
略語：SAE = 重篤な有害事象、PT = 基本語、TESAE = 治験薬投与中に発現した重篤な有害事象
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 38 (Table 14.3.2.1.1.1.3)

SOC 及び PT 別の TESAE を、投与群並びに治験薬初回投与時の年齢、性別、人種及び地域ごとに、それぞれ Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.2.1.1.3.3、Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.2.1.1.4.3、Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.2.1.1.5.3 及び Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.2.1.1.6.3 に示す。

同意取得から治験薬投与開始まで（治験薬投与前）に発現した全 SAE の概要（安全性解析対象集団）を、投与群別に Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.1.2.1.3 に示す。また、SOC 及び PT 別の治験薬投与前の SAE を、投与群別、投与群及び重症度別に、それぞれ Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.1.2.7.3 及び Table 14.3.1.3.1.3 に示す。SAE を発現した全患者一覧を Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.7.2.3 に示す。

2.7.6.2.4.3.1.4 重篤な有害事象の叙述

Appendix に示す。

2.7.6.2.4.3.1.5 入院

試験期間中に、27 例に合計 47 件の入院が報告された。入院した 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（Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.5.5.3.3）。入院した患者の一覧を Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.15.1.3 に示す。

2.7.6.2.4.3.1.6 注目すべき有害事象

SOC 及び PT 別の AESI を、投与群別に表 2.7.6.2.4.3.1.6-1 に示す。プラセボ群で 11 例（17.5%）19 件、エクリズマブ群で 4 例（6.5%）6 件の AESI が報告された。

SOC 別では、「感染症および寄生虫症」で AESI の報告が最も多く、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」で多かった。SOC「感染症および寄生虫症」の AESI は、プラセボ群で 6/63 例（9.5%）に 7 件、エクリズマブ群で 3/62 例（4.8%）に 5 件が報告された。

表 2.7.6.2.4.3.1.6-1　注目すべき TEAE－安全性解析対象集団

SOC PT	プラセボ群（N = 63）		エクリズマブ群（N = 62）		全体（N = 125）	
	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)
発現件数及び発現例数	19	11 (17.5)	6	4 (6.5)	25	15 (12.0)
心臓障害	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.8)
狭心症	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	5	2 (3.2)	1	1 (1.6)	6	3 (2.4)
注入部位疼痛	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)	1	1 (0.8)
注入部位そう痒感	2	1 (1.6)	0	0 (0.0)	2	1 (0.8)
注射部位紅斑	3	1 (1.6)	0	0 (0.0)	3	1 (0.8)
免疫系障害	3	1 (1.6)	0	0 (0.0)	3	1 (0.8)
過敏症	3	1 (1.6)	0	0 (0.0)	3	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	7	6 (9.5)	5	3 (4.8)	12	9 (7.2)
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)
敗血症	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)	1	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)

表 2.7.6.2.4.3.1.6-1　注目すべき TEAE－安全性解析対象集団（続き）

SOC PT	プラセボ群（N = 63）		エクリズマブ群（N = 62）		全体（N = 125）	
	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)
傷害、中毒および処置合併症	3	2 (3.2)	0	0 (0.0)	3	2 (1.6)
注入に伴う反応	3	2 (3.2)	0	0 (0.0)	3	2 (1.6)

注：TEAE は治験薬の初回投与以降に発現した有害事象である。同一患者に特定の SOC に分類される AESI 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、各投与群又は全体の安全性解析対象集団の合計例数を母数として算出した。
略語：SOC = 器官別大分類、PT = 基本語、TEAE = 治験薬投与中に発現した有害事象、AESI = 注目すべき有害事象
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 39 (Table 14.3.1.2.13.3)

PT 別の重篤な AESI（安全性解析対象集団）を、投与群別に表 2.7.6.2.4.3.1.6-2 に示す。

表 2.7.6.2.4.3.1.6-2　重篤な注目すべき TEAE－安全性解析対象集団

SOC PT	プラセボ群 （N = 63）		エクリズマブ群 （N = 62）		全体 （N = 125）	
	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)
発現件数及び発現例数	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)

注：TESAE は治験薬の初回投与以降に発現した SAE である。同一患者に特定の SOC に分類される注目すべき TESAE 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、各投与群又は全体の安全性解析対象集団の合計例数を母数として算出した。
略語：SAE = 重篤な有害事象、SOC = 器官別大分類、PT = 基本語、TESAE = 治験薬投与中に発現した重篤な有害事象
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 40 (Table 14.3.2.1.1.7.3)

AESI を発現した患者の一覧を Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.7.3.3 に示す。

2.7.6.2.4.3.2　日本人患者と非日本人患者の比較

2.7.6.2.4.3.2.1　死亡

試験期間中に死亡した日本人患者はいなかった。

2.7.6.2.4.3.2.2　投与中止

試験を中止した日本人患者はいなかった。日本人患者 11 例全例が ECU-MG-301 試験を完了し、継続試験（ECU-MG-302 試験）に組み入れられた。

2.7.6.2.4.3.2.3　重篤な有害事象

試験期間中に発現した全 TESAE 一覧を表 2.7.6.2.4.3.2.3-1 に示す。TESAE を発現した 27 例のうち、大半が非日本人患者であった［24 例（88.9%）］。プラセボ群では、TESAE を発現した 18 例のうち 2 例が日本人患者であった。エクリズマブ群では、TESAE を発現した 9 例のうち 1 例が日本人患者であった。日本人患者で報告された 7 件の TESAE は全て、重症筋無力症であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

表 2.7.6.2.4.3.2.3-1　TESAE 一覧－安全性解析対象集団

患者番号（日本人患者／非日本人患者）	PT	TESAE 発現日／期間	重症度／因果関係	TESAE 基準	治験薬への処置
プラセボ群					
[redacted]-001[redacted]（日本人患者）	重症筋無力症	31/6	重度／関連なし	入院	変更なし
	重症筋無力症	44/23	重度／関連なし	入院	変更なし
	重症筋無力症	144/2	重度／関連なし	入院	変更なし
	重症筋無力症	185/不明	重度／関連なし	入院	変更なし
[redacted]-001[redacted]（日本人患者）	重症筋無力症	23/10	重度／関連なし	入院	変更なし
	重症筋無力症	61/26	重度／関連なし	入院	変更なし
[redacted]-002[redacted]（非日本人患者）	肺塞栓症	187/14	重度／おそらく関連なし	入院、生命を脅かす事象	変更なし
[redacted]-002[redacted]（非日本人患者）	深部静脈血栓症	76/4	重度／関連なし	入院	変更なし
[redacted]-001[redacted]（非日本人患者）	扁桃炎	109/19	中等度／関連があるかもしれない	入院	変更なし
[redacted]-001[redacted]（非日本人患者）	高血糖	182/6	中等度／関連なし	入院	変更なし
[redacted]-005[redacted]（非日本人患者）	重症筋無力症	21/3	中等度／関連なし	入院	変更なし
	重症筋無力症	62/4	中等度／関連なし	入院	変更なし
	上気道感染	82/2	中等度／おそらく関連なし	入院	変更なし
	重症筋無力症	130/2	中等度／関連なし	入院	変更なし
	重症筋無力症	191/3	中等度／関連なし	入院	該当なし
[redacted]-003[redacted]（非日本人患者）	重症筋無力症	178/2	中等度／関連なし	入院	変更なし
[redacted]-001[redacted]（非日本人患者）	重症筋無力症	58/3	重度／関連なし	入院	変更なし

表 2.7.6.2.4.3.2.3-1　TESAE 一覧－安全性解析対象集団（続き）

患者番号（日本人患者／非日本人患者）	PT	TESAE 発現日／期間	重症度／因果関係	TESAE 基準	治験薬への処置
[redacted]-001[redacted]（非日本人患者）	胃腸炎	74/6	重度／関連なし	入院	変更なし
	胃腸炎	191/不明	重度／関連なし	入院	中断
	リンパ球数減少	191/16	中等度／関連なし	入院	中断
	細菌性尿路感染	104/16	中等度／関連なし	入院	中断
[redacted]-001[redacted]（非日本人患者）	胃炎	169/8	中等度／関連があるかもしれない	入院	変更なし
[redacted]-001[redacted]（非日本人患者）	水痘	3/9	重度／おそらく関連なし	その他の医学的に重要な重篤な事象	変更なし
[redacted]-002[redacted]（非日本人患者）	重症筋無力症	22/7	重度／おそらく関連なし	入院	変更なし
[redacted]-002[redacted]（非日本人患者）	急性胆嚢炎	197/15	重度／関連なし	入院	変更なし
[redacted]-001[redacted]（非日本人患者）	重症筋無力症	3/20	中等度／関連なし	入院	変更なし
	全身健康状態低下	69/32	中等度／おそらく関連なし	入院	変更なし
	無呼吸	83/1	重度／関連なし	その他の医学的に重要な重篤な事象	変更なし
	重症筋無力症	159/12	中等度／関連なし	入院	変更なし
[redacted]-002[redacted]（非日本人患者）	重症筋無力症	47/7	重度／おそらく関連なし	入院	変更なし
	重症筋無力症	62/3	重度／おそらく関連なし	入院	変更なし
	企図的過量投与	77/2	中等度／おそらく関連なし	入院	該当なし
[redacted]-001[redacted]（非日本人患者）	上気道感染	170/4	重度／関連なし	入院	変更なし
エクリズマブ群					
[redacted]-001[redacted]（日本人患者）	重症筋無力症	171/19	重度／関連なし	入院	変更なし
[redacted]-004[redacted]（非日本人患者）	菌血症	41/30	重度／おそらく関連あり	入院	中止

表 2.7.6.2.4.3.2.3-1　TESAE 一覧－安全性解析対象集団（続き）

患者番号（日本人患者／非日本人患者）	PT	TESAE 発現日／期間	重症度／因果関係	TESAE 基準	治験薬への処置
	心内膜炎	41/30	重度／おそらく関連あり	入院	該当なし
[redacted]-001[redacted]（非日本人患者）	発熱	99/15	中等度／関連があるかもしれない	入院	該当なし
[redacted]-001[redacted]（非日本人患者）	重症筋無力症	198/10	重度／関連なし	入院	該当なし
[redacted]-002[redacted]（非日本人患者）	発熱	85/15	重度／関連があるかもしれない	入院	変更なし
	重症筋無力症	85/8	重度／関連なし	入院	変更なし
	リンパ球減少症	86/2	重度／関連なし	その他の医学的に重要な重篤な事象	変更なし
[redacted]-001[redacted]（非日本人患者）	腸管穿孔	56/14	重度／関連があるかもしれない	入院	中断
	憩室炎	56/14	重度／関連があるかもしれない	入院	中断
	腸管穿孔	107/6	重度／関連があるかもしれない	入院	中止
	憩室炎	107/6	重度／関連があるかもしれない	入院	該当なし
[redacted]-002[redacted]（非日本人患者）	重症筋無力症	111/不明	重度／関連があるかもしれない	入院	変更なし
	重症筋無力症	127/不明	重度／関連があるかもしれない	生命を脅かす事象	中止
[redacted]-001[redacted]（非日本人患者）	重症筋無力症	29/3	軽度／関連なし	入院	中断
[redacted]-003[redacted]（非日本人患者）	骨転移	84/不明	重度／関連なし	その他の医学的に重要な重篤な事象	変更なし
	前立腺癌	84/不明	重度／関連なし	その他の医学的に重要な重篤な事象	中止

注：発現日は初回投与日（Day 1）を起算日として算出した。マイナスの値は、投与前の有害事象を示す。日付が欠測の場合は、「1」とした。
略語：TESAE = 治験薬投与中に発現した重篤な有害事象
出典：Listing 16.2.7.2.3.1

2.7.6.2.4.3.2.4 入院

試験期間中に入院した 27 例のうち、3 例（プラセボ群：2 例、エクリズマブ群：1 例）が日本人患者であった。日本人患者 3 例全例が TEAE である MG（MG の増悪）により入院したが、このうち治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

試験期間中の入院した患者の一覧を Listing 16.2.15.1.3.1 に示す。

2.7.6.2.4.3.2.5 注目すべき有害事象

日本人患者 11 例のうち、プラセボ群の 2 例（25.0%）に 4 件の AESI が報告され、エクリズマブ群では AESI の報告はなかった（Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.1.2.13.3 及び Listing 16.2.7.3.3; Table 14.3.1.2.8.3.1）。日本人患者では重篤な AESI は報告されなかった（Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.7.3.3）。

2.7.6.2.4.4 臨床検査

2.7.6.2.4.4.1 全体集団

患者ごとの血液学的検査及び血液生化学検査パラメータを、それぞれ Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.8.1.1.3 及び Listing 16.2.8.1.2.3 に示す。

2.7.6.2.4.4.1.1 血液学的検査

2.7.6.2.4.4.1.1.1 臨床検査値の経時変化

血液学的検査パラメータの測定値及びベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）を、投与群及び来院日ごとに Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.4.2.1.3 及び Study ECU-MG-301 CSR Figure 14.3.4.2.1.3 に示す。

血液学的検査パラメータに関して、投与群間で大きな差異は認められなかった。ベースライン時及び Week 26 までの各来院日において、いずれの投与群でも赤血球分布幅（%）は基準値範囲を上回っていたが、経時的な変化は認められず、投与群間で差異も認められなかった。その他の血液学的検査パラメータの平均値はいずれも基準値範囲内であり、試験期間を通して目立った傾向は認められなかった。

2.7.6.2.4.4.1.1.2 個々の患者の変化

血液学的検査パラメータの投与群及び来院日ごとのシフト表（安全性解析対象集団）を、Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.4.2.2.3 に示す。全体として、Week 4、8、12、16、20、26 の評価結果から、血液学的検査パラメータのベースラインからの変化量（基準値範囲内から低下又は上昇）に関して、プラセボ群とエクリズマブ群の間に臨床的に意味がある差異は認められなかった。

2.7.6.2.4.4.1.1.3 個々の臨床的に重要な異常

プラセボ群の 6 例に合計 10 件（うち 1 件は重篤）の血液学的検査異常に関連する有害事象が認められた。患者番号 [redacted]-001[redacted]（非日本人患者）は、Day 58 に非重篤の白血球数増加を認め、治験薬（プラセボ）との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された。患者番号 [redacted]-001[redacted]（非日本人患者）は、Day 1 に非重篤のリンパ球数減少（関連なし）を、Day 112 に非重篤の好中球数増加（関連あるかもしれない）を認めた。患者番号 [redacted]-001[redacted]（非日本人患者）は、Day 28 及び 85 に非重篤のリンパ球数減少（2 件）をそれぞれ認め、いずれも治験薬（プラセボ）との因

果関係は「おそらく関連なし」と判定された。患者番号 [redacted]-002[redacted]（非日本人患者）は、Day 28 に 3 件の非重篤な有害事象（好中球数増加、好中球百分率増加、白血球数増加）を認め、いずれも治験薬（プラセボ）との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された。患者番号 [redacted]-001[redacted]（日本人患者）は、Day 71 に非重篤の鉄欠乏性貧血を認め、治験薬（プラセボ）との因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。患者番号 [redacted]-001[redacted]（非日本人患者）は、Day 191 に SAE であるリンパ球数減少を認め、治験薬（プラセボ）との因果関係は「関連なし」と判定されたが、投与の中断を要した。本 SAE に関しては、Study ECU-MG-301 CSR Section 14.3.3 に患者の叙述を示した。データベース固定時点で、患者番号 [redacted]-001[redacted]（非日本人患者）、[redacted]-002[redacted]（非日本人患者）、[redacted]-001[redacted]（日本人患者）における血液学的検査異常に関連する有害事象の転帰は未回復であったが、残りの 3 例における転帰は回復又は軽快であった。

エクリズマブ群では、5 例に 6 件（うち 1 件は重篤）の血液学的検査パラメータに関連する有害事象が発現した。患者番号 [redacted]-001[redacted]（非日本人患者）及び [redacted]-002[redacted]（非日本人患者）では、非重篤の貧血が Day 79 及び 130 にそれぞれ認められ、いずれも治験薬（エクリズマブ）との因果関係は「関連なし」と判定された。患者番号 [redacted]-002[redacted]（非日本人患者）は、非重篤の貧血発現前の Day 127 に SAE である MG クリーゼが発現したため、投与を中止していた。患者番号 [redacted]-001[redacted]（非日本人患者）は、Day 1 に非重篤の血小板数減少（関連なし）を、Day 141 に非重篤の貧血（関連あるかもしれない）を認めた。患者番号 [redacted]-006[redacted]（非日本人患者）は、Day 113 に非重篤のリンパ球数減少を認め、治験薬（エクリズマブ）との因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。患者番号 [redacted]-002[redacted]（非日本人患者）は、Day 86 に SAE であるリンパ球減少症を認め、治験薬（エクリズマブ）との因果関係は「関連なし」と判定された。本 SAE に関しては、Study ECU-MG-301 CSR Section 14.3.3 に患者の叙述を示した。データベース固定時点で、患者番号 [redacted]-001[redacted]（非日本人患者）における有害事象の転帰は未回復であった。患者番号 [redacted]-002[redacted]（非日本人患者）は、貧血が未回復のうちに、MG クリーゼのために死亡した。その他の血液学的検査異常に関連する有害事象におけるデータベース固定時点の転帰は全て、回復又は軽快であった。

2.7.6.2.4.4.1.2 血液生化学検査

2.7.6.2.4.4.1.2.1 臨床検査値の経時変化

血液生化学検査パラメータの測定値及びベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）を、投与群及び来院日ごとに Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.4.1.1.3 及び Study ECU-MG-301 CSR Figure 14.3.4.1.1.3 に示す。

血液生化学検査パラメータの平均値はいずれも基準値範囲内であり、いずれの投与群でも試験期間を通して目立った傾向は認められなかった。

2.7.6.2.4.4.1.2.2 個々の患者の変化

全体として、Week 4、8、12、16、20、26 の評価結果から、血液生化学検査パラメータのベースラインからの変化量（基準値範囲内から低下又は上昇）に関して、プラセボ群とエクリズマブ群の間に臨床的に意味がある差異は認められなかった。血液生化学検査パラメータの投与群及び来院日ごとのシフト表（安全性解析対象集団）を、Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.4.1.2.3 に示す。

2.7.6.2.4.4.1.2.3 個々の臨床的に重要な異常

プラセボ群の 3 例に、合計 5 件の血液生化学検査異常に関連する有害事象が発現した。患者番号 [redacted]-002[redacted]（非日本人患者）は、Day 183 に非重篤の血中クレアチニン増加及び血中尿素増加を認め、いずれも治験薬（プラセボ）との因果関係は「関連なし」と判定された。データベース固定時点で、両有害事象の転帰はいずれも未回復であった。患者番号 [redacted]-001[redacted]（非日本人患者）は、Day 171 に非重篤のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を認めた。本事象は、治験薬（プラセボ）との因果関係を「関連なし」と判定され、自然に回復した。患者番号 [redacted]-001[redacted]（非日本人患者）は、Day 28 及び 87 に非重篤の血中クレアチニン増加（合計 2 件）をそれぞれ認め、治験薬（プラセボ）との因果関係はいずれも「おそらく関連なし」と判定された。データベース固定時点で、Day 87 に発現した血中クレアチニン増加の転帰は未回復であった。

エクリズマブ群では、1 例（患者番号 [redacted]-002[redacted]、非日本人患者）に血液生化学検査異常に関連する有害事象が 1 件発現した。本患者では、Day 29 に非重篤の血中クレアチニン増加を認め、治験薬（エクリズマブ）との因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。本事象に対して、シクロスポリンの用量が減量され、回復した。

血液生化学検査に関連する TESAE は、いずれの投与群でも報告されなかった。

2.7.6.2.4.4.2 日本人患者と非日本人患者の比較

血液学的検査及び血液生化学検査パラメータについて、日本人患者と非日本人患者を比較するための記述統計量は算出しておらず、表も作成していない。全体として、血液学的検査及び血液生化学検査パラメータのベースラインからの変化量に、プラセボ群とエクリズマブ群で臨床的に意味がある差異は認められなかった。

2.7.6.2.4.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.6.2.4.5.1 全体集団

2.7.6.2.4.5.1.1 バイタルサイン及びその他の身体的所見

バイタルサインの測定値及びベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）を、投与群及び来院日ごとに Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.5.1.1.3 に示す。また、患者ごとのバイタルサインを Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.8.2.1.3 に示す。体重の測定値及びベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）を、投与群及び来院日ごとに Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.5.1.2.3 に示す。患者ごとの身長及び体重を Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.8.3.1.3 に示す。

患者ごとの妊娠検査結果を Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.8.1.3.3 に示す。

いずれの投与群でも、バイタルサイン及び体重のベースラインからの変化量に、臨床上の問題は認められなかった。

2.7.6.2.4.5.1.2 心電図

両投与群の大半の患者は、ベースライン時及び Week 26 における定性的な心電図（ECG）所見は、正常又は異常のどちらであっても、臨床上の問題は認められなかった（Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.5.3.1.3）。エクリズマブ群の 1 例（患者番号 [redacted]-004[redacted]、5[redacted] 歳白人男性）において、Week 26（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に臨床的に重要な ECG 異常所見（左脚前肢ブロックの診断に一致する著明な左軸偏位）が認められた。本患者は、高血圧（13年前* 年 12 月 15 日発症）を有しており、試験期間を通して持続していた。また、13年前*年 12 月 15 日に心筋梗塞を発症したが、同日に回復した（Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.4.4.1.3）。

ECG パラメータ及び ECG QTc カテゴリー（安全性解析対象集団）を、投与群及び来院日ごとに、それぞれ Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.5.3.2.3 及び Table 14.3.5.3.3.3 に示す。また、患者ごとの ECG 所見を Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.8.4.1.3 に示す。患者ごとの ECG QT、QTcB 及び QTcF の測定値及びベースラインからの変化量を、ECG カテゴリー及び外れ値も含めて Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.8.4.2.3 に示す。

ECG パラメータに投与群間で差異は認められなかった。同様に、ECG QTc カテゴリーにも投与群間で大きな差異は認められなかった。

2.7.6.2.4.5.1.3 コロンビア自殺重症度尺度

自殺念慮、自殺行為及び自殺意志のない自傷行動（安全性解析対象集団）を、投与群別に表 2.7.6.2.4.5.1.3-1 に示す。また、C-SSRS に基づく自殺念慮、自殺行為又は自殺意志のない自傷行動を示した患者の詳細を、患者ごとに Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.14.1.3 に示す。C-SSRS の質問 1、2、6、7、8、9 又は 10 に「はい」と回答した患者の詳細を Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.14.2.3 に示す。

ベースライン時及び治験薬投与中の自殺念慮の発現例数（割合）は、エクリズマブ群と比較して、プラセボ群で多かった（表 2.7.6.2.4.5.1.3-1）。プラセボ群の 1 例（患者番号 [redacted]-002[redacted]、非日本人患者）は、故意の過量投与により試験期間中に入院した（Study ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.15.1.3）。本患者の叙述を Study ECU-MG-301 CSR Section 14.3.3 に示す。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6.2.4.5.1.3-1　自殺念慮、自殺行為及び自殺意志のない自傷行動－安全性解析対象集団

	プラセボ群 （N = 63） n (%)			エクリズマブ群 （N = 62） n (%)		
事象	ベースライン： これまで 生きてきた中で	ベースライン： 過去 1ヵ月／1年	治験薬投与中	ベースライン： これまで 生きてきた中で	ベースライン： 過去 1ヵ月／1年	治験薬投与中
自殺念慮（1～5）	18 (28.6)	4 (6.3)	5 (7.9)	14 (22.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
1) 死の願望	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
2) 具体的ではない積極的な自殺念慮	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3) 行動に移す意図のない、何らかの方法を伴う積極的な自殺念慮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
4) ある程度実行に移す意図はあるが、具体的な計画はない積極的な自殺念慮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
5) 具体的な計画と意図がある積極的な自殺念慮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺行動（6～10）	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (9.7)	1 (1.6)	0 (0.0)
6) 準備行為又は行動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
7) 妨げられた自殺企図	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
8) 中止した自殺企図	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
9) 致死性のない自殺企図	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
10) 自殺既遂			0 (0.0)			0 (0.0)

表 2.7.6.2.4.5.1.3-1　自殺念慮、自殺行為及び自殺意志のない自傷行動－安全性解析対象集団（続き）

	プラセボ群 （N = 63） n (%)			エクリズマブ群 （N = 62） n (%)		
事象	ベースライン： これまで 生きてきた中で	ベースライン： 過去 1 ヵ月／1 年	治験薬投与中	ベースライン： これまで 生きてきた中で	ベースライン： 過去 1 ヵ月／1 年	治験薬投与中
自殺念慮又は自殺行動（1～10）	18 (28.6)	4 (6.3)	5 (7.9)	15 (24.2)	1 (1.6)	1 (1.6)
自殺意志のない自傷行動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

注：N は、ベースライン後に C-SSRS 評価を 1 回以上受けた患者数を示す。本表では、n 及び%は、投与期間中に 1 回以上イベントを発現した患者数及び割合を示す。自殺念慮（1～5）の複合項目では、n 及び%は、投与期間中に自殺念慮の 5 項目のうちいずれかを 1 回以上発現した患者数及び割合を示す。自殺行動（6～10）の複合項目では、n 及び%は、投与期間中、自殺行動の 5 項目のうちいずれかを 1 回以上発現した患者数及び割合を示す。自殺念慮又は自殺行動（1～10）の複合項目では、n 及び%は、投与期間中に自殺念慮又は自殺行動の 10 項目のうちいずれかを 1 回以上発現した患者数及び割合を示す。
略語：C-SSRS = コロンビア自殺重症度尺度
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 41 (Table 14.3.5.5.1.3)

2.7.6.2.4.5.1.4 免疫原性

ベースライン時に、エクリズマブ群の 1 例（1.6%）に抗薬物抗体陽性が認められたが、プラセボ群では認められなかった。Week 4、12 及び 26 では、エクリズマブ群に抗薬物抗体陽性は認められなかった。プラセボ群では Week 4 に 2 例（3.3%）、Week 12 に 1 例（1.7%）が抗薬物抗体陽性であったが、Week 26 では陽性の患者は認められなかった。

抗薬物抗体及びベースラインからの変化を、投与群及び来院日ごとに Module 5.3.4.2 ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report 及び Module 5.3.1.4 Study ECU-MG-301 Bioanalytical Report に示す。

2.7.6.2.4.5.2 日本人患者と非日本人患者の比較

バイタルサイン、身体的所見、ECG 所見及び C-SSRS に関して日本人患者と非日本人患者を比較するための記述統計量は算出しておらず、表も作成していない。

2.7.6.2.4.5.2.1 免疫原性

抗薬物抗体測定による免疫原性（PK 解析対象集団）について、日本人患者と非日本人患者の比較を、投与群別に Table 14.3.4.4.8.6.1 に示す。

1 例の日本人患者（患者番号 [redacted]-001[redacted]、プラセボ群）が、Week 4 に抗薬物抗体陽性であった。本患者は、Week 12 及び 26 の抗薬物抗体は陰性であった。

患者ごとの抗薬物抗体（PK 解析対象集団）を Listing 16.2.16.1.1.6.1 に示す。

2.7.6.2.5 考察と全般的結論

2.7.6.2.5.1 有効性

SAP 第 3.0 版に規定した順位付け（臨床状態によらず、試験を中止した全患者を Worst-Rank に含める）による Worst-Rank 解析を用いた、主要評価項目である MG-ADL の解析結果は、$p<0.05$ を満たさなかった。この方法では、治験薬によく反応したが、有効性とは関係のない理由により中止した患者に対して、不適切に悪い順位をつける恐れがある。しかし、SAP 第 2.0 版（臨床的悪化基準に該当せず中止した患者は、LOCF を用いて最終評価に基づき順位をつける）に基づく主要評価項目の解析結果では、プラセボ群と比較してエクリズマブ群で高い効果が示された。また、複数の副次評価項目で一貫して得られたエクリズマブの総合的なデータと、事前に規定したバリデートされた評価指標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、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 特異的な指標に対する事前に規定した 22 種類の解析のうち、4 種類（MG-ADL 及び MGC の Worst-Rank 解析及び Worst-Rank 感度分析）のみで $p<0.05$ を達成しなかった。それ以外の事前に規定した解析結果では一貫して、エクリズマブの治療効果が早期から認められ、投与期間の 26 週間を通じて持続することが示された。

- 事前に規定した主要評価項目である MG-ADL に関して、Worst-Rank ANCOVA を用いて解析した結果、プラセボ群と比較してエクリズマブ群で効果が高い傾向が認められた（$p=0.0698$）。
  - 本統計手法は、疾患の増悪又は改善によらず、全中止患者を Worst-Rank に含めたことによる大きな影響を受けた。

- エクリズマブ群のレスキュー治療集団に含められた中止患者 4 例のうち、3 例が中止時点まで MG の臨床的改善を示していた。
- 主要評価項目である 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して、事前に規定した Week 26 ANCOVA 感度分析を実施した結果、プラセボ群と比較してエクリズマブ群で高い効果が認められた（p=0.0390）。
- SAP 第 2.0 版に事前に規定した Worst-Rank ANCOVA（レスキュー治療を受けた患者又は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 Worst-Rank に含める）を用いて解析した結果、MG-ADL においてプラセボ群と比較してエクリズマブ群で高い効果が認められた（p=0.0140）。
- SAP 第 2.0 版の修正版に規定した Worst-Rank ANCOVA［MG クリーゼを発現した患者（患者番号 [redacted]-002[redacted]、非日本人患者）に最悪順位をつける］を用いて解析した結果、MG-ADL においてプラセボ群と比較してエクリズマブ群で高い効果が認められた（p=0.0140）。

- Week 26 の MG-ADL に関して、事前に規定した感度分析（Week 26 ANCOVA、反復測定モデル解析、IST を共変量に含む反復測定モデル解析を含む）の結果、全解析で p<0.05（名目上）が達成された。
- Week 26 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの改善は、エクリズマブ群では約 4 ポイントであり、プラセボ群では約 2 ポイントであった。
- レスキュー治療なしで、Week 26 の MG-ADL 総スコアがベースラインから 3 ポイント以上改善（頑健で臨床的に関連性が高い閾値）した患者の割合は、エクリズマブ群で 59.7%、プラセボ群で 39.7%であった（p=0.0229）。
- Week 26 の QMG 総スコアに関して、事前に規定した Worst-Rank ANCOVA を用いて解析した結果、プラセボ群と比較してエクリズマブ群で高い効果が認められた（p=0.0129）。
- レスキュー治療なしで、Week 26 の QMG 総スコアがベースラインから 5 ポイント以上改善（頑健で臨床的に関連性が高い閾値）した患者の割合は、エクリズマブ群で 45.2%、プラセボ群で 19.0%であった（p=0.0018）。
- 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して、事前に規定した Worst-Rank ANCOVA を用いて解析した結果、プラセボ群と比較してエクリズマブ群で効果が高い傾向が認められた（p=0.1026）。
- Week 26 における MGC 総スコアのベースラインからの改善は、エクリズマブ群では約 8 ポイントであり、プラセボ群では約 5 ポイントであった。
- Week 26 の MG-QoL15 総スコアに関して、事前に規定した Worst-Rank ANCOVA を用いて解析した結果、プラセボ群と比較してエクリズマブ群で高い効果が認められた（p=0.0281）。
- Week 26 における MG-QoL15 総スコアのベースラインからの改善は、エクリズマブ群では約 13 ポイントであり、プラセボ群では約 5 ポイントであった。
- Week 26 の QMG、MGC 及び MG-QoL15 のいずれに関しても、事前に規定した感度分析（Week 26 ANCOVA、反復測定モデル解析、IST を共変量に含む反復測定モデル解析を含む）の結果、全解析で p<0.05（名目上）が達成された。
- 臨床的悪化は、プラセボ群の 23.8%及びエクリズマブ群の 9.7%に認められ、エクリズマブ群の 1 例は MG クリーゼを発現した。
  - 26 週間の試験期間にレスキュー治療を必要とした患者は、プラセボ群で 19.0%、エク

リズマブ群で 9.7%であった。

- ECU-MG-301 試験において、日本人患者の有効性評価結果は、無作為化時の割付比に偏りが認められたこと、及びエクリズマブ群の患者が少数（3 例）であったことから、解釈に注意を要する。日本人患者 11 例全例が、ECU-MG-301 試験を完了し、非盲検の継続試験（ECU-MG-302 試験）に組み入れられた。

ECU-MG-301 試験で得られたエクリズマブの総合的な臨床データ、及び事前に規定した相補的な複数の指標による包括的な評価で認められたエクリズマブの効果の一貫性から、有効な治療の選択肢がない、極めて稀な疾患である難治性 gMG 患者に対するエクリズマブ投与の有効性が実証された。

2.7.6.2.5.2 安全性

- TEAE の発現率は両投与群で同程度であった［プラセボ群：56 例（88.9%）に 406 件、エクリズマブ群：53 例（85.5%）に 361 件］。大半の TEAE の重症度は、軽度又は中等度であった。重度の TEAE の発現率は、プラセボ群と比較してエクリズマブ群で低かった。
- 治験薬と関連がある TEAE の発現件数は、エクリズマブ群（177 件）と比較してプラセボ群（210 件）で多かった。治験薬と関連がある TEAE の発現例数及び割合は、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%）］で多かった。
- 試験期間中に死亡は認められなかった。エクリズマブ群の 1 例（非日本人患者）が、MG クリーゼにより治験薬投与を中止し、その 90 日後に死亡した。
- 試験期間中に 50 件（プラセボ群：33 件、エクリズマブ群：17 件）の TESAE が報告された。TESAE の発現率は、プラセボ群で 18 例（28.6%）、エクリズマブ群で 9 例（14.5%）であった。大半の TESAE は、基礎疾患の状態（疾患の増悪、誤嚥又は喀出障害による呼吸器感染、全身的な悪化、可動制限による血栓など）又は併用薬の副作用（高血糖、憩室炎、腸管穿孔、胃腸障害、感染など）に起因すると考えられた。
- 本試験では、髄膜炎菌感染の報告はなかった。
- 治験薬投与を受けた患者の 7 例（全て非日本人患者）が試験を中止した。中止理由は、有害事象［エクリズマブ群の 4 例（6.3%）］及び患者による同意撤回［プラセボ群の 2 例（3.2%）及びエクリズマブ群の 1 例（1.6%）］であった。
- 血液学的検査又は血液生化学検査のいずれのパラメータも、ベースラインからの変化量に、プラセボ群とエクリズマブ群の間に臨床的に意味がある差異は認められなかった。
- いずれの投与群でも、バイタルサイン又は体重のベースラインからの変化量に、臨床上の問題は認められなかった。
- いずれの投与群でも、ECG パラメータのベースラインからの変化量に、臨床上の問題は認められなかった。
- ベースライン時及び治験薬投与中の自殺念慮の発現例数（割合）は、エクリズマブ群と比較して、プラセボ群で多かった。プラセボ群の 1 例が、他剤の過量投与により、試験期間中に入院した。
- 概して、難治性 gMG 患者においてエクリズマブの忍容性は良好であり、安全性は既承認の他の適応症における安全性プロファイルと一致するものであった。
- 本試験でエクリズマブを投与された 3 例の日本人患者の結果からは、新たなリスクは特定さ

れなかった。

2.7.6.2.5.3 結論

事前に規定した主要評価項目である MG-ADL に関して、Worst-Rank 解析（臨床状態によらず、試験を中止した全患者を Worst-Rank に含める）を用いて解析した結果、プラセボ群と比較してエクリズマブ群で効果が高い傾向が認められた（p=0.0698）。MG-ADL 及び MGC に関する Worst-Rank 解析を除く、MG-ADL、QMG、MGC 及び MG-QoL15 に関する事前に規定した主要及び副次評価項目（感度分析を含む）の全解析で、プラセボ群と比較してエクリズマブ群で高い効果が認められた［p<0.05（名目上）］。また、MG-ADL 及び QMG において、臨床的に意義のある改善と事前に定義した閾値に達した responder の割合は、プラセボ群と比較してエクリズマブ群で高かった。

データを詳細に考察すると、MG-ADL 及び副次評価項目である MGC の Worst-Rank 解析により得られた p 値（それぞれ p=0.0698、p=0.1026）は、疾患の増悪又は改善に関わらず、中止した全患者を Worst-Rank に含める方法をとったことを反映している。臨床的により適切な代替的な方法（中止患者のうち、レスキュー治療を受けた患者又は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 Worst-Rank に含める：SAP 第 2.0 版）を用いると、事前に規定した Worst-Rank 解析により得られた p 値は、MG-ADL が p=0.0140、MGC が p=0.0371（いずれも名目上）であった。MG クリーゼを発現した患者（患者番号 [redacted]-002[redacted]、非日本人患者）に最悪順位をつけた場合（SAP 第 2.0 版の修正版）、Worst-Rank 解析により得られた p 値は、MG-ADL が p=0.0160、MGC が p=0.0414（いずれも名目上）であった。

エクリズマブの忍容性は良好であり、安全性は既承認の他の適応症における安全性プロファイルと一致するものであった。プラセボ群の SAE の発現率は、エクリズマブ群の 2 倍であった。治験薬投与を受けた患者の 7 例が試験を中止し、中止理由は TEAE（エクリズマブ群の 4 例）又は患者による同意撤回（エクリズマブ群の 1 例及びプラセボ群の 2 例）であった。試験期間中に死亡は認められなかった。1 例が、エクリズマブ最終投与の 3 ヵ月後に、MG クリーゼにより死亡した。試験期間中に、プラセボ群の 18 例（28.6%）に 37 件、エクリズマブ群の 9 例（14.5%）に 10 件の入院が報告された。

ECU-MG-301 試験で得られたエクリズマブの総合的な臨床データ、及び事前に規定した相補的な複数の指標による包括的な評価で認められたエクリズマブの効果の一貫性から、有効な治療の選択肢がない、IST による治療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投与の有効性が実証された。総括すると、本試験の結果から、エクリズマブは難治性 gMG 患者に対して有効であり、またその安全性は確立され、既承認の適応症における安全性プロファイルと一致するものであることが示された。

ECU-MG-301 試験において、日本人患者の有効性評価結果は、無作為化時の割付比に偏りが認められたこと、及びエクリズマブ群の患者が少数（3 例）であったことから、解釈に注意を要する。日本人患者 11 例全例が、ECU-MG-301 試験を完了し、非盲検の継続試験（ECU-MG-302 試験）に組み入れられた。エクリズマブ群の日本人患者 3 例の安全性評価結果は、全体集団の結果及びエクリズマブの既知の安全性プロファイルと一貫していた。

2.7.6.2.6 付録

付録 2.7.6.2.6-1 ECU-MG-301 試験に組み入れられた日本人患者

Patient ID	Treatment Arm	Patient Summary	Safety Narrative
[redacted]-001[redacted]	Eculizumab	Patient [redacted]-001[redacted] Summary	Patient [redacted]-001[redacted] Narrative
[redacted]-001[redacted]	Placebo	Patient [redacted]-001[redacted] Summary	NA
[redacted]-001[redacted]	Placebo	Patient [redacted]-001[redacted] Summary	NA
[redacted]-001[redacted]	Placebo	Patient [redacted]-001[redacted] Summary	Patient [redacted]-001[redacted] Narrative
[redacted]-002[redacted]	Placebo	Patient [redacted]-002[redacted] Summary	NA
[redacted]-003[redacted]	Placebo	Patient [redacted]-003[redacted] Summary	NA
[redacted]-001[redacted]	Placebo	Patient [redacted]-001[redacted] Summary	NA
[redacted]-001[redacted]	Placebo	Patient [redacted]-001[redacted] Summary	Patient [redacted]-001[redacted] Narrative
[redacted]-001[redacted]	Placebo	Patient [redacted]-001[redacted] Summary	NA
[redacted]-001[redacted]	Eculizumab	Patient [redacted]-001[redacted] Summary	NA
[redacted]-002[redacted]	Eculizumab	Patient [redacted]-002[redacted] Summary	NA

Abbreviations: NA = not applicable

付録 2.7.6.2.6-2　日本人患者と非日本人患者の比較に関する解析帳票

Table Number	Table Title
Table 14.1.1.1.3.1	Demographics and Baseline Characteristics - Japanese Submission (Safety Set)
Table 14.1.2.1.3	Patient Disposition- Japanese Submission (Safety Set)
Table 14.1.2.7.3	Protocol Deviations - Japanese Submission (Safety Set)
Table 14.1.3.1.3.1	Medical/Surgical History - Japanese Submission (Safety Set)
Table 14.1.3.8.3	MG Disease Characteristics - Japanese Submission (Safety Set)
Table 14.1.5.7.3	MG Therapy Status Prior to Screening by Treatment Group - Japanese Submission (Safety Set)
Table 14.2.1.28.1.1	Proportion of Patients with at Least a 3-Point Reduction in MG-ADL Total Score from ECU-MG-301 Baseline and No Rescue Therapy by Visit - Japanese Submission (Full Analysis Set)
Table 14.2.1.33.1	Change from ECU-MG-301 Baseline in MG-ADL Total Score - Japanese Submission (Full Analysis Set)
Table 14.2.2.1.1.3	Change from ECU-MG-301 Baseline in QMG Total Score - Japanese Submission (Full Analysis Set)
Table 14.2.2.86.1	Proportion of Patients with at Least a 5-Point Reduction in QMG Total Score from ECU-MG-301 Baseline and No Rescue Therapy by Visit - Japanese Submission (Full Analysis Set)
Table 14.2.2.87.1	Change from ECU-MG-301 Baseline in MGC Total Score - Japanese Submission (Full Analysis Set)
Table 14.2.2.88.1	Change from ECU-MG-301 Baseline in MG-QOL15 Total Score - Japanese Submission (Full Analysis Set)
Table 14.2.4.2.1	Summary of Subjects Reporting Clinical Deterioration and Use of Rescue Therapy During the 26 Weeks Study Period by Treatment Group - Japanese Submission (Full Analysis Set)
Table 14.3.1.1.2.3	Summary of Treatment Exposure - Japanese Submission (Safety Set)
Table 14.3.1.2.2.3.3	Overview of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) - Japanese Submission (Safety Set)
Table 14.3.1.2.8.3.1	Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA SOC and Preferred Term - Japanese Submission (Safety Set)
Table 14.3.1.4.12.3	Related Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) Reported in at Least 2 patients and at Least One Japanese Patient by MedDRA SOC and Preferred Term - Japanese Submission (Safety Set)
Table 14.3.1.4.13.3	Related Treatment Emergent Serious Adverse Events (TESAEs) Reported in at Least 2 Patients and at Least One Japanese Patient by MedDRA SOC and Preferred Term - Japanese Submission (Safety Set)

付録 2.7.6.2.6-2　日本人患者と非日本人患者の比較に関する解析帳票（続き）

Table Number	Table Title
Table 14.3.4.4.1.3.1	Summary of AChR Antibody Titer Levels and Changes from Baseline by Visit, Treatment Group, Japanese and Non-Japanese Patients - Japanese Submission (Safety Set)
Table 14.3.4.4.5.6.1	Summary of Serum Free C5 (µg/mL) and Percentage of Baseline by Visit/Time Point for Japanese and Non-Japanese Patients - Japanese Submission (Pharmacokinetic Set)
Table 14.3.4.4.6.6.1	Summary of Serum Eculizumab Concentrations (µg/mL) by Visit/Time Point for Japanese and Non-Japanese Eculizumab Patients - Japanese Submission (Pharmacokinetic Set)
Table 14.3.4.4.7.6.1	Summary of Hemolysis (%) Measured by an Ex Vivo cRBC Assay by Visit/Time Point for Japanese and Non-Japanese Patients - Japanese Submission (Pharmacokinetic Set)
Table 14.3.4.4.8.6.1	Summary of Anti-Drug Antibody by Visit for Japanese and Non-Japanese Patients - Japanese Submission (Pharmacokinetic Set)

2.7.6.3 ECU-MG-302 試験（評価試験：難治性全身型重症筋無力症患者に対するエクリズマブの安全性及び有効性を評価する第 III 相、非盲検、ECU-MG-301 継続試験）

試験の標題	難治性の全身型重症筋無力症（gMG）患者に対するエクリズマブの安全性及び有効性を評価する第 III 相、非盲検、ECU-MG-301 継続試験
治験責任医師	James F Howard Jr, MD The University of North Carolina, Chapel Hill NC United States of America
治験実施施設	多施設共同（データカットオフ日*時点の患者の組入れ：17 ヵ国 72 施設）
公表（引用）文献	なし
試験期間	最初の患者の組入れ：2014 年 11 月 [redacted] 日 最後の患者の完了：本試験は進行中である。本申請ではデータカットオフ日を [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日とした中間解析結果を示す。
開発相	第 III 相
目的	主要目的： 本試験の主要目的は、難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの長期安全性を評価することである。 副次目的： 本試験の副次目的は以下のとおりである。 ● Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile（MG-ADL）総スコアの改善又は維持に基づき、難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの長期有効性を評価する。 ● 以下の有効性評価指標を用いて、エクリズマブの長期有効性を評価する。 − Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity（QMG） − Myasthenia Gravis Composite score（MGC） − 患者にとって臨床的に最も意味がある主な症状の改善又は維持 ● クオリティオブライフ（QoL）尺度を用いて、エクリズマブの効果を評価する。 ● 難治性 gMG 患者におけるエクリズマブの薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を確認する。
試験方法	本試験は、gMG 患者に対するエクリズマブの長期安全性及び有効性を評価する非盲検多施設共同試験であり、現在進行中である。ECU-MG-301 試験を完了した患者が ECU-MG-302 試験への参加資格を有した。ECU-MG-302 試験の開始に先立ち、同意説明文書に署名がなされており、選択／除外基準を評価し、これらの基準を満たすことを確認した。 患者は、ECU-MG-301 試験の Week 26 の来院完了後 2 週間以内に ECU-MG-302 試験に移行することとした。ECU-MG-302 試験は盲検下の導入期、非盲検維持期、及び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）に至った患者に対する安全性追跡調査期間の 3 期で構成された。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

試験方法（続き）	患者は、エクリズマブが難治性 gMG 患者に対する治療薬として（各国の規制要件に従って）承認され、市販されるまで、又は最長 4 年間のいずれか短い方の期間、ECU-MG-302 試験に参加し、治験薬の投与を受けることができた。最後の患者の最終来院日を試験終了日とした。 ECU-MG-302 試験期間が長期にわたるため、患者は、ワクチン製造業者が指定する効果を持続させるため、又は現行の治療／各国のガイドラインに従って、必要に応じて髄膜炎菌ワクチンの再接種を受けることとした。ECU-MG-302 試験でエクリズマブ投与後に同意撤回又は試験を中止した場合は（時期不問）、中止した時点で早期中止来院し、エクリズマブ最終投与 8 週間後に安全性追跡調査のため来院することとした。 ECU-MG-301 試験の盲検性を維持するため、ECU-MG-302 試験では盲検下で投与する 4 週間の導入期を設定した。したがって、ECU-MG-302 試験の最初の 4 週間の全ての評価は盲検下で実施された。
患者数（計画時及び解析時）	組入れ時：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点で、合計 117 例が ECU-MG-302 試験に移行し、少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた。このうち 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されたが、安全性の解析には含まれた。したがって、116 例が本中間解析の有効性解析対象となり、117 例が安全性解析対象となった。 解析時： 継続試験の安全性解析対象集団：117 例（ECU-MG-301 試験のプラセボ群：61 例、エクリズマブ群：56 例） 継続試験の最大の解析対象集団（FAS）：116 例（ECU-MG-301 試験のプラセボ群：60 例、エクリズマブ群：56 例） データカットオフ日*時点で、試験を中止した患者を除き、全例が ECU-MG-302 試験の 26 週間の投与を終了していた。 日本人患者 11 例（プラセボ／エクリズマブ群：8 例、エクリズマブ／エクリズマブ群：3 例）が継続試験の安全性解析対象集団及び FAS に含まれた。
診断及び主要な組入れ基準	選択基準： 以下の全ての選択基準を満たす患者を本試験に組み入れた。 1. ECU-MG-301 試験を完了した患者 2. 文書で同意が得られた患者 3. 試験期間中に試験実施に関わる手順に従う意思があり、かつ従うことができる患者 4. 妊娠の可能性がある女性は、妊娠検査（血清中ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン）の結果が陰性であること。患者は男女ともに、試験期間中及び投与中止後最長 5 ヵ月にわたり、有効で信頼性が高く、医学的に確立した避妊法を実施すること

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

診断及び主要な組入れ基準（続き）	除外基準： 以下の除外基準のいずれかに該当した患者は、本試験から除外した。 1. 治験薬と関連がある有害事象により ECU-MG-301 試験を中止した患者 2. 妊娠中、授乳中、又は試験期間中に妊娠する意向のある女性 3. 治癒していない髄膜炎菌感染を有する患者 4. マウス蛋白質又はエクリズマブに含まれるいずれかの添加剤に対する過敏症を有する患者 5. 治験担当医師によって、患者の試験参加を妨げる恐れがある、患者のリスクを増加させる、又は患者の評価に影響を及ぼすと判断された病状
患者の試験中止	患者は随時同意を撤回できることとした。スクリーニング手順を実施する前に、患者に試験参加の意思があることを確認するため最大限努力した。治験責任医師は、患者の安全や福祉の立場から、有害事象、治験実施計画書の遵守ができない状態又は疾病などの理由で患者の試験中止を決定できることとした。治験スタッフは、全ての試験中止について、可及的速やかに治験依頼者及び担当モニターに連絡することとした。
被験薬、用法及び用量、ロット番号	エクリズマブのバイアル入り製剤は、無色澄明の無菌溶液であり、1 バイアル中にエクリズマブ 10 mg/mL を 30 mL 含有する。本試験で使用したエクリズマブのロット番号は [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] であった。患者は以下の用法・用量に従ってエクリズマブを投与された。 導入期（盲検下で投与）： 導入期には、全ての患者に対して、盲検下で治験薬を週 1 回（7 ± 2 日に 1 回）4 週間静脈内（IV）投与 した。ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群の患者には、Day 1（Visit 1）及び Week 2（Visit 3）にエクリズマブ（4 バイアル／1200 mg）を、Week 1（Visit 2）及び Week 3（Visit 4）にプラセボ（4 バイアル／0 mg）を投与した。ECU-MG-301 試験のプラセボ群の患者には、Day 1 及び Week 1（Visit 1）～Week 3（Visit 4）にエクリズマブ（3 バイアル／900 mg）+プラセボ（1 バイアル／0 mg）を投与した。 維持期（非盲検下で投与）： 全患者に対して、Visit 5（Week 4）から試験終了時まで、エクリズマブ（4 バイアル／1200 mg）を 2 週間（14 ± 2 日）に 1 回 IV 投与した。 追加投与： 臨床的悪化により、レスキュー治療としてプラズマフェレーシス又は血漿交換療法（PE）を施行した場合、各プラズマフェレーシス／PE 終了後 1～2 時間以内に治験薬（2 バイアル／エクリズマブ 600 mg 又は等量のプラセボ）を追加投与することとした。プラズマフェレーシス／PE が規定の治験薬投与日に施行された場合は、各プラズマフェレーシス／PE 終了後 1～2 時間以内に規定のバイアル数を投与した。

投与期間	各患者の試験期間は組み入れられた時期により異なり、最長 4 年間とした。
対照薬、用法及び用量、ロット番号	プラセボ：患者は盲検下で実施した導入期のみでプラセボ投与を受けた。プラセボの各バイアルには、エクリズマブバイアルと同じ組成の緩衝液が含有され、有効成分は含有されなかった。本試験で使用したプラセボのロット番号は [redacted] 及び [redacted] であった。
評価項目	**有効性：** 主要評価項目 ● MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 副次評価項目 ● QMG 総スコアのベースラインからの変化量 ● レスキュー治療なしで、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（responder）の割合 ● レスキュー治療なしで、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（responder）の割合 ● MGC 総スコアのベースラインからの変 化量 ● Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale（MG-QoL15）総スコアのベースラインからの変化量 **安全性：** ● 有害事象、重篤な有害事象（SAE）、並びに試験完了時までのバイタルサイン、心電図（ECG）、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査）及びコロンビア自殺重症度尺度（C-SSRS）、及び妊娠可能な女性については妊娠検査のベースラインからの変化 ● 免疫原性：規定されている時点で抗薬物抗体評価用の血液検体を採取し、エクリズマブに対する免疫反応の有無を評価した。抗体が検出された場合には、抗体によってエクリズマブの活性［補体成分 C5（C5）転換酵素による C5 切断に対するエクリズマブの阻害能］が中和されるかを評価した。 **PK 及び PD** エクリズマブ濃度の時間推移を評価するための血液検体を採取した。投与前後の血清中溶血活性、及びそれより C5 活性阻害を評価するため、PD 解析用の血液検体を採取した。また、遊離 C5 濃度、抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体の抗体価、及び抗薬物抗体の解析のための血液検体を採取した。

統計手法	継続試験の FAS： 本中間解析では、継続試験の FAS を用いて有効性を解析した。継続試験の FAS は、ECU-MG-302 試験でエクリズマブを 1 回以上投与された患者で、治験薬投与後に有効性評価を 1 回以上受けた全患者とした。 中間解析では、併合した FAS（ECU-MG-301 又は ECU-MG-302 試験のいずれかでエクリズマブを 1 回以上投与された患者で、治験薬投与後に有効性評価を 1 回以上受けた患者）を用いた解析は実施しなかった。また、中間解析では、継続試験の治験実施計画書に適合した対象集団（PP）（継続試験の FAS のうち、有効性に影響を与える恐れがある治験実施計画書からの重大な逸脱や選択／除外基準からの逸脱がない患者で、ECU-MG-302 試験において規定の 80%以上のエクリズマブ投与を受けた患者）を用いた解析は実施しなかった。 継続試験の安全性解析対象集団： 本中間解析では、継続試験の安全性解析対象集団を用いて安全性を解析した。継続試験の安全性解析対象集団は、ECU-MG-302 試験でエクリズマブを 1 回以上投与された患者とした。 中間解析では、併合した安全性解析対象集団（ECU- MG-301 又は ECU-MG-302 試験のいずれかでエクリズマブを 1 回以上投与された患者）を用いた解析は実施しなかった。 **有効性：** 有効性の解析 以下の 2 つのベースラインを用いて有効性を解析した。 1. ECU-MG-302 試験ベースライン：ECU-MG-302 試験 Day 1 の評価（Day 1 の評価が欠測の場合は、ECU-MG-301 試験の最終評価値をベースラインとした） 2. ECU-MG-301 試験ベースライン：ECU-MG-301 試験の有効性の解析で用いたベースライン（Day 1、Day 1 が欠測の場合は、ECU-MG-301 試験のスクリーニング来院の値をベースラインとした） 主要評価項目： MG-ADL 総スコア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。ECU-MG-302 試験の各来院日における MG-ADL 総スコア及び ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量を、投与群（プラセボ／エクリズマブ群、エクリズマブ／エクリズマブ群）ごとに要約した。また、ECU-MG-302 試験の各来院日における MG-ADL 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインからの変化量についても、投与群別に要約した。ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量から、ECU-MG-301 試験中に認められたプラセボ効果に対するエクリズマブの治療効果を評価することができ、また ECU-MG-301 試験でエクリズマブを投与された患者では効果の持続性を評価することができる。ECU-MG-301 試験ベースラインからの変化量からは、エクリズマブ投与を継続したときの全体的な治療効果及び治療効果の持続を評価することができる。

統計手法（続き）	各来院日における MG-ADL 総スコアの ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量は、MG-ADL 総スコアの ECU-MG-302 試験ベースライン値及び来院を組み込んだ反復測定モデルを用いて解析した。エクリズマブ／エクリズマブ群の患者は、ECU-MG-301 試験で既に 26 週間のエクリズマブ投与を受けているため、各投与群で別の反復測定モデルを適用した。MG-ADL 総スコアの ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量の最小二乗平均値及び 95%信頼区間（CI）を投与群及び来院日ごとに示した。最小二乗平均値が 0 か否かを評価した p 値を投与群及び来院日ごとに示した。最小二乗平均値及び 95% CI の経時変化を投与群別に図示した。主要評価項目の欠測値は補完しなかった。 ECU-MG-302 試験で 26 週間以上投与を受けた患者について、各来院日の MG-ADL 総スコア及びベースラインからの変化量を要約した。 <u>副次評価項目：</u> QMG、MGC 及び MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量を、上述の主要評価項目と同じ方法で要約した。主要評価項目と同様に、ベースライン値を共変量とし、来院を組み込んだ反復測定モデルを用い、各投与群で別の反復測定モデルも適用した。最小二乗平均値、95% CI 及び p 値を投与群及び来院日ごとに示した。最小二乗平均値及び 95% CI の経時変化を投与群別に図示した。副次評価項目の欠測値は補完しなかった。 レスキュー治療なしで、MG-ADL 総スコアが ECU-MG-302 試験ベースラインから 3 ポイント以上低下又は QMG 総スコアが 5 ポイント以上低下した患者（responder）の割合について、プラセボ／エクリズマブ群の結果を来院日ごとに要約した。正確な 95% CI（Clopper-Pearson）を示した。 <u>日本人患者と非日本人患者の比較</u> 日本固有の統計解析計画書（Studies ECU-MG-301/302 Japan SAP Version 1.0、2015 年 12 月 18 日付）に従って解析した。 MG-ADL、QMG、MGC 及び MG-QoL15 総スコアの ECU-MG-302 試験ベースライン及び ECU-MG-301 試験ベースラインからの変化量の実測値について、有効性の主要及び副次解析を実施し、日本人患者と非日本人患者を比較した。レスキュー治療なしで MG-ADL 総スコアが ECU-MG-302 試験ベースライン及び ECU-MG-301 試験ベースラインから 3 ポイント以上低下した患者の割合を、日本人患者、非日本人患者及び全患者について、それぞれ投与群別に表に示した。同様に、レスキュー治療なしで QMG 総スコアが ECU-MG-302 試験ベースライン及び ECU-MG-301 試験ベースラインから 5 ポイント以上低下した患者の割合を、日本人患者、非日本人患者及び全患者について、それぞれ投与群別に表に示した。 臨床的悪化が報告された患者、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及びレスキュー治療を必要とした患者の割合、並びに受けたレスキュー治療の種類を、日本人患者、非日本人患者及び全患者について、それぞれ投与群別に表に示した。

統計手法（続き）	ECU-MG-302 試験では、日本人患者全例（11 例）が有効性の解析に含まれた。エクリズマブ／エクリズマブ群は 3 例のみであったため、日本人患者と非日本人患者の比較は、より頑健なプラセボ／エクリズマブ群のデータに注目した。 **安全性：** 安全性解析対象集団を用いて安全性を解析した。試験期間を通じて、有害事象を発現率、基本語（PT）、器官別大分類（SOC）、重篤度、重症度、治験薬との因果関係及び投与群別に要約した。また、バイタルサイン、臨床検査（生化学検査及び血液学的検査）、C-SSRS のベースラインからの変化を投与群別に要約した。抗薬物抗体の発現率も算出した。 日本人患者と非日本人患者の比較 日本固有の統計解析計画書（Studies ECU-MG-301/302 Japan SAP Version 1.0、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付）に従って解析した。 安全性解析集団を用いて、日本人患者、非日本人患者及び全患者について、安全性を解析した。試験期間を通じて、有害事象を発現率、PT、SOC、重篤度、重症度、治験薬との因果関係及び投与群別に要約した。また、抗薬物抗体の発現率も算出した。治験薬との因果関係は以下のように定義した： • 関連あり：「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）」と判定された有害事象 • 関連なし：「関連なし（not related）」と判定された有害事象 **PK 及び PD：** 投与期間中の PK 及び PD パラメータを評価した。
報告日	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.3.1 対象患者

2.7.6.3.1.1 患者の内訳

2.7.6.3.1.1.1 全体集団

ECU-MG-302 試験に組み入れられ、本中間解析に含まれた患者の内訳を表 2.7.6.3.1.1.1-1 及び図 2.7.6.3.1.1.1-1 に示す。

データカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、ECU-MG-301 試験の Week 26 来院を完了した 117 例が ECU-MG-302 試験に組み入れられ、ECU-MG-302 試験で少なくとも 1 回エクリズマブの投与を受けた。117 例中 116 例を本中間解析の有効性解析対象とし、117 例全例を安全性解析対象とした。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、スウェーデンで組み入れられた 1 例を有効性の解析から除外した。117 例の内訳は、ECU-MG-301 試験のプラセボ群が 61 例、エクリズマブ群が 56 例であった。データカットオフ日*時点で 13 例（11.1%）が試験を中止していた。中止理由は、医師の判断が 1 例（0.9%）、患者の意思が 8 例（6.8%）、有害事象が 2 例（1.7%）、死亡が 1 例（0.9%：患者番号 [redacted]-001[redacted]）及びその他が 1 例（0.9%）であった。その他の理由で中止した 1 例（患者番号 [redacted]-001[redacted]）の患者は、中止時に著明な改善が得られていないと感じていた。本患者の重症筋無力症（MG）の症状の詳細を Study ECU-MG-302 CSR Section 14.3.5（個々の患者の要約）に示す。試験を中止した 13 例の概要を Study ECU-MG-302 CSR Section 12.3.3.3.2 に示す。

表 2.7.6.3.1.1.1-1 患者の内訳－組み入れられた全患者

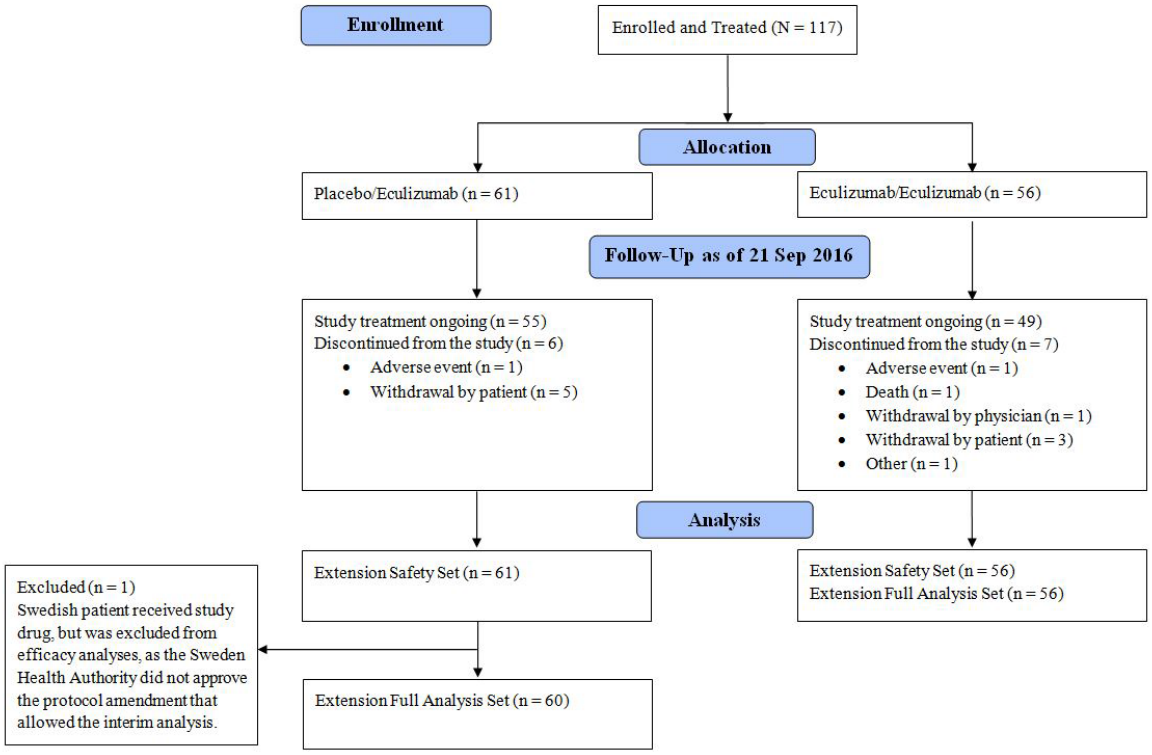
内訳	プラセボ／エクリズマブ群 n (%)	エクリズマブ／エクリズマブ群 n (%)	全体 n (%)
組入れ [a]	61 (100.0)	56 (100.0)	117 (100.0)
治験薬投与（継続試験の安全性解析対象集団）	61 (100.0)	56 (100.0)	117 (100.0)
中止	6 (9.8)	7 (12.5)	13 (11.1)
有害事象	1 (1.6)	1 (1.8)	2 (1.7)
死亡	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
医師の判断	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
患者の同意撤回	5 (8.2)	3 (5.4)	8 (6.8)
その他	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)

注：組み入れ例数はインフォームドコンセントに署名した患者数とした。割合は治験薬を投与された患者数を母数として算出した。

a. データカットオフ日* 時点で合計 117 例が継続試験に組み入れられていた。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、スウェーデンで組み入れられ、継続試験で治験薬投与を受けた 1 例（患者番号 [redacted]-001[redacted]）を本中間解析では有効性の解析から除外したが、継続試験の安全性解析対象集団には含めた。

出典：Study ECU-MG-302 CSR Table 10 (Table 14.1.2.1.2)

*：新薬承認情報提供時に置き換えた



出典：Study ECU-MG-302 CSR Figure 2 (Table 14.1.2.1.2, Table 14.1.2.2.2)

図 2.7.6.3.1.1.1-1　患者の内訳

患者ごとの詳細な情報を Study ECU-MG-302 CSR Section 14.3.5（個々の患者の要約）に示す。SAE を発現した患者について、SAE の詳細を付録 2.7.6.3.5-2（患者の叙述）に示す。組み入れられた全患者に対して、患者ごとの試験実施状況を Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.1.1.2 に示す。

2.7.6.3.1.1.2　　日本人患者と非日本人患者の比較

日本人患者と非日本人患者を比較するにあたり、遺伝的に日本人であり、かつ日本出身の患者を日本人患者と定義した。それ以外の全ての患者を非日本人患者と定義した。

ECU-MG-301 試験の Week 26 来院を完了し、ECU-MG-302 試験に組み入れられ、少なくとも 1 回エクリズマブ投与を受け、本中間解析に含まれた 117 例のうち、11 例が遺伝的に日本人であり、日本の治験実施施設に組み入れられた（プラセボ／エクリズマブ群：8 例、エクリズマブ／エクリズマブ群：3 例）。

継続試験の安全性解析対象集団の患者の内訳について、全体及び日本人患者と非日本人患者の比較を、投与群別に表 2.7.6.3.1.1.2-1 に示す。

患者ごとの試験実施状況を Listing 16.2.1.1.3 に示す。

表 2.7.6.3.1.1.2-1　患者の内訳－継続試験の安全性解析対象集団

	プラセボ／エクリズマブ群			エクリズマブ／エクリズマブ群		
	日本人患者 (N=8) n (%)	非日本人患者 (N=53) n (%)	全体 (N=61) n (%)	日本人患者 (N=3) n (%)	非日本人患者 (N=53) n (%)	全体 (N=56) n (%)
安全性解析対象集団	8 (100.0)	53 (100.0)	61 (100.0)	3 (100.0)	53 (100.0)	56 (100.0)
完了	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中止	0 (0.0)	6 (11.3)	6 (9.8)	2 (66.7)	5 (9.4)	7 (12.5)
有害事象	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.8)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.8)
医師の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (1.8)
患者の同意撤回	0 (0.0)	5 (9.4)	5 (8.2)	1 (33.3)	2 (3.8)	3 (5.4)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.8)

割合は各カラムの総数を母数として算出した。
出典：Table 14.1.2.1.3.

2.7.6.3.1.2　治験実施計画書からの逸脱

2.7.6.3.1.2.1　全体集団

全体の 84 例（71.8%）に 341 件の治験実施計画書からの逸脱が報告された。治験実施計画書からの重大な逸脱は 38 例（32.5%）に 68 件認められた。多く認められた治験実施計画書からの重大な逸脱を以下に示す：

- 治験薬に関する逸脱：12 例（10.3%）21 件
- 同意取得に関する逸脱：13 例（11.1%）17 件

治験実施計画書からの軽微な逸脱は 76 例（65.0%）に 272 件認められ、大部分は試験実施手順、実験室評価、治験薬及び／又は来院スケジュールに関する逸脱であった。

治験実施計画書からの逸脱（継続試験の安全性解析対象集団）を、投与群別に Study ECU-MG-302 CSR Table 14.1.2.3.3 に、患者ごとに Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.2.1.3 に示す。

2.7.6.3.1.2.2　日本人患者と非日本人患者の比較

治験実施計画書からの逸脱（安全性解析対象集団）の、全体及び日本人患者と非日本人患者の比較を投与群別に Table 14.1.2.3.3.1 に示す。患者ごとの治験実施計画書からの逸脱を Listing 16.2.2.1.3.1 に示す。

日本人患者に治験実施計画書からの重大な逸脱は認められなかった。治験実施計画書からの軽微な逸脱の大部分は非日本人患者で認められ、日本人患者ではプラセボ／エクリズマブ群の日本人患者 8 例中 3 例（37.5%）に認められ、エクリズマブ／エクリズマブ群では 3 例中 1 例（33.3%）に認められた。なお、逸脱については、重要度の判定が試験中変更になり、その判定基準により判定しなおした結果、重大な逸脱（major protocol deviation）と判定されていた 2 件が、軽微な逸脱（minor protocol deviation）と判定された。

2.7.6.3.2 有効性の評価

2.7.6.3.2.1 解析したデータセット

2.7.6.3.2.1.1 全体集団

本中間解析には合計 117 例が含まれた。この全例が継続試験の安全性解析対象集団に含まれ、116 例（99.1%）が継続試験の FAS に含まれた。エクリズマブ／エクリズマブ群では 56 例全例が継続試験の FAS に含まれた。プラセボ／エクリズマブ群では 61 例中 60 例（98.4%）が継続試験の FAS に含まれた。

解析対象集団を Study ECU-MG-302 CSR Table 14.1.2.2.2 に、患者ごとの解析対象集団を Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.1.2.2 に示す。

本中間解析時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点）で、ECU-MG-302 試験の Week 26 来院以前に試験を中止した患者を除き、全例が ECU-MG-302 試験で 26 週間以上エクリズマブを投与されていた。また、各投与群で 20 例が ECU-MG-302 試験で 52 週間以上エクリズマブを投与されていた。本申請には 52 週までのデータを含めるが、Week 52 の患者が少数であるため、主に Week 26 のデータに基づく結果を示す。

2.7.6.3.2.1.2 日本人患者と非日本人患者の比較

日本人患者 11 例中全例（100.0%）が継続試験の FAS 及び安全性解析対象集団に含まれた。非日本人患者では、プラセボ／エクリズマブ群の 53 例中 52 例（98.1%）、エクリズマブ／エクリズマブ群の 53 例全例が継続試験の FAS（Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.1.2.2 及び Listing 16.2.4.1.1.3.1）に含まれた。

2.7.6.3.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

2.7.6.3.2.1 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

2.7.6.3.2.1.1 全体集団

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性を表 2.7.6.3.2.1.1-1 に示す。ECU-MG-302 試験に参加した患者の ECU-MG-302 試験登録時の平均年齢は 47.4 歳であり、過半数の患者（67.5%）が女性であった。性別又は年齢に関する人口統計学的特性に投与群間で差は認められなかった。大半の患者（75.2%）が白人であった。人口統計学的特性及びベースライン特性は、人種及び地域の分布を除き、プラセボ／エクリズマブ群とエクリズマブ／エクリズマブ群でおおむね同様であった。アジア人 19 例の内訳は、エクリズマブ／エクリズマブ群が 3 例（5.4%）、プラセボ／エクリズマブ群が 16 例（26.2%）であった。遺伝的に日本人であった患者 12 例の内訳は、エクリズマブ／エクリズマブ群が 3 例（5.4%）、プラセボ／エクリズマブ群が 9 例（14.8%）であった。この投与群間の明確な差は、遺伝的にアジア人／日本人であった対象患者が少数であったことと、ECU-MG-301 試験で層別割付けを用いたが、本対象疾患が希少疾病であることから、施設単位での層別割付けが不可能であったことに起因する。

表 2.7.6.3.2.2.1.1-1　人口統計学的特性及びベースライン特性－継続試験の安全性解析対象集団

		プラセボ／エクリズマブ群 (N = 61)	エクリズマブ／エクリズマブ群 (N = 56)	全体 (N = 117)
ECU-MG-302 試験 Day 1（初回投与日）の年齢（歳）	n	61	56	117
	平均値（SD）	47.5 (17.85)	47.2 (15.52)	47.4 (16.70)
	中央値	48.0	44.5	45.0
	最小値、最大値	19, 80	20, 75	19, 80
性別				
男性	n (%)	20 (32.8)	18 (32.1)	38 (32.5)
女性	n (%)	41 (67.2)	38 (67.9)	79 (67.5)
民族				
ヒスパニック又はラテン	n (%)	10 (16.4)	8 (14.3)	18 (15.4)
非ヒスパニック又は非ラテン	n (%)	48 (78.7)	45 (80.4)	93 (79.5)
未報告	n (%)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.7)
不明	n (%)	3 (4.9)	1 (1.8)	4 (3.4)
人種				
アジア人	n (%)	16 (26.2)	3 (5.4)	19 (16.2)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	n (%)	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (1.7)
白人	n (%)	41 (67.2)	47 (83.9)	88 (75.2)
混血	n (%)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
不明	n (%)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
その他	n (%)	2 (3.3)	4 (7.1)	6 (5.1)
遺伝学的に日本人か				
日本人	n (%)	9 (14.8)	3 (5.4)	12 (10.3)
非日本人	n (%)	52 (85.2)	53 (94.6)	105 (89.7)

略語：SD = 標準偏差
出典：Study ECU-MG-302 CSR Table 11 (Table 14.1.1.1.3)

患者ごとの人口統計学的特性及びベースライン特性を Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.4.1.1.3 に示す。

2.7.6.3.2.2.1.2 日本人患者と非日本人患者の比較

日本人患者と非日本人患者を比較するにあたり、11 例を日本人とみなした（2.7.6.3.1.1.2 項参照）。

男性／女性の比率、身長及び治験薬初回投与時の年齢は、日本人患者と非日本人患者で同様であった。しかし、人種による差異として知られているように、日本人患者の体重は、非日本人患者と比較してわずかに低かった。

人口統計学的特性及びベースライン特性の、全体及び日本人患者と非日本人患者の比較を、投与群別に Table 14.1.1.1.3.1 に、患者ごとに Listing 16.2.4.1.1.3.1 に示す。

2.7.6.3.2.2.2 既往歴

2.7.6.3.2.2.2.1 全体集団

全体の 10%以上に報告された既往歴及び手術歴は、胸腺摘除（54.7%）、高血圧（41.0%）、うつ病（26.5%）、胃食道逆流性疾患（GERD）（17.9%）、高脂血症（17.1%）、骨粗鬆症（16.2%）、不眠症（16.2%）、薬物過敏症（14.5%）、下痢（14.5%）、喘息（14.5%）、睡眠時無呼吸症候群（13.7%）、貧血（12.8%）、甲状腺機能低下症（12.8%）、2 型糖尿病（12.8%）、胆嚢切除（12.8%）、白内障（12.0%）、糖尿病（12.0%）、不安（11.1%）、末梢性浮腫（10.3%）、季節性アレルギー（10.3%）及び筋痙縮（10.3%）であった。これらの既往の発現率は、両投与群で同程度であった。

対象集団の既往歴には、MG 以外の自己免疫疾患（関節リウマチ、甲状腺機能亢進症など）及び血栓塞栓症（肺塞栓症、深部静脈血栓症など）が含まれた。MG 治療のためのステロイド及びその他の免疫抑制剤療法（IST）に起因すると考えられる様々な治療上の問題が、既往歴として報告された。また、前述した糖尿病、GERD 及び骨粗鬆症に加え、骨折、白内障、胃刺激症状に関連した診断、及び血球減少症の診断が報告された。対象集団では感染症（38.5%）の既往歴が多く報告された。いずれかの投与群又は全体で 5%以上の患者に報告された感染症の既往歴は、尿路感染、肺炎及び口腔ヘルペスであった。

全体で最も多く認められた手術歴は胸腺摘除（54.7%）であり、胸腺摘除後に ECU-MG-302 試験に組み入れられた患者の割合は両投与群で同程度であった。対象集団で報告された既往歴及び手術歴には、難治性 gMG 患者の全体集団との一貫性が認められた。

ECU-MG-302 試験の既往歴及び手術歴（継続試験の安全性解析対象集団）を Study ECU-MG-302 CSR Table 14.1.3.1.3 に、患者ごとの一覧を Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.4.4.1.3 に示す。また、MG 病歴を Study ECU-MG-302 CSR Table 14.1.3.2.3 に、患者ごとの一覧を Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.4.4.2.3.1 に示す。

2.7.6.3.2.2.2.2 日本人患者と非日本人患者の比較

既往歴及び手術歴の、全体及び日本人患者と非日本人患者の比較を、投与群別に Study ECU-MG-301 Expanded Synopsis Table 14.1.3.1.3.1 に示す。また、患者ごとの既往歴及び手術歴の要約を Study ECU-MG-301 Expanded Synopsis Listing 16.2.4.4.1.3.1 に、MG による入院歴を Study ECU-MG-301 Expanded Synopsis Listing 16.2.4.4.3.3.1 に示す。

MG 病歴の、全体及び日本人患者と非日本人患者の比較を、投与群別に Study ECU-MG-301 Expanded Synopsis Table 14.1.3.8.3 に示す。MG と診断された年齢の平均値［標準偏差（SD）］は、全体集団［38.07（18.647）歳］と非日本人患者のプラセボ群［36.66（20.233）歳］及びエクリズマブ群［38.51（18.010）歳］で同程度であったが、日本人患者のプラセボ群［48.18（9.788）歳］では高く、エクリズマブ群［28.53（12.551）歳］では低かった。同様に、MG 罹病期間も全体集団［9.55（8.232）年］と非日本人患者のプラセボ群［9.57（8.573）年］及びエクリズマブ群［9.81（8.176）年］で同程度であったが、日本人患者のプラセボ群［6.88（7.177）年］では短く、エクリズマブ群［11.13（7.984）年］では長かった。それ以外の MG 病歴は、投与群間及び日本人患者と非日本人患者で同様であった。

患者ごとの MG 病歴の要約を Study ECU-MG-301 Expanded Synopsis Listing 16.2.4.4.6.3.1 及び Study ECU-MG-301 Expanded Synopsis Listing 16.2.4.4.6.3.2 に示す。

2.7.6.3.2.2.3 前治療及び併用薬

2.7.6.3.2.2.3.1 全体集団

ECU-MG-302 試験では、治験責任医師の判断により併用している IST の変更を可とした。ベースライン時に、89 例（76.1%）が prednisone 投与を受けており、98 例（83.8%）が 1 種類以上の prednisone 以外の IST を受けていた（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.1.5.2.3）。

試験期間中に使用した IST の要約を、投与群別に Study ECU-MG-302 CSR Table 14.1.5.3.3 に示す。

全体で 65 例（55.6%）が試験期間中に IST の用量を変更した。1 種類以上の IST を減量又は中止した患者の割合は、増量又は新たに開始した患者の割合より高かった（表 2.7.6.3.2.2.3.1-1）。

- 55 例（47.0%）が 1 種類の IST の 1 日用量を減量し、2 例（1.7%）が 2 種類以上の IST の 1 日用量を減量した。29 例（24.8%）が 1 種類の IST の 1 日用量を増量し、2 種類以上の IST の 1 日用量を増量した患者はいなかった。
- 19 例（16.2%）が IST を中止した。5 例（4.3%）が新たな IST を開始した。

主な IST 変更理由は MG 症状の改善であり、42 例（35.9%）が MG 症状の改善を理由に IST を変更した。一方、21 例（17.9%）が MG 症状の悪化を主な理由として IST を変更した。

IST の副作用／不耐を理由に IST を変更した患者は 13 例（11.1%）であった。

表 2.7.6.3.2.2.3.1-1　免疫抑制剤療法の変更－継続試験の安全性解析対象集団

	プラセボ／エクリズマブ群 (N = 61)		エクリズマブ／エクリズマブ群 (N = 56)		全体 (N = 117)	
	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)
IST の変更	148	36 (59.0)	157	29 (51.8)	305	65 (55.6)
IST 変更状況						
新たに IST を開始	2	2 (3.3)	5	3 (5.4)	7	5 (4.3)
IST の中止	9	7 (11.5)	13	12 (21.4)	22	19 (16.2)
1 種類の IST の 1 日用量を増量	33	16 (26.2)	37	13 (23.2)	70	29 (24.8)
1 種類の IST の 1 日用量を減量	102	30 (49.2)	102	25 (44.6)	204	55 (47.0)
2 種類以上の IST の 1 日用量を増量	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
2 種類以上の IST の 1 日用量を減量	2	2 (3.3)	0	0 (0.0)	2	2 (1.7)
IST 変更理由						
MG 症状の改善	88	26 (42.6)	70	16 (28.6)	158	42 (35.9)
MG 症状の悪化	22	11 (18.0)	19	10 (17.9)	41	21 (17.9)
IST の副作用／不耐	12	6 (9.8)	15	7 (12.5)	27	13 (11.1)
MG 以外の新たな疾患に対する IST の使用	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
その他	26	11 (18.0)	51	12 (21.4)	77	23 (19.7)

略語：IST = 免疫抑制剤療法、MG = 重症筋無力症
出典：Study ECU-MG-302 CSR Table 12 (Table 14.1.5.5.3)

表 2.7.6.3.2.2.3.1-1 に示した IST 変更理由の「その他」には、患者の個人的な希望及び疲労などが含まれた（Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.6.4.1.1）

また、併用薬として、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（30/117 例）又はその他の IST（26/117 例）を変更した患者と比較して、コルチコステロイドを変更した患者（48/117 例）が多かった。コルチコステロイドを変更した 48 例のうちの大半の患者（33/48 例）がコルチコステロイドを減量した（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.1.5.7.3）。

Day 1、Week 26 及び Week 52 の MG 治療状況（継続試験の安全性解析対象集団）を、Study ECU-MG-302 CSR Table 14.1.5.2.3 に、患者ごとの一覧を Study ECU-MG-302 CSR Listings 16.2.4.5.2.3.1 及び 16.2.4.5.2.3.2 に示す。試験期間中に使用した併用薬を Study ECU-MG-302 CSR Table 14.1.5.1.3 に、患者ごとの一覧を Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.4.5.3.3 に示す。試験期間中に使用したアセチルコリンエステラーゼ阻害薬及び IST を Study ECU-MG-302 CSR Table 14.1.5.3.3 に、患者ごとの一覧を Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.4.5.5.3 に示す。試験期間中のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬及び IST の変更を Study ECU-MG-302 CSR Table 14.1.5.7.3 に示す。試験期間中に施行した非薬物療法を Study ECU-MG-302 CSR Table 14.1.5.4.3 に、患者ごとの一覧を Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.4.7.1.3 に示す。IST の変更を Study ECU-MG-302 CSR Table 14.1.5.5.3 に、患者ごとの一覧を Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.6.4.1.1 に示す。ECU-MG-302 試験の初回投与日から IST 変更までの日数を

Study ECU-MG-302 CSR Table 14.1.5.6.3 に示す。

Day 1 に、試験期間中の髄膜炎菌ワクチンの再接種が必要であると治験責任医師により予測された患者は 7 例であり（Study ECU-MG-302 CSR Section 9.1.4）、7 例全例が再接種を受けた（Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.4.5.1.2）。

ECU-MG-302 試験期間中に併用禁止薬（リツキシマブ）を使用した患者はいなかった（Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.4.5.4.3）。

2.7.6.3.2.2.3.2 日本人患者と非日本人患者の比較

スクリーニング前の MG 治療状況の、全体及び日本人患者と非日本人患者の比較を、投与群別に Study ECU-MG-301 Table 14.1.5.7.3（Study ECU-MG-301 Expanded Synopsis Section 3.2.3.2）に示す。非日本人患者と同様に、大半の日本人患者がスクリーニング前にアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の投与を受けていた［プラセボ／エクリズマブ群：7 例（87.5%）、エクリズマブ／エクリズマブ群：3 例（100.0%）］。全ての日本人患者が IST（prednisone 及び prednisone 以外の IST）を受けていた。日本人患者のでは、プラセボ／エクリズマブ群の 3 例（37.5%）及びエクリズマブ／エクリズマブ群の 3 例（100.0%）、非日本人患者では、プラセボ／エクリズマブ群の 28 例（50.9%）及びエクリズマブ／エクリズマブ群の 34 例（57.6%）が胸腺摘除後に試験に組み入れられた。

2.7.6.3.2.3 コンプライアンス

2.7.6.3.2.3.1.1 全体集団

ECU-MG-302 試験では、データカットオフ日*時点で、治験薬に関する遵守率 100%の患者は 106 例（90.6%）であった。試験期間中に投与を中断した患者は全体で 15 例（12.8%）であった。盲検下で投与した導入期に投与を中断した患者は 3 例（2.6%）、維持期に投与を中断した患者は 13 例（11.1%）であった。1 例が、導入期及び維持期のそれぞれで 1 回以上投与を中断した。15 例中 3 例は有害事象により投与を中断したが、15 例全例が規定された投与量を投与された。

ECU-MG-302 試験で少なくとも 26 週間治験薬を投与された 108 例（エクリズマブ／エクリズマブ群：51 例、プラセボ／エクリズマブ群：57 例）のうち、99 例（91.7%）が継続試験の遵守率 100%であった。99 例中、2 例（1.9%）が盲検下で投与した導入期に、13 例（12.0%）が維持期に投与を中断した。

コンプライアンス及び治験薬への曝露に関する詳細な情報を Study ECU-MG-302 CSR Section 12.1 に示す。コンプライアンス（継続試験の安全性解析対象集団）を投与群別に Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.1.1.1.3 に、ECU-MG-302 試験で少なくとも 26 週間治験薬を投与された患者のコンプライアンスを Study ECU-MG-302 CSR Table 14.1.4.3.3 に示す。

2.7.6.3.2.3.1.2 日本人患者と非日本人患者の比較

コンプライアンスに関して、日本人患者及び非日本人患者の比較は実施しなかった。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.6.3.2.4 有効性に関する成績

2.7.6.3.2.4.1 有効性の解析

ECU-MG-302 試験では、日本人患者全例（11 例）が解析に含まれた。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、日本人患者と非日本人患者の比較は、より頑健なプラセボ／エクリズマブ群のデータに注目した。

主要及び副次評価項目を含む各有効性指標の解析結果を以下に示す。

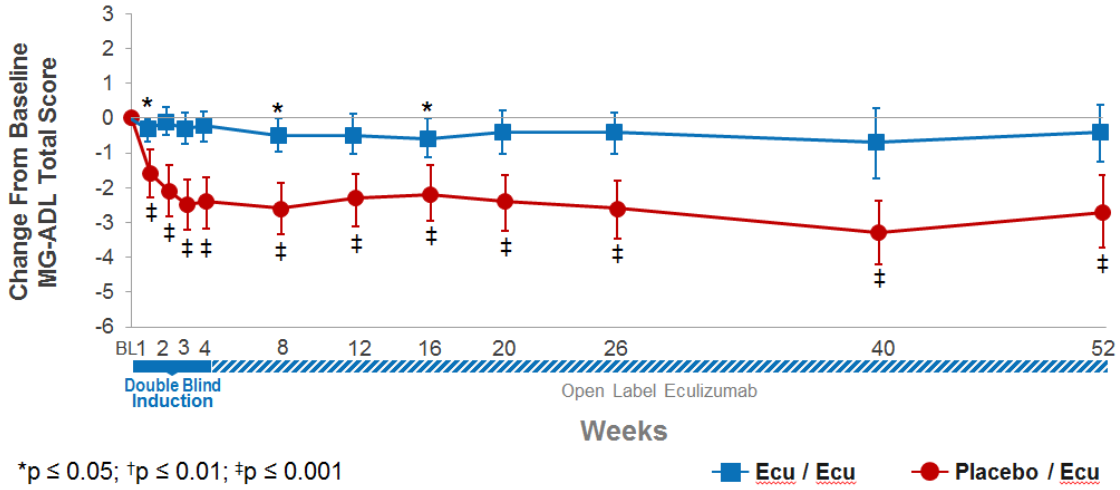
2.7.6.3.2.4.1.1 有効性の主要評価項目

2.7.6.3.2.4.1.1.1 全体集団

ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量

各来院日における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量について、反復測定モデル（Study ECU-MG-302 CSR Section 9.7.1.8.1）を用いて解析し、最小二乗平均値及び 95% CI を示した。エクリズマブ／エクリズマブ群では、Week 52 までの各評価時点における MG-ADL 総スコアに、ECU-MG-302 試験ベースラインからの大きな変化は認められなかった（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.2.1.6.1）。このことから、エクリズマブ投与を継続することによって、ECU-MG-301 試験で得られた治療効果が持続することが示された。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変化が、ECU-MG-302 試験の 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］（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.2.1.5.1）。

反復測定モデルを用いた Week 52 までの解析結果（Week 52 を超えた患者が少数であったため）を図 2.7.6.3.2.4.1.1-1 に示す。エクリズマブ／エクリズマブ群では、大半の評価時点において MG-ADL 総スコアは ECU-MG-302 試験ベースラインから大きく変化せず、ECU-MG-301 試験で得られた治療効果が持続することが支持された。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顕著な低下が Week 1 の早期から認められた。この ECU-MG-302 試験ベースラインからの低下は、52 週間の投与期間を通じて持続した。



注：MG-ADL 総スコアの ECU-MG-302 試験のベースラインからの変化量の最小二乗平均値及び 95% CI は、反復測定モデルに基づき、投与群（プラセボ／エクリズマブ群及びエクリズマブ／エクリズマブ群）別に算出した。各反復測定モデルは、以下の項を含む：来院及び MG-ADL 総スコアのベースライン値。欠測値は補完しなかった。各来院日における 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について、反復測定モデルを用いて各投与群で名目上の p 値を算出し、統計学的有意差を検定した。
略語：BL = ベースライン、CI = 信頼区間、Ecu = エクリズマブ、LS = 最小二乗、MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile
出典：Study ECU-MG-302 CSR Figure 3 (Table 14.2.1.5.1, Table 14.2.1.6.1, Figure 14.2.1.1.1.3)

図 2.7.6.3.2.4.1.1-1　MG-ADL 総スコアの ECU-MG-302 試験ベースラインから ECU-MG-302 試験 Week 52 までの変化量（最小二乗平均値及び 95% CI）：反復測定モデル－継続試験の FAS

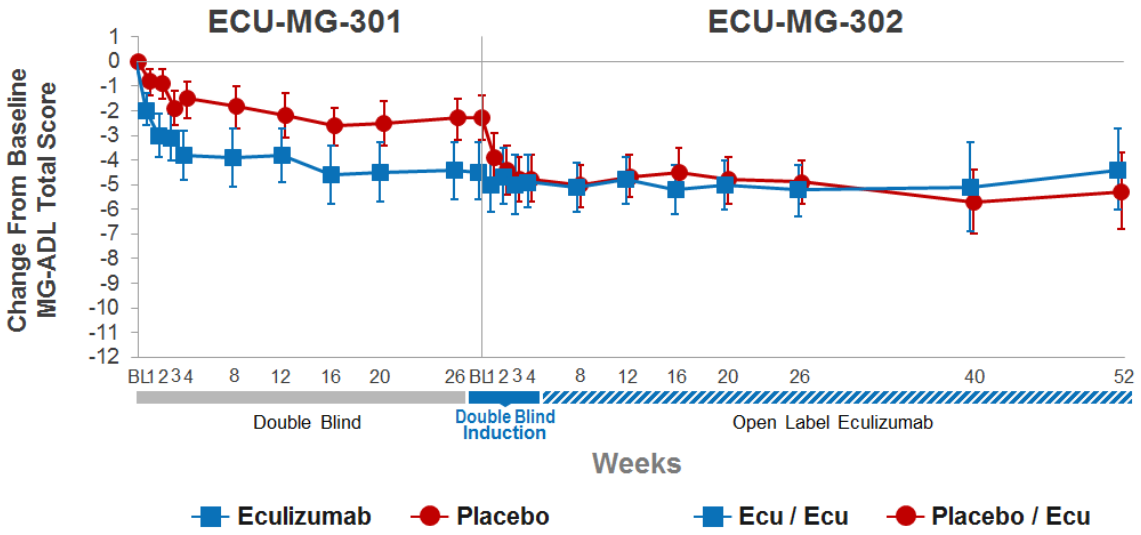
ECU-MG-301 試験ベースラインからの変化量

ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験を通した MG-ADL 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインからの変化量を図 2.7.6.3.2.4.1.1-2 に示す。ベースラインからの変化量は、ECU-MG-301 試験の Week 26 までを通じて、エクリズマブ群とプラセボの間に明確な差が認められ、エクリズマブ投与のベネフィットと直接的に関連していた。ECU-MG-302 試験の盲検下で投与した導入期終了時点（Week 4）までに、この差は消失していた。この ECU-MG-302 試験の導入期では、ECU-MG-301 試験のプラセボ群の患者はエクリズマブ投与に移行し（プラセボ／エクリズマブ群）、ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群の患者はエクリズマブ投与を継続した（エクリズマブ／エクリズマブ群）。

ECU-MG-301 試験でエクリズマブ群に認められた治療効果［Week 26 における ECU-MG-301 試験ベースラインからの平均変化量（95% CI）：−4.4（−5.6, −3.3）］は、ECU-MG-302 試験でも維持されており（エクリズマブ／エクリズマブ群）、MG-ADL 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインからの平均変化量（95% CI）は、ECU-MG-302 試験の Week 1 で−5.0（−6.1, −3.9）、Week 8 で−5.1（−6.1, −4.1）、Week 26 で−5.2（−6.3, −4.2）、Week 52 で−4.4（−6.0, −2.7）であった。

プラセボ／エクリズマブ群では、MG-ADL 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインからの平均変化量（95% CI）に、ECU-MG-302 試験の Week 1［−3.9（−4.9, −2.9）］の早期から改善が認められた。治療効果の大部分が盲検下で投与した導入期の Week 4［−4.8（−5.7, −3.8）］までに認められ、Week 52［−5.3（−6.8, −3.7）］まで持続した（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.2.1.3.1）。プラセボ／エクリズマブ群で認められた ECU-MG-302 試験の Week 26 における ECU-MG-301 試

験ベースラインからの改善［−4.9（−5.8, −4.0）］は、ECU-MG-301 試験の Week 26 にエクリズマブ群で認められた改善［−4.4（−5.6, −3.3）］と同程度であった。



注：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, Figure 14.2.1.1.1.1)

図 2.7.6.3.2.4.1.1-2　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-302 試験で 26 週間以上投与を受けた患者のベースラインからの変化量

データカットオフ日*時点で、エクリズマブ／エクリズマブ群では、49 例が ECU-MG-302 試験で 26 週間以上の投与を受け、このうち 20 例は、52 週間以上の投与を受けた。プラセボ／エクリズマブ群では、55 例が ECU-MG-302 試験で 26 週間以上の投与を受け、このうち 20 例が 52 週間以上の投与を受けた。最長 52 週間の MG-ADL 総スコアの各試験のベースラインからの変化量に関するデータを、投与群別に要約した（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.2.1.2.1 及び Table 14.2.1.4.1）。

患者ごとの MG-ADL 総スコア、並びに ECU-MG-301 試験ベースライン及び ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量を Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.6.1.1.1 に示す。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.6.3.2.4.1.1.2 日本人患者と非日本人患者の比較

ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量

MG-ADL 総スコアの ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量の、日本人患者と非日本人患者の比較を、投与群別に Table 14.2.1.5.1 に示す。

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も、各評価時点における MG-ADL 総スコアについて、ECU-MG-302 試験ベースラインからの大きな変化は認められず（Table 14.2.1.5.1）、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 試験で得られた治療効果が持続することが示された（2.7.6.3.2.4.1.1.1 項）。

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、日本人患者及び非日本人患者で同程度であった［日本人患者：−2.4（3.81）、非日本人患者：−1.5（2.41）］。全体集団の結果と一貫して、日本人患者及び非日本人患者のいずれでも、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）］（Table 14.2.1.5.1）。

患者ごとの MG-ADL 総スコアの一覧を Listing 16.2.6.1.2.1 に示す。

ECU-MG-301 試験ベースラインからの変化量

MG-ADL 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインからの変化量の日本人患者と非日本人患者の比較を、投与群別に Table 14.2.1.3.1.1 に示す。

日本人患者及び非日本人患者のいずれでも、ECU-MG-301 試験でエクリズマブ群に認められた治療効果は、ECU-MG-302 試験でも持続した（エクリズマブ／エクリズマブ群）。

プラセボ／エクリズマブ群では、MG-ADL 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインからの平均変化量（SD）に、ECU-MG-302 試験の Week 1 の早期から改善が認められた［日本人患者：−7.0（2.88）、非日本人患者：−3.4（3.65）］。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：−7.5（2.56）、非日本人患者：−4.3（3.71）］、Week 52 まで持続した［日本人患者：−7.8（2.06）、非日本人患者：−4.6（3.22）］。プラセボ／エクリズマブ群の ECU-MG-302 試験の Week 26 における ECU-MG-301 試験ベースラインからの改善は、ECU-MG-301 試験の Week 26 にエクリズマブ群で認められた改善と同程度であった。

患者ごとの MG-ADL 総スコアの一覧を Listing 16.2.6.1.3.1 に示す。

2.7.6.3.2.4.1.2 有効性の副次評価項目

2.7.6.3.2.4.1.2.1 QMG 総スコア

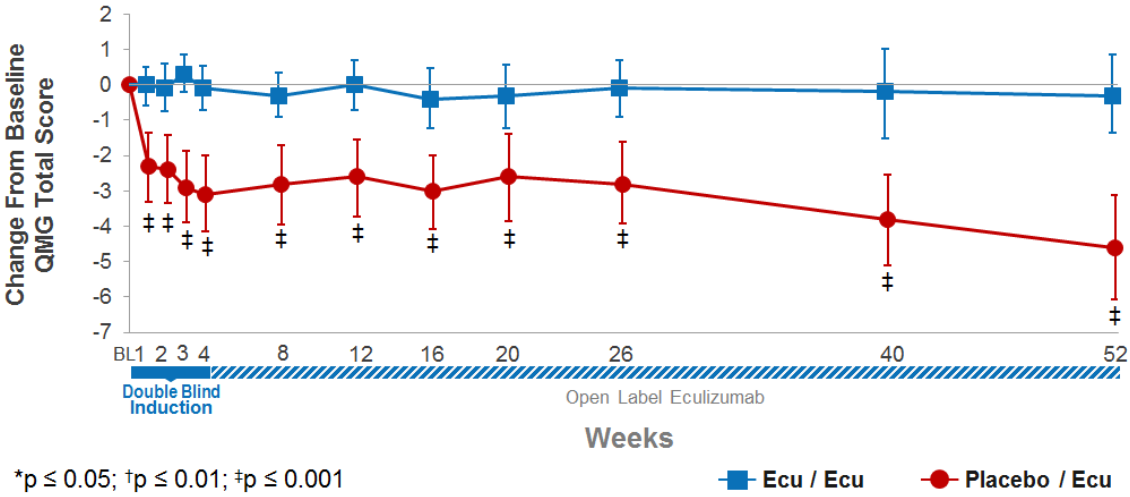
2.7.6.3.2.4.1.2.1.1 全体集団

ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量

各来院日における QMG 総スコアのベースラインからの変化量について、反復測定モデル（Study ECU-MG-302 CSR Section 9.7.1.8.1）を用いて解析し、最小二乗平均値及び 95% CI を示した。エクリズマブ／エクリズマブ群では、Week 26 までの各評価時点における QMG 総スコアに、ECU-MG-302 試験ベースラインからの大きな変化は認められなかった（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.2.2.16.1）。このことから、エクリズマブ投与を継続することによって、ECU-MG-301 試験で得られた治療効果が持続することが示された。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変化が、ECU-MG-302 試験の 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］（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.2.2.15.1）。

反復測定モデルを用いた Week 52 までの解析結果（Week 52 を超えた患者が少数であったため）を図 2.7.6.1.2.1.1-1 に示す。エクリズマブ／エクリズマブ群では、各評価時点において QMG 総スコアは ECU-MG-302 試験ベースラインから大きく変化せず、ECU-MG-301 試験で得られた治療効果が持続することが支持された。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顕著な低下が Week 1 の早期から認められた。この ECU-MG-302 試験ベースラインからの低下は、52 週間の投与期間を通じて持続した。



注：QMG 総スコアの ECU-MG-302 試験のベースラインからの変化量の最小二乗平均値及び 95% CI は、反復測定モデルに基づき、投与群（プラセボ／エクリズマブ群及びエクリズマブ／エクリズマブ群）別に算出した。各反復測定モデルは、以下の項を含む：来院及び QMG 総スコアのベースライン値。欠測値は補完しなかった。各来院日における 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について、反復測定モデルを用いて各投与群で名目上の p 値を算出し、統計学的有意差を検定した。
略語：BL = ベースライン、CI = 信頼区間、Ecu = エクリズマブ、LS = 最小二乗、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity
出典：Study ECU-MG-302 CSR Figure 5 (Table 14.2.2.15.1, Table 14.2.2.16.1, Figure 14.2.2.4.1.1)

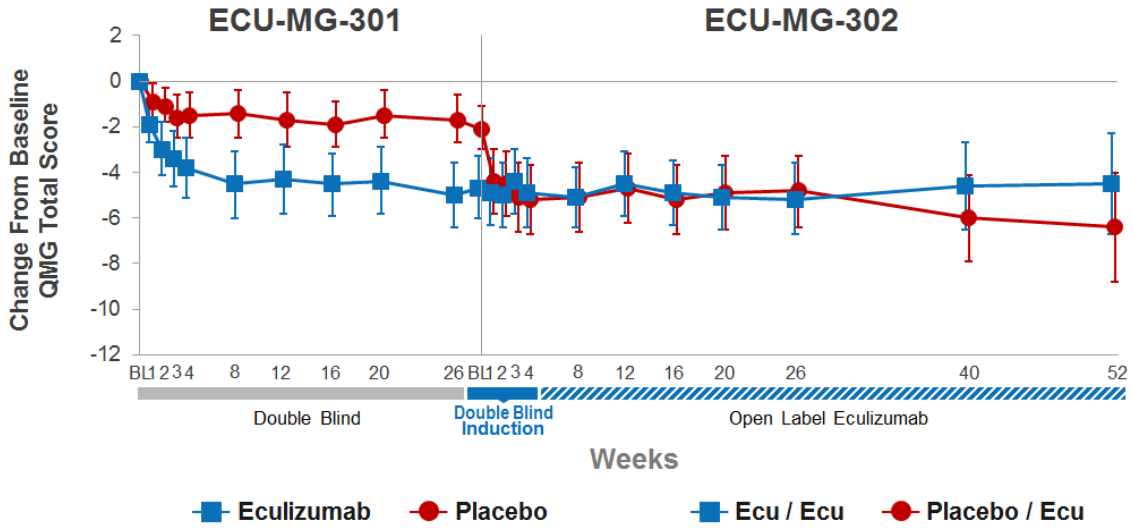
図 2.7.6.3.2.4.1.2-1　QMG 総スコアの ECU-MG-302 試験ベースラインから ECU-MG-302 試験 Week 52 までの変化量（最小二乗平均値及び 95% CI）：反復測定モデル－継続試験の FAS

ECU-MG-301 試験ベースラインからの変化量

ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験を通した QMG 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインからの変化量を図 2.7.6.3.2.4.1.2-2 に示す。ベースラインからの変化量は、ECU-MG-301 試験の Week 26 までを通じて、エクリズマブ群とプラセボ群の間に明確な差が認められ、エクリズマブ投与のベネフィットと直接的に関連していた。ECU-MG-302 試験の盲検下で投与した導入期終了時点（Week 4）までに、この差は消失していた。この ECU-MG-302 試験の導入期では、ECU-MG-301 試験のプラセボ群の患者はエクリズマブ投与に移行し（プラセボ／エクリズマブ群）、ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群の患者はエクリズマブ投与を継続した（エクリズマブ／エクリズマブ群）。

ECU-MG-301 試験でエクリズマブ群に認められた治療効果［Week 26 における ECU-MG-301 試験ベースラインからの平均変化量（95% CI）：−5.0（−6.4, −3.6）］は、ECU-MG-302 試験でも維持されており（エクリズマブ／エクリズマブ群）、QMG 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインからの平均変化量（95% CI）は、ECU-MG-302 試験の Week 1 で−4.9（−6.3, −3.4）、Week 8 で−5.1（−6.4, −3.8）、Week 26 で−5.2（−6.7, −3.6）、Week 52 で−4.5（−6.7, −2.3）であった。

プラセボ／エクリズマブ群では、QMG 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインからの平均変化量（95% CI）に、ECU-MG-302 試験の Week 1［−4.4（−5.8, −3.0）］の早期から改善が認められた。治療効果の大部分が盲検下で投与した導入期の Week 4［−5.2（−6.7, −3.7）］までに認められ、Week 52［−6.4（−8.8, −4.0）］まで持続した（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.2.2.3.1）。プラセボ／エクリズマブ群で認められた ECU-MG-302 試験の Week 26 における ECU-MG-301 試験ベースラインからの改善［−4.8（−6.4, −3.3）］は、ECU-MG-301 試験の Week 26 にエクリズマブ群で認められた改善［−5.0（−6.4, −3.6）］と同程度であった。



注：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, Figure 14.2.2.1.1.1)

図 2.7.6.3.2.4.1.2-2　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

<u>ECU-MG-302 試験で 26 週間以上投与を受けた患者のベースラインからの変化量</u>

ECU-MG-302 試験で 26 週間以上の投与を受けた患者における、最長 52 週間の QMG 総スコアの各試験のベースラインからの変化量に関するデータを、投与群別に要約した（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.2.2.4.1 及び Table 14.2.2.2.1）。

患者ごとの QMG 総スコア、並びに ECU-MG-301 試験ベースライン及び MG-302 試験ベースラインからの変化量を Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.6.2.1.1.1 に示す。

2.7.6.3.2.4.1.2.1.2 日本人患者と非日本人患者の比較

ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量

QMG 総スコアの ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量の、日本人患者と非日本人患者の比較を、投与群別に Table 14.2.2.15.1 に示す。

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も、各評価時点における QMG 総スコアについて、ECU-MG-302 試験ベースラインからの大きな変化は認められず（Table 14.2.2.15.1）、全体集団での結果と同様に、エクリズマブ投与を継続することによって、ECU-MG-301 試験で得られた治療効果が持続することが示された（2.7.6.3.2.4.1.2.1.1 項）。

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）に、Week 1 の早期から改善が認められ、日本人患者及び非日本人患者で同程度であった［日本人患者：−2.6（6.02）、非日本人患者：−2.3（3.84）］。全体集団の結果と一貫して、日本人患者及び非日本人患者のいずれでも、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）］（Table 14.2.2.15.1）。

患者ごとの QMG 総スコアの一覧を Listing 16.2.6.2.3.1 に示す。

ECU-MG-301 試験ベースラインからの変化量

QMG 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインからの変化量の日本人患者と非日本人患者の比較を、投与群別に Table 14.2.2.3.1.1 に示す。

日本人患者及び非日本人患者のいずれでも、ECU-MG-301 試験でエクリズマブ群に認められた治療効果は、ECU-MG-302 試験でも持続した（エクリズマブ／エクリズマブ群）。

プラセボ／エクリズマブ群では、QMG 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインからの平均変化量（SD）に、ECU-MG-302 試験の Week 1 の早期から改善が認められた［日本人患者：−6.4（5.71）、非日本人患者：−4.1（5.24）］。治療効果の大部分は、盲検下で投与した導入期後の Week 4 までに認められ［日本人患者：−7.6（5.97）、非日本人患者：−4.8（5.60）］、Week 52 まで持続した［日本人患者：−7.3（5.91）、非日本人患者：−6.2（5.01）］。プラセボ／エクリズマブ群の ECU-MG-302 試験の Week 26 における ECU-MG-301 試験ベースラインからの改善は、ECU-MG-301 試験の Week 26 にエクリズマブ群で認められた改善と同程度であった。

患者ごとの QMG 総スコアの一覧を Listing 16.2.6.2.4.1 に示す。

2.7.6.3.2.4.1.2.2 MG-ADL 総スコアが 3 ポイント以上低下した患者の割合

2.7.6.3.2.4.1.2.2.1 全体集団

ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量

MG-ADL に関する Responder 解析による、プラセボ／エクリズマブ群において、レスキュー治療なしで MG-ADL 総スコアが ECU-MG-302 試験ベースラインから 3 ポイント以上低下した responder の割合を来院日別に要約した。

ECU-MG-302 試験の Week 26 におけるプラセボ／エクリズマブ群の responder は 24 例（43.6%）であった（表 2.7.6.3.2.4.1.2-1）。

表 2.7.6.3.2.4.1.2-1　ECU-MG-302 試験ベースラインを基準としたプラセボ／エクリズマブ群の MG-ADL responder の割合－継続試験の FAS

来院	プラセボ／エクリズマブ群（N = 60）	
	n/N (%)	割合の 95% CI [a]
Week 1	13/60 (21.7)	(12.1, 34.2)
Week 2	17/60 (28.3)	(17.5, 41.4)
Week 3	22/60 (36.7)	(24.6, 50.1)
Week 4	24/60 (40.0)	(27.6, 53.5)
Week 8	27/58 (46.6)	(33.3, 60.1)
Week 12	23/60 (38.3)	(26.1, 51.8)
Week 16	22/57 (38.6)	(26.0, 52.4)
Week 20	24/57 (42.1)	(29.1, 55.9)
Week 26	24/55 (43.6)	(30.3, 57.7)
Week 40	18/31 (58.1)	(39.1, 75.5)
Week 52	9/20 (45.0)	(23.1, 68.5)

注：ECU-MG-302 試験ベースラインは、ECU-MG-302 試験のエクリズマブ初回投与前に得られた最終評価値と定義した。ECU-MG-302 試験ベースラインの評価は、通常 Day 1 の評価であり、Day 1 の評価が欠測の場合は、ECU-MG-301 試験の最終評価値をベースラインとした。
a. Clopper-Pearson による CI
略語：CI = 信頼区間、MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile
出典：Study ECU-MG-302 CSR Table 13 (Table 14.2.1.13.1)

ECU-MG-301 試験ベースラインからの変化量

各来院日における、レスキュー治療なしで MG-ADL 総スコアが ECU-MG-301 試験ベースラインから 3 ポイント以上低下した responder の割合を、投与群別に表 2.7.6.3.2.4.1.2-2 に要約した。

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 におけるレスポンダーの割合［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 は 24 例（40.7%）であった。これらの患者が 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 の割合が漸増した。ECU-MG-302 試験の Week 4 におけるプラセボ／エクリズマブ群の responder は、48/60 例（80.0%）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 38/55 例（69.1%）は、26 週間の投与期間を通じて responder であった。

表 2.7.6.3.2.4.1.2-2　ECU-MG-301 試験ベースラインを基準としたプラセボ／エクリズマブ群の MG-ADL responder の割合－継続試験の FAS

来院	プラセボ／エクリズマブ群 (N = 60)		エクリズマブ／エクリズマブ群 (N = 56)	
	n/N (%)	割合の 95% CI [a]	n/N (%)	割合の 95% CI [a]
ECU-MG-301 試験 Week 1	13/59 (22.0)	(12.3, 34.7)	22/56 (39.3)	(26.5, 53.2)
ECU-MG-301 試験 Week 2	13/60 (21.7)	(12.1, 34.2)	26/56 (46.4)	(33.0, 60.3)
ECU-MG-301 試験 Week 3	25/60 (41.7)	(29.1, 55.1)	28/56 (50.0)	(36.3, 63.7)
ECU-MG-301 試験 Week 4	21/60 (35.0)	(23.1, 48.4)	30/56 (53.6)	(39.7, 67.0)
ECU-MG-301 試験 Week 8	21/60 (35.0)	(23.1, 48.4)	31/55 (56.4)	(42.3, 69.7)
ECU-MG-301 試験 Week 12	25/60 (41.7)	(29.1, 55.1)	31/55 (56.4)	(42.3, 69.7)
ECU-MG-301 試験 Week 16	25/59 (42.4)	(29.6, 55.9)	35/56 (62.5)	(48.5, 75.1)
ECU-MG-301 試験 Week 20	25/60 (41.7)	(29.1, 55.1)	33/56 (58.9)	(45.0, 71.9)
ECU-MG-301 試験 Week 26	24/59 (40.7)	(28.1, 54.3)	33/56 (58.9)	(45.0, 71.9)
ECU-MG-302 試験 Day 1	30/60 (50.0)	(36.8, 63.2)	33/56 (58.9)	(45.0, 71.9)
ECU-MG-302 試験 Week 1	39/60 (65.0)	(51.6, 76.9)	34/55 (61.8)	(47.7, 74.6)
ECU-MG-302 試験 Week 2	44/60 (73.3)	(60.3, 83.9)	31/54 (57.4)	(43.2, 70.8)
ECU-MG-302 試験 Week 3	44/60 (73.3)	(60.3, 83.9)	33/53 (62.3)	(47.9, 75.2)
ECU-MG-302 試験 Week 4	48/60 (80.0)	(67.7, 89.2)	32/55 (58.2)	(44.1, 71.3)
ECU-MG-302 試験 Week 8	46/58 (79.3)	(66.6, 88.8)	39/55 (70.9)	(57.1, 82.4)
ECU-MG-302 試験 Week 12	42/60 (70.0)	(56.8, 81.2)	33/53 (62.3)	(47.9, 75.2)
ECU-MG-302 試験 Week 16	40/57 (70.2)	(56.6, 81.6)	35/53 (66.0)	(51.7, 78.5)
ECU-MG-302 試験 Week 20	40/57 (70.2)	(56.6, 81.6)	34/52 (65.4)	(50.9, 78.0)
ECU-MG-302 試験 Week 26	38/55 (69.1)	(55.2, 80.9)	32/49 (65.3)	(50.4, 78.3)
ECU-MG-302 試験 Week 40	25/31 (80.6)	(62.5, 92.5)	14/29 (48.3)	(29.4, 67.5)
ECU-MG-302 試験 Week 52	15/20 (75.0)	(50.9, 91.3)	8/20 (40.0)	(19.1, 63.9)

注：ECU-MG-301 試験ベースラインは、ECU-MG-301 試験の初回投与前に得られた最終評価値と定義した。
a. Clopper-Pearson による CI
略語：CI = 信頼区間、MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile
出典：Study ECU-MG-302 CSR Table 14 (Table 14.2.1.13.1.2)

2.7.6.3.2.4.1.2.2.2　日本人患者と非日本人患者の比較

ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量

MG-ADL に関する Responder 解析による、プラセボ／エクリズマブ群の日本人患者及び非日本人患者において、レスキュー治療なしで MG-ADL 総スコアが ECU-MG-302 試験ベースラインから 3 ポイント以上低下した responder の割合を、来院日別に Table 14.2.1.13.1.1 に要約した。

ECU-MG-302 試験の Week 26 におけるプラセボ／エクリズマブ群の responder は、日本人患者で 3/8 例（37.5%）、非日本人患者で 21/47 例（44.7%）であった。

ECU-MG-301 試験ベースラインからの変化量

MG-ADL に関する Responder 解析による、プラセボ／エクリズマブ群の日本人患者及び非日本人患者において、レスキュー治療なしで MG-ADL 総スコアが ECU-MG-301 試験ベースラインから 3 ポイント以上低下した responder の割合を、来院日別に Table 14.2.1.14.1 に要約した。

ECU-MG-302 試験の Week 26 におけるエクリズマブ／エクリズマブ群の responder は、日本人患者で 0/2 例（0.0%）、非日本人患者で 32/47 例（68.1%）であった。

2.7.6.3.2.4.1.2.3 QMG 総スコアが 5 ポイント以上低下した患者の割合

2.7.6.3.2.4.1.2.3.1 全体集団

ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量

QMG に関する Responder 解析による、プラセボ／エクリズマブ群において、レスキュー治療なしで QMG 総スコアが ECU-MG-302 試験ベースラインから 5 ポイント以上低下した rseponder の割合を来院日別に要約した。

ECU-MG-302 試験の Week 26 におけるプラセボ／エクリズマブ群の rseponder は 16 例(29.1%)であった（表 2.7.6.3.2.4.1.2-3）。

表 2.7.6.3.2.4.1.2-3 ECU-MG-302 試験ベースラインを基準としたプラセボ／エクリズマブ群の QMG responder の割合－継続試験の FAS

来院	プラセボ／エクリズマブ群（N = 60）	
	n/N (%)	割合の 95% CI [a]
Week 1	14/60 (23.3)	(13.4, 36.0)
Week 2	14/59 (23.7)	(13.6, 36.6)
Week 3	16/58 (27.6)	(16.7, 40.9)
Week 4	19/59 (32.2)	(20.6, 45.6)
Week 8	18/57 (31.6)	(19.9, 45.2)
Week 12	19/60 (31.7)	(20.3, 45.0)
Week 16	18/57 (31.6)	(19.9, 45.2)
Week 20	16/57 (28.1)	(17.0, 41.5)
Week 26	16/55 (29.1)	(17.6, 42.9)
Week 40	13/30 (43.3)	(25.5, 62.6)
Week 52	8/20 (40.0)	(19.1, 63.9)

注：ECU-MG-302 試験ベースラインは、ECU-MG-302 試験のエクリズマブ初回投与前に得られた最終評価値と定義した。ECU-MG-302 試験ベースラインの評価は、通常 Day 1 の評価であり、Day 1 の評価が欠測の場合は、ECU-MG-301 試験の最終評価値をベースラインとした。
a. Clopper-Pearson による CI
略語：CI = 信頼区間、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity
出典：Study ECU-MG-302 CSR Table 15 (Table 14.2.2.14.1)

ECU-MG-301 試験ベースラインからの変化量

各来院日における、レスキュー治療なしで QMG 総スコアが ECU-MG-301 試験ベースラインから 5 ポイント以上低下した responder の割合を、投与群別に表 2.7.6.3.2.4.1.2-4 に要約した。

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 は 12 例（20.3%）であった。これらの患者が 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 の割合が漸増した。ECU-MG-302 試験の Week 4 におけるプラセボ／エクリズマブ群の responder は、32/59 例（54.2%）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 26/55 例（47.3%）は、26 週間の投与期間を通じて responder であった。

表 2.7.6.3.2.4.1.2-4　ECU-MG-301 試験ベースラインを基準としたプラセボ／エクリズマブ群の QMG responder の割合－継続試験の FAS

来院	プラセボ／エクリズマブ群 (N = 60)		エクリズマブ／エクリズマブ群 (N = 56)	
	n/N (%)	割合の 95% CI [a]	n/N (%)	割合の 95% CI [a]
ECU-MG-301 試験 Week 1	8/59 (13.6)	(6.0, 25.0)	9/55 (16.4)	(7.8, 28.8)
ECU-MG-301 試験 Week 2	7/59 (11.9)	(4.9, 22.9)	17/56 (30.4)	(18.8, 44.1)
ECU-MG-301 試験 Week 3	11/60 (18.3)	(9.5, 30.4)	20/56 (35.7)	(23.4, 49.6)
ECU-MG-301 試験 Week 4	11/59 (18.6)	(9.7, 30.9)	18/56 (32.1)	(20.3, 46.0)
ECU-MG-301 試験 Week 8	11/59 (18.6)	(9.7, 30.9)	25/55 (45.5)	(32.0, 59.4)
ECU-MG-301 試験 Week 12	13/59 (22.0)	(12.3, 34.7)	21/55 (38.2)	(25.4, 52.3)
ECU-MG-301 試験 Week 16	12/59 (20.3)	(11.0, 32.8)	24/56 (42.9)	(29.7, 56.8)
ECU-MG-301 試験 Week 20	12/59 (20.3)	(11.0, 32.8)	26/56 (46.4)	(33.0, 60.3)
ECU-MG-301 試験 Week 26	12/59 (20.3)	(11.0, 32.8)	28/55 (50.9)	(37.1, 64.6)
ECU-MG-302 試験 Day 1	16/60 (26.7)	(16.1, 39.7)	26/55 (47.3)	(33.7, 61.2)
ECU-MG-302 試験 Week 1	25/60 (41.7)	(29.1, 55.1)	26/55 (47.3)	(33.7, 61.2)
ECU-MG-302 試験 Week 2	25/59 (42.4)	(29.6, 55.9)	26/53 (49.1)	(35.1, 63.2)
ECU-MG-302 試験 Week 3	28/58 (48.3)	(35.0, 61.8)	23/53 (43.4)	(29.8, 57.7)
ECU-MG-302 試験 Week 4	32/59 (54.2)	(40.8, 67.3)	26/54 (48.1)	(34.3, 62.2)
ECU-MG-302 試験 Week 8	27/57 (47.4)	(34.0, 61.0)	31/55 (56.4)	(42.3, 69.7)
ECU-MG-302 試験 Week 12	27/60 (45.0)	(32.1, 58.4)	23/52 (44.2)	(30.5, 58.7)
ECU-MG-302 試験 Week 16	31/57 (54.4)	(40.7, 67.6)	22/52 (42.3)	(28.7, 56.8)
ECU-MG-302 試験 Week 20	28/57 (49.1)	(35.6, 62.7)	25/52 (48.1)	(34.0, 62.4)
ECU-MG-302 試験 Week 26	26/55 (47.3)	(33.7, 61.2)	21/48 (43.8)	(29.5, 58.8)
ECU-MG-302 試験 Week 40	17/30 (56.7)	(37.4, 74.5)	9/29 (31.0)	(15.3, 50.8)
ECU-MG-302 試験 Week 52	13/20 (65.0)	(40.8, 84.6)	6/20 (30.0)	(11.9, 54.3)

注：ECU-MG-301 試験ベースラインは、ECU-MG-301 試験の初回投与前に得られた最終評価値と定義した。
a. Clopper-Pearson による CI
略語：CI = 信頼区間、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity
出典：Study ECU-MG-302 CSR Table 16 (Table 14.2.2.14.1.2)

2.7.6.3.2.4.1.2.3.2 日本人患者と非日本人患者の比較

ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量

QMG に関する Responder 解析による、プラセボ／エクリズマブ群の日本人患者及び非日本人患者において、レスキュー治療なしで QMG 総スコアが ECU-MG-302 試験ベースラインから 5 ポイント以上低下した responder の割合を、来院日別に Table 14.2.2.16.1 に要約した。

ECU-MG-302 試験の Week 26 におけるプラセボ／エクリズマブ群の responder は、日本人患者で 2/8 例（25.0%）、非日本人患者で 14/47 例（29.8%）であった。

ECU-MG-301 試験ベースラインからの変化量

QMG に関する Responder 解析による、プラセボ／エクリズマブ群の日本人患者及び非日本人患者において、レスキュー治療なしで QMG 総スコアが ECU-MG-301 試験ベースラインから 5 ポイント以上低下した responder の割合を、来院日別に Table 14.2.2.17.1 に要約した。

ECU-MG-302 試験の Week 26 におけるエクリズマブ／エクリズマブ群の responder は、日本人患者で 0/2 例（0.0%）、非日本人患者で 21/46 例（45.7%）であった。

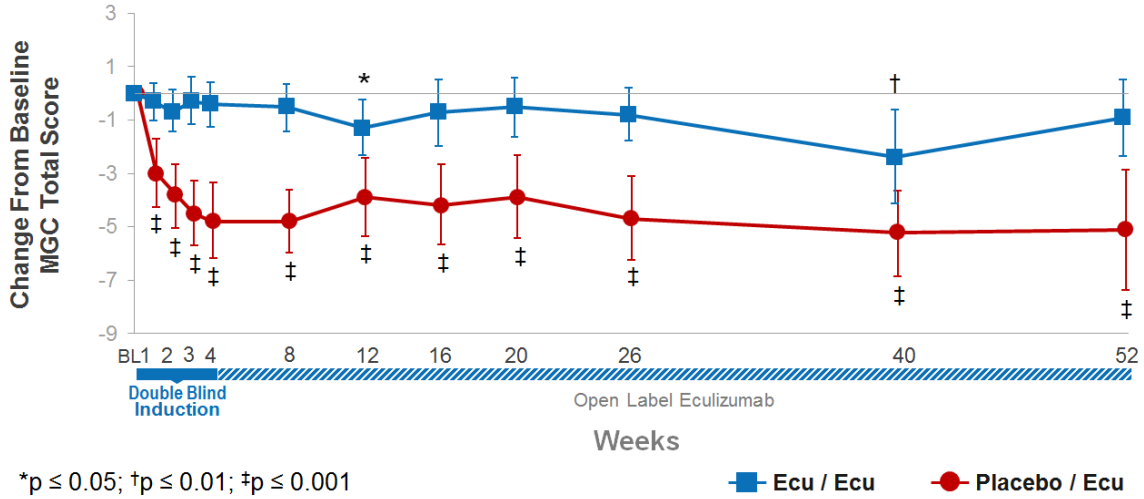
2.7.6.3.2.4.1.2.4 MGC 総スコア

2.7.6.3.2.4.1.2.4.1 全体集団

ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量

各来院日における MGC 総スコアのベースラインからの変化量について、反復測定モデルを用いて解析し（Study ECU-MG-302 CSR Section 9.7.1.8.1）、最小二乗平均値及びその 95% CI を示した。エクリズマブ／エクリズマブ群では、Week 26 までの各評価時点における MGC 総スコアに、ECU-MG-302 試験ベースラインからの大きな変化は認められなかった（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.2.2.18.1）。このことから、エクリズマブ投与を継続することによって、ECU-MG-301 試験で得られた治療効果が持続することが示された。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変化が、ECU-MG-302 試験の 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 CSR Table 14.2.2.17.1）。

反復測定モデルを用いた Week 52 までの解析結果（Week 52 を超えた患者が少数であったため）を図 2.7.6.3.2.4.1.2-3 に示す。エクリズマブ／エクリズマブ群では、各評価時点において MGC 総スコアは ECU-MG-302 試験ベースラインから大きく変化せず、ECU-MG-301 試験で得られた治療効果が持続することが支持された。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顕著な低下が Week 1 の早期から認められた。この ECU-MG-302 試験ベースラインからの低下は、52 週間の投与期間を通じて持続した。



注：MGC 総スコアの ECU-MG-302 試験のベースラインからの変化量の最小二乗平均値及び 95% CI は、反復測定モデルに基づき、投与群（プラセボ／エクリズマブ群及びエクリズマブ／エクリズマブ群）別に算出した。各反復測定モデルは、以下の項を含む：来院及び MGC 総スコアのベースライン値。欠測値は補完しなかった。各来院日における 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について、反復測定モデルを用いて各投与群で名目上の p 値を算出し、統計学的有意差を検定した。
略語：BL＝ベースライン、CI＝信頼区間、Ecu＝エクリズマブ、LS＝最小二乗、MGC＝Myasthenia Gravis Composite score
出典：Study ECU-MG-302 CSR Figure 7 (Table 14.2.2.17.1, Table 14.2.2.18.1, Figure 14.2.2.4.1.2)

図 2.7.6.3.2.4.1.2-3　MGC 総スコアの ECU-MG-302 試験ベースラインから ECU-MG-302 試験 Week 52 までの変化量（最小二乗平均値及び 95% CI）：反復測定モデル－継続試験の FAS

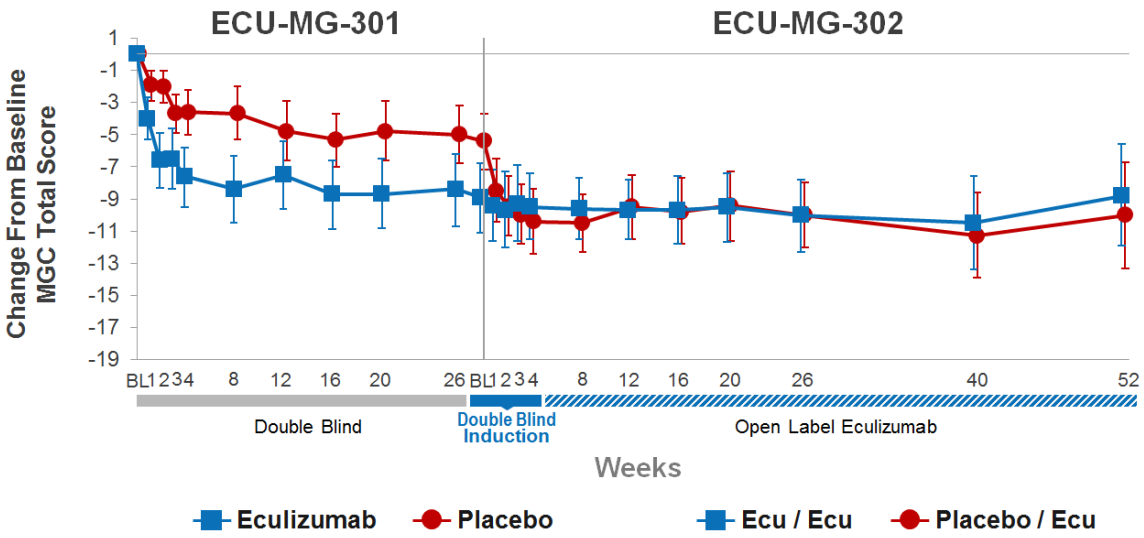
ECU-MG-301 試験ベースラインからの変化量

ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験を通した MGC 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインからの変化量を図 2.7.6.3.2.4.1.2-4 に示す。ベースラインからの変化量は、ECU-MG-301 試験の Week 26 までを通じて、エクリズマブ群とプラセボ群の間に明確な差が認められ、エクリズマブ投与のベネフィットと直接的に関連していた。ECU-MG-302 試験の盲検下で投与した導入期終了時点（Week 4）までに、この差は消失していた。この ECU-MG-302 試験の導入期では、ECU-MG-301 試験のプラセボ群の患者はエクリズマブ投与に移行し（プラセボ／エクリズマブ群）、ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群の患者はエクリズマブ投与を継続した（エクリズマブ／エクリズマブ群）。

ECU-MG-301 試験でエクリズマブ群に認められた治療効果［Week 26 における ECU-MG-301 試験ベースラインからの平均変化量（95% CI）：−8.4（−10.7, −6.2）］は、ECU-MG-302 試験でも維持されており（エクリズマブ／エクリズマブ群）、MGC 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインからの平均変化量（95% CI）は、ECU-MG-302 試験の Week 1 で−9.4（−11.6, −7.2）、Week 8 で−9.6（−11.5, −7.7）、Week 26 で−10.0（−12.3, −7.8）、Week 52 で−8.8（−11.9, −5.6）であった。

プラセボ／エクリズマブ群では、MGC 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインからの平均変化量（95% CI）に、ECU-MG-302 試験の Week 1［−8.5（−10.4, −6.5）］の早期から改善が認められた。治療効果の大部分が盲検下で投与した導入期の Week 4［−10.4（−12.4, −8.4）］までに認められ、Week 52［−10.0（−13.3, −6.7）］まで持続した（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.2.2.7.1）。プラセボ／エクリズマブ群で認められた ECU-MG-302 試験の Week 26 における ECU-MG-301 試

験ベースラインからの改善は、ECU-MG-301 試験の Week 26 にエクリズマブ群で認められた改善と同程度であった。



注：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 CSR Figure 8 (Table 14.2.2.7.1, Figure 14.2.2.2.1.3)

図 2.7.6.3.2.4.1.2-4　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）ー継続試験の FAS

ECU-MG-302 試験で 26 週間以上投与を受けた患者のベースラインからの変化量

ECU-MG-302 試験で 26 週間以上の投与を受けた患者における、最長 52 週間の MGC 総スコアの各試験のベースラインからの変化量に関するデータを、投与群別に要約した（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.2.2.6.1 及び Table 14.2.2.8.1）。

患者ごとの MGC 総スコア、並びに ECU-MG-301 試験ベースライン及び MG-302 試験ベースラインからの変化量を Study ECU-MG-302 CSR 16.2.6.2.1.1.2 に示す。

2.7.6.3.2.4.1.2.4.2　日本人患者と非日本人患者の比較

ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量

MGC 総スコアの ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量の、日本人患者と非日本人患者の比較を、投与群別に Table 14.2.2.18.1 に示す。

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も、各評価時点における MGC 総スコアについて、ECU-MG-302 試験ベースラインからの大きな変化は認められず（Table 14.2.2.15.1）、全体集団での結果と同様に、エクリズマブ投与を継続することによって、ECU-MG-301 試験で得られた治療効果が持続することが示された（2.7.6.3.2.4.1.2.4.1 項）。

プラセボ／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も、MGC 総スコアの ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量（SD）に、Week 1 の早期から改善が認められた［日本人患者：−4.4（6.67）、非日本人患者：−2.8（5.34）］。全体集団の結果と一貫して、日本人患者及び非日本人患者のいずれでも、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）］（Table 14.2.1.5.1）。

患者ごとの MGC 総スコアの一覧を Listing 16.2.6.2.5.1 に示す。

ECU-MG-301 試験ベースラインからの変化量

MGC 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインからの変化量の日本人患者と非日本人患者の比較を、投与群別に Table 14.2.1.3.1.1 に示す。

日本人患者及び非日本人患者のいずれでも、ECU-MG-301 試験でエクリズマブ群に認められた治療効果は、ECU-MG-302 試験でも持続した（エクリズマブ／エクリズマブ群）。

プラセボ／エクリズマブ群では、MGC 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインからの平均変化量（SD）に、ECU-MG-302 試験の Week 1 の早期から改善が認められた［日本人患者：−12.3（6.65）、非日本人患者：−7.9（7.65）］。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：−13.0（6.95）、非日本人患者：−10.0（7.85）］、Week 52 まで持続した［日本人患者：−11.5（6.56）、非日本人患者：−9.6（7.32）］。プラセボ／エクリズマブ群の ECU-MG-302 試験の Week 26 における ECU-MG-301 試験ベースラインからの改善は、ECU-MG-301 試験の Week 26 にエクリズマブ群で認められた改善と同程度であった。

患者ごとの MGC 総スコアの一覧を Listing 16.2.6.2.6.1 に示す。

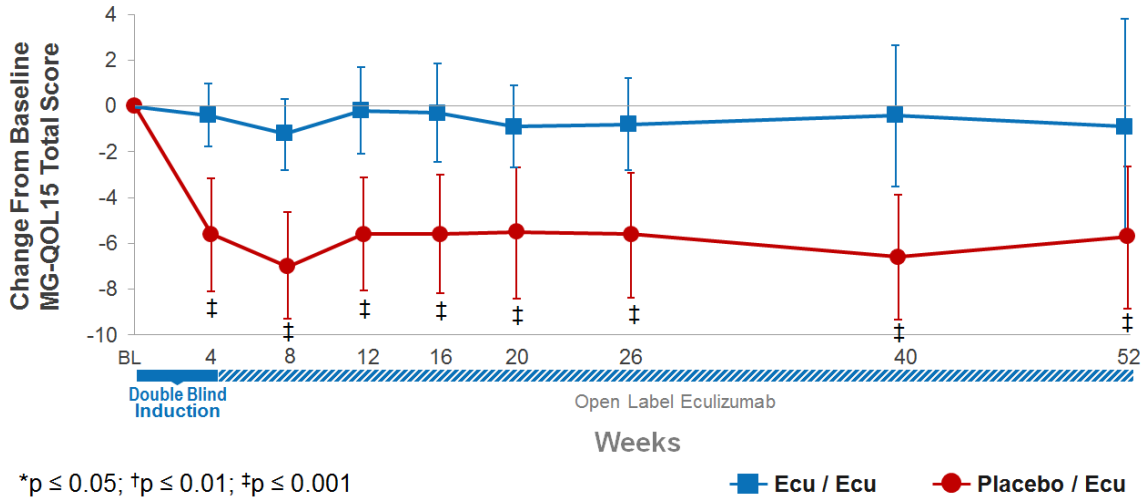
2.7.6.3.2.4.1.2.5 MG-QoL15

2.7.6.3.2.4.1.2.5.1 全体集団

ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量

各来院日における MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量について、反復測定モデル（Study ECU-MG-302 CSR Section 9.7.1.8.1）を用いて解析し、最小二乗平均値及びその 95% CI を示した。エクリズマブ／エクリズマブ群では、Week 26 までの各評価時点における MG-QoL15 総スコアに、ECU-MG-302 試験ベースラインからの大きな変化は認められなかった（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.2.2.20.1）。このことから、エクリズマブ投与を継続することによって、ECU-MG-301 試験で得られた治療効果が持続することが示された。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変化は、初回評価時点である 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］（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.2.2.19.1）。

反復測定モデルを用いた Week 52 までの解析結果（Week 52 を超えた患者が少数であったため）を図 2.7.6.3.2.4.1.2-5 に示す。エクリズマブ／エクリズマブ群では、各評価時点において MG-QoL15 総スコアは ECU-MG-302 試験ベースラインから大きく変化せず、ECU-MG-301 試験で得られた治療効果が持続することが支持された。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顕著な低下が Week 4（初回評価時点）の早期から認められた。この ECU-MG-302 試験ベースラインからの低下は、52 週間の投与期間を通じて持続した。



注：MG-QoL15 総スコアの ECU-MG-302 試験のベースラインからの変化量の最小二乗平均値及び 95% CI は、反復測定モデルに基づき、投与群（プラセボ／エクリズマブ群及びエクリズマブ／エクリズマブ群）別に算出した。各反復測定モデルは、以下の項を含む：来院及び MG-QoL15 総スコアのベースライン値。欠測値は補完しなかった。各来院日における 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について、反復測定モデルを用いて各投与群で名目上の p 値を算出し、統計学的有意差を検定した。
略語：BL＝ベースライン、CI＝信頼区間、Ecu＝エクリズマブ、LS ＝ 最小二乗、MG-QoL15 = Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale
出典：Study ECU-MG-302 CSR Figure 9 (Table 14.2.2.19.1, Table 14.2.2.20.1, Figure 14.2.2.4.1.3)

図 2.7.6.3.2.4.1.2-5　MG-QoL15 総スコアの ECU-MG-302 試験ベースラインから ECU-MG-302 試験 Week 52 までの変化量（最小二乗平均値及び 95% CI）（ECU-MG-302 試験）－継続試験の FAS

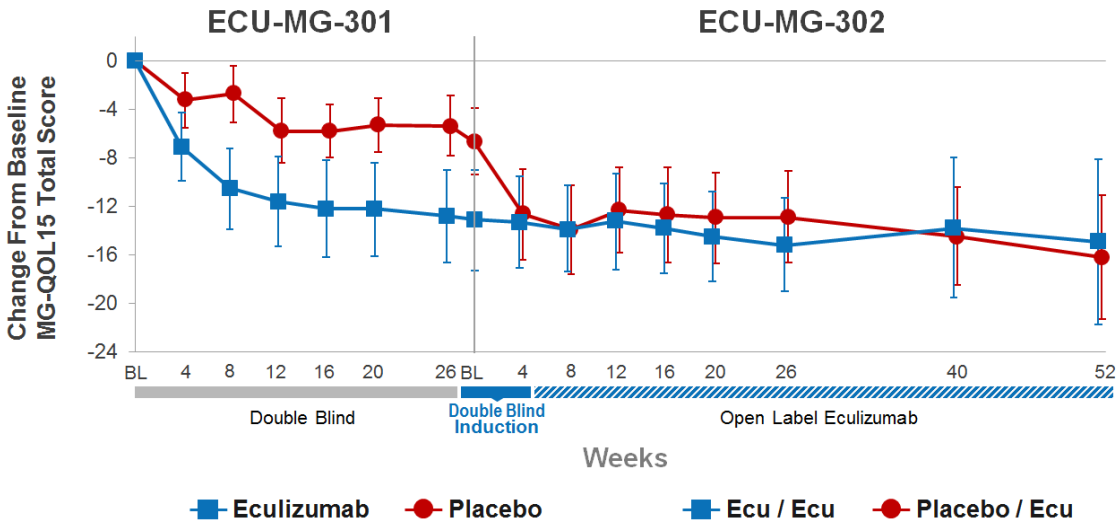
ECU-MG-301 試験ベースラインからの変化量

ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験を通した MG-QoL15 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインからの変化量を図 2.7.6.3.2.4.1.2-6 に示す。ベースラインからの変化量は、ECU-MG-301 試験の Week 26 までを通じて、エクリズマブ群とプラセボの間に明確な差が認められ、エクリズマブ投与のベネフィットと直接的に関連していた。ECU-MG-302 試験の盲検下で投与した導入期終了時点（Week 4）までに、この差は消失していた。この ECU-MG-302 試験の導入期では、ECU-MG-301 試験のプラセボ群の患者はエクリズマブ投与に移行し（プラセボ／エクリズマブ群）、ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群の患者はエクリズマブの投与を継続した（エクリズマブ／エクリズマブ群）。

ECU-MG-301 試験でエクリズマブ群に認められた治療効果［Week 26 における ECU-MG-301 試験ベースラインからの平均変化量（95% CI）：−12.8（−16.6, −9.0）］は、ECU-MG-302 試験でも維持されており（エクリズマブ／エクリズマブ群）、MG-QoL15 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインからの平均変化量（95% CI）は、ECU-MG-302 試験の Week 4 で−13.3（−17.1, −9.5）、Week 8 で−13.9（−17.4, −10.3）、Week 26 で−15.2（−19.0, −11.3）、Week 52 で−14.9（−21.7, −8.1）であった。

プラセボ／エクリズマブ群では、MG QoL15 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインからの平均変化量（95% CI）は、ECU-MG-302 試験の初回評価時点である Week 4［−12.6（−16.4, −8.9）］から認められた。治療効果の大部分が盲検下で投与した導入期の Week 4 までに認められ、Week 52［−16.2（−21.3, −11.1）］まで持続した（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.2.2.11.1）。プラセボ／エ

クリズマブ群で認められた ECU-MG-302 試験の Week 26 における ECU-MG-301 試験ベースラインからの改善は、ECU-MG-301 試験の Week 26 にエクリズマブ群で認められた改善と同程度であった。



注：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 Quality of Life 15-item scale
出典：Study ECU-MG-302 CSR Figure 10 (Table 14.2.2.11.1, Figure 14.2.2.3.1.3)

図 2.7.6.3.2.4.1.2-6　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-302 試験で 26 週間以上投与を受けた患者のベースラインからの変化量

ECU-MG-302 試験で 26 週間以上の投与を受けた患者における、最長 52 週間の MG-QoL15 総スコアの各試験のベースラインからの変化量に関するデータを、投与群別に要約した（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.2.2.10.1 及び Table 14.2.2.12.1）。

患者ごとの MG-QoL15 総スコア、並びに ECU-MG-301 試験ベースライン及び ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量を Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.6.2.1.1.3 に示す。

2.7.6.3.2.4.1.2.5.2　日本人患者と非日本人患者の比較

ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量

MG-QoL15 総スコアの ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量の、日本人患者と非日本人患者の比較を、投与群別に Table 14.2.2.19.1 に示す。

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も、各評価時点における MG-QoL15 総スコアについて、ECU-MG-302 試験ベースラインからの大きな変化は認められず（Table 14.2.2.15.1）、全体集団での結果と同様に、エクリズマブ投与を継続することによって、ECU-MG-301 試験で得られた治療効果が持続することが示された（2.7.6.3.2.4.1.2.5.1 項）。

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、初回評価時点である Week 4 から認められ、日本人患者と非日本人患者で同程度であった［日本人患者：−10.9（16.21）、非日本人患者：−4.9（9.12）］。全体集団の結果と

一貫して、日本人患者及び非日本人患者のいずれの患者でも、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）］。

患者ごとの MG-QoL15 総スコアの一覧を Listing 16.2.6.2.7.1 に示す。

ECU-MG-301 試験ベースラインからの変化量

MG-QoL15 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインからの変化量の日本人患者と非日本人患者の比較を、投与群別に Table 14.2.2.11.1.1 に示す。

日本人患者及び非日本人患者のいずれでも、ECU-MG-301 試験でエクリズマブ群に認められた治療効果は、ECU-MG-302 試験でも持続した（エクリズマブ／エクリズマブ群）。

プラセボ／エクリズマブ群では、MG-QoL15 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインからの平均変化量（SD）に、盲検下で投与した導入期後の Week 4（初回評価時点）から改善が認められ［日本人患者：−20.0（15.57）、非日本人患者：−11.4（13.70）］、Week 52 まで持続した［日本人患者：−18.3（6.65）、非日本人患者：−15.7（11.86）］。プラセボ／エクリズマブ群の ECU-MG-302 試験の Week 26 における ECU-MG-301 試験ベースラインからの改善は、ECU-MG-301 試験の Week 26 にエクリズマブ群で認められた改善と同程度であった。

患者ごとの MGC 総スコアの一覧を Listing 16.2.6.2.8.1 に示す。

2.7.6.3.2.4.2 臨床的悪化

2.7.6.3.2.4.2.1 全体集団

全体の 23 例（19.7%）に 38 件の臨床的悪化イベントが認められた（表 2.7.6.3.2.4.2.1-1）。内訳は、エクリズマブ／エクリズマブ群で 9 例（16.1%）に 20 件、プラセボ／エクリズマブ群で 14 例（23.0%）に 18 件であった。治験実施計画書に規定した臨床的悪化基準（Study ECU-MG-302 CSR Section 9.5.1.1.7）は、全体の 20 例（17.1%）に 35 件認められた（Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.6.2.2.1.1）。内訳は、エクリズマブ／エクリズマブ群で 8 例（14.3%）に 19 件、プラセボ／エクリズマブ群で 12 例（19.7%）に 16 件であった。1 例に MG クリーゼが発現した。臨床的悪化イベントが認められた 23 例中 21 例がレスキュー治療を必要とし、最も多く使用されたレスキュー治療は免疫グロブリン療法（IVIg）であった。

表 2.7.6.3.2.4.2.1-1　臨床的悪化及びレスキュー治療－継続試験の安全性解析対象集団

		プラセボ／エクリズマブ群 (N = 61)	エクリズマブ／エクリズマブ群 (N = 56)	全体 (N = 117)
臨床的悪化が認められた患者数	n (%)	14 (23.0)	9 (16.1)	23 (19.7)
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数	n (%)	12 (19.7)	8 (14.3)	20 (17.1)
以下のイベントを発現した患者数				
MG クリーゼ	n (%)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
臨床的悪化イベント件数	n	18	20	38
MG クリーゼ	n	0	1	1
レスキュー治療を受けた患者数	n (%)	12 (19.7)	9 (16.1)	21 (17.9)
レスキュー治療を要する臨床的悪化イベント件数	n	16	20	36

略語：MG = 重症筋無力症
出典：Study ECU-MG-302 CSR Table 18 (Table 14.2.4.1.3)

試験期間中に臨床的悪化を示した患者及びレスキュー治療を受けた患者（継続試験の安全性解析対象集団）を、投与群別に Study ECU-MG-302 CSR Table 14.2.4.1.3 に要約する。また、臨床的悪化が認められた患者に対するエクリズマブ追加投与を、投与群別に Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.2.1.2.2.3 に示す。臨床的悪化が認められた患者に対して試験期間中に使用した併用薬を、投与群別に Study ECU-MG-302 CSR Table Table 14.2.4.4.3 に示す。

臨床的悪化（継続試験の FAS）について、患者ごとに Study ECU-MG-302 CSR Listings 16.2.6.2.2.1.1 及び 16.2.6.2.2.1.2 に示す。また、プラズマフェレーシス／PE について患者ごとに Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.6.4.3.1 に示す。臨床的悪化のために入院した患者の詳細な叙述を Study ECU-MG-302 CSR Section 14.3.5（個々の患者の要約）に示す。

2.7.6.3.2.4.2.2　日本人患者と非日本人患者の比較

臨床的悪化について Table 14.2.4.1.3 に示す。

日本人患者では、試験期間中に全体で 11 例中 2 例（18.2%）に臨床的悪化が認められた。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。

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 例（22.6%）に 16 件、エクリズマブ／エクリズマブ群の 9 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。

2.7.6.3.2.4.3 薬剤の用量、濃度及び反応との関連性

2.7.6.3.2.4.3.1 全体集団

以下にそれぞれの記述統計量を示す：血清中エクリズマブ濃度（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.4.4.3.5）、投与前後の血清中溶血活性（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.4.4.4.5）、遊離 C5 濃度（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.4.4.2.5）、抗 AChR 抗体の抗体価（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.4.4.1.3）、抗薬物抗体（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.4.4.5.5）。

以下に患者ごとのデータを示す：血清中エクリズマブ濃度（Study ECU-MG-302 CSR Listings 16.2.5.2.3.5）、遊離 C5 濃度（Study ECU-MG-302 CSR Listings 16.2.5.2.4.5 及び 16.2.5.2.5.5）、投与前後の血清中溶血活性（Study ECU-MG-302 CSR Listings 16.2.5.2.6.5 及び 16.2.5.2.7.5）、抗 AChR 抗体の抗体価（Study ECU-MG-302 CSR Listings 16.2.5.2.1.3 及び 16.2.5.2.2.3）、抗薬物抗体（Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.5.2.8.5）。

2.7.6.3.2.4.3.2 日本人患者と非日本人患者の比較

以下にそれぞれの記述統計量を示す：血清中エクリズマブ濃度（Table 14.3.4.4.2.5）、投与前後の血清中溶血活性（Table 14.3.4.4.3.5）、遊離 C5 濃度（Table 14.3.4.4.1.5）、抗 AChR 抗体の抗体価（Table 14.3.4.4.1.3）。

以下に患者ごとのデータを示す：血清中エクリズマブ濃度（Listing 16.2.5.2.1.5）、投与前後の血清中溶血活性（Listing 16.2.5.2.4.5）、遊離 C5 濃度（Listing 16.2.5.2.3.5）、抗 AChR 抗体の抗体価（Listing 16.2.5.2.1.3）。

2.7.6.3.2.4.4 薬物-薬物及び薬物-疾患の相互作用

該当しない。

2.7.6.3.2.4.5 患者ごとの一覧

患者ごとのデータの一覧を付録 2.7.6.3.5-1 に示す。

2.7.6.3.3 安全性の評価

2.7.6.3.3.1 曝露状況

2.7.6.3.3.1.1 全体集団

試験期間、投与期間及び曝露状況（継続試験の安全性解析対象集団）を、投与群ごとに表 2.7.6.3.3.1.1-1 に示す。 データカットオフ日*時点で、エクリズマブ投与期間の中央値は 281.0 日、患者あたりの投与回数の中央値は 23 回であった。試験期間、投与期間及びエクリズマブへの曝露は両投与群で同程度であった。

試験期間、投与期間及び曝露（継続試験の安全性解析対象集団）を、Study ECU Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.1.1.1.3 に示す。患者ごとの治験薬への曝露を Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.5.1.1.3.1 及び Listing 16.2.5.1.1.3.2 に示す。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6.3.3.1.1-1　試験期間、投与期間、コンプライアンス及び曝露－継続試験の安全性解析対象集団

		プラセボ／エクリズマブ群 (N = 61)	エクリズマブ／エクリズマブ群 (N = 56)	全体 (N = 117)
試験期間（日）[a]	N	61	56	117
	平均値（SD）	349.7 (160.64)	339.3 (155.10)	344.7 (157.42)
	中央値	294.0	292.5	294.0
	最小値, 最大値	111, 694	78, 667	78, 694
	合計	21333	18999	40332
投与期間（日）[b]	N	61	56	117
	平均値（SD）	336.8 (159.65)	325.8 (159.55)	331.5 (159.01)
	中央値	281.0	284.5	281.0
	最小値, 最大値	85, 672	1, 645	1, 672
	合計	20546	18242	38788
患者あたりの投与回数	N	61	56	117
	平均値（SD）	26.7 (11.29)	25.9 (11.44)	26.3 (11.32)
	中央値	23.0	23.5	23.0
	最小値, 最大値	9, 52	1, 49	1, 52
	合計	1629	1448	3077
患者あたりの追加投与回数	N	61	56	117
	平均値（SD）	0.2 (1.01)	0.0 (0.19)	0.1 (0.74)
	中央値	0.0	0.0	0.0
	最小値, 最大値	0, 7	0, 1	0, 7
	合計	14	2	16
試験期間中に投与を中断した患者数	n (%)	5 (8.2)	10 (17.9)	15 (12.8)
患者あたりの治験薬総投与量（mg）	N	61	56	117
	平均値（SD）	30731.721 (13567.9044)	28677.679 (13598.4722)	29748.590 (13563.0645)
	中央値	26100.000	25800.000	26100.000
	最小値, 最大値	9600.00, 60600.00	1200.00, 56400.00	1200.00, 60600.00
治験薬の服薬遵守				
100%	n (%)	56 (91.8)	50 (89.3)	106 (90.6)

a.　試験期間＝完了／中止（又は死亡）日 − 同意取得日 + 1
b.　投与期間＝治験薬最終投与日 − 治験薬初回投与日 + 1
略語：SD＝標準偏差
出典：Study ECU-MG-302 CSR Table 19 (Table 14.3.1.1.1.3)

2.7.6.3.3.1.2 日本人患者と非日本人患者の比較

投与期間及び曝露状況の、日本人患者と非日本人患者の比較を、患者年で投与群別に Table 14.3.1.1.2.3 に示す。平均投与期間（SD）は、各投与群及び投与群間において、日本人患者と非日本人患者で同程度であった。しかし、試験に組み入れられた日本人患者数が少なかったため（11 例）、日本人患者の曝露の患者年（10.7 患者年）は小さかった。

2.7.6.3.3.2 有害事象

2.7.6.3.3.2.1 有害事象の概括

2.7.6.3.3.2.1.1 全体集団

継続試験の安全性解析対象集団 117 例中 107 例（91.5%）に合計 925 件の治験薬投与中に発現した有害事象（TEAE）が報告された（表 2.7.6.3.3.2.1.1-1）。大半の TEAE はエクリズマブと関連なしと判定され、また重症度は軽度又は中等度であった。35 例（29.9%）に 69 件の治験薬投与中に発現した重篤な有害事象（TESAE）が発現した（Study ECU-MG-302 CSR Section 12.3.3.2）。TEAE 及び TESAE の発現率は、両投与群で同程度であった。

データカットオフ日*時点までに、試験期間中の死亡が 1 例報告された（Study ECU-MG-302 CSR Section 12.3.3.1）。

合計 35 例（29.9%）に 71 件の注目すべき有害事象（AESI）が認められた（Study ECU-MG-302 CSR Section 12.3.3.3.1）。71 件のうち 14 件の AESI は、SOC「感染症および寄生虫症」であった。

データカットオフ日*時点までに、13 例（11.1%）が試験を中止した（Study ECU-MG-302 CSR Section 10.1）。このうち 3 例が有害事象によりエクリズマブ投与を中止し、1 例（患者番号 [redacted]-001[redacted]）は MG クリーゼ、1 例（患者番号 [redacted]-001[redacted]）は MG により試験を中止した。もう 1 例（患者番号 [redacted]-001[redacted]）は、SAE と判定された敗血症によりエクリズマブ投与を中止したが、患者の内訳に記載された中止理由は死亡であった（Study ECU-MG-302 CSR Section 10.1）。1 例（0.9%）が医師の判断、8 例（6.8%）が患者の意思により試験を中止した。中止患者の詳細を Study ECU-MG-302 CSR Section 12.3.3.3.2 に示す。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6.3.3.2.1.1-1　TEAE の概要－継続試験の安全性解析対象集団

有害事象のカテゴリー	プラセボ／エクリズマブ群 (N = 61)		エクリズマブ／エクリズマブ群 (N = 56)		全体 (N = 117)	
	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)
TEAE	476	55 (90.2)	449	52 (92.9)	925	107 (91.5)
関連あり	185	30 (49.2)	197	35 (62.5)	382	65 (55.6)
関連なし	291	49 (80.3)	252	47 (83.9)	543	96 (82.1)
軽度	322	52 (85.2)	314	47 (83.9)	636	99 (84.6)
中等度	123	30 (49.2)	98	35 (62.5)	221	65 (55.6)
重度	31	14 (23.0)	37	13 (23.2)	68	27 (23.1)
中止に至った TEAE	…	1 (1.6)	…	2 (3.6)	…	3 (2.6)
TESAE	37	18 (29.5)	32	17 (30.4)	69	35 (29.9)
関連あり	10	9 (14.8)	21	8 (14.3)	31	17 (14.5)
関連なし	27	10 (16.4)	11	9 (16.1)	38	19 (16.2)
中止に至った TESAE	…	1 (1.6)	…	2 (3.6)	…	3 (2.6)
死亡	…	0 (0.0)	…	1 (1.8)	…	1 (0.9)

注：発現率は、各投与群又は全体の継続試験の安全性解析対象集団の合計例数を母数として算出した。TEAE は治験薬の初回投与以降に発現した有害事象である。「関連あり」の有害事象は、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）」と判定された有害事象と定義した。「関連なし」の有害事象は、治験薬との因果関係を「関連なし（not related）」と判定された有害事象と定義した。
略語：… = 算出せず、TEAE = 治験薬投与中に発現した有害事象、TESAE = 治験薬投与中に発現した重篤な有害事象
出典：Table 14.3.1.2.2.3

2.7.6.3.3.2.1.2　日本人患者と非日本人患者の比較

TEAE の日本人患者と非日本人患者の比較を、投与群別に表 2.7.6.3.3.2.1.2-1 に示す。

日本人患者では、11 例全例に TEAE が報告されたが、TEAE によるエクリズマブの投与中止はなかった。非日本人患者では、3 例が TEAE によりエクリズマブ投与を中止した。また、日本人患者では 11 例中 4 例（36.4%）、非日本人患者では 106 例中 31 例（29.2%）に SAE が報告された。非日本人患者 1 例が試験期間中に死亡した。 データカットオフ日*時点までに、日本人患者の死亡は報告されなかった。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6.3.3.2.1.2-1　TEAE の概要（日本人と非日本人の比較）－継続試験の安全性解析対象集団

有害事象のカテゴリー	プラセボ／エクリズマブ群 (N = 61)				エクリズマブ／エクリズマブ群 (N = 56)			
	日本人 (N = 8)		非日本人 (N = 53)		日本人 (N = 3)		非日本人 (N = 53)	
	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)
TEAE	64	8 (100.0)	412	47 (88.7)	7	3 (100.0)	442	49 (92.5)
関連あり	16	3 (37.5)	169	27 (50.9)	3	1 (33.3)	194	34 (64.2)
関連なし	48	7 (87.5)	243	42 (79.2)	4	3 (100.0)	248	44 (83.0)
軽度	47	8 (100.0)	275	44 (83.0)	5	3 (100.0)	309	44 (83.0)
中等度	14	3 (37.5)	109	27 (50.9)	2	1 (33.3)	96	34 (64.2)
重度	3	2 (25.0)	28	12 (22.6)	0	0 (0.0)	37	13 (24.5)
中止に至った TEAE	NA	0 (0.0)	1	1 (1.9)	NA	0 (0.0)	2	2 (3.8)
TESAE	3	3 (37.5)	34	15 (28.3)	1	1 (33.3)	31	16 (30.2)
関連あり	0	0 (0.0)	10	9 (17.0)	1	1 (33.3)	20	7 (13.2)
関連なし	3	3 (37.5)	24	7 (13.2)	0	0 (0.0)	11	9 (17.0)
中止に至った TESAE	NA	0 (0.0)	1	1 (1.9)	NA	0 (0.0)	2	2 (3.8)
死亡	NA	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	1	1 (1.9)

注：発現率は、各投与群又は全体の継続試験の安全性解析対象集団の合計例数を母数として算出した。TEAE は治験薬の初回投与以降に発現した有害事象である。「関連あり」の有害事象は、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）」と判定された有害事象と定義した。「関連なし」の有害事象は、治験薬との因果関係を「関連なし（not related）」と判定された有害事象と定義した。
略語：NA = 該当せず、TEAE = 治験薬投与中に発現した有害事象、TESAE = 治験薬投与中に発現した重篤な有害事象
出典：Table 14.3.1.2.1.3.1

2.7.6.3.3.2.2　比較的よくみられる有害事象の表示

2.7.6.3.3.2.2.1　全体集団

いずれかの投与群で 5%以上の患者に発現した TEAE を、PT 別に表 2.7.6.3.3.2.2.1-1 に示す。多く認められた有害事象は、頭痛（26.5%）、鼻咽頭炎（23.9%）、下痢（14.5%）、重症筋無力症（14.5%）、関節痛（12.0%）、上気道感染（11.1%）、悪心（10.3%）、四肢痛（10.3%）、咳嗽（9.4%）、及び筋肉痛（9.4%）であった。多く認められた TEAE の種類及び頻度は、全般的に両投与群で同程度であった。

表 2.7.6.3.3.2.2.1-1　いずれかの投与群で 5%以上の患者に発現した TEAE－継続試験の安全性解析対象集団

PT	プラセボ／エクリズマブ群 (N = 61)		エクリズマブ／エクリズマブ群 (N = 56)		全体 (N = 117)	
	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)
TEAE	476	55 (90.2)	449	52 (92.9)	925	107 (91.5)
頭痛	31	20 (32.8)	14	11 (19.6)	45	31 (26.5)
鼻咽頭炎	17	13 (21.3)	18	15 (26.8)	35	28 (23.9)
下痢	13	8 (13.1)	11	9 (16.1)	24	17 (14.5)
重症筋無力症	10	8 (13.1)	13	9 (16.1)	23	17 (14.5)
関節痛	4	4 (6.6)	14	10 (17.9)	18	14 (12.0)
上気道感染	7	5 (8.2)	8	8 (14.3)	15	13 (11.1)
悪心	9	8 (13.1)	5	4 (7.1)	14	12 (10.3)
四肢痛	7	7 (11.5)	6	5 (8.9)	13	12 (10.3)
咳嗽	4	4 (6.6)	8	7 (12.5)	12	11 (9.4)
筋肉痛	14	7 (11.5)	5	4 (7.1)	19	11 (9.4)
気管支炎	4	4 (6.6)	10	6 (10.7)	14	10 (8.5)
インフルエンザ	4	4 (6.6)	7	6 (10.7)	11	10 (8.5)
背部痛	8	7 (11.5)	3	2 (3.6)	11	9 (7.7)
注入に伴う反応	26	6 (9.8)	5	3 (5.4)	31	9 (7.7)
転倒	3	3 (4.9)	8	5 (8.9)	11	8 (6.8)
疲労	5	4 (6.6)	4	4 (7.1)	9	8 (6.8)
胃腸炎	5	5 (8.2)	3	3 (5.4)	8	8 (6.8)
口腔咽頭痛	8	6 (9.8)	2	2 (3.6)	10	8 (6.8)
尿路感染	7	3 (4.9)	5	5 (8.9)	12	8 (6.8)
頚部痛	3	3 (4.9)	4	4 (7.1)	7	7 (6.0)
嘔吐	5	4 (6.6)	3	3 (5.4)	8	7 (6.0)
挫傷	4	2 (3.3)	8	4 (7.1)	12	6 (5.1)
消化不良	4	3 (4.9)	3	3 (5.4)	7	6 (5.1)
耳痛	4	4 (6.6)	3	2 (3.6)	7	6 (5.1)
ウイルス性胃腸炎	4	3 (4.9)	3	3 (5.4)	7	6 (5.1)
不眠症	2	2 (3.3)	4	4 (7.1)	6	6 (5.1)
筋痙縮	4	4 (6.6)	2	2 (3.6)	6	6 (5.1)
発熱	5	5 (8.2)	1	1 (1.8)	6	6 (5.1)
心房細動	0	0 (0.0)	6	5 (8.9)	6	5 (4.3)
うつ病	4	4 (6.6)	1	1 (1.8)	5	5 (4.3)

表 2.7.6.3.3.2.2.1-1　いずれかの投与群で 5%以上の患者に発現した TEAE－継続試験の安全性解析対象集団（続き）

PT	プラセボ／エクリズマブ群 (N = 61)		エクリズマブ／エクリズマブ群 (N = 56)		全体 (N = 117)	
	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)
インフルエンザ様疾患	3	2 (3.3)	3	3 (5.4)	6	5 (4.3)
末梢性浮腫	2	1 (1.6)	5	4 (7.1)	7	5 (4.3)
扁平上皮癌	7	4 (6.6)	1	1 (1.8)	8	5 (4.3)
高血圧	0	0 (0.0)	5	4 (7.1)	5	4 (3.4)
頻脈	2	1 (1.6)	3	3 (5.4)	5	4 (3.4)
卵巣嚢胞	0	0 (0.0)	3	3 (5.4)	3	3 (2.6)
咽頭炎	0	0 (0.0)	3	3 (5.4)	3	3 (2.6)
湿性咳嗽	0	0 (0.0)	3	3 (5.4)	3	3 (2.6)
気道感染	0	0 (0.0)	4	3 (5.4)	4	3 (2.6)
ビタミンD欠乏	0	0 (0.0)	3	3 (5.4)	3	3 (2.6)

注：TEAE は治験薬の初回投与以降に発現した有害事象である。同一患者に特定の PT に分類される TEAE が複数回発現した場合は、当該 PT について 1 例として集計した。発現率は、各投与群又は全体の継続試験の安全性解析対象集団の合計例数を母数として算出した。
略語：TEAE = 治験薬投与中に発現した有害事象、PT = 基本語
出典：Study ECU-MG-302 CSR Table 21 (Table 14.3.1.2.4.3)

ECU-MG-302 試験で 26 週間以上投与を受けた患者の PT 別の TEAE を、投与群別に Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.1.2.5.3 に示す。また、SOC 及び PT 別の TEAE を投与群別に Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.1.2.3.3 に示し、ECU-MG-302 試験で 26 週間以上投与を受けた患者の SOC 及び PT 別の TEAE を Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.1.2.3.3.3 に示す。患者ごとの TEAE 一覧を Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.7.1.3 に示す。

2.7.6.3.3.2.2.2　日本人患者と非日本人患者の比較

日本人患者及び非日本人患者の SOC 及び PT 別の TEAE を Table 14.3.1.2.3.3.1 に示す。試験期間中に発現した TEAE の種類及び頻度に、日本人患者と非日本人患者で明確な差異は認められなかった。SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE は、非日本人患者［68 例（64.2%）］と比較して、日本人患者［11 例（100.0%）］で発現率が高かった。日本人患者に認められた SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE は 18 件であり、2 件を除き全て重症度が軽度であった。1 例の患者（患者番号 [redacted]-001[redacted]）に発現した 2 件（インフルエンザ及び鼻咽頭炎）は重症度が中等度であり、本患者は鼻咽頭炎によりエクリズマブ投与を中断した。この 1 例を除き、SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE によりエクリズマブ投与を中断又は中止した日本人患者はいなかった。

患者ごとの有害事象を Listing 16.2.7.1.3.1 に示す。

2.7.6.3.3.2.3 有害事象の分析

2.7.6.3.3.2.3.1 因果関係評価別の有害事象

2.7.6.3.3.2.3.1.1 全体集団

SOC 及び PT 別の TEAE（継続試験の安全性解析対象集団）を、因果関係の有無別（「関連あり」又は「関連なし」）に、投与群別に表 2.7.6.3.3.2.3.1-1 に示す。エクリズマブと関連なしと判定された TEAE は全体で 96 例（82.1%）に認められ、関連ありと判定された TEAE は全体で 65 例（55.6%）に認められた。関連ありと判定された TEAE の発現率及び種類は、両投与群で同様であった。

表 2.7.6.3.3.2.3.1-1　因果関係の有無別の TEAE－継続試験の安全性解析対象集団

SOC **PT**	**プラセボ／エクリズマブ群** **(N = 61)**		**エクリズマブ／エクリズマブ群** **(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 (%)**
TEAE	30 (49.2)	49 (80.3)	35 (62.5)	47 (83.9)	65 (55.6)	96 (82.1)
血液およびリンパ系障害	1 (1.6)	5 (8.2)	2 (3.6)	3 (5.4)	3 (2.6)	8 (6.8)
貧血	0 (0.0)	3 (4.9)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	3 (2.6)
凝血異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
播種性血管内凝固	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
貪食細胞性組織球症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
白血球増加症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
縦隔リンパ節腫脹	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
リンパ球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.7)
単球減少症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
正色素性正球性貧血	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
心臓障害	2 (3.3)	3 (4.9)	3 (5.4)	7 (12.5)	5 (4.3)	10 (8.5)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (1.7)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.4)	3 (5.4)	3 (2.6)	3 (2.6)
心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.7)
心室血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
心筋虚血	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
動悸	2 (3.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (1.7)	2 (1.7)
洞性徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
上室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
頻脈	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.8)	2 (3.6)	1 (0.9)	3 (2.6)
耳および迷路障害	3 (4.9)	3 (4.9)	2 (3.6)	2 (3.6)	5 (4.3)	5 (4.3)
難聴	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
耳の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
耳痛	2 (3.3)	2 (3.3)	1 (1.8)	1 (1.8)	3 (2.6)	3 (2.6)
耳管閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
聴覚障害	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

表 2.7.6.3.3.2.3.1-1　因果関係の有無別の TEAE－継続試験の安全性解析対象集団（続き）

SOC **PT**	**プラセボ／エクリズマブ群** **(N = 61)**		**エクリズマブ／エクリズマブ群** **(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 (%)**
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (1.7)
高プロラクチン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
眼障害	2 (3.3)	5 (8.2)	3 (5.4)	7 (12.5)	5 (4.3)	12 (10.3)
眼瞼炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
白内障	2 (3.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.7)	3 (2.6)
複視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)
眼乾燥	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	4 (3.4)
眼痛	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
眼そう痒症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
眼部腫脹	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
眼瞼下垂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
羞明	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
網膜剥離	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
胃腸障害	12 (19.7)	22 (36.1)	9 (16.1)	15 (26.8)	21 (17.9)	37 (31.6)
腹部不快感	0 (0.0)	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.6)
腹部ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
上腹部痛	2 (3.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.9)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
齲歯	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
下痢	5 (8.2)	4 (6.6)	5 (8.9)	4 (7.1)	10 (8.5)	8 (6.8)
口内乾燥	1 (1.6)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.7)
消化不良	0 (0.0)	3 (4.9)	0 (0.0)	3 (5.4)	0 (0.0)	6 (5.1)
嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
軟便	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
放屁	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
食中毒	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (1.7)
排便回数増加	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

表 2.7.6.3.3.2.3.1-1　因果関係の有無別の TEAE－継続試験の安全性解析対象集団（続き）

SOC **PT**	**プラセボ／エクリズマブ群** **(N = 61)**		**エクリズマブ／エクリズマブ群** **(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 (%)**
機能性胃腸障害	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
胃ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
胃炎	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
胃腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
胃食道逆流性疾患	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
歯肉腫脹	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
血便排泄	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (1.7)
痔出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
痔核	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
腹腔内血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
大腸ポリープ	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)
口唇乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
口腔腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
悪心	4 (6.6)	4 (6.6)	0 (0.0)	4 (7.1)	4 (3.4)	8 (6.8)
口腔障害	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
口の錯感覚	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
直腸ポリープ	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
小腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
口内炎	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
舌水疱形成	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
歯痛	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	4 (3.4)
嘔吐	2 (3.3)	2 (3.3)	0 (0.0)	3 (5.4)	2 (1.7)	5 (4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (13.1)	15 (24.6)	7 (12.5)	12 (21.4)	15 (12.8)	27 (23.1)
医薬品副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)
無力症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
胸痛	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (1.7)	1 (0.9)
嚢胞	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
医療機器不具合	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
疲労	2 (3.3)	2 (3.3)	1 (1.8)	3 (5.4)	3 (2.6)	5 (4.3)
全身性浮腫	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
炎症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (1.7)

表 2.7.6.3.3.2.3.1-1　因果関係の有無別の TEAE－継続試験の安全性解析対象集団（続き）

SOC **PT**	プラセボ／エクリズマブ群 **(N = 61)**		エクリズマブ／エクリズマブ群 **(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 (%)**
インフルエンザ様疾患	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (2.6)	2 (1.7)
注入部位不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
注入部位血管外漏出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.7)
注入部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
注射部位腫瘤	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (1.7)
浮腫	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (5.4)	1 (1.8)	3 (2.6)	2 (1.7)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
末梢腫脹	0 (0.0)	2 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.7)
発熱	3 (4.9)	2 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	4 (3.4)	2 (1.7)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)
肝不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
免疫系障害	0 (0.0)	2 (3.3)	1 (1.8)	3 (5.4)	1 (0.9)	5 (4.3)
節足動物咬傷アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
季節性アレルギー	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	4 (3.4)
感染症および寄生虫症	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)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
体部白癬	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
気管支炎	0 (0.0)	4 (6.6)	2 (3.6)	4 (7.1)	2 (1.7)	8 (6.8)
蜂巣炎	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	3 (2.6)
膀胱炎	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)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
医療機器関連感染	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
憩室炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (1.7)
耳感染	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)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
胃腸炎	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)	3 (4.9)	3 (5.4)	0 (0.0)	3 (2.6)	3 (2.6)

表 2.7.6.3.3.2.3.1-1　因果関係の有無別の TEAE－継続試験の安全性解析対象集団（続き）

SOC **PT**	**プラセボ／エクリズマブ群** **(N = 61)**		**エクリズマブ／エクリズマブ群** **(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 (%)**
消化管感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)
麦粒腫	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)
感染	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	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)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
下気道感染	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)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
鼻咽頭炎	4 (6.6)	9 (14.8)	4 (7.1)	11 (19.6)	8 (6.8)	20 (17.1)
食道カンジダ症	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
中耳炎	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)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.6)	1 (0.9)	2 (1.7)
肺炎	1 (1.6)	2 (3.3)	2 (3.6)	0 (0.0)	3 (2.6)	2 (1.7)
処置後感染	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)	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)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
歯髄炎	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)	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)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
気道感染	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)	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)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
副鼻腔炎	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)	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)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
皮下組織膿瘍	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)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
扁桃炎	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.7)
歯膿瘍	1 (1.6)	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	3 (2.6)

表 2.7.6.3.3.2.3.1-1　因果関係の有無別の TEAE－継続試験の安全性解析対象集団（続き）

SOC PT	プラセボ／エクリズマブ群 (N = 61)		エクリズマブ／エクリズマブ群 (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 (%)
歯感染	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
上気道感染	3 (4.9)	2 (3.3)	6 (10.7)	2 (3.6)	9 (7.7)	4 (3.4)
尿路感染	2 (3.3)	2 (3.3)	4 (7.1)	1 (1.8)	6 (5.1)	3 (2.6)
腟感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
ウイルス性上気道感染	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	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
外陰腟真菌感染	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)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	8 (13.1)	15 (24.6)	6 (10.7)	11 (19.6)	14 (12.0)	26 (22.2)
腹部損傷	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
動物による引っかき傷	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (1.7)
挫傷	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (3.6)	3 (5.4)	2 (1.7)	5 (4.3)
薬剤誤投与	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	3 (2.6)	0 (0.0)
顔面骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
転倒	1 (1.6)	2 (3.3)	1 (1.8)	4 (7.1)	2 (1.7)	6 (5.1)
栄養補給チューブ合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
仙骨骨折	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
注入に伴う反応	6 (9.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.6)	7 (6.0)	2 (1.7)
関節損傷	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
裂傷	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
靭帯捻挫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
腰椎骨折	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
肉離れ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
神経損傷	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
処置後合併症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
処置による頭痛	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
放射線皮膚損傷	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
肋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
交通事故	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
漿液腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (1.7)

表 2.7.6.3.3.2.3.1-1　因果関係の有無別の TEAE－継続試験の安全性解析対象集団（続き）

SOC **PT**	**プラセボ／エクリズマブ群** **(N = 61)**		**エクリズマブ／エクリズマブ群** **(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 (%)**
皮膚損傷	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
腱損傷	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
腱断裂	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.7)
上肢骨折	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
臨床検査	1 (1.6)	10 (16.4)	3 (5.4)	1 (1.8)	4 (3.4)	11 (9.4)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
血中鉄減少	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
血圧上昇	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
体温上昇	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
心拍数増加	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)
眼圧上昇	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
リンパ球数減少	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
足脈拍減少	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
ツベルクリン反応偽陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
体重増加	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
白血球数増加	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
代謝および栄養障害	2 (3.3)	5 (8.2)	4 (7.1)	3 (5.4)	6 (5.1)	8 (6.8)
アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
食欲減退	2 (3.3)	1 (1.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	3 (2.6)	1 (0.9)
脱水	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.9)
糖尿病	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
体液貯留	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
耐糖能障害	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
ビタミンD欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.6)	1 (0.9)	2 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	7 (11.5)	18 (29.5)	8 (14.3)	15 (26.8)	15 (12.8)	33 (28.2)

表 2.7.6.3.3.2.3.1-1　因果関係の有無別の TEAE－継続試験の安全性解析対象集団（続き）

SOC **PT**	**プラセボ／エクリズマブ群** **(N = 61)**		**エクリズマブ／エクリズマブ群** **(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 (%)**
関節痛	0 (0.0)	4 (6.6)	3 (5.4)	8 (14.3)	3 (2.6)	12 (10.3)
背部痛	1 (1.6)	6 (9.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.7)	7 (6.0)
尾骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
腱付着部症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
側腹部痛	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
鼡径部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
椎間板突出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋痙縮	0 (0.0)	4 (6.6)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.9)	5 (4.3)
筋緊張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋攣縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋力低下	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
筋骨格不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	3 (2.6)
筋骨格硬直	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
筋肉痛	3 (4.9)	4 (6.6)	2 (3.6)	2 (3.6)	5 (4.3)	6 (5.1)
頚部痛	1 (1.6)	2 (3.3)	2 (3.6)	2 (3.6)	3 (2.6)	4 (3.4)
骨粗鬆症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
四肢痛	3 (4.9)	4 (6.6)	4 (7.1)	1 (1.8)	7 (6.0)	5 (4.3)
リウマチ性多発筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
横紋筋融解症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (8.2)	4 (6.6)	1 (1.8)	4 (7.1)	6 (5.1)	8 (6.8)
基底細胞癌	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
結腸癌	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
膵管内乳頭粘液性腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
脂肪腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
表皮内悪性黒色腫	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
神経内分泌癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
前立腺癌	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
脂漏性角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
皮膚乳頭腫	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
扁平上皮癌	3 (4.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.8)	3 (2.6)	2 (1.7)

表 2.7.6.3.3.2.3.1-1　因果関係の有無別の TEAE－継続試験の安全性解析対象集団（続き）

SOC **PT**	**プラセボ／エクリズマブ群** **(N = 61)**		**エクリズマブ／エクリズマブ群** **(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 (%)**
皮膚有棘細胞癌	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
神経系障害	14 (23.0)	23 (37.7)	13 (23.2)	17 (30.4)	27 (23.1)	40 (34.2)
意識変容状態	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
無嗅覚	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
平衡障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
頚動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
手根管症候群	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
コリン作動性症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
浮動性めまい	2 (3.3)	1 (1.6)	1 (1.8)	1 (1.8)	3 (2.6)	2 (1.7)
構語障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
頭部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
頭痛	9 (14.8)	13 (21.3)	5 (8.9)	6 (10.7)	14 (12.0)	19 (16.2)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
意識消失	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
腰髄神経根障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
代謝性脳症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)
重症筋無力症	3 (4.9)	5 (8.2)	4 (7.1)	5 (8.9)	7 (6.0)	10 (8.5)
重症筋無力症クリーゼ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
錯感覚	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
姿勢時振戦	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
失神寸前の状態	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
下肢静止不能症候群	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
傾眠	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
失神	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
三叉神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
精神障害	4 (6.6)	8 (13.1)	3 (5.4)	7 (12.5)	7 (6.0)	15 (12.8)
抑うつ気分を伴う適応障害	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

表 2.7.6.3.3.2.3.1-1　因果関係の有無別の TEAE－継続試験の安全性解析対象集団（続き）

SOC **PT**	**プラセボ／エクリズマブ群** **(N = 61)**		**エクリズマブ／エクリズマブ群** **(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 (%)**
激越	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
不安	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (1.7)
不安障害	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
抑うつ気分	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
うつ病	1 (1.6)	3 (4.9)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	4 (3.4)
幻覚	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
不眠症	0 (0.0)	2 (3.3)	1 (1.8)	3 (5.4)	1 (0.9)	5 (4.3)
パニック発作	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
睡眠時随伴症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
自殺念慮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
腎および尿路障害	1 (1.6)	5 (8.2)	3 (5.4)	0 (0.0)	4 (3.4)	5 (4.3)
急性腎不全	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
膀胱痛	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
尿管結石	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
排尿困難	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
腎嚢胞	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)
腎嚢胞出血	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
尿失禁	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
生殖系および乳房障害	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.8)	5 (8.9)	2 (1.7)	6 (5.1)
乳房圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
月経過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
不規則月経	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
卵巣嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.4)	0 (0.0)	3 (2.6)
骨盤痛	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
陰茎紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (9.8)	10 (16.4)	7 (12.5)	10 (17.9)	13 (11.1)	20 (17.1)
急性呼吸不全	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
アレルギー性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)

表 2.7.6.3.3.2.3.1-1　因果関係の有無別の TEAE－継続試験の安全性解析対象集団（続き）

SOC **PT**	**プラセボ／エクリズマブ群** **(N = 61)**		**エクリズマブ／エクリズマブ群** **(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 (%)**
咳嗽	2 (3.3)	2 (3.3)	3 (5.4)	4 (7.1)	5 (4.3)	6 (5.1)
発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
呼吸困難	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	3 (2.6)
鼻出血	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.9)
過換気	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
鼻閉	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
鼻粘膜変色	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	3 (4.9)	3 (4.9)	2 (3.6)	0 (0.0)	5 (4.3)	3 (2.6)
胸膜痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.4)	0 (0.0)	3 (2.6)	0 (0.0)
肺うっ血	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
肺塞栓症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
呼吸不全	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
気道うっ血	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
鼻漏	0 (0.0)	2 (3.3)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.9)	3 (2.6)
副鼻腔うっ血	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.9)
睡眠時無呼吸症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
咽喉刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
喘鳴	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	6 (9.8)	7 (11.5)	6 (10.7)	5 (8.9)	12 (10.3)	12 (10.3)
日光角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
脱毛症	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (1.7)	2 (1.7)
円形脱毛症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
全頭脱毛症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
水疱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
毛細血管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
皮膚嚢腫	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
異汗性湿疹	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
斑状出血	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
湿疹	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.7)

表 2.7.6.3.3.2.3.1-1　因果関係の有無別の TEAE－継続試験の安全性解析対象集団（続き）

SOC PT	プラセボ／エクリズマブ群 (N = 61)		エクリズマブ／エクリズマブ群 (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 (%)
多汗症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
多毛症	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
汗疹	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
そう痒症	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.9)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
発疹	2 (3.3)	1 (1.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	3 (2.6)	1 (0.9)
丘疹性皮疹	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.7)	1 (0.9)
小水疱性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
酒さ	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
皮膚刺激	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
顔面腫脹	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
蕁麻疹	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)
外科および内科処置	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)
顕微鏡皮膚手術	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
抜歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
血管障害	1 (1.6)	2 (3.3)	3 (5.4)	3 (5.4)	4 (3.4)	5 (4.3)
潮紅	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
血腫	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
ほてり	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	3 (5.4)	2 (1.7)	3 (2.6)
低血圧	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有害事象である。「関連あり」の有害事象は、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）」と判定された有害事象と定義した。「関連なし」の有害事象は、治験薬との因果関係を「関連なし（not related）」と判定された有害事象と定義した。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、各投与群又は全体の継続試験の安全性解析対象集団の合計例数を母数として算出した。
略語：SOC = 器官別大分類、PT = 基本語、TEAE = 治験薬投与中に発現した有害事象
出典：Table 14.3.1.4.2.3

SOC 及び PT 別の全 TEAE を、因果関係評価別に Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.1.4.3.3 に示す。

2.7.6.3.3.2.3.1.2 日本人患者と非日本人患者の比較

全体で 2 例以上及び日本人患者の 1 例以上に発現した、治験薬と関連がある有害事象を Table 14.3.1.4.6.3 に示す。日本人患者では、治験責任医師が治験薬と関連があると判断した TEAE が 4 例に 18 件報告された（プラセボ／エクリズマブ群：3 例、エクリズマブ／エクリズマブ群：1 例）。

2.7.6.3.3.2.3.2 重症度別の有害事象

2.7.6.3.3.2.3.2.1 全体集団

SOC 及び PT 別の TEAE を、重症度及び投与群別に Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.1.3.1.3 に示す。いずれの投与群でも、報告された事象の大半は重症度が軽度又は中等度であった。継続試験の安全性解析対象集団 117 例のうち、27 例（23.1%）に重度の TEAE が認められた。全体で 2 例以上に認められた重度の TEAE は、SOC「神経系障害」［全体で 11 例（9.4%）］、「胃腸障害」［全体で 6 例（5.1%）］及び「感染症および寄生虫症」［全体で 6 例（5.1%）］、「心臓障害」［全体で 3 例（2.6%）］、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」［全体で 3 例（2.6%）］、「腎および尿路障害」［全体で 3 例（2.6%）］、「筋骨格系および結合組織障害」［全体で 2 例（1.7%）］、「傷害、中毒および処置合併症」［全体で 2 例（1.7%）］及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」［全体で 2 例（1.7%）］に認められた。

2.7.6.3.3.2.3.2.2 日本人患者と非日本人患者の比較

日本人患者及び非日本人患者でも、いずれの投与群の TEAE も大半は重症度が軽度又は中等度であった（Table 14.3.1.2.1.3.1）。重度の TEAE はプラセボ／エクリズマブ群では、非日本人患者 12 例（22.6%）に合計 28 件認められ、日本人患者では 2 例（25.0%）に 3 件認められた。エクリズマブ／エクリズマブ群では、非日本人患者 13 例（24.5%）に合計 37 件認められ、日本人患者では認められなかった。

2.7.6.3.3.3 死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.7.6.3.3.3.1 全体集団

2.7.6.3.3.3.1.1 死亡

データカットオフ日*時点までに、試験期間中の死亡が 1 例報告された。

患者番号 [redacted]-001[redacted]: 本患者は 2[redacted]歳白人女性であり、エクリズマブ／エクリズマブ群に割り付けられた。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（175 mg を 1 日 1 回）、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）に投与を再開した。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 89）、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 CT 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、肝機能検査の値の上昇が続いた。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、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」と判定された。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」と判定された。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」と判定された。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。本患者の剖検に関する詳細は、患者の叙述（付録 2.7.6.3.5-2）に示す。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.6.3.3.3.1.2 重篤な有害事象

継続試験の安全性解析対象集団 117 例のうち、35 例（29.9%）に計 69 件の SAE が報告された（表 2.7.6.3.3.3.1.2-1）。最も多く報告された SAE は SOC「神経系障害」[16 例（13.7%）]であり、重症筋無力症の増悪に関連する SAE が全体の 13 例（11.1%）に認められた。重篤な感染症および寄生虫症は、全体で 12 例（10.3%）に 14 件報告された。SAE を発現した患者の叙述を付録 2.7.6.3.5-2 に示す。

表 2.7.6.3.3.3.1.2-1 TESAE－継続試験の安全性解析対象集団

SOC PT	プラセボ／エクリズマブ群 (N = 61)		エクリズマブ／エクリズマブ群 (N = 56)		全体 (N = 117)	
	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)
発現件数及び発現例数	37	18 (29.5)	32	17 (30.4)	69	35 (29.9)
血液およびリンパ系障害	1	1 (1.6)	2	1 (1.8)	3	2 (1.7)
貧血	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
播種性血管内凝固	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
貪食細胞性組織球症	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
心臓障害	1	1 (1.6)	2	2 (3.6)	3	3 (2.6)
急性心筋梗塞	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
心房細動	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
心筋梗塞	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
胃腸障害	0	0 (0.0)	4	4 (7.1)	4	4 (3.4)
消化不良	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
胃腸出血	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
腸閉塞	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
小腸閉塞	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1 (1.6)	1	1 (1.8)	2	2 (1.7)
無力症	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
発熱	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
肝胆道系障害	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
肝不全	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	5	5 (8.2)	9	7 (12.5)	14	12 (10.3)
気管支炎	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
サイトメガロウイルス感染	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
胃腸炎	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
インフルエンザ	0	0 (0.0)	2	2 (3.6)	2	2 (1.7)
肺炎	1	1 (1.6)	1	1 (1.8)	2	2 (1.7)

表 2.7.6.3.3.3.1.2-1 TESAE－継続試験の安全性解析対象集団（続き）

SOC PT	プラセボ／エクリズマブ群 (N = 61)		エクリズマブ／エクリズマブ群 (N = 56)		全体 (N = 117)	
	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)
シュードモナス性敗血症	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
ＲＳウイルス感染	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
敗血症	0	0 (0.0)	2	2 (3.6)	2	2 (1.7)
扁桃炎	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
上気道感染	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
尿路感染	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
脊椎圧迫骨折	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
代謝および栄養障害	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
脱水	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	3	2 (3.3)	1	1 (1.8)	4	3 (2.6)
椎間板突出	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
筋力低下	2	1 (1.6)	0	0 (0.0)	2	1 (0.9)
横紋筋融解症	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4	4 (6.6)	1	1 (1.8)	5	5 (4.3)
結腸癌	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
表皮内悪性黒色腫	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
神経内分泌癌	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
前立腺癌	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
皮膚乳頭腫	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
神経系障害	14	10 (16.4)	9	6 (10.7)	23	16 (13.7)
頚動脈狭窄	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
頭痛	2	2 (3.3)	0	0 (0.0)	2	2 (1.7)
意識消失	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
代謝性脳症	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
重症筋無力症	9	7 (11.5)	7	5 (8.9)	16	12 (10.3)
重症筋無力症クリーゼ	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
失神	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
腎および尿路障害	1	1 (1.6)	1	1 (1.8)	2	2 (1.7)
急性腎不全	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
尿管結石	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
生殖系および乳房障害	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)

表 2.7.6.3.3.3.1.2-1 TESAE－継続試験の安全性解析対象集団（続き）

SOC PT	プラセボ／エクリズマブ群 (N = 61)		エクリズマブ／エクリズマブ群 (N = 56)		全体 (N = 117)	
	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)
卵巣嚢胞	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	2 (3.3)	0	0 (0.0)	4	2 (1.7)
急性呼吸不全	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
肺うっ血	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
肺塞栓症	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
呼吸不全	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
血管障害	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
血腫	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)

注：TESAE は治験薬の初回投与以降に発現した SAE である。同一患者に特定の SOC に分類される TESAE 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、各投与群又は全体の継続試験の安全性解析対象集団の合計例数を母数として算出した。
略語：SOC = 器官別大分類、PT = 基本語、TESAE = 治験薬投与中に発現した重篤な有害事象
出典：Study ECU-MG-302 CSR Table 23 (Table 14.3.2.1.1.1.3)

2.7.6.3.3.3.1.3 入院

試験期間中の入院を投与群別に表 2.7.6.3.3.3.1.3-1 に示す。全体で 33 例（28.2%）に 64 件の入院が報告された（このうち 5 例は事前に計画された入院であった）。各入院期間の中央値は 5.0 日であった。

表 2.7.6.3.3.3.1.3-1 治験期間中の入院－継続試験の安全性解析対象集団

		プラセボ／エクリズマブ群 (N = 61)	エクリズマブ／エクリズマブ群 (N = 56)	全体 (N = 117)
入院例数	n (%)	18 (29.5)	15 (26.8)	33 (28.2)
入院件数	n	42	22	64
事前に計画された入院件数	n	4	1	5
入院期間（日）	n	41	21	62
	平均値（SD）	5.9 (5.40)	7.3 (5.94)	6.4 (5.58)
	中央値	4.0	6.0	5.0
	最小値, 最大値	2, 28	3, 31	2, 31

略語：SD = 標準偏差
出典：Study ECU-MG-302 CSR Table 24 (Table 14.3.5.5.3.3)

2.7.6.3.3.3.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.3.3.3.1.4.1 注目すべき有害事象

AESI には、感染症（髄膜炎菌感染、アスペルギルス感染、敗血症及びその他重篤な感染）、点滴に伴う反応、重篤な皮膚反応、心障害、血管浮腫を含めた（Study ECU-MG-302 CSR Section 9.5.1.2.1.2）。

35 例（29.9%）に合計 71 件の AESI が認められた（表 2.7.6.3.3.3.1.4-1）。他の SOC と比較して、SOC「感染症および寄生虫症」の AESI［12 例（10.3%）に 14 件］が多かった。

表 2.7.6.3.3.3.1.4-1　注目すべき TEAE－継続試験の安全性解析対象集団

SOC PT	プラセボ／エクリズマブ群 (N = 61)		エクリズマブ／エクリズマブ群 (N = 56)		全体 (N = 117)	
	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)
発現件数及び発現例数	40	16 (26.2)	31	19 (33.9)	71	35 (29.9)
心臓障害	3	2 (3.3)	10	7 (12.5)	13	9 (7.7)
急性心筋梗塞	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
心房細動	0	0 (0.0)	6	5 (8.9)	6	5 (4.3)
心筋梗塞	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
頻脈	2	1 (1.6)	3	3 (5.4)	5	4 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	6	5 (8.2)	6	4 (7.1)	12	9 (7.7)
全身性浮腫	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
浮腫	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
末梢性浮腫	2	1 (1.6)	5	4 (7.1)	7	5 (4.3)
末梢腫脹	2	2 (3.3)	1	1 (1.8)	3	3 (2.6)
免疫系障害	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
過敏症	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	5	5 (8.2)	9	7 (12.5)	14	12 (10.3)
気管支炎	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
サイトメガロウイルス感染	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
胃腸炎	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
インフルエンザ	0	0 (0.0)	2	2 (3.6)	2	2 (1.7)
肺炎	1	1 (1.6)	1	1 (1.8)	2	2 (1.7)
シュードモナス性敗血症	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
ＲＳウイルス感染	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (0.9)
敗血症	0	0 (0.0)	2	2 (3.6)	2	2 (1.7)
扁桃炎	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
上気道感染	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
尿路感染	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	26	6 (9.8)	5	3 (5.4)	31	9 (7.7)
注入に伴う反応	26	6 (9.8)	5	3 (5.4)	31	9 (7.7)

注：TEAE は治験薬の初回投与以降に発現した有害事象である。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、各投与群又は全体の継続試験の安全性解析対象集団の合計例数を母数として算出した。
略語：TEAE = 治験薬投与中に発現した有害事象、SOC = 器官別大分類、PT = 基本語
出典：Study ECU-MG-302 CSR Table 25 (Table 14.3.1.2.6.3)

SOC 及び PT 別の AESI を、因果関係の有無別（「関連あり」又は「関連なし」）に投与群別に Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.1.4.1.3.3 に示す。

2.7.6.3.3.3.1.4.2 投与中止

データカットオフ日*時点までに 13 例が継続試験を中止した（Study ECU-MG-302 CSR Section 10.1）。このうち 2 例は有害事象により中止し、1 例は死亡により中止した。

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。要約を以下に示す。

- 患者番号 [redacted]-001[redacted]：本患者は 7[redacted]歳白人男性（非日本人患者）であり、プラセボ／エクリズマブ群に割り付けられた。[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た。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 23）、重度の疲労及び傾眠が発現し、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 105）に IVIg を受けた。治験責任医師により、治験実施計画書に規定した臨床的悪化基準に該当しないと判断された。これらの有害事象は非重篤であり、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 113）に患者が試験を中止する前に回復した。中止理由は、疲労及び傾眠を呈したことによる効果不十分、及び患者による同意撤回であった。
- 患者番号 [redacted]-001[redacted]：本患者は 5[redacted]歳白人女性（非日本人患者）であり、プラセボ／エクリズマブ群に割り付けられた。[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た。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 96）、継続中の脊椎圧迫骨折が悪化し、緊急治療室を受診した。整形外科に入院し、コデインリン酸塩+アセトアミノフェン（10 mg、1 日 2 回）を経口投与された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 97）、鎮痛剤を処方され、退院した。同日、脊椎圧迫骨折は回復したが後遺症ありと判定された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 98）、本患者は同意を撤回した。本患者に関する詳細を患者の叙述（付録 2.7.6.3.5-2）に示す。
- 患者番号 [redacted]-001[redacted]：本患者は 7[redacted]歳白人男性（非日本人患者）であり、プラセボ／エクリズマブ群に割り付けられた。[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た。患者は試験期間中に複数の SAE を発現し、このうちのいくつかの SAE によりエクリズマブ投与を中断した（Week 60 の投与中断：肺うっ血、呼吸不全及び急性心筋梗塞のため、Week 72 の投与中断：横紋筋融解症及び肺炎のため）。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 517）、規定どおり Week 74 の投与を受けた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 524）、SAE である貧血を発現し、翌日、本事象は回復したと判定された。患者は Week 76 の規定された投与を受けず、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 544）に同意を撤回した。同意撤回時点で、非重篤の皮膚潰瘍（「おそらく関連なし」）、創傷感染（「関連なし」）、不眠症（「関連なし」）及び口内乾燥（「おそらく関連なし」）が継続していた。中止理由は、患者による同意撤回であった。
- 患者番号 [redacted]-001[redacted]：本患者は 5[redacted]歳女性（人種はその他、非日本人患者）であり、プラセボ／エクリズマブ群に割り付けられた。[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た。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 128）、MG の臨床的悪化が認められた。患者は入院し、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 131）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 144）の間に、PE を 7 回施行した。MG の臨床的悪化は SAE として報告され、その後回復した。MG の臨床的悪化の SAE 発現後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 154）、患者は同意を撤回した。中止理由は、患者による同意撤回であった。本患者に関する詳細を患者の叙述（付録 2.7.6.3.5-2）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]：本患者は 3[redacted]歳白人女性（非日本人患者）であり、プラセボ／エクリズマブ群に割り付けられた。[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た。患者は 5ヵ月後* に複数の非重篤な有害事象（口腔咽頭痛、耳痛、頚部痛、口腔障害及び抑うつ気分）を発現したが、治験薬への処置を必要とした事象はなかった。患者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 162）に MG の臨床的悪化も発現し、SAE として報告された。患者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 164）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 175）の間に、PE を 4 回受け、このうち 3 回は施行後にエクリズマブを追加投与された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 178）、患者は同意を撤回した。中止時点で、SAE である重症筋無力症は未回復であった。本患者に関する詳細を患者の叙述（付録 2.7.6.3.5-2）に示す。
- 患者番号 [redacted]-001[redacted]：本患者は 7[redacted]歳白人男性（非日本人患者）であり、エクリズマブ／エクリズマブ群に割り付けられた。[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た。Day 19～38 に、鼻咽頭炎、MG（臨床的悪化）、平衡障害及び転倒の有害事象が発現した。これらの有害事象は全て非重篤であり、エクリズマブ投与の中断が必要な有害事象もなかった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 99）、患者は試験を中止した。試験中止時点で、平衡障害が継続していた。中止理由は、患者による同意撤回であった。
- 患者番号 [redacted]-002[redacted]：本患者は 6[redacted]歳白人男性（非日本人患者）であり、エクリズマブ／エクリズマブ群に割り付けられた。[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た。背部痛、鼻漏、下気道感染及び末梢性浮腫の有害事象が ECU-MG-301 試験より継続していた。ECU-MG-302 試験の Day 2 にシュードモナス性敗血症及び急性腎不全の SAE が発現し、その後[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 11）に回復した。本患者は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 62）に同意を撤回した。
- 患者番号 [redacted]-002[redacted]：本患者は 3[redacted]歳アジア人女性（日本人患者）であり、エクリズマブ／エクリズマブ群に割り付けられた。[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た。患者は試験期間中に非重篤の有害事象を 1 件発現した［[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 17）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 29）までの鼻咽頭炎］。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）、患者は同意を撤回した。

以下の 1 例が医師の判断により試験を中止した。

- 患者番号 [redacted]-001[redacted]：本患者は 4[redacted]歳アジア人男性（日本人患者）であり、エクリズマブ／エクリズマブ群に割り付けられた。[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た。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 88）、非重篤な有害事象である鼻咽頭炎が発現し、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 96）に回復した。試験期間中にその他の有害事象は発現しなかった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）、本患者は試験を中止した。中止理由は、医師の判断であった。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

以下の 2 例（各投与群で 1 例ずつ）が有害事象により試験を中止した。

- 患者番号 [redacted]-001[redacted]：本患者は 4[redacted]歳白人女性（非日本人患者）であり、エクリズマブ／エクリズマブ群に割り付けられた。[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た。Day 4～158 に、尿路感染、下痢、頭痛、咽頭炎、気道感染及びコリン作動性症候群の非重篤の有害事象が発現した。本患者は、試験期間中に 2 件の MG の悪化（臨床的悪化 1 件及び MG クリーゼ 1 件、いずれも SAE）を発現した。MG クリーゼは[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 176）に回復したが、本 SAE により、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 192）、本患者は試験を中止した。中止理由は有害事象であった。本患者に関する詳細な叙述を付録 2.7.6.3.5-2 に示す。
- 患者番号 [redacted]-001[redacted]：本患者は 3[redacted]歳白人女性（非日本人患者）であり、プラセボ／エクリズマブ群に割り付けられた。[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た。Day 248、SAE である MG の臨床的悪化が発現し、Day 252～272 に PE を 5 回施行したが、本事象は回復しなかった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 280）、患者は本事象により試験を中止した。データカットオフ時点で、本事象は未回復であった。本患者に関する詳細な叙述を付録 2.7.6.3.5-2 に示す。

エクリズマブ／エクリズマブ群の 1 例（患者番号 [redacted]-001[redacted]）が死亡により試験を中止した。本患者に関しては 2.7.6.3.3.3.1.1 項に示し、詳細な叙述は付録 2.7.6.3.5-2 に示す。

エクリズマブ／エクリズマブ群の 1 例が「その他」の理由により試験を中止した。

- 患者番号 [redacted]-001[redacted]：本患者は 3[redacted]歳白人女性（非日本人患者）であり、エクリズマブ／エクリズマブ群に割り付けられた。[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た。本患者のミオクローヌスの有害事象は非重篤であり、ECU-MG-301 試験中に発現した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 161）、本患者は ECU-MG-302 試験を中止した。中止理由は「その他」であった。本患者は、中止時点で著明な改善が得られていないと感じていた。

2.7.6.3.3.3.2 日本人患者と非日本人患者の比較

2.7.6.3.3.3.2.1 死亡

データカットオフ日*時点までに死亡は 1 例（患者番号 [redacted]-001[redacted]）報告された。死亡した 1 例は非日本人患者であった。詳細は 2.7.6.3.3.3.1.1 項に示す。

2.7.6.3.3.3.2.2 重篤な有害事象

試験期間中に発現した全 TESAE を表 2.7.6.3.3.3.2.2-1 に示す。TESAE を発現した 36 例のうち、大半が非日本人患者であった［31 例（86.1%）］。プラセボ／エクリズマブ群で TESAE が認められた 19 例中、日本人患者は 4 例、エクリズマブ／エクリズマブ群で TESAE が認められた 17 例中、日本人患者は 1 例であった。日本人患者で認められた TESAE は、重症筋無力症が 3 件（いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」）、結腸癌が 1 件（治験薬との因果関係は「関連なし」）及びインフルエンザ（治験薬との因果関係は「関連があるかもしれない」）が 1 件であった。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6.3.3.3.2.2-1　TESAE 一覧－継続試験の安全性解析対象集団

患者番号（日本人患者／非日本人患者）	PT	TESAE 発現日／期間	重症度／因果関係	TESAE 基準	治験薬への処置
プラセボ／エクリズマブ群					
[redacted]-002[redacted]（非日本人患者）	失神	175/3	中等度／関連なし	入院	変更なし
	脱水	265/2	軽度／関連なし	入院	変更なし
	代謝性脳症	311/4	重度／関連なし	入院	変更なし
[redacted]-001[redacted]（非日本人患者）	尿管結石	468/3	重度／おそらく関連なし	入院	変更なし
[redacted]-001[redacted]（非日本人患者）	脊椎圧迫骨折	96/2	中等度／関連なし	入院	変更なし
[redacted]-001[redacted]（非日本人患者）	血腫	418/1	中等度／関連なし	入院	変更なし
	急性心筋梗塞	419/1	重度／関連なし	入院、生命を脅かす事象	中断
	肺うっ血	419/2	中等度／関連なし	入院	中断
	呼吸不全	419/5	重度／関連なし	入院、生命を脅かす事象	中断
	急性呼吸不全	429/1	中等度／関連なし	入院	変更なし
	横紋筋融解症	495/8	中等度／関連なし	入院	中断
	肺炎	506/5	軽度／関連なし	入院	中断
	貧血	524/2	軽度／関連なし	入院	変更なし
[redacted]-002[redacted]（非日本人患者）	扁桃炎	210/9	中等度／おそらく関連あり	入院	変更なし
[redacted]-005[redacted]（非日本人患者）	頭痛	36/3	中等度／関連があるかもしれない	入院	変更なし
[redacted]-001[redacted]（非日本人患者）	胃腸炎	−26/継続中	重度／関連なし	入院	中断
	上気道感染	15/15	軽度／関連なし	入院	中断
	頭痛	83/59	中等度／関連なし	入院	変更なし
	筋力低下	123/7	重度／関連なし	入院	中断
	筋力低下	168/10	重度／関連なし	入院	中断

表 2.7.6.3.3.3.2.2-1 TESAE 一覧－継続試験の安全性解析対象集団（続き）

患者番号（日本人患者／非日本人患者）	PT	TESAE 発現日／期間	重症度／因果関係	TESAE 基準	治験薬への処置
[redacted]-004[redacted]（非日本人患者）	皮膚乳頭腫	62/継続中	軽度／関連なし	入院	変更なし
	無力症	108/13	軽度／関連なし	入院	変更なし
	尿路感染	175/15	軽度／関連なし	入院	中断
	重症筋無力症	187/10	中等度／関連なし	入院	中断
[redacted]-001[redacted]（非日本人患者）	重症筋無力症	71/28	重度／関連なし	入院	変更なし
	意識消失	192/1	重度／関連があるかもしれない	その他の医学的に重要な重篤な事象	変更なし
	重症筋無力症	248/継続中	重度／関連なし	持続的又は重大な障害／機能不全に陥る事象	中止
[redacted]-001[redacted]（非日本人患者）	重症筋無力症	128/18	重度／関連があるかもしれない	入院	変更なし
[redacted]-004[redacted]（非日本人患者）	表皮内悪性黒色腫	93/17	中等度／おそらく関連なし	その他の医学的に重要な重篤な事象	変更なし
[redacted]-005[redacted]（非日本人患者）	前立腺癌	184/継続中	重度／おそらく関連なし	入院、その他の医学的に重要な重篤な事象	中断
[redacted]-001[redacted]（非日本人患者）	胃腸炎	42/3	重度／関連があるかもしれない	その他の医学的に重要な重篤な事象	変更なし
	重症筋無力症	442/11	中等度／関連があるかもしれない	入院	変更なし
[redacted]-001[redacted]（日本人患者）	重症筋無力症	−14/22	重度／関連なし	入院	変更なし
[redacted]-002[redacted]（日本人患者）	重症筋無力症	523/11	中等度／関連なし	入院	変更なし
[redacted]-002[redacted]（非日本人患者）	肺塞栓症	41/4	重度／おそらく関連なし	入院	変更なし

表 2.7.6.3.3.3.2.2-1 TESAE 一覧－継続試験の安全性解析対象集団（続き）

患者番号（日本人患者／非日本人患者）	PT	TESAE 発現日／期間	重症度／因果関係	TESAE 基準	治験薬への処置
[redacted]-001[redacted]（非日本人患者）	重症筋無力症	27/16	中等度／関連なし	入院	変更なし
	重症筋無力症	162/継続中	中等度／関連なし	入院	変更なし
[redacted]-001[redacted]（日本人患者）	重症筋無力症	141/14	重度／関連なし	入院	変更なし
[redacted]-001[redacted]（日本人患者）	結腸癌	183/86	重度／関連なし	その他の医学的に重要な重篤な事象	変更なし
エクリズマブ／エクリズマブ群					
[redacted]-001[redacted]（非日本人患者）	肺炎	117/5	重度／おそらく関連あり	入院	変更なし
	ＲＳウイルス感染	117/5	重度／おそらく関連あり	入院	変更なし
	重症筋無力症	117/5	重度／おそらく関連あり	入院	変更なし
[redacted]-001[redacted]（非日本人患者）	心筋梗塞	83/1	重度／関連なし	入院	中断
[redacted]-002[redacted]（非日本人患者）	椎間板突出	165/14	中等度／関連なし	入院	変更なし
[redacted]-001[redacted]（非日本人患者）	インフルエンザ	54/3	中等度／関連なし	入院	変更なし
	胃腸出血	445/3	重度／関連なし	入院	変更なし
[redacted]-001[redacted]（非日本人患者）	心房細動	155/4	中等度／関連があるかもしれない	その他の医学的に重要な重篤な事象	中断
[redacted]-003[redacted]（非日本人患者）	卵巣嚢胞	27/3	中等度／関連なし	入院	変更なし
[redacted]-001[redacted]（非日本人患者）	重症筋無力症	71/5	中等度／関連なし	入院	変更なし
	重症筋無力症クリーゼ	146/31	重度／関連なし	入院、生命を脅かす事象	中止

表 2.7.6.3.3.3.2.2-1 TESAE 一覧－継続試験の安全性解析対象集団（続き）

患者番号（日本人患者／非日本人患者）	PT	TESAE 発現日／期間	重症度／因果関係	TESAE 基準	治験薬への処置
[redacted]-004[redacted]（非日本人患者）	頚動脈狭窄	191/3	中等度／関連なし	入院	変更なし
[redacted]-002[redacted]（非日本人患者）	重症筋無力症	155/83	重度／関連なし	持続的又は重大な障害／機能不全に陥る事象	変更なし
[redacted]-001[redacted]（非日本人患者）	敗血症	181/7	重度／関連があるかもしれない	入院、その他の医学的に重要な重篤な事象	変更なし
	重症筋無力症	181/7	重度／関連があるかもしれない	入院	変更なし
	神経内分泌癌	224/161	中等度／おそらく関連なし	その他の医学的に重要な重篤な事象	変更なし
[redacted]-003[redacted]（非日本人患者）	腸閉塞	90/4	中等度／関連なし	入院	該当なし
[redacted]-002[redacted]（非日本人患者）	重症筋無力症	63/7	中等度／おそらく関連なし	入院	変更なし
	重症筋無力症	192/6	中等度／おそらく関連なし	入院	変更なし
	小腸閉塞	212/6	重度／おそらく関連なし	入院	変更なし
	重症筋無力症	382/6	重度／おそらく関連なし	入院	変更なし
[redacted]-002[redacted]（非日本人患者）	シュードモナス性敗血症	2/10	重度／おそらく関連あり	入院	中断
	急性腎不全	2/10	重度／関連があるかもしれない	入院	中断
[redacted]-001[redacted]（非日本人患者）	消化不良	16/9	中等度／関連なし	入院	中断
[redacted]-001[redacted]（非日本人患者）	気管支炎	198/11	重度／関連があるかもしれない	入院	中断

表 2.7.6.3.3.3.2.2-1 TESAE 一覧－継続試験の安全性解析対象集団（続き）

患者番号（日本人患者／非日本人患者）	PT	TESAE 発現日／期間	重症度／因果関係	TESAE 基準	治験薬への処置
[redacted]-001[redacted]（非日本人患者）	播種性血管内凝固	68/継続中	重度／おそらく関連なし	生命を脅かす事象	該当なし
	サイトメガロウイルス感染	68/継続中	重度／おそらく関連あり	入院、生命を脅かす事象	該当なし
	発熱	79/11	中等度／関連があるかもしれない	入院	中断
	貪食細胞性組織球症	90/継続中	重度／関連があるかもしれない	生命を脅かす事象	該当なし
	敗血症	90/継続中	重度／おそらく関連あり	入院、生命を脅かす事象	中止
	肝不全	91/6	重度／関連があるかもしれない	死亡	該当なし
[redacted]-001[redacted]（日本人患者）	インフルエンザ	13/7	中等度／関連があるかもしれない	入院	変更なし

注：発現日は ECU-MG-302 試験の初回投与日（Day 1）を起算日として算出した。マイナスの値は、投与前の有害事象を示す。日付が欠測の場合は、「1」とした。
略語：TESAE＝験薬投与中に発現した重篤な有害事象
出典：Listing 16.2.7.2.3.1

2.7.6.3.3.3.2.3 重篤な有害事象の叙述

付録 2.7.6.3.5-2 に示す。

2.7.6.3.3.3.2.4 入院

試験期間中に入院した 33 例のうち、4 例が日本人患者であった（プラセボ／エクリズマブ群：3 例、エクリズマブ／エクリズマブ群：1 例）。プラセボ／エクリズマブ群の日本人患者 3 例は、MG（MG の悪化又は増悪）の TEAE のために入院し、エクリズマブ／エクリズマブ群の日本人患者 1 例は、インフルエンザのため入院した。いずれの事象も治験薬の投与中止には至らなかった。

患者ごとの試験期間中の入院を Listing 16.2.8.6.3.3.1 に示す。

2.7.6.3.3.3.2.5 その他の重要な有害事象

2.7.6.3.3.3.2.5.1 注目すべき有害事象

日本人患者 11 例のうち、プラセボ／エクリズマブ群の 2 例（25.0%）に 3 件、エクリズマブ／エクリズマブ群の 1 例（33.3%）に 1 件の AESI が認められた（Table 14.3.1.2.3.3.1）。こ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]）に認められたインフルエンザは、重

篤な AESI であった（Listing 16.2.7.2.3.1）。

2.7.6.3.3.3.2.5.2 投与中止

2 例の日本人患者（いずれもエクリズマブ／エクリズマブ群）が試験を中止した。このうち 1 例（患者番号 [redacted]-001[redacted]）は医師の判断により、もう 1 例（患者番号 [redacted]-002[redacted]）は同意撤回により試験を中止した。これらの患者については 2.7.6.3.3.3.1.4.2 項に示した。

2.7.6.3.3.4 臨床検査

2.7.6.3.3.4.1 全体集団

2.7.6.3.3.4.1.1 個々の患者の臨床検査値及び個々の臨床検査異常値の一覧

患者ごとの血液学的及び血液生化学検査パラメータを、それぞれ Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.8.1.1.3 及び Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.8.1.2.3 に示す。ECU-MG-301 試験ベースライン及び ECU-MG-302 試験のベースラインからの変化量を来院日ごとに示す。基準値範囲の下限値及び上限値を示し、各患者の測定値を「正常」、「異常低値」、「異常高値」に分類した。

2.7.6.3.3.4.1.2 個々の臨床検査値パラメータの評価

2.7.6.3.3.4.1.2.1 血液学的検査

2.7.6.3.3.4.1.2.1.1 臨床検査値の経時変化

プラセボ／エクリズマブ群について、血液学的検査パラメータの測定値及び ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量を、来院日ごとに Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.4.2.2.3 に、測定値及び ECU-MG-301 試験ベースラインからの変化量を、来院日及び投与群ごとに Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.4.2.1.3 に示す。ECU-MG-302 試験の Week 52 までの、血液学的検査パラメータの ECU-MG-301 試験ベースラインからの平均変化量の経時変化を、投与群ごとに Study ECU-MG-302 CSR Figure 14.3.4.2.1.3 に示す。

全体として、ECU-MG-302 試験の Week 78 までを通じて、臨床的に意味がある血液学的検査パラメータの変化は認められなかった。

2.7.6.3.3.4.1.2.1.2 個々の患者の変化

ECU-MG-301 試験ベースラインからの血液学的検査パラメータのシフト表を、投与群及び来院日ごとに Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.4.2.4.3 に示す。プラセボ／エクリズマブ群について、ECU-MG-302 試験ベースラインからの血液学的検査パラメータのシフト表を Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.4.2.3.3 に示す。

両試験のベースライン時及び試験期間を通して、赤血球分布幅（%）、平均赤血球容積、好中球数及び好中球／白血球（%）は基準値範囲より高い傾向が認められ、リンパ球数は基準値範囲より低い傾向が認められた（Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.8.1.1.3）。これらのパラメータに、試験期間を通して目立った傾向は認められなかった。

2.7.6.3.3.4.1.2.1.3　　個々の臨床的に重要な異常

試験期間中に、血液学的検査異常に関連する有害事象は、全体で 15 例に 21 件（3 件を除き非重篤）認められた。各事象を以下に示す。

- 患者番号 [redacted]-002[redacted]［プラセボ／エクリズマブ群（非日本人患者）］: ECU-MG-302 試験の Day 175 に、正色素性正球性貧血（医師記載名：正球性貧血）が発現した。ECU-MG-301 試験の大部分でヘマトクリット値及びヘモグロビン値が基準値範囲を下回り、ECU-MG-302 試験の Week 12～40 では更に低下した。正色素性正球性貧血は ECU-MG-302 試験の Day 264 に回復し、エクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判定された。また、ECU-MG-302 試験の Day 265 に貧血が発現した。貧血はデータカットオフ日*時点で未回復であり、エクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判定された。Day 365 の Week 52 来院時、ヘマトクリット値とヘモグロビン値のいずれも依然として基準値範囲を下回っていた。
- 患者番号 [redacted]-001[redacted]［エクリズマブ／エクリズマブ群（非日本人患者）］: ECU-MG-302 試験の Day 1 に、リンパ球減少症（医師記載名：アザチオプリンによるリンパ球減少症の増悪）が発現した。本患者は ECU-MG-301 試験のベースライン時よりリンパ球の低値が認められていたが、ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験を通じて低値で推移し、相対的な変化は認められなかった。リンパ球減少症は、ECU-MG-302 試験の Day 279 に回復し、エクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判定された。
- 患者番号 [redacted]-001[redacted]［エクリズマブ／エクリズマブ群（非日本人患者）］: ECU-MG-302 試験の Day 35 に、リンパ球減少症（医師記載名：リンパ球減少症）が発現した。リンパ球は、ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験を通じて、低値と正常値との間を変動した。本事象は、エクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断され、ECU-MG-302 試験の Day 364 に回復した。
- 患者番号 [redacted]-001[redacted]［プラセボ／エクリズマブ群（非日本人患者）］: ECU-MG-302 試験の Day 184 に、白血球数増加（医師記載名：白血球数増加）が発現した。ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験を通じて白血球及び好中球が高値で推移したが、ECU-MG-302 試験の Week 12 以降、いずれも更に増加し、Week 26 では基準値上限の約 2 倍となった。白血球数増加は ECU-MG-302 試験の Day 200 に回復し、エクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判定された。
- 患者番号 [redacted]-001[redacted]［プラセボ／エクリズマブ群（非日本人患者）］: ECU-MG-302 試験の Day 34 に、リンパ球減少症（医師記載名：アザチオプリンによるリンパ球数低値）が発現した。リンパ球の異常低値は ECU-MG-301 試験のベースライン時より認められ、ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験を通じて低値で推移し、相対的な変化は認められなかった。本事象は ECU-MG-302 試験の Day 62 に回復し、エクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判定された。
- 患者番号 [redacted]-001[redacted]［プラセボ／エクリズマブ群（非日本人患者）］: ECU-MG-302 試験の Day 524 に、SAE である貧血（医師記載名：症候性貧血）が発現した。ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験を通じてヘモグロビンが基準値範囲を下回った。また、ECU-MG-301 試験のスクリーニング時に赤血球が基準値下限であり、ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験を通じて徐々に減少した。ECU-MG-302 試験の Day 524 に本事象のため入院し、翌日退院した。本事象は ECU-MG-302 試験の Day 525 に回復し、エクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判定された。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

- 患者番号 [redacted]-005 [redacted] [プラセボ／エクリズマブ群（非日本人患者）]：ECU-MG-302 試験の Day 406 に、血中鉄減少（医師記載名：鉄低値）が発現した。ECU-MG-301 試験のスクリーニング時に赤血球容積粒度分布幅の高値が認められ、ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験を通じて高値で推移した。両試験を通じてヘモグロビンは正常値であった。血中鉄減少はデータカットオフ日*時点で未回復であり、エクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判定された。
- 患者番号 [redacted]-001 [redacted] [エクリズマブ／エクリズマブ群（非日本人患者）]：ECU-MG-302 試験の Day 185 に、鉄欠乏性貧血（医師記載名：鉄欠乏性貧血）が発現した。ECU-MG-301 試験の Week 8 から、平均赤血球容積が基準値範囲を下回り、また ECU-MG-301 試験の Week 12 から、赤血球容積粒度分布幅高値が認められた。ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験を通じて、いずれも異常値のまま推移した。また、ECU-MG-301 試験の Week 4 からヘモグロビン低値が認められ、両試験を通じて低値で推移した。鉄欠乏性貧血はデータカットオフ日*時点で未回復であり、エクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判定された。
- 患者番号 [redacted]-004 [redacted] [プラセボ／エクリズマブ群（非日本人患者）]：ECU-MG-302 試験の Day 191 に、貧血が発現した。ECU-MG-301 試験のスクリーニング時に赤血球低値及び赤血球容積粒度分布幅高値が認められ、ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験を通じて、いずれも異常値のまま推移した。また、ヘマトクリット及びヘモグロビンも、両試験を通じて基準値範囲を下回った。貧血はデータカットオフ日*時点で回復中であり、エクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判定された。
- 患者番号 [redacted]-001 [redacted] [プラセボ／エクリズマブ群（非日本人患者）]：ECU-MG-302 試験の Day 5 に単球減少症（医師記載名：単球減少症）、ECU-MG-302 試験の Day 32 に白血球数増加（医師記載名：白血球数増加）が発現した。ECU-MG-302 試験の Day 1 及び Week 4 に単球低値、Week 4 に白血球高値及び好中球高値が認められた。単球減少症は ECU-MG-302 試験の Day 56 に回復し、エクリズマブとの因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。白血球数増加も ECU-MG-302 試験の Day 56 に回復し、エクリズマブとの因果関係は「関連があるかもしれない」と判定された。
- 患者番号 [redacted]-001 [redacted] [エクリズマブ／エクリズマブ群（非日本人患者）]：ECU-MG-302 試験の Day 31 に、リンパ球数減少（医師記載名：アザチオプリン毒性によるリンパ球減少）が発現した。ECU-MG-301 試験の Week 20 からリンパ球数低値が認められ、ECU-MG-302 試験の Week 4 では更に減少した。その後、Week 8 までリンパ球は増加したが、基準値範囲未満であった。本事象はエクリズマブとの因果関係を「おそらく関連なし」と判定され、ECU-MG-302 試験の Day 306 に回復した。
- 患者番号 [redacted]-003 [redacted] [エクリズマブ／エクリズマブ群（非日本人患者）]：ECU-MG-302 試験の Day 185 に、白血球数減少（医師記載名：白血球数低値）が発現した。ECU-MG-302 試験の Week 26（Day 185）に、白血球、リンパ球、好中球の全てが基準値範囲を下回った。好中球は、ECU-MG-302 試験の Week 12 までは基準値範囲内であったが、白血球及びリンパ球は、ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験の大部分で低値であった。白血球数減少はデータカットオフ日*時点で未回復であり、エクリズマブとの因果関係は「関連あり」と判定された。
- 患者番号 [redacted]-001 [redacted] [エクリズマブ／エクリズマブ群（非日本人患者）]：ECU-MG-302 試験の Day 68 に、播種性血管内凝固が発現した。本事象は SAE であり、エクリズマブとの

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。本事象は、患者が死亡した ECU-MG-302 試験の Day 96 まで継続した。非重篤の有害事象として、ECU-MG-302 試験の Day 83 に血小板減少症、Day 89 に貧血が発現した。いずれも患者が死亡した ECU-MG-302 試験の Day 96 時点で未回復であり、エクリズマブとの因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。また、ECU-MG-302 試験の Day 90 に、SAE である貪食細胞性組織球症（「関連があるかもしれない」）、ECU-MG-302 試験の Day 91 に、非重篤である凝血異常（「おそらく関連なし」）が発現し、いずれも患者が死亡した時点で未回復であった。本患者の詳細は 2.7.6.3.3.3.1.1 項に示す。

- 患者番号 [redacted]-003[redacted]［エクリズマブ／エクリズマブ群（非日本人患者）］: ECU-MG-302 試験の Day 29 に、白血球減少症（医師記載名：シクロスポリンに起因する白血球減少症）が発現した。白血球は、ECU-MG-301 試験のスクリーニング時に基準値範囲を下回っており、ECU-MG-302 試験の Day 1（3.2×10^9/L）から Week 4（2.9×10^9/L）まで減少した（基準値範囲：4.1×10^9/L～12.3×10^9/L）。白血球減少症は ECU-MG-302 試験の Day 184 に回復し、エクリズマブとの因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。
- 患者番号 [redacted]-003[redacted]［プラセボ／エクリズマブ群（非日本人患者）］: ECU-MG-302 試験の Day 34 に、白血球増加症が発現した。ECU-MG-301 試験のスクリーニング時に、白血球は基準値上限であり［11.3×10^9/L（基準値範囲：4.1×10^9/L～12.3×10^9/L）］、ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験を通じて、高値と正常値との間を変動した。白血球増加症は ECU-MG-302 試験の Day 56 に回復し、エクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判定された。

患者ごとの血液学的検査値を Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.8.1.1.3 に示す。

2.7.6.3.3.4.1.2.2 血液生化学検査

2.7.6.3.3.4.1.2.2.1 臨床検査値の経時変化

プラセボ／エクリズマブ群について、生化学検査パラメータの測定値及び ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量を、来院日ごとに Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.4.1.2.3 に、測定値及び ECU-MG-301 試験ベースラインからの変化量を、来院日及び投与群ごとに Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.4.1.1.3 に示す。ECU-MG-302 試験の Week 52 までの、生化学検査パラメータの ECU-MG-301 試験ベースラインからの平均変化量の経時変化を、投与群ごとに Study ECU-MG-302 CSR Figure 14.3.4.1.1.3 に示す。

全体として、ECU-MG-302 試験の Week 78 までを通じて、臨床的に意味がある生化学検査パラメータの変化は認められなかった。

2.7.6.3.3.4.1.2.2.2 個々の患者の変化

ECU-MG-301 試験ベースラインからの生化学検査パラメータのシフト表を、投与群及び来院日ごとに Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.4.1.4.3 に示す。プラセボ／エクリズマブ群について、ECU-MG-302 試験ベースラインからの生化学検査パラメータのシフト表を Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.4.1.3.3 に示す。

生化学検査パラメータの多くで変動が認められたが、臨床的に意味がある変化は認められなかった。生化学的検査値の ECU-MG-301 試験ベースライン及び ECU-MG-302 試験ベースラインか

らの変化量を、患者ごとに Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.8.1.2.3 に示す。

2.7.6.3.3.4.1.2.2.3 個々の臨床的に重要な異常

生化学検査値異常に関連する有害事象は、全体で 2 例に 2 件（全て非重篤）認められた。これらの有害事象には、以下に示すトランスアミナーゼ上昇及び血中クレアチニン増加が含まれた（Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.7.1.3）。

- 患者番号 [redacted]-001[redacted] [プラセボ／エクリズマブ群（非日本人患者）]：ECU-MG-302 試験の Day 112 に、血中クレアチニン増加（医師記載名：クレアチニン増加）が発現した。ECU-MG-302 試験の Week 16 までは、血中クレアチニンは基準値範囲内であった。次の来院時（Week 18）に、血中クレアチニンは基準値範囲内に回復し、本有害事象（「関連なし」）は回復したと判断された。
- 患者番号 [redacted]-001[redacted] [エクリズマブ／エクリズマブ群（非日本人患者）]：ECU-MG-302 試験の Day 34 に、トランスアミナーゼ上昇（医師記載名：高トランスアミナーゼ血症）が発現した。ECU-MG-302 試験の Week 12 に ALT 及び AST の高値が認められた。本事象発現前に、いずれの試験でも ALT 及び AST の異常値は認められなかった。ECU-MG-302 試験の Day 146 に、本事象（「関連があるかもしれない」）は回復したと判断された。

2.7.6.3.3.4.2 日本人患者と非日本人患者の比較

生化学検査及び血液学的検査パラメータについて、日本人患者と非日本人患者を比較するための記述統計量は算出しておらず、表も作成していない。

2.7.6.3.3.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.6.3.3.5.1 全体集団

2.7.6.3.3.5.1.1 バイタルサイン及びその他の身体的所見

バイタルサイン又はその他の身体的所見に関連する有害事象は、全体で 6 例に 6 件（全て非重篤）認められた。各事象を以下に示す。

- 患者番号 [redacted]-001[redacted] [プラセボ／エクリズマブ群（非日本人患者）]：ECU-MG-302 試験の Day 183 に、足脈拍減少［医師記載名：左足から足首にかけて右側に足脈拍減少（既往）］が発現した。本事象のデータカットオフ日*時点の転帰は不明であり、エクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判定された。
- 患者番号 [redacted]-005[redacted] [プラセボ／エクリズマブ群（非日本人患者）]：ECU-MG-302 試験の Day 337 に、血圧上昇及び心拍数増加が発現した。いずれもデータカットオフ日*時点で回復しており、エクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判定された。
- 患者番号 [redacted]-001[redacted] [プラセボ／エクリズマブ群（非日本人患者）]：ECU-MG-302 試験の Day 1 に、体重増加（医師記載名：体重増加）が発現した。本事象により prednisone の用量を減量した。体重増加は翌月（日付は不明）に回復し、エクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判定された。
- 患者番号 [redacted]-001[redacted] [プラセボ／エクリズマブ群（非日本人患者）]：ECU-MG-302 試験の Day 564 に体温上昇が発現した。本事象は翌日に回復し、エクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判定された。
- 患者番号 [redacted]-001[redacted] [プラセボ／エクリズマブ群（非日本人患者）]：ECU-MG-302 試験の

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

Day 138 に心拍数増加が発現した。本事象は同日に回復し、エクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判定された。

- 患者番号 [redacted]-001[redacted]［プラセボ／エクリズマブ群（日本人患者）］：ECU-MG-302 試験の Day 29 に眼圧上昇が発現した。本事象はデータカットオフ日*時点で未回復であり、エクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判定された。

バイタルサインの測定値及び ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量（継続試験の安全性解析対象集団）を、投与群及び来院日ごとに Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.5.1.1.3 に示す。また、体重の測定値及び ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量（継続試験の安全性解析対象集団）を、投与群及び来院日ごとに Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.5.1.2.3 に示す。

患者ごとのバイタルサインを Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.8.2.1.3.1 に示す。また、患者ごとの体重を Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.8.2.2.3 に示す。Week 26 の身体的所見を、患者ごとに Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.8.3.1.3 に示す。

2.7.6.3.3.5.1.2 心電図

ECG 所見、ECG パラメータ及び ECG QTc カテゴリーを、投与群及び来院日ごとに、それぞれ Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.5.3.1.3、Table 14.3.5.3.2.3 及び Table 14.3.5.3.3.3 に示す。

個々の患者の ECG 所見を Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.8.4.1.3.1 に示す。ECG QT、QTcB 及び QTcF の測定値及び ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量を、ECG カテゴリー及び外れ値も含めて、患者ごとに Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.8.4.1.3.1 に示す。

ECU-MG-302 試験のエクリズマブ投与後のベースラインからの変化に、臨床上の問題は認められなかった。

2.7.6.3.3.5.1.3 コロンビア自殺重症度尺度

自殺念慮、自殺行為及び自殺意志のない自傷行動（継続試験の安全性解析対象集団）を、投与群別に Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.5.5.1.3 に示す。投与期間中のコロンビア自殺重症度尺度（C-SSRS）カテゴリーの ECU-MG-301 試験ベースラインからの変化（継続試験の安全性解析対象集団）を、投与群ごとにシフト表で示す（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.3.5.5.2.3）。

C-SSRS に基づく自殺念慮、自殺行為又は自殺意志のない自傷行動を示した患者の詳細を、患者ごとに Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.8.6.1.3 に示す。C-SSRS の質問 1、2、6、7、8、9 又は 10 に「はい」と回答した患者の詳細を Study ECU-MG-302 CSR Listing 16.2.8.6.2.3 に示す。

ECU-MG-302 試験期間中、全体の 2 例に自殺念慮（各投与群で 1 例ずつ）が認められたが、自殺行為は認められなかった。

エクリズマブ／エクリズマブ群では、1 例が「自殺念慮又は自殺行為なし」から「自殺念慮あり」へシフトし、もう 1 例が「自殺行為あり」から「自殺念慮又は自殺行為なし」へシフトした。

プラセボ／エクリズマブ群では、4 例が ECU-MG-301 試験開始時に自殺念慮の既往を有していた。この 4 例全例が、ECU-MG-302 試験の全期間にわたって「自殺念慮又は自殺行為なし」のカテゴリーにシフトした。自殺念慮の既往のない 1 例が、ECU-MG-302 試験期間中に「自殺念慮あり」のカテゴリーにシフトした。これらのスコアの経時変化を詳細に検討した結果、自殺傾向の悪化は示唆されなかった。C-SSRS スコアで自殺傾向が認められた患者の大部分は、基礎疾患としてうつ病又は精神疾患を有していた。自殺念慮の原因は、MG の診断及び疾患の重大性への直面に関連したものが多かった。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.6.3.3.5.2 日本人患者と非日本人患者の比較

バイタルサイン、身体的所見、ECG 所見及び C-SSRS に関して、日本人患者と非日本人患者を比較するための記述統計量は算出しておらず、表も作成していない。

2.7.6.3.3.5.2.1 免疫原性

抗薬物抗体により評価した日本人患者の免疫原性（PK 解析対象集団）を、投与群ごとに Table 14.3.4.4.8.5 に示す。

日本人患者で抗薬物抗体陽性患者は認められなかった。日本人患者及び非日本人患者の患者ごとの抗薬物抗体（PK 解析対象集団）を Listing 16.2.5.2.2.5 に示す。

2.7.6.3.4 考察と全般的結論

2.7.6.3.4.1 有効性

ECU-MG-301 試験でエクリズマブを投与され、ECU-MG-302 試験でもエクリズマブの投与を継続した患者（エクリズマブ／エクリズマブ群）は、ECU-MG-301 試験で得られた頑健な治療効果が維持された。ECU-MG-301 試験でプラセボを投与された患者（プラセボ／エクリズマブ群）では、ECU-MG-302 試験でエクリズマブ投与開始後、速やかに治療効果が得られた。特記すべきことは、治療効果の大部分が盲検下で投与した導入期の 4 週間に認められたことである。この導入期では、患者、治験責任医師、治験依頼者(Alexion 社)及び全治験スタッフに対して、ECU-MG-301 試験で投与された治験薬に関する盲検性が維持された。この治療効果は、事前に規定した相補的な複数の指標による包括的な評価において、一貫して認められた。また、ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群と同程度の治療効果が認められ、ECU-MG-301 試験で認められた治療効果が支持された。

- エクリズマブ／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顕著な変化は認められず、ECU-MG-302 試験のエクリズマブ継続投与により、ECU-MG-301 試験で得られた治療効果が維持された。
- 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変化が 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］。
- エクリズマブ／エクリズマブ群では、レスキュー治療なしで 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患者の割合は、ECU-MG-301 試験の Week 26［33 例（58.9%）］と ECU-MG-302 試験の Week 26［32 例（65.3%）］で同程度であり、エクリズマブの継続投与による治療効果の維持が示された。
- プラセボ／エクリズマブ群では、レスキュー治療なしで 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患者は、ECU-MG-302 試験の Week 26 で 38 例（69.1%）であり、ECU-MG-301 試験の Week 26（プラセボ群、エクリズマブ投与開始前）では 24 例（40.7%）であった。
- エクリズマブ／エクリズマブ群では、QMG 総スコアに、ECU-MG-302 試験ベースラインからの顕著な変化は認められなかった。ECU-MG-301 試験で得られた治療効果は、ECU-MG-302 試験でもエクリズマブの継続投与により持続した。
- 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変化が、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］。
- エクリズマブ／エクリズマブ群では、レスキュー治療なしで 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患者の割合は、ECU-MG-301 試験の Week 26［28 例（50.9%）］と ECU-MG-302 試験の Week 26［21 例（43.8%）］で同程度であり、エクリズマブの継続投与により治療効果が持続することが示された。

- プラセボ／エクリズマブ群では、レスキュー治療なしで 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患者は、ECU-MG-302 試験の Week 26 で 26 例（47.3%）であり、ECU-MG-301 試験の Week 26（プラセボ群、エクリズマブ投与開始前）では 12 例（20.3%）であった。
- MGC 及び MG-QoL15 総スコアの結果は、MG-ADL 及び QMG 総スコアの結果と同様であり、エクリズマブ／エクリズマブ群では ECU-MG-301 試験で得られた治療効果が維持され、プラセボ／エクリズマブ群では、ECU-MG-302 試験の早期に治療効果が認められ、52 週間を通じて持続した。
- ECU-MG-302 試験期間中、臨床的悪化は合計 23 例（19.7%）に認められ、このうち 21 例（17.9%）がレスキュー治療を必要とした。
- 本試験期間中、55 例（47.0%）が 1 種類以上の IST の 1 日用量を減量し、19 例（16.2%）が IST を中止した。最も多く報告された IST 変更理由は、MG 症状の改善であった［42 例（35.9%）］。IST の副作用／不耐を理由に IST を変更した患者は 13 例（11.1%）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日本人患者 8 例の有効性の結果から、早期からの治療効果及びその持続性が認められ、全体集団の結果との一貫性が認められた。

以上より、本中間解析の結果から、ECU-MG-301 試験でエクリズマブを投与された患者で、ECU-MG-302 試験でエクリズマブを継続投与した 52 週間を通じて改善が持続した。ECU-MG-301 試験でプラセボを投与された患者では、ECU-MG-302 試験でエクリズマブ投与を開始した後、ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群と同様に、早期に改善が認められ、ECU-MG-302 試験の 52 週間を通じて維持された。特記すべきことは、ECU-MG-301 試験でプラセボを投与された患者では、改善の大部分が盲検下で投与した導入期の 4 週間に認められたことである。有効性の複数の指標で一貫して、エクリズマブの治療効果が最長 52 週間持続した。

ECU-MG-301 試験では、日本人患者が少数であったこと（11 例）、無作為化時の割付比に偏りが認められたこと（エクリズマブ群：3 例、プラセボ群：8 例）から、日本人患者の解析は困難であった。疾患の希少性から、各施設の募集患者は少数であり、割付比に偏りが生じるリスクを軽減すると考えられる施設単位での層別割付けは不可能であった。ECU-MG-301 試験で得られたデータは少なかったが、全ての患者にエクリズマブを投与した ECU-MG-302 試験の結果によって大幅に補足された。本継続試験は、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 ECU-MG-301 試験との比較が可能であった。ECU-MG-301 試験の日本人患者 11 例（プラセボ群：8 例、エクリズマブ群：3 例）全例が継続試験に移行することを選択し、中間解析のデータカットオフ時点で、利用可能な有効性データを有していた。エクリズマブ／エクリズマブ群のデータが不足していたため、プラセボ／エクリズマブ群の 8 例の結果に注目した。Week 1 の早期から、相補的な医師評価及び患者報告による指標で一貫して、ベースラインからの平均変化量に改善が認められた。特記すべきことは、プラセボ／エクリズマブ群で認められた改善の大部分が盲検下で投与した導入期の 4 週間に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。

2.7.6.3.4.2 安全性

データカットオフ日*時点で、ECU-MG-302 試験に移行し、本中間解析に含まれた 117 例の難治性 gMG 患者において、エクリズマブの忍容性は良好であった。本中間解析時点で、ECU-MG-302 試験におけるエクリズマブへの曝露期間の中央値（範囲）は 40.1 週間（1 日～96 週）であり、エクリズマブ／エクリズマブ群の患者は、ECU-MG-302 試験へ移行する前に、更に 26 週間エクリズマブを投与されていた。

- 全体で 107 例（91.5%）に合計 925 件の TEAE が報告された。TEAE の発現率は両投与群で同程度であった。大半の TEAE の重症度が軽度又は中程度であった。
- 多く報告された TEAE（PT）は、頭痛（26.5%）、鼻咽頭炎（23.9%）、下痢（14.5%）、重症筋無力症（14.5%）、関節痛（12.0%）、上気道感染（11.1%）、悪心（10.3%）、四肢痛（10.3%）、咳嗽（9.4%）、及び筋肉痛（9.4%）であった。
- 試験期間中に合計 69 件の TESAE が報告された。最も多く報告された SAE は SOC「神経系障害」［16 例（13.7%）］であり、重症筋無力症の増悪が全体で 13 例（11.1%）に認められた。重篤な感染症および寄生虫症は、全体で 12 例（10.3%）に 14 件報告された。
- 本継続試験期間中に、33 例（28.2%）に合計 64 件の入院が報告された。入院期間の中央値は 5.0 日であった。
- 2 例（各投与群で 1 例ずつ）が中止に至った有害事象を発現した。
- データカットオフ日*時点までに、死亡が 1 例（患者番号 [redacted]-001[redacted]）報告された。死因は、CMV 肝炎、CMV 誘発 DIC 及び敗血症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」と判定された。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」と判定された。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」と判定された。
- 全体で 35 例（29.9%）に合計 71 件の AESI が認められた。最も多く報告された AESI は SOC「感染症および寄生虫症」であり、12 例（10.3%）に合計 14 件報告された。14 件のうち、2 例以上に報告された事象はインフルエンザ、肺炎及び敗血症であった。
- 臨床検査値パラメータ及び／又はその他の生理学的評価に、ベースラインからの臨床的に意味がある変化は認められなかった。
- ECU-MG-302 試験期間中の TEAE の発現率及び重症度に、日本人患者と非日本人患者で大きな差異は認められなかった。日本人患者では、ECU-MG-302 試験期間中に、死亡及び治験薬の投与中止に至った SAE は認められなかった。

概して、難治性 gMG 患者におけるエクリズマブの安全性プロファイルは、既承認の他の適応症における安全性プロファイルと一致するものであった。本対象集団から得られた重篤な感染症の発現率は、他の対象集団を用いて過去に実施されたエクリズマブに関する試験で得られた発現率と同程度であった。データカットオフ日*のデータカットオフ時点までに、髄膜炎菌感染の発現は認められなかった。ECU-MG-302 試験期間中にエクリズマブ／エクリズマブ群で認められた安全性は、ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群で認められた安全性プロファイルと同様であり、本継続試験で新たな安全性シグナルは検出されなかった。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.6.3.4.3 要約及び結論

第 III 相ピボタル試験である ECU-MG-301 試験完了後、本継続試験（ECU-MG-302 試験）を実施している。本継続試験では、難治性 gMG 患者におけるエクリズマブの安全性及び有効性の裏付けとなる根拠を得ること、及び両試験でエクリズマブを投与された患者における長期安全性及び有効性の維持を評価することを目的とした。 データカットオフ日*時点で、117 例が ECU-MG-302 試験でエクリズマブ投与を受け、この全例が安全性解析対象に含まれ、116 例が本中間解析の有効性解析対象に含まれた。この 117 例の ECU-MG-302 試験における曝露期間の中央値（範囲）は 40.1 週間（1 日～96 週）であり、エクリズマブ／エクリズマブ群の患者は、ECU-MG-301 試験で更に 26 週間エクリズマブを投与されていた。

エクリズマブの忍容性は概して良好であり、本試験で得られた安全性プロファイルは既承認の他の適応症における安全性プロファイルと一致するものであった。ECU-MG-302 試験のエクリズマブ／エクリズマブ群で認められた安全性プロファイルは、ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群で認められたものと同様であった。最も多く報告された SAE は SOC「神経系障害」で 23 件であり、このうちの 17 件が重症筋無力症の増悪に関連する SAE であった。次いで多く報告された SAE は SOC「感染症および寄生虫症」であった［12 例（10.3%）に 14 件、2 例以上に報告された事象はインフルエンザ、肺炎及び敗血症］。本試験期間中、33 例（28.2%）に入院が報告され、入院の割合は両投与群で同程度であった。臨床検査値パラメータ及び／又はその他の生理学的評価に、ベースラインからの臨床的に関連性が高い変化は認められなかった。 データカットオフ日*時点までに、死亡が 1 例報告された。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。

ECU-MG-301 試験でエクリズマブを投与された患者（ECU-MG-302 試験のエクリズマブ／エクリズマブ群）では、ECU-MG-302 試験でエクリズマブを継続投与した 52 週間を通じて改善が持続した。ECU-MG-301 試験でプラセボを投与された患者（ECU-MG-302 試験のプラセボ／エクリズマブ群）では、エクリズマブ投与開始後早期に改善が認められ、ECU-MG-302 試験の 52 週間を通じて持続した。特記すべきことは、ECU-MG-301 試験でプラセボを投与された患者では、改善の大部分が盲検下で投与した ECU-MG-302 試験の導入期の 4 週間に認められたことである。ECU-MG-302 試験でプラセボ／エクリズマブ群に認められた治療効果は、ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群で認められた効果と一貫しており、ECU-MG-301 試験における治療効果が裏付けられた。この治療効果は、疾患特異的及び非疾患特異的な、医師評価及び患者報告による指標で一貫して認められた。40 週以降は評価可能患者は少数であったが、有効性の複数の指標で一貫して、エクリズマブの治療効果が最長 52 週間持続した。

ECU-MG-302 試験の全体的なエクリズマブ臨床データは、ECU-MG-301 試験で得られたデータと一貫していた。したがって、これらのデータは、事前に規定した相補的な複数の指標による包括的な評価より認められたエクリズマブの治療効果の一貫性を裏付けるものであり、また、IST 併用にもかかわらず深刻な病状が持続する難治性 gMG 患者の治療におけるエクリズマブの有効性の裏付けとなる根拠を確立するものであった。治療効果は投与開始後早期から認められ、エクリズマブの継続投与により持続した。データカットオフ時点で、新たな安全性シグナルは検出されなかった。以上より、本試験の結果から、難治性 gMG 患者に対してエクリズマブが有効であること、また、明らかになったエクリズマブの安全性プロファイルに、既承認の適応症で認められた安全性プロファイルからの変更がないことを裏付ける根拠が得られた。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

本グローバル臨床開発プログラムには、ECU-MG-301 試験に組み入れられた日本人患者 11 例が含まれ、全例が ECU-MG-302 試験に移行した。ECU-MG-301 試験では、8 例がプラセボ群、3 例がエクリズマブ群に無作為割付けされた。全例が ECU-MG-302 試験でエクリズマブの投与を受けた（プラセボ／エクリズマブ群：8 例、エクリズマブ／エクリズマブ群：3 例）。日本人患者 11 例の ECU-MG-301 試験及び ECU-MG-302 試験を通じた総曝露期間は 3913 日（10.7 患者年）であった。割付比の偏りにより、ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群が 3 例のみであったため、ECU-MG-301 試験では治療効果の正確な推定が困難であった。しかし、ECU-MG-302 試験で得られた継続投与のデータより、日本人患者と非日本人患者の有効性の直接的な比較を可能にする更に頑健なデータが得られた。複数の相補的な指標で一貫して、有効性が同程度であったことから、全体のデータを日本人患者に適用可能であることが裏付けられた。また、安全性データに日本人患者と非日本人患者で大きな差異は認められなかった。

2.7.6.3.5 付録

付録 2.7.6.3.5-1 ECU-MG-302 試験に組み入れられた日本人患者

Patient ID	Treatment Arm	Patient Summary	Safety Narrative
[redacted]-001[redacted]	eculizumab/eculizumab	Patient [redacted]-001[redacted] Summary	NA
[redacted]-001[redacted]	placebo/eculizumab	Patient [redacted]-001[redacted] Summary	NA
[redacted]-001[redacted]	placebo/eculizumab	Patient [redacted]-001[redacted] Summary	NA
[redacted]-001[redacted]	placebo/eculizumab	Patient [redacted]-001[redacted] Summary	Patient [redacted]-001[redacted] Narrative
[redacted]-002[redacted]	placebo/eculizumab	Patient [redacted]-002[redacted] Summary	Patient [redacted]-002[redacted] Narrative
[redacted]-003[redacted]	placebo/eculizumab	Patient [redacted]-003[redacted] Summary	NA
[redacted]-001[redacted]	placebo/eculizumab	Patient [redacted]-001[redacted] Summary	NA
[redacted]-001[redacted]	placebo/eculizumab	Patient [redacted]-001[redacted] Summary	Patient [redacted]-001[redacted] Narrative
[redacted]-001[redacted]	placebo/eculizumab	Patient [redacted]-001[redacted] Summary	Patient [redacted]-001[redacted] Narrative
[redacted]-001[redacted]	eculizumab/eculizumab	Patient [redacted]-001[redacted] Summary	Patient [redacted]-001[redacted] Narrative
[redacted]-002[redacted]	eculizumab/eculizumab	Patient [redacted]-002[redacted] Summary	NA

Abbreviations: NA = not applicable

付録 2.7.6.3.5-2　ECU-MG-302 試験の重篤な有害事象の叙述

Patient ID	Treatment Arm	Japanese vs Non-Japanese	Safety Narrative
[redacted]-001[redacted]	Eculizumab/Eculizumab	Non-Japanese	Patient [redacted]-001[redacted] Narrative
[redacted]-001[redacted]	Eculizumab/Eculizumab	Non-Japanese	Patient [redacted]-001[redacted] Narrative
[redacted]-002[redacted]	Placebo/Eculizumab	Non-Japanese	Patient [redacted]-002[redacted] Narrative
[redacted]-001[redacted]	Placebo/Eculizumab	Non-Japanese	Patient [redacted]-001[redacted] Narrative
[redacted]-001[redacted]	Placebo/Eculizumab	Non-Japanese	Patient [redacted]-001[redacted] Narrative
[redacted]-002[redacted]	Eculizumab/Eculizumab	Non-Japanese	Patient [redacted]-002[redacted] Narrative
[redacted]-001[redacted]	Eculizumab/Eculizumab	Non-Japanese	Patient [redacted]-001[redacted] Narrative
[redacted]-001[redacted]	Eculizumab/Eculizumab	Non-Japanese	Patient [redacted]-001[redacted] Narrative
[redacted]-001[redacted]	Placebo/Eculizumab	Non-Japanese	Patient [redacted]-001[redacted] Narrative
[redacted]-002[redacted]	Placebo/Eculizumab	Non-Japanese	Patient [redacted]-002[redacted] Narrative
[redacted]-003[redacted]	Eculizumab/Eculizumab	Non-Japanese	Patient [redacted]-003[redacted] Narrative
[redacted]-005[redacted]	Placebo/Eculizumab	Non-Japanese	Patient [redacted]-005[redacted] Narrative
[redacted]-001[redacted]	Eculizumab/Eculizumab	Non-Japanese	Patient [redacted]-001[redacted] Narrative
[redacted]-004[redacted]	Eculizumab/Eculizumab	Non-Japanese	Patient [redacted]-004[redacted] Narrative
[redacted]-001[redacted]	Placebo/Eculizumab	Non-Japanese	Patient [redacted]-001[redacted] Narrative
[redacted]-004[redacted]	Placebo/Eculizumab	Non-Japanese	Patient [redacted]-004[redacted] Narrative
[redacted]-001[redacted]	Placebo/Eculizumab	Non-Japanese	Patient [redacted]-001[redacted] Narrative
[redacted]-002[redacted]	Eculizumab/Eculizumab	Non-Japanese	Patient [redacted]-002[redacted] Narrative
[redacted]-001[redacted]	Eculizumab/Eculizumab	Non-Japanese	Patient [redacted]-001[redacted] Narrative
[redacted]-001[redacted]	Placebo/Eculizumab	Non-Japanese	Patient [redacted]-001[redacted] Narrative
[redacted]-003[redacted]	Eculizumab/Eculizumab	Non-Japanese	Patient [redacted]-003[redacted] Narrative
[redacted]-002[redacted]	Eculizumab/Eculizumab	Non-Japanese	Patient [redacted]-002[redacted] Narrative
[redacted]-004[redacted]	Placebo/Eculizumab	Non-Japanese	Patient [redacted]-004[redacted] Narrative
[redacted]-005[redacted]	Placebo/Eculizumab	Non-Japanese	Patient [redacted]-005[redacted] Narrative
[redacted]-001[redacted]	Placebo/Eculizumab	Non-Japanese	Patient [redacted]-001[redacted] Narrative
[redacted]-002[redacted]	Eculizumab/Eculizumab	Non-Japanese	Patient [redacted]-002[redacted] Narrative
[redacted]-001[redacted]	Placebo/Eculizumab	Japanese	Patient [redacted]-001[redacted] Narrative
[redacted]-002[redacted]	Placebo/Eculizumab	Non-Japanese	Patient [redacted]-002[redacted] Narrative
[redacted]-001[redacted]	Placebo/Eculizumab	Non-Japanese	Patient [redacted]-001[redacted] Narrative
[redacted]-001[redacted]	Eculizumab/Eculizumab	Non-Japanese	Patient [redacted]-001[redacted] Narrative
[redacted]-001[redacted]	Eculizumab/Eculizumab	Non-Japanese	Patient [redacted]-001[redacted] Narrative
[redacted]-001[redacted]	Eculizumab/Eculizumab	Non-Japanese	Patient [redacted]-001[redacted] Narrative
[redacted]-001[redacted]	Placebo/Eculizumab	Japanese	Patient [redacted]-001[redacted] Narrative
[redacted]-001[redacted]	Placebo/Eculizumab	Japanese	Patient [redacted]-001[redacted] Narrative
[redacted]-001[redacted]	Eculizumab/Eculizumab	Japanese	Patient [redacted]-001[redacted] Narrative

付録 2.7.6.3.5-3　日本人患者と非日本人患者の比較に関する表

Table Number	Table Title	Analysis Set
Table 14.1.1.1.3.1	Demographics and Baseline Characteristics - Japanese Submission	Extension Safety Set
Table 14.1.2.1.3	Patient Disposition - Japanese Submission	Extension Safety Set
Table 14.1.2.3.3.1	Protocol Deviations - Japanese Submission	Extension Safety Set
Table 14.2.1.3.1.1	Change from ECU-MG-301 Baseline in MG-ADL Total Score by Treatment Group - Japanese Submission	Extension Full Analysis Set
Table 14.2.1.5.1	Change from ECU-MG-302 Baseline in MG-ADL Total Score by Treatment Group - Japanese Submission	Extension Full Analysis Set
Table 14.2.1.13.1.1	Proportion of Patients with at Least a 3-Point Reduction in MG-ADL Total Score from ECU-MG-302 Baseline and No Rescue Therapy by Visit for Placebo/Eculizumab Patients - Japanese Submission	Extension Full Analysis Set
Table 14.2.1.14.1	Proportion of Patients with at Least a 3-Point Reduction in MG-ADL Total Score from ECU-MG-301 Baseline and No Rescue Therapy by Visit for Eculizumab/Eculizumab Patients - Japanese Submission	Extension Full Analysis Set
Table 14.2.2.3.1.1	Change from ECU-MG-301 Baseline in QMG Total Score by Treatment Group - Japanese Submission	Extension Full Analysis Set
Table 14.2.2.7.1.1	Change from ECU-MG-301 Baseline in MGC Total Score by Treatment Group - Japanese Submission	Extension Full Analysis Set
Table 14.2.2.11.1.1	Change from ECU-MG-301 Baseline in MG-QOL15 Total Score by Treatment Group - Japanese Submission	Extension Full Analysis Set
Table 14.2.2.15.1	Change from ECU-MG-302 Baseline in QMG Total Score by Treatment Group - Japanese Submission	Extension Full Analysis Set
Table 14.2.2.16.1	Proportion of Patients with at Least a 5-Point Reduction in QMG Total Score from ECU-MG-302 Baseline and No Rescue Therapy by Visit for Placebo/Eculizumab Patients - Japanese Submission	Extension Full Analysis Set
Table 14.2.2.17.1	Proportion of Patients with at Least a 5-Point Reduction in QMG Total Score from ECU-MG-301 Baseline and No Rescue Therapy by Visit for Eculizumab/Eculizumab Patients - Japanese Submission	Extension Full Analysis Set
Table 14.2.2.18.1	Change from ECU-MG-302 Baseline in MGC Total Score by Treatment Group - Japanese Submission	Extension Full Analysis Set
Table 14.2.2.19.1	Change from ECU-MG-302 Baseline in MG-QOL15 Total Score by Treatment Group - Japanese Submission	Extension Full Analysis Set

付録 2.7.6.3.5-3　日本人患者と非日本人患者の比較に関する表（続き）

Table Number	Table Title	Analysis Set
Table 14.2.4.1.3	Summary of Subjects Reporting Clinical Deterioration and Use of Rescue Therapy During the Study Period by Treatment Group - Japanese Submission	Extension Safety Set
Table 14.3.1.1.2.3	Summary of Eculizumab Treatment Exposure - Japanese Submission	Extension Safety Set
Table 14.3.1.2.1.3.1	Overview of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) - Japanese Submission	Extension Safety Set
Table 14.3.1.2.1.3.2	Overview of Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by 6 Month Treatment Periods - Japanese Submission	Extension Safety Set
Table 14.3.1.2.3.3.1	Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs)by MedDRA SOC and Preferred Term - Japanese Submission	Extension Safety Set
Table 14.3.1.4.2.3	Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA SOC and Preferred Term by Grouped Relationship (Japanese Definition) and Treatment Group	Extension Safety Set
Table 14.3.1.4.6.3	Related Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) Reported in at Least 2 Patients and at Least One Japanese Patient by MedDRA SOC and Preferred Term - Japanese Submission	Extension Safety Set
Table 14.3.1.4.7.3	Related Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) Reported in at Least 2 Patients and at Least One Japanese Patient by MedDRA SOC and Preferred Term by 6 Month Treatment Periods - Japanese Submission	Extension Safety Set
Table 14.3.1.4.8.3	Related Treatment Emergent Serious Adverse Events (TESAEs) Reported in at Least 2 patients and at Least One Japanese Patient by MedDRA SOC and Preferred Term - Japanese Submission	Extension Safety Set
Table 14.3.1.4.9.3	Related Treatment Emergent Serious Adverse Events (TESAEs) Reported in at Least 2 patients and at Least One Japanese Patient by MedDRA SOC and Preferred Term by 6 Month Treatment Periods - Japanese Submission	Extension Safety Set
Table 14.3.4.4.1.3	Summary of AChR Antibody Titer Levels and Changes from Baseline by Visit, Treatment Group, Japanese and Non-Japanese - Japanese Submission	Extension Safety Set

付録 2.7.6.3.5-4　日本人患者と非日本人患者の比較に関する一覧表

Listing Number	Listing Title
Listing 16.2.1.1.3	Patient Disposition - Japanese Submission (Extension Safety Set)
Listing 16.2.2.1.3.1	Protocol Deviations - Japanese Submission (Extension Safety Set)
Listing 16.2.4.1.1.3.1	Demographic and Baseline Characteristics - Japanese Submission (Extension Safety Set)
Listing 16.2.5.2.1.3	AChR Antibody (AChR Abs) Titer Levels - Japanese Submission (Extension Safety Set)
Listing 16.2.5.2.1.5	Serum Eculizumab Concentrations - Japanese Submission (Extension Pharmacokinetic Set)
Listing 16.2.5.2.2.5	Anti-Drug Antibodies (ADA) - Japanese Submission (Extension Pharmacokinetic Set)
Listing 16.2.5.2.3.5	Serum Free C5 - Japanese Submission (Extension Pharmacokinetic Set)
Listing 16.2.5.2.4.5	Hemolysis (%) by ex in vivo cRBC Assay - Japanese Submission (Extension Pharmacokinetic Set)
Listing 16.2.6.1.2.1	MG Activities of Daily Living (MG-ADL) Total Score and Change from ECU-MG-302 Baseline by Treatment Group - Japanese Submission (Extension Full Analysis Set)
Listing 16.2.6.1.3.1	MG Activities of Daily Living (MG-ADL) Total Score and Change from ECU-MG-301 Baseline by Treatment Group - Japanese Submission (Extension Full Analysis Set)
Listing 16.2.6.2.3.1	QMG Total Score and Change from ECU-MG-302 Baseline by Treatment Group - Japanese Submission (Extension Full Analysis Set)
Listing 16.2.6.2.4.1	QMG Total Score and Change from ECU-MG-301 Baseline by Treatment Group - Japanese Submission (Extension Full Analysis Set)
Listing 16.2.6.2.5.1	MG Composite (MGC) Total Score and Change from ECU-MG-302 Baseline by Treatment Group - Japanese Submission (Extension Full Analysis Set)
Listing 16.2.6.2.6.1	MG Composite (MGC) Total Score and Change from ECU-MG-301 Baseline by Treatment Group - Japanese Submission (Extension Full Analysis Set)
Listing 16.2.6.2.7.1	MG-QoL15 Total Score and Change from ECU-MG-302 Baseline by Treatment Group - Japanese Submission (Extension Full Analysis Set)
Listing 16.2.6.2.8.1	MG-QoL15 Total Score and Change from ECU-MG-301 Baseline by Treatment Group - Japanese Submission (Extension Full Analysis Set)
Listing 16.2.6.2.9.3.1	Clinical Deteriorations - Japanese Submission Part 1 of 2 (Extension Safety Set)
Listing 16.2.6.2.9.3.2	Clinical Deteriorations - Japanese Submission Part 2 of 2 (Extension Safety Set)
Listing 16.2.6.2.10.6	Listing of Treatments Used for Rescue During ECU-MG-301 and ECU-MG-302 and such Treatments Prior to ECU-MG-301 (Combined Safety Set)
Listing 16.2.6.4.3.3.1	Plasmapheresis/Plasma Exchange - Japanese Submission (Extension Safety Set)

付録 2.7.6.3.5-4　日本人患者と非日本人患者の比較に関する一覧表（続き）

Listing Number	Listing Title
Listing 16.2.7.1.3.1	Adverse Events (AEs) - Japanese Submission (Extension Safety Set)
Listing 16.2.7.2.3.1	Serious Adverse Events (SAEs) - Japanese Submission (Extension Safety Set)
Listing 16.2.8.6.3.3.1	Hospitalizations During the Study Period - Japanese Submission (Extension Safety Set)

患者番号	[redacted]-002[redacted]		
Argus Case 番号	[redacted]		
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化		
有害事象	**発現日**	**転帰**	**因果関係**
肺塞栓症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 187）	回復	おそらく関連なし
組入れ時の年齢（歳）	6[redacted]		
性別	☒ 女性 ☐ 男性		
人種	白人		
民族	非ヒスパニック又は非ラテン		
無作為割付の日付	[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
投与群	☐ エクリズマブ群 ☒ プラセボ群		
投与日	**初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）	
	肺塞栓症発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）	
	最終投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）	

出典：Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3.1、Listing 16.2.2.3.5、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、罹病期間は 32 年であり、試験組入れ時の MGFA 分類は IIIa であった。また、試験組入れ前に 1 回（7年前*年）の MG 再燃が報告されている。

既往歴：

喘息、クッシング症候群、うつ病、横隔膜障害、胃食道逆流性疾患、甲状腺機能低下症、腸憩室、片頭痛、変形性関節症、気胸、肺腫瘤、季節性アレルギー及び尿失禁（Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

acetylsalicylic acid、allium sativum、アゼラスチン、calcium with Vitamin D NOS、camellia sinensis、セフジニル、dexlansoprazole、エスシタロプラム、魚油、フルチカゾン、レボチロキシン、総合ビタミン剤、オキシブチニン、prednisone、ピリドスチグミン臭化物、リファキシミン、コハク酸ソリフェナシン、theraflex 及びトラゾドン（Listing 16.2.4.5.1.3）

過去の MG 治療法：

アザチオプリン、シクロスポリン、免疫グロブリン NOS、メトトレキサート、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、ミコフェノール酸モフェチル、prednisone 及び thymectomy（Listing 16.2.4.5.1.3、Listing 16.2.4.5.1.3.1、Listing 16.2.4.5.1.3.2、Listing 16.2.4.5.1.3.3、Listing 16.2.4.5.4.3）

肺塞栓症（肺塞栓症）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 197、治験薬（プラセボ）最終投与 14 日後］、本患者は肺塞栓症のため入院した。入院時、呼吸困難増悪（3 週間継続）、両下肢の腫脹又は浮腫（1+）の増悪（2 日間継続）、失神、頭部ふらふら感、肩から放射状に広がる左腕の痛み、頻呼吸、眼瞼下垂の悪化及び複

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

視／霧視が認められた。理学的検査の結果、喘鳴はなく、右肺の呼吸音減弱、左肺の呼吸音減弱の可能性、血圧上昇が認められた。頻脈及び低酸素症は認められなかったが、患者の呼吸時には呼吸補助筋が使われており、両肺の換気機能が低下していた。

本事象発現前に、本患者は日中には持続的に 3 L の酸素を、夜間には起座呼吸を避けるため持続的陽圧呼吸装置を使用していた。また、患者はベースラインと同程度の重度の左眼瞼下垂を有していた。首の屈筋／伸筋の筋力低下又は上肢の筋力低下は認められなかった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 197）のバイタルサインは、呼吸数 : 21～24 回／分（基準値範囲 : 12～20 回／分）、体温 : 97.9～99.0°F、酸素飽和度 : 98%～100%などであった。注目すべき臨床検査結果としては、二酸化炭素が 34 mmol/L（基準値範囲 : 22～30 mmol/L）であった。動脈血液ガス分析では、重炭酸塩濃度の上昇（30.9 mmol/L、基準値範囲 : 22.0～26.0 mmol/L）が認められた。血液培養の結果は陰性であった。肺機能検査が 2 回実施され、肺活量は 1200 mL 及び 1600 mL であり、陰性吸気力は −18～−40（単位及び基準値範囲不明）であった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 197）にヘパリンによる治療が開始され、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 200）に終了した。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 198）に CT 検査が実施され、左下葉の亜区域動脈枝を含む急性肺塞栓症が明らかになった。経胸壁心エコー検査の結果は正常であった。brain natriuretic protein の測定値、胸部 X 線所見、心電図所見は陰性であった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 200）に Coumadin（ワルファリン）及びエノキサパリン（低分子量のヘパリン）による治療を開始した。同日、患者は退院し、本事象は回復した。治験薬（プラセボ）への処置は変更しなかった。

治験責任医師により本事象と治験薬（プラセボ）との因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。

患者番号	[redacted]-002[redacted]		
Argus Case 番号	[redacted]		
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化		
有害事象	**発現日**	**転帰**	**因果関係**
深部静脈血栓症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 76）	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	6[redacted]		
性別	☐ 女性 ☒ 男性		
人種	白人		
民族	非ヒスパニック又は非ラテン		
無作為割付の日付	[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
投与群	☐ エクリズマブ群 ☒ プラセボ群		
投与日	**初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）	
	深部静脈血栓症発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 71）	
	最終投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）	

出典：Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3.1、Listing 16.2.2.3.5、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、罹病期間は 8 年であり、試験組入れ時の MGFA 分類は IIIa であった。また、試験組入れ前に 6 回（8年前*年に 2 回、7年前*年に 1 回、5年前*年に 3 回）の MG 再燃が報告されている。

既往歴：

後天性食道ウェッブ、良性前立腺肥大症、手根管症候群、慢性腎臓病（腎結石、腎不全、側腹部痛、腎盂腎炎、尿路感染を伴う）、慢性副鼻腔炎（蝶形骨洞手術を伴う）、冠動脈疾患（狭心症、心筋梗塞、冠動脈ステント挿入を伴う冠動脈血行再建）、クッシング様症状、難聴（左耳）、糖尿病（糖尿病性胃障害を伴う）、薬物過敏症（アトロピン及び抗コリン剤）、脂質異常症／高コレステロール血症、呼吸困難、勃起不全、胃腸障害（悪心、胆嚢切除、胃食道逆流、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、憩室炎、結腸切除、結腸瘻造設を伴う S 状結腸切除）、血胸、水瘤手術、高血圧、骨減少症、骨粗鬆症（腰椎、左臀部、左大腿骨頚部）、疼痛症状（頭痛、腹痛、頚部痛、四肢痛、背部痛を含む）、末梢性浮腫、気胸、特発性進行性多発ニューロパチー、皮膚疾患（接触性皮膚炎、皮膚変色、皮膚脆弱性、皮膚病変切除を含む）、扁桃摘出、血管障害［大動脈バイパス、末梢血行再建、医療機器埋込み（左大腿動脈への下大静脈フィルター留置術）を伴う深部静脈血栓症］、椎体形成術

本患者は試験組入れ 18 日前に、敗血症及び高血糖を伴う腎結石症の発現が認められた。（Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アセチルサリチル酸、アムロジピンベシル酸塩、アテノロール、ブメタニド、カルシウム、シアノコバラミン、ガバペンチン、hydrocodone、インスリン アスパルト、インスリン デテミル、kyo-dophilus、ロサルタンカリウム、総合ビタミン剤、オンダンセトロン、オキシコドン、pantoprazole

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

sodium sesquihydrate、prednisone、レチノール、ロスバスタチンカルシウム、タムスロシン塩酸塩、ビタミン D NOS 及びワルファリンナトリウム（Listing 16.2.4.5.1.3）

過去の MG 治療法：

アザチオプリン、免疫グロブリン NOS、ミコフェノール酸モフェチル、血漿交換、prednisone、ピリドスチグミン臭化物及び胸腺摘除（Listing 16.2.4.5.1.3.1、Listing 16.2.4.5.1.3.2、Listing 16.2.4.5.1.3.3、Listing 16.2.4.5.4.3）

左足の深部静脈血栓症（深部静脈血栓症）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 76）、本患者の左足に深部静脈血栓症が認められた。患者は以前に深部静脈血栓症の予防としてワルファリンの投与を受けていたが、 初回投与17日前*～ Day 5* まで選択的砕石術のため投与を中断していた。本事象発現前の[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 67）に、本患者は誤って転倒し、左膝蓋骨を骨折した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 71）に再び誤って転倒し、腰部を損傷した。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 76）に本患者は背部痛を訴え、救急救命室を受診した。患者は翌日入院し、理学的検査で先日の外傷からの斑状出血及び前脛浮腫（2+）を伴う左膝の腫れが認められた。末梢性の脈拍は良好であった。患者の左足には 10 日前から赤みと痛みを伴う浮腫があった。ドップラー検査の結果、左大腿部、膝窩及び腓腹筋の血管の血栓を伴う左下腿の深部静脈血栓症であることが明らかになった。プロトロンビン時間は 10.6 秒、国際標準化比（INR）は 1.0 であった。本患者は追加検査を拒否し、ワルファリンナトリウムの経口投与による通常の治療を継続した。[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（Day 77）のプロトロンビン時間は 11.4 秒、INR は 1.1 であった。同日に症状は安定し、患者は退院した。ワルファリンナトリウムの経口投与は継続した。[redacted]年[redacted]月[redacted] 日（Day 79）に本事象は回復し、患者は退院した。治験薬（プラセボ）への処置は変更しなかった。

治験責任医師により本事象と治験薬（プラセボ）との因果関係は「関連なし」と判定された。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

患者番号	[redacted]-001[redacted]		
Argus Case 番号	[redacted]		
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☒ 重症筋無力症／症状の悪化		
有害事象	**発現日**	**転帰**	**因果関係**
重症筋無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 171）	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	4[redacted]		
性別	☐ 女性 ☒ 男性		
人種	アジア人		
民族	日本人		
無作為割付の日付	[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
投与群	☒ エクリズマブ群 ☐ プラセボ群		
投与日	**初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）	
	重症筋無力症発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 169）	
	最終投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）	

出典：Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3.1、Listing 16.2.2.3.5、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、罹病期間は 4 年であり、試験組入れ時の MGFA 分類は IIIa であった。また、試験組入れ前に 1 回（4年前*年）の MG クリーゼが報告されている。

既往歴：

胸腺摘除（Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アレンドロン酸ナトリウム、アルファカルシドール、人免疫グロブリン、ランソプラゾール、プレドニゾロン、スルファメトキサゾール／トリメトプリム及びタクロリムス一水和物（Listing 16.2.4.5.1.3）

過去の MG 治療法：

アンベノニウム塩化物、人免疫グロブリン、血漿交換、プレドニゾロン、ピリドスチグミン臭化物及び胸腺摘除（Listing 16.2.4.5.1.3、Listing 16.2.4.5.1.3.1、Listing 16.2.4.5.1.3.2、Listing 16.2.4.5.1.3.3、Listing 16.2.4.5.4.3）

MG の悪化（重症筋無力症）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 171）、MG の悪化が認められ、本患者は入院した。MG-ADL スコアによる重症度の評価では、ベースラインと比較して会話能力（間欠的に不明瞭）及び上肢筋力（動作時に休息を要する）の低下が認められた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 176）から次の治験薬投与日である[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 180）まで人免疫グロブリン 25 mg/日を静脈内投与した。治験薬（エクリズマブ）の最終投与から 6 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 189）、本事象は回復し、本患者は退院した。治験薬（エクリズマブ）への処置は変更しなかった。

治験責任医師により本事象と治験薬（エクリズマブ）との因果関係は「関連なし」と判定され

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

た。

本患者の臨床的悪化に関連する有効性評価は、Study ECU-MG-301 CSR individual patient profile に示す。

患者番号	[redacted]-004[redacted]		
Argus Case 番号	[redacted]		
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☒ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☒ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化		
有害事象	**発現日**	**転帰**	**因果関係**
菌血症	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 41）	回復	おそらく関連あり
心内膜炎	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 41）	回復	おそらく関連あり
組入れ時の年齢（歳）	4[redacted]		
性別	☒ 女性 ☐ 男性		
人種	白人		
民族	非ヒスパニック又は非ラテン		
無作為割付の日付	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日		
投与群	☒ エクリズマブ群 ☐ プラセボ群		
投与日	**初回投与日**	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）	
	菌血症発現直前の投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 32）	
	心内膜炎発現直前の投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 32）	
	最終投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 32）	

出典：Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3.1、Listing 16.2.2.3.5、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted] 年に MG の診断を受け、罹病期間は 2 年であり、試験組入れ時の MGFA 分類は IIIa であった。また、試験組入れ前に 5 回（2年前*年に 2 回、 前年*年に 3 回）の MG の再燃が報告されている。

既往歴：

肝炎、鉄欠乏性貧血、胸腺摘除、胸腺腫大（Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アザチオプリン、prednisone、ピリドスチグミン及び saccharated iron oxide（Listing 16.2.4.5.1.3）

過去の MG 治療法：

免疫グロブリン、prednisone 及び胸腺摘除（Listing 16.2.4.5.1.3、Listing 16.2.4.5.1.3.1、Listing 16.2.4.5.1.3.2、Listing 16.2.4.5.1.3.3、Listing 16.2.4.5.4.3）

Moraxella lacunata 菌血症（菌血症）及び心内膜炎の疑い（心内膜炎）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 41）、本患者は発熱（39.0°C）、悪寒、頻脈、多汗症のため救急外来を受診したが、血行動態的に安定していた。過去数日間にわたって習慣性咳嗽及び白色痰の喀出が認められた。また、以前はみられなかった中等度の頚部痛を伴う両側性前額部頭痛も認められた。本患者は感染症の検査及び治療のため入院した。理学的検査の結果、収縮期性心雑音、胸郭及び腰椎棘突起触診時の不快感、また軽度の白血球増加症（白血球数 11000）及び小球性貧血が認められた。腰椎穿刺によって脳脊髄液を分析した結果、基準値範囲内であった。尿沈渣検査の結果、

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

細菌≥ 1000/iL、白血球数 50/iL、赤血球数 86/iL であった。同日、経食道心エコー図（TEE）検査を行った結果、軽度の左房拡大及び僧帽弁不全が認められたが、植生のエビデンスは認められなかった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 41）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 43）に抗生物質（アモキシシリン及び clavulanic acid 2 g を 8 時間毎）を静脈内投与した。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 43）、発汗及び発熱（38.3°C）が認められた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 41）に採血し血液培養検査を行った結果、*Moraxella lacunata* 陽性であり、心内膜炎及び脊椎椎間板炎が疑われた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 43）、抗生物質療法はセフトリアキソン 2 g/日の静脈内投与に変更した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 45）、過去 48 時間にわたって血行動態的に安定しており発熱は認められなかった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 49）、本患者は疼痛と頭痛を訴え、詳細不明の鎮痛療法を行った。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 58）に血液培養検査を再度行った結果、*Moraxella lacunata* 陰性であった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 60）に再度 TEE を行った結果、駆出率 60%であり、植生は認められず、診断画像から心内膜炎を確認できなかった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 62）、本患者は退院した。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 70）、セフトリアキソンによる治療を終了した。退院後、発熱は認められなかったが、引き続き易疲労性が認められ、中距離歩行の介助及び夜間の車椅子の利用が必要であった。患者は引き続き MG 悪化の自覚症状を訴えていたが、MG の症状を確認する検査は行わなかった［[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 80）の早期中止来院時の MG-ADL スコアは、ベースラインと比較して改善していた］。治験薬（エクリズマブ）の最終投与から 48 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 80）、本患者は菌血症のため本試験を中止した。

治験責任医師により菌血症及び心内膜炎と治験薬（エクリズマブ）との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。

全身型 MG には呼吸筋障害がみられ、本患者に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の因果関係は証明されており、ベースラインで認められた本患者の慢性咳嗽及び白色痰の喀出は喫煙によるものである。難治性全身型 MG 及び喫煙によって本患者の呼吸障害／疾患が悪化するリスクは高く、症状は *Moraxella* 感染に強く関連している。

患者番号	[redacted]-001[redacted]		
Argus Case 番号	[redacted]		
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化		
有害事象	**発現日**	**転帰**	**因果関係**
発熱	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 99）	回復	関連があるかもしれない
組入れ時の年齢（歳）	7[redacted]		
性別	☐ 女性 ☒ 男性		
人種	白人		
民族	報告なし		
無作為割付の日付	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日		
投与群	☒ エクリズマブ群 ☐ プラセボ群		
投与日	**初回投与日**	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）	
	発熱発現直前の投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 85）	
	最終投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 181）	

出典：Listing 16.2.7.1.3、Listing 16.2.4.1.1.3.1、Listing 16.2.2.3.5、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、罹病期間は 3 年であり、試験組入れ時の MGFA 分類は IIIb であった。また、試験組入れ前に 8 回（3年前*年に 4 回、 2年前* 年に 1 回、 前年*年に 3 回）の MG の再燃が報告されている。

既往歴：

白内障、皮膚炎、下痢、薬物過敏症（hydrocodone）、胃食道逆流性疾患、痔核手術、脂肪肝、ヘルニア修復、高血圧、椎間板障害、過敏性腸症候群、頚部損傷、季節性アレルギー及び脊柱管狭窄症（Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

人工涙液、カルシウム、エリスロマイシン、イブプロフェン、ロペラミド塩酸塩、oxycodone、prednisone、probiotics NOS、ピリドスチグミン臭化物及びトリメトプリム／スルファメトキサゾール（Listing 16.2.4.5.1.3）

過去の MG 治療法：

アザチオプリン、免疫グロブリン NOS 及びミコフェノール酸モフェチル（Listing 16.2.4.5.1.3、Listing 16.2.4.5.1.3.1、Listing 16.2.4.5.1.3.2、Listing 16.2.4.5.1.3.3、Listing 16.2.4.5.4.3）

原因不明の発熱（発熱）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 99）、突然発症し約 1 時間にわたって認められた原因不明の発熱（102°F）と悪寒のため、本患者は入院した。本患者は軽度の頭痛、軽度の頚部硬直、及び疲労を訴えた。感染症の局所兆候又はウイルス性疾患が疑われる症状はなく、理学的検査に異常はなかった。臨床検査の結果、軽度の単球増加症のみ認められた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 99）～[redacted]年[redacted]月[redacted]

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

日（Day 101）に発熱のためセフトリアキソン 2 g を投与した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 99）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 106）にライム病の疑い（検査で陰性と判明）及び副鼻腔炎のため doxycycline 100 mg を 1 日 2 回投与した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 100）、両側性副鼻腔うっ血が認められたが、副鼻腔痛及び喉の不快感の疑いは認められなかった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 101）、本患者は退院した。退院時、本事象は未回復であった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 104）、本事象は軽快しており発熱は認められないと本患者から電話で報告を受けた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 113）、本事象は回復したと考えられた。治験薬（エクリズマブ）の投与を中断したが（中断した日は未報告）、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 127）に再開した。

治験責任医師により本事象と治験薬（エクリズマブ）との因果関係は「関連があるかもしれない」と判定された。

患者番号	[redacted]-001[redacted]		
Argus Case 番号	[redacted]		
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☒ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化		
有害事象	**発現日**	**転帰**	**因果関係**
扁桃炎	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 109）	回復	関連があるかもしれない
組入れ時の年齢（歳）	3[redacted]		
性別	☒ 女性 ☐ 男性		
人種	白人		
民族	非ヒスパニック又は非ラテン		
無作為割付の日付	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日		
投与群	☐ エクリズマブ群 ☒ プラセボ群		
投与日	**初回投与日**	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）	
	扁桃炎発現直前の投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 99）	
	最終投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 183）	

出典：Listing 16.2.7.1.3、Listing 16.2.4.1.1.3.1、Listing 16.2.2.3.5、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、罹病期間は 6 年であり、試験組入れ時の MGFA 分類は IIIa であった。また、試験組入れ前に 5 回（6年前*年に 2 回、2年前*年に 1 回、 前年*年に 2 回）の MG 再燃が報告されている。

既往歴：

体温上昇、下痢、肺感染、ライム病、筋痙縮、骨粗鬆症、紫斑及び胸腺摘除（Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

カルシウム、glucosamine、イバンドロン酸ナトリウム、マーベロン、ミコフェノール酸モフェチル、pantoprazole sodium sesquihydrate、prednisone 及びピリドスチグミン臭化物（Listing 16.2.4.5.1.3）

過去の MG 治療法：

アザチオプリン、シクロスポリン、免疫グロブリン NOS、prednisone 及びピリドスチグミン臭化物（Listing 16.2.4.5.1.3、Listing 16.2.4.5.1.3.1、Listing 16.2.4.5.1.3.2、Listing 16.2.4.5.1.3.3、Listing 16.2.4.5.4.3）

扁桃炎（扁桃炎）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 109）、本患者は 38.5°C の発熱、咽喉痛、耳の閉塞感、嚥下困難、鼻汁、耳痛及び全身性脱力の症状を訴えた。理学的検査の結果、左耳の鼓膜及び中咽頭の充血、粘膜プラークを伴う扁桃腺の充血及び肥大が認められた。両側の前頸三角の触診時に、リンパ節の圧痛があった。本患者は扁桃炎と診断され入院した。同日に臨床検査を実施し、白血球数：16.4、好中球数：11.8、単球数：1.71、ナトリウム：131、カリウム：3.3、クロール：91、C-反応性蛋白：13.3 であった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 109）にブドウ糖の静脈内注射、セフロキシム、metamizole、

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

アスコルビン酸、ラニチジン塩酸塩、pheniramine maleate による治療を開始し、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 111）までこれらの治療を継続した。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 110）、本患者に咽頭痛と鼻汁を伴う微熱が認められた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 111）には、患者の扁桃腺の陰窩は縮小し熱は下がったが、喉の痛みが引き続きあった。同日、患者はデキサメタゾン4 mg/mLの静脈内投与を1日2回行った。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 112）、患者の症状は安定し、退院した。セフロキシムナトリウム及びエトドラクの経口投与は[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 116）まで継続した。治験薬（プラセボ）への処置は変更しなかった。本事象は[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 127）に回復した。

治験責任医師により本事象と治験薬（プラセボ）との因果関係は「関連があるかもしれない」と判定された。

患者番号	[redacted]-001[redacted]		
Argus Case 番号	[redacted]		
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☒ 重症筋無力症／症状の悪化		
有害事象	**発現日**	**転帰**	**因果関係**
重症筋無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 198）	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	6[redacted]		
性別	☐ 女性 ☒ 男性		
人種	白人		
民族	非ヒスパニック又は非ラテン		
無作為割付の日付	[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
投与群	☒ エクリズマブ群 ☐ プラセボ群		
投与日	**初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）	
	重症筋無力症発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 185）	
	最終投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 185）	

出典：Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3.1、Listing 16.2.2.3.5、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、罹病期間は 2 年であり、試験組入れ時の MGFA 分類は IIIb であった。また、試験組入れ前に 2 回（前年*年及び同年*年に各 1 回）の MG の再燃が報告されている。

既往歴：

良性前立腺肥大症、胆嚢切除、胆石症、冠動脈ステント挿入、肺気腫、肝酵素上昇、高血圧、心筋梗塞、腎炎、脂漏性皮膚炎及び 2 型糖尿病（Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アセチルサリチル酸、アムロジピンベシル酸塩、clopidogrel bisulfate、デュタステリド、フロセミド、インスリングラルギン、インスリンリスプロ、prednisone、ピリドスチグミン臭化物、ramipril 及びシロドシン（Listing 16.2.4.5.1.3）

過去の MG 治療法：

血漿交換、prednisone 及びピリドスチグミン（Listing 16.2.4.5.1.3、Listing 16.2.4.5.1.3.1、Listing 16.2.4.5.1.3.2、Listing 16.2.4.5.1.3.3、Listing 16.2.4.5.4.3）

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

筋無力症の再燃による入院（重症筋無力症）

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 198）、間欠的に不明瞭又は鼻声、安静時の息切れ、及び椅子からの立ち上がりの障害を伴う MG の臨床的悪化が認められ、本患者は入院した。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 199）、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 202）、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 204）に血漿交換を行い、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 205）から prednisone 37.5 mg/日（25 mg/日から増量）の投与を開始した。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 207）、本事象は回復し、本患者は退院した。Week 26 の投与が完了しているため、治験薬（エクリズマブ）への処置は不適用と判断した。

治験責任医師により本事象と治験薬（エクリズマブ）との因果関係は「関連なし」と判定された。

本患者の臨床的悪化に関連する有効性評価は、Study ECU-MG-301 CSR individual patient profile に示す。

患者番号	[redacted]-001[redacted]		
Argus Case 番号	[redacted]		
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化		
有害事象	**発現日**	**転帰**	**因果関係**
高血糖	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 182）	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	5[redacted]		
性別	☒ 女性 ☐ 男性		
人種	白人		
民族	非ヒスパニック又は非ラテン		
無作為割付の日付	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日		
投与群	☐ エクリズマブ群 ☒ プラセボ群		
投与日	**初回投与日**	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）	
	高血糖発現直前の投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 169）	
	最終投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 183）	

出典：Listing 16.2.7.1.3、Listing 16.2.4.1.1.3.1、Listing 16.2.2.3.5、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、罹病期間は 2 年であり、試験組入れ時の MGFA 分類は IIa であった。また、試験組入れ前に報告された MG クリーゼ又は MG 再燃はなかった。

既往歴：

胆石症、薬物過敏症（ペニシリン）、高血圧、肺障害、爪真菌症、多発性筋炎、肺塞栓症、全身性エリテマトーデス及び上気道感染（Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アレンドロン酸ナトリウム、アザチオプリン、ビソプロロールフマル酸塩、ヒドロクロロチアジド、lekovit Ca、ロサルタン、メチルプレドニゾロン、pantoprazole sodium sesquihydrate、プラバスタチンナトリウム、ピリドスチグミン臭化物及び warfarin sodium（Listing 16.2.4.5.1.3）

過去の MG 治療法：

過去の MG 治療法は、治験薬（プラセボ）の初回投与時点ですべて継続中であった。（Listing 16.2.4.5.1.3、Listing 16.2.4.5.1.3.1、Listing 16.2.4.5.1.3.2、Listing 16.2.4.5.1.3.3、Listing 16.2.4.5.4.3）

高血糖（高血糖）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 182）、本患者は高血糖のため入院した。患者には代謝管理不良及び副腎皮質ステロイドの使用があった。診断検査及び基礎インスリン（食前）療法が予定された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日（Day 182～186）まで、インスリン アスパルト 1 日 3 回（4-4-11 ユニット）、インスリン グラルギン 1 日 1 回（15 ユニット）の投与を行った。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 187）に本事象は回復し、患者は退院した。同日の治療薬の投与量は、インスリン アスパルト 1 日 3 回（13-6-18 ユニット）、インスリン グラルギン 1 日 1 回（23 ユニット）であった。治験薬（プ

ラセボ）への処置は変更しなかった。

治験責任医師により本事象と治験薬（プラセボ）との因果関係は「関連なし」と判定された。

患者番号	[redacted]-005[redacted]		
Argus Case 番号	[redacted]		
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☒ 注目すべき有害事象 ☒ 重症筋無力症／症状の悪化		
有害事象	**発現日**	**転帰**	**因果関係**
重症筋無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 21）	回復	関連なし
重症筋無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 62）	回復	関連なし
上気道感染	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 82）	回復	おそらく関連なし
重症筋無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 130）	回復	関連なし
重症筋無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 191）	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	2[redacted]		
性別	☒ 女性 ☐ 男性		
人種	白人		
民族	非ヒスパニック又は非ラテン		
無作為割付の日付	[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
投与群	☐ エクリズマブ群 ☒ プラセボ群		
投与日	**初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）	
	重症筋無力症（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 21）	
	重症筋無力症（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 57）	
	上気道感染発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 71）	
	重症筋無力症（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 127）	
	重症筋無力症（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）	
	最終投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）	

出典：Listing 16.2.7.1.3、Listing 16.2.4.1.1.3.1、Listing 16.2.2.3.5、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、罹病期間は 8 年であり、試験組入れ時の MGFA 分類は IIa であった。また、試験組入れ前に 7 回（2年前*年に 1 回、前年*年に 2 回、同年*年に 4 回）の MG 再燃が報告されている。

既往歴：

気管支炎、うつ病及び肺塞栓症（Listing 16.2.4.4.1.3）

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

併用薬：

acenocoumarol、アレンドロン酸ナトリウム、eugynon、fluoxetine、人免疫グロブリン、免疫グロブリン NOS、lekovit Ca、ミコフェノール酸モフェチル、オメプラゾール、プレドニゾロン及びピリドスチグミン臭化物（Listing 16.2.4.5.1.3）

過去の MG 治療法：

ジスチグミン臭化物、免疫グロブリン NOS 及び血漿交換（Listing 16.2.4.5.1.3、Listing 16.2.4.5.1.3.1、Listing 16.2.4.5.1.3.2、Listing 16.2.4.5.1.3.3、Listing 16.2.4.5.4.3）

重症筋無力症の臨床的悪化（重症筋無力症）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 21）、MG の臨床的悪化が認められ、本患者は入院が必要となった。患者は呼吸困難の症状を訴え、患者本人は肥満と過去の肺塞栓症の既往に因るものと考えた。神経学的検査の結果、複視が認められ、右側を向いた時に顕著であることが明らかになった。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日（Day 21～23）まで、免疫グロブリン NOS 1 日 100 g の静脈内投与を行い、症状の改善が認められた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 23）に患者は退院し、同日、本事象は回復したと判断された。治験薬（プラセボ）への処置は変更しなかった。

治験責任医師により本事象と治験薬（プラセボ）との因果関係は「関連なし」と判定された。

重症筋無力症の臨床的悪化（重症筋無力症）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 62）、MG の臨床的悪化が認められ、本患者は入院が必要となった。患者は四肢の脱力及びしびれ感を訴えた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日（Day 62～65）まで、免疫グロブリン NOS 1 日 100 g の静脈内投与を行った。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 65）に本事象は回復し、患者は退院した。治験薬（プラセボ）への処置は変更しなかった。

治験責任医師により本事象と治験薬（プラセボ）との因果関係は「関連なし」と判定された。

上気道感染（上気道感染）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 82）、上気道感染が認められ、本患者は入院した。患者に塞栓の徴候はなく、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日（Day 82～85）まで nadroparin calcium の皮下投与を行った。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 83）に患者は退院し、本事象は回復したと判断された。治験薬（プラセボ）への処置は変更しなかった。

治験責任医師により本事象と治験薬（プラセボ）との因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。

重症筋無力症の臨床的悪化（重症筋無力症）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 130）、MG の臨床的悪化が認められ、本患者は入院した。四肢近位の脱力の増悪及びわずかな複視がみられた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日（Day 130～132）まで人免疫グロブリン 1 日 100 g の静脈内投与を行った。また、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 130）にミコフェノール酸モフェチルの投与量を 1500 mg を 1 日 2 回に増量した。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 132）に本事象は回復し、患者は退院した。治験薬（プラセボ）への処置は変更しなかった。

治験責任医師により本事象と治験薬（プラセボ）との因果関係は「関連なし」と判定された。

重症筋無力症の臨床的悪化（重症筋無力症）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 191）、MG の著名な症状の悪化を伴う臨床的に重要な悪化が認められ、本患者は入院が必要となった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 194）まで、免疫グロブリン 1 日 100 g の静脈内投与、nadroparin calcium 1 日 0.8 mL の皮下投与を行った。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 194）に本事象は回復し、患者は退院した。治験薬（プラセボ）への処置は変更しなかった。

治験責任医師により本事象と治験薬（プラセボ）との因果関係は「関連なし」と判定された。

本患者の臨床的悪化に関連する有効性評価結果は、Study ECU-MG-301 CSR individual patient profile に示す。

患者番号	[redacted]-003[redacted]		
Argus Case 番号	[redacted]		
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☒ 重症筋無力症／症状の悪化		
有害事象	**発現日**	**転帰**	**因果関係**
重症筋無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 178）	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	1[redacted]		
性別	☒ 女性 ☐ 男性		
人種	白人		
民族	非ヒスパニック又は非ラテン		
無作為割付の日付	[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
投与群	☐ エクリズマブ群 ☒ プラセボ群		
投与日	**初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）	
	重症筋無力症発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 169）	
	最終投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）	

出典：Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3.1、Listing 16.2.2.3.5、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、罹病期間は 4 年であり、試験組入れ時の MGFA 分類は IIIa であった。また、試験組入れ前に報告された MG クリーゼ又は MG 再燃はなかった。

既往歴：

本患者は試験組入れ時に MG 以外の既往歴はなかった。（Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

カルシウム D3、ミコフェノール酸モフェチル、pantoprazole sodium sesquihydrate、プレドニゾロン及びピリドスチグミン臭化物（Listing 16.2.4.5.1.3）

過去の MG 治療法：

アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル及びプレドニゾロン（Listing 16.2.4.5.1.3、Listing 16.2.4.5.1.3.1、Listing 16.2.4.5.1.3.2、Listing 16.2.4.5.1.3.3、Listing 16.2.4.5.4.3）

重症筋無力症の臨床的悪化（重症筋無力症）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 178）、嚥下障害及び咳嗽の症状を伴う MG の臨床的悪化が認められ、本患者は入院した。同日、robinul-neostigmine の静脈内投与を 1 回行った。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 179）に本事象は回復し、患者は退院した。治験薬（プラセボ）への処置は変更しなかった。

治験責任医師により本事象と治験薬（プラセボ）との因果関係は「関連なし」と判定された。

本患者の臨床的悪化に関連する有効性評価結果は、Study ECU-MG-301 CSR individual patient profile に示す。

患者番号	[redacted]-001[redacted]		
Argus Case 番号	[redacted]		
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☒ 重症筋無力症／症状の悪化		
有害事象	**発現日**	**転帰**	**因果関係**
重症筋無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 58）	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	3[redacted]		
性別	☐ 女性 ☒ 男性		
人種	白人		
民族	ヒスパニック又はラテン		
無作為割付の日付	[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
投与群	☐ エクリズマブ群 ☒ プラセボ群		
投与日	**初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）	
	重症筋無力症発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 46）	
	最終投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 184）	

出典：Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3.1、Listing 16.2.2.3.5、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、罹病期間は 5 年であり、試験組入れ時の MGFA 分類は IIIa であった。また、試験組入れ前に 2 回（前年*年に 1 回、同年*年に 1 回）の MG 再燃が報告されている。

既往歴：

不安、うつ病、胃食道逆流性疾患及び高血圧（Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アザチオプリン、citalopram、ファモチジン、免疫グロブリン NOS、ロサルタン、prednisone 及びピリドスチグミン臭化物（Listing 16.2.4.5.1.3）

過去の MG 治療法：

免疫グロブリン NOS 及び prednisone（Listing 16.2.4.5.1.3、Listing 16.2.4.5.1.3.1、Listing 16.2.4.5.1.3.2、Listing 16.2.4.5.1.3.3、Listing 16.2.4.5.4.3）

重症筋無力症の急性悪化（重症筋無力症）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 45）、急性の不明瞭な発語及び脱力が認められ、本患者は MG の臨床的悪化と診断された。患者は救急救命室に搬送され、2 回のメチルプレドニゾロン 125 mg の静脈内投与、塩化カリウム及び塩化ナトリウムの単回投与を行った。症状は安定していると判断され、患者は帰宅した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 46）、患者の症状は継続していた。[redacted]年[redacted]月[redacted]（Day 48）及び[redacted]月[redacted]日（Day 49）に免疫グロブリン 2 g/kg の静脈内投与を行った。[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日（Day 49～58）の間、患者は筋力がわずかに改善したように感じるが、その他の症状は継続していると報告した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 54）、患者はベッドから起き上がろうとして転倒し、

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

介助のため救急医療サービスを必要とした。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 58）、治験来院で受診し、不明瞭な発語と脱力（首の屈筋及び伸筋の脱力、介助なしに椅子から立ち上がることが困難）が認められ、同日、患者は入院した。入院時のバイタルサインは正常であったが、血圧が高かった（141/64 mmHg）。患者の努力肺活量は 2.23 及び 1.46（ピリドスチグミン投与前）であり、最大呼気流量は 139 及び 156 であった。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 58）及び[redacted] 月[redacted] 日（Day 59）に免疫グロブリン 0.4 mg/kg、メチルプレドニゾロン 40 mg の静脈内投与を行った。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 59）に運動機能の改善が認められた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 60）に本事象は回復し、患者は退院した。治験薬（プラセボ）への処置は変更しなかった。

治験責任医師により本事象と治験薬（プラセボ）との因果関係は「関連なし」と判定された。

本患者の臨床的悪化に関連する有効性評価結果は、Study ECU-MG-301 CSR individual patient profile に示す。

患者番号	[redacted]-001[redacted]		
Argus Case 番号	[redacted]		
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☒ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化		
有害事象	**発現日**	**転帰**	**因果関係**
胃腸炎	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 74）	回復	関連なし
胃腸炎	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 191）	軽快	関連なし
リンパ球数減少	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 191）	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	5[redacted]		
性別	☒ 女性 ☐ 男性		
人種	白人		
民族	不明		
無作為割付の日付	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日		
投与群	☐ エクリズマブ群 ☒ プラセボ群		
投与日	**初回投与日**	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）	
	胃腸炎（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）発現直前の投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 64）	
	胃腸炎（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）発現直前の投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 179）	
	リンパ球数減少発現直前の投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 179）	
	最終投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 206）	

出典：Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3.1、Listing 16.2.2.3.5、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted] 年に MG の診断を受け、罹病期間は 5 年であり、試験組入れ時の MGFA 分類は IIb であった。また、試験組入れ前に 1 回（前年*年）の MG 再燃が報告されている。

既往歴：

虫垂炎、喘息、甲状腺の良性新生物、深部静脈血栓症、うつ病、下痢、口内乾燥、本態性高血圧症、大腿骨骨折、胃炎、甲状腺腫、痔核、子宮摘出、眼圧上昇、筋痙縮、頚部痛、口腔真菌感染、肺塞栓症、関節リウマチ、甲状腺摘除及びビタミン D 欠乏（Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アザチオプリン、ブリモニジン酒石酸塩、citalopram hydrobromide、colecalciferol、ジピリダモール、ラタノプロスト、lekovit Ca、レボチロキシンナトリウム、alverine citrate/simethicone、メトクロプラミド、ナプロキセン、ナイスタチン、pantoprazole、アセトアミノフェン、塩化カリウム、probiotics NOS、ピリドスチグミン臭化物、saccharomyces boulardii、サルブタモール／サルブタモール硫酸塩及び seretide（Listing 16.2.4.5.1.3）

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

過去の MG 治療法：

免疫グロブリン NOS、血漿交換及び prednisone（Listing 16.2.4.5.1.3、Listing 16.2.4.5.1.3.1、Listing 16.2.4.5.1.3.2、Listing 16.2.4.5.1.3.3、Listing 16.2.4.5.4.3）

胃腸炎（胃腸炎）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 74）、中等度の無力症及び嚥下障害（基本語「胃腸炎」に変更）が認められ、本患者は入院した。入院前の[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day −1）に、患者の要望により、Meteospasmyl の投与量を 1 日 2 カプセルから 1 カプセルに減量した。その後、患者の胃腸炎は悪化し、疲労がみられ、嚥下障害が発現した。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 77）に、Meteospasmyl（alverine citrate/simethicone）の投与量を 1 日 2 カプセルに戻した。[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（Day 78）の患者への治験薬（プラセボ）の投与量は、注入機器の故障により不完全であった。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 79）、本事象は回復し、患者は退院した。治験薬（プラセボ）への処置は変更しなかった。

治験責任医師により本事象と治験薬（プラセボ）との因果関係は「関連なし」と判定された。

イムラン投与量に起因するリンパ球の減少（リンパ球数減少）及び胃腸炎（胃腸炎）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 191）、イムラン（アザチオプリン）に起因するリンパ球数減少及び重度の胃腸炎のため、本患者は入院した。患者の下痢は悪化し、便の状態は緑色で悪臭があり、水面上に浮かんでいた。排便は 1 日に 4、5 回あり、便に粘液が混ざっていた。患者は悪心と嘔吐の症状も訴えたが、熱はなかった。理学的検査の結果、左下腹部及び心窩部に違和感を認めたが、筋性防御や反跳痛といった腹部徴候は認められなかった。患者の腸音はわずかに増強し、バイタルサインは正常であった。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 191）に実施した臨床検査の結果は、白血球数：$5.2 \times 10^3/\mu L$（基準値範囲：1～$10.3 \times 10^3/\mu L$）、好中球分画：91.4%（基準値範囲：41%～73%）、リンパ球分画：4.3%（基準値範囲：19.4%～44.9%）、白血球（尿中）：75 μL（基準値範囲：1～25 μL）であった。

リンパ球数の減少が認められたため、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 191）にアザチオプリンの投与を中止した。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 191）にメトクロプラミドの静脈内投与を開始し、[redacted]月[redacted] 日（Day 197）まで継続した。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 192）に実施した臨床検査の結果、排便に寄生虫は認められなかった。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 196）に胃腸炎の治療のためオメプラゾール 20 mg の経口単回投与を行った。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 197）に胃腸炎の症状は軽減したため患者は退院した。[redacted]年[redacted]月[redacted] 日（Day 206）にリンパ球数減少は回復した。治験薬（プラセボ）の投与は、リンパ球数減少及び胃腸炎のため中断された（月日不明）が、その後再開された。

治験責任医師によりリンパ球数減少及び胃腸炎と治験薬（プラセボ）との因果関係は「関連なし」と判定された。

患者番号	[redacted]-004[redacted]		
Argus Case 番号	[redacted]		
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☒ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化		
有害事象	**発現日**	**転帰**	**因果関係**
細菌性尿路感染	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 104）	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	5[redacted]		
性別	☒ 女性 ☐ 男性		
人種	その他		
民族	不明		
無作為割付の日付	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日		
投与群	☐ エクリズマブ群 ☒ プラセボ群		
投与日	**初回投与日**	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）	
	細菌性尿路感染発現直前の投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 92）	
	最終投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 190）	

出典：Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3.1、Listing 16.2.2.3.5、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、罹病期間は 32 年であり、試験組入れ時の MGFA 分類は IIIa であった。また、試験組入れ前に 3 回（2年前* 年に 1 回、 前年*年に 1 回、 同年*年に 1 回）の MG 再燃が報告されている。

既往歴：

白内障手術、アレルギー性皮膚炎、糖尿病、排尿困難、本態性高血圧症、痔核、椎間板突出、疼痛（general）、閉経後及び胸腺摘除（Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アセチルシステイン、アザチオプリン、bekform、calcium dobesilate、dexketoprofen trometamol、etofenamate、fluocortolone、インスリン デテミル、ロペラミド塩酸塩、メトホルミン塩酸塩、ナプロキセン、neurobion、ニメスリド、アセトアミノフェン、プレガバリン、ピリドスチグミン臭化物、silybum marianum 及び udramil（Listing 16.2.4.5.1.3）

過去の MG 治療法：

アザチオプリン、免疫グロブリン NOS、血漿交換、プレドニゾロン、ピリドスチグミン臭化物及び胸腺摘除（Listing 16.2.4.5.1.3、Listing 16.2.4.5.1.3.1、Listing 16.2.4.5.1.3.2、Listing 16.2.4.5.1.3.3、Listing 16.2.4.5.4.3）

尿路感染、*Klebsiella Pneumoniae*（細菌性尿路感染）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 104）、本患者に *Klebsiella pneumoniae* による尿路感染が認められた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 106）に患者は入院し、翌日にシプロフロキサシンの経口投与を開始した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 108）に好気性菌の尿培養の結果、赤血球数は 4、白血球数は 25 で

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

あり、*Klebsiella pneumoniae* の細菌増殖が確認された。尿検査の結果、蛋白及び白血球の増加が認められた。シプロフロキサシンによる治療中に発疹が認められ、皮膚科の助言により局所治療を行った。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 115）にシプロフロキサシンによる治療は終了し、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 120）にホスホマイシンの投与を開始した。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 121）に本事象は回復し、患者は退院した。治験薬（プラセボ）の投与は、本事象のため[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日（Day 108～133）まで中断されたが、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 134）に再開された。

治験責任医師により本事象と治験薬（プラセボ）との因果関係は「関連なし」と判定された。

患者番号	[redacted]-001[redacted]		
Argus Case 番号	[redacted]		
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化		
有害事象	**発現日**	**転帰**	**因果関係**
胃炎	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 169）	回復	関連があるかもしれない
組入れ時の年齢（歳）	7[redacted]		
性別	☒ 女性 ☐ 男性		
人種	白人		
民族	不明		
無作為割付の日付	[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
投与群	☐ エクリズマブ群 ☒ プラセボ群		
投与日	**初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）	
	胃炎発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 168）	
	最終投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 182）	

出典：Listing 16.2.7.2.3, Listing 16.2.4.1.1.3.1, Listing 16.2.2.3.5, Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、罹病期間は 9 年であり、試験組入れ時の MGFA 分類は IIa であった。また、試験組入れ前に 2 回（8年前*年に 2 回）の MG の再燃が報告されている。

既往歴：

基底細胞癌、乳癌、便秘、膀胱炎、難聴、深部静脈血栓症、うつ病、糖尿病、浮動性めまい、胃炎、高コレステロール血症、高血圧、子宮摘出、人工関節使用者、膝関節形成、口唇潰瘍、乳房切除、粘膜乾燥、筋肉痛、ミオキミア、悪心、変形性関節症、頻尿、酒さ、季節性アレルギー、感覚障害、振戦、静脈瘤手術、尺骨骨折及び蕁麻疹（Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

ビサコジル、A 型ボツリヌス毒素、ブデソニド、セチリジン、エストラジオール、塩酸フルオキセチン、レボセチリジン塩酸塩、ロラタジン、メトホルミン、メサドン、塩酸メトクロプラミド、ミラベグロン、オキシコドン塩酸塩、pantoprazole sodium sesquihydrate、アセトアミノフェン、ピブメシリナム塩酸塩、プレドニゾロン、ピリドスチグミン臭化物、ラミプリル及びシンバスタチン（Listing 16.2.4.5.1.3）

過去の MG 治療法：

アザチオプリン、ヒト免疫グロブリン、プレドニゾロン（Listing 16.2.4.5.1.3、Listing 16.2.4.5.1.3.1、Listing 16.2.4.5.1.3.2、Listing 16.2.4.5.1.3.3、Listing 16.2.4.5.4.3）

胃炎の悪化（胃炎）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 169）、胃炎の悪化が認められ、本患者は入院した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 171）までセフロキシムナトリウム及びメトロニダゾールの静脈内投与を行った。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 171）に治療を経口メトロダニゾール（500 mg，1 日 3 回）に変更し、患者は退院した。 Day 176* に本事象は回復した。治験薬（プラセボ）への処置は該当なしとした。

治験責任医師は、本事象と治験薬（プラセボ）との因果関係を「関連があるかもしれない」と判定した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

患者番号	[redacted]-001[redacted]		
Argus Case 番号	[redacted]		
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☒ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化		
有害事象	**発現日**	**転帰**	**因果関係**
水痘	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 3）	回復	おそらく関連なし
組入れ時の年齢（歳）	2[redacted]		
性別	☒ 女性 ☐ 男性		
人種	白人		
民族	ヒスパニック又はラテン		
無作為割付の日付	[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
投与群	☐ エクリズマブ群 ☒ プラセボ群		
投与日	**初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）	
	水痘発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）	
	最終投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 190）	

出典：Listing 16.2.7.2.3, Listing 16.2.4.1.1.3.1, Listing 16.2.2.3.5, Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、罹病期間は 12 年であり、試験組入れ時の MGFA 分類は IIIa であった。また、試験組入れ前に 10 回（11年前*年に 5 回、9年前*年に 1 回、4年前*年に 2 回、前年*年に 1 回、同年*年に 1 回）の MG の再燃が報告されている。

既往歴：

帝王切開、うつ病及び片頭痛（Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アザチオプリン、dexlansoprazole、meprednisone 及びピリドスチグミン（Listing 16.2.4.5.1.3）

過去の MG 治療法：

アザチオプリン、免疫グロブリン NOS、meprednisone、ピリドスチグミン（Listing 16.2.4.5.1.3、Listing 16.2.4.5.1.3.1、Listing 16.2.4.5.1.3.2、Listing 16.2.4.5.1.3.3、Listing 16.2.4.5.4.3）

水疱瘡（水痘）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 3）、全身性の皮疹が認められ、水疱瘡（水痘）が発現した。本患者の息子が水痘に罹患しており、本患者は治験薬（プラセボ）投与前に息子に接触していた。本事象に対して治療は行わなかった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 11）、本事象は回復した。本事象の発現日及び消失日は治験薬投与日の間であったため、治験薬（プラセボ）への処置は該当なしとした。

治験責任医師は、本事象と治験薬（プラセボ）との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

患者番号	[redacted]-002[redacted]		
Argus Case 番号	[redacted]		
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☒ 重症筋無力症／症状の悪化		
有害事象	**発現日**	**転帰**	**因果関係**
重症筋無力症	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 85）	回復	関連なし
発熱	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 85）	回復	関連があるかもしれない
リンパ球減少症	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 86）	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	3[redacted]		
性別	☒ 女性 ☐ 男性		
人種	白人		
民族	非ヒスパニック又は非ラテン		
無作為割付の日付	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日		
投与群	☒ エクリズマブ群 ☐ プラセボ群		
投与日	**初回投与日**	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）	
	重症筋無力症（[redacted] 年[redacted]月[redacted]日）発現直前の投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 71）	
	発熱（[redacted] 年[redacted]月[redacted]日）発現直前の投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 71）	
	リンパ球減少症（[redacted] 年[redacted]月[redacted]日）発現直前の投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 71）	
	最終投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 184）	

出典：Listing 16.2.7.2.3, Listing 16.2.4.1.1.3.1, Listing 16.2.2.3.5, Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted] 年に MG の診断を受け、罹病期間は 3 年であり、試験組入れ時の MGFA 分類は IVa であった。また、試験組入れ前に 9 回（2年前*年、 前年* 年、 同年*年に各 3 回）の MG の再燃が報告されている。

既往歴：

虫垂切除、喘息、低カリウム血症、筋痙縮、骨粗鬆症、リウマチ熱及び脊椎圧迫骨折（Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アレンドロン酸ナトリウム、アザチオプリン、ランソプラゾール、lekovit Ca、塩化カリウム、prednisone、ピリドスチグミン臭化物及び seretide（Listing 16.2.4.5.1.3）

過去の MG 治療法：

免疫グロブリン NOS、血漿交換及び prednisone（Listing 16.2.4.5.1.3、Listing 16.2.4.5.1.3.1、Listing 16.2.4.5.1.3.2、Listing 16.2.4.5.1.3.3、Listing 16.2.4.5.4.3）

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

MG の悪化（重症筋無力症）、発熱（発熱）、及びリンパ球減少症（リンパ球減少症）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 85）、MG の悪化と発熱が認められ、本患者は入院した。咀嚼困難及び嚥下困難、安静時の息切れ、及び持続性の複視が認められた。発熱のためアセトアミノフェンを投与した。注目すべき臨床検査値として、リンパ球数 0.20（基準値 1.02～3.36）、好中球数 8.50（基準値 2.03～8.36）、赤血球分布幅 15.5%（基準値 11.6%～14.8%）であった。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 87）、絶対リンパ球数は基準値範囲内（1.47）に戻り、リンパ球減少症は回復した。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 87）及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 91）、MG のため血漿交換を行った。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 92）、MG の悪化は回復した。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 99）から、リンパ球減少症のためアザチオプリン 50 mg の投与回数を 1 日 3 回から 1 日 2 回に変更した。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 99）、発熱は回復し、本患者は退院した。これらの事象による治験薬（エクリズマブ）への処置は変更しなかった。

治験責任医師により MG 及びリンパ球減少症と治験薬（エクリズマブ）との因果関係は「関連なし」、発熱と治験薬（エクリズマブ）との因果関係は「関連があるかもしれない」と判定された。

本患者の臨床的悪化に関連する有効性評価は、Study ECU-MG-301 CSR individual patient profile に示す。

患者番号	[redacted]-002[redacted]		
Argus Case 番号	[redacted]		
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☒ 重症筋無力症／症状の悪化		
有害事象	**発現日**	**転帰**	**因果関係**
重症筋無力症	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 22）	回復	おそらく関連なし
組入れ時の年齢（歳）	2[redacted]		
性別	☐ 女性 ☒ 男性		
人種	黒人又はアフリカ系アメリカ人		
民族	非ヒスパニック又は非ラテン		
無作為割付の日付	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日		
投与群	☐ エクリズマブ群 ☒ プラセボ群		
投与日	**初回投与日**	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）	
	重症筋無力症発現直前の投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 22）	
	最終投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 22）	

出典：Listing 16.2.7.2.3, Listing 16.2.4.1.1.3.1, Listing 16.2.2.3.5, Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、罹病期間は 10 年であり、試験組入れ時の MGFA 分類は IIIb であった。また、試験組入れ前に 7 回（9年前*年に 2 回、8年前*年に 1 回、7年前*年に 1 回、6年前*年に 1 回、5年前*年に 1 回、4年前*年に 1 回）の MG クリーゼ及び 17 回（9年前*年に 2 回、8年前*年に 2 回、7年前*年に 5 回、6年前*年に 5 回、5年前*年に 1 回、3年前*年に 1 回、2年前*年に 1 回）の MG の再燃が報告されている。

既往歴：

心停止、中心静脈カテーテル留置、糖尿病、腱移行（右足及び右手首）及び胸腺摘除（Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

prednisone 及びピリドスチグミン（Listing 16.2.4.5.1.3）

過去の MG 治療法：

アザチオプリン、免疫グロブリン NOS、ミコフェノール酸モフェチル、血漿交換、prednisone、リツキシマブ、タクロリムス及び胸腺摘除（Listing 16.2.4.5.1.3、Listing 16.2.4.5.1.3.1、Listing 16.2.4.5.1.3.2、Listing 16.2.4.5.1.3.3、Listing 16.2.4.5.4.3）

重症筋無力症の増悪（重症筋無力症）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 22）、顕著な症状（浮動性めまい、呼吸困難及び嚥下障害）の悪化を伴う MG の臨床的悪化が認められ、本患者は入院した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 23）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 27）まで連日、血漿交換を実施した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 25）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 27）まで連日、凍結血漿輸血の静脈内投与を行った。治験薬（プラセボ）の最終投

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

与は[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 22）であった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 28）、本事象は回復し、本患者は退院した。退院時、本患者は同意を撤回し、早期中止来院手順が実施された。

治験責任医師は、本事象と治験薬（プラセボ）との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。

本患者の臨床的悪化に関連する有効性評価結果は、Study ECU-MG-301 CSR individual patient profile に示す。

患者番号	[redacted]-001[redacted]		
Argus Case 番号	[redacted]		
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☒ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☒ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化		
有害事象	**発現日**	**転帰**	**因果関係**
憩室炎	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 56）	回復	関連があるかもしれない
腸管穿孔	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 56）	回復	関連があるかもしれない
憩室炎	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 107）	回復	関連があるかもしれない
腸管穿孔	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 107）	回復	関連があるかもしれない
組入れ時の年齢（歳）	5[redacted]		
性別	☐ 女性 ☒ 男性		
人種	白人		
民族	非ヒスパニック又は非ラテン		
無作為割付の日付	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日		
投与群	☒ エクリズマブ群 ☐ プラセボ群		
投与日	**初回投与日**	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）	
	憩室炎（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）発現直前の投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 43）	
	腸管穿孔（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）発現直前の投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 43）	
	憩室炎（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）発現直前の投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 99）	
	腸管穿孔（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）発現直前の投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 99）	
	最終投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 99）	

出典：Listing 16.2.7.2.3, Listing 16.2.4.1.1.3.1, Listing 16.2.2.3.5, Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted] 年に MG の診断を受け、罹病期間は 1 年であり、試験組入れ時の MGFA 分類は IIIa であった。また、試験組入れ前に 2 回（いずれも前年*年）の MG の再燃が報告されている。

既往歴：

アンドロゲン欠乏症、関節痛、血中コレステロール増加、冠動脈疾患、冠動脈ステント留置、憩室炎、脂質異常症、浮腫、肝腫瘤、高血圧、腰髄神経根障害、感覚異常性大腿神経痛、片頭痛、視神経炎、右膝関節鏡視下手術及び睡眠時無呼吸症候群（Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アセチルサリチル酸、ビオチン／ホウ素／カルシウムとアスコルビン酸の併用、アトルバスタチン、カルシウム、colecalciferol、ロサルタン、ミコフェノール酸モフェチル、ノルトリプチリン、オルメサルタン、prednisone、ピリドスチグミン及び Vitamin B complex（Listing 16.2.4.5.1.3）

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

過去の MG 治療法：

免疫グロブリン NOS、ミコフェノール酸モフェチル、prednisone 及びピリドスチグミン（Listing 16.2.4.5.1.3、Listing 16.2.4.5.1.3.1、Listing 16.2.4.5.1.3.2、Listing 16.2.4.5.1.3.3、Listing 16.2.4.5.4.3）

憩室炎の悪化（憩室炎）及び腸穿孔（腸管穿孔）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 56）、本患者は 3～4 日間にわたる腹痛、腹部膨満及び悪心の憎悪のため救急外来を受診した。疼痛は下腹部から始まった。救急外来受診前、主治医は便秘と診断したが、家で排便できており、以降も数回排便があった。救急外来受診時のバイタルサインは血圧 139/55～158/97 mmHg、心拍数 100～117 回／分、呼吸数 20～24 回／分、及び体温 97.5°F であった。臨床検査値は白血球数 13.1、リンパ球比率 13%、及び顆粒球数 10.41 であった。中等度の疼痛及び疾患の兆候が認められ、理学的検査では腹部に筋性防御を伴う中等度の広範性圧痛が認められたが、反跳痛はなく腹部は硬かった。同日に CT 検査を行った結果、穿孔性憩室炎が認められた。憩室炎及び腸管穿孔のため、本患者は入院した。

患者に経口摂取を禁止し、経鼻胃チューブを挿管した。臨床検査の結果、白血球数は 16.7 であったが 12.5 及び 11.9 まで減少した。ヘモグロビン及びヘマトクリットも同様に減少傾向であった。48 時間後、救急外来で行った血液培養検査では陰性であった。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 56）、ヒドロモルフォン、ピペラシリン／タゾバクタム、電解質溶液、ketorolac、メトロニダゾールの静脈内投与を開始した。また、ピペラシリン／タゾバクタムの経口投与を同日に開始した。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 57）、経鼻胃チューブを外した。引き続き電解質溶液、ketorolac、メトロニダゾール及び経口ピペラシリン／タゾバクタムの投与を継続し、エノキサパリンナトリウム、ノルトリプチリン及び pantaprazole の投与を開始した。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 58）、悪心及び嘔吐は認められず、排便があった。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 61）、メトロニダゾール及びスルファメトキサゾール／トリメトプリムの経口抗生物質療法を継続しつつ、本患者は退院した。退院時、バイタルサインは血圧 173/91 mmHg、心拍数 66 回／分、呼吸数 20 回／分、及び体温 97.7°F であり、腹部は柔らかく、膨満及び圧痛は認められなかった。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 62）、トリメトプリム／スルファメトキサゾールの投与を開始し、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 71）まで継続した。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 69）、憩室炎及び腸管穿孔は回復した。これらの事象により治験薬（エクリズマブ）の投与を中断したが、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 71）に再開した。

治験責任医師により憩室炎及び腸管穿孔と治験薬（エクリズマブ）との因果関係は「関連があるかもしれない」と判定された。

憩室炎の悪化（憩室炎）及び腸穿孔（腸管穿孔）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 107）、本患者は腹痛（同年* 年内で 3 回目の発症）を緩和するため solpadeine を服用した。腹痛が続いたため救急外来を受診し、検査の結果、恥骨上部の広範性圧痛を伴う左右下腹部痛及び腸雑音の減弱が認められたが、腹部膨満及び腹部腫瘤、反跳痛及び筋性防御は認められなかった。同日、本患者は 3 回排便があり、悪心、嘔吐、発熱及び悪寒は認められなかった。臨床検査の結果、白血球数 15.2（顆粒球 86%及びリンパ球 8%）であり、尿検査は陰性であった。腹部及び骨盤の CT 検査から、複数の気腹を伴う S 状結腸憩室炎の穿孔が認められた。膿瘍の初期発生段階と思われる流動物及びガスの小集合体が S 状結腸の近位部に沿って認められたが、手術適用となる大きさではないと判断された。メトロニダゾール及びピペラシリン／タゾバクタムの静脈内投与、またアモキシシリン及びメトロニダゾールの経口投与を含む抗生物質によ

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

る保存的治療のため、本患者は入院した。また、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 107）に pantoprazole の静脈内投与を開始した一方、ミコフェノール酸の投与を中断した。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 110）、患者から前日夜に腹痛の憎悪が認められたとの報告があったが、活発な腸雑音が確認された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 112）、理学的検査では腹部は柔らかく圧痛は認められず、活発な腸雑音が確認された。発熱は認められず、白血球数も正常であった。本事象は回復し、本患者は良好な状態で退院した。腸管穿孔のため治験薬の投与を中止し、主治医の経過観察を受けるまでミコフェノール酸の投与も引き続き中断した。

治験責任医師により憩室炎及び腸管穿孔と治験薬（エクリズマブ）との因果関係は「関連があるかもしれない」と判定された。

患者番号	[redacted]-002[redacted]		
Argus Case 番号	[redacted]		
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化		
有害事象	**発現日**	**転帰**	**因果関係**
急性胆嚢炎	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 197）	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	6[redacted]		
性別	☐ 女性 ☒ 男性		
人種	アジア人		
民族	非ヒスパニック又は非ラテン		
無作為割付の日付	[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
投与群	☐ エクリズマブ群 ☒ プラセボ群		
投与日	**初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）	
	急性胆嚢炎発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）	
	最終投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）	

出典：Listing 16.2.7.2.3, Listing 16.2.4.1.1.3.1, Listing 16.2.2.3.5, Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、罹病期間は 2 年であり、試験組入れ時の MGFA 分類は IIb であった。また、試験組入れ前に MG クリーゼ又は MG の再燃は報告されていない。

既往歴：

糖尿病、脂質異常症、胆嚢ポリープ、胃炎、脂肪肝、喉頭炎、骨減少症、胸膜線維症、眼瞼下垂修復、肋骨骨折（Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アトルバスタチンカルシウム、シクロスポリン、Lekovit Ca、メトホルミン塩酸塩、ピリドスチグミン、silybum marianum 及びウルソデオキシコール酸（Listing 16.2.4.5.1.3）

過去の MG 治療法：

ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾロン、ピリドスチグミン及びタクロリムス（Listing 16.2.4.5.1.3、Listing 16.2.4.5.1.3.1、Listing 16.2.4.5.1.3.2、Listing 16.2.4.5.1.3.3、Listing 16.2.4.5.4.3）

急性胆嚢炎（急性胆嚢炎）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 197）、胆嚢炎に一致する重度の症状が認められた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 200）、MG の増悪を伴わない発熱、錯乱状態及び下痢が認められ、本患者は入院した。胆管及び胆嚢の CT スキャンの結果、胆嚢周辺リンパ節のびまん性脂肪肝（既往歴に一致）を伴うびまん性及び浮腫性の胆嚢壁肥厚が認められたが、胆石又は胆管閉塞を示す所見は認められなかった。臨床検査の結果、ビリルビン増加（6.9～8.2 mg/dL）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（103 U/L）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（128 U/L）が認められた。同日、1 L の血漿及び塩化ナトリウム、並びに propacetamol、炭酸水素ナトリウム、アセチルシス

テイン、ピペラシリン/タゾバクタム及びピリドスチグミンが投与された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 201）、経皮経肝的胆嚢ドレナージ術を実施し、メトロニダゾール及びパントプラゾールの投与を開始した。また、Day 201 及び Day 202 にペチジンの投与を数回行った。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 203）、心電図に洞性徐脈が認められ、心エコー図に左心室の拡張期圧上昇が認められた。心電図及び心エコー図に他の異常所見はなかった。スピロメトリー及びフローボリューム曲線に高度の気流制限が認められた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 203）、beszyme を投与した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 203）及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 204）、メトクロプラミドを投与した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 204）、全身に蕁麻疹が認められ、4 mg chlorphenamine1 日 1 回が 2 日間静脈内投与された。同日、腹腔鏡下胆嚢切除を実施した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 205）、蕁麻疹悪化のため、100 mg ヒドロコルチゾン及び 400 mg モキシフロキサシンが静脈内投与された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 206）、眼瞼下垂、鼻声及び嚥下困難が認められた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 207）、眼瞼下垂及び鼻声の増悪、並びに上肢の脱力が認められた。プレドニゾロン（20 mg、1 日 1 回）の投与を開始した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 209）、眼瞼下垂、鼻声及び上肢の脱力は改善した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 210）、スピロメトリー及びフローボリューム曲線に軽度の気流制限が認められた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 211）、本事象は回復した。本事象によって治験薬（プラセボ）投与は中断されたが、治験薬中断の時期は、Week 26 の投与より後であった。

治験責任医師は、本事象と治験薬（プラセボ）との因果関係を「関連なし」と判定した。

患者番号	[redacted]-001[redacted]		
Argus Case 番号	[redacted]		
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☒ 重症筋無力症／症状の悪化		
有害事象	**発現日**	**転帰**	**因果関係**
重症筋無力症	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 31）	回復	関連なし
重症筋無力症	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 44）	回復	関連なし
重症筋無力症	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 144）	回復	関連なし
重症筋無力症	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 185）	未回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	5[redacted]		
性別	☒ 女性 ☐ 男性		
人種	アジア人		
民族	非ヒスパニック又は非ラテン		
無作為割付の日付	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日		
投与群	☐ エクリズマブ群 ☒ プラセボ群		
投与日	**初回投与日**	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）	
	重症筋無力症（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）発現直前の投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 31）	
	重症筋無力症（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）発現直前の投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 44）	
	重症筋無力症（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）発現直前の投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 144）	
	重症筋無力症（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）発現直前の投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 185）	
	最終投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 185）	

出典：Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3.1、Listing 16.2.2.3.5、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、罹病期間は 8 年であり、試験組入れ時の MGFA 分類は IVa であった。また、試験組入れ前に 29 回（8年前*年に 1 回、7年前*年に 3 回、6年前*年に 2 回、5年前*年に 4 回、4年前*年に 3 回、3年前*年に 4 回、2年前*年に 6 回、前年*年に 5 回、同年*年に 1 回）の MG の再燃が報告されている。

既往歴：

高脂血症、高血圧及び骨粗鬆症（Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アムロジピンベシル酸塩、シクロスポリン、ミノドロン酸、ナファゾリン硝酸塩、オメプラゾール、プレドニゾロン、ピリドスチグミン臭化物及び Scopolia carniolica extract（Listing 16.2.4.5.1.3）

過去の MG 治療法：

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

シクロスポリン、人免疫グロブリン、メチルプレドニゾロン、血漿交換及びピリドスチグミン臭化物（Listing 16.2.4.5.1.3、Listing 16.2.4.5.1.3.1、Listing 16.2.4.5.1.3.2、Listing 16.2.4.5.1.3.3、Listing 16.2.4.5.4.3）

重症筋無力症の悪化（重症筋無力症）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 31）、呼吸困難及び重度の脱力を伴うMGの悪化が認められ、本患者は入院した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 31）に実施した血漿交換及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの単回静脈内投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 32）～[redacted]月[redacted]日（Day 36）に実施した人免疫グロブリンの静脈内投与（5回）により患者の症状は改善した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 36）に本事象は回復し、患者は退院した。治験薬（プラセボ）への処置は変更しなかった。

治験責任医師により本事象と治験薬（プラセボ）との因果関係は「関連なし」と判定された。

重症筋無力症の悪化（重症筋無力症）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 44）、間欠的に不明瞭な発語（又は鼻声）、固形食の咀嚼に伴う疲労、安静時の息切れ、椅子からの立ち上がりの重度の障害、複視及び眼瞼下垂の持続を伴うMGの悪化が認められ、本患者は入院した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 44）に血漿交換の実施、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム及びヒドロキシジンの投与を行った。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 45）～[redacted]月[redacted]日（Day 49）まで人免疫グロブリンの静脈内投与を毎日行った。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 49）に患者は退院し、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 66）に本事象は回復したと判断された。治験薬（プラセボ）への処置は変更しなかった。

治験責任医師により本事象と治験薬（プラセボ）との因果関係は「関連なし」と判定された。

重症筋無力症の悪化（重症筋無力症）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 144）、固形食の咀嚼に伴う疲労及び複視を伴うMGの悪化が認められ、本患者は入院した。レスキュー治療として、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの投与、血漿交換の実施、治験薬（プラセボ）の追加投与が行われた。また、迷走神経緊張の予防として、ヒドロキシジン及びアトロピン硫酸塩の投与も行われた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 145）に本事象は回復し、患者は退院した。治験薬（プラセボ）への処置は変更しなかった。

治験責任医師により本事象と治験薬（プラセボ）との因果関係は「関連なし」と判定された。

重症筋無力症の悪化（重症筋無力症）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 185）、歯磨き又は櫛の使用の困難及び複視を伴うMGの悪化が認められ、本患者は入院した。同日、血漿交換、アトロピン硫酸塩、ヒドロキシジン及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムが静脈内投与された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 186）に、血漿交換後の低グロブリン血症の予防として、人免疫グロブリンの投与を行った。同日の遅い時間に患者は退院した。本事象はデータベース固定時に継続中であった。治験薬（プラセボ）への処置は変更しなかった。

治験責任医師により本事象と治験薬（プラセボ）との因果関係は「関連なし」と判定された。

本患者の臨床的悪化に関連する有効性評価結果は、Study ECU-MG-301 CSR individual patient profile に示す。

患者番号	[redacted]-001[redacted]		
Argus Case 番号	[redacted]		
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☒ 重症筋無力症／症状の悪化		
有害事象	**発現日**	**転帰**	**因果関係**
重症筋無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 3）	回復	関連なし
全身健康状態低下	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 69）	回復	おそらく関連なし
無呼吸	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 83）	回復	関連なし
重症筋無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 159）	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	3[redacted]		
性別	☒ 女性 ☐ 男性		
人種	白人		
民族	非ヒスパニック又は非ラテン		
無作為割付の日付	[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
投与群	☐ エクリズマブ群 ☒ プラセボ群		
投与日	**初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）	
	重症筋無力症（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）	
	全身健康状態低下発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 57）	
	無呼吸発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 71）	
	重症筋無力症（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 155）	
	最終投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 182）	

出典：Listing 16.2.7.2.3, Listing 16.2.4.1.1.3.1, Listing 16.2.2.3.5, Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、罹病期間は 9 年であり、試験組入れ時の MGFA 分類は IIb であった。また、試験組入れ前に 14 回（9年前* 年に 1 回、8年前* 年に 1 回、2年前* 年に 4 回、前年* 年に 3 回、同年* 年に 5 回）の MG の再燃が報告されている。

既往歴：

ざ瘡、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、脱毛症、貧血、心臓粘液腫、胆嚢切除、造影剤アレルギー、うつ病、薬物過敏症、腸球菌感染、元タバコ使用者、第 V 因子ライデン変異、真菌感染、胃食道逆流性疾患、ブドウ糖負荷試験異常、甲状腺腫、注射部位内出血、注射部位反応、不眠症、頭蓋内圧上昇、大腸ポリープ、リンパ節症、乳様突起炎、メラノサイト性母斑、無菌性髄膜炎、単球数減少、神経性筋強直症、肥満、消化性潰瘍、起立性頻脈症候群、肺塞栓症、鼻形成、胸腺摘除、扁桃摘出、蕁麻疹及び血管修復（Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

chlorphenamine、cyclizine、dermol、ジヒドロコデイン、docusate sodium、ドンペリドン、エノキサパリンナトリウム、硫酸鉄、gastrocote、ヒドロキソコバラミン、ラモトリギン、lekovit ca、

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

メトクロプラミド、ミコフェノール酸モフェチル 、オメプラゾール、オキシコドン、アセトアミノフェン、プレガバリン、プラミペキソール、ピリドスチグミン、サルブタモール、senna alexandrina、トピラマート、トラマドール及びゾピクロン（Listing 16.2.4.5.1.3）

過去の MG 治療法：

アザチオプリン、免疫グロブリン NOS、メチルプレドニゾロン、血漿交換、プレドニゾロン及び胸腺摘除（Listing 16.2.4.5.1.3、Listing 16.2.4.5.1.3.1、Listing 16.2.4.5.1.3.2、Listing 16.2.4.5.1.3.3、Listing 16.2.4.5.4.3）

重症筋無力症の増悪（重症筋無力症）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 3）、MG の増悪が認められた。[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（Day 7）、本患者は入院した。呼吸困難及び複視の症状が悪化したため、血漿交換が実施された。本患者の肺活量は、入院時きわめて低く、血漿交換により改善したものの過去の記録と比較して顕著に低かった。呼吸筋力低下の進行が疑われた。同日、治験薬（プラセボ）が追加投与され、その後入院中の[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日（Day 13）及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 17）にも治験薬（プラセボ）が追加投与された。[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（Day 9）、呼吸機能の低下を避けるため、間欠的陽圧呼吸による治療を開始した。動脈血ガスの測定から、二酸化炭素濃度の上昇が認められた。[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（Day 13）、再度血漿交換を実施した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15）、非侵襲的換気療法を実施した。[redacted]年[redacted]月[redacted] 日（Day 15）、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 17）及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 20）、血漿交換を実施した。MRI スキャンの結果、脊髄病変又は損傷は認められなかった。入院期間中、プレガバリン、オキシコドン及びラモトリギンの投与は増量、ジヒドロコデインの投与は中止、トラマドールの投与スケジュールは変更された。[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（Day 22）、本事象は回復し、本患者は退院した。治験薬（プラセボ）への処置は変更しなかった。

治験責任医師は、本事象と治験薬（プラセボ）との因果関係を「関連なし」と判定した。

全身健康状態低下（全身健康状態低下）及び鎮静剤使用時の無呼吸（無呼吸）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 69）、全身健康状態低下が認められ、本患者は入院した。[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（Day 73）、神経性筋強直症による痛みに対してトピラマートの投与を開始した。[redacted]年[redacted]月[redacted] 日（Day 77）、筋生検及び心電図検査を実施した。筋生検の結果、わずかな脂質沈着の増加が認められ、心電図は正常であった。[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（Day 80）、PET 検査を実施したが異常所見はなかった。[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日（Day 83）、新規のヒックマンカテーテル留置のためジアゼパムが投与され、本患者は鎮静剤使用時の無呼吸を発現した。フルマゼニル及びナロキソンを投与され、無呼吸は回復した。ヒックマンカテーテル留置は中止となった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 84）、神経性筋強直症による痛みに対してデュロキセチンの投与を開始した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 87）から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 93）の間に、5 回の血漿交換が実施された。 Day 93* 、胸部 X 線撮影が実施され、異常所見はなかった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 99）、心エコー図で右心房に腫瘤を認めたが、顕著な弁膜の病変又は右房圧上昇はなかった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 100）、本事象は回復し、本患者は退院した。治験薬（プラセボ）への処置は変更しなかった。

治験責任医師は、全身健康状態低下と治験薬（プラセボ）との因果関係を「おそらく関連なし」、無呼吸と治験薬（プラセボ）との因果関係を「関連なし」と判定した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

重症筋無力症の増悪（重症筋無力症）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 159）、不明瞭発語及び嚥下困難を伴う MG の増悪が認められた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 161）、本患者は血漿交換のため入院した。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 163）から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 170）の間、5 回の血漿交換が行われた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 170）、本事象は回復し、本患者は退院した。治験薬（プラセボ）への処置は変更しなかった。

治験責任医師は、本事象と治験薬（プラセボ）との因果関係を「関連なし」と判定した。

本患者の臨床的悪化に関連する有効性評価結果は、Study ECU-MG-301 CSR individual patient profile に示す。

患者番号	[redacted]-002[redacted]		
Argus Case 番号	[redacted]		
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☒ 重症筋無力症／症状の悪化		
有害事象	**発現日**	**転帰**	**因果関係**
重症筋無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 47）	回復	おそらく関連なし
重症筋無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 62）	回復	おそらく関連なし
企図的過量投与	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 77）	回復	おそらく関連なし
組入れ時の年齢（歳）	6[redacted]		
性別	☐ 女性 ☒ 男性		
人種	白人		
民族	非ヒスパニック又は非ラテン		
無作為割付の日付	[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
投与群	☐ エクリズマブ群 ☒ プラセボ群		
投与日	**初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）	
	重症筋無力症（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 43）	
	重症筋無力症（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 57）	
	企図的過量投与発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 57）	
	最終投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 57）	

出典：Listing 16.2.7.2.3, Listing 16.2.4.1.1.3.1, Listing 16.2.2.3.5, Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、罹病期間は 9 年であり、試験組入れ時の MGFA 分類は IIb であった。また、試験組入れ前に 1 回の MG クリーゼ（7年前*年）及び 12 回（8年前*年に 1 回、6年前*年に 2 回、5年前*年に 7 回、4年前*年に 1 回、同年*年に 1 回）の MG の再燃が報告されている。

既往歴：

免疫グロブリン療法アレルギー、カンジダ性亀頭炎、白内障手術（両眼）、挫傷、片耳難聴（左耳）、糖尿病、糖尿病性ニューロパチー（両下肢）、高血圧、心筋梗塞、肥満、睡眠時無呼吸症候群、静脈瘤及び血管グラフト（Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アムロジピン、炭酸カルシウム、クロピドグレル、Daktacort 及びピリドスチグミン（Listing 16.2.4.5.1.3）

過去の MG 治療法：

アザチオプリン、免疫グロブリン NOS、メトトレキサート、血漿交換及びプレドニゾロン（Listing 16.2.4.5.1.3、Listing 16.2.4.5.1.3.1、Listing 16.2.4.5.1.3.2、Listing 16.2.4.5.1.3.3、Listing 16.2.4.5.4.3）

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

重症筋無力症の増悪（重症筋無力症）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 47）、右葉の肺炎（非重篤）を伴うMGの増悪が認められ、本患者は入院した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 47）及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 48）に経口ピリドスチグミン（4時間ごとに90 mg）が投与された。右葉の肺炎に対しアセトアミノフェン（[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 49］～[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 53］）並びに、アモキシシリン及びclarythromicin［[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 49）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 55）］が投与された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 49）、血漿交換のため、本患者は別の施設へ転院となった。同日、ピリドスチグミンが減量された（4時間ごとに60 mg、1日合計360 mg）。本患者の状態は改善し、呼吸補助又は挿管は必要なかった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 53）、本事象は回復し、患者の本人の意思で退院した（医師は本患者の退院を推奨しなかった）。治験薬（プラセボ）への処置は変更しなかった。

治験責任医師は、本事象と治験薬（プラセボ）との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。

重症筋無力症の増悪（重症筋無力症）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 62）、呼吸困難増悪、黄色い痰を伴う湿性咳嗽、冷感及び熱感を伴うMGの増悪が認められ、本患者は入院した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 63）、本患者は血漿交換の実施のため集中治療室に入室した。また、酸素濃度28%を酸素マスクにより4L/分の吸入量で投与され、酸素飽和度96%及び呼吸数25～35回/分となり、その後鼻カヌーレにより2 L/分の吸入量に減量された。肺音に雑音はなく、動脈血ガスは正常であった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 64）、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 64）、本事象は回復し、患者の本人の意思で退院した（医師は本患者の退院を推奨しなかった）。治験薬（プラセボ）への処置は変更しなかった。しかし、本患者は以後の治験薬投与を拒否したため、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 71）に試験を中止した。

治験責任医師は、本事象と治験薬（プラセボ）との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。

パラセタモール及びピリドスチグミンの故意の過量投与（企図的過量投与）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬最終投与日後20日）、本患者は故意にアセトアミノフェン及びピリドスチグミンを過量服用し、救急車で病院に搬送された。本患者は、ワインをボトル2本及びビールを4本飲んでおり、自殺衝動に襲われたとのことであった。静脈内輸液による処置のあと、本患者は精神科へ転科した。臨床検査では、全血球計算、心電図、肝機能検査、毒物学的検査、並びに尿素、電解質及びクレアチニンの測定を行った。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬最終投与日後21日）、本事象は回復し、本患者は退院した（入院期間は24時間未満）。本事象の発現時、本患者は治験参加を既に中止していたことから、治験薬への処置はなかった。

治験責任医師は、本事象と治験薬（プラセボ）との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。

本患者の臨床的悪化に関連する有効性評価結果は、Study ECU-MG-301 CSR individual patient profileに示す。

患者番号	[redacted]-001[redacted]		
Argus Case 番号	[redacted]		
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☒ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化		
有害事象	**発現日**	**転帰**	**因果関係**
上気道感染	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 （Day 170）	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	3[redacted]		
性別	☒ 女性 ☐ 男性		
人種	アジア人		
民族	非ヒスパニック又は非ラテン		
無作為割付の日付	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日		
投与群	☐ エクリズマブ群 ☒ プラセボ群		
投与日	**初回投与日**	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 （Day 1）	
	上気道感染（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）発現直前の投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 （Day 169）	
	最終投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 （Day 198）	

出典：Listing 16.2.7.2.3, Listing 16.2.4.1.1.3.1, Listing 16.2.2.3.5, Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、罹病期間は 4 年であり、試験組入れ時の MGFA 分類は IIa であった。試験組入れ前に MG クリーゼ及び MG の再燃は報告されなかった。

既往歴：

関節痛、乳房痛、頚部脊柱管狭窄症、胆石症、胆石摘出、クッシング症候群、下痢、線維性組織球腫、血管腫、痔核、帯状疱疹、過敏性腸症候群、腰部脊柱管狭窄症、筋骨格痛、頚部痛及び尿失禁（Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アザチオプリン、ランソプラゾール、otilonium bromide、pinaverium bromide、プレドニゾロン及びピリドスチグミン臭化物（Listing 16.2.4.5.1.3）

過去の MG 治療法：

プレドニゾロン及びピリドスチグミン臭化物（Listing 16.2.4.5.1.3、Listing 16.2.4.5.1.3.1、Listing 16.2.4.5.1.3.2、Listing 16.2.4.5.1.3.3、Listing 16.2.4.5.4.3）

上気道感染（上気道感染）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 170）、上気道感染が認められ、本患者は入院した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 171）から、アセトアミノフェン、フェキソフェナジン塩酸塩／pseudoephedrine hydrochloride（Allegra D）、arginine hydrochloride ibuprofen（Carol F 錠剤）、クロルヘキシジングルコン酸塩、及びケトプロフェンによる治療を開始した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 173）に本事象は消失し、本患者は退院した。治験薬（プラセボ）への処置は変更しなかった。

治験責任医師により本事象と治験薬（プラセボ）との因果関係は「関連なし」と判定された。

患者番号	[redacted]-002[redacted]		
Argus Case 番号	[redacted]		
Narrative Type	☒ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☒ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☒ 重症筋無力症／症状の悪化		
有害事象	**発現日**	**転帰**	**因果関係**
重症筋無力症	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 111）	未回復	関連があるかもしれない
重症筋無力症クリーゼ	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 127）	未回復	関連があるかもしれない
組入れ時の年齢（歳）	7[redacted]		
性別	☒ 女性 ☐ 男性		
人種	白人		
民族	非ヒスパニック又は非ラテン		
無作為割付の日付	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日		
投与群	☒ エクリズマブ群 ☐ プラセボ群		
投与日	**初回投与日**	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）	
	重症筋無力症発現直前の投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 98）	
	重症筋無力症クリーゼ発現直前の投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 126）	
	最終投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 126）	

出典：Listing 16.2.7.2.3, Listing 16.2.4.1.1.3.1, Listing 16.2.2.3.5, Listing 16.2.5.1.1.3.1

患者は[redacted]年に MG の診断を受けた。試験組入れ時の MG 罹病期間は 27 年、MGFA 臨床分類は IIIb であった。試験組入れ前、MG の再燃が 8 回報告されていた［6年前*年、2年前*年、前年*年（4 回）及び同年*年（2 回）］。治験薬（エクリズマブ）の初回投与日は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。

既往歴：

白内障手術（両眼）、胆嚢切除、糖尿病、ライム病、骨粗鬆症、膝蓋骨骨折（左）及び胸腺摘除（Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アルプラゾラム、citalopram、ファモチジン、human mixtard、ヒトインスリン、ミコフェノール酸モフェチル、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（Listing 16.2.4.5.1.3）

過去の MG 治療法：

アザチオプリン、シクロスポリン、免疫グロブリン（NOS）、メチルプレドニゾロン、血漿交換及び胸腺摘除（Listing 16.2.4.5.1.3、Listing 16.2.4.5.1.3.1、Listing 16.2.4.5.1.3.2、Listing 16.2.4.5.1.3.3 及び Listing 16.2.4.5.4.3）

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

重症筋無力症の悪化（重症筋無力症）及び重症筋無力症クリーゼ（重症筋無力症クリーゼ）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 111）にMGの悪化を認め、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 112）に血漿交換のために患者は入院した［[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 112）、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 114）、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 116）、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 119）、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 123）に実施］。初回を除き、毎回の血漿交換施行後に治験薬（エクリズマブ）が投与された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 123）の血漿交換後、初めてわずかに改善が認められたが、合併していた呼吸器感染によって、その後悪化した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 126）、失声症、嚥下障害、咳漱及び全身の筋力低下が認められ、患者の病態はさらに悪化した。患者は治験薬（エクリズマブ）の投与ごとに症状が悪化することに不安を感じていた［最終投与日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 126）］。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 127）、呼吸状態はなおも悪化した。酸素吸入（3 L/分）及びアトロピン皮下投与が開始され、喀痰排出量が一時的に減少したが、嘔吐及び血圧の急上昇を伴う先端チアノーゼが発現した。患者は呼吸不全を伴う重症筋無力症クリーゼと判断され、集中治療室（ICU）に入室となり、挿管された。患者は肺炎と診断された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 128）、MGクリーゼのために患者は試験中止となった。同日、気道分泌物の培養検査でペニシリン耐性黄色ブドウ球菌の陽性が確認された。呼吸器感染（肺炎）に対して、piperacillin sodium/tazobactam sodium（4 g）及び免疫グロブリン（NOS）が投与された。Day 129*及びDay 131*、血漿交換が施行された。Day 131*からメチルプレドニゾロンが開始され、Day 129*及びDay 131*にスルピリン水和物が静脈内投与された。Day 132*から、ピリドスチグミン臭化物が開始された。Day 133*、貧血に対して輸血が施行された。同日、抜管が試みられたが、成功しなかった。Day 133*からDay 136*まで、免疫グロブリン（NOS、1コース）が投与された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬の最終投与から8日後）、肺炎は回復と判断された。Day 137*、胸部CT画像にて、左肺の無気肺が明らかとなった。Day 141*、クロストリジウム・ディフィシレ感染による嘔吐、下痢及び発熱が発現し、Day 142*からメトロニダゾールが開始された。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬の最終投与から17日後）、数回にわたり抜管が試みられたが失敗に終わり、経皮的気管切開術が施行された。同日、敗血症に対して、タゾバクタム／ピペラシリンが開始された。Day 155*、気管食道瘻が認められ、経管栄養が開始された。Day 158*、CRP 127.2にて再び肺炎と診断され、イミペネム／シラスタチンナトリウムが開始された。

Day 171*、喉頭鏡検査で気管食道瘻の閉鎖が確認された。患者は重症疾患ミオパチーと診断され、複数回に及ぶ感染、栄養障害、貧血及び長期にわたるICU管理下での治療が原因として考えられた。Day 177*からDay 180*まで、免疫グロブリン（NOS）が投与された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬の最終投与から52日後）、低酸素血症及び高炭酸ガス血症のために、患者はICUに再入室となった。norepinephrine hydrochloride及びドブタミン塩酸塩の併用による循環補助が実施された。Day 190*、抗血小板剤2剤併用療法が開始された。Day 196*及びDay 197*に、免疫グロブリン（NOS）が再投与された。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬の最終投与から83日後）、嚥下不能及び呼吸不全悪化のため、患者はICUに再入室となった。意思疎通が不能となり、患者は人工呼吸器管理下に置かれた。

Day 213*の時点で、患者はICU管理が継続されており、状態は極めて悪かった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬の最終投与から89日後及びエクリズマブの初回投与から215日後）、患者の状態は悪化し続け、徐脈から心静止となり、死亡した。剖検の報告はなく、死亡証明書は提供されなか

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

った。

治験薬（エクリズマブ）は、MG クリーゼのために投与中止となった［最終投与日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 126）］。治験責任医師は、MG 及び MG クリーゼと治験薬（エクリズマブ）との因果関係を「関連があるかもしれない」と判断した。

臨床的悪化に関連する有効性評価は、Study ECU-MG-301 CSR individual patient profile に示す。

患者番号	[redacted]-001[redacted]		
Argus Case 番号	[redacted]		
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☒ 重症筋無力症／症状の悪化		
有害事象	**発現日**	**転帰**	**因果関係**
重症筋無力症	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 29）	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	6[redacted]		
性別	☐ 女性 ☒ 男性		
人種	白人		
民族	非ヒスパニック又は非ラテン		
無作為割付の日付	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日		
投与群	☒ エクリズマブ群 ☐ プラセボ群		
投与日	**初回投与日**	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）	
	重症筋無力症（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）発現直前の投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 22）	
	最終投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 174）	

出典：Listing 16.2.7.2.3, Listing 16.2.4.1.1.3.1, Listing 16.2.2.3.5, Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、罹病期間は 7 年であり、試験組入れ時の MGFA 分類は IIb であった。試験組入れ前に MG クリーゼ及び MG の再燃は報告されなかった。

既往歴：

憩室炎、十二指腸潰瘍、塞栓症、第 V 因子ライデン変異、高血圧、肺塞栓症及び腎不全（Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アンベノニウム塩化物、capiven、シクロスポリン、ヒドロクロロチアジド／ロサルタン、ロサルタンカリウム、paynocil、phenoxymethylpenicillin 及び seretide（Listing 16.2.4.5.1.3）

過去の MG 治療法：

アザチオプリン及びシクロスポリン（Listing 16.2.4.5.1.3、Listing 16.2.4.5.1.3.1、Listing 16.2.4.5.1.3.2、Listing 16.2.4.5.1.3.3、Listing 16.2.4.5.4.3）

MG の悪化（重症筋無力症）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15）、非重篤の気管支炎のため seretide［[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 19）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 33）］及び phenoxymethylpenicillin［[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 22）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 31）］による治療を行い、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 33）、気管支炎は回復した。2015 年[redacted]月[redacted]日（Day 29）、持続的な不明瞭かつ鼻声の発話、咀嚼及び嚥下障害、及び歯磨きや櫛の使用の障害を伴う MG の悪化が認められ、本患者は入院した。 Day 29* 及び Day 31* に免疫グロブリン NOS を投与した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 31）に本事象は回復し、本患者は

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

退院した。本事象のため治験薬（エクリズマブ）の投与を中断したが、後に再開した。

治験責任担当医師により本事象と治験薬（エクリズマブ）との因果関係は「関連なし」と判定された。

本患者の臨床的悪化に関連する有効性評価は、Study ECU-MG-301 CSR individual patient profile に示す。

患者番号	[redacted]-003[redacted]		
Argus Case 番号	[redacted]		
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☒ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化		
有害事象	**発現日**	**転帰**	**因果関係**
前立腺癌	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 84）	未回復	関連なし
骨転移	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 84）	未回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	5[redacted]		
性別	☐ 女性 ☒ 男性		
人種	白人		
民族	非ヒスパニック又は非ラテン		
無作為割付の日付	[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
投与群	☒ エクリズマブ群 ☐ プラセボ群		
投与日	**初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）	
	前立腺癌（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 70）	
	骨転移（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 70）	
	最終投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 70）	

出典：Listing 16.2.7.2.3, Listing 16.2.4.1.1.3.1, Listing 16.2.2.3.5, Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、罹病期間は 1 年であり、試験組入れ時の MGFA 分類は IIb であった。試験組入れ前に MG クリーゼ及び MG の再燃は報告されなかった。

既往歴：

良性前立腺肥大症、うつ病、デュプイトラン拘縮、高血圧及び 2 型糖尿病（Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

シクロスポリン、eprosartan mesilate、インスリンアスパルト、インスリンデテミル、メトホルミン塩酸塩、nitrofurantoin、ピリドスチグミン臭化物、ramipril 及び塩酸セルトラリン（Listing 16.2.4.5.1.3）

過去の MG 治療法：

アザチオプリン及び免疫グロブリン NOS（Listing 16.2.4.5.1.3、Listing 16.2.4.5.1.3.1、Listing 16.2.4.5.1.3.2、Listing 16.2.4.5.1.3.3、Listing 16.2.4.5.4.3）

前立腺癌 T4N1M1b（前立腺癌）及び左骨盤骨の溶骨性骨転移（骨転移）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 84）、腹部の CT 検査の結果、骨盤骨に軟部組織肥大（9 × 7 cm 左）を伴う大きな溶骨性病変、前立腺肥大、膀胱浸潤、及び後腹膜、骨盤下部、鼠径部のリンパ節症が認められた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 85）に骨シンチグラフィ検査を行った結果、前立腺癌と診

断され、医学的に重要であると判断された。本事象のため治験薬（エクリズマブ）の投与を中止した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬の最終投与から 21 日後）、ゾレドロン酸 4 mg 及びデガレリクス 240 mg を静脈内投与した。データベースのロック時点で、前立腺癌及び骨転移はともに未回復であった。

治験責任医師により前立腺癌及び骨転移と治験薬（エクリズマブ）との因果関係は「関連なし」と判定された。

患者番号	[redacted]-001[redacted]		
Argus Case 番号	[redacted]		
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☒ 重症筋無力症／症状の悪化		
有害事象	**発現日**	**転帰**	**因果関係**
重症筋無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 23）	回復	関連なし
重症筋無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 61）	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	5[redacted]		
性別	☐ 女性 ☒ 男性		
人種	アジア人		
民族	非ヒスパニック又は非ラテン		
無作為割付の日付	[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
投与群	☐ エクリズマブ群 ☒ プラセボ群		
投与日	**初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）	
	重症筋無力症（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 22）	
	重症筋無力症（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 57）	
	最終投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 182）	

出典：Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3.1、Listing 16.2.2.3.5、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、罹病期間は 4 年であり、試験組入れ時の MGFA 分類は IIa であった。また、試験組入れ前に 5 回（前年*年に 4 回、同年*年に 1 回）の MG 再燃が報告されている。

既往歴：

バセドウ病、糖尿病、眼乾燥、痛風、帯状疱疹、高脂血症、高血圧、高尿酸血症、関節滲出液（左足首）、ラクナ梗塞、大腸ポリープ、歯周炎、皮膚乳頭腫、睡眠時無呼吸症候群及び胸腺摘除（Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アレンドロン酸ナトリウム、アムロジピンベシル酸塩、アトルバスタチンカルシウム、ブリモニジン酒石酸塩、フェブキソスタット、ヒアルロン酸ナトリウム、メトホルミン塩酸塩、プレドニゾロン、ピリドスチグミン臭化物、ラベプラゾールナトリウム、サリチル酸、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、tacrolimus monohydrate、不特定の生薬及び伝統薬（Listing 16.2.4.5.1.3）

過去の MG 治療法：

シクロスポリン、人免疫グロブリン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、プレドニゾロン、ピリドスチグミン臭化物、tacrolimus monohydrate 及び胸腺摘除（Listing 16.2.4.5.1.3、Listing 16.2.4.5.1.3.1、Listing 16.2.4.5.1.3.2、Listing 16.2.4.5.1.3.3、Listing 16.2.4.5.4.3）

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

重症筋無力症の悪化（重症筋無力症）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 23）、本患者に眼瞼下垂、複視、咀嚼困難及び疲労を伴う MG の悪化が認められた。患者は入院し、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 24）～[redacted]月[redacted]日（Day 28）まで人免疫グロブリンの静脈内投与を毎日行った。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 32）に症状は安定し、患者は退院した。本事象は回復したと判断され、治験薬（プラセボ）への処置は変更しなかった。

治験責任医師により本事象と治験薬（プラセボ）との因果関係は「関連なし」と判定された。

重症筋無力症の悪化（重症筋無力症）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 61）、本患者に間欠的に不明瞭な発語（又は鼻声）及び椅子からの立ち上がりの障害を伴う MG の悪化が認められた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 63）に患者は入院し、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 64）～[redacted]月[redacted]日（Day 66）まで、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 500 mg/日の静脈内投与を行った。[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日（Day 71～79）までメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1000 mg/日の静脈内投与を継続して行った。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 86）に症状は安定し、患者は退院した。本事象は回復したと判断され、治験薬（プラセボ）への処置は変更しなかった。

治験責任医師により本事象と治験薬（プラセボ）との因果関係は「関連なし」と判定された。

本患者の臨床的悪化に関連する有効性評価結果は、Study ECU-MG-301 CSR individual patient profile に示す。

患者番号	[redacted]-001[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☒ 注目すべき有害事象 ☒ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
肺炎	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 117）	315 日	回復	おそらく関連あり
RS ウイルス感染	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 117）	315 日	回復	おそらく関連あり
重症筋無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 117）	315 日	回復	おそらく関連あり
組入れ時の年齢（歳）	6[redacted]			
性別	☒ 女性 ☐ 男性			
人種	白人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン			
投与群	☒ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☐ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（エクリズマブ）**	185 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	379 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	577 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	肺炎発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 113）		
	RS ウイルス感染発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 113）		
	重症筋無力症発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 113）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	投与継続中			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の MG 罹病期間は 3 年であった。

既往歴：

腹壁形成、日光角化症、貧血、不安、関節炎、うつ病、末梢性浮腫、胃食道逆流性疾患、過角化、高脂血症、高血圧、乳房形成、筋骨格痛、悪心、外科的脊椎固定、足根管症候群、腱手術（アキレス腱修復）（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

ジクロフェナク、ドキシサイクリン、ガバペンチン、イブプロフェン、ミコフェノール酸モフェチル、オメプラゾール、オンダンセトロン、オキシコドン塩酸塩、paracetamol、prednisone、ピリドスチグミン、トリアムシノロンアセトニド、ベンラファキシン、ゾルピデム（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

肺炎（肺炎）／RS ウイルス（RS ウイルス感染）／重症筋無力症の再燃（重症筋無力症）

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 107）、筋力低下、息切れ及び発熱が発現し、気管支炎と診断された。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 112）から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 116）まで、セフォタキシムナトリウム、サルブタモール吸入及び cheracol が投与された。 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 116）、症状が改善しないことから、抗生物質がドキシサイクリンに切り替えられた。 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 117）、本事象が治験実施計画書に定める臨床的悪化の定義（患者の健康が危険にさらされる場合）に該当したため、治験責任医師は MG（臨床的悪化）を臨床試験データベースに記録した。 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 117）、肺炎及び RS ウイルス感染のため、患者は入院した。入院時、患者は筋力低下、わずかな運動での息切れ、変声、嚥下困難及び右眼瞼下垂を訴えた。理学的検査では、上方注視及び左方注視時の複視、軽度の眼瞼下垂、顔面脱力、嗄声、嚥下障害、動作時の頻呼吸、近位伸筋群筋力低下（手首以外）、頚部屈筋群筋力低下の増強が認められた。胸部 CT 検査では、すりガラス陰影及び左下肺の浸潤影を認め、市中感染性肺炎の所見であった。RS ウイルス検査は陽性であった。検査で認められた全身性の筋力低下は、感染に伴う MG の再燃によるものであると考えられた。 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 117）から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 121）まで、RS ウイルス感染及び肺炎に対して、セフトリアキソン（1 g QD）の経口投与及び静脈内投与が行われ、頓用でサルブタモール（ネブライザー及び吸入）が投与された。本事象は、MG の再燃として報告された。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 118）から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 121）まで、MG の再燃に対して免疫グロブリン（詳細不明）50 g QD が静脈内投与された。 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 119）、わずかに改善がみられたが、明らかな症状は持続していた。呼吸困難、上方注視及び左方注視時の複視、ごく軽度の顔面脱力及び舌（左側のみ）に軽度の筋力低下及び 2～3 口の飲水による嚥下障害が認められた。嗄声はやや軽減していたが、頚部の屈曲伸展では筋力低下が持続していた。左の三角筋検査では痛みを伴った。徒手筋力検査及びベッド上での動作で頻呼吸が認められたが、安静時の息切れは改善した。咳嗽は改善したが、胸部うっ血及び黄色痰／白色痰は持続してみられた。咳嗽に伴い、右側に痛みが認められた。免疫グロブリンの静脈内投与にわずかに反応がみられたため、さらに 2 日間かけて 1 コース（2 g/kg 投与）を完了する予定とした。低グレードの発熱が持続していたため、paracetamol が投与された。血液培養から 1 日後の結果は、no growth であった。肺炎及び RS ウイルス感染は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 121）に回復と判断され、患者は退院した。

肺炎、RS ウイルス感染及び重症筋無力症に関連して、エクリズマブ投与に対する措置はなかった。治験責任医師は、肺炎、RS ウイルス感染及び重症筋無力症とエクリズマブとの因果関係を「おそらく関連あり」と判断した。

本患者の臨床的悪化に関連する MG 症状の評価は、個々の患者の要約に示す。

患者番号	[redacted]-001[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☒ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
心筋梗塞	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 83）	279 日	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	5[redacted]			
性別	☐ 女性 ☒ 男性			
人種	白人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン			
投与群	☒ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☐ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（エクリズマブ）**	181 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	216 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	412 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	心筋梗塞発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 70）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	投与継続中			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG 302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の MG 罹病期間は 2.6 年であった。

既往歴：

関節リウマチ、末梢血管塞栓症、糖尿病（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

deflazacort、ピリドスチグミン臭化物、バクロフェン、シロスタゾール、ヒューマログミックス、コソプト（Cosopt）（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

心筋梗塞（心筋梗塞）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 83）に狭心症発作を発症し、心筋梗塞のため病院集中治療室（ICU）へ入室となった。入院時の心電図（ECG）及び血液検査により、急性冠動脈症候群、トロポニン値

上昇（8.03 ng/mL［基準範囲：0～0.014 ng/mL］）及び ST 上昇（試験組入れ時の ECG［Day 1］は正常であった）が認められた。患者は非重篤な心不全も発現しており、冠動脈造影検査を行ったところ、左前下行枝（LAD）近位部の完全閉塞と回旋枝及び右冠動脈の非致命的狭窄が判明し、LAD 近位部にステントを 1 つ留置した。急性肺水腫のために処置が複雑になった。心筋梗塞に対しては、メトプロロール酒石酸塩及びフロセミドを単回静脈内投与し、エノキサパリンナトリウム、ivabradine hydrochloride、アセチルサリチル酸、ラミプリル、エソメプラゾール、クロピドグレル硫酸塩、ロスバスタチン及び metoprolol succinate を投与した。有害事象に伴って生じた呼吸困難は消失し、胸痛の再発はなかった。心筋梗塞は重篤な有害事象として報告され、同日に消失した。本有害事象によりエクリズマブの投与は中断された。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 85）、患者の血行動態は継続して安定したため、ICU から退室した。心エコー検査にて、左室駆出率 25%～30%、左室収縮機能低下、左室の求心性肥大及び弛緩障害、区域壁運動異常、ごく軽微な僧帽弁不全、軽度の三尖弁閉鎖不全、左室心尖部血栓が認められた。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 90）、患者は退院し、エノキサパリンナトリウム、ランソプラゾール、ロスバスタチン、ワルファリンナトリウム及びスピロノラクトンを開始した。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 92）、エクリズマブの投与が再開された（計画されていた投与日の 8 日後であった）。

治験責任医師は、心筋梗塞とエクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断した。

患者番号	[redacted]-002[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
失神	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 175）	175 日	回復	関連なし
脱水	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 265）	265 日	回復	関連なし
代謝性脳症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 311）	311 日	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	6[redacted]			
性別	☐ 女性 ☒ 男性			
人種	白人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン			
投与群	☐ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☒ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（プラセボ）**	183 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	379 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	379 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	失神発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 169）		
	脱水発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 253）		
	代謝性脳症発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 309）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	投与継続中			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3.1、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の罹病期間は 8 年であった。

既往歴：

腎結石症、尿路感染、心筋梗塞、大動脈バイパス、冠動脈疾患、高血圧、冠動脈血行再建、水瘤手術、薬物過敏症、深部静脈血栓症、糖尿病、冠動脈ステント挿入、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、脂質異常症、狭心症、呼吸困難、血胸、胸腺摘除、高コレステロール血症、左大腿動脈に IVC フィルター装着、末梢性浮腫、クッシング様症状、S 状結腸切除、憩室炎、慢性腎臓病ステージ III、結腸人工肛門閉鎖術、腎不全、下部尿管結石、気胸、胆嚢切除、結腸切除、特発性進行性多発ニューロパチー及び腎盂腎炎（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アセチルサリチル酸、カルシウム、シアノコバラミン、ビタミン D、レチノール、総合ビタミン剤、kyo-dophilus、hydrocodone、ブメタニド、インスリン アスパルト、タムスロシン、ロサルタンカリウム、パントプラゾールナトリウム水和物、ガバペンチン、インスリン デテミル、尿素、オンダンセトロン、オキシコドン、warfarin sodium、ロスバスタチンカルシウム、prednisone、デュロキセチン、及びアテノロール（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

失神症状（失神）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 175）、本患者は転倒し、左腕を負傷した。患者が発見されたとき、患者にはからだのゆれ／振戦、錯乱及び失見当識、発語の変化がみられた。患者は自分の妻のことは認識できたが、傾眠状態で、妻に注意を向けておくことができなかった。患者は、重篤な有害事象の失神症状のため病院に搬送され、入院した。入院時のクレアチニンは 1.99 mg/dL（基準値範囲：0.70～1.30 mg/dL）であり、フィブリン D-ダイマーは 0.62 と増加が認められた（単位及び基準値は不明）。精密検査の結果、腎結石及び憩室炎が認められたが、尿路感染症又は血尿は認められなかった。頭部 CT 撮影（コントラストなし）の結果、特記すべき点は認められなかった。胸部 X 線検査の結果、間質性瘢痕及び心陰影拡大は安定していた。頚動脈エコー検査の結果、両側内頚動脈に 50%未満の狭窄が認められた。断層心エコー図の結果、駆出率は 60%～64%であり、左心室の大きさ及び収縮機能は正常であった。拡張機能障害及び左心房の軽度の拡張が認められた。MRI 撮影の結果、急性虚血性病変は認めなかった。患者は 3 日間のピペラシリン／タゾバクタムの静脈内投与（投与量は不明）及び輸液を受けた。

入院中に悪心の治療としてオンダンセトロンの投与、軽度の疼痛及び発熱の治療として paracetamol の投与、収縮期血圧（170 mmHg 超）の治療としてヒドララジンの静脈内投与を追加で行った。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 176）に実施した腹部及び骨盤の CT 撮影の結果、膀胱付近に合併症を伴わない憩室炎（脂肪組織浸潤あり）が認められた。また、両側腎結石（尿管結石はなし）が認められた。肺の血流スキャンの結果、放射性トレーサーのわずかに不均質な分布がみられた。区域性又は亜区域性血流欠損はなかった。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 177）に患者は退院し、失神症状は回復したと判断された。治験薬（エクリズマブ）の投与に対する措置はなかった。治験責任医師により本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

脱水（脱水）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 264）、患者は中等度の下痢を発現した。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 265）、患者は全身性の脱力が認められ、意識消失は否定したが、頭部のふらふら感、めまい感、疲労感を自覚し、この 24 時間で 2 回転倒したことによる痛みを訴えた。患者は精査のために病院に入院となり、慢性腎不全の急性増悪、脱水及び失神寸前の状態であることが判明した。診察により、神経障害性疼痛、両側下肢の発赤、片脚で脈拍の触れが弱いこと、関節可動域減少が認められた。頭部 CT スキャン及び胸部 X 線検査は正常であった。ECG では正常洞調律と非特異性の T 波異常が認められた。重篤な有害事象の脱水に対しては、生理食塩液（塩化ナトリウム）が静脈内投与された。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 266）、患者のクレアチニン値上昇のために、腎臓病専門医へのコンサルテーションを行った。患者が起立性低血圧を呈し、アテノロールが最近減量されたことに気づいた。患者の下痢は消失し、クレアチニン及び腎機能は改善した。同日、患者は退院した。

治験薬（エクリズマブ）の投与に対する措置はなかった。治験責任医師により本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

代謝性脳症（代謝性脳症）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 311）、患者は下痢、脱水、悪心、嘔吐、急性低酸素症、上半身の痛み、全身性の脱力及びからだのゆれの増加を発現し、これら全ては患者の MG に起因するものであった。患者は重篤な有害事象の代謝性脳症のために入院となり、その間に振戦及び錯乱が発現した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 314）に代謝性脳症は消失し、患者は退院した。治験薬（エクリズマブ）の投与に対する措置はなかった。治験責任医師により本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。本有害事象は腎不全によるものであった。患者は下痢によって多少脱水になったと考えられ、それが尿毒症に関連した代謝性脳症を増悪させた可能性が高いと考えられる。

患者番号	[redacted]-001[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
尿管結石	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 468）	468 日	回復	おそらく関連なし
組入れ時の年齢（歳）	5[redacted]			
性別	☒ 女性 ☐ 男性			
人種	白人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン			
投与群	☐ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☒ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（プラセボ）**	183 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	545 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	545 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	尿管結石発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 463）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	投与継続中			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年にMGの診断を受け、ECU-MG-301試験組入れ時の罹病期間は3.3年であった。

既往歴：

狭心症、高血圧及び関節リウマチ（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

metoprolol succinate、シンバスタチン、ピリドスチグミン臭化物、ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物、モンテルカスト、タクロリムス、ドンペリドン、cicaplast、メチルプレドニゾロン、パントプラゾールナトリウム水和物、モメタゾンフランカルボン酸エステル、炭酸カルシウム、コレカルシフェロール、葉酸及びparacetamol（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

尿管結石（Ureterolithiasis）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 467）、患者は眠れないほどの脚まで広がる下背部痛（左側）を発現し、

尿に血液が混ざっていたことが 2 回あった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 468）、患者は腹部不快感、左側の腰痛、肉眼的血尿、倦怠感及び悪心で救急救命部を受診し、尿管結石症のために入院した。患者は嘔吐、発熱、排尿困難、頻尿、排便困難又は筋痙攣の発現を否定した。同日、腹部超音波検査が行われ、腹水及び水腎症は認められず、正常な大動脈が観察された。腹部 CT スキャンでは左腎盂に隣接して小さな結石症と二次性の限局的な腎盂腎杯系の拡張が認められた。尿路のその他の部位には目立った異常はなく、水尿管腎盂症はなかった。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 469）、患者の尿管にステントを挿入し、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 470）に本事象は消失した。患者の状態は安定していると判断され、同日、追加の外科的処置を計画した上で退院となった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 511）に、腎臓結石を除去する外科的処置が実施された。

治験薬（エクリズマブ）の投与に対する措置はなかった。治験責任医師は本事象と治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」と判定した。

患者番号	[redacted]-001[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☒ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
脊椎圧迫骨折	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 96）	96 日	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	5[redacted]			
性別	☒ 女性 ☐ 男性			
人種	白人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン			
投与群	☐ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☒ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（プラセボ）**	183 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	96 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	96 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	脊椎圧迫骨折発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 85）		
	投与中止前の最終投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 85）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	患者の同意撤回により　Day 98*　に試験を中止した。			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG 302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の罹病期間は 28.5 年であった。

既往歴：

てんかん、過形成、胸腺摘除、卵巣摘除、卵巣出血、肺炎、一過性脳虚血発作、末梢性浮腫、腸チフス熱、上肢骨折（2 回）、放屁、不眠症、滑液嚢腫、静脈穿刺不良、薬物過敏症（ペニシリン）、変形性関節症、反射減弱、尿路感染、聴覚障害、グルテン過敏症、ラクトース不耐性、閉経、片頭痛及び筋肉痛（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アンベノニウム塩化物、スマトリプタン、フロセミド、アセチルサリチル酸、プレドニゾロン、ナプロキセン、オメプラゾール、セチリジン、Vi-Siblin（psyllium husk）、クロルゾキサゾン、コ

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

デインリン酸塩／paracetamol 及び citalopram hydrobromide（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

第 2-第 3 腰椎圧迫骨折の悪化（脊椎圧迫骨折）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 96）、患者の第 2 及び第 3 腰椎（L2 及び L3）の脊髄圧迫骨折が急性増悪を来した。彼女はコデインリン酸塩／paracetamol 及びクロルゾキサゾンを投与された。痛みは悪化し続け、彼女は救急室を受診した。患者は整形外科治療のために入院し、コデインリン酸塩／paracetamol 10 mg が 1 日 2 回経口投与され、必要に応じて 5 mg を頓服した。また、本事象のために非薬物治療（明記されていない）を受けた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 97）、MRI で L2 及び L3 椎骨の部分的な圧迫骨折が認められ、同日、患者は鎮痛薬を処方され退院した。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 97）に、脊椎圧迫骨折は後遺症を残していたが回復したことが確認された。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 98）、患者は試験参加の同意を撤回した。

治験責任医師により本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

患者番号	[redacted]-002[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
椎間板突出	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 165）	354 日	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	4[redacted]			
性別	☒ 女性 ☐ 男性			
人種	白人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン			
投与群	☒ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☐ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（エクリズマブ）**	176 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	288 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	477 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	椎間板突出発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 155）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	投与継続中			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の罹病期間は 26.1 年であった。

既往歴：

骨粗鬆症、びまん性皮膚乾燥症及び乳房下間擦疹（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

エソメプラゾール、メスチノン、リセドロン酸、ビタミン D、モフェチル、deflazacort、リバーロキサバン、ミコフェノール酸モフェチル及び bekform（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

椎間板ヘルニア（椎間板突出）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 165）、患者は背部痛のために脊椎の磁気共鳴画像撮影（MRI）を受け、D6 から D7 にかけて椎間板突出が認められた。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 171）、病状が脊髄損傷を引き起こす可能性が考えられたため、患者は入院となった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 178）、患者は退院した。電気生理学的検査の誘発電位では脊髄症の兆候は示されず、椎間板突出は最近発現したとものとは考えられなかった。損傷又は後遺症はみられなかったため、外科的治療は必要ではなかった。治療は行われず、椎間板突出は消失したと判断された。

治験薬（エクリズマブ）の投与に対する措置はなかった。治験責任医師は本事象と治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

患者番号	[redacted]-001[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☒ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
インフルエンザ	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 54）	250 日	回復	関連なし
胃腸出血	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 445）	641 日	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	7[redacted]			
性別	☐ 女性 ☒ 男性			
人種	白人			
民族	報告なし			
投与群	☒ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☐ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（エクリズマブ）**	181 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	651 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	847 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	インフルエンザ発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 50）		
	胃腸出血発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 442）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	投与継続中			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の MG 罹病期間は 3 年であった。

既往歴：

薬物過敏症（hydrocodone）、脂肪肝、高血圧、椎間板障害、過敏性腸症候群及び脊柱管狭窄症（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

Bactrim、ジフェンヒドラミン塩酸塩、デュロキセチン塩酸塩、イブプロフェン、オセルタミビルリン酸塩、paracetamol、prednisone、ピリドスチグミン臭化物及び sinemet（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

インフルエンザ

[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（Day 54）、脱力、全身倦怠、発熱、疲労、悪寒、下痢及び筋肉痛の症状が発現し、患者は入院した。インフルエンザ A ウイルスは陽性、インフルエンザ B ウイルスは陰性であった。入院時、体温は 102°F（38.9°C）、嚥下困難、嗄声及び四肢の脱力が認められた。胸部 X 線画像では、心肺の急性疾患は認められず、特記すべき所見はなかった。心電図では、洞調律（洞性不整脈）及び左軸偏位が認められ、左室肥大心電図診断基準（voltage criteria）では最小値であり、正常範囲内の変動であった。[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（Day 59）まで、オセルタミビルリン酸塩（75 mg BID）の経口投与及び頓用でアセトアミノフェン（325 mg）の経口投与を行った。水分補給のために補液の持続点滴静注を行い、精神状態及び血行動態を慎重に観察した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 56）、患者の状態は改善し、98.7°F （37.1°C）に解熱した。倦怠感及び脱力は、3 日間のオセルタミビルリン酸塩投与により軽減した。胸部 X 線検査を再度行ったところ、特記すべき所見は認められなかった。動いて歩き回ることが可能となり、理学的検査では正常所見であった。[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（Day 56）、本事象は回復と判断され、患者は退院した。

本事象に関連して、エクリズマブ投与に対する措置はなかった。

治験責任医師は、インフルエンザとエクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断した。

胃腸出血（胃腸出血）

[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（Day 445）、胃腸出血を発現し、患者は入院した。入院した時点で、患者には 18 時間前からの心窩部不快感、10 回のコーヒー残渣様吐物及び 10 回の黒色便が認められた。補水後、最初のヘマトクリット値は 30 であったが、最終的に 32 で安定した。食道胃十二指腸内視鏡検査を行ったところ、バレット症候群と思われる胃炎及び食道炎が認められた。生検の結果、ヘリコバクター・ピロリが陽性であった。非アルコール性脂肪性肝炎の疑いがあり、これによって肝機能検査値の軽度上昇が引き起こされた可能性が指摘された。その他の所見として、胃全体の易出血性粘膜及び接触出血が認められた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 445）、octroetide drops、ジフェンヒドラミン、epinephrine、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、pantoprazole 及び塩化ナトリウムを投与した。便はグアヤック陽性であった。

[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（Day 447）、患者は退院し、本事象は回復と判断された。患者はイブプロフェンは服用をせずに、オメプラゾール（1 日 2 回）を服用するよう指示された。すでに octreotide drops は投与中止していた。本事象に関連して、イブプロフェンは投与中止され、prednisone の用量は減量された。本事象に関連して、エクリズマブ投与に対する措置はなかった。治験責任医師は、胃腸出血とエクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験責任医師は、prednisone とイブプロフェンの併用が胃腸出血の原因として考えられると述べた。

患者番号	[redacted]-001[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☒ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
心房細動	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 155）	395 日	回復	関連があるかもしれない
組入れ時の年齢（歳）	6[redacted]			
性別	☐ 女性 ☒ 男性			
人種	白人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン			
投与群	☒ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☐ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（エクリズマブ）**	185 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	202 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	442 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	心房細動発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 141）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	投与継続中			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の MG 罹病期間は 2.2 年であった。

既往歴：

腎炎、胆嚢切除、胆石症、心筋梗塞、冠動脈ステント挿入、高血圧、肝酵素上昇、2 型糖尿病、肺気腫、精巣炎、良性前立腺肥大症及び脂漏性皮膚炎（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アセチルサリチル酸、デュタステリド、シロドシン、インスリングラルギン、インスリンリスプロ、カルシウム、コレカルシフェロール、バルニジピン塩酸塩、ランソプラゾール及び rampiril（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

発作性心房細動（心房細動）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 155）、患者は心房細動を発症した。本事象は医学的に重要であり、重篤な有害事象として評価された。本事象に対して、ヘパリンナトリウムを皮下投与し、ビソプロロールフマル酸塩及びアピキサバンを経口投与した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 158）、心電図検査の結果では洞調律は正常であり、心拍数は 70 回／分であった。心房細動は回復したと判断した。本事象のために、エクリズマブの投与は中断された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 169）にエクリズマブの投与が再開された。

治験責任医師は、本有害事象とエクリズマブとの因果関係を「関連があるかもしれない」と判断した。

患者番号	[redacted]-001[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☒ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☒ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
血腫	[redacted]年[redacted]月[redacted]日(Day 418)	418 日	回復	関連なし
肺うっ血	[redacted]年[redacted]月[redacted]日(Day 419)	419 日	回復	関連なし
呼吸不全	[redacted]年[redacted]月[redacted]日(Day 419)	419 日	回復	関連なし
急性心筋梗塞	[redacted]年[redacted]月[redacted]日(Day 419)	419 日	回復	関連なし
急性呼吸不全	[redacted]年[redacted]月[redacted]日(Day 429)	429 日	回復	関連なし
横紋筋融解症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日(Day 495)	495 日	回復	関連なし
肺炎	[redacted]年[redacted]月[redacted]日(Day 506)	506 日	回復	関連なし
貧血	[redacted]年[redacted]月[redacted]日(Day 524)	524 日	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	7[redacted]			
性別	☐ 女性 ☒ 男性			
人種	白人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン			
投与群	☐ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☒ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（プラセボ）**	181 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	524 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	524 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	血腫発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 405）		
	肺うっ血発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 405）		
	呼吸不全発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 405）		
	急性心筋梗塞発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 405）		
	急性呼吸不全発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 405）		
	横紋筋融解症発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 489）		
	肺炎発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 489）		
	貧血発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 517）		
	投与中止前の最終投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 517）		

データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	患者の同意撤回により　　Day 544*　　に試験を中止した。

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の MG 罹病期間は 1.9 年であった。

既往歴：

蛋白尿、2 型糖尿病（DM）、心房細動、蜂巣炎、性腺機能低下、慢性腎臓病、斑状出血、白内障（両眼）、アクロコルドン、大動脈狭窄、末梢性浮腫、貧血、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、高血圧、皮膚潰瘍、うっ血性心不全、冠動脈疾患、皮膚炎、浮腫、高コレステロール血症、高脂血症、低酸素症、関節痛、左脚ブロック、背部痛、肥満、糖尿病性ニューロパチー、ピックウィック症候群、睡眠時無呼吸症候群、リウマチ性多発筋痛、肺高血圧症、下肢静止不能症候群、右脚ブロック、肩回旋筋腱板症候群、仙腸骨炎、鼻閉及び心雑音（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

lovastatin、トラマドール、ロピニロール、フルチカゾンプロピオン酸エステル、ビタミン D（詳細不明）、アセチルサリチル酸、アザチオプリン、Bactrim、テストステロン、エコナゾール硝酸塩、ウメクリジニウム臭化物／ビランテロールトリフェニル酢酸塩、酸化亜鉛、prednisone、ブロムフェナク、ミコナゾール 、クエチアピン、metoprolol succinate、メトホルミン、人工唾液（saliva substitute）、ロサルタン、ammonium lactate、スピロノラクトン、ワルファリン及びトラセミド（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

活動性出血を伴う右下肢の血腫（血腫）／
低酸素血症性呼吸不全（呼吸不全）／
非 ST 上昇型心筋梗塞（急性心筋梗塞）／
肺血管のうっ血（肺うっ血）／

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 418）、患者は右下肢の蜂巣炎及び血腫のために入院した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 419）の朝、胸部圧迫感及び息切れが認められ、酸素飽和度は 70%台後半から 80%台前半であった。酸素の補充を 2 L から 4 L に増加させ、ネブライザー（racepinephrine hydrochloride）による治療及びフロセミド 60 mg 静脈内投与を行った。呼吸数 27～35 回／分の頻呼吸になり、発汗も認められた。呼吸不全に対して緊急挿管するために、患者は内科の集中治療室（MICU）に移された。診察では不整頻脈が不規則に認められたが、雑音はなく、両側の喘鳴及び肺底部の断続性ラ音が聴取された。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 419）、患者は非 ST 上昇型心筋梗塞（NSTEMI）、心原性ショック及び肺うっ血を発現した。胸部 X 線撮影により、肺血管のうっ血、間質性及び肺胞性肺水腫、下葉無気肺又は浸潤影を伴う両側（左より右で顕著）の胸水が認められた。ECG では、anticordial 誘導の V1～V4 において、ST の低下が判明した。経胸壁心エコーでは、両心房拡張、正常駆出率（65%）、軽度大動脈狭窄が示された。喀痰培養の結果は陰性であった。入院の合併症は、急性呼吸不全、

ショック、水分過負荷、並びに急性及び慢性心不全であった。また、患者は肺炎も発現し、広域抗生物質による治療を受けた。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 421）、白血球（WBC）数は 4.25 から 3.97 に減少し（単位及び基準範囲は報告されていない）、呼吸数は 18 回／分に減少した。患者の酸素化は利尿によって改善された。再度、胸部 X 線検査を行い、両側の胸水及び関連する肺底部無気肺の層が持続的に形成されていることが判明した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 423）に続けて胸部 X 線検査を行い、経時変化は認められなかった。患者は抜管され、利尿は中止された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 424）、患者は MICU から退出した。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 418）、血腫は消失した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 419）、急性心筋梗塞は消失した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 420）、肺うっ血は消失した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 423）、呼吸不全は消失した。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 427）、患者は退院した。

エクリズマブの投与はこれらの有害事象により中断された。しかし、患者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 433）にエクリズマブの投与を再開した。治験責任医師は、血腫、急性心筋梗塞、肺うっ血及び呼吸不全とエクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断した。

<u>慢性呼吸不全の急性増悪（急性呼吸不全）</u>

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 428）、患者は精神状態の変化、息切れ、嗜眠で救急救命部（ED）を受診した。患者の血圧は 149/76 mmHg、心拍数は 87 回／分、呼吸数は 28 回／分であった。 患者は低酸素（酸素飽和度は 70%台）であり、二酸化炭素分圧は 60 mmHg を超えており（基準範囲：35～45 mmHg）、酸素分圧は 60 mmHg 未満（基準範囲：80～100 mmHg）であった。リザーバーマスクの使用を開始したところ患者の錯乱は消失し、鼻カニューレを用いた酸素補充に移行した。胸部 X 線撮影では、両側の胸水に伴う安定した肺水腫が示された。患者は二相性気道陽圧（BiPAP）の下で管理され、嗜眠は改善した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 429）、患者は急性呼吸不全を安定化させるために入院し、フロセミドが静脈内投与された。同日、本有害事象は消失した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 430）、患者は BiPAP を外され、鼻カニューレを使用した流量 2 L の酸素補充を受けた。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 436）、患者は退院し、リハビリセンターへと移された。

本事象に関連して、エクリズマブ投与に対する措置はなかった。

治験責任医師は、急性呼吸不全とエクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断した。

<u>横紋筋融解症（横紋筋融解症）</u>

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 495）、患者は機械的損傷に続発する横紋筋融解症を発症した。患者は入浴しようとした際に、転倒に対応できず、起き上がることができなかったと報告した。浴室の床で一晩（12 時間以上）過ごし、訪問看護師が到着するのを待っていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 496）、患者は救急救命部（ED）を受診し、転倒による背部痛を訴えた。クレアチンキナーゼ（CK）上昇、治療域以下になった国際標準化比（INR）及びトロポニン値検出陽性のため、精査目的で入院した。同日、患者は中等度の心筋虚血も発現した。診察では不規則な不整かつ強い遠位の脈拍、両側の断続性ラ音、動悸に対して右下部胸郭の圧痛があり（稔髪音なし）、 両側性の広範囲の真菌感染によるパンヌスになった皮膚の皺、右側腹部の斑状出血及び下肢の慢性潰瘍が目立った所見であった。重要な臨床検査の結果を表 1 に示す。重要な尿検査結果では、濁り、蛋白 200 mg/dL（基準範囲：陰性）、潜血（基準範囲：陰性）、高倍率視野あたりの赤血球（RBC）は 4（基準値：

2 以下)、低倍率視野あたりの硝子円柱は 11（基準値：10 以下）及び酵母の存在（基準値：見られない）が認められた。

表 1　臨床検査結果－横紋筋融解症

パラメーター	基準範囲、単位	Day 496*
リンパ球数	1.20 – 3.50 K/µL	0.81
AST	11 – 40 IU/L	69
BUN	8 – 24 mg/dL	41
BNP	0.0 – 100 pg/mL	1065
CK	30 – 194 IU/L	4053
		4046
CK-MB 分画	0.0 – 5.0 ng/mL	11.1
CR	0.6 – 1.3 mg/dL	1.9
		1.8
HCT	41.0% – 51.0%	26.1
HGB	13.8 – 17.4, units not reported	8.1
INR	<1.3	3.6
GFR（非アフリカ系アメリカ人）	≥ 60 mL/min/BSA	34
		36
血糖値	70 – 100 mg/dL	103
PTT	31 – 40 s	43
RBC	4.5 – 5.9 M/µL	2.81
RDW	11.6% – 14.6%	18.6
トロポニン I	0 – 0.3 ng/mL	1.08
		1.37
WBC	4.40 – 11.30 K/µL	3.70

略語：AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、BUN = 血中尿素窒素、BNP = β ナトリウム利尿ペプチド、CK = クレアチンキナーゼ、CR= クレアチニン、GFR = 糸球体濾過率、HCT = ヘマトクリット、HGB = ヘモグロビン、INR = 国際標準比、PTT =部分トロンボプラスチン時間、RBC =赤血球、RDW = 赤血球容積粒度分布幅、WBC = 白血球

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

診断検査の結果にはECGも含まれ、心房細動及び右脚ブロックが示されており、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 429）実施のECGと比較して変化はみられなかった。心エコー検査では、正常な左室収縮機能、両心房拡張、中等度大動脈弁狭窄、推定肺動脈収縮期圧45 mmHg、大動脈弁疾患進行（過去の検査と比較して）及び高い肺動脈圧が示された。胸部及び骨盤のX線撮影では目立った所見はなかった。頭部のコンピュータ断層撮影（CT）では軽度の慢性微小血管変化が示された。頚椎のCTでは変性変化が認められた。胸部及び腹部／骨盤のCTでは、主に上肺野にすりガラス様及び網状陰影が認められ、慢性肺疾患又は多巣性肺炎の後遺症、もしくは浮腫を表す所見の可能性があった。下肢の超音波検査（両側の静脈）は正常であった。最終診断には、うっ血性心不全（CHF）の急性増悪、NSTEMI、非外傷性横紋筋融解症、全身性脱力及び慢性腎機能不全（ステージ不明）があった。

フロセミドの静脈内投与及びアセチルサリチル酸の投与を含め、心筋虚血を伴う急性CHFの治療は横紋筋融解により複雑化した。クレアチニン（CR）の軽度上昇及び更なる急性腎不全の予防のために、20%マンニトール及び0.9%塩化ナトリウムを患者に静脈内投与した。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 502）に、横紋筋融解症は消失したと判断され、患者は退院した。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 517）、エクリズマブの投与を再開した。

治験責任医師は、横紋筋融解症とエクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断した。

<u>院内肺炎（肺炎）</u>

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 506）、患者はリハビリセンターのトレッドミル上でめまい感を発現した。患者は一過性の低血圧を発現し、収縮期血圧は 60 mmHg 台であった。患者は病院に搬送され、右下葉（RLL）肺炎のために入院した。2方向の胸部X線写真では、肺炎の診断と一致するRLLのコンソリデーションが示された。患者の白血球数は4.12 K/μLであった。また、急性腎不全（CRは前回入院時1.4から2.6になっていた。単位及び基準範囲は報告されていない）、慢性腎臓病の急性増悪、腎機能不全の悪化及び貧血を有することも判明した。患者は、前回の退院以降、発熱や悪寒の発現は否定したが、発汗を報告した。患者では、透明な喀痰を伴う湿性咳嗽が認められており、本事象は前回の退院前に始まっていた。この2週間に食欲不振も認められた。患者は、排便習慣、泌尿器症状又は腹痛の変化については否定した。初めに、肺炎に対してバンコマイシン及びセフェピムの静脈内投与、並びにグアイフェネシン及びモルヒネが投与された。加えて、低血圧に対してナロキソンの静脈内投与及びニトログリセリンの舌下投与が行われた。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 510）、本有害事象は消失したと判断され、患者はレボフロキサシン750 mgの経口投与を10日間継続する指示され、退院してリハビリセンターへと戻った。

エクリズマブの投与は、横紋筋融解症のために以前から中断されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 517）、エクリズマブの投与が再開された。

治験責任医師は、肺炎とエクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断した。

症候性貧血（貧血）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 524）、患者は数週間前に発現した倦怠感、疲労及び労作時の息切れのために ED を受診し、貧血、汎血球減少症及び骨髄抑制の疑いのために入院した。重要な臨床検査結果を表 2 に示す。

表 2　臨床検査結果―貧血

パラメーター	基準範囲、単位	Day 524*
BUN	8 – 24 mg/dL	43
CO_2	24 – 32 mmol/L	23
CR	0.6 – 1.3 mg/dL	1.4
HCT	41.0% – 51.0%	20.5
HGB	13.8 – 17.4, unit not reported	6.0
MCV	reference/unit not reported	103
GFR（非アフリカ系アメリカ人）	≥ 60 mL/min/BSA	49
血糖値	70 – 100 mg/dL	107
PLT	no reference, K/µL	120
WBC	4.40 – 11.30 K/µL	3.24

略語：BUN = 血中尿素窒素、CO_2 = 二酸化炭素、CR= クレアチニン、GFR = 糸球体濾過率、HCT = ヘマトクリット、HGB = ヘモグロビン、MCV =平均赤血球容積、PLT = 血小板、WBC = 白血球。

ECG で、心房細動 70、左軸偏位、右脚ブロック及びびまん性の非特異的変化が認められた。患者は、低ヘモグロビンのために、2 単位の RBC 輸血パックで治療された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 525）、本有害事象は消失したと判断され、患者は退院した。

本事象に関連して、エクリズマブ投与に対する措置はなかった。患者は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 544）に Study ECU-MG-302 を中止した。

治験責任医師は、貧血とエクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

患者番号	[redacted]-002[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☒ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
扁桃炎	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 210）	210 日	回復	おそらく関連あり
組入れ時の年齢（歳）	5[redacted]			
性別	☒ 女性 ☐ 男性			
人種	白人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン			
投与群	☐ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☒ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（プラセボ）**	183 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	533 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	533 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	扁桃炎発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 210）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	投与継続中			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3.1、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年にMGの診断を受け、ECU-MG-301試験組入れ時の罹病期間は19年であった。

既往歴：

甲状腺機能低下症、鉄欠乏、起立性低血圧、骨粗鬆症、放射線療法及び下肢静止不能症候群（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

amoxicillin trihydrate、アモキシシリン・クラブラン酸カリウム、アザチオプリン、シクロスポリン、メチルプレドニゾロン、ナイスタチン、パラセタモール、プレドニゾロン及びピリドスチグミン臭化物（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

左側フレグモーネ性扁桃炎（扁桃炎）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 210）、扁桃炎のため本患者は入院した。咽喉痛が3日間認められ、左

側扁桃周囲フレグモーネを伴う扁桃腺の腫れを発症した。経口アモキシシリン服用時の嚥下困難及び悪心が悪化したため、アモキシシリン・クラブラン酸カリウムの静脈内投与に変更した。また、関連する真菌感染症の予防及び治療としてメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの単回静脈内投与及びナイスタチンを投与した。入院中の臨床検査の結果、白血球数 $13.5 \times 10^3/\mu L$（基準範囲：3.4～$9.8 \times 10^3/\mu L$）及びリンパ球 11.6%（基準範囲：17.6%～47.6%）であった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 218）、本事象は回復し、本患者は退院した。本事象による治験薬に対する措置はなかった。治験責任医師により本事象と治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。

患者番号	[redacted]-003[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
卵巣嚢胞	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 27）	222 日	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	3[redacted]			
性別	☒ 女性 ☐ 男性			
人種	白人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン			
投与群	☒ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☐ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（エクリズマブ）**	183 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	533 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	728 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	卵巣嚢胞発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 27）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	投与継続中			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の MG 罹病期間は 2 年であった。

既往歴：

高血圧、前兆を伴わない片頭痛、胸腺摘除及び胸腺腫大（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

aldactazine、ブデソニド／formoterol fumarate、bronchosedal、カルボシステイン、シプロフロキサシン、ドンペリドン、イブプロフェン、メチルプレドニゾロン、ミコフェノール酸モフェチル、ナプロキセン、ノスカピン、pantoprazole sodium sesquihydrate、paracetamol、piritramide、ピリドスチグミン臭化物及び strepsils（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

卵巣嚢胞（卵巣嚢胞）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 27）、患者は予定されていた卵巣嚢胞の手術のために入院した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 28）、傍卵管嚢胞に対する腹腔鏡下卵巣嚢腫摘出術が施行され、合併症は認められなかった。同日、術後疼痛管理のために、paracetamol（1 g）及び piritramide（20 mg）が静脈内投与された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 29）、本患者は退院し、卵巣嚢胞は回復と判断された。

本事象に関連して、エクリズマブ投与に対する措置はなかった。

治験責任医師は、卵巣嚢胞とエクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断した。

患者番号	[redacted]-005[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
頭痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 36）	36 日	回復	関連があるかもしれない
組入れ時の年齢（歳）	2[redacted]			
性別	☒ 女性 ☐ 男性			
人種	白人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン			
投与群	☐ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☒ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（プラセボ）**	183 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	526 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	526 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	頭痛発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 28）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	投与継続中			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3.1、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の罹病期間は 8 年であった。

既往歴：

気管支炎、うつ病及び肺塞栓症（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アレンドロン酸ナトリウム、アジスロマイシン、fluoxetine、ミコフェノール酸モフェチル、オメプラゾール、プレドニゾロン及びピリドスチグミン臭化物（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

頭痛（頭痛）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 36）、本患者は海外旅行中に頭痛を発症し入院した。髄膜炎、発熱及び感染の臨床兆候は認められなかった。腰椎穿刺を行ったが、結果は未報告である。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 38）に頭痛は回復した。本事象による治験薬に対する措置はなかった。治験責任医師により本事象と治験薬との因果関係は「関連があるかもしれない」と判定された。

患者番号	[redacted]-001[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☒ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☒ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
重症筋無力症	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 71）	266 日	回復	関連なし
重症筋無力症クリーゼ	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 146）	341 日	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	4[redacted]			
性別	☒ 女性 ☐ 男性			
人種	白人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン			
投与群	☒ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☐ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（エクリズマブ）**	184 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	146 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	341 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	重症筋無力症発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 71）		
	重症筋無力症クリーゼ発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 129）		
	投与中止前の最終投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 129）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	有害事象により Day 192* に試験を中止した。			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の MG 罹病期間は 7 年であった。

既往歴：

喘息、バセドウ病、胆嚢切除、薬物過敏症（nolotil 及びペニシリン）、甲状腺機能低下症、胸腺摘除及び甲状腺摘除（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

併用薬：

免疫グロブリン（IVIg）、レボチロキシンナトリウム、メチルプレドニゾロン、ミコフェノール酸モフェチル、ピリドスチグミン臭化物及びタクロリムス（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

重症筋無力症の臨床的悪化（重症筋無力症）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 71）、MG の臨床的悪化／球症状の再燃のために入院した。バイタルサインは、血圧 130/70、脈拍数 80、呼吸数 21、酸素飽和度 96%、AA ピークフロー100（単位不明）であった。発熱は認められなかった。呼吸音の聴診では、両側肺底部の著明な打聴診音減弱が認められた。腹部触診では軽い痛みが認められ、腸蠕動音を聴取した。外転・動眼神経に関しては、疲労に伴う両眼の眼瞼下垂、著明な複視、軽度の両側性顔面神経麻痺（不特定）が認められた。25 単語の発語で構語障害及び発声障害が認められた。頚部及び上肢の跛行は、60 秒未満であった。

胸部 X 線画像では、肋骨横隔膜洞は異常は認められず、肺実質の浸潤影は認められなかった。嚥下障害、構語障害、発声障害及び最小限の動作での著明な呼吸困難とともに、4～5 日にわたって下痢を認めたため、患者は神経科医の診察を受けた。10 日前に発現した白色痰を伴う乾性咳嗽などの風邪症状を認めたが、発熱はみられなかった。延髄障害による易疲労感が増強したため、IVIg が 5 日間投与された。ミコフェノール酸モフェチルの用量は 60 mg/6 時間に変更された。これらの治療によって、著明な改善が得られた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 75）、患者は自宅退院し、本事象は回復と判断された。

本事象に関連して、エクリズマブ投与に対する措置はなかった。

治験責任医師は、MG とエクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断した。

筋無力症クリーゼ（重症筋無力症クリーゼ）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 146）、MG クリーゼに関連する急性呼吸不全が発現したため、患者は入院し、集中治療室の管理下で挿管及び他の呼吸補助を受けた。患者は風邪／インフルエンザによる咽頭炎のため、前の週の Week 20 来院を実施していなかった。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 149）、治験責任医師は、院内で神経科医に相談し、IVIg 及びメチルプレドニゾロンの静脈内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] 月[redacted] 日（Day 176）、患者は退院し、本事象は回復と判断された。本事象のために、エクリズマブの投与は中止された。

治験責任医師は、MG クリーゼを「生命を脅かすもの」と判断し、エクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断した。

本患者の臨床的悪化に関連する MG の状態の評価は、個々の患者の要約に示す。

患者番号	[redacted]-004[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
頚動脈狭窄	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 191）	387 日	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	7[redacted]			
性別	☐ 女性 ☒ 男性			
人種	白人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン			
投与群	☒ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☐ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（エクリズマブ）**	183 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	212 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	408 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	頚動脈狭窄発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	投与継続中			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の MG 罹病期間は 6.3 年であった。

既往歴：

喘息、筋断裂、肩関節手術、白内障、緑内障、鼡径部ヘルニア修復、アテローム性動脈硬化症及び高コレステロール血症（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

ピリドスチグミン臭化物、メトトレキサート、葉酸ナトリウム、アセチルサリチル酸、アトルバスタチン、ヒプロメロース、パントプラゾールナトリウム水和物、ブデソニド、サルブタモール硫酸塩及びクロピドグレル（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

左内頚動脈の狭窄（頚動脈狭窄）

本患者はアテローム性動脈硬化症（3年前*年に診断）及び高コレステロール血症（2年前*年に診断）の病歴があり、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 173）に軽度の一過性脳虚血発作を発症した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 190）、患者は左内頚動脈が50%狭窄していたため、血管手術を目的に搬送された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 191）に患者は入院し、左内頚動脈の血栓内膜剥離術を受けた。本事象に関連して、エクリズマブ投与に対する措置はなかった。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 193）、頚動脈狭窄が消失したことが確認された。

治験責任医師は、頚動脈狭窄とエクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

患者番号	[redacted]-001[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☒ 注目すべき有害事象 ☒ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
胃腸炎	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −26）	0 日	軽快	関連なし
上気道感染	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15）	15 日	回復	関連なし
頭痛	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 83）	83 日	回復	関連なし
筋力低下	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 123）	123 日	回復	関連なし
筋力低下	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 168）	168 日	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	5[redacted]			
性別	☒ 女性 ☐ 男性			
人種	白人			
民族	不明			
投与群	☐ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☒ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（プラセボ）**	206 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	206 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	206 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	胃腸炎発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −39）		
	上気道感染発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 8）		
	頭痛発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 72）		
	筋力低下発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 114）		
	筋力低下発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 156）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	投与継続中			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の MG 罹病期間は 4.6 年であった。

既往歴：

甲状腺亜全摘除、深部静脈血栓症、大腿骨骨折、肺塞栓症、喘息、うつ病、高眼圧、頚部痛、甲状腺腫、甲状腺全摘除、本態性高血圧症、喘息による咳嗽、関節リウマチ、口内乾燥、抵抗性下痢、胃炎、内痔核及びビタミン D 欠乏（Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

Seretide、アザチオプリン、ブリモニジン酒石酸塩、ジピリダモール、ラタノプロスト、レボチロキシンナトリウム、probiotics nos、ナプロキセン、ナイスタチン、pantoprazole、citalopram hydrobromide、デキストロメトルファン、コレカルシフェロール、meteospasmyl、ピリドスチグミン臭化物、lekovit ca 及び paracetamol（Listing 16.2.4.5.1.3）

胃腸炎（胃腸炎）

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 26）、患者は先行試験の ECU-MG-301 試験に組み入れられていたが、ECU-MG-302 試験に組み入れた時点で継続中であった重篤な胃腸炎のために入院した。患者は、1 日あたり 4～5 回の排便があり、水の上に浮かぶ粘液を含む、緑色で臭いがある便が認められた。悪心及び嘔吐を訴えていたが、熱はなかった。診察では、患者は左下腹部（4 領域区分法）及び心窩部が敏感であったが、筋性防衛ー反跳痛の腹膜刺激症状は認めなかった。患者の腸雑音はわずかに亢進していた。バイタルサインは正常であった。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 25）、臨床検査では糞便内に寄生虫の存在を示す根拠は見出されなかった。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 21）、胃腸炎に対してオメプラゾール 20 mg を単回経口投与した。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 20）、胃腸炎は消失したと判断されため、患者は退院した。治験薬（プラセボ）は、本事象のために ECU-MG-301 試験中（日付不明）に中断された。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）、ECU-MG-302 試験におけるエクリズマブの初回投与を実施し、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）時点では胃腸炎は継続していた。

治験責任医師は、胃腸炎とエクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断した。

上気道感染（上気道感染）

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 15）に患者は軽度の気道感染を発現し、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 22）に入院した。耳鼻咽喉科で、クラリスロマイシン、レボフロキサシン（静脈内及び経口投与）による治療を受けた。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 23）に患者は退院し、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 29）に上気道感染は消失した。

本事象によりエクリズマブの投与は中断されたが、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 29）に投与が再開された。

治験責任医師は、上気道感染とエクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断した。

頭痛（頭痛）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 83）に患者は中等度の頭痛を発現し、[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（Day 100）に本事象の精査を目的に入院した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 101）、磁気共鳴画像（MRI）血管造影検査が行われ、頸静脈内腔の慢性虚血性変化及び高信号構造が確認された。time-of-flight MRI 血管造影検査も行ったが、正常範囲内であった。本事象はジクロフェナクナトリウムの静脈内投与により治療された。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 103）に患者は退院し、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 141）に本事象は消失した。

本事象に関連して、エクリズマブ投与に対する措置はなかった。

治験責任医師は、頭痛とエクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断した。

全身筋力低下（筋力低下）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 123）、患者は重篤な筋力低下のため入院した。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 124）、全身状態は良好であり、バイタルサインは安定していた。同日、両側上肢の筋力は 4/5、上肢遠位は 4/5、下肢近位は 4/5、下肢遠位は 4/5、頚部の屈曲/伸展は 4/5 であった（前回の検査では、両側上肢の筋力は 3/5、上肢遠位は 4/5、下肢近位は 3/5、下肢遠位は 4/5、頚部は 3/5 であった）。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 124）に、ネオスチグミンの静脈内投与を含む治療が行われた。

治験責任医師は、患者で MG の臨床的増悪が認められ、5 日間の免疫グロブリンの静脈内投与（IVIg）による治療を開始したことを報告した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 129）、患者は回復し、退院した。

本事象の発現によりエクリズマブの投与は中断された。

治験責任医師は、筋力低下とエクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断した。

全身筋力低下（筋力低下）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 168）に患者は筋肉低下を発現し、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 170）に本事象のために入院した。5 日間の IVIg による治療が行われた。治験責任医師は、本事象を MG の臨床的増悪として報告し、レスキュー治療がなければ患者の健康状態が危険にさらされる事象であると分類した。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 177）、筋力低下は消失し、患者は退院した。

本事象によりエクリズマブの投与は中断され、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 177）に投与が再開された。治験責任医師は、筋力低下とエクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断した。

本患者の臨床的悪化に関する MG 症状の評価は、個々の患者の要約に示す。

患者番号	[redacted]-004[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☒ 注目すべき有害事象 ☒ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
皮膚乳頭腫	[redacted]年[redacted]月（日付不明）	不明	未回復	関連なし
無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 108）	108 日	回復	関連なし
尿路感染	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 175）	175 日	回復	関連なし
重症筋無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 187）	187 日	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	5[redacted]			
性別	☒ 女性 ☐ 男性			
人種	その他			
民族	不明			
投与群	☐ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☒ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（プラセボ）**	190 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	205 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	205 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	皮膚乳頭腫発現直前の投与日	不明		
	無力症発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 93）		
	尿路感染発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 158）		
	重症筋無力症発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 158）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	投与継続中			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の MG 罹病期間は 32.2 年であった。

既往歴：

胸腺摘除、本態性高血圧症、糖尿病、全身の疼痛、椎間板ヘルニア及び泌尿器灼熱感（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

fluocortolone、メトホルミン、udramil、インスリンデテミル、calcium dobesilate、ロペラミド塩酸塩、*オオアザミ*、アザチオプリン、ピリドスチグミン臭化物、neurobion、paracetamol、dexketoprofen trometamol、etofenamate、ナプロキセン、nimesulide、プレガバリン及びホスホマイシン（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

疣贅（皮膚乳頭腫）

[redacted]年[redacted]月（日付不明）に患者は皮膚乳頭腫を発現し、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 78）に皮膚科のコンサルテーションのために入院した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 79）に皮膚の切除生検を行った。左腕の皮膚切除生検により日光角化症と診断され、右手背皮膚切除生検により角質層の部分的不全角化及び過角化と診断された。また、右腕の切皮膚切除生検により異型扁平上皮細胞増殖と診断された。皮膚乳頭腫に対して局所的なジクロフェナクナトリウム投与による治療を行った。同日、患者は退院した。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 93）、左手の切除生検が行われ、日光角化症と診断された。左腕の皮膚切除生検も完了し、過角化と診断された。その他の所見としては、不規則な表皮過形成が含まれた。皮膚乳頭腫は消失しなかった。

本事象に関連して、エクリズマブ投与に対する措置はなかった。

治験責任医師は、皮膚乳頭腫とエクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断した。

うつ病による脱力（無力症）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 108）、患者は感染の疑いによる無力症のために入院した。本事象の重症度は軽度であった。同日、肺の断層撮影及び血液検査（詳細不明）を完了したが臨床的に重要な所見は認められなかった。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 110）に、患者は退院した。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 124）、精神科のコンサルテーションで無力症の発現が判明し、脱力はうつ病によるものであった。

本事象に関連して、エクリズマブ投与に対する措置はなかった。

治験責任医師は、無力症とエクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断した。

尿路感染（尿路感染）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 174）、患者は尿路感染症（UTI）のために入院し、ceftriazone sodium による治療を受けた。感染症のコンサルテーションが行われた。本事象による臨床的に重要な臨床検査所見は認められず、患者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 179）に退院し、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 189）に本事象は消失したと判断された。

本事象によりエクリズマブの投与は中断され、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 193）に投与が再開された。

治験責任医師は、尿路感染とエクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断した。

重症筋無力症の増悪（重症筋無力症）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 187）、患者は重症筋無力症の増悪のために入院した。患者の MG-ADL 総スコアは、Day 190 の予定外の受診時には 10 であり、入院時には 9 であった。患者には嚥下困難、息切れ、頚部筋力低下、眼瞼の脱力が認められた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 196）、患者は退院し、MG は消失した。

本事象によりエクリズマブの投与は中断され、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 193）に投与が再開された。

治験責任医師は、MG とエクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断した。

本患者の臨床的悪化に関する MG 症態の評価は、個々の患者の要約に示す。

患者番号	[redacted]-001[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☒ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☒ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
重症筋無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 71）	71 日	回復	関連なし
意識消失	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 192）	192 日	回復	関連があるかもしれない
重症筋無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 248）	248 日	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	3[redacted]			
性別	☒ 女性 ☐ 男性			
人種	白人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン			
投与群	☐ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☒ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（プラセボ）**	185 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	272 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	272 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	重症筋無力症発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 70）		
	意識消失発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）		
	重症筋無力症発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 238）		
	治験薬投与中止前の最終投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 272）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	重篤な有害事象により　Day 280*　に試験を中止した。			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の MG 罹病期間は 18.1 年であった。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

既往歴：

消化不良、鼻ポリープ切除、鼻中隔手術、鼻中隔弯曲、鼻甲介肥大、胸腺摘除、鼻甲介切除及び静脈手術（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アザチオプリン、femodene、オメプラゾール、prednisone 及びピリドスチグミン臭化物（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

重症筋無力症の臨床的悪化 （重症筋無力症）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 71）、MG の症状の悪化が認められた。MG-ADL 総スコア、QMG 総スコア及び MGC 総スコアは、それぞれ 14、9 及び 23（以下同順）であった［前回（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Day 57）の評価は、それぞれ 6、7 及び 11］。本事象は延髄の障害（特に、胃管を要する嚥下障害）が特徴的であり、患者には会話の理解困難、柔らかい食物での咀嚼疲労及び安静時の息切れがみられた。患者は歯磨き又は櫛使用後に休息を要し、毎日ではないが複視や眼瞼下垂もみられた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 72）から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 76）まで、患者は免疫グロブリン（20 g/日）の静脈内投与を受けた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 98）、本事象は回復し、患者は退院した。

本事象に関連して、エクリズマブ投与に対する措置はなかった。

治験責任医師は、MG とエクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断した。

意識消失（意識消失）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 192）、患者は運転中に意識消失により交通事故を起こし、臀部、背及び顔に軽微な閉鎖性外傷を負って救急救命室に搬送された。患者によると、意識消失前に動悸はなかったが、意識を失う直前に、全身の筋力低下のような不特定の不快感があったという。また、血圧低めで、普段の血圧は 90/70 mmHg から 100/70 mmHg の間であったと報告した。救急救命室への入室時、患者は覚醒し、見当識は保たれており、GCS スコアは 15 であった。大腿動脈脈拍は正常で、左右差は認められなかった。バイタルサインは、収縮期（最高）血圧が 118～130 mmHg、拡張期（最低）血圧が 80～90 mmHg、心拍数が 64～90 bpm、酸素飽和度が 90%であった。神経学的検査の結果は正常であった。造影剤なしの頭部 CT スキャンの所見は、正常範囲内であり、心電図検査の結果も正常であった。関連する血液検査結果は、血糖 160 mg/dL（基準範囲：60～100 mg/dL）、白血球数 11.60 × 10^3/mm^3（基準範囲：3.90～10.60 × 10^3/mm^3）、血中尿素窒素 21 mg/dL（基準範囲：0～20 mg/dL）であった。診断は、失神による軽微な頭蓋内外傷であった。本事象による入院はなく、同日に回復した。

本事象に関連して、エクリズマブ投与に対する措置はなかった。

治験責任医師は、意識消失とエクリズマブとの因果関係を「関連があるかもしれない」と判断した。

重症筋無力症による臨床的悪化（重症筋無力症）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 248）、MG の臨床的悪化が認められた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 250）、MG-ADL 総スコア、QMG 総スコア及び MGC 総スコアは、それぞれ 13、13 及び 21（以下同順）であった［前回（[redacted]年[redacted]月[redacted]日、Day 183）の評価は、それぞれ 9、8 及び 15］。本事象は、重大な障害のために重篤と判断されたが、入院は要さなかった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 250）、本事象の治療のために患者は血漿交換を受けた。その後、さらに 4 回の血漿交換を[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日（Day 252）、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 266）、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 268）及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日（Day 272）に受けたが、回復はみられなかった。本事象のために、エクリズマブ投与は中止された［最終投与日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 272）］。

患者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 280）に試験を中止した。試験中止時の患者の MG-ADL、QMG、MGC 及び MG-QoL15 総スコアは、それぞれ 14、14、23 及び 25 であった。患者の MGFA-PIS は治療開始前の臨床状態から大きく増加し、「増悪」と評価された。 Day 300* 、MG の症状が持続的に増加したため、試験中止後に予定外のフォローアップの受診をした。MG-ADL、MGC 及び MG QoL15 の総スコアは、それぞれ 12、15 及び 9 であった。また、次の症状が報告された：柔らかい食べ物を噛むことによる疲労、嚥下時の頻繁な息詰まり、労作時の息切れ、休憩時間を設けずに歯磨きや髪を梳かすことができない、椅子からの起立にときどき腕を使わねばならない、常時ではないが日常的な眼瞼下垂。 Day 248* の MG の臨床的悪化は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 499）に後遺症を残して回復した。

治験責任医師は、重症筋無力症とエクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断した。

本患者の臨床的悪化に関連する MG 症状の評価は、個々の患者の要約に示す。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

患者番号	[redacted]-002[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☒ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
重症筋無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 155）	354 日	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	3[redacted]			
性別	☒ 女性 ☐ 男性			
人種	白人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン			
投与群	☒ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☐ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（エクリズマブ）**	184 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	454 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	653 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	重症筋無力症発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 155）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	投与継続中			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の MG 罹病期間は 3 年であった。

既往歴：

喘息、低カリウム血症、筋痙縮、骨粗鬆症、リウマチ熱及び脊椎圧迫骨折（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アレンドロン酸ナトリウム、アザチオプリン、ランソプラゾール、lekovit、ロペラミド、メトクロプラミド、塩化カリウム、prednisone 及びピリドスチグミン臭化物（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

重症筋無力症の臨床的悪化（重症筋無力症）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 155）、延髄、体軸及び四肢の症状悪化により日常活動が妨げられるといった MG の臨床的悪化が認められた。[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日（Day 155）及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 158）、患者は血漿交換を受けた。[redacted]年[redacted]月[redacted] 日（Day 158）は、エクリズマブの追加投与を行った。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 237）、本事象は回復したと判断された。

本事象に関連して、エクリズマブ投与に対する措置はなかった。

治験責任医師は、MG の臨床的悪化とエクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断した。

本患者の臨床的悪化に関連する MG 症状の評価は、個々の患者の要約に示す。

患者番号	[redacted]-001[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☒ 注目すべき有害事象 ☒ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
重症筋無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 181）	373 日	回復	関連があるかもしれない
敗血症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 181）	373 日	回復	関連があるかもしれない
神経内分泌癌	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 224）	416 日	回復	おそらく関連なし
組入れ時の年齢（歳）	6[redacted]			
性別	☒ 女性 ☐ 男性			
人種	白人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン			
投与群	☒ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☐ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（エクリズマブ）**	184 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	280 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	472 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	重症筋無力症発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 174）		
	敗血症発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 174）		
	神経内分泌癌発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 216）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	投与継続中			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の MG 罹病期間は 10.4 年であった。

既往歴：

虫垂切除、女性不妊手術、急性心筋梗塞、心カテーテル検査、胆嚢切除、子宮卵管卵巣摘除、冠動脈疾患、クローン病、心房頻脈、食道－胃底部形成術、バレット食道、胃食道逆流性疾患、高コレステロール血症、腹部手術、高血圧、腹部感染、便秘、頭痛、アレルギー性鼻炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患、うつ病、嚥下障害、関節形成（4 回）、筋骨格痛、無力症、手修復手術、肺炎、

呼吸不全（2 回）、膀胱頚部吊り上げ術、糖尿病、上気道感染（2 回）、尿路感染（2 回）、糖尿病性ニューロパチー、ビタミン B12 欠乏、憩室、誤嚥性肺炎、睡眠時無呼吸症候群、薬物過敏症（リファンピシン、セフロキシム、コデイン、レボフロキサシン及びメトホルミン）、頭位性回転性めまい、骨粗鬆症、白内障手術（両眼）、腎障害、脂肪肝、腎嚢胞、憩室炎、低マグネシウム血症、胸水（両側）、浮腫、大腸炎、不眠症、心不全、副鼻腔炎、クッシング症候群、転倒、低カリウム血症、左室肥大、眼充血、挫傷、洞性徐脈、肥満及び腎結石症（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アセチルサリチル酸、フェノフィブラート、フロセミド、イミプラミン、モンテルカストナトリウム、プロプラノロール塩酸塩、シアノコバラミン、プレガバリン、アクリジニウム臭化物、paracetamol、コレカルシフェロール、トラマドール塩酸塩、カルシウム／ビタミン D（詳細不明）、ニフェジピン、ミコフェノール酸モフェチル、アレンドロン酸ナトリウム水和物、メトラゾン、パントプラゾールナトリウム、prednisone、メサラジン、インスリングラルギン、docusate sodium、車前子親水性粘漿薬（psyllium hydrophilic mucilloid）、マグネシウム、Hyland's leg cramps、アトルバスタチンカルシウム、melatonin、インスリングルリジン、塩化カリウム、ピリドスチグミン臭化物及び fluticasone proprionate（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

重症筋無力症増悪（重症筋無力症）／敗血症（敗血症）

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 181）、患者は恥骨上痛や排尿痛とともに両腕と両脚の脱力の症状で目を覚まし、救急室を受診した。患者によると、呼吸困難、発熱、胸痛、悪心、嘔吐、薬剤の変更又は最近の感染症はなかった。患者は、霧視、会話や言葉の困難、嚥下困難、（異常姿勢の）首下がり又は最近の転倒も否定した。患者からは、ベースラインから知覚変化はないこと、便又は尿の失禁も全くないことが聴取された。患者は頭痛を報告した。

関連する臨床検査の結果は次のとおりである：体温 37.7°C、尿中亜硝酸陽性、尿中の細菌多数あり、乳酸 2.2 mmol/L、ヘモグロビン 10 mg/dL、ヘマトクリット 32%、赤血球数 3.91 M/mm^3、平均赤血球ヘモグロビン 25.8 pg、白血球数 9.9 K/mm^3、血小板数 238、好中球絶対数 8.1 K/mm^3、単球絶対数 0.9 ic/mm^3、リンパ球絶対数 0.8 ic/mm^3、好中球（白血球分画）82%、リンパ球（白血球分画）8%、カリウム 3.4 mmol/L、血中尿素 28 mg/dL、総蛋白 5.7 g/dL 及びアルブミン 3.3 g/dL（基準範囲は不明）。運動性検査では、頚部屈曲及び伸展、両側上肢及び遠位の脱力が認められた。患者は、両下肢を重力に抵抗して挙上することが困難であった。医師は、振動感覚がつま先で減退し、膝ではほとんど知覚できないことを報告した。感覚喪失の減少パターンが認められ、特に温痛覚について顕著であった。尿検査で白血球数 399 K/mm^3 及び中等度の白血球エステラーゼが認められた。

医師は、患者には尿路感染（UTI）が認められており、MG の悪化を引き起こした可能性があると指摘した。MG の症状増悪に対してプレドニゾン及びミコフェノール酸モフェチルによる治療が開始された。ピリドスチグミン臭化物は 60 mg まで 4 時間ごとに増量し、UTI のためにピペラシリンナトリウムの静脈内投与とともにタゾバクタムナトリウムの投与を開始した。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 182）、血液培養でグラム陰性菌が、尿培養で *Escherichia coli* が認められた。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 183）、敗血症及び UTI に対してゲンタマイシンの単回静脈内投与が行われた。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（それぞれ Day 182 及び 184）に、免疫グロブリンを 1 日 2 回静脈内投与した。bilevel positive airway pressure（BiPAP）を用いた非侵襲的陽圧換気（NIPPV）

が開始された。尿培養結果及び（細菌の薬剤）感受性に基づいてセフェピムを単回静脈内投与した。ピリドスチグミン臭化物の用量は、5 時間ごとに 60 mg に調節した。理学療法及び作業療法が開始された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 185）、運動性検査では、脱力が改善したこと、両側で振動及び固有感覚が減少したことが認められた。患者は NIPPV 使用のままであった。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 187）、患者は退院し、敗血症、UTI、MG 増悪は同日に消失したと判断された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 188）の MG-ADL 総スコアは 7 であり、これは患者のベースラインの MG-ADL スコアの 8 に近い値であった。

本事象に関連して、エクリズマブ投与に対する措置はなかった。

治験責任医師は、MG 増悪及び敗血症とエクリズマブとの因果関係を「関連があるかもしれない」と判断した。

本患者の臨床的悪化に関連する MG 症状の評価は、個々の患者の要約に示す。

高分化型神経内分泌腫瘍（カルチノイド）（神経内分泌癌）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 224）、バレット食道の病歴があるので食道胃十二指腸内視鏡検査（EGD）で生検を受け、分化型神経内分泌腫瘍と診断された。EGD では、潰瘍形成及び高分化型神経内分泌腫瘍を伴うポリープも認められた。幽門洞には中等度の活動性胃炎があった。免疫染色により、*Helicobacter* 属細菌は同定されなかった。食道胃筋移行部の粘膜は、持続しているバレット食道と一致する逆流及び化生を呈していた。腫瘍細胞はシナプトフィジン、クロモグラニン及び CD56 が陽性であった。Ki-67 は 2%未満であった。EGD により 2 cm のヘルニアも判明した。十二指腸の粘膜に異常は認められなかった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 231）、核医学オクトレオスキャンが実施され、ソマトスタチン受容体陽性腫瘍の所見は認められなかった。患者は腫瘍評価のために専門家に紹介された。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 239）の臨床検査の結果は次のとおりであった：ヘモグロビン 10.6 g/dL（基準範囲：12.0～16.0 g/dL）、ヘマトクリット 34%（基準範囲：37%～47%）、平均赤血球容積 78（基準範囲：81～94）、平均赤血球ヘモグロビン 24.6 pg（基準範囲：27.5～33.2 pg）、赤血球径分布幅 18.0%（基準範囲：11.7%～15.5%）、好中球（白血球分画）83%（基準範囲：47%～67%）、リンパ球（白血球分画）12%（基準範囲：25%～45%）、好中球絶対数 8.3 K/mm^3（基準範囲：1.8～6.5 K/mm^3）、血糖値 143 mg/dL（基準範囲：70～105 mg/dL）、血中尿素窒素 27 mg/dL（基準範囲：6～22 mg/dL）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 44 IU/L（基準範囲：0～41 IU/L）、ビタミン B12 1042 pg/mL（基準範囲：≥ 200 pg/mL）、ガストリン 237 pg/mL（基準範囲：0～100 pg/mL）及びクロモグラニン A 316 ng/mL（基準範囲：0～95 ng/mL）。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 240）、内視鏡超音波検査では、胃周囲リンパ節なし、境界明瞭な膵臓病変なし、肝左葉に転移病変なし、胃壁の肉眼的病変なしという所見であった。生検及び内視鏡的粘膜切除術を行った EGD では、Nissen 噴門形成術と一致する変化、噴門部及び幽門洞の小さな病変、正常な十二指腸が認められた。*Helicobacter pylori* は検出されず、生検の結果は悪性腫瘍陰性であった。胃体部及び噴門部の生検サンプルで腸上皮化生が見つかり、幽門洞で炎症性ポリープが見られた。

本事象に関連して、エクリズマブ投与に対する措置はなかった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 384）、神経内分泌癌は消失したと判断された。

治験責任医師は、神経内分泌癌とエクリズマブとの因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。

患者番号	[redacted]-001[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☒ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
重症筋無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 128）	128 日	回復	関連があるかもしれない
組入れ時の年齢（歳）	5[redacted]			
性別	☒ 女性 ☐ 男性			
人種	その他			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン			
投与群	☐ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☒ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（プラセボ）**	189 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	125 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	125 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	重症筋無力症発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 125）		
	投与中止前の最終投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 125）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	Day 154* に試験を中止した。			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の MG 罹病期間は 28 年であった。

既往歴：

糖尿病、薬物過敏症及び高血圧（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

カルシウム、カンデサルタン／ヒドロクロロチアジド、シアノコバラミン、glipizide、ファモチジン、ヘパリン、リシノプリル、メトプロロール、ミコフェノール酸モフェチル、pantoprazole sodium sesquihydrate、prednisone、ピリドスチグミン、シタグリプチン、トラボプロスト及びビタミン D（詳細不明）（Study-ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

重症筋無力症の臨床的悪化（重症筋無力症）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 128）、患者は MG の臨床的悪化のために入院し、亜急性筋力低下、眼筋麻痺及び眼瞼下垂が認められた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 129）、血漿交換用カテーテルが留置された。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 131）から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 144）までに、患者は 7 回の血漿交換を受けた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 145）、本事象は回復し、患者は退院した。本事象に関連して、エクリズマブ投与に対する措置はなかったが、患者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 154）に治験参加への同意を撤回した。

治験責任医師は、MG の臨床的悪化とエクリズマブとの因果関係を「関連があるかもしれない」と判断した。

本患者の臨床的悪化に関連する有効性評価は、個々の患者の要約に示す。

患者番号	[redacted]-003[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
腸閉塞	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 90）	292 日	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	3[redacted]			
性別	☒ 女性 ☐ 男性			
人種	白人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン			
投与群	☒ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☐ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（エクリズマブ）**	182 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	336 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）		
	エクリズマブ総曝露期間	538 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）		
	腸閉塞発現直前の投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 84）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	投与継続中			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted] 年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の MG 罹病期間は 13 年であった。

既往歴：

不安、関節痛、うつ病、第 V 因子欠乏症、高血圧、麻痺性イレウス、腎結石症、膵炎、肺塞栓症、睡眠時無呼吸症候群、血栓症、胸腺摘除及び尿管ステント挿入（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

メロキシカム、prednisone 及びピリドスチグミン臭化物（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

腸閉塞（腸閉塞）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 90）、患者は入院し、腹部及び骨盤の CT スキャンを実施したところ、

急性発生した重度の胃痛、悪心、食欲不振及び嘔吐に関連する中等度の腸閉塞が明らかになった。経鼻胃管を挿入し、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 92）まで必要時にオンダンセトロン（4 mg）を投与した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 93）まで、ヘパリン、ヒドロモルフォン塩酸塩、pantoprazole sodium sesquihydreate、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム及び塩化ナトリウムを投与した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 92）、腹部 X 線検査では、小腸閉塞は認められなかった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 93）、患者の状態は安定し、経鼻胃管は抜去された。同日、患者は退院し、本事象は回復と判断された。

本事象に関連して、エクリズマブ投与に対する措置はなかった。

治験責任医師は、腸閉塞とエクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断した。

患者番号	[redacted]-002[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☒ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
重症筋無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 63）	259 日	回復	おそらく関連なし
重症筋無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 192）	388 日	回復	おそらく関連なし
小腸閉塞	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 212）	408 日	回復	おそらく関連なし
重症筋無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 382）	578 日	回復	おそらく関連なし
組入れ時の年齢（歳）	5[redacted]			
性別	☒ 女性 ☐ 男性			
人種	白人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン			
投与群	☒ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☐ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（エクリズマブ）**	183 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	507 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	703 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	重症筋無力症発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 57）		
	重症筋無力症発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）		
	小腸閉塞発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 211）		
	重症筋無力症発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 379）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	投与継続中			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の MG 罹病期間は 1 年であった。

既往歴：

不安、大動脈狭窄、喘息、糖尿病、下痢、高脂血症、不眠症、ヨウ素アレルギー、片頭痛、僧帽弁疾患、モルフェア、変形性関節症、骨粗鬆症、下肢静止不能症候群、胸腺摘除（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アレンドロン酸ナトリウム、アトルバスタチンカルシウム、シアノコバラミン、ジフェンヒドラミン塩酸塩、ガバペンチン、リシノプリル、ロラゼパム、メトクロプラミド、ミコフェノール酸モフェチル、オメプラゾール、paracetamol、パロキセチン塩酸塩、prednisone、ピリドスチグミン臭化物（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

重症筋無力症の再燃（重症筋無力症）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 58）、筋力低下の増強、嚥下障害が認められた。患者には嚥下困難があり、声には力がなかった。また、患者は食事中の悪心及び嘔吐を報告した。来院予定日ではない[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 60）の MG-ADL 総スコアは 8 であり、Week 1 来院時［[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 8）］のスコア 2 から増加傾向にあった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 63）、MG の再燃のために、患者は入院した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 67）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 71）まで、prednisone（60 mg QD）が投与された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 69）、MG の再燃は回復したと判断され、患者は退院した。退院後、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 70）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 72）まで、免疫グロブリン（詳細不明、2 g/kg QD）が静脈内投与された。

本事象に関連して、エクリズマブ投与に対する措置はなかった。

治験責任医師は、MG の再燃とエクリズマブとの因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。

重症筋無力症の再燃（重症筋無力症）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 192）、患者は MG の再燃のために入院した。複視、嚥下障害及び全身筋力低下などの症状が認められた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 191）、ミコフェノール酸モフェチル（500 mg ）1 日 2 回（BID）の投与が開始され、 Day 192* に 1000 mg BID に増量した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 193）から、3 日間にわたる免疫グロブリン（詳細不明、2 g/kg QD）の静脈内投与が開始された。また、prednisone（10 mg BID）を[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 225）まで投与した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 194）、経管栄養用チューブを挿入した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 197）、MG は回復したと判断され、患者は退院した。

本事象に関連して、エクリズマブ投与に対する措置はなかった。

治験責任医師は、MG の再燃とエクリズマブとの因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。

小腸部分閉塞（小腸閉塞）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 212）、患者は悪心、嘔吐及び鋭い腹痛を認めて入院した。CT スキャンにて、小腸閉塞が明らかになり、トラマドール（50 mg）の経口投与を頓用で開始した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 213）、小腸閉塞修復術が施行された。術中、ヘルニアを伴う小腸の絞扼が認められたが、切除せずに治療した。患者は気管内挿管を 24 時間受け、その後、人工呼吸器が外された。抜管後、嚥下困難が認められたため、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 215）及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 216）に免疫グロブリン（詳細不明、2 g/kg）が静脈内投与された。治験責任医師は、本事象を MG の臨床的増悪として報告し、レスキュー治療がなければ患者の健康状態が危険にさらされる事象であると分類した。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 217）、小腸閉塞は回復と判断され、患者は退院した。

本事象に関連して、エクリズマブ投与に対する措置はなかった。

治験責任医師は、小腸部分閉塞とエクリズマブとの因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

重症筋無力症の憎悪（重症筋無力症）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 382）、呼吸困難及び嚥下障害で救急救命部を受診し、重症筋無力症増悪のために入院した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に（Day 382 及び 383）、患者は絶食下で管理された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 383）に、3 日間の IVIg（2 g/kg）による治療を開始した。3 日間の IVIg 治療が完了した後、患者の症状は改善し、絶食は解除された。入院中、*Escherichia coli* による尿路感染に対してセフェピム及びスルファメトキサゾール/トリメトプリム配合剤を投与した。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 387）、重症筋無力症増悪は消失したと判断され、患者は抗菌薬治療を継続しながら退院し帰宅した。治験責任医師は、本事象を MG の臨床的悪化として報告し、重要な症状の悪化と分類した。

本事象に関連して、エクリズマブ投与に対する措置はなかった。

治験責任医師は、重症筋無力症増悪とエクリズマブとの因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。

本患者の臨床的悪化に関連する MG 症状の評価は、個々の患者の要約に示す。

患者番号	[redacted]-004[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
表皮内悪性黒色腫	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 93）	93 日	回復	おそらく関連なし
組入れ時の年齢（歳）	7[redacted]			
性別	☐ 女性 ☒ 男性			
人種	白人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン			
投与群	☐ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☒ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（プラセボ）**	183 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	430 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	430 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	表皮内悪性黒色腫発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 85）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	投与継続中			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の MG 罹病期間は 6 年であった。

既往歴：

不安、慢性閉塞性肺疾患、本態性振戦、胃食道逆流性疾患、高脂血症、高血圧、悪性黒色腫、過角化、睡眠時無呼吸症候群及び扁平上皮癌（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アトルバスタチン、ドキシサイクリン、ミコフェノール酸モフェチル、プリミドン、ピリドスチグミン臭化物及びテラゾシン塩酸塩（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

表皮内悪性黒色腫（左前腕遠位部）（表皮内悪性黒色腫）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 93）、表皮内悪性黒色腫が発現した。同日、左右前腕の皮膚生検を実施し、その結果、臨床的に重要な左前腕遠位部の表皮内悪性黒色腫が明らかとなった。[redacted]年[redacted]

月[redacted]日（Day 103）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 110）まで、ドキシサイクリン 100 mg/日が経口投与された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 109）、皮膚切除術が施行され、同日に本事象は回復と判断された。本事象に関連して、エクリズマブ投与に対する措置はなかった。

治験責任医師は、表皮内悪性黒色腫とエクリズマブとの因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。

患者番号	[redacted]-005[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
前立腺癌	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 184）	169 日	未回復	おそらく関連なし
組入れ時の年齢（歳）	7[redacted]			
性別	☐ 女性 ☒ 男性			
人種	白人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン			
投与群	☐ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☒ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（プラセボ）**	183 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	351 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	351 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	前立腺癌発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 169）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	投与継続中			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の MG 罹病期間は 1.2 年であった。

既往歴：

難聴、高脂血症、高血圧、関節痛、血中テストステロン減少、睡眠時無呼吸症候群、勃起不全、呼吸困難及び末梢性浮腫（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

魚油、肉桂、コレカルシフェロール、ピリドスチグミン臭化物、カルシウム、Equate mature adults 50+ multivitamin、葉酸、prednisone、アムロジピンベシル酸塩、resveratrol、ユビデカレノン、ジフェンヒドラミン塩酸塩、セチリジン塩酸塩、アスコルビン酸、selenium、Zestoretic、亜鉛及びクルクミン（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

前立腺癌（前立腺癌）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 176）、経直腸超音波生検を行い、グリソンスコア 6 の前立腺癌（6/14 cores が陽性で、全て左側にあった）が認められた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 184）、患者は前立腺癌と診断された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 190）の造影剤を用いた腹部コンピュータ断層撮影（CT）では、腹部転移又は骨盤転移は認められなかった。左仙骨骨体、左前方臼蓋及び右大転子間領域に鑑別困難な局所的硬化性病変が認められ、良性の骨島を示す所見の可能性もあった。しかし、萌芽性転移の可能性を除外することはできないと考えられた。また、右上部腎集合管系には血管石灰化対して点状の非閉塞性結石が認められた。核医学骨シンチ検査での精査が推奨され、患者は治療選択のために腫瘍専門医に紹介された。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 204）、フォローアップの骨シンチ検査で骨格転移は陰性であった。[redacted]年[redacted]月（日付不明）、前立腺特異抗原（PSA）値は 10.2 であった（単位及び基準範囲は不明）。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 246）の再評価では、前立腺はグリソンスコア 6（3 + 3）であり、TNM 分類で cT1 CNx Mx の中間型前立腺癌とされた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 251）、生検ではグリソンスコア 6 であったが、両側グリソンスコア 9（4 + 5）、スコア 8 及びスコア 7 とも読み取れた。同日、病理学的再評価にて病理報告及び外科／腫瘍科の指摘は一致しており、前立腺腺癌と診断された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 274）の臨床検査所見は次のとおりである：PSA 値 12.45 ng/mL（基準範囲不明）、前立腺酸性ホスファターゼ 1.1 ng/mL（基準範囲：0.0～3.5 ng/mL）及び総テストステロン値 285.6 ng/dL（基準範囲：193.0～740.0 ng/dL）。同日、骨の CT スキャンで骨島の存在が明らかになり、肉眼的遠隔転移を伴う疾患はみられなかった。核医学骨シンチの結果も元の報告と一致した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 290）、患者のグリソンスコア 9 の前立腺癌は微小転移のリスクが高いことが指摘された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 353）、患者はロボット支援による前立腺切除術を受けた。

本事象によりエクリズマブの投与は中断されたが、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 197）に投与が再開された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）時点で本事象は消失していない。

治験責任医師は、前立腺癌とエクリズマブとの因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。

患者番号	[redacted]-001[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☒ 注目すべき有害事象 ☒ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
胃腸炎	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 42）	42 日	回復	関連があるかもしれない
重症筋無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 442）	442 日	回復	関連があるかもしれない
組入れ時の年齢（歳）	6[redacted]			
性別	☐ 女性 ☒ 男性			
人種	白人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン			
投与群	☐ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☒ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（プラセボ）**	183 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	493 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	493 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	胃腸炎発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 30）		
	重症筋無力症発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 436）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	投与継続中			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3.1、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の MG 罹病期間は 1.8 年であった。

既往歴：

アジソン病、副腎機能不全、喘息、脳血管腫、胆嚢切除、うつ病、消化不良、末梢性浮腫、眼レーザー手術、頭痛、高脂血症、高血圧、低カルシウム血症、性腺機能低下、下垂体機能低下症、低血圧、末梢性ニューロパチー、骨減少症、赤血球増加症、乾癬、網膜裂孔、睡眠時無呼吸症候群、外科的脊椎固定、2 型糖尿病及び尋常性白斑（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アザチオプリン、クロナゼパム、コレカルシフェロール、ジフェンヒドラミン、フロセミド、イソフェンインスリン、ランソプラゾール、ロサルタン、メトホルミン、paracetamol、prednisone、サルブタモール硫酸塩、Seratide 及びシンバスタチン（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

胃腸炎（胃腸炎）

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 42）、患者には休暇中、下痢、嘔吐、発熱及び脱水などの症状が現れ、救急救命室を受診したところ胃腸炎と診断された。患者は、治療として静脈内補液、ロペラミド及び paracetamol の投与を行われた。本事象のために患者は入院する必要はなかったが、本事象は「その他の医学的に重要な状態」として重篤と判断された。本事象に関連して、エクリズマブ投与に対する措置はなかった。 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 44）、本事象は回復した。

治験責任医師は、胃腸炎とエクリズマブとの因果関係を「関連があるかもしれない」と判断し、感染性の病因が疑われると報告した。

重症筋無力症の増悪（重症筋無力症）

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 445）、患者は MG 症状増悪のために入院した。MG-ADL 総スコアは、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 368）の総スコアの 5 に対して、 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 445）の総スコアは 7 であった。報告された症状は、固い食べ物を噛む際の疲労、椅子から立ち上がる際に腕を使う必要がある、複視及び眼瞼下垂の悪化（毎日ではないが発生する）であった。患者は、 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 445）から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 449）まで免疫グロブリン療法（IVIg）による治療を受けた。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 445）の胸部 X 線写真では、肺の拡張が足りず左肺底部に無気肺がみられ、左肋骨横隔膜角の鈍化により胸水の痕跡が示唆されたが、局所的な浸潤影や気胸は認められなかった。 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 446）の経胸壁心エコー（ECHO）検査では、軽度の求心性左室肥大、左室駆出率 69%、異常組織及びわずかな心嚢液貯留が認められ、拡張機能が正常であった初回投与345日前*の ECHO 検査の結果と比較して拡張機能異常が示唆された。 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 447）の臨床検査値の異常所見は次のとおりである：血中尿素窒素（BUN）21、BUN／クレアチニン比 24.4、血糖値 272、アルブミン 3.0、グロブリン 4.6、A/G 比 0.7、好中球 90.9、リンパ球 6.0、単球 1.9 及びリンパ球絶対数 0.6（単位及び基準範囲は不明）。

本事象に関連して、エクリズマブ投与に対する措置はなかった。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 449）に患者は退院し、 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 452）に重症筋無力症増悪は消失したと判断された。

治験責任医師は、重症筋無力症増悪とエクリズマブとの因果関係を「関連があるかもしれない」と判断した。

本患者の臨床的悪化に関連する MG 症状の評価は、個々の患者の要約に示す。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

患者番号	[redacted]-002[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☒ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
シュードモナス性敗血症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2）	198 日	回復	おそらく関連あり
急性腎不全	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2）	198 日	回復	関連があるかもしれない
組入れ時の年齢（歳）	6[redacted]			
性別	☐ 女性 ☒ 男性			
人種	白人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン			
投与群	☒ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☐ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（エクリズマブ）**	181 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	1 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	197 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	シュードモナス性敗血症発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	急性腎不全発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	治験薬投与中止前の最終投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	Day 1*　　に試験を中止した。			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の MG 罹病期間は 7 年であった。

既往歴：

血中コレステロール増加、うつ病、下痢、消化不良、心拍数増加、高血圧、企図的過量投与（14年前* 年に 3 回）及び 2 型糖尿病（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

併用薬：

アセチルサリチル酸、alendronic acid、ベンドロフルメチアジド、グリクラジド、インスリン、ロペラミド塩酸塩、メトホルミン、モメタゾンフランカルボン酸エステル、オメプラゾール、プレドニゾロン、プロパンテリン、プロプラノロール、ピリドスチグミン、ramipril、シンバスタチン及びベンラファキシン（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

シュードモナス菌性敗血症（シュードモナス性敗血症）及び急性腎障害（急性腎障害）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2）、尿路感染に伴う敗血症疑いのために入院した。同日のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌スクリーン検査は陰性であったが、緑膿菌は陽性（酸素存在下で生育）であった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2）、併用薬であるアセチルサリチル酸、propanol、ベンラファキシン、ベンドロフルメチアジド、ramipril、インスリン、メトホルミン及びグリクラジドは中止された。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 3）、血液培養の結果は、グラム陽性球菌及び表皮ブドウ球菌が陽性（酸素存在下で生育）であった。同日、尿管カテーテルが留置された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 3）、グルコン酸カルシウム及びノルアドレナリンが静脈内投与された。同日、メトロニダゾール［500 mg BID、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 4）まで］、ダルテパリン［2500 単位 QD、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 7）まで］及びピペラシリン／タゾバクタム［4.5 g TID、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 11）まで］が開始された。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 4）、カンジダ種が陽性であった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 10）及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 11）、鵞口瘡に対して、ナイスタチン（1 mg QID）が経口投与された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 11）、シュードモナス性敗血症及び急性腎障害は回復と判断され、患者は退院した。

シュードモナス性敗血症及び急性腎障害に関連して、エクリズマブは中断され、再開はされなかった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 62）、患者は治験参加への同意を撤回した。

治験責任医師は、シュードモナス性敗血症とエクリズマブとの因果関係を「おそらく関連あり」、急性腎障害とエクリズマブとの因果関係を「関連があるかもしれない」と判断した。

患者番号	[redacted]-001[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☒ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
重症筋無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −14）	0 日	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	5[redacted]			
性別	☒ 女性 ☐ 男性			
人種	アジア人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン			
投与群	☐ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☒ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（プラセボ）**	185 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	666 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	666 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	重症筋無力症発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −14）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	投与継続中			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の MG 罹病期間は 8 年であった。

既往歴：

高脂血症、高血圧及び骨粗鬆症（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アムロジピンベシル酸塩、シクロスポリン、ミノドロン酸、ナファゾリン硝酸塩、オメプラゾール、プレドニゾロン、ピリドスチグミン臭化物及びセイヨウハシリドコロ抽出物（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

重症筋無力症の悪化（重症筋無力症）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（ECU-MG-301 試験 Day 185）、患者は MG の悪化（歯磨き又は櫛使用がで

きない及び複視）のために入院した。同日の MG-ADL 総スコアは 11 であった［前回（ [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、ECU-MG-301 試験 Day 143）の評価は 10］。 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（ECU-MG-301 試験 Day 185）、血漿交換が施行され、さらにアトロピン硫酸塩、ヒドロキシジン及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムが静脈内投与された。 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（ECU-MG-301 試験 Day 186）、血漿交換後の低グロブリン血症を予防する目的でヒト免疫グロブリンが静脈内投与された。その後、同日に患者は退院したが、本事象の転帰は未回復のままであった。ECU-MG-301 試験期間中、本事象に関連した治験薬（プラセボ）に対する措置はなかった。

患者は予定どおり継続試験（ECU-MG-302 試験）に移行し、 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（ECU-MG-302 試験 Day 1）にエクリズマブの初回投与を受けた。同日の MG-ADL 総スコアは 10 であった。Week 1 来院日（ [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、Day 8）の MG-ADL 総スコアは 2 であり、同日、本事象は回復と判断された。エクリズマブ投与は ECU-MG-302 試験 Day 1 に予定どおり行われ、両試験を通して、本事象による治験薬投与の中断はなかった。

治験責任医師は、MG の悪化と治験薬（ECU-MG-301 試験：プラセボ、ECU-MG-302 試験：エクリズマブ）との因果関係を「関連なし」と判断した。

本患者の臨床的悪化に関連する MG 症状の評価は、個々の患者の要約に示す。

患者番号	[redacted]-002[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☒ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
重症筋無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 523）	523 日	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	6[redacted]			
性別	☒ 女性 ☐ 男性			
人種	アジア人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン／日本人			
投与群	☐ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☒ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（プラセボ）**	183 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	679 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	679 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	重症筋無力症発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 520）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	投与継続中			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の MG 罹病期間は 22.8 年であった。

既往歴：

閉経後、胸腺摘除、高脂血症、不眠症、骨粗鬆症、便秘、アレルギー性鼻炎、背部痛、高血圧及び歯周炎（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

prednisone、ラベプラゾールナトリウム、シクロスポリン、アムロジピンベシル酸塩、トリアゾラム、オロパタジン塩酸塩、フルルビプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、ケトプロフェン、ヒアルロン酸ナトリウム、インドメタシン及びミノドロン酸（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

重症筋無力症の悪化（重症筋無力症）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 523）、患者はMG悪化のために入院した。MG-ADL総スコア及びMGC総スコアは、それぞれ14及び27であった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 364）のMG-ADL、QMG及びMGCの総スコアは、それぞれ1、5及び3であった。 Day 364* のMG-ADL評価と比較して、以下について悪化が指摘された：話すこと（一定して発話不明瞭であるが、理解はできる）、噛むこと（固い食べ物で疲労）、安静時の息切れ、歯磨き／髪を梳かすこと（休憩が必要）、椅子からの立ち上がり（重度、支援が必要）及び複視（毎日だが一定ではない）。患者はMGに対して、血漿交換、免疫グロブリン療法及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの投与を受けた。血漿交換は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 523）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで（Day 527）実施された。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 533）に、MGは消失したと判断され、患者は退院した。本事象に関連して、エクリズマブ投与に対する措置はなかった。

治験責任医師は、MGとエクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断した。

本患者の臨床的悪化に関連するMG症状の評価は、個々の患者の要約に示す。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

患者番号	[redacted]-002[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
肺塞栓症	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 41）	41 日	回復	おそらく関連なし
組入れ時の年齢（歳）	7[redacted]			
性別	☐ 女性 ☒ 男性			
人種	白人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン			
投与群	☐ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☒ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（プラセボ）**	183 日（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	463 日（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）		
	エクリズマブ総曝露期間	463 日（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）		
	肺塞栓症発現直前の投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 28）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	投与継続中			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted] 年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の MG 罹病期間は 1 年であった。

既往歴：

関節炎、頚動脈狭窄に対する動脈内膜剥離術、冠動脈疾患、高脂血症、高血圧、高血圧性心疾患、間欠性跛行、椎間板変性症、肥満、骨粗鬆症、末梢血管障害、多発ニューロパチー及び 2 型糖尿病（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

acetylsalicylic acid、アトルバスタチン、アザチオプリン、calcium citrate、dyazide、フロセミド、ガバペンチン、グリメピリド、イバンドロン酸ナトリウム、インスリンアスパルト、リシノプリル、metoprolol succinate、ω-3 脂肪酸、パントプラゾール、塩化カリウム、prednisone、ピリドスチグミン臭化物及びビタミン D（詳細不明）（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

肺塞栓症（肺塞栓症）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 41）、肺塞栓症が発現し、患者は入院した。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 44）から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 65）まで、リバーロキサバン（15 mg QD）が経口投与された。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 44）、本事象は回復と判断され、患者は同日退院した。

本事象に関連して、エクリズマブ投与に対する措置はなかった。

治験責任医師は、肺塞栓症とエクリズマブとの因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。治験責任医師は、最近明らかとなった扁平上皮癌が本事象の発現に関与している可能性に言及した。

患者番号	[redacted]-001[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☒ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☒ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
重症筋無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 27）	27 日	回復	関連なし
重症筋無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 162）	162 日	未回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	3[redacted]			
性別	☒ 女性 ☐ 男性			
人種	白人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン			
投与群	☐ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☒ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（プラセボ）**	182 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	175 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	175 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	重症筋無力症発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 22）		
	重症筋無力症発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 154）		
	治験薬投与中止前の最終投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 175）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 178）に試験を中止した。			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の MG 罹病期間は 9 年であった。

既往歴：

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、脱毛症、貧血、心臓粘液腫、胆嚢切除、うつ病、薬物過敏症（セファロスポリン系及びペニシリン）、第 V 因子ライデン変異、甲状腺腫、頭蓋内圧上昇、リンパ節症、メラノサイト性母斑、無菌性髄膜炎、片頭痛、単球数減少、神経性筋強直症、肥満、消化性潰瘍、起立性頻脈症候群、肺塞栓症及び胸腺摘除（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

クロルフェニラミン、クレキサン、cyclizine、docusate sodium、エノキサパリンナトリウム、硫酸鉄、Gastrocote、 ヒドロキソコバラミン、ミコフェノール酸モフェチル、オメプラゾール、オキシコドン塩酸塩、paracetamol、プラミペキソール、ピリドスチグミン、トピラマート、トラマドール及びゾピクロン（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

重症筋無力症の悪化（重症筋無力症）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 27）、MG の悪化が認められた。患者は治験実施施設に連絡し、症状の悪化を報告したが、治験実施施設で治験責任医師の評価を受けるために来院することは望まなかった。[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（Day 28）、患者は救急救命室を受診し、4～5 週間前から息切れがあり、2 日前より急激に悪化したと訴えた。患者は息切れのために疲労を感じ、ほとんどの時間を寝て過ごしていた。また、食欲不振（数カ月前から継続）及び軽度の嚥下障害（普段の嚥下障害と変化なし）についても訴えた。入院時、患者は 3～4 メートルしか歩けなかったが、普段は 10 メートルの歩行が可能であった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 29）、治験責任医師によって MG の悪化が確認され、患者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 35）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 37）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 38）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 41）及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 42）に血漿交換を受けた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 42）を除き、血漿交換施行後には毎回、エクリズマブが追加投与された。 Day 42* 、重症筋無力症の悪化は回復し、患者は退院した。

本事象に関連して、エクリズマブ投与に対する措置はなかった。

治験責任医師は、MG とエクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断した。

本患者の臨床的悪化に関連する MG 症状の評価は、個々の患者の要約に示す。

重症筋無力症の悪化（重症筋無力症）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 151）、患者は予定されていた中心静脈アクセスラインの交換のために入院した。中心静脈カテーテルは[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 160）に交換された。入院中の[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 162）に、重症筋無力症の悪化が認められた。患者は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]日、[redacted] 日及び[redacted] 日（それぞれ Day 164、167、171 及び 175）に血漿交換を受けた。[redacted] 年[redacted]月[redacted]日及び[redacted] 日（Day 164 及び 167）はエクリズマブの追加用量を、[redacted]年[redacted]月[redacted] 日（Day 171）は維持用量を、[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（Day 175）は追加用量を、それぞれ血漿交換後に投与した。

本事象に関連して、エクリズマブ投与に対する措置はなかった。患者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 178）に試験を中止し、中止時点で未回復と判断された。

治験責任医師は、MG とエクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断した。

本患者の臨床的悪化に関連する MG 症状の評価は、個々の患者の要約に示す。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

患者番号	[redacted]-001[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
消化不良	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 16）	213 日	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	6[redacted]			
性別	☐ 女性 ☒ 男性			
人種	白人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン			
投与群	☒ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☐ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（エクリズマブ）**	184 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	212 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	409 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	消化不良発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	投与継続中			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の MG 罹病期間は 6.9 年であった。

既往歴：

胆嚢切除、甲状腺機能低下症、肺塞栓症、扁桃摘出、脊髄新生物、喘息、慢性閉塞性肺疾患、筋痙縮、高血圧、うつ病、下痢及び呼吸困難（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

レボチロキシンナトリウム、オメプラゾール、ワルファリン、ホルモテロールフマル酸塩、塩化カリウム、ピリドスチグミン臭化物、ミコフェノール酸モフェチル、prednisone 及びブデソニド（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

消化不良（消化不良）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 16）、患者は 3 時間持続する腹痛を発現し、入院した。診察の間には、発汗、疼痛回避姿勢、胸部の上に及ぶ（急性）腹症、緑色の粘液の嘔吐がみられた。大容量のために腹部触診ができず、蠕動はなかった。肛門には目立った所見はなかった。バイタルサインは、血圧 175/95 mmHg、脈拍 86 回／分、体重 103 kg であった。臨床検査では、血清クレアチニン 118.00、血清コレステロール 6.96 及び抱合型ビリルビン 64.90（単位及び基準範囲は不明）であった。細菌学的検査では、細菌叢は正常であった。CT 撮影では、腹部大動脈瘤は除外され、左側の非特異性大腸炎が認められたが、急性増悪の徴候は伴わなかった。腹部 X 線写真では、病理学的徴候は認められなかった。診断検査（詳細不明）で機能性ディスペプシアが確認された。

患者は、Plasma-Lyte 148、chloroxine、ジメチコン、Hylak forte、Proctyl、*Saccharomyces boulardii* 及び炭酸マグネシウム／酸化マグネシウムの投与を受けた。徐々に経口食に再導入し、忍容性は良好であった。本事象のため、患者はエクリズマブの投与を 1 回休薬した。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 24）、消化不良は消失したと判断され、患者は退院した。

治験責任医師は、消化不良とエクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断した。

患者番号	[redacted]-001[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☒ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
気管支炎	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 198）	398 日	回復	関連があるかもしれない
組入れ時の年齢（歳）	6[redacted]			
性別	☒ 女性 ☐ 男性			
人種	白人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン			
投与群	☒ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☐ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（エクリズマブ）**	185 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	209 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	409 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	気管支炎発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 188）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	投与継続中			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の MG 罹病期間は 6.9 年であった。

既往歴：

静脈瘤（右脚）、季節性アレルギー、髄膜腫、糖尿病、血液毒性（アザチオプリン）、胸腺摘除、冠動脈疾患、高血圧及び血管筋脂肪腫（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

塩化カリウム、ピリドスチグミン臭化物、ジスチグミン臭化物、ミコフェノール酸モフェチル、インスリングラルギン、硝酸イソソルビド、アセチルサリチル酸、リラグルチド、ビソプロロールフマル酸塩及びデスロラタジン（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

気管支炎（気管支炎）

[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日（Day 198）、気管支炎が発現していた患者は入院した。患者は、微熱（体温37.2°C）、重度の咳、呼吸困難を呈していた。臨床検査結果に目立った所見はなく、肺の聴診ではびまん性の痰が絡んだようなラ音（rhoncus）が聴取され、心洞調律は規則的で雑音はなく、身体の末梢は温かく柔らかかった。入院後、患者では MG 症状の悪化が認められ、呼吸困難も悪化した。聴診では気道閉塞音が確認され、苦しい呼吸で疲労し、呼吸補助筋を使用していた。患者は集中治療室に移され、コルチゾンの静脈内投与、酸素吸入、アルブテロール・イプラトロピウム配合剤及びヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウムによる治療を受けた。[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日（Day 203）、肺スキャンの結果、肺実質の浸潤影は認められず、両肺の内側肺底部にわずかに索状陰影を認めた。心臓のサイズは正常で肺の多血があり、胸膜液を認めなかった。臨床検査では、マイコプラズマ抗体は通常の値であり、細菌培養物陰性が示された。エクリズマブ投与は本事象のために中断された。

[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日（Day 208）、後遺症を伴ったが本事象の消失が認められ、患者はアモキシシリン／クラブラン酸及びアルブテロールによる治療を継続ながら退院した。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 244）、患者はエクリズマブの投与を再開した。

治験責任医師は、気管支炎とエクリズマブとの因果関係を「関連があるかもしれない」と判断した。

患者番号	[redacted]-001[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☒ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☒ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
発熱	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 79）	275 日	回復	関連があるかもしれない
敗血症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 90）	286 日	未回復	おそらく関連あり
貪食細胞性組織球症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 90）	286 日	未回復	関連があるかもしれない
肝不全	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 91）	287 日	死亡	関連があるかもしれない
サイトメガロウイルス感染	[redacted]年[redacted]月（日付不明）	不明	未回復	おそらく関連あり
播種性血管内凝固	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 91）	287 日	未回復	おそらく関連なし
組入れ時の年齢（歳）	2[redacted]			
性別	☒ 女性 ☐ 男性			
人種	白人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン			
投与群	☒ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☐ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（エクリズマブ）**	183 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	71 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	267 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	発熱発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 71）		
	敗血症発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 71）		
	貪食細胞性組織球症発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 71）		
	肝不全発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 71）		
	サイトメガロウイルス感染発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 71）		
	播種性血管内凝固発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 71）		
	死亡前の最終投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 71）		

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	試験を中止した。

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の MG 罹病期間は 3 年であった。

既往歴：

ステロイドによるクッシング様症状及び胸腺摘除（Study ECU-MG-301 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アザチオプリン、ドロスピレノン／エチニルエストラジオール配合剤、metamizole sodium、メチルプレドニゾロン、ナプロキセン、paracetamol 及びピリドスチグミン臭化物（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

発熱、敗血症、貪食細胞性組織球症、肝不全、サイトメガロウイルス感染、播種性血管内凝固

本患者の MG 罹病期間は 3 年であり、ECU-MG-301 試験への組入れ時には MGFA 分類で Class IIIa であった。ECU-MG-301 試験（エクリズマブ群）では有害事象はなく完了した。MG-ADL 総スコアは 9 から 1 に改善し、彼女は ECU-MG-301 試験の終了時には MG の症状は最小であった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日に ECU-MG-302 試験に組み入れられ、エクリズマブの投与は、全てで忍容性良好であった（[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 71］の最終投与日まで良好であった）。2 月中旬（3 週目の来院）に、MG による眼症状の悪化が認められ、メチルプレドニゾロンの 1 日おきの投与を 16 mg から 20 mg に増量した。常時ではないが毎日続く複視及び眼瞼下垂のために、[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び[redacted]日（Day 22 及び Day 29）の 2 日とも MG-ADL 総スコアは 4 に上がった。その後、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 57）にはこれらの症状が改善し、総スコアは 2 に下がった。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 45）に一過性かつ中等度の頭痛及び膝痛が認められたが、それぞれ[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 48）及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 59）に消失した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 79）に、患者は発熱に伴う中等度の頭痛が発現したことを報告した（基本語は「pyrexia」）。これらの事象は、1 日の中で色々な時間帯に発現し、かつ持続的であった。そのとき患者は働いていたが、この事象以外は調子がよく、患者の友人、家族又は同僚の中に疾病の報告はなかった。現地の自宅から旅行した報告もなかった。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 81）、発熱、悪心、下痢、それに伴って数日間にわたり発現した頭痛の精査及び評価を目的に入院した。入院時、発熱と頭痛はアセトアミノフェンでコントロール可能であり、そのほかの症状の訴えはなく、バイタルサイン及び精神状態は正常であった。また、髄膜刺激徴候がないことが感染症専門家へのコンサルトで確認された。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は 97 IU/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 77 IU/L 乳酸脱水素酵素（LDH）は 493 U/L といずれも軽度の上昇がみられ、加えて C 反応性蛋白（CRP）も 63 mg/L と上昇していた。培養検査のために血液、尿及び脳脊髄液を採取し、後に陰性と報告された。胸部 X 線、並びに心臓及び腹部の超音波検査はいずれも正常であった。数日後、CRP は 77.3 mg/L へとわずかに上昇した。血小板減少症及び白血球減少症が認められ（表 1）、Day 84 に血液塗抹標本で破砕赤血球が認められたと報告された。

表 1　血小板数及び白血球数

臨床検査パラメーター	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 **Day 57**	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 **Day 81**	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 **Day 84**
血小板数	$359 \times 10^3/\mu L$	$118 \times 10^3/\mu L$	$77 \times 10^3/\mu L$
白血球数	$7.9 \times 10^3/\mu L$	$3.2 \times 10^3/\mu L$	$2.8 \times 10^3/\mu L$

感染の疑いがあったため、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 83）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 84）までセフトリアキソンが投与されたが、感染症専門家のコンサルトでウイルス感染が起こり易くなるとの示唆があり、一旦中止した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 88）にセフトリアキソンを再開した。外部の臨床検査機関で評価した補体については、終末補体が完全に抑制されており、エクリズマブの治療に一致していた。

患者は脱力、関節痛及び息切れを発現し、これらが進行したため、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 89）に neuro subintensive care unit に移された。肝酵素、総ビリルビン及び CRP が大きく上昇した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 89）に経胸壁心エコー検査を行い、頻脈は確認されたがその他の所見は認められなかった。臨床所見及び検査所見に基づき、心筋炎及び心内膜炎は除外された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 89）に患者の発熱は消失し、再発もなかった。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 90）、熱はなかったが、呼吸困難／頻呼吸及び頻脈が継続したため、集中治療室に移された。低用量のβブロッカー（ビソプロロールフマル酸塩）を投与し、頻脈の治療をした。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 90）に胸部、腹部及び骨盤のコンピュータ断層撮影（CT）スキャンを行い、両側性肺炎、肝腫大、無石性胆嚢炎及び少々の腹水が認められた。膿瘍は認められなかった。血小板減少症が悪化し続け、白血球減少症及び貧血が発現し、肝機能検査の数値上昇も進行し続けた。抗菌薬（バンコマイシン及びイミペネム／シラスタチン配合剤）による治療が開始された。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 91）、患者では黄疸を伴う肝不全が認められ、臨床検査の結果は、総ビリルビン 128.2 µmol/L、直接ビリルビン 119.6 µmol/L、AST 262 U/L、ALT 139 U/L、LDH 890 U/L、γ グルタミルトランスフェラーゼ 131 U/L 及びアルカリホスファターゼ 177 U/L であった。抗菌薬療法を継続し、敗血症性ショックに陥っている懸念があったことから、抗ウイルス療法を開始した。

[redacted]月[redacted]日（Day 92）、血清学的ウイルス検査で以下のウイルス感染は陰性と示された：急性期 Epstein-Barr ウイルス（EBV）、A 型肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎及び E 型肝炎、1 型及び 2 型単純ヘルペス。サイトメガロウイルス（CMV）の血清学的検査は IgM 陽性であったが、IgG 陰性であった。サイトメガロウイルス抗原レベルは、急性 CMV 感染の所見と一致した。この時点で、患者に気管内挿管し、一定の鎮静状態を維持した。播種性血管内凝固症候群（DIC）の発現により、赤血球、新鮮凍結血漿及び濃厚血小板の輸血が数回行われた。別の胸部 X 線写真では、多数の小さな巣状浸潤に加え、右横隔膜の上に集中する浸潤が示されたが、気胸は認められなかった。腹部超音波検査では、萎縮胆嚢の周囲に直径 11 mm の内部エコー領域を伴う浮腫が認められた。また、腹水が膀胱の後方及び脾臓の下方に見られた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 92）、疑われている真菌感染に対するアムホテリシン B 及び敗血症に対するメロペネムでの治療を開始した。

[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行ったが、最終的な診断は慢性無石性胆嚢炎であった。胆嚢摘出術の後、患者では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。患者は低血圧になり、血圧維持のために昇圧を必要とした。血液と新鮮凍結血漿の輸血が行われた。心電図上の虚血性変化及び急性腎障害の徴候が認められたが、両方とも低血圧に起因する事象であった。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 94）、腎不全のために持続的静脈血液透析が開始された。血小板、新鮮凍結血漿及び赤血球を複数単位、輸血した。凝固因子及びフィブリノゲンを繰り返し置換したにもかかわらず、DIC は増悪した。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 90）に採取された咽喉分泌物の培養検査では *Candida albicans* が陽性、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 93）に採取された気管分泌物の培養検査では多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* が陽性と報告された。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 95）、心静止を来したが蘇生された。患者では持続的な出血が認められ、高用量のノルエピネフリン、エピネフリン及びドパミンを点滴したが、血液量減少性ショックを発症し、心不全及び低灌流を含む多臓器不全に至った。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 96）の午前 4 時の数分後に徐脈を発現し、心静止に進行した。40 分間心肺蘇生を行ったが、成功しなかった。午前 4 時 53 分に患者は死亡し、CMV 肝炎及び CMV に誘発された DIC に始まる多臓器不全（肝不全が主である）が死因であった。

同日の遅くに剖検が行われ、肝臓は浮腫、炎症があり、右葉が壊死していることが判明した。腸と子宮は正常であったが、胃には潰瘍と出血が認められた。腎臓には低灌流とショックの痕跡が、肺には浮腫と炎症が認められ、心臓では微小出血が目立っていた。脳は正常で、髄膜炎の痕跡は認められなかった。

剖検の報告によると、原因不明の肺炎、広範な壊死を伴う肝炎及び敗血症の経過に伴う細小血管症によって、患者の MG 及び免疫抑制は複雑化した。肝被膜下に出血が生じ、その結果、肝破裂を来した。びまん性粘膜出血及び実質性出血が患者を出血性ショックに至らしめ、これが直接的な死因と考えられた。組織学的検査の結果では、肝臓の CMV 感染は示されなかった。

Day 309* に治験責任医師から受けた情報によれば、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 88）に採取された血液サンプルで実施した追加試験により、フェリチン（2760 µg/L）及びトリグリセリド（3.2 mmol/L）が著しく上昇しており、定量ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）により急性 CMV 感染が確認された。さらに、末梢血塗末標本の再評価では CMV 所見と一致する異型リンパ球が示された。治験実施施設で行われた Morbidity and Mortality Conference での症例再評価では、本患者の死亡を説明するために CMV 関連血球貪食性リンパ組織球症（HLH）を診断することが提案された。カンファレンスで挙がった本病態の診断基準は次のとおりである：発熱、血球減少症、ヘモグロビン＜90 g/L、血小板＜100 G/L、高トリグリセリド血症（空腹時トリグリセリド≥3.0 mmol/L）及びフェリチン≥500 µg/L が満たされ、血清学的に CMV 感染が確認された。

治験責任医師は、DIC とエクリズマブとの因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。

また、発熱及び肝不全はエクリズマブと「関連があるかもしれない」と判断され、敗血症及び CMV 感染は両方とも「おそらく関連あり」と判断された。治験責任医師は、二次性 HLH の発現は免疫抑制下の患者で最も多いことから、HLH とエクリズマブの因果関係を「関連があるかもしれない」と判断した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

患者番号	[redacted]-001[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☒ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
重症筋無力症	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 141）	141 日	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	5[redacted]			
性別	☐ 女性 ☒ 男性			
人種	アジア人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン／日本人			
投与群	☐ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☒ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（プラセボ）**	182 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	238 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	238 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	重症筋無力症発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 126）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	投与継続中			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の MG 罹病期間は 3.6 年であった。

既往歴：

糖尿病、高血圧、高脂血症、バセドウ病、胸腺摘除、高尿酸血症、歯周炎及びラクナ梗塞（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アムロジピンベシル酸塩、ブリモニジン酒石酸塩、メトホルミン、アレンドロン酸ナトリウム、アトルバスタチン、Bactrim、サリチル酸、不特定のハーブ及び伝統治療薬、ラベプラゾールナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、プレドニゾロン、ピリドスチグミン臭化物及びシクロスポリン（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

重症筋無力症の増悪（重症筋無力症）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 141）、患者は眼瞼下垂、複視、疲労、筋力低下及び筋痙攣の悪化、咀嚼困難及び息切れなどの重症筋無力症（MG）症状の進行性増悪を発現した。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 146）、MG の増悪により入院となった。MG-ADL 総スコアは、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 141）に 11、入院時には 9 であった。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 147）に免疫グロブリン療法（30 g/日）による治療が開始され、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 151）に終了した。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 154）、患者は退院し、同日に MG は消失したと判断された。

本事象に関連して、エクリズマブ投与に対する措置はなかった。

治験責任医師は、MG とエクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断した。

本患者の臨床的悪化に関連する MG 症状の評価は、個々の患者の要約に示す。

患者番号	[redacted]-001[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☐ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
結腸癌	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 183）	183 日	回復	関連なし
組入れ時の年齢（歳）	6[redacted]			
性別	☒ 女性 ☐ 男性			
人種	アジア人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン／日本人			
投与群	☐ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☒ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（プラセボ）**	183 日（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	232 日（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）		
	エクリズマブ総曝露期間	232 日（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）		
	結腸癌発現直前の投与日	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 169）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	投与継続中			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の MG 罹病期間は 6.3 年であった。

既往歴：

関節リウマチ、高血圧、胸腺摘除、免疫グロブリン減少、便秘、高脂血症、皮膚嚢腫、白内障手術（両眼）、骨粗鬆症、鉄欠乏性貧血、胃食道逆流性疾患及び中耳炎（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

ニフェジピン、エソメプラゾールマグネシウム、プレドニゾロン、シクロスポリン及びロキソプロフェンナトリウム（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.5.3.3）

結腸癌（結腸癌）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 183）、患者は血便を発現し、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 227）に精査するため大腸内視鏡検査を受けた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 234）、病理検査の結果から結腸癌が確認された。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 268）に右結腸の腹腔鏡下切除を行った。本事象に関連してエクリズマブ投与に対する措置はなかった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 268）、結腸癌は消失したと判断された。

治験責任医師は、結腸癌とエクリズマブとの因果関係を「関連なし」と判断した。

患者番号	[redacted]-001[redacted]			
Argus Case 番号	[redacted]			
Narrative Type	☐ 死亡 ☒ 重篤な有害事象 ☐ 投与中止 ☐ 臨床的に関連性が高い有害事象 ☒ 注目すべき有害事象 ☐ 重症筋無力症／症状の悪化			
有害事象	**発現日**	**重篤な有害事象発現までのエクリズマブ総曝露期間**	**転帰**	**因果関係**
インフルエンザ	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 13）	209 日	回復	関連があるかもしれない
組入れ時の年齢（歳）	3[redacted]			
性別	☒ 女性 ☐ 男性			
人種	アジア人			
民族	非ヒスパニック又は非ラテン			
投与群	☒ エクリズマブ／エクリズマブ群 ☐ プラセボ／エクリズマブ群			
データカットオフ日までの治験薬の総曝露期間	**ECU-MG-301 試験（エクリズマブ）**	183 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	ECU-MG-302 試験（エクリズマブ）	219 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
	エクリズマブ総曝露期間	415 日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		
投与日	**ECU-MG-302 試験の初回投与日**	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）		
	インフルエンザ発現直前の投与日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 8）		
データカットオフ日時点の治験薬の投与状況	投与継続中			

出典：Study ECU-MG-301 Listing 16.2.5.1.1.3.1、Study ECU-MG-302 Listing 16.2.7.2.3、Listing 16.2.4.1.1.3、Listing 16.2.5.1.1.3.1

本患者は[redacted]年に MG の診断を受け、ECU-MG-301 試験組入れ時の MG 罹病期間は 20 年であった。

既往歴：

貧血、拡張期血圧上昇、リンパ球減少症及び胸腺摘除（Study ECU-MG-302 Listing 16.2.4.4.1.3）

併用薬：

アルファカルシドール、アンベノニウム塩化物、乳酸カルシウム、シクロスポリン、ファモチジン、グロリアミン、五積散、補中益気湯、paracetamol、ペラミビル、タゾバクタム／ピペラシリン、プレドニゾロン及びリセドロン酸ナトリウム（Study ECU-MG-002 Listing 16.2.4.5.3.3）

A 型インフルエンザ（インフルエンザ）

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 13）、発熱及び呼吸時不快感のために救急外来を受診し、入院した。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 14）、A 型インフルエンザが陽性であった。タゾバクタム／ピペラシリン、paracetamol 及びペラミビルが投与された。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 15）にエクリズマブの Week 2 投与が予定されたが、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 17）に延期された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 19）、患者は退院し、本事象は回復と判断された。

本事象に関連して、エクリズマブ投与に対する措置はなかった。

治験責任医師は、インフルエンザとエクリズマブとの因果関係を「関連があるかもしれない」と判断した。