

## 審議結果報告書

令和 3 年 12 月 13 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名]      ウィフガート点滴静注400mg  
[一 般 名]      エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）  
[申 請 者 名]    アルジェニクスジャパン株式会社  
[申請年月日]    令和 3 年 4 月 19 日

### [審 議 結 果]

令和 3 年 11 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書の修正表

[販 売 名] ウィフガート点滴静注 400 mg  
[一 般 名] エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）  
[申 請 者] アルジェニクスジャパン株式会社  
[申請年月日] 令和3年4月19日

令和3年11月17日付の上記品目の審査報告書別紙について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

| 頁  | 行            | 修正後                                | 修正前                      |
|----|--------------|------------------------------------|--------------------------|
| 8  | 脚注2)         | NHance 変異（H433K 及び N434 <u>E</u> ） | NHance 変異（H433K 及び N434） |
| 24 | 表 19<br>単回投与 | <u>2</u> 日目                        | <u>8</u> 日目              |
| 53 | 9            | <u>死亡</u>                          | <u>死因不明</u>              |
| 63 | 下から 8        | —                                  | <u>（7.R.3.2 参照）</u>      |

（下線部変更）

以上

## 審査報告書

令和 3 年 11 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] ウィフガート点滴静注 400 mg
- [一 般 名] エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] アルジェニクスジャパン株式会社
- [申請年月日] 令和 3 年 4 月 19 日
- [剤形・含量] 1 バイアル（20 mL）中にエフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）400 mg を含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [本 質] エフガルチギモド アルファは、遺伝子組換えヒト IgG1 Fc ドメイン類縁体であり、ヒト IgG1 の 221～447 番目（Eu 番号）のアミノ酸残基に相当する。エフガルチギモド アルファの 32、34、36、213 及び 214 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Tyr、Thr、Glu、Lys 及び Phe に置換されている。エフガルチギモド アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エフガルチギモド アルファは、227 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質（分子量：約 54,000）である。Efgartigimod Alfa is a recombinant human IgG1 Fc domain analog corresponding to amino acid residues at positions 221–447 (Eu numbering) of human IgG1, and the amino acid residues of Efgartigimod Alfa at positions 32, 34, 36, 213 and 214 are substituted by Tyr, Thr, Glu, Lys and Phe, respectively. Efgartigimod Alfa is produced in Chinese hamster ovary cells. Efgartigimod Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 54,000) composed of 2 subunits consisting of 227 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：



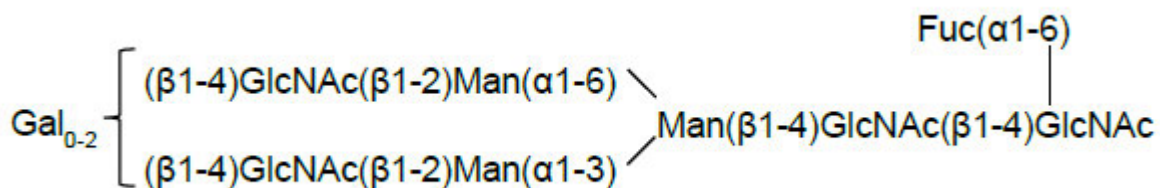
糖鎖結合：N77

部分的プロセッシング：K227

サブユニット内ジスルフィド結合：実線

サブユニット間ジスルフィド結合：C6－C6、C9－C9

主な糖鎖の推定構造



分子式：C<sub>2310</sub>H<sub>3554</sub>N<sub>602</sub>O<sub>692</sub>S<sub>14</sub>（タンパク質部分、2 量体）、C<sub>1155</sub>H<sub>1779</sub>N<sub>301</sub>O<sub>346</sub>S<sub>7</sub>（単量体）

分子量：51,279.46（タンパク質部分、2 量体）、25,641.75（単量体）

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R2 薬）第 467 号、令和 2 年 6 月 5 日付け薬生薬審  
発 0605 第 1 号）

[審査担当部] 新薬審査第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

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

[用法及び用量] 通常、成人にはエフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）として 1 回 10 mg/kg を 1 週間間隔で 4 回 1 時間かけて点滴静注する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 審査報告 (1)

令和3年10月6日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販 売 名] ウィフガート点滴静注 400 mg
- [一 般 名] エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え)
- [申 請 者] アルジェニクスジャパン株式会社
- [申請年月日] 令和3年4月19日
- [剤形・含量] 1バイアル (20 mL) 中にエフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) 400 mg を含有する注射剤
- [申請時の効能・効果] 全身型重症筋無力症
- [申請時の用法・用量] 成人には、エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) として1回 10 mg/kg (体重) を1週間間隔で4回1時間かけて点滴静注する。これを1サイクルとして、症状に応じて、次の治療サイクルを行う。

## [目 次]

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....                | 2  |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....                       | 2  |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                  | 7  |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                | 14 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                     | 16 |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..... | 21 |
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....          | 33 |
| 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....         | 64 |
| 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....                        | 64 |

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

MG は、全身の筋力低下を特徴とする自己免疫疾患であり、本邦では指定難病とされている。MG では、神経筋接合部のシナプス後膜上にある AChR、MuSK、LRP4 等に対する自己抗体により、神経から筋へのシグナル伝達が障害される（Autoimmun Rev 2013; 12: 918-23、Lancet Neurol 2015; 14: 1023-36）。MG は障害が出ている筋群により眼筋型及び全身型に大別されるが、MG の初発症状として眼筋症状（眼瞼下垂、複視）が高頻度で認められ、MG 患者の 80%以上の患者が発症 2 年以内に眼筋型から全身型に進展するとされている（Muscle Nerve 2008; 37: 141-9）。全身の筋力低下は、運動、発語、嚥下及び視力の障害に加え、呼吸機能障害及び極度の疲労の原因となり、MG 患者において 15～20%の患者では気管内挿管及び人工呼吸器管理が必要な MG クリーゼを発現する（Muscle Nerve 2008; 37: 141-9、Neurohospitalist 2011; 1: 16-22）。なお、本剤は「全身型重症筋無力症」を予定される効能又は効果として、令和 2 年 6 月 5 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R2 薬）第 467 号、令和 2 年 6 月 5 日付け薬生薬審発 0605 第 1 号）。

本薬は、FcRn を標的とするアミノ酸残基を改変したヒト IgG1 抗体 Fc フラグメントであり、FcRn に結合することによって、内因性 IgG と FcRn の結合を阻害し、内因性 IgG のリサイクルを阻害することで、リソソームでの内因性 IgG の分解を促進させ、IgG 濃度を一過性に低下させることから、gMG に対する治療効果を示すことが期待されている。

本邦では、2018 年 8 月から臨床試験が開始され、今般、申請者は、国際共同第Ⅲ相試験等により gMG に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

海外では、gMG にかかる効能に関して、米国では 2020 年 12 月に、欧州では 2021 年 8 月に承認申請が行われ、現在、審査中である。2021 年 9 月現在、本剤が承認されている国又は地域はない。

なお、本邦では、gMG に係る効能・効果を有する薬剤として副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン<sup>1)</sup>、デキサメタゾン<sup>1)</sup>等）、カルシニューリン阻害薬（シクロスポリン、タクロリムス水和物<sup>1)</sup>）、コリンエステラーゼ阻害薬（ピリドスチグミン臭化物<sup>1)</sup>、アンベノニウム塩化物<sup>1)</sup>等）、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン及びエクリズマブが承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 細胞基材の調製及び管理

FcRn との結合親和性を高めることを目的に 5 つのアミノ酸変異を既知のヒト IgG1 抗体 Fc フラグメントの配列に導入したアミノ酸配列情報に基づき、化学合成した遺伝子断片を用いて、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞株に導入し、本薬の製造に適切なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EOPC に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A（R1）、ICH Q5B 及び ICH Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、いずれも製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲において、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

1) 「重症筋無力症」を効能・効果として承認されている。

### 2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB 解凍、拡大培養、生産バイオリクター培養、ハーベスト、  
クロマトグラフィー、ウイルス不活化（  
処理）、  
クロマトグラフィー、  
クロマトグラフィー、ウイルスろ過、濃縮・ダイアフィльтраーション、添加剤添加及び  
バルクロ過・充てん・保管工程からなる。

重要工程は、  
、  
、  
、  
、  
及び  
工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

### 2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外に生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び EOPC について純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト工程前の未加工/未精製バルクについて、パイオバーデン、エンドトキシン、マイコプラズマ否定試験、マウス微小ウイルス試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、げっ歯類由来の細胞株で一般に認められるレトロウイルス様粒子以外に、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、透過型電子顕微鏡観察を除くハーベスト工程前の未加工/未精製バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

| 製造工程            | ウイルスクリアランス指数 (log <sub>10</sub> ) |               |               |               |
|-----------------|-----------------------------------|---------------|---------------|---------------|
|                 | 異種指向性マウス<br>白血球ウイルス               | 仮性狂犬病<br>ウイルス | レオウイルス<br>3 型 | マウス微小<br>ウイルス |
| クロマトグラフィー       |                                   |               |               |               |
| ウイルス不活化（<br>処理） |                                   |               |               |               |
| クロマトグラフィー       |                                   |               |               |               |
| クロマトグラフィー       |                                   |               |               |               |
| ウイルスろ過          |                                   |               |               |               |
| 総ウイルスクリアランス指数   | ≥ 23.66                           | ≥ 22.24       | ≥ 19.57       | 10.55         |

a) 総ウイルスクリアランス指数の算出には用いられなかった。

### 2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 A、製法 B、製法 C、製法 D、製法 E、製法 F 及び申請製法とする）。なお、第 I 相試験には製法 B 及び C の原薬を、第 II 相試験には製法 B の原薬を、第 III 相試験には製法 C、製法 D、製法 E 及び製法 F の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 製法 A から製法 B :  
及び  
の変更
- 製法 B から製法 C :  
の変更
- 製法 C から製法 D :  
工程で使用する  
、原薬の  
の変更等
- 製法 D から製法 E :  
の変更
- 製法 E から製法 F :  
及び  
の変更



- 製法 F から申請製法：[REDACTED] 工程における [REDACTED] の変更等  
製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。  
製造工程の開発には QbD の概念が利用されている（2.3 参照）。

## 2.1.5 特性

### 2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

| 表 2 特性解析における評価項目 |                                                                                                                                                           |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一次構造／高次構造        | アミノ酸配列、N 末端及び C 末端アミノ酸配列、[REDACTED]、糖化、翻訳後修飾 [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、脱アミド化、[REDACTED]、酸化、[REDACTED] の糖鎖修飾)、ジスルフィド結合、遊離チオール基、二次構造、三次構造 |
| 物理的・化学的性質        | 分子量、サイズバリエーション、電荷バリエーション                                                                                                                                  |
| 糖鎖構造             | N-結合型糖鎖プロファイル、[REDACTED] 糖鎖プロファイル、[REDACTED]、[REDACTED]                                                                                                   |
| 生物学的性質           | h-FcRn 結合親和性                                                                                                                                              |
|                  | huIgG3 結合阻害活性                                                                                                                                             |

生物学的性質について検討が行われ、主なものは以下のとおりであった。

- 本薬と h-FcRn の結合親和性は、[REDACTED] 法及び [REDACTED] を使用した [REDACTED] クロマトグラフィーにより確認された。
- huIgG3 の h-FcRn への結合に対する本薬の阻害活性は、ELISA 法により確認された。

### 2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1 における特性解析結果等に基づき、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] が目的物質関連物質とされた。また、不純物 A\* 及び不純物 B\* が目的物質由来不純物とされた。これら 2 つの目的物質由来不純物は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

### 2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物 C\*、不純物 D\*、不純物 E\*、不純物 F\*、元素不純物、バイオバーデン、不純物 G\*、エンドトキシン、不純物 H\* 及び不純物 I\* が製造工程由来不純物とされた。これらすべての製造工程由来不純物については、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物 F\*、バイオバーデン及びエンドトキシンは、原薬の規格及び試験方法により管理される。

## 2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（色調及び澄明性）、確認試験（ペプチドマップ及び力価）、pH、純度試験（CE-SDS（還元及び非還元）、GP-HPLC、[REDACTED] HPLC、宿主細胞由来 DNA（定量 PCR 法）、HCP（ELISA 法）、不純物 F\*（[REDACTED]））、エンドトキシン、電荷バリエーション（icIEF）、微生物限度、力価（競合 ELISA 法）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。なお、[REDACTED] は審査の過程で設定された。

## 2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主な安定性試験の概略

|        | ロット数 <sup>a)</sup> | 保存条件           | 実施期間                | 保存形態                                |
|--------|--------------------|----------------|---------------------|-------------------------------------|
| 長期保存試験 | 3                  | -80℃ (-65℃以下)  | 12 カ月 <sup>b)</sup> | ポリプロピレン製スクリーキャップ及び<br>高密度ポリエチレン製ボトル |
| 加速試験   | 3                  | 5±3℃           | 12 カ月 <sup>b)</sup> |                                     |
| 苛酷試験   | 3                  | 25±2℃/60±5%RH  | 12 カ月               |                                     |
|        | 3                  | 40±2℃/25%RH 以下 | 3 カ月                |                                     |

a) 申請製法で製造された原薬、b) 60 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験 (■℃) では、■の減少、■の増加及び■の減少傾向、■の低下、■の増加傾向が認められた。

苛酷試験 (■℃) では、■の減少、■の増加及び■の減少傾向、■の低下、■の低下傾向、■の減少傾向及び■の増加傾向、並びに■の低下傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、ポリプロピレン製スクリーキャップ及び高密度ポリエチレン製ボトルを用い、■℃ (■℃以下) で保存するとき、■ カ月とされた。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル (20 mL) あたり本薬 400 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、リン酸二水素ナトリウム一水和物、無水リン酸一水素ナトリウム、塩化ナトリウム、L-アルギニン塩酸塩、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の解凍、混合・バイオバーデン低減ろ過、無菌ろ過・充てん・試験、目視検査、包装・表示・保管及び外観検査・保管工程からなる。

重要工程は、■・■及び■・■工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

### 2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、製造場所及び製造スケールの変更等である（変更前後の製法を、それぞれ変更前製法及び申請製法とする）。なお、臨床試験には変更前製法による製剤が使用された。

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の概念が利用されている (2.3 参照)。

### 2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（色調及び澄明性）、確認試験（icIEF 及び力価）、浸透圧、pH、純度試験（CE-SDS（還元及び非還元）、GP-HPLC 及び■HPLC）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、電荷バリエーション、力価（競合 ELISA 法）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

### 2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主な安定性試験の概略

|        | 製剤製法                | ロット数 | 保存条件                                                           | 実施期間                | 保存形態                      |
|--------|---------------------|------|----------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------|
| 長期保存試験 | 申請製法 <sup>a)</sup>  | 3    | 5±3℃                                                           | 12 カ月 <sup>c)</sup> | EFTE ラミネートブチルゴム栓及びガラスバイアル |
| 加速試験   | 申請製法 <sup>a)</sup>  | 3    | 25±2℃/60±5%RH                                                  | 12 カ月               |                           |
| 苛酷試験   | 申請製法 <sup>a)</sup>  | 3    | 40±2℃/75±5%RH                                                  | 6 カ月                |                           |
| 光安定性試験 | 変更前製法 <sup>b)</sup> | 1    | 総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m <sup>2</sup> 以上、5±3℃ |                     |                           |

a) 申請製法で製造された原薬を使用、b) 製法 F で製造された原薬を使用、c) 60 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、[ ] の減少傾向及び [ ] の増加傾向、[ ] の低下、[ ] の低下傾向、[ ] の減少、[ ] の増加及び [ ] の減少傾向、並びに [ ] の低下傾向が認められた。

苛酷試験では、[ ] の減少及び [ ] の増加、[ ] の低下、[ ] の低下、[ ] の減少、[ ] の増加及び [ ] の減少傾向、並びに [ ] の低下が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、本剤の有効期間は、一次容器として EFTE ラミネートブチルゴム栓及びガラスバイアルを用い、紙箱による遮光下、2～8℃で保存するとき、12 カ月とされた。

## 2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び一般品質特性に関する品質について、本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

CQA：性状（色調、澄明性）、pH、浸透圧、ポリソルベート 80 濃度、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、タンパク質濃度、力価、同一性、純度、不純物 H\*、不純物\*、不純物 G\*、微生物限度、無菌性、エンドトキシン、発熱性物質、容器施栓系の完全性、凝集体、切断体、システイン残基（遊離システイン及びジスルフィド結合）、HCP、宿主細胞由来 DNA 及び 不純物 F\*

- 工程の特性解析

プロセス特性解析リスクアセスメントにおいて、各工程パラメータのリスクのランク付けが行われ、CQA 及び工程性能に重要な影響を及ぼす入力変数（重要工程パラメータ）及び出力変数（性能特性）が特定された。

- 管理方法の策定

上記の工程特性解析を含む工程知識、ロット分析結果、安定性試験結果等に基づき、工程パラメータ及び性能特性の管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、「2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物」及び「2.1.5.3 製造工程由来不純物」の項参照）。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験の成績が提出された。特に記載のない限り、*in vivo* 試験では溶媒として PBS が用いられた。なお、以下では主な試験成績を記載する。

#### 3.1 効力を裏付ける試験

##### 3.1.1 *In vitro* 試験

##### 3.1.1.1 FcRn に対する交差反応性

各動物種及びヒトの FcRn に対する本薬及びヒト野生型 Fc フラグメントの結合親和性を pH 6.0 及び 7.4 の条件下において、SPR 法及び ELISA 法により検討した結果は表 5 のとおりであり (CTD 4.2.1.1-1、CTD 4.2.1.1-2)、酸性及び中性の両条件下において本薬の各動物種及びヒト FcRn への結合親和性は、ヒト野生型 Fc フラグメントと比較して高いことが確認された。

表 5 各動物種及びヒトの FcRn に対する本薬及びヒト野生型 Fc フラグメントの結合親和性

|                   | pH  | SPR 法 ( $K_d$ 値) (nmol/L) |                   | ELISA 法 ( $EC_{50}$ 値) (ng/mL) |                           |
|-------------------|-----|---------------------------|-------------------|--------------------------------|---------------------------|
|                   |     | 本薬                        | ヒト野生型 Fc フラグメント   | 本薬                             | ヒト野生型 Fc フラグメント           |
| マウス               | 6.0 | $0.01 \pm 0.01$           | $1.04 \pm 0.29$   | 3.79                           | 4.95                      |
|                   | 7.4 | $0.64 \pm 0.11$           | —                 | 3.21                           | 1182                      |
| ラット               | 6.0 | $0.53 \pm 0.11$           | $7.54 \pm 0.93$   | 3.80                           | 17.18                     |
|                   | 7.4 | $1.89 \pm 0.35$           | —                 | 3.89                           | —                         |
| ウサギ <sup>a)</sup> | 6.0 | 6.37                      | 36.0              |                                |                           |
|                   | 7.4 | 301                       | —                 |                                |                           |
| ブタ                | 6.0 | $0.35 \pm 0.05$           | $1.76 \pm 0.61$   | 8.25                           | 16.1                      |
|                   | 7.4 | $11.70 \pm 2.03$          | —                 | 9.84                           | 8683                      |
| イヌ                | 6.0 | $0.19 \pm 0.05$           | $36.02 \pm 13.60$ | 5.46                           | 58.52                     |
|                   | 7.4 | $1.74 \pm 0.19$           | —                 | 4.01                           | —                         |
| サル                | 6.0 | $0.23 \pm 0.18$           | $55.15 \pm 23.20$ | 6.68                           | 1532                      |
|                   | 7.4 | $14.49 \pm 2.77$          | —                 | 8.62                           | —                         |
| ヒト                | 6.0 | $0.35 \pm 0.06$           | $27.99 \pm 6.20$  | 6.04/5.67 <sup>b)</sup>        | 651.7/660.1 <sup>b)</sup> |
|                   | 7.4 | $8.59 \pm 1.35$           | —                 | 7.32/7.00 <sup>b)</sup>        | —/— <sup>b)</sup>         |

平均値±標準偏差、—：FcRn に対して低結合又は結合しなかったことから、 $K_d$  値又は  $EC_{50}$  値は算出されず

a) ウサギにおける SPR 法を用いた試験 (CTD 4.2.1.1-2) は、他の動物種及びヒトにおける SPR 法を用いた試験 (CTD 4.2.1.1-1) と同一の試験内で実施されていない。ウサギにおける SPR 法を用いた試験 (CTD 4.2.1.1-2) におけるヒトの FcRn に対する本薬及びヒト野生型 Fc フラグメントの  $K_d$  値は、pH 6.0 ではそれぞれ 8.63 及び 23.0 nmol/L、pH 7.4 ではそれぞれ 31.0 nmol/L 及び低結合のため  $K_d$  値は算出されなかった。なお、ELISA 法を用いた検討は実施されていない。

b) 2 回の試験の個別値を記載

ヒト及びサルの凍結組織切片に本薬 25 及び 50  $\mu\text{g/mL}$  を添加し、組織交差反応性を免疫組織化学染色により検討した。その結果、ヒト及びサルの複数の組織の内皮細胞及び細胞質で染色が確認され、ヒトでは膀胱、胃及び小腸の粘膜、リンパ節洞組織球並びに脾臓類洞内皮細胞で、サルでは甲状腺濾胞細胞、リンパ節洞組織球及び脾臓類洞内皮細胞で染色が確認された (CTD 4.2.1.1-3)。

### 3.1.2 In vivo 試験

#### 3.1.2.1 修飾を加えた各試験分子における内因性 IgG に対する作用の検討 (CTD 4.2.1.1-4)

FcRn への結合親和性を高めるための修飾を施した各試験分子<sup>2)</sup>について、内因性 IgG に対する作用を検討するため、サルにトレーサー抗体 1 mg/kg を急速静脈内投与し、その 5 分後に本薬 7 mg/kg、ABDEG-hIgG1<sup>2)</sup> 20 mg/kg 及び NHance-Fc<sup>2)</sup> 7 mg/kg 又は溶媒を持続静脈内投与し<sup>3)</sup>、血清中トレーサー抗体濃度の推移を検討した。その結果、溶媒群と比較して、NHance-Fc 群では、血清中トレーサー抗体濃度の変動は認められなかったが、ABDEG 変異<sup>4)</sup> を有する本薬群及び ABDEG-hIgG1 群では、血清中トレーサー抗体濃度の速やかな減少が認められた。また、ABDEG 変異を有する本薬群及び ABDEG-hIgG1 群では、溶媒群と比較して、内因性 IgG 濃度の減少が認められ、その減少は本薬群及び ABDEG-hIgG1 群で同程度だった。なお、本薬は、抗原結合 (Fab) フラグメントを有していないことから、ABDEG-hIgG1 よりも非特異的に結合しにくいと考えられる旨を申請者は説明している。

#### 3.1.2.2 マウス及びラット内因性 IgG に対する作用 (CTD 4.2.1.1-5)

マウスに本薬 2、20 又は 100 mg/kg を単回静脈内投与し、投与前及び投与 1 及び 24 時間後、投与 2、4、7 及び 14 日後に採血し、投与前からの血清中総 IgG 濃度の変化量の推移を検討した結果、本薬 2 mg/kg の投与により血清中 IgG 濃度の減少が認められ、本薬 20 mg/kg 以上の投与により血清中 IgG 濃度の減少の程度はほぼ一定となった。本薬 100 mg/kg の投与では血清中 IgG 濃度は投与前と比較して投与 2 日後に最大 66%の減少が認められた。

ラットに本薬 2、20 又は 100 mg/kg を単回静脈内投与し、投与前及び投与 1 及び 24 時間後、投与 2、4、7 及び 14 日後に採血し、投与前からの血清中総 IgG 濃度の変化量の推移を検討した結果、本薬 2 mg/kg の投与により血清中 IgG 濃度に変動は認められなかったが、本薬 20 mg/kg 以上の投与により血清中 IgG 濃度は減少した。本薬 100 mg/kg の投与では血清中 IgG 濃度は投与前と比較して投与 2 日後に最大 48%の減少が認められた。

#### 3.1.2.3 ウサギ内因性 IgG に対する作用 (CTD 4.2.1.1-9)

妊娠ウサギに本薬 10、30 及び 100 mg/kg/日又は溶媒として生理食塩液を妊娠 6～28 日目にかけて 1 日 1 回計 23 回静脈内投与し、妊娠 6、16 及び 26 日目の投与前及び投与 1 時間後、妊娠 9、13、20 及び 23 日目の投与前、妊娠 29 日目に採血し、投与前からの血清中 IgG 濃度の変化量の推移を検討した結果、本薬 10、30 及び 100 mg/kg/日の投与により血清中 IgG 濃度は投与前と比較してそれぞれ投与 7、10 及び 7 日後に最大 53、62 及び 69%の減少が認められた。

#### 3.1.2.4 サル内因性 IgG に対する作用 (CTD 4.2.1.1-6)

サルにトレーサー抗体 1 mg/kg を急速静脈内投与し、その 48 時間後に本薬 0.2、2、20 及び 200 mg/kg 又は溶媒を持続静脈内投与し<sup>5)</sup>、経時的に本薬投与前からの血清中トレーサー抗体濃度及び血清中 IgG 濃度を測定した。その結果、血清中トレーサー抗体濃度について、本薬 0.2 mg/kg の投与により変動は認

2) 試験分子として以下が使用された。

- ・本薬：ヒト IgG1 の 221～447 番目のアミノ酸残基に、ABDEG 変異 (M252Y、S254T、T256E、H433K 及び N434F) が加えられた、pH 6.0 及び pH 7.0 での FcRn への結合親和性が高い Fc フラグメント
- ・ABDEG-hIgG1：ヒト IgG1 に、ABDEG 変異 (M252Y、S254T、T256E、H433K 及び N434F) が加えられた完全長ヒト IgG1 抗体
- ・NHance-Fc：ヒト IgG1 の 221～447 番目のアミノ酸残基に、NHance 変異 (H433K 及び N434) が加えられた、pH 6.0 での FcRn への結合親和性が高い Fc フラグメント (Curr Top Microbiol Immunol 2014; 382: 249-72)

3) 投与 1 日前、薬剤投与前、投与 5 分後、投与 2 及び 6 時間後、投与 2、3、4、5、6、8、10 及び 12 日後に採血した。

4) pH 6.0 及び pH 7.0 での FcRn への結合親和性を高くするため、ヒト IgG の 221～447 番目のアミノ酸残基が置換されたもの (M252Y、S254T、T256E、H433K 及び N434F)

5) 投与 3 日前、投与前、投与直後、投与 2、6、24、48 及び 72 時間後、投与 5、7、10、14、17、21、24 及び 28 日後に採血した。

められなかったが、本薬 2 mg/kg 以上の投与により減少が認められた。また、血清中 IgG 濃度について、本薬 0.2 及び 2 mg/kg の投与により変動は認められなかったが、本薬 20 mg/kg 以上の投与により減少の程度はほぼ一定となり、投与前と比較して投与 5 日後に最大 55%の減少が認められた。

サルに本薬 20 mg/kg を 1 日 1 回 4 日間の連続静脈内投与<sup>6)</sup>した場合（連続投与）と 4 日に 1 回計 4 回の間欠静脈内投与<sup>7)</sup>した場合（間欠投与）において、投与前からの血清中 IgG 濃度の変化量の推移を検討した。その結果、連続投与と間欠投与を比較したとき、投与初期の血清中 IgG 濃度の変化量は類似していたが、投与開始 7 日後以降では血清中 IgG 濃度の減少の程度は間欠投与の方が連続投与より大きく、連続投与では本薬を単回静脈内投与したときの血清中 IgG 濃度の減少の程度と同程度であったのに対し、間欠投与では、血清中 IgG 濃度は投与前と比較して最大で約 75%の減少が認められ、減少している期間も連続投与より長かった。

### 3.1.2.5 抗アセチルコリン受容体抗体陽性重症筋無力症（AChR-MG）モデルラットを用いた検討（CTD 4.2.1.1-8）

AChR-MG モデルラット<sup>8)</sup>に、本薬 50 mg/kg 又は溶媒をラット抗 AChR 抗体投与の 2 及び 24 時間前に腹腔内投与し、臨床スコア<sup>9)</sup>及び握力の評価<sup>10)</sup>、並びに血清中 IgG 濃度を測定<sup>11)</sup>した。その結果、両群において抗 AChR 抗体投与 48～54 時間後に症状悪化及び握力減少のピークが認められたが、溶媒群と比較して本薬群において、抗 AChR 抗体投与 30、54 及び 72 時間後に臨床スコアの悪化の緩解、及び抗 AChR 抗体投与 72 時間後に握力減少の緩解が認められた。また、本薬群における血清中 IgG 濃度は、本薬投与前と比較して投与 72 時間後に最大 74%の減少が認められた。

### 3.1.2.6 抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体陽性重症筋無力症（MuSK-MG）モデルマウスを用いた検討（CTD 4.2.1.1-7）

MuSK-MG モデルマウス<sup>12)</sup>において、患者総 IgG 投与 4 日目より本薬 1 mg/body/日又は溶媒を 1 日 1 回反復腹腔内投与し、3 日ごとの採血及び 15 日目まで握力及び懸垂時間測定を含む筋の機能評価試験を実施した。その結果、本薬投与により抗 MuSK 抗体価は減少したが、患者総 IgG 投与のおよそ 10 日目では再び抗 MuSK 抗体価は増加し、本薬の IgG 減少作用の低下が認められた。また、溶媒群においては、握力の低下及び懸垂時間の減少が試験期間の後期において認められたが、本薬群においては、初回の評価では懸垂時間の減少が認められたものの、その後握力は安定し、懸垂時間は回復した。

MuSK-MG モデルマウス<sup>13)</sup>に、患者 IgG4 投与 5 日目より本薬 0.5 mg/body/日又はヒト野生型 Fc フラグメント 0.5 mg/body/日を 1 日 1 回反復腹腔内投与し、握力及び懸垂時間測定を含む筋の機能評価試験を実施した。その結果、握力について、患者 IgG4 投与 5 日目よりヒト野生型 Fc フラグメント群では持続的に低下が認められた一方、本薬群では握力の低下が回復した。試験終了後の MuSK-MG モデルマウスを用いて *ex vivo* 横隔膜筋電図試験を実施した結果、横隔膜に持続的な筋収縮を誘発させたときの d-ツボクラリン（125 nmol/L）に対する感受性の低下は、本薬群と比較してヒト野生型 Fc フラグメント群のほうが大きかった。

6) 投与 1 日目から 4 日目までは、投与前、投与直後、投与 24 時間後、投与 6、7、8、10、12、14、17、21、24、28、31、35、38 及び 42 日後に採血した。

7) 各投与前、投与直後、投与 2、6、24、48 及び 72 時間後、投与 17、21、24、28、31、35、38 及び 42 日後に採血した。

8) ラット抗 AChR 抗体 1 mg/kg を腹腔内投与することで作成した。

9) 臨床スコアを 5 段階（0：無症状、1：握力の低下・易疲労性、2：全身虚弱・円背位・体重低下・振戦、3：重症な虚弱・瀕死、4：死亡）で評価された。

10) 抗 AChR 抗体投与 24 時間前、投与直後、投与 6、24、30、48、54 及び 72 時間後に評価された。

11) 抗 AChR 抗体投与 24 及び 2 時間前、投与 24、48 及び 72 時間後に採血された。

12) MuSK 抗体陽性の MG 患者から精製した総 IgG（1.84 g/kg/日）を 1 日 1 回 14 日間反復腹腔内投与された。

13) MuSK 抗体陽性の MG 患者から精製した IgG4（0.15 g/kg/日）を 1 日 1 回 11 日間反復腹腔内投与された。

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 *In vitro* 試験

#### 3.2.1.1 FcγR 及び C1q に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1-1)

ヒト FcγRs に対する本薬及びヒト野生型 Fc フラグメントの結合親和性を ELISA 法により検討した結果は、表 6 のとおりであった。

表 6 ヒト FcγRs に対する本薬及びヒト野生型 Fc フラグメントの結合親和性 (EC<sub>50</sub> 値)

|                   | 本薬     | ヒト野生型 Fc フラグメント |
|-------------------|--------|-----------------|
| FcγRIIIa (hCD16a) | 47.71  | 15.00           |
| FcγRIIa (hCD32a)  | 232.5  | 62.56           |
| FcγRIIb (hCD32b)  | 82424  | 144.7           |
| FcγRI (hCD64)     | 0.1154 | 0.08043         |

平均値 (nmol/L)

ヒト C1q に対する本薬及びヒト野生型 Fc フラグメントの結合親和性を ELISA 法により検討した結果、本薬及びヒト野生型 Fc フラグメントの EC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 9.9 及び 14.7 nmol/L であった。

#### 3.2.1.2 NK 細胞の活性化 (CTD 4.2.1.1-1)

ヒト NK 細胞を本薬 50 µg/mL 又はヒト野生型 Fc フラグメントとインキュベートし、4 及び 24 時間後に NK 細胞活性化の指標である CD107a 陽性細胞数を測定し、本薬による NK 細胞活性を評価した。その結果、CD107a 陽性 NK 細胞の割合は、陽性対照<sup>14)</sup>では 9~12%であった一方、本薬及びヒト野生型 Fc フラグメントでは 0.5%未満であり、本薬による NK 細胞の活性化は誘発しないと考えられた。

### 3.2.2 *In vivo* 試験

#### 3.2.2.1 アルブミン、内因性 IgA 及び IgM に対する作用

サルに、本薬 7 mg/kg、ABDEG-hIgG1<sup>2)</sup> 20 mg/kg、NHance-Fc<sup>2)</sup> 7 mg/kg 及び IVIg 2 g/kg 又は溶媒を持続静脈内投与<sup>15)</sup>し、投与前、投与 3、17 及び 40 日後にアルブミン濃度を測定した結果、いずれの投与群においても溶媒群との差は認められなかった (CTD 4.2.1.1-4)。

サルに、トレーサー抗体 1 mg/kg を急速静脈内投与し、その 48 時間後に本薬 200 mg/kg 又は溶媒を持続静脈内投与し、本薬投与前、投与 24 時間後、投与 5、7 及び 21 日後の血清中 IgA 及び IgM 濃度を測定した結果、本薬 200 mg/kg 群及び溶媒群の血清中 IgA 及び IgM 濃度の投与前からの変化率に差は認められなかった (CTD 4.2.1.1-6)。

## 3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概要は表 7 のとおりであった。なお、心血管系に関する評価はカニクイザルを用いた 4 及び 26 週間反復投与毒性試験において検討された。

14) PBS を陰性対照とした場合に、FcγRIIIa への結合親和性が 100 倍超高くなった Fc フラグメント。

15) 投与 14 日後より、IVIg 群を除き上記投与量の 3 倍量を投与し、溶媒群は本薬 70 mg/kg を投与した。

表 7 安全性薬理試験成績の概略

| 項目           | 試験系                   | 評価項目・方法等          | 投与量                                             | 投与経路 | 所見   | CTD       |
|--------------|-----------------------|-------------------|-------------------------------------------------|------|------|-----------|
| 中枢神経系<br>呼吸系 | カニクイザル<br>(雌雄各 2 例/群) | FOB 法、呼吸数及び<br>体温 | 0 <sup>a)</sup> 、10、30、100 mg/kg<br>週 1 回、5 週間  | 静脈内  | 影響なし | 4.2.1.3-1 |
| 心血管系         | カニクイザル<br>(雌雄各 3 例/群) | 心電図、心拍数及び<br>血圧   | 0 <sup>b)</sup> 、10、30、50、100 mg/kg<br>単回投与     | 静脈内  | 影響なし | 4.2.3.1-1 |
|              | カニクイザル<br>(雌雄各 3 例/群) |                   | 0 <sup>b)</sup> 、3、30、100 mg/kg<br>2 日毎、4 週間    | 静脈内  | 影響なし | 4.2.3.2-2 |
|              | カニクイザル<br>(雌雄各 4 例/群) |                   | 0 <sup>b)</sup> 、10、30、100 mg/kg<br>週 1 回、26 週間 | 静脈内  | 影響なし | 4.2.3.2-3 |

a) 溶媒：25 mmol/L リン酸塩、100 mmol/L 塩化ナトリウム、150 mmol/L L-アルギニン塩酸塩、0.02% (w/v) ポリソルベート 80、pH 6.7

b) 生理食塩液

### 3.4 薬力学的薬物相互作用試験 (CTD 4.2.1.4-1)

ヒト FcRn トランスジェニックマウス (Tg32 マウス)<sup>16)</sup>に、本薬と IVIg を同時に投与した場合 (同時投与) と本薬投与 2 日後に IVIg を投与した場合 (連続投与) の本薬の薬物動態に対する影響を検討した。ヒト IgG 200 mg/kg 及びトレーサー抗体 15 mg/kg を静脈内投与した 2 日後に、本薬 20 mg/kg、IVIg (ヒト IgG) 2 g/kg 及びアイソタイプ対照のヒト野生型 Fc フラグメント 20 mg/kg 又は溶媒を投与し (同時投与)、投与 2 日前、投与 1 時間前、投与 1、7 時間後、投与 1、2、3、4、7 及び 14 日後に採血し、血漿中本薬濃度、ヒト IgG 濃度及びトレーサー抗体濃度をリガンド結合アッセイにより測定した。また、本薬投与 2 日後に IVIg を投与した場合も検討した (連続投与)。その結果、本薬の薬物動態は、本薬と IVIg 投与のタイミングの違いによる影響を受けなかった。一方、本薬投与によるヒト IgG 濃度は、同時投与の場合、投与直後に増加したものの、その後急速に減少し、投与 2～3 日後にはベースライン付近まで戻る傾向が認められた。また、連続投与の場合、本薬投与によりヒト IgG 濃度の減少が認められたものの、IVIg を投与することで本薬投与 12 日後までベースラインよりも高い濃度を維持し、本薬投与 14 日後にベースライン付近に戻る傾向が認められた。

## 3.R 機構における審査の概略

### 3.R.1 本薬の作用機序について

機構は、MG の病態形成の機序及び本薬の作用機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 神経筋接合部において、神経末端から放出されたアセチルコリンが筋肉細胞膜に高密度に発現している AChR に結合することにより筋収縮が引き起こされる。神経から分泌される Agrin が LRP4 と結合して複合体を形成し、MuSK を活性化することで AChR が高密度に局在化されるが (Nat Rev Dis Primers 2019; 5: 30)、AChR の高密度な局在化は神経筋接合部におけるシグナル伝達において不可欠である。
- MG は、神経筋接合部シナプス後膜の構成要素を標的とする病原性 IgG 自己抗体が介在する自己免疫疾患の一種であり、神経筋接合部で IgG 自己抗体の標的となる重要な分子には、AChR、MuSK、LRP4 が含まれる。
- 約 90% の MG 患者において血清中に自己抗体が検出されるが、残りの 10% の MG 患者では実施した測定法の検出限界値未満等の測定系の限界により自己抗体が検出できない又は未知の自己抗体を有

16) 内因性マウス FcRn の発現はなく、ヒト FcRn を発現するマウスであるため、ヒト FcRn への結合特性に関する評価に使用する。当該 Tg32 マウスにおいては、マウス IgG のヒト FcRn への結合親和性が低く、マウス IgG はヒト FcRn によってリサイクルされないため、内因性マウス IgG 濃度が低い。



する可能性がある (N Engl J Med 2016; 375: 2570-81、Brain 2008; 131: 1940-52)。最も多く認められる自己抗原は AChR であり、約 80% の MG 患者で抗 AChR 抗体が認められ、約 1~10% の MG 患者で抗 MuSK 抗体が認められる (Nat Rev Neurol 2016; 12: 259-68)。抗 LRP4 抗体について、日常的な抗 LRP4 抗体の検査は行われておらず、検出に用いられた測定法や検討された集団によりばらつきがあるため、抗 LRP4 抗体が認められる患者の正確な割合はわかっていない。

- 抗 AChR 抗体は、AChR の機能的遮断、細胞内移行及び分解の促進、補体の活性化等の作用を有することで、機能的 AChR の密度の低下及び神経筋接合部の構造の単純化を起こす結果、神経筋伝達を障害する (N Engl J Med 2016; 375: 2570-81)。抗 AChR 抗体の大部分は IgG1 及び IgG3 サブクラスであることが知られている (Clin Exp Immunol 1987; 67: 82-8)。
- 抗 MuSK 抗体は、MuSK と LRP4 又は MuSK と collagen Q との相互作用を阻害し、MuSK の活性化を阻害することで、シナプス後膜の AChR の密度が低下し、シグナル伝達を抑制する (Proc Natl Acad Sci USA 2013; 110: 20783-8)。抗 MuSK 抗体の IgG サブクラスは主に IgG4 サブクラスであることが知られており、抗 MuSK 抗体陽性患者の神経筋接合部において補体の沈着は認められていない (Ann Neurol 2004; 55: 580-4、重症筋無力症診療ガイドライン 2014. 南江堂; 2014)。
- 抗 LRP4 抗体は、LRP4 を免疫した動物から精製された IgG を投与した動物モデルで MG 様の症状を誘発したことから、その病原性が提唱され、Agrin と LRP4 の結合を阻害し、Agrin 依存的な MuSK の活性化が抑制されることで、AChR の高密度な局在化に影響を及ぼすことが報告されている (J Clin Invest 2013; 123: 5190-202、Exp Neurol 2017; 297: 158-67)。抗 LRP4 抗体の IgG サブクラスは主に IgG1 及び IgG2 であることが知られており、抗 LRP4 抗体の病原性に補体の活性化が関与する可能性が示唆されているが (Can J Neurol Sci 2018; 45: 62-7)、抗 LRP4 抗体が MG 患者における神経筋伝達を障害しているかについては完全には解明されていない (重症筋無力症診療ガイドライン 2014. 南江堂; 2014)。
- gMG 患者の約 10% においては一般的な検査法では自己抗体が検出されないとの報告 (Nat Rev Neurol 2016; 12: 259-68) もあり、抗 AChR 抗体を有する gMG 患者であったとしても測定系の限界等により抗 AChR 抗体陰性かつ抗 MuSK 抗体陰性患者となっている可能性がある。また一部の gMG 患者では、collagen Q、Agrin 等のその他の神経筋接合部の構成要素に対する自己抗体が確認され、当該患者では抗 AChR 抗体や抗 MuSK 抗体が陽性であったり、陰性であったりする場合もあり、抗 AChR 抗体や抗 MuSK 抗体以外の自己抗体の臨床的意義及び病因としての重要性は解明されていない (Nat Rev Dis Primers 2019; 5: 30、Front Immunol 2020; 11: 212)。
- FcRn は、IgG の輸送及び恒常性維持に関与する分子である (Curr Top Microbiol Immunol 2014; 382: 249-72)。IgG はピノサイトーシスにより細胞内に取り込まれた後、酸性条件下 (pH 6.5 以下) のエンドソーム内で FcRn と結合することでリソソームでの分解を免れ、細胞表面へ輸送され、中性条件下 (約 pH 7.4) の細胞間隙で FcRn 複合体から血中に放出又は他の組織にトランスサイトーシスされリサイクルされる。そのため、FcRn を介してリサイクルされない IgM、IgE、IgA 及び IgD の半減期 (約 5~6 日) と比較して、IgG の半減期は FcRn を介してリサイクルにより約 21 日と長いことから、血漿中 IgG 濃度は高いことが知られている (Front Immunol 2019; 10: 1540)。
- 本薬は、FcRn を標的とするアミノ酸残基を改変したヒト IgG1 抗体 Fc フラグメントであり、*in vitro* において酸性条件下及び中性条件下のいずれにおいても、ヒト野生型 Fc フラグメントと比較して本薬は FcRn との結合親和性が高いことが示された (3.1.1.1 参照)。また、ヒト及びサル凍結組織切片に本薬を添加し、組織交差反応性を免疫組織化学染色により検討した結果 (3.1.1.1 参照)、本

薬の染色パターンは、本薬の標的である FcRn が内皮細胞及びマクロファージを有する組織において発現している旨の報告（J Histochem Cytochem 2017; 65; 321-33）と一致しているため、標的部位以外のエピトープに結合する可能性は低いと考える<sup>17)</sup>。

- サルにおいて本薬は血清中 IgG 濃度を減少させること（3.1.2.4 参照）等が示された。また、モデル動物を用いた検討において、本薬の投与により、内因性 IgG 濃度の減少、握力の減少等の臨床様症状の緩解が認められた（3.1.2.5 及び 3.1.2.6 参照）。なお、MuSK-MG モデルマウスを用いた検討において、一時的に抗 MuSK 抗体価が低下したものの、その後、再び抗 MuSK 抗体価が増加し、本薬の IgG 濃度の減少作用の低下が認められたこと（3.1.2.6 参照）については、試験期間中に抗 MuSK 抗体陽性患者から精製した IgG を連日投与することで、FcRn を介した IgG のリサイクルが飽和したためと考える。
- 以上より、本薬の投与により、内因性 IgG と FcRn との結合が競合阻害され、FcRn を介した IgG のリサイクルを阻害することで、IgG の分解が促進され、IgG サブクラスによらず病因となる IgG 自己抗体を含めた IgG 濃度を減少させることから、gMG に対する治療効果を示すと考えられる。

機構は、gMG に対する既存治療と本薬との作用機序の差異、及び薬理作用の観点から本薬に特徴的に認められる可能性のある有害事象について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず既存治療である副腎皮質ステロイド、カルシニューリン阻害薬等の非ステロイド性免疫抑制剤、IVIg、血液浄化療法及びエクリズマブ、並びに補助的に投与されるコリンエステラーゼ阻害薬と本薬の作用機序について以下のように説明した。

- 副腎皮質ステロイド、カルシニューリン阻害薬等の非ステロイド性免疫抑制剤は、B 細胞及び T 細胞の活性化の抑制を含む多様な作用機序により非特異的な免疫抑制作用を示す（Allergy Asthma Clin Immunol 2013; 9: 30、Neuropsychiatr Dis Treat 2011; 7: 151-60）。
- IVIg の作用機序は明確には解明されていないが、マクロファージ上の Fc 受容体の阻害、補体活性化の抑制、抗体及びサイトカイン産生の中和作用（Neurologist 2015; 19: 145-8）の他に、免疫グロブリンの大量投与による高濃度の循環血中 IgG は FcRn における IgG のリサイクルを飽和させることにより、病因となる自己抗体を含む内因性 IgG の分解を促進させることで作用を示す可能性が報告されている（Ther Adv Neurol Disord 2021; 14: 1-7）。
- 血液浄化療法は、循環血液から血漿又はその成分を除去する体外循環療法であり、病因となる IgG 自己抗体及び補体分子を除去することで作用する（Nat Rev Dis Primers 2019; 5: 30）。
- エクリズマブは、補体 C5 に対するモノクローナル抗体製剤であり、C5 と特異的に結合し、補体活性化における C5 から C5a 及び C5b への開裂を妨げることにより、MG の病態において補体の関与が考えられている抗 AChR 抗体による補体の活性化を阻害することで作用する（Lancet Neurol 2017; 16: 947-8）。
- コリンエステラーゼ阻害薬は、アセチルコリンの分解を阻害し神経筋接合部でのアセチルコリン濃度を高めることにより、筋収縮力を増強する（重症筋無力症診療ガイドライン 2014. 南江堂; 2014）。
- 本薬は、FcRn を介した IgG のリサイクルを阻害し、病因となる IgG 自己抗体を含め IgG 濃度を減少させる。

17) FcRn の発現が報告されている肝臓及び腎臓においては染色が確認されなかったことから、当該試験で用いた染色法は一部組織の FcRn に対する染色性が低かった可能性は否定できないものの、サルを用いた 26 週間反復毒性試験（CTD 4.2.3.2-3）の病理組織学的検査等において、本薬の標的部位以外に本薬の投与に関連すると考えられる明らかな変化は認められていないことから、標的部位以外のエピトープに結合する可能性は低いと考えると申請者は説明している。

次に申請者は、薬理作用の観点から本薬に特徴的に認められる可能性のある有害事象について、以下のように説明した。

本薬の作用機序を踏まえると、一過性ではあるものの、すべてのサブクラスの IgG 濃度を減少させることから、免疫グロブリン減少による感染症の発現が想定され、感染症の発現リスクを高める可能性が懸念される。しかしながら、臨床試験における感染症関連の有害事象の発現状況については、プラセボ群と比較して本剤群でわずかに感染症の発現割合が増加する傾向が認められたものの、重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、本剤との因果関係は否定できない重篤な有害事象の発現は認められなかった。

機構は、本薬の作用機序について、現時点で得られている知見を基に薬理作用の観点からの説明はなされていると考えるが、本剤の有効性については 7.R.2 で、安全性については 7.R.3 で引き続き議論したいと考える。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、マウス、ウサギ又はサルを用いた薬物動態試験、及びラット、ウサギ又はサルを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を静脈内投与したときの吸収及び排泄に関する試験成績が提出された。本薬はヒト IgG1 抗体 Fc フラグメントであり、内因性抗体フラグメントの分布と同様と考えられること、内因性 IgG と同様に生体内ではペプチド及びアミノ酸へと分解されることが考えられることから、分布及び代謝に関する試験成績は提出されていない。血清中本薬濃度はサンドウィッチ ELISA 法（定量下限: 2.5～250 ng/mL）、尿中本薬濃度はサンドウィッチ ELISA 法（定量下限: 80～100 ng/mL）を用いて測定された。また、血清中 ADA はブリッジング ELISA 法又はアフィニティーキャプチャー溶出（ACE）ブリッジング ELISA 法を用いて測定された。なお、以下では主な試験成績を記載する。

##### 4.1 吸収

###### 4.1.1 単回投与

雌性ウサギ又は雄性サルに本薬を単回急速静脈内投与したときの血清中本薬の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。ウサギ及びサルにおいて、本剤のいずれの用量群においても全例で ADA 陽性であった（参考 CTD 4.2.2.2-1、CTD 4.2.2.2-2）。

表 8 雌性ウサギ又は雄性サルに単回急速静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

| 動物種 | 用量<br>(mg/kg)    | 性別 | 例数 | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h)  | AUC <sub>0-t last</sub><br>(µg·h/mL) | V <sub>ss</sub><br>(mL/kg) | CTD             |
|-----|------------------|----|----|-----------------------------|--------------------------|--------------------------------------|----------------------------|-----------------|
| ウサギ | 2                | 雌  | 3  | 26 ± 1                      | 49.5 ± 4.3               | 934 ± 144                            |                            | 参考<br>4.2.2.2-1 |
|     | 20               | 雌  | 3  | 296 ± 43                    | 46.3 ± 8.8               | 10281 ± 1980                         |                            |                 |
|     | 100              | 雌  | 3  | 1495 ± 63                   | 37.0 ± 4.2 <sup>b)</sup> | 43424 ± 1454                         |                            |                 |
| サル  | 20 <sup>b)</sup> | 雄  | 3  | 638 ± 84.4                  | 42.8 ± 7.2               | 9484 ± 959                           | 125 ± 20.9                 | 4.2.2.2-2       |
|     | 20 <sup>c)</sup> | 雄  | 3  | 554 ± 37.6                  | 44.7 ± 2.0               | 10741 ± 1744                         | 127 ± 6.5                  |                 |

平均値±標準偏差

a) 投与量の増加に伴う α 相の延長を調節したときの t<sub>1/2</sub> は、45.9 ± 6.9 h であった。b) 由来製剤、c) 由来製剤

###### 4.1.2 反復投与（トキシコキネティクス）

雌雄ラットを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験、雌性ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験及び雌雄サルを用いた 26 週間反復静脈内投与毒性試験において、本薬を反復静脈内投与したときのト

キシコキネティクスが検討され、血清中本薬濃度の薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験では ADA の評価が実施され、ラットでは本薬 10 mg/kg 群の 3/18 例、本薬 30 mg/kg 群の 3/18 例、本薬 100 mg/kg 群の 2/18 例、サルでは全例で ADA 陽性であった（CTD 4.2.3.2-1、CTD 4.2.3.5.2-4、CTD 4.2.3.2-3）。

表 9 雌雄ラット、雌性ウサギ又は雌雄サルに本薬を反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

|     | 投与経路                    | 投与期間              | 投与量<br>(mg/kg) | 評価時点       | 性別 | 例数              | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h)  | AUC<br>(µg·h/mL)            | CTD         |
|-----|-------------------------|-------------------|----------------|------------|----|-----------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|-------------|
| ラット | 静脈内<br>(ボーラス)           | 4 週間<br>(1 回/2 日) | 10             | 1 日目       | 雄  | 3 <sup>a)</sup> | 627.7                       |                          | 94202 <sup>b)</sup>         | 4.2.3.2-1   |
|     |                         |                   |                |            | 雌  | 3 <sup>a)</sup> | 659.9                       |                          | 89823 <sup>b)</sup>         |             |
|     |                         |                   |                | 29 日目      | 雄  | 3 <sup>a)</sup> | 357.7                       | 17                       | 8598.2 <sup>c)</sup>        |             |
|     |                         |                   |                |            | 雌  | 3 <sup>a)</sup> | 377.9                       | 45                       | 9080.2 <sup>c)</sup>        |             |
|     |                         |                   | 30             | 1 日目       | 雄  | 3 <sup>a)</sup> | 1141.8                      |                          | 236192 <sup>b)</sup>        |             |
|     |                         |                   |                |            | 雌  | 3 <sup>a)</sup> | 975.8                       |                          | 215607 <sup>b)</sup>        |             |
|     |                         |                   |                | 29 日目      | 雄  | 3 <sup>a)</sup> | 617.4                       | 76                       | 14829 <sup>c)</sup>         |             |
|     |                         |                   |                |            | 雌  | 3 <sup>a)</sup> | 637.8                       | 22                       | 15314 <sup>c)</sup>         |             |
|     |                         |                   | 100            | 1 日目       | 雄  | 3 <sup>a)</sup> | 4863.9                      |                          | 920323 <sup>b)</sup>        |             |
|     |                         |                   |                |            | 雌  | 3 <sup>a)</sup> | 4604.4                      |                          | 934129 <sup>b)</sup>        |             |
|     |                         |                   |                | 29 日目      | 雄  | 3 <sup>a)</sup> | 1983.7                      | 40                       | 47667 <sup>c)</sup>         |             |
|     |                         |                   |                |            | 雌  | 3 <sup>a)</sup> | 1995.3                      | 81                       | 47932 <sup>c)</sup>         |             |
| ウサギ | 静脈内<br>(ボーラス)           | 23 日間<br>(1 回/日)  | 30             | 妊娠 6 日目    | 雌  | 3               | 1080.4                      | 16.8                     | 15581 <sup>d)</sup>         | 4.2.3.5 2-4 |
|     |                         |                   |                | 妊娠 28 日目   | 雌  | 3               | 1347.2                      | 18.0                     | 26311 <sup>d)</sup>         |             |
|     |                         |                   | 100            | 妊娠 6 日目    | 雌  | 3               | 3932.8                      | 14.6                     | 55067 <sup>d)</sup>         |             |
|     |                         |                   |                | 妊娠 28 日目   | 雌  | 3               | 4086.1                      | 14.9                     | 74721 <sup>d)</sup>         |             |
| サル  | 静脈内<br>(0.5 時間<br>持続注入) | 26 週間<br>(1 回/週)  | 10             | 1～8 日目     | 雄  | 6               | 250.9 ± 38.0                | 23.3 ± 6.9               | 3195 ± 245.8 <sup>e)</sup>  | 4.2.3.2-3   |
|     |                         |                   |                |            | 雌  | 6               | 215.0 ± 45.5                | 23.5 ± 6.0               | 3258 ± 204.5 <sup>e)</sup>  |             |
|     |                         |                   |                | 85～92 日目   | 雄  | 5 <sup>f)</sup> | 206.6 ± 31.6                | 32.1 ± 9.1               | 3336 ± 475 <sup>e)</sup>    |             |
|     |                         |                   |                |            | 雌  | 3 <sup>f)</sup> | 148.2 ± 106.3               | 32.9, 40.0 <sup>g)</sup> | 3363 ± 618.3 <sup>e)</sup>  |             |
|     |                         |                   |                | 176～183 日目 | 雄  | 5 <sup>f)</sup> | 188.4 ± 12.2                | 31.7 ± 0.7               | 4162 ± 575.3 <sup>e)</sup>  |             |
|     |                         |                   |                |            | 雌  | 3 <sup>f)</sup> | 226.0 ± 34.4                | 33.1 ± 4.1               | 5081 ± 305.1 <sup>e)</sup>  |             |
|     |                         |                   | 30             | 1～8 日目     | 雄  | 6               | 844.9 ± 81.4                | 29.3 ± 2.4               | 9584 ± 896.4 <sup>e)</sup>  |             |
|     |                         |                   |                |            | 雌  | 6               | 719.9 ± 119.4               | 30.0 ± 3.5               | 8424 ± 164.4 <sup>e)</sup>  |             |
|     |                         |                   |                | 85～92 日目   | 雄  | 6               | 707.0 ± 283.6               | 25.6 ± 8.6               | 10212 ± 885.7 <sup>e)</sup> |             |
|     |                         |                   |                |            | 雌  | 6               | 696.3 ± 74.3                | 24.7 ± 8.4               | 8875 ± 1525 <sup>e)</sup>   |             |
|     |                         |                   |                | 176～183 日目 | 雄  | 5 <sup>f)</sup> | 835.5 ± 271.8               | 25.5 ± 7.1               | 11938 ± 2230 <sup>e)</sup>  |             |
|     |                         |                   |                |            | 雌  | 5 <sup>f)</sup> | 717.9 ± 12.1                | 30.6 ± 3.3               | 8657 ± 3467 <sup>e)</sup>   |             |
|     |                         |                   | 100            | 1～8 日目     | 雄  | 6               | 2523 ± 789.7                | 25.2 ± 1.9               | 30344 ± 2763 <sup>e)</sup>  |             |
|     |                         |                   |                |            | 雌  | 6               | 2221 ± 362.6                | 25.4 ± 1.3               | 30532 ± 643.8 <sup>e)</sup> |             |
|     |                         |                   |                | 85～92 日目   | 雄  | 6               | 2653 ± 414.3                | 23.4 ± 6.2               | 44637 ± 26504 <sup>e)</sup> |             |
|     |                         |                   |                |            | 雌  | 6               | 2563 ± 333.5                | 25.2 ± 2.6               | 44197 ± 11307 <sup>e)</sup> |             |
|     |                         |                   |                | 176～183 日目 | 雄  | 6               | 2663 ± 465.3                | 23.9 ± 6.4               | 28262 ± 8105 <sup>e)</sup>  |             |
|     |                         |                   |                |            | 雌  | 6               | 2454 ± 323.2                | 25.3 ± 1.9               | 24678 ± 2645 <sup>e)</sup>  |             |

平均値又は平均値±標準偏差

a) 全 9 例中 3 例/時点、b) AUC<sub>0-t last</sub>、c) AUC<sub>t</sub>、d) AUC<sub>0-inf</sub>、e) AUC<sub>0-168 h</sub>、f) ADA 陽性により曝露が減少した個体は除外された  
g) 2 例（個別値）

## 4.2 分布

本薬は Fc 領域を有するバイオテクノロジー応用医薬品であり、胎盤移行すると考えられる。

## 4.3 排泄

雌性サルを用いた 26 週間反復投与毒性試験において、本薬 10、30 又は 100 mg/kg を週 1 回反復静脈内投与（注入時間：0.5 時間）し、1 日目、85 日目及び 183 日目に各 3 時間尿を採取して、これらの尿試料中本薬濃度を測定したとき、尿中に本薬が検出された（CTD 4.2.2.5-1、CTD 4.2.3.2-3）。

本薬は Fc 領域を有するバイオテクノロジー応用医薬品であり、内因性 IgG と同様にヒト乳汁中に排泄されると考えられる。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、特段の問題は認められないと判断する。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及び局所刺激性試験の成績が提出された。

##### 5.1 単回投与毒性試験

カニクイザルを用いた拡張型単回静脈内投与毒性試験において本薬の急性毒性が評価された（表 10）。本薬投与に起因する死亡及び全身毒性は認められず、本薬の静脈内投与時の概略の致死量は 100 mg/kg 超と判断された。

表 10 拡張型単回投与毒性試験成績の概略

| 試験系              | 投与経路                  | 用量<br>(mg/kg)                     | 主な所見                                                                                                               | 概略の致死量<br>(mg/kg) | 添付資料<br>CTD |
|------------------|-----------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------|
| 雌雄<br>カニクイ<br>ザル | 静脈内<br>(2 時間持<br>続注入) | 0 <sup>a)</sup> 、10、30、<br>50、100 | ≥10：投与手技に関連する血腫・出血 <sup>b)</sup> 、血中 γ-グロブリン・グロブリン・IgG 濃度の低下、血中 A/G 比の上昇<br>≥50：皮下の急性炎症・壊死 <sup>c)</sup><br>回復性：あり | >100              | 4.2.3.1-1   |

a) 溶媒：生理食塩水、b) 対照群においても認められる所見

c) 50 mg/kg 群及び 100 mg/kg 群において投与部位に認められた可逆的な皮下の急性炎症・壊死について、使用したバッチに含まれていたエンドトキシンによる影響と申請者は判断している。

##### 5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた反復静脈内投与毒性試験（4 週間）及びカニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験（4 及び 26 週間）が実施された（表 11）。主な所見として、本薬の薬理作用に起因する血中 IgG 濃度の低下及びそれに関連する変化が認められた。なお、アルブミン及び他の Ig（IgM 及び IgA）濃度の低下は認められず、リンパ球イムノフェノタイピングにおいて、ナチュラルキラー細胞、ヘルパー T 細胞、活性化ヘルパー T 細胞、細胞傷害性 T 細胞、活性化細胞傷害性 T 細胞、未熟 T 細胞、B 細胞に本薬投与に関連した変動は認められなかった。

ラットを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験の無毒性量（30 mg/kg）における本薬の曝露量（AUC<sub>0-48h</sub>：15,060 µg・h/mL）及びカニクイザルを用いた 26 週間反復静脈内投与毒性試験の無毒性量（100 mg/kg）における本薬の曝露量（AUC<sub>0-168h</sub>：44,417 µg・h/mL）は、ヒト臨床用量（10 mg/kg）投与時の曝露量<sup>18)</sup>（AUC<sub>0-168h</sub>：8,879 µg・h/mL）と比較して、ラットで約 5.9 倍、カニクイザルで約 5.0 倍であった。

18) 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5 1-2: 1704 試験）における日本人 gMG 患者における推定 AUC<sub>0-168h</sub>（平均値）

表 11 反復投与毒性試験成績の概略

| 試験系                              | 投与経路                    | 投与期間                                 | 用量<br>(mg/kg)                  | 主な所見                                                                                                                                                                                                                                                         | 無毒性量<br>(mg/kg/週) | 添付資料<br>CTD |
|----------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------|
| 雌雄<br>ラット<br>(Sprague<br>Dawley) | 静脈内<br>(ボーラス)           | 4 週間<br>(1 回/2 日)<br>+<br>休薬<br>4 週間 | 0 <sup>a)</sup> 、10、<br>30、100 | $\geq 10$ : 血中グロブリン・ $\gamma$ -グロブリン・IgG 濃度の低下、<br>血中アルブミン・A/G 比・総タンパク・カルシウム<br>の上昇<br>100: 肝臓クッパー細胞の肥大／増加<br><br>回復性: あり                                                                                                                                    | 30                | 4.2.3.2-1   |
| 雌雄<br>カニク<br>イザル                 | 静脈内<br>(2 時間持<br>続注入)   | 4 週間<br>(1 回/2 日)<br>+<br>休薬<br>4 週間 | 0 <sup>a)</sup> 、3、<br>30、100  | $\geq 3$ : LUC 上昇、血中グロブリン・ $\gamma$ -グロブリン・IgG 濃<br>度の低下、血中 A/G 比の上昇、投与部位 (肉眼) の<br>血腫・硬結 <sup>b)</sup> 、投与部位 (皮下組織・皮下筋層) の出<br>血・線維化・炎症性壊死・血管周囲炎 <sup>c)</sup><br>$\geq 30$ : 血栓の形成/再疎通の増悪<br>100: びまん性肝細胞の細胞質変化・変性、びまん性混合<br>型炎症性細胞浸潤<br><br>回復性: あり又は傾向あり | 30                | 4.2.3.2-2   |
| 雌雄<br>カニク<br>イザル                 | 静脈内<br>(0.5 時間持<br>続注入) | 26 週間<br>(1 回/週)<br>+<br>休薬<br>8 週間  | 0 <sup>a)</sup> 、10、<br>30、100 | $\geq 10$ : 投与部位 (肉眼) の血腫・出血 <sup>d)</sup> 、血中グロブリン・<br>$\gamma$ -グロブリン・IgG 濃度の低下、頸部リンパ節肥大、<br>脾臓肥大、濾胞過形成、投与部位 (皮下組織・皮下<br>筋層) の出血・線維化・炎症性壊死・血管周囲炎 <sup>e)</sup><br>$\geq 30$ : 顎下リンパ節肥大<br>100: 腸炎を伴う下痢 <sup>f)</sup>                                       | 100               | 4.2.3.2-3   |

a) 溶媒: 生理食塩水

b) 血腫は対照群にも認められた。また、本薬 30 mg/kg 群及び 100 mg/kg 群で、投与部位の血腫・硬結が高頻度に認められた。ただし、投与部位における所見について、生物学的製剤投与後に認められる背景病変であること、回復性が認められることから、申請者は毒性所見ではないと判断している。

c) 対照群においても認められる所見であった。投与部位における所見について、生物学的製剤投与後に認められる背景病変であること、回復性が認められることから、申請者は毒性所見ではないと判断している。カニクイザルを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験の本薬 100 mg/kg 群において、投与部位 (皮下組織・皮下筋層) で認められた出血・線維化・炎症性壊死・血管周囲炎については増悪が認められたが、使用したロットにエンドトキシンが含まれていたことから、当該所見の増悪は過量のエンドトキシンが関与している可能性も考えられると申請者は考察している。

d) 雌 1 例で認められた所見であり、当該個体では、その他に自発運動の減少、眼瞼陥凹、体重減少、脱水等が認められた。カニクイザルの背景疾患として小腸炎及び細菌感染又は腸内寄生菌感染が報告されており (Toxicol Pathol 2010; 38, 642-657、J Immunotoxicol 2010; 7, 79-92)、当該雌の消化管での病理組織学的所見が、当該報告の消化管の病理組織学的所見 (大腸の粘膜出血、粘膜細胞の過形成、粘膜のびらんを伴う粘膜の炎症等) と類似していたこと、試験実施施設の背景値 (0~25%) の範囲内であったことから、申請者は毒性所見ではないと判断している。

### 5.3 遺伝毒性試験

本薬は IgG1 抗体 Fc フラグメントであり、DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用することは考えにくいことから、『「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について』(平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号) に基づき、遺伝毒性試験は実施されていない。

### 5.4 がん原性試験

本薬は、FcRn を標的とするアミノ酸残基を改変したヒト IgG1 抗体 Fc フラグメントであり、本薬の反復投与毒性試験において、前がん病変及び増殖病変等の変化は認められておらず、細胞傷害性 T 細胞 (CD8<sup>+</sup> T 細胞) 及び NK 細胞等にも影響が認められていないこと (5.2 参照) 等から、『「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について』(平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号) に基づき、がん原性試験は実施されていない。

### 5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された (表 12)。いずれの試験においても、本薬投与による影響は認められなかった。

なお、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の無毒性量（ラット：100 mg/kg/日、ウサギ：100 mg/kg/日）における本薬の曝露量（AUC<sub>0-23h</sub>）（ラット：6,456 µg・h/mL、ウサギ：49,443 µg・h/mL）は、ヒト臨床用量（10 mg/kg）投与時の曝露量<sup>18)</sup>（AUC<sub>0-168h</sub>：8,879 µg・h/mL）と比較して、ラットで約 5.1 倍、ウサギで約 39.0 倍であった。

表 12 生殖発生毒性試験成績の概略

| 試験の種類                     | 試験系                       | 投与経路 | 投与期間                                                                 | 用量 (mg/kg)              | 主な所見                                                               | 無毒性量 (mg/kg/日)                 | 添付資料 CTD    |
|---------------------------|---------------------------|------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------|
| 受胎能及び初期胚発生に関する試験          | 雌雄<br>ラット(Sprague Dawley) | 静脈内  | 雄：交配前 4 週～42 又は 43 日間<br>(1 日 1 回)<br>雌：交配前 15 日～妊娠 7 日<br>(1 日 1 回) | 0 <sup>a)</sup> 、30、100 | 毒性変化なし <sup>b)</sup>                                               | 親動物（雌雄）<br>生殖能：100             | 4.2.3.5.1-1 |
| 胚・胎児発生に関する試験              | 雌<br>ラット(Sprague Dawley)  | 静脈内  | 妊娠 6～17 日<br>(1 日 1 回)                                               | 0 <sup>a)</sup> 、30、100 | 毒性変化なし                                                             | 母動物：100<br>胚・胎児発生：100          | 4.2.3.5.2-2 |
|                           | 雌<br>ウサギ(NZW)             | 静脈内  | 妊娠 6～28 日<br>(1 日 1 回)                                               | 0 <sup>a)</sup> 、30、100 | 毒性変化なし <sup>c)</sup>                                               | 母動物：100<br>胚・胎児発生：100          | 4.2.3.5.2-4 |
| 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 | 雌<br>ラット(Sprague Dawley)  | 静脈内  | 母動物：<br>妊娠 6 日～分娩後 21 日<br>(1 日 1 回)                                 | 0 <sup>a)</sup> 、30、100 | F0 母動物：<br>毒性変化なし <sup>d)</sup><br>F1 出生児：<br>毒性変化なし <sup>e)</sup> | 母動物（一般毒性）：100<br>F1 出生児の発生：100 | 4.2.3.5.3-1 |

a) 溶媒：生理食塩水

b) 本薬 30 mg/kg 群の親動物（雌）1 例で着床前及び着床後胚損失率の高値が認められたが、本薬 100 mg/kg 群の親動物では認められなかったことから、申請者は毒性所見ではないと判断している。

c) 本薬 30 mg/kg 群の母動物 2 例及び本薬 100 mg/kg 群の母動物 1 例で流産が認められたが、試験実施施設の背景値（0～10%）の範囲内であったことから、申請者は毒性所見ではないと判断している。

d) F0 世代の本薬 100 mg/kg 群の妊娠 21 日目に認められた母動物の死亡について、1 例のみの変化であること、及び流産徴候（膈出血及び子宮内着床胚吸収）が認められたことから、申請者は初期流産に関連する死亡であり、毒性所見ではないと判断している。また、F0 世代の本薬 30 mg/kg 群で認められた出生率の低下について、当該群の母動物 1 例で生存胎児が認められないことに起因する変化であり、試験実施施設の背景値（90～100%）の範囲内であったことから、申請者は毒性所見ではないと判断している。

e) F1 世代の本薬 30 mg/kg 群の母動物の 3 例及び F1 世代の本薬 100 mg/kg 群の母動物の 2 例で認められた不妊に起因する受胎率の低下、並びに F1 世代の本薬 30 mg/kg 群の母動物の 1 例で認められた生存胎児が認められないことに起因する出生率の低下について、それぞれ試験実施施設の背景値（受胎率：80～100%、出生率：90～100%）の範囲内であったことから、申請者は毒性所見ではないと判断している。また、F1 世代の本薬 100 mg/kg 群で認められた失調性歩行について、当該群の母動物 1 例の出生児 4 例のみで認められた所見であり、他の母動物の出生児に認められなかったことから、申請者は毒性所見ではないと判断している。

## 5.6 局所刺激性試験

本薬を静脈内投与したときの局所刺激性について、カンクイザルを用いた 26 週間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-3）、ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.1-1）、胚・胎児発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.2-2）及び出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（CTD 4.2.3.5.3-1）、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.2-4）等に基づき評価され、対照群と比較し、本薬群で局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。

また、本薬の皮下投与と製剤を用いて、静脈内、動脈内、皮下、静脈周囲及び筋肉内単回投与による局所刺激性試験が実施され（表 13）、対照群と比較し、いずれの投与経路の本薬群においても局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。以上より、本薬をヒトに静脈内投与したときに、局所刺激性が認められるリスクは低いと申請者は説明している。

表 13 局所刺激性試験成績の概略

| 試験系       | 試験方法                                                                                  | 結果                                               | CTD       |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------|
| 雌ウサギ(NZW) | 本薬 150 mg/mL の皮下投与と製剤 <sup>a)</sup> を静脈内、動脈内及び皮下に単回投与（1 mL）並びに静脈周囲及び筋肉内に単回投与（0.25 mL） | 対照群と比較し、いずれの投与経路の本薬群においても、局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。 | 4.2.3.6-1 |

a) 20 mmol/L ヒスチジン、60 mmol/L ショ糖、100 mmol/L 塩化ナトリウム、0.04%ポリソルベート 20 を含む pH6.0 の皮下投与製剤

## 5.R 機構における審査の概略

### 5.R.1 胎児又は出生児に対する本薬の影響について

機構は、妊婦又は授乳婦に本剤を投与した時の母体及び胎児並びに出生児への本薬の曝露により、胎児又は出生児の IgG が低下する可能性、及び胎児又は出生児における本剤投与時の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本薬は、薬理作用に起因した IgG 減少が認められるものの、T 細胞及び B 細胞活性を阻害しなかったこと、FcRn に依存しない内因性の IgM 及び IgA 並びにアルブミンに影響を及ぼさなかったこと（5.2 参照）から、細胞性免疫を低下させないと考えられるため、免疫系に重大な影響を及ぼす可能性は低いと考える。また、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、本薬を 100 mg/kg/日までの用量で投与しても、胎児及び出生児の発生及び発達に係る影響は認められず、感染症を示唆する変化は認められなかった（5.5 参照）。以上を踏まえると、本薬が胎児又は出生児に重篤な悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。
- 一方、生殖発生毒性試験において胎児に対する本薬の曝露は評価しなかったため、本薬のみかけの胎児／母動物分布比は不明であるが、モノクローナル抗体等の抗体は FcRn に結合し、ヒトでは妊娠 30 週以降に胎盤を能動的に通過することが報告されていること（Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2009; 86: 328-44）から、本薬が母体から胎児へと移行する可能性が考えられる。また、本薬の薬理作用による母体の IgG 濃度の低下によって IgG の胎盤移行が低下することが想定され、出生児における感染防御が低下する可能性が考えられる。
- さらに、本薬のヒト乳汁及び乳児への移行に関する情報は無いものの、一般に IgG はヒトの乳汁中に移行することが知られていること（Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2009; 86: 328-44）から、本薬の乳汁移行により、出生児が本薬に曝露される可能性が考えられる。
- したがって、添付文書において以下のように注意喚起することが適切と考える。
  - 妊婦への投与について、本薬の胎盤移行及び母体からの IgG 移行の減少により、胎児又は出生児の IgG が低下し感染症等の有害事象が発現するリスクが高くなる可能性があることから、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨を注意喚起する。また、妊娠中に本剤を投与した患者からの出生児においては、生ワクチン又は弱毒ワクチンの接種による感染症発現のリスクが高くなる可能性がある旨を注意喚起する。
  - 授乳婦への投与について、本薬のヒト乳汁移行に関するデータは無いものの、一般に IgG はヒト乳汁中へ移行することが報告されることを踏まえると、本薬を授乳婦へ投与した際にヒト乳汁中へ移行し、出生児が本薬に曝露される可能性があることから、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する旨を注意喚起する。

機構は、妊婦への本薬の曝露により、胎児又は出生児の IgG が低下し、IgG の低下に伴い感染症等の有害事象が発現するリスクが高くなる可能性があること、授乳婦への本薬の投与により、本薬が乳汁中に移行し、出生児が本薬に曝露される可能性があるとの申請者の説明を了承し、妊婦及び授乳婦に関する申請者の注意喚起の内容に大きな問題はないと考える。

### 5.R.2 がん原性について

申請者は、本薬のがん原性について、本薬の毒性試験成績及び公表文献に基づく以下の点を踏まえると、本薬による悪性腫瘍の発生リスクは低いと考えることを説明している。



- 本薬の反復投与毒性試験において、前がん病変及び増殖病変等の変化は認められていないこと（5.2 参照）
- FcRn ノックアウトマウスにおいて、自然発生的な悪性新生物の発生増加は示唆されていないこと（J Immunol 2003; 170: 3528-33）
- FcRn ノックアウトマウスに発がん化学物質であるアゾキシメタンを長期曝露した際に、野生型マウスと比較して大腸腫瘍発生に対する感受性が高い結果が得られ、当該要因として特に CD8+ T 細胞媒介性の免疫誘導が大腸腫瘍の発生に関連している可能性が報告されている（Immunity 2013; 39: 1095-107）。また、FcRn ノックアウトマウスを用いた腫瘍細胞の移植による実験的肺転移実験において、野生型マウスと比較して肺結節数の増加が認められ、腫瘍形成前に FcRn ノックアウトマウスに既に存在していた NK 細胞の成熟が腫瘍の形成に関連している可能性が報告されている（Front immunol 2018; 9: 2259）。一方で、本薬の反復投与毒性試験において、CD8+ T 細胞及び NK 細胞等に影響は認められていない。そのため、本薬が CD8+ T 細胞又は NK 細胞による癌免疫監視に影響を及ぼすことはないと考えられること。

機構は、本薬は IgG の血清中濃度を選択的かつ一時的に減少させる作用機序を有することから、悪性腫瘍に対する免疫反応を障害する可能性が考えられること、及び一般的に免疫抑制がヒトでの悪性腫瘍の発生リスクの要因になることが知られていること（Reg Toxicol Pharmacol 2016; 75: 72-80、Int J Toxicol 2010; 29: 435-66）から、本剤の臨床試験成績における悪性腫瘍の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 1704 試験）では、本薬が有する IgG の血清中濃度の選択的かつ一時的な減少作用により、悪性腫瘍に対する免疫反応を障害する可能性があり、悪性腫瘍の再発が引き起こされ、結果の解釈を複雑にする可能性があることから、悪性腫瘍の既往のある患者を除外した。
- 悪性腫瘍関連の有害事象<sup>19)</sup>における発現状況について、1704 試験では、プラセボ群 1 例（基底細胞癌）、本剤群 1 例（直腸腺癌）に認められ、このうち直腸腺癌は重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象と判断されたが、治験薬との因果関係は否定された。国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2-2: 1705 試験）では、7 例 10 件（前立腺癌/結腸腺癌、悪性新生物/扁平上皮癌/肺の悪性新生物、膵癌、外陰部癌、扁平上皮癌、中咽頭扁平上皮癌及び基底扁平上皮癌各 1 例）に認められ、このうち重篤な有害事象は 4 例 5 件（前立腺癌/結腸腺癌、肺の悪性新生物、膵癌及び外陰部癌各 1 例）、投与中止に至った有害事象は 2 例 2 件（結腸腺癌及び肺の悪性新生物各 1 例）に認められたが、これら重篤及び投与中止に至った有害事象のいずれも治験薬との因果関係は否定された。
- 以上より、本剤投与による悪性腫瘍の発生リスクは臨床上問題となる可能性は低いと考えることから、添付文書において特段の注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

- 毒性試験成績から本薬が発がん性を有するとの直接的な知見は得られておらず、本剤の臨床試験における悪性腫瘍関連の有害事象の発現状況を踏まえると、現時点で本薬による悪性腫瘍の発生リス

19) MedDRA SOC「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）」に含まれる事象

クは示唆されておらず、添付文書における悪性腫瘍の発生に関する注意喚起は不要との申請者の説明は了承可能と考える。

- しかしながら、本薬は IgG の血清中濃度を選択的かつ一時的に減少させる作用機序を有することから、悪性腫瘍に対する免疫反応を障害する可能性が考えられ、一般的に免疫抑制がヒトでの悪性腫瘍の発生リスクの要因になることが知られていることから、本剤投与に伴う IgG 濃度の減少作用による免疫抑制により悪性腫瘍の発生リスクを完全に否定することはできない。また、本剤の臨床試験では悪性腫瘍の既往のある患者は除外されており、悪性腫瘍を有する患者における本剤のリスクは不明である。臨床試験における被験者数は限られていることを踏まえると、悪性腫瘍関連の事象については、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤は静脈内投与製剤であり、バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を評価する試験は実施されていない。血清中本薬濃度は ELISA 法（定量下限: 300 ng/mL）、尿中本薬濃度は ELISA 法（定量下限: 50.0 ng/mL）、本薬に対する結合抗体はブリッジング ELISA 法（定量下限: 0.295 µg/mL）又はアフィニティーキャプチャー溶出（ACE）ブリッジング ELISA 法（定量下限: 506 µg/mL）、本薬に対する中和抗体は電気化学発光免疫測定法（検出感度: 0.967 µg/mL）を用いて測定された。なお、本剤<sup>20)</sup>について、臨床試験<sup>21)</sup>では初期臨床試験製剤及び後期臨床試験製剤が用いられ、いずれもバイアル製剤が用いられた。

### 6.2 臨床薬理試験

評価資料として、外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1: 1501 試験）、外国人 gMG 患者を対象とした海外第 II 相試験（CTD 5.3.5.1-1: 1602 試験）、日本人及び外国人 gMG 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-2: 1704 試験）、国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2-2: 1705 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.1-2: 1702 試験）及び母集団薬物動態解析（参考 CTD 5.3.3.5-1、参考 CTD 5.3.3.5-2）の成績が提出された。なお、以下では、主な試験成績を記載する。

#### 6.2.1 健康成人における検討

外国人健康成人（薬物動態評価例数: 37 例）を対象に、表 14 の用法・用量で本剤又はプラセボを静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 15 及び表 16、総 IgG 濃度のベースラインからの変化率は表 17 のとおりであった（CTD 5.3.3.1-1: 1501 試験）。

20) 初期臨床試験製剤は、市販予定製剤及び後期臨床試験製剤とは異なる細胞株から調製された原薬を用いた製剤で、変更前後の製剤の同等性／同質性は確認されている。後期臨床試験製剤は市販予定製剤とは製造スケール等が異なる製剤で、変更前後の製剤の同等性／同質性は確認されている。

21) 1501 試験及び 1602 試験では初期臨床試験製剤が、1702 試験、1704 試験及び 1705 試験では後期臨床試験製剤が用いられた。

表 14 本剤又はプラセボを静脈内投与した 1501 試験における用法・用量

|                | コホート | 用法・用量                                              |
|----------------|------|----------------------------------------------------|
| 単回投与<br>パート a) | 1    | 本剤 0.2 mg/kg 又はプラセボを単回静脈内投与（注入時間 2 時間）             |
|                | 2    | 本剤 2 mg/kg 又はプラセボを単回静脈内投与（注入時間 2 時間）               |
|                | 3    | 本剤 10 mg/kg 又はプラセボを単回静脈内投与（注入時間 2 時間）              |
|                | 4    | 本剤 25 mg/kg 又はプラセボを単回静脈内投与（注入時間 2 時間）              |
|                | 5    | 本剤 50 mg/kg 又はプラセボを単回静脈内投与（注入時間 2 時間）              |
| 反復投与<br>パート b) | 7    | 本剤 10 mg/kg 又はプラセボを 4 日に 1 回、6 回反復静脈内投与（注入時間 2 時間） |
|                | 8    | 本剤 25 mg/kg 又はプラセボを 7 日に 1 回、4 回反復静脈内投与（注入時間 2 時間） |
|                | 9    | 本剤 10 mg/kg 又はプラセボを 7 日に 1 回、4 回反復静脈内投与（注入時間 2 時間） |
|                | 10   | 本剤 25 mg/kg 又はプラセボを 7 日に 1 回、4 回反復静脈内投与（注入時間 2 時間） |

a) 任意コホートとして、単回投与パートにコホート 6 が設定されていたが、実施されなかった。

b) 反復投与パートは当初、コホート 7 及びコホート 8 のみを実施する計画とされていたが、両コホートの結果に基づき、本剤 10 mg/kg を 7 日に 1 回投与、又は本剤 25 mg/kg を 4 日に 1 回投与のいずれかを行うコホート 9 が新たに計画された（治験実施計画書第 3 版）。その後、コホート 8 において、重篤な有害事象が 1 例発現し、当該コホートが中止とされた後、コホート 9 の用法・用量は本剤 10 mg/kg の 7 日に 1 回投与として、さらにコホート 8 と用法・用量が同様であるコホート 10 が新たに実施された（治験実施計画書第 4 版）。

表 15 外国人健康成人に本剤を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（1501 試験）

| コホート | 用量<br>(mg/kg) | 例数 | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | AUC <sub>0-t</sub><br>(µg·h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | CL<br>(L/h) | V <sub>z</sub><br>(L) |
|------|---------------|----|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------|-----------------------|
| 1    | 0.2           | 4  | 1.81 ± 0.285                | 103 ± 126                       | 140 ± 109 <sup>a)</sup> | NC          | NC                    |
| 2    | 2.0           | 4  | 34.8 ± 5.13                 | 936 ± 54.0                      | 104 ± 7.88              | 0.14 ± 0.02 | 21.4 ± 3.33           |
| 3    | 10            | 4  | 209 ± 27.9                  | 6770 ± 1520                     | 85.1 ± 7.50             | 0.12 ± 0.03 | 14.8 ± 2.03           |
| 4    | 25            | 4  | 436 ± 47.4                  | 12763 ± 2087                    | 89.7 ± 2.33             | 0.15 ± 0.02 | 19.8 ± 2.28           |
| 5    | 50            | 4  | 1175 ± 493                  | 23340 ± 3013                    | 91.3 ± 4.84             | 0.16 ± 0.02 | 21.4 ± 2.29           |

平均値 ± 標準偏差、NC：算出せず

a) 3 例

表 16 外国人健康成人に本剤を反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（1501 試験）

| コホート | 用法・用量                 | 評価時点    | 例数 | C <sub>max</sub> (µg/mL) | C <sub>trough</sub> (µg/mL) | AUC <sub>t</sub> (µg·h/mL) |
|------|-----------------------|---------|----|--------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 7    | 10 mg/kg<br>(1 回/4 日) | 初回投与    | 5  | 161 ± 38.2               | 15.3 ± 3.9                  | 4206 ± 496                 |
|      |                       | 投与 4 回目 | 5  | 202 ± 21.2               | 22.0 ± 4.3                  | 5211 ± 309                 |
|      |                       | 投与 6 回目 | 5  | 192 ± 20.9               | 21.4 ± 3.8                  | 4842 ± 714                 |
| 9    | 10 mg/kg<br>(1 回/7 日) | 初回投与    | 6  | 195 ± 30.7               | 8.0 ± 1.1                   | 5392 ± 619                 |
|      |                       | 投与 3 回目 | 6  | 237 ± 40.5               | 10.2 ± 2.1                  | 6024 ± 543                 |
|      |                       | 投与 4 回目 | 6  | 204 ± 22.2               | ND                          | 5612 ± 646                 |
| 10   | 25 mg/kg<br>(1 回/7 日) | 初回投与    | 6  | 535 ± 136                | 16.1 ± 5.4                  | 12458 ± 3114               |
|      |                       | 投与 3 回目 | 6  | 407 ± 73.0               | 18.9 ± 4.6                  | 10061 ± 1977               |
|      |                       | 投与 4 回目 | 6  | 485 ± 136                | ND                          | 11152 ± 1877               |

平均値 ± 標準偏差、ND：測定せず

表 17 外国人健康成人に本剤を単回又は反復静脈内投与したときの  
総 IgG 濃度のベースラインからの変化率 (%) の推移 (1501 試験)

| 単回投与パート          |                      |                      |                       |                      |                       |                       |                       |                      |                      |
|------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| コホート             | 2 時間後                | 24 時間後               | 48 時間後                | 96 時間後               | 144 時間後               | 336 時間後               | 504 時間後               | 672 時間後              |                      |
| 1 <sup>a)</sup>  | -4.60 ± 4.47<br>4    | 3.01 ± 10.8<br>4     | -1.41 ± 9.27<br>4     | -4.48 ± 9.01<br>4    | -2.66 ± 4.94<br>4     | -4.98 ± 10.8<br>3     | -3.07 ± 12.6<br>4     | 0.386 ± 11.0<br>4    |                      |
| 2 <sup>b)</sup>  | -4.46 ± 12.7<br>4    | 8.65 ± 11.9<br>4     | -4.31 ± 20.1<br>4     | -17.9 ± 7.53<br>4    | -11.8 ± 18.4<br>4     | -22.7 ± 12.1<br>4     | -8.89 ± 19.5<br>4     | -6.95 ± 15.6<br>4    |                      |
| 3 <sup>c)</sup>  | 1.74 ± 44.9<br>4     | -8.62 ± 8.34<br>4    | -16.3 ± 3.37<br>4     | -28.5 ± 6.12<br>4    | -43.1 ± 7.81<br>4     | -49.1 ± 11.1<br>4     | -51.8 ± 10.2<br>4     | -46.7 ± 9.69<br>4    |                      |
| 4 <sup>d)</sup>  | -1.06 ± 15.4<br>4    | -9.58 ± 11.9<br>4    | -19.9 ± 7.25<br>4     | -41.5 ± 3.52<br>4    | -59.8 ± 5.64<br>4     | -56.5 ± 13.6<br>4     | -57.9 ± 7.18<br>4     | -46.8 ± 12.6<br>4    |                      |
| 5 <sup>e)</sup>  | 0.839 ± 4.74<br>4    | -10.9 ± 3.62<br>4    | -19.0 ± 3.58<br>4     | -38.1 ± 1.90<br>4    | -43.5 ± 4.50<br>4     | -53.1 ± 7.92<br>4     | -42.8 ± 8.81<br>4     | -33.5 ± 13.5<br>4    |                      |
| 反復投与パート          |                      |                      |                       |                      |                       |                       |                       |                      |                      |
| コホート             | 初回投与                 | 投与 2 回目              |                       | 投与 3 回目              |                       | 投与 4 回目 <sup>h)</sup> |                       |                      |                      |
|                  | 2 時間後                | 0 時間後                | 120 時間後 <sup>g)</sup> | 0 時間後                | 120 時間後 <sup>g)</sup> | 0 時間後                 | 120 時間後 <sup>g)</sup> | 672 時間後              | 1344 時間後             |
| 7 <sup>h)</sup>  | -1.29<br>± 4.92<br>5 | -33.9<br>± 13.3<br>5 | -52.2<br>± 14.7<br>5  | -56.6<br>± 15.9<br>5 | -63.5<br>± 14.0<br>5  | -76.1<br>± 5.89<br>5  | -75.9<br>± 5.28<br>5  | -24.0<br>± 15.8<br>5 | 1.47<br>± 15.9<br>5  |
| 9 <sup>i)</sup>  | -7.50<br>± 6.21<br>6 | -42.6<br>± 9.84<br>6 | -48.0<br>± 16.1<br>6  | -48.5<br>± 13.1<br>6 | -62.3 ±<br>9.29<br>6  | -61.1<br>± 9.42<br>6  | -67.8<br>± 8.99<br>6  | -31.6<br>± 11.7<br>6 | ND<br>ND             |
| 10 <sup>j)</sup> | -5.18<br>± 8.64<br>6 | -48.9<br>± 9.89<br>6 | -64.8<br>± 4.80<br>6  | -66.5<br>± 4.12<br>6 | -67.3<br>± 3.66<br>6  | -67.3<br>± 4.75<br>5  | -69.4<br>± 3.34<br>6  | -40.3<br>± 13.6<br>6 | -7.03<br>± 25.0<br>6 |

上段：平均値±標準偏差、下段：評価例数、ND：測定せず

コホート 1: 0.2 mg/kg、コホート 2: 2 mg/kg、コホート 3: 10 mg/kg、コホート 4: 25 mg/kg、コホート 5: 50 mg/kg

コホート 7: 10 mg/kg (1 回/4 日)、コホート 9: 10 mg/kg (1 回/7 日)、コホート 10: 25 mg/kg (1 回/7 日)

a) ベースラインの総 IgG 濃度 (平均値±標準偏差、以下同様) : 6013 ± 1419 µg/mL、

b) ベースラインの総 IgG 濃度: 8903 ± 3896 µg/mL、c) ベースラインの総 IgG 濃度: 10910 ± 2837 µg/mL

d) ベースラインの総 IgG 濃度: 7043 ± 3129 µg/mL、e) ベースラインの総 IgG 濃度: 6663 ± 2165 µg/mL

f) コホート 7 のみ投与 6 回目、g) コホート 7 のみ 72 時間後、h) ベースラインの総 IgG 濃度: 9094 ± 2227 µg/mL

i) ベースラインの総 IgG 濃度: 8705 ± 2481 µg/mL、j) ベースラインの総 IgG 濃度: 10792 ± 6233 µg/mL

外国人健康成人 (薬物動態評価例数: 15 例) を対象に、本剤 10 mg/kg を単回静脈内投与 (注入時間 2 時間) 又は本剤 10 mg/kg を週 1 回、4 週間反復静脈内投与 (注入時間 1 時間) したときの薬物動態パラメータは表 18、総 IgG 濃度のベースラインからの変化率は表 19 のとおりであった (参考 CTD 5.3.3.1-2: 1702 試験<sup>22)</sup>)。

表 18 外国人健康成人に本剤 10 mg/kg を単回又は週 1 回反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ (1702 試験)

|      | 評価<br>時点 | 例数 | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>0-t</sub><br>(µg·h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | CL<br>(L/h) | V <sub>z</sub><br>(L) |
|------|----------|----|-----------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------|-----------------------|
| 単回投与 | 1 日目     | 8  | 206 ± 55.5                  | 2.0 [2.0, 4.0]          | 6210 ± 1050                     | 78.7 ± 16.9             | 0.13 ± 0.02 | 14.5 ± 2.6            |
| 反復投与 | 22 日目    | 7  | 188 ± 30.2                  | 2.0 [1.0, 2.0]          | 7550 ± 1450                     | 82.1 ± 7.6              | 0.12 ± 0.02 | 14.2 ± 2.6            |

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 [範囲]

22) 1702 試験は、外国人健康成人 (薬物動態評価例数: 39 例) を対象に、コホート A として本剤 10 mg/kg を単回静脈内投与 (注入時間 2 時間)、コホート B として本薬皮下投与製剤 10 mg/kg を腹部に単回皮下投与、コホート C として本剤 20 mg/kg を 1 及び 4 日目に静脈内投与し (注入時間 2 時間)、8 日目から本薬皮下投与製剤 300 mg を腹部に週 1 回、8 週間反復皮下投与、コホート D として本剤 10 mg/kg を 1、8、15 及び 22 日目に静脈内投与 (注入時間 1 時間) する海外第 I 相試験である。本報告書では、申請用法・用量を踏まえ、静脈内投与時における薬物動態及び薬力学について記載する。

表 19 外国人健康成人に本剤 10 mg/kg を単回又は週 1 回反復静脈内投与したときの  
総 IgG 濃度のベースラインからの変化率 (%) の推移 (1702 試験)

| 単回投与 <sup>a)</sup> |                     |                     |                 |                 |                  |                  |
|--------------------|---------------------|---------------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|
| 8 日目               | 4 日目                | 7 日目                | 15 日目           | 22 日目           | 29 日目            | 57 日目/試験終了時      |
| -14.4 ± 9.9 (8)    | -25.4 ± 10.2 (8)    | -40.3 ± 8.3 (8)     | -42.5 ± 9.7 (8) | -33.9 ± 8.1 (8) | -24.0 ± 11.5 (8) | -11.0 ± 10.9 (8) |
| 反復投与 <sup>b)</sup> |                     |                     |                 |                 |                  |                  |
| 8 日目 <sup>c)</sup> | 15 日目 <sup>d)</sup> | 22 日目 <sup>e)</sup> | 28 日目           | 50 日目           | 78 日目/試験終了時      |                  |
| -46.3 ± 3.7 (8)    | -62.7 ± 3.8 (7)     | -66.3 ± 3.1 (7)     | -68.4 ± 5.6 (7) | -33.7 ± 6.7 (7) | -5.11 ± 8.6 (7)  |                  |

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) ベースラインの総 IgG 濃度 (平均値 ± 標準偏差、以下同様) : 11511 ± 4275 µg/mL、b) ベースラインの総 IgG 濃度: 10795 ± 2962 µg/mL、  
c) 投与 2 回目、d) 投与 3 回目、e) 投与 4 回目

## 6.2.2 gMG 患者における検討

外国人 gMG 患者<sup>23)</sup> (薬物動態評価例数: 12 例) を対象に、本剤 10 mg/kg を週 1 回、4 週間反復静脈内投与 (注入時間 2 時間) したときの薬物動態パラメータは表 20、総 IgG 濃度のベースラインからの変化率は表 21 のとおりであった (CTD 5.3.5.1-1: 1602 試験)。

表 20 外国人 gMG 患者に本剤 10 mg/kg を週 1 回、反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ (1602 試験)

| 評価時点    | C <sub>max</sub> (µg/mL) | C <sub>trough</sub> (µg/mL) | AUC <sub>0-168h</sub> (µg·h/mL) | t <sub>1/2</sub> (h) |
|---------|--------------------------|-----------------------------|---------------------------------|----------------------|
| 初回投与    | 187.2 ± 58.0 (12)        | NA                          | 8930 ± 3127 (11)                |                      |
| 投与 2 回目 | 176.8 ± 32.2 (11)        | 7.8 ± 2.9 (12)              | 9036 ± 2337 (11)                |                      |
| 投与 3 回目 | 156.5 ± 33.2 (11)        | 11.1 ± 5.4 (11)             | 8557 ± 2558 (11)                |                      |
| 投与 4 回目 | 167.6 ± 43.7 (11)        | 11.2 ± 5.2 (11)             | 8284 ± 2784 (10)                | 117.4 ± 18.8 (12)    |

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、NA : 評価不能

表 21 外国人 gMG 患者に本剤 10 mg/kg を週 1 回、反復静脈内投与したときの  
総 IgG 濃度のベースラインからの変化率 (%) の推移 (1602 試験)

| 8 日目 <sup>a)</sup> | 15 日目 <sup>b)</sup> | 22 日目 <sup>c)</sup> | 29 日目             | 78 日目/試験終了時       |
|--------------------|---------------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| -42.1 ± 15.2 (12)  | -60.9 ± 8.7 (12)    | -70.0 ± 11.0 (12)   | -69.9 ± 11.6 (12) | -20.4 ± 25.0 (12) |

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、ベースラインの総 IgG 濃度 (平均値 ± 標準偏差) : 10591 ± 5077 µg/mL

a) 投与 2 回目、b) 投与 3 回目、c) 投与 4 回目

日本人及び外国人 gMG 症患者 (薬物動態評価例数: 84 例) を対象に、本剤 10 mg/kg を週 1 回、4 週間反復静脈内投与 (注入時間 1 時間) を 1 サイクルとして 3 サイクル投与したときの薬物動態パラメータは表 21、総 IgG 濃度のベースラインからの変化率は表 22 のとおりであった (CTD 5.3.5.1-2: 1704 試験)。

表 22 日本人及び外国人 gMG 患者に本剤 10 mg/kg を週 1 回、4 週間反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ (1704 試験)

|        | 評価時点    | 日本人                      |                             |                                               | 外国人                      |                             |
|--------|---------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
|        |         | C <sub>max</sub> (µg/mL) | C <sub>trough</sub> (µg/mL) | AUC <sub>0-168h</sub> <sup>a)</sup> (µg·h/mL) | C <sub>max</sub> (µg/mL) | C <sub>trough</sub> (µg/mL) |
| サイクル 1 | 初回投与    | 213 ± 20.1 (8)           |                             | 7376 ± 1024 (8)                               | 245 ± 243 (72)           |                             |
|        | 投与 2 回目 | 197 ± 85.5 (8)           | 11.2 ± 2.3 (8)              | NC                                            | 239 ± 71.7 (73)          | 14.2 ± 29.8 (74)            |
|        | 投与 3 回目 | 235 ± 33.5 (8)           | 14.4 ± 4.7 (8)              | NC                                            | 234 ± 79.6 (72)          | 12.7 ± 6.6 (72)             |
|        | 投与 4 回目 | 237 ± 43.3 (7)           | 13.4 ± 3.7 (8)              | 8879 ± 1667 (7)                               | 254 ± 205 (73)           | 12.7 ± 6.5 (73)             |
| サイクル 2 | 初回投与    | 219 ± 45.8 (6)           |                             | 8042 ± 787 (6)                                | 221 ± 66.6 (56)          |                             |
|        | 投与 2 回目 | 231 ± 49.0 (6)           | 12.2 ± 4.8 (6)              | NC                                            | 232 ± 59.8 (57)          | 10.2 ± 4.3 (57)             |
|        | 投与 3 回目 | 217 ± 46.0 (6)           | 10.8 ± 3.1 (6)              | NC                                            | 244 ± 95.0 (55)          | 12.5 ± 6.6 (55)             |
|        | 投与 4 回目 | 184 ± 41.5 (6)           | 12.1 ± 7.0 (6)              | 6700 ± 1611 (6)                               | 253 ± 198 (54)           | 12.9 ± 6.9 (54)             |
| サイクル 3 | 初回投与    | ND                       |                             | ND                                            | 226 ± 21.2 (7)           |                             |
|        | 投与 2 回目 | ND                       | ND                          | ND                                            | 174 ± 113 (5)            | 36.4 ± 69.9 (6)             |
|        | 投与 3 回目 | ND                       | ND                          | ND                                            | 145 ± 19.7 (5)           | 7.1 ± 2.9 (4)               |
|        | 投与 4 回目 | ND                       | ND                          | ND                                            | 153 ± 24.5 (5)           | 7.5 ± 1.3 (5)               |

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、NC : 算出されず、ND : 測定されず

a) 日本人被験者のみ、投与直前及び投与直後に加えて、初回投与と投与 4 回目の 48 時間及び 96 時間にも採血が行われ、AUC<sub>0-168h</sub> が算出された。

23) 対象患者は、すべて抗 AChR 抗体陽性患者とされた。

表 23 日本人及び外国人 gMG 患者に本剤 10 mg/kg を週 1 回、4 週間反復静脈内投与したときの  
総 IgG 濃度のベースラインからの変化率 (%) の推移 (1704 試験)

|                                       | 本剤群                           |                               |                               |                     |                               |                     | プラセボ群               |                     |                |                     |                     |                              |
|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------|-------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------|---------------------|---------------------|------------------------------|
|                                       | 1 週目                          | 2 週目                          | 4 週目                          | 6 週目                | 8 週目                          | 12 週目               | 1 週目                | 2 週目                | 4 週目           | 6 週目                | 8 週目                | 12 週目                        |
| 抗 AChR 抗体陽性 <sup>b)</sup>             |                               |                               |                               |                     |                               |                     |                     |                     |                |                     |                     |                              |
| サイクル 1                                | -37.7<br>± 1.3                | -54.4<br>± 1.2                | -61.3<br>± 0.9                | -37.9<br>± 1.4      | -18.2<br>± 1.8                | -6.1<br>± 2.8       | 0.8<br>± 2.1        | -0.9<br>± 1.9       | 0.6<br>± 2.7   | 4.7<br>± 4.1        | 2.1<br>± 2.3        | -0.1<br>± 5.5                |
|                                       | 65                            | 63                            | 63                            | 63                  | 63                            | 25                  | 60                  | 63                  | 63             | 62                  | 59                  | 16                           |
| サイクル 2                                | -39.2<br>± 1.8                | -55.4<br>± 1.2                | -60.9<br>± 1.3                | -40.1<br>± 1.8      | -16.4<br>± 2.5                | 0.3<br>± 6.0        | 2.2<br>± 3.8        | 1.3<br>± 4.5        | -2.3<br>± 3.3  | -0.1<br>± 3.1       | -0.3<br>± 3.1       | -4.2<br>± 6.4                |
|                                       | 50                            | 50                            | 46                            | 47                  | 45                            | 7                   | 42                  | 43                  | 42             | 41                  | 41                  | 7                            |
| 抗 AChR 抗体陰性／抗 MuSK 抗体陰性 <sup>b)</sup> |                               |                               |                               |                     |                               |                     |                     |                     |                |                     |                     |                              |
| サイクル 1                                | -45.2<br>± 3.1                | -61.5<br>± 1.4                | -67.3<br>± 1.4                | -47.7<br>± 3.4      | -25.6<br>± 3.4                | -6.0<br>± 5.8       | 3.0<br>± 3.9        | -0.2<br>± 3.4       | 0.3<br>± 4.3   | -4.1<br>± 3.2       | 2.1<br>± 3.3        | 5.6<br>± 5.6                 |
|                                       | 16                            | 15                            | 14                            | 15                  | 15                            | 9                   | 16                  | 16                  | 16             | 16                  | 16                  | 6                            |
| サイクル 2                                | -48.9<br>± 3.9                | -62.7<br>± 3.0                | -64.2<br>± 5.2                | -51.5<br>± 5.5      | -29.6<br>± 5.7                | -27.5<br>± 12.1     | -2.5<br>± 3.9       | 6.5<br>± 5.7        | 6.2<br>± 8.6   | -2.8<br>± 5.9       | -6.4<br>± 6.7       | -14.7<br>± 7.2               |
|                                       | 10                            | 10                            | 10                            | 8                   | 10                            | 3                   | 12                  | 12                  | 13             | 13                  | 12                  | 3                            |
| 抗 AChR 抗体陰性／抗 MuSK 抗体陽性 <sup>b)</sup> |                               |                               |                               |                     |                               |                     |                     |                     |                |                     |                     |                              |
| サイクル 1                                | -40.3<br>± 3.5                | -49.8<br>± 4.6                | -56.8<br>± 3.5                | -32.7<br>± 8.5      | 2.5<br>± 14.7                 | -5.8<br>± 5.4       | -12.2<br>± 7.0      | -18.7<br>± 6.4      | -11.5<br>± 9.5 | -9.0<br>± 7.0       | -4.0<br>± 4.1       | -13.3,<br>21.8 <sup>a)</sup> |
|                                       | 3                             | 3                             | 3                             | 3                   | 3                             | 3                   | 3                   | 3                   | 3              | 3                   | 3                   | 2                            |
| サイクル 2                                | -47.5,<br>-40.9 <sup>a)</sup> | -63.3,<br>-38.6 <sup>a)</sup> | -69.4,<br>-41.1 <sup>a)</sup> | -50.9 <sup>a)</sup> | -19.0,<br>-13.1 <sup>a)</sup> | -28.6 <sup>a)</sup> | -17.9 <sup>a)</sup> | -22.6 <sup>a)</sup> | NC             | -23.9 <sup>a)</sup> | -29.1 <sup>a)</sup> | -8.2 <sup>a)</sup>           |
|                                       | 2                             | 2                             | 2                             | 1                   | 2                             | 1                   | 1                   | 1                   | 0              | 1                   | 1                   | 1                            |

上段：平均値±標準誤差、下段：評価例数、NC：算出せず

a) 個別値、b) ベースラインの総 IgG 濃度 (平均値±標準誤差)：本剤群 8345±312 µg/mL、プラセボ群 7889±281 µg/mL

### 6.2.3 母集団薬物動態／薬力学解析 (参考 CTD 5.3.3.5-1、参考 CTD 5.3.3.5-2)

gMG 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2: 1704 試験) から得られた血清中本薬濃度データ (84 例、1397 測定点) を用いて、母集団薬物動態モデル<sup>24)</sup> (参考 CTD 5.3.3.5-1) が更新され、最終モデルは 2 つの末梢コンパートメントを仮定した線形 3-コンパートメントモデルで記述された。共変量探索を行った結果<sup>25)</sup>、CL に対して体重及び eGFR が、V1 に対して体重が共変量として組み込まれた。

本剤 10 mg/kg を週 1 回間隔で 4 回投与したときのシミュレーションにおいて、AUC<sub>0-168h</sub> は、体重が中央値の 76.05 kg の患者と比較して、体重 53 kg (5 パーセンタイル値) の患者では 20%減少、体重 129.8 kg (95 パーセンタイル値) の患者では 44%増加すると推定された<sup>26)</sup>。また、同様のシミュレーションにおいて、AUC<sub>0-168h</sub> は、eGFR が中央値の 100.27 mL/min/1.73m<sup>2</sup> の患者と比較して、eGFR が 62.2 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (5 パーセンタイル値) の患者では 72%増加、eGFR が 122.4 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (95 パーセンタイル値) の患者では 21%減少すると推定された<sup>27)</sup>。

構築した母集団薬物動態モデルを用いて、母集団薬物動態／薬力学モデルが構築された。本薬による IgG 分解速度の促進は間接反応モデルを用いて記述され、総 IgG 濃度に対する EC<sub>50</sub> は 41.4 µg/mL と推定された。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 日本人及び外国人における薬物動態及び薬力学の比較について

申請者は、本剤の薬物動態及び薬力学の国内外差について、以下のように説明している。

24) 健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.3.1-1: 1501 試験) 及び gMG 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 1602 試験) から得られた血清中本薬濃度データを用いて構築された母集団薬物動態モデル

25) 共変量として、年齢、性別、人種、民族、体重、体格指数 (BMI)、eGFR、アルブミン、総ビリルビン、ALT、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アルカリホスファターゼ (ALP)、ADA の有無、MG に対する併用薬が検討された。

26) eGFR は、中央値である 100.27 mL/min/1.73m<sup>2</sup> に固定された。

27) 体重は、中央値である 76.05 kg に固定された。

- 外国人 gMG 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 1602 試験）及び日本人を含む gMG 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 1704 試験）における日本人及び外国人における薬物動態パラメータは表 24 のとおりであり、日本人と外国人の結果は類似していた。

表 24 日本人及び外国人 gMG 患者に本剤 10 mg/kg を週 1 回、反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

| 評価時点    | 日本人 <sup>a)</sup>           |                                |                                    | 外国人 <sup>b)</sup>           |                                |                                    |
|---------|-----------------------------|--------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
|         | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | C <sub>trough</sub><br>(µg/mL) | AUC <sub>0-168h</sub><br>(µg·h/mL) | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | C <sub>trough</sub><br>(µg/mL) | AUC <sub>0-168h</sub><br>(µg·h/mL) |
| 初回投与    | 213 ± 20.1 (8)              |                                | 7376 ± 1024 (8)                    | 245 ± 243 (72)              |                                | 8930 ± 3127 (11)                   |
| 投与 4 回目 | 237 ± 43.3 (7)              | 13.4 ± 3.7 (8)                 | 8879 ± 1667 (7)                    | 254 ± 205 (73)              | 12.7 ± 6.5 (73)                | 8284 ± 2784 (10)                   |

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 1704 試験（サイクル 1）におけるデータ

b) C<sub>max</sub> 及び C<sub>trough</sub> は 1704 試験（サイクル 1）におけるデータ、AUC<sub>0-168h</sub> は 1602 試験におけるデータ

- 1704 試験データを用いた母集団薬物動態解析（6.2.3 参照）において、共変量として民族（日本人又は外国人）は選択されなかった。最終モデルから算出したサイクル 1 での日本人及び外国人における定常状態での C<sub>trough</sub> 及び AUC<sub>0-168h</sub> の推定値（中央値 [95%信頼区間]）は、日本人で 12.3 [10.9, 13.7] µg/mL 及び 6706 [6383, 7029] µg·h/mL、外国人で 11.0 [9.9, 12.2] µg/mL 及び 6935 [6417, 7452] µg·h/mL であり、日本人と外国人における曝露量は類似していた。
- 1704 試験の各サイクルにおける総 IgG 濃度及び各 IgG サブタイプ濃度のベースラインから 4 週目（本剤最終投与から 1 週間後）までの変化率は表 25 のとおりであり、日本人と外国人のベースラインからの変化率に明らかな差異は認められなかった。

表 25 日本人又は外国人に本剤 10 mg/kg を週 1 回、反復静脈内投与したときの総 IgG 濃度及び各 IgG サブタイプ濃度のベースラインから 4 週目（本剤最終投与から 1 週間後）までの変化率（%）（1704 試験、抗 AchR 陽性患者集団）

|                     |                    | 日本人              |                                | 外国人               |                   |
|---------------------|--------------------|------------------|--------------------------------|-------------------|-------------------|
| 総 IgG <sup>a)</sup> |                    | サイクル 1           | サイクル 2                         | サイクル 1            | サイクル 2            |
|                     |                    | -61.5 ± 2.75 (6) | -64.5 ± 5.49 (5)               | -61.3 ± 0.98 (57) | -60.5 ± 1.32 (41) |
| IgG サブタイプ           | IgG1 <sup>b)</sup> | -67.1 ± 2.50 (6) | -64.0, -66.0 <sup>f)</sup> (2) | -67.6 ± 1.04 (56) | -62.0 ± 2.06 (41) |
|                     | IgG2 <sup>c)</sup> | -61.4 ± 4.41 (6) | -64.7 ± 3.65 (5)               | -59.4 ± 1.80 (57) | -60.0 ± 2.73 (42) |
|                     | IgG3 <sup>d)</sup> | -55.8 ± 3.05 (6) | -64.3 ± 3.82 (5)               | -64.0 ± 1.28 (57) | -61.0 ± 2.14 (42) |
|                     | IgG4 <sup>e)</sup> | -41.9 ± 7.63 (6) | -51.4 ± 4.30 (5)               | -53.1 ± 1.71 (57) | -43.8 ± 4.24 (42) |

平均値±標準偏差（評価例数）

a) ベースラインの総 IgG 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）：日本人 7903±1129 µg/mL、外国人 8390±326 µg/mL

b) ベースラインの IgG1 濃度：日本人 6125±937 µg/mL、外国人 7280±272 µg/mL

c) ベースラインの IgG2 濃度：日本人 4442±611 µg/mL、外国人 4860±234 µg/mL

d) ベースラインの IgG3 濃度：日本人 246±110 µg/mL、外国人 640±38.3 µg/mL

e) ベースラインの IgG4 濃度：日本人 244±134 µg/mL、外国人 392±47.4 µg/mL

f) 個別値

- 以上より、日本人と外国人の薬物動態及び薬力学に特段の差異は認められず、民族的要因が本剤の薬物動態及び薬力学に及ぼす影響は認められていないと考える。

機構は、日本人と外国人の薬物動態及び薬力学に特段の差異は認められていないとの申請者の説明を了承した。

## 6.R.2 臨床薬理学的観点における本剤の用法・用量について

申請者は、臨床薬理学的観点における本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

- 健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1-1: 1501 試験）において、本剤 0.2～50 mg/kg を単回静脈内投与したときの総 IgG 濃度のベースラインからの変化率は表 17 のとおりであり、本剤 10 mg/kg まで（コホート 1～3）は用量依存的な総 IgG 濃度の減少が認められた。また、本剤 10 及び 25 mg/kg を週 1 回、計 4 回静脈内投与したとき（コホート 9 及び 10）、最終投与（4 回目）ま

で総 IgG 濃度の減少効果は平衡に達し、総 IgG 濃度の減少率は、最終投与後から約 1 週間で最大となり、最終投与から約 8 週間にはベースラインまで回復した（図 1）。

- 本剤 10 mg/kg を計 4 回反復静脈内投与したとき、4 日間隔投与（コホート 7）と 7 日間隔投与（コホート 9）において、総 IgG 濃度の最大減少率に明らかな差異は認められなかった（表 17 及び図 1）。

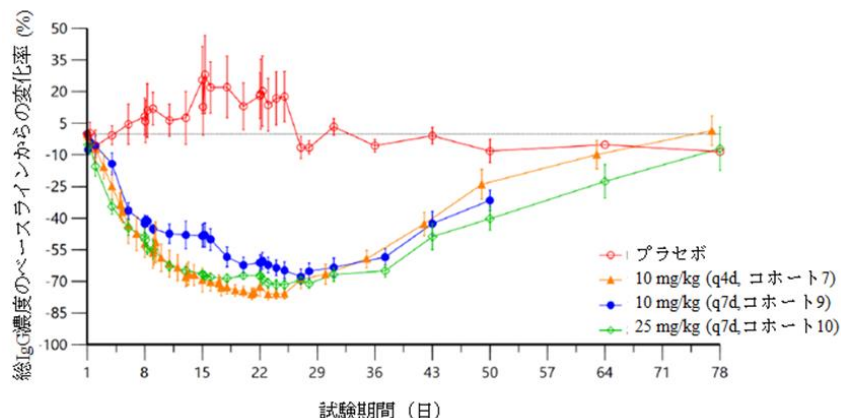


図 1 外国人健康成人に本剤を反復静脈内投与したときの総 IgG 濃度のベースラインからの変化率（%）の推移（1501 試験、コホート 7、9 及び 10）

- gMG 患者で認められる自己抗体は、IgG1（抗 AChR 抗体）、IgG3（抗 AChR 抗体）及び IgG4（抗 MuSK 抗体）が主体であり、1501 試験において、本剤 10 mg/kg を 7 日間隔で計 4 回反復静脈内投与（コホート 9）したときの各 IgG サブタイプ濃度別でのベースラインからの変化率は表 26 のとおりであり、他のサブタイプと比較して IgG4 で減少率が小さい傾向にあったものの、本剤投与によりいずれの IgG サブタイプも減少することが認められた。

表 26 各 IgG サブタイプ濃度のベースラインからの変化率（%）（1501 試験：コホート 9（10 mg/kg（1 回/7 日）））

| IgG サブタイプ          | 初回投与         | 投与 2 回目      |              |              | 投与 3 回目      |              | 投与 4 回目      |              |  |
|--------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--|
|                    | 2 時間後        | 0 時間後        | 120 時間後      | 0 時間後        | 120 時間後      | 0 時間後        | 120 時間後      | 672 時間後      |  |
| IgG1 <sup>a)</sup> | -5.65 ± 3.26 | -39.2 ± 11.0 | -59.7 ± 8.95 | -60.5 ± 7.16 | -69.3 ± 6.28 | -68.4 ± 7.56 | -71.8 ± 6.28 | -40.4 ± 9.10 |  |
|                    | 6            | 6            | 6            | 6            | 6            | 6            | 6            | 6            |  |
| IgG2 <sup>b)</sup> | -3.68 ± 6.45 | -26.0 ± 10.1 | -43.3 ± 9.17 | -45.3 ± 8.51 | -54.7 ± 8.08 | -57.2 ± 6.00 | -62.0 ± 5.73 | -45.9 ± 8.37 |  |
|                    | 6            | 6            | 6            | 6            | 6            | 6            | 6            | 6            |  |
| IgG3 <sup>c)</sup> | -4.43 ± 7.04 | -45.6 ± 12.6 | -63.4 ± 9.88 | -62.9 ± 8.48 | -70.0 ± 7.34 | -67.7 ± 7.95 | -71.2 ± 7.30 | -25.6 ± 13.8 |  |
|                    | 6            | 6            | 6            | 6            | 6            | 6            | 6            | 6            |  |
| IgG4 <sup>d)</sup> | -3.84 ± 7.23 | -26.1 ± 10.8 | -44.6 ± 8.07 | -44.7 ± 8.76 | -54.5 ± 6.88 | -54.1 ± 7.50 | -56.7 ± 7.12 | -22.9 ± 9.14 |  |
|                    | 6            | 6            | 6            | 6            | 6            | 6            | 6            | 6            |  |

上段：平均値±標準偏差、下段：評価例数

a) ベースラインの IgG1 濃度（平均値±標準偏差、以下同様）：6790±1836 µg/mL、b) ベースラインの IgG2 濃度：5997±1385 µg/mL

c) ベースラインの IgG3 濃度：524±163 µg/mL、d) ベースラインの IgG4 濃度：548±530 µg/mL

- 1501 試験成績に基づき、外国人 gMG 患者に本剤 10 mg/kg を週 1 回計 4 回反復静脈内投与した海外第 II 相試験（CTD 5.3.5.1-1: 1602 試験）においても、総 IgG 濃度の低下が認められた（表 21）。また、1501 試験及び 1602 試験のデータを用いて構築した母集団薬物動態／薬力学モデル（参考 CTD 5.3.3.5-1）におけるシミュレーション<sup>28)</sup>から、本剤 5、10 及び 20 mg/kg を週 1 回計 4 回反復静脈内投与したときの総 IgG 濃度のベースラインからの最大減少率の中央値[5 パーセンタイル値, 95 パーセンタイル値]を推定した結果、それぞれ 62 [49, 75]%, 71 [59, 78]%及び 77 [70, 81]%と推定された。

28) プラセボ若しくは本剤 5、10 又は 20 mg/kg を週 1 回 4 週間隔で、各群 60 例に投与したときの総 IgG 濃度の減少率の推移が推定された。



- 1501 試験及び外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.1-2: 1702 試験）において、本剤 10 mg/kg を 1 時間又は 2 時間かけて週 1 回、計 4 回反復静脈内投与したときの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-72h}$  の平均値±標準偏差は、1 時間投与（1501 試験: コホート 9）では  $204 \pm 22.2 \mu\text{g/mL}$  及び  $4168 \pm 541 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、2 時間投与（1702 試験）では  $188 \pm 30.2 \mu\text{g/mL}$  及び  $4430 \pm 478 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  であり、同程度であった。
- 以上より、日本人及び外国人 gMG 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-2: 1704 試験）の用法・用量として本剤 10 mg/kg を、投与時間 1 時間かけて、投与間隔を週 1 回として、計 4 回反復静脈内投与することを選択した。
- なお、1704 試験における本剤投与後の総 IgG 濃度のベースラインからの変化率は表 23 のとおりであり、本剤 10 mg/kg を 1 時間かけて週 1 回、計 4 回反復静脈内投与することを 1 サイクルとして投与することで、総 IgG 濃度が減少することが確認された。

機構は、以上の申請者の説明について了承し、臨床薬理学的観点からは本剤の用法・用量を 10 mg/kg を 1 時間かけて週 1 回投与とすることに問題はないと考えるが、用法・用量の適切性は、有効性及び安全性の成績も踏まえて、7.R.6 で引き続き議論する。

### 6.R.3 腎機能障害を有する患者における本剤の投与について

機構は、腎機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響について説明した上で、腎機能障害を有する患者に対する本剤の投与について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 分子量 69 kDa のアルブミンは、糸球体濾過され、腎近位尿細管より能動的に再吸収される（Int J Nephrol 2012; 48; 1-9）。分子量が約 54 kDa である本剤も、アルブミンと同様に一部は腎糸球体濾過され、本剤は中性及び酸性の両 pH 条件下においてヒト FcRn への結合親和性が高いことから、腎近位尿細管より能動的に再吸収されると考えられる。
- 分子量 48 kDa の抗体フラグメントであるイダルシズマブの薬物動態に及ぼす腎機能の影響を検討する臨床試験において、軽度又は中等度腎機能障害患者では健康成人と比較して、イダルシズマブの AUC がそれぞれ 28.4%又は 83.5%増加したことが報告されている（Clin Pharmacokinet 2017; 56; 41-54）。また、分子量 46 kDa のジゴキシン特異抗体 Fab フラグメントを重症ジゴキシン中毒又はジギトキシン中毒患者に投与したとき、ジゴキシン特異抗体 Fab フラグメントのクリアランスの低下は、クレアチニンクリアランスの低下及び年齢に比例したことが報告されている（Br J Clin Pharmacol 1997; 44; 135-8）。
- 健康被験者を対象とした海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1: 1501 試験）において、本剤 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、本剤の尿中への排泄が認められ、尿中排泄率は 0.1%未満であった。また、1501 試験で、健康被験者に本剤 10 mg/kg 及び 25 mg/kg を週 1 回計 4 回反復静脈内投与したとき、本剤の曝露量は用量にほぼ比例して増加し、また、本剤 25 mg/kg までの安全性及び忍容性に問題はなかった（7.1 参照）。
- 国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-2: 1704 試験）における腎機能正常患者、軽度腎機能障害患者及び中等度腎機能障害患者の有害事象の発現割合は、表 27 のとおりであり、個別の事象も含めて腎機能障害の程度に応じて有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった。

表 27 腎機能障害別の有害事象の発現割合 (1704 試験)

|          | 腎機能正常患者 (103 例) | 軽度腎機能障害患者 (53 例) | 中等度腎機能障害患者 (6 例) |
|----------|-----------------|------------------|------------------|
| すべての有害事象 | 82/103 (79.6)   | 44/53 (83.0)     | 4/6 (66.7)       |
| 重篤な有害事象  | 11/103 (10.7)   | 9/53 (17.0)      | 1/6 (16.7)       |

該当例数/評価例数 (割合 (%))

- 母集団薬物動態解析 (6.2.3 参照) において、CL に対する共変量として eGFR が選択された。構築した母集団薬物動態解析モデルを用いたシミュレーションにおいて、本剤 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したとき、eGFR が中央値である 100 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> の患者と比較して、eGFR が 5 パーセンタイル値の 62.2 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> の患者では 4 回目投与後の AUC<sub>0-168h</sub> が 72% 高くなると推定された。また、軽度腎機能障害患者 (eGFR: 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満) は、腎機能正常患者 (eGFR: 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上) と比較して、AUC<sub>0-168h</sub> が 28% 高くなると推定された。
- 重度腎機能障害患者における本剤投与時の曝露への影響に関するデータは得られておらず、重度腎機能障害患者に本剤 10 mg/kg を投与したときの曝露量が 1501 試験における本剤 25 mg/kg 投与時の曝露量の範囲内であるかは不明である。しかしながら、本剤の体内からの消失における腎排泄の寄与度は 1501 試験の結果から非常に小さいと考えられ、また、母集団薬物動態解析 (6.2.3 参照) から推測された腎機能障害患者に本剤を投与したときの曝露量の増大の程度 (軽度で約 1.3 倍、eGFR が 5 パーセンタイル値の 62.2 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> の患者で 1.7 倍) を踏まえると、臨床試験において安全性が確認されている範囲内であると想定される。そのため、現時点において重度腎障害患者に本剤を投与したときに安全性上問題となることを示す情報は認められていないと考える。
- 以上より、本剤は、他のフラグメント製剤やアルブミンと同様に、一部は腎臓から排泄されと考えられ、母集団薬物動態解析から腎機能障害を有する患者では曝露量が増加することが推定されるが、軽度腎機能障害患者における曝露量の増加は軽微であり、本剤の消失における腎排泄の寄与は小さく、1501 試験において本剤 25 mg/kg を投与したときの安全性及び忍容性に問題はなかった。また、1704 試験において腎機能正常患者と腎機能障害を有する患者の有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。したがって、中等度腎機能障害患者のデータは限られており、重度腎機能障害患者のデータは得られていないものの、重度腎機能障害患者も含め、腎機能障害を有する患者においては本剤の用法・用量の調整を行う必要はなく、本剤の投与は可能と考える。ただし、臨床試験では中等度以上の腎機能障害を有する患者に本剤を投与したデータは限られており、本剤の投与により曝露量が増加する可能性があることを添付文書において注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

- 母集団薬物動態解析に用いられたデータにおいて、共変量として eGFR が選択され、軽度腎機能障害患者では本剤の曝露量が増加することが推定されている。また、健康被験者に本剤を投与したときの本剤の尿中排泄率は 0.1% 未満であり、本剤の消失における腎排泄の寄与は小さいものの、本剤の分子量は糸球体濾過を受ける範囲内であると考えられ、分子量が同程度のフラグメント製剤において腎機能障害を有する患者では CL が低下したとの報告がある (Clin Pharmacokinet 2017: 56; 41-54、Br J Clin Pharmacol 1997: 44; 135-8)。
- 母集団薬物動態解析において中等度腎機能障害患者のデータは少なく、重度腎機能障害患者のデータは得られていないおらず、本剤の薬物動態に及ぼす腎機能の影響は明確になっていない。
- 以上を考慮すると、本剤の薬物動態が腎機能障害の影響を受ける可能性はあることから、添付文書において、腎機能障害患者では曝露量が増加する可能性があること、及び中等度以上の腎

機能障害患者に本剤を投与したときのデータは限られていることを注意喚起することに問題はないと考える。

#### 6.R.4 薬物動態学的相互作用について

機構は、本剤の薬物動態学的相互作用について説明した上で、注意喚起の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず、ヒト FcRn に結合する薬剤との相互作用について、以下のように説明した。

- 本剤は、中性及び酸性の両 pH 条件下においてヒト FcRn への結合親和性を高くしたヒト IgG1 抗体の Fc フラグメント製剤であることから、gMG 治療薬である免疫グロブリン製剤の IVIg や、モノクローナル抗体であるエクリズマブ等のヒト FcRn に結合する薬剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性が考えられる。
- 本剤と IVIg 又はエクリズマブを併用した臨床試験成績は得られていないが、ヒト FcRn トランスジェニックマウスを用いた薬力学的薬物間相互作用試験（CTD 4.2.1.4-1）において、本剤を IVIg と同時に投与した場合（同時投与）及び本剤投与 2 日後に IVIg を投与した場合（連続投与）において、本剤は IgG 濃度に影響を与え、連続投与と比較して同時投与では IVIg 投与後の総 IgG 濃度がベースラインまで戻るまでの時間が短くなった（3.4 参照）。ただし、本剤の影響は併用投与される抗体医薬品の薬物動態に対する FcRn の寄与等に依存するため、これらの結果を定量的にヒトに外挿することは困難である。
- 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 1704 試験）における 1 サイクル目では、血清中本薬濃度は、投与終了直後の 253 µg/mL から投与 2 週間後で 3.24 µg/mL まで低下した。また、総 IgG 濃度は最終投与の約 2 週間後から、減少した総 IgG 濃度が上昇し始めた（図 1）。したがって、最終投与の 2 週間後には、本剤は IgG の異化作用に影響は与えず、IgG の分解速度が正常に戻っていると考えられる。
- 以上より、本剤を IVIg やエクリズマブのようなヒト FcRn に結合する薬剤と併用した場合、ヒト FcRn に結合する薬剤の生体内からの消失を促進し、薬物動態に影響する可能性があることから、IVIg やエクリズマブのようなヒト FcRn に結合する薬剤を本剤の投与中止後に投与する場合は、本剤最終投与の 2 週間後以降に行うことを添付文書において注意喚起する。

次に、申請者は、血液浄化療法との相互作用について、以下のように説明した。

- gMG 治療で用いられる血液浄化療法は、病因となる IgG 自己抗体や補体分子の除去を目的とした、循環血液から血漿やその成分を除去する体外循環療法であり、免疫グロブリン、サイトカイン、免疫複合体やアルブミン等の分子量が 15 kDa 以上のタンパク質を除去するとされる（Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9: 181-90）。
- 本剤投与中に血液浄化療法を実施した臨床試験成績は得られていないが、本薬は分子量が約 54 kDa であることから、循環血中の本薬が除去される可能性が高いと考える。そのため、添付文書において、本剤投与中の血液浄化療法は、本剤の血清中濃度を低下させ、本剤の効果を減弱する可能性がある旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

- 本剤は、ヒト FcRn への結合親和性を高くしたヒト IgG 抗体の Fc フラグメント製剤であり、FcRn のアンタゴニストとして作用する。そのため、本剤がヒト FcRn に結合する薬剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性があるとの申請者の説明に問題はない。
- 本剤の半減期は約 3.5～4.3 日であり、最終投与の約 2 週間後には血清中本薬濃度が十分に低下することから、IVIg やエクリズマブのようなヒト FcRn に結合する薬剤の投与は、本剤最終投与の 2 週間後以降に行うよう添付文書において注意喚起をすること、血液浄化療法によって本剤の効果が減弱する可能性について、添付文書において注意喚起をすることに問題はない。

## 6.R.5 免疫原性について

申請者は、本剤の免疫原性について、以下のように説明している。

- ADA の発現状況について、本剤投与後の ADA 陽性被験者の割合は、海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1: 1501 試験）では 9.1%（4/44 例）、海外第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.1-2: 1702 試験）では 23.2%（13/56 例）、海外第 II 相試験（CTD 5.3.5.1-1: 1602 試験）では 33.3%（4/12 例）、国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-2: 1704 試験）では 20.5%（17/84 例）、国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2-2: 1705 試験）では 3.3%（4/125 例）であった。中和抗体は第 III 相試験（1704 試験、1705 試験）でのみ測定され、評価された 146 例のうち、1704 試験の 6 例に中和抗体が認められた。
- ADA の発現が本剤の薬物動態及び薬力学に及ぼす影響について検討した結果、1704 試験における本剤投与後の ADA 陽性被験者及び陰性被験者別での薬物動態パラメータは表 28、総 IgG 濃度のベースラインからの変化率は表 29 のとおりであり、中和抗体陽性例において、C<sub>max</sub> 及び C<sub>trough</sub> はやや低かったが、総 IgG 濃度のベースラインからの減少率は、抗体の有無によらず同程度であった。

表 28 本剤 10 mg/kg を反復投与したときの ADA 陽性／陰性別での薬物動態パラメータ（1704 試験：サイクル 1）

|                             | ADA 陰性（53 例）                   |                             | ADA 陽性                                    |                                |                                |                                | 中和抗体陽性（6 例）                    |                |
|-----------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------|
|                             |                                |                             | 治験薬投与に伴わない<br>ADA 陽性 <sup>a)</sup> （13 例） |                                | 治験薬投与に伴う<br>ADA 陽性（17 例）       |                                |                                |                |
|                             |                                |                             | C <sub>max</sub><br>(μg/mL)               | C <sub>trough</sub><br>(μg/mL) | C <sub>max</sub><br>(μg/mL)    | C <sub>trough</sub><br>(μg/mL) |                                |                |
| C <sub>max</sub><br>(μg/mL) | C <sub>trough</sub><br>(μg/mL) | C <sub>max</sub><br>(μg/mL) | C <sub>trough</sub><br>(μg/mL)            | C <sub>max</sub><br>(μg/mL)    | C <sub>trough</sub><br>(μg/mL) | C <sub>max</sub><br>(μg/mL)    | C <sub>trough</sub><br>(μg/mL) |                |
| 初回投与                        | 258.5 ± 292.4<br>49            |                             | 221.9 ± 47.7<br>11                        |                                | 187.2 ± 49.2<br>17             |                                | 169.6 ± 18.8<br>5              |                |
| 投与 2 回目                     | 244.8 ± 70.3<br>49             | 17.0 ± 36.7<br>48           | 215.2 ± 94.8<br>12                        | 11.5 ± 3.8<br>8                | 209.6 ± 65.6<br>16             | 8.1 ± 3.8<br>14                | 170.0 ± 54.5<br>4              | 6.0 ± 1.4<br>3 |
| 投与 3 回目                     | 250.8 ± 84.3<br>49             | 14.2 ± 7.5<br>47            | 209.6 ± 50.9<br>12                        | 11.1 ± 3.7<br>10               | 212.2 ± 51.7<br>16             | 10.1 ± 4.2<br>14               | 176.5 ± 28.4<br>6              | 6.8 ± 3.9<br>6 |
| 投与 4 回目                     | 277.0 ± 243.7<br>49            | 14.3 ± 7.0<br>47            | 224.6 ± 41.9<br>13                        | 9.8 ± 4.2<br>10                | 201.7 ± 80.3<br>15             | 10.8 ± 5.0<br>16               | 204.2 ± 58.7<br>5              | 8.6 ± 4.3<br>6 |

平均値±標準偏差、下段：評価例数

a) 治験薬投与前に ADA が陽性であり、治験薬投与後に抗体価が上昇しなかった被験者

表 29 本剤 10 mg/kg を反復投与したときの ADA 陽性／陰性別での総 IgG 濃度のベースラインからの変化率 (%) (1704 試験)

|                      | ADA 陰性 <sup>a)</sup> |                      |                      |                      |                     | ADA 陽性                          |                      |                      |                      |                     |                               |                      |                      |                      |                    |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|---------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|-------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------|
|                      |                      |                      |                      |                      |                     | 治験薬投与に伴わない ADA 陽性 <sup>b)</sup> |                      |                      |                      |                     | 治験薬投与に伴う ADA 陽性 <sup>d)</sup> |                      |                      |                      |                    |
|                      | 1 週目                 | 2 週目                 | 4 週目                 | 8 週目                 | 12 週目               | 1 週目                            | 2 週目                 | 4 週目                 | 8 週目                 | 12 週目               | 1 週目                          | 2 週目                 | 4 週目                 | 8 週目                 | 12 週目              |
| サイクル 1               | -39.4<br>± 1.4<br>53 | -55.8<br>± 1.2<br>52 | -61.6<br>± 1.0<br>51 | -18.4<br>± 2.0<br>53 | -4.6<br>± 2.7<br>26 | -38.6<br>± 4.5<br>13            | -57.9<br>± 2.7<br>13 | -62.8<br>± 2.5<br>13 | -17.5<br>± 5.1<br>13 | -12.3<br>± 5.7<br>6 | 37.9<br>± 1.7<br>17           | -52.7<br>± 2.4<br>16 | -63.5<br>± 1.4<br>16 | -21.6<br>± 4.1<br>15 | -6.2<br>± 8.0<br>5 |
| サイクル 2               | -41.8<br>± 1.9<br>49 | -56.3<br>± 1.3<br>49 | -61.2<br>± 1.7<br>46 | -19.4<br>± 2.5<br>46 | -4.6<br>± 7.1<br>8  | -37.0<br>± 4.6<br>9             | -57.4<br>± 4.2<br>9  | -62.0<br>± 3.1<br>9  | -15.0<br>± 8.8<br>7  | -40.8<br>± 3.3<br>2 | -38.7<br>± 6.5<br>4           | -55.9<br>± 1.7<br>4  | -60.8<br>± 5.5<br>3  | -17.8<br>± 3.1<br>4  | ND<br>0            |
| 中和抗体陽性 <sup>e)</sup> |                      |                      |                      |                      |                     |                                 |                      |                      |                      |                     |                               |                      |                      |                      |                    |
|                      | 1 週目                 |                      | 2 週目                 |                      |                     | 4 週目                            |                      | 8 週目                 |                      |                     | 12 週目                         |                      |                      |                      |                    |
| サイクル 1               | -37.6 ± 2.3<br>6     |                      | -49.2 ± 5.3<br>6     |                      |                     | -64.3 ± 3.2<br>5                |                      | -13.0 ± 7.0<br>5     |                      |                     | ND<br>0                       |                      |                      |                      |                    |

上段：平均値±標準誤差又は個別値、下段：評価例数、ND：測定せず

a) ベースラインの総 IgG 濃度（平均値±標準誤差、以下同様）：8378±336 µg/mL

b) 治験薬投与前に ADA が陽性であり、治験薬投与後に抗体価が上昇しなかった被験者

c) ベースラインの総 IgG 濃度：6763±395 µg/mL、d) ベースラインの総 IgG 濃度：9144±538 µg/mL、

e) ベースラインの総 IgG 濃度：8872±654 µg/mL

- 有効性について、1704 試験における ADA 陽性／陰性別での MG-ADL レスポンダー<sup>29)</sup>の割合は表 30 のとおりであり、ADA 陽性と ADA 陰性の被験者における本剤の有効性に大きな違いはなかった。中和抗体陽性例における MG-ADL レスポンダーの割合は、4/6 例 (66.7%) であり、中和抗体が本剤の有効性に及ぼす影響は認められなかった。

表 30 ADA 陽性／陰性別での MG-ADL レスポンダーの割合 (%) (1704 試験：サイクル 1)

| 抗 AChR 抗体陽性集団   |                 |                                 |               |                 |                 | 全体集団            |                 |                                 |                |                 |                 |
|-----------------|-----------------|---------------------------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|
| ADA 陰性          |                 | ADA 陽性                          |               |                 |                 | ADA 陰性          |                 | ADA 陽性                          |                |                 |                 |
|                 |                 | 治験薬投与に伴わない ADA 陽性 <sup>a)</sup> |               | 治験薬投与に伴う ADA 陽性 |                 |                 |                 | 治験薬投与に伴わない ADA 陽性 <sup>a)</sup> |                | 治験薬投与に伴う ADA 陽性 |                 |
| プラセボ群           | 本剤群             | プラセボ群                           | 本剤群           | プラセボ群           | 本剤群             | プラセボ群           | 本剤群             | プラセボ群                           | 本剤群            | プラセボ群           | 本剤群             |
| 16/55<br>(29.1) | 26/39<br>(66.7) | 3/6<br>(50.0)                   | 5/9<br>(55.6) | 0/2             | 13/17<br>(76.5) | 23/67<br>(34.3) | 36/53<br>(67.9) | 7/12<br>(58.3)                  | 8/13<br>(61.5) | 1/3<br>(33.3)   | 13/17<br>(76.5) |

該当例数／評価例数 (割合 (%))

a) 治験薬投与前に ADA が陽性であり、治験薬投与後に抗体価が上昇しなかった被験者

- 安全性について、1704 試験における本剤投与後の ADA の有無別での有害事象の発現割合は、ADA 陽性集団（治験薬投与に伴わない ADA 陽性、治験薬投与に伴う ADA 陽性の順）で 55.6% (5/9 例) 及び 82.4% (14/17 例)、ADA 陰性集団で 76.9% (30/39 例) であった。ADA 陽性集団において、薬物過敏症又はアナフィラキシーの発現は認められなかったが、2 例に重篤な有害事象（直腸腺癌及び血小板増加症各 1 例）が認められた。直腸腺癌は治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断され、血小板増加症は治験責任医師により治験薬との因果関係はあるかもしれないと判断された。中和抗体陽性例における有害事象の発現割合は 50.0% (3/6 例) であり、重篤な有害事象は認められなかった。
- 以上より、ADA の有無による本剤の薬物動態及び薬力学に明確な差異は認められておらず、また、有効性及び安全性に ADA が及ぼす影響は認められていないことから、免疫原性が臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

29) 各治療サイクルの治験薬最終投与 1 週間後までに MG-ADL 総スコアが当該治療サイクルのベースラインから 2 点以上減少し、かつその減少が連続して 4 週間以上維持された被験者。

機構は、提示された臨床試験成績から本剤投与時の ADA の発現が薬物動態、薬力学、安全性及び有効性に大きな影響は認められておらず、免疫原性が臨床的に問題となる可能性は低いとする申請者の説明を了承した。

## 7. 臨床的有效性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 31 に示す臨床試験の成績が提出された。その他、参考資料として、外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.1-2: 1702 試験）及び一次性免疫性血小板減少症患者を対象とした海外第 II 相試験（参考 CTD 5.3.5.4-1: 1603 試験）の成績が提出された。なお、以下では主な試験成績を記載する。

表 31 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

| 資料区分 | 実施地域 | 試験名 CTD              | 相             | 対象患者    | 登録例数 | 用法・用量の概略                                                                                                                           | 主な評価項目             |
|------|------|----------------------|---------------|---------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 評価   | 海外   | 1501 試験<br>5.3.3.1-1 | I             | 外国人健康成人 | 62   | 単回投与パート：プラセボ又は本剤 0.2、2.0、10、25 若しくは 50 mg/kg を単回静脈内投与<br>反復投与パート：プラセボ又は本剤 10 mg/kg（1 回/4 日、1 回/7 日）、若しくは 25 mg/kg（1 回/7 日）を反復静脈内投与 | 安全性<br>薬物動態        |
|      |      | 1602 試験<br>5.3.5.1-1 | II            | gMG 患者  | 24   | プラセボ又は本剤 10 mg/kg を 1 週間隔で 4 回静脈内投与                                                                                                | 安全性<br>有効性<br>薬物動態 |
|      | 国際共同 | 1704 試験<br>5.3.5.1-2 | III           |         | 167  | プラセボ又は本剤 10 mg/kg を 1 週間隔で 4 回静脈内投与                                                                                                | 有効性<br>安全性<br>薬物動態 |
|      |      | 1705 試験<br>5.3.5.2-2 | III<br>(長期投与) |         | 139  | 本剤 10 mg/kg 回を 1 週間隔で 4 回静脈内投与                                                                                                     | 安全性<br>有効性         |

### 7.1 第 I 相試験

#### 7.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1: 1501 試験＜2015 年 9 月～2016 年 10 月＞）

外国人健康成人（目標被験者数 62 例）を対象に、本剤を単回及び反復静脈内投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、単回投与パート及び反復投与パートから構成される臨床試験が実施された（薬物動態については、6.2.1 参照）。

##### ① 単回投与パート

外国人健康成人（目標被験者数 30 例、各コホート 6 例）を対象に、本剤を単回静脈内投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検単回漸増試験が実施された。

用法・用量は、各コホートにおいてプラセボ又は本剤 0.2、2.0、10、25、50 mg/kg を単回静脈内投与とされた（表 14 参照）。各コホートの被験者（6 例）のうち、プラセボ群に 2 例、本剤群に 4 例が無作為に割り付けられた。

無作為化され治験薬が投与された 30 例（プラセボ群 10 例、本剤群 20 例）全例が安全性解析対象集団とされ、中止例は認められなかった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群（全コホート）50.0%（5/10 例）、本剤 0.2 mg/kg 群（コホート 1）25.0%（1/4 例）、本剤 2 mg/kg 群（コホート 2）50.0%（2/4 例）、本剤 10 mg/kg 群（コホート 3）50.0%（2/4 例）、本剤 25 mg/kg 群（コホート 4）75.0%（3/4 例）及び本剤 50 mg/kg 群（コホート 5）100%（4/4 例）に認められた。死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 10.0%（1/10 例）、本剤 25 mg/kg 群 75.0%（3/4 例）及び本剤 50 mg/kg 群 100%（4/4 例）に認められ、発現した主な事象は白血球百分率数異常（プラセボ群 0 例、本剤 0.2 mg/kg 群 0 例、本剤 2 mg/kg 群 0 例、本剤 10 mg/kg 群 0 例、本剤

25 mg/kg 群 3 例、本剤 50 mg/kg 群 4 例、以下同順）、C-反応性蛋白増加（0 例、0 例、0 例、0 例、2 例、4 例）及び頭痛（1 例、0 例、1 例、0 例、1 例、3 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数）、心電図及び免疫グロブリン（IgA、IgD、IgE 及び IgM）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

## ② 反復投与パート

外国人健康成人（目標被験者数 32 例、各コホート 8 例）を対象に、本剤を反復静脈内投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検反復漸増試験が実施された。

用法・用量は、各コホートにおいて、プラセボ又は本剤 10 mg/kg を 4 日に 1 回（本剤 10 mg/kg Q4D 群）、本剤 25 mg/kg を 7 日に 1 回（本剤 25 mg/kg Q7D 群）、若しくは本剤 10 mg/kg を 7 日 1 回（本剤 10 mg/kg Q7D 群）、計 4 回又は 6 回反復静脈内投与とされた（表 14 参照）。各コホートの被験者（8 例）のうち、プラセボ群に 2 例、本剤群に 6 例が無作為に割り付けられた。

無作為化され治験薬が投与された 32 例（プラセボ群 8 例、本剤 10 mg/kg Q4D 群 6 例、本剤 25 mg/kg Q7D 群 6 例（コホート 8）、本剤 10 mg/kg Q7D 群 6 例、本剤 25 mg/kg Q7D 群（コホート 10）6 例）全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は、9 例に認められ、中止理由は同意撤回（本剤 10 mg/kg Q4D 群 1 例）、コホート 8 において重篤な有害事象が 1 例（過換気）認められたことに伴うコホート 8 全例の中止<sup>30)</sup>（プラセボ群 2 例、本剤 25 mg/kg Q7D 群 6 例）であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 62.5%（5/8 例）、本剤 10 mg/kg Q4D 群 66.7%（4/6 例）、本剤 25 mg/kg Q7D 群（コホート 8）83.3%（5/6 例）、本剤 10 mg/kg Q7D 群 66.7%（4/6 例）、本剤 25 mg/kg Q7D 群（コホート 10）66.7%（4/6 例）に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象として、本剤 25 mg/kg Q7D 群（コホート 8）の 1 例で過換気が認められ、治験薬との因果関係はたぶん関連なし（unlikely）<sup>31)</sup>と判断された。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 37.5%（3/8 例）、本剤 10 mg/kg Q4D 群 33.3%（2/6 例）、本剤 25 mg/kg Q7D 群（コホート 8）の 33.3%（2/6 例）、本剤 10 mg/kg Q7D 群 33.3%（2/6 例）、本剤 25 mg/kg Q7D 群（コホート 10）50%（3/6 例）に認められた。治験薬との因果関係が否定されなかった主な事象は頭痛（プラセボ群 1 例、本剤 10 mg/kg Q4D 群 1 例、本剤 25 mg/kg Q7D 群 0 例（コホート 8）、本剤 10 mg/kg Q7D 群 0 例、本剤 25 mg/kg Q7D 群（コホート 10）3 例、以下同順）、冷感（0 例、0 例、1 例、0 例、2 例）、疲労（1 例、0 例、0 例、0 例、2 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）について、体温上昇 2 例（本剤 10 mg/kg Q4D 群 1 例、本剤 25 mg/kg Q7D 群（コホート 10）1 例）が認められ、このうち本剤 25 mg/kg Q7D 群（コホート 10）の 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。心電図及び免疫グロブリン（IgA、IgD、IgE 及び IgM）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

30) コホート 8 は、1 例に重篤な有害事象が発現したため、中止とされた。重篤な有害事象が発現した時点では、コホート 8 の 4 例は治験薬が 1 回投与（重篤な有害事象を発現した 1 例を含む）、他の 4 例は治験薬が 2 回投与されていた。コホート 8 が中止された後、用法・用量がコホート 8 と同様のコホート 10 が新たに実施された。

31) 治験薬との有害事象の因果関係は、治験責任医師によって「関連なし（unrelated）」、「たぶん関連なし（unlikely）」、「関連あるかもしれない（possibly）」、「たぶん関連あり（probably）」又は「確実に関連あり（certainly）」と評価することとされた。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、「確実に関連あり（certainly）」、「たぶん関連あり（probably）」又は「関連あるかもしれない（possibly）」と定義された。

## 7.2 第Ⅱ相試験

### 7.2.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 1602 試験＜2016 年 12 月～2017 年 10 月＞）

外国人 gMG<sup>32)</sup>患者（目標症例数 24 例：プラセボ群 12 例、本剤群 12 例）を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 8 カ国<sup>33)</sup>で実施された（薬物動態については、6.2.2 参照）。

本試験は、治験薬投与期（3 週間）及びフォローアップ期（8 週間）で構成された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 10 mg/kg<sup>34)</sup>を 1 週間隔で 4 回静脈内投与（注入時間 2 時間）とされた。本試験では、併用する標準治療薬（コリンエステラーゼ阻害薬、副腎皮質ステロイド、非ステロイド性免疫抑制剤）における種類及び用法・用量の変更は不可とされた。

無作為化された 24 例（プラセボ群 12 例、本剤群 12 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS とされた。中止例は 1 例（0 例、1 例）であり、中止理由は有効性の欠如であった。

有効性評価項目である MG-ADL 総スコア<sup>35)</sup>及び QMG 総スコア<sup>36)</sup>のベースラインからの変化量は、表 32 のとおりであった。

表 32 MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量（1602 試験、FAS）

|                      |                     | MG-ADL 総スコア      |                  | QMG 総スコア         |                  |
|----------------------|---------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                      |                     | プラセボ群            | 本剤群              | プラセボ群            | 本剤群              |
| ベースライン <sup>a)</sup> |                     | 8.0 ± 2.17 (12)  | 8.0 ± 3.02 (12)  | 11.8 ± 5.39 (12) | 14.5 ± 6.26 (12) |
| ベースラインからの変化量         | 8 日目 <sup>b)</sup>  | -0.7 ± 1.56 (12) | -1.9 ± 2.75 (12) | 0.0 ± 2.22 (12)  | -2.8 ± 3.13 (12) |
|                      | 15 日目 <sup>c)</sup> | -2.2 ± 2.08 (12) | -2.8 ± 2.70 (12) | -1.8 ± 3.08 (12) | -4.0 ± 4.29 (12) |
|                      | 22 日目 <sup>d)</sup> | -2.5 ± 2.50 (12) | -3.5 ± 2.84 (12) | -1.8 ± 3.91 (12) | -4.0 ± 4.55 (12) |
|                      | 29 日目               | -2.3 ± 2.72 (11) | -4.1 ± 2.64 (12) | -1.4 ± 3.72 (11) | -4.9 ± 4.94 (12) |
|                      | 36 日目               | -2.1 ± 2.43 (12) | -4.2 ± 3.30 (12) | -1.9 ± 3.37 (12) | -5.7 ± 5.97 (12) |
|                      | 43 日目               | -2.4 ± 2.69 (11) | -3.8 ± 2.72 (12) | -2.1 ± 4.55 (11) | -4.6 ± 5.73 (12) |
|                      | 50 日目               | -2.9 ± 2.96 (10) | -4.4 ± 3.53 (11) | -2.1 ± 3.95 (9)  | -5.5 ± 5.84 (10) |
|                      | 64 日目               | -1.8 ± 3.55 (12) | -3.4 ± 3.27 (10) | -1.8 ± 4.59 (10) | -4.5 ± 6.42 (10) |
|                      | 78 日目               | -1.8 ± 4.22 (12) | -3.5 ± 3.50 (11) | -2.1 ± 5.07 (10) | -4.8 ± 7.67 (10) |

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 初回投与直前（1 日目）、b) 投与 2 回目、c) 投与 3 回目、d) 投与 4 回目

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 83.3%（10/12 例）、本剤群 83.3%（10/12 例）に認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 25.0%（3/12 例）、本剤群 66.7%（8/12 例）（以下同順）に認められ、主な事象は頭痛（1 例、3 例）、単球数減少（0 例、2 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、心電図及び免疫グロブリン（IgA、IgD、IgE 及び IgM）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

32) 主な選択基準は、①MGFA による MG 診断の臨床分類がクラス II、III 又は IVa の患者、②スクリーニング期及びベースライン時の MG-ADL 総スコアが合計 5 点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが 50%を超えている患者、③スクリーニング前に原疾患に対する標準治療薬（コリンエステラーゼ阻害薬、副腎皮質ステロイド及び/又は非ステロイド性免疫抑制剤）を一定の用量で継続している患者、④抗 AChR 抗体陽性の患者、とされた。

33) ベルギー、カナダ、イタリア、オランダ、ポーランド、スペイン、スウェーデン及び米国

34) 体重 120 kg 以上の被験者に対しては、1 回あたりの用量を 1200 mg とされた。

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

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



## 7.3 第Ⅲ相試験

### 7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 1704 試験＜2018 年 8 月～2020 年 4 月＞）

日本人及び外国人 gMG<sup>37)</sup>患者（目標症例数 150 例<sup>38)</sup>：プラセボ群 75 例、本剤群 75 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 15 カ国<sup>39)</sup>で実施された（薬物動態については、6.2.2 参照）。

本試験は、治療サイクル期（治験薬投与期（3 週間）及びフォローアップ期（5 週間）の計 8 週間）及び治療サイクル間観察期を 1 サイクルとし、治療サイクル間の観察期において基準<sup>40)</sup>に合致した場合は、次の治療サイクルの投与を開始することが可能とされ、最大 3 サイクル（最長 28 週間）、治験薬の投与を受けることが可能とされた。

用法・用量は、サイクル毎の治験薬投与期（3 週間）において、プラセボ又は本剤 10 mg/kg<sup>34)</sup>を 1 週間隔で 4 回静脈内投与（注入時間 1 時間）とされた。本試験では、併用する標準治療薬（コリンエステラーゼ阻害薬、副腎皮質ステロイド、非ステロイド性免疫抑制剤）における種類及び用法・用量の変更は不可とされた。レスキュー治療<sup>41)</sup>は、MG の臨床的な悪化（呼吸障害／球症状の新たな発現又は悪化、若しくは MG-ADL 総スコアで眼症状以外のいずれかの項目で 2 点以上の悪化）が認められ、かつレスキュー治療を実施しなければ被験者が危険な状態に陥ると治験担当医師が判断した場合に、行うことが可能とされ、レスキュー治療を受ける被験者は試験を中止することとされた。

無作為化された 167 例（プラセボ群 83 例、本剤群 84 例）全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の mITT<sup>42)</sup>とされた。167 例のうち、抗 AChR 抗体陽性患者は 129 例（プラセボ群 64 例、本剤群 65 例）、抗 AChR 抗体陰性患者は 38 例（プラセボ群 19 例、本剤群 19 例）であった。中止例は 15 例（プラセボ群 10 例、本剤群 5 例、以下同順）であり、主な中止理由は有害事象 5 例（2 例、3 例）、レスキュー治療実施 3 例（2 例、1 例）、同意撤回 3 例（3 例、0 例）であった。サイクル数ごとの被験者数は、プラセボ群と本剤群でほぼ同様であった（1 サイクル：プラセボ群 83 例、本剤群 84 例、2 サイクル：プラセボ群 57 例、本剤群 63 例、3 サイクル：プラセボ群 3 例、本剤群 7 例）。

主要評価項目である抗 AChR 抗体陽性患者における初回治療サイクルの MG-ADL レスポンダー<sup>29)</sup>の割合は表 33 のとおりであり、本剤群でプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた。抗 AChR

37) 主な選択基準は、①MGFA による MG 診断の臨床分類がクラス II、III 又は IVa の患者、②スクリーニング期及びベースライン時の MG-ADL 総スコアが合計 5 点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが 50%を超えている患者、③スクリーニング前に原疾患に対する標準治療薬（コリンエステラーゼ阻害薬、副腎皮質ステロイド及び/又は非ステロイド性免疫抑制剤）を一定の用量で継続している患者、とされた。

なお、スクリーニング 1 カ月以内に IVIg 又は血液浄化療法を行った患者、初回治験薬投与 6 カ月以内にモノクローナル抗体（エクリズマブ、リツキシマブ）を使用したことがある患者、血漿交換が無効であることが確認された患者、スクリーニング時の総 IgG 濃度が 6 g/L 未満の患者は除外された。

38) 被験者を 3 つの層別因子（①民族（日本人/外国人）、②抗 AChR 抗体（陽性/陰性）③標準治療薬の種類（非ステロイド性免疫抑制剤あり/なし））を層別因子としてランダム化し、本剤群又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 の割合で割り付けた。なお、抗 AChR 抗体陰性被験者の割合は全被験者の最大 20%までと設定された。目標症例数は、MG-ADL レスポンダーについて、プラセボ群の成績を 30%、本剤群の成績がプラセボ群の成績を 29%上回ることを仮定（抗 AChR 抗体陽性被験者集団（全体の 80%）では本剤群がプラセボ群を 35%上回ることを仮定し、抗 AChR 抗体陰性被験者集団（全体の 20%）では本剤群がプラセボ群を 5%上回ることを仮定）し、両側有意水準 5%、検出力 90%、脱落率 10%のもと、群間で有意差を検出するためには計 150 例が必要とされた。

39) 日本、ベルギー、カナダ、チェコ、デンマーク、フランス、ジョージア、ドイツ、ハンガリー、イタリア、オランダ、ポーランド、ロシア、セルビア及び米国

40) 治療サイクル間観察期において、以下の①～④すべての要件に合致した患者は、次の治療サイクルの投与を開始することが可能とされた。

①先行の治療サイクルを完了した患者、②MG-ADL 総スコアが合計 5 点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが 50%を超えている患者、③次の治療サイクルを本剤投与後 127 日までに開始でき、1704 試験期間内（26 週間）に完了できる患者、④先行の治療サイクルで「MG-ADL レスポンダー」と判断されたが、MG-ADL 総スコアが先行の治療サイクルのベースラインに対して 2 点以上の減少が認められない患者。

41) レスキュー治療は血漿交換、IVIg、免疫吸着療法、若しくは副腎皮質ステロイドの増量又は変更に限るとされた。

42) ベースライン時の MG-ADL 総スコアとベースライン以降で 1 つ以上の MG-ADL 総スコアを有する患者

抗体陽性集団及び抗 AChR 抗体陰性集団を含む全体集団における初回治療サイクルの MG-ADL レスポンダーの割合は副次評価項目とされた（表 33）。

表 33 抗 AChR 抗体陽性集団及び全体集団における初回治療サイクルの MG-ADL レスポンダーの割合（1704 試験、mITT）

|                    | 投与群   | 評価<br>例数 | MG-ADL<br>レスポンダー | MG-ADL レスポンダーの割合 | オッズ比<br>[95%信頼区間] <sup>a)</sup> | p 値 <sup>a),b)</sup> |
|--------------------|-------|----------|------------------|------------------|---------------------------------|----------------------|
| 抗 AChR 抗体<br>陽性集団  | プラセボ群 | 64       | 19               | 29.7% (19/64 例)  | 4.95 [2.21, 11.53]              | <0.0001              |
|                    | 本剤群   | 65       | 44               | 67.7% (44/65 例)  |                                 |                      |
| 全体集団 <sup>c)</sup> | プラセボ群 | 83       | 31               | 37.3% (31/83 例)  | 3.70 [1.85, 7.58]               | <0.0001              |
|                    | 本剤群   | 84       | 57               | 67.9% (57/84 例)  |                                 |                      |

- a) 日本人／外国人及び gMG 治療薬（非ステロイド性免疫抑制剤あり／なし）で層別し、ベースライン時の MG-ADL 総スコアを共変量としたロジスティック回帰モデル。全体集団の解析では層別因子に抗 AChR 抗体発現状況（陽性／陰性）を追加した。  
b) 両側正確検定、有意水準両側 5%、主要評価項目及び副次評価項目では多重性を調整するため、ゲートキーピング法が用いられ、予め設定された階層順序により段階的に検定を実施することとされた。  
c) 全体集団は抗 AChR 抗体陽性集団及び抗 AChR 抗体陰性集団を含めた集団であり、副次評価項目とされた。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 84.3%（70/83 例）、本剤群 77.4%（65/84 例）に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は、表 34 のとおりであった。

表 34 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況（1704 試験、安全性解析対象集団）

|       |                                                                                     |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| プラセボ群 | 重症筋無力症・治療用製品無効、重症筋無力症クリーゼ・上気道感染、脊椎靱帯骨化症・処置による疼痛、重症筋無力症、心筋虚血、心房細動、脊椎圧迫骨折各 1 例（計 7 例） |
| 本剤群   | 重症筋無力症、血小板増加症*、うつ病、直腸腺癌各 1 例（計 4 例）                                                 |

\* 治療薬との因果関係が否定されていない事象

治療薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 26.5%（22/83 例）、本剤群 31.0%（26/84 例）に認められ、主な事象は頭痛（プラセボ群 10 例、本剤群 10 例、以下同順）、処置による頭痛（1 例、4 例）、悪心（5 例、3 例）、眼瞼痙攣（0 例、2 例）、疲労（0 例、2 例）、感覚鈍麻 0 例、2 例）、浮動性めまい（3 例、1 例）、腹痛（2 例、1 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。心電図について、本剤群 1 例で、2 回目の治療サイクルにおける本剤 3 回目投与後に 480 ms 超 500 ms 以下の QTcF 間隔延長が認められたが、関連する既往歴又は有害事象の発現はなく、その後の治療薬の休薬は行われなかったことから、臨床的に問題となるものではないと考えられた。

### 7.3.2 国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2-2: 1705 試験＜2019 年 3 月～継続中（2020 年 10 月データカットオフ）＞）

国際共同第Ⅲ相試験（1704 試験）に参加し、継続投与試験に移行するための適格性基準<sup>43)</sup>に合致した患者（目標症例数 167 例）を対象に、本剤を長期投与したときの安全性、忍容性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

本試験は、治療薬投与期（3 週間）及び治療サイクル間観察期（来院間隔は 4 週間）を 1 サイクルとし、本試験におけるパート A の治療サイクル間観察期において、基準<sup>44)</sup>に合致した場合は、次の治療サイクルの投与を開始することが可能とされた。試験期間はパート A（1 年間、約 7 サイクル）とパート

43) 主な適格性基準は、①1704 試験の終了時点である 182 日まで試験を継続した患者、②1704 試験において治療サイクル間観察期に次の治療サイクルの投与を行う基準に合致しているが（本報告書脚注 40）参照）、1704 試験期間中に次の治療サイクルを試験が終了時点である 182 日まで完了できない患者とされた。

44) 以下の①～③すべての要件に合致した患者は、次のサイクルの投与を開始することが可能とされた。

①直近の治療薬投与期を完了した被験者、②MG-ADL 総スコアが合計 5 点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが 50%を超えている患者、③以下 i)、ii) の評価時点におけるベースラインと比べて MG-ADL 総スコアの減少が 2 点未満の被験者、i) 1705 試験において初めて本剤の投与を行う場合：1704 試験の最終の治療サイクルにおける治療薬投与前の MG-ADL 総スコア、ii) 1705 試験において 2 回目以降の本剤の投与を行う場合：直近の治療薬投与期における本剤投与前の MG-ADL 総スコア

B（最長2年間）の最長3年間とされた。なお、2020年10月データカットオフ時点で完了していたパートA及びパートBを含むサイクル数は最大で8サイクル<sup>45)</sup>であった。

用法・用量は、サイクル毎の治験薬投与期（3週間）において、本剤10 mg/kg<sup>34)</sup>を1週間隔で4回静脈内投与（注入時間1時間）とされた。本試験のパートAでは、治験薬投与期の3週間とその後の1週間は、併用する標準治療薬（コリンエステラーゼ阻害薬、副腎皮質ステロイド、非ステロイド性免疫抑制剤）における種類及び用法・用量の変更は不可とされ、治療サイクル間観察期（本剤最終投与から1週間後以降）では併用する標準治療薬の減量のみが可能とされた<sup>46)</sup>。本試験のパートBでは、直近の治験薬投与期における本剤最終投与から4週間以降において、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、次回以降のサイクルを開始することが可能とされた。

パートA及びパートBを含む総登録症例151例のうち、本剤が投与された139例（プラセボ/本剤群66例、本剤/本剤群73例、以下同順）全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。本剤投与例の139例のうち、抗AChR抗体陽性患者は106例（48例、58例）、抗AChR抗体陰性患者は33例（18例、15例）であった。中止例は21例（11例、10例）であり、主な中止理由は、同意撤回5例（3例、2例）、治療不成功5例（4例、1例）、有害事象3例（0例、3例）、死亡3例（1例、2例）であった。

有効性評価項目である各治療サイクルでのベースラインから3週目（本剤最終投与時）までのMG-ADL総スコア及びQMG総スコアの変化量は表35及び表36のとおりであり、抗AChR抗体陽性集団及び全体集団のいずれにおいても改善が認められた。

表35 抗AChR抗体陽性及び全体集団における各治療サイクルのベースラインから3週目（本剤最終投与時）までのMG-ADL総スコアの変化量（1705試験）

|             |                        | サイクル1                            | サイクル2                            | サイクル3                            | サイクル4                            | サイクル5                            | サイクル6                             | サイクル7                            |
|-------------|------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| 抗AChR抗体陽性集団 | プラセボ/本剤群 <sup>a)</sup> | 9.0 ± 0.37(48)<br>9.0 (5, 16)    | 9.3 ± 0.39(46)<br>9.0 (5, 17)    | 9.2 ± 0.49(37)<br>9.0 (5, 17)    | 10.0 ± 0.66(29)<br>9.0 (5, 16)   | 10.0 ± 0.74(21)<br>9.0 (5, 15)   | 10.0 ± 0.96(13)<br>9.0 (6, 18)    | 13.0 ± 1.87(5)<br>11.0 (9, 18)   |
|             |                        | -4.0 ± 0.41(47)<br>-3.0 (-10, 1) | -4.4 ± 0.43(44)<br>-4.0 (-9, 2)  | -4.2 ± 0.53(36)<br>-4.0 (-12, 1) | -4.8 ± 0.65(28)<br>-4.0 (-12, 0) | -4.6 ± 0.63(20)<br>-4.0 (-11, 0) | -6.3 ± 1.57(8)<br>-5.0 (-15, -2)  | -9.5 ± 2.33(4)<br>-9.5 (-15, -4) |
|             | 本剤/本剤群 <sup>a)</sup>   | 10.2 ± 0.43(58)<br>10.0 (5, 18)  | 10.4 ± 0.51(49)<br>10.0 (5, 18)  | 10.8 ± 0.55(45)<br>11.0 (5, 18)  | 11.4 ± 0.62(34)<br>11.5 (5, 19)  | 11.0 ± 0.75(26)<br>11.0 (5, 18)  | 11.2 ± 1.11(11)<br>11.0 (6, 17)   | 12.3 ± 1.23(6)<br>12.5 (8, 16)   |
|             |                        | -6.0 ± 0.49(56)<br>-6.0 (-16, 1) | -6.4 ± 0.57(48)<br>-6.0 (-15, 1) | -6.5 ± 0.54(42)<br>-6.5 (-13, 1) | -7.6 ± 0.69(32)<br>-8.0 (-13, 1) | -7.5 ± 0.73(22)<br>-7.0 (-14, 0) | -7.7 ± 1.12(10)<br>-7.5 (-13, -1) | -8.5 ± 1.41(6)<br>-9.5 (-12, -2) |
|             | 全体集団                   | 9.5 ± 0.37(66)<br>9.0 (5, 19)    | 9.8 ± 0.37(62)<br>9.5 (5, 18)    | 9.8 ± 0.43(53)<br>9.0 (5, 17)    | 10.2 ± 0.54(40)<br>10.5 (5, 16)  | 10.3 ± 0.57(30)<br>11.0 (5, 15)  | 10.4 ± 0.68(22)<br>10.5 (5, 18)   | 12.9 ± 1.03(10)<br>13.0 (9, 18)  |
|             |                        | -4.1 ± 0.41(65)<br>-3.0 (-19, 1) | -4.6 ± 0.41(60)<br>-4.0 (-13, 2) | -4.4 ± 0.47(50)<br>-4.0 (-14, 1) | -4.7 ± 0.57(38)<br>-4.0 (-12, 0) | -4.9 ± 0.51(29)<br>-5.0 (-11, 0) | -5.6 ± 0.91(15)<br>-5.0 (-15, -2) | -8.3 ± 1.49(8)<br>-8.5 (-15, -2) |
|             | 本剤/本剤群 <sup>a)</sup>   | 10.4 ± 0.38(73)<br>10.0 (5, 18)  | 10.6 ± 0.44(63)<br>11.0 (5, 18)  | 10.9 ± 0.50(53)<br>11.0 (5, 18)  | 11.5 ± 0.57(41)<br>11.0 (5, 19)  | 11.2 ± 0.67(32)<br>11.0 (5, 18)  | 10.8 ± 0.94(15)<br>10.0 (6, 17)   | 12.7 ± 1.11(7)<br>13.0 (8, 16)   |
|             |                        | -6.1 ± 0.45(71)<br>-6.0 (-16, 1) | -6.3 ± 0.50(60)<br>-6.0 (-15, 1) | -6.5 ± 0.52(49)<br>-7.0 (-15, 1) | -7.5 ± 0.63(39)<br>-7.0 (-14, 1) | -7.4 ± 0.70(28)<br>-6.5 (-14, 0) | -7.3 ± 1.17(12)<br>-7.5 (-13, 0)  | -8.5 ± 1.41(6)<br>-9.5 (-12, -2) |

平均値±標準誤差（評価例数）、中央値（最小値、最大値）

上段：ベースラインのMG-ADL総スコア、下段：ベースラインから3週目（本剤最終投与時）までのMG-ADL総スコアの変化量

a) プラセボ/本剤群は、1704試験においてプラセボが投与され、1705試験のサイクル1から本剤の投与が開始とされた。なお、本剤/本剤群は、1704試験において本剤の投与がなされているが、上記の表は1705試験における治療サイクルを示す。

45) 2020年10月データカットオフ時点で完了していたサイクル数ごとの被験者数は、1サイクルが139例、2サイクルが125例、3サイクルが106例、4サイクルが81例、5サイクルが62例、6サイクルが37例、7サイクルが17例、8サイクルが12例であった。

46) 本試験におけるパートBでは、日常診療下に即して併用する標準治療薬（コリンエステラーゼ阻害薬、副腎皮質ステロイド、非ステロイド性免疫抑制剤）における種類及び用法・用量の変更は可能とされた。

表 36 抗 AChR 抗体陽性及び全体集団における各治療サイクルのベースラインから 3 週目（本剤最終投与時）までの QMG 総スコアの変化量（1705 試験）

|               |                        | サイクル 1          | サイクル 2          | サイクル 3          | サイクル 4          | サイクル 5          | サイクル 6          | サイクル 7          |
|---------------|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 抗 AChR 抗体陽性集団 | プラセボ/本剤群 <sup>a)</sup> | 15.9 ± 0.65(48) | 16.4 ± 0.72(46) | 15.4 ± 0.81(36) | 16.6 ± 1.10(26) | 16.8 ± 1.16(19) | 18.4 ± 1.52(12) | 21.4 ± 2.42(5)  |
|               |                        | 16.5 (6, 25)    | 16.0 (8, 27)    | 15.0 (7, 25)    | 17.0 (6, 25)    | 18.0 (7, 24)    | 17.0 (13, 33)   | 22.0 (13, 28)   |
|               |                        | -4.2 ± 0.52(46) | -4.8 ± 0.52(41) | -3.3 ± 0.64(33) | -3.3 ± 0.66(25) | -2.9 ± 0.87(16) | -6.4 ± 1.95(7)  | -6.3 ± 3.38(3)  |
|               | 本剤/本剤群 <sup>a)</sup>   | -3.0 (-13, 3)   | -4.0 (-13, 0)   | -3.0 (-14, 3)   | -3.0 (-9, 2)    | -2.0 (-8, 2)    | -5.0 (-17, -2)  | -4.0 (-13, -2)  |
|               |                        | 15.3 ± 0.84(58) | 16.2 ± 0.92(49) | 16.0 ± 0.98(43) | 14.9 ± 1.12(31) | 16.4 ± 1.40(20) | 14.5 ± 1.95(8)  | 17.2 ± 1.45(6)  |
|               |                        | 15.0 (4, 34)    | 16.0 (4, 34)    | 16.0 (0, 30)    | 14.0 (1, 30)    | 16.0 (5, 30)    | 16.5 (2, 20)    | 17.5 (11, 21)   |
| 全体集団          | プラセボ/本剤群 <sup>a)</sup> | -5.1 ± 0.62(54) | -5.9 ± 0.67(45) | -5.8 ± 0.83(34) | -5.8 ± 1.08(23) | -5.6 ± 0.96(15) | -6.2 ± 1.25(6)  | -5.7 ± 1.09(6)  |
|               |                        | -4.5 (-16, 3)   | -5.0 (-17, 2)   | -5.0 (-18, 2)   | -6.0 (-16, 3)   | -4.0 (-13, -1)  | -6.0 (-10, -2)  | -6.0 (-8, -1)   |
|               |                        | 16.4 ± 0.58(66) | 16.5 ± 0.62(62) | 15.8 ± 0.63(52) | 16.5 ± 0.99(36) | 17.0 ± 0.92(26) | 18.6 ± 1.12(19) | 20.8 ± 1.35(10) |
|               | 本剤/本剤群 <sup>a)</sup>   | 17.0 (6, 26)    | 16.5 (8, 27)    | 15.5 (7, 25)    | 18.0 (1, 25)    | 17.5 (7, 25)    | 18.0 (13, 33)   | 22.0 (13, 28)   |
|               |                        | -4.5 ± 0.43(64) | -4.3 ± 0.46(56) | -3.8 ± 0.59(46) | -3.4 ± 0.54(32) | -3.3 ± 0.70(23) | -6.0 ± 1.35(12) | -7.0 ± 1.83(6)  |
|               |                        | -4.0 (-13, 3)   | -4.0 (-13, 3)   | -3.0 (-15, 3)   | -3.0 (-9, 2)    | -2.0 (-9, 2)    | -5.0 (-17, -1)  | -5.5 (-13, -2)  |
|               |                        | 15.1 ± 0.73(73) | 16.0 ± 0.80(63) | 16.1 ± 0.88(51) | 14.8 ± 1.02(38) | 16.0 ± 1.18(25) | 14.0 ± 1.48(11) | 17.2 ± 1.45(6)  |
|               |                        | 15.0 (1, 34)    | 16.0 (4, 34)    | 16.0 (0, 30)    | 14.5 (1, 30)    | 16.0 (5, 30)    | 15.0 (2, 20)    | 17.5 (11, 21)   |
|               |                        | -5.1 ± 0.57(69) | -5.8 ± 0.59(55) | -5.9 ± 0.74(41) | -5.9 ± 0.96(27) | -5.7 ± 0.87(18) | -6.2 ± 1.25(6)  | -5.7 ± 1.09(6)  |
|               |                        | -4.0 (-19, 3)   | -5.0 (-17, 2)   | -5.0 (-18, 2)   | -6.0 (-16, 3)   | -4.0 (-13, -1)  | -6.0 (-10, -2)  | -6.0 (-8, -1)   |
|               |                        |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|               |                        |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |

平均値 ± 標準誤差（評価例数）、中央値（最小値，最大値）

上段：ベースラインの QMG 総スコア、下段：ベースラインから 3 週目（本剤最終投与時）までの QMG 総スコアの変化量

a) プラセボ/本剤群は、1704 試験においてプラセボが投与され、1705 試験のサイクル 1 から本剤の投与が開始とされた。なお、本剤/本剤群は、1704 試験において本剤の投与がなされているが、上記の表は 1705 試験における治療サイクルを示す。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ/本剤群 72.7%（48/66 例）、本剤/本剤群 67.1%（49/73 例）に認められた。死亡は、プラセボ/本剤群に 1 例（急性心筋梗塞）、本剤/本剤群に 3 例（重症筋無力症クリーゼ、肺の悪性新生物及び死亡各 1 例）認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 37 のとおりであり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

表 37 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況

|          |                                                                                                           |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| プラセボ/本剤群 | 重症筋無力症クリーゼ・肺炎、前立腺癌・膀胱頸部閉塞、重症筋無力症、肺癌、網膜剥離各 1 例（計 5 例）                                                      |
| 本剤/本剤群   | COVID-19 2 例、誤嚥性肺炎・大腸菌性肺炎・ショック・昏迷、重症筋無力症・COVID-19 肺炎、赤痢・過敏性腸症候群、外陰部扁平上皮癌、重症筋無力症、貧血、下痢、脊椎圧迫骨折各 1 例（計 10 例） |

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ/本剤群 24.2%（16/66 例）、本剤/本剤群 27.4%（20/73 例）に認められ、主な事象は頭痛（プラセボ/本剤群 5 例、本剤/本剤群 7 例、以下同順）、発疹（1 例、2 例）、悪心（1 例、2 例）、悪寒（0 例、2 例）、血中免疫グロブリン G 減少（0 例、2 例）、浮動性めまい（0 例、2 例）、嘔吐（2 例、1 例）、無力症（2 例、0 例）、ヘモグロビン減少（2 例、0 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）並びに心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 国際共同試験成績に基づく評価について

#### 7.R.1.1 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 1704 試験）及び国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2-2: 1705 試験）に日本から参加するにあたり、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす内因性及び外因性の民族的要因をどのように考慮したのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 1602 試験）及び 1704 試験における日本人と外国人の薬物動態パラメータに大きな違いは認められず、また、1704 試験における日本人と外国人の総 IgG 濃度及び各 IgG サブタイプのベースラインからの変化率についても大きな違いは認められなかったことから、日本

人と外国人の薬物動態及び薬力学に特段の差異は認められていないと考える（6.R.1 参照）。また、本剤の作用機序に関与する IgG に関する疫学研究において、血清中 IgG 濃度の個体差は日本人（日本臨床免疫学会会誌 1994; 17: 535-45）、外国人（Clin Exp Immunol 2007; 151: 42-50）のいずれでも大きかったものの、日本人データの個体差は外国人データのほぼ変動範囲内であり、顕著な差はないことが示唆されている。

- MG の診断は、国内外ともに症状（眼瞼下垂、嚥下障害、四肢筋力低下、呼吸障害等）、病原性自己抗体（抗 AChR 抗体、抗 MuSK 抗体等）及び神経筋接合部障害（塩酸エドロホニウム試験、筋電図等）に基づいて行われており（重症筋無力症診療ガイドライン 2014. 南江堂; 2014、J Clin Invest 2006; 116: 2843-54）、重症筋無力症の症状分類については国内外ともに MGFA 分類（Neurology 2000; 55: 16-23）が使用され、疾患重症度と障害が出ている筋群（重症度が低い順に、眼症状のみ、軽度の全身症状、中等度の全身症状、高度の全身症状、気管挿管を必要とする MG）に基づき、5 つのクラス（I～V）及びサブクラスに分類されることから、国内外で MG の診断に大きな差異は認められていないと考える。
- 2018 年の全国疫学調査で MG の本邦における有病率は人口 10 万人あたり 23.1 人であり（<https://www.nanbyou.or.jp/entry/120>）、その内訳は眼筋型 MG が全体の約 20%（Clin Exp Neuroimmunol 2014; 5: 84-91、BMC Neurol 2014; 14: 142）、全身型 MG は約 80%程度と推定され、MG クリーゼの発現頻度は MG 患者の 10.2%と報告されている（神経治療 2019; 36: 384-6）。また、海外における有病率は人口 100 万人あたり 150～250 人であり、そのうち全身型 MG は約 85%と推定され（N Engl J Med 2016; 375: 2570-81）、MG クリーゼの発現頻度は 15～20%と報告されている（Neurohospitalist 2011; 1: 16-22）。そのため、有病率、病型及び MG クリーゼの発現状況等の疫学は国内外で類似していると考えられる。
- gMG の治療法は、本邦では免疫療法が基本となり、補助的にコリンエステラーゼ阻害薬（ピリドスチグミン、アンベノニウム等）が使用されている。免疫療法として、少量の経口副腎皮質ステロイド又は非ステロイド性免疫抑制剤（シクロスポリン又はタクロリムス水和物）から投与を開始し、十分な有効性が認められず、速やかな症状の改善が必要な場合に短期的治療として、IVIg 又は血液浄化療法が行われ（重症筋無力症診療ガイドライン 2014. 南江堂; 2014）、IVIg 及び血液浄化療法による症状の管理が困難な場合は、エクリズマブが使用されている。海外では本邦と承認されている薬剤が一部異なるものの、コリンエステラーゼ阻害薬、副腎皮質ステロイド又は非ステロイド性免疫抑制剤が治療初期で用いられ、十分な有効性が認められず難治性の場合は、IVIg、血液浄化療法又はエクリズマブ等が使用可能とされている（Neurology 2016; 87: 419-25、Neurology 2021; 96: 114-22）。国内と海外ではコリンエステラーゼ阻害薬の臨床的な位置付けがやや異なるものの、いずれにおいても治療初期に用いられる薬剤とされている。したがって、国内外における gMG に対する治療法は大きく異ならないと考えられる。
- 以上より、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす内因性及び外因性の民族的要因に大きな差異がある可能性は低く、第Ⅲ相試験（1704 試験及び 1705 試験）を国際共同試験として実施したことは適切であったと考える。

機構は、第Ⅲ相試験（1704 試験及び 1705 試験）の実施国又は地域間で内因性及び外因性の民族的要因の差異が大きな問題となる可能性は低いと考えられることから、国際共同試験である両試験に日本からも参加したことに大きな問題はないと考える。

### 7.R.1.2 国際共同第Ⅲ相試験における有効性評価並びに有効性及び安全性の国内外差について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 1704 試験）及び国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2-2: 1705 試験）における有効性評価、並びに本剤の有効性及び安全性の国内外差について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、1704 試験における主要評価項目等の設定根拠、及び本剤の有効性について、以下のよう

- 1704 試験において、主要評価項目の指標とした MG-ADL 総スコアは、日常生活動作に関連する機能障害について患者の申告に基づき評価する指標であり、会話、咀嚼、嚥下、呼吸、歯磨き・櫛使用の障害、椅子からの立ち上がり障害の様々な日常生活動作を行う能力の評価と、複視及び眼瞼下垂の評価の合計 8 項目のサブスコアで構成される。MG-ADL 総スコアの 2 点以上の減少が臨床的に意義のある改善とされ（Neurology 1999; 52: 1487-9、Muscle Nerve 2011; 44: 727-31）、MG-ADL 総スコアは、国内外ともに gMG の評価に汎用されている（Front Neurol 2020; 11: 596382）。
- 疾患の個体内変動、心理的要因、評価者間でのばらつき等により、短期間（1～2 週間）でも MG-ADL 総スコアの 2 点以上の減少が生じることが知られているため、1704 試験では治験薬の最終投与の 1 週間後（4 週目）までに MG-ADL 総スコアがベースラインと比べて 2 点以上減少し、かつ、それが少なくとも 4 週間持続した被験者を MG-ADL レスポンダーと定義し、その割合を主要評価項目とした。
- 1704 試験では、重要な副次評価項目の一つとして、QMG 総スコアを指標とした。QMG は、医師が評価する指標であり、眼、球症状、四肢等の機能の評価する合計 13 項目のサブスコアで構成される。QMG 総スコアの 3 点以上の減少が臨床的に意義のある改善とされている（Ann N Y Acad Sci 1988; 841: 769-72、Muscle Nerve 2014; 49: 661-5）。QMG 総スコアは発現しうる gMG 症状のすべてを捉えているわけではないものの、定量的な検査結果に基づく客観的な評価として国内外ともに gMG の評価に汎用されている（Front Neurol 2020; 11: 596382）。
- なお、1704 試験を含めた本剤の第Ⅲ相試験では、MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの指標で有効性を評価するにあたり、治験責任医師等の評価者に対して、各スコアにおける説明や評価方法について試験開始前にトレーニングを行い、評価の均質性を図った。
- 1704 試験では主要評価項目である抗 AChR 抗体陽性患者における初回治療サイクルの MG-ADL レスポンダーの割合について、本剤群でプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められ、副次評価項目である抗 AChR 抗体陽性集団及び抗 AChR 抗体陰性集団を含む全体集団においても同様の傾向が認められた（表 33）。また、抗 AChR 抗体陽性集団及び全体集団における初回治療サイクルの QMG レスポンダー<sup>47)</sup>の割合は表 38 のとおりであり、本剤群ではプラセボ群と比較して、QMG レスポンダーの割合が高かった。

47) 各治療サイクルの治験薬最終投与 1 週間後までに QMG 総スコアが当該治療サイクルのベースラインから 3 点以上減少し、かつその減少が連続して 4 週間以上維持された被験者。

表 38 抗 AChR 抗体陽性集団及び全体集団における初回治療サイクルの QMG レスポンダーの割合 (1704 試験、mITT)

|                    | 投与群   | 評価<br>例数 | QMG<br>レスポンダー | QMG レスポンダーの割合   | オッズ比<br>[95%信頼区間] <sup>a)</sup> |
|--------------------|-------|----------|---------------|-----------------|---------------------------------|
| 抗 AChR 抗体<br>陽性集団  | プラセボ群 | 64       | 9             | 14.1% (9/64 例)  | 10.84 [4.18, 31.20]             |
|                    | 本剤群   | 65       | 41            | 63.1% (41/65 例) |                                 |
| 全体集団 <sup>b)</sup> | プラセボ群 | 83       | 16            | 19.3% (16/83 例) | 7.10 [3.24, 16.49]              |
|                    | 本剤群   | 84       | 51            | 60.7% (51/84 例) |                                 |

a) 日本人/外国人及び gMG 治療薬 (非ステロイド性免疫抑制剤あり/なし) で層別し、ベースライン時の QMG 総スコアを共変量としたロジスティック回帰モデル。全体集団の解析では層別因子に抗 AChR 抗体発現状況 (陽性/陰性) を追加した。

b) 全体集団は抗 AChR 抗体陽性集団及び抗 AChR 抗体陰性集団を含めた集団であり、探索的評価項目とされた。

- 1704 試験における MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの各症状に関するサブスコア別の有効性を検討した結果、初回治療サイクルのベースラインから 4 週目 (治療薬最終投与から 1 週間後) までの MG-ADL 総スコアの各サブスコアの変化量は表 39、QMG 総スコアの各サブスコアの変化量は表 40 のとおりであり、MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアにおける、いずれの各サブスコアにおいても、本剤群ではプラセボ群と比較して変化量が大きく、各症状が改善している傾向が認められた (抗 AChR 抗体陽性・陰性別の有効性については 7.R.2.1 項参照)。

表 39 初回治療サイクルのベースラインから 4 週目 (治療薬最終投与から 1 週間後) までの MG-ADL 総スコアの各サブスコアの変化量 (1704 試験、mITT、全体集団<sup>a)</sup>)

| サブスコア <sup>b)</sup> | プラセボ群                         |                               |                                  | 本剤群                           |                               |                                  |
|---------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
|                     | ベースライン                        | 4 週目                          | 変化量                              | ベースライン                        | 4 週目                          | 変化量                              |
| 眼筋                  | 2.2 ± 0.16 (83)<br>2.0 (0, 6) | 2.0 ± 0.18 (79)<br>2.0 (0, 6) | -0.2 ± 0.13 (79)<br>0.0 (-3, 4)  | 2.5 ± 0.18 (84)<br>2.0 (0, 6) | 1.6 ± 0.18 (80)<br>1.0 (0, 6) | -0.8 ± 0.14 (80)<br>-0.5 (-5, 2) |
| 粗大運動又は<br>四肢筋       | 2.7 ± 0.14 (83)<br>3.0 (0, 5) | 2.0 ± 0.16 (79)<br>2.0 (0, 5) | -0.6 ± 0.13 (79)<br>0.0 (-4, 2)  | 2.6 ± 0.12 (84)<br>3.0 (0, 5) | 1.3 ± 0.14 (80)<br>1.0 (0, 4) | -1.4 ± 0.14 (80)<br>-1.0 (-4, 1) |
| 呼吸筋                 | 1.1 ± 0.06 (83)<br>1.0 (0, 2) | 0.9 ± 0.07 (79)<br>1.0 (0, 2) | -0.2 ± 0.07 (79)<br>0.0 (-2, 1)  | 1.0 ± 0.06 (84)<br>1.0 (0, 2) | 0.7 ± 0.07 (80)<br>1.0 (0, 2) | -0.4 ± 0.08 (80)<br>0.0 (-2, 1)  |
| 球症状                 | 2.9 ± 0.13 (83)<br>3.0 (1, 6) | 1.9 ± 0.16 (79)<br>2.0 (0, 6) | -0.9 ± 0.12 (79)<br>-1.0 (-5, 1) | 3.1 ± 0.15 (84)<br>3.0 (0, 6) | 1.1 ± 0.15 (80)<br>1.0 (0, 5) | -1.9 ± 0.19 (80)<br>-2.0 (-5, 3) |

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

a) 全体集団は抗 AChR 抗体陽性集団及び抗 AChR 抗体陰性集団を含めた集団

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

表 40 初回治療サイクルのベースラインから 4 週目 (治療薬最終投与から 1 週間後) までの QMG 総スコアの各サブスコアの変化量 (1704 試験、mITT、全体集団<sup>a)</sup>)

| サブスコア <sup>b)</sup> | プラセボ群                          |                                |                                  | 本剤群                            |                                |                                  |
|---------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
|                     | ベースライン                         | 4 週目                           | 変化量                              | ベースライン                         | 4 週目                           | 変化量                              |
| 眼筋                  | 2.6 ± 0.19 (81)<br>3.0 (0, 6)  | 2.4 ± 0.19 (79)<br>3.0 (0, 6)  | -0.1 ± 0.15 (77)<br>0.0 (-6, 4)  | 2.8 ± 0.21 (84)<br>3.0 (0, 6)  | 1.7 ± 0.20 (79)<br>1.0 (0, 6)  | -1.0 ± 0.19 (79)<br>-1.0 (-6, 3) |
| 顔面筋                 | 1.1 ± 0.08 (81)<br>1.0 (0, 3)  | 0.9 ± 0.08 (79)<br>1.0 (0, 3)  | -0.2 ± 0.07 (77)<br>0.0 (-2, 1)  | 1.2 ± 0.10 (84)<br>1.0 (0, 3)  | 0.6 ± 0.07 (79)<br>0.0 (0, 2)  | -0.6 ± 0.10 (79)<br>0.0 (-3, 1)  |
| 球症状                 | 1.2 ± 0.13 (81)<br>1.0 (0, 4)  | 0.9 ± 0.13 (79)<br>0.0 (0, 4)  | -0.4 ± 0.12 (77)<br>0.0 (-3, 2)  | 1.5 ± 0.14 (84)<br>1.0 (0, 5)  | 0.4 ± 0.07 (79)<br>0.0 (0, 3)  | -1.2 ± 0.14 (79)<br>-1.0 (-4, 1) |
| 粗大運動                | 8.4 ± 0.30 (81)<br>9.0 (3, 14) | 7.7 ± 0.35 (79)<br>8.0 (0, 14) | -0.8 ± 0.26 (77)<br>0.0 (-10, 4) | 8.5 ± 0.28 (84)<br>9.0 (1, 14) | 5.9 ± 0.37 (79)<br>6.0 (0, 14) | -2.6 ± 0.31 (79)<br>-2.0 (-9, 2) |
| 体幹筋                 | 1.7 ± 0.07 (81)<br>2.0 (0, 3)  | 1.5 ± 0.07 (79)<br>2.0 (0, 3)  | -0.3 ± 0.07 (77)<br>0.0 (-2, 1)  | 1.7 ± 0.07 (84)<br>2.0 (0, 3)  | 1.0 ± 0.08 (79)<br>1.0 (0, 3)  | -0.7 ± 0.08 (79)<br>-1.0 (-2, 1) |
| 呼吸筋                 | 0.6 ± 0.09 (81)<br>0.0 (0, 3)  | 0.6 ± 0.09 (79)<br>0.0 (0, 3)  | 0.0 ± 0.07 (77)<br>0.0 (-2, 2)   | 0.5 ± 0.08 (84)<br>0.0 (0, 3)  | 0.3 ± 0.06 (79)<br>0.0 (0, 2)  | -0.1 ± 0.07 (79)<br>0.0 (-2, 1)  |

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

a) 全体集団は抗 AChR 抗体陽性集団及び抗 AChR 抗体陰性集団を含めた集団

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

- 1704 試験の非盲検継続投与試験である 1705 試験 (2020 年 10 月データカットオフ) における有効性について、各治療サイクルでのベースラインから 3 週目 (本剤最終投与時) までの MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの変化量は表 35 及び表 36 のとおりであり、治療サイクルを繰り返しても、gMG 患者に対する本剤の効果の持続が認められた。

次に申請者は、1704 試験及び 1705 試験における本剤の有効性及び安全性の国内外差について、以下のように説明した。

- 1704 試験の主要評価項目の指標である MG-ADL レスポンダー及び重要な副次評価項目である QMG レスポンダーの日本人集団及び外国人集団の結果は表 41 のとおりであった。主要評価項目である抗 AChR 抗体陽性患者における初回治療サイクルの MG-ADL レスポンダーの割合は、外国人集団ではプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められたが、日本人集団では本剤群と比較してプラセボ群で高い傾向が認められ、抗 AChR 抗体陽性集団及び抗 AChR 抗体陰性集団を含む全体集団においても同様の傾向が認められた。一方、抗 AChR 抗体陽性患者及び全体集団における初回治療サイクルの QMG レスポンダーの割合は、日本人集団と外国人集団のいずれにおいてもプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められた。なお、1704 試験における日本人目標症例数は 16 例としており、事前の仮定に基づく当該症例数において全体集団と日本人集団の成績の一貫性<sup>48)</sup>が示される確率は 83%であった。

表 41 日本人集団及び外国人集団の初回治療サイクルの MG-ADL レスポンダー及び QMG レスポンダーの割合（1704 試験、mITT）

|                      |       | 投与群   | 評価<br>例数 | MG-ADL 総スコア      |                     | QMG 総スコア      |                  |
|----------------------|-------|-------|----------|------------------|---------------------|---------------|------------------|
|                      |       |       |          | MG-ADL<br>レスポンダー | MG-ADL<br>レスポンダーの割合 | QMG<br>レスポンダー | QMG<br>レスポンダーの割合 |
| 抗 AChR<br>抗体陽性<br>集団 | 日本人集団 | プラセボ群 | 4        | 1                | 25.0% (1/4 例)       | 0             | 0% (0/4 例)       |
|                      |       | 本剤群   | 6        | 1                | 16.7% (1/6 例)       | 1             | 16.7% (1/6 例)    |
|                      | 外国人集団 | プラセボ群 | 60       | 18               | 30.0% (18/60 例)     | 9             | 15.0% (9/60 例)   |
|                      |       | 本剤群   | 59       | 43               | 72.9% (43/59 例)     | 40            | 67.8% (40/59 例)  |
| 全体集団 <sup>a)</sup>   | 日本人集団 | プラセボ群 | 7        | 3                | 42.9% (3/7 例)       | 2             | 28.6% (2/7 例)    |
|                      |       | 本剤群   | 8        | 3                | 37.5% (3/8 例)       | 3             | 37.5% (3/8 例)    |
|                      | 外国人集団 | プラセボ群 | 76       | 28               | 36.8% (28/76 例)     | 14            | 18.4% (14/76 例)  |
|                      |       | 本剤群   | 76       | 54               | 71.1% (54/76 例)     | 48            | 63.2% (48/76 例)  |

a) 全体集団は抗 AChR 抗体陽性集団及び抗 AChR 抗体陰性集団を含めた集団

- 日本人各被験者での初回治療サイクルにおける MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移は表 42 のとおりであり、臨床的に意義のある改善とされている MG-ADL 総スコアが 2 点以上の減少を試験期間中に示した被験者の割合はプラセボ群で 71.4% (5/7 例)、本剤群で 87.5% (7/8 例) であり本剤群で高く、さらにプラセボ群と比較して本剤群では MG-ADL 総スコアが 2 点以上の減少が比較的持続している傾向が認められた。実際に、日本人被験者の抗 AChR 抗体陽性集団及び抗 AChR 抗体陰性集団を含む全体集団において、試験期間（126 日間）のうち MG-ADL 総スコアが 2 点以上の減少を示した期間が占める割合（平均値±標準誤差）は、プラセボ群 37.1±14.0%、本剤群 48.2±14.1%であり、本剤群の方がプラセボ群よりも大きかった。また、日本人被験者において、本剤群の 1 例（被験者番号：JPN0013234）では、5 週目及び 6 週目の MG-ADL 総スコアが来院できなかったため欠測となったことから、MG-ADL レスポンダーとは判定されなかった。しかしながら、当該被験者は投与 4 週目において MG-ADL 総スコアが 2 点以上の減少が認められていた。このように、主要評価項目の指標とされた MG-ADL レスポンダーの割合について、日本人集団では明確な有効性は示されなかったものの、日本人被験者数が限定的であったことを考慮すると、日本人被験者における MG-ADL 総スコアの欠測が、日本人集団の有効性評価に影響を及ぼした可能性が考えられた。

48) 「国際共同試験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）に記載された全体集団と日本人集団において一貫した結果が得られる可能性を定量的に評価する方法の方法 2 を参考に、プラセボ群と本剤群での MG-ADL レスポンダーの群間差を D、その場合の全体集団における群間差を  $D_{all}$ 、日本人集団における群間差を  $D_{Japan}$  とし、全体集団において両側有意水準 0.05 で有意な群間差が認められる条件の下で、 $D_{Japan} > 0$  かつ  $D_{all} > 0$  が成立する確率をシミュレーションにて算出された。



表 42 日本人各被験者での初回治療サイクルにおける MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移 (1704 試験)

| 被験者<br>番号  | 年齢 <sup>a)</sup><br>(歳) | 自己抗体 <sup>b)</sup> | ベー<br>スラ<br>イン | 変化量     |         |         |         |         |         |         |         |          |          |          |          |
|------------|-------------------------|--------------------|----------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|
|            |                         |                    |                | 1<br>週目 | 2<br>週目 | 3<br>週目 | 4<br>週目 | 5<br>週目 | 6<br>週目 | 7<br>週目 | 8<br>週目 | 10<br>週目 | 12<br>週目 | 14<br>週目 | 16<br>週目 |
| プラセボ群      |                         |                    |                |         |         |         |         |         |         |         |         |          |          |          |          |
| JPN0001231 | 71                      | AChR+              | 9              | 0       | -1      | -1      | -1      | -1      | 0       | -1      | -1      |          | -1       |          |          |
| JPN0005119 | 59                      | AChR+              | 6              | 0       | -4      | -5      | -6      | -4      | -5      | -4      | -1      | 1        |          |          |          |
| JPN0005159 | 39                      | AChR+              | 7              | 0       | 0       | 0       | 1       | 0       | 0       | 1       | 1       | 4        |          |          |          |
| JPN0009230 | 44                      | AChR+              | 11             | 0       | -2      | -2      | -4      | -4      | -1      | -3      | -6      | -4       | 0        |          | -4       |
| JPN0004030 | 59                      | AChR-/MuSK-        | 12             | -4      | -4      | -7      | -5      | -5      | -4      | -5      | -4      | 0        |          |          |          |
| JPN0005133 | 69                      | AChR-/MuSK+        | 10             | -3      | -3      | -4      | -2      | -2      | -2      | -2      | -4      | -3       | -1       | -3       | -4       |
| JPN0008112 | 59                      | AChR-/MuSK-        | 9              | 0       | 0       | 0       | 0       | -1      | -1      | -2      | -1      | 0        | 0        |          |          |
| 本剤群        |                         |                    |                |         |         |         |         |         |         |         |         |          |          |          |          |
| JPN0002209 | 44                      | AChR+              | 6              | -3      | -1      | -1      | -1      | -1      | -1      | -1      | -2      | -2       | 1        | 2        | 1        |
| JPN0002232 | 69                      | AChR+              | 9              | -1      | -1      | 0       | -2      | -1      | -1      | 0       | 1       | -1       | 0        |          |          |
| JPN0004025 | 44                      | AChR+              | 5              | 0       | 1       | 1       | 2       | 2       | 2       | 1       | 1       | 1        |          |          |          |
| JPN0007101 | 59                      | AChR+              | 13             | 0       | -1      | -1      | -1      | -1      | -2      | -1      | 0       | 0        |          |          |          |
| JPN0009233 | 69                      | AChR+              | 10             | 0       | -3      | -3      | -3      | -3      | -4      |         | -5      | -3       | 1        |          |          |
| JPN0013234 | 44                      | AChR+              | 9              | -5      | -6      | -6      | -6      |         |         | -6      | -7      | -6       | -4       | -2       | -2       |
| JPN0003089 | 71                      | AChR-/MuSK-        | 13             | -1      | -5      | -4      | -2      | -3      | -4      | -3      | -2      | -3       | -7       | -3       | -3       |
| JPN0007092 | 44                      | AChR-/MuSK-        | 12             | 0       | -4      | -5      | -5      | -6      | -6      | -4      | -5      | -3       | -3       | -1       |          |

a) 登録時

b) AChR+ : 抗 AChR 抗体陽性、AChR- : 抗 AChR 抗体陰性、MuSK+ : 抗 MuSK 抗体陽性、MuSK- : 抗 MuSK 抗体陰性

- また、抗 AChR 抗体陽性患者の本剤群における日本人集団と外国人集団のベースラインの被験者背景を比較した結果、日本人集団では、標準治療薬として非ステロイド性免疫抑制剤を使用している被験者が外国人集団よりも多く（日本人集団：83.3% (5/6 例)、外国人集団：59.3% (35/59 例)<sup>49)</sup>）、ベースラインの治療として積極的な治療介入が実施されている患者の割合が高かった。さらに、ベースラインにおける MG-ADL 総スコアの範囲が 5～7 点の被験者の MG-ADL レスポンダーの割合は、8 点以上の被験者よりも低い傾向が認められており（7.R.2.2 参照）、日本人集団ではベースラインの MG-ADL 総スコアの範囲が 5～7 点の被験者の割合は 33.3% (2/6 例) と、外国人集団 (23.7% (14/59 例)<sup>50)</sup> よりもやや高かった。このように、日本人被験者数が極めて少ないことから、日本人集団における被験者背景が有効性評価に与える影響を検討することには限界があると考えられるものの、ベースラインにおける標準治療薬の使用及び MG-ADL 総スコアが有効性評価に影響を与えた要因の一つと考えられた。
- 1704 試験の非盲検継続投与試験である 1705 試験（2021 年 2 月データカットオフ）の有効性について、日本人集団及び外国人集団における各治療サイクルのベースラインから 3 週目（本剤最終投与時）までの MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの変化量は表 43 及び表 44 のとおりであり、日本人集団では、外国人集団と同様に MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの低下が認められ、治療サイクルを繰り返しても、本剤の効果の持続が認められた。

49) 抗 AChR 抗体陽性患者における非ステロイド性免疫抑制剤を使用している被験者の割合は、日本人集団でプラセボ群 75.0% (3/4 例)、本剤群 83.3% (5/6 例)、外国人集団でプラセボ群 56.7% (34/60 例)、本剤群 59.3% (35/59 例) であった。

50) 抗 AChR 抗体陽性患者におけるベースラインの MG-ADL 総スコアの範囲別の被験者の割合は、日本人集団でスコアが 5～7 点はプラセボ群 50.0% (2/4 例)、本剤群 33.3% (2/6 例)、8～9 点はプラセボ群 25.0% (1/4 例)、本剤群 33.3% (2/6 例)、10 点以上はプラセボ群 25.0% (1/4 例)、本剤群 33.3% (2/6 例)、外国人集団でスコアが 5～7 点はプラセボ群 26.7% (16/60 例)、本剤群 23.7% (14/59 例)、8～9 点はプラセボ群 46.7% (28/60 例)、本剤群 39.0% (23/59 例)、10 点以上はプラセボ群 26.7% (16/60 例)、本剤群 37.3% (22/59 例) であった。

表 43 各治療サイクルのベースラインから 3 週目（本剤最終投与時）までの MG-ADL 総スコアの変化量（1705 試験、全体集団<sup>a)</sup>）

|       |                            | サイクル 1                           | サイクル 2                           | サイクル 3                           | サイクル 4                            | サイクル 5                                    | サイクル 6                                    | サイクル 7                                           |
|-------|----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 日本人集団 | プラセボ/<br>本剤群 <sup>b)</sup> | 9.3 ± 1.45(3)<br>9.0 (7, 12)     | 8.7 ± 1.45(3)<br>9.0 (6, 11)     | 10.0 ± 1.53(3)<br>11.0 (7, 12)   | 9.7 ± 1.86(3)<br>11.0 (6, 12)     | 9.7 ± 1.45(3)<br>10.0 (7, 12)             | 9.0 ± 1.53(3)<br>10.0 (6, 11)             | 9, 11 (2) <sup>c)</sup><br>10.0 (9, 11)          |
|       |                            | -2.7 ± 1.76(3)<br>-2.0 (-6, 0)   | -4.3 ± 0.88(3)<br>-4.0 (-6, -3)  | -3.7 ± 1.45(3)<br>-4.0 (-6, -1)  | -4.7 ± 1.20(3)<br>-4.0 (-7, -3)   | -3.7 ± 1.45(3)<br>-4.0 (-6, -1)           | -3.0 ± 1.00(3)<br>-2.0 (-5, -2)           | -2.0, -2.0(2) <sup>c)</sup><br>-2.0 (-2.0, -2.0) |
|       | 本剤/<br>本剤群 <sup>b)</sup>   | 9.7 ± 0.87(7)<br>9.0 (7, 13)     | 9.5 ± 1.06(6)<br>10.0 (6, 12)    | 10.3 ± 1.38(4)<br>10.5 (7, 13)   | 9.8 ± 1.31(4)<br>10.0 (7, 12)     | 7, 13 (2) <sup>c)</sup><br>10.0 (7, 13)   | 6, 13 (2) <sup>c)</sup><br>9.5 (6, 13)    | 7.0 (1) <sup>c)</sup>                            |
|       |                            | -5.3 ± 0.99(7)<br>-6.0 (-9, -1)  | -4.3 ± 0.76(6)<br>-4.0 (-7, -2)  | -5.5 ± 1.55(4)<br>-4.5 (-10, -3) | -4.7 ± 2.03(3)<br>-5.0 (-8, -1)   | -6, -3 (2) <sup>c)</sup><br>-4.5 (-6, -3) | -3, -1 (2) <sup>c)</sup><br>-2.0 (-3, -1) | -3.0 (1) <sup>c)</sup>                           |
| 外国人集団 | プラセボ/<br>本剤群 <sup>b)</sup> | 9.5 ± 0.38(63)<br>9.0 (5, 19)    | 9.8 ± 0.37(61)<br>9.0 (5, 18)    | 9.8 ± 0.42(54)<br>9.5 (5, 17)    | 10.1 ± 0.52 (42)<br>9.5 (5, 16)   | 10.3 ± 0.55(35)<br>11.0 (5, 16)           | 10.5 ± 0.59(33)<br>11.0 (5, 18)           | 10.8 ± 0.76(24)<br>10.0 (6, 18)                  |
|       |                            | -4.2 ± 0.43(62)<br>-3.5 (-19, 1) | -4.5 ± 0.42(58)<br>-4.0 (-13, 2) | -4.6 ± 0.47(53)<br>-4.0 (-14, 1) | -4.5 ± 0.54 (41)<br>-4.0 (-12, 0) | -5.1 ± 0.56(35)<br>-5.0 (-14, 0)          | -4.9 ± 0.62(30)<br>-4.0 (-15, 1)          | -5.9 ± 0.66(23)<br>-5.0 (-15, -2)                |
|       | 本剤/<br>本剤群 <sup>b)</sup>   | 10.4 ± 0.41(66)<br>10.0 (5, 18)  | 10.7 ± 0.45(60)<br>10.5 (5, 18)  | 10.9 ± 0.51(51)<br>11.0 (5, 18)  | 11.0 ± 0.57(45)<br>11.0 (5, 19)   | 11.1 ± 0.61(39)<br>11.0 (5, 18)           | 10.7 ± 0.62(32)<br>10.0 (5, 17)           | 11.4 ± 0.63(25)<br>11.0 (6, 18)                  |
|       |                            | -6.2 ± 0.48(64)<br>-6.0 (-16, 1) | -6.3 ± 0.53(58)<br>-6.0 (-15, 1) | -6.7 ± 0.51(50)<br>-7.0 (-15, 1) | -7.2 ± 0.58(44)<br>-7.0 (-14, 1)  | -7.2 ± 0.60(39)<br>-7.0 (-14, 0)          | -7.2 ± 0.74(29)<br>-7.0 (-15, 1)          | -7.8 ± 0.75 (22)<br>-8.0 (-15, 0)                |

平均値±標準誤差（評価例数）、中央値（最小値、最大値）

上段：ベースラインの MG-ADL 総スコア、下段：ベースラインから 3 週目（本剤最終投与時）までの MG-ADL 総スコアの変化量

a) 全体集団は抗 AChR 抗体陽性集団及び抗 AChR 抗体陰性集団を含めた集団

b) プラセボ/本剤群は、1704 試験においてプラセボが投与され、1705 試験のサイクル 1 から本剤の投与が開始とされた。なお、本剤/本剤群は、1704 試験において本剤の投与がなされているが、上記の表は 1705 試験における治療サイクルを示す。

c) 個別値

表 44 各治療サイクルのベースラインから 3 週目（本剤最終投与時）までの QMG 総スコアの変化量（1705 試験、全体集団<sup>a)</sup>）

|       |                            | サイクル 1                           | サイクル 2                           | サイクル 3                           | サイクル 4                                  | サイクル 5                                    | サイクル 6                                  | サイクル 7                                    |
|-------|----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|
| 日本人集団 | プラセボ/<br>本剤群 <sup>b)</sup> | 12.3 ± 3.28(3)<br>14.0 (6, 17)   | 13.3 ± 2.33(3)<br>14.0 (9, 17)   | 12.7 ± 1.86(3)<br>14.0 (9, 15)   | 13.3 ± 3.18(3)<br>16.0 (7, 17)          | 13.3 ± 3.48(3)<br>14.0 (7, 19)            | 13.3 ± 2.91(3)<br>14.0 (8, 18)          | 13, 15 (2) <sup>c)</sup><br>14.0 (13, 15) |
|       |                            | -4.3 ± 1.33(3)<br>-3.0 (-7, -3)  | -5.7 ± 1.45(3)<br>-6.0 (-8, -3)  | -3.3 ± 0.33(3)<br>-3.0 (-4, -3)  | -4.0 ± 1.53(3)<br>-5.0 (-6, -1)         | -4.3 ± 2.33(3)<br>-2.0 (-9, -2)           | -5.7 ± 2.73(3)<br>-4.0 (-11, -2)        | 1.0 (1) <sup>c)</sup>                     |
|       | 本剤/<br>本剤群 <sup>b)</sup>   | 13.1 ± 2.50(7)<br>10.0 (6, 24)   | 12.7 ± 3.20(6)<br>9.0 (5, 24)    | 15.3 ± 4.89(4)<br>14.5 (6, 26)   | 15.5 ± 3.77(4)<br>15.0 (9, 23)          | 7, 20 (2) <sup>c)</sup><br>13.5 (7, 20)   | 2, 20 (2) <sup>c)</sup><br>11.0 (2, 20) |                                           |
|       |                            | -3.8 ± 1.22(6)<br>-3.5 (-9, -1)  | -3.7 ± 1.20(6)<br>-2.5 (-9, -1)  | -4.8 ± 2.87(4)<br>-4.5 (-12, 2)  | -4, -2 (2) <sup>c)</sup><br>-3 (-4, -2) | -4, -3 (2) <sup>c)</sup><br>-3.5 (-4, -3) |                                         |                                           |
| 外国人集団 | プラセボ/<br>本剤群 <sup>b)</sup> | 16.6 ± 0.58(63)<br>17.0 (7, 26)  | 16.7 ± 0.61(61)<br>17.0 (8, 27)  | 16.1 ± 0.62(53)<br>16.0 (7, 25)  | 16.6 ± 0.95(37)<br>18.0 (1, 25)         | 17.1 ± 0.82(29)<br>17.0 (9, 25)           | 18.0 ± 0.95(27)<br>18.0 (8, 33)         | 18.8 ± 1.00(20)<br>19.5 (10, 28)          |
|       |                            | -4.5 ± 0.45(61)<br>-4.0 (-13, 3) | -4.2 ± 0.47(54)<br>-3.5 (-13, 3) | -3.9 ± 0.62(48)<br>-3.0 (-15, 3) | -3.2 ± 0.55(32)<br>-3.0 (-9, 2)         | -3.2 ± 0.63(25)<br>-3.0 (-8, 2)           | -4.4 ± 0.93(22)<br>-4.0 (-17, 1)        | -5.4 ± 0.98(15)<br>-5.0 (-13, -1)         |
|       | 本剤/<br>本剤群 <sup>b)</sup>   | 15.3 ± 0.77(66)<br>15.5 (1, 34)  | 16.1 ± 0.81(60)<br>16.0 (4, 34)  | 16.1 ± 0.87(48)<br>16.0 (0, 30)  | 14.5 ± 0.97(40)<br>14.0 (1, 30)         | 16.5 ± 1.22(28)<br>16.0 (5, 31)           | 14.6 ± 1.16(22)<br>15.0 (1, 29)         | 16.4 ± 1.42(15)<br>17.0 (5, 26)           |
|       |                            | -5.2 ± 0.61(63)<br>-5.0 (-19, 3) | -5.8 ± 0.60(53)<br>-5.0 (-17, 2) | -6.0 ± 0.76(41)<br>-5.0 (-18, 2) | -5.6 ± 0.91(30)<br>-5.5 (-16, 3)        | -5.9 ± 0.81(24)<br>-5.0 (-13, -1)         | -4.6 ± 1.18(15)<br>-3.0 (-16, 3)        | -5.7 ± 0.86(12)<br>-5.5 (-12, -1)         |

平均値±標準誤差（評価例数）、中央値（最小値、最大値）

上段：ベースラインの QMG 総スコア、下段：ベースラインから 3 週目（本剤最終投与時）までの QMG 総スコアの変化量

a) 全体集団は抗 AChR 抗体陽性集団及び抗 AChR 抗体陰性集団を含めた集団

b) プラセボ/本剤群は、1704 試験においてプラセボが投与され、1705 試験のサイクル 1 から本剤の投与が開始とされた。なお、本剤/本剤群は、1704 試験において本剤の投与がなされているが、上記の表は 1705 試験における治療サイクルを示す。

c) 個別値

- 薬力学的効果について、1704 試験における総 IgG 濃度及び各 IgG サブタイプ濃度のベースラインから 4 週目（本剤最終投与から 1 週間後）までの変化率は、日本人集団と外国人集団で明らかな差異は認められなかった（表 25）。
- 安全性について、1704 試験及び 1705 試験（2021 年 2 月データカットオフ）の日本人集団及び外国人集団における有害事象の発現状況は表 45 のとおりであった。日本人集団において、いずれの試験においても本剤投与による重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。1705 試験において、日本人集団では外国人集団と比較して、上咽頭炎の発現割合が高い傾向が認められたが、日本人集団で発現した上咽頭炎はいずれも治験薬との因果関係は否定された。以上より、日本人集団と外国人集団の間で認められた有害事象の種類及び頻度は概ね同様であり、日本人集団において安全性上の大きな懸念は認められなかった。

表 45 日本人集団及び外国人集団における有害事象の発現状況 (1704 試験及び 1705 試験)

|              | 1704 試験   |           |          |          |           |           | 1705 試験 <sup>a)</sup> |           |            |
|--------------|-----------|-----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------------------|-----------|------------|
|              | 全体集団      |           | 日本人集団    |          | 外国人集団     |           | 全体集団                  | 日本人<br>集団 | 外国人<br>集団  |
|              | プラセボ群     | 本剤群       | プラセボ群    | 本剤群      | プラセボ群     | 本剤群       |                       |           |            |
| 評価例数         | 83        | 84        | 7        | 8        | 76        | 76        | 139                   | 10        | 129        |
| すべての有害事象     | 70 (84.3) | 65 (77.4) | 7 (100)  | 7 (87.5) | 63 (82.9) | 58 (76.3) | 112 (80.6)            | 9 (90.0)  | 103 (79.8) |
| 死亡           | 0         | 0         | 0        | 0        | 0         | 0         | 5 (3.6)               | 0         | 5 (3.9)    |
| 重篤な有害事象      | 7 (8.4)   | 4 (4.8)   | 2 (28.6) | 0        | 5 (6.6)   | 4 (5.3)   | 21 (15.1)             | 0         | 21 (16.3)  |
| 投与中止に至った有害事象 | 3 (3.6)   | 3 (3.6)   | 1 (14.3) | 0        | 2 (2.6)   | 3 (3.9)   | 8 (5.8)               | 0         | 8 (6.2)    |
| 主な有害事象       |           |           |          |          |           |           |                       |           |            |
| 頭痛           | 23 (27.7) | 24 (28.6) | 0        | 2 (25.0) | 23 (30.0) | 22 (28.9) | 31 (22.3)             | 1 (10.0)  | 30 (23.3)  |
| 上咽頭炎         | 15 (18.1) | 10 (11.9) | 4 (57.1) | 2 (25.0) | 11 (14.5) | 8 (10.5)  | 15 (10.8)             | 4 (40.0)  | 11 (8.5)   |
| 上気道感染        | 4 (4.8)   | 9 (10.7)  | 0        | 0        | 4 (5.3)   | 9 (11.8)  | 5 (3.6)               | 0         | 5 (3.9)    |
| 尿路感染         | 4 (4.8)   | 8 (9.5)   | 0        | 0        | 4 (5.3)   | 8 (10.5)  | 10 (7.2)              | 0         | 10 (7.8)   |
| 悪心           | 9 (10.8)  | 7 (8.3)   | 0        | 0        | 9 (11.8)  | 7 (9.2)   | 7 (5.0)               | 1 (10.0)  | 6 (4.7)    |
| 下痢           | 9 (10.8)  | 6 (7.1)   | 1 (14.3) | 1 (12.5) | 8 (10.5)  | 5 (6.6)   | 12 (8.6)              | 2 (20.0)  | 10 (7.8)   |
| 筋肉痛          | 1 (1.2)   | 5 (6.0)   | 0        | 1 (12.5) | 1 (1.3)   | 4 (5.3)   | 4 (2.9)               | 2 (20.0)  | 2 (1.6)    |
| 気管支炎         | 2 (2.4)   | 5 (6.0)   | 0        | 1 (12.5) | 2 (2.6)   | 4 (5.3)   | 4 (2.9)               | 0         | 4 (3.1)    |
| 口腔咽頭痛        | 7 (8.4)   | 3 (3.6)   | 0        | 0        | 7 (9.2)   | 3 (3.9)   | 7 (5.0)               | 0         | 7 (5.4)    |
| 高血圧          | 6 (7.2)   | 3 (3.6)   | 0        | 0        | 6 (7.9)   | 3 (3.9)   | 5 (3.6)               | 0         | 5 (3.9)    |
| 咳嗽           | 5 (6.0)   | 3 (3.6)   | 0        | 1 (12.5) | 5 (6.6)   | 2 (2.6)   | 3 (2.2)               | 0         | 3 (2.3)    |
| 浮動性めまい       | 5 (6.0)   | 3 (3.6)   | 0        | 0        | 5 (6.6)   | 3 (3.9)   | 6 (4.3)               | 1 (10.0)  | 5 (3.9)    |

発現例数 (発現割合 (%))

a) プラセボ/本剤群及び本剤/本剤群の合計

以上の検討を踏まえ、申請者は、1704 試験の全体集団の結果を基に日本人 gMG 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは適切であると説明した。

機構は、以下のように考える。

- MG-ADL 総スコアは gMG の機能障害評価尺度として用いられており、当該評価尺度における疾患の個体内変動、心理的要因、評価者間でのばらつき等を考慮した MG-ADL レスポンダーの割合を 1704 試験における主要評価項目に設定したことについて、大きな問題はない。また、抗 AChR 抗体陽性患者では MG-ADL レスポンダーの割合が本剤群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かったことから、本剤の抗 AChR 抗体陽性の gMG 患者に対する有効性は示されている (抗 AChR 抗体陽性・陰性別の有効性については 7.R.2.1 項参照)。
- 1704 試験において、主要評価項目では日本人集団と外国人集団で一貫性は示されなかったものの、個々の日本人被験者の MG-ADL 総スコアの推移をみると、本剤投与により臨床的に意義のある改善とされている MG-ADL 総スコアが 2 点以上の減少が認められており、当該スコアの 2 点以上の減少が認められる期間が、プラセボ群と比較して本剤群で長い傾向が認められている。また、1705 試験では MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの変化量は日本人集団と外国人集団で同様であり、さらに 1704 試験における総 IgG 濃度及び各 IgG サブタイプ濃度の変化率は日本人集団と外国人集団で同様であった。以上を踏まえると、全体集団の結果から日本人 gMG 患者における有効性を評価することに大きな問題はない。
- また、日本人集団の被験者数は限られているものの、1704 試験及び 1705 試験における安全性において、日本人特有の安全性上の懸念は示唆されていない。
- 以上より、国際共同試験である 1704 試験及び 1705 試験について、全体集団の結果に基づき、日本人患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能である。なお、日本人患者における投与経験は限られていることから、日本人患者における安全性及び有効性については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要がある。

- 以上については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

## 7.R.2 有効性について

### 7.R.2.1 抗 AChR 抗体陽性・陰性別の有効性について

機構は、抗 AChR 抗体陽性・陰性別での本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 1602 試験）では抗 AChR 抗体陽性患者を対象として本剤の有効性を検討しており、抗 AChR 抗体陰性患者において本剤を投与した試験成績は得られていなかった。そのため、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 1704 試験）では、抗 AChR 抗体陽性患者及び抗 AChR 抗体陰性患者のいずれも対象としたものの、主要評価項目としては、抗 AChR 抗体陽性患者における初回治療サイクルの MG-ADL レスポンダーを設定し、副次評価項目の 1 つとして、抗 AChR 抗体陽性患者及び抗 AChR 抗体陰性患者を含む全体集団における初回治療サイクルの MG-ADL レスポンダーを設定した。なお、主要評価項目及び副次評価項目では検定の多重性を調整し第一種の過誤を制御するために階層的検定手順を設定した。
- 1704 試験について、主要評価項目及び副次評価項目として評価された MG-ADL レスポンダー及び QMG レスポンダーの割合の抗 AChR 抗体陽性・陰性別の結果は表 46 のとおりであった。MG-ADL レスポンダーの割合について、抗 AChR 抗体陽性集団ではプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められたものの、抗 AChR 抗体陰性集団ではプラセボ群と本剤群で違いは認められなかった。一方、QMG レスポンダーの割合は、抗 AChR 抗体陽性集団と抗 AChR 抗体陰性集団のいずれの集団においてもプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められた。

表 46 抗 AChR 抗体陽性・陰性別の初回治療サイクルの MG-ADL レスポンダー及び QMG レスポンダーの割合（1704 試験、mITT）

|                   | 投与群   | 評価<br>例数 | MG-ADL 総スコア      |                     | QMG 総スコア      |                  |
|-------------------|-------|----------|------------------|---------------------|---------------|------------------|
|                   |       |          | MG-ADL<br>レスポンダー | MG-ADL<br>レスポンダーの割合 | QMG<br>レスポンダー | QMG<br>レスポンダーの割合 |
| 抗 AChR 抗体<br>陽性集団 | プラセボ群 | 64       | 19               | 29.7% (19/64 例)     | 9             | 14.1% (9/64 例)   |
|                   | 本剤群   | 65       | 44               | 67.7% (44/65 例)     | 41            | 63.1% (41/65 例)  |
| 抗 AChR 抗体<br>陰性集団 | プラセボ群 | 19       | 12               | 63.2% (12/19 例)     | 7             | 36.8% (7/19 例)   |
|                   | 本剤群   | 19       | 13               | 68.4% (13/19 例)     | 10            | 52.6% (10/19 例)  |

- 抗 AChR 抗体陰性集団において MG-ADL レスポンダーの割合がプラセボ群で高くなった要因については、被験者数が限られており、明らかにできなかったが、抗 AChR 抗体陽性集団及び抗 AChR 抗体陰性集団のいずれにおいても、プラセボ群において MG-ADL レスポンダーの割合（29.7%及び 63.2%）は、QMG レスポンダーの割合（14.1%及び 36.8%）よりも高く、患者の申告に基づき評価する MG-ADL 総スコアでは、定量的な検査結果に基づき医師が評価する QMG 総スコアよりもプラセボ反応性が高くなる可能性が考えられ、特に被験者数が限られている抗 AChR 抗体陰性集団における評価ではプラセボ反応性の影響を受けることが考えられた。
- 一方で、1704 試験の抗 AChR 抗体陽性・陰性集団別におけるベースラインから 4 週目（治験薬最終投与から 1 週間後）までの MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの変化量は表 47 のとおりであり、いずれのスコアについても、抗 AChR 抗体陽性集団及び抗 AChR 抗体陰性集団ともに、プラセボ群と比較して本剤群で変化量が大きい傾向が認められた。

表 47 抗 AChR 抗体陽性・陰性別の初回治療サイクルの MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの変化量 (1704 試験、mITT)

|             |               | プラセボ群                            |                                  |                                   | 本剤群                              |                                 |                                    |
|-------------|---------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
|             |               | ベースライン                           | 4 週目                             | 変化量                               | ベースライン                           | 4 週目                            | 変化量                                |
| MG-ADL 総スコア | 抗 AChR 抗体陽性集団 | 8.6 ± 0.27 (64)<br>8.0 (5, 16)   | 6.7 ± 0.39 (60)<br>7.0 (0, 15)   | -1.8 ± 0.31 (60)<br>-1.0 (-8, 4)  | 9.0 ± 0.31 (65)<br>9.0 (5, 15)   | 4.4 ± 0.44 (63)<br>4.0 (0, 14)  | -4.6 ± 0.40 (63)<br>-5.0 (-11, 2)  |
|             | 抗 AChR 抗体陰性集団 | 9.8 ± 0.58 (19)<br>10.0 (6, 14)  | 7.1 ± 0.85 (19)<br>8.0 (1, 13)   | -2.7 ± 0.54 (19)<br>-2.0 (-7, 1)  | 9.7 ± 0.72 (19)<br>8.0 (6, 17)   | 5.4 ± 0.84 (17)<br>5.0 (0, 12)  | -4.2 ± 0.82 (17)<br>-4.0 (-13, 0)  |
| QMG 総スコア    | 抗 AChR 抗体陽性集団 | 15.2 ± 0.56 (62)<br>15.5 (6, 24) | 14.5 ± 0.62 (60)<br>15.0 (1, 22) | -1.0 ± 0.37 (58)<br>-1.0 (-8, 7)  | 16.0 ± 0.64 (65)<br>16.0 (4, 28) | 9.7 ± 0.68 (62)<br>8.5 (0, 28)  | -6.2 ± 0.66 (62)<br>-5.5 (-17, 3)  |
|             | 抗 AChR 抗体陰性集団 | 16.5 ± 1.19 (19)<br>16.0 (8, 27) | 12.3 ± 1.44 (19)<br>11.0 (3, 25) | -4.2 ± 1.42 (19)<br>-3.0 (-18, 6) | 16.6 ± 1.06 (19)<br>17.0 (8, 25) | 10.3 ± 1.38 (17)<br>8.0 (3, 19) | -6.1 ± 1.04 (17)<br>-5.0 (-13, -1) |

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

- また、1704 試験における MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの各症状に関するサブスコア別での有効性を抗 AChR 抗体陽性・陰性集団別に検討した結果、初回治療サイクルのベースラインから 4 週目 (治験薬最終投与から 1 週間後) までの MG-ADL 総スコアの各サブスコアの変化量は表 48、QMG 総スコアの各サブスコアの変化量は表 49 のとおりであり、MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアにおける、いずれの各サブスコアにおいても、本剤群ではプラセボ群と比較して概ねその変化量が大きく、抗 AChR 抗体陽性集団及び抗 AChR 抗体陰性集団ともに、各症状が改善している傾向が認められた。

表 48 抗 AChR 抗体陽性・陰性別の初回治療サイクルにおける MG-ADL 総スコアの各サブスコアの変化量 (1704 試験、mITT)

|                     |           | プラセボ群                         |                               |                                  | 本剤群                           |                               |                                  |
|---------------------|-----------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| サブスコア <sup>a)</sup> |           | ベースライン                        | 4 週目                          | 変化量                              | ベースライン                        | 4 週目                          | 変化量                              |
| 抗 AChR 抗体陽性集団       | 眼筋        | 2.0 ± 0.16 (64)<br>2.0 (0, 4) | 1.9 ± 0.20 (60)<br>2.0 (0, 6) | -0.1 ± 0.15 (60)<br>0.0 (-3, 4)  | 2.4 ± 0.18 (65)<br>2.0 (0, 6) | 1.6 ± 0.20 (63)<br>1.0 (0, 5) | -0.7 ± 0.15 (63)<br>-1.0 (-5, 2) |
|                     | 粗大運動又は四肢筋 | 2.6 ± 0.15 (64)<br>3.0 (0, 5) | 2.0 ± 0.18 (60)<br>2.0 (0, 4) | -0.7 ± 0.15 (60)<br>0.0 (-3, 2)  | 2.6 ± 0.15 (65)<br>3.0 (0, 5) | 1.2 ± 0.16 (63)<br>1.0 (0, 4) | -1.4 ± 0.16 (63)<br>-1.0 (-4, 1) |
|                     | 呼吸筋       | 1.1 ± 0.07 (64)<br>1.0 (0, 2) | 1.0 ± 0.08 (60)<br>1.0 (0, 2) | -0.1 ± 0.07 (60)<br>0.0 (-2, 1)  | 1.0 ± 0.07 (65)<br>1.0 (0, 2) | 0.6 ± 0.08 (63)<br>1.0 (0, 2) | -0.4 ± 0.09 (63)<br>0.0 (-2, 1)  |
|                     | 球症状       | 2.9 ± 0.14 (64)<br>3.0 (1, 6) | 2.0 ± 0.19 (60)<br>2.0 (0, 6) | -0.9 ± 0.14 (60)<br>-1.0 (-5, 1) | 3.1 ± 0.17 (65)<br>3.0 (0, 6) | 1.0 ± 0.17 (63)<br>1.0 (0, 5) | -2.1 ± 0.21 (63)<br>-2.0 (-5, 3) |
| 抗 AChR 抗体陰性集団       | 眼筋        | 3.1 ± 0.40 (19)<br>3.0 (0, 6) | 2.4 ± 0.42 (19)<br>2.0 (0, 6) | -0.6 ± 0.27 (19)<br>0.0 (-3, 1)  | 3.0 ± 0.47 (19)<br>3.0 (0, 6) | 1.8 ± 0.44 (17)<br>1.0 (0, 6) | -1.1 ± 0.35 (17)<br>0.0 (-5, 0)  |
|                     | 粗大運動又は四肢筋 | 2.8 ± 0.32 (19)<br>3.0 (0, 5) | 2.2 ± 0.33 (19)<br>2.0 (0, 5) | -0.6 ± 0.26 (19)<br>-1.0 (-4, 1) | 2.6 ± 0.21 (19)<br>3.0 (1, 4) | 1.5 ± 0.26 (17)<br>2.0 (0, 3) | -1.2 ± 0.23 (17)<br>-1.0 (-3, 0) |
|                     | 呼吸筋       | 1.1 ± 0.14 (19)<br>1.0 (0, 2) | 0.7 ± 0.15 (19)<br>1.0 (0, 2) | -0.3 ± 0.15 (19)<br>0.0 (-2, 1)  | 1.1 ± 0.13 (19)<br>1.0 (0, 2) | 0.7 ± 0.14 (17)<br>1.0 (0, 2) | -0.5 ± 0.15 (17)<br>0.0 (-2, 0)  |
|                     | 球症状       | 2.8 ± 0.28 (19)<br>3.0 (1, 5) | 1.7 ± 0.30 (19)<br>2.0 (0, 5) | -1.1 ± 0.26 (19)<br>-1.0 (-4, 0) | 3.0 ± 0.35 (19)<br>3.0 (1, 6) | 1.4 ± 0.30 (17)<br>1.0 (0, 4) | -1.5 ± 0.39 (17)<br>-1.0 (-5, 1) |

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

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

表 49 抗 AChR 抗体陽性・陰性別の初回治療サイクルにおける QMG 総スコアの各サブスコアの変化量 (1704 試験、mITT)

|               | サブスコア <sup>a)</sup> | プラセボ群                           |                                |                                   | 本剤群                            |                                |                                  |
|---------------|---------------------|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
|               |                     | ベースライン                          | 4 週目                           | 変化量                               | ベースライン                         | 4 週目                           | 変化量                              |
| 抗 AChR 抗体陽性集団 | 眼筋                  | 2.4 ± 0.20 (62)<br>2.0 (0, 6)   | 2.4 ± 0.21 (60)<br>3.0 (0, 6)  | 0.0 ± 0.15 (58)<br>0.0 (-2, 4)    | 2.6 ± 0.23 (65)<br>3.0 (0, 6)  | 1.6 ± 0.21 (62)<br>1.0 (0, 6)  | -1.0 ± 0.21 (62)<br>-1.0 (-6, 3) |
|               | 顔面筋                 | 1.1 ± 0.10 (62)<br>1.0 (0, 3)   | 1.0 ± 0.10 (60)<br>1.0 (0, 3)  | -0.2 ± 0.08 (58)<br>0.0 (-2, 1)   | 1.2 ± 0.11 (65)<br>1.0 (0, 3)  | 0.6 ± 0.08 (62)<br>1.0 (0, 2)  | -0.7 ± 0.11 (62)<br>0.0 (-3, 1)  |
|               | 球症状                 | 1.2 ± 0.15 (62)<br>1.0 (0, 4)   | 0.8 ± 0.14 (60)<br>0.0 (0, 4)  | -0.5 ± 0.13 (58)<br>0.0 (-3, 1)   | 1.7 ± 0.16 (65)<br>2.0 (0, 5)  | 0.4 ± 0.08 (62)<br>0.0 (0, 3)  | -1.3 ± 0.16 (62)<br>-1.0 (-4, 1) |
|               | 粗大運動                | 8.2 ± 0.33 (62)<br>9.0 (3, 14)  | 8.2 ± 0.36 (60)<br>9.5 (0, 12) | -0.2 ± 0.22 (58)<br>0.0 (-4, 4)   | 8.4 ± 0.34 (65)<br>9.0 (1, 14) | 5.9 ± 0.43 (62)<br>5.5 (0, 14) | -2.5 ± 0.36 (62)<br>-2.0 (-9, 2) |
|               | 体幹筋                 | 1.7 ± 0.08 (62)<br>2.0 (0, 3)   | 1.6 ± 0.08 (60)<br>2.0 (0, 3)  | -0.2 ± 0.06 (58)<br>0.0 (-1, 1)   | 1.6 ± 0.08 (65)<br>2.0 (0, 3)  | 1.0 ± 0.10 (62)<br>1.0 (0, 3)  | -0.6 ± 0.09 (62)<br>-1.0 (-2, 1) |
|               | 呼吸筋                 | 0.6 ± 0.11 (62)<br>0.0 (0, 3)   | 0.6 ± 0.11 (60)<br>0.0 (0, 3)  | 0.1 ± 0.09 (58)<br>0.1 (-2, 2)    | 0.5 ± 0.10 (65)<br>0.0 (0, 3)  | 0.3 ± 0.08 (62)<br>0.0 (0, 2)  | -0.1 ± 0.08 (62)<br>0.0 (-2, 1)  |
| 抗 AChR 抗体陰性集団 | 眼筋                  | 3.2 ± 0.44 (19)<br>3.0 (0, 6)   | 2.5 ± 0.43 (19)<br>3.0 (0, 6)  | -0.7 ± 0.43 (19)<br>0.0 (-6, 2)   | 3.3 ± 0.50 (19)<br>3.0 (0, 6)  | 2.2 ± 0.54 (17)<br>1.0 (0, 6)  | -0.9 ± 0.46 (17)<br>0.0 (-5, 3)  |
|               | 顔面筋                 | 0.9 ± 0.16 (19)<br>1.0 (0, 2)   | 0.7 ± 0.17 (19)<br>1.0 (0, 2)  | -0.2 ± 0.12 (19)<br>0.0 (-1, 1)   | 1.1 ± 0.15 (19)<br>1.0 (0, 3)  | 0.5 ± 0.17 (17)<br>0.0 (0, 2)  | -0.6 ± 0.19 (17)<br>0.0 (-3, 0)  |
|               | 球症状                 | 1.4 ± 0.27 (19)<br>1.0 (0, 4)   | 1.1 ± 0.29 (19)<br>1.0 (0, 3)  | -0.3 ± 0.32 (19)<br>0.0 (-3, 2)   | 1.1 ± 0.24 (19)<br>1.0 (0, 3)  | 0.4 ± 0.17 (17)<br>0.0 (0, 2)  | -0.7 ± 0.27 (17)<br>0.0 (-3, 1)  |
|               | 粗大運動                | 8.9 ± 0.66 (19)<br>10.0 (4, 14) | 6.5 ± 0.85 (19)<br>6.0 (2, 14) | -2.4 ± 0.71 (19)<br>-2.0 (-10, 3) | 8.9 ± 0.44 (19)<br>9.0 (4, 12) | 5.9 ± 0.73 (17)<br>6.0 (1, 10) | -2.9 ± 0.62 (17)<br>-3.0 (-7, 0) |
|               | 体幹筋                 | 1.6 ± 0.14 (19)<br>2.0 (0, 2)   | 1.1 ± 0.16 (19)<br>1.0 (0, 2)  | -0.5 ± 0.19 (19)<br>-1.0 (-2, 1)  | 1.8 ± 0.14 (19)<br>2.0 (1, 3)  | 1.1 ± 0.15 (17)<br>1.0 (0, 2)  | -0.8 ± 0.16 (17)<br>-1.0 (-2, 0) |
|               | 呼吸筋                 | 0.5 ± 0.19 (19)<br>0.0 (0, 3)   | 0.4 ± 0.16 (19)<br>0.0 (0, 2)  | -0.1 ± 0.12 (19)<br>0.0 (-2, 1)   | 0.4 ± 0.18 (19)<br>0.0 (0, 2)  | 0.1 ± 0.08 (17)<br>0.0 (0, 1)  | -0.1 ± 0.08 (17)<br>0.0 (-1, 0)  |

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

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

- 治療サイクルを繰り返したときの有効性について、国際共同長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.2-2: 1705 試験) (2021 年 2 月データカットオフ) の抗 AChR 抗体陽性・陰性集団別の各治療サイクルにおけるベースラインから 3 週目 (本剤最終投与時) までの MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの変化量は表 50 及び表 51 のとおりであり、抗 AChR 抗体陽性集団及び抗 AChR 陰性集団ともに、いずれのスコアについても低下し、効果の持続が認められ、有効性に大きな違いは認められなかった。

表 50 抗 AChR 抗体陽性・陰性集団別の各治療サイクルにおけるベースラインから 3 週目 (本剤最終投与時) までの MG-ADL 総スコアの変化量 (1705 試験)

|               |                        | サイクル 1                            | サイクル 2                           | サイクル 3                            | サイクル 4                           | サイクル 5                            | サイクル 6                            | サイクル 7                            |
|---------------|------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 抗 AChR 抗体陽性集団 | プラセボ/本剤群 <sup>a)</sup> | 9.0 ± 0.37(48)<br>9.0 (5, 16)     | 9.2 ± 0.38(47)<br>9.0 (5, 17)    | 9.3 ± 0.45(41)<br>9.0 (5, 17)     | 9.9 ± 0.60(33)<br>9.0 (5, 16)    | 9.9 ± 0.63(27)<br>9.0 (5, 15)     | 9.9 ± 0.66(26)<br>9.5 (5, 18)     | 10.5 ± 0.95(17)<br>10.0 (6, 18)   |
|               |                        | -4.0 ± 0.41(47)<br>-3.0 (-10, 1)  | -4.4 ± 0.43(44)<br>-4.0 (-9, 2)  | -4.3 ± 0.49(41)<br>-4.0 (-12, 1)  | -4.7 ± 0.58(32)<br>-4.0 (-12, 0) | -4.6 ± 0.57(27)<br>-4.0 (-11, 0)  | -4.7 ± 0.74(23)<br>-4.0 (-15, 1)  | -5.5 ± 0.84(16)<br>-4.0 (-15, -2) |
|               | 本剤/本剤群 <sup>a)</sup>   | 10.2 ± 0.43(58)<br>10.0 (5, 18)   | 10.3 ± 0.48(52)<br>10.0 (5, 18)  | 10.8 ± 0.55(45)<br>11.0 (5, 18)   | 10.7 ± 0.58(41)<br>11.0 (5, 19)  | 10.9 ± 0.65(34)<br>11.0 (5, 18)   | 10.7 ± 0.67(29)<br>10.0 (5, 17)   | 11.4 ± 0.68(22)<br>11.0 (6, 18)   |
|               |                        | -6.0 ± 0.49(56)<br>-6.0 (-16, 1)  | -6.2 ± 0.55(51)<br>-6.0 (-15, 1) | -6.4 ± 0.52(44)<br>-6.0 (-13, 1)  | -7.0 ± 0.62(39)<br>-7.0 (-13, 1) | -7.1 ± 0.61(34)<br>-7.0 (-14, 0)  | -7.0 ± 0.80(26)<br>-7.0 (-15, 1)  | -8.1 ± 0.73(19)<br>-8.0 (-15, -2) |
| 抗 AChR 抗体陰性集団 | プラセボ/本剤群 <sup>a)</sup> | 10.7 ± 0.87(18)<br>10.5 (5, 19)   | 11.1 ± 0.79(17)<br>11.0 (7, 18)  | 11.1 ± 0.77(16)<br>11.0 (6, 17)   | 10.7 ± 0.86(12)<br>11.5 (6, 16)  | 11.3 ± 0.84(11)<br>12.0 (6, 16)   | 11.4 ± 1.00(10)<br>11.0 (5, 16)   | 11.1 ± 0.99(9)<br>11.0 (6, 16)    |
|               |                        | -4.5 ± 1.06(18)<br>-3.5 (-19, 0)  | -4.8 ± 0.94(17)<br>-4.0 (-13, 0) | -5.3 ± 1.01(15)<br>-4.0 (-14, 0)  | -4.3 ± 1.07(12)<br>-3.0 (-12, 0) | -6.0 ± 1.15(11)<br>-6.0 (-14, -1) | -5.0 ± 0.86(10)<br>-4.5 (-10, -2) | -5.7 ± 1.03(9)<br>-6.0 (-11, -2)  |
|               | 本剤/本剤群 <sup>a)</sup>   | 11.0 ± 0.80(15)<br>11.0 (5, 16)   | 11.4 ± 0.86(14)<br>11.0 (6, 18)  | 11.4 ± 1.00(10)<br>11.5 (6, 17)   | 12.0 ± 1.30(8)<br>11.5 (6, 18)   | 11.9 ± 1.40(7)<br>13.0 (6, 17)    | 9.8 ± 1.46(5)<br>9.0 (6, 15)      | 10.3 ± 1.89(4)<br>10.0 (6, 15)    |
|               |                        | -6.4 ± 1.06(15)<br>-8.0 (-15, -1) | -5.5 ± 1.07(13)<br>-5.0 (-12, 0) | -7.3 ± 1.31(10)<br>-8.0 (-15, -1) | -7.1 ± 1.46(8)<br>-6.5 (-14, -2) | -7.0 ± 1.79(7)<br>-5.0 (-14, -1)  | -6.0 ± 2.02(5)<br>-5.0 (-11, 0)   | -5.3 ± 2.50(4)<br>-4.5 (-12, 0)   |

平均値±標準誤差 (評価例数)、中央値 (最小値, 最大値)

上段: ベースラインの MG-ADL 総スコア、下段: ベースラインから 3 週目 (本剤最終投与時) までの MG-ADL 総スコアの変化量

a) プラセボ/本剤群は、1704 試験においてプラセボが投与され、1705 試験のサイクル 1 から本剤の投与が開始とされた。なお、本剤/本剤群は、1704 試験において本剤の投与がなされているが、上記の表は 1705 試験における治療サイクルを示す。

表 51 抗 AChR 抗体陽性・陰性集団別の各治療サイクルにおける  
ベースラインから 3 週目（本剤最終投与時）までの QMG 総スコアの変化（1705 試験）

|                         |                            | サイクル 1          | サイクル 2          | サイクル 3          | サイクル 4          | サイクル 5          | サイクル 6                   | サイクル 7                  |
|-------------------------|----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------------------------|
| 抗<br>AChR<br>抗体陽<br>性集団 | プラセボ/<br>本剤群 <sup>a)</sup> | 15.9 ± 0.65(48) | 16.4 ± 0.71(47) | 15.6 ± 0.76(40) | 16.4 ± 1.01(29) | 16.4 ± 1.01(24) | 17.1 ± 1.09(23)          | 18.7 ± 1.12(15)         |
|                         |                            | 16.5 (6, 25)    | 16.0 (8, 27)    | 15.5 (7, 25)    | 16.0 (6, 25)    | 16.5 (7, 24)    | 17.0 (8, 33)             | 18.0 (12, 28)           |
|                         |                            | -4.2 ± 0.52(46) | -4.8 ± 0.52(41) | -3.5 ± 0.66(37) | -3.2 ± 0.64(27) | -3.0 ± 0.70(21) | -4.5 ± 1.03(19)          | -5.1 ± 1.16(11)         |
|                         | 本剤/<br>本剤群 <sup>a)</sup>   | -3.0 (-13, 3)   | -4.0 (-13, 0)   | -3.0 (-15, 3)   | -3.0 (-9, 2)    | -2.0 (-8, 2)    | -4.0 (-17, 1)            | -4.0 (-13, -1)          |
|                         |                            | 15.3 ± 0.84(58) | 15.9 ± 0.91(52) | 16.0 ± 0.98(43) | 14.5 ± 1.01(36) | 16.8 ± 1.37(25) | 14.5 ± 1.36(21)          | 17.1 ± 1.45(13)         |
|                         |                            | 15.0 (4, 34)    | 16.0 (4, 34)    | 16.0 (0, 30)    | 14.0 (1, 30)    | 16.0 (5, 31)    | 15.0 (1, 29)             | 17.0 (5, 26)            |
| 抗<br>AChR<br>抗体陰<br>性集団 | プラセボ/<br>本剤群 <sup>a)</sup> | -5.1 ± 0.62(54) | -5.7 ± 0.65(48) | -5.4 ± 0.82(36) | -5.3 ± 0.93(28) | -5.7 ± 0.82(23) | -4.7 ± 1.35(13)          | -5.9 ± 0.91(11)         |
|                         |                            | -4.5 (-16, 3)   | -5.0 (-17, 2)   | -4.5 (-18, 2)   | -4.5 (-16, 3)   | -4.0 (-13, -1)  | -3.0 (-16, 3)            | -6.0 (-12, -1)          |
|                         | 本剤/<br>本剤群 <sup>a)</sup>   | 17.6 ± 1.23(18) | 17.0 ± 1.14(17) | 16.7 ± 0.89(16) | 16.4 ± 2.03(11) | 17.8 ± 1.24(8)  | 19.0 ± 1.72(7)           | 17.7 ± 1.92(7)          |
|                         |                            | 17.0 (7, 26)    | 17.0 (9, 26)    | 16.0 (10, 24)   | 18.0 (1, 22)    | 17.5 (14, 25)   | 19.0 (13, 25)            | 19.0 (10, 23)           |
|                         |                            | -5.3 ± 0.78(18) | -2.9 ± 0.88(16) | -4.9 ± 1.24(14) | -3.4 ± 0.73(8)  | -4.0 ± 1.21(7)  | -4.8 ± 1.70(6)           | -4.8 ± 2.18(5)          |
|                         | 本剤/<br>本剤群 <sup>a)</sup>   | -5.5 (-12, -1)  | -3.0 (-9, 3)    | -4.0 (-15, 3)   | -3.5 (-6, -1)   | -4.0 (-9, 0)    | -4.0 (-11, -1)           | -5.0 (-12, -1)          |
|                         |                            | 14.3 ± 1.56(15) | 15.4 ± 1.68(14) | 16.0 ± 1.90(9)  | 15.3 ± 2.51(8)  | 14.2 ± 1.83(5)  | 12.7 ± 1.86(3)           | 7, 17 (2) <sup>b)</sup> |
|                         |                            | 15.0 (1, 24)    | 16.0 (4, 24)    | 16.0 (7, 26)    | 16.0 (4, 23)    | 16.0 (7, 17)    | 14.0 (9, 15)             | 12.0 (7, 17)            |
|                         | 本剤/<br>本剤群 <sup>a)</sup>   | -4.9 ± 1.37(15) | -5.0 ± 1.07(11) | -7.8 ± 1.51(9)  | -6.5 ± 2.33(4)  | -6.0 ± 2.52(3)  | -6, -2 (2) <sup>b)</sup> | -3.0 (1) <sup>b)</sup>  |
|                         |                            | -3.0 (-19, 1)   | -5.0 (-11, 2)   | -8.0 (-13, -1)  | -5.5 (-13, -2)  | -4.0 (-11, -3)  | -4.0 (-6, -2)            |                         |

平均値±標準誤差（評価例数）、中央値（最小値、最大値）

上段：ベースラインの QMG 総スコア、下段：ベースラインから 3 週目（本剤最終投与時）までの QMG 総スコアの変化量

a) プラセボ/本剤群は、1704 試験においてプラセボが投与され、1705 試験のサイクル 1 から本剤の投与が開始とされた。なお、本剤/本剤群は、1704 試験において本剤の投与がなされているが、上記の表は 1705 試験における治療サイクルを示す。b) 個別値

- 1704 試験の抗 AChR 抗体陰性集団（プラセボ群、本剤群各 19 例）のうち、抗 MuSK 抗体陽性の被験者（プラセボ群、本剤群各 3 例）における初回治療サイクルの MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移は表 52 のとおりであり、プラセボ群及び本剤群のすべての被験者において、MG-ADL レスポンダーと判断された。抗 MuSK 抗体陽性の被験者数は極めて限られており、MG-ADL 総スコアにおいてプラセボ群と本剤群で有効性に大きな違いは認められなかった。一方で、1704 試験における抗 MuSK 抗体陽性被験者の総 IgG 濃度のベースラインからの変化率は、プラセボ群と比較して本剤群で大きく、本剤の投与によって、総 IgG 濃度が低下する傾向が認められていることから（表 23）、本剤の作用機序を踏まえると、抗 MuSK 抗体陽性の患者においても本剤の有効性は期待できると考える。

表 52 抗 MuSK 抗体陽性被験者の初回治療サイクルにおける MG-ADL 総スコアのベースラインから変化量の推移（1704 試験）

| 被験者<br>番号  | 年齢 <sup>a)</sup><br>(歳) | 自己抗体 <sup>b)</sup> | ベース<br>スライ<br>ン | 変化量     |         |         |         |         |         |         |         |          |          |          |          |
|------------|-------------------------|--------------------|-----------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|
|            |                         |                    |                 | 1<br>週目 | 2<br>週目 | 3<br>週目 | 4<br>週目 | 5<br>週目 | 6<br>週目 | 7<br>週目 | 8<br>週目 | 10<br>週目 | 12<br>週目 | 14<br>週目 | 16<br>週目 |
| プラセボ群      |                         |                    |                 |         |         |         |         |         |         |         |         |          |          |          |          |
| GEO0003127 | 3                       | AChR-/MuSK+        | 8               | -2      | -2      | -3      | -5      | -5      | -5      | -6      | -7      | -5       | -4       | -4       | -4       |
| JPN0005133 | 6                       | AChR-/MuSK+        | 10              | -3      | -3      | -4      | -2      | -2      | -2      | -2      | -4      | -3       | -1       | -3       | -4       |
| SRB0001134 | 3                       | AChR-/MuSK+        | 7               | -2      | -4      | -4      | -4      | -4      | -4      | 0       | -2      | -1       |          |          |          |
| 本剤群        |                         |                    |                 |         |         |         |         |         |         |         |         |          |          |          |          |
| CZE0005079 | 5                       | AChR-/MuSK+        | 6               | 0       | 0       | -1      | -2      | -2      | -3      | -4      | -2      | -3       | -1       |          |          |
| SRB0001131 | 5                       | AChR-/MuSK+        | 8               | 0       | 1       | 0       | -4      | -2      | -5      | -5      | -5      | -4       | -5       | -6       | -6       |
| USA0006035 | 4                       | AChR-/MuSK+        | 6               | -4      | -6      | -6      | -6      | -6      | -6      | -6      | -6      | -4       | 5        |          |          |

a) 登録時

b) AChR-：抗 AChR 抗体陰性、MuSK+：抗 MuSK 抗体陽性

- 抗 AChR 抗体陽性の患者や、抗 AChR 抗体陰性でかつ抗 MuSK 抗体陽性の患者においては、IgG 自己抗体の発現が直接的な病態の原因とされており、また、抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体のいずれも陰性であり、かつ抗 LRP4 抗体陽性の double seronegative な gMG 患者についても、同様に IgG 自己抗体の発現が病態の原因であることが示唆されている（3.R.1 参照）。抗 AChR 抗体陽性及び抗 AChR 抗体陰性の gMG 患者においては、IgG を除去する血漿交換療法が、自己抗体の種別を問わず有効であることも報告されている（Clin Exp Neuroimmunol 2015; 6: 21-31）。臨床試験成績では、本剤の投与により、抗 AChR 抗体陽性及び陰性の両患者集団ともに総 IgG 濃度の低下が認められてお

り（表 23）、また、すべての IgG サブタイプ濃度の減少も認められていることから（表 26）、本剤は、抗 AChR 抗体陽性患者及び陰性患者ともに、有効性が期待できると考える。

- 以上より、1704 試験の抗 AChR 抗体陰性集団では、MG-ADL レスポンダーの割合はプラセボ群と本剤群で大きな違いは認められなかったものの、QMG レスポンダーの割合は抗 AChR 抗体陰性集団においても有効性が示されたこと、1704 試験及び 1705 試験では抗 AChR 抗体陽性と抗 AChR 抗体陰性集団で両スコアにおけるベースラインからの変化量に大きな違いは認められず、いずれの集団においても総 IgG 濃度の低下が認められていることから、抗 AChR 抗体陰性集団においても本剤の有効性が示されていると考える。

機構は、以下のように考える。

- 1704 試験の主要評価項目である抗 AChR 抗体陽性集団における初回治療サイクルの MG-ADL レスポンダーの割合について、本剤群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かったことから（表 33）、本剤の抗 AChR 抗体陽性の gMG 患者に対する有効性は示されている。
- 一方、1704 試験の抗 AChR 抗体陰性集団では、MG-ADL レスポンダーの割合がプラセボ群で高く、プラセボ群と本剤群で MG-ADL レスポンダーの割合に大きな違いは認められなかった（表 46）。抗 AChR 抗体陰性集団の被験者数が限られており、MG-ADL レスポンダーの割合がプラセボ群で高くなった要因は明らかではないが、患者の申告に基づき評価する MG-ADL 総スコアではプラセボ反応性が高くなった可能性がその要因の一つと考えられるとする申請者の説明は理解できる。
- 1704 試験の QMG レスポンダーの割合は、抗 AChR 抗体陰性集団においてプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められている（表 46）。また、1704 試験及びその継続試験である 1705 試験において、MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの変化量は、抗 AChR 抗体陽性集団及び抗 AChR 抗体陰性集団ともに本剤投与後に低下が認められており、両集団で大きな違いはない（表 47～表 51）。
- 抗 AChR 抗体陰性集団には、抗 MuSK 抗体陽性の患者や、抗 MuSK 抗体陰性でかつ抗 LRP4 抗体陽性の double seronegative の gMG 患者等が含まれるが、これらの患者については、IgG 自己抗体の発現が病態の原因であると示唆されていること、本剤の投与によって病因となる IgG 自己抗体を含め IgG サブクラス濃度の減少作用が認められていること、抗 AChR 抗体陰性患者では血漿交換療法の有用性も示されていること等を踏まえると、抗 MuSK 抗体陽性患者を含めて抗 AChR 抗体陰性患者においても本剤の有効性は期待できるとの申請者の説明は理解できる。
- また、抗 AChR 抗体陰性患者は限られているものの、1704 試験及びその継続試験である 1705 試験における抗 AChR 抗体陽性・陰性別の安全性の評価において、抗 AChR 抗体陰性患者で特有の安全性上の懸念は示唆されていない（7.R.3.1 参照）。
- 以上を踏まえると、本剤の投与対象としては、抗 AChR 抗体陽性の患者に限定せずに、抗 AChR 抗体陰性の患者についても投与可能と考える。
- 以上については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.2.2 有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 1704 試験）における MG-ADL レスポンダー及び QMG レスポンダーの割合について、背景因子別での部分集団解析結果は表 53 のとおりであり、いずれの背景因



子別での解析においても、プラセボ群と比較して本剤群で MG-ADL レスポンダー及び QMG レスポンダーの割合は高く、本剤の有効性が認められた。

- ベースラインの MG-ADL 総スコアの範囲が 5～7 点の部分集団では 8 点以上の部分集団よりも MG-ADL レスポンダーの割合のプラセボ群に対する本剤群の群間差が低い傾向が認められたものの、QMG レスポンダーの割合ではベースラインの QMG 総スコア別で群間差に大きな違いは認められなかった。
- 胸腺摘除の施行歴のある被験者の MG-ADL レスポンダーの割合のプラセボ群に対する本剤群の群間差は、胸腺摘除のない被験者と比較して低かったものの、QMG レスポンダーの割合については大きな違いは認められなかった。
- 本剤と併用された標準治療薬別の MG-ADL レスポンダー及び QMG レスポンダーの割合について、併用薬剤別の部分集団においても、プラセボ群と本剤群の群間差に明らかな差異は認められなかった。

表 53 患者背景因子別での初回治療サイクル後の MG-ADL 及び QMG レスポンダーの割合 (1704 試験、mITT、全体集団<sup>a)</sup>)

|                             |          | MG-ADL レスポンダー |              |                    | QMG レスポンダー   |              |                    |
|-----------------------------|----------|---------------|--------------|--------------------|--------------|--------------|--------------------|
|                             |          | プラセボ群         | 本剤群          | 群間差<br>[95%信頼区間]   | プラセボ群        | 本剤群          | 群間差<br>[95%信頼区間]   |
| 性別                          | 男性       | 28.6 (8/28)   | 61.9 (13/21) | 33.3 [6.7, 60.0]   | 10.7 (3/28)  | 76.2 (16/21) | 65.5 [44.0, 87.0]  |
|                             | 女性       | 41.8 (23/55)  | 69.8 (44/63) | 28.0 [10.7, 45.3]  | 23.6 (13/55) | 55.6 (35/63) | 31.9 [15.3, 48.6]  |
| 年齢                          | 65 歳未満   | 43.5 (30/69)  | 67.1 (49/73) | 23.6 [7.7, 39.5]   | 20.3 (14/69) | 58.9 (43/73) | 38.6 [23.9, 53.4]  |
|                             | 65 歳以上   | 7.1 (1/14)    | 72.7 (8/11)  | 65.6 [36.0, 95.2]  | 14.3 (2/14)  | 72.7 (8/11)  | 58.4 [26.4, 90.5]  |
| 年齢 <sup>b)</sup>            | 45 歳未満   | 45.9 (17/37)  | 72.5 (29/40) | 26.6 [5.4, 47.8]   | 10.8 (4/37)  | 65.0 (26/40) | 54.2 [36.3, 72.0]  |
|                             | 45 歳以上   | 30.4 (14/46)  | 63.6 (28/44) | 33.2 [13.7, 52.7]  | 26.1 (12/46) | 56.8 (25/44) | 30.7 [11.4, 50.1]  |
| 体重 <sup>b)</sup>            | 74 kg 未満 | 46.3 (19/41)  | 63.2 (24/38) | 16.8 [-4.8, 38.5]  | 19.5 (8/41)  | 52.6 (20/38) | 33.1 [13.1, 53.1]  |
|                             | 74 kg 以上 | 28.6 (12/42)  | 71.7 (33/46) | 43.2 [24.3, 62.0]  | 19.0 (8/42)  | 67.4 (31/46) | 48.3 [30.3, 66.4]  |
| 診断時の年齢 <sup>b)</sup>        | 36 歳未満   | 40.0 (16/40)  | 70.2 (33/47) | 30.2 [10.2, 50.2]  | 10.0 (4/40)  | 61.7 (29/47) | 51.7 [35.0, 68.4]  |
|                             | 36 歳以上   | 34.9 (15/43)  | 64.9 (24/37) | 30.0 [9.0, 50.9]   | 27.9 (12/43) | 59.5 (22/37) | 31.6 [10.8, 52.3]  |
| 罹病期間 <sup>b)</sup>          | 7 年未満    | 38.1 (16/42)  | 79.5 (31/39) | 41.4 [22.0, 60.8]  | 16.7 (7/42)  | 69.2 (27/39) | 52.6 [34.2, 70.9]  |
|                             | 7 年以上    | 36.6 (15/41)  | 57.8 (26/45) | 21.2 [0.6, 41.8]   | 22.0 (9/41)  | 53.3 (24/45) | 31.4 [12.1, 50.7]  |
| ベースライン<br>の MG-ADL 総<br>スコア | 5～7      | 40.9 (9/22)   | 55.0 (11/20) | 14.1 [-15.9, 44.0] | 22.7 (5/22)  | 55.0 (11/20) | 32.3 [4.3, 60.2]   |
|                             | 8～9      | 29.4 (10/34)  | 71.0 (22/31) | 41.6 [19.4, 63.7]  | 17.6 (6/34)  | 74.2 (23/31) | 56.5 [36.5, 76.6]  |
|                             | 10 以上    | 44.4 (12/27)  | 72.7 (24/33) | 28.3 [4.2, 52.4]   | 18.5 (5/27)  | 51.5 (17/33) | 33.0 [10.5, 55.5]  |
| 胸腺摘除                        | あり       | 30.6 (11/36)  | 61.0 (36/59) | 30.5 [10.9, 50.0]  | 8.3 (3/36)   | 55.9 (33/59) | 47.6 [32.0, 63.2]  |
|                             | なし       | 42.6 (20/47)  | 84.0 (21/25) | 41.4 [21.3, 61.6]  | 27.7 (13/47) | 72.0 (18/25) | 44.3 [22.6, 66.1]  |
| 副腎皮質ステ<br>ロイド               | 併用あり     | 35.8 (24/67)  | 63.3 (38/60) | 27.5 [10.8, 44.3]  | 20.9 (14/67) | 65.0 (39/60) | 44.1 [28.6, 59.6]  |
|                             | 併用なし     | 43.8 (7/16)   | 79.2 (19/24) | 35.4 [6.2, 64.7]   | 12.5 (2/16)  | 50.0 (12/24) | 37.5 [11.8, 63.2]  |
| 非ステロイド<br>性免疫抑制剤            | 併用あり     | 39.2 (20/51)  | 64.7 (33/51) | 25.5 [6.7, 44.2]   | 11.8 (6/51)  | 56.9 (29/51) | 45.1 [28.9, 61.3]  |
|                             | 併用なし     | 34.4 (11/32)  | 72.7 (24/33) | 38.4 [16.0, 60.8]  | 31.1 (10/32) | 66.7 (22/33) | 35.4 [12.7, 58.1]  |
| コリンエステ<br>ラーゼ阻害薬            | 併用あり     | 32.8 (22/67)  | 69.0 (49/71) | 36.2 [20.6, 51.7]  | 14.9 (10/67) | 60.6 (43/71) | 45.6 [31.4, 59.9]  |
|                             | 併用なし     | 56.3 (9/16)   | 61.5 (8/13)  | 5.3 [-30.6, 41.2]  | 37.5 (6/16)  | 61.5 (8/13)  | 24.0 [-11.5, 59.6] |

レスポンダー割合 (例数/評価例数)

a) 全体集団は抗 AChR 抗体陽性集団及び抗 AChR 抗体陰性集団を含めた集団、b) 中央値で層別

以上より、本剤の有効性に大きな影響を与える因子は特定されなかったことから、本剤は背景因子によらず有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 7.R.3 安全性について

### 7.R.3.1 本剤の安全性について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2: 1704 試験) 及び国際共同長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.2-2: 1705 試験) の成績から、本剤投与時の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 1704 試験及び 1705 試験（2021 年 2 月データカットオフ）における主な有害事象の発現状況は、表 45 のとおりであった。
- 1704 試験について、プラセボ群と比較して本剤群ですべての有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群で 7 例、本剤群で 4 例に認められ、本剤群の 1 例（血小板増加症）のみ治験薬との因果関係は否定されなかったが、その他の事象については、プラセボ群も含めて治験薬との因果関係は否定された。
- 1705 試験（2021 年 2 月データカットオフ）の有害事象について、死亡に至る有害事象 5 例（3.6%）（敗血症性ショック、急性心筋梗塞、重症筋無力症クリーゼ、肺の悪性新生物及び死因不明、各 1 例）であり、いずれの死亡も治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、15.1%（21/139 例）であり、発現した事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。1705 試験における治療サイクルごとの有害事象の発現割合は表 54 のとおりであり、サイクル数の増加に伴って、有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 54 1705 試験における治療サイクルごとの有害事象の発現状況（1705 試験<sup>a)</sup>、安全性解析対象集団）

|            | 全体         | サイクル<br>1 | サイクル<br>2 | サイクル<br>3 | サイクル<br>4 | サイクル<br>5 | サイクル<br>6 | サイクル<br>7 | サイクル<br>8 | サイクル<br>9 |
|------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 評価例数       | 139        | 139       | 130       | 112       | 94        | 79        | 70        | 52        | 38        | 17        |
| すべての有害事象   | 112 (80.6) | 72 (51.8) | 58 (44.6) | 36 (32.1) | 31 (33.0) | 24 (30.4) | 24 (34.3) | 13 (25.0) | 8 (21.1)  | 3 (17.6)  |
| 重篤な有害事象    | 21 (15.1)  | 7 (5.0)   | 6 (4.6)   | 3 (2.7)   | 4 (4.3)   | 1 (1.3)   | 4 (5.7)   | 1 (1.9)   | 0         | 0         |
| 中止に至った有害事象 | 8 (5.8)    | 1 (0.7)   | 2 (1.5)   | 1 (0.9)   | 3 (3.2)   | 0         | 1 (1.4)   | 0         | 0         | 0         |

発現例数（発現割合（%））

a) プラセボ/本剤群及び本剤/本剤群の合計

次に、機構は、抗 AChR 抗体陽性・陰性別の本剤の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

1704 試験及び 1705 試験（2021 年 2 月データカットオフ）における抗 AChR 抗体陽性・陰性別の有害事象の発現状況は表 55 のとおりであった。抗 AChR 抗体陽性患者集団と比較して、抗 AChR 抗体陰性患者集団は被験者数が少ないことから、厳密な比較には限界があると考えるが、両試験において、抗 AChR 抗体陽性・陰性別で本剤の安全性プロファイルに大きな差異は認められないと考える。

表 55 抗 AChR 抗体陽性・陰性集団別の有害事象の発現状況（1704 試験及び 1705 試験、安全性解析対象集団）

|              | 1704 試験     |           |             |           | 1705 試験 <sup>a)</sup> |             |
|--------------|-------------|-----------|-------------|-----------|-----------------------|-------------|
|              | 抗 AChR 抗体陽性 |           | 抗 AChR 抗体陰性 |           | 抗 AChR 抗体陽性           | 抗 AChR 抗体陰性 |
|              | プラセボ群       | 本剤群       | プラセボ群       | 本剤群       |                       |             |
| 評価例数         | 64          | 65        | 19          | 19        | 106                   | 33          |
| すべての有害事象     | 54 (84.4)   | 49 (75.4) | 16 (84.2)   | 16 (84.2) | 81 (76.4)             | 31 (93.9)   |
| 重篤な有害事象      | 6 (9.4)     | 3 (4.6)   | 1 (5.3)     | 1 (5.3)   | 18 (17.0)             | 3 (9.1)     |
| 投与中止に至った有害事象 | 3 (4.7)     | 2 (3.1)   | 0           | 1 (5.3)   | 6 (5.7)               | 2 (6.1)     |
| 主な有害事象       |             |           |             |           |                       |             |
| 頭痛           | 17 (26.6)   | 17 (26.2) | 6 (31.6)    | 7 (36.8)  | 22 (20.8)             | 9 (27.3)    |
| 上咽頭炎         | 11 (17.2)   | 9 (13.8)  | 4 (21.1)    | 1 (5.3)   | 11 (10.4)             | 4 (12.1)    |
| 上気道感染        | 2 (3.1)     | 9 (13.8)  | 2 (10.5)    | 0         | 4 (3.8)               | 1 (3.0)     |
| 悪心           | 6 (9.4)     | 5 (7.7)   | 3 (15.8)    | 2 (10.5)  | 6 (5.7)               | 1 (3.0)     |
| 下痢           | 8 (12.5)    | 5 (7.7)   | 1 (5.3)     | 1 (5.3)   | 10 (9.4)              | 2 (6.1)     |
| 尿路感染         | 3 (4.7)     | 5 (7.7)   | 1 (5.3)     | 3 (15.8)  | 8 (7.5)               | 2 (6.1)     |
| 気管支炎         | 1 (1.6)     | 3 (4.6)   | 1 (5.3)     | 2 (10.5)  | 3 (2.8)               | 1 (3.0)     |
| 背部痛          | 1 (1.6)     | 3 (4.6)   | 3 (15.8)    | 1 (5.3)   | 5 (4.7)               | 0           |
| 高血圧          | 4 (6.3)     | 3 (4.6)   | 2 (10.5)    | 0         | 4 (3.8)               | 1 (3.0)     |
| 口腔咽頭痛        | 4 (6.3)     | 2 (3.1)   | 3 (15.8)    | 1 (5.3)   | 5 (4.7)               | 2 (6.1)     |
| 処置による頭痛      | 0           | 2 (3.1)   | 1 (5.3)     | 2 (10.5)  | 1 (0.9)               | 2 (6.1)     |
| 嘔吐           | 0           | 1 (1.5)   | 2 (10.5)    | 1 (5.3)   | 4 (3.8)               | 2 (6.1)     |
| 挫傷           | 1 (1.6)     | 1 (1.5)   | 1 (5.3)     | 2 (10.5)  | 0                     | 2 (6.1)     |
| 疼痛           | 0           | 0         | 0           | 2 (10.5)  | 1 (0.9)               | 1 (3.0)     |
| 耳感染          | 0           | 0         | 0           | 2 (10.5)  | 0                     | 0           |
| 頸部痛          | 1 (1.6)     | 0         | 0           | 2 (10.5)  | 0                     | 1 (3.0)     |

発現例数（発現割合（％））

a) プラセボ/本剤群及び本剤/本剤群の合計

機構は、以上の申請者の説明を了承し、今般提出された臨床試験成績における本剤投与時の安全性を踏まえると、本剤の安全性上のリスクは許容可能と考えるが、抗 AChR 抗体陰性患者を含めて日本人患者における本剤の使用経験は限られていることから、製造販売後において引き続き安全性情報を収集する必要があると考える。

以上の判断の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

なお、次項以降において、感染症関連の有害事象、注入に伴う反応について、引き続き検討する（7.R.3.2～7.R.3.3 参照）。

### 7.R.3.2 感染症関連の有害事象について

機構は、本剤は IgG 濃度を減少させ免疫機能に影響を与える可能性が考えられることから、本剤投与による感染症の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 1704 試験）及び国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2-2: 1705 試験）（2021 年 2 月データカットオフ）における感染症関連の有害事象<sup>51)</sup>の発現状況を表 56 に提示した上で、以下のように説明した。

- 1704 試験における感染症関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群 37.3% (31/83 例)、本剤群 46.4% (39/84 例) であり、本剤群の発現割合がプラセボ群より高かった。プラセボ群と比較して、本剤群で発現割合が高かった事象は、上気道感染、尿路感染及び気管支炎であったが、これらの事象は両群でいずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例（上気道感染）のみであった。1704 試験において日和見感染は認められなかった。
- 1705 試験における感染症関連の有害事象の発現割合は 46.8% (65/139 例) であり、3 例以上に認められた有害事象は、上咽頭炎（15 例）、尿路感染（10 例）、COVID-19（6 例）、带状疱疹、上気道

51) MedDRA SOC「感染症及び寄生虫症」に含まれる事象

感染（各 5 例）、気管支炎（4 例）、口腔ヘルペス、気道感染及び膀胱炎（各 3 例）であり、そのうち帯状疱疹 3 例、気管支炎、口腔ヘルペス及び膀胱炎各 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は 6 例（COVID-19 肺炎 2 例、敗血症性ショック、尿路感染、大腸菌性肺炎、赤痢、COVID-19 及び肺炎各 1 例（重複あり））に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。1705 試験において日和見感染は認められなかった。

表 56 感染症関連の有害事象の発現状況（1704 試験及び 1705 試験、安全性解析対象集団）

|              | 1704 試験   |           | 1705 試験 <sup>a)</sup> |
|--------------|-----------|-----------|-----------------------|
|              | プラセボ群     | 本剤群       |                       |
| 評価例数         | 83        | 84        | 139                   |
| すべての有害事象     | 31 (37.3) | 39 (46.4) | 65 (46.8)             |
| 重篤な有害事象      | 1 (1.2)   | 0         | 6 (4.3)               |
| 投与中止に至った有害事象 | 0         | 0         | 2 (1.4)               |
| 主な有害事象       |           |           |                       |
| 上咽頭炎         | 15 (18.1) | 10 (11.9) | 15 (10.8)             |
| 上気道感染        | 4 (4.8)   | 9 (10.7)  | 5 (3.6)               |
| 尿路感染         | 4 (4.8)   | 8 (9.5)   | 10 (7.2)              |
| 気管支炎         | 2 (2.4)   | 5 (6.0)   | 4 (2.9)               |
| インフルエンザ      | 3 (3.6)   | 3 (3.6)   | 2 (1.4)               |
| 耳感染          | 0         | 2 (2.4)   | 0                     |
| 副鼻腔炎         | 0         | 2 (2.4)   | 1 (0.7)               |
| 膀胱炎          | 2 (2.4)   | 0         | 3 (2.2)               |
| COVID-19     | 0         | 0         | 6 (4.3)               |
| 帯状疱疹         | 0         | 0         | 5 (3.6)               |
| 口腔ヘルペス       | 0         | 1 (1.2)   | 3 (2.2)               |
| 気道感染         | 1 (1.2)   | 0         | 3 (2.2)               |

発現例数（発現割合（%））

a) プラセボ/本剤群及び本剤/本剤群の合計

- さらに、海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 1602 試験）、1704 試験及び 1705 試験（2020 年 10 月データカットオフ）において本剤が投与された患者集団において、治療サイクルで認められた総 IgG 濃度の最低値を四分位数別（25 パーセンタイル以下、25 パーセンタイル超 50 パーセンタイル以下、50 パーセンタイル超 75 パーセンタイル以下、75 パーセンタイル超）に分けた場合の感染症関連の有害事象の発現状況との関係について検討した結果、表 57 のとおりであった。総 IgG 濃度の最低値において、中央値（2.52 g/L）以下である「25 パーセンタイル以下」（53.7%（22/41 例））及び「25 パーセンタイル超 50 パーセンタイル以下」（59.0%（23/39 例））の集団では、中央値（2.52 g/L）を超える「50 パーセンタイル超 75 パーセンタイル以下」（48.7%（19/39 例））及び「75 パーセンタイル超」（46.2%（18/39 例））の集団と比較して、感染症関連の有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。

表 57 総 IgG 濃度の最低値の四分位数別における感染症関連の有害事象の発現状況  
(1602 試験、1704 試験及び 1705 試験における本剤投与例)

|                    | 25 パーセンタイル <sup>b)</sup><br>以下 | 25 パーセンタイル超<br>50 パーセンタイル <sup>c)</sup><br>以下 | 50 パーセンタイル超<br>75 パーセンタイル <sup>d)</sup><br>以下 | 75 パーセンタイル超 |
|--------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------|
| 評価例数 <sup>a)</sup> | 41                             | 39                                            | 39                                            | 39          |
| すべての有害事象           | 22 (53.7)                      | 23 (59.0)                                     | 19 (48.7)                                     | 18 (46.2)   |
| 重篤な有害事象            | 1 (2.4)                        | 2 (5.1)                                       | 3 (7.7)                                       | 0           |
| 投与中止に至った有害事象       | 0                              | 1 (2.6)                                       | 0                                             | 0           |
| 主な有害事象             |                                |                                               |                                               |             |
| 上咽頭炎               | 6 (14.6)                       | 2 (5.1)                                       | 7 (17.9)                                      | 7 (17.9)    |
| 上気道感染              | 5 (12.2)                       | 4 (10.3)                                      | 3 (7.7)                                       | 0           |
| 尿路感染               | 3 (7.3)                        | 4 (10.3)                                      | 2 (5.1)                                       | 4 (10.3)    |
| 膀胱炎                | 3 (7.3)                        | 0                                             | 0                                             | 0           |
| 気管支炎               | 2 (4.9)                        | 3 (7.7)                                       | 0                                             | 2 (5.1)     |
| 带状疱疹               | 2 (4.9)                        | 2 (5.1)                                       | 0                                             | 1 (2.6)     |
| 咽頭炎                | 2 (4.9)                        | 1 (2.6)                                       | 0                                             | 1 (2.6)     |
| 肺炎                 | 2 (4.9)                        | 0                                             | 0                                             | 1 (2.6)     |
| 胃腸炎                | 1 (2.4)                        | 0                                             | 0                                             | 2 (5.1)     |
| 口腔ヘルペス             | 1 (2.4)                        | 1 (2.6)                                       | 2 (5.1)                                       | 0           |
| インフルエンザ            | 0                              | 4 (10.3)                                      | 0                                             | 1 (2.6)     |
| 歯肉炎                | 0                              | 2 (5.1)                                       | 0                                             | 0           |
| 気道感染               | 0                              | 0                                             | 3 (7.7)                                       | 0           |
| COVID-19           | 0                              | 0                                             | 2 (5.1)                                       | 0           |

発現例数（発現割合（％））

a) 162 例のうち 4 例は総 IgG 濃度の最低値のデータが得られなかったため、表には含まれていない。

b) 総 IgG 濃度（25 パーセンタイル値）：2.01 g/L、c) 総 IgG 濃度（50 パーセンタイル値）：2.52 g/L、

d) 総 IgG 濃度（75 パーセンタイル値）：3.25 g/L

- 注意深い経過観察が必要となる総 IgG 濃度について、閾値に関するガイダンスはないとされているものの（JAMA Netw Open 2018; 1: e184169）、リツキシマブ投与に伴う IgG 減少について、総 IgG 濃度が 3 g/L 未満の集団では、感染症のリスクが高くなること及び免疫グロブリン補充療法を実施している患者が多いことが報告されていることから（Front Immunol 2021; 12: 671503）、総 IgG 濃度について 3 g/L をカットオフとした検討を行った。1704 試験及び 1705 試験（2021 年 2 月データカットオフ）において、本剤が投与された 150 例を対象に、治療サイクルで認められた総 IgG 濃度の最低値を「3 g/L 未満」及び「3 g/L 以上」に分けた場合の感染症関連の有害事象の発現状況を検討した結果、有害事象の発現割合は「3 g/L 未満」で 60.7%（65/107 例）、「3 g/L 以上」で 48.8%（21/43 例）であり、「3 g/L 未満」の方が高い傾向が認められた。また、重篤な有害事象の発現割合は「3 g/L 未満」で 5.6%（6/107 例）、「3 g/L 以上」で 0%（0/43 例）、投与中止に至った有害事象の発現割合は「3 g/L 未満」で 1.9%（2/107 例）、「3 g/L 以上」で 0%（0/43 例）であり、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は「3 g/L 未満」<sup>52)</sup>で発現が認められた。
- 1704 試験及び 1705 試験（2021 年 2 月データカットオフ）において、本剤が投与された 150 例を対象に、gMG 治療に対する副腎皮質ステロイド又は非ステロイド性免疫抑制剤の併用の有無別に感染症関連の有害事象の発現割合を検討した。その結果、副腎皮質ステロイド併用あり 56.5%（65/115 例）、副腎皮質ステロイド併用なし 60.0%（21/35 例）、非ステロイド性免疫抑制剤併用あり 62.6%（57/91 例）、非ステロイド性免疫抑制剤併用なし 49.2%（29/59 例）、副腎皮質ステロイド及び非ステロイド性免疫抑制剤併用あり 62.8%（49/78 例）、副腎皮質ステロイド及び非ステロイド性免疫抑制剤併用なし 51.4%（37/72 例）であり、副腎皮質ステロイド及び非ステロイド性免疫抑制剤併用ありの被験者では、感染症関連の有害事象の発現割合は併用していない被験者と比較してやや高

52) 重篤な有害事象 6 例（投与中止に至った有害事象 2 例の被験者も含む）における総 IgG 濃度の最低値の範囲は 1.98～2.65 g/L であった。

かった。しかしながら、感染症に限らず重篤な有害事象の発現割合は、副腎皮質ステロイド又は非ステロイド性免疫抑制剤の併用の有無に関わらず、大きな違いはなく、併用薬の有無による安全性に臨床上問題となるような差異は認められなかった。

- 本剤は、ヒト IgG 抗体の Fc フラグメント製剤であり、サイクル投与を行うことで一過性に IgG 濃度を減少させるものの、本剤投与により他の免疫グロブリン (IgA、IgD、IgE 及び IgM) やアルブミン濃度には影響を与えないこと、さらに B 細胞にも直接的な影響は与えないものと考えられることから、本剤の感染症の発現リスクについて、臨床上問題となる可能性は低いと考える。
- しかしながら、本剤による IgG 濃度の一過性の低下が感染症の発現リスクを高める可能性を考慮し、添付文書において本剤投与により感染症の発現リスクが増加する可能性がある旨や感染症を合併している患者に対する注意喚起を行う。

次に、機構は、MG クリーゼを発現している患者に本剤を投与した場合の安全性について説明するように申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- MG クリーゼは gMG において呼吸筋及び球筋の筋力低下が増悪して呼吸不全に陥り、気管内挿管及び人工呼吸器管理が必要になった状態であり、MG クリーゼの患者は病態が不安定で入院を要するため、外来で本剤を投与した海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 1602 試験)、1704 試験及び 1705 試験では、MGFA による MG 診断の臨床分類がクラス V の気管内挿管された患者は組入れから除外した。したがって、MG クリーゼの患者に本剤を投与したときの安全性に関する試験成績は得られていない。
- 1705 試験 (2021 年 2 月データカットオフ) において、MG クリーゼを発現した被験者は 2 例認められ、いずれの被験者も MG クリーゼ発現時に肺炎を合併していたことから、肺炎が MG クリーゼを誘発した可能性は否定できないと考えられた。しかしながら、MG クリーゼを発現した被験者のうち 1 例は、本剤の最終投与から 55 日後に MG クリーゼが発現し、肺炎の原因菌は誤嚥性及び換気関連肺炎に特徴的な大腸菌であったこと、もう 1 例は 2 回目の治療サイクルにおいて本剤 2 回目の投与後に MG クリーゼが発現したが、発現時は当該被験者の総 IgG 濃度の最低時点とは一致せず、いずれの被験者も本剤と MG クリーゼの発現との因果関係は否定されている。また、MG クリーゼの最も一般的な誘因は感染症であるとされているが (Neurohospitalist 2011; 1: 16-22)、本剤投与による重篤な感染症発現のリスクの増加は認められなかったことから、本剤投与が MG クリーゼを誘発又は増悪させる可能性は低いと考えられた。
- 以上より、体系的な検討は行われていないものの、現時点では安全性上特段の懸念は認められていないことから、MG クリーゼを発現している患者に対する本剤投与について添付文書において特段の注意喚起は不要と考える。しかしながら、感染症を発症している場合や、MG クリーゼに対して IVIg や血液浄化療法が必要な場合には、本剤の投与を中止することが適切であると考え。なお、IVIg や血液浄化療法を行う場合、効果発現の観点から本剤との薬物相互作用に注意が必要であるが (6.R.4 参照)、MG クリーゼの発現に際し、患者の状態を踏まえて、本剤投与中止後、直ちに IVIg や血液浄化療法が行われる場合も想定されると考える。

機構は、以下のように考える。

- 1704 試験において、プラセボ群と比較して本剤群で感染症関連の有害事象の発現割合が高く、本剤

群では上気道感染及び尿路感染症等の発現割合が高い傾向が認められている。

- さらに、感染症関連の有害事象について、1602 試験、1704 試験及び 1705 試験における本剤投与例では、総 IgG 濃度の最低値の四分位数別の発現状況は、中央値（2.52 g/L）を下回る患者では、中央値を超える患者と比べて感染症関連の有害事象の発現割合が高い傾向が認められており（表 57）、1704 試験及び 1705 試験における本剤投与例でも、総 IgG 濃度の最低値別の発現状況は 3.0 g/L 未満の患者では 3.0 g/L 以上の患者と比べて感染症関連の有害事象の発現割合が高い傾向が認められている。また、3.0 g/L 未満となる患者では重篤な感染症のリスクも高くなる傾向が認められている。
- 以上を踏まえると、本剤投与により IgG 濃度が減少することで感染症が生じる又は悪化する可能性があり、感染症に伴う MG クリーゼの発現にも注意が必要である。
- したがって、添付文書において、IgG 濃度の適切なモニタリングも含めて、患者の状態を十分に観察する旨を注意喚起する必要がある。なお、本剤投与に伴う IgG 濃度減少と感染症リスクとの関連については製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

### 7.R.3.3 注入に伴う反応について

機構は、本剤投与による注入に伴う反応の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 1704 試験）及び国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2-2: 1705 試験）（2021 年 2 月データカットオフ）における注入に伴う反応<sup>53)</sup>の発現状況を表 58 に提示した上で、以下のように説明した。

- 1704 試験における注入に伴う反応の発現割合は、プラセボ群 9.6%（8/83 例）、本剤群 3.6%（3/84 例）であり、プラセボ群と比較して本剤群では低く、いずれの投与群においても、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められず、また重症度が中等度以上の事象は認められなかった。
- 1705 試験について、最も多く認められた事象は発疹の 3 例であり、3 例ともに治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められず、重症度は発疹 1 例で中等度の事象が認められたものの、それ以外の事象はいずれも軽度であった。
- 1704 試験及び 1705 試験の両試験において、アナフィラキシー及びアナフィラキシー様ショックは認められなかった。
- なお、1704 試験及び 1705 試験の治験実施計画書では、注入に伴う反応を軽減するための前投与（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤等）に関して、特段の規定はしなかった。1705 試験では 1 例のみ初回の治療サイクル時に発疹が認められたため、その後は本剤投与前に抗ヒスタミン剤が前投与されたものの、その他に注入に伴う反応を軽減するために前投与を行った被験者は認められなかった。

53) MedDRA 標準検索式（SMQ）（広域検索）で過敏症、アナフィラキシー反応、又は血管外漏出（埋め込み部位を除く）に含まれる、投与後 48 時間以内、又は投与開始時間が不明の場合は 2 日以内に発現した事象

表 58 注入に伴う反応の発現状況（1704 試験及び 1705 試験、安全性解析対象集団）

|              | 1704 試験 |         | 1705 試験 <sup>a)</sup> |
|--------------|---------|---------|-----------------------|
|              | プラセボ群   | 本剤群     |                       |
| 評価例数         | 83      | 84      | 139                   |
| すべての有害事象     | 8 (9.6) | 3 (3.6) | 10 (7.2)              |
| 重篤な有害事象      | 0       | 0       | 0                     |
| 投与中止に至った有害事象 | 0       | 0       | 0                     |
| 主な有害事象       |         |         |                       |
| そう痒症         | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 0                     |
| 眼瞼腫脹         | 0       | 1 (1.2) | 0                     |
| 斑状皮疹         | 0       | 1 (1.2) | 0                     |
| 注入部位血管外漏出    | 1 (1.2) | 0       | 0                     |
| 注射部位疼痛       | 1 (1.2) | 0       | 0                     |
| 咳嗽           | 1 (1.2) | 0       | 2 (1.4)               |
| 呼吸困難         | 1 (1.2) | 0       | 1 (0.7)               |
| 紅斑           | 1 (1.2) | 0       | 0                     |
| 発疹           | 1 (1.2) | 0       | 3 (2.2)               |
| 紅斑性皮疹        | 1 (1.2) | 0       | 0                     |
| 斑状丘疹状皮疹      | 1 (1.2) | 0       | 2 (1.4)               |
| 異物感          | 0       | 0       | 1 (0.7)               |
| 皮膚炎          | 0       | 0       | 1 (0.7)               |

発現例数（発現割合（％））

a) プラセボ/本剤群及び本剤/本剤群の合計

- 以上より、本剤の注入に伴う反応の発現リスクについて、臨床上問題となる可能性は低いと考えられるが、他の生物学的製剤と同様に添付文書において本剤の投与によって注入に伴う反応があらわれる可能性があることがあるため、患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行う旨の注意喚起を行う。

機構は、以上の説明を了承するが、注入に伴う反応の発現は他の生物学的製剤と同様に本剤投与時においても想定されること、及び本剤の臨床試験における被験者数は限られていることから、注入に伴う反応について、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 7.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、gMG の治療における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 既存の gMG に対する治療について、本邦の治療ガイドライン（重症筋無力症診療ガイドライン 2014. 南江堂; 2014）では免疫療法が基本とされ、補助的にコリンエステラーゼ阻害薬を使用することが推奨されている。免疫療法としては少量の経口副腎皮質ステロイド又は非ステロイド性免疫抑制剤（シクロスポリン又はタクロリムス水和物）から投与を開始し、補助的にコリンエステラーゼ阻害薬（ピリドスチグミン、アンベノニウム等）が症状に応じて使用される。当該治療において、十分な有効性が認められず、症状の増悪に対して速やかな改善が必要な場合は、IVIg、血液浄化療法（血漿交換療法、免疫吸着療法）又は副腎皮質ステロイドの静脈内大量投与（ステロイドパルス療法）が行われる（重症筋無力症診療ガイドライン 2014. 南江堂; 2014、神経治療 2020; 37: 421-4）。
- 経口副腎皮質ステロイドは、体重増加、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、消化管への影響等の副作用を伴うことから、長期的に低用量で使用することが推奨されており、副腎皮質ステロイドの静脈内大量投与（ステロイドパルス療法）は一過性初期増悪を伴うため、投与には注意が必要とされている（重症筋無力症診療ガイドライン 2014. 南江堂; 2014）。また、非ステロイド性免疫抑制剤は、効果



発現が遅く（Neurol Int Open 2018; 2: E84-E92）、効果には個人差があり、感染症リスク、糖尿病、腎機能及び肝機能障害等の副作用を伴うとされる。

- 経口副腎皮質ステロイド又は非ステロイド性免疫抑制剤で十分な有効性が認められず、症状の増悪に対して速やかな改善が必要な場合は、IVIg 又は血液浄化療法（血漿交換療法、免疫吸着療法等）が使用されるが、その効果は一時的であり、症状を長期的にコントロールするためには定期的な治療が必要となること、また、患者の身体的負担も大きく、特に血液浄化療法は侵襲的で実施可能な施設に限られるという問題がある。
- 抗 AChR 抗体陽性の gMG 患者では、IVIg 又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限り、エクリズマブが用いられるが（Neurology 2016; 87: 419-25、Lancet Neurol 2017; 16: 947-8）、副作用として重篤な感染症リスク（髄膜炎菌感染症）の発現に注意が必要である。
- 抗 AChR 抗体陽性の gMG 患者で胸腺腫を合併している場合は胸腺摘除術を検討することが推奨されている（神経治療 2020; 37: 421-4）。
- また、このような gMG に対する既存治療を行っているにも関わらず、約 10～15%の患者では症状の改善が得られず、難治性の gMG 患者では長期にわたって症状が持続するとされる（Yale J Biol Med 2013; 86: 255-60、J Clin Neuromuscul Dis 2014; 15: 167-78）。
- 本剤は、FcRn を標的とするアミノ酸残基を改変したヒト IgG1 抗体 Fc フラグメントであり、FcRn を介した IgG のリサイクルを阻害し、病因となる IgG 自己抗体を含め IgG 濃度を減少させることで、gMG に対して効果を示すと考えられ、既存の gMG に対する治療薬とは異なる作用機序を有しており、IgG 以外の免疫グロブリン（IgA、IgD、IgE 及び IgM）や血清アルブミンに対して臨床的に問題となる影響は認められない（3.R.1 参照）。
- 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 1704 試験）及び国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2-2: 1705 試験）では、原疾患（gMG）に対する標準治療薬（コリンエステラーゼ阻害薬、副腎皮質ステロイド、非ステロイド性免疫抑制剤）を一定の用量で継続している抗 AChR 抗体陽性及び陰性の gMG 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。なお、臨床試験では、本剤投与中に IVIg 又は血液浄化療法などのレスキュー療法を行った患者については、本剤の投与を中止することとしており、本剤との薬物相互作用を踏まえると（6.R.4 参照）、本剤投与と IVIg 又は血液浄化療法は同時に実施されることは想定していない。
- 以上より、本剤は gMG に対する新たな治療選択肢になると考えられ、本剤の臨床的位置付けとしては、主に gMG 症状の増悪の一時的な治療を目的として使用が考慮される IVIg 及び血液浄化療法よりも前に用いられる薬剤であると考ええる。

機構は、本剤は、既存の gMG に対する治療薬とは異なる作用機序を有しており、提示された臨床試験成績等を踏まえると、gMG に対する治療選択肢の一つとなると考え、以上の申請者の説明を了承するが、本剤の臨床的位置付けについては、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。なお、本剤の臨床的位置付けを踏まえた効能・効果の適切性については、7.R.5 で引き続き検討する。

## 7.R.5 効能・効果について

機構は、本剤の臨床的位置付けを踏まえ、本剤の申請効能・効果の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 1704 試験）及び国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2-2: 1705 試験）では、原疾患（gMG）に対する標準治療薬（コリンエステラーゼ阻害薬、副腎皮質ステロイド、非ステロイド性免疫抑制剤）を一定の用量で継続している gMG 患者を対象に本剤と併用した上で試験を実施し、有効性及び安全性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。また、gMG 治療に対して、特定の治療を受けていることや効果が不十分であるかどうかの明確な組入れ基準は設定しておらず、難治性の gMG 患者のみを対象とはしていなかった。さらに、1704 試験では、スクリーニング 1 カ月以内に IVIg 又は血液浄化療法を行った患者、及び初回治療薬投与 6 カ月以内にエクリズマブを使用したことがある患者は除外され、本剤投与中に IVIg 又は血液浄化療法などのレスキュー療法を行った患者については、本剤の投与を中止することとされた。
- 本邦における重症筋無力症診療ガイドライン（重症筋無力症診療ガイドライン 2014. 南江堂; 2014）では、gMG は免疫療法が基本とされ、補助的にコリンエステラーゼ阻害薬を使用することが推奨されている。
- 1704 試験の原疾患（gMG）に対する標準治療薬（コリンエステラーゼ阻害薬、副腎皮質ステロイド、非ステロイド性免疫抑制剤）のそれぞれの併用の有無別における MG-ADL レスポンダー及び QMG レスポンダーの割合について、併用の有無別で有効性に影響は認められなかった（表 53）。また、1704 試験では、副腎皮質ステロイド及び非ステロイド性免疫抑制剤は投与されておらず、コリンエステラーゼ阻害薬のみを併用していた抗 AChR 抗体陽性患者が 19 例認められ、MG-ADL レスポンダーの割合はプラセボ群 16.7%（1/6 例）、本剤群 84.6%（11/13 例）であり、免疫抑制剤（副腎皮質ステロイド及び非ステロイド性免疫抑制剤）が併用されなかった被験者でも本剤の有効性が示された。
- 本邦で承認されている IVIg のポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンは、既存治療で gMG 症状のコントロールが不十分で血液浄化療法を必要とする被験者を対象に有効性及び安全性が示され、効能・効果は「全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）」として承認されている。また、エクリズマブは、①2 種類以上の免疫抑制剤による 1 年以上の治療が無効の患者、②1 種類以上の免疫抑制剤による治療が無効で、過去 12 カ月以内に筋力低下のために 3 カ月に 1 回以上の定期的な IVIg 又は血漿交換療法が行われており、症状コントロールに IVIg 又は血漿交換療法の継続を要する患者のいずれかに該当する被験者を対象に有効性及び安全性が示され、効能・効果は「全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）」として承認されている。
- 本剤の 1704 試験では、過去に gMG 治療歴のない患者は組み入れられていないが、特定の治療を受けていることや効果が不十分であるかどうかの明確な組入れ基準は設定しておらず、MG-ADL レスポンダー及び QMG レスポンダーの割合について、標準治療薬（コリンエステラーゼ阻害薬、副腎皮質ステロイド、非ステロイド性免疫抑制剤）のそれぞれの併用の有無別で有効性に影響は認められなかったことから、効能・効果において、前治療における特段の規定を設ける必要はないと考える。
- 以上を踏まえると、本剤は、gMG 症状を有する患者に対して早期から投与される薬剤であり、投与対象として免疫抑制剤（副腎皮質ステロイド又は非ステロイド性免疫抑制剤）における前治療で十分に奏効しない患者に限定する必要はないと考えることから、本剤の効能・効果は「全身型重症筋無力症」とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

- gMG 患者を対象とした 1704 試験では、標準治療薬（コリンエステラーゼ阻害薬、副腎皮質ステロイド、非ステロイド性免疫抑制剤）を一定の用量で継続している gMG 患者を対象に本剤を併用したときの有効性及び安全性が示されている。
- また、gMG に対する治療は、少量の経口副腎皮質ステロイド又は非ステロイド性免疫抑制剤から投与が開始されることが記載されている（重症筋無力症診療ガイドライン 2014. 南江堂; 2014）。
- 以上の臨床試験における投与対象や重症筋無力症診療ガイドラインを踏まえると、本剤は、副腎皮質ステロイド又は非ステロイド性免疫抑制剤を使用している患者に対して投与することが適切であると考えられる。
- 以上の本剤の投与対象を考慮した効能・効果の適切性については、効能・効果に関連する注意も含めて、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

## 7.R.6 用法・用量について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 1704 試験）及び国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2-2: 1705 試験）の試験成績を踏まえて、本剤の申請用法・用量の適切性及び効果の持続性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 健康被験者を対象とした海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1-1: 1501 試験）及び gMG 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 1602 試験）における本剤の安全性、薬物動態及び薬力学（IgG 濃度の低下）の結果から、1704 試験の用法・用量として、本剤 10 mg/kg を 1 週間隔で 4 回静脈内投与することとした（6.R.2 参照）。
- また、1602 試験において、本剤 10 mg/kg を 1 週間隔で 4 回静脈内投与したとき、臨床的に意義のある改善とされる MG-ADL 総スコアの 2 点以上の減少が 6 週間以上持続している被験者が本剤群 12 例のうち 9 例<sup>54)</sup>認められたことから、本剤の臨床効果が持続する可能性が示された。したがって、1704 試験では、本剤を間欠的な治療サイクル投与とし、個々の被験者における MG-ADL 総スコアによる臨床効果に基づいて<sup>40)</sup>、次の治療サイクルを開始することとした。なお、1501 試験成績から本剤の消失半減期は 3～5 日であり、最終投与から 5 週間後に血清中本薬濃度が定量限界未満となることを踏まえ、1704 試験では、本剤最終投与から 5 週間のフォローアップ期間を設定し、その間は次の治療サイクルを行わない規定とした。
- 1704 試験では主要評価項目である抗 AChR 抗体陽性患者における初回治療サイクルの MG-ADL レスポンダーの割合について、本剤群でプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められ、抗 AChR 抗体陽性集団及び抗 AChR 抗体陰性集団を含む全体集団においても同様の傾向が認められた（表 33）。1704 試験の初回治療サイクルにおける MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の経時的変化は表 59 のとおりであり、1 週目（治験薬初回投与から 1 週間後）からプラセボ群と比較して本剤群で変化量が大きくなり、本剤群では 4 週目（治験薬最終投与から 1 週間後）に変化量が最大となった。また、試験期間（126 日間）のうち MG-ADL 総スコアが 2 点以上の減少を示した期間が占める割合（平均値±標準誤差）は、プラセボ群 39.6±5.44%、本剤群 58.2±5.47%であり、本剤群の方がプラセボ群よりも大きかった。

54) 本剤群 9 例のうち、MG-ADL 総スコアが 2 点以上の減少が 6 週間持続した被験者は 2 例、7 週間持続した被験者は 1 例であった。残りの 6 例は試験終了時点まで 2 点以上の減少が認められていたことから、その持続期間は正確に評価できなかったが、試験終了時点で 7 週間以上持続した被験者は 1 例、9 週間以上持続した被験者は 1 例、10 週間以上持続した被験者は 4 例であった。

表 59 初回治療サイクルにおける MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 (1704 試験<sup>a)</sup>、mITT、全体集団<sup>b)</sup>)

|                      |       | プラセボ群            | 本剤群              |
|----------------------|-------|------------------|------------------|
| ベースライン <sup>a)</sup> |       | 8.8 ± 0.25 (83)  | 9.2 ± 0.29 (84)  |
| ベースライン<br>からの変化量     | 1 週目  | -1.0 ± 0.20 (79) | -1.9 ± 0.29 (84) |
|                      | 2 週目  | -1.6 ± 0.22 (81) | -3.4 ± 0.33 (83) |
|                      | 3 週目  | -1.7 ± 0.27 (80) | -3.8 ± 0.34 (82) |
|                      | 4 週目  | -2.0 ± 0.27 (79) | -4.5 ± 0.36 (80) |
|                      | 5 週目  | -2.2 ± 0.28 (77) | -4.3 ± 0.35 (79) |
|                      | 6 週目  | -1.6 ± 0.32 (79) | -4.1 ± 0.32 (81) |
|                      | 7 週目  | -1.9 ± 0.28 (79) | -3.5 ± 0.33 (80) |
|                      | 8 週目  | -1.8 ± 0.31 (78) | -2.5 ± 0.35 (81) |
|                      | 10 週目 | -1.1 ± 0.35 (74) | -1.9 ± 0.43 (72) |
|                      | 12 週目 | -3.2 ± 0.56 (25) | -3.3 ± 0.54 (38) |
|                      | 14 週目 | -4.0 ± 0.58 (22) | -3.8 ± 0.56 (24) |
|                      | 16 週目 | -4.4 ± 0.50 (21) | -4.2 ± 0.52 (22) |

平均値±標準誤差 (評価例数)

a) 1704 試験では、次の治療サイクルへの移行は、治験薬の初回投与から 8 週以降と設定された。

b) 全体集団は抗 AChR 抗体陽性集団及び抗 AChR 抗体陰性集団を含めた集団

- 1705 試験において、治療サイクルを繰り返しても、gMG 患者に対する本剤の効果の持続が認められた (表 35 及び表 36)。なお、1705 試験では、本剤最終投与後の来院間隔の規定から 4 週間ごとの MG-ADL 総スコアに基づき、再治療の必要性を評価する<sup>44)</sup>こととされていたが、症状が悪化した場合は、より短い期間で再治療の必要性を検討することが可能であり、実際に 1705 試験では、本剤最終投与後 4 週間未満で少なくとも 1 回、次のサイクル療法を行った被験者が 139 例中 5 例認められたが、临床上問題となる安全性上の懸念は認められなかった。
- 1704 試験における初回治療サイクルの本剤初回投与から次の治療サイクルを開始するまでの期間 (サイクル期間) の中央値 (範囲) は本剤群で 10 週間 (8~26 週間) であり、1705 試験における本剤初回投与から次の治療サイクル開始までの期間の中央値 (8 サイクルの中央値の範囲) は約 7~9 週間であった。各治療サイクルで、MG-ADL 総スコアの改善は、総 IgG 濃度のベースラインの減少と同様の時間推移を示したが、一部の被験者では、総 IgG 濃度が回復した後も MG-ADL 総スコアの減少が続き、持続的な効果が認められた。
- 臨床試験では、過度な IgG 濃度の減少による潜在的リスクを回避するため、総 IgG 濃度が 6 g/L 未満の被験者を除外していたが、本剤の投与による総 IgG 濃度の減少及び回復の程度は治療サイクルを繰り返しても同様であり、サイクル投与を繰り返し実施した場合においても、重篤な感染症の発現等、临床上問題となるような安全性の懸念は認められなかった (7.R.3.2 参照)。また、総 IgG 濃度が 1 g/L 未満の状態が長期間続く場合、高度で再発性の感染症の危険性が高まる (Semin Arthritis Rheum 2009; 39: 18-29) ことが報告されているが、本剤の投与により総 IgG 濃度の最低値は概ね 2.5~3.5 g/L までの減少に留まり、総 IgG 濃度が 1 g/L 未満となった被験者は認められなかった (7.R.3.2 参照)。
- 以上より、本剤の用法・用量について、本剤 10 mg/kg を 1 週間隔で 4 回静脈内投与とし、個々の患者の状態に応じて、サイクル投与を行うことが適切であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

- 1704 試験及び 1705 試験の結果から、個々の患者における MG-ADL 総スコアに基づき、サイクル投与を繰り返し実施した場合の本剤の有効性及び安全性は示されており、本剤投与終了後には経時的に IgG 濃度が回復すること及び MG-ADL 総スコアの改善効果も経時的に減弱することを考慮すると本剤による再治療を行う必要性及び意義はあると考えることから、本剤 10 mg/kg を 1 週間隔で 4

回静脈内投与とし、個々の患者の状態に応じて、サイクル投与を行うとする本剤の用法・用量について、申請者の説明に特段の問題はない。

- サイクル投与における再治療の必要性については、本剤投与による IgG 濃度の低下によって、感染症のリスクが高くなることが想定されることを踏まえると（7.R.3.2 参照）、gMG の臨床症状に加えて、IgG 濃度の低下の程度や感染症の発現等、患者の状態を十分に観察した上で、判断する必要がある。また、臨床試験における IgG 濃度の低下の程度や感染症等の発現状況、サイクル期間の状況については、臨床現場に情報提供する必要があると考える。
- 以上については、専門協議での議論を踏まえて、最終的に判断したい。

#### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の使用実態下における安全性を把握するため、製造販売後調査として、本剤が投与された全症例を対象に目標症例数最大 500 例、観察期間を 12 カ月間又は 6 サイクル投与終了時までのいずれか早い時期までとする特定使用成績調査を実施する予定であると説明している。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 1704 試験）及び国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2-2: 1705 試験）における日本人患者に対する本剤の使用経験は限られていること等を踏まえると、本剤が投与された全症例を対象とした製造販売後調査において、感染症（免疫グロブリン濃度の低下との関連を含む）、注入に伴う反応等について、引き続き情報収集する必要があると考える。製造販売後の検討事項の適切性については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したい。

### 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.2-2）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の gMG に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は gMG 患者に対する治療選択肢の一つを提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また機構は、日本人患者に対する有効性、抗 AChR 抗体陰性患者に対する有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項の適切性等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和 3 年 11 月 16 日

### 申請品目

[販 売 名]            ウィフガート点滴静注 400 mg  
[一 般 名]            エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え)  
[申 請 者]            アルジェニクスジャパン株式会社  
[申請年月日]        令和 3 年 4 月 19 日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

#### 1.1 国際共同試験成績に基づく評価について

機構は、gMG 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2: 1704 試験) における有効性及び安全性の国内外差について以下のように考えた (審査報告 (1) 7.R.1.2 参照)。

有効性について、以下の点を踏まえると、全体集団の結果から日本人 gMG 患者における有効性を評価することに大きな問題はない。

- 1704 試験において、主要評価項目では日本人集団と外国人集団で一貫性は示されず、国際共同長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.2-2: 1705 試験) における各治療サイクルのベースラインから本剤最終投与時までの MG-ADL 総スコアの変化量は外国人集団と比較して日本人集団では小さい傾向であった。
- しかしながら、個々の日本人被験者の MG-ADL 総スコアの推移において、臨床的に意義のある改善とされている MG-ADL 総スコアの 2 点以上の減少が認められた被験者の割合が本剤群でプラセボ群を上回っており、試験期間 (126 日間) において当該スコアの 2 点以上の減少が認められる期間はプラセボ群と比較して本剤群で長い傾向が認められている。
- また、1705 試験では QMG 総スコアの変化量は日本人集団と外国人集団で同様であり、さらに 1704 試験における総 IgG 濃度及び各 IgG サブタイプ濃度の変化率は日本人集団と外国人集団で同様の傾向が認められている。

安全性について、日本人集団の被験者数は限られているものの、1704 試験における日本人症例の安全性データから日本人特有の安全性上の懸念は示唆されていない。

以上を踏まえると、国際共同試験である 1704 試験及び 1705 試験の全体集団の結果に基づき、日本人患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より以下の意見が示された (製造販売後の情報収集については、「1.6 医薬品リスク管理計画 (案) について」の項参照)。

- gMG は希少な疾患であり、1704 試験に組み入れられた日本人患者が限られていたことから、日本人集団では一部データにおいて、明確な有効性が示されなかったものと考えられるが、副次評価項目である QMG 総スコアや総 IgG 濃度等の結果も含めて総合的に解釈すれば、日本人集団の有効性は期待でき、全体集団の成績から有効性を評価することに問題はない。
- 日本人の投与経験は限られていること、本剤は新規の作用機序の薬剤でもあることから、製造販売後調査における情報が重要と考える。

## 1.2 有効性について

機構は、抗 AChR 抗体陽性及び陰性患者に対する本剤の有効性について、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 1704 試験）及び国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2-2: 1705 試験）成績を踏まえ以下のよう考えた（審査報告（1）7.R.2.1 参照）。

- 抗 AChR 抗体陽性の gMG 患者について、1704 試験の主要評価項目である抗 AChR 抗体陽性集団における初回治療サイクルの MG-ADL レスポンダーの割合に関して、本剤群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かったことから、本剤の抗 AChR 抗体陽性患者に対する有効性は示されている。
- 抗 AChR 抗体陰性の gMG 患者について、1704 試験では、抗 AChR 抗体陰性集団における初回治療サイクルの MG-ADL レスポンダーの割合がプラセボ群で高く、プラセボ群と本剤群で MG-ADL レスポンダーの割合に大きな違いは認められていない。抗 AChR 抗体陰性集団の被験者数が限られており、MG-ADL レスポンダーの割合がプラセボ群で高くなった要因は明らかではないものの、定量的な検査結果に基づき医師が評価する QMG 総スコアを用いた QMG レスポンダーの割合は、抗 AChR 抗体陰性集団においてプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められていたことから、患者の申告に基づき評価する MG-ADL 総スコアではプラセボ反応性が高くなった可能性がその要因の一つと考えられるとの申請者の説明は理解可能である。1704 試験の QMG レスポンダーの割合は、抗 AChR 抗体陰性集団においてプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められており、また、1704 試験及びその継続試験である 1705 試験において、MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの変化量は、抗 AChR 抗体陽性集団及び抗 AChR 抗体陰性集団ともに本剤投与後に低下が認められており、両集団で大きな違いは認められていない。
- 抗 AChR 抗体陰性集団には、抗 MuSK 抗体陽性の患者、抗 MuSK 抗体陰性かつ抗 LRP4 抗体陽性の double seronegative の患者が含まれるが、これらの患者については、IgG 自己抗体の発現が病態の原因であると示唆されていること、本剤の投与によって病因となる IgG 自己抗体を含め IgG サブクラス濃度の減少作用が認められていること、抗 AChR 抗体陰性患者では血漿交換療法の有用性も示されていること等を踏まえると、抗 MuSK 抗体陽性患者を含めて抗 AChR 抗体陰性患者においても本剤の有効性は期待できるとの申請者の説明は理解可能である。
- また、抗 AChR 抗体陰性の患者数は限られているものの、1704 試験及び 1705 試験における抗 AChR 抗体陽性・陰性別での安全性評価において、抗 AChR 抗体陰性患者で特有の安全性上の懸念は示唆されていない。
- 以上を踏まえると、抗 AChR 抗体陰性の患者についても本剤の有効性は期待できると考えられることから、本剤の投与対象を抗 AChR 抗体陽性の患者に限定せずに、抗 AChR 抗体陰性の患者も含めることは可能であると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、以下の意見が示された（抗 AChR 抗体陰性患者における製造販売後の情報収集については、「1.6 医薬品リスク管理計画（案）について」の項参照）。

- 抗 AChR 抗体陰性の患者についても本剤の投与対象とすることに問題はないと考えるが、臨床試験における抗 AChR 抗体陰性の患者における投与経験は極めて限られていることから、製造販売後に抗 AChR 抗体陰性の患者に対する本剤の安全性及び有効性の情報を収集することは重要である。

### 1.3 安全性について

機構は、本剤の安全性について、今般提出された臨床試験を踏まえ、本剤の安全性上のリスクは許容可能であると考えた。国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 1704 試験）において、プラセボ群と比較して本剤群で感染症関連の有害事象の発現割合が高く、本剤群では上気道感染及び尿路感染症等の発現割合が高い傾向が認められている。また、海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 1602 試験）、1704 試験及び国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2-2: 1705 試験）における本剤投与例では、総 IgG 濃度の最低値の四分位数別の感染症関連の有害事象の発現状況について、中央値（2.52 g/L）を下回る患者では、中央値を超える患者と比べて発現割合が高い傾向が認められており、1704 試験及び 1705 試験における本剤投与例でも、総 IgG 濃度の最低値別の感染症関連の有害事象の発現状況は 3.0 g/L 未満の患者では 3.0 g/L 以上の患者と比べて発現割合が高い傾向が認められている。さらに、3.0 g/L 未満となる患者では重篤な感染症のリスクも高くなる傾向が認められている。以上を踏まえると、本剤投与により IgG 濃度が減少することで感染症が生じる又は悪化する可能性があり、感染症に伴う MG クリーゼの発現にも注意が必要であることから、添付文書において IgG 濃度の適切なモニタリングも含めて、患者の状態を十分に観察する旨の注意喚起を行う必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員から、以下の意見が示された。

- 本剤の作用機序から、主たる安全性の懸念は IgG 濃度の低下に伴う易感染性であり、臨床試験においても上気道感染や尿路感染症の発現割合が高く、このような感染症に伴う MG クリーゼの発現も否定できないことから、添付文書において IgG 濃度のモニタリングに関する注意喚起を記載することがよいと考える。また、臨床試験において得られている情報が少ないため、製造販売後に、感染症における重症度も含めた発現状況の情報収集を行い、IgG 濃度との関連を検討することも重要と考える。

以上を踏まえ機構は、添付文書の重要な基本的注意の項において、以下の注意喚起を行うよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した（感染症における製造販売後の情報収集については、「1.6 医薬品リスク管理計画（案）について」の項参照）。

#### 〔重要な基本的注意〕

本剤の投与により、血中 IgG 濃度が低下し、感染症が生じる又は悪化するおそれがある。本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、感染症の自覚症状に注意し、異常が認められた場合には、速やかに医療機関に相談するよう患者に指導すること。



#### 1.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、本剤は FcRn を標的とするアミノ酸残基を改変したヒト IgG1 抗体 Fc フラグメントであり、FcRn を介した IgG のリサイクルを阻害し、病因となる IgG 自己抗体を含め IgG 濃度を減少させるため、既存の gMG に対する治療薬とは異なる作用機序を有しており、提示された臨床試験成績等を踏まえると、本剤は gMG に対する治療選択肢の一つとなり、臨床的意義があると考えた（審査報告（1）7.R.4 参照）。

また機構は、本剤の効能・効果について、以下のように考えた（審査報告（1）7.R.5 参照）。

- gMG 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 1704 試験）では、MG-ADL 総スコアが合計 5 点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが 50%を超えている全身性の症状を有する gMG 患者を対象に、標準治療薬（コリンエステラーゼ阻害薬、副腎皮質ステロイド、非ステロイド性免疫抑制剤）を一定の用量で継続して、本剤と併用したときの有効性及び安全性が示されており、過去に gMG 治療歴のない患者は組み入れられていない。
- 本邦における重症筋無力症診療ガイドライン（重症筋無力症診療ガイドライン 2014. 南江堂; 2014）では、gMG に対する治療は、少量の経口副腎皮質ステロイド又は非ステロイド性免疫抑制剤から投与が開始されることが記載されている。
- 1704 試験では特定の治療を受けていることや効果が不十分であるかどうかの明確な組入れ基準は設定されていないが、上述の 1704 試験における投与対象や重症筋無力症診療ガイドラインを踏まえると、本剤は、副腎皮質ステロイド又は非ステロイド性免疫抑制剤を使用し、十分に効果が得られていない患者に対して、投与することが適切である。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員から、以下の意見が示された。

- 臨床的位置付けについて、既存の薬剤において gMG の症状コントロールは改善しているものの、副作用等で既存の薬剤が使用できないような難治性の患者も存在する。新しい作用機序を有する本剤を医療現場に提供することで、患者の QOL を向上させることが期待できる可能性があるため、本剤の臨床的意義は高い。
- 効能・効果について、本剤と同様な位置付けとして既に用いられている治療である IVIg と同様の効能・効果とすることは適切である。
- 本剤と IVIg の使い分けについて、本剤の臨床試験からは、感染症等のリスクがそれほど懸念されるものではないことが示されているが、本剤は新しい作用機序の薬剤であり、製造販売後に幅広い患者に対して投与した場合での感染症リスクは不明である。現時点では、特に日本人患者における本剤の有効性及び安全性の情報が極めて限られている。一方、IVIg は長年の使用経験があり、幅広い患者で有効性が示されており、安全性についてもアナフィラキシーが稀に起こることがあるものの、特段大きな懸念はない。そのため、本剤の承認後しばらくは、IVIg より優先して本剤が使用されることは考えにくく、使い慣れている IVIg が優先的に使用されることが想定される。ただし、IVIg は 5 日間の点滴静注を行い、投与初日は緩徐に投与を開始し、副作用等の異常所見の発現を確認しながら徐々に投与速度を上げる必要がある一方、本剤は 1 週間間隔で 4 回、1 時間かけて点滴投与がなされるため、IVIg よりも 1 回の投与が短時間で投与できる利点があることから、製造販売後における本剤の安全性及び有効性の情報が蓄積していけば、IVIg より先に本剤が投与される可能性はある。

- 初発の重症例、特に MG クリーゼが発現した場合は、ステロイドパルス療法、血液浄化療法又はIVIg、免疫抑制剤の投与がほぼ同時に行われることが多いが、MG クリーゼの患者に本剤を投与したときの安全性及び有効性は臨床試験では検討されておらず、IVIg 及び血液浄化療法と本剤を直接比較検討した臨床試験データも得られていない。また、効果発現までの期間はIVIgと比較して本剤で長い可能性がある。そのため、現時点において MG クリーゼに対して本剤をIVIgより推奨できる状況ではないが、今後、製造販売後に投与経験が蓄積されれば、本剤も用いられる可能性はある。

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

#### [効能・効果]

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

### 1.5 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量について、以下のように考えた。

- 健康被験者を対象とした海外第Ⅰ相試験(CTD 5.3.3.1-1: 1501 試験)及びgMG患者を対象とした海外第Ⅱ相試験(CTD 5.3.5.1-1: 1602 試験)における本剤の安全性、薬物動態及び薬力学(IgG濃度の低下)の結果から、国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-2: 1704 試験)の用法・用量として本剤10 mg/kgを1週間隔で4回静脈内投与としたことに問題はない(審査報告(1) 6.R.2 参照)。
- 1704 試験及び国際共同長期継続投与試験(CTD 5.3.5.2-2: 1705 試験)の結果から、個々の患者におけるMG-ADL総スコアに基づき、サイクル投与を繰り返し実施した場合の本剤の有効性及び安全性は示されており、本剤投与終了後には経時的にIgG濃度が回復すること及びMG-ADL総スコアの改善効果も経時的に減弱することを考慮すると本剤による再治療を行う必要性及び意義はあることから、本剤10 mg/kgを1週間隔で4回静脈内投与し、個々の患者の状態に応じてサイクル投与を行うとする本剤の用法・用量について、申請者の説明に特段の問題はない(審査報告(1) 7.R.6 参照)。
- サイクル投与における再治療の必要性については、本剤投与によるIgG濃度の低下によって、感染症のリスクが高くなることが想定されることを踏まえると、gMGの臨床症状に加えて、IgG濃度の低下の程度や感染症の発現等、患者の状態を十分に観察した上で判断する必要があると考えるため、臨床試験におけるIgG濃度の低下の程度や感染症等の発現状況を臨床現場に情報提供する必要がある(審査報告(1) 7.R.6 参照)。
- 次のサイクル投与までの期間について、1705 試験では、本剤最終投与後の来院間隔の規定から4週間ごとのMG-ADL総スコアに基づき、再治療の必要性を評価することとされていたが、症状が悪化した場合は、より短い期間で再治療の必要性を検討することが可能とされ、実際に1705 試験では、本剤最終投与後4週間未満で少なくとも1回、次のサイクル投与を行った被験者が139例中5例認められ、当該5例において、臨床上問題となる安全性上の懸念は認められていない。したがって、個々の患者におけるgMGの臨床症状等を踏まえて、次のサイクル投与を行うことを注意喚起することが適切である(審査報告(1) 7.R.6 参照)。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員から、以下の意見が示された。

- 再治療における前回サイクルの投与終了時から次サイクル投与開始時までの期間（サイクル間隔）について、臨床試験で本剤投与における最小の投与間隔が設定されず、MG-ADL 総スコアに基づき再投与が可能とされていたことを踏まえると、サイクル間隔を設定しないことで問題ないとする。しかしながら、現時点では有効性及び安全性の情報が極めて限られており、次のサイクル投与を IgG 濃度がベースライン時の値にまで回復する前の短いサイクル間隔で繰り返すことで、IgG 濃度が低値である状態が長期間にわたり継続した場合に、感染症リスクがどの程度高くなるのかは不明であるため、臨床試験におけるサイクル間隔の情報を提供することは意義がある。

以上を踏まえ機構は、本剤の用法・用量及び添付文書における用法・用量に関連する注意の項を以下のように整備した上で、添付文書の臨床成績の項において 1704 試験及び 1705 試験でのサイクル間隔に関して情報提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

#### 〔用法・用量〕

通常、成人にはエフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）として 1 回 10 mg/kg を 1 週間間隔で 4 回 1 時間かけて点滴静注する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。

#### 〔用法・用量に関連する注意〕

次サイクル投与の必要性は、臨床症状等に基づき、判断すること。

### 1.6 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 60 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 61 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 60 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 安全性検討事項                    |           |         |
|----------------------------|-----------|---------|
| 重要な特定されたリスク                | 重要な潜在的リスク | 重要な不足情報 |
| ・感染症<br>・infusion reaction | 該当なし      | 該当なし    |
| 有効性に関する検討事項                |           |         |
| 該当なし                       |           |         |

表 61 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動              | 追加のリスク最小化活動                                                      |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------|
| ・市販直後調査<br>・特定使用成績調査（全例調査） | ・市販直後調査による情報提供<br>・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供<br>・患者向け情報提供資材の作成と提供 |

また、専門協議における以下の専門委員からの意見を踏まえ、機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

- 抗 AChR 抗体陰性患者について、臨床試験における投与経験が極めて限られていること等から、一定数の抗 AChR 抗体陰性患者を集積するまでは登録を継続し、当該患者を含めた本剤の安全性及び有効性に関して情報収集する必要があると考える。また、本剤は新規の作用機序の薬剤であるため、感染症の発現状況等も含めて得られる調査結果について、適切なデータカットオフ時における中間評価データを速やかに医療現場に提供することが有用であるとする。

申請者は、gMG 患者を対象として、表 62 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。また、申請者は、中間評価のデータカットオフ（全体で 200 例の集積時点）を設け、中間評価の調査結果を速やかに医療従事者に提供すると説明した。

表 62 特定使用成績調査計画の骨子（案）

|        |                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目 的    | 使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集する。                                                                                                                                                                                                                     |
| 調査方法   | 全例調査方式                                                                                                                                                                                                                                               |
| 対象患者   | 本剤が投与されたすべての gMG 患者                                                                                                                                                                                                                                  |
| 観察期間   | 最大 3 年間                                                                                                                                                                                                                                              |
| 予定症例数  | 500 例（うち抗 AChR 抗体陰性患者の目標症例数は 100 例）                                                                                                                                                                                                                  |
| 主な調査項目 | 患者背景（年齢、性別、体重、診断時期、合併症、抗体検査（抗 AChR 抗体、抗 MuSK 抗体）、MGFA 分類、MG クリーゼ/gMG 症状再燃の既往歴の有無等）<br>前治療及び併用薬の使用状況<br>ワクチン接種状況<br>本剤の投与状況（投与日、投与量、中止理由等）<br>臨床的増悪の発現状況（MG クリーゼ、レスキュー治療の実施、gMG 症状再燃の有無）<br>有効性に関する事項（MG-ADL 総スコア、QMG 総スコア）<br>臨床検査値（IgG 濃度等）<br>有害事象 |

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

## 1.7 臨床試験の最新の状況について

機構は、有害事象の発現状況について、最新の状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 1602 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 1704 試験）及び国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2-2: 1705 試験）において本剤が投与された患者集団において、治療サイクルで認められた総 IgG 濃度の最低値の四分位数別における感染症関連の有害事象の発現状況（審査報告（1）の表 57<sup>55)</sup>）について、最新のデータ（2021 年 2 月データカットオフ）に基づく結果は表 63 のとおりであることを説明し、機構は、表 57 の発現状況と大きな違いはないことを確認した。

55) 総 IgG 濃度の最低値の四分位数は 2020 年 4 月データカットオフ時点、感染症関連の有害事象の発現状況は 2020 年 10 月データカットオフ時点における成績

表 63 総 IgG 濃度の最低値の四分位数別における感染症関連の有害事象の発現状況  
(1602 試験、1704 試験及び 1705 試験における本剤投与例)

|              | 25 パーセンタイル <sup>a)</sup><br>以下 | 25 パーセンタイル超<br>50 パーセンタイル <sup>b)</sup><br>以下 | 50 パーセンタイル超<br>75 パーセンタイル <sup>c)</sup><br>以下 | 75 パーセンタイル超 |
|--------------|--------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------|
| 評価例数         | 43                             | 39                                            | 40                                            | 40          |
| すべての有害事象     | 24 (55.8)                      | 25 (64.1)                                     | 23 (57.5)                                     | 18 (45.0)   |
| 重篤な有害事象      | 1 (2.3)                        | 2 (5.1)                                       | 3 (7.5)                                       | 0           |
| 投与中止に至った有害事象 | 0                              | 1 (2.6)                                       | 1 (2.5)                                       | 0           |
| 主な有害事象       |                                |                                               |                                               |             |
| 上咽頭炎         | 6 (14.0)                       | 5 (12.8)                                      | 5 (12.5)                                      | 8 (20.0)    |
| 上気道感染        | 5 (11.6)                       | 2 (5.1)                                       | 5 (12.5)                                      | 0           |
| 尿路感染         | 3 (7.0)                        | 5 (12.8)                                      | 4 (10.0)                                      | 4 (10.0)    |
| 膀胱炎          | 2 (4.7)                        | 1 (2.6)                                       | 0                                             | 0           |
| 気管支炎         | 2 (4.7)                        | 4 (10.3)                                      | 0                                             | 2 (5.0)     |
| 带状疱疹         | 2 (4.7)                        | 1 (2.6)                                       | 1 (2.5)                                       | 2 (5.0)     |
| 咽頭炎          | 2 (4.7)                        | 1 (2.6)                                       | 1 (2.5)                                       | 0           |
| 肺炎           | 2 (4.7)                        | 0                                             | 0                                             | 1 (2.5)     |
| 麦粒腫          | 2 (4.7)                        | 0                                             | 0                                             | 0           |
| 口腔ヘルペス       | 1 (2.3)                        | 1 (2.6)                                       | 2 (5.0)                                       | 0           |
| インフルエンザ      | 1 (2.3)                        | 3 (7.7)                                       | 0                                             | 1 (2.5)     |
| 気道感染         | 1 (2.3)                        | 1 (2.6)                                       | 2 (5.0)                                       | 0           |
| 胃腸炎          | 0                              | 1 (2.6)                                       | 0                                             | 2 (5.0)     |
| 歯肉炎          | 0                              | 2 (5.1)                                       | 1 (2.5)                                       | 0           |
| COVID-19     | 0                              | 3 (7.7)                                       | 1 (2.5)                                       | 2 (5.0)     |
| ウイルス性胃腸炎     | 0                              | 0                                             | 2 (5.0)                                       | 0           |
| レンサ球菌性咽頭炎    | 0                              | 2 (5.1)                                       | 0                                             | 0           |
| 結膜炎          | 0                              | 2 (5.1)                                       | 0                                             | 0           |
| 気管炎          | 0                              | 0                                             | 2 (5.0)                                       | 0           |

発現例数（発現割合（％））、総 IgG 濃度の最低値の四分位数及び感染症関連の有害事象の発現状況はいずれも 2021 年 2 月データカットオフ時点における成績

a) 総 IgG 濃度（25 パーセンタイル値）：1.99 g/L、b) 総 IgG 濃度（50 パーセンタイル値）：2.49 g/L、

c) 総 IgG 濃度（75 パーセンタイル値）：3.24 g/L

また、申請者は、1705 試験について、データカットオフ日（2021 年 2 月）以降、2021 年 1 月 31 日までに収集された有害事象について、死亡に至った有害事象は認められなかったこと、その他の重篤な有害事象の発現状況は表 64 のとおりであったことを説明し、これまでに得られた臨床試験における重篤な有害事象の発現状況（審査報告（1）7.R.1.2 参照）と比較して、現時点で安全性上の新たな懸念は示唆されていないと考えることを説明し、機構は、本剤を長期投与したときの安全性について、現時点で新たに懸念される問題はないと考える。

表 64 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況

| 内訳                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| COVID-19 及び重症筋無力症各 2 例、COVID-19・急性呼吸不全、肩関節形成、処置による頭痛*・注入に伴う反応*・悪心*、網膜剥離、心房細動、大脳静脈洞血栓症及びシェーグレン症候群各 1 例 |
| * 治験薬との因果関係が否定されていない事象                                                                                |

## 2. 審査報告（1）の訂正事項

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

| 頁  | 行          | 訂正前            | 訂正後                                                                                  |
|----|------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 31 | 14         | 20.5%（17/84 例） | 20.5%（17/83 例）                                                                       |
| 56 | 表 57<br>脚注 | —              | 総 IgG 濃度の最低値の四分位数は 2020 年 4 月データカットオフ時点、感染症関連の有害事象の発現状況は 2020 年 10 月データカットオフ時点における成績 |

### 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は10年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

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

[用法及び用量] 通常、成人にはエフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）として1回10 mg/kgを1週間間隔で4回1時間かけて点滴静注する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

## [略語等一覧]

| 略語                  | 英語                                                                                                  | 日本語                                                                               |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| AChR                | Acetylcholine Receptor                                                                              | アセチルコリン受容体                                                                        |
| ABDEG               | Antibody that enhances Degradation                                                                  | —                                                                                 |
| ADA                 | Anti-Drug Antibody                                                                                  | 抗薬物抗体                                                                             |
| A/G                 | Albumin/Globulins                                                                                   | アルブミン/グロブリン                                                                       |
| ALT                 | Alanin aminotransferase                                                                             | アラニンアミノトランスフェラーゼ                                                                  |
| AUC                 | Area under the concentration-time curve                                                             | 濃度-時間曲線下面積                                                                        |
| CE-SDS              | Capillary gel Electrophoresis with Sodium Dodecyl Sulfate                                           | キャピラリーSDS ゲル電気泳動                                                                  |
| CD107               | Cluster of Differentiation 70                                                                       | —                                                                                 |
| CL                  | Clearance                                                                                           | クリアランス                                                                            |
| CHO                 | Chinese Hamster Ovary                                                                               | チャイニーズハムスター卵巣                                                                     |
| C <sub>max</sub>    | maximum observed Concentration                                                                      | 最高血清中濃度                                                                           |
| COVID-19            | Coronavirus Disease 2019                                                                            | —                                                                                 |
| CQA                 | Critical Quality Attribute                                                                          | 重要品質特性                                                                            |
| C <sub>trough</sub> | serum Concentration observed prior to start of infusion                                             | 血清中トラフ濃度                                                                          |
| C1q                 | Complement protein 1q                                                                               | 補体タンパク 1q                                                                         |
| DNA                 | Deoxyribonucleic Acid                                                                               | デオキシリボ核酸                                                                          |
| EC <sub>50</sub>    | Half Maximal Effective Concentration                                                                | 50%有効濃度                                                                           |
| EFTE                | Ethylene-tetrafluoroethylene co-polymer                                                             | —                                                                                 |
| eGFR                | estimated Glomerular Filtration Rate                                                                | 推算糸球体濾過量                                                                          |
| ELISA               | Enzyme-linked Immunosorbent Assay                                                                   | 酵素結合免疫吸着検定法                                                                       |
| EOPC                | End of Production Cells Bank                                                                        | 製造終了時のセルバンク                                                                       |
| FcRn                | Neonatal Fc Receptor                                                                                | 胎児性 Fc 受容体                                                                        |
| FcγR                | Fc gamma Receptor                                                                                   | Fcγ 受容体                                                                           |
| FOB                 | Functional Observational Battery                                                                    | 機能観察総合評価法                                                                         |
| gMG                 | generalized Myasthenia Gravis                                                                       | 全身型重症筋無力症                                                                         |
| GP-HPLC             | Gel Permeation-High Performance Liquid Chromatography                                               | ゲルろ過クロマトグラフィー                                                                     |
| HCP                 | Host Cell Protein                                                                                   | 宿主細胞由来タンパク質                                                                       |
| ■■■■ HPLC           | ■■■■ High Performance Liquid Chromatography                                                         | ■■■■ クロマトグラフィー                                                                    |
| ■■■■                | ■■■■                                                                                                | ■■■■                                                                              |
| ICH                 | International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use | 医薬品規制調和国際会議                                                                       |
| ICH Q5A (R1) ガイドライン | —                                                                                                   | 「『ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価』について」（平成 12 年 2 月 22 日付け 医薬審第 329 号） |
| ICH Q5B ガイドライン      | —                                                                                                   | 「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」（平成 10 年 1 月 6 日付け 医薬審第 3 号）       |

|                  |                                                    |                                                                                          |
|------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| ICH Q5D ガイドライン   | —                                                  | 「『生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析』について」（平成 12 年 7 月 14 日付け 医薬審第 873 号） |
| icIEF            | Capillary Isoelectric Focusing                     | キャピラリー等電点電気泳動法                                                                           |
| Ig               | Immunoglobulin                                     | 免疫グロブリン                                                                                  |
| ITT              | Intention to Treat                                 | 治療企図（解析）                                                                                 |
| IVIg             | Intravenous Immunoglobulin                         | 免疫グロブリン大量静注療法                                                                            |
| K <sub>d</sub>   | Equilibrium Dissociation Constant                  | 平衡解離定数                                                                                   |
|                  |                                                    |                                                                                          |
| LRP4             | Low-density lipoprotein receptor-related Protein 4 | 低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質 4                                                                   |
| LUC              | Large Unstained Cell(s)                            | —                                                                                        |
| MCB              | Master Cell Bank                                   | マスター・セル・バンク                                                                              |
| MedDRA           | Medical Dictionary for Regulatory Activities       | ICH 国際医薬用語集                                                                              |
| MG               | Myasthenia Gravis                                  | 重症筋無力症                                                                                   |
| MG-ADL           | Myasthenia Gravis Activities of Daily Living       | —                                                                                        |
| MGFA             | Myasthenia Gravis Foundation of America            | 米国重症筋無力症研究財団                                                                             |
| mITT             | modified intent-to-treat                           | —                                                                                        |
| MuSK             | Muscle-specific receptor tyrosine Kinase           | 筋特異的受容体型チロシンキナーゼ                                                                         |
| NK               | Natural Killer                                     | ナチュラルキラー                                                                                 |
| NZW              | New Zealand White                                  | —                                                                                        |
| PBS              | Phosphate-buffered Saline                          | リン酸緩衝生理食塩水                                                                               |
| PCR              | Polymerase Chain Reaction                          | ポリメラーゼ連鎖反応                                                                               |
| pH               | potential Hydrogen                                 | 水素イオン濃度指数                                                                                |
| QbD              | Quality by Design                                  | クオリティ・バイ・デザイン                                                                            |
| QMG              | Quantitative Myasthenia Gravis                     | —                                                                                        |
| QOL              | Quality of Life                                    | 生活の質                                                                                     |
| RH               | Relative Humidity                                  | 相対湿度                                                                                     |
| SOC              | System Organ Class                                 | 器官別大分類                                                                                   |
| SPR              | Surface Plasmon Resonance                          | 表面プラズモン共鳴                                                                                |
| t <sub>1/2</sub> | Elimination Half-life                              | 消失半減期                                                                                    |
| t <sub>max</sub> | Time to maximum Concentration                      | 最高血清中濃度到達時間                                                                              |
| V <sub>ss</sub>  | Volume of distribution at steady-state             | 定常状態での分布容積                                                                               |
| V <sub>z</sub>   | Volume of distribution at terminal phase           | 消失相における分布容積                                                                              |
| WCB              | Working Cell Bank                                  | ワーキング・セル・バンク                                                                             |
| エクリズマブ           | —                                                  | エクリズマブ（遺伝子組換え）                                                                           |
| 1501 試験          | —                                                  | ARGX-113-1501 試験（CTD 5.3.3.1-1）                                                          |
| 1602 試験          | —                                                  | ARGX-113-1602 試験（CTD 5.3.5.1-1）                                                          |
| 1702 試験          | —                                                  | ARGX-113-1702 試験（参考 CTD 5.3.3.1-2）                                                       |
| 1704 試験          | —                                                  | ARGX-113-1704 試験（CTD 5.3.5.1-2）                                                          |
| 1705 試験          | —                                                  | ARGX-113-1705 試験（CTD 5.3.5.2-2）                                                          |
| 機構               | —                                                  | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構                                                                       |
| 本剤               | —                                                  | ウィフガート点滴静注 400 mg                                                                        |



|          |   |                                                  |
|----------|---|--------------------------------------------------|
| 本剤/本剤群   | — | 1704 試験において本剤群であった被験者であって、1705 試験において本剤を投与された被験者 |
| 本薬       | — | エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）                            |
| プラセボ/本剤群 | — | 1704 試験においてプラセボ群であった被験者で、1705 試験において本剤を投与された被験者  |