

審議結果報告書

令和 4 年 8 月 10 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ユルトミリス点滴静注300mg、同HI点滴静注300mg/3mL、同HI
点滴静注1100mg/11mL
[一 般 名] ラブリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日] 令和 3 年 11 月 5 日

[審 議 結 果]

令和 4 年 8 月 4 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内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。
3. 本剤の投与が、全身型重症筋無力症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告書

令和4年7月14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] ①ユルトミリス点滴静注 300 mg、②同 HI 点滴静注 300 mg/3 mL、③同 HI 点滴静注 1100 mg/11 mL
[一 般 名] ラブリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日] 令和3年11月5日
[剤形・含量] ①1 バイアル（30 mL）中にラブリズマブ（遺伝子組換え）300 mg を含有する注射剤
②③1 バイアル（3 mL 又は 11 mL）中にラブリズマブ（遺伝子組換え）300 mg 又は 1100 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第三部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

発作性夜間ヘモグロビン尿症

非典型溶血性尿毒症症候群

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

（下線部追加）

[用法及び用量]

発作性夜間ヘモグロビン尿症及び全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）

通常、成人には、ラブリズマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1回 2,400～3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週後に 1 回 3,000～3,600 mg、以降 8 週ごとに 1 回 3,000～3,600 mg を点滴静注する。

非典型溶血性尿毒症症候群

通常、ラブリズマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1回 600～3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週後に 1 回 300～3,600 mg、以降 4 週又は 8 週ごとに 1 回 300～3,600 mg を点滴静注する。

（下線部追加）

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内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。
3. 本剤の投与が、全身型重症筋無力症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

令和 4 年 5 月 24 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] ①ユルトミリス点滴静注 300 mg、②同 HI 点滴静注 300 mg/3 mL、③同 HI 点滴静注 1100 mg/11 mL

[一 般 名] ラブリズマブ（遺伝子組換え）

[申 請 者] アレクシオンファーマ合同会社

[申請年月日] 令和 3 年 11 月 5 日

[剤形・含量] ①1 バイアル（30 mL）中にラブリズマブ（遺伝子組換え）300 mg を含有する注射剤

②③1 バイアル（3 mL 又は 11 mL）中にラブリズマブ（遺伝子組換え）300 mg 又は 1100 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果] 発作性夜間ヘモグロビン尿症
非典型溶血性尿毒症症候群
全身型重症筋無力症

(下線部追加)

[申請時の用法・用量] 発作性夜間ヘモグロビン尿症
通常、成人には、ラブリズマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1 回 2,400～3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週後に 1 回 3,000～3,600 mg、以降 8 週ごとに 1 回 3,000～3,600 mg を点滴静注する。

非典型溶血性尿毒症症候群
通常、ラブリズマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1 回 600～3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週後に 1 回 300～3,600 mg、以降 4 週又は 8 週ごとに 1 回 300～3,600 mg を点滴静注する。

全身型重症筋無力症
通常、ラブリズマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1 回 2,400～3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週後に 1 回 3,000～3,600 mg、以降 8 週ごとに 1 回 3,000～3,600 mg を点滴静注する。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
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	4
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	11
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	33
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	33

[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

重症筋無力症（MG）は、本邦では指定難病とされている自己免疫疾患であり、眼の症状に限局する眼筋型 MG と筋力低下が全身に及ぶ全身型 MG（gMG）に大別される。臨床的には筋力低下を特徴とし、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（Ann N Y Acad Sci 2018; 1412: 113-28、Cells 2019; 8: 671 等）。MG の初発時には多くの患者で眼症状が高頻度に認められ、眼筋型 MG 患者の約 20%の患者が gMG に移行するとされる（重症筋無力症診療ガイドライン 2014. 南江堂; 2014）。gMG では、全身の随意筋群に臨床所見が認められ、運動、発語、嚥下及び呼吸障害等が認められる（Orphanet J Rare Dis 2007; 2: 44、Cleve Clin J Med 2013; 80: 711-21 等）。さらに、症状管理が困難な gMG 患者では、極度の疲労感や呼吸筋の筋無力症状による呼吸困難（MG クリーゼ）が発現し、気管内挿管及び人工呼吸器管理が必要となることがある。

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¹⁾、デキサメタゾン¹⁾等）、カルシニューリン阻害薬（シクロスポリン及びタクロリムス水和物¹⁾）、コリンエステラーゼ阻害薬（ピリドスチグミン臭化物¹⁾、アンベノニウム塩化物¹⁾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フガルチギモド アルファのほか、抗 AChR 陽性の gMG 患者に対して C5 に対するヒト化モノクローナル抗体であるエクリズマブが承認されている。

本薬は、エクリズマブの重鎖のアミノ酸を置換したヒト化モノクローナル抗体であり、エクリズマブと同様、C5 に結合してその活性化を阻害する。本薬と C5 の結合体はピノサイトーシス後のエンドソーム内で解離し、本薬は胎児性 Fc 受容体（FcRn）と結合し、再び細胞外にリサイクルされるため、本薬はエクリズマブと比較して終末補体阻害時間が長い。本邦では、ユルトミリス点滴静注 300 mg が 2019 年 6 月に「発作性夜間ヘモグロビン尿症」の効能・効果で、2020 年 9 月に「非典型溶血性尿毒症症候群」の効能・効果で承認されている。また、2021 年 8 月に両効能について、高濃度製剤であるユルトミリス HI 点滴静注 300 mg/3 mL 及び同 HI 点滴静注 1100 mg/11 mL が承認されている。2019 年 3 月から gMG 患者を対象とした本剤の国際共同第Ⅲ相試験が開始され、今般、申請者は、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、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

海外では、本薬は、2022 年 3 月現在、欧米を含む 45 の国又は地域で承認されている。gMG に係る効能・効果に関しては、米国で 2022 年 4 月に承認されており、欧州で 2022 年 5 月現在、審査中である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、抗 AChR 抗体が関連した MG の発症には終末補体活性化の関与が示唆されており（Biochim Biophys Acta 2015; 1852: 651-7）、本薬の C5 阻害作用に関する試験成績は「非臨床薬理試験に関する資料」として初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

1) 「重症筋無力症」を効能・効果として承認されている。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

血清中本薬濃度は液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法（定量下限：1.00 µg/mL）、血清中遊離 C5 濃度は蛍光測定法（定量下限：0.0183 µg/mL）、抗ラブリズマブ抗体及び中和抗体は電気化学発光法によりそれぞれ測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、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 及び 5.3.5.2: MG-306 試験）並びに母集団薬物動態／薬力学解析（CTD 5.3.4.2）の成績が提出された。

6.2.1 gMG 患者における検討

6.2.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1 及び 5.3.5.2: MG-306 試験＜2019 年 3 月～継続中（20 年 月データカットオフ）＞）

抗 AChR 抗体陽性で補体阻害剤未治療の 18 歳以上の日本人及び外国人 gMG 患者（本薬の薬物動態評価例数 86 例）を対象に、本剤を静脈内投与したときの薬物動態及び薬力学が検討された。用法・用量は、表 1 に従い、静脈内投与することとされた。

表 1 MG-306 試験における本剤の用法・用量

体重	導入用量 (Day 1)	維持用量 (初回投与 2 週 (Day 15) 以降 8 週間隔)
40 kg 以上 60 kg 未満	2,400 mg	3,000 mg
60 kg 以上 100 kg 未満	2,700 mg	3,300 mg
100 kg 以上	3,000 mg	3,600 mg

導入用量投与時（初回投与）及び維持用量での最終投与時（投与 4 回目）の体重区分別の薬物動態パラメータは、表 2 のとおりであった。

表 2 gMG 患者における体重区分別の血清中本薬の薬物動態パラメータ

	体重					
	40 kg 以上 60 kg 未満		60 kg 以上 100 kg 未満		100 kg 以上	
評価時点	C _{max} (µg/mL)	C _{trough} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{trough} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{trough} (µg/mL)
初回投与	1054.3 ± 163.57 (7)	555.7 ± 116.45 (7)	912.1 ± 170.39 (47)	438.5 ± 118.11 (46)	778.8 ± 160.96 (32)	357.8 ± 68.12 (32)
投与 4 回目	2015.0 ± 345.40 (4)	887.3 ± 82.72 (4)	1645.3 ± 337.63 (43)	635.7 ± 157.28 (39)	1340.1 ± 267.95 (29)	471.3 ± 109.47 (27)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

なお、抗薬物抗体について、本剤投与前に 8 例で抗ラブリズマブ抗体陽性であったが、抗体力価は低く中和反応は検出されず、本剤投与後は全例で陰性であった。申請者は、本剤投与前に抗ラブリズマブ

抗体陽性となった原因は不明であるものの、抗ラブリズマブ抗体測定に交差反応を示す既存抗体による可能性が考えられると説明している。

薬力学について、本薬静脈内投与後の体重区分別の血清中遊離 C5 濃度は表 3 のとおりであった。いずれの体重区分の gMG 患者においても、血清中遊離 C5 濃度は本剤投与により低下し、試験期間をとおして血清中遊離 C5 濃度は低値であった。

表 3 gMG 患者における体重区分別の血清中遊離 C5 濃度 (µg/mL)

		体重		
		40 kg 以上 60 kg 未満	60 kg 以上 100 kg 未満	100 kg 以上
Day 1	投与前	130.96 ± 37.677 (7)	153.36 ± 39.189 (47)	158.78 ± 32.603 (32)
	投与後	0.02 ± 0.008 (7)	0.02 ± 0.008 (47)	0.03 ± 0.012 (32)
Week 2	投与前	0.07 ± 0.028 (7)	0.09 ± 0.027 (46)	0.12 ± 0.033 (32)
	投与後	0.05 ± 0.065 (7)	0.03 ± 0.009 (46)	0.04 ± 0.012 (32)
Week 10	投与前	0.07 ± 0.016 (6)	0.10 ± 0.036 (45)	0.14 ± 0.041 (31)
	投与後	0.03 ± 0.009 (6)	0.04 ± 0.014 (44)	0.05 ± 0.025 (31)
Week 18	投与前	0.08 ± 0.041 (5)	0.10 ± 0.045 (46)	0.14 ± 0.055 (29)
	投与後	0.03 ± 0.016 (5)	0.04 ± 0.012 (45)	0.05 ± 0.014 (29)
Week 26	投与前	0.07 ± 0.020 (5)	0.10 ± 0.044 (42)	0.12 ± 0.049 (27)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、定量下限 (0.0183 µg/mL) 未満の場合は 0.00915 µg/mL として計算した。

6.2.1.2 母集団薬物動態／薬力学解析 (CTD 5.3.4.2)

gMG 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1 及び 5.3.5.2: MG-306 試験) では、臨床的悪化が認められた患者に対して、レスキュー治療として血液浄化療法又は免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) の実施が許容されていたことから、血液浄化療法及び IVIg 介入が本剤の薬物動態に及ぼす影響を考慮し、MG-306 試験から得られた本薬の薬物動態データ (86 例、700 測定点) を用いて、健康成人及び PNH 患者を対象とした臨床試験で得られた本薬の薬物動態データに基づき構築した母集団薬物動態モデル (令和元年 5 月 16 日付けユルトミリス点滴静注 300 mg 審査報告書) を改変した。本薬の薬物動態は、線形クリアランスと体重補正した薬物動態パラメータを用いた 2-コンパートメントモデルにより記述され、基本モデルには、分布容積及びクリアランスに対して体重、クリアランスに対して血液浄化療法及び IVIg の影響が組み込まれた。本薬の薬物動態パラメータに対する共変量探索²⁾を行った結果、Vc に対して性別が統計学的に有意な共変量として選択された。改変された母集団薬物動態モデルに基づく、体重 70 kg の患者と比較して、体重 40 kg の患者における本薬のクリアランス及び分布容積はそれぞれ 42%及び 32%低く、体重 166 kg の患者における本薬のクリアランス及び分布容積はそれぞれ 2.3 倍及び 1.8 倍高値であることが予測された。

また、最終モデルに基づき推定した本薬の C_{max} 及び AUC を用いて、曝露量 - 安全性解析が実施された。定常状態時における本薬の C_{max} 及び AUC の推定値の四分位範囲別の有害事象発現割合を検討した結果、第 1、第 2、第 3 及び第 4 四分位範囲³⁾別の全有害事象の発現割合は、C_{max} 及び AUC のいずれでも 95.5%、90.5%、90.5%及び 86.4%であり、曝露量と全有害事象の発現割合との間に関連は認められなかった。

2) 検討された共変量：年齢、体重、体重を考慮した BMI、ヘマトクリット、ヘモグロビン、eGFR、クレアチニンクリアランス、クレアチニンクリアランス及び eGFR による腎機能障害の分類、AST、ALT、ALP、アルブミン、ビリルビン、性別、人種、免疫原性 (抗ラブリズマブ抗体及び中和抗体の発現状況)、併用薬 (全身用タンパク同化薬、抗血栓薬、抗貧血薬、血圧降下薬、全身用抗菌薬、全身用抗真菌薬、全身用コルチコステロイド、免疫抑制薬)

3) C_{max} : 874~1372 µg/mL、1383~1572 µg/mL、1586~1838 µg/mL、1860~3072 µg/mL
AUC : 526~971 mg·h/mL、974~1116 mg·h/mL、1126~1359 mg·h/mL、1379~2574 mg·h/mL

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 薬物動態及び薬力学の国内外差について

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た。

- gMG 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1 及び 5.3.5.2: MG-306 試験）における導入用量投与時（初回投与）及び維持用量による最終投与時（投与 4 回目）の体重区分別の日本人及び外国人患者における薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、日本人と外国人との間で明確な差異は認められなかった。

表 4 MG-306 試験での日本人と外国人における体重区分別の血清中本薬の薬物動態パラメータ

	評価 時点	体重					
		40 kg 以上 60 kg 未満		60 kg 以上 100 kg 未満		100 kg 以上	
		C _{max} (µg/mL)	C _{trough} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{trough} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{trough} (µg/mL)
日本人	初回 投与	1060、1130 ^{a)} (2)	492、520 ^{a)} (2)	1034.0 ± 294.14 (4)	466.8 ± 159.18 (4)	—	—
	投与 4 回目	1750、1990 ^{a)} (2)	817、833 ^{a)} (2)	1760.0 ± 233.38 (4)	736.0 ± 86.06 (3)	—	—
外国人	初回 投与	1038.0 ± 195.86 (5)	575.6 ± 136.07 (5)	900.8 ± 155.15 (43)	435.8 ± 115.64 (42)	778.8 ± 160.96 (32)	357.8 ± 68.12 (32)
	投与 4 回目	1810、2510 ^{a)} (2)	900、999 ^{a)} (2)	1633.6 ± 346.66 (39)	627.3 ± 159.69 (36)	1340.1 ± 267.95 (29)	471.3 ± 109.47 (27)

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 個別値

- 薬力学について、MG-306 試験における本薬静脈内投与後の体重区分別の血清中遊離 C5 濃度は表 5 のとおりであり、日本人と外国人との間で明確な差異は認められなかった。

表 5 MG-306 試験での日本人と外国人における体重区分別の血清中遊離 C5 濃度^{a)} (µg/mL)

		体重		
		40 kg 以上 60 kg 未満	60 kg 以上 100 kg 未満	100 kg 以上
日本人	Day 1	146.00、151.00 ^{b)} (2)	127.85 ± 54.181 (4)	—
	Week 2	0.08、0.13 ^{b)} (2)	0.08 ± 0.027 (4)	—
	Week 10	0.08、0.09 ^{b)} (2)	0.08 ± 0.028 (4)	—
	Week 18	0.07、0.11 ^{b)} (2)	0.08 ± 0.010 (4)	—
	Week 26	0.08、0.08 ^{b)} (2)	0.07 ± 0.025 (3)	—
外国人	Day 1	123.94 ± 43.713 (5)	155.73 ± 37.479 (43)	158.78 ± 32.603 (32)
	Week 2	0.06 ± 0.012 (5)	0.10 ± 0.027 (42)	0.12 ± 0.033 (32)
	Week 10	0.06 ± 0.011 (4)	0.10 ± 0.036 (41)	0.14 ± 0.041 (31)
	Week 18	0.08 ± 0.054 (3)	0.10 ± 0.047 (42)	0.14 ± 0.055 (29)
	Week 26	0.06 ± 0.023 (3)	0.10 ± 0.044 (39)	0.12 ± 0.049 (27)

平均値±標準偏差（評価例数）、定量下限（0.0183 µg/mL）未満の場合は 0.00915 µg/mL として計算した。

a) 本剤投与前の血清中遊離 C5 濃度

b) 個別値

機構は、日本人と外国人における本剤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 薬物動態及び薬力学の疾患間の差異について

申請者は、既承認効能（PNH 及び aHUS）患者と gMG 患者での本剤の薬物動態及び薬力学の差異、並びに効能やエクリズマブの治療歴によらず同一の用法・用量とすることの妥当性について、以下のように説明した。

gMG 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1 及び 5.3.5.2: MG-306 試験）、PNH 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PNH 承認申請時 CTD 5.3.5.1.1: ALXN1210-PNH-301 試験）及び aHUS 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（aHUS 承認申請時 CTD 5.3.5.2.5 及び 5.3.5.2.7: ALXN1210-aHUS-311

試験)において、補体阻害剤未治療の gMG、PNH 及び aHUS 患者での導入用量投与時(初回投与)及び維持用量投与時(投与 4 回目)の体重区分別の血清中本薬の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであり、各疾患の間で明確な差異は認められなかった。また、gMG、PNH 及び aHUS 患者での Day 1～Day 183 における本剤投与後の血清中遊離 C5 濃度は、概ね 0.5 µg/mL を下回って推移し、疾患の間で明確な差異は認められなかった。

表 6 補体阻害剤未治療の gMG、PNH 及び aHUS 患者における体重区分別の血清中本薬の薬物動態パラメータ

	評価 時点	体重					
		40 kg 以上 60 kg 未満		60 kg 以上 100 kg 未満		100 kg 以上	
		C _{max} (µg/mL)	C _{trough} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{trough} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{trough} (µg/mL)
gMG (MG-306 試験)	初回 投与	1054.3 ± 163.57 (7)	555.7 ± 116.45 (7)	912.1 ± 170.39 (47)	438.5 ± 118.11 (46)	778.8 ± 160.96 (32)	357.8 ± 68.12 (32)
	投与 4 回目	2015.0 ± 345.40 (4)	887.3 ± 82.72 (4)	1645.3 ± 337.63 (43)	635.7 ± 157.28 (39)	1340.1 ± 267.95 (29)	471.3 ± 109.47 (27)
PNH (ALXN1210- PNH-301 試験)	初回 投与	846.7 ± 174.3 (41)	424.15 ± 116.2 (41)	740.3 ± 146.6 (79)	377.8 ± 146.3 (79)	645.0 ± 181.3 (5)	333.6 ± 93.3 (5)
	投与 4 回目	1528.8 ± 279.5 (41)	548.3 ± 168.0 (41)	1292.9 ± 242.8 (77)	438.8 ± 139.3 (77)	1450.0 ± 219.0 (6)	391.8 ± 143.8 (6)
aHUS (ALXN1210- aHUS-311 試験)	初回 投与	788.0 ± 163.1 (12)	342.5 ± 104.3 (12)	747.3 ± 296.6 (35)	311.4 ± 108.6 (38)	722.4 ± 266.9 (5)	256.4 ± 80.7 (5)
	投与 4 回目	1540.6 ± 218.5 (18)	564.8 ± 227.4 (18)	1406.8 ± 278.5 (26)	469.5 ± 210.8 (26)	1350、1430 ^{a)} (2)	451、493 ^{a)} (2)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 個別値

なお、母集団薬物動態モデルにより推定した定常状態における AUC 及び消失半減期 ($t_{1/2}$) は、gMG 患者で $1180 \pm 336 \text{ mg} \cdot \text{h/mL}$ 及び 56.6 ± 8.36 日、PNH 患者で $1009 \pm 237 \text{ mg} \cdot \text{h/mL}$ 及び 49.7 ± 8.94 日、aHUS 患者で $995 \pm 315 \text{ mg} \cdot \text{h/mL}$ 及び 53.7 ± 16.7 日であった。

以上より、gMG、PNH 及び aHUS の間で本剤の薬物動態及び薬力学に明確な差異がないことを踏まえると、臨床薬理学的な観点から、gMG に対する本剤の体重区分別の用法・用量を既承認効能である PNH 及び aHUS と同一の用法・用量とすること、また、gMG においてエクリズマブ治療歴を有する患者への本剤の投与経験は得られていないものの、PNH 及び aHUS と同様に、エクリズマブ治療歴の有無にかかわらず同一の用法・用量を設定することが適切と考える。

機構は、gMG、PNH 及び aHUS 患者の間で本剤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ことを踏まえると、gMG に対する本剤の体重区分別の用法・用量を既承認効能である PNH 及び aHUS と同一の用法・用量と設定することは可能と考え、申請者の説明を了承した。本剤の用法・用量については、7.R.6 で引き続き議論する。

6.R.3 血液浄化療法又は IVIg 実施時における本剤の補充投与の設定について

gMG 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1 及び 5.3.5.2: MG-306 試験) では、臨床的悪化が認められた患者に対して、レスキュー治療として血液浄化療法(単純血漿交換法及び血漿浄化療法)又は免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) の実施が許容されており、無作為化比較期(本剤群のみ)及び非盲検延長期において治験薬投与日以外に血液浄化療法又は IVIg が実施された患者では、血清中本薬濃度が低下することから、血液浄化療法又は IVIg 実施終了後 4 時間以内に、表 7 の用量で本剤を補充投与することとされた。

表 7 MG-306 試験における血液浄化療法又は IVIg 実施後の本剤の補充投与量

体重	直近の本剤投与量	補充投与量	
		血液浄化療法実施後 ^{a)}	IVIg 実施後
40 kg 以上 60 kg 未満	2,400 mg	1,200 mg	600 mg
	3,000 mg	1,500 mg	
60 kg 以上 100 kg 未満	2,700 mg	1,500 mg	600 mg
	3,300 mg	1,800 mg	
100 kg 以上	3,000 mg	1,500 mg	600 mg
	3,600 mg	1,800 mg	

a) 投与184～196日目に血液浄化療法を実施した場合、無作為化比較期に本剤群であった被験者に対する本剤の補充投与量は600 mgとされた。

申請者は、MG-306 試験における血液浄化療法又は IVIg 実施時の本剤の補充投与に係る用法・用量の設定根拠及び既承認効能を含めて補充投与に係る用法・用量を設定することの妥当性について、以下のよう説明した。

- 血液浄化療法の実施により血漿の除去・交換を通じて本薬が除去されることが想定される。また、IVIg の実施により FcRn を介した本薬のリサイクリングが阻害され、本剤のクリアランスが増加することが想定される。
- 難治性 gMG 患者を対象として実施されたエクリズマブの第Ⅲ相試験（ECU-MG-301 試験）では、臨床症状の悪化が認められた患者に対するレスキュー治療として臨床試験実施中の IVIg の施行は許容されていたが、IVIg がエクリズマブの薬物動態に及ぼす影響についての情報がなかったため、治験実施計画書に IVIg 施行時の補充投与は規定されなかった。その後、エクリズマブ投与時の IVIg 使用がエクリズマブの血中濃度を低下させることが報告され、補充投与の必要性が示唆されたことから、添付文書において、血漿交換の施行後等の補充投与に係る注意喚起がなされた。
- 血液浄化療法を実施した場合の本剤の補充投与量は、類薬であるエクリズマブで規定された補充投与量を参考に設定した。エクリズマブでは、母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションの結果、維持投与量である 1,200 mg の半量（600 mg）を補充投与することにより、血液浄化療法により減少した血清中エクリズマブ濃度が回復することが示唆されたこと等を踏まえ、血液浄化療法後の本剤の補充投与量は直近の投与量の半分の用量とした。
- IVIg を実施した場合の本剤の補充投与量は、ギラン・バレー症候群患者を対象としたエクリズマブの臨床試験成績（Lancet Neurol 2018, 17: 519-29）等を参考に設定した。エクリズマブの当該臨床試験でエクリズマブの曝露量は IVIg との併用により約 25%低下したこと、レスキュー治療の介入は投与間隔の前半よりも中盤から後半に多いと想定されることを踏まえ、初回投与後 2 週間以内及び維持用量投与期（初回投与後 2 週間以降）における必要な本剤の補充投与量を、体重 40 kg 以上 60 kg 未満で 300 mg 及び 375 mg、60 kg 以上 100 kg 未満で 337.5 mg 及び 412.5 mg、100 kg 以上で 375 mg 及び 475 mg と算出⁴⁾した。しかしながら、以下の点及び本剤の 1 バイアル当たりの用量（本薬として 300 mg）を考慮し、IVIg 実施時の本剤の補充投与量は直近の投与量にかかわらず 600 mg と設定した。
 - 本剤はエクリズマブよりもリサイクル効率が高くなるよう設計された FcRn との結合領域を有しており、エクリズマブと比較して IVIg の併用による影響を受けやすくなっている可能性があること。
 - 投与期間を通して持続的な終末補体カスケードの C5 の抑制を維持する必要があること。

4) 直前の本剤投与量×25%×50%

- MG-306 試験において無作為化比較期に 7 例、非盲検延長期に 9 例（うち 3 例は無作為化比較期にも実施）の被験者で、血液浄化療法又は IVIg が実施され、その全例で本剤の補充投与が実施された。各被験者における血清中本薬濃度は表 8 のとおりであり、血液浄化療法又は IVIg 実施により血清中本薬濃度は減少したが、本剤の補充投与により、血清中本薬濃度は回復し、治療標的閾値（175 µg/mL⁵⁾）以上の血清中本薬濃度を維持していた。なお、補充投与後の血清中本薬濃度は、表 1 に示す MG-306 試験の規定どおりに本剤を投与した時に認められた最大血清中本薬濃度（2720 µg/mL）を超えることはなかった。

表 8 血液浄化療法又は IVIg 実施時の血清中本薬濃度

患者番号	直近の本剤投与量 (mg)	レスキュー治療	血清中本薬濃度 (μg/mL)		
			介入実施前	補充投与前	補充投与後
無作為化比較期					
■■■■-■■■	3,600	血液浄化療法	674	205	771
		血液浄化療法	789	250	780
		血液浄化療法	712	243	882
		血液浄化療法	688	178	975
■■■■-■■■	3,600	血液浄化療法	677	136	716
		血液浄化療法	551	122	619
■■■■-■■■	3,300	IVIg	1140	910	1150
	3,300	IVIg	920	745	1150
	3,300	IVIg	1070	1140	920
■■■■-■■■	3,600	IVIg	—	540	684
■■■■-■■■	3,300	IVIg	—	604	688
■■■■-■■■	3,000	IVIg	1300	953	1160
■■■■-■■■	3,300	IVIg	383	297	442
非盲検延長期					
■■■■-■■■	3,300	IVIg	—	793	866
■■■■-■■■	3,600	IVIg	—	555	680
	3,600	IVIg	—	651	768
■■■■-■■■	3,600	血液浄化療法	1070	220	841
		IVIg	844	752	971
■■■■-■■■	3,000	血液浄化療法	515	165	721
		血液浄化療法	934	187	735
		血液浄化療法	1010	202	889
		血液浄化療法	—	181	825
■■■■-■■■	3,600	血液浄化療法	—	181	825
■■■■-■■■	3,300	IVIg	—	995	1200
■■■■-■■■	3,600	IVIg	—	545	746
■■■■-■■■	3,300	IVIg 及び血液浄化療法 a)	—	196	843
	3,300	IVIg 及び血液浄化療法 a)	—	238	668
■■■■-■■■	3,300	IVIg	595	598	—

—：未測定

a) IVIg 及び血液浄化療法が実施され、その後、補充投与として本剤 1,800 mg が投与された。

- 安全性に関して、レスキュー治療時の補充投与の実施により有害事象の新たな発現又は悪化は認められなかった。
- 以上を踏まえ、レスキュー治療の実施により血清中本薬濃度が治療標的閾値（175 µg/mL⁵⁾）より低くなる可能性があることから、レスキュー治療後の本剤の補充投与は必要であり、補充投与による明らかな本薬の蓄積や安全性上の新たな懸念点は認められなかったこと等から、補充投与の設定は妥当と考える。
- PNH 及び aHUS 患者を対象とした臨床試験において、血液浄化療法又は IVIg の実施後の本剤の補充投与が実施された症例はいなかったものの、PNH 及び aHUS 患者でも血液浄化療法や IVIg の実

5) 血清中遊離C5濃度が0.5 µg/mL（※）以下になると推定された血清中本薬濃度

※ ニワトリ赤血球溶血活性試験と血清中 C5 濃度の相関性についてシグモイドモデルを用いて検討し、血清中の遊離 C5 濃度が 0.5 µg/mL 以上でニワトリ赤血球の溶血率が 20%以上になると推測された（令和元年 5 月 16 日付けユルトミリス点滴静注 300 mg 審査報告書）

施が想定されること、本剤の薬物動態及び薬力学について、gMG 患者と PNH 及び aHUS 患者との間で明確な差異は認められていないこと（6.R.2 参照）から、PNH 及び aHUS においても、gMG と同一の補充投与量を設定することは可能と考える。

機構は、MG-306 試験においては、治験薬投与予定日に血液浄化療法又は IVIg を実施する場合、本剤投与前に実施することとされ、その場合には本剤の補充投与は行わず、血液浄化療法又は IVIg 実施後 4 時間以内に表 1 に示す用法・用量で本剤を投与することとされていたことを踏まえ、本剤の投与予定日に血液浄化療法又は IVIg が実施される場合の補充投与に関して特段の規定が必要ないか、臨床薬理学的な観点から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。

以下の条件について、母集団薬物動態モデルを用いて血清中本薬濃度を推定した。

- 維持用量投与期において、本剤を表 1 に示す用量で投与する直前に血液浄化療法又は IVIg を実施し、実施 4 時間後に表 7 に示す用法・用量で補充投与し、その後に表 1 に示す用量を投与した場合
- 導入用量投与時（初回投与時）又は維持用量投与期（定常状態）において、本剤を表 1 に示す用量で投与した直後に血液浄化療法又は IVIg を実施し、実施 4 時間後に表 7 に示す用法・用量で補充投与した場合

その結果、いずれの条件においても、血液浄化療法又は IVIg 実施による血清中本薬濃度の減少は本剤の補充投与により回復し、 $175 \mu\text{g/mL}$ ⁵⁾以上の血清中濃度が維持されることが推定され、また、最高血清中本薬濃度の推定値は MG-306 試験で認められた血清中濃度の範囲内（ $\sim 2720 \mu\text{g/mL}$ ）であった。したがって、本剤投与予定日であるか否かにかかわらず、血液浄化療法又は IVIg 実施後に本剤の補充投与を行うことは妥当であり、添付文書において本剤投与予定日に血液浄化療法又は IVIg が実施される場合の補充投与に関して規定する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

MG-306 試験での本剤の補充投与量は、類薬のエクリズマブにおける情報に基づき設定されたものであり、臨床薬理学的な根拠は十分とはいえないものの、MG-306 試験ではレスキュー治療によって認められた血清中本薬濃度の減少が補充投与により回復していることを踏まえると、本剤を投与された gMG 患者において血液浄化療法又は IVIg が実施された場合について、申請者が提案する用法・用量による補充投与を設定することは可能である。また、PNH 及び aHUS についても、gMG と同様に本剤治療中に血液浄化療法又は IVIg が実施される場合があると想定されること、各疾患の間で本剤の薬物動態及び薬力学に明確な差異は認められていないこと（6.R.2 参照）を踏まえると、gMG に対する用法・用量と同一の補充投与を設定することは可能である。

また、母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーション結果では、本剤の投与予定日に補充投与を行った場合でも血清中本薬濃度の推定値は MG-306 試験で認められた曝露量の範囲内であったこと、MG-306 試験で認められた曝露量の範囲において本剤の曝露量と安全性の関連は認められていないこと（6.2.1.2 参照）を踏まえると、本剤の投与予定日に血液浄化療法又は IVIg が実施される場合の補充投与に関して規定しない場合であっても安全性上の大きな問題が生じる可能性は低いと考えられる。したがって、本剤の投与予定日に血液浄化療法又は IVIg が実施される場合の補充投与に関して添付文書で規定しないことは可能と考えるが、MG-306 試験における規定（治験薬投与予定日に血液浄化療法又は IVIg を実施する場合、本剤投与前に実施し、その場合には本剤の補充投与は行わず、血液浄化療法又は IVIg

実施後 4 時間以内に表 1 に示す用法・用量で本剤を投与すること）については、資材等で情報提供することが適切と判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 9 に示す臨床試験の成績が提出された。

表 9 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	MG-306 試験 5.3.5.1 ^{a)} 5.3.5.2 ^{b)}	III	gMG	175	プラセボ又は本剤 2,400～3,000 mg を開始用量として静脈内投与、初回投与 2 週後にプラセボ又は本剤 3,000～3,600 mg を静脈内投与、以降 8 週ごとにプラセボ又は本剤 3,000～3,600 mg を反復静脈内投与（無作為化比較期として 26 週間）、その後非盲検延長期として反復静脈内投与（最大 2 年間）	有効性 安全性 薬物動態

a) 無作為化比較期

b) 非盲検延長期

7.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1 及び 5.3.5.2: MG-306 試験＜2019 年 3 月～継続中（20 年 月 データカットオフ）＞）

18 歳以上の抗 AChR 抗体陽性かつ補体阻害剤未治療であり、スクリーニング時に MGFA クラスⅡ～Ⅳ及び MG-ADL 総スコア 6 以上の gMG 患者（目標症例数 160 例⁶⁾、各群 80 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 13 カ国⁷⁾で実施された（薬物動態については 6.2 参照）。本試験は、無作為化比較期（26 週間）及び非盲検延長期（最大 2 年間）から構成された。

① 無作為化比較期

用法・用量は、体重に基づき、プラセボ又は本剤を表 10 に従い、反復静脈内投与すると設定され、評価期間は 26 週間と設定された。

表 10 MG-306 試験（無作為化比較期）における本剤の用法・用量

体重	導入用量 (Day 1)	維持用量 (初回投与 2 週 (Day 15) 以降 8 週間隔)
40 kg 以上 60 kg 未満	2,400 mg	3,000 mg
60 kg 以上 100 kg 未満	2,700 mg	3,300 mg
100 kg 以上	3,000 mg	3,600 mg

被験者は、地域（北米、欧州、アジア太平洋又は日本）を層別因子として無作為化され、本剤群又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 の割合で割り付けられた。無作為化症例 175 例（プラセボ群 89 例（日本人 7 例）、本剤群 86 例（日本人 6 例）、以下同順）全例が治験薬を投与されたため、有効性の主要な解析対象集団である FAS 及び安全性解析対象集団として採用された。中止例は 13 例（6 例、7 例）であり、主な中止理由は、同意撤回 3 例（1 例、2 例）、治験責任医師の判断 3 例（2 例、1 例）であった。

6) 本剤と同様の作用機序を持つエクリズマブの gMG 患者対象試験（ECU-MG-301 試験）で観察された MG-ADL 総スコアのベースラインからの経時的変化に基づいて本試験における本剤群とプラセボ群の MG-ADL のベースラインから投与 26 週時までの変化量の群間差を -1.9、標準偏差を 3.7 と仮定し、両側 t 検定における第 1 種の過誤確率を 5% としたとき、検出力を 90% 以上確保するためには、合計 160 例が必要とされた。

7) カナダ、チェコ、デンマーク、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、日本、オランダ、韓国、スペイン、スイス及び米国

主要評価項目とされた FAS における MG-ADL 総スコア⁸⁾のベースラインから投与 26 週までの変化量は表 11 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

表 11 MG-ADL 総スコアのベースラインから投与 26 週までの変化量 (FAS、MMRM)

	MG-ADL 総スコア				
	ベースライン ^{a) b)}	投与 26 週時 ^{a)}	変化量 ^{c) d)}	変化量の群間差 ^{c) d)} [95%信頼区間]	p 値 ^{e)}
プラセボ群	8.9 ± 2.30 (89) 9.0 (6, 15)	7.3 ± 3.82 (82) 6.0 (0, 19)	-1.4 ± 0.37 [-2.1, -0.7]	-1.6 ± 0.49 [-2.6, -0.7]	0.0009
本剤群	9.1 ± 2.62 (86) 9.0 (6, 24)	5.9 ± 4.00 (78) 6.0 (0, 24)	-3.1 ± 0.38 [-3.8, -2.3]		

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

b) ベースライン値は、治験薬の初回投与前に得られた最後の評価値とした。

c) 最小二乗平均値±標準誤差 [95%信頼区間]

d) 治療群、層別因子である地域、ベースライン時及び来院時の MG-ADL 総スコア、治療群×試験来院日の交互作用を組み込んだ MMRM に基づいて算出した。

e) 制限付き最尤法に基づく MMRM から得られた p 値

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群の 86.5% (77/89 例)、本剤群の 90.7% (78/86 例) に認められた。死亡は、本剤群で 2 例 (COVID-19 肺炎、脳出血各 1 例) 認められたが、いずれ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 12 のとおりであった。

表 12 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

プラセボ群	重症筋無力症 3 例、蜂巣炎*2 例、注入に伴う反応*・腎不全、三叉神経痛・顔面不全麻痺、带状疱疹*、COVID-19、脊柱管狭窄症、ネフローゼ症候群、皮膚肉芽腫、小腸炎、糖尿病性ケトアシドーシス各 1 例 (計 14 例)
本剤群	視力障害・椎間板突出・重症筋無力症クリーゼ・自殺企図、COVID-19 肺炎・壊疽・感染性皮膚潰瘍、COVID-19 肺炎・ブドウ球菌性敗血症、一過性脳虚血発作・悪心・非心臓性胸痛、ウイルス性胃腸炎・皮膚有棘細胞癌、尿管新生物・呼吸困難、無力症・全身健康状態悪化、労作性呼吸困難・多発骨折、うつ血性心筋症・失神、細菌性関節炎、憩室炎、带状疱疹、RS ウイルス肺炎、脳出血、嚥下障害*、腱炎*、結節性変形性関節症、ステロイド糖尿病、一過性脳虚血発作、肺浸潤各 1 例 (計 20 例)

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群の 33.7% (30/89 例)、本剤群の 33.7% (29/86 例) に認められ、主な事象は頭痛 (プラセボ群 15 例、本剤群 6 例、以下同順)、悪心 (4 例、6 例)、注入に伴う反応 (5 例、0 例) であった。

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

② 非盲検延長期

無作為化比較期の 26 週間の投与を完了した患者を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、最長 2 年間の非盲検延長期が設定された。

用法・用量は、無作為化比較期にプラセボ群であった被験者には、投与 183 日目 (26 週) に、表 10 に従った導入用量 (2,400~3,000 mg) の本剤を盲検下で投与した後、投与 197 日目 (28 週) 以降は 8 週ごとに表 10 に従った維持用量 (3,000~3,600 mg) の本剤を非盲検下で投与することとされた。無作為化比較期に本剤群であった被験者には、投与 183 日目 (26 週) に本剤 900 mg を盲検下で投与した後、投与 197 日目 (28 週) 以降は 8 週ごとに表 10 に従った維持用量 (3,000~3,600 mg) の本剤を非盲検下で投与することとされた。

8) 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

非盲検延長期への移行症例 161 例（プラセボ／本剤群 83 例（日本人 5 例）、本剤／本剤群 78 例（日本人 5 例）、以下同順）のうち、全例が非盲検延長集団として有効性評価対象及び安全性評価対象とされた。非盲検延長期中の中止例は 11 例（4 例、7 例）であり、主な中止理由は同意撤回（2 例、3 例）、医師判断（1 例、3 例）、死亡 2 例（1 例、1 例）であった。

有効性評価項目とされた MG-ADL 総スコアの推移は表 13 のとおりであった。

表 13 投与 60 週までの MG-ADL 総スコアのベースラインからの推移（非盲検延長集団）

	MG-ADL 総スコア ^{a)}						
	投与 28 週	投与 30 週	投与 36 週	投与 38 週	投与 44 週	投与 52 週	投与 60 週
プラセボ／ 本剤群	5.4 ± 3.44 (80) 5.0 (0, 16)	4.9 ± 3.70 (80) 4.0 (0, 18)	4.8 ± 3.50 (82) 4.0 (0, 16)	4.5 ± 3.65 (77) 4.0 (0, 18)	4.4 ± 3.27 (79) 4.0 (0, 15)	4.7 ± 3.64 (76) 4.0 (0, 19)	5.1 ± 4.36 (58) 4.0 (0, 19)
本剤／ 本剤群	5.6 ± 4.03 (75) 5.0 (0, 24)	5.1 ± 3.86 (75) 5.0 (0, 24)	5.3 ± 3.99 (77) 5.0 (0, 24)	5.1 ± 4.24 (76) 4.5 (0, 24)	5.3 ± 3.93 (75) 5.0 (0, 24)	5.4 ± 4.13 (72) 6.0 (0, 24)	4.7 ± 3.86 (55) 4.0 (0, 24)

a) 上段：平均値±標準偏差（評価例数）、下段：中央値（最小値，最大値）

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ／本剤群の 81.9%（68/83 例）、本剤／本剤群の 80.8%（63/78 例）に認められた。非盲検延長期に認められた死亡は 2 例（COVID-19 各群 1 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。非盲検延長期に新たに認められた死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 14 のとおりであった。

表 14 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況（非盲検延長集団）

プラセボ／本剤群	重症筋無力症*・嚥下障害・構語障害、COVID-19 の疑い・発熱、滑膜炎・肛門膿瘍、発熱・頭痛、疲労、パニック発作、外傷性骨折、丹毒*、尿路感染、虫垂炎、肺炎、COVID-19 各 1 例（計 12 例）
本剤／本剤群	重症筋無力症 2 例、肺炎*・僧帽弁狭窄症*・静脈破裂、重症筋無力症・呼吸困難・COVID-19、白内障・腰椎骨折、蕁麻疹・肋間神経痛、狭心症、ウイルス性肺炎、限局性感染、低血圧、胸痛、コントロール不良の糖尿病、COVID-19、丹毒、冠動脈閉塞各 1 例（計 15 例）

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 25.3%（21/83 例）、本剤群の 28.2%（22/78 例）に認められ、主な事象は頭痛（プラセボ／本剤群 4 例、本剤／本剤群 6 例、以下同順）、悪心（4 例、3 例）、関節痛（1 例、3 例）、下痢（1 例、2 例）、带状疱疹（0 例、2 例）、疲労（3 例、1 例）等であった。

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

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国際共同第Ⅲ相試験による評価について

① 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、本剤の有効性及び安全性に及ぼす内因性及び外因性の民族的要因について説明した上で、第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1 及び 5.3.5.2: MG-306 試験）を国際共同試験として実施したことの適切性を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。

- 本剤の薬物動態及び薬力学について、これまで日本人及び外国人の間で大きな差異は認められていない。日本人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（ALXN1210-HV-104 試験）において、薬物動態パラメータ、血清中遊離 C5 濃度、抗ラブリズマブ抗体等について、日本人健康被験者と外国人健康被験者との間で大きな差異は認められなかった（令和元年 5 月 16 日付けユルトミリス点滴静注

300 mg 審査報告書)。また、MG-306 試験の結果から、gMG 患者においても本剤の薬物動態に関して、日本人集団と外国人集団との間で特段の差異は認められていない (6.R.1 参照)。

- 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)、病源性自己抗体 (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、国内外で大きな差異はない (Clin Exp Neuroimmunol 2015; 6: 21-31、J Clin Invest 2006; 116: 2843-54)。
- MG の国内における有病率は 10 万人当たり 23.1 人と推定され、その内訳は眼筋型 MG が 36.9%、gMG が 63.1% であり (厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 令和元年度分担研究報告書 重症筋無力症の全国疫学調査 二次調査による臨床像解析)、MG クリーゼの発現歴を有する患者は 13.3% と報告されている (J Neurol Sci 2011; 305: 97-102)。また、病因となる自己抗体は抗 AChR 抗体陽性が 85.1% を占めている (厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 令和元年度分担研究報告書 重症筋無力症の全国疫学調査 二次調査による臨床像解析)。一方、海外での MG の有病率は 100 万人当たり約 150~300 人で (J Intern Med 2015; 277: 594-604、Neurology 2009; 73: 150-1 等)、そのうち約 75~90% が gMG であるとされ (J Clin Invest 2006; 116: 2843-54、N Engl J Med 2016; 375: 2570-81)、MG クリーゼの発現歴を有する患者は約 15~20% とされていること (Neurology 1997; 48: 1253-60、J Neurol Sci 2007; 261: 127-33)、病因となる自己抗体は抗 AChR 抗体陽性が 80% を占めること (Nat Rev Dis Primers 2019; 5: 30) から、有病率、病型、MG クリーゼの発現状況等の疫学的な特徴は国内外で類似していると考えられる。
- MG に対して、国内では日本神経学会の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) や「重症筋無力症の治療アルゴリズム」(神経治療 2020; 37: 421-4) が、海外では Myasthenia Gravis Foundation of America が監修した「International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis」(Neurology 2016; 87: 419-25) 及びその改訂版 (Neurology 2021; 96: 114-22) がそれぞれ存在しており、MG に対する治療体系も国内外で類似している (7.R.4 参照)。
- 以上のことから、本剤の有効性及び安全性を評価する上で内因性及び外因性の民族的要因の影響は小さいと考えられ、第Ⅲ相試験を国際共同試験として実施したことは適切であったと考える。

② 国際共同第Ⅲ相試験における有効性及び安全性の国内外差について

機構は、MG-306 試験の成績に基づき、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。

申請者は、以下のように説明した。

- MG-306 試験には、日本人 13 例 (プラセボ群 7 例、本剤群 6 例) が組み入れられた。人口統計学的特性ではベースライン時の体重 (平均値±標準偏差) が全体集団 (91.2 ± 26.57 kg) と比較して日本人集団 (67.2 ± 21.55 kg) で小さい傾向が認められ、ベースライン疾患特性では罹病期間 (平均値±標準偏差) が全体集団 (9.9 ± 9.27 年) と比較して日本人集団 (14.3 ± 10.32 年) で長い傾向が認められたが、ベースラインの MG-ADL 総スコア等には大きな差異は認められなかった。
- 有効性について、MG-306 試験における主要評価項目である MG-ADL 総スコアの国・地域別の部分集団解析結果は表 15 のとおりであり、国・地域間で大きな差異は認められなかった。

表 15 MG-306 試験における国・地域別の MG-ADL 総スコア (FAS)

	投与群	MG-ADL 総スコア			
		ベースライン ^{a)}	投与 26 週時	変化量 ^{b,c)}	プラセボ群との比較 ^{d)}
全体	プラセボ群	8.9±2.30 (89) 9.0 (6, 15)	7.3±3.82 (82) 6.0 (0, 19)	-1.4±0.37 (82)	—
	本剤群	9.1±2.62 (86) 9.0 (6, 24)	5.9±4.00 (78) 6.0 (0, 24)	-3.1±0.38 (78)	-1.6 [-2.6, -0.7]
日本	プラセボ群	9.3±2.14 (7) 9.0 (7, 12)	6.8±3.42 (5) 6.0 (3, 12)	-0.6±1.05 (5)	—
	本剤群	9.0±3.10 (6) 8.5 (6, 14)	5.8±4.09 (5) 3.0 (3, 12)	-3.7±1.19 (5)	-3.1 [-6.7, 0.5]
アジア 太平洋	プラセボ群	7.7±1.32 (9) 8.0 (6, 10)	6.2±2.54 (9) 6.0 (3, 10)	-1.5±0.95 (9)	—
	本剤群	9.6±2.55 (9) 9.0 (7, 14)	5.5±2.56 (8) 5.5 (2, 9)	-3.3±1.01 (8)	-1.8 [-4.8, 1.2]
欧州	プラセボ群	9.2±2.56 (33) 9.0 (6, 15)	8.1±4.58 (30) 7.0 (0, 19)	-0.9±0.64 (30)	—
	本剤群	9.4±3.24 (31) 9.0 (6, 24)	6.6±4.95 (28) 6.5 (0, 24)	-2.7±0.66 (28)	-1.8 [-3.6, 0.1]
北米	プラセボ群	8.9±2.23 (40) 9.0 (6, 14)	6.9±3.46 (38) 6.0 (1, 14)	-1.9±0.49 (38)	—
	本剤群	8.9±2.05 (40) 9.0 (6, 14)	5.4±3.46 (37) 6.0 (0, 12)	-3.5±0.49 (37)	-1.6 [-3.0, -0.2]

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

a) ベースライン値は、治験薬の初回投与前に得られた最後の評価値とした。

b) 最小二乗平均値±標準誤差 (評価例数)

c) 治療群、層別因子である地域 (全体のみ)、ベースライン時及び来院時の MG-ADL 総スコア、治療群×試験来院日の交互作用を組み込んだ MMRM に基づいて算出した。

d) 群間差 [95%信頼区間]

- 副次評価項目として設定したベースラインから投与 26 週時までの QMG 総スコアの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、全体集団ではプラセボ群 (-0.8 ± 0.45) と本剤群 (-2.8 ± 0.46) で統計学的に有意な差が認められたものの (表 17 参照)、日本人集団ではプラセボ群 (-0.6 ± 1.28) と本剤群 (-0.4 ± 1.24) とで大きな差はなかった。プラセボ群との群間差では、全体集団 (-2.0 ± 0.59) と比較して日本人集団 (0.2 ± 1.78) で改善が明らかではなかったが、日本人集団の被験者数が限られる中でプラセボ群 1 例において QMG 総スコアの変化量が -7 と大きな改善傾向が認められたことが影響したと考えられた。また、日本人集団の QMG 総スコア (実測値) の投与 26 週のベースラインからの変化量の中央値 (最小値、最大値、以下同順) はプラセボ群で 1.0 ($-7, 4$) 及び本剤群で -1.0 ($-2, 1$) であり、中央値では本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められたことから、QMG 総スコアについても、日本人でも全体集団と同様に本剤の有効性が期待できると考える。
- 安全性について、MG-306 試験における日本人及び外国人別の主な有害事象の発現状況は表 16 のとおりであり、無作為化比較期の重篤な有害事象の発現割合が日本人集団で外国人集団より高かったものの、日本人に発現した重篤な有害事象は脳出血、結節性変形性関節症、腱炎、ステロイド糖尿病 (各 1 例) であり、患者の基礎疾患等に由来していると考えられ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、限られた被験者数での検討結果ではあるものの、日本人集団に特異的な有害事象の発現は認められなかった。

表 16 MG-306 試験における日本人及び外国人別の主な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	無作為化比較期						非盲検延長期		
	全体		日本人		外国人		全体 (本剤)	日本人 (本剤)	外国人 (本剤)
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群			
評価例数	89	86	7	6	82	80	161	10	151
すべての有害事象	77 (86.5)	78 (90.7)	6 (85.7)	5 (83.3)	71 (86.6)	73 (91.3)	131 (81.4)	7 (70.0)	124 (82.1)
重篤な有害事象	14 (15.7)	20 (23.3)	2 (28.6)	4 (66.7)	12 (14.6)	16 (20.0)	27 (16.8)	1 (10.0)	26 (17.2)
中止に至った有害事象	3 (3.4)	2 (2.3)	0	0	3 (3.7)	2 (2.5)	1 (0.6)	0	1 (0.7)
主な有害事象									
頭痛	23 (25.8)	16 (18.6)	1 (14.3)	0	22 (26.8)	16 (20.0)	18 (11.2)	0	18 (11.9)
下痢	11 (12.4)	13 (15.1)	0	2 (33.3)	11 (13.4)	11 (13.8)	10 (6.2)	0	10 (6.6)
悪心	9 (10.1)	9 (10.5)	0	0	9 (11.0)	9 (11.3)	9 (5.6)	0	9 (6.0)
浮動性めまい	3 (3.4)	8 (9.3)	0	1 (16.7)	3 (3.7)	7 (8.8)	7 (4.3)	0	7 (4.6)
背部痛	5 (5.6)	7 (8.1)	0	0	5 (6.1)	7 (8.8)	9 (5.6)	1 (10.0)	8 (5.3)
関節痛	7 (7.9)	6 (7.0)	0	0	7 (8.5)	6 (7.5)	12 (7.5)	0	12 (7.9)
疲労	6 (6.7)	6 (7.0)	0	0	6 (7.3)	6 (7.5)	10 (6.2)	0	10 (6.6)
腹痛	0	5 (5.8)	0	0	0	5 (6.3)	4 (2.5)	0	4 (2.6)
COVID-19	3 (3.4)	5 (5.8)	0	0	3 (3.7)	5 (6.3)	4 (2.5)	0	4 (2.6)
尿路感染	4 (4.5)	5 (5.8)	0	0	4 (4.9)	5 (6.3)	10 (6.2)	0	10 (6.6)
上咽頭炎	5 (5.6)	3 (3.5)	1 (14.3)	0	4 (4.9)	3 (3.8)	13 (8.1)	3 (30.0)	10 (6.6)
上気道感染	2 (2.2)	3 (3.5)	0	0	2 (2.4)	3 (3.8)	6 (3.7)	0	6 (4.0)
発熱	5 (5.6)	1 (1.2)	1 (14.3)	0	4 (4.9)	1 (1.3)	5 (3.1)	0	5 (3.3)
注入に伴う反応	5 (5.6)	0	0	0	5 (6.1)	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)

発現例数（発現割合（％））

- 以上を踏まえ、gMG 患者における本剤の有効性及び安全性に国内外差が存在する可能性は示唆されていないことから、国際共同試験として実施された MG-306 試験の全体集団の成績を基に、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可能と考える。

機構は、MG-306 試験に参加した日本人の被験者数は限られるものの、有効性及び安全性に影響を及ぼしうる民族的要因の検討結果及び得られた成績を踏まえると、MG-306 試験に基づいて日本人 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可能と考える。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 国際共同第Ⅲ相試験における有効性評価項目について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1 及び 5.3.5.2: MG-306 試験）の主要評価項目として MG-ADL 総スコアを設定したことの適切性及び認められた有効性の臨床的意義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。

- MG の基本的な治療戦略としては、MG 症状の改善による日常生活機能を良好に保つことが目標とされている（重症筋無力症診療ガイドライン 2014, 南江堂; 2014）。MG-ADL 総スコアは、MG 症状及び MG により障害される日常生活動作の遂行機能を患者の申告に基づいて評価する、8 項目（会話、咀嚼、嚥下、呼吸、歯磨き・櫛の使用の障害、椅子からの立ち上がり障害、複視及び眼瞼下垂）で構成される評価スケールである。MG-306 試験に用いた「MG-ADL 日本語版」は、英語原文を提供している Mapi Research Trust のバリデーション版を使用した。日本の医療現場では、一般的に重症筋無力症診療ガイドライン 2014 に掲載されている MG-ADL スケールが用いられているが、両者の日

本語訳表現の違いについて国内の神経内科専門医に妥当性を確認し、大きな違いはないとの意見を
得たため、「MG-ADL 日本語版」の使用に問題はないと判断した。また、評価者間で統一した評価
や判断がなされるよう、評価方法に関するトレーニングを実施した。

- MG-ADL スケールに基づくスコアの低下は、MG 症状や日常生活動作遂行の改善を意味し、MG-ADL
総スコアの2ポイントの低下が臨床的に意義のある最小変化量であるとされている (Neurology 1999;
52: 1487-9、Muscle Nerve 2011; 44: 727-31)。MG-306 試験では、MG-ADL 総スコアのベースライン
から投与 26 週までの変化量 (平均値±標準誤差) は本剤群で -3.1 ± 0.38 であり、プラセボ群と比
較して有意な低下が認められた (7.1 参照)。加えて、副次評価項目として設定された、ベースライ
ンから投与 26 週までの MG-ADL 総スコアでの 3 ポイント以上の改善が認められた被験者の割合⁹⁾
は、プラセボ群で 34.1%、本剤群で 56.7%であった。
- MG-306 試験では副次評価項目として、主に医師の定量的な検査結果に基づく QMG 総スコア¹⁰⁾、並
びに MG の症状、機能障害及び身体障害に基づき生活の質を評価する MG-QoL 15r スコア¹¹⁾が設定
され、それらのベースラインから投与 26 週までの変化量は表 17 のとおりであった。

表 17 QMG 総スコア及び MG-QoL 総スコアのベースラインから投与 26 週までの変化量 (FAS)

	スコア		
	ベースライン ^{a)}	投与 26 週	変化量 ^{b,c)}
QMG 総スコア			
プラセボ群	14.5 ± 5.26 (89) 14.0 (2, 27)	13.3 ± 5.63 (78) 14.0 (1, 29)	-0.8 ± 0.45 [-1.7, 0.1]
本剤群	14.8 ± 5.21 (86) 15.0 (6, 39)	11.6 ± 6.16 (76) 11.0 (2, 39)	-2.8 ± 0.46 [-3.7, -1.9]
MG-QoL 15r スコア			
プラセボ群	16.4 ± 6.83 (89) 18.0 (0, 30)	14.1 ± 7.70 (82) 15.0 (0, 30)	-1.6 ± 0.70 [-3.0, -0.3]
本剤群	15.5 ± 5.40 (86) 15.0 (3, 28)	11.8 ± 7.18 (78) 12.0 (0, 27)	-3.3 ± 0.71 [-4.7, -1.9]

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

a) ベースライン値は、治験薬の初回投与前に得られた最後の評価値とした。なお、QMG 総スコ
アの評価の実施前 10 時間以内にコリンエステラーゼ阻害剤を投与していた場合は、スクリー
ニング来院時の評価をベースラインとして使用した。

b) 上段: 最小二乗平均値±標準誤差、下段: [95%信頼区間]

c) 治療群、層別因子である地域、ベースライン時及び来院時の QMG 総スコア又は MG-QoL 15r
スコア、治療群×試験来院日の交互作用を組み込んだ MMRM に基づいて算出した。

QMG 総スコアについて、ベースラインから投与 26 週までの変化量 (平均値±標準誤差) は本剤群
で -2.8 ± 0.46 であり、臨床的に意義のある最小変化量とされている 3 ポイントの低下 (Ann N Y
Acad Sci 1998, 841: 769-72、Muscle Nerve 2014, 49: 661-5) には満たないものの、本剤群ではプラセボ
群に比べて統計学的に有意な低下が認められ、また、5 ポイント以上の改善を示したレスポnder
の割合¹²⁾はプラセボ群で 11.3%、本剤群で 30.0%であった。MG-QoL 15r スコアについて、両群間で

9) ベースライン値は、治験薬の初回投与前に得られた最後の評価値とした。推定値は、治療群、層別因子である地域、ベースライン時
及び来院時の MG-ADL 総スコア、治療群×試験来院日の交互作用を組み込んだ一般化線形混合効果モデルに基づいて算出した。

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

11) MG の症状による日常生活の障害について患者が評価する 15 項目 (全般的満足度 1 項目、可動性 9 項目、自覚症状 3 項目、情緒面
の健康観 2 項目) を 3 段階で評価する指標。

12) ベースライン値は、治験薬の初回投与前に得られた最後の評価値とした。なお、QMG 総スコアの評価の実施前 10 時間以内にコリ
ンエステラーゼ阻害剤を投与していた場合は、スクリーニング来院時の評価をベースラインとして使用した。推定値は、治療群、層
別因子である地域、ベースライン時及び来院時の QMG 総スコア、治療群×試験来院日の交互作用を組み込んだ一般化線形混合効果
モデルに基づいて算出した。

統計学的な有意差は認められなかったものの、本剤群でプラセボ群と比較して大きな低下が認められた。

- MG-306 試験における MG-ADL スコア及び QMG スコアの各サブスコアのベースラインから投与 26 週までの変化量（表 18 及び表 19）について、呼吸筋でほとんど変化が認められなかったことを除き、いずれのサブスコアでも一貫した有効性が認められた。

表 18 MG-306 試験における MG-ADL スコアの各サブスコアのベースラインから投与 26 週までの変化量（FAS）

サブスコア ^{a)}	プラセボ群			本剤群		
	ベースライン	投与 26 週	変化量	ベースライン	投与 26 週	変化量
眼筋	2.6 ± 1.53 (89) 3.0 (0, 6)	2.4 ± 1.85 (82) 2.0 (0, 6)	-0.2 ± 1.49 (82) 0.0 (-5, 4)	2.9 ± 1.60 (86) 3.0 (0, 6)	1.9 ± 1.83 (78) 1.5 (0, 6)	-1.0 ± 1.49 (78) -1.0 (-5, 3)
粗大運動又は四肢筋	2.6 ± 1.40 (89) 3.0 (0, 6)	2.0 ± 1.53 (82) 2.0 (0, 6)	-0.5 ± 1.28 (82) 0.0 (-4, 4)	2.5 ± 1.21 (86) 2.0 (0, 6)	1.6 ± 1.30 (78) 2.0 (0, 6)	-0.8 ± 1.32 (78) -1.0 (-5, 2)
呼吸筋	1.1 ± 0.56 (89) 1.0 (0, 2)	1.0 ± 0.60 (82) 1.0 (0, 2)	-0.1 ± 0.73 (82) 0.0 (-2, 2)	1.1 ± 0.59 (86) 1.0 (0, 3)	0.8 ± 0.64 (78) 1.0 (0, 3)	-0.3 ± 0.65 (78) 0.0 (-2, 1)
球症状	2.7 ± 1.50 (89) 3.0 (0, 7)	1.9 ± 1.68 (82) 2.0 (0, 7)	-0.7 ± 1.62 (82) -1.0 (-5, 6)	2.7 ± 1.55 (86) 3.0 (0, 9)	1.6 ± 1.78 (78) 1.0 (0, 9)	-1.2 ± 1.55 (78) -1.0 (-5, 3)

上段：平均値±標準偏差（評価例数）、下段：中央値（最小値，最大値）

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

表 19 MG-306 試験における QMG スコアの各サブスコアのベースラインから投与 26 週までの変化量（FAS）

サブスコア ^{a)}	プラセボ群			本剤群		
	ベースライン	投与 26 週	変化量	ベースライン	投与 26 週	変化量
眼筋又は顔面筋	3.8 ± 1.86 (89) 4.0 (0, 8)	3.4 ± 2.15 (81) 3.0 (0, 8)	-0.3 ± 1.90 (81) 0.0 (-6, 4)	3.7 ± 2.07 (86) 4.0 (0, 9)	2.5 ± 2.31 (77) 2.0 (0, 9)	-1.3 ± 1.97 (77) -1.0 (-7, 3)
粗大運動又は体幹筋	8.7 ± 3.68 (89) 9.0 (0, 19)	8.3 ± 4.01 (80) 9.0 (0, 19)	-0.3 ± 2.23 (80) 0.0 (-8, 6)	9.0 ± 3.10 (86) 9.0 (2, 21)	7.6 ± 3.74 (76) 7.0 (0, 21)	-1.4 ± 2.67 (76) -1.0 (-9, 4)
呼吸筋	0.9 ± 1.00 (89) 1.0 (0, 3)	0.8 ± 1.00 (79) 1.0 (0, 3)	0.0 ± 0.66 (79) 0.0 (-2, 2)	0.8 ± 0.94 (86) 0.0 (0, 3)	0.9 ± 0.99 (77) 1.0 (0, 3)	0.1 ± 0.61 (77) 0.0 (-1, 2)
球症状	1.1 ± 1.36 (89) 1.0 (0, 5)	0.7 ± 1.10 (81) 0.0 (0, 4)	-0.3 ± 1.13 (81) 0.0 (-4, 3)	1.3 ± 1.45 (86) 1.0 (0, 6)	0.8 ± 1.30 (77) 0.0 (0, 6)	-0.6 ± 1.27 (77) 0.0 (-4, 3)

上段：平均値±標準偏差（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、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、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

- 以上より、MG-306 試験において、MG-ADL 総スコアに加え、QMG 総スコア及び MG-QoL 15r スコアで一貫した本剤の有効性が認められたことを考慮すると、本剤投与により認められた改善は臨床的に意義があると考えられる。

機構は、以下のように考える。

MG-306 試験の主要評価項目として MG-ADL 総スコアを設定したことに問題はなく、結果として当該項目について、本剤群ではプラセボ群と比較し有意な改善が認められている。また、副次評価項目に設定された QMG 総スコア及び MG-QoL 15r スコアと併せて MG 症状の改善が適切に評価されたと考える。以上より、主要評価項目及び副次評価項目で認められた改善の程度も含めて総合的に考慮すると、本試験から臨床的に意義のある MG 症状の改善が示されたと判断できる。

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 及び 5.3.5.2: MG-306 試験）での MG-ADL 総スコアのベースラインから投与 26 週までの変化量について、背景因子別の部分集団解析結果は表 20 のとおりであり、いずれの部分集団でも、本剤群での MG-ADL 総スコアはプラセボ群と比較して改善した。

表 20 背景因子別の MG-ADL 総スコアのベースラインから投与 26 週までの変化量 (FAS)

		ベースラインからの変化量 ^{a)b)}		群間差 [95%信頼区間] ^{b)}
		プラセボ群	本剤群	
全体集団		-1.4 ± 0.37 (82)	-3.1 ± 0.38 (78)	-1.6 [-2.6, -0.7]
年齢	65 歳以下	-1.3 ± 0.44 (58)	-3.0 ± 0.46 (52)	-1.7 [-2.9, -0.5]
	65 歳超	-1.2 ± 0.95 (24)	-2.9 ± 0.97 (26)	-1.8 [-3.4, -0.1]
性別	男性	-1.4 ± 0.54 (41)	-3.1 ± 0.57 (37)	-1.6 [-3.0, -0.3]
	女性	-1.6 ± 0.53 (41)	-3.2 ± 0.52 (41)	-1.6 [-3.0, -0.2]
体重	40 kg 以上 60 kg 未満	-3.1 ± 1.01 (10)	-4.4 ± 1.41 (5)	-1.2 [-5.0, 2.5]
	60 kg 以上 100 kg 未満	-1.2 ± 0.53 (44)	-3.3 ± 0.51 (45)	-2.1 [-3.5, -0.8]
	100 kg 以上	-1.6 ± 0.95 (28)	-3.3 ± 1.04 (28)	-1.6 [-3.3, 0.0]
診断時の年齢 ^{c)}	48 歳以下	-1.5 ± 0.5 (45)	-3.1 ± 0.5 (38)	-1.6 [-3.0, -0.2]
	48 歳超	-1.4 ± 0.8 (37)	-3.2 ± 0.7 (40)	-1.8 [-3.1, -0.4]
罹病期間	2 年以下	-1.4 ± 1.2 (13)	-4.7 ± 1.3 (17)	-3.3 [-5.9, -0.7]
	2 年超	-1.4 ± 0.4 (69)	-2.7 ± 0.4 (61)	-1.3 [-2.4, -0.3]
MGFA 分類	II a 又は III a	-1.3 ± 0.4 (54)	-3.3 ± 0.4 (40)	-2.0 [-3.1, -0.9]
	IV a	2.5 ± 3.1 (4)	-7.1 ± 4.8 (2)	-9.6 [-28.3, 9.1]
	II b 又は III b	-2.4 ± 0.6 (24)	-2.9 ± 0.6 (33)	-0.5 [-2.0, 1.0]
	IV b	—	-3.4 ± 4.6 (3)	—
ベースラインの MG-ADL 総スコア	7 以下	-1.4 ± 0.5 (28)	-2.3 ± 0.6 (18)	-0.9 [-2.4, 0.5]
	8~9	-1.8 ± 0.6 (23)	-3.0 ± 0.5 (33)	-1.2 [-2.6, 0.3]
	10~12	-1.5 ± 0.7 (27)	-4.1 ± 0.8 (21)	-2.6 [-4.3, -0.8]
	13 以上	0.6 ± 1.4 (4)	-3.7 ± 1.0 (6)	-4.3 [-7.9, -0.8]
胸腺摘除	あり	-2.1 ± 0.5 (33)	-3.0 ± 0.5 (38)	-0.9 [-2.2, 0.5]
	なし	-0.9 ± 0.5 (49)	-3.1 ± 0.6 (40)	-2.2 [-3.6, -0.8]

最小二乗平均値±標準誤差 (評価例数)、—: 該当なし

a) ベースライン値は、治験薬の初回投与前に得られた最後の評価値とした。

b) 治療群、層別因子である地域、ベースライン時及び来院時の MG-ADL 総スコア、治療群×試験来院日の交互作用を組み込んだ MMRM に基づいて算出した。

c) 中央値で層別

- MG-306 試験での MG-ADL 総スコアのベースラインから投与 26 週までの変化量について、併用薬剤の有無別の部分集団解析結果は表 21 のとおりであり、いずれの部分集団でも、本剤群での MG-ADL 総スコアはプラセボ群と比較して改善した。

表 21 併用薬剤の有無別の MG-ADL 総スコアのベースラインから投与 26 週までの変化量 (FAS)

		ベースラインからの変化量 ^{a)b)}		群間差 [95%信頼区間] ^{b)}
		プラセボ群	本剤群	
全体集団		-1.4 ± 0.37 (82)	-3.1 ± 0.38 (78)	-1.6 [-2.6, -0.7]
経口ステロイド	併用あり	-1.8 ± 0.4 (62)	-3.0 ± 0.4 (47)	-1.2 [-2.4, -0.1]
	併用なし	-0.2 ± 1.0 (20)	-3.1 ± 1.0 (31)	-3.0 [-4.8, -1.1]
経口ステロイド以外の 免疫抑制剤 ^{c)}	併用あり	-1.4 ± 0.4 (61)	-2.8 ± 0.4 (51)	-1.4 [-2.5, -0.2]
	併用なし	-1.5 ± 1.0 (21)	-3.5 ± 0.8 (27)	-2.0 [-4.0, 0.0]
コリンエステラーゼ 阻害薬	併用あり	-1.5 ± 0.5 (63)	-3.2 ± 0.4 (65)	-1.7 [-2.8, -0.6]
	併用なし	-1.7 ± 0.7 (19)	-3.0 ± 0.9 (13)	-1.3 [-3.5, 0.9]

最小二乗平均値±標準誤差 (評価例数)

a) ベースライン値は、治験薬の初回投与前に得られた最後の評価値とした。治験薬投与開始時に併用薬剤を使用していた場合に併用ありと定義した。

b) 治療群、層別因子である地域、ベースライン時及び来院時の MG-ADL 総スコア、治療群×試験来院日の交互作用を組み込んだ MMRM に基づいて算出した。

c) アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムス、シクロスポリン

- 以上より、本剤の有効性に影響を及ぼす因子は示唆されていないと考える。

機構は、以上について了承し、MG-306 試験において本剤の有効性に影響を及ぼしうる因子は認められていないと判断した。ただし、本剤の有効性に影響を及ぼしうる因子（併用薬の種類を含む）の影響については製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3 安全性について

機構は、以下の検討を踏まえ、髄膜炎菌感染症をはじめとする感染症のリスクには特に注意が必要と考えるものの、本剤の安全性について承認の可否に影響する重大な懸念は認められていないと判断した。

7.R.3.1 既承認効能・効果における安全性プロファイルとの差異について

機構は、gMG 患者と既承認効能・効果（PNH 及び aHUS）の対象患者における本剤の安全性プロファイルの差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

gMG 患者を対象とした臨床試験¹³⁾、PNH 患者を対象とした臨床試験¹⁴⁾及び aHUS 患者を対象とした臨床試験¹⁵⁾における主な有害事象の発現状況は表 22 のとおりであり、PNH 及び aHUS 患者と比較して gMG 患者で特異的に認められた事象や多く認められた事象はなかった。gMG 患者と既承認効能・効果（PNH 及び aHUS）の対象患者の安全性プロファイルに大きな差異はないと考える。

表 22 gMG 患者、PNH 患者又は aHUS 患者を対象とした臨床試験における主な有害事象の発現状況

	gMG ¹³⁾		PNH ¹⁴⁾		aHUS ¹⁵⁾
	プラセボ群	本剤群	本剤群	エクリズマブ群	本剤群
評価例数	89	127	436	219	89
すべての有害事象	77 (86.5)	110 (86.6)	379 (86.9)	191 (87.2)	89 (100.0)
重篤な有害事象	11 (12.4)	26 (20.5)	50 (11.5)	17 (7.8)	48 (53.9)
中止に至った有害事象	3 (3.4)	2 (1.6)	1 (0.2)	1 (0.5)	4 (4.5)
主な有害事象					
頭痛	23 (25.8)	23 (18.1)	99 (22.7)	59 (26.9)	30 (33.7)
下痢	11 (12.4)	16 (12.6)	37 (8.5)	12 (5.5)	27 (30.3)
悪心	9 (10.1)	13 (10.2)	34 (7.8)	19 (8.7)	19 (21.3)
関節痛	7 (7.9)	9 (7.1)	33 (7.6)	17 (7.8)	17 (19.1)
尿路感染	4 (4.5)	9 (7.1)	15 (3.4)	5 (2.3)	12 (13.5)
腹痛	0	8 (6.3)	33 (7.6)	16 (7.3)	15 (16.9)
背部痛	5 (5.6)	8 (6.3)	25 (5.7)	10 (4.6)	9 (10.1)
疲労	6 (6.7)	8 (6.3)	40 (9.2)	11 (5.0)	12 (13.5)
上気道感染	2 (2.2)	8 (6.3)	70 (16.1)	18 (8.2)	10 (11.2)
末梢性浮腫	2 (2.2)	6 (4.7)	5 (1.1)	5 (2.3)	10 (11.2)
四肢痛	3 (3.4)	6 (4.7)	27 (6.2)	10 (4.6)	9 (10.1)
呼吸困難	3 (3.4)	5 (3.9)	15 (3.4)	8 (3.7)	13 (14.6)
高血圧	4 (4.5)	5 (3.9)	3 (0.7)	4 (1.8)	21 (23.6)
上咽頭炎	5 (5.6)	5 (3.9)	62 (14.2)	39 (17.8)	18 (20.2)
咳嗽	4 (4.5)	4 (3.1)	24 (5.5)	18 (8.2)	16 (18.0)
便秘	2 (2.2)	3 (2.4)	13 (3.0)	8 (3.7)	13 (14.6)
肺炎	0	2 (1.6)	4 (0.9)	3 (1.4)	9 (10.1)
発熱	5 (5.6)	2 (1.6)	39 (8.9)	18 (8.2)	22 (24.7)
発疹	2 (2.2)	2 (1.6)	10 (2.3)	4 (1.8)	10 (11.2)
嘔吐	3 (3.4)	2 (1.6)	19 (4.4)	8 (3.7)	26 (29.2)
貧血	0	0	21 (4.8)	9 (4.1)	10 (11.2)

発現例数（発現割合（%））

機構は、以上について了承した。

なお、感染症に関するリスクについては 7.R.3.2 で議論する。

-
- 13) 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1 及び 5.3.5.2: MG-306 試験）を対象に、プラセボ群は無作為化比較期（26 週）、本剤群は本剤投与集団での 26 週のデータカットオフ時までの結果。
- 14) ALXN1210-PNH-301 試験（PNH 承認申請時 CTD 5.3.5.1.1）及び ALXN1210-PNH-302 試験（PNH 承認申請時 CTD 5.3.5.1.2）を対象に、エクリズマブ群は無作為化比較期（26 週）、本剤群は本剤投与集団での 52 週のデータカットオフ時までの結果。
- 15) ALXN1210-aHUS-311 試験（aHUS 承認申請時 CTD 5.3.5.2.5 及び 5.3.5.2.7）及び ALXN1210-aHUS-312 試験（aHUS 承認申請時 CTD 5.3.5.2.6 及び 5.3.5.2.8）を対象に本剤投与集団での 52 週のデータカットオフ時までの結果。

7.R.3.2 感染症について

7.R.3.2.1 髄膜炎菌感染症について

機構は、本剤による髄膜炎菌感染症のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 類薬であるエクリズマブについて、本邦では、20■年■月及び20■年■月に、PNH 患者で髄膜炎菌感染症による死亡がそれぞれ1例報告されている。以降、髄膜炎菌感染症によるさらなる死亡を回避するべく、医療従事者向け資材、患者向け資材、患者安全性カード（医療従事者/患者向け）に加えて、安全性情報やリスク対策に関するレターの頻回な配布等のリスク管理策を実施している。
- エクリズマブと同様、本剤により C5 が阻害されることで髄膜炎菌感染症のリスクが増加することから、既承認効能・効果である PNH 及び aHUS 患者においては、本剤を投与する前に髄膜炎菌ワクチンを接種することとされている。
- 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1 及び 5.3.5.2: MG-306 試験）では髄膜炎菌感染症の発現は認められなかったものの、データカットオフ以降に重篤な有害事象として髄膜炎（原因不明）がプラセボ/本剤群の1例に認められた。当該被験者は試験開始前に髄膜炎菌ワクチンを接種しており、髄膜炎に対しては抗菌薬等による治療が実施され、転帰は回復であった。当該事象は本剤との関連性は否定できないと治験責任医師により判断されたが、本剤の投与は継続された。
- 20■年■月■日時点の本剤の国内外製造販売後安全性情報¹⁶⁾によると、PNH 患者で髄膜炎菌感染症が3例認められており（発現率: 約 0.08/100 人年（3/3997 人年））、うち1例が転帰死亡であった。なお、エクリズマブでの過去10年の製造販売後の髄膜炎菌感染症の発現率は約 0.3～0.5/100 人年、死亡率は 0.03/100 人年であり、髄膜炎菌感染症が認められた患者の死亡率は約 10%に相当し、一般的な髄膜炎菌感染症の患者での死亡割合（10～15%）と同程度であった（Clin Infect Dis 2018; 66: 1276-81、Clin Microbiol Rev 2000; 13: 144-66）。

機構は、本剤投与開始前の髄膜炎菌ワクチンの接種及びブースター接種の必要性も含め、本邦で想定される髄膜炎菌のリスク対策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。

- 髄膜炎菌には12の血清型があるとされており、侵襲型髄膜炎菌感染症の大部分は A、B、C、X、Y 又は W 型に起因している（Infect Dis Ther 2016; 5: 89-112）。本邦では、侵襲型髄膜炎菌感染症の年間発生率は人口10万人当たり0.028（2014年）（米国：0.11（2019年）、欧州：0.92（2009年）、オーストラリア：1.2（2009年））であり、全体の62%がY、C及びW型（Y型が42%）、7%がB型に起因すると報告されている（Vaccine 2016; 34: 4068-71、Vaccine 2012; 30S: B26-36, CDC Surveillance Report 2019¹⁷⁾）。
- 現行の米国のワクチン接種に関するガイドライン（General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ¹⁸⁾）では、本剤又はエクリズマブを投与されているすべての患者に対して、本剤又はエクリズマブ投与の2週間前までに髄膜炎菌ワクチンを接種することを推奨している。英国のワクチン接種に関するガイドライン（The Green Book¹⁹⁾）では、類薬であるエクリズマブについて、すべての患者に対してエクリズマブ

16) 20■年■月～20■年■月の推定曝露量: 3997 人年（適応症: PNH 及び aHUS）

17) <https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/surv-reports.html>（最終確認日：2022年5月24日）

18) <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>（最終確認日：2022年5月24日）

19) <https://www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book>（最終確認日：2022年5月24日）

投与の2週間前までに髄膜炎菌ワクチンを接種することを推奨している。推奨されているワクチンは4価（A、C、Y及びW型）及びB型に対するワクチンである。また、いずれのガイドラインでも、4価ワクチンの第1期接種を8週間隔で2回とすることを推奨している。なお、B型に対するワクチンの第1期接種は、添付文書で規定されている（ワクチンの型によって2又は3回投与）。

- 本邦のガイドライン(医療関係者のためのワクチンガイドライン 第3版, 日本環境感染学会; 2020)においてもヒト化モノクローナル抗体投与例が髄膜炎菌ワクチンの接種対象者として記載されており、免疫力を持続させるため、5年ごとのブースター接種を検討することが推奨されている。
- エクリズマブに関して、本邦では、2010年4月に承認されて以降、薬剤の流通管理の一環として髄膜炎菌ワクチン接種証明書の提出を必須とし、緊急納品を除き、投与前に髄膜炎菌ワクチンの接種状況を確認するとともに、髄膜炎菌ワクチン接種証明書の情報に基づき、処方医に対して定期的にワクチンのブースター接種勧奨を実施している。また、2017年12月にgMGに対するエクリズマブの適応追加以降、医療従事者向け及び患者向け資材において、免疫抑制状態の患者における第1期2回接種の必要性及び5年毎のブースター接種の必要性について情報提供している。さらに、入手可能であればB型に対するワクチン接種も推奨されている旨を情報提供している。
- 本剤についても、2019年6月にPNHの適応で承認されて以降、同様の情報提供活動を実施している。gMG患者に対する本剤の投与は長期間に及ぶと想定しており、gMGに対する適応が承認された後も同様の情報提供活動を継続する予定である。
- 本邦で承認されている髄膜炎菌ワクチンの対象となる血清型はA、C、Y及びW135型であり（4価髄膜炎菌ワクチン、メナクトラ筋注）、当該ワクチンを接種することにより本邦で認められる大部分の血清型への感染を予防できると考えるが、本邦においてB型に対するワクチンが未承認であるため、B型による侵襲型髄膜炎菌感染症がリスクとなる可能性は否定できない。また、患者間で免疫応答にばらつきがあり、エクリズマブ使用患者では、4価髄膜炎菌ワクチンを接種していたにもかかわらず、Y型への感染が過去に2例報告されている。
- したがって、本剤投与患者に対しては、ワクチン接種に加えて臨床的に注意深く観察することが、髄膜炎菌感染症をモニターする最も有効な方法と考える。感染を迅速に認知して適切な抗菌薬で治療することが、致命的な転帰を回避するための基本である。

機構は、本剤の投与対象となるgMG患者の多くでは免疫抑制剤が併用されることが考えられること(7.R.4参照)から、髄膜炎菌ワクチンによる免疫反応が減弱し、髄膜炎菌感染症のリスクが高まる可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- gMG患者は、免疫抑制剤を併用していることが多いと想定され、免疫抑制剤には細胞増殖抑制剤（アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート等）、アルキル化剤（シクロホスファミド等）、カルシニューリン阻害剤（シクロスポリンA、タクロリムス等）が含まれる（Clin Exp Immunol 2014; 175: 408-18）。これらの免疫抑制剤は、T細胞及びB細胞の活性化並びにクローン性増殖を妨げ、その結果、感染症ワクチンの初回接種に対する免疫応答を弱める可能性があるが、一般的にメモリー反応は維持されることを考慮すると、ワクチンのブースター接種による免疫反応に対するそれらの影響はより小さいと考えられる（Am J Transplant 2009; 9: S258-62、Clin Infect Dis 2014; 58: e44-100）。

- なお、gMGに限らず、免疫抑制患者に対する髄膜炎菌ワクチン接種は公表されているガイドラインで推奨されており、免疫抑制剤の投与開始を踏まえた接種のタイミングも記載されている。抗体価は必ずしも免疫力に相関せず、とりわけ過去にワクチンを接種した患者では感染に対する既往反応のため相関が認められないため、これらのガイドラインでは抗体価の測定は推奨されていない（Clin Infect Dis 2014; 58: e44-100、Wien Klin Wochenschr 2016; 128: S337-76）。

機構は、以下のように考える。

- 本剤の作用機序に加え、本剤の製造販売後に PNH 患者で髄膜炎菌感染症が 3 例（うち 1 例は転帰死亡）認められていることや MG-306 試験でデータカットオフ以降にプラセボ／本剤群の 1 例で髄膜炎が認められていること等を踏まえると、これまでに得られている情報は限られるものの、本剤もエクリズマブと同様に、髄膜炎菌感染症が発現するリスクがある。髄膜炎菌感染症は急激に重症化し死亡に至ることもあるため、適切に髄膜炎菌感染症ワクチンを接種するとともに、本剤投与時には髄膜炎菌感染症の初期症状に注意して観察を行い、髄膜炎菌感染症が疑われる場合は直ちに適切な処置を行う必要がある。
- エクリズマブ及び既承認効能に係る本剤の製造販売後に得られた髄膜炎菌感染症に関する情報に基づくと、髄膜炎菌ワクチン接種の推奨並びに医療従事者及び患者向けの資材等による情報提供により一定の安全対策はとられている。gMG 患者に対して本剤を投与する場合においても同様の安全対策を確実に実施することが必要である。
- 本剤はエクリズマブから切り替えて投与される可能性もあることから（7.R.6.1 参照）、エクリズマブから切り替えて本剤が投与される患者については、エクリズマブによる治療期間におけるワクチン接種状況を踏まえて、ブースター接種の必要性を含め適切にワクチン接種を行うこととなる。
- 製造販売後には、本剤投与時の髄膜炎菌感染症の発現状況並びに髄膜炎菌ワクチンの第 1 期 2 回接種及びブースター接種の状況について情報収集し、髄膜炎菌感染症のリスク因子及びリスク管理策の実効性を継続的に評価するとともに、新たな情報が得られた場合には速やかに医療現場に提供する必要がある。
- gMG 患者における髄膜炎菌感染症に関するリスク管理策及び本剤の髄膜炎菌感染症に対する注意喚起の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.2.2 その他の莢膜形成細菌感染症について

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

申請者は、以下のように説明した。

- 莢膜形成細菌（髄膜炎菌を除く）感染症関連の有害事象²⁰⁾は、MG-306 試験並びに PNH 及び aHUS を対象とした臨床試験のいずれでも認められていない。
- 21 年 月 日時点で、本剤の国内外製造販売後に莢膜形成細菌（髄膜炎菌を除く）感染症関連の有害事象は報告されていない。

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

- 20 年 月 日時点のエクリズマブの国内製造販売後調査における莢膜形成細菌（髄膜炎菌を除く）感染症関連の有害事象の発現割合は、PNH 0.33%（3/902 例）、aHUS 0.49%（1/203 例）、gMG 0%（0/168 例）、視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）0%（0/55 例）であった。
- 莢膜形成細菌による感染症については添付文書で注意喚起しており、実施されている現行のリスク管理策は gMG に対しても妥当と考えていることから、予定している注意喚起（添付文書（案）、医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項の設定及びリスク最小化活動の内容等）の内容は適切であると考ええる。

機構は、以上について了承した。ただし、髄膜炎菌以外の莢膜形成細菌による感染症の発現状況について、製造販売後も引き続き情報収集し、必要に応じて適切に対応する必要があると考える。

7.R.3.2.3 その他の感染症について

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

申請者は、以下のように説明した。

- gMG、PNH 又は aHUS 患者を対象とした臨床試験における莢膜形成細菌感染症以外の感染症関連の主な有害事象²¹⁾の発現状況は表 23 のとおりであり、gMG を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1 及び 5.3.5.2: MG-306 試験）ではプラセボ群と本剤群とで有害事象の発現割合に大きな差異は認められなかった。また、既承認効能・効果（PNH 及び aHUS）と比較して gMG 患者で有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が特に高くなる傾向はなかった。

表 23 gMG、PNH 又は aHUS 患者を対象とした臨床試験における莢膜形成細菌感染症以外の感染症関連の主な有害事象の発現状況

	gMG			PNH		aHUS
	無作為化比較期		非盲検延長期	本剤群	エクリズマブ群	本剤群
	プラセボ群	本剤群	本剤群			
評価例数	89	86	79	436	219	89
すべての有害事象	28 (31.5)	38 (44.2)	25 (31.6)	211 (48.4)	110 (50.2)	57 (64.0)
重篤な有害事象	4 (4.5)	7 (8.1)	5 (6.3)	18 (4.1)	5 (2.3)	24 (27.0)
中止に至った有害事象	0	2 (2.3)	0	0	0	0
主な有害事象						
COVID-19	3 (3.4)	5 (5.8)	2 (2.5)	0	0	0
尿路感染	4 (4.5)	5 (5.8)	4 (5.1)	15 (3.4)	5 (2.3)	12 (13.5)
咽頭炎	0	4 (4.7)	2 (2.5)	7 (1.6)	3 (1.4)	6 (6.7)
上咽頭炎	5 (5.6)	3 (3.5)	2 (2.5)	62 (14.2)	39 (17.8)	18 (20.2)
副鼻腔炎	0	3 (3.5)	1 (1.3)	5 (1.1)	5 (2.3)	4 (4.5)
上気道感染	2 (2.2)	3 (3.5)	5 (6.3)	70 (16.1)	18 (8.2)	10 (11.2)

発現例数（発現割合（%））

- 本剤の国内外製造販売後安全性情報において報告された莢膜形成細菌感染症以外の感染症関連の有害事象の累積発現率は、20 年 月 日時点で、本邦で 61 例/1232.1 曝露人年、海外で 425 例/2764.6 曝露人年であり、本邦での発現率は海外と比較して低かった。
- 20 年 月 日時点のエクリズマブの国内製造販売後調査でも、gMG 患者における莢膜形成細菌感染症以外の感染症関連の有害事象の発現割合は、PNH 患者及び aHUS 患者と比較して低い傾向が認められている（PNH：20.3%（183/902 例）、aHUS：19.7%（40/203 例）、gMG：9.5%（16/168 例）、NMOSD：3.6%（2/55 例））。

21) MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」から髄膜炎菌感染症関連の有害事象及び莢膜形成細菌感染症関連の有害事象に該当する PT を除いた事象

- 莢膜形成細菌感染症以外の感染症については、添付文書で注意喚起しており、既承認の効能・効果との差異及び新たな懸念は認められていないことから、実施されている現行のリスク管理策は gMG に対しても妥当と考えており、予定している注意喚起（添付文書（案）、医薬品リスク管理計画（案））における安全性検討事項の設定及びリスク最小化活動の内容等）の内容は適切である。

機構は、以上について了承した。ただし、莢膜形成細菌感染症以外の感染症のリスクについて、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 に対する治療体系を踏まえた本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、gMG の治療体系について、以下のように説明した。

- 現在、本邦の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 の治療について以下のように記載されている。なお、2022 年 2 月時点で、日本神経学会が上記ガイドラインの改訂版を作成中であるが、治療の基本理念・方針は現在の重症筋無力症診療ガイドラインの内容が維持されている。
 - gMG の治療戦略は、少量の経口ステロイド、経口免疫抑制剤のカルシニューリン阻害剤（シクロスポリン及びバタクロリムス）を単独又は併用で開始する免疫療法が中心であり、必要に応じて抗コリンエステラーゼ薬を補助的に使用する。
 - 経口ステロイド又は免疫抑制剤による治療中に症状の急性増悪が認められた場合、又は低用量の経口ステロイドで治療目標である minimal manifestations（MM）に至らない場合には、IVIg や血液浄化療法等による早期速効性治療（EFT）を行い、急性増悪の改善や経口ステロイドの減量等を図る。EFT で十分な効果が得られない場合には、症状に応じて定期的に IVIg や血液浄化療法等による速効性治療（FT）を反復する（Repeat FT）。
- C5 阻害剤であるエクリズマブは、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）の発行後に承認されたため、ガイドラインには記載がないものの、効能・効果に準じて IVIg や血液浄化療法等を行っても十分な改善が得られない患者に使用する位置付けとされている（神経治療 2020; 37: 421-24）。
- また、内因性 IgG 濃度を低下させることにより gMG に対する治療効果を示す FcRn 阻害剤であるエフガルチギモド アルファが、経口ステロイド又は免疫抑制剤で十分な効果が得られない患者に対する適応で 2022 年 1 月に承認されたが、当該薬剤は個々の患者の状態に応じてサイクル投与を行うものであり、IVIg や血液浄化療法等に類似した臨床的位置付けと考えられる。
- MG に対する治療体系は、国内では上記の重症筋無力症診療ガイドライン及び「重症筋無力症の治療アルゴリズム」（神経治療 2020; 37: 421-24）で、海外では「International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis」（Neurology 2016; 87: 419-25）及びその改訂版（Neurology 2021; 96: 114-122）で示されており、以下のとおり国内外で類似している。
 - 海外のガイドラインでは、国内のガイドラインと同様に標準治療である少量の経口ステロイド、経口免疫抑制剤を単独又は組み合わせて開始する免疫療法が中心とされている。また、必要に応じ、対症療法である抗コリンエステラーゼ薬が補助的薬剤として使用することとされている。

- 海外のガイドラインでは、経口免疫療法で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 や血液浄化療法を行うこととされている。なお、主に使用される経口免疫抑制剤として、海外ではシクロホスファミドは推奨されず、メトトレキサートが推奨されている等、本邦との違いはあるものの概ね類似している。
- 海外においては、標準治療で十分な有効性が認められず難治性の場合、IVIg や血液浄化療法のほか、抗 AChR 抗体陽性の gMG 患者に対してはエクリズマブが使用可能とされている。

その上で、申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

- MG-306 試験の結果、本剤の治療効果の発現は速やかであり、8 週間隔の定期的な投与により C5 阻害作用が持続し、長期に安定した症状コントロールが可能であり、安全性についても大きな問題は認められなかった。また、MG-306 試験に組み入れられた多くの患者は経口ステロイド又は免疫抑制剤で治療された患者であったことを踏まえると、本剤の治療対象は経口ステロイド又は免疫抑制剤で治療された患者と考える。なお、同様の作用機序を有するエクリズマブによる維持治療では 2 週間隔の定期的な投与が必要であることから、本剤は gMG に対する通院負担の少ない治療選択肢となると考える。
- 上記のとおり、gMG に対する治療アルゴリズムでは、gMG 治療の基本となる免疫療法として、少量の経口ステロイド又は免疫抑制剤の投与から開始され、それにより十分な効果が得られない場合の治療選択肢として、IVIg や血液浄化療法等の FT が挙げられている。FT は MG クリーゼを含む臨床的増悪の一時的な対応には有用であるが、持続的に症状コントロールを行うための繰返し投与では次回施行まで安定した効果が持続しない場合がある。
- 本剤の投与タイミングとしては、患者の状態に応じて、本剤投与中に EFT 及び FT を反復する場合もあれば、EFT 後に本剤が導入される場合もあると想定され、本剤の臨床的位置付けは、IVIg や血液浄化療法等の FT の前治療の有無を問わず、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤の次に用いる治療選択肢となるものと考ええる。

機構は、以下のように考える。

- 本剤はエクリズマブと同様の作用機序を有する薬剤であり、gMG に対するエクリズマブの有効性を検証した臨床試験と同様に（平成 29 年 11 月 24 日付けソリス点滴静注 300 mg 審査報告書）、プラセボ群との比較を行った MG-306 試験の成績に基づき有効性が示されている（7.R.2 項参照）。したがって、MG-306 試験はエクリズマブと有効性を比較可能な試験デザインではなく、これまでに得られているデータからエクリズマブと比べて明らかに本剤の有効性が優れているとは判断できない。また、安全性について、髄膜炎菌感染症を含む感染症リスクに対してエクリズマブと同様の安全対策がなされるとの前提で許容可能とは考えるものの、エクリズマブと同様にリスクは存在すると考えられる（7.R.3 項参照）ことも踏まえると、本剤とエクリズマブのリスク・ベネフィットバランスは大きく異なるものではない。
- 以上のように、本剤はエクリズマブと同様のリスク・ベネフィットバランスを有する治療選択肢であることに加えて、本剤の投与間隔は 8 週間に 1 回であり、2 週間に 1 回の投与が必要となるエクリズマブと比較して通院負担の軽減が期待されることを踏まえると、本剤を医療現場に提供する意義はある。

- エクリズマブは、gMG に対する承認審査時の専門協議における議論等を踏まえ、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定された効能・効果（「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）」）が付与されており（平成 29 年 11 月 24 日付けソリリス点滴静注 300 mg 審査報告書）、本剤の臨床的位置付けについては、同様の作用機序を有するエクリズマブの臨床的位置付けを考慮して検討する必要がある。
- 以上を踏まえると、本剤を gMG 治療に対する新たな治療選択肢として医療現場に提供する意義はあると考えるものの、本剤の臨床的位置付けはエクリズマブと同様のものとするのが適切と考える。本剤の臨床的位置付けについては、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したい。なお、本剤の投与対象については、効能・効果及び投与対象についての項（7.R.5）で議論する。

7.R.5 効能・効果及び投与対象について

7.R.5.1 効能・効果について

機構は、本剤とエクリズマブとの臨床的位置付けの異同を踏まえ、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。

- 本邦において、エクリズマブの gMG に対する効能・効果は、開発対象を難治性 gMG 患者に限定して有効性及び安全性を評価していたこと、さらに、当時は gMG 患者集団での髄膜炎菌感染症に対するリスク管理策の実効性及び有用性が十分に確認されていないと考えられていた背景があり、「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）」と設定された。
- 一方で、海外でのエクリズマブの gMG に対する効能・効果について、欧州では難治性 gMG 患者とされているものの、欧米においては IVIg や血液浄化療法で効果不十分の患者に限定するような規定はなく、国内外で効能・効果が異なる状況が生じている。
- 本剤の臨床開発に際しては、それまで経験してきた gMG や他疾患の患者におけるエクリズマブ及び本剤の感染症リスクへの対策を十分考慮した上で、難治性か否かにかかわらず、未治療の患者も含めた gMG 患者を対象として国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1 及び 5.3.5.2: MG-306 試験）を実施することとした。MG-306 試験の結果から、本剤の有効性が確認され、また、投与間隔に関する利便性（患者及び医療機関の負担軽減）はエクリズマブよりも優れていると考える。
- 本剤の安全性について、特に最も重要な髄膜炎菌感染を含む感染症に関しては、作用機序の観点からエクリズマブと本剤で同様のリスクが存在すると考えられ、また、本剤が投与される gMG 患者の多くで免疫抑制剤が併用されている状況もエクリズマブと同様と考える。しかし、本邦でエクリズマブが投与された PNH 患者での髄膜炎菌感染による死亡が、20■年■月及び 20■年■月にそれぞれ 1 名報告されて以降、髄膜炎菌感染による 3 人目の死亡を完全に回避するべく、安全性情報やリスク対策に関するレターの頻回配布をはじめ、様々な施策を実施しており、現在も継続中である。このように、エクリズマブが gMG に対して開発及び承認審査された当時と異なり、現在までに、エクリズマブ及び本剤の既承認効能・効果の製造販売後において、髄膜炎菌感染に関する新たな情報等を踏まえ、リスク管理策を推進・浸透させている。gMG 患者に対して本剤を処方する医療従事者や医療機関のほとんどは、エクリズマブと重複することが想定され、既に C5 阻害薬の髄膜炎菌感染に対するリスク管理が経験・熟知されている環境下で本剤は処方されと考えられる。

- 初期治療のステロイド剤や免疫抑制剤が十分に奏効しないと診断された場合やステロイドの減量が必要な場合に、治療のための頻回の通院や入院ができない患者や安全性の懸念から IVIg や血液浄化療法が適さない患者では、本剤を用いた治療のニーズは高いと想定される。
- 本剤の承認申請時点では、MG-306 試験で未治療の gMG 患者も組入れ可としていたことを踏まえ、未治療患者での医療ニーズの可能性も考慮し、効能・効果を「全身型重症筋無力症」と設定していた。しかしながら、MG-306 試験のすべての患者が MG に対する治療歴を有し、そのほとんどが標準治療薬（副腎皮質ステロイド又は非ステロイド性免疫抑制剤）による治療であったこと、未治療患者での本剤の医療ニーズや有効性・安全性が不明瞭であること、及び現在の髄膜炎菌感染リスクとその管理体制等を含めたリスク・ベネフィットバランスを総合的に判断し、効能・効果を以下のように変更することが適切と考えた。

〔効能・効果（変更案）〕

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

- なお、エクリズマブと同様に、効能又は効果に関連する注意として、病態生理学的な補体活性化の役割に基づき、本剤の投与対象は抗 AChR 抗体陽性の患者に限定する旨を記載する。

機構は、以下のように考える。

- 本剤はエクリズマブと同様の作用機序を有する薬剤であり、エクリズマブと同様にプラセボ対照比較試験の成績に基づき有効性が説明されている（7.R.2 参照）。また、エクリズマブや本剤の既承認効能について実施されているリスク管理策により、本剤の適正な使用は可能と考えるものの、本剤の重要な特定されたリスクである髄膜炎菌感染症をはじめとするリスクはエクリズマブと同様に存在していること（7.R.3 参照）も踏まえると、本剤のリスク・ベネフィットバランスに基づく臨床的位置付けはエクリズマブと大きく異なるものではない（7.R.4 参照）。
- 加えて、gMG に対して本剤を処方する医療機関及び医療従事者はエクリズマブと大きく異ならないとの申請者の説明を踏まえると、医療現場における混乱を避ける観点からも、本剤の効能・効果はエクリズマブと同様の「全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）」とすることが適切と考える。
- エクリズマブの承認審査時に投与対象を限定するにあたっては、合併症や副作用等により IVIg 又は血液浄化療法が施行できず、症状の管理が困難な場合においてもエクリズマブの投与対象となる旨を医療従事者向け資材で情報提供することにより、医療現場において特段の不自由はないものと判断された。加えて、gMG に対する既存治療の診療ガイドライン等における位置付けや、IVIg や血液浄化療法等の FT をより早期に実施する EFT という概念が浸透してきていること（7.R.4 参照）も考慮すると、本剤の効能・効果をエクリズマブと同様の効能・効果とした場合でも、本剤による治療を必要とする患者に対して遅滞なく本剤を投与することは可能と考える。
- 本剤の効能・効果については、本剤の臨床的位置付けと併せて、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5.2 MG クリーゼを発現している患者への投与について

機構は、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有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- MG-306 試験では、スクリーニング来院時又は無作為化前の任意の時点で、治験担当医師が MG クリーゼ／増悪又は臨床的悪化と判断する臨床的特徴が認められた患者は除外されていた。
- エクリズマブでは、資材において MG クリーゼを発現している患者に対する使用経験がない旨が情報提供されているが、MG クリーゼを発現している患者への投与経験として国内外から複数の報告があり、いずれでもエクリズマブの投与により MG クリーゼの改善が認められた（Ther Adv Neurol Disord 2020; 13: 1-9、Muscle Nerve 2021; 64: 1-4 等）。
- 以上のとおり、MG クリーゼを発現している患者へのエクリズマブ投与により MG クリーゼが改善し、有害事象等の安全性の問題は特に認められていないとの報告があること、本剤はエクリズマブと同じ C5 阻害剤であることから、MG クリーゼを発現している患者に本剤を投与した場合、エクリズマブと同様の有効性が期待でき、忍容性にも大きな問題はないことが推察される。したがって、MG クリーゼを発現している患者での本剤の使用を制限する等の注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

MG-306 試験の対象患者から MG クリーゼの患者を除外したことは、有効性及び安全性を適切に評価するためにやむを得ない対応であった。同様の作用機序を有するエクリズマブの状況及び本剤の臨床的位置付けを考慮すると、MG クリーゼの患者を本剤の投与対象とすることは許容可能と考えるものの、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有効性及び安全性に関する情報は得られていない旨を情報提供資材等により医療現場に情報提供する必要がある。また、製造販売後の調査等から MG クリーゼの患者における有効性及び安全性について新たな知見が得られた場合は、速やかに情報提供する必要がある。

7.R.5.3 C5 遺伝子多型を有する患者における有効性について

機構は、エクリズマブと C5 の結合活性が大幅に低下する C5 遺伝子多型を有する患者が日本人の約 3%で認められるとの報告（N Engl J Med 2014; 370: 632-9）があることを踏まえ、当該患者集団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。

- エクリズマブの gMG に関する効能・効果の承認審査時以降、国内では一部の検査会社で C5 遺伝子多型の受託遺伝子検査が可能となっており、主治医の判断で患者及び施設の承認等の手順を経て任意に行われている。
- 現在実施中のエクリズマブの NMOSD に係る効能・効果の使用成績調査に登録された患者 55 例のうち、20 例で C5 遺伝子多型の検査が行われ、エクリズマブと C5 の結合活性が大幅に低下する C5 遺伝子多型を有する患者が 1 例報告されている（20■年■月■日時点）。なお、当該患者では、検査結果の判明後、直ちにエクリズマブの投与が中止された。中止時までには NMOSD の再発は認められておらず、有効性に対する C5 遺伝子多型の影響は不明である。

- 本剤の MG-306 試験では、無作為化比較期に本剤の投与を受けたすべての患者において、投与開始後から 26 週までに測定した全時点で血清中遊離 C5 濃度は 0.5 µg/mL 未満であり、本薬と C5 の結合活性が低下する C5 遺伝子多型を有する gMG 患者の存在は示唆されなかった。
- そのほか、現在までに C5 遺伝子多型を有する gMG 患者での本剤の有効性に関する臨床データは得られていない。しかしながら、本薬はエクリズマブとヒト C5 結合部位が同じであり、エクリズマブの効果を減弱する可能性のある C5 遺伝子多型を有する gMG 患者では、本剤でもベネフィットが限定される可能性は否定できないことから、エクリズマブと同様に、本剤についても医療従事者向け資料等において、C5 遺伝子多型を有する患者では、エクリズマブと同様、本薬も C5 と結合しない可能性があることについて情報提供を行う予定である。

機構は、以上について了承した。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 用法・用量の設定について

機構は、本剤の申請用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- gMG 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1 及び 5.3.5.2: MG-306 試験) では、以下の①から③のとおり、PNH 患者を対象とした本剤の臨床試験のデータ、gMG 患者にエクリズマブが投与されたときのデータ、エクリズマブと同様に本剤の曝露反応関係に疾患の影響はないことに加え、gMG 患者において本剤の薬物動態の治療標的閾値を維持することで、終末補体の急速、完全かつ持続的な阻害が達成可能と考えられることに基づき、PNH の承認用法・用量と同じ体重に基づく用法・用量を設定した。
 - ① PNH 患者を対象とした本剤の第Ⅲ相試験 (ALXN1210-PNH-301 及び ALXN1210-PNH-302 試験) では、健康成人及び PNH 患者を対象とした第Ⅰ相試験 (ALXN1210-HV-102 及び ALXN1210-PNH-103) 及び第Ⅱ相試験 (ALXN1210-PNH-201 試験) から得られた血清中乳酸脱水素酵素 (LDH) 濃度と血清中遊離 C5 濃度との関係及び血清中遊離 C5 濃度と血清中本薬濃度との関係から、PNH 患者において本剤による終末補体の完全な阻害に必要と考えられる血清中遊離 C5 濃度及び血清中本薬濃度の治療標的閾値を、それぞれ 0.5 µg/mL 未満及び 175 µg/mL 超と特定した上で、母集団薬物動態モデリング&シミュレーションアプローチにより、97.5%以上の患者で血清中本薬濃度が治療標的閾値である 175 µg/mL を常に上回る用法・用量を体重区分別に設定した。
 - ② gMG 患者を対象としたエクリズマブの第Ⅲ相試験 (ECU-MG-301 試験) において、完全かつ持続的な終末補体阻害を達成することにより、gMG 患者の治療におけるエクリズマブの良好なベネフィット・リスクプロファイルが得られていたことから、MG-306 試験においても、急速、完全かつ持続的な終末補体阻害を目標とした用法・用量を設定することは妥当と考えた。
 - ③ エクリズマブの誘導体であり、C5 に高い親和性で特異的に結合する終末補体阻害剤である本剤についても、曝露反応関係に疾患の影響はないと想定されたことから、PNH 又は aHUS 患者を対象とした第Ⅲ相試験で安全かつ有効であることが示されている体重に基づく用法・用量を用いることが可能であり、本剤の用量設定試験の実施は不要と判断した。
- MG-306 試験において、本剤群ではプラセボ群と比べて主要評価項目である MG-ADL 総スコアが有意に低下し、他の副次評価項目でも良好な結果が得られた。また、安全性も良好であった。加えて、

薬物動態及び薬力学の結果では、無作為化比較期全体をとおして本剤群のすべての患者で血清中本薬トラフ濃度が目標の閾値である 175 µg/mL 超で維持され、かつ、血清中遊離 C5 濃度も 0.5 µg/mL 未満に抑えられており、終末補体の急速、完全かつ持続的な阻害が確認された。

- MG-306 試験の体重区分別の部分集団解析では、有効性に大きな違いはなく、安全性についても評価患者数が 30 例以上であった「60 kg 以上 100 kg 未満」の部分集団と「100 kg 以上」の部分集団の比較において有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった。
- 以上の MG-306 試験の結果を踏まえ、本剤の gMG での用法・用量は、PNH 及び aHUS と同様の体重に基づく用量とすることが適切と判断した。
- なお、18 歳未満の gMG 患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討したデータはないことを踏まえ、PNH と同様に、用法・用量を「通常、成人には、ラブリズマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1 回 2,400～3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週後に 1 回 3,000～3,600 mg、以降 8 週ごとに 1 回 3,000～3,600 mg を点滴静注する。」と変更する（下線部追記）。

機構は、エクリズマブから本剤へ切り替えて投与する場合の用法・用量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。

- 本剤は維持期の投与頻度がエクリズマブよりも低く、利便性の向上が期待されることから、既承認効能・効果である PNH 及び aHUS ではエクリズマブから本剤への切替えが進んでおり、gMG 治療でも同様の理由で切替えが想定される。
- PNH 及び aHUS の臨床試験ではエクリズマブから本剤への切替え投与が設定され、切替え時の用法・用量は「エクリズマブから本剤に切り替える場合には、エクリズマブの最後の投与から 2 週間後に本剤の初回用量を投与し、その 2 週間後に維持用量の投与を開始し、その後は 8 週に 1 回の間隔で投与する。」とされた。当該用法・用量を用いてエクリズマブ投与中の PNH 患者を対象に本剤への切替えを検討した第Ⅲ相試験（ALXN1210-PNH-302 試験）では、本剤に切り替えた群での有効性及び安全性はエクリズマブ投与群と大きく異ならず、C5 の阻害に係る懸念も認められなかった。
- 本剤の薬物動態は疾患によらず同様であることから（6.R.2 参照）、gMG でも上記の用法・用量を用いて切り替えることが適切と考える。なお、以上の内容について、医療従事者向け資材等で情報提供する予定である。

機構は、以上について了承し、申請者が提示する用法・用量に問題はないと考えるが、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

7.R.6.2 本剤の投与中止について

機構は、本剤投与により gMG 症状の寛解が得られた場合又は寛解が期待できない場合等に本剤の投与中止を考慮する必要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。

- MG-306 試験では、26 週間の無作為化比較期に加えて非盲検延長期を設定し、最長 52 週間での本剤の有効性が持続することが示されている。また、適切な対策を実施することで髄膜炎菌感染リスクの軽減は可能と考える。したがって、IVIg 等の短期的な症状改善や増悪時の治療とは異なり、本剤の投与を継続することにより長期的に gMG の症状をコントロールすることが可能と考える。

- エクリズマブの承認時には、エクリズマブによる治療により臨床的有用性が得られていない患者に対してエクリズマブの不要な曝露を最小限に抑えるために、投与開始後 12 週までに症状の改善が認められない患者では、エクリズマブの投与中止を検討する注意喚起を行うことが妥当と考え、添付文書において投与中止に関する記載を設定した。
- 一方、本剤の MG-306 試験の無作為化比較期及び非盲検延長期において、本剤投与 12 週までに最初の臨床的改善²²⁾ が認められた早期レスポnderは、MG-ADL 総スコアで 68.5%、QMG 総スコアで 49.5%であり、12 週を超えて最初の臨床的改善を認めた後期レスポnderは MG-ADL 総スコアで 9.9%、QMG 総スコアで 10.8%であり、12 週を超えた投与期間中にも一定数の患者が最初の臨床的改善を示した。本剤は導入用量の投与開始 2 週後から維持用量を開始し、その後 10 週、18 週、26 週と 8 週ごとに投与するため、当該来院に合わせて患者の症状改善を確認することが可能であることから、本剤による治療効果の判断は 18 週の投与来院時までに行うことが妥当と考える。したがって、投与開始後 18 週までに症状の改善が認められない患者では、本剤の投与中止を検討することを添付文書で注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を踏まえると、本剤により症状寛解が得られた患者において本剤の投与を継続することは可能と考えるが、本剤の髄膜炎菌感染症のリスク（7.R.3.2.1 参照）を踏まえ、症状寛解が認められた患者における継続の必要性については、個々の患者で慎重に検討されるべきと考える。

また、本剤の薬理作用、臨床試験成績及び髄膜炎菌感染症リスクを考慮し、本剤の投与開始一定期間後に症状の改善が認められなかった患者では、本剤の投与中止を検討するよう注意喚起するとの方針は妥当と考えるが、本剤の投与中止の検討タイミングを「18 週まで」とすることの適切性を含め、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

機構は、以下のように考える。

臨床試験に組み入れられた症例数は限られており、gMG 患者に対する本剤の安全性プロファイルが十分に検討されているとはいえないことから、製造販売後調査を実施し、日本人 gMG 患者での本剤の安全性について引き続き情報収集する必要がある。また、提示された臨床試験成績及び本剤に係る国内外の製造販売後の安全性情報を踏まえると、製造販売後調査において、髄膜炎菌感染症の発現状況及び髄膜炎菌ワクチン（第 1 期 2 回接種及びブースター接種）の接種状況、髄膜炎菌以外の感染症の発現状況等について情報収集する必要がある。

さらに、本剤の既承認効能・効果（PNH 及び aHUS）では、髄膜炎菌感染症等のリスクを踏まえて、各疾患の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ本剤投与が行われるように、必要な措置を講じるよう承認条件が付されており、リスク低減のための適切な措置が講じられていることから、gMG 患者に対する効能追加後にも同様の措置を講じる必要がある。

なお、申請者は、本剤の追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後データベース調査の実施を検討したが、「髄膜炎菌感染症（敗血症を含む）」の特定が困難であること、データベース調査で把握

22) MG-ADL 総スコアのベースラインから 3 ポイントの改善、又は QMG 総スコアのベースラインから 5 ポイントの改善

可能な gMG 患者数は限られると想定されることを踏まえ、製造販売後に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とした使用成績調査を実施すると説明している。

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

7.R.8 小児開発について

申請者は、小児 gMG 患者での本剤の開発について以下のように説明している。

gMG は若年層でも発症することがあり、また、アジアでは若年層での MG 発症割合が高く、本邦でも同様の傾向が認められることから (J Neurol Sci 2011; 305: 97-102)、本剤の医療ニーズは 18 歳未満の gMG 患者にも存在している。以上を踏まえ、本剤について、6 歳以上 18 歳未満の抗 AChR 抗体陽性の小児 gMG 患者を対象とした開発を検討している。

機構は、本剤の小児適応に関する開発の必要性はあると判断する。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

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 に係る有効性は示され、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となるものであり、医療現場に提供する意義はあると考える。また、機構は、本剤の臨床的位置付け、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、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4年7月14日

申請品目

[販 売 名] ユルトミリス点滴静注 300 mg、同 HI 点滴静注 300 mg/3 mL、同 HI 点滴静注 1100 mg/11 mL

[一 般 名] ラブリズマブ（遺伝子組換え）

[申 請 者] アレクシオンファーマ合同会社

[申請年月日] 令和3年11月5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 有効性について

専門協議では、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の機構の判断を支持する意見に加え、専門委員より以下の意見が示された。

- 併用治療薬が有効性の評価に及ぼした影響についても考察が必要である。
- 主要評価項目であるMG-ADL総スコアのベースラインから投与26週までの変化量について本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められ、また、副次評価項目であるQMG総スコアのベースラインから投与26週までの変化量についてもプラセボ群と比較して本剤群で改善傾向が認められたものの、いずれの項目についても認められた群間差は医療現場においてはわずかという印象である。

機構は、以下のように説明し、機構の判断は専門委員から支持された。

- MG-306試験では、スクリーニング来院時点で免疫抑制療法を受けていた患者は、試験期間中、継続して免疫抑制療法を受けることができたとされた。ただし、無作為化比較期には、医学的に必要であると治験担当医師が判断した場合以外は、免疫抑制療法の用量変更又は新たな免疫抑制療法の追加は行わないこととされた。また、患者に臨床的増悪が認められた際には、レスキュー治療（高用量コルチコステロイド、血液浄化療法、IVIg等）を実施してもよいとされた。その上で、主要な解析では、レスキュー治療等による効果も含んだ有効性の成績が評価された。MG-306試験の無作為化比較期において、臨床的増悪が認められた患者の割合は本剤群で9.3%（8/86例）であり、プラセボ群の16.9%（15/89例）と比較して低く、レスキュー治療を実施した患者の割合も本剤群（9.3%、8/86例）の方がプラセボ群（15.7%、14/89例）と比較して低かった。また、無作為化比較期に経口ステロイドや免疫抑制剤の追加・用量変更が行われた患者は、本剤群、プラセボ群ともにわずかであっ

た。これらの点を踏まえると、MG-306試験での併用治療薬の使用は本剤の有効性を過大評価する方向に影響していないものとする。

- 以上のように、MG-306試験ではレスキュー治療や併用薬による効果も含んだ有効性を評価していることに加え、本剤は他の治療による管理が困難な患者を対象としていることも踏まえると、総合的に承認に足る有効性は認められており、臨床的に意義があるものと判断した。

1.2 安全性について

専門協議では、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の機構の判断を支持する意見に加え、専門委員より以下の意見が示された。

- 本剤はエクリズマブに比べて終末補体障害効果が長期間持続する点が特徴と考えられることから、髄膜炎菌感染症等の重篤な副作用について、さらに丁寧な情報提供が重要と考える。
- 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律の規定に基づく侵襲性髄膜炎菌感染症の国内届出数は、COVID-19の発生後(2020年以降)に急激に減少しているが、今後インバウンド旅行者の増加が見込まれるため、非侵襲性髄膜炎菌感染症とともに増加に転じることが推定される。そのため、本剤投与に際して髄膜炎菌感染症はエクリズマブと同様に発生すると考えられることから、髄膜炎菌ワクチンの接種は必須と考える。

機構は、髄膜炎菌感染症が疑われる場合の管理・対応方法等については、本剤でもエクリズマブと同様の情報提供資料にて、医療従事者、患者及び家族に対して情報提供予定である旨、情報提供にあたっては、エクリズマブと比べて本剤でリスクが低減するとの誤解を招くような記載は不適切と考えており、適切な情報提供が必要と考える旨を説明し、機構の判断は専門委員から支持された。

1.3 臨床的位置付け、効能・効果及び投与対象について

専門協議では、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付けについて」及び「7.R.5 効能・効果及び投与対象について」の機構の判断を支持する意見に加え、専門委員より以下の意見が示された。

- 本剤の有効性がエクリズマブと比較して優れているかどうかは不明である一方、リスクについてはエクリズマブと同等かそれ以上の可能性を想定すべきと考える。
- 近年、MGの長期予後は免疫療法の普及により改善しており、IVIgの反復とカルシニューリン阻害薬等との併用により、治療目標とされている「経口プレドニゾロン5mg以下でminimal manifestationレベル(MM-5mg)」の達成率も改善してきていることから、本剤のリスクも踏まえると、IVIg等でコントロール不良な患者に用いる位置付けとすることも一案である。
- gMGの病因である抗AChR抗体の産生を抑制又は除去する治療(血液浄化療法、経口ステロイド増量、免疫抑制剤併用、ステロイドパルス療法)を行わずに本剤を長期に使用することは避けるべきである。本剤は抗AChR抗体の産生を抑制又は除去する治療ではないことから、神経筋接合部の保護を目的としてレスキュー的に使用する位置付けとすることも一案である。

機構は、以下のように説明し、最終的に機構の判断は専門委員から支持された。

- 日本神経学会による最新の診療ガイドライン(重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン2022. 南江堂; 2022)においては、IVIgや血液浄化療法等によるEFTやFTを実施しても十分な治療効果が得られない場合にエクリズマブ等の分子標的治療薬を使用することが可

能とされている。したがって、本剤を投与される多くの患者では、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤といった抗 AChR 抗体の産生を抑制する治療が併用されていると考えられる。

- また、MG-306 試験においては、本剤投与後に寛解が認められた後に本剤投与を中止した場合の有効性及び安全性は十分に検討されていないことに加え、現在のエクリズマブの使われ方も踏まえると、個々の患者でリスク・ベネフィットを慎重に検討の上、注意して本剤投与を継続することは可能と考える。
- 以上のことや本剤の有効性及び安全性の成績等を踏まえると、本剤は、エクリズマブと同様に「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」に用いる位置付けとし、エクリズマブと同様の効能・効果とすることが妥当と考える。

なお、エクリズマブの効能・効果は「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」であり、さらに、医療従事者向け資材にて、合併症や副作用等により IVIg 又は血液浄化療法が施行できず症状の管理が困難な場合も投与対象となることが情報提供されている。しかしながら、申請者より、合併症や副作用等により IVIg 又は血液浄化療法が施行できず症状の管理が困難な患者に対しエクリズマブの治療機会が提供されていない可能性がある旨の説明があったこと等を踏まえ、機構は、本剤においては、エクリズマブの医療従事者向け資材と同様の内容を、添付文書の効能又は効果に関連する注意の項に以下のとおり記載することが適切と考える旨を説明し、機構の判断は専門委員により支持された。

<効能又は効果に関連する注意>

本剤は、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、以下に示す患者への投与を考慮すること。

- 免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法を施行しても症状の管理が困難な患者
- 合併症や副作用等により、免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法の施行が困難な患者

以上の議論を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果を以下のように整備するとともに、効能又は効果に関連する注意の項に上記の内容を記載するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果]（関連箇所のみ）

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

1.4 用法・用量について

① 用法・用量の設定について

審査報告（1）の「7.R.6.1 用法・用量の設定について」の機構の判断は、専門委員から支持された。

② 本剤の投与中止について

審査報告（1）の「7.R.6.2 本剤の投与中止について」の機構の判断は、専門委員から支持された。

③ 本剤の補充投与の設定について

専門協議では、審査報告（1）の「6.R.3 血液浄化療法又はIVIg実施時における本剤の補充投与の設定について」の機構の判断は、専門委員から支持された。なお、専門委員より以下の意見が示された。

- 本剤投与と同日に血液浄化療法又はIVIgを実施するケースは稀と考えられ、MG-306試験における規定（治験薬投与予定日に血液浄化療法又はIVIgを実施する場合、本剤投与前に実施し、その場合には本剤の補充投与は行わず、血液浄化療法又はIVIg実施後4時間以内に通常どおりの用法・用量で本剤を投与すること）は、情報提供資材において情報提供することで差し支えない。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議では、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の機構の判断等を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表24に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表25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の機構の考えは、専門委員から支持された。

表24 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・髄膜炎菌感染症（敗血症を含む）	- 発作性夜間ヘモグロビン尿症患者における本剤投与中止による重篤な溶血 - infusion reaction - 非典型溶血性尿毒症症候群患者における本剤投与中止による重度の血栓性微小血管症 - 感染症（髄膜炎菌感染症以外）	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

（変更なし）

表25 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 - 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 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド、患者安全性カード）の作成と提供 - 患者向け資材（ユルトミリス治療で気を付けてほしいこと、患者安全性カード）の作成と提供

（本申請に関連す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み記載）

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。申請者は、gMG患者を対象として、表26に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表26 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2年間（ただし、投与を中止した場合には、最後の投与日から16週間）
予定症例数	110例
主な調査項目	- 患者背景（性別、年齢、自己抗体、胸腺腫の既往、外科手術（胸腺）の既往、ワクチン接種状況、重症度等） - 既往歴、合併症 - 原疾患に対する前治療、原疾患に対する併用治療（薬剤名／療法名） - 本剤の投与状況（投与年月日、投与量等） - 本剤の補充投与状況（投与年月日、投与量、補充投与の理由等） - 有効性（全般改善度、MG-ADLスコア、MG-QoL15rスコア） - 有害事象の発現状況 - 感染症が発現した場合、起因菌（髄膜炎菌については血清型を含む）

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する必要があると考える。

2. 審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
13	表 13	投与 60 週までの MG-ADL 総スコアの <u>ベースラインからの推移</u> （非盲検延長集団）	投与 60 週までの MG-ADL 総スコアの <u>非盲検延長期における推移</u> （非盲検延長集団）

3. 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

3.1 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。

3.2 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、CTD 5.3.5.2）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。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果の再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

発作性夜間ヘモグロビン尿症

非典型溶血性尿毒症症候群

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

（下線部追加）

[用法・用量]

発作性夜間ヘモグロビン尿症及び全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）

通常、成人には、ラブリズマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1 回 2,400～3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週後に 1 回 3,000～3,600 mg、以降 8 週ごとに 1 回 3,000～3,600 mg を点滴静注する。

非典型溶血性尿毒症症候群

通常、ラブリズマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1回 600～3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週後に 1 回 300～3,600 mg、以降 4 週又は 8 週ごとに 1 回 300～3,600 mg を点滴静注する。

（下線部追加）

〔承認条件〕

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内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。
3. 本剤の投与が、全身型重症筋無力症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AChR	Acetylcholine Receptor	アセチルコリン受容体
aHUS	Atypical Hemolytic Uremic Syndrome	非典型溶血性尿毒症症候群
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
C _{max}	maximum observed Concentration	最高血清中濃度
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	—
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
C _{trough}	serum Concentration observed prior to start of infusion	血清中トラフ濃度
C5	Complement component C5	補体第 5 成分
EFT	Early fast-acting treatment	早期速効性治療
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FcRn	Neonatal Fc Receptor	胎児性 Fc 受容体
FT	Fast-acting treatment	速効性治療
gMG	generalized Myasthenia Gravis	全身型重症筋無力症
HLT	High-Level Terms	高位用語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IVIg	Intravenous Immunoglobulin	免疫グロブリン大量静注療法
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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
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
MG-QoL 15r	Revised 15 Component Myasthenia Gravis Quality of Life	—
MG-306 試験	—	ALXN1210-MG-306 試験
MMRM	Mixed model repeated measures	—
MuSK	Muscle-specific receptor tyrosine Kinase	筋特異的受容体型チロシンキナーゼ
NMOSD	Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder	視神経脊髄炎スペクトラム障害
PNH	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PT	Preferred Term	基本語
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis	—

QOL	Quality of Life	生活の質
SMQ	Standerdized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
Vc	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
Vp	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
エクリズマブ	—	エクリズマブ（遺伝子組換え）
エフガルチギモ ド アルファ	—	エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ユルトミリス点滴静注 300 mg、同 HI 点滴 静注 300 mg/3 mL、同 HI 点滴静注 1100 mg/11 mL
本剤/本剤群	—	MG-306 試験無作為化比較期において本剤 群であった被験者であって、非盲検延長 期において本剤を投与された被験者
本薬	—	ラブリズマブ（遺伝子組換え）
プラセボ/本剤群	—	MG-306 試験無作為化比較期においてプラ セボ群であった被験者であって、非盲検 延長期において本剤を投与された被験者