

審議結果報告書

令和5年7月27日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ソリリス点滴静注300mg
[一般名] エクリズマブ（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5年1月30日

[審議結果]

令和5年7月24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6年1日とされた。

[承認条件]

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

審査報告書

令和5年7月12日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] ソリリス点滴静注 300 mg
[一般名] エクリズマブ（遺伝子組換え）
[申請者] アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日] 令和5年1月30日
[剤形・含量] 1バイアル（30 mL）中にエクリズマブ（遺伝子組換え）を 300 mg 含有する水性注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（26薬）第358号、平成26年12月8日付け薬食審査発1208第1号）
[審査担当部] 新薬審査第三部
[審査結果]

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

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

- [効能又は効果] 発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制
非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制
全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）
視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防
(変更なし)

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

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

非典型型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制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、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、下記の用法・用量で点滴静注する。

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

全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）及び視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

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

（下線部追加、取消線部削除）

[承認条件]

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

審査報告 (1)

令和5年6月9日

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

申請品目

[販売名] ソリリス点滴静注 300 mg

[一般名] エクリズマブ (遺伝子組換え)

[申請者] アレクシオンファーマ合同会社

[申請年月日] 令和5年1月30日

[剤形・含量] 1バイアル (30 mL) 中にエクリズマブ (遺伝子組換え) を 300 mg 含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果]

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制

全身型重症筋無力症 (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)

視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の再発予防

(変更なし)

[申請時の用法・用量]

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

通常、成人には、エクリズマブ (遺伝子組換え) として、1回 600 mg から投与を開始する。初回投与後、週1回の間隔で初回投与を含め合計4回点滴静注し、その1週間後 (初回投与から4週間後) から1回 900 mg を2週に1回の間隔で点滴静注する。

非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制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、エクリズマブ (遺伝子組換え) として、下記の用法・用量で点滴静注する。

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

全身型重症筋無力症 (免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る) 及び視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の再発予防

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

（下線部追加、取消線部削除）

[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	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	23
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	23

[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、筋力低下を特徴とする自己免疫疾患であり、指定難病とされている（平成 26 年 10 月 21 日付け厚生労働省告示第 393 号 告示番号 11）。小児期に発症する MG について、発症年齢は 5 歳未満にピークがあることが知られており、眼筋型が多く、これらの症例は寛解に至ることが多いが、全身型も一定の割合で認められる。成人と小児で gMG の病態及び臨床症状は類似しており、治療法としては、いずれも経口のステロイド剤や免疫抑制剤等が選択されるものの（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）、小児の用法・用量が承認されている薬剤は限られている。

本剤は、ヒト C5 に対するヒト化モノクローナル抗体の注射剤であり、本邦では、2010 年 4 月に「発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制」の効能・効果で承認され、2013 年 9 月に「非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制」、2017 年 12 月に「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）」、2019 年 11 月に「視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防」の効能・効果で承認されている。なお、本剤は、「難治性全身型重症筋無力症」を予定効能・効果として、平成 26 年 12 月 8 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（26 薬）第 358 号）。

以上の状況等を踏まえ、今般、申請者により、国際共同第Ⅲ相試験成績等に基づき、gMG に対する小児の用法・用量の追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、海外では、本剤は、2023 年 5 月時点で、gMG に係る効能・効果について、米国、欧州等 40 以上の国又は地域で承認されている。また、gMG に対する小児の用法・用量に関して、欧州では 2022 年 11 月に承認申請が行われ、2023 年 6 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の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本剤の初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

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」は本剤の初回承認時に評価済みであることから、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。

血清中本薬濃度は酵素結合免疫吸着測定法（定量下限: 9.38 µg/mL）、血清中遊離 C5 濃度は電気化学発光免疫測定法（定量下限: 0.0274 µg/mL）を用いて測定された。また、本薬に対する結合抗体及び中和抗体は電気化学発光免疫測定法を用いて測定された。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 gMG の小児患者における検討

6.2.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2: MG-303 試験<2018年12月～実施中、データカットオフ日：2022年6月1日>）

抗 AChR 抗体陽性の 6 歳以上 18 歳未満の日本人を含む gMG 患者（薬物動態評価例数 11 例）を対象に、本薬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（試験計画の詳細は、7.1 参照）。

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-303 試験における本剤の用法・用量

体重	導入期	維持期
40 kg 以上	1 回 900 mg を週 1 回で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1200 mg を 2 週に 1 回
30 kg 以上 40 kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 900 mg を 2 週に 1 回
20 kg 以上 30 kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 600 mg を 2 週に 1 回
10 kg 以上 20 kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300 mg を 2 週に 1 回

gMG の小児患者における体重区分別の血清中の本薬トラフ濃度及び遊離 C5 濃度は、表 2 のとおりであった。また、本剤投与後に抗本薬抗体が陽性となった被験者は認められなかった。

表 2 gMG の小児患者における体重区分別の血清中の本薬トラフ濃度及び遊離 C5 濃度

評価時期	本薬トラフ濃度 (µg/mL)		遊離 C5 濃度 (µg/mL)	
	体重 30 kg 以上 40 kg 未満	体重 40 kg 以上	体重 30 kg 以上 40 kg 未満	体重 40 kg 以上
0 週目	—	—	132.0 ^{a)} (1)	176.8 ± 33.5 (10)
1 週目	192 ^{a)} (1)	186.4 ± 53.49 (10)	0.06 ^{a)} (1)	0.41 ± 0.02 (10)
4 週目	338 ^{a)} (1)	498.2 ± 105.63 (10)	0.04 ^{a)} (1)	0.02 ± 0.01 (10)
12 週目	—	382.8 ± 159.57 (10)	—	0.03 ± 0.01 (11)
26 週目	—	433.9 ± 171.85 (9)	—	0.03 ± 0.02 (10)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 個別値

6.2.1.2 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.4.2.1）

gMG の小児患者を対象とした MG-303 試験から得られた本薬の薬物動態データ（11 例、107 測定点）を用いて、gMG の成人患者を対象とした臨床試験（C08-001 試験、MG-301 試験及び MG-302 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（成人 gMG 承認申請時 CTD 5.3.4.2.1）を更新した。本薬の薬物動態は、一次消失過程を有する 2-コンパートメントモデルにより記述され、最終モデルでは、全身クリアランスについては、体重及び血液浄化療法の、コンパートメント間クリアランス、中央コンパートメント及び末梢コンパートメントの分布容積については、体重がそれぞれ共変量として組み込まれた。構築したモデルを用いてベイズ法により本剤を維持期用量投与したときの gMG の小児患者及び成人患者の薬物動態パラメータを推定した結果、表 3 のとおりであった。

表3 母集団薬物動態モデルを用いて推定した gMG 患者の薬物動態パラメータ

	体重	評価例数	C _{max,ss} (µg/mL)	C _{trough,ss} (µg/mL)	AUC _{0-t,ss} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)
小児	30 kg以上40 kg未満	1	868 ^{a)}	370 ^{a)}	174000 ^{a)}	420 ^{a)}	0.005 ^{a)}
	40 kg以上	10	791 (28.2)	305 (54.8)	149000 (42.2)	359 (32.7)	0.009 (33.7)
成人	40 kg以上	135	736 (35.2)	321 (51.9)	148000 (44.3)	411 (29.6)	0.010 (60.1)

平均値 (変動係数%)

a) 個別値

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の異同について

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

薬物動態について、gMGの小児患者を対象としたMG-303試験における日本人及び外国人の体重区分別での血清中の本薬トラフ濃度及び遊離C5濃度は表4のとおりであった。体重40kg以上のgMGの小児患者に対して導入用量を投与した投与1週目及び4週目では日本人と外国人で血清中本薬トラフ濃度は大きな違いは認められなかったが、維持期用量を投与した投与12週目及び26週目では外国人と比較して日本人で血清中本薬トラフ濃度が高い傾向が認められた。MG-303試験に組み入れられた患者の体重(個別値又は範囲)は、日本人(体重40kg未満を除く)で4■.4及び5■.7kg(2例)、外国人で45.8~91.2kg(8例)であったことから、上記の日本人と外国人の曝露量の差異は体重の差異により生じたものと考えられる。また、血清中遊離C5濃度について、本剤投与後のいずれの評価時期においても日本人と外国人で大きな違いは認められなかった。以上より、外国人と比較して日本人で血清中本薬濃度がやや高い傾向にあるものの、日本人と外国人の血清中本薬濃度の差異が血清中遊離C5濃度の低下作用に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。

表4 日本人及び外国人患者における血清中の本薬トラフ濃度及び遊離C5濃度

評価時期	本薬トラフ濃度 (µg/mL)			遊離C5濃度 ^{a)} (µg/mL)		
	体重30kg以上40kg未満	体重40kg以上		体重30kg以上40kg未満	体重40kg以上	
	日本人	日本人	外国人	日本人	日本人	外国人
0週目	—	—	—	132.0 ^{b)c)} (1)	152, 172 ^{b)} (2)	191.5 (134, 218) (8)
1週目	192 ^{b)c)} (1)	167, 178 ^{b)} (2)	189 (104, 270) (8)	0.06 ^{b)c)} (1)	0.01, 0.05 ^{b)} (2)	0.03(0.03, 0.07) (8)
4週目	338 ^{b)c)} (1)	449, 567 ^{b)} (2)	551.5 (271, 587) (8)	0.04 ^{b)c)} (1)	0.01, 0.01 ^{b)} (2)	0.02 (0.01, 0.05) (8)
12週目	—	560 (490, 621) (3)	276 (114, 472) (7)	—	0.01 (0.01, 0.03) (3)	0.04 (0.03, 0.05) (8)
26週目	—	566 (461, 752) (3)	317.5 (232, 546) (6)	—	0.01 (0.01, 0.03) (3)	0.04 (0.01, 0.06) (7)

中央値(範囲)(評価例数)

a) 遊離C5濃度は、定量下限(0.0274 µg/mL)未満の場合は0.0137 µg/mLとして計算され、0.0137は0.01として記載している。

b) 個別値

c) ベースラインにおいて30kg以上40kg未満の体重区分であった1例は、12週目以降では40kg以上の体重区分に移行した。

機構は、以下のように考える。

維持期用量を投与したときの曝露量が外国人と比較して日本人で高い傾向がみられたことについて、体重の影響が反映された旨の申請者の説明には一定の妥当性はある、被験者数が限られた検討ではあるものの、本剤の薬物動態に明確な国内外差はないと判断する。また、薬力学的指標とされた本剤投与後の血清中遊離C5濃度の推移に明確な国内外差は認められていないと判断する。

6.R.2 臨床薬理学的な観点からの用法・用量の適切性について

機構は、本申請用法・用量の適切性について、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。

母集団薬物動態モデル¹⁾に基づいて、体重 40 kg 以上の gMG と aHUS の成人患者を対象に、それぞれ同一の既承認用法・用量である本剤を投与（導入期：毎週 900 mg、維持期：隔週 1200 mg）したときの薬物動態を推定した結果、両疾患患者の血清中本薬濃度に大きな差異は認められないことが確認できたことから、小児においても成人と同様に、gMG 患者と aHUS 患者との間で本剤の薬物動態に大きな差異が生じる可能性は低いと考えた。そのため、小児のデータを含む aHUS 患者及び PNH 患者の薬物動態データを用いた母集団薬物動態モデル¹⁾を用いて、aHUS に対する小児の承認用法・用量で本剤を投与したときの薬物動態を推定した結果、血清中本薬濃度は各体重区分で血清中遊離 C5 濃度を 0.5 µg/mL 未満²⁾に抑えることが期待できる濃度³⁾を上回り、MG-303 試験計画時に確認されていた本剤投与時の最大濃度⁴⁾を大きく超えることはなかった。以上を踏まえ、MG-303 試験における本剤の用法・用量は、aHUS の小児患者に対する承認用法・用量と同一⁵⁾とした。

MG-303 試験において、表 1 の用法・用量で本剤を投与したときの gMG の小児患者の血清中本薬濃度は、血清中遊離 C5 濃度を 0.5 µg/mL 未満²⁾に抑えることが期待できる濃度（116 µg/mL⁶⁾）を超えており、gMG の成人患者を対象とした臨床試験（MG-301 試験及び MG-302 試験）における血清中本薬濃度の最大値（1790 ng/mL）を上回ることはなかった。また、MG-303 試験で得られた本薬の血清中トラフ濃度及び C_{max} の個別値の範囲は、aHUS 患者での血清中トラフ濃度及び C_{max} の個別値の分布の範囲と概ね重なっていた（表 5）。さらに、血清中遊離 C5 濃度は、本剤投与後のすべての時点で、終末補体が完全に阻害されることが期待される濃度である 0.5 µg/mL 未満²⁾で維持された。

なお、MG-303 試験において、体重 40 kg 未満の体重区分に該当する患者は 1 例に留まったものの、aHUS の小児患者において、体重区分別の用法・用量を投与したときに、血清中本薬の C_{max} 及びトラフ濃度は体重区分間で個別値の分布は概ね重なっており、体重によって曝露量が大きく異なる傾向はなかったこと（表 5）を踏まえると、aHUS での承認用法・用量と同一の用法・用量を投与することで、体重 40 kg 未満の gMG の小児患者においても、血清中本薬濃度は体重 40 kg 以上の gMG の小児患者と同様となると考える。

-
- 1) gMG 患者：成人 gMG 患者を対象とした臨床試験（C08-001 試験、MG-301 試験及び MG-302 試験）で得られた血清中本薬濃度に基づき構築した母集団薬物動態モデル（成人 gMG 承認申請時 CTD 5.3.4.2.1）
aHUS 患者：成人及び小児 aHUS 患者を対象とした臨床試験（C08-002 試験、C08-003 試験、C09-001r 試験、C10-003 試験）、並びに小児 PNH 患者を対象とした臨床試験（M07-005 試験）で得られた血清中本薬濃度に基づき構築した母集団薬物動態モデル（CTD 5.3.4.2.3）
 - 2) ニワトリ赤血球（cRBCs）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本剤による血清中遊離 C5 濃度の閾値を検討した結果、血清中の遊離 C5 濃度が 0.5 µg/mL 以上の場合にニワトリ赤血球の溶血率が 20% 以上になると推測されたことから、0.5 µg/mL 未満が目標とされた。
 - 3) 成人 gMG 患者を対象とした臨床試験（C08-001 試験、MG-301 試験及び MG-302 試験）で得られた血清中本薬濃度及び血清中遊離 C5 濃度に基づき構築した PK/PD モデル（成人 gMG 承認申請時 CTD 5.3.4.2.1）から、血清中遊離 C5 濃度の低下に必要と考えられる血清中本薬濃度の閾値の推定値（116 µg/mL）を Assay Conversion factor で補正し 85 µg/mL とされた。
 - 4) 成人 gMG 患者を対象とした臨床試験（MG-301 試験）における血清中本薬濃度の最大値を Assay Conversion factor で補正した値（1011 µg/mL）
 - 5) MG-303 試験には組入れ対象とした年齢を考慮して 5 kg 以上 10 kg 未満の体重区分の用量は規定されなかった。
 - 6) 成人 gMG 患者を対象とした臨床試験（C08-001 試験、MG-301 試験及び MG-302 試験）で得られた血清中本薬濃度及び血清中遊離 C5 濃度に基づき構築した PK/PD モデルから、血清中遊離 C5 濃度が 0.5 µg/mL 未満となる血清中本薬濃度は 116 µg/mL と推定された。

表5 gMG及びaHUSの小児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

体重区分	aHUS ^{a)} (C10-003 試験)					gMG ^{b)} (MG-303 試験)	
	5 kg 以上 10 kg 未満	10 kg 以上 20 kg 未満	20 kg 以上 30 kg 未満	30 kg 以上 40 kg 未満	40 kg 以上	40 kg 以上	
C _{trough} ^{c)} (µg/mL)	304.1 ± 112.73 (3) 277.9 (207, 428)	262.2 ± 187.00 (4) 286.7 (21, 455)	487.7 ± 121.66 (5) 541.1 (277, 570)	—	358.0 ± 109.78 (5) 354.0 (199, 502)	457.0 ± 142.60 (4) 465.5 (276, 621)	
C _{max} (µg/mL)	導入期	662.9 ± 121.99 (3) 633.8 (558, 797)	707.9 ± 107.60 (5) 723.3 (562, 858)	452.0 ± 78.21 (4) 467.4 (345, 528)	723.8 ^{d)} (1)	319.5 ± 104.65 (5) 296.3 (206, 435)	375.8 ± 73.51 (5) 353.0 (301, 460)
	維持期 ^{c)}	598.1 ± 158.63 (3) 520.2 (494, 781)	674.6 ± 474.41 (4) 511.0 (330, 1346)	784.8 ± 54.30 (5) 775.3 (722, 872)	—	743.5 ± 118.47 (5) 783.2 (582, 892)	884.4 ± 365.38 (5) 933.0 (379, 1270)

上段：平均値±標準偏差（評価例数）、下段：中央値（範囲）

a) aHUS患者の薬物動態パラメータは、試験間の血清中本薬濃度の測定方法の違いを考慮し、Assay Conversion Factorで補正された濃度（実測値^{1,07)}に基づき算出された。

b) IVIgに基づく本剤の補充投与なしの被験者

c) 測定時点

aHUS 5 kg 以上 10 kg 未満：16 週目、10 kg 以上 20 kg 未満：17 週目、20 kg 以上 30 kg 未満：18 週目、40 kg 以上：16 週目

gMG 12 週目

d) 個別値

以上を踏まえ、臨床薬理学の観点から、gMGの小児に対する本剤の用法・用量を、既承認効能・効果であるaHUSに対する小児の承認用法・用量と同一とすることは適切と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤を成人に投与したときの薬物動態はgMGとaHUSで類似していたことに加え、両疾患の母集団薬物動態モデル¹⁾において年齢は共変量ではなかったこと等を踏まえると、本剤を小児に投与したときの薬物動態もこれらの疾患間で大きな差異が生じる可能性は低いと推定できる。加えて、本邦における本剤の成人の承認用法・用量はgMGとaHUSで同一であることを踏まえると、小児を含むaHUS患者等の薬物動態データを用いたモデルによるシミュレーションにおいて、一定の血清中遊離C5濃度になると期待できる血清中本薬濃度になること及びgMGの成人患者の血清中本薬濃度の範囲内となることを確認できたaHUSの小児の承認用法・用量を、MG-303試験の用法・用量に設定する⁵⁾ことは、臨床薬理学の観点から妥当と判断する。

MG-303試験の結果、本剤投与後の血清中本薬濃度はgMGの成人患者対象の臨床試験（MG-301試験及びMG-302試験）における血清中本薬濃度の範囲内で推移しており、本剤投与後の血清中遊離C5濃度はgMGの成人患者等と同様に低値で推移していた。また、MG-303試験では体重40kg未満の患者に本剤を投与したときの薬物動態及び薬力学データはほとんど得られていない。しかしながら、成人及び体重40kg以上の小児患者ではgMGとaHUSで薬物動態に明らかな差異は認められていないことに加えて、aHUSの小児患者では本薬の薬物動態パラメータに体重区分間で明らかな差異は認められていないことを踏まえると、MG-303試験の用法・用量で本剤を投与したとき、体重40kg未満の患者でも体重40kg以上の患者と同様の血清中本薬濃度の範囲内となり、血清中遊離C5濃度も同様に低値となることが期待できる。

以上より、体重40kg未満の体重区分も含めgMGの小児の用法・用量を、MG-303試験の用法・用量としたaHUSの小児の承認用法・用量と同一とすることは、臨床薬理学の観点からは一定の妥当性はあつるものと判断する。

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6に示す臨床試験の成績が提出された。

表6 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	国際共同	MG-303 試験 5.3.5.2.1 5.3.5.2.2	III	6歳以上18歳未満のgMG患者	12	体重区分別に、導入期用量として本剤600~900mg/回を1週間間隔で1、2又は4回静脈内投与した後、維持期用量として本剤300~1200mg/回を2週間間隔で反復静脈内投与	有効性 安全性 薬物動態

7.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2: MG-303 試験<2018年12月～継続中、データカットオフ日：2022年6月1日>）

6歳以上18歳未満の抗AChR抗体陽性のgMG患者（目標症例数12例以上⁷⁾）を対象に、本剤を投与したときの薬物動態、有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が日本及び米国で実施された（薬物動態については、6.2.1.1参照）。

本試験は、スクリーニング期（2~4週間）、主要評価投与期（26週間）、継続投与期（最長208週間）及び追跡調査期（8週間）の4期から構成された。

主な選択基準は、6歳以上18歳未満の抗AChR抗体陽性でMGと診断され、スクリーニング時にMGFA臨床分類がクラスⅡ~Ⅳ（MGFA臨床分類クラスⅠは除外）であり、難治性のgMGの定義⁸⁾を満たした患者とされた。なお、12歳以上ではスクリーニング時のQMG総スコアが12以上の患者を組み入れ、11歳未満ではスクリーニング時のQMG総スコアに関わらず、少なくとも1肢の筋力低下が認められている患者を組み入れることとされた。

また、試験参加時に、コルチコステロイド、免疫抑制剤（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、シクロスポリン、タクロリムス水和物、シクロホスファミド）、コリンエステラーゼ阻害剤又はIVIgが投与されている場合には、スクリーニング前の一定期間にわたって、これらの薬剤の用法・用量に変更がない患者を組み入れ、投与12週時までは用法・用量を変更しないこととされた。

主要評価投与期及び継続投与期の本剤の用法・用量は、体重に基づき、導入期用量として本剤600~900mg/回を1週間間隔で1、2又は4回静脈内投与したのち、維持期用量として本剤300~1200mg/回を2週間間隔で反復静脈内投与することとされた（表1）。また、IVIg又は血液浄化療法が実施された被験者に対しては、体重に基づき、本剤を補充投与⁹⁾することとされた。

7) MG-301試験及びMG-302試験の25歳未満の被験者11例の成績に基づき、本剤投与12週目及び26週目のQMG総スコアのベースラインからの変化量を仮定したとき、10例において、有意水準5%とした両側の1標本t検定に基づき統計学的に有意な変化を検出するための検出率は92~97%と算出された。主要解析の対象とした12歳以上18歳未満の患者について、10例以上組み入れるため、脱落率を考慮し、目標症例数を12例以上と設定した。6歳以上12歳未満の被験者数については規定を設けなかった。

8) 以下の1つ以上に該当する患者と定義された。

- 1年以上にわたって1種類以上のコルチコステロイドを含む免疫抑制剤による治療が無効（日常生活動作に障害のある持続的な筋力低下が認められる、又は治療中にもかかわらず、MGの悪化及び/若しくはクリーゼ発現）な患者、又はそれらの薬剤による副作用若しくは合併症により治療が継続できない患者
- スクリーニング前の12カ月間において、症状のコントロールが不十分なときに3カ月に1回以上の頻度で定期的な血液浄化療法又はIVIgを必要とした患者
- 治療中にもかかわらず、MGによる重大な機能上の負担があると治験担当医師から判断された患者

9) IVIg実施時の補充投与：以下に示す投与タイミングにおいて、本剤を導入期及び維持期に体重40kg以上ではいずれも600mg、体重30kg以上40kg未満では300mg及び600mg、体重10kg以上30kg未満ではいずれも300mgを補充投与することとされた。なお、レスキュー治療としてIVIgを実施した場合には、12週間以内に2回以上実施するときに限り、2回目及びそれ以降に実施するIVIgの際に本剤を補充投与することとされた。

- 本剤の初回投与前4週間以内にIVIgを実施している場合、本剤の初回投与と同時に補充投与を行う。
- 本剤投与期間中にIVIgの投与サイクルを4週間隔又はそれよりも短い投与間隔で継続する場合、規定された本剤投与と同時に補充投与を行う。
- 本剤投与期間中にIVIgの投与サイクルを4週間よりも長い投与間隔で行う場合、次の規定された本剤投与日にIVIgの投与サイクルの最終投与を行った後、補充投与を行う。

血液浄化療法実施時の補充投与：血液浄化療法後1~2時間以内に本剤の直近の用量（300mg又は600mg以上）に基づき、本剤300mg又は600mgを補充投与、あるいは新鮮凍結血漿輸注開始の約60分前に本剤300mgを補充投与することとされた。なお、本剤の規定された投与日に血液浄化療法を実施する場合は、本剤の補充投与は行わないこととされた。

登録された 12 例のうち、同意撤回 1 例を除く 11 例（日本人 3 例）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。また、主要解析は 12 歳以上 18 歳未満を対象として実施するため、mFAS を「本剤が 1 回以上投与された 12 歳以上 18 歳未満の患者」と定義し、全例が mFAS とされ、主要投与期における有効性解析対象集団とされた。mFAS における年齢の中央値（範囲）は、15.0 歳（12～17 歳）であった。主要評価投与期中の中止例は 1 例（中止理由：医師の判断）であり、継続投与期中の中止例はなかった。本試験での治験薬投与期間の中央値（範囲）は安全性解析対象集団全体で 115 週（25～175 週）であった（2022 年 6 月 1 日データカットオフ）。

主要評価項目は「投与 12 週時及び投与 26 週時¹⁰⁾の QMG 総スコアのベースラインからの変化量」とされた。結果は表 7 のとおりであり、投与 12 週時及び投与 26 週時の QMG 総スコアはベースラインと比較して統計学的に有意に改善した。

表 7 MG-303 試験の主要評価投与期における QMG 総スコアのベースラインからの変化量（mFAS）

	ベースライン	投与 12 週時	投与 26 週時
評価例数	11	11	10
QMG 総スコア ^{a)}	16.7 ± 5.64 15.0 (10, 28)	11.5 ± 5.01 10.0 (7, 25)	9.5 ± 2.59 9.0 (5, 13)
ベースラインからの 変化量 ^{b)c)}	—	-5.2 ± 1.2 [-7.81, -2.57]	-5.8 ± 1.2 [-8.40, -3.13]
p 値 ^{d)}	—	0.0009	0.0004

a) 上段：平均値±標準偏差、下段：中央値（範囲）

b) 最小二乗平均値±標準誤差 [95%信頼区間]

c) ベースライン値及び時点を共変量とした MMRM（被験者内の相関構造：複合対称（CS））に基づく。

d) 「ベースラインからの変化量の母集団の平均値は 0」を帰無仮説とした仮説検定の p 値。投与 12 週及び 26 週時の評価における検定の多重性は考慮されていない（注釈 10 参照）。

10) 主要解析における評価時点は 12 週時とされたが、欧州医薬品庁小児委員会の指摘を踏まえ、26 週時も評価時点として規定された。

安全性について、MG-303 試験における有害事象の発現割合は 100% (11/11 例) であり、2 例以上に認められた有害事象は表 8 のとおりであった。

表 8 MG-303 試験における日本人及び外国人別の 2 例以上に認められた有害事象の発現割合
(安全性解析対象集団、2022 年 6 月 1 日データカットオフ: 投与 52 週時)

	全体	日本人	外国人
評価例数	11	3	8
有害事象			
発熱	36.4 (4)	66.7 (2)	25.0 (2)
上咽頭炎	36.4 (4)	66.7 (2)	25.0 (2)
頭痛	36.4 (4)	33.3 (1)	37.5 (3)
腹痛	27.3 (3)	0	37.5 (3)
四肢痛	27.3 (3)	66.7 (2)	12.5 (1)
便秘	18.2 (2)	33.3 (1)	12.5 (1)
下痢	18.2 (2)	0	25.0 (2)
嘔吐	18.2 (2)	0	25.0 (2)
疲労	18.2 (2)	33.3 (1)	12.5 (1)
注入部位溢出	18.2 (2)	33.3 (1)	12.5 (1)
COVID-19	18.2 (2)	0	25.0 (2)
上気道感染	18.2 (2)	33.3 (1)	12.5 (1)
筋肉痛	18.2 (2)	33.3 (1)	12.5 (1)
重症筋無力症	18.2 (2)	33.3 (1)	12.5 (1)
鼻閉	18.2 (2)	0	25.0 (2)
口腔咽頭痛	18.2 (2)	0	25.0 (2)
発疹	18.2 (2)	66.7 (2)	0
熱傷	18.2 (2)	33.3 (1)	12.5 (1)
食欲減退	18.2 (2)	33.3 (1)	12.5 (1)
動悸	18.2 (2)	0	25.0 (2)

発現割合 (%) (発現例数)

死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は MG クリーゼ、MG、発熱及び扁桃周囲膿瘍が各 1 例認められ、扁桃周囲膿瘍を除き、治験薬との因果関係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 国際共同試験による評価について

7.R.1.1 内因性及び外因性の民族的要因について

申請者は、MG-303 試験を、日本を含む国際共同試験として実施したことの妥当性について、以下のよう説明している。

- 本剤の薬物動態及び薬力学について、gMG の成人患者における検討から国内外で大きな差異は認められておらず (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)、gMG の小児患者を対象とした MG-303 試験の結果からも、日本人集団と外国人集団との間で大きな差異は認められなかった (6.R.1 参照)。
- 小児期の MG の診断は、成人と同様に、症状 (眼瞼下垂、嚥下障害、四肢筋力低下、呼吸障害等)、病源性自己抗体の有無 (抗 AChR 抗体、抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体) 及び神経筋接合部障害の有無 (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 (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、J Clin Invest 2006; 116: 2843-54)。また、小児において、MG の臨床型は、海外では眼筋型と全身型に分類され (Pediatrics. 2013; 132: e939-44)、本邦では、眼筋症状のみが認められるが、四肢筋の誘発筋電図にて減衰現象を呈する場合は潜在性全身型として分類されることから、眼筋型、潜在性全身型、全身型に分類される (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)。しかしながら、MG-303 試験の対象は gMG であることから、MG-303 試験における本剤の評価に影響を及ぼす診断（臨床型の分類を含む）の差異は国内外ではない。

- gMG の小児に対して、本邦においては、経口のステロイド剤や免疫抑制剤（タクロリムス、シクロスポリン等）が使用され、これらの薬剤で症状のコントロールが不十分な場合、又は急性増悪が認められた場合、血液浄化療法や IVIg が実施される（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）。海外でも、成人及び小児によらず、経口ステロイド剤を含む免疫抑制療法、IVIg 及び血液浄化療法といった治療が推奨されており（Neurology 2021; 96: 114-22）、gMG に対する治療方法は国内外で同様である。
- MG-303 試験の有効性評価項目とした QMG 及び MG-ADL は、gMG の臨床評価に国内外で汎用されている指標である。MG-303 試験において、国内外での評価方法及び判断基準を統一するための方策も講じた。

以上より、本剤の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼすような内因性及び外因性の民族的要因に大きな差異はなく、日本を含む国際共同試験として MG-303 試験を実施したことは適切であった。

機構は、MG-303 試験の参加国又は地域の間で内因性及び外因性の民族的要因に大きな差異はなく、国際共同試験に本邦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-303 試験における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。

国際共同試験として実施された MG-303 試験の以下の結果から、本剤の有効性及び安全性に国内外差はなく、MG-303 試験の全体集団の成績に基づき日本人 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ったと考える。

- ベースラインでの疾患特性を含む患者背景は、全体集団と日本人集団に大きな差異は認められず、主要評価項目の国別の部分集団解析の結果は、表 9 のとおり、全体集団と日本人集団で大きな差異は認められなかった。

表 9 MG-303 試験における国別の QMG 総スコア (mFAS)

	QMG 総スコア		
	ベースライン ^{a)}	投与 12 週 ^{a)}	投与 26 週 ^{a)}
全体	16.7 ± 5.64 (11) 15.0 (10, 28)	11.5 ± 5.01 (11) 10.0 (7, 25)	9.5 ± 2.59 (10) 9.0 (5, 13)
日本	16.3 ± 2.52 (3) 16.0 (14, 19)	10.7 ± 2.52 (3) 11.0 (8, 13)	10.7 ± 2.08 (3) 10.0 (9, 13)
米国	16.9 ± 6.60 (8) 14.5 (10, 28)	11.8 ± 5.80 (8) 9.5 (7, 25)	9.0 ± 2.77 (7) 9.0 (5, 13)

a) 上段: 平均値±標準偏差 (評価例数)、下段: 中央値 (範囲)

- 2 例以上に認められた有害事象の発現状況は表 8 のとおりであり、限られた被験者数での検討結果ではあるものの、全体集団と日本人集団で発現の傾向に大きな差異は認められていない。

機構は、MG-303 試験の被験者数は限られており、参加した日本人の被験者数は更に限られるものの、有効性及び安全性について全体集団と日本人集団で大きな差異は認められていないことから、MG-303 試験の成績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。

7.R.2 有効性について

機構は、本剤の gMG の小児に対する有効性について、MG-303 試験の結果に基づき評価することの適切性も含め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 の成人患者を対象とした MG-301 試験の結果等から本剤の有効性が確認され、本剤は gMG の効能・効果で成人に対する用法・用量が承認されている。本剤の投与対象となる抗 AChR 抗体陽性の gMG について成人と小児で臨床症状や病態は類似していること、C5 阻害剤である本剤の標的となる C5 を含む免疫系の機能は生後 3~6 カ月で成人と同程度になること (Front Immunol 2017; 8: 957) を考慮すると、本剤の有効性は小児でも成人と同様に期待できる。以上に加えて、希少疾患である gMG の中でも小児期に発症する症例は限られること等から、gMG の小児患者を対象としたプラセボ対照比較試験を実施することは実施可能性が低いと考え、MG-303 試験は非盲検非対照試験として実施した。

MG-303 試験では、gMG の重症度スコアとして汎用されている QMG 総スコアと MG-ADL 総スコア (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) を有効性評価に用いることとした。MG-301 試験における主要評価項目には主に患者の自己申告に基づく評価指標である MG-ADL 総スコアを用いたが、小児患者では症状を適切に自己申告することが容易ではない可能性等を考慮して、MG-303 試験における主要評価項目には主に医師の診断に基づく評価指標である QMG 総スコアを用い、MG-ADL 総スコアを用いた評価は副次評価項目とした。主要解析の評価時点は、MG-301 試験において、QMG 総スコア及び MG-ADL 総スコアは、概ね投与 12 週までに低下し、投与 12 週以降は投与 12 週時と同様であったこと等を踏まえ、投与 12 週時と設定した。また、欧州医薬品庁小児委員会からの指摘を踏まえ、MG-301 試験の主要解析の評価時点とした投与 26 週時にも本剤の有効性を評価することとした。

MG-303 試験計画時点において gMG の小児患者における自然経過のデータが限られていたことから、自然経過やプラセボでの反応等を考慮した閾値を設定せず、ベースラインからの変化量を評価する計画とした。しかしながら、MG-301 試験のプラセボ群の結果から、小児患者でも本剤の投与に起因せずに QMG 総スコアが改善する可能性も否定できないため、MG-303 試験の主要解析の検定結果は、MG-303 試験で得られた主要解析の推定値及び信頼区間、並びに副次評価項目 (MG-ADL 等) の結果と合わせて解釈することにより、本剤の有効性を評価することは可能と考えた。

MG-303 試験の主要評価項目の結果は、表 7 のとおりであり、投与 12 週時及び投与 26 週時でいずれも有意な改善が認められ (7.1 参照)、MG-303 試験における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の 95% 信頼区間を、MG-301 試験の本剤群及びプラセボ群の結果と比較すると (表 10)、間接的ではあるものの、MG-303 試験で観察された QMG 総スコアのベースラインからの変化量は、本剤投与による改善であったことが示唆される結果と考える。また、MG-303 試験の副次評価項目とした MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は、表 10 のとおりであり、投与 12 週及び 26 週時ともに MG-301 試験の本剤群と比べて低値であった。当該結果は、MG-303 試験では MG-ADL 総スコアに関する選択基準を設定しておらず、ベースラインの MG-ADL 総スコアが MG-301 試験よりも低いことが影響した可能性があると考え。MG-303 試験における個別症例の MG-ADL 総スコアの推移を踏まえると、大半の症例でベースラインよりも本剤投与後の評価時点でスコアは改善方向に変動していたことから (表 11)、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量が MG-301 試験の本剤群よりも小さいことをもって本剤の有効性は否定されるものではないと考える。なお、副次評価項目とした「レスキュー治療を受けることなく QMG 総スコアがベースラインから 5 ポイント以上低下した患者の割合」は、投与 12 週時で 54.5%

(6/11 例) 及び投与 26 週時で 70.0% (7/10 例) であり、同じく、副次評価項目とした「レスキュー治療を受けることなく MG-ADL 総スコアがベースラインから 3 ポイント以上低下した患者の割合」は、投与 12 週時で 36.4% (4/11 例) 及び投与 26 週時で 50.0% (5/10 例) であった。

表 10 gMG の小児及び成人患者における QMG 総スコア及び MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量^{a)}

			ベースライン時のスコア ^{b)}	投与 12 週時		投与 26 週時	
				投与 12 週時のスコア ^{b)}	ベースラインからの変化量 ^{c)}	投与 26 週時のスコア ^{b)}	ベースラインからの変化量 ^{c)}
QMG 総スコア	小児 (MG-303 試験)	本剤群	16.7 ± 5.64 (11) 15.0 (10, 28)	11.5 ± 5.01 (11) 10.0 (7, 25)	-5.2 ± 1.2 [-7.81, -2.57]	9.5 ± 2.59 (10) 9.0 (5, 13)	-5.8 ± 1.2 [-8.40, -3.13]
		プラセボ群	17.3 ± 5.10 (62) 17.0 (6, 31)	13.1 ± 5.85 (58) 12.0 (0, 25)	-4.1 ± 0.65 [-5.4, -2.8]	12.2 ± 6.42 (56) 12.0 (1, 28)	-4.6 ± 0.62 [-5.8, -3.4]
	成人 (MG-301 試験)	本剤群	16.9 ± 5.56 (63) 16.0 (8, 34)	15.0 ± 6.27 (60) 14.5 (3, 32)	-1.7 ± 0.64 [-3.0, -0.4]	15.1 ± 6.07 (60) 14.0 (5, 32)	-1.7 ± 0.61 [-2.9, -0.5]
MG-ADL 総スコア	小児 (MG-303 試験)	本剤群	5.0 ± 5.25 (11) 4.0 (0, 19)	3.4 ± 5.82 (11) 2.0 (0, 20)	-1.6 ± 0.6 [-2.92, -0.34]	1.1 ± 1.60 (10) 0.5 (0, 5)	-2.3 ± 0.6 [-3.63, -1.03]
		プラセボ群	10.5 ± 3.06 (62) 10.0 (5, 18)	6.6 ± 4.24 (58) 6.5 (0, 17)	-3.7 ± 0.47 [-4.7, -2.8]	5.9 ± 4.37 (57) 6.0 (0, 16)	-4.2 ± 0.49 [-5.2, -3.3]
	成人 (MG-301 試験)	本剤群	9.9 ± 2.58 (63) 9.0 (5, 18)	7.7 ± 3.67 (61) 8.0 (0, 18)	-2.1 ± 0.47 [-3.1, -1.2]	7.5 ± 3.62 (60) 7.0 (1, 16)	-2.3 ± 0.48 [-3.2, -1.4]

a) 小児は MG-303 試験の mFAS、成人は MG-301 試験の FAS における結果

b) 上段: 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、下段: 中央値 (範囲)

c) 上段: 最小二乗平均値 ± 標準誤差、下段: [95% 信頼区間]

MG-303 試験: ベースライン値及び時点を共変量とした MMRM (被験者内の相関構造: CS)

MG-301 試験: 投与群、時点、投与群と時点の交互作用、MGFA 分類 (クラス IIa 又は IIIa/IVa/IVb 又は IIIb/IVb)、ベースライン値及び IST 併用状況 (プレドニゾロンのみ又は IST 無治療/プレドニゾロン以外の IST/プレドニゾロン及びその他の IST) を共変量とした MMRM (被験者内の相関構造: 無構造)

表 11 MG-303 試験における QMS 総スコア及び MG-ADL 総スコアの被験者ごとのベースラインからの変化量

被験者 ^{a)}	年齢 (歳)	体重 (kg)	QMG 総スコア			MG-ADL 総スコア		
			ベースライン	ベースラインからの変化量		ベースライン	ベースラインからの変化量	
				投与 12 週時	投与 26 週時		投与 12 週時	投与 26 週時
1	1	3	14	-6	-5	6	-3	-4
2	1	7	14	-5	-5	3	-3	-3
3	1	4	19	-8	-6	2	-2	-1
4	1	4	13	-6	-8	0	0	0
5	1	4	28	-3	- ^{b)}	19	1	- ^{b)}
6	1	9	26	-16	-17	5	-4	-5
7	1	4	10	-1	-2	1	2	-1
8	1	8	12	0	0	1	-1	-1
9	1	8	17	-3	-4	7	-5	-5
10	1	5	16	-3	-6	4	-2	-3
11	1	7	15	-7	-8	7	-1	-2

a) 1、3、10 は日本人症例。

b) 試験中止のため評価されていない。

さらに、MG-303 試験における QMG 総スコア及び MG-ADL 総スコアのサブスコア別の結果は、表 12 及び 13 のとおりであり、いずれのサブスコアもベースラインから各評価時で低下しており、特定の症状によらず、すべての症状に対して本剤の有効性が示唆された。

表 12 MG-303 試験における QMG 総スコアの各サブスコアのベースラインからの変化量 (mFAS)

サブスコア ^{a)}	ベースライン時のスコア	投与 12 週時		投与 26 週時	
		投与 12 週時のスコア	ベースラインからの変化量	投与 26 週時のスコア	ベースラインからの変化量
眼筋又は顔面筋	4.0 ± 2.93 (11) 4.0 (1,9)	2.0 ± 2.37 (11) 1.0 (0,7)	-2.0 ± 2.19 (11) -1.0 (-7,1)	1.4 ± 2.07 (10) 1.0 (0,7)	-2.1 ± 2.18 (10) -1.0 (-7,0)
粗大運動又は体幹筋	11.2 ± 2.82 (11) 11.0 (7,17)	8.9 ± 3.65 (11) 10.0 (1,15)	-2.3 ± 2.83 (11) -2.0 (-7,2)	7.9 ± 3.63 (10) 8.5 (0,12)	-3.1 ± 2.88 (10) -2.0 (-8,1)
呼吸筋	0.8 ± 0.87 (11) 1.0 (0,2)	0.2 ± 0.60 (11) 0.0 (0,2)	-0.6 ± 0.81 (11) 0.0 (-2,0)	0.1 ± 0.32 (10) 0.0 (0,1)	-0.6 ± 0.84 (10) 0.0 (-2,0)
球症状	0.8 ± 1.33 (11) 0.0 (0,4)	0.4 ± 0.81 (11) 0.0 (0,2)	-0.5 ± 0.82 (11) 0.0 (-2,0)	0.1 ± 0.32 (10) 0.0 (0,1)	-0.4 ± 0.70 (10) 0.0 (-2,0)

上段: 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、下段: 中央値 (範囲)

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 まで声を出して数えたときの発話能力

表 13 MG-303 試験における MG-ADL 総スコアの各サブスコアのベースラインからの変化量 (mFAS)

サブスコア ^{a)}	ベースライン時のスコア	投与 12 週時		投与 26 週時	
		投与 12 週時のスコア	ベースラインからの変化量	投与 26 週時のスコア	ベースラインからの変化量
眼筋	1.9 ± 2.26 (11) 1.0 (0,6)	1.4 ± 2.38 (11) 0.0 (0,6)	-0.5 ± 0.82 (11) 0.0 (-2,0)	0.8 ± 1.62 (10) 0.0 (0,5)	-0.7 ± 0.67 (10) -1.0 (-2,0)
粗大運動又は四肢筋	1.4 ± 1.86 (11) 0.0 (0,5)	0.8 ± 1.47 (11) 0.0 (0,5)	-0.5 ± 1.04 (11) 0.0 (-3,0)	0.1 ± 0.32 (10) 0.0 (0,1)	-0.9 ± 1.29 (10) 0.0 (-3,0)
呼吸筋	0.7 ± 0.79 (11) 1.0 (0,2)	0.5 ± 0.69 (11) 0.0 (0,2)	-0.3 ± 0.79 (11) 0.0 (-2,1)	0.2 ± 0.42 (10) 0.0 (0,1)	-0.4 ± 0.70 (10) 0.0 (-2,0)
球症状	1.0 ± 1.79 (11) 0.0 (0,6)	0.7 ± 2.10 (11) 0.0 (0,7)	-0.3 ± 0.90 (11) 0.0 (-2,1)	0.0 ± 0.00 (10) 0.0 (0,0)	-0.5 ± 0.71 (10) 0.0 (-2,0)

上段: 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、下段: 中央値 (範囲)

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

MG-303 試験の継続投与期における有効性について、投与 52 週時でのベースラインからの変化量の最小二乗平均 [95%信頼区間] は、QMG 総スコアで -4.7 [-6.52, -2.87]、MG-ADL 総スコアで -1.8 [-2.82, -0.77] であり、QMG 総スコア及び MG-ADL 総スコアのいずれでも、投与 26 週時で認められていた改善は投与 52 週時まで持続しており、本剤の長期投与による有効性が示唆された。また、これらの改善は日本人集団でも全体集団と同様であった。

以上より、MG-303 試験の結果から、gMG の小児においても、本剤の有効性は示唆された。

機構は、MG-303 試験では、6 歳以上 18 歳未満の抗 AChR 抗体陽性の gMG の小児患者を組み入れる計画で実施されたものの、結果として MG-303 試験に 12 歳未満の患者が組み入れられなかったことを踏まえ、当該患者集団に対しても本剤の有効性が期待できるのか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。

本邦の小児期の MG の発症年齢は 5 歳未満に一つのピークがあり、2006 年の調査では MG 患者総数 15,100 例のうち 5 歳未満は 7.0%であるが (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)、MG-303 試験で用いた QMG 総スコアや MG-ADL 総スコアでの評価がより適切に実施できる集団として 6 歳以上を組み入れることとした。結果的に、MG-303 試験には 6 歳以上 12 歳未満の被験者が 1 例組入れられたものの、同意撤回により投与経験が得られなかった。小児期に発症した MG では治療の開始が遅れた場合等は症状の増悪や再燃等を示すことから (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)、MG-303 試験に組み入れられなかった低年齢の gMG 患者に対しても新たな治療選択肢が求められている。C5 阻害剤である本剤の標的となる C5 を含む免疫系の機能は生後 3~6 カ月で成人と同程度になること (Front Immunol 2017; 8: 957)、本剤の投与対象となる抗 AChR 抗体陽性の gMG の病態生理は年齢によらず類似していること (Pediatr Neurol 2013; 48: 95-104) 等を踏まえると、血清中本薬濃度が MG-303 試験や MG-301 試験で確

認められた範囲内となれば、年齢によらず本剤の有効性は認められると推測できる。また、MG-303 試験と MG-301 試験の比較において、投与 12 週時及び投与 26 週時の QMG 総スコア及び MG-ADL 総スコアは小児及び成人のいずれにおいても改善傾向を示した（表 10）。さらに、MG-303 試験における個別症例の QMG 総スコア及び MG-ADL 総スコアの推移を踏まえると（表 11）、いずれの症例も年齢や体重によらず、QMG 総スコア又は MG-ADL 総スコアがベースラインから低下しており、本剤の有効性が年齢によって異なる傾向は示されなかった。

以上より、本剤の gMG に対する有効性は、年齢によって異なる傾向は示されておらず、MG-303 試験に組み入れられなかった小児患者に対しても本剤の有効性が期待できると考える。

機構は、レスキュー治療や IVIg 併用の有無を考慮せずに、本剤の有効性を評価したことの妥当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。

MG-301 試験では、レスキュー治療を要した患者を低く順位付けした Worst-Rank スコア法を主要解析としたが、感度分析としてレスキュー治療の有無によらない MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量を解析した結果、レスキュー治療後に観測されたデータを含めた場合でもプラセボ群と比較して本剤群で改善が認められた。この結果を踏まえ、MG-303 試験の主要解析では、レスキュー治療の有無によらない QMG 総スコアのベースラインからの変化量を評価することとした。

また、小児では、特に、小児期の成長に影響を及ぼす可能性等を考慮して、コルチコステロイドの長期使用を避けて、IVIg が実施される傾向があることから、MG-303 試験では IVIg 実施中の患者も一定数は組入れ可能（12 歳以上 18 歳未満の患者のうち、IVIg 併用例を最大 6 例組入れ可能）とせざるを得なかった。しかしながら、投与 12 週時までの IVIg の実施頻度及び用量の変更は行わない計画とすることで、レスキュー治療の位置付けではない IVIg 併用の有無が、本剤の有効性評価に及ぼす影響を限定的にできることから、IVIg 併用の有無によらず本剤の有効性を評価することは可能と考えた。MG-303 試験における IVIg 併用の有無別での QMG 総スコア及び MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は、表 14 のとおりであり、IVIg 併用の有無によらず同程度であった。

表 14 MG-303 試験における IVIg の併用の有無別の QMG 総スコア及び MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 (mFAS)

		ベースライン時のスコア	投与 12 週時		投与 26 週時	
			投与 12 週時のスコア	ベースラインからの変化量	投与 26 週時のスコア	ベースラインからの変化量
QMG 総スコア	IVIg 併用あり	17.3 ± 7.66 (6) 14.0 (10, 28)	12.2 ± 6.43 (6) 9.5 (8, 25)	-5.2 ± 5.78 (6) -4.0 (-16, 0)	9.4 ± 1.52 (5) 9.0 (8, 12)	-5.8 ± 6.61 (5) -5.0 (-17, 0)
	IVIg 併用なし	16.0 ± 2.24 (5) 16.0 (13, 19)	10.6 ± 3.05 (5) 11.0 (7, 14)	-5.4 ± 2.30 (5) -6.0 (-8, -3)	9.6 ± 3.58 (5) 10.0 (5, 13)	-6.4 ± 1.67 (5) -6.0 (-8, -4)
MG-ADL 総スコア	IVIg 併用あり	5.8 ± 6.77 (6) 4.0 (1, 19)	4.5 ± 7.71 (6) 2.0 (0, 20)	-1.3 ± 2.42 (6) -2.0 (-4, 2)	0.4 ± 0.89 (5) 0.0 (0, 2)	-2.8 ± 1.79 (5) -3.0 (-5, -1)
	IVIg 併用なし	4.0 ± 3.08 (5) 4.0 (0, 7)	2.0 ± 2.45 (5) 2.0 (0, 6)	-2.0 ± 1.87 (5) -2.0 (-5, 0)	1.8 ± 1.92 (5) 1.0 (0, 5)	-2.2 ± 1.92 (5) -2.0 (-5, 0)

上段: 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、下段: 中央値 (範囲)

機構は、以下のように考える。

成人患者を対象とした MG-301 試験において gMG に対する本剤の有効性が確認され、本剤は gMG の効能・効果で成人の用法・用量が承認されていること、gMG の病態や臨床症状等は成人と小児で類似しており、本剤の標的となる C5 を含む免疫系の機能は生後 3~6 カ月で成人と同程度となること等を考慮すると、gMG について本剤が妥当な用量で投与されれば小児に対しても有効であると期待できる。以上

に加えて、希少疾患である gMG の中でも小児期の発症は更に限定的であることを踏まえると、gMG の小児を対象とした MG-303 試験をプラセボ対照比較試験として実施することが困難であったことは理解可能である。非盲検非対照試験として実施した MG-303 試験の主要解析の検定が有意であった場合は「本剤投与 12 週時における QMG 総スコアの変化量（平均値）は 0 ではない」という解釈となる計画であったが、成人患者を対象とした MG-301 試験のプラセボ群でも QMG 総スコアがベースラインのスコアよりも減少したこと等を踏まえると、プラセボ効果や自然経過における変動等によっても投与 12 週時における QMG 総スコアの変化量（平均値）が 0 を下回る可能性は否定できないため、MG-303 試験の主要解析の検定結果に基づく有効性の評価には限界がある。しかしながら、gMG の小児における自然経過のデータやプラセボ反応性に関する情報が非常に限られていたこと等を考慮すると、MG-303 試験において、適切な閾値を設定し、閾値との比較の検定を主要解析として計画することは困難であったことも理解できる。以上を踏まえ、小児を対象とした MG-303 試験における本剤投与時の有効性は、主要解析の検定結果のみならず、副次評価項目等の結果も含め、成人を対象とした MG-301 試験の本剤群及びプラセボ群の結果も踏まえて、総合的に評価することが妥当と判断する。

MG-303 試験の結果、被験者数は限られており評価に限界はあるものの、主要評価投与期において、主要評価項目である QMG 総スコアはベースラインと比較して低下した。また、試験間の比較には限界があるが、MG-303 試験における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推定値及び 95%信頼区間と成人を対象とした MG-301 試験の本剤群及びプラセボ群の推定値及び 95%信頼区間（表 10）を踏まえると、MG-303 試験における QMG 総スコアの低下は本剤投与によるものであると判断できる。加えて、副次評価項目である MG-ADL 総スコアも主要評価項目と同様の傾向が認められており（表 10）、QMG 及び MG-ADL の各サブスコアも低下傾向を示していたこと（表 12 及び表 13）等を踏まえると、本剤は gMG の小児患者に対しても有効であると判断する。

また、MG-303 試験には結果的に 12 歳未満の患者は組み入れられなかった。しかしながら、本剤の投与対象となる抗 AChR 抗体陽性の gMG の病態等は年齢により異なる旨の申請者の説明に加え、MG-303 試験の個別症例の結果からは年齢によって本剤の有効性が異なる傾向はなかったこと（表 11）等を踏まえると、MG-303 試験に組み入れられなかった 12 歳未満の患者に対しても本剤の有効性は期待できると判断する。

7.R.3 安全性について

機構は、提出された資料及び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発現には特に注意が必要であるものの、既承認の範囲内での使用時と同じ現在の安全対策の下で、gMG の小児患者における本剤の安全性は、ベネフィットを踏まえると許容可能であると判断する。

7.R.3.1 既承認の範囲内での使用における安全性プロファイルとの異同について

申請者は、gMG の小児患者への使用時と既承認の範囲内での使用時の安全性プロファイルの異同について、以下のように説明している。

既承認効能・効果において、小児の用法・用量が設定されている疾患（aHUS）もあるが、小児と成人で安全性プロファイルに大きな違いはない。

MG-303 試験¹¹⁾、gMG の成人患者を対象とした臨床試験¹²⁾、NMOSD の成人患者を対象とした臨床試験¹³⁾、PNH の成人及び小児患者を対象とした臨床試験¹⁴⁾並びに aHUS の成人及び小児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割合は、表 15 のとおりであり、発現している有害事象の種類や割合は若干異なるが、すべての有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は既承認効能・効果と大きな違いはないと考える。

なお、MG-303 試験には、12 歳未満の患者は組み入れられなかったことから、gMG に対しては 12 歳未満の患者への本剤の投与経験は得られていないものの、本申請用法・用量と同一の小児用量が承認されている aHUS の国内外の製造販売後において、出生後 4 週以上の患者への投与が報告されており、報告された有害事象の種類等に年齢による特定の傾向はみられなかった。

以上より、gMG の小児患者への本剤使用時の安全性プロファイルに、既承認の範囲内での使用時との差異はないと考える。

表 15 gMG、NMOSD、PNH 及び aHUS 患者を対象とした臨床試験における主な有害事象の発現状況

	gMG			NMOSD ^{a)}		PNH ^{a)}		aHUS ^{a)}
	小児 ^{a)}	成人 ^{a)}		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	本剤群
	本剤群	プラセボ群	本剤群					
評価例数	11	63	123	47	137	44	224	37
すべての有害事象	11 (100)	56 (88.9)	121 (98.4)	45 (95.7)	132 (96.4)	40 (90.9)	223 (99.6)	37 (100.0)
死亡	0	0	3 (2.4)	0	1 (0.7)	0	4 (1.8)	1 (2.7)
死亡以外の重篤な有害事象	3 (27.3)	18 (28.6)	66 (53.7)	26 (55.3)	59 (43.1)	9 (20.5)	87 (38.8)	30 (81.1)
主な有害事象								
発熱	4 (36.4)	2 (3.2)	19 (15.4)	4 (8.5)	24 (17.5)	2 (4.5)	46 (20.5)	11 (29.7)
上咽頭炎	4 (36.4)	10 (15.9)	45 (36.6)	9 (19.1)	43 (31.4)	8 (18.2)	122 (54.5)	15 (40.5)
頭痛	4 (36.4)	12 (19.0)	53 (43.1)	11 (23.4)	41 (29.9)	12 (27.3)	126 (56.3)	18 (48.6)
腹痛	3 (27.3)	2 (3.2)	7 (5.7)	3 (6.4)	8 (5.8)	5 (11.4)	42 (18.8)	7 (18.9)
四肢痛	3 (27.3)	2 (3.2)	20 (16.3)	10 (21.3)	22 (16.1)	1 (2.3)	40 (17.9)	6 (16.2)
下痢	2 (18.2)	8 (12.7)	33 (26.8)	7 (14.9)	25 (18.2)	5 (11.4)	73 (32.6)	18 (48.6)
嘔吐	2 (18.2)	5 (7.9)	13 (10.6)	8 (17.0)	12 (8.8)	5 (11.4)	54 (24.1)	18 (48.6)
上気道感染	2 (18.2)	12 (19.0)	32 (26.0)	6 (12.8)	43 (31.4)	10 (22.7)	87 (38.8)	13 (35.1)
悪心	1 (9.1)	9 (14.3)	29 (23.6)	12 (25.5)	25 (18.2)	5 (11.4)	69 (30.8)	15 (40.5)
咳嗽	1 (9.1)	3 (4.8)	22 (17.9)	7 (14.9)	20 (14.6)	4 (9.1)	41 (18.3)	11 (29.7)

発現例数（発現割合 (%)）

a) 本審査報告 (1) の脚注 11~15 参照

機構は、以下のように考える。

本剤の投与に際して注意を要する髄膜炎菌感染症をはじめとする感染症については 7.R.3.2 項で議論する。本剤を gMG の小児患者に投与したときの感染症以外の有害事象については、MG-303 試験成績、及び申請者が提示した臨床試験成績や国内外の製造販売後の安全性情報を踏まえると、既承認の範囲内で本剤を使用したときと比べて、発現した事象の種類や発現割合等が大きく異なる傾向は認められないと判断する。

11) 2022 年 6 月 1 日データカットオフ時点の 52 週の結果。

12) 本剤群は MG-301 試験の 2016 年 2 月 ■日データカットオフ時点の 26 週、及び MG-302 試験の 20■年 ■月 ■日データカットオフ時点の最大 4 年の結果。プラセボ群は MG-301 試験の 26 週の結果。

13) 本剤群は ECU-NMO-301 試験の 2018 年 7 月 ■日データカットオフ時点の最大 211 週、及び ECU-NMO-302 試験の 20■年 ■月 ■日データカットオフ時点の最大 318 週の結果。プラセボ群は ECU-NMO-301 試験の最大 211 週の結果。

14) 本剤群は C07-001 試験の 20■年 ■月 ■日データカットオフ時点の 12 週、C02-001 試験の 20■年 ■月 ■日データカットオフ時点の 12 週、C04-001 試験の 20■年 ■月 ■日データカットオフ時点の 26 週、C04-002 試験の 20■年 ■月 ■日データカットオフ時点の 52 週、E07-001 試験の 20■年 ■月 ■日データカットオフ時点の 52 週、X03-001/X03-001A 試験の 20■年 ■月 ■日データカットオフ時点の 104 週、及び E05-001 試験の 20■年 ■月 ■日データカットオフ時点の 104 週の結果。プラセボ群は C04-001 試験の 26 週の結果。

15) C08-002 試験の 20■年 ■月 ■日データカットオフ時点の 26 週、及び C08-003 試験の 20■年 ■月 ■日データカットオフ時点の最大 182 週の結果。

7.R.3.2 感染症関連の有害事象について

7.R.3.2.1 髄膜炎菌感染症について

機構は、gMGの小児患者に本剤を投与したときの髄膜炎菌感染症の発現状況、及び髄膜炎菌感染症に対する製造販売後の安全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。

本剤の C5 阻害作用により髄膜炎菌に対する免疫機能に關与すると考えられている終末補体複合体 C5b-9 の生成が抑制されるため、本剤投与時に髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症が発症しやすくなる可能性がある。したがって、髄膜炎菌ワクチンの接種をした上で本剤を投与することが適切である。

髄膜炎菌ワクチン接種を行った上で本剤が投与された MG-303 試験では、髄膜炎菌感染症¹⁶⁾は認められなかった。同様に髄膜炎菌ワクチン接種が規定されていた国内外の臨床試験での髄膜炎菌感染症の発現割合は、gMGの成人患者で0.7% (1/147例)、NMOSDの成人患者で0.7% (1/142例)、PNHの成人及び小児患者で0.8% (2/237例)、aHUSの成人及び小児患者で2.0% (2/100例)であった。国内外の製造販売後に報告された髄膜炎菌感染症関連の事象は、20■年■月■日時点(集積期間:2007年3月16日～約16年間*)で、計192例(PNH患者103例、aHUS患者60例、gMG患者5例、NMOSD患者3例、適応外使用14例、適応症不明7例)であり、転帰死亡は20例(PNH患者16例(本邦2例含む)、aHUS患者2例、gMG患者1例、NMOSD患者1例)であった。また、髄膜炎菌感染症関連の事象の報告率は、本邦で8例/8265.8人年(10万人年当たりの発現率:96.78)、海外で184例/70150.5人年(10万人年当たりの発現率:272.27)であり、海外と比較して低かったが、これは一般的に日本における髄膜炎菌感染症の発症率が低いという報告と一致している(Vaccine 2016; 34: 4068-71)。なお、20■年■月■日からその後、約6カ月間*時点までに、新たに7例(PNH患者1例、aHUS患者3例、gMG患者1例、NMOSD患者1例、適応外使用1例)が報告され、転帰死亡はなかった。

以上より、本剤投与時の髄膜炎菌感染症の発現状況に疾患、年齢及び国内外での差異は認められておらず、gMGの小児患者での本剤使用時の髄膜炎菌感染症の発現リスクが既承認の範囲での本剤使用時より高くなる傾向は示唆されていないと考える。

現在、本剤による髄膜炎菌感染症に対する安全対策として、本剤投与開始前のワクチン接種、及び必要に応じて追加接種を行うとともに、ワクチンを接種していても髄膜炎菌感染を発現する場合があるため、髄膜炎菌感染症が疑われる症状(発熱等)を早期に認知し、速やかに適切な抗菌薬による治療を開始するよう、添付文書で注意喚起を行い、情報提供資材等でその徹底を図っている。

gMGの小児患者で発現リスクが高くなる傾向は認められていないことを考慮すると、現在実施している上述の安全対策を継続することが重要であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

本剤の投与により発現することが知られている髄膜炎菌感染症は、急激に重症化し死亡に至ることがあるため、注意を要する事象である。MG-303試験で髄膜炎菌感染症の発現が認められておらず、MG-303試験以外の臨床試験及び国内外の製造販売後の安全性情報において成人と比較して小児で発現例や重篤例が多い等の傾向は認められていないことから、既承認の範囲内での本剤使用時と比較してgMGの小児患者で髄膜炎菌感染症の発現が著しく高くなる可能性は示唆されていないと判断する。したがっ

16) MedDRA 「髄膜炎菌」を含む事象 (PT) 及びウォーターハウス・フリーデリクセン症候群に該当する事象 (PT)

* : 新薬承認情報提供時に置き換え

て、申請者が説明した現行の安全対策を継続することは妥当と判断する。また、gMGの小児への本剤の投与は、成人と同様、gMG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及び医療機関の下で、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必要があると判断する。

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、本剤投与時のgMGの小児患者における髄膜炎菌以外の莢膜形成細菌感染症の発現状況を説明した上で、製造販売後の安全性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。

MG-303試験では、本剤投与例のうち1例を除き、本剤投与前に肺炎双球菌及びインフルエンザ菌に対するワクチンの接種を受けた記録があり、莢膜形成細菌（髄膜炎菌を除く）感染症関連の事象¹⁷⁾の発現は認められなかった。また、gMG患者、PNH患者及びaHUS患者を対象とした臨床試験における本剤投与例に計3例（PNH患者2例、aHUS患者1例）の莢膜形成細菌感染症関連の事象が認められたが、死亡又は治療中止に至る症例は認められず、gMGの小児患者でgMGの成人患者及びgMG以外の疾患の患者よりも莢膜形成細菌感染症関連の事象の発現割合が高い傾向は認められなかった。

国内外製造販売後に報告された莢膜形成細菌感染症関連の事象は、20■年■月■日時点（集積期間：2007年3月16日～約16年間*）で、計61例（PNH患者23例、aHUS患者20例、gMG患者5例、NMOSD患者1例、適応外使用8例、適応症不明4例）であり、本邦で12例/8265.8人年（10万人年当たりの発現率:145.18）、海外で49例/70150.5人年（10万人年当たりの発現率:69.85）であった。報告された61例の事象のうち、転帰に関する情報は58例で入手しており、うち死亡は12例（ヘモフィルス性肺炎4例、肺炎球菌性肺炎3例、肺炎球菌感染及びレンサ球菌性肺炎各2例、肺炎球菌性菌血症1例）で、小児患者は2例（いずれもaHUS患者）あった。

以上より、本剤投与時の莢膜形成細菌感染症関連の事象の発現状況に、疾患、年齢及び国内外で差異は認められておらず、gMGの小児患者への本剤使用時に既承認の範囲での本剤使用時よりも発現割合が高い傾向は認められていないと考える。

髄膜炎菌以外の莢膜形成細菌による感染症のうち、Hib感染症及び肺炎球菌感染症は、免疫系が未熟な5歳未満の小児での発症が特に懸念されるが、本邦では、Hib感染症及び肺炎球菌感染症に対する予防接種は定期接種とされており、Hib及び肺炎球菌ワクチンの接種率は1回目が月齢3カ月で95%超、2回目が月齢20カ月で90%超と報告されている（国立感染症研究所による平成30年度累積接種率調査https://www.niid.go.jp/niid/images/vaccine/cum-vaccine-coverage/cum-vaccine-coverage_30.pdf（最終確認日2023年6月5日））。そのため、既承認効能・効果での小児への使用に際しては、「肺炎球菌、インフルエンザ菌b型に対するワクチンの接種状況を確認し、未接種の場合にはそれぞれのワクチンの接種を検討すること」を添付文書等で注意喚起しており、gMGの小児患者においても、現行の添付文書における注意喚起の下で使用可能と考える。

機構は、以下のように考える。

17) MedDRA HLT「ヘモフィルス感染」に含まれる事象（PT）、「レンサ球菌性肺炎」又は「肺炎球菌」を含む事象（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（PT）

*：新薬承認情報提供時に置き換え

髄膜炎菌以外の莢膜形成細菌による感染症について、提出された臨床試験成績及び国内外の製造販売後の安全性情報を踏まえると、gMGの小児患者での本剤の投与において新たな注意喚起が必要な安全性上の問題は認められていないと判断する。したがって、gMGの小児患者への本剤の投与に際しては、既承認のaHUSの小児患者と同様、未接種の場合には、肺炎球菌及びインフルエンザ菌b型に対するワクチン接種を検討するよう注意喚起することが重要である。

7.R.3.2.3 その他の感染症について

機構は、gMGの小児患者に対する本剤の莢膜形成細菌感染症以外の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、莢膜形成細菌感染症以外の感染症¹⁸⁾の発現状況は、以下のとおりであり、gMGの小児患者において、既承認効能・効果と比べて新たな安全性上の懸念は認められていない旨を説明した。

- MG-303試験¹¹⁾、gMGの成人患者を対象とした臨床試験¹²⁾、NMOSDの成人患者を対象とした臨床試験¹³⁾、PNHの成人及び小児患者を対象とした臨床試験¹⁴⁾並びにaHUSの成人及び小児患者を対象とした臨床試験¹⁵⁾における莢膜形成細菌感染症以外の感染症関連の事象の発現状況は表16のとおりであった。gMGの小児患者でgMGの成人患者やaHUSの成人及び小児患者よりも莢膜形成細菌感染症以外の感染症関連の事象の発現割合が高い傾向は認められなかった。
- 本剤の製造販売後に報告された莢膜形成細菌感染症以外の感染症関連の事象は、20■年■月■日時点（集積期間：2007年3月16日～ 約16年間*）で、計9,743例（PNH患者4,035例、aHUS患者3,756例、gMG患者815例、NMOSD患者130例、適応外使用582例、適応症不明523例）であり、本邦で564例/8265.8人年（10万人年当たりの発現率：6823.30）、海外で9179例/70150.5人年（10万人年当たりの発現率：13084.72）であった。

表16 gMG、NMOSD、PNH及び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事象の発現状況

	gMG ^{a)}			NMOSD ^{a)}		PNH ^{a)}		aHUS ^{a)}
	小児 ^{a)}	成人 ^{a)}		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	本剤群
	本剤群	プラセボ群	本剤群					
評価例数	11	63	123	47	137	44	224	37
すべての有害事象	6(54.5)	35(55.6)	108(87.8)	32(68.1)	119(86.9)	31(70.5)	208(92.9)	34(91.9)
死亡	0	0	0	0	1(0.7)	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	1(9.1)	6(9.5)	29(23.6)	6(12.8)	28(20.4)	4(9.1)	35(15.6)	13(35.1)
主な有害事象								
上咽頭炎	4(36.4)	10(15.9)	45(36.6)	9(19.1)	43(31.4)	8(18.2)	122(54.5)	15(40.5)
COVID-19	2(18.2)	0	0	0	2(1.5)	0	0	0
上気道感染	2(18.2)	12(19.0)	32(26.0)	6(12.8)	43(31.4)	10(22.7)	87(38.8)	13(35.1)
蜂巣炎	1(9.1)	1(1.6)	8(6.5)	1(2.1)	8(5.8)	1(2.3)	13(5.8)	0
扁桃周囲膿瘍	1(9.1)	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	1(9.1)	0	4(3.3)	3(6.4)	14(10.2)	1(2.3)	14(6.3)	1(2.7)
ウイルス感染後疲労症候群	1(9.1)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	1(9.1)	0	0	0	3(2.2)	5(11.4)	29(12.9)	0

発現例数（発現割合（%））

a) 本審査報告(1)の脚注11~15参照

18) MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」から、以下を除いた事象

- MedDRA「髄膜炎菌」を含む事象(PT)及びウォーターハウス・フリーデリクセン症候群に該当する事象(PT)
- MedDRA HLT「ヘモフィルス感染」に含まれる事象(PT)、「レンサ球菌性肺炎」又は「肺炎球菌」を含む事象(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(PT)

*：新薬承認情報提供時に置き換え

機構は、莢膜形成細菌感染症以外の感染症について、提出された臨床試験成績及び国内外の製造販売後の安全性情報を踏まえると、gMGの小児患者に対する本剤の投与において新たな注意喚起が必要な安全性上の問題は認められていないと判断する。

7.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、gMGの小児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。

gMGは、多くの患者で、運動、発語、嚥下及び呼吸障害等が認められ（Orphanet J Rare Dis 2007; 2: 44、Cleve Clin J Med 2013; 80: 711-21 等）、症状管理が困難な場合は、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）では、成人のgMGの治療体系における本剤の臨床的位置付けとして、抗AChR抗体陽性の患者のうち、経口ステロイド剤や免疫抑制剤で効果が不十分であり、IVIg又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に本剤の使用が推奨されている。海外の診療ガイドライン（Neurology 2021; 96: 114-22）では、抗AChR抗体陽性の重症gMG患者に対して、他の免疫抑制療法で効果が不十分であった場合に本剤の使用が推奨されている。小児期に発症するgMGの主な治療法は、成人と同様であり、経口ステロイド剤が第一選択薬とされているが、小児の成長への影響が懸念されることや副作用、投与後の初期増悪等の問題からステロイドの早期減量を目的として免疫抑制剤であるカルシニューリン阻害剤（タクロリムス、シクロスポリン等）が導入される場合もあり、経口の免疫抑制剤（ステロイド剤を含む）で症状管理が不十分な場合、又は急性増悪が認められた場合には、血液浄化療法やIVIgが選択肢とされている（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）。

MG-303試験は、既存の治療で十分な改善が得られない抗AChR抗体陽性のgMGの小児患者を対象として実施され、組み入れられた被験者の前治療の内訳は、経口ステロイド剤を含む免疫抑制剤9例、血液浄化療法1例、IVIg7例であり、それらの患者において本剤の有効性が確認され（7.R.2参照）、新たな安全性の懸念は認められなかった（7.R.3参照）。

以上より、本剤は、小児においても成人と同様、抗AChR抗体陽性のgMG患者のうち、経口ステロイド剤や免疫抑制剤で効果が不十分であり、かつIVIg又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に使用が考慮される薬剤と位置付けられるものとする。

機構は、提出された臨床試験成績及び本邦の診療ガイドライン等を踏まえると、本剤は、成人と同様に、抗AChR抗体陽性のgMG患者のうち、経口ステロイド剤や免疫抑制剤で効果が不十分であり、IVIg又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に使用が考慮される薬剤として位置付けられるものとする。

7.R.5 用法・用量について

機構は、本剤の申請用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、既にgMGに係る効能・効果で、成人の用法・用量が承認されていること、本剤の用法・用量は効能・効果によらず同様であることに加え、以下の点を踏まえ、gMGに係る効能・効果の小児の用法・用量は、aHUSの小児の用法・用量と同一のものと設定することが適切であると説明した。

- 本剤の薬物動態データを用いた母集団薬物動態モデル解析の結果、成人患者での gMG と aHUS で大きな差異はなかったことから、小児においても疾患間で薬物動態に大きな差異はないと考えたこと等から、MG-303 試験における本剤の用法・用量は、既承認効能・効果である aHUS の小児用法・用量と同一⁵⁾とした (6.R.2 参照)。
- MG-303 試験の結果、日本人を含む gMG の小児患者における本剤の有効性は示唆され (7.R.2 参照)、安全性についても gMG の小児への使用時に、既承認の範囲内で本剤を投与したときと比べて、発現した有害事象の種類や発現割合等が大きく異なる傾向は認められていない (7.R.3 参照)。また、MG-303 試験において、本剤投与により、主要評価投与期を通して全患者で血清中トラフ濃度が 116 µg/mL 以上⁶⁾で維持され、かつ、血清中遊離 C5 濃度も 0.5 µg/mL 未満²⁾に抑えられた (6.R.2 参照)。
- 体重 40 kg 未満の体重区分の小児患者は MG-303 試験には組み入れられなかったが、低体重の被験者を含む aHUS の臨床試験の成績等から、aHUS と同一の用量を投与することで MG-303 試験に組み入れられた被験者と同様に、C5 濃度を 0.5 µg/mL 未満²⁾に抑えることが期待される曝露量が得られることが想定されること (6.R.2 参照) 等を踏まえると、MG-303 試験に組み入れられなかった体重区分の小児患者にも本剤の有効性は期待できると考えた (7.R.2 参照)。また、aHUS 患者では、MG-303 試験に組み入れられた被験者よりも低年齢の患者も含めて本剤が投与されており、製造販売後の安全性情報等からも年齢によって安全性プロファイルが異なる傾向は認められていないこと (7.R.3.1 参照) から、MG-303 試験に組み入れられなかった体重区分の小児患者に本剤を投与したときの安全性については、MG-303 試験に組み入れられた小児患者と同様であり、新たな安全性上の懸念はないと考える (7.R.3.1 参照)。

機構は、以下のように考える。

既承認の aHUS の小児用法・用量と同一の用法・用量⁵⁾で実施した MG-303 試験において、本剤の有効性は確認され、臨床的に許容可能な安全性が示された。MG-303 試験では体重 40 kg 未満の小児患者に対する本剤の投与経験は体重 30 kg 以上 40 kg 未満の 1 例に限られているものの、体重 40 kg 未満の体重区分の患者においても体重 40 kg 以上の患者と同様の血清中本薬濃度となり、C5 の阻害が期待されること (6.R.2 参照)、本剤の他効能 (aHUS) に対する臨床試験及び製造販売後に得られた情報より、体重区分間で安全性プロファイルに差異は認められないことを踏まえると、gMG の小児患者に対する本剤の用法・用量を、既承認効能・効果である aHUS に対する小児の承認用法・用量と同一とすることは許容可能と判断する。

7.R.6 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等に関する情報を収集するため、本邦で本剤が投与されたすべての 18 歳未満の gMG 患者を対象とする使用成績調査を実施予定である旨を説明している。

機構は、以下のように考える。

MG-303 試験に組み入れられた被験者数は極めて限られていること等から、申請者が計画したように製造販売後調査において gMG の小児患者における本剤の安全性に係る情報を収集することは妥当と判断する。製造販売後調査においては、髄膜炎菌感染症をはじめとする感染症の発現状況、髄膜炎菌ワクチン、肺炎球菌及びインフルエンザ菌 b 型に対するワクチンの接種状況等の情報を収集し、使用実態下

における gMG の小児での感染症の発現割合が、臨床試験での使用や gMG 以外の疾患の小児における使用時と比べて大幅に高くなっていないかを検討するとともに、現行のリスク最小化活動の妥当性を検討する必要があると判断する。

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

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 5.3.5.2.1）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 の小児患者に対する有効性は示唆され、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 の小児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5年7月10日

申請品目

[販売名]	ソリリス点滴静注 300 mg
[一般名]	エクリズマブ (遺伝子組換え)
[申請者]	アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日]	令和5年1月30日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告(1)に記載した本剤の臨床的位置付け及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 有効性について

MG-303試験に組み入れられなかった12歳未満も含む小児患者における本剤のgMGに対する有効性について、専門委員より以下の意見が示され、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- MG-303試験の主要評価項目及び副次評価項目の結果等に基づき本剤の有効性を総合的に評価する方針としたことは妥当であり、MG-303試験の結果から小児患者においても、本剤のgMGに対する有効性は確認できたとする機構の判断を支持する。
- 本邦での小児期のMGは5歳以下に発症のピークがあり、眼筋型が多く、抗AChR抗体価は低いことが知られているが、12歳未満でも抗AChR抗体陽性のgMGの報告は散見され、免疫抑制剤等による治療でも効果が十分ではない症例も存在する。抗AChR抗体陽性のgMGの病態は小児と成人で違いはないと考えられることも踏まえると、MG-303試験に結果的に組み入れられなかった12歳未満の患者でも本剤のgMGに対する有効性は期待できる。

1.2 安全性について

専門委員より、本剤のgMGの小児患者での安全性について、以下の意見が示され、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- 本剤投与時に最も注意すべきは、侵襲性髄膜炎菌感染症（髄膜炎、敗血症）であり、本剤の投与に際して、原則髄膜炎菌ワクチンの接種を行うとともに、感染症の徴候が認められた場合には速やかに医療機関を受診することの徹底、及び感染症に対して的確な診断と治療が実施できる体制を構築した上で本剤が投与されることが必要である。したがって、現在実施されている本剤の安全対策を継続することで本剤の安全性は許容可能であるとの機構の判断を支持する。
- 肺炎球菌及びインフルエンザ菌 b 型による感染症は、特に小児で重篤化する恐れがあること等を考慮すると、gMG の小児患者への本剤投与に際して、これらの感染症への対策は適切に行われるべきである。そのため、本剤投与に際して、定期接種である肺炎球菌及びインフルエンザ菌 b 型のワクチンの接種状況の確認を徹底するとともに、未接種だった場合の対応についても医療現場や患者及びその家族に適切に情報提供する必要がある。

以上を踏まえ、機構は、医療従事者向け及び患者向け資材等において、これらの感染症が重症化する可能性があること、ワクチン接種状況の確認の必要性等を含め適切に情報提供するように求め、申請者は適切に対応した。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、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 17 に示す安全性検討事項を設定すること、表 18 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、並びに表 19 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 17 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
<ul style="list-style-type: none"> 髄膜炎菌感染症（敗血症を含む） 非典型溶血性尿毒症症候群患者における本剤投与中止による重度の血栓性微血管症 infusion reaction 	<ul style="list-style-type: none"> 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 感染症（髄膜炎菌感染症以外） 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 		

(変更なし)

表 18 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
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成と提供 患者向け資材の作成と提供

(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)

表 19 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 18 歳未満の患者
観察期間	最大 2 年 9 カ月（ただし、投与を中止した場合には、最後の投与日から 8 週間）
予定症例数	本剤を投与した gMG 小児患者全症例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（性、年齢、身長、体重、自己抗体（抗 AChR 抗体等）、gMG の前治療歴、ワクチン接種状況（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌 b 型）、補体 C5 遺伝子多型等） 本剤の投与状況 有害事象の発現状況 感染症の起炎菌（髄膜炎菌については血清型も含む） 有効性

2. 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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

本品目は「難治性全身型重症筋無力症」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されており、2017年12月に「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）」の効能・効果で、成人に関する用法・用量が承認され、本邦において一定の使用経験を有すること等から、10年にわたる使用成績に関する調査を実施する必要はないと判断した。以上より、本品目の再審査期間は医薬品、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第14条の4第1項第1号イの規定に基づき、「6年を超え10年を超えない範囲」として、6年1日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における溶血抑制
非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制
全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）
視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防
(変更なし)

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

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

全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）及び視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

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

(下線部追加、取消線部削除)

[承認条件]

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

以上

[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
AUC _{0-τ,ss}	Area Under the concentration-time Curve over 1 dosing interval at steady state	定常状態の 1 投与間隔内の血清中濃度-時間曲線下面積
aHUS	atypical Hemolytic Uremic Syndrome	非典型溶血性尿毒症症候群
CL	Clearance	クリアランス
C _{max,ss}	maximum Serum Concentration at steady state	定常状態の最高血清中濃度
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
C _{trough,ss}	trough Serum Concentration at steady state	定常状態の血清中トラフ濃度
C5	Complement component 5	補体第 5 成分
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
gMG	generalized Myasthenia Gravis	全身型重症筋無力症
Hib	Haemophilus influenzae type b	ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型
HLT	High-Level Terms	高位用語
IST	Immunosuppressive therapy	免疫抑制療法
IVIg	Intravenous Immunoglobulin	免疫グロブリン大量静注療法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mFAS	modified Full Analysis Set	修正 FAS
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-301 試験	—	ECU-MG-301 試験
MG-302 試験	—	ECU-MG-302 試験
MG-303 試験	—	ECU-MG-303 試験
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures	混合効果モデルによる反復測定解析法
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	—
t _{1/2}	Terminal elimination half-life	終末相消失半減期
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ソリリス点滴静注 300 mg
本薬	—	エクリズマブ（遺伝子組換え）