TABLE OF CONTENTS

略号一覧表 4
2.5 臨床に関する概括評価 5
1 製品開発の根拠 5
1.1 エクリズマブの薬理学的分類 5
1.2 小児期発症の全身型重症筋無力症の臨床的・病態生理学的側面と治療 5
1.2.1 重症筋無力症の病態 5
1.2.1.1 重症筋無力症での補体活性化の関与 5
1.2.1.2 小児期発症の重症筋無力症の疫学 6
1.2.1.3 小児期発症の重症筋無力症の臨床症状 6
1.2.2 小児期発症の全身型重症筋無力症に対する治療 6
1.3 エクリズマブの開発の経緯 7
1.3.1 海外での開発の経緯 7
1.3.2 国内での開発の経緯 7
1.3.3 規制当局との交渉の経緯 8
1.4 本申請で使用した臨床試験 8
2 生物薬剤学に関する概括評価 10
3 臨床薬理に関する概括評価 11
3.1 小児 gMG 患者でのエクリズマブの薬物動態 11
3.2 小児 gMG 患者でのエクリズマブの薬力学的作用 12
3.2.1 血清中遊離 C5 12
3.2.2 溶血 12
3.3 小児 gMG 患者の薬物動態及び薬力学的作用データの外挿解析 12
3.4 推奨用法・用量 13
3.5 免疫原性 14
4 有効性の概括評価 14
4.1 ECU-MG-303 試験の概要 14
4.1.1 試験対象集団 14
4.1.2 有効性の評価結果 15
4.1.2.1 主要評価項目 15
4.1.2.2 副次評価項目 17
4.1.2.2.1 レスキュー治療実施の有無によらない、MG-ADL 総スコアの変化量 17
4.1.2.2.2 レスキュー治療実施の有無によらない、MGC 総スコアの変化量 18
4.1.2.2.3 その他の副次評価項目 19
4.1.2.3 有効性の長期データ 19
4.2 小児と成人の gMG 患者での有効性の追加比較 20
4.3 有効性の結論 20
5 安全性の概括評価 21
5.1 安全性の評価対象集団及び曝露状況 21
5.1.1 解析対象集団 21

5.1.2 治験薬の曝露状況 21
5.2 ECU-MG-303 試験での安全性の評価結果 21
5.2.1 比較的よくみられる有害事象 21
5.2.2 治験薬との関連性が否定できない有害事象 22
5.2.3 死亡 22
5.2.4 その他の重篤な有害事象 22
5.2.5 重症度別の有害事象 22
5.2.6 治験薬の投与中止に至った有害事象 22
5.2.7 有害事象の時期別発現状況 23
5.2.8 注目すべき有害事象 23
5.2.9 臨床検査及びバイタルサインなど安全性に関する他の観察項目 23
5.2.10 安全性の長期データ 23
5.3 小児 PNH 患者、小児及び成人 aHUS 患者、並びに成人 gMG 患者との安全性の追加比較 23
5.4 安全性に関するその他の事項 24
5.4.1 特別な患者集団での安全性 24
5.4.1.1 内因性要因 24
5.4.1.2 外因性要因 24
5.4.2 薬物相互作用 24
5.4.3 妊娠及び授乳時の使用 24
5.4.4 過量投与 24
5.4.5 薬物乱用 24
5.4.6 離脱症状及び反跳現象 24
5.4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 24
5.5 市販後データ 24
5.5.1 副作用 25
5.6 安全性の結論 25
6 ベネフィットとリスクに関する結論 26
6.1 治療の背景 26
6.1.1 疾患又は症状 26
6.1.2 現行の治療 26
6.2 ベネフィット 26
6.3 リスク 27
6.4 ベネフィット・リスク評価 28
7 参考文献 29

LIST OF TABLES

Table 1: 小児 gMG 患者に対するエクリズマブの臨床データパッケージ 9
Table 2: 年齢又は体重に基づくエクリズマブ点滴静注の用法・用量 13
Table 3: 血液浄化療法、新鮮凍結血漿輸注又は免疫グロブリン大量静注療法を使用す

る患者でのエクリズマブ補充投与の用法・用量 14
Table 4: レスキュー治療実施の有無によらない、QMG 総スコアのベースラインからの変化量（全体集団及び日本人集団）（modified Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］ 16
Table 5: 小児及び成人 gMG 患者でのエクリズマブの有効性（外挿解析）［ECU-MG-303 試験及び ECU-MG-301 試験］ 20

LIST OF FIGURES

Figure 1: 主要評価投与期での血清中エクリズマブ濃度の推移（平均値［SD］）（薬物動態解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］ 12
Figure 2: 主要評価投与期での MMRM に基づく QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移（最小二乗平均、95%信頼区間）（modified Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］ 17
Figure 3: 主要評価投与期での MMRM に基づく MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移（最小二乗平均、95%信頼区間）（modified Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］ 18
Figure 4: 主要評価投与期での MMRM に基づく MGC 総スコアのベースラインからの変化量の推移（最小二乗平均、95%信頼区間）（modified Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］ 19

略号一覧表

略語	省略しない表現、又は定義（英語）	省略しない表現、又は定義（日本語）
AChR	acetylcholine receptor	アセチルコリン受容体
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
aHUS	atypical hemolytic uremic syndrome	非典型溶血性尿毒症症候群
$AUC_{0-\tau}$	area under the concentration-time curve over 1 dosing interval	1投与間隔での血清中濃度時間曲線下面積
C5	complement component 5	補体 C5
CH	heavy chain	重鎖
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum observed serum concentration	最高血清中濃度
CSR	clinical study report	治験総括報告書
C_{trough}	trough serum concentration	トラフ血清中濃度
DS-MG	double seronegative MG	-
EQ-5D-Y	European Quality of Life 5-Dimension Youth version	-
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
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IST	immunosuppressive therapy	免疫抑制療法
IVIg	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注
MAC	membrane attack complex	膜侵襲複合体
mFAS	modified FAS	-
MG	myasthenia gravis	重症筋無力症
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living	-
MGC	Myasthenia Gravis Composite	-
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	-
MGFA-PIS	MGFA post-intervention status	-
MMRM	mixed model for repeated measures	混合効果モデルによる反復測定解析法
Neuro-QoL Pediatric Fatigue	Neurological Quality of Life Fatigue questionnaire	-
NMJ	neuromuscular junction	神経筋接合部
PD	pharmacodynamics	薬力学（的作用）
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PT	preferred term	（国際医薬用語集の）基本語
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis	-
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
V_1	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
VAS	visual analogue scale	視覚アナログスケール

2.5 臨床に関する概括評価

1 製品開発の根拠

1.1 エクリズマブの薬理学的分類

エクリズマブ（遺伝子組換え）は、米国 Alexion Pharmaceuticals 社が創製した、ヒト補体 C5（C5）を認識するマウスモノクローナル抗体から誘導されたヒト化モノクローナル抗体の点滴静注製剤である。1324 個のアミノ酸からなる分子量約 148 kDa のタンパク質であり、マウスモノクローナル抗体の相補性決定領域とヒト抗体分子可変領域中の重鎖及び軽鎖フレームワーク領域の融合により、ヒト化抗体が得られる。ヒト化モノクローナル抗体（h5G1.1-mAb）の定常領域にはヒト由来軽鎖（κ 鎖）とキメラ型ヒト免疫グロブリン（Ig）G の重鎖（CH）が含まれる。重鎖中の CH1 領域、ヒンジ部、CH2 領域の最初の 29 アミノ酸はヒト IgG2 由来、CH2 領域の残余部分と CH3 領域はヒト IgG4 由来である。

エクリズマブは、C5 に高い親和性を有し特異的に結合することにより、補体転換酵素による C5 の活性化を阻害し、C5a 及び C5b への開裂を阻害することで、終末補体複合体（C5b-9）の生成を抑制する。エクリズマブは最初の補体阻害薬として、補体が関与する疾患に対して、米国、欧州及び日本を含む多数の国及び地域で承認されている。国内ではこれまでに、「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）」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」を効能・効果として製造販売承認を取得している。

1.2 小児期発症の全身型重症筋無力症の臨床的・病態生理学的側面と治療

重症筋無力症（MG）は、国が指定する「指定難病」であり、国内のガイドライン（重症筋無力症診療ガイドライン, 2022）では、小児期に発症する MG の臨床型は、眼筋型、潜在性全身型及び全身型に分類される。以下に小児期に発症する全身型重症筋無力症（gMG）を中心として、その臨床的特徴と現在の治療方法を述べる。

1.2.1 重症筋無力症の病態

MG は神経筋伝達異常によって引き起こされる稀な消耗性の後天性自己免疫性神経障害であり、神経筋接合部（NMJ）でシグナル伝達に関与するタンパク質に自己抗体が結合することによって生じる。病因としての自己抗体には、アセチルコリン受容体（AChR）抗体と筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体の 2 種が知られている。この他に、double seronegative MG（DS-MG）があり、DS-MG には検出感度以下の AChR 抗体が推定されるもの、あるいは未知の自己抗体により発症するものが含まれる。

小児及び成人 MG の病態としては、いずれも活動中に悪化し、安静後に改善するという、随意筋の変動性筋力低下の臨床症状があり（Barnett, 2014; Sieb, 2014）、NMJ のシナプス後膜の成分、主に AChR に対する抗体産生を特徴とする。小児及び成人 MG の所見及び病態生理は共通しているが、疫学及び予後の点で異なる。また、小児は成長過程にあるため、小児 MG 患者に対する治療法の決定には困難を伴う。

1.2.1.1 重症筋無力症での補体活性化の関与

MG では、自己抗体（AChR 抗体）が NMJ の AChR 分子を認識し、制御不能な終末補体活性化

をもたらす（Ha, 2015）。AChR 抗体は AChR に結合し、補体カスケードの活性化及び膜侵襲複合体（MAC）の形成により、補体介在性のシナプス後筋膜の融解、神経筋伝達障害を起こす（Koneczny, 2014; Howard, 2018; Koneczny, 2019）。実際に、MG での補体活性化の役割が臨床的に重要であることは C5 阻害薬であるエクリズマブの第 3 相試験での有効性から立証され、MG 治療には終末補体を阻害することが有用であると示唆された（Mantegazza, 2020）。

1.2.1.2　小児期発症の重症筋無力症の疫学

国内での MG 発症は小児期、特に発症年齢としては 5 歳未満にピークがある。2006 年の調査では、患者総数は 15,100 名であり、このうち 5 歳未満は 7.0%であった。

小児 MG は、国内では臨床及び電気生理学的解析により純粋眼筋型、潜在性全身型、全身型（球型を含む）に分類され、治療法の決定、予後の判定に有用であることが提唱されている。潜在性全身型とは臨床的には眼筋症状のみであるが、四肢筋の誘発筋電図にて減衰現象を呈する場合であり、病型の比率としては、眼筋型が 20%、潜在性全身型が 50%、全身型が 30%である。

小児 MG は、全体では女児が 70%で男児より多い。また、2006 年の全国調査では、AChR 抗体陽性の割合は、5 歳未満の発症例では 50.3%、5 歳以上 10 歳未満の発症例では 48.1%であった。また、AChR 抗体陽性を示す患者の割合は、年齢に伴い増えるといわれている。この他、再発寛解を繰り返す小児患者のうち、10 歳代半ばから 20 歳前後になり AChR 抗体価が急に高くなる場合がある（重症筋無力症診療ガイドライン, 2022）。

1.2.1.3　小児期発症の重症筋無力症の臨床症状

MG は慢性疾患であり、小児 gMG 患者は罹患死亡リスクが高く、顕著な筋力低下、発語不明瞭、構音障害、むせ、食物の嚥下障害、視覚性見当識障害、息切れ（活動時、安静時とも）、顕著な四肢の脱力、顕著な可動制限、日常生活動作遂行能力の顕著な低下、極度の疲労、人工呼吸器を必要とする呼吸不全の発現などがみられ、これらの症状は生活の質に多大な影響を及ぼす。

小児 MG の経過、予後は発症年齢、臨床型、治療の内容により異なる。多くの小児 MG は、早期の診断と適切な治療により寛解に至る。しかし、治療の開始が遅れた場合、又は適切な治療がなされなかった場合、症状が継続する。また、治療中に症状の増悪、再燃を示すケースや、いったん完全寛解に至ったが、何年も経たのちに再発するケースがある。そのため、長期にわたり経過を観察することが重要と考えられている（重症筋無力症診療ガイドライン, 2022）。

1.2.2　小児期発症の全身型重症筋無力症に対する治療

小児期発症の gMG の治療指針として、国内には「重症筋無力症診療ガイドライン」（2014）及びその改訂版である「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）が存在する。

現在国内での小児 gMG の治療選択肢は複数存在しており、主な治療法は免疫療法である。当該免疫療法には、経口と非経口の免疫療法があり、経口免疫療法には経口ステロイドや免疫抑制薬がある。

小児期発症 gMG では、経口ステロイド薬が第一選択薬である。しかし、ステロイド薬は、特に急性期の短期効果は認められてはいるものの、長期投与に関してのエビデンスはない。また、小児特有の成長障害をはじめとする副作用や投与後の初期増悪などの問題があり、ステロイド使用はできるだけ短期間かつ少量の投与にとどめるべきとされる。一方で、減量が早すぎた場合は

再燃も少なくなく、個々の患者により適切な投与法の検討が必須である。このため、ステロイド薬の早期減量を目的として、成人同様に免疫抑制薬が導入されるケースもある。しかし、国内では、成人 gMG に対して保険適用があるカルシニューリン阻害薬（タクロリムス、シクロスポリンなど）は、いずれも小児への保険適用はなく、また、小児での安全性は確立していない。

経口免疫療法で症状のコントロールが不十分な難治患者の場合、又は急性増悪が認められた場合、非経口免疫療法の血液浄化療法、免疫グロブリン静注（IVIg）が有効な手段となりうるが、国内では、IVIg は小児 gMG 患者を対象に承認されていない。血液浄化療法は、特殊な装置、ブラッドアクセスの確保、高い侵襲性などから、幼小児への導入には慎重な検討を要する。IVIgは、血液浄化療法と比較して侵襲性が低く、幼小児でも比較的安全に使用可能であり、かつ 2011 年より成人に対して保険適用となっている。小児での副作用として、IVIgではアナフィラキシーショック、頭痛、無菌性髄膜炎などの頻度が高く、血液浄化療法では凝固異常、血圧低下、低アルブミン血症、低カルシウム血症が挙げられる。また、血液浄化療法及び IVIg ともに、長期的効果のエビデンスは十分でないといわれている。

この他、コリンエステラーゼ阻害薬も使用されるが、あくまでも対症療法として補助的な使用にとどめるべきとされる。エビデンスの高い報告はなく、過剰投与により作動性クリーゼを起こすことがあるため、投与量、投与期間は必要最低限にすべきとされる。

思春期以降の患者では胸腺摘除術を考慮することも選択肢の一つである。思春期以後の発症で、AChR 抗体が高値である場合、及び胸腺の拡大が画像上疑われる場合はステロイド薬に抵抗することが多く、比較的早期に胸腺摘除術の適応となる。この年齢での胸腺摘除術は免疫系に影響を与える可能性があるが、十分なエビデンスはない。

以上、小児 gMG の現在の治療法として、経口ステロイド、免疫抑制薬などによって症状の寛解を得られるケースも少なくないが、免疫グロブリンを含めて保険適用されていない薬剤も多く、必ずしも十分とはいえない。また、一部の患者では血液浄化療法及び IVIg の実施が必要となるが、いずれの治療も長期的効果のエビデンスが十分でないといった問題がある。また、長期にわたる治療のための頻繁な通院や治療に伴う入院のため、患者や家族の肉体的、精神的及び社会的な負担は大きく、特に、就学期に該当する小児患者にとってその負担は非常に大きいと考えられる。こういった点から、小児 gMG の治療にはアンメットメディカルニーズが存在し、症状を長期的にコントロールできる新たな治療法の開発が強く求められている。

1.3　エクリズマブの開発の経緯

1.3.1　海外での開発の経緯

エクリズマブは、欧米で2017年に成人のgMGを適応疾患として承認された。その後、Alexion Pharmaceuticals 社は、2018 年 12 月から小児 gMG 患者を対象としたエクリズマブの国際共同第 3 相試験（ECU-MG-303 試験）を開始した。その結果、小児 gMG 患者に対してエクリズマブの良好な有効性及び安全性が示されたことから、欧州で 2022 年 11 月に Type 2 Variation による申請を行った。

1.3.2　国内での開発の経緯

国内でも、エクリズマブは、2017 年に成人の gMG を適応疾患として承認された。その後、海

外での開発状況を踏まえ、小児 gMG に対するエクリズマブの開発を進めることとし、上述した ECU-MG-303 試験への国内からの参加の可否を検討した。その結果、小児 gMG の診断や治療上の必要性といった外因性の民族的要因、及び小児 gMG の主な患者背景といった内因性の民族的要因に国内外で顕著な差はないと考えられたことから、ECU-MG-303 試験に参加することは可能と判断し、20■ 年 ■月から当該試験に参加した。今般、本試験の中間結果が得られ、日本人を含む小児 gMG 患者に対してエクリズマブの良好な有効性及び安全性が示されたことから、国内でも用法・用量の追加を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請（一変申請）を行うこととした。

1.3.3 規制当局との交渉の経緯

本一変申請に関連する規制当局との交渉の詳細は M1.5 に記載した。

1.4 本申請で使用した臨床試験

本一変申請の臨床データパッケージを Table 1 に示す。

本一変申請での対象疾患は、小児での gMG であり、小児 gMG 患者に対するエクリズマブの有効性、安全性は国内からも参加した（全患者 11 名のうち日本人患者は 3 名）国際共同第 3 相試験（ECU-MG-303 試験）を主として評価した。国内、海外を通じて、ECU-MG-303 試験は、小児 gMG 患者を対象に実施した唯一のエクリズマブの臨床試験であり、本一変申請では当該試験を有効性及び安全性の評価対象試験とした。

ECU-MG-303 試験は、6 歳以上 18 歳未満の小児で、抗 AChR 抗体陽性の gMG 患者を対象に、エクリズマブ投与の有効性、安全性、薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を評価する、非盲検、多施設共同試験である。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 期で構成された。主要評価項目が評価可能な 12 歳以上 18 歳未満の患者を 10 例以上確保するため、脱落の可能性を考慮し、目標患者数は 12 名以上とした。患者は、試験期間中、必要に応じ、一定の条件下でアセチルコリンエステラーゼ阻害薬、支持的免疫抑制療法（IST）及び IVIg 療法を継続できることとした。

本一変申請では、20■ 年 ■月 ■日時点でデータをカットオフし、解析を実施した。データカットオフ時点までに、主要評価項目の評価に必要となる 10 名が主要評価投与期を完了し、継続投与期に移行していた。また、1 名が主要評価投与期を継続中であった。

ECU-MG-303 試験のより詳細な概要を M2.7.3-1.1 項に記載した。

Table 1: 小児 gMG 患者に対するエクリズマブの臨床データパッケージ

試験番号	ECU-MG-303 試験
添付資料番号	5.3.5.2.1（評価資料）
地域	国際共同（米国、日本）
開発相	3
試験デザイン	6 歳以上 18 歳未満の抗アセチルコリン受容体抗体陽性の小児 gMG 患者を対象に、エクリズマブの有効性、安全性、薬物動態及び薬力学を評価する、非盲検、多施設共同試験
治験薬の用法・用量	体重に基づくエクリズマブの点滴静注による投与レジメン 体重コホート[a, b] / 導入期 / 維持期 40 kg 以上 / 週 1 回 900 mg × 4 回投与 / 1200 mg を Week 4 及び以降 2 週ごとに投与 30 kg 以上 40 kg 未満 / 週 1 回 600 mg × 2 回投与 / 900 mg を Week 2 及び以降 2 週ごとに投与 20 kg 以上 30 kg 未満 / 週 1 回 600 mg × 2 回投与 / 600 mg を Week 2 及び以降 2 週ごとに投与 10 kg 以上 20 kg 未満 / 週 1 回 600 mg × 1 回投与 / 300 mg を Week 1 及び以降 2 週ごとに投与 [a] 用法・用量は各投与日の来院時に測定された体重に基づくこととした。治験実施医療機関の方針で来院当日に治験薬を準備することが禁止されている場合は、直近の来院時に測定された体重を使用することとした。 [b] 導入期に患者の体重が増加又は減少した結果、コホートが変更になる場合は、治験薬の投与を行う前に Alexion Pharmaceuticals 社メディカルモニターに連絡することとした。
投与期間	主要評価投与期：26 週間、継続投与期：最長 208 週間
計画／登録患者数	【計画】 目標登録患者数：12 名（主要評価項目の評価可能患者数として 10 名以上） 【登録】 12 名、このうち日本人 3 名

略語：gMG = 全身型重症筋無力症

2　生物薬剤学に関する概括評価

小児 gMG 患者のエクリズマブ試験で用いた分析法は、過去に gMG 及び視神経脊髄炎スペクトラム障害に対するエクリズマブの承認申請時に使用された分析法と同じである。その詳細を M2.7.1 に示す。

3　臨床薬理に関する概括評価

エクリズマブの PK 及び薬 PD の結果から、体重に基づく用法・用量を投与することにより、迅速かつ持続的な終末補体の完全阻害が示された。

実測の体重範囲を通して、小児 gMG 患者にエクリズマブを投与したときの PK データは、成人 gMG 患者、小児 PNH 患者及び小児 aHUS 患者の PK データとよく整合し、30 kg 未満の患者での PK プロファイルのシミュレーションは、体重に基づく用法・用量及び成人の用法・用量での PK プロファイルと同程度でその分布は重なっていた。このことから、成人集団と同程度の曝露量を達成する上で、小児の体重に基づく推奨用法・用量は有効であることが示された。

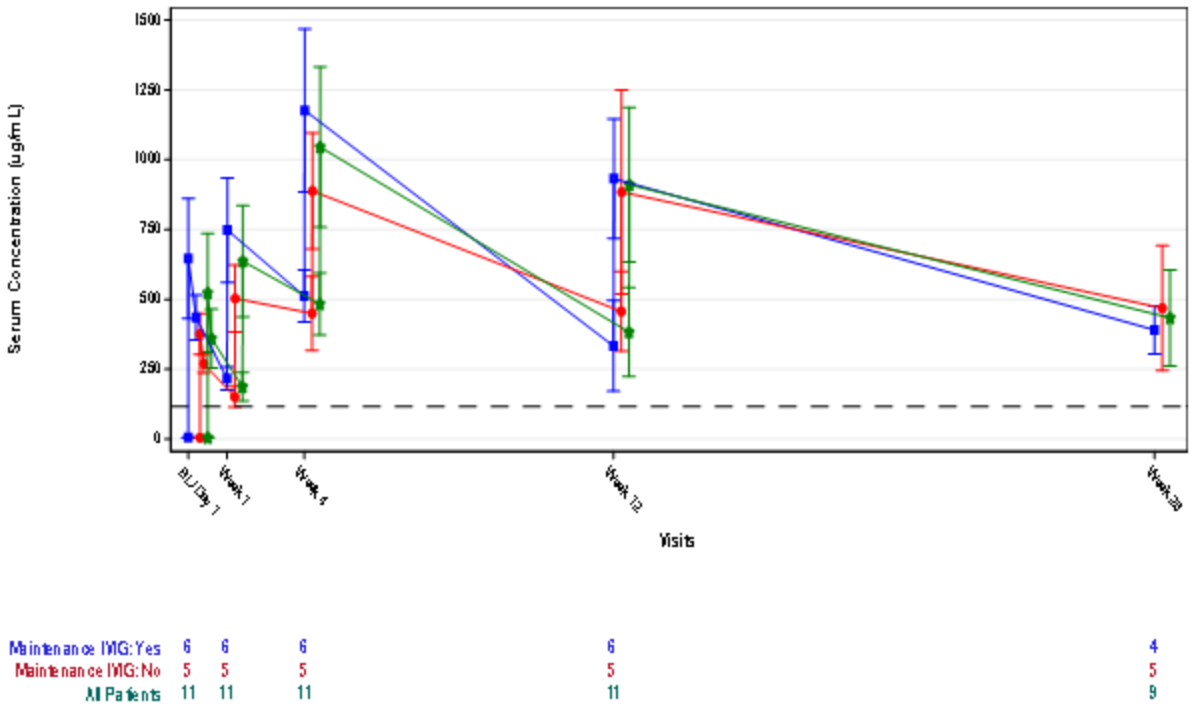
エクリズマブのピーク及びトラフ濃度–時間プロファイル、並びに用量補正後のエクリズマブのピーク及びトラフ濃度–時間プロファイルは、小児患者と成人患者で重なり、同じ範囲にあった。

PK、PD、免疫原性及び外挿解析の結果の全体から、小児 gMG 患者の推奨用法・用量が支持された（M2.7.2-5 項）。

3.1　小児 gMG 患者でのエクリズマブの薬物動態

投与開始後、ほぼ全ての患者で血清中エクリズマブ濃度は、終末補体の完全阻害（血清中遊離 C5 濃度が 0.5 µg/mL 未満）に必要な治療上の閾値である 116 µg/mL を超えていた（Figure 1）。また、全ての血清中エクリズマブ濃度は、成人 gMG 患者を対象とする ECU-MG-301 試験及び ECU-MG-302 試験で認められた最高濃度値である 1790 µg/mL 未満であった（M2.7.2-2.3.2 項）。血清中エクリズマブ濃度は小児 gMG 患者で予想される範囲であった。

Figure 1: 主要評価投与期での血清中エクリズマブ濃度の推移（平均値［SD］）（薬物動態解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］



Note: Maintenance IVIg status at each timepoint is presented. Dashed horizontal lines indicate serum eculizumab concentration of 116 µg/mL. The sample sizes presented are the number of patients with either predose or postdose assessment at each visit. For eculizumab BLOQ values, LLOQ/2 = 4.69 µg/mL was utilized.
Abbreviations: BL = Baseline; BLOQ = below the limit of quantification; IVIg = intravenous immunoglobulin; LLOQ = lower limit of quantification; SD = standard deviation
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Figure 9

3.2 小児 gMG 患者でのエクリズマブの薬力学的作用

3.2.1 血清中遊離 C5

血清中遊離 C5 濃度は、26 週間の主要評価投与期の全ての時点で閾値である 0.5 µg/mL 未満であり、全ての患者で終末補体の完全阻害が示された（5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR）。

3.2.2 溶血

溶血活性の平均値は、26 週間の主要評価投与期の全ての時点で 20%未満であり、全ての患者で完全な溶血阻害が示された（5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR）。

3.3 小児 gMG 患者の薬物動態及び薬力学的作用データの外挿解析

モデリング及びシミュレーションにより、ECU-MG-303 試験（すなわち、体重 30 kg 以上の小児患者）で得られた結果から、ECU-MG-303 試験に組み入れられなかった小児 gMG 集団（すなわち、体重 30 kg 未満の小児患者）への外挿を実施した。この外挿には、成人 gMG 患者と小児発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）及び非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）患者で認められたエクリズマブの PK 及び PD の結果の比較可能性及び類似性を活用した。

全体として、エクリズマブが投与された小児 gMG 患者の PK データは、成人 gMG 患者、小児 PNH 及び小児 aHUS 患者の PK データとよく整合していた。

ECU-MG-303 試験（小児集団）、並びに C08-001 試験、ECU-MG-301 試験及び ECU-MG-302 試

験（成人集団）で得られたデータを用いて、母集団 PK/PD モデルを構築した。小児 gMG 患者でのエクリズマブの曝露量推定値（$AUC_{0-\tau}$、C_{max} 及び C_{trough}）は、成人 gMG 患者の曝露量推定値とよく整合し、その分布は重なっていた。また、小児 gMG 患者と成人 gMG 患者で、CL、$t_{1/2}$ 及び V_1 の分布は重なっていた。

シミュレーションの結果から、各体重区分の小児 gMG 患者と成人患者でエクリズマブの PK 及び PD は類似していることが示された。この結果から、体重 30 kg 以上の gMG 患者で得られた結果に基づく 30 kg 未満の gMG 患者への外挿が支持され（5.3.5.3.1 項 ECU-MG-303 Extrapolation Report、M2.7.2-3 項）、体重 30 kg 未満の小児 gMG 患者への外挿は妥当と判断した。

3.4 推奨用法・用量

本一変申請でのエクリズマブの用法・用量は、患者の年齢又は体重に基づき Table 2 のとおりとした。また、血液浄化療法、新鮮凍結血漿輸注又は免疫グロブリン大量静注療法を使用する患者でのエクリズマブの補充投与の用法・用量を Table 3 のとおりとした。

当該用法・用量は ECU-MG-303 試験で設定した用法・用量であり、当該用法・用量を用いて ECU-MG-303 試験を実施した結果、日本人を含む小児 gMG 患者に対し、主要評価項目である、レスキュー治療実施の有無によらない Quantitative Myasthenia Gravis （QMG）総スコアがベースラインから有意に低下し、他の副次評価項目でも良好な結果が得られた。また、安全性も良好であり、これらの結果は、成人 gMG 患者を対象とした ECU-MG-301 試験の結果とも一貫していた。PK 及び PD の結果では、主要評価投与期全体を通じて全患者で血清中トラフ濃度が最低濃度閾値である 116 µg/mL 超に維持され（5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR 5.3 項）、かつ、血清中遊離 C5 濃度も 0.5 µg/mL 未満に抑えられ、終末補体の迅速かつ持続的な完全阻害が確認された（5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR 5.4.1 項）。さらに、小児 gMG 患者（ECU-MG-303 試験）から得られた PK 及び PD データを組み込んだ最終的な母集団 PK/PD モデリング及びシミュレーションにより、ECU-MG-303 試験で得られた結果が体重 30 kg 未満の小児患者にも外挿可能であることが確認された（5.3.5.3.1 項 Extrapolation Report 5.2 項）。したがって、エクリズマブの小児 gMG での用法・用量は、aHUS と同じ体重に基づく用量が適切と判断した。

Table 2: 年齢又は体重に基づくエクリズマブ点滴静注の用法・用量

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

Table 3: **血液浄化療法、新鮮凍結血漿輸注又は免疫グロブリン大量静注療法を使用する患者でのエクリズマブ補充投与の用法・用量**

	直近のエクリズマブ投与量	エクリズマブの補充用量	補充投与の時期
血液浄化療法	300 mg	1 回につき 300 mg	施行後 60 分以内
	600 mg 以上	1 回につき 600 mg	
新鮮凍結血漿輸注	300 mg 以上	1 回につき 300 mg	施行 60 分前
免疫グロブリン大量静注療法	600 mg 以下	1 回につき 300 mg	施行直後
	900 mg 以上	1 回につき 600 mg	

3.5 免疫原性

データカットオフ時点で、エクリズマブ投与後の抗薬物抗体（ADA）反応は認められなかった（5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR 5.5 項）。ECU-MG-301 試験で成人 gMG 患者 62 名にエクリズマブを投与したとき ADA は認められなかった。また、ECU-MG-301 試験の継続試験である ECU-MG-302 試験で成人 gMG 患者 117 名にエクリズマブを投与したとき、ADA の発現は低頻度であった（ベースライン後のいずれかの来院日で ADA 陽性の結果を示した患者：3/117 名［2.6%］）。エクリズマブ投与中の 26 週間（ECU-MG-301 試験）及び約 139 週間（中央値）（ECU-MG-302 試験）での臨床反応及び有害事象に ADA 発現との関係は認められなかった（ECU-MG-301 CSR 及び ECU-MG-302 CSR）。

4 有効性の概括評価

小児 gMG に対するエクリズマブの有効性を、国際共同第 3 相 ECU-MG-303 試験のデータカットオフ時点までの 26 週間の主要評価投与期の結果で評価した（4.1 項）。

4.1 ECU-MG-303 試験の概要

ECU-MG-303 試験のデザインの概要は 1.4 項及び M2.7.3-1.1 項に記載した。

4.1.1 試験対象集団

ECU-MG-303 試験の患者の内訳の詳細は M2.7.3-2.1.1 項、解析対象集団の詳細は M2.7.3-2.1.2 項、患者背景の詳細は M2.7.3-2.1.3 項、前治療及び併用治療の詳細は M2.7.3-2.1.4 項に記載した。

ECU-MG-303 試験では、登録された患者 12 名のうち 11 名にエクリズマブが投与された。12 歳未満の 1 名はエクリズマブの投与開始前に同意撤回により試験を中止した。データカットオフ時点で 11 名のうち 10 名（90.9%）が主要評価投与期を完了して継続投与期に移行していた。1 名（9.1%）は主要評価投与期を継続中であった。主要評価投与期を中止した患者はいなかった。当該試験では、エクリズマブが投与された 11 名全員を最大の解析対象集団（FAS）、modified FAS（mFAS）及び安全性解析対象集団とした。有効性の主解析は mFAS を対象に、安全性は安全性解析対象集団を対象に評価した。

FAS 全体集団での年齢の中央値（範囲）は 15.0 歳（12～17 歳）で、性別は女性（9 名、81.8%）の方が男性（2 名、18.2%）よりも多かった。人種の多くは黒人又はアフリカ系アメリカ人（5 名、45.5%）であり、次いでアジア人が多かった（3名、27.3%）。大多数の患者（10名、90.9%）で体重は 40 kg 以上であった。日本人集団では、年齢の中央値（範囲）が 1[redacted].0 歳（1[redacted]～1[redacted] 歳）で、全員が女性（3 名、100%）であった。体重は 2 名が 40 kg 以上、1 名が 30 kg 以上 40 kg 未満であっ

た。

安全性解析対象集団全体で、患者全員が治験実施計画書に適合して MG と診断され、スクリーニング時の Myasthenia Gravis Foundation of America（MGFA）臨床分類はクラス II～IV に分布していた。スクリーニング時の MGFA 臨床分類は、クラス IIa が 2 名（18.2%）、クラス IIb、IIIa 及び IVa が各 3 名（27.3%）であった。MG と診断されてからエクリズマブの初回投与までの期間の中央値（範囲）は 2.90（0.1～8.8）年であった。日本人集団では、スクリーニング時の MGFA 臨床分類はクラス IIa が 2 名（66.7%）、クラス IIb が 1 名（33.3%）であった。MG の診断からエクリズマブの初回投与までの期間の中央値（範囲）は 2.00（1.4～2.9）年であった。日本人集団と全体集団で、患者のベースライン疾患特性に大きな違いは認められなかった。

診断からスクリーニングまでの前治療として、2 名（18.2%）はいずれの IST も使用していなかった。3 名（27.3%）が 1 剤の IST を、6 名（54.5%）が 2 剤の IST を使用していた。3 剤以上の IST を使用していた患者はいなかった。前治療薬の IST としては、コルチコステロイドが最もよく使用されていた（9 名、81.8%）。この他に、MG の前治療薬として、9 名（81.8%）がコリンエステラーゼ阻害薬を使用していた。また、レスキュー治療として 1 名（9.1%）が血漿交換療法を、5 名（45.5%）が IVIg を使用し、維持療法として 1 名（9.1%）が血漿交換療法を、7 名（63.6%）が IVIg を使用していた。いずれの患者も、治験実施計画書で規定された、髄膜炎菌及び肺炎球菌に対するワクチンの接種を受けていた。また、1 例を除き、いずれの患者も、インフルエンザ菌に対するワクチンの接種を受けていた

ECU-MG-303 試験では、必要に応じて条件付きで、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、IST 及び IVIg の併用が可能であった。主要評価投与期で、4 名（36.4%）が 1 剤の IST を、5 名（45.5%）が 2 剤の IST を使用していた。3 剤以上の IST を使用していた患者はいなかった。維持療法として、6 名（54.5%）が Day 1 及び Week 12 で、並びに 4 名（40.0%）が Week 26 で IVIg を使用していた。レスキュー治療として血漿交換療法及び IVIg を使用した患者、並びに維持療法として血漿交換療法を使用した患者はいなかった。

4.1.2 有効性の評価結果

エクリズマブの投与開始からデータカットオフ時点までの 26 週間の主要評価投与期の結果を解析した。本一変申請での中間解析では、主要評価投与期での有効性の主要評価項目及び副次評価項目の解析は年長の小児患者（12 歳以上 18 歳未満）のみを含む mFAS を対象に、それ以外の有効性解析は FAS を対象に実施することとした。

4.1.2.1 主要評価項目

主要評価投与期での、レスキュー治療実施の有無によらない、QMG 総スコアのベースラインからの変化量（全体集団及び日本人集団）を Table 4、混合効果モデルによる反復測定解析法（MMRM）に基づく QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移（全体集団）を Figure 2 に示す。当該結果の詳細は M2.7.3-2.1.5.1 項に示した。

mFAS 全体で、QMG 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均（95%信頼区間［CI］）は、Week 1 で-3.6（-6.17, -0.94）に低下し（p = 0.0116）、さらに Week 12 で-5.2（-7.81, -2.57）、Week 26 では-5.8（-8.40, -3.13）となり（それぞれ p = 0.0009、0.0004）、主要評価投与期を通じて持続的かつ有意な改善が認められた。

日本人集団でも、QMG 総スコアのベースラインからの変化量は、mFAS 全体の結果と一貫し、

主要評価投与期を通じてエクリズマブ投与による改善が認められた（Table 4）。

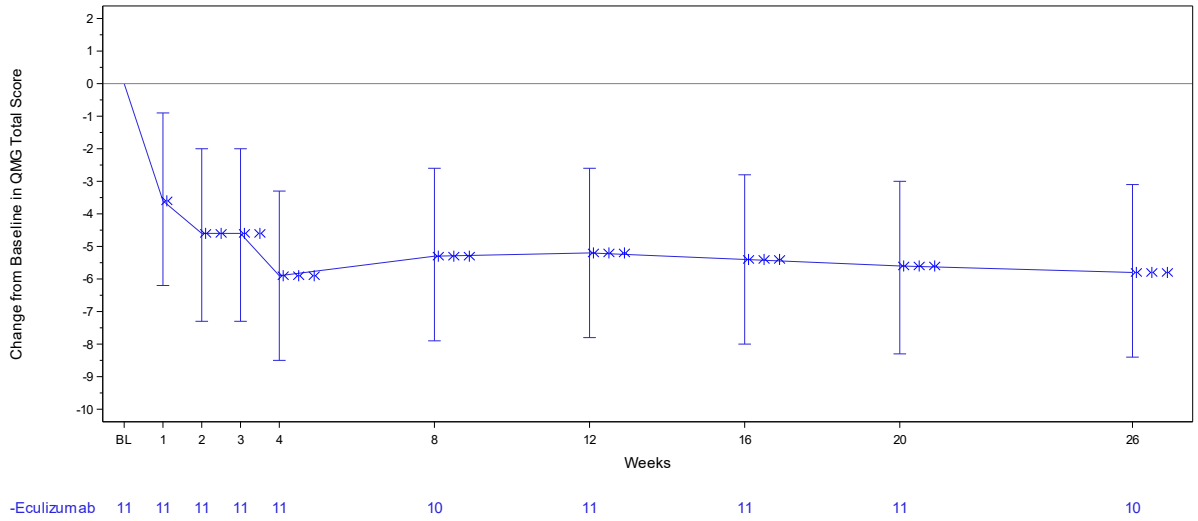
Table 4: レスキュー治療実施の有無によらない、QMG 総スコアのベースラインからの変化量（全体集団及び日本人集団）（modified Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］

来院日	統計量	全体集団			日本人集団		
		登録時 IVIg 維持療法あり (N = 6)	登録時 IVIg 維持療法なし (N = 5)	合計 (N = 11)	登録時 IVIg 維持療法あり (N = 1)	登録時 IVIg 維持療法なし (N = 2)	合計 (N = 3)
Week 1	n	6	5	11	1	2	3
	平均値（SD）	-3.8 (4.49)	-3.4 (2.88)	-3.6 (3.67)	-2.0 (NA)	-2.5 (3.54)	-2.3 (2.52)
	SE	1.83	1.29	1.11	NA	2.50	1.45
	中央値	-2.0	-4.0	-2.0	-2.0	-2.5	-2.0
	最小値、最大値	-13, -2	-7, 0	-13, 0	-2, -2	-5, 0	-5, 0
Week 4	n	6	5	11	1	2	3
	平均値（SD）	-5.5 (6.19)	-6.6 (2.97)	-6.0 (4.80)	-5.0 (NA)	-7.5 (4.95)	-6.7 (3.79)
	SE	2.53	1.33	1.45	NA	3.50	2.19
	中央値	-4.0	-6.0	-5.0	-5.0	-7.5	-5.0
	最小値、最大値	-17, 0	-11, -4	-17, 0	-5, -5	-11, -4	-11, -4
Week 12	n	6	5	11	1	2	3
	平均値（SD）	-5.2 (5.78)	-5.4 (2.30)	-5.3 (4.34)	-6.0 (NA)	-5.5 (3.54)	-5.7 (2.52)
	SE	2.36	1.03	1.31	NA	2.50	1.45
	中央値	-4.0	-6.0	-5.0	-6.0	-5.5	-6.0
	最小値、最大値	-16, 0	-8, -3	-16, 0	-6, -6	-8, -3	-8, -3
Week 26	n	5	5	10	1	2	3
	平均値（SD）	-5.8 (6.61)	-6.4 (1.67)	-6.1 (4.56)	-5.0 (NA)	-6.0 (0.00)	-5.7 (0.58)
	SE	2.96	0.75	1.44	NA	0.00	0.33
	中央値	-5.0	-6.0	-5.5	-5.0	-6.0	-6.0
	最小値、最大値	-17, 0	-8, -4	-17, 0	-5, -5	-6, -6	-6, -5

略語：IVIg＝免疫グロブリン静注；NA＝該当せず；QMG＝Quantitative Myasthenia Gravis；SD＝標準偏差；SE＝標準誤差

Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.2.1.1.2 及び Table 14.2.1.1.2.J

Figure 2: 主要評価投与期での MMRM に基づく QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移（最小二乗平均、95%信頼区間）（modified Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］



注：ベースライン値は、エクリズマブの初回投与前に得られた直近の評価値とした。推定値は、ベースラインでの QMG 総スコア及び来院を共変量として組み込んだ MMRM に基づき算出した。* = p < 0.05, ** = p < 0.01 及び *** = p < 0.001：両側の名目上（nominal）p 値を示し、最小二乗平均が 0 と等しいかどうかを検定した。複合対称共分散構造を用いた。
略語：BL = ベースライン；QMG = Quantitative Myasthenia Gravis；MMRM = 混合効果モデルによる反復測定解析法
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Figure 14.2.1.1

4.1.2.2 副次評価項目

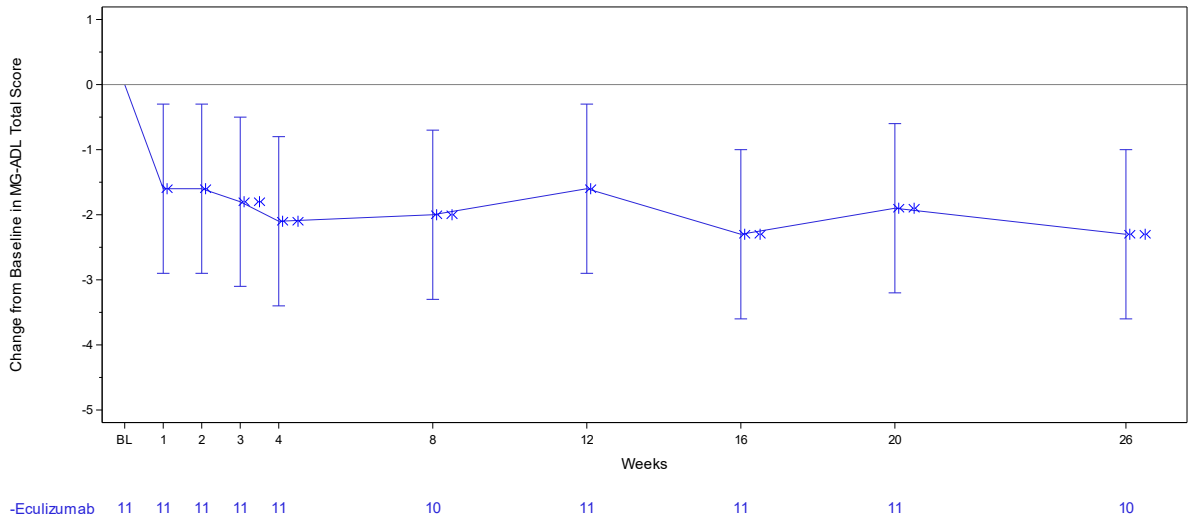
4.1.2.2.1 レスキュー治療実施の有無によらない、MG-ADL 総スコアの変化量

主要評価投与期での MMRM に基づく Myasthenia Gravis Activities of Daily Living（MG-ADL）総スコアのベースラインからの変化量の推移を Figure 3 に示す。

mFAS 全体で、主要評価投与期での MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均（95% CI）は、Week 1 で-1.6（-2.92, -0.34）に低下し（p = 0.0167）、さらに Week 12 で-1.6（-2.92, -0.34）、Week 26 では-2.3（-3.63, -1.03）となり（それぞれ p = 0.0167、0.0017）、主要評価投与期を通じて良好かつ持続的な改善が認められた。

日本人集団でも、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は、mFAS 全体の結果と一貫し、主要評価投与期を通じてエクリズマブ投与による改善が認められた（M2.7.3-2.1.5.2.2 項）。

Figure 3: 主要評価投与期での MMRM に基づく MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移（最小二乗平均、95%信頼区間）（modified Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］



注：ベースライン値は、エクリズマブの初回投与前に得られた直近の評価値とした。推定値は、ベースラインでの MG-ADL 総スコア及び来院を共変量として組み込んだ MMRM に基づき算出した。* = p < 0.05, ** = p < 0.01 及び *** = p < 0.001：両側の名目上（nominal）p 値を示し、最小二乗平均が 0 と等しいかどうかを検定した。複合対称共分散構造を用いた。
略語：BL = ベースライン；MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living；MMRM = 混合効果モデルによる反復測定解析法
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Figure 14.2.2.1.1

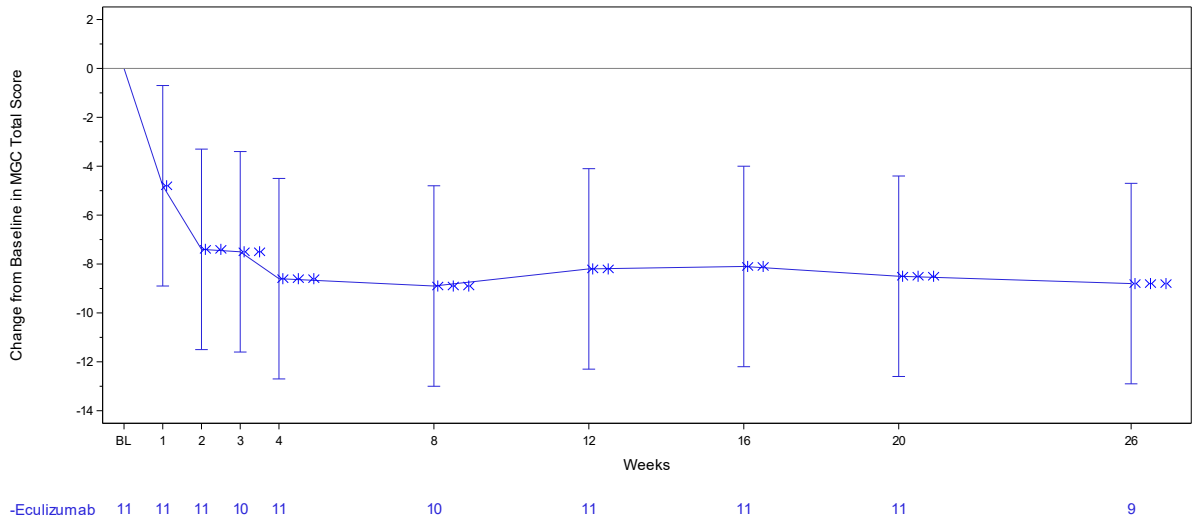
4.1.2.2.2 レスキュー治療実施の有無によらない、MGC 総スコアの変化量

主要評価投与期での MMRM に基づく Myasthenia Gravis Composite（MGC）総スコアのベースラインからの変化量の推移を Figure 4 に示す。

mFAS 全体で、MGC 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均（95% CI）は、Week 1 で-4.8（-8.94, -0.73）に低下し（p = 0.0252）、さらに Week 12 で-8.2（-12.30, -4.10）、Week 26 では-8.8（-12.93, -4.69）となり（それぞれ p = 0.0012、0.0007）、主要評価投与期を通じて良好かつ持続的な改善が認められた。

日本人集団でも、MGC 総スコアのベースラインからの変化量は、mFAS 全体の結果と一貫し、主要評価投与期を通じてエクリズマブ投与による改善が認められた（M2.7.3-2.1.5.2.4 項）。

Figure 4: 主要評価投与期での MMRM に基づく MGC 総スコアのベースラインからの変化量の推移（最小二乗平均、95%信頼区間）（modified Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］



注：ベースライン値は、エクリズマブの初回投与前に得られた直近の評価値とした。推定値は、ベースラインでの MGC 総スコア及び来院を共変量として組み込んだ MMRM に基づき算出した。* = p < 0.05, ** = p < 0.01 及び *** = p < 0.001：両側の名目上（nominal）p 値を示し、最小二乗平均が 0 と等しいかどうかを検定した。複合対称共分散構造を用いた。
略語：BL = ベースライン；MGC = Myasthenia Gravis Composite；MMRM = 混合効果モデルによる反復測定解析法
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Figure 14.2.2.2

4.1.2.2.3 その他の副次評価項目

その他の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」、「レスキュー治療実施の有無によらず、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」、「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」、「レスキュー治療実施の有無によらず、MG-ADL 総スコアがベースラインから 3 ポイント以上低下した患者の割合」、「レスキュー治療実施の有無によらない、European Quality of Life 5-Dimension Youth version（EQ-5D-Y）視覚アナログスケール（VAS）のベースラインからの変化量」及び「レスキュー治療実施の有無によらない、Neurological Quality of Life Fatigue questionnaire（Neuro-QoL Pediatric Fatigue）のベースラインからの変化量」に、主要評価投与期を通じて良好かつ持続的な改善が認められた。また、主要評価投与期を通じて「レスキュー治療実施の有無によらない MGFA post-intervention status（MGFA-PIS）」が悪化した患者は認められず、Week 26 では評価した全ての患者で MGFA-PIS の改善が認められた。以上の結果の詳細は M2.7.3-2.1.5.2 項に示した。

4.1.2.3 有効性の長期データ

主要評価投与期から継続投与期に移行した全患者の Week 52 の評価終了後に、長期投与時の有効性を評価した。

継続投与期に移行しエクリズマブが投与された 10 名（日本人 3 名）を継続投与解析対象集団として継続投与期の有効性を評価した。継続投与解析対象集団で、QMG 総スコア、MG-ADL 総スコア及び MGC 総スコアのいずれでも、主要評価投与期に認められた改善が Week 52 まで持続

した。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。

4.2 小児と成人の gMG 患者での有効性の追加比較

主要な有効性の評価項目（QMG、MG-ADL 及び MGC の各総スコア）のベースラインから Week 12 及び Week 26 までの改善は、エクリズマブが投与された小児と成人の gMG 患者で同程度であった（Table 5）。

Table 5: 小児及び成人 gMG 患者でのエクリズマブの有効性（外挿解析）［ECU-MG-303 試験及び ECU-MG-301 試験］

主要な有効性評価項目	評価時期	統計量	ECU-MG-303 試験（小児 gMG 患者）	ECU-MG-301 試験（成人 gMG 患者）
QMG 総スコアのベースラインからの変化量	Week 12	n	11	58
		最小二乗平均（SEM）	-5.2 (1.2)	-4.1 (0.65)
		95% CI	(-7.81, -2.57)	(-5.4, -2.8)
	Week 26	n	10	56
		最小二乗平均（SEM）	-5.8 (1.2)	-4.6 (0.62)
		95% CI	(-8.40, -3.13)	(-5.8, -3.4)
MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量	Week 12	n	11	58
		最小二乗平均（SEM）	-1.6 (0.6)	-3.7 (0.47)
		95% CI	(-2.92, -0.34)	(-4.7, -2.8)
	Week 26	n	10	57
		最小二乗平均（SEM）	-2.3 (0.6)	-4.2 (0.49)
		95% CI	(-3.63, -1.03)	(-5.2, -3.3)
MGC総スコアのベースラインからの変化量	Week 12	n	11	58
		最小二乗平均（SEM）	-8.2 (1.9)	-7.4 (0.93)
		95% CI	(-12.30, -4.10)	(-9.3, -5.6)
	Week 26	n	9	57
		最小二乗平均（SEM）	-8.8 (1.9)	-8.1 (0.96)
		95% CI	(-12.93, -4.69)	(-10.0, -6.2)

略語：CI = 信頼区間；gMG = 全身型重症筋無力症；MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living；MGC = Myasthenia Gravis Composite Scale；QMG = Quantitative Myasthenia Gravis；SEM = 平均値の標準誤差
Source: 5.3.5.3.1 項 Extrapolation Report Table 19

4.3 有効性の結論

ECU-MG-303 試験の主要評価投与期で、主要評価項目として「レスキュー治療実施の有無によらない、QMG 総スコアのベースラインからの変化量」を評価した結果、成人と同様に、全体集団の QMG 総スコアは投与開始 1 週間後（投与開始後の初回評価時点）に速やかに低下し、その後、主要評価投与期を通じて QMG 総スコアに持続的かつ有意な改善が認められた。また、副次評価項目に対しても、主要評価投与期を通じて持続的な改善が認められた。

日本人集団でも、主要評価項目及び副次評価項目の結果は全体集団の結果と一貫し、エクリズマブの良好な有効性が認められた。

以上、小児 gMG 患者に対するエクリズマブの効果は、投与開始直後から認められ、長期に持続することが示された。主な有効性の評価項目のベースラインから Week 12 及び Week 26 までの改善は、エクリズマブが投与された小児と成人の gMG 患者で同程度であった。

5　安全性の概括評価

小児 gMG に対するエクリズマブの安全性は、国際共同第 3 相 ECU-MG-303 試験のデータカットオフ時点までの結果で評価した（5.2 項）。また、この結果を小児 PNH 患者、小児及び成人 aHUS 患者並び成人 gMG 患者でのエクリズマブの既知の安全性プロファイルと比較した（5.3 項）。

5.1　安全性の評価対象集団及び曝露状況

5.1.1　解析対象集団

ECU-MG-303 試験では、エクリズマブが 1 回以上投与された 11 名を安全性解析対象集団とし、安全性を評価した。このうち日本人患者は 3 名であった。

5.1.2　治験薬の曝露状況

ECU-MG-303 試験の主要評価投与期でのエクリズマブの投与期間は、「エクリズマブの初回投与日から主要評価投与期の最終投与日までの期間」と定義した。

ECU-MG-303 試験の安全性解析対象集団で、エクリズマブの投与期間の中央値（範囲）は主要評価投与期が 169.0（167～185）日間、継続投与期が 530.0（27～900）日間、データカットオフ時点までの試験全体が 666.0（169～1084）日間であった。患者ごとのエクリズマブの投与回数の中央値（範囲）は主要評価投与期が 15.0（14～15）回、データカットオフ時点までの試験全体が 50.0（15～79）回であった。

5.2　ECU-MG-303 試験での安全性の評価結果

ECU-MG-303 試験では、安全性の評価項目として、有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査）、バイタルサイン、身体所見、心電図検査及び免疫原性を評価した。

有害事象の評価では、治験薬の投与開始以降に発現した又は悪化した事象を有害事象として扱うこととした。有害事象の解析には、全ての有害事象、治験薬との関連性が否定できない有害事象、重症度別の有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象などのカテゴリーを設けた。

有害事象名は医薬品規制調和国際会議 国際医薬用語集日本語版 version 24.1 を用いてコーディングした。また、有害事象の発現状況は器官別大分類及び基本語（PT）別に要約し、同一事象が同一患者に複数回発現した場合は 1 件として取り扱った。有害事象の重症度は軽度、中等度及び重度に分類した。有害事象と治験薬との関連性は関連あり、関連なしの 2 分類で判定し、関連ありと判定された事象を治験薬との関連性が否定できない有害事象として集計した。

その他に、エクリズマブの作用機序及び既知の安全性プロファイルを考慮し、注目すべき有害事象として、髄膜炎菌感染、アスペルギルス感染、敗血症、その他の重篤な感染及び注入に伴う反応を設定した。

5.2.1　比較的よくみられる有害事象

比較的よくみられる有害事象の発現状況の詳細は M2.7.4-2.1.2 項に示した。

安全性解析対象集団全体で、エクリズマブの投与開始からデータカットオフ時点までに、有害事象が 11 名（100%）に発現した。日本人集団では、有害事象が 3 名（100%）に発現した（M2.7.4-2.1.1 項）。

安全性解析対象集団全体での PT 別の主な有害事象（20%以上の発現割合）は、「頭痛」及び

「上咽頭炎」（各 4 名、36.4%）、並びに「四肢痛」及び「発熱」（各 3 名、27.3%）であった。

日本人集団での PT 別の主な有害事象（2 名以上の発現）は、「上咽頭炎」、「四肢痛」及び「発熱」（各 2 名、66.7%）であった。

5.2.2 治験薬との関連性が否定できない有害事象

治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況の詳細は M2.7.4-2.1.3 項に示した。

安全性解析対象集団全体で、治験薬との関連性が否定できないと判断された有害事象が 5 名（45.5%）に発現した。治験薬との関連性が否定できないPT別の有害事象の内訳は「湿疹」、「頭痛」、「注射部位内出血」、「白血球減少症」、「リンパ球増加症」、「単球増加症」、「好中球減少症」、「四肢痛」、「扁桃周囲膿瘍」及び「発疹」であり、これらの有害事象は各 1 名（9.1%）に認められた。

日本人集団では、治験薬との関連性が否定できないと判断された有害事象が 2 名（66.7%）に発現した。治験薬との関連性が否定できない PT 別の有害事象の内訳は「湿疹」、「四肢痛」及び「発疹」であり、各 1 名（33.3%）に認められた。

5.2.3 死亡

死亡に至った有害事象は認められなかった。

5.2.4 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現状況の詳細は M2.7.4-2.1.5 項に示した。

安全性解析対象集団全体で、3 名（27.3%）に重篤な有害事象が発現した。MG に関連した重篤な有害事象が 2 名（18.2%）に発現し、このうち 1 名では「重症筋無力症クリーゼ」、別の 1 名では「重症筋無力症」及び「発熱」が発現した。いずれも治験薬との関連性はなしと判断された。残る 1 名には「扁桃周囲膿瘍」が発現し、治験薬との関連性が否定できないと判断された。治験薬の用量の変更又は投与中止に至った重篤な有害事象は認められなかった。主要評価投与期では、重篤な有害事象は認められなかった。

日本人集団では、1 名（33.3%）に重篤な有害事象として、「重症筋無力症」及び「発熱」が発現した。

5.2.5 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象の発現状況の詳細は M2.7.4-2.1.6 項に示した。

安全性解析対象集団全体（11 名）で認められた有害事象の大多数は、重症度が軽度であった（11 名、100%）。重症度が中等度の有害事象が 6 名（54.5%）に認められ、その PT 別の内訳は「腹痛」、「疲労」、「COVID-19」、「扁桃周囲膿瘍」、「熱傷」、「重症筋無力症」、「重症筋無力症クリーゼ」及び「医療機器機能不良」（各 1 名、9.1%）であった。

5.2.6 治験薬の投与中止に至った有害事象

安全性解析対象集団全体及び日本人集団で、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（M2.7.4-2.1.7.1 項）。

5.2.7 有害事象の時期別発現状況

主要評価投与期での有害事象の時期別発現状況を M2.7.4-2.1.7.2 項に示した。

5.2.8 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象の発現状況を M2.7.4-2.1.8.1 項に示した。

安全性解析対象集団では、2 名（18.2%）に注目すべき有害事象が認められた。1 名に「扁桃周囲膿瘍」が発現し、当該有害事象は重篤な有害事象と判断された（M2.7.4-2.1.5 項）。別の 1 名では、「湿疹」、「発疹」及び「蕁麻疹」が発現した。当該患者の既往歴から、IVIg 投与による再発性発疹の発現（症状の悪化）と考えられた。

「蕁麻疹」を除き、注目すべき有害事象はいずれも治験薬に関連ありと判断された。注目すべき有害事象の発現に伴う治験薬の用量変更又は治験薬投与の中止はいずれも認められなかった。なお、ECU-MG-303 試験では、髄膜炎菌感染、アスペルギルス感染、敗血症は認められなかった。

5.2.9 臨床検査及びバイタルサインなど安全性に関する他の観察項目

臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）、バイタルサイン（体温、心拍数、呼吸数及び血圧）、身体所見、並びに心電図に、ベースラインからの顕著な変化は認められなかった（M2.7.4-3 項、M2.7.4-4.1 項）。また、抗薬物抗体が陽性の患者はいなかった（M2.7.4-4.2 項）。

5.2.10 安全性の長期データ

主要評価投与期から継続投与期に移行した全患者の Week 52 の評価終了後に、長期投与時の安全性を評価した。

主要評価投与期及び継続投与期を含む長期安全性は、本試験でエクリズマブが 1 回以上投与された 11 名（日本人 3 名）を安全性解析対象集団として評価した。安全性解析対象集団 11 名でのデータカットオフ時点までの全試験期間（主要評価投与期及び継続投与期）の中央値（範囲）は 819.0（232～1232）日間であった。

データカットオフ時点までに全 11 名（100%）に有害事象が発現した。主な有害事象（20%以上の発現割合）は、「頭痛」、「上咽頭炎」及び「発熱」（各 4 名、36.4%）、並びに「腹痛」及び「四肢痛」（各 3 名、27.3%）であった。重篤な有害事象が 3 名（27.3%）に発現し、このうち治験薬との関連性が否定できない事象は「扁桃周囲膿瘍」（1 名、9.1%）であった。また、死亡及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。注目すべき有害事象が 4 名（36.4%）に発現したが、髄膜炎菌感染、アスペルギルス感染、敗血症は認められなかった。全体として、長期安全性プロファイルは 26 週までの安全性プロファイルと同様であった。日本人集団では、日本人特有の安全性上の問題は認められなかった。

5.3 小児 PNH 患者、小児及び成人 aHUS 患者、並びに成人 gMG 患者との安全性の追加比較

ECU-MG-303 試験の小児 gMG 患者で得た安全性データを、成人 gMG 患者、小児 PNH 患者、小児及び成人 aHUS 患者のデータと比較した。全体として、ECU-MG-303 試験の安全性データは、これら全試験でのエクリズマブの安全性プロファイルと一貫していた（5.3.5.3.1 項 ECU-MG-303 Extrapolation Report、M2.7.4-2.2 項）。

5.4 安全性に関するその他の事項

5.4.1 特別な患者集団での安全性

ECU-MG-303 試験では、安全性データの患者集団別又は状況別の解析（例：薬物乱用、過量投与、薬物相互作用）は実施しなかった。

5.4.1.1 内因性要因

内因性要因別の部分集団解析は実施しなかった。

5.4.1.2 外因性要因

外因性要因別の部分集団解析は実施しなかった。

5.4.2 薬物相互作用

エクリズマブの臨床開発プログラムでは、エクリズマブとの薬物相互作用に関する解析は実施しなかった。

5.4.3 妊娠及び授乳時の使用

妊娠及び授乳時の患者では、エクリズマブの使用を検討しなかった。ECU-MG-303 試験では、データカットオフ時点で妊娠した患者はいなかった。

5.4.4 過量投与

ECU-MG-303 試験では、データカットオフ時点でエクリズマブが過量投与された患者はいなかった。

5.4.5 薬物乱用

ECU-MG-303 試験では、データカットオフ時点で薬物乱用の報告はなかった。

5.4.6 離脱症状及び反跳現象

エクリズマブの離脱症状及び反跳現象に対する影響は評価しなかった。

5.4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

エクリズマブの自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害は評価しなかった。

5.5 市販後データ

全世界での初回の医薬品販売承認（2007 年 3 月 16 日）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までのエクリズマブに対する市販後推定曝露は、全ての適用で 70678.8 患者-年であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点で、重要な特定されたリスクの 100 患者-年あたりの累積発現頻度は、髄膜炎菌感染が 0.25、重篤な感染（敗血症を含む）が 9.83、アスペルギルス感染が 0.10、注入に伴う反応が 0.73 であった。これらの事象の小児患者（18 歳未満）での発現割合は、髄膜炎菌感染が 30/181 名（16.6%）、重篤な感染（敗血症を含む）が 599/6945 名（8.6%）、アスペルギルス感染が 11/72 名（15.3%）、注入に伴う反応が 103/517 名（19.9%）であった（M2.7.4-6 項）。

5.5.1 副作用

発現頻度、有害事象の薬物曝露時間との相対的タイミング、有害事象がエクリズマブの薬理と一致する程度、有害事象が関連する薬剤で発現することが知られているか否か、及び基礎疾患の一部として PNH を有する小児患者、aHUS を有する小児及び成人患者、並びに gMG を有する成人患者でも有害事象が認められるか否かなどの要因に基づき、副作用を判断した。

小児 gMG 患者で、新たな副作用は特定されなかった。

5.6 安全性の結論

ECU-MG-303 試験の結果、エクリズマブは小児 gMG 患者に対して良好な安全性プロファイルを示した。発現した有害事象はエクリズマブの既知の安全性プロファイルと同様であり、新たな安全性上の問題は認められなかった。また、日本人集団でも日本人特有の安全性上の問題は認められなかった。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　治療の背景

6.1.1　疾患又は症状

MG は、国が指定する「指定難病」であり、神経筋伝達異常によって引き起こされる稀な消耗性の後天性自己免疫性神経障害である。MG では、自己抗体が NMJ の AChR 分子を認識し、制御不能な終末補体活性化をもたらす。AChR 抗体は AChR に結合し、補体カスケードの活性化及び MAC の形成により、補体介在性のシナプス後筋膜の融解、神経筋伝達障害を起こす。

MG は慢性疾患であり、小児 gMG 患者は罹患死亡リスクが高く、顕著な筋力低下、発語不明瞭、構音障害、むせ、食物の嚥下障害、視覚性見当識障害、息切れ（活動時、安静時とも）、顕著な四肢の脱力、顕著な可動制限、日常生活動作遂行能力の顕著な低下、極度の疲労、人工呼吸器を必要とする呼吸不全の発現などがみられ、これら全ては生活の質に多大な影響を及ぼす可能性がある。

多くの小児 MG は、早期の診断と適切な治療により寛解に至る。しかし、治療の開始が遅れた場合、又は適切な治療がなされなかった場合、症状が継続する。また、治療中に症状の増悪、再燃を示すケースやいったん完全寛解に至ったが、何年も経たのちに再発するケースがある。そのため、長期にわたり経過を観察することが重要と考えられている。

6.1.2　現行の治療

現在国内での小児 gMG の治療選択肢は複数存在しており、主な治療法は免疫療法（経口及び非経口）である。小児 MG での経口免疫療法として、経口ステロイドが第一選択薬として広く使用されているが、小児特有の成長障害をはじめとする副作用や投与後の初期増悪などの問題があり、ステロイド使用はできるだけ短期間かつ少量の投与にとどめるべきとされる。このため、ステロイドの早期減量を目的として経口免疫抑制薬のカルシニューリン阻害薬を併用するケースもあるが、小児への保険適用はなく、小児での安全性は確立していない。また、経口免疫療法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には、非経口免疫療法の血液浄化療法、IVIgが用いられる。しかし、これらの治療法は短期間で効果を示す一方、長期的効果のエビデンスは不十分である。また、ブラッドアクセスの確保や高い侵襲性の問題（血液浄化療法）、副作用といった問題も抱えている。さらに、国内では、IVIg は小児 gMG に対して承認されていない。

以上、小児 gMG の現在の治療法として、経口ステロイド、免疫抑制薬などによって症状の寛解を得られるケースも少なくないが、IVIgを含めて保険適用されていない薬剤も多く、必ずしも十分とはいえない。また、一部の患者では血液浄化療法及び IVIg の実施が必要となるが、いずれの治療も長期的効果のエビデンスが十分でないといった問題がある。また、長期にわたる治療のための頻繁な通院や治療に伴う入院のため、患者や家族の肉体的、精神的及び社会的な負担は大きく、特に、就学期に該当する小児患者にとってその負担は非常に大きいと考えられる。こういった点から、小児 gMG の治療にはアンメットメディカルニーズが存在し、症状を長期的にコントロールできる新たな治療法の開発が強く求められている。

6.2　ベネフィット

ECU-MG-303 試験の結果に基づき、日本人を含む小児 gMG 患者に対するエクリズマブのベネ

フィットを以下に示す。

- **エクリズマブは、従来の IST とは異なる固有の作用機序を有し、終末補体が関与する遠位 NMJ の炎症反応を特異的に阻害する補体阻害薬である。**
  既存の治療法（経口ステロイド、免疫抑制薬、血液浄化療法、IVIg など）を用いても症状が改善しない gMG 患者に治療上のベネフィットをもたらすと考えられる。
- **エクリズマブは、小児 gMG 患者の重症度の指標である QMG を有意に改善する。**
  ECU-MG-303 試験の主要評価項目である QMG 総スコアのベースラインからの変化量に有意な低下（改善）が認められた。
- **エクリズマブは、小児 gMG 患者の関連症状と日常生活動作の機能的遂行能力を改善する。**
  ECU-MG-303 試験では、副次評価項目である MG-ADL 総スコア及び MGC 総スコアがベースラインから低下（改善）し、EQ-5D-Y VAS や Neuro-QOL Pediatric Fatigue 総スコア、MGFA-PIS でも良好な結果が得られた。この他、MG に関連した入院の減少も認められた。
- **エクリズマブの治療効果は、治療開始後速やかに認められ、その後長期にわたって持続する。**
  ECU-MG-303 試験の主要評価投与期をとおして QMG 総スコアや MG-ADL 総スコアなどの推移を評価した結果、エクリズマブによる改善は、最初の評価日である投与開始 1 週後から認められ、その後 Week 26 まで長期にわたって持続した。

以上、迅速で持続的な有効性が確認できたことから、エクリズマブは既存の gMG 治療でのアンメットメディカルニーズを満たす治療として期待される。

6.3 リスク

ECU-MG-303 試験の結果に基づき、日本人を含む小児 gMG 患者に対するエクリズマブのリスクを以下に示す。

- **エクリズマブは日本人を含む小児 gMG 患者に対して既知の安全性プロファイルと同様のプロファイルを示した。**
  ECU-MG-303 試験で発現した有害事象はエクリズマブの既知の安全性プロファイルと同様であり、新たな安全性上の問題は認められず、全体として良好であった。また、日本人集団でも日本人特有の安全性上の問題は認められなかった。
- **小児 gMG 患者に対するエクリズマブの重要なリスクは、PNH 患者、aHUS 患者及び成人 gMG と同様に髄膜炎菌感染である。**
  当該リスク軽減のために現在実施している以下の対策を gMG 患者に対しても実施することを計画している。
  - ✓ 全ての患者に対し、髄膜炎菌感染に対するワクチンをエクリズマブの投与を開始する 2 週間前までに接種する。
    ただし、エクリズマブの投与を延期するリスクが、髄膜炎菌感染の発現リスクを上回る場合を除く。髄膜炎菌ワクチンを接種してから 2 週間以内にエクリズマブの投与を開始した患者には、ワクチン接種から 2 週間が経過するまで適切な抗菌剤を予防投与する。髄膜炎の原因菌として一般的な血清型 A、C、Y、W135、及び

B の感染を予防するため、可能であればこれらの血清型に対するワクチン接種を推奨する。また、必要に応じて追加接種を考慮する。

✓ 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、適切な対応が必要な旨を注意喚起する。

医師は、髄膜炎菌感染や髄膜炎菌性敗血症の初期徴候の有無を観察し、感染が疑われる場合は、速やかに検査を実施し、その後、原因菌の判明を待たずに髄膜炎菌に有効な抗菌剤の投与を開始し、原因菌が判明した後に適切な抗菌剤に変更する。また、医師は、患者に患者向けの教育資材や患者安全性情報カードを提供し、髄膜炎菌感染での初期徴候や症状を説明するとともに、症状がある場合には速やかに来院するように指導する。

以上、エクリズマブには、髄膜炎菌感染というリスクはあるものの、小児 gMG 患者に対する安全性プロファイルは既知のプロファイルと同様に良好であった。したがって、本一変申請にあたり、これまでのエクリズマブのリスクプロファイルやリスク管理計画を変更する必要はないと考えている。

6.4 ベネフィット・リスク評価

6.1.2 項で述べたとおり、小児 gMG の国内での現在の治療法は、様々な観点で十分ではなく、小児 gMG の疾患の特性上アンメットメディカルニーズが存在する。そのため、新規の作用機序を有し、有効性及び安全性の両面から症状を長期的にコントロールできる新たな治療法の開発が強く求められている。

このような医療状況下で、エクリズマブは日本人を含む小児 gMG 患者に対して良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。エクリズマブは治療開始後速やかに QMG や MG-ADL などを改善し、その効果は長期にわたって持続することから、症状の長期的なコントロールが可能である。エクリズマブは安全性も良好であり、リスクとしては髄膜炎菌感染が挙げられるが、これまでと同じリスク対策の実施を適切に推進することで、リスクの軽減は可能と考える。

以上、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を考慮すると、有効性、安全性、利便性の観点で、既存の小児 gMG 治療でのアンメットメディカルニーズを満たすことから、新しい治療法になりうる。

7 参考文献

1) 日本神経学会監修．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．https://www.neurology-jp.org/guidelinem/mg_2022.html
2) Barnett C, Bril V, Kapral M, Kulkarni A, Davis AM. A conceptual framework for evaluating impairments in myasthenia gravis. PLoS One.2014;9(5):e98089.
3) Ha JC, Richman DP. Myasthenia gravis and related disorders: pathology and molecular pathogenesis. Biochim Biophys Acta. 2015;1852(4):651-7.
4) Howard JF Jr. Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction. Ann N Y Acad Sci. 2018;1412(1):113-28.
5) Koneczny I, Cossins J, Vincent A. The role of muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) and mystery of MuSK myasthenia gravis. J Anat. 2014;224(1):29-35.
6) Koneczny I, Herbst R. Myasthenia gravis: pathogenic effects of autoantibodies on neuromuscular architecture. Cells. 2019;8(7):671.
7) Mantegazza R, Vanoli F, Frangiamore R, Cavalcante P. Complement inhibition for the treatment of myasthenia gravis. Immunotargets Ther. 2020;9:317-31.
8) Sieb, JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. Clin Exp Immunol. 2014;175(3):408-18.