TABLE OF CONTENTS

略号一覧表 3
2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 4
1 背景及び概観 4
1.1 分析法の概要 4
1.1.1 薬物動態測定法 5
1.1.2 薬力学的作用測定法 6
1.1.2.1 溶血活性測定 6
1.1.2.2 血清中遊離 C5 測定 6
1.1.3 免疫原性測定法 7
1.1.3.1 抗薬物抗体測定法 7
1.1.3.2 中和抗体測定法 8
2 個々の試験結果の要約 9
3 全試験を通しての結果の比較と解析 9
4 付録 9

LIST OF TABLES

Table 1: 生体試料分析法の一覧 4
Table 2: IM-1727-112 の生体試料分析法バリデーション 4
Table 3: IM-1727-097 の生体試料分析法バリデーション 5
Table 4: IM-1727-114 の生体試料分析法バリデーション 5
Table 5: IM-1727-118 の生体試料分析法バリデーション 6
Table 6: IM-1727-117 の生体試料分析法バリデーション 7

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）
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
BA	bioanalytical	生体試料分析
C5	complement component 5	補体 C5
ECL	electrochemiluminescent	電気化学発光
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫定量法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NMOSD	neuromyelitis optica spectrum disorder	視神経脊髄炎スペクトラム障害
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

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

1 背景及び概観

エクリズマブ点滴静注製剤の臨床開発は 1998 年に開始され、多くの適応症のための臨床試験が実施されている。本邦では、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）、全身型重症筋無力症（gMG）及び視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）を効能・効果としてそれぞれ 2010 年、2013 年、2017 年及び 2019 年に製造販売承認を取得し、ソリリス®の商標名で販売されている。小児 gMG 患者を対象とした第 3 相試験（ECU-MG-303 試験）で用いた製剤組成は、PNH、aHUS、gMG 及び NMOSD の適応症で承認され、販売されているソリリス®の製剤組成と完全に同一である。

本項では、ECU-MG-303 試験のエクリズマブの薬物動態（PK）、薬力学的作用（PD）及び免疫原性反応を測定するために使用した生体試料分析（BA）法の概要を記載した。臨床開発の過程で、エクリズマブの PK、PD 及び免疫原性反応を測定するために使用した BA 法はより厳格な規制ガイドラインに準じたものとなり、改良された技術や品質管理方法が活用されて発展、進化してきた。現行の BA 法は、以前に gMG 及び NMOSD に対するエクリズマブの臨床開発で当局申請時に承認の裏付けとして使用された BA 法と同じ方法である。詳細は、NMOSD を適応症とする承認申請資料（eCTD 番号 310208001、M2.7.1-1.1 項）に記載されている。

なお、本申請に関して新たな生物薬剤学試験は実施していない。

1.1 分析法の概要

ECU-MG-303 試験で使用した PK、PD（溶血活性及び遊離補体 C5［C5］）及び免疫原性（抗薬物抗体［ADA］及び中和抗体［NAb］）の測定法を Table 1 に要約する。これらの測定法は [redacted] によりバリデートされ、ECU-MG-303 試験の生体試料の分析で使用された。

PK 及び PD 測定法のバリデーションは、米国食品医薬品局（FDA）の「Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation（2001）」及び欧州医薬品庁（EMA）の「Guideline on Bioanalytical Method Validation（2012）」に示された原則に従って実施した。ADA 及び NAb 測定法のバリデーションは、FDA の「Guidance for Industry Assay Development and Validation for Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products (draft)（2016）」及び EMA の「Guideline on Immunogenicity Assessment of Monoclonal Antibodies Intended for In Vivo Clinical Use（2012）」に示された原則に従って実施した。

Table 1: 生体試料分析法の一覧

Study (Bioanalytical Report)	Analyte	Matrix	Assessment Type	Test Method	Validation Report	Validation Report Amendments
ECU-MG-303 (1727-214)	Eculizumab	Serum	Pharmacokinetic	IM-1727-112	1727-112	1727-112-AM1 1727-112-AM2 1727-112-AM3 1727-112-AM4 1727-112-AM5
	Hemolytic Activity	Serum	Pharmacodynamic	IM-1727-097	1727-097	1727-097-AM1 1727-097-AM2 1727-097-AM3 1727-097-AM4
	Free C5	Serum	Pharmacodynamic	IM-1727-114	1727-114	1727-114-AM1 1727-114-AM2 1727-114-AM3 1727-114-AM4
	ADA	Serum	Immunogenicity	IM-1727-118	1727-118	1727-118-AM1 1727-118-AM2
	NAb	Serum	Immunogenicity	IM-1727-117	1727-117	1727-117-AM1 1727-117-AM2

Abbreviations: C5 = complement component 5; ADA = anti-drug antibody.; NAb = neutralizing antibody

1.1.1 薬物動態測定法

ヒト血清中の総（結合型+遊離型）エクリズマブ濃度は、酵素免疫定量法（ELISA）を用いて測定した。この方法は測定法 IM-1727-112 としてバリデートされている（バリデーション報告書 1727-112）。

バリデーション結果を Table 2 に要約する。

Table 2: IM-1727-112 の生体試料分析法バリデーション

Parameter	Result
Test method	IM-1727-112
Analyte	Eculizumab
Biological matrix	Serum
Method description	ELISA
Minimum required dilution	1:2500 in assay buffer
Lower limit of quantitation	9.38 µg/mL
Upper limit of quantitation	600 µg/mL
Standard curve range (µg/mL)	9.38 to 600; with anchor points of 1200 and 4.69
Regression, weighting	4-parameter logistic, weighted 1/y
QC concentrations (µg/mL)	600, 480, 100, 25, 18.8, and 9.38
QC Inter-assay precision range (%CV)	4.6 to 9.8%
QC Inter-assay accuracy range (%RE)	(-2.4) to 10.8%
Short-term stability	8 hours at room temperature
Short-term stability	24 hours refrigerated
Freeze-thaw stability	7 cycles
Long-term storage stability	648 days at -20ºC
Long-term storage stability	1336 days at -70ºC
Dilution integrity	Concentration diluted up to 1:20
ISR for Study ECU-MG-303	Of the 148 PK study samples analyzed, 11 (7.4% of 1st 1000) were evaluated for incurred reproducibility. Of these, 11 (100%), had a percent difference less than 30% meeting acceptance criteria [a].

[a] FDA Bioanalytical Method Validation Guidance acceptance criteria for ISR of Ligand binding assays: 67% should be ± 30% of the mean.
Abbreviations: C = Celsius; CV = coefficient of variation; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; FDA = Food and Drug Administration; ISR = incurred sample reanalysis; PK = pharmacokinetics; QC = quality control; RE = relative error.
Source: 5.3.1.4-1 項 1727-112, 1727-112-AM1, 1727-112-AM2, 1727-112-AM3, 1727-112-AM4, and 1727-112-AM5

1.1.2 薬力学的作用測定法

1.1.2.1 溶血活性測定

溶血活性の測定法は、ヒト血清中エクリズマブの生物学的活性を測定するために開発された定性的な方法であり、感作ニワトリ赤血球の細胞表面にヒト終末補体複合体（C5b-9）が付着することで溶解し、放出されたヘモグロビンを測定する。この方法は測定法 IM-1727-097 としてバリデートされている（バリデーション報告書 1727-097）。

バリデーション結果を Table 3 に要約する。

Table 3: IM-1727-097 の生体試料分析法バリデーション

Parameter	**Result**
Test method	IM-1727-097
Matrix	Serum
Analyte	Hemolytic activity of the complement system
Method description	Hemoglobin released from lysed red blood cells is measured by spectrophotometry
Method type	Qualitative
Reporting	% Hemolysis
Minimum required dilution	1:5 in assay buffer
Standardization	NHS and NHS with EDTA
QC composition	NHS spiked with eculizumab
QC concentrations (µg/mL)	LHS (250), MHS (25.0), and HHS (0, NHS)
QC Inter-assay precision range (%CV)	4.11 to 21.3%
Bench-top stability	20 hours
4°C stability	24 hours
Freeze-thaw stability	5 cycles
Long-term stability	70 days at -20ºC
Long-term stability	1346 days at -70ºC

Abbreviations: C = Celsius; EDTA = ethylene diamine tetraacetic acid; HHS = high hemolysis sample; LHS = low hemolysis sample; MHS = mid hemolysis sample; NHS = normal human serum; QC = quality control.
Source: 5.3.1.4-2 項 1727-097, 1727-097-AM1, 1727-097-AM2, 1727-097-AM3, and 1727-097-AM4

1.1.2.2 血清中遊離 C5 測定

ヒト血清中の遊離 C5 濃度は、電気化学発光（ECL）法を用いて測定した。この方法は測定法 IM-1727-114 としてバリデートされている（バリデーション報告書 1727-114）。

バリデーション結果を Table 4 に要約する。

Table 4: IM-1727-114 の生体試料分析法バリデーション

Parameter	**Result**
Test method	IM-1727-114
Analyte	Free C5
Method description	ECL assay
Calibrator matrix	C5-depleted serum
Minimum required dilution	1:2
Lower limit of quantitation	0.0274 µg/mL

Parameter	Result
Upper limit of quantitation	20.0 µg/mL
Standard curve range (µg/mL)	20.0 to 0.0274; with anchor point at 0.00914
Regression, weighting	5-parameter logistic, 1/y
QC concentrations (µg/mL)	20.0, 15.0, 0.200, 0.0600, and 0.0274
QC Inter-assay precision range (%CV)	1.9 to 17.2%
QC Inter-assay accuracy range (%RE)	(-16.3) to 1.5%
Short-term stability	9 hours at room temperature
Short-term stability	27 hours refrigerated
Freeze-thaw stability	5 cycles
Long-term storage stability	29 days at -20ºC
Long-term storage stability	1354 days at -70ºC
Dilution integrity	Concentration diluted 20-fold

Abbreviations: C = Celsius; C5 = complement component 5; CV = coefficient of variation; ECL = electrochemiluminescent; QC = quality control; RE = relative error.
Source: 5.3.1.4-3 項 1727-114, 1727-114-AM1, 1727-114-AM2, 1727-114-AM3, and 1727-114-AM4

1.1.3 免疫原性測定法

1.1.3.1 抗薬物抗体測定法

エクリズマブに対する ADA は、ECL 法を用いて測定した。この方法は測定法 IM-1727-118 としてバリデートされている（バリデーション報告書 1727-118）。

バリデーション結果を Table 5 に要約する。

Table 5: IM-1727-118 の生体試料分析法バリデーション

Parameter	Result	
Test method	IM-1727-118	
Method	Solution phase ECL bridging assay	
Analyte	Anti-eculizumab antibodies	
Matrix	Serum	
Final sample dilution	1% serum	
PC	E11 Monoclonal anti-eculizumab antibody	
Screening assay cut point (Healthy Population)	1.23 × NC	
Specificity/confirmatory assay cut point	47.2% inhibition	
Sensitivity	6.26 ng/mL	
QC Inter-assay performance	**Control Conc. (ng/mL)**	**Precision (% CV; S/N)**
	10,000 (PCH)	25.7
	50 (PCL)	31.2
	0 (NC)	38.9 (%CV; RLU)
Short-term stability	20 hours at room temperature	
Freeze-thaw stability	5 cycles	
Drug tolerance	9.99 µg/mL at 50 ng/mL of PC 200 µg/mL at 250 ng/mL of PC 286 µg/mL at 500 ng/mL of PC	
Hook effect	>40,000 ng/mL PC	

Abbreviations: Conc. = concentration; CV = coefficient of variation; ECL = electrochemiluminescent; NC = negative control; PC = positive control; PCH = positive control high; PCL = positive control low; QC = quality control; RLU = relative light units; S/N = signal to noise ratio.
Source: 5.3.1.4-4 項 1727-118, 1727-118-AM1, and 1727-118-AM2

1.1.3.2 中和抗体測定法

エクリズマブに対する中和活性は、ECL 法を用いて測定した。この方法は測定法 IM-1727-117 としてバリデートされている（バリデーション報告書 1727-117）。

バリデーション結果を Table 6 に要約する。

Table 6: IM-1727-117 の生体試料分析法バリデーション

Parameter	**Result**	
Test Method	IM-1727-117	
Method	ECL assay	
Analyte	Neutralizing anti-eculizumab antibodies	
Matrix	Serum	
Final sample dilution	50% serum	
PC	E11 Monoclonal anti-eculizumab antibody	
Screening assay cut point	0.829 × NC	
Sensitivity	585 ng/mL	
QC Inter-assay performance	**Control Conc. (µg/mL)**	**Precision (%CV; RLU)**
	40 (PCH)	12.9
	10 (PCM)	12.4
	1 (PCL)	13.3
	0 (NC)	14.1
Stability	See 1727-118 validation	
Drug tolerance	44.1 µg/mL at PCL > 600 µg/mL at PCH	

Cut point determination:
Forty matrix lots were analyzed in 3 batches over 2 days. The mean response, signal to noise (S/N), and %CV were reported. These data were used to calculate the NAb cut point factor. Biological outliers were identified within the raw signal population by Tukey boxplot with a constant k defined as equal to 3. Signal to noise values less than 0.593 or greater than 1.324 were excluded from further calculations. Shapiro-Wilk's test of all non-excluded data indicated a statistically significant departure from normality ($p<0.001$) and a non-parametric approach was used to set the NAb cut point to the 5th percentile of the data. The NAb cut point was determined by multiplying the cut point factor (0.829) and mean negative control signal of each plate. Results above the NAb cut point were considered negative. Results at or below the cut point were considered positive.

Abbreviations: Conc. = concentration; CV = coefficient of variation; ECL = electrochemiluminescent; NAb = neutralizing antibody; NC = negative control; PC = positive control; PCH = positive control high; PCL = positive control low; PCM = positive control medium; QC = quality control; RLU = relative light units.
Source: 5.3.1.4-5 項 1727-117, 1727-117-AM1, and 1727-117-AM2

2　個々の試験結果の要約

該当資料なし

3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当資料なし

4　付録

該当資料なし

TABLE OF CONTENTS

略号一覧表 4
2.7.2 臨床薬理の概要 5
1 背景及び概観 5
1.1 背景 5
1.2 ECU-MG-303 試験の解析の概要 5
1.3 モデリング及びシミュレーション解析 5
1.4 小児医薬品開発における外挿実施のための PK 及び PD の補足データ 7
2 個々の試験結果の要約 8
2.1 ECU-MG-303 試験：試験デザイン及び目的 8
2.2 ECU-MG-303 試験：用法・用量の設定 9
2.3 ECU-MG-303 試験：結果 9
2.3.1 患者の内訳及び人口統計学的特性 9
2.3.2 薬物動態の結果 9
2.3.3 薬力学的作用の結果 11
2.3.3.1 血清中遊離 C5 11
2.3.3.2 溶血活性 12
2.3.4 免疫原性の結果 13
2.4 ECU-MG-303 試験：まとめ 13
3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
3.1 母集団 PK/PD モデリング及びシミュレーション解析 14
3.1.1 データ 14
3.1.2 成人患者と小児患者の曝露量の探索的比較評価 15
3.1.3 母集団 PK 解析 15
3.1.4 PK/PD 解析 20
3.1.4.1 血清中遊離 C5 20
3.1.4.2 溶血活性 21
3.1.5 小児患者に対する推奨用法・用量 23
3.2 まとめ 25
4 特別な試験 26
4.1 免疫原性 26
4.1.1 免疫原性の評価 26
4.1.2 免疫原性の結果 26
5 結論 27
6 付録 28
7 参考文献 31

LIST OF TABLES

Table 1: 成人 gMG 患者を対象としたエクリズマブの試験 6
Table 2: 外挿解析に含めたエクリズマブ試験の概要 7
Table 3: エクリズマブ試験の年齢区分別の患者分布（主要評価投与期）（Full Analysis Set） 8
Table 4: 体重に基づくエクリズマブの用法・用量［ECU-MG-303 試験］ 9
Table 5: IVIg 維持療法を受けている患者に対するエクリズマブの補充投与の用法・用量［ECU-MG-303 試験］ 9
Table 6: 主要評価投与期での初回の導入期投与後及び定常状態時の血清中エクリズマブ濃度（μg/mL）の要約（薬物動態解析対象集団） 10
Table 7: 新たに追加された小児データの要約［ECU-MG-303 試験］ 14
Table 8: 更新した母集団 PK モデルのパラメータ推定値 17
Table 9: 事後 PK パラメータの集団別及び体重別の要約統計 18
Table 10: 小児患者の体重に基づくエクリズマブの用法・用量 23
Table 11: 更新した母集団 PK モデルに基づき得られた小児患者（体重区分別）及び成人患者でのエクリズマブの事後 PK パラメータ 25

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） 11
Figure 2: 主要評価投与期での血清中遊離 C5 濃度の推移（平均値［95% CI］）（薬物動態解析対象集団） 12
Figure 3: 主要評価投与期での溶血活性（%）の推移（平均値［95% CI］）（薬物動態解析対象集団） 13
Figure 4: 成人 gMG 患者及び小児 gMG 患者で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 15
Figure 5: 更新した母集団 PK モデルの年齢群別 GOF プロット 16
Figure 6: 更新した母集団 PK モデルによる成人患者でのエクリズマブのピーク濃度–時間プロファイルのシミュレーション（中央値［90% PI］）上に重ね合わせた小児患者のピーク濃度実測値 19
Figure 7: 更新した母集団 PK モデルによる成人患者でのエクリズマブのトラフ濃度–時間プロファイルのシミュレーション（中央値［90% PI］）上に重ね合わせた小児患者のトラフ濃度実測値 20
Figure 8: 小児 gMG 患者及び成人 gMG 患者のエクリズマブ濃度と対応する時間での血清中遊離 C5 濃度の関係 21
Figure 9: 小児 gMG 患者及び成人 gMG 患者のエクリズマブ濃度と対応する時間での溶血活性の関係 22
Figure 10: 更新した母集団 PK モデルにより求めた小児患者（体重区分別）及び成人患者のエクリズマブ濃度–時間プロファイルのシミュレーション（90% PI） 24

LIST OF APPENDICES

Appendix 1: 臨床薬理試験成績の概要［ECU-MG-303 試験］ 29

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）
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 投与間隔内の血清中濃度時間曲線下面積
C5	complement component 5	補体 C5
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
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
IVIg	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注
PD	pharmacodynamics	薬力学的作用
PI	prediction interval	予測区間
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
$t_{1/2}$	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

2.7.2 臨床薬理の概要

1 背景及び概観

1.1 背景

エクリズマブ点滴静注製剤の臨床開発は 1998 年に開始され、多くの適応症のための臨床試験が実施されている。本邦では、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）、全身型重症筋無力症（gMG）及び視神経脊髄炎スペクトラム障害を効能・効果としてそれぞれ 2010 年、2013 年、2017 年及び 2019 年に製造販売承認を取得し、ソリリス®の商標名で販売されている。成人 gMG 患者の治療でのエクリズマブのベネフィット・リスクプロファイルは良好で、gMG の病態生理が小児及び成人で類似していることから、小児患者集団を対象としてエクリズマブの臨床開発を進めることとした。

抗アセチルコリン受容体抗体陽性の小児 gMG 患者を対象とした第 3 相、単群非盲検、多施設共同試験（ECU-MG-303 試験）にて、エクリズマブの安全性、有効性、薬物動態（PK）及び薬力学的作用（PD）の評価を行った。また、小児 gMG 患者でのエクリズマブの推奨用法・用量を裏付けるため、モデリング及びシミュレーションを活用した。

1.2 ECU-MG-303 試験の解析の概要

本臨床薬理の概要では、ECU-MG-303 試験の主要評価投与期（26 週間）に組み入れた 11 名（うち日本人 3 名）に関して、エクリズマブの PK、PD 及び免疫原性を評価した。全 11 名の患者データを薬物動態解析対象集団に含めた。本試験の詳細を M2.7.3-2.1 項に示す。

PK では、血清中エクリズマブ濃度をバリデートされた生体試料分析法（M2.7.1-1.1.1 項）を用いて測定した。PD の評価項目とした血清中遊離補体 C5（C5）濃度及び血清中溶血活性は、バリデートされた生体試料分析法（M2.7.1-1.1.2 項）を用いて測定した。

エクリズマブに対する抗薬物抗体（ADA）は、電気化学発光法（M2.7.1-1.1.3 項）を用いて測定した。本法では、エクリズマブに対する ADA の存在に関して陽性又は陰性を確定するために段階的アプローチを用い、スクリーニング分析では偽陽性率が 5%、確認分析では偽陽性率が 1%となるようにデザインした（4.1.1 項）。ADA 陽性が確定した全ての検体については、更に中和抗体の存在を分析することとした。

ECU-MG-303 試験で用いた全ての PK、PD 及び ADA 分析法は、エクリズマブの一変申請時に成人 gMG 患者対象の ECU-MG-301 試験の裏付けに用いた分析法と同じである。

1.3 モデリング及びシミュレーション解析

小児 gMG 患者でエクリズマブの使用を評価し、用法・用量の根拠とするため、小児及び成人の gMG 患者の PK データを取り込み、母集団 PK モデリング及びシミュレーション解析を実施した（5.3.4.2.1 項 ALEX-PMX-ECU-3829 Final Pop-PK-PD Report）。エクリズマブの成人 gMG 患者を適応とする医薬品製造販売承認申請（以下、承認申請）を裏付けるため、過去に、第 2 相試験（C08-001 試験）及び第 3 相試験（ECU-MG-301 試験及び ECU-MG-302 試験）のデータに基づき母集団 PK モデルを構築している（Table 1）。本申請では、ECU-MG-303 試験での小児のエクリズマブの PK データにより構築済みの母集団 PK モデルを更新するため、成人及び小児の併合解析データセットに対してモデル当てはめを実施した。

Table 1: 成人 gMG 患者を対象としたエクリズマブの試験

Clinical Study/ Phase/ Dosing	**Study Title**	**Number of Patients**
ECU-MG-301/ Phase 3/ 900/1200 mg	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Eculizumab in Subjects with Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG)	125 total 62 eculizumab 63 placebo
ECU-MG-302/ Phase 3/ 900/1200 mg	A Phase III, Open-Label, Extension Trial of ECU-MG-301 to Evaluate the Safety and Efficacy of Eculizumab in Subjects with Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG)	113 total 58 placebo/eculizumab 55 eculizumab/eculizumab
C08-001/ Phase 2/ 600/900 mg	A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Cross-Over, Multi-Center Study of Eculizumab in Patients with Generalized Myasthenia Gravis (gMG) who have Moderate to Severe Muscle Weakness Despite Treatment with Immunosuppressants	14[a] total 13 eculizumab 13 placebo

[a] Fourteen patients were treated in Treatment Period 1 (7 on eculizumab and 7 on placebo) and 12 patients were treated in Treatment Period 2 (6 on eculizumab and 6 on placebo); therefore, 13 patients each were treated with eculizumab and placebo during the study.

エクリズマブの PK データは、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適切に記述された。変量効果をクリアランス（CL）及び中央コンパートメントの分布容積（V_1）に取り込み、相関項を推定した。全ての PK パラメータは体重を用いたアロメトリック式によりスケーリングされ、注目すべき集団での個体間差の記述が可能であった。これに加えて、血漿交換中のエクリズマブの CL の一時的増加を説明するため、血漿交換事象をモデルに取り込んだ。エクリズマブの曝露量に影響する他の利用可能な共変量は認められなかった。

体重効果だけではなく、PK パラメータも再推定し、小児及び成人の gMG 患者を通して PK パラメータの一貫性を評価した。小児 gMG 患者と成人 gMG 患者の間の PK の違いは取り込んだ体重効果により処理することができず、モデルに年齢群特有の項を導入することにより処理した。これ以上のモデル構築及び共変量効果の評価は実施しなかった。

Goodness-of-fit、並びにモデル性能及び頑健性の評価を、過去の成人母集団 PK モデルで述べたように実施した（eCTD 番号 290306001、M2.7.2-3.3.3 項）。PK パラメータの個別の事後推定値を求めるため、更新したモデルを用いた。定量可能な濃度が得られた各患者に関して、PK パラメータの事後推定値に基づき、維持期の用法・用量に対する PK パラメータ（CL、V_1、終末相消失半減期［$t_{1/2}$］）、定常状態の 1 投与間隔内の血清中濃度時間曲線下面積（$AUC_{0-\tau}$）、定常状態でのエクリズマブの最高血清中濃度（C_{max}）及びトラフ血清中濃度（C_{trough}）を推定した。

母集団 PK 解析を、非線形混合効果モデリングのソフトウェア（NONMEM ; version 7.4.3）を用いて実施した。データ解析は SAS（version 9.4）を用いて実施した。探索的解析、結果の後処理及びシミュレーションは R（version 4.0.3）を用いて実施した。

これに加えて、小児 gMG 患者で体重に基づくエクリズマブの推奨用法・用量を用いることの裏付けとするため、探索的な母集団 PK/PD（血清中遊離 C5 濃度及び溶血活性）解析を実施し、

小児（ECU-MG-303 試験）と成人（ECU-MG-301 試験及び ECU-MG-302 試験）患者集団での PK/PD 関係の一貫性を確認した。

解析方法の詳細は 5.3.4.2.1 項 ALEX-PMX-ECU-3829 Final Pop-PK-PD Report 3 項に示す。

1.4 小児医薬品開発における外挿実施のための PK 及び PD の補足データ

小児集団での gMG 患者が極めて少数であることを考慮して、小児 gMG 患者でのエクリズマブの推奨用法・用量を裏付けるため、小児医薬品開発における外挿の概念に準じ、ECU-MG-303 試験の主要評価投与期及び継続投与期のデータカットオフ時点までに小児 gMG 患者 11 名で得られたエクリズマブの PK、PD、有効性及び安全性データを、以下に示す試験（Table 2）の補足データとブリッジングする。また、エクリズマブ試験の年齢区分別の患者分布を Table 3 に示す。

検討した各適応（gMG、PNH 及び aHUS）で、エクリズマブ試験の選択及び除外基準は、小児患者と成人患者で同様であった。

小児医薬品開発における外挿の枠組みの概念及び方法を 5.3.5.3.1 項 Extrapolation Report 2 項に示す。

Table 2: 外挿解析に含めたエクリズマブ試験の概要

Population	**Eculizumab Clinical Studies**	**Data Included in This Analysis**		
		Primary Evaluation Treatment Period	**Extension Period**	**Primary Evaluation Treatment Period + Extension Period**
Patients with gMG				
Pediatric	ECU-MG-303	26 weeks	Median 76 weeks	Median 96 weeks
Adult	ECU-MG-301	26 weeks	NA	26 weeks
	C08-001	32 weeks	NA	32 weeks
Patients with PNH				
Pediatric	M07-005	12 weeks	NA	12 weeks
Patients with aHUS				
Pediatric	C10-003	26 weeks	NA	26 weeks
	C08-002A/B	26 weeks	NA	26 weeks
	C08-003A/B	26 weeks	NA	26 weeks
	C09-001r	Median 27.5 weeks	NA	Median 27.5 weeks

Abbreviations: aHUS = atypical hemolytic uremic syndrome; gMG = generalized myasthenia gravis; NA = not applicable; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
Source: 5.3.5.3.1 項 Extrapolation Report Table 1

Table 3: エクリズマブ試験の年齢区分別の患者分布（主要評価投与期）（Full Analysis Set）

Studies	Age Category			Total
	Birth to < 12 years (N = 34)	≥ 12 to < 18 years (N = 31)	≥ 18 years (N = 139)	
Pediatric patients with gMG, n				
ECU-MG-303	0	11	0	11
Adult patients with gMG, n				
ECU-MG-301	0	0	125	125
C08-001	0	0	14	14
Pediatric patients with PNH, n				
M07-005	1	6	0	7
Pediatric patients with aHUS, n				
C10-003	18	4	0	22
C08-002A/B	0	1	0	1
C08-003A/B	0	5	0	5
C09-001r	15	4	0	19

Abbreviations: aHUS = atypical hemolytic uremic syndrome; gMG = generalized myasthenia gravis; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
Source: 5.3.5.3.1 項 Extrapolation Report Table 6

2 個々の試験結果の要約

本項では、ECU-MG-303 試験の主要評価投与期（26 週間）での PK、PD 及び免疫原性に関する結果の要約を示す。

2.1 ECU-MG-303 試験：試験デザイン及び目的

ECU-MG-303 試験の詳細は M2.7.3-2.1 項に記載する。

本試験の PK/PD の評価項目には、エクリズマブの C_{max} 及び C_{trough}、血清中遊離 C5 濃度、並びに溶血活性が含まれる。これらのパラメータは、主要評価投与期の以下の時点で測定した。

- ベースライン（Day 1）、並びにエクリズマブ静注 5～90 分前のトラフ血液検体（Week 1、4、12 及び 26）
- Day 1、並びに Week 1、4、12 及び 26 のエクリズマブ静注完了 60～120 分後のピーク血液検体
- Day 2 の投与 24 時間後の血液検体

免疫原性については、主要評価投与期の以下の時点で採取された検体を用い、試験を通して評価した。

- ベースライン（Day 1）、並びにエクリズマブ静注 5～90 分前のトラフ血液検体（Week 1、4、12 及び 26）

2.2 ECU-MG-303 試験：用法・用量の設定

エクリズマブは、初期の導入期は週 1 回、維持期では 2 週に 1 回投与し、用法・用量は直近に記録された患者の体重に基づき設定した（Table 4）。免疫グロブリン静注（IVIg）維持療法を受けながら試験に参加した患者に対しては、エクリズマブの CL が約 50%増加すると予測されるため、エクリズマブの一連の補充投与（Table 5）を実施した（5.3.4.2.2 項 Eculizumab Dose Simulations for Pediatric gMG Patients: CPR-0015.00）。ECU-MG-303 試験で検討した用法・用量は、成人での第 2 相試験（C08-001 試験）及び第 3 相試験（ECU-MG-301 試験及び ECU-MG-302 試験）（成人 gMG 患者に対するエクリズマブの適応の承認申請を裏付ける試験）のデータを用いた、試験計画時の PK/PD モデリング及びシミュレーションに基づくものであった。

Table 4: 体重に基づくエクリズマブの用法・用量［ECU-MG-303 試験］

Weight Cohort	Induction Phase	Maintenance Phase
≥ 40 kg	900 mg weekly × 4 doses	1200 mg at Week 5; then 1200 mg every 2 weeks
30 to < 40 kg	600 mg weekly × 2 doses	900 mg at Week 3; then 900 mg every 2 weeks
20 to < 30 kg	600 mg weekly × 2 doses	600 mg at Week 3; then 600 mg every 2 weeks
10 to < 20 kg	600 mg weekly × 1 dose	300 mg at Week 2; then 300 mg every 2 weeks

Table 5: IVIg 維持療法を受けている患者に対するエクリズマブの補充投与の用法・用量［ECU-MG-303 試験］

Weight Cohort	Induction Phase		Maintenance Phase	
	Supplemental Dose	Total Dose	Supplemental Dose	Total Dose
≥ 40 kg	600 mg	1500 mg	600 mg	1800 mg
30 to < 40 kg	300 mg	900 mg	600 mg	1500 mg
20 to < 30 kg	300 mg	900 mg	300 mg	900 mg
10 to < 20 kg	300 mg	900 mg	300 mg	600 mg

Abbreviation: IVIg = intravenous immunoglobulin

2.3 ECU-MG-303 試験：結果

2.3.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

患者 12 名をスクリーニングし、試験に組み入れた（1 名が投与前中止）。エクリズマブが投与された全 11 名が 12 歳以上であった。このうち、10 名は主要評価投与期を完了して継続投与期に移行した（5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR 4.1 項及び Table 6）。

全体で、女性が 81.8%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 45.5%、スクリーニング時の平均年齢は 14.8 歳であった。大多数の患者（90.9%）でベースラインの体重区分は 40 kg 以上であった（5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 9）。

2.3.2 薬物動態の結果

エクリズマブが投与された全 11 名を薬物動態解析対象集団とした。当該集団での、主要評価投与期での初回の導入期投与後及び定常状態時の血清中エクリズマブ濃度の要約を Table 6 に示す。

主要評価投与期での血清中エクリズマブ濃度の推移を Figure 1（線形スケール）及び 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Figure 14.2.3.1.2（片対数スケール）に示す。投与開始後、Week 1 の投与前の 1

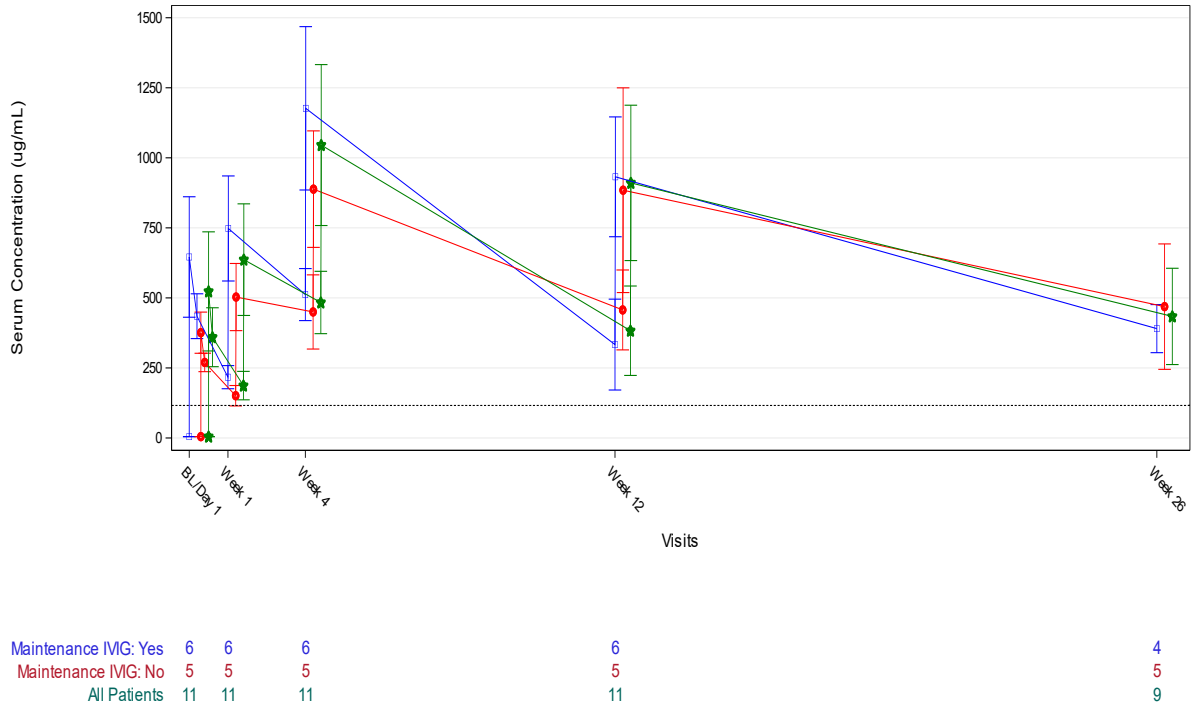
名及び Week 12 の投与前の 1 名を除き、いずれの患者でも、全ての時点で血清中遊離 C5 濃度を 0.5 µg/mL 未満に抑えられることが期待される 116 µg/mL を超える血清中エクリズマブ濃度が認められた。安定した IVIg 維持療法を受けている小児 gMG 患者では、エクリズマブの一連の補充投与が実施された。IVIg 維持療法を受けている患者では、IVIg 維持療法を受けていない患者に比べてエクリズマブの平均曝露量が高かったが、IVIg 維持療法（及び相当するエクリズマブの補充投与）の有無別によるこれら患者間の曝露量の違いは、臨床的に意味のあるものとは考えられない。全ての血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。患者別のエクリズマブ濃度を 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Figure 14.2.3.1.3（線形スケール）及び 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Figure 14.2.3.1.4（片対数スケール）に示す。

Table 6: **主要評価投与期での初回の導入期投与後及び定常状態時の血清中エクリズマブ濃度（µg/mL）の要約（薬物動態解析対象集団）**

Visit/Statistics	Weight Cohort: 30 to < 40 kg	Weight Cohort: ≥ 40 kg		All Patients
	Status of Maintenance IVIg (Yes)	Status of Maintenance IVIg (Yes)	Status of Maintenance IVIg (No)	
First induction dose (Day 1)				
C_{trough}				
n	1	5	5	11
Mean (SD)	BLOQ (NA)	BLOQ (BLOQ)	BLOQ (BLOQ)	BLOQ (BLOQ)
Min, max	NA	BLOQ, BLOQ	BLOQ, BLOQ	BLOQ, BLOQ
C_{max} (60 minutes postdose)				
n	1	5	5	11
Mean (SD)	510.0 (NA)	673.2 (228.59)	375.8 (73.51)	523.2 (212.59)
Min, max	510, 510	450, 1050	301, 460	301, 1050
Steady state (Week 12)				
C_{trough} (predose)				
n	0	6	4	10
Mean (SD)	NA	333.3 (162.15)	457.0 (142.60)	382.8 (159.57)
Min, max	NA	114, 560	276, 621	114, 621
C_{max}				
n	0	6	5	11
Mean (SD)	NA	932.2 (213.84)	884.4 (365.38)	910.5 (277.29)
Min, max	NA	736, 1210	379, 1270	379, 1270

Abbreviations: BLOQ = below the limit of quantification; C_{max} = maximum observed serum eculizumab concentration (at 60 minutes postdose); C_{trough} = serum eculizumab trough concentration (at predose); IVIg = intravenous immunoglobulin; max = maximum; min = minimum; NA = not applicable; SD = standard deviation
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 26

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）



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

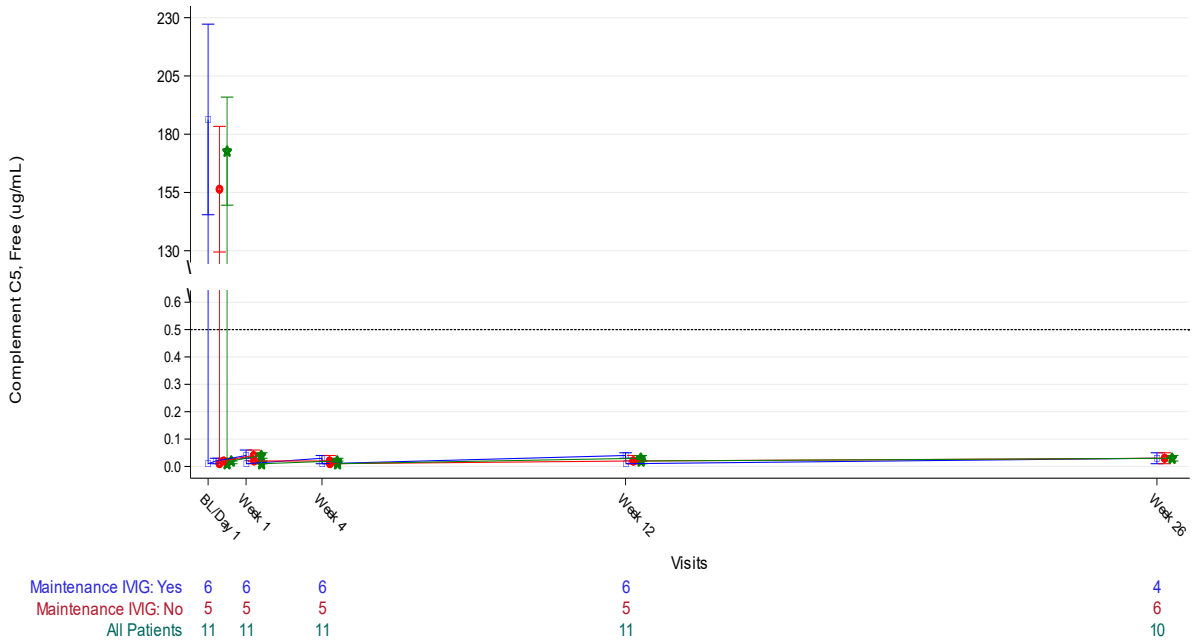
2.3.3 薬力学的作用の結果

2.3.3.1 血清中遊離 C5

薬物動態解析対象集団 11 名の主要評価投与期での血清中遊離 C5 濃度の要約を 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.3.4.3.4 に示す。

血清中遊離 C5 濃度は、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、完全な終末補体阻害が示された。主要評価投与期での血清中遊離 C5 濃度の推移を Figure 2（線形スケール）に示す。主要評価投与期での血清中遊離 C5 濃度のベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率の推移をそれぞれ 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Figure 14.2.3.2.2 及び Figure 14.2.3.2.3 に示す。

Figure 2: 主要評価投与期での血清中遊離 C5 濃度の推移（平均値［95% CI］）（薬物動態解析対象集団）



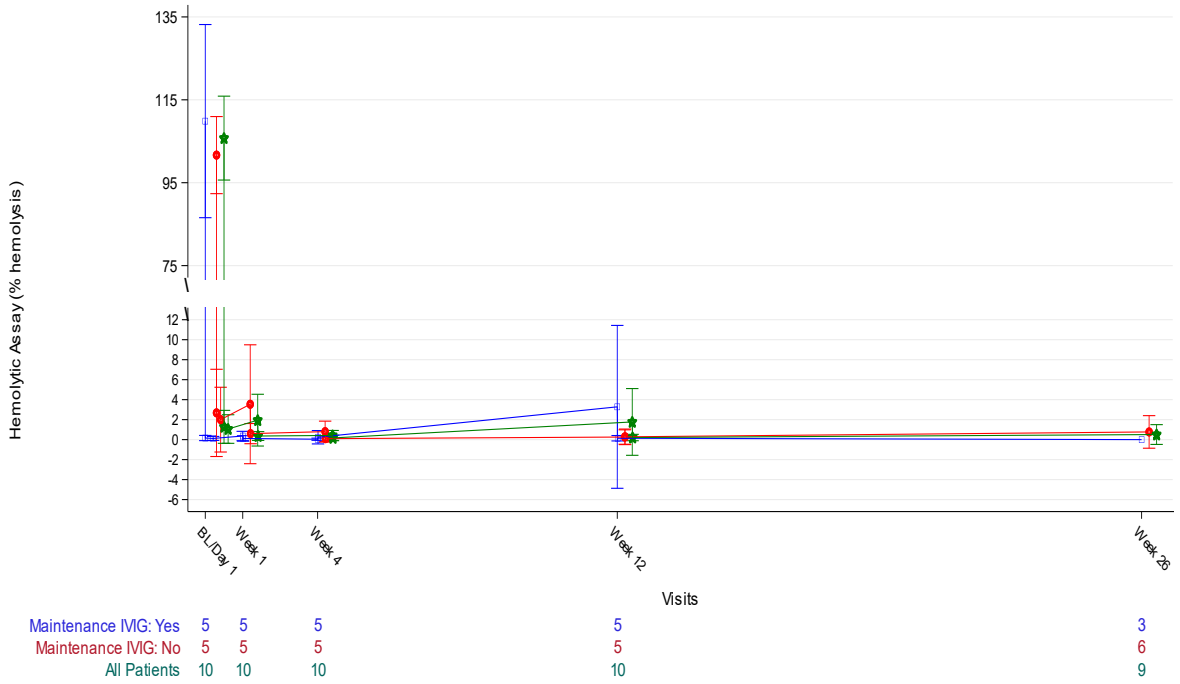
Note: Baseline is defined as the last non-missing value prior to first dose of eculizumab. For serum free C5 BLOQ values, LLOQ/2 = 0.0137 µg/mL was utilized. Dashed horizontal line indicates serum free C5 concentration of 0.5 µg/mL. Maintenance IVIg status at each timepoint is presented. The sample sizes presented are the number of patients with predose and/or postdose assessment at each visit.
Abbreviations: BL = Baseline; BLOQ = below the limit of quantification; C5 = complement component 5; CI = confidence interval; IVIg = intravenous immunoglobulin; LLOQ = lower limit of quantification
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Figure 10

2.3.3.2 溶血活性

溶血活性の平均値は、主要評価投与期の全ての時点で 20%未満であり、完全な溶血阻害が示された。主要評価投与期での溶血活性（%）の推移を Figure 3（線形スケール）に示す。

主要評価投与期での溶血活性（%）の要約を 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.3.4.3.5 に示す。主要評価投与期での溶血活性（%）のベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率の推移をそれぞれ 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Figure 14.2.3.3.2 及び Figure 14.2.3.3.3 に示す。

Figure 3: 主要評価投与期での溶血活性（%）の推移（平均値［95% CI］）（薬物動態解析対象集団）



Note: Baseline is defined as the last value prior to first dose of eculizumab. Maintenance IVIg status at each timepoint is presented. The sample sizes presented are the number of patients with predose and/or postdose assessment at each visit.
Abbreviations: BL = Baseline; CI = confidence interval; IVIg = intravenous immunoglobulin
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Figure 11

2.3.4 免疫原性の結果

データカットオフ時点（20■■ 年 ■ 月 ■ 日）まで、エクリズマブ投与後の 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）。免疫原性に関する更なる情報を 4.1 項に示す。

2.4 ECU-MG-303 試験：まとめ

- 投与開始後の血清中エクリズマブ濃度は、ほとんど全ての小児 gMG 患者で、血清中遊離 C5 濃度の完全な抑制に必要な 116 µg/mL を超え、かつ、全ての小児 gMG 患者で、成人 gMG 患者で認められた最高濃度値である 1790 µg/mL 未満であり、想定の範囲内にあった。IVIg 維持療法（及び相当するエクリズマブの補充投与）の有無別でエクリズマブの曝露量に、臨床的に意味のある違いは認められなかった。
- 血清中遊離 C5 濃度は、全ての患者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、小児 gMG 患者でも成人 gMG 患者と同様に、エクリズマブ投与後の速やかかつ完全な終末補体阻害が示された。
- 溶血活性（%）の平均値は、主要評価投与期の全ての時点で 20%未満であり、完全な溶血阻害が示された。
- エクリズマブが投与された小児 gMG 患者で、エクリズマブ投与後の ADA 反応は認められなかった。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、成人 gMG 患者、小児 PNH 患者及び小児 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、モデリング及びシミュレーションにより、ECU-MG-303 試験（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（体重 30 kg 未満の小児患者）への外挿を要約する。

母集団 PK/PD モデリング及びシミュレーション解析は、ECU-MG-303 試験で得られた PK、血清中遊離 C5 及び溶血活性データを評価することを目的として実施し、小児 gMG 患者に対するエクリズマブの推奨用法・用量を裏付けた。結果は 3.1 項に示す。

外挿の解析は、以下のとおり実施した。結果の詳細は 5.3.5.3.1 項 Extrapolation Report 4.1 項及び 4.2 項に示す。

- 成人 gMG 患者からの外挿に基づき、小児 gMG 患者でのエクリズマブ投与時の PK 及び PD を確認する（5.3.5.3.1 項 Extrapolation Report 4.1 項）
- 小児 PNH 患者及び小児 aHUS 患者からの外挿に基づき、小児 gMG 患者でのエクリズマブ投与時の PK 及び PD を確認する（5.3.5.3.1 項 Extrapolation Report 4.2 項）

小児 gMG 患者でのエクリズマブの推奨用法・用量は、外挿した集団を含めて、小児 aHUS 患者でのエクリズマブの用法・用量と同一である。詳細を 3.1.5 項に示す。

3.1 母集団 PK/PD モデリング及びシミュレーション解析

3.1.1 データ

ECU-MG-303 試験で得られた評価可能な PK/PD データを、過去の母集団 PK 及び PK/PD 解析（成人 gMG 患者に対するエクリズマブの適応の承認申請を裏付ける資料）で得られた既存の解析データセット（Table 1）に追加した。分析対象別の患者数、対象検体数及び除外検体数の詳細を Table 7 に示す。小児 gMG 患者 11 名で全 493 回の投与が記録され、2 名で 20 回の血漿交換事象の記録が認められた（5.3.4.2.1 項 ALEX-PMX-ECU-3829 Final Pop-PK-PD Report 4.1 項）。

Table 7: 新たに追加された小児データの要約［ECU-MG-303 試験］

Analyte	Pediatric Study ECU-MG-303 (N = 11)			Total Number of Evaluable Samples Including Adult Samples in the Dataset (n)
	Total Number of Samples	Number of BLOQ Samples	Number of Non-BLOQ Samples	
Serum free C5	109	63	46	2512 (n = 133[a])
Hemolysis	107	0	107	2780 (n = 146[b])
Eculizumab	107	11	96	2605 (n = 146[b])

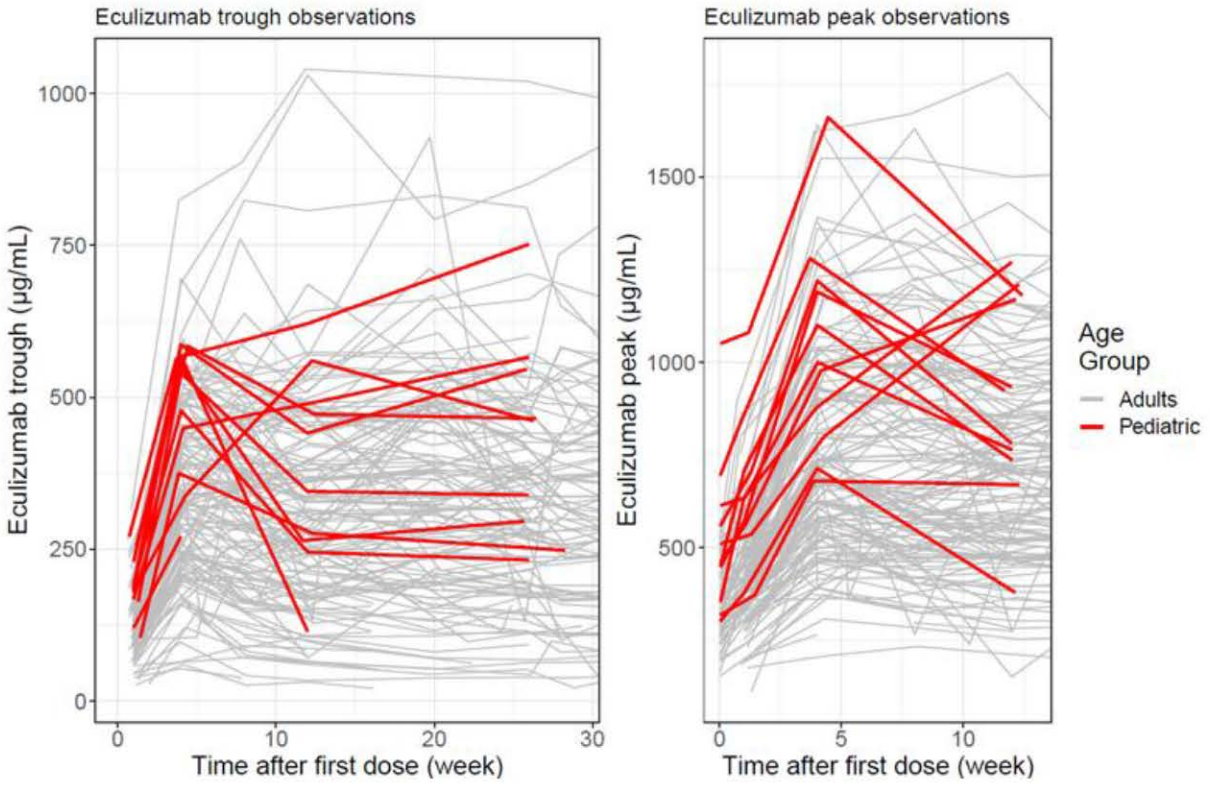
[a] 122 adult patients with refractory gMG from Studies ECU-MG-301 and ECU-MG-302 and 11 pediatric patients with refractory gMG from Study ECU-MG-303.
[b] 135 adult patients with refractory gMG from Studies C08-001, ECU-MG-301, and ECU-MG-302, and 11 pediatric patients with refractory gMG from Study ECU-MG-303.
Abbreviations: BLOQ = below the limit of quantification; C5 = complement component 5; n = total number of patients from adult and pediatric studies with evaluable data
Source: 5.3.4.2.1 項 ALEX-PMX-ECU-3829 Final Pop-PK-PD Report Table 7 and Sections 4.1.1, 4.1.2, and 4.1.3

3.1.2 成人患者と小児患者の曝露量の探索的比較評価

本解析の目的は、小児 gMG 患者でのエクリズマブの曝露量を探索的に評価し、成人 gMG 患者のデータに重ね合わせることであった。

成人 gMG 患者（C08-001 試験、ECU-MG-301 試験及び ECU-MG-302 試験）、並びに小児 gMG 患者（ECU-MG-303 試験）でのエクリズマブのピーク及びトラフ濃度–時間プロファイルを Figure 4 に示す。静注開始後 6 時間以内に検体が採取された場合、当該検体をピーク濃度とみなした。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（5.3.4.2.1 項 ALEX-PMX-ECU-3829 Final Pop-PK-PD Report Erratum Figure 4）は、小児 gMG 患者と成人 gMG 患者で重なり、同じ範囲にあった。

Figure 4: 成人 gMG 患者及び小児 gMG 患者で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



Note: Adult data from Studies C08-001, ECU-MG-301, and ECU-MG-302. Pediatric data from Study ECU-MG-303. Pediatric samples qualified as trough concentration in case the sample was taken within 2.5 hours before dosing. Pediatric samples qualified as peak concentration in case the sample was taken within 6 hours after start of infusion. The plots include 41 trough and 44 peak samples. There were 11 samples that did not qualify as peak or trough sample and are not included.
Abbreviation: gMG = generalized myasthenia gravis
Source: 5.3.4.2.1 項 ALEX-PMX-ECU-3829 Final Pop-PK-PD Report Erratum Figure 3

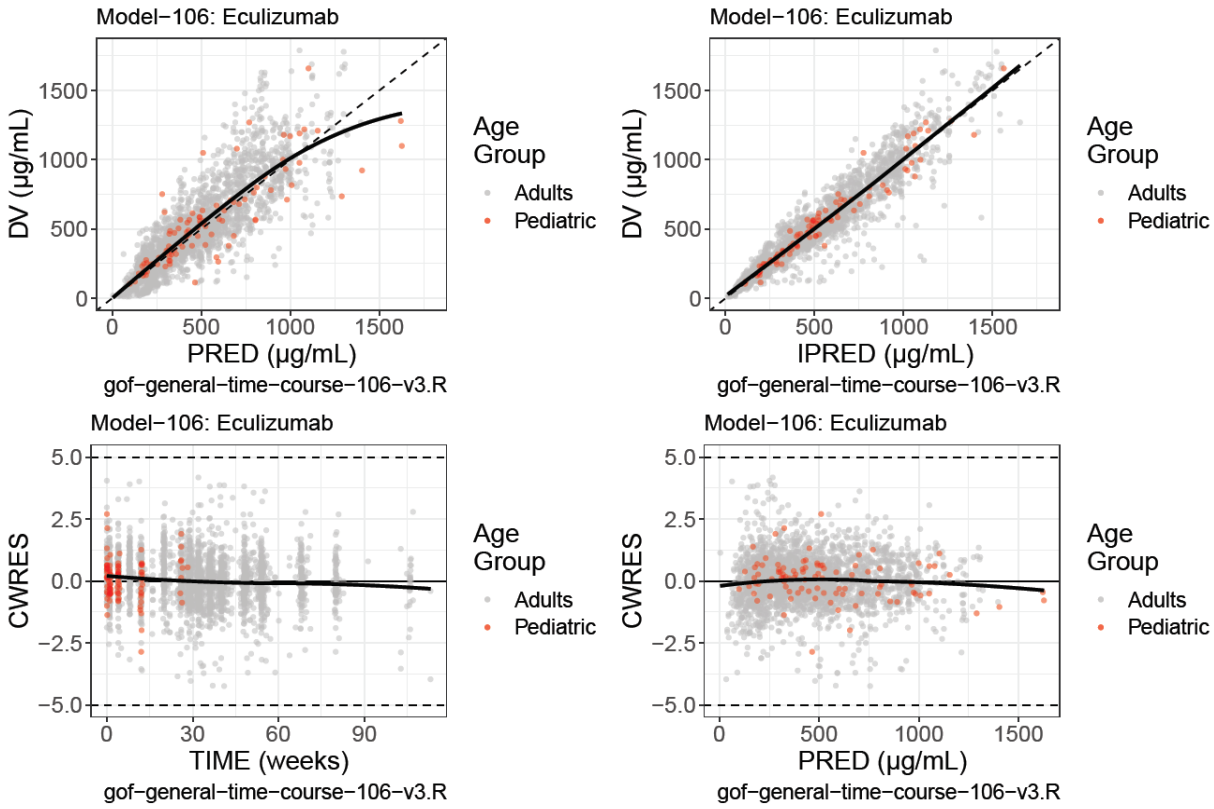
3.1.3 母集団 PK 解析

母集団 PK 解析の目的は、成人 gMG 患者のデータ（C08-001 試験、ECU-MG-301 試験及び ECU-MG-302 試験）に基づき過去に構築したエクリズマブの母集団 PK モデルを、小児 gMG 患者の新たなデータ（ECU-MG-303 試験）により更新し、小児と成人の患者集団での PK 及びエクリズマブの曝露量の類似性を評価することであった。パラメータ推定値は、過去の解析で成人データのみを用いたモデル当てはめにより得た推定値に類似していた（5.3.4.2.1 項 ALEX-PMX-ECU-3829

Final Pop-PK-PD Report Table 4）。

更新した母集団 PK モデルの Goodness-of-fit プロット（Figure 5）から、成人 gMG 患者と小児 gMG 患者の両方でエクリズマブの PK が適切に記述されることが示された。残差診断プロットには、成人 gMG 集団及び小児 gMG 集団ともに、顕著な系統的傾向は認められなかった。

Figure 5: 更新した母集団 PK モデルの年齢群別 GOF プロット



Note: Dots are individual data points (red: pediatric patients; gray: adult patients), and solid lines are smoothed LOESS lines. In the 2 plots in the upper row, dashed lines are lines of identity.
Abbreviations: CWRES = conditional weighted residuals; DV = dependent variable; GOF = goodness-of-fit; IPRED = individual predictions; LOESS = locally weighted scatterplot smoothing; PK = pharmacokinetic; PRED = population predictions
Source: 5.3.4.2.1 項 ALEX-PMX-ECU-3829 Final Pop-PK-PD Report Figure 5

更新した母集団 PK モデルのパラメータ推定値を Table 8 に示す。いずれのパラメータも良好な精度で推定され（CL 及び V_1 に対する変量効果の共分散に関する推定値を除き、全てのパラメータで相対標準誤差は 15%未満）、成人データのみに基づく過去のモデルにより得た推定値に類似していた（5.3.4.2.1 項 ALEX-PMX-ECU-3829 Final Pop-PK-PD Report Table 4）。また、CL 及び V_1 に対するアロメトリック式のスケーリング係数も同様で、成人及び小児の集団で同程度の体重の影響が認められた。小児患者では、CL は 33%高いことが推定された。

Table 8: 更新した母集団 PK モデルのパラメータ推定値

Parameter	Estimate	95% CI	RSE (%)	Shrinkage (%)
CL (L/h)	0.00745	0.00695 to 0.00798	0.7	NA
V_1 (L)	2.7	2.59 to 2.81	2.1	NA
V_2 (L)	1.73	1.57 to 1.9	8.9	NA
Q (L/h)	0.0365	0.0231 to 0.0578	7.1	NA
Weight effect on CL/Q	1.11	0.906 to 1.31	9.4	NA
Weight effect on V_1/V_2	0.609	0.513 to 0.705	8	NA
PE effect on CL	5.96	4.67 to 7.25	11	NA
Assay conversion factor	1.07	1.07 to 1.07	0	NA
CL pediatric as (%) of CL adults	133	1.05 to 1.61	10.6	NA
Interindividual Variability				
CL (%CV)	33.5	29.2 to 37.2	12.1	1.1
V_1 (%CV)	20.2	17.1 to 22.9	14.7	9.2
Covariance CL-V_1	0.0286	0.0155 to 0.0417	23.4	NA
Residual Error				
Proportional error Phase 3 (%)	0.178	0.173 to 0.183	1.5	NA
Proportional error Phase 2 (%)	0.0544	0.0405 to 0.0683	13.1	NA
Additive error Phase 2 (µg/mL)	12.4	9.28 to 15.5	12.8	NA

Abbreviations: CI = confidence interval; CL = clearance; CV = coefficient of variation; NA = not applicable; PE = plasma exchange; PK = pharmacokinetic; Q = intercompartmental clearance; RSE = relative standard error; V_1 = central volume of distribution; V_2 = peripheral volume of distribution
Source: 5.3.4.2.1 項 ALEX-PMX-ECU-3829 Final Pop-PK-PD Report Table 9

小児 gMG 患者及び成人 gMG 患者に維持投与したときの定常状態時のエクリズマブの事後 PK パラメータを Table 9 に要約する。小児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}）は成人患者の推定値とよく整合し、その分布は重なっていた。小児患者での CL 及び $t_{1/2}$ は成人患者と同程度で、その分布は重なっていた。V_1 は小児患者と成人患者で分布は重なっていたものの、小児患者でわずかに低値を示す傾向が認められた。

Table 9: 事後 PK パラメータの集団別及び体重別の要約統計

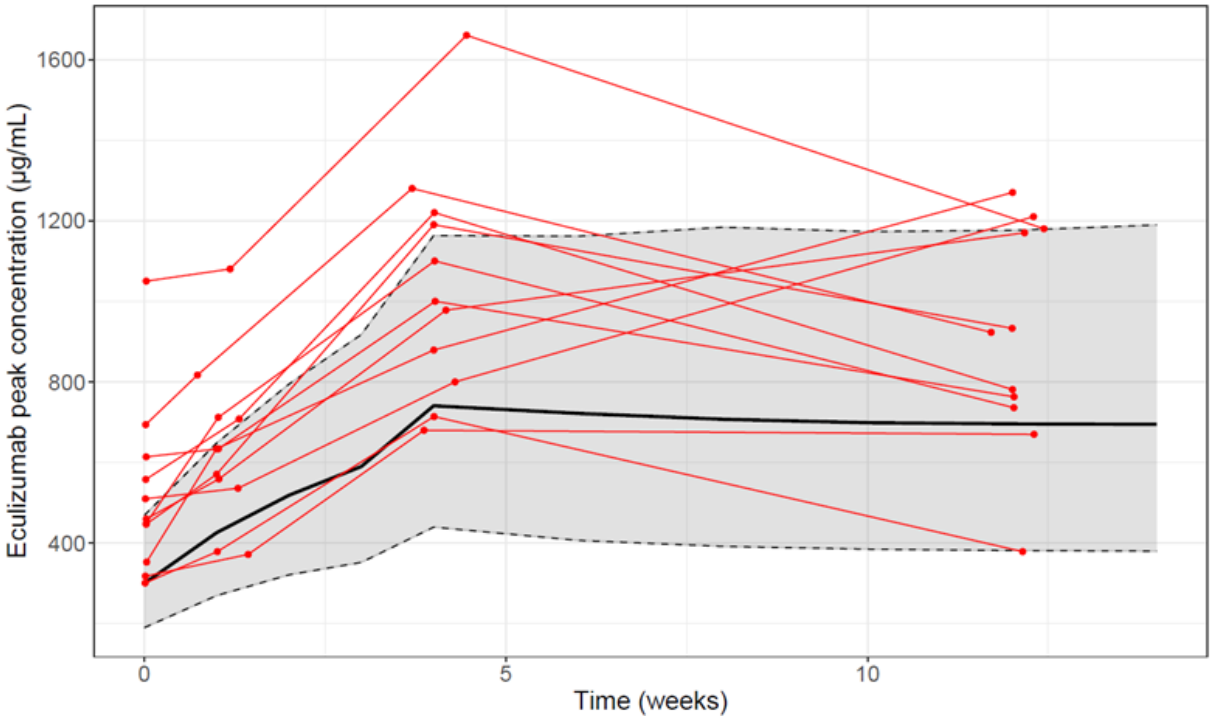
Parameter	Statistic	All Pediatric Patients (N = 11)	Pediatric Patients| 30 to < 40 kg (N = 1)	Pediatric Patients ≥ 40 kg (N = 10)	Adult Patients (N = 135)
CL (L/h)	Mean (%CV)	0.00885 (36.1)	0.00516 (NA)	0.00922 (33.7)	0.0103 (60.1)
	Median (range)	0.00956 (0.00447 to 0.0128)	0.00516 (NA)	0.0102 (0.00447 to 0.0128)	0.00822 (0.00327 to 0.0427)
V_1 (L)	Mean (%CV)	2.47 (18.5)	1.81 (NA)	2.53 (16.7)	3.1 (26.9)
	Median (range)	2.35 (1.81 to 3.02)	1.81 (NA)	2.53 (1.81 to 3.02)	2.99 (1.66 to 6.17)
$t_{½}$ (h)	Mean (%CV)	365 (31)	420 (NA)	359 (32.7)	411 (29.6)
	Median (range)	322 (252 to 619)	420 (NA)	316 (252 to 619)	413 (139 to 880)
$AUC_{0-\tau}$ at SS (µg·hr/mL)	Mean (%CV)	151000 (39.7)	174000 (NA)	149000 (42.2)	148000 (44.3)
	Median (range)	126000 (94000 to 267000)	174000 (NA)	118000 (94000 to 267000)	146000 (28100 to 363000)
C_{max} at SS (µg/mL)	Mean (%CV)	798 (26.7)	868 (NA)	791 (28.2)	736 (35.2)
	Median (range)	696 (566 to 1150)	868 (NA)	678 (566 to 1150)	707 (243 to 1560)
C_{trough} at SS (µg/mL)	Mean (%CV)	311 (51.4)	370 (N/A)	305 (54.8)	321 (51.9)
	Median (range)	258 (167 to 639)	370 (N/A)	231 (167 to 639)	315 (30.2 to 899)

Note: $AUC_{0-\tau}$, C_{max}, and C_{trough} are based on the maintenance dose at steady state. Maintenance dose for adult and pediatric patients with body weight ≥ 40 kg is 1200 mg every 2 weeks. Maintenance dose for pediatric patients with body weight 30 to < 40 kg is 900 mg every 2 weeks.
Abbreviations: $AUC_{0-\tau}$ = area under the concentration-time curve over 1 dosing interval; CL = clearance; C_{max} = maximum observed serum eculizumab concentration; C_{trough} = serum eculizumab trough concentration; CV = coefficient of variation; hr = hour; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; SS = steady state; $t_{½}$ = terminal elimination half-life; V_1 = central volume of distribution
Source: 5.3.4.2.1 項 ALEX-PMX-ECU-3829 Final Pop-PK-PD Report Table 10

小児患者でのエクリズマブ濃度の実測値を成人患者での濃度–時間プロファイルのシミュレーション上に重ね合わせた。成人患者でシミュレーションを実施したときの用法・用量は、エクリズマブ 1 回 900 mg を週 1 回で 4 回投与する導入期と、5 週目に 1200 mg、その後 1 回 1200 mg を 2 週に 1 回投与する維持期から構成されていた。ピーク濃度を Figure 6 に、トラフ濃度を Figure 7

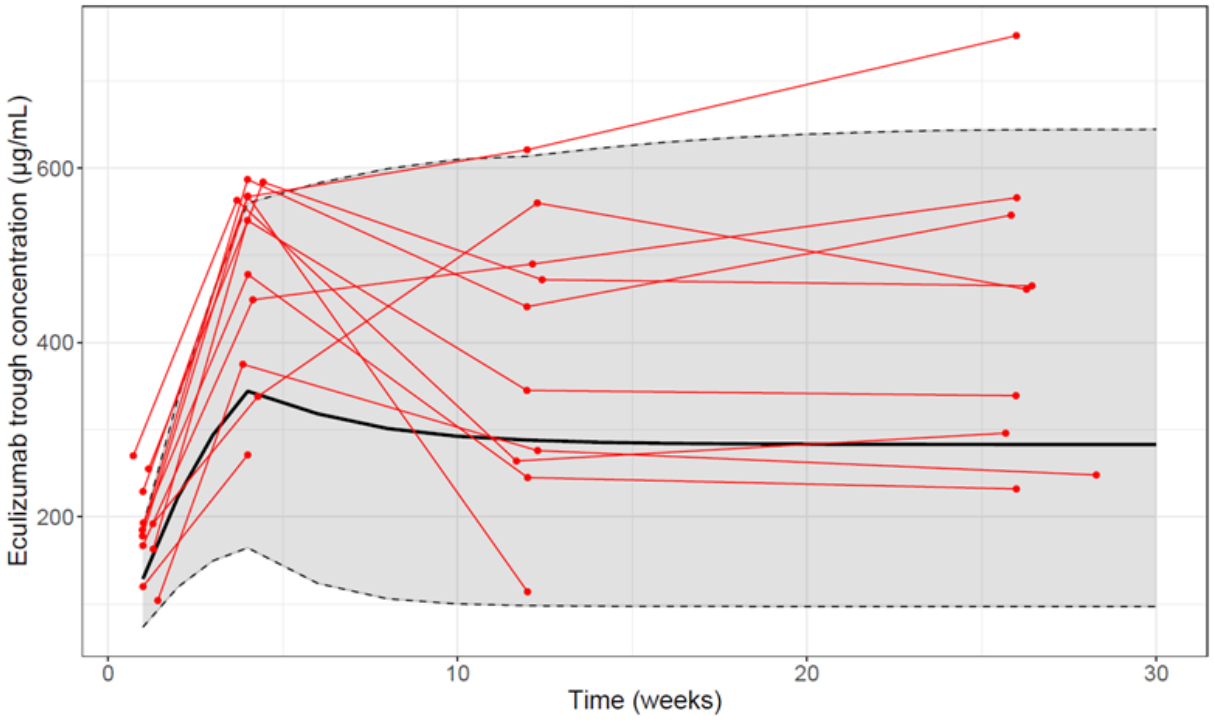
にそれぞれ示す。ピーク濃度及びトラフ濃度ともに、小児患者での実測データは成人患者でのシミュレーションと整合した。これらの結果から、小児 gMG 患者と成人 gMG 患者の PK パラメータの類似性が裏付けられた。

Figure 6: **更新した母集団 PK モデルによる成人患者でのエクリズマブのピーク濃度–時間プロファイルのシミュレーション（中央値［90% PI］）上に重ね合わせた小児患者のピーク濃度実測値**



Note: Pediatric samples qualified as trough concentration in case the sample was taken within 2.5 hours before dosing. Pediatric samples qualified as peak concentration in case the sample was taken within 6 hours after start of infusion. The plots include 41 trough and 44 peak samples. There were 11 samples that did not qualify as peak or trough sample and are not shown in the plots.
Abbreviations: PI = prediction interval; PK = pharmacokinetic
Source: 5.3.4.2.1 項 ALEX-PMX-ECU-3829 Final Pop-PK-PD Report Erratum Figure 8

Figure 7: 更新した母集団 PK モデルによる成人患者でのエクリズマブのトラフ濃度–時間プロファイルのシミュレーション（中央値［90% PI］）上に重ね合わせた小児患者のトラフ濃度実測値



Note: Pediatric samples qualified as trough concentration in case the sample was taken within 2.5 hours before dosing. Pediatric samples qualified as peak concentration in case the sample was taken within 6 hours after start of infusion. The plots include 41 trough and 44 peak samples. There were 11 samples that did not qualify as peak or trough sample and are not shown in the plots.
Abbreviations: PI = prediction interval; PK = pharmacokinetic
Source: 5.3.4.2.1 項 ALEX-PMX-ECU-3829 Final Pop-PK-PD Report Erratum Figure 9

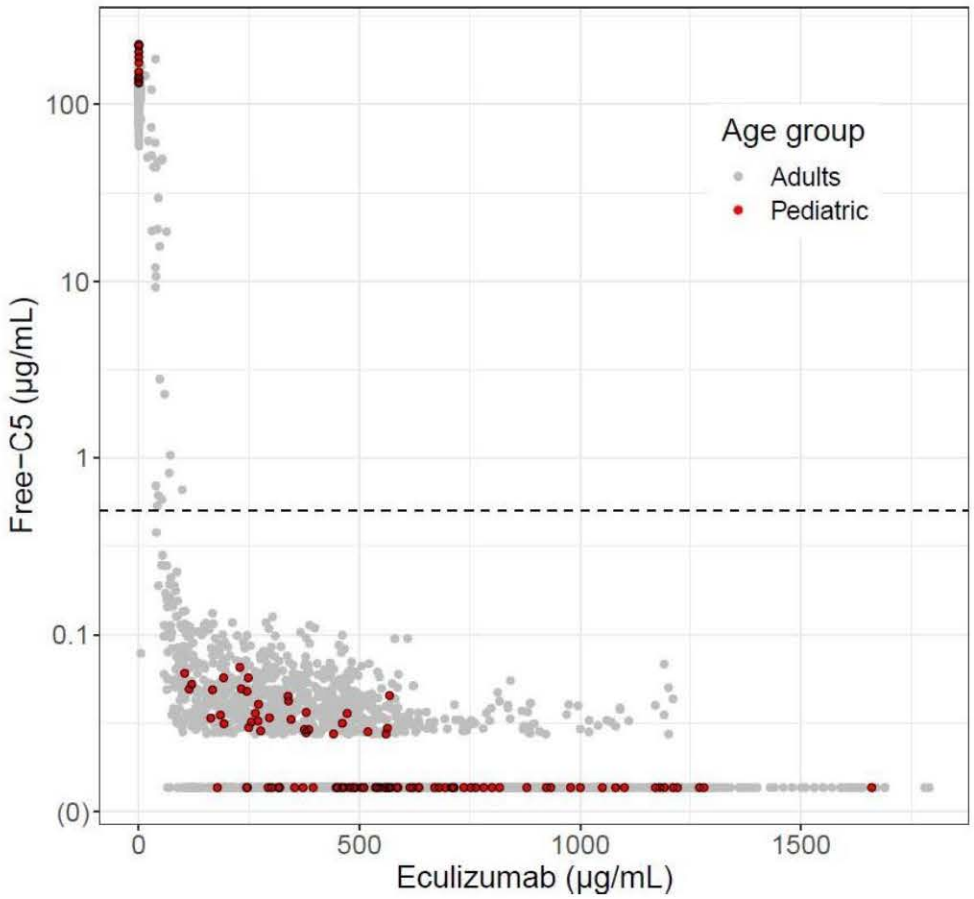
3.1.4 PK/PD 解析

PK/PD 解析の目的は、小児 gMG 患者での血清中遊離 C5 及び溶血反応の探索的評価を実施し、成人 gMG 患者のデータに重ね合わせることであった。

3.1.4.1 血清中遊離 C5

成人 gMG 患者（ECU-MG-301 試験及び ECU-MG-302 試験）及び小児 gMG 患者（ECU-MG-303 試験）から得られたエクリズマブ濃度と対応する時間での血清中遊離 C5 濃度の関係を Figure 8 に示す。ECU-MG-303 試験でエクリズマブが投与された全ての小児 gMG 患者で完全な終末補体阻害（遊離 C5 濃度が 0.5 µg/mL 未満と定義）が達成された。0.5 µg/mL 以上の血清中遊離 C5 濃度は、初回投与前の検体でのみ認められた。

Figure 8: 小児 gMG 患者及び成人 gMG 患者のエクリズマブ濃度と対応する時間での血清中遊離 C5 濃度の関係

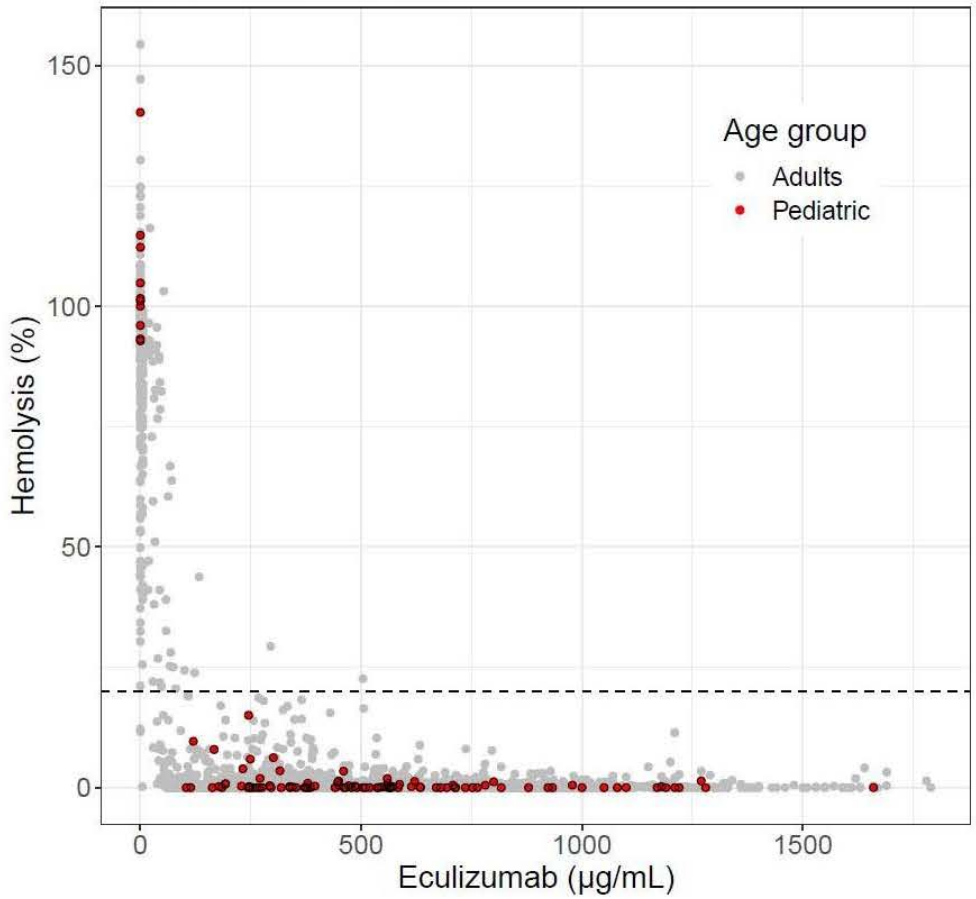


Note: Adult data from Studies ECU-MG-301 and ECU-MG-302. Pediatric data from Study ECU-MG-303.
Abbreviation: C5 = complement component 5; gMG = generalized myasthenia gravis
Source: 5.3.4.2.1 項 ALEX-PMX-ECU-3829 Final Pop-PK-PD Report Figure 11

3.1.4.2 溶血活性

成人 gMG 患者（C08-001 試験、ECU-MG-301 試験及び ECU-MG-302 試験）及び小児 gMG 患者（ECU-MG-303 試験）から得られたエクリズマブ濃度と対応する時間での溶血活性の関係を Figure 9 に示す。ECU-MG-303 試験でエクリズマブが投与された全ての小児 gMG 患者で完全な溶血阻害（溶血活性が 20%未満と定義）が達成された。20%以上の溶血活性は、初回投与前の検体でのみ認められた。

Figure 9: 小児 gMG 患者及び成人 gMG 患者のエクリズマブ濃度と対応する時間での溶血活性の関係



Note: Adult data from Studies C08-001, ECU-MG-301, and ECU-MG-302. Pediatric data from Study ECU-MG-303.
Abbreviation: gMG = generalized myasthenia gravis
Source: 5.3.4.2.1 項 ALEX-PMX-ECU-3829 Final Pop-PK-PD Report Figure 12

3.1.5 小児患者に対する推奨用法・用量

小児 gMG 患者に対する推奨用法・用量は体重に基づく（Table 10）。体重が 40 kg 以上の小児 gMG 患者では、成人の推奨用量が投与される。小児 gMG 患者に対する体重別の推奨用法・用量は、小児 aHUS 患者で承認されたエクリズマブの用法・用量と同一である（ソリリス®添付文書）。

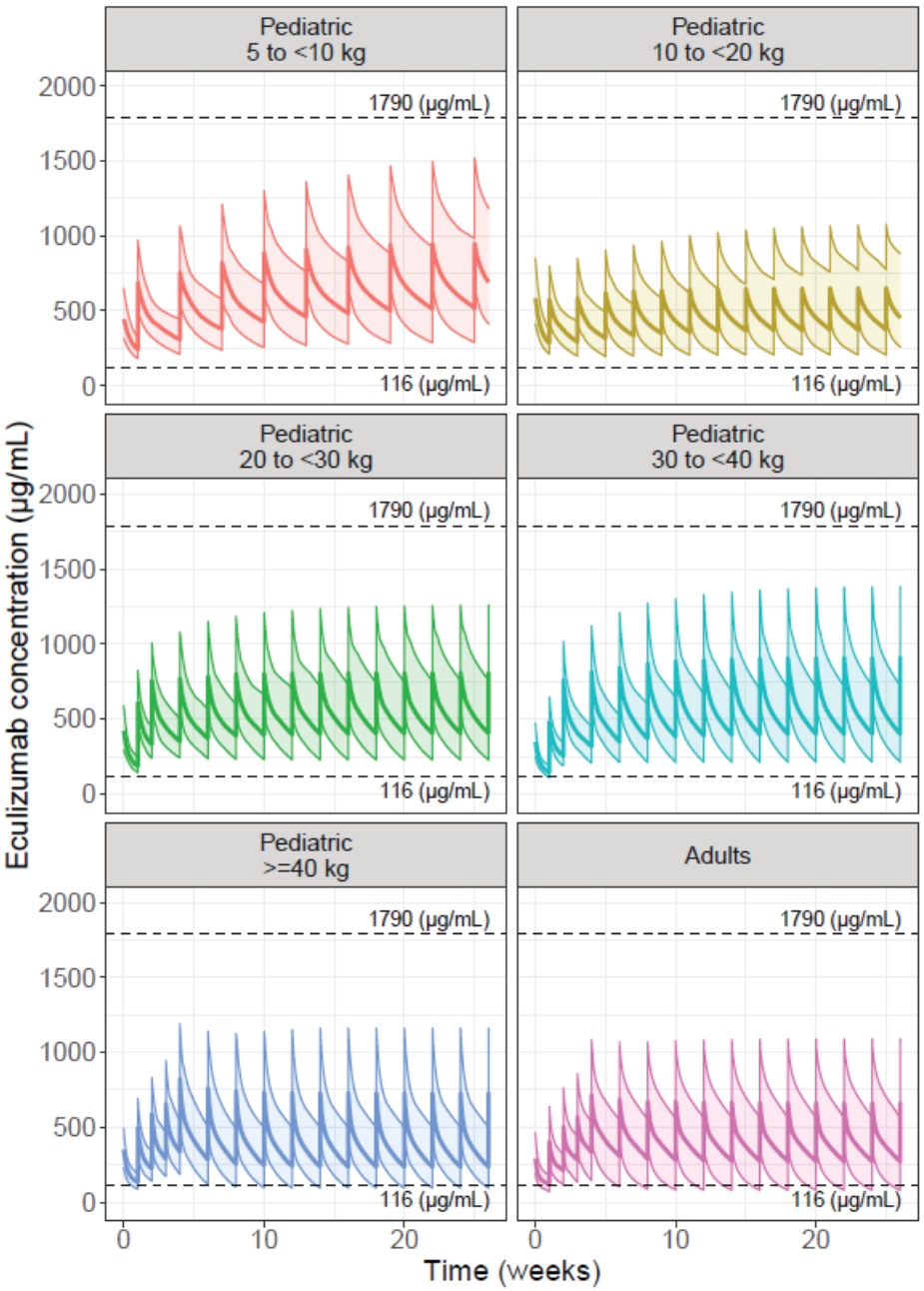
Table 10: 小児患者の体重に基づくエクリズマブの用法・用量

Weight Cohort	Induction Phase	Maintenance Phase
≥ 40 kg	900 mg weekly × 4 doses	1200 mg at Week 5; then 1200 mg every 2 weeks
30 to < 40 kg	600 mg weekly × 2 doses	900 mg at Week 3; then 900 mg every 2 weeks
20 to < 30 kg	600 mg weekly × 2 doses	600 mg at Week 3; then 600 mg every 2 weeks
10 to < 20 kg	600 mg weekly × 1 dose	300 mg at Week 2; then 300 mg every 2 weeks
5 to < 10 kg	300 mg weekly × 1 dose	300 mg at Week 2; then 300 mg every 3 weeks

Source: ソリリス®添付文書

小児 gMG 患者に体重に基づきエクリズマブを投与したときの PK プロファイルのシミュレーションを Figure 10 に示す。本図には、参考として、成人 gMG 患者に承認用法・用量（エクリズマブ 1 回 900 mg を週 1 回で 4 回投与した後に、1 回 1200 mg を 2 週に 1 回投与）を投与したときの PK プロファイルを示した。各体重区分の小児患者及び成人患者に維持用量を投与したときの定常状態時の曝露量推定値（$AUC_{0-\tau}$、C_{max} 及び C_{trough}）を Table 11 に示す。導入期での体重に基づく推奨用法・用量は、各体重区分でエクリズマブの治療血清中濃度を速やかに達成する上で適切であった。5 kg 以上～10 kg 未満の体重区分の小児患者にエクリズマブ 1 回 300 mg を 3 週に 1 回投与したとき蓄積がより延長する結果となったことを除き、各体重区分で導入期の終了までに定常状態が達成された。維持期の PK プロファイル及び曝露量推定値は、5 kg 以上～10 kg 未満の体重区分の小児患者にエクリズマブ 1 回 300 mg を 3 週に 1 回投与したときを除き、体重に基づく用法・用量と成人の用法・用量で類似し、その分布は重なっていた。5 kg 以上～10 kg 未満の体重区分での C_{max} 及び C_{trough} は、成人と比べて約 1.5～2 倍高かった。5 kg 以上～10 kg 未満の体重区分での $AUC_{0-\tau}$ は、投与間隔を 3 週間とした一方で、成人では 2 週間の投与間隔を適用したため、成人との直接的な比較はできない。5 kg 以上～10 kg 未満の体重区分も含めすべての体重区分で C_{trough} は、血清中遊離 C5 の完全な終末補体阻害を達成するために必要なエクリズマブの最低濃度閾値（116 µg/mL）を十分に上回り推移し、C_{max} は成人 gMG 患者（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、エクリズマブの上限濃度閾値（1790 µg/mL）を十分に下回り推移した。

Figure 10: 更新した母集団 PK モデルにより求めた小児患者（体重区分別）及び成人患者のエクリズマブ濃度–時間プロファイルのシミュレーション（90% PI）



Note: Central solid line represents median concentration; shaded area represents 5% to 95% prediction interval. Dashed lower line at 116 µg/mL represents the needed eculizumab concentration to achieve complete terminal complement inhibition for free C5 and upper dashed line at 1790 µg/mL represents the maximum concentration value observed in Studies ECU-MG-301 and ECU-MG-302 in adult patients with refractory gMG.
Abbreviations: C5 = complement component 5; gMG = generalized myasthenia gravis; PI = prediction interval; PK = pharmacokinetic
Source: 5.3.4.2.1 項 ALEX-PMX-ECU-3829 Final Pop-PK-PD Report Figure 10

Table 11: 更新した母集団 PK モデルに基づき得られた小児患者（体重区分別）及び成人患者でのエクリズマブの事後 PK パラメータ

Parameter	Statistic	Pediatric Patients by Body Weight Class					Adult Patients
		5 to < 10 kg	10 to < 20 kg	20 to < 30 kg	30 to < 40 kg	≥ 40 kg	
$AUC_{0-\tau}$ at SS (μg·hr/mL)	Median (90% PI)	335000[a] (194000 to 592000)	156000 (90100 to 279000)	180000 (114000 to 309000)	185000 (118000 to 305000)	124000 (67800 to 217000)	130000 (53800 to 243000)
C_{max} at SS (μg/mL)	Median (90% PI)	953 (648 to 1540)	651 (443 to 1060)	810 (576 to 1250)	909 (656 to 1380)	730 (444 to 1160)	664 (391 to 1090)
C_{trough} at SS (μg/mL)	Median (90% PI)	523 (291 to 1070)	371 (206 to 760)	404 (226 to 753)	401 (212 to 719)	236 (94.4 to 502)	272 (80.4 to 564)

Note: $AUC_{0-\tau}$, C_{max}, and C_{trough} are based on the maintenance dose at steady state.
[a] $AUC_{0-\tau}$ comprises a 3-week dose interval for the 5 to < 10 kg body weight class and a 2-week dose interval for other body weight classes and adult patients.
Abbreviations: $AUC_{0-\tau}$ = area under the concentration-time curve over 1 dosing interval; C_{max} = maximum observed serum eculizumab concentration; C_{trough} = serum eculizumab trough concentration; hr = hour; PI = prediction interval; PK = pharmacokinetic; SS = steady state
Source: 5.3.4.2.1 項 ALEX-PMX-ECU-3829 Final Pop-PK-PD Report Table 11

3.2 まとめ

以上の結果から、全体として以下のとおり結論付けられる。

- 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 患者並びに小児 PNH 患者及び小児 aHUS 患者の PK データとよく整合し、成人患者と同程度の曝露量を達成する上で、小児患者の体重に基づく推奨用法・用量が有効であることが示された。
- ECU-MG-303 試験の小児 gMG 患者では、全ての患者の全ての投与後の時点で、完全な終末補体阻害（遊離 C5 濃度が 0.5 μg/mL 未満）及び完全な溶血阻害（溶血活性が 20%未満）が達成され、小児患者での推奨用法・用量で、成人患者と同様に終末補体が完全阻害されることが示された。
- 最終母集団 PK モデルを用いたとき、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 患者の推定値とよく整合し、その分布は重なっていた。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。

以上のように、体重に基づく推奨用法・用量を用いたとき、エクリズマブが投与された小児 gMG 患者の PK 及び PD は成人 gMG 患者の PK 及び PD と同様であった。シミュレーションの結果、体重 30 kg 以上の gMG 患者で得られた結果を 30 kg 未満の gMG 患者に外挿することが支持された。

4 特別な試験

4.1 免疫原性

4.1.1 免疫原性の評価

免疫原性解析には、規制当局のガイダンス（米国食品医薬品局 Guidance for Industry: Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products、2014 年 8 月；及び EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1: Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins、2017 年 5 月）に沿った業界標準の手法を用いた段階的な戦略が採用された。検体は、干渉薬の濃度を最小にするため、トラフ時点で採取された。免疫原性の評価は、以下のステップに従った。

- 最初に、保守的なアプローチとして、偽陽性率が約 5%で検出することができるようにデザインされたプレート特異的なフローティングカットポイントを用いる、スクリーニング分析に検体を供する。
- 次に、陽性の可能性のある検体を確認アッセイに供する。確認分析では、エクリズマブを検体に添加し、偽陽性率が 1%で検出することができるようにデザインされた固定確認用カットポイントと、シグナル阻害率を比較する。
- さらに、陽性が確定した全ての検体は、並行して以下を含む確認ステップに進む。
  - 力価
  - 中和抗体アッセイ

段階希釈では、検体がカットポイントを超えるまで、事前にスクリーニングを実施しプールしたブランクマトリックスにより検体を連続希釈する。力価の測定結果は、全希釈ファクター（例えば、1：20）として報告される。

中和抗体の測定法を、ADA 陽性検体の検査を裏付けるために確立した。

免疫原性解析に関する技術的詳細は M2.7.1-1.1.3 項に示す。

4.1.2 免疫原性の結果

データカットオフ時点（20■年■月■日）まで、エクリズマブ投与後の 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）。

5 結論

本臨床薬理の概要では、小児 gMG 患者の治療へのエクリズマブの使用を裏付けるため、PK、PD 及び免疫原性データを示す。

本概要では、ECU-MG-303 試験の主要評価投与期（26 週間）に組み入れられ、エクリズマブの投与を受けた小児 gMG 患者 11 名から得られたデータを示す。体重 30 kg 未満の小児 gMG 患者でのエクリズマブの推奨用法・用量を裏付けるために、成人 gMG 患者並びに小児 PNH 患者及び小児 aHUS 患者を対象としたエクリズマブ試験から得られた補足データを用いた。

小児 gMG 患者を対象とした ECU-MG-303 試験の主要評価投与期間（26 週間）の全データを評価した。

- 血清中遊離 C5 濃度は、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、エクリズマブの投与後の速やかかつ完全な終末補体阻害が示された。
- 投与開始後の血清中エクリズマブ濃度は、ほとんど全ての小児 gMG 患者で治療閾値の 116 µg/mL を超え、かつ、全ての小児 gMG 患者で、成人 gMG 患者で認められた最高濃度値である 1790 µg/mL 未満であり、想定の範囲内にあった。IVIg 維持療法（及び相当するエクリズマブの補充投与）の有無別でエクリズマブの曝露量に臨床的に意味のある違いは認められなかった。
- 溶血活性（%）の平均値は主要評価投与期の全ての時点で 20%未満であり、完全な溶血阻害が示された。
- エクリズマブが投与された小児 gMG 患者で、エクリズマブ投与後の ADA 反応は認められなかった。

ECU-MG-303 試験での小児 gMG 患者の PK 及び PD データを、成人 gMG 患者（C08-001 試験、ECU-MG-301 試験及び ECU-MG-302 試験）、並びに小児 PNH 患者及び小児 aHUS 患者（それぞれ M07-005 試験、並びに C08-002A/B 試験及び C08-003A/B 試験）でのエクリズマブ臨床試験の PK 及び PD データと比較した。

観測された体重範囲で、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 患者並びに小児 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・用量と同程度で、その分布は重なっていた。このことから、成人患者と同程度の曝露量を達成する上で、小児患者の体重に基づく推奨用法・用量が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。

投与が行われた全ての小児 gMG 患者で、迅速、完全かつ持続的な終末補体阻害が達成され、検討した集団（30 kg 以上の患者）での体重に基づく用法・用量を裏付ける結果であった。また、検討した小児 gMG 患者及び成人 gMG 患者、並びにエクリズマブが投与された小児 PNH 患者及び小児 aHUS 患者での PK 及び PD データの類似性を考慮すると、小児 gMG 患者での 26 週間のデータから、体重に基づく推奨用法・用量（Table 4）を 30 kg 未満の患者を含む全ての小児 gMG 患者に適用することが支持される。

6 付録

Appendix 1: 臨床薬理試験成績の概要［ECU-MG-303 試験］

Study	**Study Objectives**	**Study Design**	**Population: Number of Patients (M/F); Age: Mean (Range)**	**Eculizumab IV Dose[a] (mg)**	**C_{max}[b] (µg/mL) Mean (SD)**	**C_{trough}[c] (µg/mL) Mean (SD)**
ECU-MG-303[d]	Primary: • Evaluate the efficacy of eculizumab in the treatment of pediatric refractory gMG based on change from Baseline in QMG total score for disease severity Secondary: • Evaluate the safety and tolerability of eculizumab in the treatment of pediatric refractory gMG • Evaluate the efficacy of eculizumab based on change from Baseline in MG-ADL and MGC total score • Evaluate the effect of eculizumab on quality-of-life measures • Evaluate MGFA post-interventional status over time • Describe the total number and	Open-label, multicenter study in pediatric patients aged 6 to < 18 years with AChR Ab+ refractory gMG	2 M/9 F; 14.8 y (12 to 17)	≥ 40 kg weight cohort: Induction Phase: 900 mg weekly × 4 doses Maintenance Phase: 1200 mg at Week 5 then every 2 weeks 30 to < 40 kg weight cohort: Induction Phase: 600 mg weekly × 2 doses Maintenance Phase: 900 mg at Week 3 then every 2 weeks 20 to < 30 kg weight cohort: Induction Phase: 600 mg weekly × 2 doses Maintenance Phase: 600 mg at Week 3 then every 2 weeks	First induction dose: 523.2 (212.59) At steady state (maintenance dose): 910.5 (277.29)	First induction dose: BLOQ (BLOQ) At steady state (maintenance dose): 382.8 (159.57)

Study	Study Objectives	Study Design	Population: Number of Patients (M/F); Age: Mean (Range)	Eculizumab IV Dose[a] (mg)	C_{max}[b] (µg/mL) Mean (SD)	C_{trough}[c] (µg/mL) Mean (SD)
	percentage of patients with clinical deteriorations, myasthenic crises, and rescue therapy use over time • Describe the PK and PD of eculizumab treatment to confirm the pediatric dosage regimen selected through modeling and simulation following 26 weeks of eculizumab treatment			10 to < 20 kg weight cohort: Induction Phase: 600 mg weekly × 1 dose Maintenance Phase: 300 mg at Week 2 then every 2 weeks		

[a] For pediatric patients with refractory gMG receiving maintenance IVIg treatment, a series of supplemental doses of eculizumab were administered to account for the anticipated approximately 50% increase in eculizumab clearance. See Table 5 for further details.
[b] C_{max} first induction dose is Day 1 postdose, C_{max} steady state dose is Week 12 postdose.
[c] C_{trough} first induction dose is Day 1 predose, and C_{trough} steady state dose is Week 12 predose.
[d] Batch numbers for Study ECU-MG-303: 0000511421, GCS512908, GCS515680, GCS518219, GCS518293, GCS518747, and GCS519703.
Abbreviations: AChR Ab+ = acetylcholine receptor antibody positive; BLOQ = below the limit of quantification; C_{max} = maximum observed serum eculizumab concentration; C_{trough} = serum eculizumab trough concentration; F = female; gMG = generalized myasthenia gravis; M = male; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; IV = intravenous; IVIg = intravenous immunoglobulin; MGC = Myasthenia Gravis Composite; MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis; y = years
Sources: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 26 and Table 3

7 参考文献

該当なし

TABLE OF CONTENTS

略号一覧表 5
2.7.3 臨床的有効性 6
1 背景及び概観 6
1.1 ECU-MG-303 試験の計画概要 7
1.1.1 対象患者 7
1.1.2 比較対照 9
1.1.3 用法・用量 9
1.1.4 併用治療 9
1.1.5 有効性の評価項目 11
1.1.6 対象患者数 12
1.1.7 統計解析 12
1.1.7.1 有効性の主要評価項目の解析 12
1.1.7.2 有効性の副次評価項目の解析 12
2 個々の試験結果の要約 13
2.1 ECU-MG-303 試験成績 13
2.1.1 患者の内訳 13
2.1.2 解析対象集団 13
2.1.3 患者背景 14
2.1.3.1 人口統計学的特性 14
2.1.3.2 ベースライン疾患特性 15
2.1.4 前治療及び併用治療 16
2.1.5 有効性の結果 19
2.1.5.1 主要評価項目 19
2.1.5.2 副次評価項目 22
2.1.5.2.1 QMG 総スコアの 5 ポイント以上の改善 23
2.1.5.2.2 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 24
2.1.5.2.3 MG-ADL 総スコアの 3 ポイント以上の改善 26
2.1.5.2.4 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 28
2.1.5.2.5 レスキュー治療実施の有無によらない、EQ-5D-Y VAS の変化量 30
2.1.5.2.6 レスキュー治療実施の有無によらない、Neuro-QoL Pediatric Fatigue の変化量 32
2.1.5.2.7 MGFA-PIS 33
2.1.5.2.8 臨床的悪化 33
2.1.5.3 その他の解析の結果 34
2.1.5.3.1 MG に関連した入院 34
2.1.5.4 長期データ 34
3 全試験を通しての結果の比較と解析 35
3.1 小児及び成人 gMG 患者でのエクリズマブの有効性 35
3.2 有効性の外挿の結論 35

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 36
4.1 ECU-MG-303 試験でのエクリズマブの用法・用量の設定根拠 36
4.2 今回の一変申請での推奨用法・用量の設定根拠 36
4.3 補充投与の設定根拠 37
4.3.1 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の場合 37
4.3.1.1 血液浄化療法及び新鮮凍結血漿輸注の場合 37
4.3.1.2 免疫グロブリン大量静注療法の場合 37
5 効果の持続、耐薬性 38
6 付録 39

LIST OF TABLES

Table 1: 小児 gMG 患者に対するエクリズマブの有効性評価の臨床データパッケージ 6
Table 2: 主な選択・除外基準［ECU-MG-303 試験］ 8
Table 3: 体重に基づくエクリズマブ点滴静注の用法・用量［ECU-MG-303 試験］ 9
Table 4: IVIg 療法を受ける患者でのエクリズマブ補充投与の用法・用量［ECU-MG-303 試験］ 10
Table 5: 血漿交換療法／血漿輸注に対するエクリズマブ補充投与の用法・用量［ECU-MG-303 試験］ 11
Table 6: 患者の内訳（Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］ 13
Table 7: 解析対象集団（ALL Enrolled Patients）［ECU-MG-303 試験］ 13
Table 8: 人口統計学的特性（Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］ 14
Table 9: ベースライン疾患特性（安全性解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］ 15
Table 10: エクリズマブ投与前の MG 治療歴（安全性解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］ 17
Table 11: 主要評価投与期で併用した IST（安全性解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］ 18
Table 12: 主要評価投与期で併用した IST 以外の MG 治療（安全性解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］ 19
Table 13: 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、MMRM）（modified Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］ 20
Table 14: 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］ 21
Table 15: 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来院ごとの割合（modified Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］ 23
Table 16: レスキュー治療実施の有無によらない、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（全体集団、MMRM）（modified Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］ 25

Table 17: レスキュー治療実施の有無によらない、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（全体集団及び日本人集団）（modified Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］ 25
Table 18: 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の 3 ポイント以上低下した患者の来院ごとの割合（modified Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］ 27
Table 19: レスキュー治療実施の有無によらない、MGC 総スコアのベースラインからの変化量（全体集団、MMRM）（modified Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］ 28
Table 20: レスキュー治療実施の有無によらない、MGC 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］ 29
Table 21: レスキュー治療実施の有無によらない、EQ-5D-Y VAS のベースラインからの変化量（MMRM）（modified Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］ 31
Table 22: レスキュー治療実施の有無によらない、Neuro-QoL Pediatric Fatigue 総スコアのベースラインからの変化量（MMRM）（modified Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］ 32
Table 23: 主要評価投与期での MGFA-PIS のカテゴリ別患者の割合（modified Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］ 33
Table 24: MG に関連した入院の要約（Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］ 34
Table 25: 小児及び成人 gMG 患者でのエクリズマブの有効性 35
Table 26: 体重に基づくエクリズマブ点滴静注の用法・用量 36
Table 27: 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を使用する患者でのエクリズマブ補充投与の用法・用量 37

LIST OF FIGURES

Figure 1: 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% CI）（modified Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］ 22
Figure 2: 主要評価投与期で、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来院ごとの割合（modified Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］ 24
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% CI）（modified Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］ 26
Figure 4: 主要評価投与期で、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来院ごとの割合（modified Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］ 27
Figure 5: 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% CI）（modified Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］ 30
Figure 6: 主要評価投与期での MMRM に基づく EQ-5D-Y VAS のベースラインからの変化量の推移（最小二乗平均、95% CI）（modified Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］ 31
Figure 7: 主要評価投与期での MMRM に基づく Neuro-QoL Pediatric Fatigue 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% CI）（modified Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］ 33

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）
AChI	acetylcholinesterase inhibitor	アセチルコリンエステラーゼ阻害薬
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
C5	complement component 5	補体 C5
CI	confidence interval	信頼区間
CSR	clinical study report	治験総括報告書
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
IST	immunosuppressive therapy	免疫抑制療法
IVIg	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注
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	-
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis	-
SEM	standard error of the mean	平均値の標準誤差
VAS	visual analogue scale	視覚アナログスケール

2.7.3 臨床的有効性

1 背景及び概観

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。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。

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請（一変申請）での対象疾患は、小児での全身型重症筋無力症（gMG）である。小児患者に対するエクリズマブの有効性は国内からも参加した、小児 gMG 患者対象の国際共同第 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評価対象試験とした（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

本一変申請での小児 gMG 患者に対するエクリズマブの有効性評価の臨床データパッケージを Table 1 に示す。ECU-MG-303 試験の計画概要を 1.1 項に示す。

Table 1: 小児 gMG 患者に対するエクリズマブの有効性評価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）
開発相	3
試験デザイン	6 歳以上 18 歳未満の抗 AChR 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
用法・用量	体重に基づくエクリズマブ点滴静注の用法・用量 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 歳以上 18 歳未満の 12 名以上（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（1 名は初回投与開始前に脱落、11 名にエクリズマブ投与）、このうち日本人 3 名
主要評価項目	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

略語：AChR = アセチルコリン受容体；gMG = 全身型重症筋無力症；QMG = Quantitative Myasthenia Gravis

1.1 ECU-MG-303 試験の計画概要

ECU-MG-303 試験は、6 歳以上 18 歳未満の小児で、抗アセチルコリン受容体（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 10 名以上を確保するため、脱落の可能性を考慮し、目標登録患者数は 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（AChI）、支持的免疫抑制療法（IST）及び免疫グロブリン静注（IVIg）療法を継続できることとした。

本一変申請では、20■ 年■ 月■ 日に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、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。

1.1.1 対象患者

ECU-MG-303 試験では、6 歳以上 18 歳未満（同意取得時点）の男女の小児で、抗 AChR 抗体陽性の gMG 患者を対象とした。

本試験の主な選択・除外基準を Table 2 に示す。

Table 2: 主な選択・除外基準［ECU-MG-303 試験］

主な選択基準

- 同意取得時点の年齢が 6 歳以上 18 歳未満の男女の小児患者
- エクリズマブの投与開始前 3 年以内又は投与開始時に髄膜炎菌ワクチン接種を受けていること。髄膜炎菌ワクチン接種後 2 週間未満で治験薬の投与を開始する患者は、ワクチン接種後 2 週間が経過するまで適切な抗生物質の予防投与を受けなければならない。
- 治験薬投与前に、当該患者の年齢群を対象とした各地域及び国が定めるワクチン接種ガイドラインに従いインフルエンザ菌及び肺炎球菌ワクチン接種を受けた記録があること
- スクリーニング時の血清学的検査で抗 AChR 抗体陽性が確認され、かつ、以下のいずれかに該当することが確認された結果、MG と診断されていること：
  a. 過去に単一線維筋電図又は反復神経刺激法による神経筋伝達試験で異常所見が認められた。
  b. 過去に抗コリンエステラーゼ試験（塩化エドロホニウム試験又はネオスチグミン試験など）で陽性が認められた。
  c. 治験担当医師の判断に基づき、経口 AChI 投与で MG 徴候の改善が認められた。
- gMG 患者と診断され、以下の 1 つ以上に該当する患者：
  a. 以下の定義に基づき、1 年以上にわたって 1 種類以上の IST による治療が無効である：
     i. 日常生活動作に障害のある持続的な筋力低下
     ii. 治療中にもかかわらず、MG の悪化及び／又はクリーゼ発現
     iii. 副作用又は合併症による IST 不耐容

     免疫抑制剤には、コルチコステロイド、AZA、MMF、MTX、シクロスポリン、タクロリムス、又はシクロホスファミドなどがある（これらに限るものではない。なお、日本ではコルチコステロイド、シクロスポリン、タクロリムスが MG の治療薬として承認されている）。
  b. 症状コントロールのため、維持的な血漿交換療法又は IVIg を要する（すなわち、筋力低下の治療のため、スクリーニング前の 12 ヵ月間で、3 ヵ月に 1 回以上の頻度で定期的な血漿交換療法又は IVIg を必要とした患者）。
  c. 現行の MG に対する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が判断した。
- スクリーニング時の MGFA 臨床分類がクラス II～IV である。
- 12～18 歳の患者では、スクリーニング時の QMG 総スコアが 12 以上。6～11 歳の患者では、選択基準として QMG の最低値は定めないが、少なくとも 1 肢の筋力低下が認められている。
- 全ての MG 治療に関して、スクリーニング前の十分な期間にわたり用法・用量に変更がない：
  a. 試験に参加する患者が AZA 投与を受けている場合、それまでの AZA 投与期間が 6 ヵ月以上で、かつスクリーニング前 2 ヵ月以上にわたり用量に変更がない。
  b. 本試験に参加する患者がその他の IST（すなわち、MMF、MTX、シクロスポリン、タクロリムス、シクロホスファミド）の投与を受けている場合、それまでの IST 投与期間が 3 ヵ月以上で、かつスクリーニング前 4 週以上にわたり用量に変更がない。
  c. 本試験に参加する患者がスクリーニング時に IVIg 維持療法を受けている場合、それまでの IVIg 維持療法期間が 12 ヵ月以上で、かつスクリーニング前 3 ヵ月以上にわたり用量に変更がなく、スクリーニング期中及び治験薬の初回投与後 12 週間、投与頻度及び用量に変更がないと予想される。その他の患者は全て、スクリーニング前 3 ヵ月以内に IVIg 維持療法を受けていない患者とする。
  d. 本試験に参加する患者が経口コルチコステロイドの投与を受けている場合、スクリーニング前 4 週以上にわたり用量に変更がない。
  e. 本試験に参加する患者がコリンエステラーゼ阻害薬の投与を受けている場合、スクリーニング前 2 週以上にわたり用量に変更がない。

主な除外基準

- 活動性又は未治療の胸腺腫を有している。胸腺癌又は胸腺悪性腫瘍の既往を有している（ただし、適切な治療により治癒したとみなされ、かつスクリーニング以前の 5 年以上にわたり再発の所見がない場合を除く）。
- スクリーニング前 12 ヵ月以内に胸腺摘除を行っている。
- 眼筋又は眼周囲筋に限った筋力低下が認められる（MGFA 臨床分類クラス I）。
- スクリーニング時又はスクリーニング期中に、MG クリーゼ又はクリーゼの兆候が認められた（MGFA 臨床分類クラス V）。
- 治験担当医師が臨床的に問題ありと判断した、何らかの治癒していない急性若しくは慢性の全身性細菌感染症又はその他の感染症を有し、適切な抗生物質による治療を受けていない。
- 治癒していない髄膜炎菌性疾患を有している。
- 選択基準に記載のとおりに一定用量での IVIg 維持療法を受けていない場合、治験薬の初回投与前 4 週以内に IVIg 投与を受けている（例：レスキュー治療として）。
- 治験薬の初回投与前 4 週以内に血漿交換療法を受けている。
- 治験薬の初回投与前 6 ヵ月以内にリツキシマブの投与を受けている。

- 体重 15 kg 未満かつ IVIg 維持療法を受けている。
- 過去にエクリズマブ又はその他の補体阻害薬の投与を受けたことがある。

略語：AChI = アセチルコリンエステラーゼ阻害薬；AChR = アセチルコリン受容体；AZA = アザチオプリン；gMG = 全身型重症筋無力症；IST = 免疫抑制療法；IVIg = 免疫グロブリン静注；MG = 重症筋無力症；MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America；MMF = ミコフェノール酸モフェチル；MTX = メトトレキサート；QMG = Quantitative Myasthenia Gravis

1.1.2 比較対照

ECU-MG-303 試験は、ECU-MG-301 試験（ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験）で 18 歳以上の患者で示されたのと同様に、抗 AChR 抗体陽性の小児 gMG 患者を対象にエクリズマブの有効性及び安全性を評価するようデザインされた。抗 AChR 抗体陽性の 18 歳以上の患者及び小児患者で、病原性自己抗体プロファイル（抗 AChR 抗体）、病態生理、臨床所見及び治療効果が類似することと、エクリズマブの明らかな終末補体阻害作用機構とを併せて考えると、gMG の 18 歳以上の患者と小児患者でエクリズマブの有効性プロファイルは類似するものと予測された。18 歳以上の患者でエクリズマブの有効性及び安全性が示されたことから、小児患者のプラセボ投与群へのランダム化割付けは倫理上許容されないと考え、単群の非盲検デザインを選択した。

1.1.3 用法・用量

ECU-MG-303 試験でのエクリズマブの用法・用量を Table 3 に示す。

ECU-MG-303 試験で検討した用法・用量は、成人での第 2 相試験（C08-001 試験）及び第 3 相試験（ECU-MG-301 試験及び ECU-MG-302 試験）のデータ（成人 gMG 患者を適応とするエクリズマブの承認申請資料）を用いる、当初の PK/PD モデリング及びシミュレーションに基づき設定した。エクリズマブは患者の体重に基づく用量を点滴静注した。

Table 3: 体重に基づくエクリズマブ点滴静注の用法・用量［ECU-MG-303 試験］

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。

1.1.4 併用治療

患者は、試験期間中、必要に応じ、一定の条件下で AChI、IST 及び IVIg 療法を継続できることとした。試験に参加する患者が何らかの基礎療法を受けている場合、Week 12 前の主要評価投与期中に用量及び投与頻度を変更しないこととした。ただし、臨床的安全性評価に基づき治験担当医師が必要とみなし、治験依頼者の承認が得られる場合はこの限りではない。基礎療法の用量変更は治験担当医師が判断し、治験依頼者へ報告した上で、Week 12 以降に許容された。また、継続投与期中の基礎療法の変更は、治験担当医師が判断し、治験依頼者へ報告した上で許容された。

IVIg 維持療法を受けながら本試験に参加する患者には、Table 4 に従って、予想されるエクリ

ズマブの約 50%のクリアランス増加に相当するエクリズマブの補充投与を行うこととした。

Table 4: IVIg 療法を受ける患者でのエクリズマブ補充投与の用法・用量［ECU-MG-303 試験］

体重コホート [a,b]	導入期 補充投与量	導入期 総投与量	維持期 補充投与量	維持期 総投与量
40 kg 以上	600 mg	1500 mg	600 mg	1800 mg
30 kg 以上 40 kg 未満	300 mg	900 mg	600 mg	1500 mg
20 kg 以上 30 kg 未満	300 mg	900 mg	300 mg	900 mg
10 kg 以上 20 kg 未満 [c]	300 mg	900 mg	300 mg	600 mg

[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。
[c] この群には体重分類が 15～20 kg の患者のみを組み入れることとした。
注：エクリズマブ補充投与の時期は IVIg の頻度により異なり、以下に示す：
・患者がエクリズマブ投与期間中に IVIg 治療の投与サイクルを 4 週ごとかそれよりも短い間隔で継続する場合は、規定のエクリズマブ投与と同時に補充投与を行うこととした。
・患者がエクリズマブ投与期間中に IVIg 治療の投与サイクルを 4 週ごとよりも長い間隔で受ける場合は、次回の規定のエクリズマブ投与日に IVIg 投与サイクルの最終投与を行った後、補充投与を行うこととした。
・患者がエクリズマブの初回投与前 4 週間以内に IVIg 投与を受ける場合は、エクリズマブの初回投与と同時に補充投与を行うこととした（すなわち、総投与量は予定された初回投与量に補充投与量を加えた量とした）。
略語：IVIg＝免疫グロブリン静注

臨床的悪化に対する緊急のレスキュー治療として IVIg 投与を行う場合は、補充投与を行わないこととした。ただし、患者がレスキュー治療として IVIg 投与を 12 週間以内に 2 サイクル以上受ける場合は、その 12 週間の 2 サイクル目の最終投与後及びそれ以降は各 IVIg 投与サイクルの終了時に、Table 4 に従って補充投与を行うこととした。

臨床的悪化を理由に血漿交換療法、血液浄化療法、又は新鮮凍結血漿輸注を受ける患者には、Table 5 に示すとおり、補充投与を療法終了後 1～2 時間以内に行うこととした。さらに、患者は治験実施計画書で規定する用法・用量に従ってエクリズマブ投与を継続することとした。規定の投与日に血漿交換療法、血液浄化療法、又は新鮮凍結血漿輸注を受ける場合は、補充投与ではなく、規定のエクリズマブ投与をレスキュー治療終了後 1～2 時間以内に実施することとした。

なお、ECU-MG-303 試験では、臨床的悪化を以下のいずれかに該当する場合と定義した。

1. 重症筋無力症（MG）クリーゼ：気管挿管又は術後の抜管遅延が必要なほどの重度の MG による筋力低下
2. 治験担当医師の判断でレスキュー治療が必要とされた重度の症状悪化
3. レスキュー治療を実施しないと患者の健康が危険にさらされると治験担当医師が判断した場合

Table 5: 血漿交換療法／血漿輸注に対するエクリズマブ補充投与の用法・用量［ECU-MG-303 試験］

レスキュー治療	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
血漿交換又は血液浄化療法	300 mg	1 回につき 300 mg	施行後 1～2 時間以内
	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	施行約 60 分前 [a]

[a] エクリズマブ補充投与は、新鮮凍結血漿輸注開始の 60 ± 15 分前に実施することとした。

1.1.5 有効性の評価項目

ECU-MG-303 試験の有効性の主要評価項目は、「レスキュー治療実施の有無によらない、Quantitative Myasthenia Gravis（QMG）総スコアのベースラインからの変化量」であった。

QMG 評価スケールは、眼筋（2 項目）、顔面筋（1 項目）、球症状（2 項目）、粗大運動（6 項目）、体幹筋（1 項目）及び呼吸筋（1 項目）の 13 項目からなり、3 ポイントを最も重度としてそれぞれを 0～3 ポイントで評価した。QMG 総スコアがとりうる範囲は 0～39 ポイントであった。QMG スコア化システムは MG に対する治療の客観的な評価と考えられ、センチネル筋群の定量的な検査に基づく。Myasthenia Gravis Foundation of America（MGFA）特別委員会は、MG 治療に関するプロスペクティブ試験では QMG スコアを使用するよう勧告している。

また、ECU-MG-303 試験の有効性の副次評価項目を、以下のとおり設定した。

1. 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
2. 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
3. レスキュー治療実施の有無によらない、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
4. 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
5. 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
6. レスキュー治療実施の有無によらない、Myasthenia Gravis Composite（MGC）総スコアのベースラインからの変化量
7. 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）のベースラインからの変化量
8. 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
9. レスキュー治療実施の有無によらない MGFA post-intervention status（MGFA-PIS）
10. 臨床的悪化が認められた患者、筋無力症クリーゼを発現した患者、及びレスキュー治療を要した患者の数及び割合

ECU-MG-303 試験では、この他、継続投与期での 26 週を超えるエクリズマブの長期有効性を明らかにすることを目的とした。本臨床概要では、本一変申請の中間解析より、主要評価投与期

でエクリズマブの有効性を評価した結果を示す。

1.1.6 対象患者数

ECU-MG-303 試験での患者数は、年長の小児患者（12 歳以上 18 歳未満）を対象とした主要評価項目の検定で十分な検出力が得られるよう決定した。すなわち、ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験でエクリズマブを投与した若年患者（25 歳未満）11 名のサブセットの成績に基づき、Week 12 及び Week 26 での QMG 及び MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量を仮定した。有意水準を 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を求めたところ、組み入れる患者数を計 10 名としたときの検出率は 92%～97%と算出された。この結果に基づき、評価可能基準を満たさないことを理由とした被験者の脱落率を 15%と仮定し、主要解析のための年長の小児患者群に 10 名以上の評価可能な被験者を組み入れるため、計 12 名以上の患者を組み入れることとした。年少の小児患者群（12 歳未満）に組み入れる患者数の決定に際して統計的考察は行わなかった。

ECU-MG-303 試験では、IVIg 維持療法を受けている 12 歳以上 18 歳未満の患者の組入れを最大 6 名まで認めることとした。IVIg 維持療法期間が 12 ヵ月以上で、かつスクリーニング前 3 ヵ月以上にわたり用量に変更がなく、スクリーニング期及びエクリズマブの初回投与後 12 週間で、投与頻度及び用量に変更がないと予想される患者とした。

1.1.7 統計解析

有効性の解析は、エクリズマブを 1 回以上投与された全ての患者を含む最大の解析対象集団（FAS）で実施することとした。本一変申請の中間解析では、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を、年長の小児患者（12 歳以上 18 歳未満）のみを含む modified FAS（mFAS）に関して実施した。

1.1.7.1 有効性の主要評価項目の解析

有効性の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、QMG 総スコアのベースラインからの変化量」に関して、主要評価投与期中に MG 薬（IST、IVIg）の用量を一定に維持してエクリズマブを投与したときの効果を主解析として Week 12 で評価した。また、欧州医薬品庁小児委員会が規定した Week 26 でも評価した。混合効果モデルによる反復測定混合効果モデルにベースラインでの QMG 総スコア及び来院を共変量として組み込み、QMG 総スコアの変化量を解析した。Week 12 及び Week 26 の最小二乗平均を用いて有意水準 5%で検定を行い、平均値の標準誤差（SEM）と 95%信頼区間（CI）を算出した。ベースライン後の来院時の欠測値は補完しなかった。

1.1.7.2 有効性の副次評価項目の解析

特定のベースラインの共変量及び来院の効果を含む混合効果モデルによる反復測定解析法（MMRM）に基づき、特定の来院時点でのベースラインからの変化量を解析した。ベースライン後の来院時の欠測値は補完しなかった。また、事前に規定した奏効を示した患者の割合を特定の来院時点で要約し、CI 及び p 値を来院別に示した。

26 週間の主要評価投与期で臨床的悪化及び／又は MG クリーゼを 1 回以上発現した患者の数及び割合、主要評価投与期でのレスキュー治療の使用を要約した。

2　個々の試験結果の要約

2.1　ECU-MG-303 試験成績

2.1.1　患者の内訳

ECU-MG-303 試験での患者の内訳を Table 6 に示す。

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。

Table 6:　患者の内訳（Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］

	全体集団 12 歳以上 （N = 11） n (%)
主要評価投与期を完了した患者	10 (90.9)
主要評価投与期を中止した患者	0
主要評価投与期を継続中の患者	1 (9.1)
継続投与期に移行した患者	10 (90.9)
継続投与期に移行しなかった患者	0

Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.1.1.4

2.1.2　解析対象集団

ECU-MG-303 試験での解析対象集団を Table 7 に示す。

ECU-MG-303 試験では、エクリズマブが投与された 11 名全員を 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。

Table 7:　解析対象集団（ALL Enrolled Patients）［ECU-MG-303 試験］

	全体集団			
	12 歳以上 （N = 11）			**12 歳未満 （N = 1）**
	IVIg 継続投与あり n (%)	**IVIg 継続投与なし n (%)**	**合計 n (%)**	**合計 n (%)**
登録患者	6	5	11	1
安全性解析対象集団	6	5	11	0
除外された患者	0	0	0	1 (100)
エクリズマブが投与されなかった患者	0	0	0	1 (100)
Full Analysis Set	6	5	11	0
除外された患者	0	0	0	1 (100)
エクリズマブが投与されなかった患者	0	0	0	1 (100)
Modified Full Analysis Set	6	5	11	0
除外された患者	0	0	0	1 (100)
エクリズマブが投与されなかった患者	0	0	0	1 (100)

注：割合（%）は、各年齢群で登録された患者数に基づき算出した。患者の除外理由が 2 つ以上の可能性があるため、解析対象集団からの除外理由の割合が 100%を超える可能性がある。同意書に署名し、全ての選択基準に合致／除外基準に抵触しなかった患者を登録患者と定義した（エクリズマブが未投与の 1 名が含まれる）。
略語：IVIg＝免疫グロブリン静注
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.1.1.2

2.1.3 患者背景

本項では、患者背景として人口統計学的特性及びベースライン疾患特性を示した。

2.1.3.1 人口統計学的特性

ECU-MG-303 試験での FAS の人口統計学的特性を Table 8 に示す。

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（66.7%）が 40 kg 以上、1 名（33.3%）が 30 kg 以上 40 kg 未満であった。

Table 8: 人口統計学的特性（Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］

	全体集団 12 歳以上 (N = 11)	日本人集団 12 歳以上 (N = 3)
性別、n（%）		
男性	2 (18.2)	0
女性	9 (81.8)	3 (100)
人種、n（%）		
アジア人	3 (27.3)	3 (100)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	5 (45.5)	0
白人	2 (18.2)	0
その他	1 (9.1)	0
民族、n（%）		
ヒスパニック系又はラテン系	2 (18.2)	0
非ヒスパニック系又は非ラテン系	9 (81.8)	3 (100)
日本人・外国人の別、n（%）		
日本人	3 (27.3)	3 (100)
外国人	7 (63.6)	0
不明	1 (9.1)	0
スクリーニング時の年齢（歳）		
平均値（SD）	14.8 (1.78)	14.3 ([redacted])
中央値	15.0	1[redacted].0
Q1、Q3	14.0, 16.0	1[redacted].0, 1[redacted].0
最小値、最大値	12, 17	1[redacted], 1[redacted]
身長（cm）		
平均値（SD）	158.3 (8.52)	148.8 ([redacted])
中央値	158.0	14[redacted].1
Q1、Q3	149.1, 165.5	14[redacted].0, 15[redacted].2
最小値、最大値	146.0, 170.2	14[redacted].0, 15[redacted].2
体重（kg）		
平均値（SD）	61.8 (18.61)	46.8 ([redacted])
中央値	59.7	4[redacted].4
Q1、Q3	45.8, 80.4	3[redacted].2, 5[redacted].7
最小値、最大値	37.2, 91.2	3[redacted].2, 5[redacted].7
体重分布、n（%）		
40 kg 以上	10 (90.9)	2 (66.7)
30 kg 以上 40 kg 未満	1 (9.1)	1 (33.3)
BMI（kg/m^2）		
平均値（SD）	24.5 (6.43)	21.2 ([redacted])
中央値	25.3	2[redacted].4

	全体集団 12 歳以上 (N = 11)	日本人集団 12 歳以上 (N = 3)
Q1、Q3	17.7, 29.4	1[redacted].3, 2[redacted].9
最小値、最大値	16.3, 36.5	1[redacted].3, 2[redacted].9

注：割合（%）は各群の欠測値のない患者数に基づく。
略語：BMI = 体格指数；Q1 = 第 1 四分位；Q3 = 第 3 四分位；SD = 標準偏差
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.1.2 及び Table 14.1.2.J

2.1.3.2 ベースライン疾患特性

ECU-MG-303 試験でのベースライン疾患特性を Table 9 に示す。

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 gMG と診断され、スクリーニング時の 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。

Table 9: ベースライン疾患特性（安全性解析対象集団）[ECU-MG-303 試験]

	全体集団 12 歳以上 (N = 11)	日本人集団 12 歳以上 (N = 3)
MG 診断時の年齢（歳）[a]、n	11	3
平均値（SD）	11.37 (2.666)	12.60 ([redacted])
中央値	10.60	1[redacted].90
最小値、最大値	6.7, 16.1	1[redacted].6, 1[redacted].3
初発の MG の種類、n（%）		
眼筋型 MG	1 (9.1)	0
全身型 MG	10 (90.9)	3 (100)
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 [b]（年）、n	11	3
平均値（SD）	3.99 (2.909)	2.10 (0.755)
中央値	2.90	2.00
最小値、最大値	0.1, 8.8	1.4, 2.9
スクリーニングまでの MGFA 臨床分類の最悪値、n（%）		
クラス II	0	0
クラス IIa	1 (9.1)	1 (33.3)
クラス IIb	1 (9.1)	0
クラス III	0	0
クラス IIIa	2 (18.2)	0
クラス IIIb	0	0
クラス IV	0	0
クラス IVa	5 (45.5)	1 (33.3)
クラス IVb	1 (9.1)	1 (33.3)
クラス V	1 (9.1)	0
治験参加までの人工呼吸器の使用の有無、n（%）		
あり	3 (27.3)	1 (33.3)
なし	8 (72.7)	2 (66.7)

	全体集団 12 歳以上 (N = 11)	日本人集団 12 歳以上 (N = 3)
MG クリーゼを含む MG 悪化の発現の有無、n（%）		
なし	4 (36.4)	1 (33.3)
あり	7 (63.6)	2 (66.7)
悪化	6 (54.5)	2 (66.7)
MG クリーゼ	3 (27.3)	0
スクリーニング時の MGFA 臨床分類、n（%）		
クラス IIa	2 (18.2)	2 (66.7)
クラス IIb	3 (27.3)	1 (33.3)
クラス IIIa	3 (27.3)	0
クラス IIIb	0	0
クラス IVa	3 (27.3)	0
クラス IVb	0	0

[a] MG 診断時の年齢 = MG と診断された日 − 誕生日
[b] 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 = エクリズマブの初回投与日 – MG と診断された日
略語：MG = 重症筋無力症；MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America；SD = 標準偏差
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.1.3.3 及び Table 14.1.3.3.J

2.1.4 前治療及び併用治療

ECU-MG-303 試験のエクリズマブ投与前の MG 治療歴を Table 10 に示す。

安全性解析対象集団全体で、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（5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Listing 16.2.3.1）。

Table 10: エクリズマブ投与前の MG 治療歴（安全性解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］

	全体集団 12 歳以上 (N = 11) n (%)
エクリズマブ投与前に使用した IST	-
コルチコステロイド	9 (81.8)
アザチオプリン	1 (9.1)
ミコフェノール酸モフェチル	2 (18.2)
シクロスポリン	0
タクロリムス	3 (27.3)
メトトレキサート	0
リツキシマブ	0
シクロホスファミド	0
IST を使用しなかった患者	2 (18.2)
IST を 1 剤使用した患者	3 (27.3)
コルチコステロイド	3 (27.3)
IST を 2 剤使用した患者	6 (54.5)
コルチコステロイド及びアザチオプリン	1 (9.1)
コルチコステロイド及びミコフェノール酸モフェチル	2 (18.2)
コルチコステロイド及びタクロリムス	3 (27.3)
IST を 3 剤以上使用した患者	0
エクリズマブ投与前に使用した IST 以外の MG 治療	-
血漿交換療法（レスキュー治療）	11
あり	1 (9.1)
術前	0
悪化時	1 (100)
なし	10 (90.9)
血漿交換療法（維持療法）	11
あり	1 (9.1)
なし	10 (90.9)
IVIg（レスキュー治療）	11
あり	5 (45.5)
術前	1 (20.0)
悪化時	4 (80.0)
なし	6 (54.5)
IVIg（維持療法）	11
あり	7 (63.6)
なし	4 (36.4)
その他の治療	11
あり	2 (18.2)
なし	9 (81.8)

注：ミコフェノール酸モフェチルには、ミコフェノール酸モフェチル及びミコフェノール酸を含む。
略語：IST = 免疫抑制療法；IVIg = 免疫グロブリン静注；MG = 重症筋無力症
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.1.5.1.5.1 及び Table 14.1.4.1.3

ECU-MG-303 試験の主要評価投与期で併用した IST を Table 11 に、IST 以外の MG 治療を Table 12 に示す。

ECU-MG-303 試験では、必要に応じ、一定の条件下で AChI、IST 及び IVIg 療法の併用が可能であった。安全性解析対象集団全体では、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。主要評価投与期での IST としては、コルチコステロイド（8 名、72.7%）、タクロリムス（3 名、27.3%）、ミコフェノール酸モフェチル（2 名、18.2%）及びアザチオプリン（1 名、9.1%）が使用された。この他に、主要評価投与期での MG 治療の併用薬として、コリンエステラーゼ阻害薬

（ピリドスチグミン又はピリドスチグミン臭化物）（9 名、81.8%）及び IVIg（6 名、54.5%）が使用された（5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.1.4.2.2.1）。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。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。

主要評価投与期で、2 名がコリンエステラーゼ阻害薬の使用を変更した。すなわち、1 名では薬切れのため併用投与を中止し、別の 1 名では MG 症状改善のため 1 日用量を減量した（5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.1.5.1.3.1 及び Listing 16.2.3.8）。また、3 名ではいずれも MG 症状改善のため、コルチコステロイドの 1 日用量を減量した（5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.1.5.1.3.2 及び Listing 16.2.3.8）。主要評価投与期では、コルチコステロイド以外に、IST の使用に変更はなかった（5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.1.5.1.3.3）。

Table 11: 主要評価投与期で併用した IST（安全性解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］

	全体集団 12 歳以上 (N = 11) n (%)
主要評価投与期で併用した IST	-
コルチコステロイド	8 (72.7)
アザチオプリン	1 (9.1)
ミコフェノール酸モフェチル	2 (18.2)
シクロスポリン	0
タクロリムス	3 (27.3)
メトトレキサート	0
リツキシマブ	0
シクロホスファミド	0
IST を使用しなかった患者	2 (18.2)
IST を 1 剤使用した患者	4 (36.4)
コルチコステロイド	3 (27.3)
タクロリムス	1 (9.1)
IST を 2 剤使用した患者	5 (45.5)
コルチコステロイド及びアザチオプリン	1 (9.1)
コルチコステロイド及びミコフェノール酸モフェチル	2 (18.2)
コルチコステロイド及びタクロリムス	2 (18.2)
IST を 3 剤以上使用した患者	0

注：ミコフェノール酸モフェチルには、ミコフェノール酸モフェチル及びミコフェノール酸を含む。
略語：IST = 免疫抑制療法
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.1.5.1.5.3

Table 12: 主要評価投与期で併用した IST 以外の MG 治療（安全性解析対象集団）[ECU-MG-303 試験]

	全体集団 12 歳以上 (N = 11)		
	Day 1 n (%)	**Week 12 n (%)**	**Week 26 n (%)**
主要評価投与期で併用した IST 以外の MG 治療	-	-	-
血漿交換療法（レスキュー治療）	11	11	10
あり	0	0	0
術前	0	0	0
悪化時	0	0	0
なし	11 (100)	11 (100)	10 (100)
血漿交換療法（維持療法）	11	11	10
あり	0	0	0
なし	11 (100)	11 (100)	10 (100)
IVIg（レスキュー治療）	11	11	10
あり	0	0	0
術前	0	0	0
悪化時	0	0	0
なし	11 (100)	11 (100)	10 (100)
IVIg（維持療法）	11	11	10
あり	6 (54.5)	6 (54.5)	4 (40.0)
なし	5 (45.5)	5 (45.5)	6 (60.0)
その他の治療	11	11	10
あり	0	0	0
なし	11 (100)	11 (100)	10 (100)

略語：IST = 免疫抑制療法；IVIg = 免疫グロブリン静注；MG = 重症筋無力症
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.1.4.2.3

2.1.5 有効性の結果

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。以下に、その結果を示す。

2.1.5.1 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を Table 13（全体集団、MMRM）及び Table 14（全体集団及び日本人集団）、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 1 に示す。

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% 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 13: 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、MMRM）（modified Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］

来院日	統計量	全体集団 （N = 11）	p 値
Week 1	n	11	0.0116
	最小二乗平均（SEM）	-3.6 (1.2)	-
	95% CI	(-6.17, -0.94)	-
Week 4	n	11	0.0003
	最小二乗平均（SEM）	-5.9 (1.2)	-
	95% CI	(-8.54, -3.30)	-
Week 12	n	11	0.0009
	最小二乗平均（SEM）	-5.2 (1.2)	-
	95% CI	(-7.81, -2.57)	-
Week 26	n	10	0.0004
	最小二乗平均（SEM）	-5.8 (1.2)	-
	95% CI	(-8.40, -3.13)	-

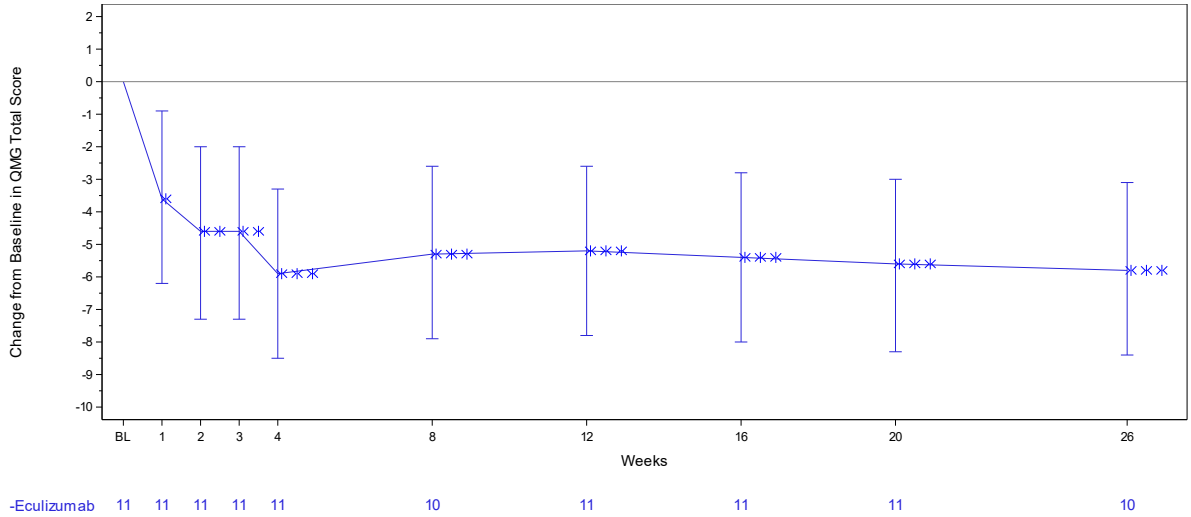
注：ベースラインからの変化量の反復測定解析に基づく制限付き最尤法の p 値を示し、最小二乗平均が 0 に等しいかどうかを検定した。モデルには来院及びベースライン値の項を含め、欠測値は補完しなかった。複合対称共分散構造を用いた。Week 12 が主解析の p 値、その他は名目上（nominal）p 値を示す。
略語：CI = 信頼区間；MMRM = 混合効果モデルによる反復測定解析法；QMG = Quantitative Myasthenia Gravis；SEM = 平均値の標準誤差
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.2.1.1.1

Table 14: 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 = 該当データなし；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 1: 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% CI）（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；CI = 信頼区間；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

2.1.5.2 副次評価項目

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」、「レスキュー治療実施の有無によらない、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量」、「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、MGC 総スコアのベースラインからの変化量」、「レスキュー治療実施の有無によらない、EQ-5D-Y 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、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-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。

2.1.5.2.1 QMG 総スコアの 5 ポイント以上の改善

主要評価投与期で、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来院ごとの割合を Table 15 及び Figure 2 に示す。

mFAS 全体で、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（改善）した患者の割合は、Week 12 で 6/11 名（54.5%）、Week 26 で 7/10 名（70.0%）であった（いずれも $p < 0.0001$）。

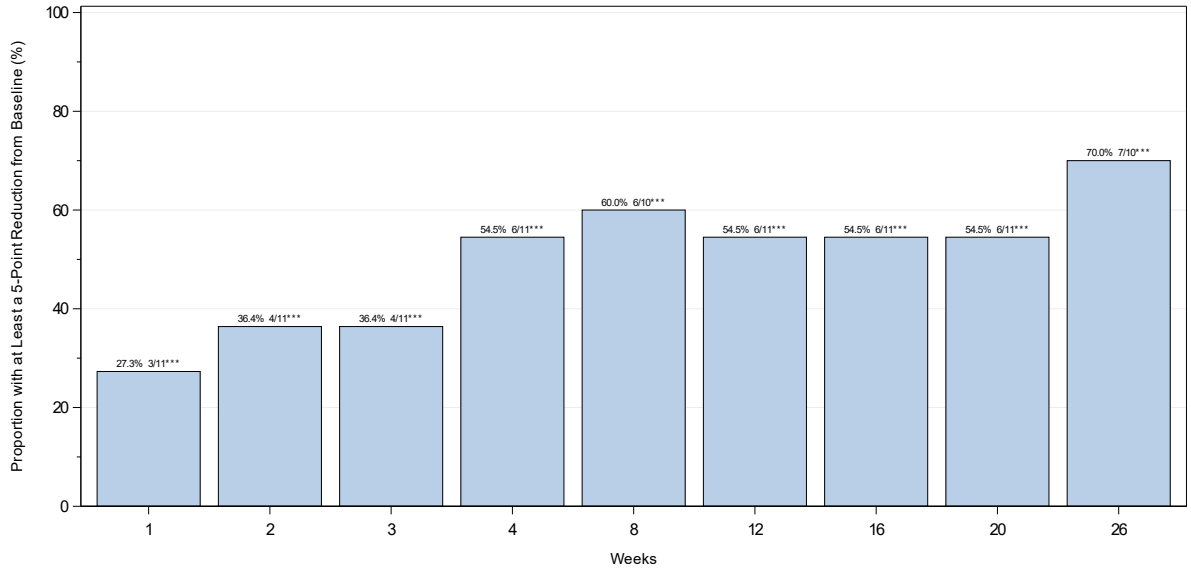
Week 22 と Week 24 の間でレスキュー治療（血漿交換療法）を受けた 1 名では、Week 20 以降で QMG が評価されなかった。このため、レスキュー治療実施の有無によらず、QMG 総スコアがベースラインから 5 ポイント以上低下した患者の来院ごとの割合は、全ての時点で上記の結果と同じであった（5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.2.2.2.2.1 及び Figure 14.2.1.2.2）。

Table 15: 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来院ごとの割合（modified Full Analysis Set）[ECU-MG-303 試験]

来院日	統計量	登録時 IVIg 維持療法あり (N = 6)	登録時 IVIg 維持療法なし (N = 5)	全体集団 合計 (N = 11)
Week 1	n/N (%)	1/6 (16.7)	2/5 (40.0)	3/11 (27.3)
	95% CI[a]	(0.4, 64.1)	(5.3, 85.3)	(6.0, 61.0)
	p 値[b]	-	-	0.0003
Week 4	n/N (%)	3/6 (50.0)	3/5 (60.0)	6/11 (54.5)
	95% CI[a]	(11.8, 88.2)	(14.7, 94.7)	(23.4, 83.3)
	p 値[b]	-	-	< 0.0001
Week 12	n/N (%)	3/6 (50.0)	3/5 (60.0)	6/11 (54.5)
	95% CI[a]	(11.8, 88.2)	(14.7, 94.7)	(23.4, 83.3)
	p 値[b]	-	-	< 0.0001
Week 26	n/N (%)	3/5 (60.0)	4/5 (80.0)	7/10 (70.0)
	95% CI[a]	(14.7, 94.7)	(28.4, 99.5)	(34.8, 93.3)
	p 値[b]	-	-	< 0.0001

[a] Clopper-Pearson CI
[b] 正確二項検定の p 値を算出し、患者の割合が 0 と等しいかどうかを検定した。
略語：CI = 信頼区間；IVIg = 免疫グロブリン静注；QMG = Quantitative Myasthenia Gravis
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.2.2.2.1.1

Figure 2: 主要評価投与期で、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来院ごとの割合（modified Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］



* = p < 0.05、** = p < 0.01 及び *** = p < 0.001：正確二項検定による両側の名目上（nominal）p 値を示し、ベースラインからの低下がないとする帰無仮説を検定した。
略語：QMG = Quantitative Myasthenia Gravis
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Figure 14.2.1.2.1

2.1.5.2.2 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、レスキュー治療実施の有無によらない、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量を Table 16（全体集団、MMRM）及び Table 17（全体集団及び日本人集団）、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。

Table 16: レスキュー治療実施の有無によらない、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（全体集団、MMRM）（modified Full Analysis Set）[ECU-MG-303 試験]

来院日	統計量	全体集団 (N = 11)	p 値
Week 1	n	11	0.0167
	最小二乗平均（SEM）	-1.6 (0.6)	-
	95% CI	(-2.92, -0.34)	-
Week 4	n	11	0.0037
	最小二乗平均（SEM）	-2.1 (0.6)	-
	95% CI	(-3.37, -0.80)	-
Week 12	n	11	0.0167
	最小二乗平均（SEM）	-1.6 (0.6)	-
	95% CI	(-2.92, -0.34)	-
Week 26	n	10	0.0017
	最小二乗平均（SEM）	-2.3 (0.6)	-
	95% CI	(-3.63, -1.03)	-

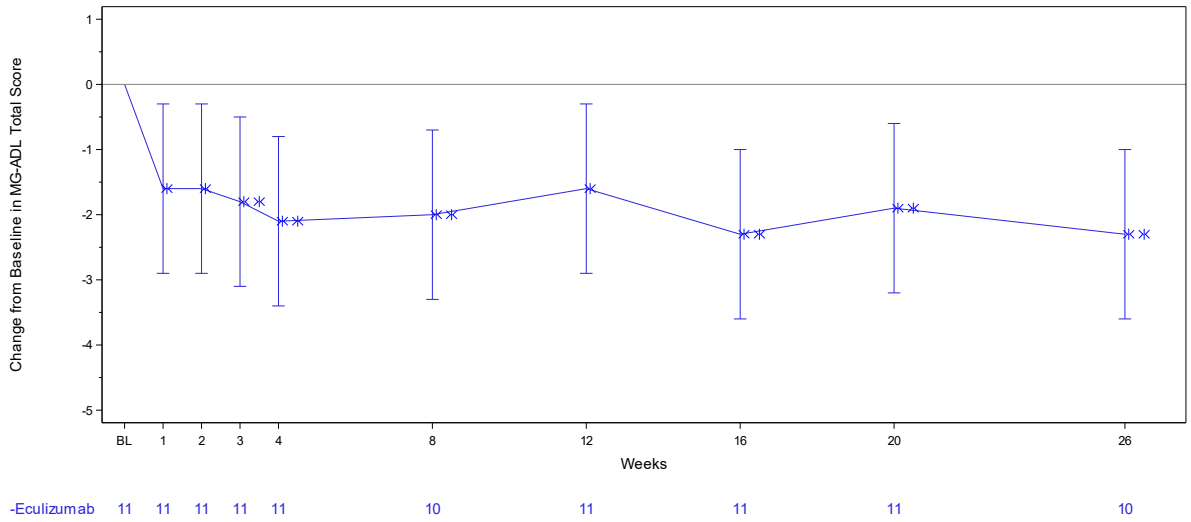
注：ベースラインからの変化量の反復測定解析に基づく制限付き最尤法の p 値を示し、最小二乗平均が 0 に等しいかどうかを検定した。モデルには来院及びベースライン値の項を含め、欠測値は補完しなかった。複合対称共分散構造を用いた。
略語：CI = 信頼区間；MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living；MMRM = 混合効果モデルによる反復測定解析法；SEM =平均値の 標準誤差
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.2.2.1.1

Table 17: レスキュー治療実施の有無によらない、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（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）	-1.3 (1.51)	-2.0 (1.87)	-1.6 (1.63)	-2.0 (NA)	-1.5 (0.71)	-1.7 (0.58)
	SE	0.61	0.84	0.49	NA	0.50	0.33
	中央値	-1.0	-2.0	-1.0	-2.0	-1.5	-2.0
	最小値、最大値	-4, 0	-5, 0	-5, 0	-2, -2	-2, -1	-2, -1
Week 4	n	6	5	11	1	2	3
	平均値（SD）	-2.2 (1.47)	-2.0 (1.22)	-2.1 (1.30)	-3.0 (NA)	-2.0 (0.00)	-2.3 (0.58)
	SE	0.60	0.55	0.39	NA	0.00	0.33
	中央値	-2.5	-2.0	-2.0	-3.0	-2.0	-2.0
	最小値、最大値	-4, 0	-3, 0	-4, 0	-3, -3	-2, -2	-3, -2
Week 12	n	6	5	11	1	2	3
	平均値（SD）	-1.3 (2.42)	-2.0 (1.87)	-1.6 (2.11)	-3.0 (NA)	-2.0 (0.00)	-2.3 (0.58)
	SE	0.99	0.84	0.64	NA	0.00	0.33
	中央値	-2.0	-2.0	-2.0	-3.0	-2.0	-2.0
	最小値、最大値	-4, 2	-5, 0	-5, 2	-3, -3	-2, -2	-3, -2
Week 26	n	5	5	10	1	2	3
	平均値（SD）	-2.8 (1.79)	-2.2 (1.92)	-2.5 (1.78)	-4.0 (NA)	-2.0 (1.41)	-2.7 (1.53)
	SE	0.80	0.86	0.56	NA	1.00	0.88
	中央値	-3.0	-2.0	-2.5	-4.0	-2.0	-3.0
	最小値、最大値	-5, -1	-5, 0	-5, 0	-4, -4	-3, -1	-4, -1

略語：IVIg = 免疫グロブリン静注；MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living；NA = 該当データなし；SD = 標準偏差；SE = 標準誤差
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.2.2.1.2 及び Table 14.2.2.1.2.J

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% CI）（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；CI = 信頼区間；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

2.1.5.2.3 MG-ADL 総スコアの 3 ポイント以上の改善

主要評価投与期で、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来院ごとの割合を Table 18 及び Figure 4 に示す。

mFAS 全体で、MG-ADL 総スコアが 3 ポイント以上低下（改善）した患者の割合は、Week 12 で 4/11 名（36.4%）、Week 26 で 5/10 名（50.0%）であった（いずれも p < 0.0001）。

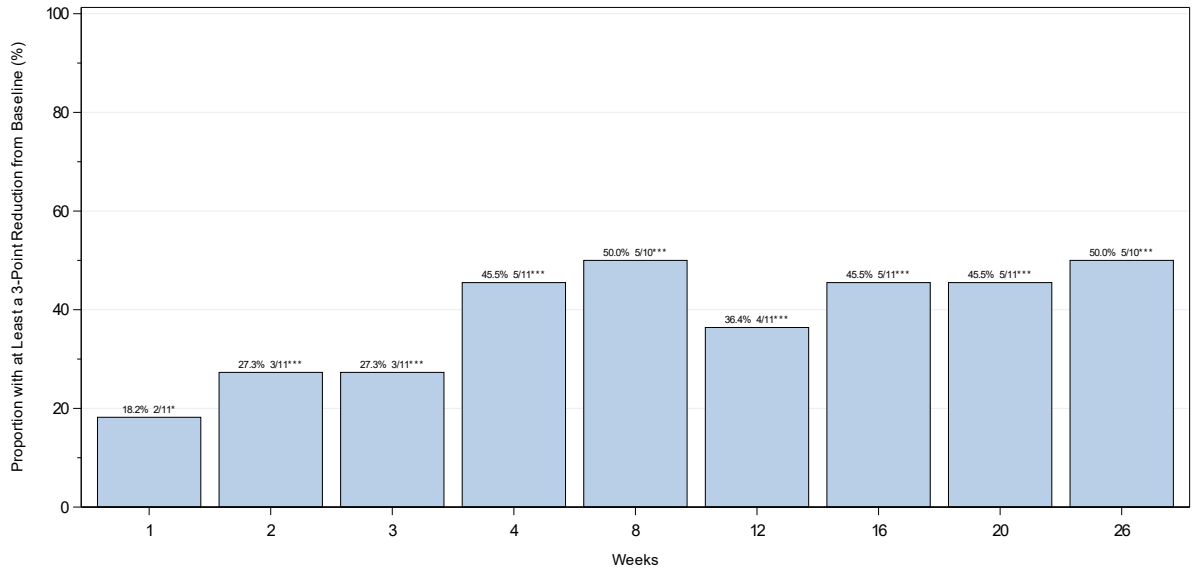
Week 22 と Week 24 の間でレスキュー治療（血漿交換）を受けた 1 名では、Week 20 以降で MG-ADL が評価されなかった。このため、レスキュー治療実施の有無によらず、MG-ADL 総スコアがベースラインから 3 ポイント以上低下した患者の来院ごとの割合は、全ての時点で上記の結果と同じであった（5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.2.2.3.2.1 及び Figure 14.2.2.1.2.2）。

Table 18: 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の 3 ポイント以上低下した患者の来院ごとの割合（modified Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］

来院日	統計量	登録時 IVIg 維持療法あり (N = 6)	登録時 IVIg 維持療法なし (N = 5)	全体集団 合計 (N = 11)
Week 1	n/N (%)	1/6 (16.7)	1/5 (20.0)	2/11 (18.2)
	95% CI[a]	(0.4, 64.1)	(0.5, 71.6)	(2.3, 51.8)
	p 値 [b]	-	-	0.0104
Week 4	n/N (%)	3/6 (50.0)	2/5 (40.0)	5/11 (45.5)
	95% CI[a]	(11.8, 88.2)	(5.3, 85.3)	(16.7, 76.6)
	p 値 [b]	-	-	< 0.0001
Week 12	n/N (%)	3/6 (50.0)	1/5 (20.0)	4/11 (36.4)
	95% CI[a]	(11.8, 88.2)	(0.5, 71.6)	(10.9, 69.2)
	p 値 [b]	-	-	< 0.0001
Week 26	n/N (%)	3/5 (60.0)	2/5 (40.0)	5/10 (50.0)
	95% CI[a]	(14.7, 94.7)	(5.3, 85.3)	(18.7, 81.3)
	p 値 [b]	-	-	< 0.0001

[a] Clopper-Pearson CI
[b] 正確二項検定の p 値を算出し、患者の割合が 0 と等しいかどうかを検定した。
略語：CI = 信頼区間；IVIg = 免疫グロブリン静注；；MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.2.2.3.1.1

Figure 4: 主要評価投与期で、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来院ごとの割合（modified Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］



* = p < 0.05、** = p < 0.01 及び *** = p < 0.001：正確二項検定による両側の名目上（nominal）p 値を示し、ベースラインからの低下がないとする帰無仮説を検定した。
略語：MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Figure 14.2.2.1.2.1

2.1.5.2.4 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、レスキュー治療実施の有無によらない、MGC 総スコアのベースラインからの変化量を Table 19（全体集団、MMRM）及び Table 20（全体集団及び日本人集団）、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を Figure 5 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。

Table 19: レスキュー治療実施の有無によらない、MGC 総スコアのベースラインからの変化量（全体集団、MMRM）（modified Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］

来院日	統計量	全体集団 (N = 11)	p 値
Week 1	n	11	0.0252
	最小二乗平均（SEM）	-4.8 (1.9)	-
	95% CI	(-8.94, -0.73)	-
Week 4	n	11	0.0008
	最小二乗平均（SEM）	-8.6 (1.9)	-
	95% CI	(-12.66, -4.46)	-
Week 12	n	11	0.0012
	最小二乗平均（SEM）	-8.2 (1.9)	-
	95% CI	(-12.30, -4.10)	-
Week 26	n	9	0.0007
	最小二乗平均（SEM）	-8.8 (1.9)	-
	95% CI	(-12.93, -4.69)	-

注：ベースラインからの変化量の反復測定解析に基づく制限付き最尤法の p 値を算出し、最小二乗平均が 0 に等しいかどうかを検定した。モデルには来院及びベースライン値の項を含め、欠測値は補完しなかった。複合対称共分散構造を用いた。
略語：CI = 信頼区間；MGC = Myasthenia Gravis Composite；MMRM = 混合効果モデルによる反復測定解析法；SEM = 平均値の標準誤差
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.2.2.4.1

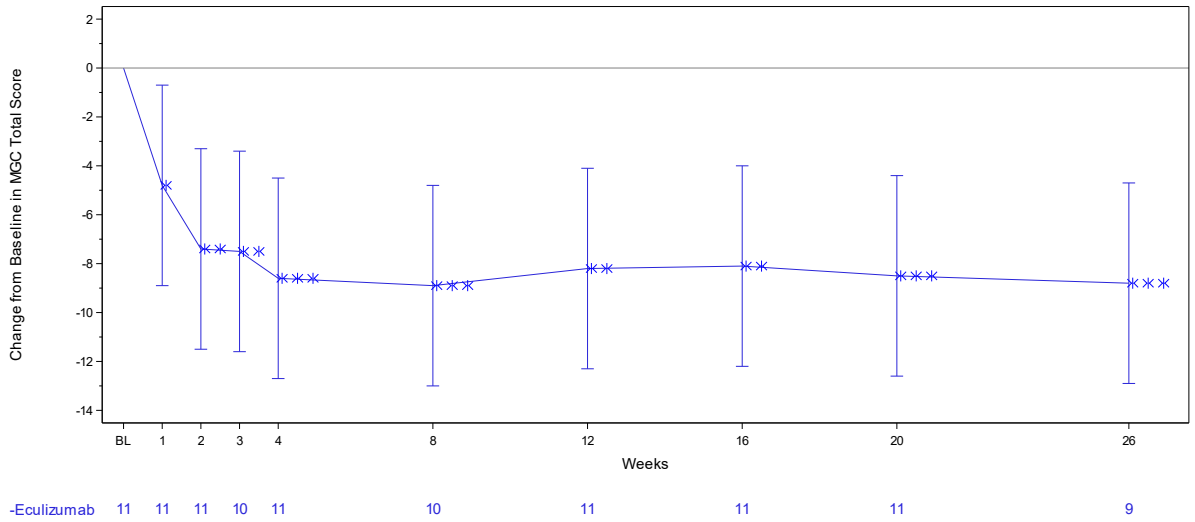
Table 20: レスキュー治療実施の有無によらない、MGC 総スコアのベースラインからの変化量（全体集団及び日本人集団）（modified Full Analysis Set）[ECU-MG-303 試験]

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）	-3.3 (6.31)	-6.8 (1.48)	-4.9 (4.91)	-1.0 (NA)	-5.5 (0.71)	-4.0 (2.65)
	SE	2.58	0.66	1.48	NA	0.50	1.53
	中央値	-1.5	-7.0	-5.0	-1.0	-5.5	-5.0
	最小値、最大値	-16, 1	-9, -5	-16, 1	-1, -1	-6, -5	-6, -1
Week 4	n	6	5	11	1	2	3
	平均値（SD）	-7.0 (7.54)	-10.6 (2.19)	-8.6 (5.82)	-2.0 (NA)	-11.0 (0.00)	-8.0 (5.20)
	SE	3.08	0.98	1.75	NA	0.00	3.00
	中央値	-5.0	-11.0	-9.0	-2.0	-11.0	-11.0
	最小値、最大値	-21, 0	-13, -7	-21, 0	-2, -2	-11, -11	-11, -2
Week 12	n	6	5	11	1	2	3
	平均値（SD）	-6.0 (9.59)	-11.0 (1.22)	-8.3 (7.31)	-2.0 (NA)	-10.0 (0.00)	-7.3 (4.62)
	SE	3.92	0.55	2.20	NA	0.00	2.67
	中央値	-4.0	-11.0	-10.0	-2.0	-10.0	-10.0
	最小値、最大値	-23, 5	-13, -10	-23, 5	-2, -2	-10, -10	-10, -2
Week 26	n	4	5	9	1	2	3
	平均値（SD）	-7.3 (9.50)	-11.4 (0.89)	-9.6 (6.25)	-2.0 (NA)	-11.0 (0.00)	-8.0 (5.20)
	SE	4.75	0.40	2.08	NA	0.00	3.00
	中央値	-4.0	-11.0	-11.0	-2.0	-11.0	-11.0
	最小値、最大値	-21, 0	-13, -11	-21, 0	-2, -2	-11, -11	-11, -2

略語：IVIg = 免疫グロブリン静注；MGC = Myasthenia Gravis Composite；NA = 該当データなし；SD = 標準偏差；SE = 標準誤差

Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.2.2.4.2.1 及び Table 14.2.2.4.2.1.J

Figure 5: 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% CI）（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；CI = 信頼区間；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

2.1.5.2.5 レスキュー治療実施の有無によらない、EQ-5D-Y VAS の変化量

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、MMRM に基づく 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の推移を Table 21 及び Figure 6 に示す。

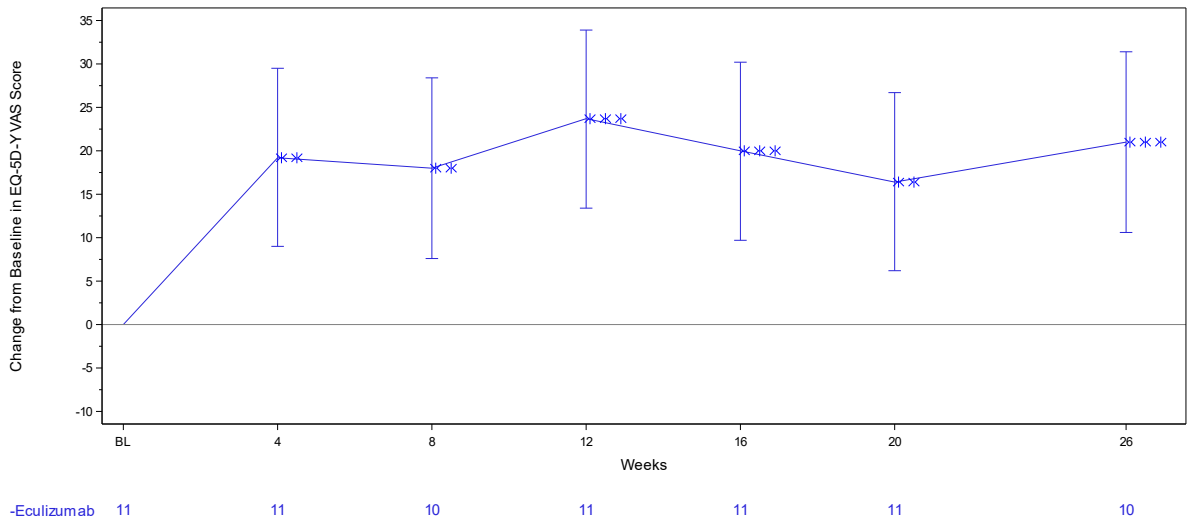
mFAS 全体で、EQ-5D-Y VAS のベースラインからの変化量の最小二乗平均（95% CI）は、最初の評価時点である Week 4 で 19.2（8.99, 29.47）に低下し（$p = 0.0011$）、さらに Week 12 で 23.7（13.45, 33.93）、Week 26 では 21.0（10.60, 31.39）となり（それぞれ $p = 0.0002$、0.0005）、主要評価投与期を通じて良好かつ持続的な改善が認められた。

Table 21: レスキュー治療実施の有無によらない、EQ-5D-Y VAS のベースラインからの変化量（MMRM）（modified Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］

来院日	統計量	全体集団 （N = 11）	p 値
Week 4	n	11	0.0011
	最小二乗平均（SEM）	19.2 (4.8)	-
	95% CI	(8.99, 29.47)	-
Week 12	n	11	0.0002
	最小二乗平均（SEM）	23.7 (4.8)	-
	95% CI	(13.45, 33.93)	-
Week 26	n	10	0.0005
	最小二乗平均（SEM）	21.0 (4.9)	-
	95% CI	(10.60, 31.39)	-

注：ベースラインからの変化量の反復測定解析に基づく制限付き最尤法の p 値を算出し、最小二乗平均が 0 に等しいかどうかを検定した。モデルには来院及びベースライン値の項を含め、欠測値は補完しなかった。複合対称共分散構造を用いた。
略語：CI = 信頼区間；EQ-5D-Y = European Quality of Life 5-Dimension Youth version；MMRM = 混合効果モデルによる反復測定解析法；VAS = 視覚アナログスケール；SEM = 平均値の標準誤差
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.2.2.5.1

Figure 6: 主要評価投与期での MMRM に基づく EQ-5D-Y VAS のベースラインからの変化量の推移（最小二乗平均、95% CI）（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 ED-5D-Y VAS 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；CI = 信頼区間；EQ-5D-Y = European Quality of Life 5-Dimension Youth version；MMRM = 混合効果モデルによる反復測定解析法；VAS = 視覚アナログスケール
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Figure 14.2.2.3

2.1.5.2.6 レスキュー治療実施の有無によらない、Neuro-QoL Pediatric Fatigue の変化量

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、MMRM に基づく Neuro-QoL Pediatric Fatigue 総スコアのベースラインからの変化量の推移を Table 22 及び Figure 7 に示す。

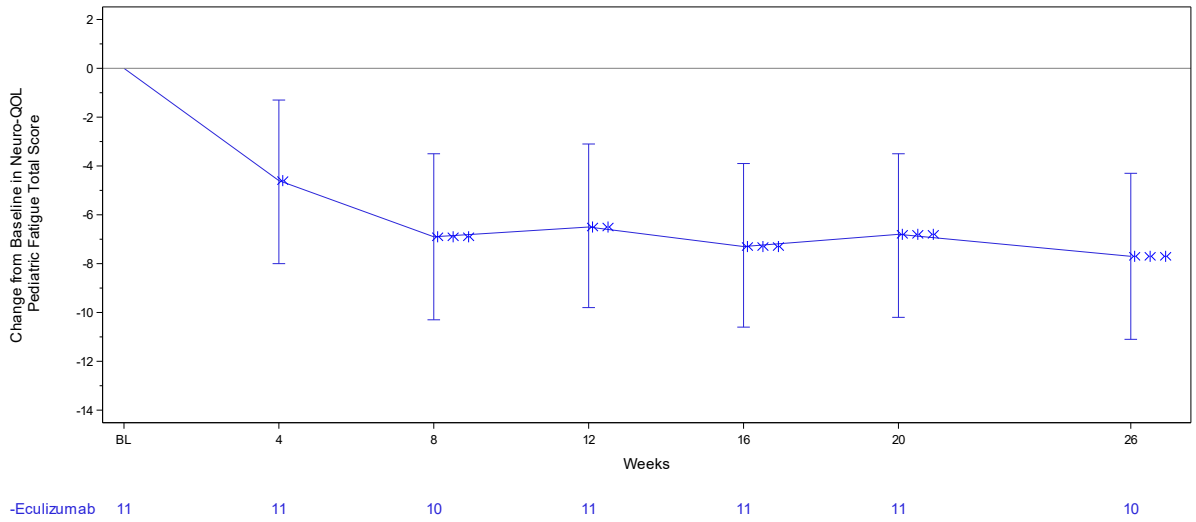
mFAS 全体で、Neuro-QoL Pediatric Fatigue 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均（95% CI）は、最初の評価時点である Week 4 で-4.6（-7.98, -1.30）に低下し（p = 0.0103）、さらに Week 12 で-6.5（-9.80, -3.11）、Week 26 では-7.7（-11.05, -4.31）となり（それぞれ p = 0.0011、0.0003）、主要評価投与期を通じて良好かつ持続的な改善が認められた。

Table 22: レスキュー治療実施の有無によらない、Neuro-QoL Pediatric Fatigue 総スコアのベースラインからの変化量（MMRM）（modified Full Analysis Set）[ECU-MG-303 試験]

来院日	統計量	全体集団 (N = 11)	p 値
Week 4	n	11	0.0103
	最小二乗平均（SEM）	-4.6 (1.5)	-
	95% CI	(-7.98, -1.30)	-
Week 12	n	11	0.0011
	最小二乗平均（SEM）	-6.5 (1.5)	-
	95% CI	(-9.80, -3.11)	-
Week 26	n	10	0.0003
	最小二乗平均（SEM）	-7.7 (1.6)	-
	95% CI	(-11.05, -4.31)	-

注：ベースラインからの変化量の反復測定解析に基づく制限付き最尤法の p 値を算出し、最小二乗平均が 0 に等しいかどうかを検定した。モデルには、来院及びベースライン値の項を含め、欠測値は補完しなかった。複合対称共分散構造を用いた。
略語：CI = 信頼区間；MMRM = 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；SEM = 平均値の標準誤差
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.2.2.6.1

Figure 7: 主要評価投与期での MMRM に基づく Neuro-QoL Pediatric Fatigue 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% CI）（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 Neuro-QoL Pediatric Fatigue 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；CI = 信頼区間；MMRM = 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
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Figure 14.2.2.4

2.1.5.2.7 MGFA-PIS

主要評価投与期での MGFA-PIS のカテゴリ別患者の割合を Table 23 に示す。

主要評価投与期を通じて MGFA-PIS が悪化した患者は認められず、Week 26 では 10/10 名（100%）で MGFA-PIS の改善が認められた。

Table 23: 主要評価投与期での MGFA-PIS のカテゴリ別患者の割合（modified Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］

来院日	全体集団 (N = 11)		
	改善 n/N (%)	不変 n/N (%)	悪化 n/N (%)
Week 4[a]	8/11 (72.7)	3/11 (27.3)	0/11 (0.0)
Week 12	8/11 (72.7)	3/11 (27.3)	0/11 (0.0)
Week 26	10/10 (100)	0/10 (0.0)	0/10 (0.0)

[a] Week 4 = ベースライン後の最初の MGFA-PIS 評価時点
注：割合（%）は、各来院時のデータに欠測値のない総患者数に基づく。
略語：MGFA-PIS = MGFA post-intervention status
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.2.3.6.1

2.1.5.2.8 臨床的悪化

ECU-MG-303 試験では、主要評価投与期で 1 名（9.1%）に臨床的悪化（MG クリーゼ）が認められ、レスキュー治療として血液浄化／血漿交換療法が実施された（5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.2.3.8）。

2.1.5.3 その他の解析の結果

2.1.5.3.1 MG に関連した入院

MG に関連した入院を Table 24 に要約した。

エクリズマブ投与期間中に、エクリズマブ投与によるものでない MG に関連した入院が 3 名に 12 件認められた。試験前と比較したとき、MG に関連した入院の低下率は 49.3%であった。

Table 24: MG に関連した入院の要約（Full Analysis Set）［ECU-MG-303 試験］

	患者数／件数	総人年	100 人年当たりの観察頻度 [a]	試験前と比較したときの低下率（%）
試験前（N = 11）	6/25	19.1	130.9	-
投与中（N = 11）	4/14	18.1	77.4	40.9
エクリズマブ投与によるものでない MG に関連した入院 [b]	3/12	18.1	66.3	49.3

[a] 人年当たりの観察頻度 = 発現件数／総人年
[b] エクリズマブ投与による MG に関連した入院は除外した。
略語：MG = 重症筋無力症
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.2.3.9

2.1.5.4 長期データ

ECU-MG-303 試験は、26 週間の主要評価投与期とそれに続く最長 208 週間の継続投与期で構成されており、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及び安全性を評価した（データカットオフ日：2022 年 6 月 1 日）。

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、Week◦52 でのベースラインからの変化量の最小二乗平均（95%◦CI）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）及び MGC 総スコアで-8.4（-10.26, -6.53）であり、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（M2.7.6-1.3 項）。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、ECU-MG-303 試験で得た有効性データに加えて、成人 gMG 患者にエクリズマブを使用したときの有効性データ（ECU-MG-301 試験）を示す。

3.1　小児及び成人 gMG 患者でのエクリズマブの有効性

ECU-MG-303 試験の 26 週間の主要評価投与期及び ECU-MG-301 試験の最初の 26 週間での有効性の結果の要約を Table 25 に示す。QMG、MG-ADL 及び MGC 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、小児及び成人 gMG 患者集団の全体で一貫した反応を示した。

成人患者でのプラセボ対照試験（ECU-MG-301 試験）と小児患者での単群試験（ECU-MG-303 試験）の試験デザインの違いのため、MG-ADL の結果に関する試験間の比較は限定的である。また、組入れ基準の違い（ECU-MG-303 試験では、登録時に必要な MG-ADL 総スコアの最低値を設定しなかった）のため、ベースラインの MG-ADL 総スコアも試験間で異なる。ベースラインでの MG-ADL 総スコアの平均値（標準偏差）は、ECU-MG-303 試験の小児患者が 5.0（5.25）、ECU-MG-301 試験でエクリズマブが投与された成人患者が 10.5（3.06）であった（5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.2.2.1.2、及び ECU-MG-301 CSR Table 14.2.1.3.1）。

Table 25:　小児及び成人 gMG 患者でのエクリズマブの有効性

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

3.2　有効性の外挿の結論

体重が 30 kg 未満の小児 gMG 患者にもエクリズマブが有効である可能性を検討した。

ECU-MG-303 試験の小児 gMG 患者の結果から、QMG、MG-ADL 及び MGC 各総スコア、EQ-5D-Y VAS 並びに Neuro-QoL Pediatric Fatigue を含め、いずれの指標でもベースラインからの改善が示された。QMG、MG-ADL 及び MGC 各総スコアでは、治療の効果は Week 1 から認められ、26 週間の主要評価投与期を通して持続した。

小児と成人 gMG 患者で同様の有効性の結果が認められ、QMG、MG-ADL 及び MGC 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、小児と成人 gMG 患者集団全体で一貫した反応を示した。

これらの結果から、エクリズマブの持続的な有効性が小児及び成人患者で一貫していることが示された。結論として、エクリズマブが成人 gMG と同様に小児 gMG 患者の治療にも有効であり、体重が 30 kg 未満の小児 gMG 患者にもこれらの結果を外挿できると考えられた（5.3.5.3.1 項 Extrapolation Report 5.2 項）。

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本一変申請でのエクリズマブの小児 gMG 患者に対する用法・用量は、患者の体重に基づき Table 26 のとおりとした。

当該用法・用量は、小児 gMG 患者（ECU-MG-303 試験）及び成人 gMG 患者（C08-001 試験及び ECU-MG-301 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結果（5.3.4.2.1 項 ALEX-PMX-ECU-3829 Final Pop-PK-PD Report）に基づいて設定しており、既に国内で承認されている小児非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）患者での用法・用量と同一である。

Table 26:　体重に基づくエクリズマブ点滴静注の用法・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
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

以下に、当該用法・用量の設定根拠を述べる。

4.1　ECU-MG-303 試験でのエクリズマブの用法・用量の設定根拠

エクリズマブは終末補体を阻害する作用機序から、抗 AChR 抗体陽性 gMG 患者に対して年齢を問わず治療効果を示すと考えられた。そこで、小児 gMG 患者に対するエクリズマブの効果を検討するために、既承認の成人 gMG 患者を対象とした試験データを用いた PK/PD モデリング及びシミュレーションを実施したところ、Table 26 に示した体重に基づく用法・用量で終末補体が迅速かつ持続的に完全阻害されると予測され、小児患者でのエクリズマブの有効性及び安全性が期待された。

4.2　今回の一変申請での推奨用法・用量の設定根拠

Table 26 に示した用法・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 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目標の閾値である 116 μg/mL 超で維持され（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 患者での用法・用量は、aHUS と同じ体重に基づく用量が適切と判断した。

4.3 補充投与の設定根拠

4.3.1 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の場合

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 27 に示す。

Table 27: 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	

4.3.1.1 血液浄化療法及び新鮮凍結血漿輸注の場合

血液浄化療法及び新鮮凍結血漿輸注を使用する患者でのエクリズマブの補充投与は、aHUS 患者及び成人 gMG 患者を対象としたエクリズマブの臨床試験に基づき設定した。ECU-MG-303 試験の PK/PD データより、エクリズマブの補充投与によって小児 gMG 患者で終末補体の迅速かつ持続的な完全阻害が達成され、安全性でも問題がないことが確認された。

4.3.1.2 免疫グロブリン大量静注療法の場合

IVIg を使用する 18 歳未満の患者でのエクリズマブの補充投与は、エクリズマブの母集団 PK/PD 解析に基づき設定した（5.3.4.2.2 項 Eculizumab Dose Simulation for Pediatric gMG Patients: CPR-0015.00 8.3.2 項）。ECU-MG-303 試験の PK/PD データより、エクリズマブの補充投与によって小児 gMG 患者で終末補体の迅速かつ持続的な完全阻害が達成され、安全性でも問題がないことが確認された。

5　効果の持続、耐薬性

ECU-MG-303 試験では、26 週間の主要評価投与期に加え、その後の最長 208 週間の継続投与期も設定した。

主要評価投与期でのエクリズマブの有効性を評価したところ、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など、いずれの評価項目でも、Week 26 までエクリズマブの良好な有効性が持続することが示された（2.1.5 項）。

また、エクリズマブの耐薬性（経時的な効果の減弱）を示唆するデータは、主要評価投与期では得られていない。

6　付録

該当なし

TABLE OF CONTENTS

略号一覧表 3
2.7.4 臨床的安全性 4
1 医薬品への曝露 4
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
1.1.1 安全性評価計画 4
1.1.2 ECU-MG-303 試験の安全性の評価方法 5
1.1.3 安全性評価に含めた成人 gMG 患者、小児 PNH 患者、並びに小児及び成人 aHUS 患者を対象とした試験の概要 6
1.2 全般的な曝露状況 8
1.2.1 ECU-MG-303 試験の治験薬の投与期間及び曝露状況 8
1.2.1.1 主要評価投与期の曝露 8
1.2.1.2 データカットオフ時点までの曝露 10
1.2.2 成人 gMG 患者、小児 PNH 患者、並びに小児及び成人 aHUS 患者を対象とした試験でのエクリズマブの曝露状況 12
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性 12
1.3.1 ECU-MG-303 試験の治験対象集団の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性 12
1.3.2 成人 gMG 患者、小児 PNH 患者、並びに小児及び成人 aHUS 患者を対象とした試験での人口統計学的特性及びベースライン疾患特性 12
2 有害事象 14
2.1 ECU-MG-303 試験での有害事象の解析 14
2.1.1 有害事象の発現状況の概要 14
2.1.2 比較的よくみられる有害事象 14
2.1.3 治験薬との関連性が否定できない有害事象 16
2.1.4 死亡 17
2.1.5 その他の重篤な有害事象 17
2.1.6 重症度別の有害事象 18
2.1.7 その他の重要な有害事象 18
2.1.7.1 投与中止に至った有害事象 18
2.1.7.2 有害事象の時期別発現状況 18
2.1.8 器官別又は症候群別有害事象の解析 19
2.1.8.1 注目すべき有害事象 19
2.2 成人 gMG 患者、小児 PNH 患者、並びに小児及び成人 aHUS 患者を対象とした試験での有害事象 19
2.3 個別有害事象の文章による説明 22
2.4 長期データ 22
3 臨床検査値の評価 22
4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 22
4.1 バイタルサイン、身体的所見及び心電図 22

4.2 免疫原性 22
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 23
5.1 内因性要因 23
5.2 外因性要因 23
5.3 薬物相互作用 23
5.4 妊娠及び授乳時の使用 23
5.5 過量投与 23
5.6 薬物乱用 23
5.7 離脱症状及び反跳現象 23
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 23
6 市販後データ 24
6.1 髄膜炎菌感染 24
6.2 重篤な感染（敗血症を含む） 24
6.3 アスペルギルス感染 25
6.4 注入に伴う反応 25
7 付録 26

LIST OF TABLES

Table 1: 小児 gMG 患者に対するエクリズマブの安全性評価の臨床データパッケージ 5
Table 2: 安全性の追加データに含めたエクリズマブ試験の概要 7
Table 3: 主要評価投与期でのエクリズマブの投与期間及び曝露状況（安全性解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］ 9
Table 4: データカットオフ時点までのエクリズマブの投与期間及び曝露状況（安全性解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］ 10
Table 5: 成人 gMG 患者、小児 PNH 患者、並びに小児及び成人 aHUS 患者を対象とした試験での人口統計学的特性及びベースライン特性 13
Table 6: データカットオフ時点までの有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］ 14
Table 7: データカットオフ時点までの基本語別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］ 15
Table 8: データカットオフ時点までの治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］ 17
Table 9: データカットオフ時点までの重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］ 18
Table 10: データカットオフ時点までに重篤な有害事象を発現した患者一覧（安全性解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］ 18
Table 11: データカットオフ時点までの注目すべき有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］ 19
Table 12: 小児及び成人 gMG 患者、小児 PNH 患者、並びに小児及び成人 aHUS 患者を対象とした試験での有害事象の発現状況の概要 21

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）
aHUS	atypical hemolytic uremic syndrome	非典型溶血性尿毒症症候群
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CSR	clinical study report	治験総括報告書
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IVIg	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese	ICH 国際医薬用語集日本語版
PNH	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PT	preferred term	（MedDRA/J の）基本語
SOC	system organ class	（MedDRA/J の）器官別大分類

2.7.4　臨床的安全性

1　医薬品への曝露

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1　安全性評価計画

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 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。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。

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請（一変申請）での対象疾患は、小児での全身型重症筋無力症（gMG）であり、小児患者に対するエクリズマブの安全性は国内からも参加した、小児 gMG 患者を対象とする国際共同第 3 相試験（ECU-MG-303 試験）を主として評価した。また、国内、海外を通じて、これまでに成人 gMG 患者、小児発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者、並びに小児及び成人非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）患者を対象としてエクリズマブの臨床試験が数多く実施されており、本一変申請ではこれらの試験の安全性データも踏まえ、エクリズマブの安全性を評価した。

本一変申請で評価資料とした、小児 gMG 患者に対するエクリズマブの安全性評価の臨床データパッケージを Table 1 に示す。

ECU-MG-303 試験の安全性の評価方法を 1.1.2 項に、本一変申請での安全性評価に含めた成人 gMG 患者、小児 PNH 患者、並びに小児及び成人 aHUS 患者を対象とした試験の概要を 1.1.3 項に示す。

Table 1: 小児 gMG 患者に対するエクリズマブの安全性評価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）
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
用法・用量	体重に基づくエクリズマブ点滴静注の用法・用量 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 歳以上 18 歳未満の 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（1 名は初回投与開始前に脱落、11 名にエクリズマブ投与）、このうち日本人 3 名

略語：gMG = 全身型重症筋無力症

ECU-MG-303 試験は、6 歳以上 18 歳未満の小児で、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の gMG 患者を対象に、エクリズマブ投与の有効性、安全性、薬物動態及び薬力学を評価する、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 10 名以上を確保するため、脱落の可能性を考慮し、目標患者数は 12 名以上（評価可能患者数は 10 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及び免疫グロブリン静注（IVIg）療法を継続できることとした。

本一変申請では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]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、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 試験のより詳細な計画概要を M2.7.3-1.1 項に記載する。

1.1.2 ECU-MG-303 試験の安全性の評価方法

安全性は、エクリズマブが 1 回以上投与された全ての患者から成る安全性解析対象集団を対象に評価した。

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（ICH）国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）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（SOC）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。

1.1.3 安全性評価に含めた成人 gMG 患者、小児 PNH 患者、並びに小児及び成人 aHUS 患者を対象とした試験の概要

成人 gMG 患者、小児 PNH 患者、並びに小児及び成人 aHUS 患者を対象とした試験から得た安全性データを示す。安全性データを取り込んだ背景に関する情報、方法及び結論を含めた全データを 5.3.5.3.1 項 Extrapolation Report に示す。本一変申請では、安全性全体の評価を目的として、小児及び成人での臨床試験全体で有害事象の定性的な比較を行うこととし、対象集団の特性及び患者数の違いを考慮して有害事象の発現割合の直接的比較は示さない。安全性の追加データに含めた試験の概要を Table 2 に示す。

安全性の追加データは、M07-005 試験（12 週間）及び C09-001r 試験（中央値 27.5 週間）を除き、エクリズマブの全試験の主要評価投与期（26 週間）で得られたデータの解析に基づき示す。全般的な曝露状況を 1.2.2 項に示す。

C08-002A/B 試験及び C08-003A/B 試験と表記したものは、それぞれ 2 つの試験を併合したものである。すなわち、1 つは成人患者対象（C08-002A 試験：成人患者 16 名、C08-003A 試験：成人患者 15 名）、もう 1 つは小児患者対象（C08-002B 試験：小児患者 1 名、C08-003B 試験：小児患者 5 名）の試験をそれぞれ併合した。C09-001r 試験では、aHUS 患者 30 名のうち 19 名は小児患者であった。

Table 2: 安全性の追加データに含めたエクリズマブ試験の概要

	成人 gMG 患者試験	小児 PNH 患者試験	小児 aHUS 患者を含む試験			
試験番号	**ECU-MG-301 試験 N = 125[a]**	**M07-005 試験 N = 7**	**C08-002A/B 試験 合計：N = 17 小児：n = 1**	**C08-003A/B 試験 合計：N = 20 小児：n = 5**	**C09-001r 試験 合計：N = 30 小児：n = 19**	**C10-003 試験 N = 22**
試験デザイン	第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験	市販後、非盲検、多施設共同試験	第 2 相、非盲検、単群、多施設共同、有効性及び安全性試験	第 2 相、非盲検、単群、多施設共同、有効性及び安全性試験	後ろ向き、観察的、非介入試験	第 2 相、非盲検、単群、多施設共同、有効性及び安全性試験
対象集団	抗 AChR 抗体の血清学的検査陽性により MG 診断が確定した成人 gMG 患者	小児 PNH 患者（2 歳～17 歳）	血漿療法抵抗性の小児（12 歳以上 18 歳未満）を含む aHUS 患者（C08-002B 試験）	血漿療法感受性の小児（12 歳以上 18 歳未満）を含む aHUS 患者（C08-003B 試験）	年齢を問わない小児を含む aHUS と診断された患者	小児（18 歳未満）aHUS 患者

[a] 全患者数（62 名がエクリズマブ群に、63 名がプラセボ群にそれぞれランダム割り付けされた）
略語：AChR = アセチルコリン受容体；aHUS = 非典型溶血性尿毒症症候群；gMG = 全身型重症筋無力症；MG = 重症筋無力症；N = 試験の全患者数；n = 試験の全小児患者数；PNH = 発作性夜間ヘモグロビン尿症
Source: 5.3.5.3.1 項 Extrapolation Report Table 3, Table 4, Table 5 及び Table 8

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 ECU-MG-303 試験の治験薬の投与期間及び曝露状況

主要評価投与期では、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、残る 1 名（12 歳未満）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。エクリズマブが投与された 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。

1.2.1.1 主要評価投与期の曝露

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。主要評価投与期でのエクリズマブの投与期間及び曝露状況を Table 3 に示す。

安全性解析対象集団で、主要評価投与期でのエクリズマブ投与期間の中央値（範囲）は 169.0（167～185）日間、患者ごとのエクリズマブの投与回数の中央値（範囲）は 15.0（14～15）回であった。また、本試験では、レスキュー治療として高用量コルチコステロイド、血漿交換療法又は IVIg 療法などを実施し、血漿交換療法又は IVIg 療法を実施した後には、エクリズマブの補充投与を行うことを規定した。主要評価投与期での患者ごとの補充投与回数の中央値（範囲）は 3.0（0～15）回であった。

主要評価投与期では、投与遵守割合は 10 名（90.9%）が 100%、1 名（9.1%）が 90%以上 100%未満であった。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のため、主要評価投与期の Week 8 で計画されていた維持投与が 1 名で実施されなかった（5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR 4.2 項）。試験期間、エクリズマブの投与期間及び患者ごとのエクリズマブの投与回数は、1 名を除き、全ての患者で、治験実施計画書で規定した評価スケジュールと一致していた。

Table 3: 主要評価投与期でのエクリズマブの投与期間及び曝露状況（安全性解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］

変数	統計量	全体集団 12 歳以上 (N = 11)
試験期間[a]（日）	n	11
	平均値（SD）	183.5 (6.85)
	中央値	183.0
	最小値、最大値	169, 199
	合計	2018
エクリズマブ投与期間[b]（日）	n	11
	平均値（SD）	170.7 (4.90)
	中央値	169.0
	最小値、最大値	167, 185
	合計	1878
患者ごとのエクリズマブの投与回数	n	11
	平均値（SD）	14.9 (0.30)
	中央値	15.0
	最小値、最大値	14, 15
	合計	164
患者ごとのエクリズマブの全量投与回数	n	11
	平均値（SD）	14.9 (0.30)
	中央値	15.0
	最小値、最大値	14, 15
	合計	164
患者ごとのエクリズマブの導入投与回数	n	11
	平均値（SD）	3.8 (0.60)
	中央値	4.0
	最小値、最大値	2, 4
	合計	42
患者ごとのエクリズマブの維持投与回数	n	11
	平均値（SD）	11.0 (0.45)
	中央値	11.0
	最小値、最大値	10, 12
	合計	121
患者ごとのエクリズマブの補充投与回数	n	11
	平均値（SD）	6.3 (6.87)
	中央値	3.0
	最小値、最大値	0, 15
	合計	69
エクリズマブ投与を中断した患者数、n（%）		
	試験全体	3 (27.3)
	導入期	1 (9.1)
	維持期	2 (18.2)
	補充投与	1 (9.1)
エクリズマブ投与を中断した回数、n		
	試験全体	6
	導入期	1
	維持期	5
	補充投与	4
患者ごとのエクリズマブの総投与量（mg）	n	11
	平均値（SD）	20236.4 (4243.41)
	中央値	16800.0
	最小値、最大値	16200, 25800
主要評価投与期での投与遵守割合[c]、n（%）		
	100%以上	10 (90.9)

変数	統計量	全体集団 12 歳以上 (N = 11)
	90%以上 100%未満	1 (9.1)

[a] 試験期間 = （主要評価投与期の完了日、中止［又は死亡］日又はデータカットオフ日のいずれか早い方）−エクリズマブの初回投与日 + 1
[b] エクリズマブ投与期間 = 主要評価投与期でのエクリズマブの最終投与日−エクリズマブの初回投与日 + 1
[c] 投与遵守割合 = 100 ×（エクリズマブの総投与量［mL］）／（主要評価投与期での投与スケジュールに基づき計画された総投与量［mL］）（注：いかなる目的の補充投与も計算には含めなかった）
略語：SD = 標準偏差
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.3.1.1

1.2.1.2 データカットオフ時点までの曝露

データカットオフ時点までのエクリズマブの投与期間及び曝露状況を Table 4 に示す。

安全性解析対象集団で、主要評価投与期及び継続投与期を含むデータカットオフ時点までの試験全体で、エクリズマブ投与期間の中央値（範囲）は 666.0（169～1084）日間、患者ごとのエクリズマブの投与回数の中央値（範囲）は 50.0（15～79）回、患者ごとの補充投与回数の中央値（範囲）は 8.0（0～47）回であった。

データカットオフ時点までの試験全体で、投与遵守割合は9名（81.8%）が100%、2名（18.2%）が 90%以上 100%未満であった。主要評価投与期でエクリズマブが投与されなかった 1 名に加えて、COVID-19 のため、継続投与期の Week 28 及び Week 30 で計画されていた 2 回の維持投与が 1 名で実施されなかった（5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR 4.2 項）。

Table 4: データカットオフ時点までのエクリズマブの投与期間及び曝露状況（安全性解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］

変数	統計量	全体集団 12 歳以上 (N = 11)
試験全体の試験期間 [a]（日）	n	11
	平均値（SD）	600.5 (325.20)
	中央値	673.0
	最小値、最大値	169, 1086
	合計	6606
試験全体でのエクリズマブ投与期間 [b]（日）	n	11
	平均値（SD）	594.8 (325.82)
	中央値	666.0
	最小値、最大値	169, 1084
	合計	6543
継続投与期の試験期間 [c]（日）	n	10
	平均値（SD）	459.8 (308.35)
	中央値	534.0
	最小値、最大値	37, 902
	合計	4598
継続投与期でのエクリズマブ投与期間 [d]（日）	n	10
	平均値（SD）	453.5 (310.07)
	中央値	530.0
	最小値、最大値	27, 900
	合計	4535
患者ごとのエクリズマブの投与回数	n	11
	平均値（SD）	44.8 (22.93)
	中央値	50.0
	最小値、最大値	15, 79

変数	統計量	全体集団 12 歳以上 (N = 11)
	合計	493
患者ごとのエクリズマブの全量投与回数	n	11
	平均値（SD）	44.8 (22.93)
	中央値	50.0
	最小値、最大値	15, 79
	合計	493
患者ごとのエクリズマブの導入投与回数	n	11
	平均値（SD）	3.8 (0.60)
	中央値	4.0
	最小値、最大値	2, 4
	合計	42
患者ごとのエクリズマブの維持投与回数	n	11
	平均値（SD）	40.9 (23.36)
	中央値	46.0
	最小値、最大値	10, 77
	合計	450
患者ごとのエクリズマブの補充投与回数	n	11
	平均値（SD）	11.1 (14.84)
	中央値	8.0
	最小値、最大値	0, 47
	合計	122
エクリズマブ投与を中断した患者数、n（%）		
	試験全体	5 (45.5)
	導入期	1 (9.1)
	維持期	4 (36.4)
	補充投与	1 (9.1)
エクリズマブ投与を中断した回数		
	試験全体	33
	導入期	1
	維持期	32
	補充投与	22
患者ごとのエクリズマブの総投与量（mg）	n	11
	平均値（SD）	58909.1 (30156.57)
	中央値	58800.0
	最小値、最大値	20400, 106200
試験全体での投与遵守割合 [e]、n（%）		
	100%以上	9 (81.8)
	90%以上 100%未満	2 (18.2)

[a] 試験全体の試験期間 =（試験完了日、中止［又は死亡］日又はデータカットオフ日のいずれか早い方）－エクリズマブの初回投与日 + 1

[b] 試験全体でのエクリズマブ投与期間 = データカットオフ時点でのエクリズマブの最終投与日–エクリズマブの初回投与日 + 1

[c] 継続投与期での試験期間 =（試験完了日、中止［又は死亡］日又はデータカットオフ日のいずれか早い方）－ Week 26 でのエクリズマブの投与日 + 1

[d] 継続投与期でのエクリズマブ投与期間 = データカットオフ時点でのエクリズマブの最終投与日 − Week 26 でのエクリズマブの投与日 + 1

[e] 投与遵守割合 = 100 ×（エクリズマブの総投与量［mL］）／（投与スケジュールに基づき計画された、最終投与来院時点での総投与量［mL］）（注：いかなる目的の補充投与も計算には含めなかった）

注：解析はデータカットオフ時点での全データに基づく。

略語：SD = 標準偏差

Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.3.1.2

1.2.2 成人 gMG 患者、小児 PNH 患者、並びに小児及び成人 aHUS 患者を対象とした試験でのエクリズマブの曝露状況

成人 gMG 患者、小児 PNH 患者、並びに小児及び成人 aHUS 患者を対象とした試験でのエクリズマブの用法・用量（5.3.5.3.1 項 Extrapolation Report Table 3、Table 4 及び Table 5）は各試験間で一貫しており、投与期間の中央値は以下のとおりであった。

- 成人 gMG 患者（ECU-MG-301 試験）：26.1 週間
- 小児 PNH 患者（M07-005 試験）：12.1 週間
- 小児及び成人 aHUS 患者（C08-002A/B 試験、主要評価投与期＋継続投与期）：100.3 週間
- 小児及び成人 aHUS 患者（C08-003A/B 試験、主要評価投与期＋継続投与期）：155.6 週間
- 小児及び成人 aHUS 患者（C09-001r 試験）：27.5 週間
- 小児 aHUS 患者（C10-003 試験）：25.3 週間

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

1.3.1 ECU-MG-303 試験の治験対象集団の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

ECU-MG-303 試験の Full Analysis Set での人口統計学的特性及びベースライン疾患特性を M2.7.3-2.1.3 項に記載する。なお、本試験では、Full Analysis Set と安全性解析対象集団の患者は一致していた（5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.1.1.2）。

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。

1.3.2 成人 gMG 患者、小児 PNH 患者、並びに小児及び成人 aHUS 患者を対象とした試験での人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

安全性の追加データに含めた、成人 gMG 患者、小児 PNH 患者、並びに小児及び成人 aHUS 患者を対象とした試験でエクリズマブが投与された患者の主な特性の概要を Table 5 に示す。

Table 5: 成人 gMG 患者、小児 PNH 患者、並びに小児及び成人 aHUS 患者を対象とした試験での人口統計学的特性及びベースライン特性

	成人 gMG 患者	小児 PNH 患者	小児及び成人 aHUS 患者			
	ECU-MG-301 試験 (N = 62)[a]	M07-005 試験 (N = 7)	C08-002A/B 試験 (N = 17)	C08-003A/B 試験 (N = 20)	C09-001r 試験 (N = 30)	C10-003 試験 (N = 22)
初回投与時の年齢（歳）						
中央値（最小値、最大値）	44.5 (19, 74)	15.6 (11.0, 17.1)	28 (17, 68)	28 (13, 63)	12 (0.17, 51.4)	6.5 (0.0, 17.0)
対象集団の年齢区分［n（%）］						
小児（12 歳未満）	0	1 (14)	0	0	15 (50)	18 (82)
青少年（12 歳以上 18 歳未満）	0	6 (86)	1 (5.9)	5 (25)	4 (13)	4 (18)
成人（18 歳以上）	62 (100.0)	0	16 (94.1)	15 (75)	11 (37)	0
性別［n（%）］						
女性	41 (66.1)	4 (57)	12 (70.6)	12 (60)	16 (53)	10 (46)
男性	21 (33.9)	3 (43)	5 (29.4)	8 (40)	14 (47)	12 (55)
人種［n（%）］						
アジア人	3 (4.8)	0	1 (5.8)	0	1 (3.3)	2 (9)
白人又はコーカサス人	53 (85.5)	5 (71)	15 (88.2)	17 (85)	23 (76.7)	18 (82)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	2 (29)	1 (5.8)	2 (10)	2 (6.7)	0
その他	4 (6.5)	0	0	1 (5)	4 (13.3)	2 (9)
多民族系又は不明	2 (3.2)	0	0	0	0	0

[a] エクリズマブ投与群

略語：aHUS = 非典型溶血性尿毒症症候群；gMG = 全身型重症筋無力症；N =患者数；n = 各区分の患者数；PNH =発作性夜間ヘモグロビン尿症

Source: 5.3.5.3.1 項 Extrapolation Report Table 6, Table 8, Table 10, Table 11, Table 12, Table 13 及び Table 14

2　有害事象

2.1　ECU-MG-303 試験での有害事象の解析

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安全性を評価した。以下に、安全性解析対象集団での結果を示す。

2.1.1　有害事象の発現状況の概要

ECU-MG-303 試験のデータカットオフ時点までの有害事象の発現状況の概要を Table 6 に示す。

安全性解析対象集団全体で、有害事象が 11 名（100%）、治験薬との関連性が否定できない有害事象が 5 名（45.5%）に発現した。有害事象の重症度は軽度又は中等度で、重度の有害事象は認められなかった。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重篤な有害事象が 1 名（9.1%）に発現した。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。

日本人集団では、有害事象が 3 名（100%）、治験薬との関連性が否定できない有害事象が 2 名（66.7%）に発現した。有害事象の重症度は軽度又は中等度で、重度の有害事象は認められなかった。重篤な有害事象が 1 名（33.3%）に発現した。治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。

Table 6:　データカットオフ時点までの有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］

	全体集団 12 歳以上 (N = 11) n (%)	日本人集団 12 歳以上 (N = 3) n (%)
有害事象	11 (100)	3 (100)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	5 (45.5)	2 (66.7)
治験薬と関連のない有害事象	11 (100)	3 (100)
軽度の有害事象	11 (100)	3 (100)
中等度の有害事象	6 (54.5)	1 (33.3)
重度の有害事象	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	3 (27.3)	1 (33.3)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	1 (9.1)	0
治験薬と関連のない有害事象	2 (18.2)	1 (33.3)
軽度の有害事象	1 (9.1)	1 (33.3)
中等度の有害事象	3 (27.3)	1 (33.3)
重度の有害事象	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0
死亡	0	0

Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.3.1.3.1 及び Table 14.3.1.3.1.J

2.1.2　比較的よくみられる有害事象

ECU-MG-303 試験のデータカットオフ時点までの基本語別の有害事象の発現状況を Table 7 に示す。

安全性解析対象集団全体での SOC 別の主な有害事象（20%以上の発現割合）は、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「神経系障害」（各 6 名、54.5%）、「胃腸障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」（各 5 名、45.5%）、並びに「代謝および栄養障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「皮膚および皮

下組織障害」（各 3 名、27.3%）であった（5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.3.1.3.2）。

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。

Table 7: データカットオフ時点までの基本語別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］

PT	全体集団 12 歳以上(N = 11) n (%)	日本人集団 12 歳以上（N = 3） n (%)
有害事象	11 (100)	3 (100)
頭痛	4 (36.4)	1 (33.3)
上咽頭炎	4 (36.4)	2 (66.7)
四肢痛	3 (27.3)	2 (66.7)
発熱	3 (27.3)	2 (66.7)
腹痛	2 (18.2)	0
食欲減退	2 (18.2)	1 (33.3)
下痢	2 (18.2)	0
疲労	2 (18.2)	1 (33.3)
鼻閉	2 (18.2)	0
動悸	2 (18.2)	0
熱傷	2 (18.2)	1 (33.3)
上気道感染	2 (18.2)	1 (33.3)
ワクチン接種合併症	2 (18.2)	0
嘔吐	2 (18.2)	0
腹部膨満	1 (9.1)	0
上腹部痛	1 (9.1)	0
ざ瘡	1 (9.1)	1 (33.3)
節足動物咬傷	1 (9.1)	1 (33.3)
行動障害	1 (9.1)	0
COVID-19	1 (9.1)	0
蜂巣炎	1 (9.1)	0
便秘	1 (9.1)	1 (33.3)
肋軟骨炎	1 (9.1)	0
咳嗽	1 (9.1)	0
医療機器機能不良	1 (9.1)	0
浮動性めまい	1 (9.1)	0
皮膚乾燥	1 (9.1)	0
耳痛	1 (9.1)	0
湿疹	1 (9.1)	1 (33.3)
心電図 PR 延長	1 (9.1)	0
眼そう痒症	1 (9.1)	0
鼓腸	1 (9.1)	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (9.1)	1 (33.3)
高カルシウム尿症	1 (9.1)	1 (33.3)
低カリウム血症	1 (9.1)	1 (33.3)
注入部位血管外漏出	1 (9.1)	0
注射部位内出血	1 (9.1)	0
注射部位疼痛	1 (9.1)	1 (33.3)
鉄欠乏性貧血	1 (9.1)	0
ケトーシス	1 (9.1)	1 (33.3)
流涙増加	1 (9.1)	0
白血球減少症	1 (9.1)	0

PT	全体集団 12 歳以上(N = 11) n (%)	日本人集団 12 歳以上（N = 3） n (%)
リンパ球増加症	1 (9.1)	0
単球増加症	1 (9.1)	0
口腔内潰瘍形成	1 (9.1)	1 (33.3)
筋痙縮	1 (9.1)	0
筋攣縮	1 (9.1)	0
筋骨格硬直	1 (9.1)	0
筋肉痛	1 (9.1)	0
重症筋無力症	1 (9.1)	1 (33.3)
重症筋無力症クリーゼ	1 (9.1)	0
悪心	1 (9.1)	1 (33.3)
好中球減少症	1 (9.1)	0
眼充血	1 (9.1)	0
口腔咽頭痛	1 (9.1)	0
パニック発作	1 (9.1)	0
扁桃周囲膿瘍	1 (9.1)	0
咽頭炎	1 (9.1)	1 (33.3)
静脈穿刺不良	1 (9.1)	0
ウイルス感染後疲労症候群	1 (9.1)	0
そう痒症	1 (9.1)	1 (33.3)
発疹	1 (9.1)	1 (33.3)
副鼻腔うっ血	1 (9.1)	0
振戦	1 (9.1)	0
蕁麻疹	1 (9.1)	1 (33.3)
ワクチン接種部位疼痛	1 (9.1)	0
ウイルス感染	1 (9.1)	0

注：主要評価投与期及び継続投与期のデータカットオフ時点までに発現した全ての有害事象を含めた。有害事象名は MedDRA/J version 24.1 を用いて表示した。
略語：ICH = 医薬品規制調和国際会議；MedDRA/J = ICH 国際医薬用語集日本語版；PT = 基本語
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.3.1.3.5 及び Table 14.3.1.3.5.J

2.1.3 治験薬との関連性が否定できない有害事象

ECU-MG-303 試験のデータカットオフ時点までの治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況を Table 8 に示す。

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。

Table 8: データカットオフ時点までの治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］

PT	全体集団 12 歳以上 (N = 11) n (%)	日本人集団 12 歳以上 (N = 3) n (%)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	5 (45.5)	2 (66.7)
湿疹	1 (9.1)	1 (33.3)
頭痛	1 (9.1)	0
注射部位内出血	1 (9.1)	0
白血球減少症	1 (9.1)	0
リンパ球増加症	1 (9.1)	0
単球増加症	1 (9.1)	0
好中球減少症	1 (9.1)	0
四肢痛	1 (9.1)	1 (33.3)
扁桃周囲膿瘍	1 (9.1)	0
発疹	1 (9.1)	1 (33.3)

注：主要評価投与期及び継続投与期のデータカットオフ時点までに発現した全ての有害事象を含めた。有害事象名は MedDRA/J version 24.1 を用いて表示した。
略語：ICH = 医薬品規制調和国際会議；MedDRA/J = ICH 国際医薬用語集日本語版；PT = 基本語
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.3.1.3.6 及び Table 14.3.1.3.6.J

2.1.4 死亡

ECU-MG-303 試験で死亡に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.3.1.3.13）。

2.1.5 その他の重篤な有害事象

ECU-MG-303 試験のデータカットオフ時点までの重篤な有害事象の発現状況を Table 9 に、患者一覧を Table 10 に示す。

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（日本人症例）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（5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.3.1.3.21）。

重篤な有害事象が認められた患者の詳細を 2.3 項に示す。

Table 9: データカットオフ時点までの重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］

SOC/PT	全体集団 12 歳以上 (N = 11) n (%)	日本人集団 12 歳以上 (N = 3) n (%)
重篤な有害事象	3 (27.3)	1 (33.3)
神経系障害	2 (18.2)	1 (33.3)
重症筋無力症	1 (9.1)	1 (33.3)
重症筋無力症クリーゼ	1 (9.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (9.1)	1 (33.3)
発熱	1 (9.1)	1 (33.3)
感染症および寄生虫症	1 (9.1)	0
扁桃周囲膿瘍	1 (9.1)	0

注：主要評価投与期及び継続投与期のデータカットオフ時点までに発現した全ての有害事象を含めた。有害事象名は MedDRA/J version 24.1 を用いて表示した。
略語：ICH = 医薬品規制調和国際会議；MedDRA/J = ICH 国際医薬用語集日本語版；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.3.1.3.7.1 及び Table 14.3.1.3.7.1.J

Table 10: データカットオフ時点までに重篤な有害事象を発現した患者一覧（安全性解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］

患者識別番号	重篤な有害事象（PT）	発現日／転帰日	治験薬との関連性（あり／なし）	治験薬の投与中止（あり／なし）
[redacted]	重症筋無力症クリーゼ	Day 316/未回復	なし	なし
[redacted]	扁桃周囲膿瘍	Day 352/Day 354	あり	なし
[redacted]	重症筋無力症	Day 498/Day 503	なし	なし
	発熱	Day 500/Day 505	なし	なし
	重症筋無力症	Day 589/Day 595	なし	なし
	重症筋無力症	Day 709/Day 716	なし	なし

注：有害事象名は MedDRA/J version 24.1 を用いて表示した。
略語：ICH = 医薬品規制調和国際会議；MedDRA/J = ICH 国際医薬用語集日本語版；PT = 基本語
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Listing 16.2.8.3

2.1.6 重症度別の有害事象

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」が各 1 名（9.1%）であった。重度の有害事象は認められなかった（5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.3.1.3.3）。

2.1.7 その他の重要な有害事象

2.1.7.1 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（5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.3.1.3.11 及び Table 14.3.1.3.11.J）。

2.1.7.2 有害事象の時期別発現状況

ECU-MG-303 試験の主要評価投与期での PT 別の有害事象の時期別発現状況を 5.3.5.2.1 項 ECU-

MG-303 CSR Table 14.3.1.3.19 に示す。主要評価投与期の Day 1～Day 85（1 週～12 週）と Day 86～Day 183（13 週～26 週）で、有害事象及びその発現割合に顕著な違いは認められなかった。

2.1.8 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.8.1 注目すべき有害事象

ECU-MG-303 試験では、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。ECU-MG-303 試験のデータカットオフ時点までの注目すべき有害事象の発現状況を Table 11 に示す。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（2.1.5 項）。別の 1 名では、「湿疹」、「発疹」及び「蕁麻疹」が発現した（5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Listing 16.2.7.5）。当該患者の既往歴から、IVIg 投与による発疹の持続（症状の再発）が考えられた（5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Listing 16.2.2.2）。

「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（5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Listing 16.2.7.5）。

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。

Table 11: データカットオフ時点までの注目すべき有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］

SOC/PT	全体集団 12 歳以上 (N = 11) n (%)
注目すべき有害事象	2 (18.2)
感染症および寄生虫症	1 (9.1)
扁桃周囲膿瘍	1 (9.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (9.1)
湿疹	1 (9.1)
発疹	1 (9.1)
蕁麻疹	1 (9.1)

注：主要評価投与期及び継続投与期のデータカットオフ時点までに発現した全ての有害事象を含めた。有害事象名は MedDRA/J version 24.1 を用いて表示した。
略語：ICH = 医薬品規制調和国際会議；MedDRA/J = ICH 国際医薬用語集日本語版；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類
Source: 5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR Table 14.3.1.3.14

2.2 成人 gMG 患者、小児 PNH 患者、並びに小児及び成人 aHUS 患者を対象とした試験での有害事象

成人 gMG 患者（ECU-MG-301 試験）、小児 PNH 患者（M07-005 試験）、並びに小児及び成人 aHUS 患者（C08-002A/B 試験、C08-003A/B 試験、C09-001r 試験及び C10-003 試験）を対象とした試験での結果の詳細を、5.3.5.3.1 項 Extrapolation Report Section 6.2～Section 6.4 に示す。

成人 gMG 患者、小児 PNH 患者、並びに小児及び成人 aHUS 患者を対象とした試験での有害事象の発現状況の概要を Table 12 に示す。

96 週間（中央値）の主要評価投与期及び継続投与期のデータカットオフ時点までに、1 回以上の有害事象又は重篤な有害事象を発現した小児 gMG 患者の割合は、成人 gMG 患者で報告された

割合と一貫していた。また、小児及び成人 gMG 患者の有害事象及び重篤な有害事象に関するデータは、小児 PNH 患者、並びに小児及び成人 aHUS 患者のデータと同様であった。全体として、有害事象の大多数は重症度が軽度又は中等度であり、治験担当医師は治験薬との関連はないと判断した。

小児及び成人 gMG 患者の試験、小児 PNH 患者の試験、並びに小児及び成人 aHUS 患者の 4 試験のうち 2 試験では、死亡は認められなかった。C08-003A/B 試験で aHUS 患者 1 名（5.0%）及び C09-001r 試験で aHUS 患者 2 名（6.7%）が死亡した（Table 12）。治験薬投与の中止に至った有害事象が、成人 gMG 患者の試験（4 名［6.5%］）、並びに小児及び成人 aHUS 患者の 2 試験（C08-002A/B 試験：1 名［5.9%］、C10-003 試験：1 名［4.5%］）で認められた（Table 12）。

小児 gMG 患者で得られた安全性データは、成人 gMG 患者、小児 PNH 患者、並びに小児及び成人 aHUS 患者でのエクリズマブの既知の安全性プロファイルに一致しており、安全性上の懸念は認められない。

Table 12: 小児及び成人 gMG 患者、小児 PNH 患者、並びに小児及び成人 aHUS 患者を対象とした試験での有害事象の発現状況の概要

試験	成人 gMG 患者	小児 gMG 患者		小児 PNH 患者	小児及び成人 aHUS 患者			
	ECU-MG-301 試験 N = 62[a] n (%)	ECU-MG-303 試験 N = 11 n (%)		M07-005 試験 N = 7 n (%)	C08-002A/B 試験[b] N = 17 n (%)	C08-003A/B 試験[b] N = 20 n (%)	C09-001r 試験[b] N = 30 n (%)	C10-003 試験 N = 22 n (%)
本解析に含めたデータ	26 weeks	26 weeks	Median 96 weeks	12 weeks	26 weeks	26 weeks	Median 27.5 weeks	26 weeks
有害事象	53 (85.5)	10 (90.9)	11 (100)	7 (100.0)	17 (100.0)	20 (100.0)	22 (73.0)	20 (90.9)
重篤な有害事象	9 (14.5)	0 (0.0)	3 (27.3)	2 (28.6)	17 (100.0)	13 (65.0)	7 (23.3)	13 (59.1)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (6.7)	0 (0.0)
治験薬投与の中止に至った有害事象	4 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
治験薬投与の中止に至った重篤な有害事象	4 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
因果関係別の有害事象								
関連あり[c]	30 (48.4)	4 (36.4)	5 (45.5)	-	-	-	-	-
明らかに関連あり	-	-	-	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
おそらく関連あり	-	-	-	2 (28.6)	2 (11.8)	4 (20.0)	-	2 (9.1)
関連あるかもしれない	-	-	-	3 (42.9)	9 (52.9)	6 (30.0)	-	8 (36.4)
関連なし	49 (79.0)	10 (90.9)	11 (100)	2 (28.6)	5 (29.4)	10 (50.0)	-	10 (45.5)
重症度別の有害事象								
軽度	49 (79.0)	10 (90.9)	11 (100)	4 (57.1)	0 (0.0)	1 (5.0)	-	5 (22.7)
中等度	26 (41.9)	1 (9.1)	6 (54.5)	1 (14.3)	5 (29.4)	12 (60.0)	-	8 (36.4)
重度	8 (12.9)	0	0	2 (28.6)	12 (70.6)	7 (35.0)	-	7 (31.8)
因果関係別の重篤な有害事象								
関連あり[c]	5 (8.1)	0 (0.0)	1 (9.1)	-	-	-	-	-
明らかに関連あり	-	-	-	0 (0.0)	-	-	-	0 (0.0)
おそらく関連あり	-	-	-	0 (0.0)	-	1 (5.0)	-	0 (0.0)
関連あるかもしれない	-	-	-	1 (14.3)	4 (23.5)	2 (10.0)	-	4 (18.2)
関連なし	5 (8.1)	0 (0.0)	2 (18.2)	1 (14.3)	13 (76.5)	10 (50.0)	-	9 (40.9)

[a] エクリズマブ投与群
[b] 有害事象は全体集団で算出した。
[c] 治験薬投与に「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」及び「明らかに関連あり」と判断された有害事象を「関連あり」と定義した。
略語：aHUS = 非典型溶血性尿毒症症候群； gMG = 全身型重症筋無力症；N =患者数；n = 各事象を発現した患者数；PNH =発作性夜間ヘモグロビン尿症
Source: 5.3.5.3.1 項 Extrapolation Report Table 21, 及び ECU-MG-301 CSR Table 14.3.1.2.2.3.1

2.3　個別有害事象の文章による説明

ECU-MG-303 試験で重篤な有害事象が発現した患者の詳細を M2.7.6-1.2 項に記載する。

2.4　長期データ

ECU-MG-303 試験は、26 週間の主要評価投与期とそれに続く最長 208 週間の継続投与期で構成されており、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及び安全性を評価した（データカットオフ日：2022 年 6 月 1 日）。

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（M2.7.6-1.3 項及び付録 2）。

3　臨床検査値の評価

ECU-MG-303 試験全体で、血液学的検査及び血液生化学的検査にベースラインからの顕著な変化は認められなかった。

4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1　バイタルサイン、身体的所見及び心電図

ECU-MG-303 試験全体で、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。

4.2　免疫原性

ECU-MG-303 試験全体で、抗薬物抗体が陽性の患者はいなかった。

5　特別な患者集団及び状況下における安全性

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。

5.1　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。

5.2　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。

5.3　薬物相互作用

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　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までに妊娠した患者はいなかった。

5.5　過量投与

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

5.6　薬物乱用

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

5.7　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。

5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

エクリズマブ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。

6　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、全ての適応で 70678.8 患者-年であった（Periodic Benefit-Risk Evaluation Report Table [redacted]）。

Alexion Pharmaceuticals 社では、以下のエクリズマブのリスクを市販後状況下で慎重にモニターしている。

- 重要な特定されたリスク：髄膜炎菌感染、重篤な感染（敗血症を含む）、アスペルギルス感染、aHUS 患者での投薬中止による重度の血栓性微小血管症の合併症、及び注入に伴う反応
- 重要な潜在的リスク：PNH 患者での投薬中止後の重篤な溶血、PNH 患者での悪性腫瘍及び血液学的異常、免疫原性、並びにエクリズマブに母体が曝露した後の新生児の重篤な感染
- 不明情報：なし

髄膜炎菌感染、重篤な感染（敗血症を含む）、アスペルギルス感染、及び注入に伴う反応に関する市販後データの概要を 6.1 項～6.4 項に示す。

6.1　髄膜炎菌感染

終末補体成分の欠乏は、髄膜炎菌感染の発現頻度の上昇と関連する。髄膜炎菌感染のリスクはよく知られており、保健当局と連携してその軽減戦略が実施されている。軽減戦略には、国のガイドラインに従いエクリズマブ投与前に髄膜炎菌ワクチンを接種したり、ワクチン接種後の免疫反応が適度に生ずる前に治療を開始しなければならない場合には抗生剤を予防投与したり、重要な安全性情報を患者、介助者及び医師に提供したりすることが含まれる。また、抗生剤の予防投与は、一部の国では地域の医療慣行に従い、エクリズマブの全投与期間を通して必要とされる可能性がある。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、全世界での市販後の髄膜炎菌感染の累積割合は 100 患者-年あたり約 0.25 で安定している（70678.8 患者-年あたり 181 名）。市販後の 181 名では、髄膜炎菌感染の 16.6%（30 名）が小児患者（18 歳未満）であった。そのうち国内の小児患者は 2 名であった。

6.2　重篤な感染（敗血症を含む）

PNH 及び aHUS の臨床開発プログラムで得られた結果に基づき、その他（髄膜炎菌感染以外）の重篤な感染のリスクが特定されている。しかし、初期補体成分は阻害されず、感染を除去する能力は依然として存在することから、エクリズマブが他の重篤な感染を引き起こす機序については明らかではない。エクリズマブが投与される患者では、しばしば基礎疾患又はその合併症により感染リスクが増加している。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、全世界での市販後の重篤な感染（敗血症を含む）の累積割合は 100 患者-年あたり約 9.83 である（70678.8 患者-年あたり 6945 名）。市販後の 6945 名では、重篤な感染の 8.6%（599 名）が小児患者（18 歳未満）であった。そのうち国内の小児患者は 44 名であった。

6.3　アスペルギルス感染

腎移植患者での抗体介在性拒絶反応の予防を目的としたエクリズマブの臨床開発プログラムで得られた結果に基づき、当該リスクが特定されている。アスペルギルス感染に対する宿主の防御が、主に細胞性免疫、並びに走化性及びオプソニン化を進める補体成分（C3a、C3b、iC3b 及び C5a）により引き起こされる。このため、エクリズマブの C5 阻害はアスペルギルス感染に対する宿主防御に部分的な影響を与えるに過ぎず、したがって、移植後の患者など重度の免疫不全患者でのみ認められる。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、全世界での市販後のアスペルギルス感染の累積割合は 100 患者-年あたり約 0.10 である（70678.8 患者-年あたり 72 名）。市販後の 72 名では、アスペルギルス感染の 15.3%（11 名）が小児患者（18 歳未満）であった。そのうち国内の小児患者は 2 名であった。

6.4　注入に伴う反応

全てのタンパク製剤と同様に、エクリズマブの投与でも、注入に伴う反応又はアレルギー反応（アナフィラキシー又は過敏症反応を含む）を引き起こす可能性がある。エクリズマブの臨床試験では注入に伴う反応が報告されている。エクリズマブが投与された患者で発現した注入に伴う反応の大多数は非重篤で、エクリズマブ投与の中止を必要とはしなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、全世界での市販後の注入に伴う反応の累積割合は 100 患者-年あたり約 0.73 である（70678.8 患者-年あたり 517 名）。市販後の 517 名では、注入に伴う反応の 19.9%（103 名）が小児患者（18 歳未満）であった。そのうち国内の小児患者は 17 名であった。

7　付録

・重篤な有害事象の一覧表　Listing 16.2.8.3

Listing 16.2.8.3
Serious Treatment Emergent Adverse Events
Safety Analysis Set

Patient: [redacted] (Age Group: >= 12/Maintenance IVIG: Yes/Female/1[redacted]y/White/Hispanic Or Latino

System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Phase/ Start Day	End Day	Duration (Days)	Severity	Relationship	Action Taken	Other Action Taken	Outcome
神経系障害/ 重症筋無力症クリーゼ/ 球症状を伴う筋無力症クリーゼ	EXT/ 316			Moderate	Not Related	Dose Not Changed	Medication	Not Recovered/Not Resolved

PRI=Primary Evaluation Treatment Period; EXT=Extension Treatment Period.
System organ classes and preferred terms were coded using MedDRA 24.1

Listing 16.2.8.3
Serious Treatment Emergent Adverse Events
Safety Analysis Set

Patient: [redacted] (Age Group: >= 12/Maintenance IVIG: No/Female/1[redacted]y/Black or African American/Not Hispanic Or Latino

System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Phase/ Start Day	End Day	Duration (Days)	Severity	Relationship	Action Taken	Other Action Taken	Outcome
感染症および寄生虫症/ 扁桃周囲膿瘍/ 扁桃周囲膿瘍（左）	EXT/ 352	354	3	Moderate	Related	Dose Not Changed	Medication; Non-Pharmacologic Therapy/Procedure	Recovered/Resolved

PRI=Primary Evaluation Treatment Period; EXT=Extension Treatment Period.
System organ classes and preferred terms were coded using MedDRA 24.1

Listing 16.2.8.3
Serious Treatment Emergent Adverse Events
Safety Analysis Set

Patient: [redacted] (Age Group: >= 12/Maintenance IVIG: No/Female/1[redacted]y/Asian/Not Hispanic Or Latino

System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Phase/ Start Day	End Day	Duration (Days)	Severity	Relationship	Action Taken	Other Action Taken	Outcome
神経系障害/重症筋無力症/ 重症筋無力症の悪化	EXT/ 498	503	6	Moderate	Not Related	Dose Not Changed	Medication	Recovered/Resolved
一般・全身障害および投与部位の状態/発熱/ 発熱	EXT/ 500	505	6	Mild	Not Related	Dose Not Changed	Medication	Recovered/Resolved
神経系障害/重症筋無力症/ 重症筋無力症の悪化	EXT/ 589	595	7	Moderate	Not Related	Dose Not Changed	Medication	Recovered/Resolved

PRI=Primary Evaluation Treatment Period; EXT=Extension Treatment Period.
System organ classes and preferred terms were coded using MedDRA 24.1

Listing 16.2.8.3
Serious Treatment Emergent Adverse Events
Safety Analysis Set

Patient: [redacted] (Age Group: >= 12/Maintenance IVIG: No/Female/1[redacted]y/Asian/Not Hispanic Or Latino

System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Phase/ Start Day	End Day	Duration (Days)	Severity	Relationship	Action Taken	Other Action Taken	Outcome
神経系障害/重症筋無力症/ 重症筋無力症の悪化	EXT/ 709	716	8	Mild	Not Related	Dose Not Changed	Medication	Recovered/Resolved

PRI=Primary Evaluation Treatment Period; EXT=Extension Treatment Period.
System organ classes and preferred terms were coded using MedDRA 24.1

2.7.5　参考文献

1　2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要で引用した参考文献

該当なし

2　2.7.2 臨床薬理の概要で引用した参考文献

該当なし

3　2.7.3 臨床的有効性の概要で引用した参考文献

該当なし

4　2.7.4 臨床的安全性の概要で引用した参考文献

該当なし

TABLE OF CONTENTS

略号一覧表 3
1 第 3 相試験【ECU-MG-303】（国際共同） 4
1.1 試験の概要 4
1.2 付録 14
● 有害事象 14
● 個別症例の詳細 14
1.3 長期データの要約 15
1.4 付録 2 25
● 長期データでの有害事象 25
● 個別症例の詳細 25
● 重篤な有害事象の一覧表 25

LIST OF TABLES

Table 1: 第 3 相試験【治験実施計画書番号：ECU-MG-303】 4
Table 2: 第 3 相試験【治験実施計画書番号：ECU-MG-303】（長期データ） 15
Table 3: 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 Week 52 までの変化量（全体集団、MMRM）（継続投与解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］ 17
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 Week 52 までの変化量（全体集団及び日本人集団）（継続投与解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］ 18
Table 5: レスキュー治療実施の有無によらない、MG-ADL 総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量（全体集団、MMRM）（継続投与解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］ 19
Table 6: レスキュー治療実施の有無によらない、MG-ADL 総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量（全体集団及び日本人集団）（継続投与解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］ 20
Table 7: レスキュー治療実施の有無によらない、MGC 総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量（全体集団、MMRM）（継続投与解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］ 22
Table 8: レスキュー治療実施の有無によらない、MGC 総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量（全体集団及び日本人集団）（継続投与解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］ 23
Table 9: 主要投与評価期及び継続投与期を含むデータカットオフ時点までの有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）（全体集団及び日本人集団）［ECU-MG-303 試験］ 25

LIST OF FIGURES

Figure 1: MMRM に基づく QMG 総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量の推移（最小二乗平均、95% CI）（継続投与解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］ 19
Figure 2: MG-ADL 総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量の推移（最小二乗平均、95% CI）（継続投与解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］ 21
Figure 3: MMRM に基づく MGC 総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量の推移（最小二乗平均、95% CI）（継続投与解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］ 24

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
C5	complement component 5	補体 C5
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
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
IST	immunosuppressant therapy	免疫抑制療法
IVIg	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注
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	Myasthenia Gravis Foundation of America 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 Pediatric Fatigue questionnaire	-
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis	-
QTc	corrected QT	補正 QT
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SEM	standard error of the mean	平均値の標準誤差
VAS	visual analog scale	視覚アナログスケール

1 第 3 相試験【ECU-MG-303】（国際共同）

1.1 試験の概要

国内からも参加した国際共同第 3 相試験【治験実施計画書番号：ECU-MG-303】の概要を Table 1 に示す。

Table 1: 第 3 相試験【治験実施計画書番号：ECU-MG-303】

試験の標題：難治性全身型重症筋無力症小児患者を対象とした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	
治験実施計画書番号：ECU-MG-303	
治験実施施設： 2 ヵ国（米国、日本）の 10 施設（米国 7 施設、日本 3 施設）で患者が登録された。	
試験期間： 最初の患者のスクリーニング日：2018 年 12 月 28 日 データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	**開発段階**：第 3 相
目的： 本試験の主要目的は、難治性全身型重症筋無力症（gMG）の小児患者を対象としてエクリズマブの有効性を、疾病の重症度を示す Quantitative Myasthenia Gravis（QMG）総スコアのベースラインからの変化に基づき評価することであった。	
方法： 本試験は、6 歳以上 18 歳未満の抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性の難治性 gMG 小児患者を対象に、エクリズマブ投与の有効性、安全性、薬物動態、薬力学及び免疫原性を評価する、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。 治験実施計画書に基づき、非盲検の主要評価投与期及び継続投与期で、患者には、体重に基づくエクリズマブの導入期の用量を週 1 回、その後 2 週間ごとに維持期の用量を点滴静注した。エクリズマブの用法・用量は、最新の来院時に測定された体重に基づいた。	
患者数（計画時及び解析時）： 計画時：6 歳以上 18 未満の小児患者を登録する計画とした。12 歳以上 18 歳未満の小児患者 12 名以上を試験に登録し、エクリズマブを点滴静注して、主要評価項目解析で評価可能な 12 歳以上 18 歳未満の患者 10 名以上を得ることとした。6 歳以上 12 歳未満の患者の最小数は設定しなかった。6 歳以上 12 歳未満の患者の追加登録は可能としたが追加はなく、当該年齢範囲の患者は主要解析に含めなかった。 試験完了時：本試験では 12 名が登録された。このうち、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、残る 11 名にエクリズマブを投与した。全ての患者に対して、本試験の継続投与期への参加を許容し、データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに 10 名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。また、1 名は主要評価投与期を継続中であった。 解析時：最大の解析対象集団（FAS）、年長の小児患者（12 歳以上 18 歳未満）を含む modified FAS（mFAS）及び安全性解析対象集団は、いずれも計 11 名（日本人 3 名を含む）であった。	

継続投与期の解析対象集団は 10 名であった。

診断及び組入れ基準：

［選択基準］

患者は以下の全ての選択基準を満たさなければならないこととした。

- 同意取得時点の年齢が 6 歳以上 18 歳未満の男女の小児患者
- 患者の法定後見人の意思による書面での承諾が得られ、（中央又は各治験実施医療機関の治験審査委員会／治験［又は独立］倫理委員会の判断により必要な場合）患者の意思による書面での同意が得られ、試験来院スケジュールを遵守できること
- 親又は法定後見人は、試験期間中、試験の要件に従う意思があること
- エクリズマブの投与開始前 3 年以内又は投与開始時に髄膜炎菌ワクチン接種を受けていること。髄膜炎菌ワクチン接種後 2 週間未満で治験薬の投与を開始する患者は、ワクチン接種後 2 週間が経過するまで適切な抗生物質の予防投与を受けなければならない
- 治験薬投与前に、当該患者の年齢群を対象とした各地域及び国が定めるワクチン接種ガイドラインに従いインフルエンザ菌及び肺炎球菌ワクチン接種を受けた記録があること
- スクリーニング時の血清学的検査で抗 AChR 抗体陽性が確認され、かつ、以下のいずれかに該当することが確認された結果、重症筋無力症（MG）と診断されていること：
  a. 過去に単一線維筋電図又は反復神経刺激法による神経筋伝達試験で異常所見が認められた。
  b. 過去に抗コリンエステラーゼ試験（塩化エドロホニウム試験又はネオスチグミン試験など）で陽性が認められた。
  c. 治験担当医師の判断に基づき、経口アセチルコリンエステラーゼ阻害薬投与で MG 徴候の改善が認められた。
- 以下の 1 つ以上に該当する gMG 患者と定義される難治性 gMG を有している：
  a. 以下の定義に基づき、1 年以上にわたって 1 種類以上の免疫抑制療法（IST）による治療が無効である：
     i. 日常生活動作に障害のある持続的な筋力低下
     ii. 治療中にもかかわらず、MG の悪化及び／又はクリーゼ発現
     iii. 副作用又は合併症による IST 不耐容

     免疫抑制剤には、コルチコステロイド、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、又はシクロホスファミドなどがある（これらに限るものではない。なお、日本ではコルチコステロイド、シクロスポリン、タクロリムスが MG の治療薬として承認されている）。
  b. 症状コントロールのため、維持的な血漿交換療法又は免疫グロブリン静注（IVIg）を要する（すなわち、筋力低下の治療のため、スクリーニング前の 12 ヵ月間で、3 ヵ月に 1 回以上の頻度で定期的な血漿交換療法又は IVIg を必要とした患者）。
  c. 現行の MG に対する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が判断した。
- スクリーニング時の Myasthenia Gravis Foundation of America（MGFA）臨床分類がクラス II～IV である。
- 12～18 歳の患者では、スクリーニング時の QMG 総スコアが 12 以上。6～11 歳の患者で

は、選択基準として QMG の最低値は定めないが、少なくとも 1 肢の筋力低下が認められている。

- 全ての MG 治療に関して、スクリーニング前の十分な期間にわたり用法・用量に変更がない。
  a. 本試験に参加する患者がアザチオプリン投与を受けている場合、それまでのアザチオプリン投与期間が 6 ヵ月以上で、かつスクリーニング前 2 ヵ月以上にわたり用量に変更がない。
  b. 本試験に参加する患者がその他の IST（すなわち、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、シクロホスファミド）の投与を受けている場合、それまでの IST 投与期間が 3 ヵ月以上で、かつスクリーニング前 4 週以上にわたり用量に変更がない。
  c. 本試験に参加する患者がスクリーニング時に IVIg 維持療法を受けている場合、それまでの IVIg 維持療法期間が 12 ヵ月以上で、かつスクリーニング前 3 ヵ月以上にわたり用量に変更がなく、スクリーニング期間中及び治験薬の初回投与後 12 週間、投与頻度及び用量に変更がないと予想される。その他の患者は全て、スクリーニング前 3 ヵ月以内に IVIg 維持療法を受けていない患者とする。
  d. 本試験に参加する患者が経口コルチコステロイドの投与を受けている場合、スクリーニング前 4 週以上にわたり用量に変更がない。
  e. 本試験に参加する患者がコリンエステラーゼ阻害薬の投与を受けている場合、スクリーニング前 2 週以上にわたり用量に変更がない。
- 妊娠可能な女性患者（すなわち初潮を迎えた女性）及び妊娠可能な女性パートナーを持つ男性患者は、治験薬の投与期間中及び最終投与後 5 ヵ月間、治験実施計画書に規定するガイダンスに従って避妊しなければならない。避妊に関する詳細なガイダンスについては、5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR 治験実施計画書 11.10 項を参照のこと。
- 妊娠可能な女性配偶者／パートナー、又は妊婦若しくは授乳中の配偶者又はパートナーを持つ男性患者は、治験薬の投与期間中及び最終投与後少なくとも 5 ヵ月間、二重バリア避妊法（男性のコンドーム使用及び女性パートナーの適切なバリア法の併用）を用いることに同意しなければならない。避妊に関する詳細なガイダンスについては、5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 CSR 治験実施計画書 11.10 項を参照のこと。

［除外基準］

以下のいずれかの基準に該当する患者は、本試験に参加できないこととした。

- 親又は法定後見人が Alexion Pharmaceuticals 社の従業員である。
- 活動性又は未治療の胸腺腫を有している。胸腺癌又は胸腺悪性腫瘍の既往を有している（ただし、適切な治療により治癒したとみなされ、かつスクリーニング以前の 5 年以上にわたり再発の所見がない場合を除く）。
- スクリーニング前 12 ヵ月以内に胸腺摘除を行っている。
- 眼筋又は眼周囲筋に限った筋力低下が認められる（MGFA 臨床分類クラス I）。
- スクリーニング時又はスクリーニング期間中に、MG クリーゼ又はクリーゼの兆候が認められた（MGFA 臨床分類クラス V）。
- 妊娠中又は授乳中である。
- 治験担当医師が臨床的に問題ありと判断した、何らかの治癒していない急性若しくは慢性

の全身性細菌感染症又はその他の感染症を有し、適切な抗生物質による治療を受けていない。
- 治癒していない髄膜炎菌感染を有している。
- 選択基準に記載のとおりに一定用量での IVIg 維持療法を受けていない場合、治験薬の初回投与前 4 週以内に IVIg 投与を受けている（例：レスキュー治療として）。
- 治験薬の初回投与前 4 週以内に血漿交換療法を受けている。
- 治験薬の初回投与前 6 ヵ月以内にリツキシマブの投与を受けている。
- 体重 15 kg 未満かつ IVIg 維持療法を受けている。
- 本試験の Day 1 での治験薬投与開始前 30 日以内、又は他の治験の治験薬の消失半減期の 5 倍の期間以内のいずれか長い期間に、別の介入試験に参加した、若しくは何らかの試験的治療を受けた。
- 過去にエクリズマブ又はその他の補体阻害薬の投与を受けたことがある。
- マウスタンパク質又はエクリズマブに含まれる添加物のいずれかに対する過敏症を有している。
- 患者の試験参加の妨げになる、患者に何らかのリスクがもたらされる、又は患者の評価に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師が判断した疾患又は精神状態を有している。
- スクリーニング開始前 1 年以内に薬物若しくはアルコールの乱用又は依存症の既往歴若しくはその疑いがある。

治験薬、用法・用量及びバッチ番号：

患者には、体重に基づくエクリズマブの導入期の用量を週 1 回、その後 2 週間ごとに維持期の用量を点滴静注した。

エクリズマブの用法・用量は、小児の体重に基づいて設定した（下表を参照）。

体重コホート [a,b]	導入期 [c]	維持期 [c]
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。
[c] 導入期及び維持期の用法・用量は、承認されたものと同じである。

IVIg の維持療法を受けながら本試験に参加する患者には、下表に従って、予想されるエクリズマブの約 50%のクリアランス増加に相当するエクリズマブの補充投与を行った。

体重コホート [a,b]	導入期 補充投与量	導入期 総投与量	維持期 補充投与量	維持期 総投与量
40 kg 以上	600 mg	1500 mg	600 mg	1800 mg
30 kg 以上 40 kg 未満	300 mg	900 mg	600 mg	1500 mg
20 kg 以上 30 kg 未満	300 mg	900 mg	300 mg	900 mg
10 kg 以上 20 kg 未満 [c]	300 mg	900 mg	300 mg	600 mg

[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。
[c] この群には体重分類が 15～20 kg の患者のみを組み入れることとした。
注：エクリズマブ補充投与の時期は IVIg の頻度により異なり、以下に示す：
・患者がエクリズマブ投与期間中に IVIg 治療の投与サイクルを 4 週ごとかそれよりも短い間隔で継続する場合は、規定のエクリズマブ投与と同時に補充投与を行うこととした。
・患者がエクリズマブ投与期間中に IVIg 治療の投与サイクルを 4 週ごとよりも長い間隔で受ける場合は、次回の規定のエクリズマブ投与日に IVIg 投与サイクルの最終投与を行った後、補充投与を行うこととした。
・患者がエクリズマブの初回投与前 4 週間以内に IVIg 投与を受ける場合は、エクリズマブの初回投与と同時に補充投与を行うこととした（すなわち、総投与量は予定された初回投与量に補充投与量を加えた量とした）。
略語：IVIg＝免疫グロブリン静注

製剤のバッチ番号：0000511421、GCS512908、GCS515680、GCS518219、GCS518293、GCS518747 及び GCS519703

治療期間：

本試験では、26 週間の主要評価投与期（試験の評価項目を評価する期間と定義）及び最長 208 週間の継続投与期（治験総括報告書作成時点で継続中）を設定した。

また、2～4 週間のスクリーニング期及びエクリズマブの最終投与後に始まる 8 週間の安全性の追跡調査期を設定した。個々の患者の全試験期間は最長 246 週間と想定される（スクリーニングから安全性の追跡調査の終了まで）。

評価項目：

有効性：

［主要評価項目］

- 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

［副次的評価項目］

- 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
- レスキュー治療実施の有無によらない、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
- 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、Myasthenia Gravis Composite（MGC）総スコアのベースラインからの変化量
- レスキュー治療実施の有無によらない、European Quality of Life 5-Dimension Youth version（EQ-5D-Y）のベースラインからの変化量
- レスキュー治療実施の有無によらない、Neurological Quality of Life Pediatric Fatigue questionnaire（Neuro-QoL Pediatric Fatigue）のベースラインからの変化量（対象：8 歳以上の患者）

- レスキュー治療実施の有無によらない、PROMIS Parent Proxy Item Bank v2.0 - Fatigue - Short Form 10a のベースラインからの変化量（対象：8 歳未満の患者）
- レスキュー治療実施の有無によらない MGFA post-intervention status（MGFA-PIS）
- 臨床的悪化が認められた患者、MG クリーゼを発現した患者、及びレスキュー治療を要した患者の数及び割合

薬物動態／薬力学：

- 薬物動態／薬力学パラメータ：ベースライン、並びに投与期間中の 24 時間後（Day 2）、Week 12 及び Week 26 の各時点での最高血清中薬物濃度、トラフ濃度、消失半減期、クリアランス、遊離型補体 C5（C5）濃度、及び *in vitro* 溶血活性

安全性：

- 有害事象及び重篤な有害事象の発現割合
- 中止に至った有害事象の発現割合
- 臨床検査値のベースラインからの変化
- バイタルサインのベースラインからの変化
- 心電図パラメータのベースラインからの変化
- 身体検査の評価
- 抗薬物抗体（ADA）の発現

統計手法：

1. 有効性

本製造販売承認事項一部変更承認申請の中間解析では、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を mFAS に関して実施した。

- QMG 総スコアのベースラインからの変化量に関する有効性の主要解析では、反復測定モデルを用い、ベースラインでの QMG 総スコア及び来院を共変量として、QMG の変化量を解析した。Week 12 の最小二乗平均を用いて主要仮説を検定した（有意水準：両側 5%）。また、Week 26 の最小二乗平均を用いて Paediatric Committee of the European Medicines Agency が規定した主要仮説を検定した（有意水準：5%）。p 値、平均値の標準誤差及び 95%信頼区間（CI）を算出した。
- 特定の来院時点で、レスキュー治療実施の有無によらず、又は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を来院別に要約した。来院別に、患者の割合の正確な（Clopper-Pearson）CI 及び p 値を示した。
- MG-ADL 及び MGC の解析では、反復測定モデルに基づき、特定の来院時点でのベースラインからの変化量を解析した。来院別に CI 及び p 値を示し、仮設検定では第 1 種の過誤確率を両側 5%とした。
- 特定の来院時点で、レスキュー治療実施の有無によらず、又は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を来院別に要約した。来院別に CI 及び p 値を示した。
- EQ-5D-Y 及び Neuro-QoL Pediatric Fatigue の解析では、それぞれの項目のベースラインでの共変量及び来院の効果を含む反復測定モデルに基づき、ベースラインからの変化量を解析した。来院別に CI 及び p 値を示し、仮設検定では第 1 種の過誤確率を両側 5%とした。
- 主要評価投与期での MGFA-PIS を要約した。

- 主要評価投与期で臨床的悪化及び／又は MG クリーゼを 1 回以上発現した患者の数及び割合を要約した。また、主要評価投与期でのレスキュー治療の使用も要約した。

2. 薬物動態／薬力学

- 薬物動態及び薬力学の測定結果を来院別に要約した。

3. 安全性

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安全性の結果を、安全性解析対象集団に関して解析した。

- データカットオフ時点までに発現した有害事象及び重篤な有害事象を器官別大分類及び基本語別に要約し、中止に至った有害事象及び重篤な有害事象が認められた患者一覧表を作成した。
- 血液生化学的検査及び血液学的検査の絶対値及び経時的なベースラインからの変化量を記述的に要約した。基準値に対する臨床検査値異常（低値、正常値、高値）をベースラインの異常値と比較したシフト解析により要約した。また、臨床検査値異常が認められた患者一覧表を作成した。
- バイタルサイン（体重を含む）の絶対値及びベースラインからの変化量を来院別に要約した。
- 心電図に関して、心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、RR 間隔、QT 間隔、補正 QT（QTc）間隔、Bazett 式を用いた QTc 間隔及び Fridericia 式を用いた QTc 間隔の要約統計量及びベースラインからの平均変化量を示した。
- 身体検査で異常所見が認められた患者の数及び割合を来院別に要約した。
- ADA 陽性の患者の数及び割合を、来院別、主要評価投与期のいずれかの時点、及びデータカットオフ時点までの試験期間中のいずれかの時点で要約した。また、ベースライン後に常に ADA 陽性を示した患者、及びベースライン後に ADA 陽性を示さなかった患者の数及び割合を要約した。

結果の要約：

患者の内訳：

本試験では、計 16 名がスクリーニングされ、このうち 12 名（75.0%）が登録された。12 歳未満の 1 名が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、残る計 11 名にエクリズマブが投与された。データカットオフ時点で、11 名のうち 10 名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。また、1 名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。

人口統計学的特性及びベースライン特性：

FAS 全体で、女性が 9 名（81.8%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 5 名（45.5%）、日本人が 3 名（27.3%）であり、スクリーニング時の平均年齢は 14.8 歳であった。大多数の患者（10 名、90.9%）はベースラインでの体重が 40 kg 以上であった。

患者全員が治験実施計画書に適合して gMG と診断され、スクリーニング時の MGFA 臨床分類はクラス IIa～IVa 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平均値（標準偏差［SD］）は 3.99（2.909）年であった。

曝露：

患者ごとの試験期間、エクリズマブの投与期間及び投与回数は、大多数の患者で治験実施計画

書に規定した評価スケジュールと一致していた。
主要評価投与期では、投与遵守率は 10 名（90.9%）が 100%、1 名（9.1%）が 90%以上 100%未満であった。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のため、主要評価投与期の Week 8 で計画されていた維持投与が 1 名で実施されなかった。
データカットオフ時点までの試験全体では、投与遵守率は 9 名（81.8%）が 100%、2 名（18.2%）が 90%以上 100%未満であった。主要評価投与期でエクリズマブが投与されなかった 1 名に加えて、COVID-19 のため、継続投与期の Week 28 及び Week 30 で計画されていた 2 回の維持投与が 1 名で実施されなかった。データカットオフ時点までの試験期間の平均値（範囲）は 600.5（169～1086）日間であった。患者ごとのエクリズマブの投与回数の平均値は 44.8（SD：22.93、範囲：15～79）回であった。

有効性の結果：

- QMG 総スコアのベースラインからの改善が、Week 1 という早い段階で認められ（ベースラインからの変化量の最小二乗平均［95% CI］：-3.6［-6.17, -0.94］、p = 0.0116）、主要評価投与期を通して持続した（ベースラインからの変化量の最小二乗平均［95% CI］：Week 12 で-5.2［-7.81, -2.57］、p = 0.0009；Week 26 で-5.8［-8.40, -3.13］、p = 0.0004）。Week 26 での QMG 総スコアのベースラインからの変化量の中央値（最小値、最大値）は、ベースラインで IVIg の維持療法が実施された患者（5 名）で-5.0（-17、0）、ベースラインで IVIg の維持療法が実施されなかった患者（5 名）で-6.0（-8、-4）であった。
- QMG 総スコアのベースラインから 5 ポイント以上の低下が、Week 12 で 6/11 名（54.5%）に、Week 26 で 7/10 名（70.0%）に認められた（いずれも p < 0.0001）。
- MG-ADL 総スコアのベースラインからの改善が、Week 1 という早い段階で認められ（ベースラインからの変化量の最小二乗平均［95% CI］：-1.6［-2.92, -0.34］、p = 0.0167）、主要評価投与期を通して持続した（ベースラインからの変化量の最小二乗平均［95% CI］：Week 12 で-1.6［-2.92, -0.34］、p = 0.0167；Week 26 で-2.3［-3.63, -1.03］、p = 0.0017）。Week 26 での MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の中央値（最小値、最大値）は、ベースラインで IVIg の維持療法が実施された患者（5 名）で-3.0（-5、-1）、ベースラインで IVIg の維持療法が実施されなかった患者（5 名）で-2.0（-5、0）であった。
- MG-ADL 総スコアのベースラインから 3 ポイント以上の低下が、Week 12 で 4/11 名（36.4%）に、Week 26 で 5/10 名（50.0%）に認められた（いずれも p < 0.0001）。
- 主要評価投与期の Week 22 と Week 24 の来院の間でレスキュー治療を受けた 1/11 名（9.1%）では、Week 20 以降の QMG 及び MG-ADL が評価されなかった。このため、レスキュー治療を受けることなく（すなわち、最初のレスキュー治療後の来院時にノンレスポンダーとして患者をカウント）、QMG 総スコアが 5 ポイント以上低下した患者の割合及び MG-ADL 総スコアが 3 ポイント以上低下した患者の割合の解析結果は、全ての時点で上記の結果と同じであった。
- MGC 総スコアのベースラインからの改善が、Week 1 という早い段階で認められ（ベースラインからの変化量の最小二乗平均［95% CI］：-4.8［-8.94, -0.73］、p = 0.0252）、主要評価投与期を通して持続した（ベースラインからの変化量の最小二乗平均［95% CI］：Week 12 で-8.2［-12.30, -4.10］、p = 0.0012；Week 26 で-8.8［-12.93, -4.69］、p = 0.0007）。Week 26 での MGC 総スコアのベースラインからの変化量の中央値（最小値、最大値）は、ベースラインで IVIg の維持療法が実施された患者（4 名）で-4.0（-21、0）、ベースラインで IVIg の

維持療法が実施されなかった患者（5 名）で-11.0（-13、-11）であった。

- EQ-5D-Y 視覚アナログスケール（VAS）のベースラインからの改善が、ベースライン後の最初の時点である Week 4 で認められ（ベースラインからの変化量の最小二乗平均［95% CI］：19.2［8.99, 29.47］、p = 0.0011）、主要評価投与期を通して持続した（ベースラインからの変化量の最小二乗平均［95% CI］：Week 12 で 23.7［13.45, 33.93］、p = 0.0002；Week 26 で 21.0［10.60, 31.39］、p = 0.0005）。Week 26 での EQ-5D-Y VAS のベースラインからの変化量の中央値（最小値、最大値）は、ベースラインで IVIg の維持療法が実施された患者（5 名）で 5.0（0、60）、ベースラインで IVIg の維持療法が実施されなかった患者（5 名）で 25.0（0、55）であった。
- Neuro-QoL Pediatric Fatigue 総スコアのベースラインからの改善が、ベースライン後の最初の時点である Week 4 で認められ（ベースラインからの変化量の最小二乗平均［95% CI］：-4.6［-7.98, -1.30］、p = 0.0103）、主要評価投与期を通して持続した（ベースラインからの変化量の最小二乗平均［95% CI］：Week 12 で-6.5［-9.80, -3.11］、p = 0.0011；Week 26 で-7.7［-11.05, -4.31］、p = 0.0003）。Week 26 での Neuro-QoL Pediatric Fatigue 総スコアのベースラインからの変化量の中央値（最小値、最大値）は、ベースラインで IVIg の維持療法が実施された患者（5 名）で-4.0（-12、-2）、ベースラインで IVIg の維持療法が実施されなかった患者（5 名）で-10.0（-22、0）であった。
- Week 26 での MGFA-PIS は、評価した全ての患者（10/10 名［100%］）で改善した。
- 日本人集団でも、全体集団と同様にエクリズマブ投与による改善が認められた。

安全性の結果：

- データカットオフ時点までに、11 名（100%）に 127 件の有害事象が発現した。安全性解析対象集団全体での主な有害事象（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「発熱」及び「四肢痛」（各 3 名、27.3%）であった。
- 有害事象の重症度は、全て中等度又は軽度であった。大多数の有害事象は治験薬との関連なしと判断された。治験責任医師により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。死亡、試験の中止に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれも認められなかった。
- 重篤な有害事象が 3 名（27.3%）に 6 件発現した。このうち、「扁桃周囲膿瘍」が 1 名に 1 件発現し、治験責任医師により治験薬との関連性が否定できないと判断された。その他の重篤な有害事象（5 件）は治験薬との関連なしと判断された。
- 敗血症、髄膜炎菌感染及びアスペルギルス感染は認められなかった。注目すべき有害事象が計 2 名（18.2%）に 10 件発現した。すなわち、1 名に「扁桃周囲膿瘍」が、別の 1 名に「湿疹」が 7 件、「発疹」及び「蕁麻疹」が各 1 件発現し、既往の症状の悪化と考えられた。
- 臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見に、臨床的に重要な変化は認められなかった。
- 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。

薬物動態の結果：

- Week 1 の投与前及び Week 12 の投与前の各 1 名を除き、投与開始後の全ての時点で、C5 の完全な阻害に必要な血清中エクリズマブ濃度（116 μg/mL）を超えていた。
- IVIg の安定した維持療法が実施されている小児 gMG 患者では、エクリズマブの一連の補

充投与が実施された。IVIg の維持療法（及び相当するエクリズマブの補充投与）が実施された患者と実施されなかった患者で、エクリズマブの曝露量に意味のある差は認められなかった。

- 全体として、血清中エクリズマブ濃度は、成人でみられた最大曝露を超えておらず、小児 gMG 患者で予想される範囲内にあった。

薬力学の結果：

- 主要評価投与期を通して、全ての時点で血清遊離 C5 濃度は 0.5 μg/mL（閾値）未満であり、終末補体がエクリズマブの投与後に速やかに、かつ完全に阻害されたことが示された。
- 主要評価投与期を通して、溶血活性（%）の平均値は 20%未満であり、全ての時点で溶血は完全に阻害されたことが示された。

免疫原性の結果：

- 主要評価投与期を通して、エクリズマブが投与された小児 gMG 患者で、エクリズマブ投与後の ADA の発現は認められなかった。

結論：

エクリズマブは、日本人を含む小児 gMG 患者の治療に安全かつ有効であることが認められた。

- QMG 総スコア（主要評価項目）、並びに MG-ADL 及び MGC 総スコアに関して、統計学的に有意なベースラインからの改善が Week 1 という早い段階で認められ、主要評価投与期を通して持続した。また、EQ-5D-Y VAS 及び Neuro-QoL Pediatric Fatigue 総スコアに関しても、Week 26 までベースラインからの変化量に統計学的に有意な改善が認められた。さらに、Week 26 での MGFA-PIS は評価した全ての患者（10/10 名［100%］）で改善した。
- 患者数が少なかったため正式な統計学的比較は実施しなかったものの、QMG 及び MG-ADL 総スコアの経時的な改善は、ベースラインで IVIg の維持療法が実施された患者と IVIg の維持療法が実施されなかった患者で同程度であった。一方、MGC 総スコア、EQ-5D-Y VAS 及び Neuro-QoL Pediatric Fatigue 総スコアの改善の程度は、ベースラインで IVIg の維持療法が実施されなかった患者では IVIg の維持療法が実施された患者と比較して数値上で大きかった。
- 全体として、本試験の安全性データは、既承認の適応での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。
- 全体として、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内にあり、IVIg の維持療法（及び相当する補充投与）が実施された患者と実施されなかった患者で、エクリズマブの曝露量に意味のある差は認められなかった。
- 主要評価投与期を通して、全ての時点で血清遊離 C5 濃度は 0.5 μg/mL（閾値）未満であり、終末補体がエクリズマブの投与後に速やか、かつ完全に阻害されたことが示された。
- 主要評価投与期を通して、溶血活性（%）の平均値は 20%未満であり、全ての時点で溶血は完全に阻害されたことが示された。
- 主要評価投与期を通して、エクリズマブが投与された小児 gMG 患者で、エクリズマブ投与後の ADA の発現は認められなかった。

報告書作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

1.2 付録

● 有害事象

ECU-MG-303 試験で認められた有害事象の状況を以下に示す。

種類	全体	日本人集団
全て	Table 14.3.1.3.5	Table 14.3.1.3.5.J
因果関係あり	Table 14.3.1.3.6	Table 14.3.1.3.6.J
重篤	Table 14.3.1.3.7.1	Table 14.3.1.3.7.1.J
投与中止	-	-

● 個別症例の詳細

ECU-MG-303 試験で認められたその他の重篤な有害事象の詳細を以下に示す。

1. その他の重篤な有害事象の詳細

1.3 長期データの要約

国際共同第 3 相試験【治験実施計画書番号：ECU-MG-303】は、26 週間の主要評価投与期とそれに続く最長 208 週間の継続投与期で構成されており、継続投与期に移行した全患者が Week 52 の評価を終了した以降に追加でデータをカットオフして、長期投与時の有効性及び安全性を評価した（データカットオフ日：2022 年 6 月 1 日）。

当該長期データの要約を Table 2 に示す。なお、有効性では Week 52 までのデータ、安全性ではデータカットオフ時点まで（Week 52 以降を含む）のデータを含めた。

Table 2: 第 3 相試験【治験実施計画書番号：ECU-MG-303】（長期データ）

結果の要約：

患者の内訳：

本試験でエクリズマブが投与された患者は 11 名（日本人 3 名）で、このうち 10 名（90.9%、日本人 3 名）が主要評価投与期を完了して継続投与期に移行し、エクリズマブの投与が継続された。残りの 1 名（9.1%）は「医師の判断」で主要評価投与期に試験を中止した。継続投与期に移行した 10 名はいずれもデータカットオフ時点で継続中であった。

有効性の結果：

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（Table 3 及び Figure 1）、MG-ADL 総スコア（Table 5 及び Figure 2）及び MGC 総スコア（Table 7 及び Figure 3）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（Table 4、Table 6 及び Table 8）。

安全性の結果：

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。

安全性解析対象集団でのデータカットオフ時点までの有害事象の発現状況の概要を Table 9 に示す。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。治験薬との関連性が否定できない有害事象は 5 名（45.5%）に発現した。有害事象の重症度は全て中等度又は軽度であり、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。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、注目すべき有害事象が 4 名（36.4%）に発現したが、敗血症、髄膜炎菌感染及びアスペルギルス感染は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見に、臨床的に重要な変化は認められなかった。全体として、長期投与時の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。

結論：

- 有効性では、QMG 総スコア、MG-ADL 総スコア及び MGC 総スコアのいずれでも、26 週間の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、日本人集団でも全体集団と同様の推移を示した。
- データカットオフ時点までの長期安全性データから、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、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、新たな安全性上の問題は認められなかった。また、髄膜炎菌感染もみられなかった。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。
- 日本人を含む小児 gMG 患者に対して長期投与した際にも、エクリズマブは良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。

Table 3: 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 Week 52 までの変化量（全体集団、MMRM）（継続投与解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］

来院日	統計量	全体集団 (N = 10)	p 値
Week 1	n	10	< 0.0001
	最小二乗平均（SEM）	-3.8 (0.8)	-
	95% CI	(-5.57, -2.13)	-
Week 4	n	10	< 0.0001
	最小二乗平均（SEM）	-6.5 (0.8)	-
	95% CI	(-8.27, -4.83)	-
Week 12	n	10	< 0.0001
	最小二乗平均（SEM）	-5.5 (0.8)	-
	95% CI	(-7.27, -3.83)	-
Week 26	n	10	< 0.0001
	最小二乗平均（SEM）	-6.1 (0.8)	-
	95% CI	(-7.87, -4.43)	-
Week 40	n	8	< 0.0001
	最小二乗平均（SEM）	-6.3 (0.9)	-
	95% CI	(-8.10, -4.46)	-
Week 52	n	8	< 0.0001
	最小二乗平均（SEM）	-4.7 (0.9)	-
	95% CI	(-6.52, -2.87)	-

注：ベースラインからの変化量の反復測定解析に基づく制限付き最尤法の p 値を示し、最小二乗平均が 0 に等しいかどうかを検定した。モデルには来院及びベースライン値の項を含め、欠測値は補完しなかった。複合対称共分散構造を用いた。データカットオフ日 = 2022 年 6 月 1 日

略語：CI = 信頼区間；MMRM = 混合効果モデルによる反復測定解析法；QMG = Quantitative Myasthenia Gravis；SEM = 平均値の標準誤差

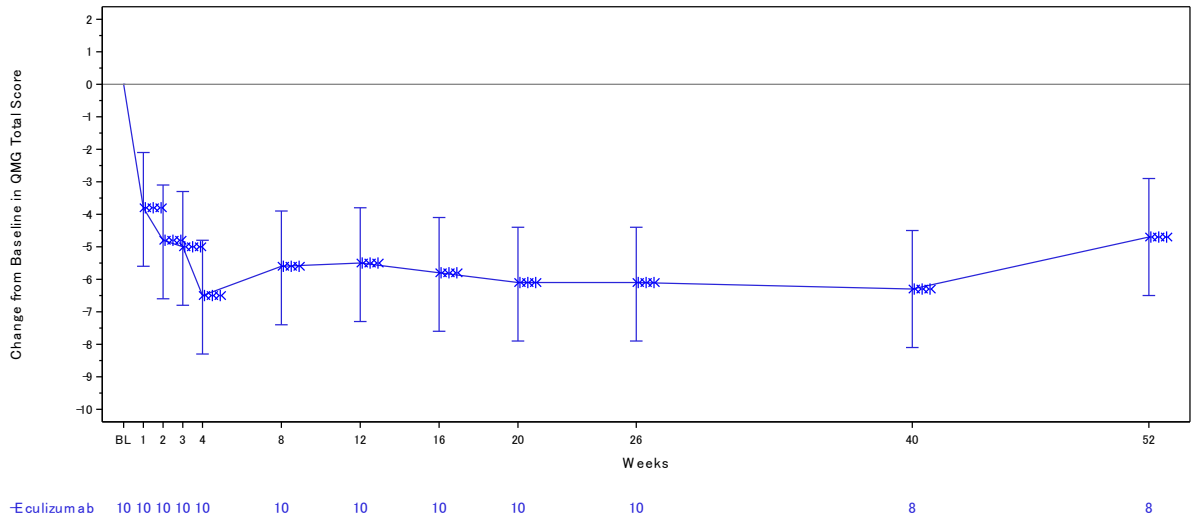
Source: 5.3.5.2.2 項 ECU-MG-303 CSR addendum Table 14.2.1.1.1.1

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 Week 52 までの変化量（全体集団及び日本人集団）（継続投与解析対象集団）［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 = 5）	登録時 IVIg 維持療法なし（N = 5）	合計（N = 10）	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	5	5	10	1	2	3
	平均値（SD）	-4.2 (4.92)	-3.4 (2.88)	-3.8 (3.82)	-2.0 (NA)	-2.5 (3.54)	-2.3 (2.52)
	SE	2.20	1.29	1.21	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	5	5	10	1	2	3
	平均値（SD）	-6.4 (6.47)	-6.6 (2.97)	-6.5 (4.74)	-5.0 (NA)	-7.5 (4.95)	-6.7 (3.79)
	SE	2.89	1.33	1.50	NA	3.50	2.19
	中央値	-5.0	-6.0	-5.5	-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	5	5	10	1	2	3
	平均値（SD）	-5.6 (6.35)	-5.4 (2.30)	-5.5 (4.50)	-6.0 (NA)	-5.5 (3.54)	-5.7 (2.52)
	SE	2.84	1.03	1.42	NA	2.50	1.45
	中央値	-5.0	-6.0	-5.5	-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
Week 40	n	3	5	8	1	2	3
	平均値（SD）	-7.7 (7.02)	-6.4 (1.52)	-6.9 (3.98)	-7.0 (NA)	-6.5 (0.71)	-6.7 (0.58)
	SE	4.06	0.68	1.41	NA	0.50	0.33
	中央値	-7.0	-7.0	-7.0	-7.0	-6.5	-7.0
	最小値、最大値	-15, -1	-8, -4	-15, -1	-7, -7	-7, -6	-7, -6
Week 52	n	4	4	8	1	1	2
	平均値（SD）	-4.5 (6.14)	-5.3 (2.06)	-4.9 (4.26)	-5.0 (NA)	-5.0 (NA)	-5.0 (0.00)
	SE	3.07	1.03	1.51	NA	NA	0.00
	中央値	-4.5	-5.0	-5.0	-5.0	-5.0	-5.0
	最小値、最大値	-12, 3	-8, -3	-12, 3	-5, -5	-5, -5	-5, -5

データカットオフ日 = 2022 年 6 月 1 日
略語：IVIg = 免疫グロブリン静注；NA = 該当データなし；QMG = Quantitative Myasthenia Gravis；SD = 標準偏差；SE = 標準誤差
Source: 5.3.5.2.2 項 ECU-MG-303 CSR addendum Table 14.2.1.1.2.1 及び Table 14.2.1.1.2.1.J

Figure 1: MMRM に基づく QMG 総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量の推移（最小二乗平均、95% CI）（継続投与解析対象集団）［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。データカットオフ日 = 2022 年 6 月 1 日
略語：BL = ベースライン；CI = 信頼区間；MMRM = 混合効果モデルによる反復測定解析法；QMG = Quantitative Myasthenia Gravis
Source: 5.3.5.2.2 項 ECU-MG-303 CSR addendum Figure 14.2.1.1.1

Table 5: レスキュー治療実施の有無によらない、MG-ADL 総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量（全体集団、MMRM）（継続投与解析対象集団）［ECU-MG-303 試験］

来院日	統計量	全体集団 (N = 10)	p 値
Week 1	n	10	0.0010
	最小二乗平均（SEM）	-1.8 (0.5)	-
	95% CI	(-2.80, -0.80)	-
Week 4	n	10	0.0002
	最小二乗平均（SEM）	-2.1 (0.5)	-
	95% CI	(-3.10, -1.10)	-
Week 12	n	10	0.0006
	最小二乗平均（SEM）	-1.9 (0.5)	-
	95% CI	(-2.90, -0.90)	-
Week 26	n	10	< 0.0001
	最小二乗平均（SEM）	-2.5 (0.5)	-
	95% CI	(-3.50, -1.50)	-
Week 40	n	10	< 0.0001
	最小二乗平均（SEM）	-2.6 (0.5)	-
	95% CI	(-3.60, -1.60)	-
Week 52	n	9	0.0012
	最小二乗平均（SEM）	-1.8 (0.5)	-
	95% CI	(-2.82, -0.77)	-

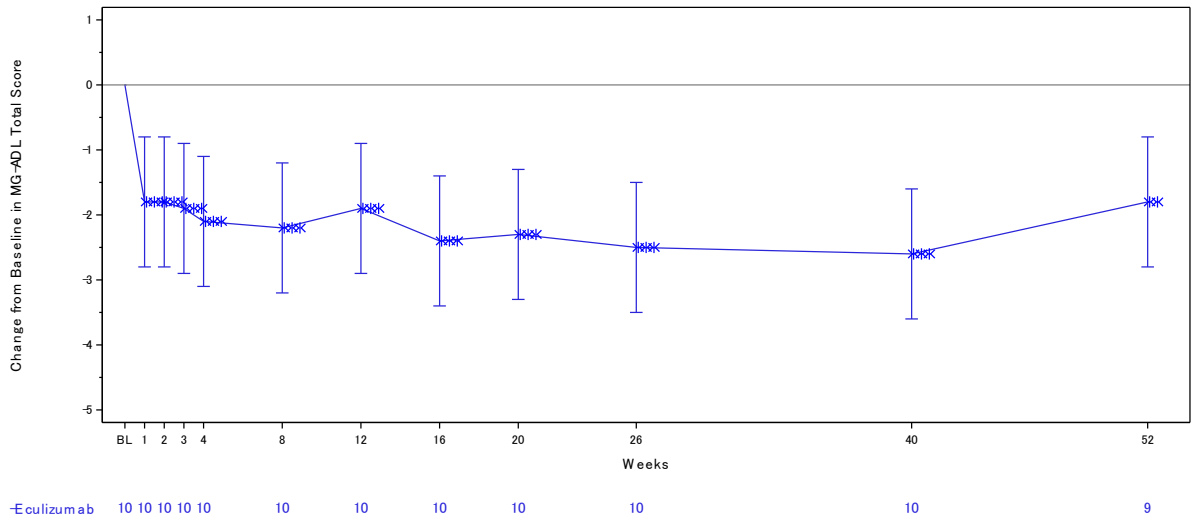
注：ベースラインからの変化量の反復測定解析に基づく制限付き最尤法の p 値を示し、最小二乗平均が 0 に等しいかどうかを検定した。モデルには来院及びベースライン値の項を含め、欠測値は補完しなかった。複合対称共分散構造を用いた。データカットオフ日 = 2022 年 6 月 1 日
略語：CI = 信頼区間；MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living；MMRM = 混合効果モデルによる反復測定解析法；SEM =平均値の 標準誤差
Source: 5.3.5.2.2 項 ECU-MG-303 CSR addendum Table 14.2.2.1.1.1

Table 6: レスキュー治療実施の有無によらない、MG-ADL 総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量（全体集団及び日本人集団）（継続投与解析対象集団）［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 = 5)	登録時 IVIg 維持療法なし (N = 5)	合計 (N = 10)	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	5	5	10	1	2	3
	平均値（SD）	-1.6 (1.52)	-2.0 (1.87)	-1.8 (1.62)	-2.0 (NA)	-1.5 (0.71)	-1.7 (0.58)
	SE	0.68	0.84	0.51	NA	0.50	0.33
	中央値	-1.0	-2.0	-1.5	-2.0	-1.5	-2.0
	最小値、最大値	-4, 0	-5, 0	-5, 0	-2, -2	-2, -1	-2, -1
Week 4	n	5	5	10	1	2	3
	平均値（SD）	-2.2 (1.64)	-2.0 (1.22)	-2.1 (1.37)	-3.0 (NA)	-2.0 (0.00)	-2.3 (0.58)
	SE	0.73	0.55	0.43	NA	0.00	0.33
	中央値	-3.0	-2.0	-2.5	-3.0	-2.0	-2.0
	最小値、最大値	-4, 0	-3, 0	-4, 0	-3, -3	-2, -2	-3, -2
Week 12	n	5	5	10	1	2	3
	平均値（SD）	-1.8 (2.39)	-2.0 (1.87)	-1.9 (2.02)	-3.0 (NA)	-2.0 (0.00)	-2.3 (0.58)
	SE	1.07	0.84	0.64	NA	0.00	0.33
	中央値	-3.0	-2.0	-2.0	-3.0	-2.0	-2.0
	最小値、最大値	-4, 2	-5, 0	-5, 2	-3, -3	-2, -2	-3, -2
Week 26	n	5	5	10	1	2	3
	平均値（SD）	-2.8 (1.79)	-2.2 (1.92)	-2.5 (1.78)	-4.0 (NA)	-2.0 (1.41)	-2.7 (1.53)
	SE	0.80	0.86	0.56	NA	1.00	0.88
	中央値	-3.0	-2.0	-2.5	-4.0	-2.0	-3.0
	最小値、最大値	-5, -1	-5, 0	-5, 0	-4, -4	-3, -1	-4, -1
Week 40	n	5	5	10	1	2	3
	平均値（SD）	-2.8 (2.28)	-2.4 (2.30)	-2.6 (2.17)	-5.0 (NA)	-2.5 (0.71)	-3.3 (1.53)
	SE	1.02	1.03	0.69	NA	0.50	0.88
	中央値	-3.0	-2.0	-2.5	-5.0	-2.5	-3.0
	最小値、最大値	-5, 0	-6, 0	-6, 0	-5, -5	-3, -2	-5, -2
Week 52	n	5	4	9	1	1	2
	平均値（SD）	-1.4 (4.98)	-2.3 (2.63)	-1.8 (3.90)	-5.0 (NA)	0.0 (NA)	-2.5 (3.54)
	SE	2.23	1.31	1.30	NA	NA	2.50
	中央値	-3.0	-2.0	-3.0	-5.0	0.0	-2.5
	最小値、最大値	-5, 7	-5, 0	-5, 7	-5, -5	0, 0	-5, 0

データカットオフ日 = 2022 年 6 月 1 日
略語：IVIg = 免疫グロブリン静注；MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living；NA = 該当データなし；SD = 標準偏差；SE = 標準誤差
Source: 5.3.5.2.2 項 ECU-MG-303 CSR addendum Table 14.2.2.1.2.1 及び Table 14.2.2.1.2.1.J

Figure 2: MG-ADL 総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量の推移（最小二乗平均、95% CI）（継続投与解析対象集団）［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。データカットオフ日 = 2022 年 6 月 1 日
略語：BL = ベースライン；CI = 信頼区間；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: 5.3.5.2.2 項 ECU-MG-303 CSR addendum Figure 14.2.2.1.1.1

Table 7: レスキュー治療実施の有無によらない、MGC 総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量（全体集団、MMRM）（継続投与解析対象集団）[ECU-MG-303 試験]

来院日	統計量	全体集団 (N = 10)	p 値
Week 1	n	10	< 0.0001
	最小二乗平均（SEM）	-5.5 (0.9)	-
	95% CI	(-7.30, -3.65)	-
Week 4	n	10	< 0.0001
	最小二乗平均（SEM）	-9.2 (0.9)	-
	95% CI	(-11.00, -7.35)	-
Week 12	n	10	< 0.0001
	最小二乗平均（SEM）	-9.1 (0.9)	-
	95% CI	(-10.90, -7.25)	-
Week 26	n	10	< 0.0001
	最小二乗平均（SEM）	-9.5 (0.9)	-
	95% CI	(-11.30, -7.65)	-
Week 40	n	9	< 0.0001
	最小二乗平均（SEM）	-9.2 (0.9)	-
	95% CI	(-11.08, -7.35)	-
Week 52	n	9	< 0.0001
	最小二乗平均（SEM）	-8.4 (0.9)	-
	95% CI	(-10.26, -6.53)	-

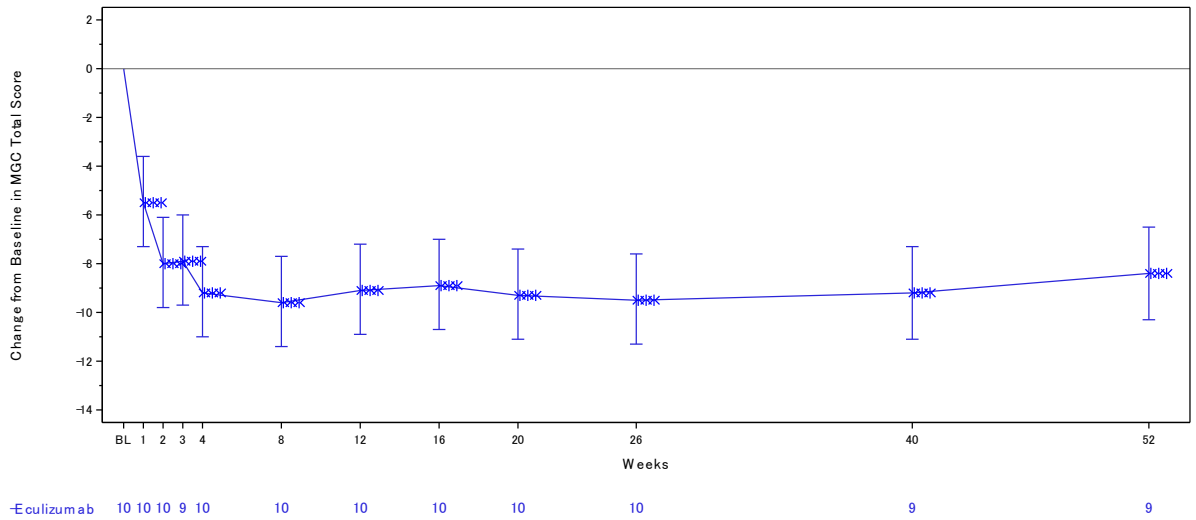
注：ベースラインからの変化量の反復測定解析に基づく制限付き最尤法の p 値を算出し、最小二乗平均が 0 に等しいかどうかを検定した。モデルには来院及びベースライン値の項を含め、欠測値は補完しなかった。複合対称共分散構造を用いた。データカットオフ日 = 2022 年 6 月 1 日
略語：CI = 信頼区間；MGC = Myasthenia Gravis Composite；MMRM = 混合効果モデルによる反復測定解析法；SEM = 平均値の標準誤差
Source: 5.3.5.2.2 項 ECU-MG-303 CSR addendum Table 14.2.2.4.1.1

Table 8: レスキュー治療実施の有無によらない、MGC 総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量（全体集団及び日本人集団）（継続投与解析対象集団）［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 = 5)	登録時 IVIg 維持療法なし (N = 5)	合計 (N = 10)	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	5	5	10	1	2	3
	平均値（SD）	-4.0 (6.82)	-6.8 (1.48)	-5.4 (4.88)	-1.0 (NA)	-5.5 (0.71)	-4.0 (2.65)
	SE	3.05	0.66	1.54	NA	0.50	1.53
	中央値	-2.0	-7.0	-5.5	-1.0	-5.5	-5.0
	最小値、最大値	-16, 1	-9, -5	-16, 1	-1, -1	-6, -5	-6, -1
Week 4	n	5	5	10	1	2	3
	平均値（SD）	-7.6 (8.26)	-10.6 (2.19)	-9.1 (5.92)	-2.0 (NA)	-11.0 (0.00)	-8.0 (5.20)
	SE	3.70	0.98	1.87	NA	0.00	3.00
	中央値	-6.0	-11.0	-10.0	-2.0	-11.0	-11.0
	最小値、最大値	-21, 0	-13, -7	-21, 0	-2, -2	-11, -11	-11, -2
Week 12	n	5	5	10	1	2	3
	平均値（SD）	-7.0 (10.37)	-11.0 (1.22)	-9.0 (7.27)	-2.0 (NA)	-10.0 (0.00)	-7.3 (4.62)
	SE	4.64	0.55	2.30	NA	0.00	2.67
	中央値	-6.0	-11.0	-10.0	-2.0	-10.0	-10.0
	最小値、最大値	-23, 5	-13, -10	-23, 5	-2, -2	-10, -10	-10, -2
Week 26	n	5	5	10	1	2	3
	平均値（SD）	-7.4 (8.23)	-11.4 (0.89)	-9.4 (5.91)	-2.0 (NA)	-11.0 (0.00)	-8.0 (5.20)
	SE	3.68	0.40	1.87	NA	0.00	3.00
	中央値	-6.0	-11.0	-11.0	-2.0	-11.0	-11.0
	最小値、最大値	-21, 0	-13, -11	-21, 0	-2, -2	-11, -11	-11, -2
Week 40	n	4	5	9	1	2	3
	平均値（SD）	-7.5 (8.58)	-11.2 (1.10)	-9.6 (5.66)	-2.0 (NA)	-10.5 (0.71)	-7.7 (4.93)
	SE	4.29	0.49	1.89	NA	0.50	2.85
	中央値	-5.5	-11.0	-11.0	-2.0	-10.5	-10.0
	最小値、最大値	-19, 0	-13, -10	-19, 0	-2, -2	-11, -10	-11, -2
Week 52	n	5	4	9	1	1	2
	平均値（SD）	-5.8 (9.96)	-11.3 (0.96)	-8.2 (7.63)	-2.0 (NA)	-10.0 (NA)	-6.0 (5.66)
	SE	4.45	0.48	2.54	NA	NA	4.00
	中央値	-6.0	-11.5	-10.0	-2.0	-10.0	-6.0
	最小値、最大値	-19, 8	-12, -10	-19, 8	-2, -2	-10, -10	-10, -2

データカットオフ日 = 2022 年 6 月 1 日
略語：IVIg = 免疫グロブリン静注；MGC = Myasthenia Gravis Composite；NA = 該当データなし；SD = 標準偏差；SE = 標準誤差
Source: 5.3.5.2.2 項 ECU-MG-303 CSR addendum Table 14.2.2.4.2.1.1 及び Table 14.2.2.4.2.1.1.J

Figure 3: MMRM に基づく MGC 総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量の推移（最小二乗平均、95% CI）（継続投与解析対象集団）［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。データカットオフ日 = 2022 年 6 月 1 日
略語：BL = ベースライン；CI = 信頼区間；MGC = Myasthenia Gravis Composite；MMRM = 混合効果モデルによる反復測定解析法
Source: 5.3.5.2.2 項 ECU-MG-303 CSR addendum Figure 14.2.2.2.1

Table 9: 主要評価投与期及び継続投与期を含むデータカットオフ時点までの有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）（全体集団及び日本人集団）[ECU-MG-303 試験]

	全体集団 12 歳以上 (N = 11) n (%)	日本人集団 12 歳以上 (N = 3) n (%)
有害事象	11 (100)	3 (100)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	5 (45.5)	2 (66.7)
治験薬と関連のない有害事象	11 (100)	3 (100)
軽度の有害事象	11 (100)	3 (100)
中等度の有害事象	8 (72.7)	2 (66.7)
重度の有害事象	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	3 (27.3)	1 (33.3)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	1 (9.1)	0
治験薬と関連のない有害事象	2 (18.2)	1 (33.3)
軽度の有害事象	1 (9.1)	1 (33.3)
中等度の有害事象	3 (27.3)	1 (33.3)
重度の有害事象	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0
死亡	0	0

データカットオフ日 = 2022 年 6 月 1 日
Source: 5.3.5.2.2 項 ECU-MG-303 CSR addendum Table 14.3.1.3.1 及び Table 14.3.1.3.1.J

1.4 付録 2

● 長期データでの有害事象

MG-303 試験で認められた有害事象の状況を以下に示す。

種類	全体	日本人集団
すべて	Table 14.3.1.3.5	Table 14.3.1.3.5.J
因果関係あり	Table 14.3.1.3.6	Table 14.3.1.3.6.J
重篤	Table 14.3.1.3.7.1	Table 14.3.1.3.7.1.J
投与中止	–	–

● 個別症例の詳細

MG-303 試験で死亡に至った有害事象は認められなかった。その他の重篤な有害事象の詳細は 5.3.5.2.2 項 ECU-MG-303 CSR addendum narratives に示す。

● 重篤な有害事象の一覧表

MG-303 試験で認められた重篤な有害事象の一覧表は 5.3.5.2.2 項 ECU-MG-303 CSR addendum Listing 16.2.7.3 に示す。

Table 14.3.1.3.5
Treatment-Emergent Adverse Events and Rate (per 100 Patient-Years) by MedDRA Preferred Term Sorted by Decreasing Frequency
Safety Analysis Set

	Age >= 12 Years (N=11) PY = 18.1		
Preferred term (PT)	n (%)	E	Rate
Any Adverse Event (AE)	11 (100)	127	702.2
頭痛	4 (36.4)	12	66.3
上咽頭炎	4 (36.4)	5	27.6
四肢痛	3 (27.3)	4	22.1
発熱	3 (27.3)	5	27.6
腹痛	2 (18.2)	2	11.1
食欲減退	2 (18.2)	2	11.1
下痢	2 (18.2)	2	11.1
疲労	2 (18.2)	3	16.6
鼻閉	2 (18.2)	2	11.1
動悸	2 (18.2)	2	11.1
熱傷	2 (18.2)	2	11.1
上気道感染	2 (18.2)	2	11.1
ワクチン接種合併症	2 (18.2)	2	11.1
嘔吐	2 (18.2)	2	11.1
腹部膨満	1 (9.1)	1	5.5
上腹部痛	1 (9.1)	1	5.5
ざ瘡	1 (9.1)	1	5.5
節足動物咬傷	1 (9.1)	1	5.5
行動障害	1 (9.1)	1	5.5
COVID－19	1 (9.1)	1	5.5
蜂巣炎	1 (9.1)	1	5.5
便秘	1 (9.1)	2	11.1

%=n/N*100. E=total number of events. PY=Patient-Years. Rate=rate of AE adjusted by patient-years of exposure, defined as (number of events)/100 patient years.
In summarizing n (%), if a patient had multiple events for a particular PT, he/she is counted only once for that PT.
Results were sorted by descending order of PT percentage, and in case of equal percentage, sorted in alphabetical order.
All applicable adverse events occurred during primary evaluation treatment period and extension period up to data cut-off date are included.
PTs were coded using MedDRA 24.1
Source listing(s): 16.2.8.2

Table 14.3.1.3.5
Treatment-Emergent Adverse Events and Rate (per 100 Patient-Years) by MedDRA Preferred Term Sorted by Decreasing Frequency
Safety Analysis Set

Preferred term (PT)	Age >= 12 Years (N=11) PY = 18.1 n (%)	E	Rate
肋軟骨炎	1 (9.1)	1	5.5
咳嗽	1 (9.1)	1	5.5
医療機器機能不良	1 (9.1)	1	5.5
浮動性めまい	1 (9.1)	1	5.5
皮膚乾燥	1 (9.1)	2	11.1
耳痛	1 (9.1)	2	11.1
湿疹	1 (9.1)	7	38.7
心電図PR延長	1 (9.1)	1	5.5
眼そう痒症	1 (9.1)	1	5.5
鼓腸	1 (9.1)	1	5.5
尿中ブドウ糖陽性	1 (9.1)	1	5.5
高カルシウム尿症	1 (9.1)	1	5.5
低カリウム血症	1 (9.1)	1	5.5
注入部位血管外漏出	1 (9.1)	2	11.1
注射部位内出血	1 (9.1)	1	5.5
注射部位疼痛	1 (9.1)	1	5.5
鉄欠乏性貧血	1 (9.1)	1	5.5
ケトーシス	1 (9.1)	1	5.5
流涙増加	1 (9.1)	1	5.5
白血球減少症	1 (9.1)	1	5.5
リンパ球増加症	1 (9.1)	1	5.5
単球増加症	1 (9.1)	1	5.5
口腔内潰瘍形成	1 (9.1)	15	82.9

%=n/N*100. E=total number of events. PY=Patient-Years. Rate=rate of AE adjusted by patient-years of exposure, defined as (number of events)/100 patient years.
In summarizing n (%), if a patient had multiple events for a particular PT, he/she is counted only once for that PT.
Results were sorted by descending order of PT percentage, and in case of equal percentage, sorted in alphabetical order.
All applicable adverse events occurred during primary evaluation treatment period and extension period up to data cut-off date are included.
PTs were coded using MedDRA 24.1
Source listing(s): 16.2.8.2

Table 14.3.1.3.5
Treatment-Emergent Adverse Events and Rate (per 100 Patient-Years) by MedDRA Preferred Term Sorted by Decreasing Frequency
Safety Analysis Set

	Age >= 12 Years (N=11) PY = 18.1		
Preferred term (PT)	n (%)	E	Rate
筋痙縮	1 (9.1)	1	5.5
筋攣縮	1 (9.1)	1	5.5
筋骨格硬直	1 (9.1)	1	5.5
筋肉痛	1 (9.1)	1	5.5
重症筋無力症	1 (9.1)	3	16.6
重症筋無力症クリーゼ	1 (9.1)	1	5.5
悪心	1 (9.1)	1	5.5
好中球減少症	1 (9.1)	1	5.5
眼充血	1 (9.1)	1	5.5
口腔咽頭痛	1 (9.1)	1	5.5
パニック発作	1 (9.1)	1	5.5
扁桃周囲膿瘍	1 (9.1)	1	5.5
咽頭炎	1 (9.1)	1	5.5
静脈穿刺不良	1 (9.1)	1	5.5
ウイルス感染後疲労症候群	1 (9.1)	1	5.5
そう痒症	1 (9.1)	1	5.5
発疹	1 (9.1)	1	5.5
副鼻腔うっ血	1 (9.1)	1	5.5
振戦	1 (9.1)	1	5.5
蕁麻疹	1 (9.1)	1	5.5
ワクチン接種部位疼痛	1 (9.1)	1	5.5
ウイルス感染	1 (9.1)	2	11.1

%=n/N*100. E=total number of events. PY=Patient-Years. Rate=rate of AE adjusted by patient-years of exposure, defined as (number of events)/100 patient years.
In summarizing n (%), if a patient had multiple events for a particular PT, he/she is counted only once for that PT.
Results were sorted by descending order of PT percentage, and in case of equal percentage, sorted in alphabetical order.
All applicable adverse events occurred during primary evaluation treatment period and extension period up to data cut-off date are included.
PTs were coded using MedDRA 24.1
Source listing(s): 16.2.8.2

Table 14.3.1.3.5.J
Treatment-Emergent Adverse Events and Rate (per 100 Patient-Years) by MedDRA Preferred Term Sorted by Decreasing Frequency (Japanese)
Safety Analysis Set

		Age >= 12 Years (N=3) PY = 5.7	
Preferred term (PT)	n (%)	E	Rate
Any Adverse Event (AE)	3 (100)	62	1096.6
上咽頭炎	2 (66.7)	3	53.1
四肢痛	2 (66.7)	3	53.1
発熱	2 (66.7)	4	70.8
ざ瘡	1 (33.3)	1	17.7
節足動物咬傷	1 (33.3)	1	17.7
便秘	1 (33.3)	2	35.4
食欲減退	1 (33.3)	1	17.7
湿疹	1 (33.3)	7	123.8
疲労	1 (33.3)	2	35.4
尿中ブドウ糖陽性	1 (33.3)	1	17.7
頭痛	1 (33.3)	8	141.5
高カルシウム尿症	1 (33.3)	1	17.7
低カリウム血症	1 (33.3)	1	17.7
注射部位疼痛	1 (33.3)	1	17.7
ケトーシス	1 (33.3)	1	17.7
口腔内潰瘍形成	1 (33.3)	15	265.3
重症筋無力症	1 (33.3)	3	53.1
悪心	1 (33.3)	1	17.7
咽頭炎	1 (33.3)	1	17.7
そう痒症	1 (33.3)	1	17.7
発疹	1 (33.3)	1	17.7
熱傷	1 (33.3)	1	17.7

%=n/N*100. E=total number of events. PY=Patient-Years. Rate=rate of AE adjusted by patient-years of exposure, defined as (number of events)/100 patient years.
In summarizing n (%), if a patient had multiple events for a particular PT, he/she is counted only once for that PT.
Results were sorted by descending order of PT percentage, and in case of equal percentage, sorted in alphabetical order.
All applicable adverse events occurred during primary evaluation treatment period and extension period up to data cut-off date are included.
PTs were coded using MedDRA 24.1
Source listing(s): 16.2.8.2

Table 14.3.1.3.5.J
Treatment-Emergent Adverse Events and Rate (per 100 Patient-Years) by MedDRA Preferred Term Sorted by Decreasing Frequency (Japanese)
Safety Analysis Set

	Age >= 12 Years (N=3) PY = 5.7		
Preferred term (PT)	n (%)	E	Rate
上気道感染	1 (33.3)	1	17.7
蕁麻疹	1 (33.3)	1	17.7

%=n/N*100. E=total number of events. PY=Patient-Years. Rate=rate of AE adjusted by patient-years of exposure, defined as (number of events)/100 patient years.
In summarizing n (%), if a patient had multiple events for a particular PT, he/she is counted only once for that PT.
Results were sorted by descending order of PT percentage, and in case of equal percentage, sorted in alphabetical order.
All applicable adverse events occurred during primary evaluation treatment period and extension period up to data cut-off date are included.
PTs were coded using MedDRA 24.1
Source listing(s): 16.2.8.2

Table 14.3.1.3.6
Treatment-Emergent Related Adverse Events and Rate (per 100 Patient-Years) by MedDRA Preferred Term Sorted by Decreasing Frequency
Safety Analysis Set

	Age >= 12 Years (N=11) PY = 18.1		
Preferred term (PT)	n (%)	E	Rate
Any Related Adverse Event (AE)	5 (45.5)	16	88.5
湿疹	1 (9.1)	7	38.7
頭痛	1 (9.1)	1	5.5
注射部位内出血	1 (9.1)	1	5.5
白血球減少症	1 (9.1)	1	5.5
リンパ球増加症	1 (9.1)	1	5.5
単球増加症	1 (9.1)	1	5.5
好中球減少症	1 (9.1)	1	5.5
四肢痛	1 (9.1)	1	5.5
扁桃周囲膿瘍	1 (9.1)	1	5.5
発疹	1 (9.1)	1	5.5

%=n/N*100. E=total number of events. PY=Patient Years. Rate=rate of AE adjusted by patient-years of exposure, defined as (number of events)/100 patient years.
In summarizing n (%), if a patient had multiple events for a particular PT, he/she is counted only once for that PT.
All applicable adverse events occurred during primary evaluation treatment period and extension period up to data cut-off date are included.
PTs were coded using MedDRA 24.1
Source listing(s): 16.2.8.2

Table 14.3.1.3.6.J

Treatment-Emergent Related Adverse Events and Rate (per 100 Patient-Years) by MedDRA Preferred Term Sorted by Decreasing Frequency (Japanese)

Safety Analysis Set

		Age >= 12 Years (N=3) PY = 5.7	
Preferred term (PT)	n (%)	E	Rate
Any Related Adverse Event (AE)	2 (66.7)	9	159.2
湿疹	1 (33.3)	7	123.8
四肢痛	1 (33.3)	1	17.7
発疹	1 (33.3)	1	17.7

%=n/N*100. E=total number of events. PY=Patient Years. Rate=rate of AE adjusted by patient-years of exposure, defined as (number of events)/100 patient years.
In summarizing n (%), if a patient had multiple events for a particular PT, he/she is counted only once for that PT.
All applicable adverse events occurred during primary evaluation treatment period and extension period up to data cut-off date are included.
PTs were coded using MedDRA 24.1
Source listing(s): 16.2.8.2

Table 14.3.1.3.7.1
Treatment-Emergent Serious Adverse Events and Rate (per 100 Patient-Years) by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred term (PT)	Age >= 12 Years (N=11) PY = 18.1 n (%)	E	Rate
Any Serious Adverse Event (TESAE)	3 (27.3)	6	33.2
神経系障害	2 (18.2)	4	22.1
重症筋無力症	1 (9.1)	3	16.6
重症筋無力症クリーゼ	1 (9.1)	1	5.5
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (9.1)	1	5.5
発熱	1 (9.1)	1	5.5
感染症および寄生虫症	1 (9.1)	1	5.5
扁桃周囲膿瘍	1 (9.1)	1	5.5

%=n/N*100. E=total number of events. PY=Patient-Years. Rate=rate of AE adjusted by patient-years of exposure, defined as (number of events)/100 patient years.
In summarizing n (%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Results were sorted by descending order of SOC percentage and then PT within SOC, and in case of equal percentage, sorted in alphabetical order.
All applicable adverse events occurred during primary evaluation treatment period and extension period up to data cut-off date are included.
SOCs and PTs were coded using MedDRA 24.1
Source listing(s): 16.2.8.3

Table 14.3.1.3.7.1.J
Treatment-Emergent Serious Adverse Events and Rate (per 100 Patient-Years) by MedDRA System Organ Class and Preferred Term (Japanese)
Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred term (PT)	Age >= 12 Years (N=3) PY = 5.7 n (%)	E	Rate
Any Serious Adverse Event (TESAE)	1 (33.3)	4	70.8
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3)	1	17.7
発熱	1 (33.3)	1	17.7
神経系障害	1 (33.3)	3	53.1
重症筋無力症	1 (33.3)	3	53.1

%=n/N*100. E=total number of events. PY=Patient-Years. Rate=rate of AE adjusted by patient-years of exposure, defined as (number of events)/100 patient years.
In summarizing n (%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Results were sorted by descending order of SOC percentage and then PT within SOC, and in case of equal percentage, sorted in alphabetical order.
All applicable adverse events occurred during primary evaluation treatment period and extension period up to data cut-off date are included.
SOCs and PTs were coded using MedDRA 24.1
Source listing(s): 16.2.8.3

患者識別番号	[redacted]				
症例経過の種類	□死亡 ☒重篤な有害事象 □有害事象による中止 □注目すべき有害事象				
人口統計学的特性（性別／年齢[a]／体重[b]／人種／民族／国）	女性／1[redacted]歳／4[redacted].8 kg／白人／ヒスパニック系又はラテン系／米国				
治療の割付け	エクリズマブ				
投与日	**主要評価投与期の初回投与**		Day 1 – 1500 mg		
	継続投与期の初回投与		Day 181 – 1800 mg		
	重症筋無力症クリーゼ発現直前の投与		Day 307 – 1800 mg		
基本語（医師記載用語）	**有害事象発現日／期間**	**重篤性の基準**	**有害事象の転帰／消失日／期間**	**治験責任医師の判定による因果関係**	**治験薬に関する措置**
重症筋無力症クリーゼ（Myasthenic crisis with bulbar symptoms）	Day 316／継続投与期	入院	未回復／継続投与期	関連なし	投与量変更せず

[a] 試験登録時の年齢（歳）を示した。試験登録日は、患者がすべての適格性基準を満たした日と定義した。
[b] Day 1 の体重（kg）。Day 1 の体重が得られていない場合は、初回投与前の最も近い日付を用いた。

患者は試験登録時に 6 年間の重症筋無力症（MG；20[redacted] 年に診断）の病歴があり、Myasthenia Gravis Foundation of America（MGFA）分類 IVa であった。ベースライン時の体重は 4[redacted].8 kg、身長は 14[redacted] cm であった。スクリーニング前に MG クリーゼが 1 回報告された。患者は Day 1 にエクリズマブ 1500 mg の初回静脈内投与を受け、Day 181 に継続投与期に移行した。

既往歴（発症年／消失年）：胃食道逆流性疾患（20[redacted] 年／継続中）、胸腺摘除（20[redacted] 年／20[redacted] 年）、上腹部痛（20[redacted] 年／継続中）、季節性アレルギー（20[redacted] 年／継続中）、近視（20[redacted] 年／継続中）、鉄欠乏性貧血（20[redacted] 年／継続中）、顔面腫脹（20[redacted] 年／継続中）

Day 1 時点の併用薬：炭酸カルシウム、コレカルシフェロール、デキサメタゾン、ジフェンヒドラミン、硫酸鉄、オメプラゾール、パラセタモール及びロラタジン

試験前及び試験期間中に免疫グロブリン療法を受けた。

Day 1 時点の MG に対する併用治療：免疫グロブリン（約 2 週間ごとに投与）、プレドニゾン及びピリドスチグミン

MG に対する治療歴：免疫グロブリン（約 2 週間ごとに投与）、プレドニゾン及びピリドスチグミン

ワクチン接種歴：HIB ワクチン（20[redacted] 年 [redacted] 月、20[redacted] 年 [redacted] 月、20[redacted] 年 [redacted] 月、20[redacted] 年 [redacted] 月、20[redacted] 年 [redacted] 月）、肺炎球菌ワクチン（20[redacted] 年 [redacted] 月、20[redacted] 年 [redacted] 月、20[redacted] 年 [redacted] 月、20[redacted] 年 [redacted] 月）、4 価髄膜炎菌ワクチン（20[redacted] 年 [redacted] 月、20[redacted] 年 [redacted] 月）、血清型 B 型髄膜炎菌ワクチン（20[redacted] 年 [redacted] 月）

重症筋無力症クリーゼ（Myasthenic crisis with bulbar symptoms）

本事象発現直前のエクリズマブの投与日は、Day 307 であった。

Day 314 の規定のエクリズマブ投与前に、嚥下困難、発話困難等の重症筋無力症症状の悪化が認められ、免疫グロブリン静注療法（IVIg）を受けた。

Day 316 に、重症筋無力症クリーゼ（myasthenic crisis with bulbar symptoms）が認められた。本事象発現時の併用薬には、Day 1 時点で継続中のものが含まれた。

Day 317 に患者は入院した。本事象に対する治療として、Day 318 に IVIg（2 g/kg）が追加投与され、同日退院した。

Day 353 に嚥下困難及び脱力が持続するため入院し、レスキューIVIg を受けた。データカットオフ時点で、本事象は Day 353 に継続中（未回復）と判断された。

本事象に対しエクリズマブの投与の変更はなく、投与は継続された。

治験責任医師により、本事象とエクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判定された。

患者識別番号	[redacted]				
症例経過の種類	□死亡 ☒重篤な有害事象 □有害事象による中止 ☒注目すべき有害事象				
人口統計学的特性（性別／年齢[a]／体重[b]／人種／民族／国）	女性／1[redacted]歳／7[redacted].7 kg／黒人又はアフリカ系アメリカ人／ヒスパニック系又はラテン系以外／米国				
治療の割付け	エクリズマブ				
投与日	**主要評価投与期の初回投与**		Day 1 – 900 mg		
	継続投与期の初回投与		Day 184 – 1200 mg		
	扁桃周囲膿瘍発現前の投与量		Day 338 – 1200 mg		
基本語（医師記載用語）	**有害事象発現日／期間**	**重篤性の基準**	**有害事象の転帰／消失日／期間**	**治験責任医師の判定による因果関係**	**治験薬に関する措置**
扁桃周囲膿瘍（Peritonsillar abscess［left］）	Day 352／継続投与期	入院	回復／Day 354／継続投与期	関連あり	投与量変更せず

[a] 試験登録時の年齢（歳）を示した。試験登録日は、患者がすべての適格性基準を満たした日と定義した。
[b] Day 1 の体重（kg）。Day 1 の体重が得られていない場合は、初回投与前の最も近い日付を用いた。

患者は試験登録時に 9 年間の MG（20[redacted] 年に診断）の病歴があり、MGFA 分類 IIb に該当していた。Day 1 の体重は 7[redacted].7 kg、身長は 16[redacted].4 cm であった。スクリーニング前に MG クリーゼ又は MG 増悪が 3 回報告された。患者は Day 1 にエクリズマブ 900 mg の初回静脈内投与を受け、Day 184 に継続投与期に移行した。

既往歴（発症年／消失年）：副腎機能不全（不明／継続中）、眼瞼下垂（20[redacted] 年／継続中）、喘息（20[redacted] 年／継続中）、薬物過敏症（20[redacted] 年／継続中）、胸腺摘除（20[redacted] 年／20[redacted] 年）、湿疹（20[redacted] 年／継続中）、ケロイド瘢痕（20[redacted] 年／継続中）、複視（20[redacted] 年／継続中）、眼筋後退（20[redacted] 年／20[redacted] 年）、斜視（20[redacted] 年／継続中）、胃食道逆流性疾患（20[redacted] 年／継続中）、中心静脈カテーテル留置（20[redacted] 年／20[redacted] 年）、治療的血漿交換（20[redacted] 年／20[redacted] 年）、EKG（20[redacted] 年／20[redacted] 年）、中心静脈カテーテル除去処置（20[redacted] 年／20[redacted] 年）

Day 1 時点の併用薬：硫酸鉄、リドカイン／プリロカイン、オメプラゾール、パラセタモール、イブプロフェン、コレカルシフェロール、サルブタモール

試験前に免疫グロブリン療法を受けた。

Day 1 時点の MG に対する併用療法：ミコフェノール酸、プレドニゾン、及びピリドスチグミン臭化物

MG に対する治療歴：免疫グロブリン、ミコフェノール酸、及びピリドスチグミン臭化物

ワクチン接種歴：HIB ワクチン（20[redacted] 年 [redacted] 月、20[redacted] 年 [redacted] 月、20[redacted] 年 [redacted] 月）、肺炎球菌結合型ワクチン（20[redacted] 年 [redacted] 月、20[redacted] 年 [redacted] 月）、Menactra 髄膜炎菌ワクチン A/C/Y/W（20[redacted] 年 [redacted] 月、20[redacted] 年 [redacted] 月）、Bexsero 血清型 B 群髄膜炎菌ワクチン（20[redacted] 年 [redacted] 月、20[redacted] 年 [redacted] 月）、インフルエンザワクチン（20[redacted] 年）

扁桃周囲膿瘍（Peritonsillar abscess［left］）

本事象発現直前のエクリズマブの投与日は、Day 338 であった。

Day 352 に扁桃周囲膿瘍（peritonsillar abscess［left］）が認められた。患者は咽喉痛、経口摂取減少、頭痛、発熱を伴わない嘔吐（1 回）を呈した。患者の状態はよだれ、トリスムス及び声質の変

化により次第に悪化し、患者は更なる評価のため救急科を受診した。バイタルサインの評価では、境界域の頻脈、正常～軽度の血圧上昇が認められ、発熱は認められなかった。本事象発現日以降は、詳細なバイタルサインは得られなかった。全血球計算で白血球増加症が認められ、C 反応性蛋白は 7.2（単位及び基準範囲の報告なし）と上昇していた。頚部の造影コンピュータ断層撮影スキャンで左側に 2 cm の扁桃周囲膿瘍が認められた。同日入院した。

Day 353 にベッドサイドで切開排膿ドレナージが行われ、疼痛は改善し、トリスムス及びくぐもった声は消失した。膿瘍から採取した培養検体から *Eikenella corrodens* 及び *Fusobacterium nucleatum* が検出された。

本事象発現時の併用薬は、いずれも Day 1 時点の併用薬として使用されていた（硫酸鉄、リドカイン／プリロカイン、オメプラゾール、パラセタモール）。

本事象に対する処置は、イブプロフェン（Day 352/Day 352）、塩化ナトリウム（Day 352/Day 352）、ケトロラクトロメタミン（Day 352/Day 352）、オンダンセトロン（Day 352/Day 352）、塩化ナトリウム（Day 352/Day 354）、ベンゾカイン／アミノ安息香酸ブチル／塩酸テトラカイン（Day 353/Day 353）、アンピシリンナトリウム／スルバクタムナトリウム（Day 353/Day 354）、アモキシシリン三水和物／クラブラン酸カリウム（Day 354/Day 367）、パラセタモール（日付不明）であった。

入院中、Day 282 から Day 352 まで、プレドニゾンの推奨用量である 10 mg/日を誤って 5 mg/日を服用していたことが判明した。Day 353 にプレドニゾンの用量が 10 mg 1 日 3 回に増量されたが、Day 354 に 10 mg/日に減量された。

本事象による入院中、MG 症状の悪化はなかった。発熱はなく、疼痛は経口薬で管理された。

Day 354 に本事象は回復と判断され、患者は退院した。Day 355 にプレドニゾン 5 mg/日の投与が再開された。本事象に対しエクリズマブの投与の変更はなく、投与は継続された。

治験責任医師により、本事象とエクリズマブとの因果関係は「関連あり」と判定された。

患者識別番号	[redacted]	
症例経過の種類	□死亡 ☒重篤な有害事象 □有害事象による中止 □注目すべき有害事象	
人口統計学的特性（性別／年齢[a]／体重[b]／人種／民族／国）	女性／1[redacted]歳／4[redacted].4 kg／アジア人（日系人）／ヒスパニック系又はラテン系以外／日本	
治療の割付け	エクリズマブ	
投与日	**主要評価投与期の初回投与**	Day 1 – 900 mg
	継続投与期の初回投与	Day 183 – 1200 mg
	重症筋無力症発現直前の投与	Day 491 – 1200 mg
	発熱発現直前の投与	Day 491 – 1200 mg
	重症筋無力症発現直前の投与	Day 589 – 1200 mg
	重症筋無力症発現直前の投与	Day 703 – 1200 mg

基本語（医師記載用語）	**有害事象発現日／期間**	**重篤性の基準**	**有害事象の転帰／消失日／期間**	**治験責任医師の判定による因果関係**	**治験薬に関する措置**
重症筋無力症（MG worsening）	Day 498／継続投与期	入院	回復／Day 503／継続投与期	関連なし	投与量変更せず
発熱（Fever）	Day 500／継続投与期	入院	回復／Day 505／継続投与期	関連なし	投与量変更せず
重症筋無力症（MG worsening）	Day 589／継続投与期	入院	回復／Day 595／継続投与期	関連なし	投与量変更せず
重症筋無力症（MG worsening）	Day 709／継続投与期	入院	回復／Day 716／継続投与期	関連なし	投与量変更せず

[a] 試験登録時の年齢（歳）を示した。試験登録日は、患者がすべての適格性基準を満たした日と定義した。
[b] Day 1 の体重（kg）。Day 1 の体重が得られていない場合は、初回投与前の最も近い日付を用いた。
略語：MG=重症筋無力症

試験登録時に 1 年間の MG（20[redacted] 年に診断）の病歴があり、MGFA 分類 IIa に該当していた。ベースライン時の体重は 4[redacted].4 kg、身長は 14[redacted] cm であった。スクリーニング前に MG クリーゼ又は MG 増悪が 3 回報告された。患者は Day 1 にエクリズマブ 900 mg の初回静脈内投与を受け、Day 183 に継続投与期に移行した。

既往歴（発症年／消失年）：ドライアイ（20[redacted] 年／継続中）、医薬品副作用 3 件（20[redacted] 年／継続中）、上腹部痛（20[redacted] 年／継続中）、湿疹（20[redacted] 年／継続中）、皮膚擦過傷（20[redacted] 年／継続中）

Day 1 時点の併用薬：ベタメタゾン吉草酸エステル、ジクアホソルナトリウム、エルデカルシトール、ファモチジン、植物性鎮痙薬、タクロリムス及びヒアルロン酸ナトリウム

試験前及び試験期間中に免疫グロブリン療法を受けた。

Day 1 時点の MG に対する併用治療：プレドニゾロン、タクロリムス、及びピリドスチグミン臭化物

MG に対する治療歴：免疫グロブリン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、プレドニゾロン、ピリドスチグミン臭化物、タクロリムス

ワクチン接種歴：Menactra 髄膜炎菌ワクチン A/C/Y/W（20[redacted] 年）、肺炎球菌ワクチン（20[redacted] 年）、インフルエンザワクチン（20[redacted] 年）

重症筋無力症（MG worsening）及び発熱（Fever）

MG 増悪の約 1 ヵ月前に、間欠的な倦怠感が発現した。感冒中に MG 症状が悪化し、階段を上れなかった。

重症筋無力症及び発熱発現直前のエクリズマブの投与日は、Day 491 であった。

Day 498 に重症筋無力症（MG worsening）が認められ、患者は同日に入院した。入院時の体温は 36.6℃、血圧は 103/64 mmHg、心拍数は 72 bpm、呼吸数は 20 bpm であった。事象発現日のバイタルサインは、体温 36.7℃、血圧 105/75 mmHg、心拍数 63 bpm 及び呼吸数 18 bpm であった。本事象に対する処置は IVIg（Day 498～Day 500）であった。本事象発現時の併用薬には、Day 1 時点で継続中のものが含まれた。臨床検査では、白血球（WBC）数 $11.60\times10^3/\mu L$（基準範囲：4.00～8.60）、好中球数 82.7%（基準範囲：38.0%～71.0%）及びリンパ球数 14.2%（基準範囲：27.0%～47.0%）を除き、特記すべきものはなかった。事象発現日に得られた血液学的検査結果は、WBC 数 $10.7\times10^9/L$（基準値：4～$10.7\times10^9/L$）、好中球数 $8.8\times10^9/L$（基準値：1.6～$7.4\times10^9/L$）及びリンパ球数 $1.5\times10^9/L$（基準範囲：1～$4\times10^9/L$）であった。心電図（ECG）にも特記すべき点はなく、洞調律は正常であった。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）及びインフルエンザウイルス検査は陰性であった。尿検査の結果に特記すべきものはなかった。

Day 499 に頭痛が認められた。Day 500 に 37.9℃の発熱が認められた。髄膜刺激症状はなかった。血液培養は陰性であった。頭痛及び発熱に対する処置として、アセトアミノフェン（Day 499～Day 501）及びセフトリアキソン（Day 500～Day 503）が投与された。Day 501 に白血球数は $2.71\times10^3/\mu L$ であり、その他の臨床検査値に特記すべきものはなかった。IVIg は頭痛及び発熱のため Day 501 に中止された。Day 502 に体温は 36.3℃となり、Day 503 に IVIg が再開され、セフトリアキソンが中止された。

Day 503 に重症筋無力症は回復と判断された。Day 505 には発熱も回復と判定され、予定どおりエクリズマブが投与され、同日、患者は退院した。これらの事象に対しエクリズマブの投与の変更はなく、投与は継続された。

治験責任医師により、これらの事象とエクリズマブとの因果関係はいずれも「関連なし」と判定された。

重症筋無力症（MG worsening）

本事象発現直前のエクリズマブの投与日は、Day 589 であった。

Day 589 に重症筋無力症（MG worsening）が認められ、学校で階段を上ることが困難になった。これらの症状は原疾患（MG）に起因するものであり、エクリズマブが予定どおり投与（1200 mg）された。患者は倦怠感が 1 週間持続すると訴え、重症筋無力症の悪化の治療のため再度入院した。発熱や頭痛はなかった。鼻腔スワブを用いた COVID-19、インフルエンザ、不特定の呼吸器パネル検査の結果は陰性であった。臨床検査の結果、好中球数は 76.6%（基準範囲：38.0%～71.0%）であった。本事象発現時の併用薬には、Day 1 時点で継続中のものが含まれた。Day 590 での血液学的検査結果は、WBC 数 $8.1\times10^9/L$（基準値：4～$10.7\times10^9/L$）、好中球数 $6.7\times10^9/L$（基準値：1.6～$7.4\times10^9/L$）及びリンパ球数 $1.1\times10^9/L$（基準範囲：1～$4\times10^9/L$）であった。Day 590 から得られたバイタルサインは、体温 36.2℃、血圧 108/58 mmHg、心拍数 53 bpm 及び呼吸数 16 bpm であった。本事象の処置は IVIg（Day 589～Day 593）、ヒドロコルチゾン（Day 591～Day 593）、メチルプレドニゾロンコハク酸ナトリウム（Day 593～Day 594）であった。

Day 595 に本事象は回復と判断され、患者は退院した。本事象に対しエクリズマブの投与の変更はなく、投与は継続された。

治験責任医師により、本事象とエクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判定された。

重症筋無力症（MG worsening）

本事象発現直前のエクリズマブの投与日は、Day 703 であった。

Day 709 に重症筋無力症（MG worsening）が認められ、患者は入院した。Day 710 での臨床検査結果は、好中球数 76.8%（基準範囲:38.0%～71.0%）、リンパ球数 19.0%（基準範囲：27.0%～47.0%）及び補体価（CH50）＜14.0 CH50/mL（基準範囲：30.0～46.0）であった。COVID-19 ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）及びインフルエンザウイルス検査は陰性であった。Day 710 に得られた血液学的検査結果は、WBC 数 7.1×10^9/L（基準値：4～10.7×10^9/L）、好中球数 5.5×10^9/L（基準値：1.6～7.4×10^9/L）及びリンパ球数 1.3×10^9/L（基準値：1～4×10^9/L）であった。Day 710 でのバイタルサインは、体温 36.8℃、血圧 104/68 mmHg、心拍数 68 bpm 及び呼吸数 24 bpm であった。本事象発現時の併用薬は、アスパラギン酸カリウム及びその他の薬剤（Day 1 時点で継続中）であった。本事象に対する処置として IVIg（Day 710～Day 714）及びヒドロコルチゾン注射（Day 710～Day 714）が投与された。Day 714 に発熱及び頭痛はなかった。IVIg 及びヒドロコルチゾン注射は中止され、メチルプレドニゾロン（Day 715～Day 716）が投与された。Day 715 及び Day 716 に追加の臨床検査が実施された（結果は得られていない）。

Day 716 に本事象は回復と判断され、患者は退院した。本事象に対するエクリズマブの投与の変更はなく、投与は継続された。

治験責任医師により、本事象とエクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判定された。

患者識別番号	[redacted]	
症例経過の種類	□死亡 □重篤な有害事象 □有害事象による中止 ☒注目すべき有害事象	
人口統計学的特性（性別／年齢[a]／体重[b]／人種／民族／国）	女性／1[redacted]歳／3[redacted].2 kg／アジア人（日系人）／ヒスパニック系又はラテン系以外／日本	
治療の割付け	エクリズマブ	
投与日	**主要評価投与期の初回投与**	Day 1 – 900 mg
	継続投与期の初回投与	Day 185 – 1200 mg
	湿疹発現直前の投与	Day 1 – 900 mg
	湿疹発現直前の投与	Day 10 – 600 mg
	湿疹発現直前の投与	Day 58 – 1500 mg
	湿疹発現直前の投与	Day 142 – 1800 mg
	湿疹発現直前の投与	Day 283 – 1200 mg
	湿疹発現直前の投与	Day 297 – 1200 mg
	蕁麻疹発現直前の投与	Day 465 – 1200 mg
	湿疹発現直前の投与	Day 577 – 1800 mg
	発疹発現直前の投与	Day 759 – 1800 mg

基本語（医師記載用語）	**有害事象発現日／期間**	**重篤性の基準**	**有害事象の転帰／消失日／期間**	**治験責任医師の判定による因果関係**	**治験薬に関する措置**
湿疹（Eczema）	Day 1／主要評価投与期	該当なし	回復／Day 2／主要評価投与期	関連あり	投与量変更せず
湿疹（Eczema）	Day 10／主要評価投与期	該当なし	回復／Day 17／主要評価投与期	関連あり	投与量変更せず
湿疹（Eczema）	Day 58／主要評価投与期	該当なし	回復／Day 58／主要評価投与期	関連あり	投与量変更せず
湿疹（Eczema）	Day 142／主要評価投与期	該当なし	回復／Day 142／主要評価投与期	関連あり	投与量変更せず
湿疹（Eczema）	Day 283／継続投与期	該当なし	回復／Day 283／継続投与期	関連あり	投与量変更せず
湿疹（Eczema）	Day 297／継続投与期	該当なし	回復／Day 297／継続投与期	関連あり	投与量変更せず
蕁麻疹（Urticaria）	Day 471／継続投与期	該当なし	回復／Day 472／継続投与期	関連なし	投与量変更せず

患者識別番号	[redacted]				
基本語 （医師記載用語）	有害事象発現日／期間	重篤性の基準	有害事象の転帰／消失日／期間	治験責任医師の判定による因果関係	治験薬に関する措置
湿疹（Eczema）	Day 577／継続投与期	該当なし	回復／Day 577／継続投与期	関連あり	投与量変更せず
発疹（Rash on the right abdomen, back and neck）	Day 759／継続投与期	該当なし	回復／Day 759／継続投与期	関連あり	投与量変更せず

[a] 試験登録時の年齢（歳）を示した。試験登録日は、患者がすべての適格性基準を満たした日と定義した。
[b] Day 1 の体重（kg）。Day 1 の体重が得られていない場合は、初回投与前の最も近い日付を用いた。

患者は試験登録時に 2 年間の MG（20[redacted] 年に診断）の病歴があり、MGFA 分類 IIa であった。ベースライン時の体重は 3[redacted].2 kg、身長は 15[redacted].2 cm であった。スクリーニング前に MG クリーゼ又は増悪の報告はなかった。患者は Day 1 にエクリズマブ 900 mg の初回静脈内投与を受け、Day 185 に継続投与期に移行した。

既往歴（発症年／消失年）：胸腺摘除（20[redacted] 年／20[redacted] 年）、医薬品副作用（20[redacted] 年／継続中）

Day 1 時点の併用薬：デキサメタゾン、スルファメトキサゾール／トリメトプリム及びタクロリムス

試験前及び試験期間中に免疫グロブリン療法を受けた。

Day 1 時点の MG に対する併用治療：タクロリムス

MG に対する治療歴：免疫グロブリン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、プレドニゾロン、タクロリムス

ワクチン接種歴：HIB ワクチン（20[redacted] 年）、肺炎球菌ワクチン（20[redacted] 年）、Menactra 髄膜炎菌ワクチン A/C/Y/W（20[redacted] 年、20[redacted] 年）、Bexsero 髄膜炎菌ワクチン B RfHbp/NadA/NHBA OMV（20[redacted] 年）、Bexsero 髄膜炎菌ワクチン B RfHbp/NadA/NHBA OMV（20[redacted] 年）、インフルエンザワクチン（20[redacted] 年、20[redacted] 年）

湿疹（湿疹）

Day 1 の規定のエクリズマブ投与から約 1.5 時間後、患者に湿疹が認められた。当該患者には IVIg による皮疹の既往歴があった。本事象発現時の併用薬は、デキサメタゾン、スルファメトキサゾール／トリメトプリム及びタクロリムスであった。本事象に対する処置はなく、Day 2 に本事象は回復と判断された。

Day 10 の規定のエクリズマブ投与から約 15 分後に湿疹が認められた。本事象発現時の併用薬は、タクロリムス及びスルファメトキサゾール／トリメトプリムであった。本事象に対する処置はなく、Day 17 に本事象は回復と判断された。

Day 58 の規定のエクリズマブ投与中に湿疹が認められた。本事象発現時の併用薬は、タクロリムス、スルファメトキサゾール／トリメトプリム及び塩化カルシウム二水和物／ブドウ糖／塩化カリ

ウム／酢酸ナトリウム／solyugen g 注射液であった。本事象に対する処置はなく、同日、本事象は回復と判断された。

Day 142 の規定のエクリズマブ投与中に湿疹が認められた。本事象発現時の併用薬は、タクロリムス及びスルファメトキサゾール／トリメトプリムであった。本事象に対する処置はなく、同日、本事象は回復と判断された。

Day 283 の規定のエクリズマブ投与中に湿疹が認められた。本事象発現時の併用薬は、Bexsero 髄膜炎菌ワクチン B RFHBP、タクロリムス及びスルファメトキサゾール／トリメトプリムであった。本事象に対する処置はなく、同日、本事象は回復と判断された。

Day 297 の規定のエクリズマブ投与中に湿疹が認められた。本事象発現時の併用薬は、タクロリムス及びスルファメトキサゾール／トリメトプリムであった。本事象に対する処置はなく、同日、本事象は回復と判断された。

Day 577 の規定のエクリズマブ投与中に湿疹が認められた。本事象発現時の併用薬は酸化マグネシウムであった。本事象に対する処置はなく、同日、本事象は回復と判断された。

これらの 7 事象に対しエクリズマブの投与の変更はなく、治験実施計画書のスケジュールに従って投与が継続された。

治験責任医師により、これらの事象とエクリズマブとの因果関係はすべて「関連あり」と判定された。

蕁麻疹（Urticaria）

本事象発現直前のエクリズマブの投与日は、Day 465 であった。

Day 471 に蕁麻疹が認められた。本事象発現時の併用薬は、タクロリムス及びスルファメトキサゾール／トリメトプリムであった。

本事象に対する処置はなく、翌日（Day 472）、本事象は回復と判断された。本事象に対しエクリズマブの投与の変更はなかった。

治験担当医師により、本事象とエクリズマブとの因果関係は「関連なし」と判定された。

発疹（Rash on the right abdomen, back and neck）

Day 759 の規定のエクリズマブ投与中に発疹（Rash on the right abdomen, back and neck）が認められた。本事象発現時の併用薬は、タクロリムス及びスルファメトキサゾール／トリメトプリムであった。本事象に対する処置はなく、同日、本事象は回復と判断された。

本事象に対しエクリズマブの投与の変更はなく、投与は予定どおり継続された。

治験責任医師により、本事象とエクリズマブとの因果関係は「関連あり」と判定された。

Table 14.3.1.3.5
Treatment-Emergent Adverse Events and Rate (per 100 Patient-Years) by MedDRA Preferred Term Sorted by Decreasing Frequency
Safety Analysis Set

Preferred term (PT)	Age >= 12 Years (N=11) PY = 22.3 n (%)	E	Rate
Any Adverse Event (AE)	11 (100)	151	678.5
頭痛	4 (36.4)	12	53.9
上咽頭炎	4 (36.4)	5	22.5
発熱	4 (36.4)	7	31.5
腹痛	3 (27.3)	3	13.5
四肢痛	3 (27.3)	4	18.0
COVID－19	2 (18.2)	2	9.0
便秘	2 (18.2)	3	13.5
食欲減退	2 (18.2)	2	9.0
下痢	2 (18.2)	2	9.0
疲労	2 (18.2)	4	18.0
注入部位溢出	2 (18.2)	3	13.5
筋肉痛	2 (18.2)	3	13.5
重症筋無力症	2 (18.2)	5	22.5
鼻閉	2 (18.2)	2	9.0
口腔咽頭痛	2 (18.2)	2	9.0
動悸	2 (18.2)	2	9.0
発疹	2 (18.2)	2	9.0
熱傷	2 (18.2)	2	9.0
上気道感染	2 (18.2)	2	9.0
嘔吐	2 (18.2)	2	9.0
腹部膨満	1 (9.1)	1	4.5
上腹部痛	1 (9.1)	1	4.5

%=n/N*100. E=total number of events. PY=Patient-Years. Rate=rate of AE adjusted by patient-years of exposure, defined as (number of events)/100 patient years.
In summarizing n (%), if a patient had multiple events for a particular PT, he/she is counted only once for that PT.
Results were sorted by descending order of PT percentage, and in case of equal percentage, sorted in alphabetical order.
All applicable adverse events occurred during primary evaluation treatment period and extension period up to data cut-off date are included.
PTs were coded using MedDRA 25.1
Source listing(s): 16.2.7.2
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:24:19
/alxn/ecu-mg-303/ecu-mg-303-wk52pa/Files/tables/production/programs/t-aept-py.sas

Table 14.3.1.3.5
Treatment-Emergent Adverse Events and Rate (per 100 Patient-Years) by MedDRA Preferred Term Sorted by Decreasing Frequency
Safety Analysis Set

Preferred term (PT)	Age >= 12 Years (N=11) PY = 22.3 n (%)	E	Rate
ざ瘡	1 (9.1)	1	4.5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (9.1)	1	4.5
不安	1 (9.1)	1	4.5
節足動物咬傷	1 (9.1)	1	4.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (9.1)	1	4.5
皮脂欠乏症	1 (9.1)	1	4.5
行動障害	1 (9.1)	1	4.5
蜂巣炎	1 (9.1)	1	4.5
挫傷	1 (9.1)	1	4.5
肋軟骨炎	1 (9.1)	1	4.5
咳嗽	1 (9.1)	1	4.5
医療機器機能不良	1 (9.1)	1	4.5
浮動性めまい	1 (9.1)	1	4.5
皮膚乾燥	1 (9.1)	2	9.0
耳痛	1 (9.1)	2	9.0
湿疹	1 (9.1)	7	31.5
心電図ＰＲ延長	1 (9.1)	1	4.5
眼そう痒症	1 (9.1)	1	4.5
鼓腸	1 (9.1)	1	4.5
尿中ブドウ糖陽性	1 (9.1)	1	4.5
高カルシウム尿症	1 (9.1)	1	4.5
低カリウム血症	1 (9.1)	1	4.5
免疫反応	1 (9.1)	1	4.5

%=n/N*100. E=total number of events. PY=Patient-Years. Rate=rate of AE adjusted by patient-years of exposure, defined as (number of events)/100 patient years.
In summarizing n (%), if a patient had multiple events for a particular PT, he/she is counted only once for that PT.
Results were sorted by descending order of PT percentage, and in case of equal percentage, sorted in alphabetical order.
All applicable adverse events occurred during primary evaluation treatment period and extension period up to data cut-off date are included.
PTs were coded using MedDRA 25.1
Source listing(s): 16.2.7.2
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:24:19
/alxn/ecu-mg-303/ecu-mg-303-wk52pa/Files/tables/production/programs/t-aept-py.sas

Table 14.3.1.3.5
Treatment-Emergent Adverse Events and Rate (per 100 Patient-Years) by MedDRA Preferred Term Sorted by Decreasing Frequency
Safety Analysis Set

Preferred term (PT)	Age >= 12 Years (N=11) PY = 22.3 n (%)	E	Rate
注射部位内出血	1 (9.1)	1	4.5
注射部位疼痛	1 (9.1)	1	4.5
鉄欠乏性貧血	1 (9.1)	1	4.5
関節腫脹	1 (9.1)	1	4.5
ケトーシス	1 (9.1)	1	4.5
流涙増加	1 (9.1)	2	9.0
白血球減少症	1 (9.1)	1	4.5
リンパ球増加症	1 (9.1)	1	4.5
単球増加症	1 (9.1)	1	4.5
口腔内潰瘍形成	1 (9.1)	15	67.4
筋痙縮	1 (9.1)	1	4.5
筋攣縮	1 (9.1)	1	4.5
筋骨格硬直	1 (9.1)	1	4.5
重症筋無力症クリーゼ	1 (9.1)	1	4.5
悪心	1 (9.1)	1	4.5
好中球減少症	1 (9.1)	1	4.5
眼充血	1 (9.1)	1	4.5
パニック発作	1 (9.1)	1	4.5
扁桃周囲膿瘍	1 (9.1)	1	4.5
咽頭炎	1 (9.1)	1	4.5
静脈穿刺不良	1 (9.1)	1	4.5
ウイルス感染後疲労症候群	1 (9.1)	1	4.5
そう痒症	1 (9.1)	1	4.5

%=n/N*100. E=total number of events. PY=Patient-Years. Rate=rate of AE adjusted by patient-years of exposure, defined as (number of events)/100 patient years.
In summarizing n (%), if a patient had multiple events for a particular PT, he/she is counted only once for that PT.
Results were sorted by descending order of PT percentage, and in case of equal percentage, sorted in alphabetical order.
All applicable adverse events occurred during primary evaluation treatment period and extension period up to data cut-off date are included.
PTs were coded using MedDRA 25.1
Source listing(s): 16.2.7.2
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:24:19
/alxn/ecu-mg-303/ecu-mg-303-wk52pa/Files/tables/production/programs/t-aept-py.sas

Table 14.3.1.3.5
Treatment-Emergent Adverse Events and Rate (per 100 Patient-Years) by MedDRA Preferred Term Sorted by Decreasing Frequency
Safety Analysis Set

Preferred term (PT)	Age >= 12 Years (N=11) PY = 22.3 n (%)	E	Rate
そう痒性皮疹	1 (9.1)	1	4.5
直腸出血	1 (9.1)	1	4.5
鼻漏	1 (9.1)	1	4.5
副鼻腔うっ血	1 (9.1)	2	9.0
口内炎	1 (9.1)	1	4.5
振戦	1 (9.1)	1	4.5
蕁麻疹	1 (9.1)	1	4.5
ワクチン接種部位疼痛	1 (9.1)	1	4.5
ウイルス感染	1 (9.1)	2	9.0

%=n/N*100. E=total number of events. PY=Patient-Years. Rate=rate of AE adjusted by patient-years of exposure, defined as (number of events)/100 patient years.
In summarizing n (%), if a patient had multiple events for a particular PT, he/she is counted only once for that PT.
Results were sorted by descending order of PT percentage, and in case of equal percentage, sorted in alphabetical order.
All applicable adverse events occurred during primary evaluation treatment period and extension period up to data cut-off date are included.
PTs were coded using MedDRA 25.1
Source listing(s): 16.2.7.2
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:24:19
/alxn/ecu-mg-303/ecu-mg-303-wk52pa/Files/tables/production/programs/t-aept-py.sas

Table 14.3.1.3.5.J
Treatment-Emergent Adverse Events and Rate (per 100 Patient-Years) by MedDRA Preferred Term Sorted by Decreasing Frequency (Japanese)
Safety Analysis Set

Preferred term (PT)	Age >= 12 Years (N=3) PY = 6.9 n (%)	E	Rate
Any Adverse Event (AE)	3 (100)	73	1065.3
上咽頭炎	2 (66.7)	3	43.8
四肢痛	2 (66.7)	3	43.8
発熱	2 (66.7)	5	73.0
発疹	2 (66.7)	2	29.2
ざ瘡	1 (33.3)	1	14.6
不安	1 (33.3)	1	14.6
節足動物咬傷	1 (33.3)	1	14.6
皮脂欠乏症	1 (33.3)	1	14.6
便秘	1 (33.3)	2	29.2
挫傷	1 (33.3)	1	14.6
食欲減退	1 (33.3)	1	14.6
湿疹	1 (33.3)	7	102.1
疲労	1 (33.3)	3	43.8
尿中ブドウ糖陽性	1 (33.3)	1	14.6
頭痛	1 (33.3)	8	116.7
高カルシウム尿症	1 (33.3)	1	14.6
低カリウム血症	1 (33.3)	1	14.6
注入部位溢出	1 (33.3)	1	14.6
注射部位疼痛	1 (33.3)	1	14.6
ケトーシス	1 (33.3)	1	14.6
口腔内潰瘍形成	1 (33.3)	15	218.9
筋肉痛	1 (33.3)	2	29.2

%=n/N*100. E=total number of events. PY=Patient-Years. Rate=rate of AE adjusted by patient-years of exposure, defined as (number of events)/100 patient years.
In summarizing n (%), if a patient had multiple events for a particular PT, he/she is counted only once for that PT.
Results were sorted by descending order of PT percentage, and in case of equal percentage, sorted in alphabetical order.
All applicable adverse events occurred during primary evaluation treatment period and extension period up to data cut-off date are included.
PTs were coded using MedDRA 25.1
Source listing(s): 16.2.7.2
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T19:58:17
/alxn/ecu-mg-303/ecu-mg-303-wk52pajpn/Files/tables/production/programs/t-aept-py.sas

Table 14.3.1.3.5.J
Treatment-Emergent Adverse Events and Rate (per 100 Patient-Years) by MedDRA Preferred Term Sorted by Decreasing Frequency (Japanese)
Safety Analysis Set

Preferred term (PT)	Age >= 12 Years (N=3) PY = 6.9 n (%)	E	Rate
重症筋無力症	1 (33.3)	4	58.4
悪心	1 (33.3)	1	14.6
咽頭炎	1 (33.3)	1	14.6
そう痒症	1 (33.3)	1	14.6
口内炎	1 (33.3)	1	14.6
熱傷	1 (33.3)	1	14.6
上気道感染	1 (33.3)	1	14.6
蕁麻疹	1 (33.3)	1	14.6

%=n/N*100. E=total number of events. PY=Patient-Years. Rate=rate of AE adjusted by patient-years of exposure, defined as (number of events)/100 patient years.
In summarizing n (%), if a patient had multiple events for a particular PT, he/she is counted only once for that PT.
Results were sorted by descending order of PT percentage, and in case of equal percentage, sorted in alphabetical order.
All applicable adverse events occurred during primary evaluation treatment period and extension period up to data cut-off date are included.
PTs were coded using MedDRA 25.1
Source listing(s): 16.2.7.2
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T19:58:17
/alxn/ecu-mg-303/ecu-mg-303-wk52pajpn/Files/tables/production/programs/t-aept-py.sas

Table 14.3.1.3.6
Treatment-Emergent Related Adverse Events and Rate (per 100 Patient-Years) by MedDRA Preferred Term Sorted by Decreasing Frequency
Safety Analysis Set

Preferred term (PT)	Age >= 12 Years (N=11) n (%)	PY = 22.3 E	Rate
Any Related Adverse Event (AE)	5 (45.5)	17	76.4
発疹	2 (18.2)	2	9.0
湿疹	1 (9.1)	7	31.5
頭痛	1 (9.1)	1	4.5
注射部位内出血	1 (9.1)	1	4.5
白血球減少症	1 (9.1)	1	4.5
リンパ球増加症	1 (9.1)	1	4.5
単球増加症	1 (9.1)	1	4.5
好中球減少症	1 (9.1)	1	4.5
四肢痛	1 (9.1)	1	4.5
扁桃周囲膿瘍	1 (9.1)	1	4.5

%=n/N*100. E=total number of events. PY=Patient Years. Rate=rate of AE adjusted by patient-years of exposure, defined as (number of events)/100 patient years.
In summarizing n (%), if a patient had multiple events for a particular PT, he/she is counted only once for that PT.
All applicable adverse events occurred during primary evaluation treatment period and extension period up to data cut-off date are included.
PTs were coded using MedDRA 25.1
Source listing(s): 16.2.7.2
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:24:23
/alxn/ecu-mg-303/ecu-mg-303-wk52pa/Files/tables/production/programs/t-aerelpt-py.sas

Table 14.3.1.3.6.J

Treatment-Emergent Related Adverse Events and Rate (per 100 Patient-Years) by MedDRA Preferred Term Sorted by Decreasing Frequency (Japanese)

Safety Analysis Set

Preferred term (PT)	Age >= 12 Years (N=3) PY = 6.9 n (%)	E	Rate
Any Related Adverse Event (AE)	2 (66.7)	10	145.9
発疹	2 (66.7)	2	29.2
湿疹	1 (33.3)	7	102.1
四肢痛	1 (33.3)	1	14.6

%=n/N*100. E=total number of events. PY=Patient Years. Rate=rate of AE adjusted by patient-years of exposure, defined as (number of events)/100 patient years.
In summarizing n (%), if a patient had multiple events for a particular PT, he/she is counted only once for that PT.
All applicable adverse events occurred during primary evaluation treatment period and extension period up to data cut-off date are included.
PTs were coded using MedDRA 25.1
Source listing(s): 16.2.7.2
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T19:58:18
/alxn/ecu-mg-303/ecu-mg-303-wk52pajpn/Files/tables/production/programs/t-aerelpt-py.sas

Table 14.3.1.3.7.1
Treatment-Emergent Serious Adverse Events and Rate (per 100 Patient-Years) by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred term (PT)	Age >= 12 Years (N=11) PY = 22.3 n (%)	E	Rate
Any Serious Adverse Event (TESAE)	3 (27.3)	7	31.5
Nervous system disorders	2 (18.2)	5	22.5
重症筋無力症	1 (9.1)	4	18.0
重症筋無力症クリーゼ	1 (9.1)	1	4.5
General disorders and administration site conditions	1 (9.1)	1	4.5
発熱	1 (9.1)	1	4.5
Infections and infestations	1 (9.1)	1	4.5
扁桃周囲膿瘍	1 (9.1)	1	4.5

%=n/N*100. E=total number of events. PY=Patient-Years. Rate=rate of AE adjusted by patient-years of exposure, defined as (number of events)/100 patient years.
In summarizing n (%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Results were sorted by descending order of SOC percentage and then PT within SOC, and in case of equal percentage, sorted in alphabetical order.
All applicable adverse events occurred during primary evaluation treatment period and extension period up to data cut-off date are included.
SOCs and PTs were coded using MedDRA 25.1
Source listing(s): 16.2.7.3
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T15:24:26
/alxn/ecu-mg-303/ecu-mg-303-wk52pa/Files/tables/production/programs/t-aeser-py.sas

Table 14.3.1.3.7.1.J
Treatment-Emergent Serious Adverse Events and Rate (per 100 Patient-Years) by MedDRA System Organ Class and Preferred Term (Japanese)
Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred term (PT)	Age >= 12 Years (N=3) PY = 6.9 n (%)	E	Rate
Any Serious Adverse Event (TESAE)	1 (33.3)	5	73.0
General disorders and administration site conditions	1 (33.3)	1	14.6
発熱	1 (33.3)	1	14.6
Nervous system disorders	1 (33.3)	4	58.4
重症筋無力症	1 (33.3)	4	58.4

%=n/N*100. E=total number of events. PY=Patient-Years. Rate=rate of AE adjusted by patient-years of exposure, defined as (number of events)/100 patient years.
In summarizing n (%), if a patient had multiple events for a particular SOC or PT, he/she is counted only once for that SOC or PT.
Results were sorted by descending order of SOC percentage and then PT within SOC, and in case of equal percentage, sorted in alphabetical order.
All applicable adverse events occurred during primary evaluation treatment period and extension period up to data cut-off date are included.
SOCs and PTs were coded using MedDRA 25.1
Source listing(s): 16.2.7.3
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADAE
Run Date: 20[redacted]T19:58:19
/alxn/ecu-mg-303/ecu-mg-303-wk52pajpn/Files/tables/production/programs/t-aeser-py.sas