

## 審議結果報告書

令和 5 年 8 月 25 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ジルビスク皮下注16.6mgシリンジ、同皮下注23.0mgシリンジ、同皮下注32.4mgシリンジ  
[一 般 名] ジルコプランナトリウム  
[申 請 者 名] ユーシービージャパン株式会社  
[申請年月日] 令和 4 年 12 月 8 日

### [審 議 結 果]

令和 5 年 8 月 21 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤の投与が、全身型重症筋無力症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告書の修正表

[販売名] ジルビスク皮下注 16.6 mg シリンジ、同皮下注 23.0 mg シリンジ、同皮下注 32.4 mg シリンジ

[一般名] ジルコプランナトリウム

[申請者] ユーシービージャパン株式会社

[申請年月日] 令和4年12月8日

令和5年8月9日付の上記品目の審査報告書別紙について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
58	9	110/ <u>174</u> 例	110/ <u>167</u> 例

(下線部変更)

以上

# 審査報告書

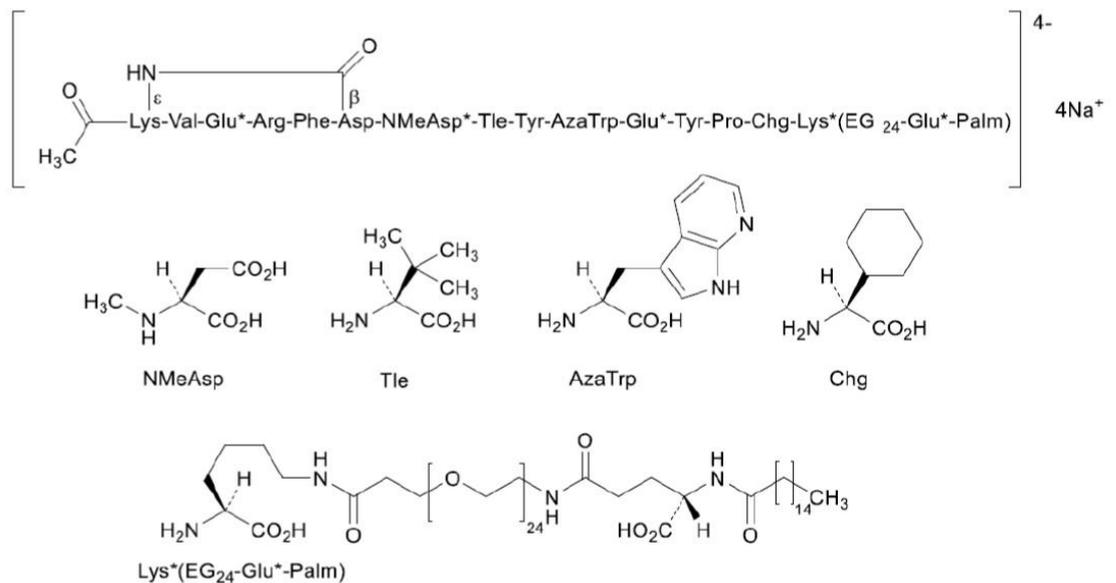
令和5年8月9日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

## 記

- [販売名] ジルビスク皮下注 16.6 mg シリンジ、同皮下注 23.0 mg シリンジ、同皮下注 32.4 mg シリンジ
- [一般名] ジルコプランナトリウム
- [申請者] ユーシービージャパン株式会社
- [申請年月日] 令和4年12月8日
- [剤形・含量] 1シリンジ中にジルコプランナトリウム 17.0 mg、23.6 mg、33.2 mg（ジルコプランとして 16.6 mg、23.0 mg、32.4 mg）を含有する水性注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [化学構造]



\* 酸性基を持つアミノ酸残基。1つの酸性基にはプロトン化されたアルギニン側鎖が結合し、4つの酸性基にはナトリウムイオンがそれぞれ1つずつ結合している。

分子式： C<sub>172</sub>H<sub>274</sub>N<sub>24</sub>Na<sub>4</sub>O<sub>55</sub>

分子量： 3650.10

化学名：

(日 本 名) *N*<sup>2</sup>-アセチル-L-リシル-L-バリル-L- $\alpha$ -グルタミル-L-アルギニル-L-フェニルアラニル-L- $\alpha$ -アスパルチル-*N*-メチル-L- $\alpha$ -アスパルチル-3-メチル-L-バリル-L-チロシル-3-(1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-3-イル)-L-アラニル-L- $\alpha$ -グルタミル-L-チロシル-L-プロリル-(2*S*)-2-シクロヘキシルグリシル-*N*<sup>6</sup>-(3-{ $\omega$ -[(*N*-ヘキサデカノイル-L- $\gamma$ -グルタミル)アミノ]テトラコサキス(オキシエチレン)- $\alpha$ -イル}プロパノイル)-L-リシン (6 $\rightarrow$ 1<sup>6</sup>)-ラクタム 四ナトリウム塩

(英 名) Tetrasodium salt of *N*<sup>2</sup>-acetyl-L-lysyl-L-valyl-L- $\alpha$ -glutamyl-L-arginyl-L-phenylalanyl-L- $\alpha$ -aspartyl-*N*-methyl-L- $\alpha$ -aspartyl-3-methyl-L-valyl-L-tyrosyl-3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-L-alanyl-L- $\alpha$ -glutamyl-L-tyrosyl-L-prolyl-(2*S*)-2-cyclohexylglycyl-*N*<sup>6</sup>-(3-{ $\omega$ -[(*N*-hexadecanoyl-L- $\gamma$ -glutamyl)amino]tetracosakis(oxyethylene)- $\alpha$ -yl}propanoyl)-L-lysine (6 $\rightarrow$ 1<sup>6</sup>)-lactam

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

#### [審 査 結 果]

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

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

#### [効能又は効果]

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

#### [用法及び用量]

通常、成人にはジルコプランとして下表に示す用量を1日1回皮下投与する。

体重	投与量
56 kg 未満	16.6 mg
56 kg 以上 77 kg 未満	23.0 mg
77 kg 以上	32.4 mg

#### [承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤の投与が、全身型重症筋無力症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

## 審査報告(1)

令和5年7月12日

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

## 申請品目

- [販売名] ジルビスク皮下注 16.6 mg シリンジ、同皮下注 23.0 mg シリンジ、同皮下注 32.4 mg シリンジ
- [一般名] ジルコプランナトリウム
- [申請者] ユーシービージャパン株式会社
- [申請年月日] 令和4年12月8日
- [剤形・含量] 1シリンジ中にジルコプランナトリウム 17.0 mg、23.6 mg、33.2 mg (ジルコプランとして 16.6 mg、23.0 mg、32.4 mg) を含有する水性注射剤
- [申請時の効能・効果] 全身型重症筋無力症
- [申請時の用法・用量] 通常、成人にはジルコプランとして 0.3 mg/kg を1日1回皮下投与する。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	14
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	20
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	33
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	61
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価 .....	61

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、Ra Pharmaceuticals, Inc.により創製された、15個のアミノ酸から構成される環状ペプチドである、ジルコプランナトリウムを有効成分とする水性注射剤である。

重症筋無力症 (MG) は、病原性自己抗体により神経筋接合部におけるアセチルコリンによる神経筋伝達が阻害されることによって生じる、骨格筋 (眼筋、球筋、四肢筋、呼吸筋等) の筋力低下及び易疲労性を特徴とする自己免疫性疾患であり、本邦では指定難病とされている。MG は眼筋に症状が限局した眼筋型 MG (眼瞼下垂、複視等) と全身に症状を呈する全身型 MG (gMG) に分けられ、本邦における MG のうち、約 20% は眼筋型 MG、約 80% は gMG と報告されている (Clin Exp Neuroimmunol 2014; 5: 84-91)。gMG では、全身の随意筋群に臨床所見が認められ、運動、発語、嚥下及び呼吸障害等が認められる (N Engl J Med 2016; 375: 2570-81、Nat Rev Dis Primers 2019; 5: 30)。MG 患者の約 15~20% では、非侵襲的陽圧換気又は機械的換気を要する呼吸困難 (MG クリーゼ) を発症することが報告されている (J Neurol Sci 2007; 261: 127-33)。

本薬は、補体 C5 に結合し C5a 及び C5b への開裂並びに C5b 及び C6 の結合を阻害することにより、MG の発症に寄与していると考えられている、神経筋接合部における膜侵襲複合体 (MAC) の形成を阻害し、神経筋伝達障害を抑制することで、gMG に対して有効性を示すことが期待されている。

以上を踏まえ、本剤の gMG に対する臨床開発が 20 年 月 から開始され、今般、申請者は、本邦を含む国際共同第 III 相試験成績等に基づき、本剤の医薬品製造販売承認申請を行った。

海外では、本剤は、米国及び欧州で 20 年 月に承認申請が行われ、20 年 月 現在、審査中であり、本剤が承認されている国又は地域はない。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 特性

原薬は白色～微黄色の粉末であり、性状、結晶性、溶解性、分配係数、等電点、吸湿性、旋光度及び不斉中心について、検討されている。

原薬の化学構造は、UV、蛍光スペクトル、核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H}$ -、 $^{13}\text{C}$ -、 $^{15}\text{N}$ -NMR)、キラルアミノ酸分析 (GC-MS)、アミノ酸分析 (HPLC)、MS、X 線粉末回折、旋光度、溶解性、熱重量分析、水蒸気収着、CD、FT-IR 及び示差走査熱量測定により確認されている。

#### 2.1.2 製造方法

原薬は、  
、  
、  
、  
、  
、  
、  
、  
、  
及び を出発物質として固相合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 1)。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

表1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
元素不純物	製造方法
水分含量	規格及び試験方法
微生物限度	規格及び試験方法

重要工程として、ペプチド合成工程、切断及び精製工程、  
合成工程、精製工程、脱塩工程並びに凍結乾燥工程が設定されている。また、重要中間体として、  
及び  
が管理されている。

### 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量 [ジルコプラン (HPLC) 及びナトリウム (イオンクロマトグラフィ)]、性状、確認試験 (MS、HPLC)、純度試験 [類縁物質 (HPLC)、残留溶媒 (GC)]、水分、定量法、エンドトキシン及び微生物限度が設定されている。

### 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表2のとおりであり、結果は安定だった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3ロット	-20 ± 5℃	—	ポリプロピレン製スクリー キャップ付き高密度ポリエチ レン製瓶+多層アルミホイル バック	48 カ月/1 ロット 36 カ月/2 ロット

以上より、原薬のリテスト期間は、ポリプロピレン製スクリーキャップ付き高密度ポリエチレン製瓶に入れ、多層アルミホイルバックで遮光し、-20℃±5℃で保存するとき、36カ月と設定された。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 mL 中に原薬をジルコプランとして 40 mg 含有する水性注射剤であり、針付きガラス製シリンジに薬液が充填されたコンビネーション製品である。製剤には、リン酸二水素ナトリウム一水和物、無水リン酸一水素ナトリウム、塩化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は、  
、ろ過滅菌、無菌充てん及び打栓、  
、  
組立て及び表示、包装・保管並びに試験・保管工程からなる工程により製造される。

、ろ過滅菌、無菌充てん及び打栓、  
、包装・保管並びに  
試験・保管工程が重要工程とされ、  
、ろ過滅菌並びに無菌充てん及び  
打栓工程にそれぞれ工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験
微粒子	製造方法、規格及び試験方法
充てん量	製造方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	規格及び試験方法
元素不純物	製造方法
pH	規格及び試験方法
浸透圧	規格及び試験方法
無菌	製造方法、規格及び試験方法

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV、HPLC）、浸透圧、pH、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（HPLC）が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	5 ± 3℃	—	ガラス製シリンジ+フルオロ ポリマーフッ素樹脂ラミネー トプロモブチルゴム製プラン ジャーストッパー	36 カ月/2 ロット
					24 カ月/1 ロット
加速試験	実生産 3 ロット	25 ± 2℃	60 ± 5%RH		24 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、一次容器としてフルオロポリマーフッ素樹脂で被覆したプロモブチル製プランジャーストッパー付きガラス製シリンジを用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、36 カ月と設定された。

### 2.R 機構における審査の概略

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

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。一部の試験では、本薬の代謝物<sup>1)</sup>である RA102758 及び RA103488 についても検討された。以

1) サルを対象とした試験（CTD 4.2.2.4.6）において、本薬（未変化体）の AUC<sub>0-24h</sub> に対する RA102758 及び RA103488 の割合は本薬 0.25 mg/kg 投与時でそれぞれ 8.11 及び 18.4%、本薬 10 mg/kg 投与時でそれぞれ 31.8 及び 5.44%であった。

下に主な試験成績を記載する。なお、特に記載のない限り、本薬の濃度又は投与量はジルコプランとしての濃度又は投与量で示す。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 *in vitro* 試験

##### 3.1.1.1 C5 に対する結合性

ヒト C5 に対する本薬の結合能が SPR 法により検討された結果、ヒト C5 に対する結合速度定数 ( $k_a$ )、解離速度定数 ( $k_d$ ) 及び  $K_D$  (平均値±標準偏差) は、それぞれ  $6.3 \pm 2.5 \times 10^5$  (mol/L)<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>、 $2.1 \pm 1.1 \times 10^4$  s<sup>-1</sup> 及び  $4.3 \pm 3.5 \times 10^{-10}$  mol/L であった (CTD 4.2.1.1.1)。本薬のペプチド部分の類似体である RA30303 と、ヒト C5b の一部である C5d 部分からなる複合体の X 線回折による共結晶構造解析の結果、RA30303 と C5d 部分の結合が確認された (CTD 4.2.1.1.16)。

##### 3.1.1.2 補体活性化経路に対する阻害作用

抗体感作ヒツジ赤血球をヒト血清に曝露させることで生じる溶血反応を指標に、補体古典経路の活性化に対する本薬の阻害作用が検討された結果、溶血反応に対する本薬の  $IC_{50}$  は、健康ヒト血清を用いた場合で 4.9 nmol/L、ヒト C5 を添加した C5 除去健康ヒト血清を用いた場合で 2.4 nmol/L であった。また、ウサギ赤血球を  $Ca^{2+}$  非存在下で健康ヒト血清に曝露させることで生じる溶血反応を指標に、補体第 2 経路の活性化に対する本薬の阻害作用が検討された結果、溶血反応に対する本薬の  $IC_{50}$  は 59.2 nmol/L であった (CTD 4.2.1.1.3)。

抗体感作ヒツジ赤血球を健康ヒト血清に曝露させるときに生成する C5a 及び sC5b-9 が ELISA 法により定量された結果、C5a 及び sC5b-9 の生成に対する本薬の  $IC_{50}$  は、それぞれ 4.7 及び 5.9 nmol/L であり、同時に評価された溶血反応に対する本薬の  $IC_{50}$  は 9.6 nmol/L であった (CTD 4.2.1.1.2)。

本薬を添加したヒト血清を、各補体経路 (古典経路、第 2 経路、レクチン経路) に特異的な活性化物質を固定したプレートに添加後、生成される sC5b-9 を ELISA 法により定量することで、各補体経路に対する本薬の阻害作用が検討された結果、本薬はいずれの補体経路においても sC5b-9 の生成を阻害し、その  $IC_{50}$  は、古典経路で 11.2 nmol/L、第 2 経路で 17.2 nmol/L、レクチン経路で 3.6 nmol/L であった (CTD 4.2.1.1.4)。

##### 3.1.1.3 C5b6 複合体に対する作用 (CTD 4.2.1.1.17)

ヒト C5b は C6 に結合して安定な複合体を形成しない限り、凝集体を形成する傾向がある (J Exp Med 1970; 132: 775-93、J Biol Chem 1983; 258: 10629-36)。ヒト C5b と C6 の結合に対する本薬の影響を検討するために、本薬と C5b6 複合体をインキュベートした後に、ゲル電気泳動が実施された結果、本薬存在下では C5b6 複合体の解離が促進された。

##### 3.1.1.4 遺伝子変異型 C5 に対する阻害作用

ヒト C5 の p.Arg885His 変異 (R885H) 及び p.Arg885Cys 変異 (R885C) を有する患者においては、C5 阻害剤であるエクリズマブの反応性が乏しいことが報告されている (N Engl J Med 2014; 370: 632-9)。各種ヒト C5 (ヒト血清由来 C5、野生型組換えヒト C5、変異型組換えヒト C5 (R885H、R885C)) に対する本薬及びエクリズマブの結合能が SPR 法により検討されたときの  $K_D$ 、並びに各種ヒト C5 を添加した C5 除去健康ヒト血清に抗体感作ヒツジ赤血球を曝露させることで生じる溶血反応を指標に、各種ヒ

ト C5 に対する本薬及びエクリズマブの阻害作用が評価されたときの溶血反応に対する IC<sub>50</sub> は、表 5 のとおりであった。

表 5 本薬及びエクリズマブの各種ヒト C5 に対する結合親和性及び阻害作用

ヒト C5 の種類	被験物質	CTD 4.2.1.1.5	CTD 4.2.1.1.6
		K <sub>D</sub> (pmol/L)	溶血反応に対する IC <sub>50</sub> (nmol/L)
ヒト血清由来 C5	本薬	1.19	2.2
	エクリズマブ	<0.18	0.7
野生型組換えヒト C5	本薬	40.7	1.4
	エクリズマブ	0.21	0.6
変異型組換えヒト C5 (R885H)	本薬	73.6	8.6
	エクリズマブ	ND	>4000
変異型組換え C5 ヒト (R885C)	本薬	25.5	3.7
	エクリズマブ	ND	>4000

ND：検出されず

### 3.1.1.5 種特異性 (CTD 4.2.1.1.7)

抗体感作ヒツジ赤血球を各動物種由来の血漿又は血清に曝露させることで生じる溶血反応を指標に、補体古典経路の活性化に対する本薬の阻害作用の種特異性が評価された結果、各動物種由来の血漿又は血清における溶血反応に対する本薬の IC<sub>50</sub> は表 6 のとおりであった。

表 6 各動物種における本薬の溶血阻害作用

動物種	溶血反応に対する IC <sub>50</sub> (nmol/L)	動物種	溶血反応に対する IC <sub>50</sub> (nmol/L)	動物種	溶血反応に対する IC <sub>50</sub> (nmol/L)
ヒト	7	アカゲザル	18	イヌ	>4636
カニクイザル	4	ミニブタ	50	マウス	>35649
ヒヒ	5	ブタ	113	ウサギ	>66554
チンパンジー	10	ラット	609	モルモット	>100000

### 3.1.1.6 本薬と代謝物の活性比較

抗体感作ヒツジ赤血球を各種ヒト血清に曝露させることで生じる溶血反応を指標に、補体古典経路の活性化に対する本薬、RA102758 及び RA103488 の阻害作用が評価された結果、溶血反応に対する IC<sub>50</sub> は表 7 のとおりであり、RA102758 の溶血阻害作用は本薬と比べて明らかに弱かったが、RA103488 の溶血阻害作用は本薬と同程度であった。申請者は、RA103488 のヒト血漿中濃度は本薬と比較して低いことから (6.2.2.1 参照)、本薬投与時のヒトにおける薬力学的効果へのこれら代謝物の影響は限定的であると説明している。

表 7 本薬と代謝物の溶血阻害反応

使用血清	被験物質	溶血反応に対する IC <sub>50</sub> (nmol/L)	CTD
健康ヒト血清	本薬	4.6	4.2.1.1.8
健康ヒト血清	RA102758	30884	
健康ヒト血清	本薬	5.2	4.2.1.1.9
健康ヒト血清	RA103488	5.5	
ヒト C5 を添加した C5 除去健康ヒト血清	本薬	0.84	
ヒト C5 を添加した C5 除去健康ヒト血清	RA103488	0.62	

## 3.1.2 ex vivo 試験

### 3.1.2.1 カニクイザルにおける補体活性化経路に対する阻害作用

雄性カニクイザル (各群 2 例) に本薬 0.21 又は 4.2 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間皮下投与したときの血漿試料を用いて、血漿中本薬濃度及び抗体感作ヒツジ赤血球を用いた溶血アッセイによる溶血率 (投与前

血漿試料の溶血反応を 100%としたときの溶血率、以下同様)が測定された結果は、図 1 のとおりであり、本薬初回投与 1 時間後から投与期間を通して溶血がほぼ完全に阻害されるとともに、投与終了後は経時的に回復する傾向が認められた。また、血漿中本薬濃度と溶血率の関係性を評価した結果、本薬の溶血阻害作用の EC<sub>90</sub>は 2.5 µg/mL であった (CTD 4.2.2.2.3)。

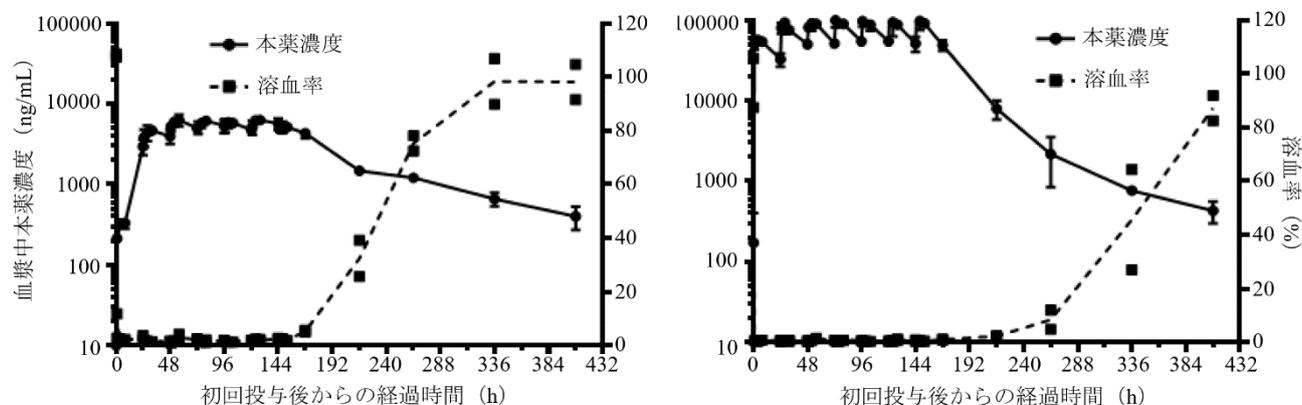


図 1 血漿中本薬濃度と溶血率の経時的推移 (左図: 本薬 0.21 mg/kg/日群、右図: 本薬 4.2 mg/kg/日群)

4 及び 13 週間反復投与毒性試験 (5.2 参照) における血漿試料を用いて、抗体感作ヒツジ赤血球の溶血アッセイによる溶血率が測定された結果、初回投与 2 時間後から 4 及び 13 週間までの投与期間中の溶血率はいずれの用量 (4 週間: 1、2 及び 4 mg/kg/日、13 週間: 0.25、1、2 及び 10 mg/kg/日) でも 5% 未満であった (CTD 4.2.3.2.2、4.2.3.2.3)。39 週間反復投与毒性試験 (5.2 参照) においても同様の評価を実施した結果、初回投与 2 時間後から 39 週間の投与期間中の溶血率は、0.25 mg/kg/日群では 20% 未満、1、2、4 及び 6 mg/kg/日群では、眼分泌物及び発赤のため一部の期間を休薬した個体を除き、いずれの個体でも 10% 未満であった (CTD 4.2.3.2.6)。いずれの試験でも回復期間 (4 又は 8 週間) 後では、溶血率は概ねベースラインまで回復した。

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 ヒト血清中タンパク質に対する結合特異性

ヒト補体タンパク (C3、C4、C5、C6 及び C7)、C3 サブドメイン、HSA 及びヒト炭酸脱水酵素 II に対する結合性が SPR 法により検討された結果、本薬は C5 に結合 ( $K_D$ : 1.4 nmol/L) するとともに、C4 及び HSA に対しても弱い結合 ( $K_D$ : > 10 µmol/L) が認められ、その他のタンパク質に対する結合性は認められなかった (CTD 4.2.1.2.1)。

C5 はジスルフィド架橋によって連結される  $\alpha$  及び  $\beta$  鎖から構成される。C5 を認識するための本薬のコア配列と同じアミノ酸配列を有するビオチン化分子を健康ヒト血清とインキュベートした後に、ストレプトアビジン結合したビーズによるプルダウン及び還元条件下での SDS-PAGE を実施した結果、C5 $\alpha$  及び  $\beta$  鎖の分子量に相当するバンドのみが確認され、C5 $\alpha$  鎖の分子量に相当するバンドは、抗 C5 $\alpha$  抗体を用いたウェスタンブロット法により、C5 $\alpha$  鎖であることが確認された (CTD 4.2.1.2.2)。

### 3.2.2 本薬及び RA102758 の他の受容体に対する活性評価 (CTD 4.2.1.2.3)

カニクイザルを用いた 4 及び 13 週間反復投与毒性試験において脾臓に所見が認められたことから (5.2 参照)、本薬及び RA102758 (いずれも 1.1~30 µmol/L) のヒト CCK1、ヒト CCK2、ヒトグルカゴン及びヒトセクレチン受容体に対する機能アッセイが実施された結果、本薬及び RA102758 は 10 µmol/L ま

でいずれの受容体に対しても作用を示さなかったが、本薬は 30  $\mu\text{mol/L}$  で CCK2 受容体に対してアンタゴニスト作用（平均阻害率 62.0%）を示し、RA102758 は 30  $\mu\text{mol/L}$  で CCK1 受容体に対してアンタゴニスト作用（平均阻害率 57.4%）を示した。申請者は、ヒトに本薬を臨床用量で投与したときの本薬及び RA102758 の血漿中濃度と各受容体に対して作用を示さなかった濃度との乖離はいずれも 172 倍超<sup>2)</sup>と想定されるため、これらの受容体に対する作用は臨床使用時に問題となる可能性は低いと説明している。

### 3.2.3 本薬及びヒト代謝物の薬物乱用に関連する標的に対する活性評価

35 種類の受容体、トランスポーター等に対する本薬 (30  $\mu\text{mol/L}$ )、RA102758 (3  $\mu\text{mol/L}$ ) 及び RA103488 (3  $\mu\text{mol/L}$ ) の相互作用能が結合アッセイにより検討された結果、本薬はヒト OX1 受容体（平均阻害率 62%）、ラット GABA トランスポーター（平均阻害率 52%）に対して阻害作用を示し、RA102758 及び RA103488 は 50%超の阻害作用を示す受容体等は認められなかった（CTD 4.2.1.2.4）。

ヒト OX1 受容体及びラット GABA トランスポーターに対する本薬の結合アッセイが実施された結果、本薬の IC<sub>50</sub> はそれぞれ 33 及び 11  $\mu\text{mol/L}$  であった。また、ヒト OX1 受容体に対する本薬の機能アッセイが実施された結果、本薬はヒト OX1 受容体に対してアンタゴニスト作用を示し、その IC<sub>50</sub> は 44  $\mu\text{mol/L}$  であった（CTD 4.2.1.2.5）。申請者は、ヒトに本薬を臨床用量で投与したときの本薬の血漿中濃度とヒト OX1 受容体に対するアンタゴニスト作用の IC<sub>50</sub> 及びラット GABA トランスポーターに対する IC<sub>50</sub> との乖離はそれぞれ 759 倍超及び 190 倍超<sup>3)</sup>と想定されるため、これらの分子に対する作用は臨床使用時に問題となる可能性は低いと説明している。

### 3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験及びカニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験における中枢神経系に対する影響に関する検討結果の概略は表 8 のとおりであった。

表 8 安全性薬理に関する評価項目の成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与期間 (用法)	投与 経路	投与量	所見	曝露比 <sup>a)</sup>	CTD
中枢 神経系	カニクイザル (各群雌雄各 3 例)	一般状態、行動、運動機能、 神経・感覚系機能	4 週間 (1 日 1 回)	皮下	0 <sup>b)</sup> 、1、2 及び 4 mg/kg	影響なし	3.10	4.2.3.2.2
心血管 系・呼吸 系	HEK293	hERG チャネル電流	<i>in vitro</i>		300 $\mu\text{mol/L}$	39.2%の促進	>51.7	4.2.1.3.1
	カニクイザル (各群雄 4 例)	一般状態、心電図、動脈血 圧、呼吸パラメータ（呼吸 数、1 回換気量及び分時換 気量）	単回	皮下	0 <sup>b)</sup> 、2 及び 10 mg/kg <sup>c)</sup>	影響なし	3.82	4.2.1.3.2

HEK293：ヒト胎児腎臓由来細胞株、hERG：ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子

a) 所見が認められない最大用量 (*in vivo* 試験) における曝露量 (C<sub>max</sub>) 又は検討濃度 (非結合型) (*in vitro* 試験) と、体重 80 kg の患者に本薬 32.4 mg を投与したときの推定本薬曝露量 (C<sub>max</sub>：20.7  $\mu\text{g/mL}$ ) が比較された。

b) 溶媒：50 mmol/L リン酸ナトリウム、0.9%塩化ナトリウム、pH 7.0

c) 1 日目に溶媒が投与され、8 日目に本薬 2 又は 10 mg/kg が投与された。

### 3.R 機構における審査の概略

2) 体重 80 kg の患者に本薬 32.4 mg を皮下投与したときの本薬の推定曝露量 (C<sub>max</sub>) は 20.7  $\mu\text{g/mL}$  (5.8  $\mu\text{mol/L}$ ) であり、本薬のヒト血漿中におけるタンパク結合率は 99%超 (6.2.1 参照) であることから、ヒト血漿中非結合型本薬濃度とヒト CCK1、ヒト CCK2、ヒト グルカゴン及びヒトセクレチン受容体に対する作用が認められなかった本薬濃度との乖離は 172 倍超であった。健康成人に本薬 0.3 mg/kg を皮下投与したときの RA102758 の C<sub>max</sub> は本薬 (未変化体) と比較して低いこと (6.2.2.1 参照)、RA102758 のヒト血漿中におけるタンパク結合率は 99%超 (6.2.1 参照) であることから、ヒト血漿中非結合型 RA102758 濃度と上記受容体に対する作用が認められなかった RA102758 濃度との乖離は 172 倍超をさらに上回ると想定される。

3) 体重 80 kg の患者に本薬 32.4 mg を投与したときの本薬の推定曝露量 (C<sub>max</sub>) は 20.7  $\mu\text{g/mL}$  (5.8  $\mu\text{mol/L}$ ) であり、本薬のヒト血漿中におけるタンパク結合率は 99%超 (6.2.1 参照) であることから、ヒト血漿中非結合型本薬濃度とヒト OX1 受容体に対するアンタゴニスト作用の IC<sub>50</sub> 及びラット GABA トランスポーターに対する IC<sub>50</sub> との乖離はそれぞれ 759 倍超及び 190 倍超であった。

### 3.R.1 効力を裏付ける試験について

申請者は、gMG に対する本薬の作用について、以下のように説明した。

MG は神経筋接合部のシナプス後膜上にある AChR、MuSK 等に対する自己抗体が介在する自己免疫性疾患であり、日本人 MG 患者のうち、約 80~85%が抗 AChR 抗体陽性で、約 5%が抗 MuSK 抗体陽性である (MG 診療ガイドライン)。抗 AChR 抗体陽性 gMG 患者では、IgG1 及び IgG3 サブクラスが主体である抗 AChR 抗体が AChR に結合することで補体活性化経路が活性化し、神経筋接合部のシナプス後膜に補体活性化経路の最終産物である膜侵襲複合体 (sC5b-9) が沈着され、神経筋接合部を破壊し、神経伝導障害が生じると考えられている (Ann NY Acad Sci 2018; 1412: 113-28)。一方、抗 MuSK 抗体は補体活性化経路を活性化しない IgG4 サブクラスが主体であるため、抗 MuSK 抗体陽性 gMG 患者では補体系が関与しない機序により MG を発症すると考えられている (J Autoimmun 2017; 77: 104-15、Ann NY Acad Sci 2018; 1413: 111-8)。

今般提出した *in vitro* 試験及び *ex vivo* 試験の検討から、本薬は C5 及び C5b に結合し、C5 の C5a 及び C5b への開裂を阻害すること、並びに C5b と C6 の結合を阻害することがそれぞれ示されていることから、上記の gMG の発症機序を踏まえると、本薬は、抗 AChR 抗体陽性 gMG 患者に対して、神経筋接合部での膜侵襲複合体の形成を阻害し、神経筋接合部の破壊及び神経伝導障害を抑制することで、効力を示すと考える。

なお、本薬は、エクリズマブの作用が減弱することが報告されている変異型 C5 (R885H 及び R885C) に対しても結合性を示し、変異型 C5 (R885H 及び R885C) を介した溶血を阻害したことから、変異型 C5 (R885H 及び R885C) を有する gMG 患者においても有効性が期待できる。臨床試験 (UP0113 試験、MG0009 試験及び MG0010 試験) では、C5 の R885 に関する遺伝子変異 (R885H 及び R885C) を有する被験者は確認されなかった。

機構は、以下のように考える。

提出された試験成績及び gMG の発症機序を踏まえると、本薬は C5 及び C5b に結合し、C5 の C5a 及び C5b への開裂を阻害すること、並びに C5b と C6 の結合を阻害することで、抗 AChR 抗体陽性 gMG 患者に対して有効性を示すことが期待できると判断する。また、本薬は、変異型 C5 (R885H 及び R885C) に対しても結合性を示し、変異型 C5 (R885H 及び R885C) を介した溶血を阻害したことから、変異型 C5 (R885H 及び R885C) を有する抗 AChR 抗体陽性 gMG 患者においても有効性を示すことが期待できると判断する。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、ラット及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。生体試料中の本薬の濃度は、LC-MS/MS を用いて測定された (定量下限: 100 又は 1250 ng/mL)。本薬 <sup>14</sup>C 標識体を用いた試験における生体試料中放射能濃度は、液体シンチレーションカウンタにより測定された (定量下限: 0.0118 又は 0.0218 µg eq/g)。また、血清中抗ジルコプラン抗体は ELISA 法を用いて測定された (定量下限: 0.60 ng/mL)。特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち t<sub>max</sub> は中央値で、その他は平均値又は平均値±標準偏差で示している。以下では、主な非臨床薬物動態試験成績のみを記載する。

### 4.1 吸収

#### 4.1.1 単回投与試験

雄性ラット及び雄性サルに本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータは表9のとおりであった（CTD 4.2.2.2.1、4.2.2.2.2及び4.2.2.2.3）。サル2例における0.4 mg/kg 単回皮下投与時のバイオアベイラビリティは、それぞれ71.6及び74.5%であった。

表9 本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数/群	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	Vd (mL/kg)	CL (mL/h/kg)	CTD
ラット	静脈内	2	4	47.40 ± 2.69	0.083 [0.083, 0.083]	379.00 ± 13.10	—	64.3 ± 2.92	5.28 ± 0.181	4.2.2.2.1
	皮下	1	3	5.30 ± 1.02	4.00 [2.00, 8.00]	99.22 ± 4.79	9.54 ± 1.23	—	—	4.2.2.2.2
		10	3	45.57 ± 3.75	4.00 [4.00, 8.00]	988.53 ± 50.76	9.27 ± 0.8	—	—	
サル	静脈内	0.4	2	—	—	599.29, 603.49	154, 211	144, 183	0.011, 0.011	4.2.2.2.3
		0.5	2	—	—	1038.0, 1335.62	91.7, 136	58.5, 68.2	0.006, 0.008	
	皮下	0.4	2	2.45, 2.53	8.00, 8.00	430.45, 447.93	166, 189	—	—	
		0.5	2	7.26, 9.39	8.00, 24.0	832.04, 1036.14	63.7, 65.8	—	—	

平均値±標準偏差又は個別値、—：非該当又は未算出

a) 中央値 [最小値, 最大値] 又は個別値

#### 4.1.2 反復投与

ラットを用いた4週間反復皮下投与毒性試験及びサルを用いた39週間反復皮下投与毒性試験において、トキシコキネティクスが検討され、血漿中本薬の薬物動態パラメータは表10のとおりであった（CTD 4.2.3.2.1及び4.2.3.2.6）。なお、サルを用いた4週間反復皮下投与毒性試験、13週間反復皮下投与毒性試験（5.2参照）及び39週間反復皮下投与毒性試験において抗ジルコプラン抗体が測定され、4週間反復投与毒性試験の4 mg/kg/日群1例、及び13週間反復投与毒性試験の0.25 mg/kg/日群1例で抗ジルコプラン抗体が検出されたが、39週間反復投与毒性試験においてはいずれの投与群においても抗ジルコプラン抗体は検出されなかった（CTD 4.2.3.2.2、4.2.3.2.3及び4.2.3.2.6）。

表 10 本薬を1日1回反復皮下投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

動物種	測定時点	投与量 (mg/kg)	性別 (例数)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	AUC <sub>0-24</sub> (µg·h/mL)	CTD	
ラット <sup>b)</sup>	投与1日目	2.5	雄 (3例/時点)	11.10	4	167.00	4.2.3.2.1	
			雌 (3例/時点)	7.93	4	133.00		
		10	雄 (3例/時点)	38.90	4	647.00		
			雌 (3例/時点)	36.00	8	588.00		
		40	雄 (3例/時点)	108.00	12	1960.00		
			雌 (3例/時点)	73.00	8	1320.00		
	投与28日目	2.5	雄 (3例/時点)	16.30	4	266.00		
			雌 (3例/時点)	15.10	8	274.00		
		10	雄 (3例/時点)	54.40	4	1030.00		
			雌 (3例/時点)	64.80	4	1100.00		
		40	雄 (3例/時点)	157.00	8	3060.00		
			雌 (3例/時点)	186.00	12	3950.00		
サル	投与1日目	0.25	雄 (3例)	3.10 ± 0.35	4 [2, 4]	59.70 ± 1.27	4.2.3.2.6	
			雌 (3例)	3.14 ± 0.14	2 [2, 2]	60.20 ± 7.15		
		1	雄 (3例)	12.200 ± 0.53	2 [2, 2]	193.00 ± 6.66		
			雌 (3例)	12.20 ± 1.70	2 [2, 4]	185.00 ± 5.57		
		2	雄 (5例)	21.40 ± 1.90	2 [2, 4]	348.00 ± 22.50		
			雌 (5例)	23.60 ± 2.03	2 [2, 2]	360.00 ± 21.50		
		4	雄 (5例)	37.70 ± 2.13	4 [2, 4]	632.00 ± 41.50		
			雌 (5例)	42.70 ± 2.65	4 [2, 4]	688.00 ± 29.60		
		6	雄 (5例)	66.30 ± 3.85	4 [2, 4]	1110.00 ± 66.10		
			雌 (5例)	63.00 ± 9.04	4 [2, 4]	1040.00 ± 60.90		
		投与273日目	0.25	雄 (4例)	5.65 ± 0.81	2 [2, 4]		109.00 ± 14.80
				雌 (2例)	5.80, 6.17 <sup>c)</sup>	2, 4 <sup>c)</sup>		95.80, 120.00 <sup>c)</sup>
	1		雄 (4例)	17.60 ± 0.60	2 [2, 4]	306.00 ± 26.90		
			雌 (4例)	17.90 ± 1.50	2 [2, 2]	289.00 ± 42.90		
	2		雄 (5例)	30.60 ± 1.97	2 [2, 2]	534.00 ± 54.20		
			雌 (5例)	33.90 ± 3.92	2 [2, 2]	548.00 ± 68.40		
	4		雄 (5例)	64.90 ± 5.55	3 [2, 4]	1170.00 ± 105.00		
			雌 (5例)	74.80 ± 13.60	4 [2, 4]	1290.00 ± 268.00		
	6		雄 (5例)	100.00 ± 16.00	4 [2, 4]	1890.00 ± 317.00		
			雌 (3例)	91.00 ± 5.09	4 [2, 4]	1610.00 ± 273.00		

平均値又は平均値±標準偏差、

a) 中央値又は中央値 [最小値, 最大値]、b) パラメータは各測定時点の血漿中濃度の平均値に基づき算出、c) 個別値

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織内分布

有色ラット (雄 1 例/時点) に本薬 <sup>14</sup>C 標識体 (パルミトイル側鎖 <sup>14</sup>C 標識体又は末端リジン残基 <sup>14</sup>C 標識体) 6 mg を単回皮下投与したときの本薬の組織内分布として、投与 8 週後までの組織中放射能濃度が定量的全身オートラジオグラフィ法により検討された。皮下投与後、放射能は広範な組織に分布し、組織中放射能濃度は、検討された組織<sup>4)</sup>のうち、多くの組織で投与 4~8 時間後に最高値を示し、一部の組織を除き<sup>5)</sup>、投与 24 時間後までに最高値を示した。放射能の消失は緩徐であり、投与 8 週後において

- 4) 血漿、全血、大動脈、心臓血、脳 (全体)、脊髄、眼球、水晶体、ぶどう膜、非有色皮膚、有色皮膚、副腎皮質、副腎、副腎髄質、下垂体、甲状腺、褐色脂肪、白色脂肪、盲腸粘膜、食道壁、大腸壁、口腔粘膜、小腸壁、胃壁 (腺)、胃壁 (腺以外)、盲腸内容物、大腸内容物、小腸内容物、胃内容物、膀胱内容物、骨髄、リンパ節、脾臓、胸腺、胆汁 (末端リジン残基 <sup>14</sup>C 標識体を用いた検討のみ)、腎臓、腎皮質、腎髄質、肝臓、膀胱壁、心臓、骨格筋、精巣上体、包皮線 (末端リジン残基 <sup>14</sup>C 標識体を用いた検討のみ)、前立腺、精囊、精巣、肺、鼻甲介、気管、眼窩外涙腺、ハーダー腺、眼窩内涙腺、睪腺、唾液腺、大腿骨
- 5) パルミトイル側鎖 <sup>14</sup>C 標識体を用いた検討において、脊髄は投与 72 時間後に最高値を示し、末端リジン残基 <sup>14</sup>C 標識体を用いた検討において、腎臓及び腎皮質は投与 72 時間後、水晶体は投与 672 時間後に最高値を示した。

も検討された組織の約半数で放射能が検出された<sup>6)</sup>。パルミトイル側鎖 <sup>14</sup>C 標識体を用いた検討において、最高放射能濃度が血漿中よりも高値であった組織は、腎皮質であり、AUC<sub>0-t</sub>が血漿よりも高値であった組織は、腎皮質、白色脂肪、腎臓、褐色細胞、副腎皮質、副腎、副腎髄質、甲状腺、腎髄質、精嚢、唾液腺、膵臓、下垂体であった。末端リジン残基 <sup>14</sup>C 標識体を用いた検討において、最高放射能濃度が血漿中よりも高値であった組織は、腎皮質、腎臓、膀胱壁、腎髄質であり、AUC<sub>0-t</sub>が血漿よりも高値であった組織は、腎皮質、腎臓、腎髄質、肝臓、甲状腺、脾臓、副腎であった。いずれの検討においても、中枢神経系組織での放射能濃度及び AUC は、水晶体以外の他の組織と比較して低かった (CTD 4.2.2.3.5、4.2.2.3.6)。

#### 4.2.2 タンパク結合

ラット及びサルの血漿に未変化体 5~10 µmol/L を添加し、平衡透析法により血漿タンパク結合率が検討された。その結果、ラット及びサルの血漿タンパク結合率は未変化体の濃度によらず 99.9%超であった。

ラット及びサルの血漿に未変化体並びに代謝物 RA102758 及び RA103488 1 µmol/L を添加し、平衡透析法により血漿タンパク結合率が検討された。その結果、ラット及びサルの血漿タンパク結合率 (平均値)は、未変化体でいずれも 99.9%であり、代謝物 RA102758 でそれぞれ 99.9 及び 99.8%、代謝物 RA103488 で 99.6 及び 99.1%であった (CTD 4.2.2.3.3)。

#### 4.2.3 胎盤通過性

*ex vivo* ヒト胎盤灌流モデルを用いて、本薬の胎盤通過性及びヒト C5 タンパク質が本薬の胎盤通過に及ぼす影響を検討した。本薬 10、20 及び 50 µg/mL を母体側灌流液中に添加したとき、胎児移行率 (母体灌流液中濃度に対する胎児灌流液中濃度の割合) は、それぞれ 0.5、1.0 及び 0.9%であった。また、本薬 20 µg/mL をヒト C5 タンパク質 (64 又は 150 µg/mL) 存在下で母体側灌流液中に添加したとき、胎児移行率はヒト C5 タンパク質の濃度によらず 0.8%であり、本薬の胎盤通過にヒト C5 タンパク質は影響を及ぼさないことが示唆された (CTD 4.2.2.3.8)。

### 4.3 代謝<sup>7)</sup>

#### 4.3.1 *in vitro* 代謝

ラットの肝細胞に本薬 1 µmol/L を添加し、37°Cで2時間インキュベーションしたとき、代謝物として、RA102758、RA103056、M3578/2、M3322、M2356、M2169、M1780 の生成が認められた (CTD 4.2.2.4.2)。

サルの血漿に本薬 <sup>14</sup>C 標識体 1 µmol/L を添加し、37°Cで8時間インキュベーションしたとき、代謝物は検出されなかった。また、サルの肝細胞にジルコプラン <sup>14</sup>C 標識体 1 及び 10 µmol/L を添加し、37°C

6) 投与8週後も放射能が検出された組織は次のとおり

全血、大動脈、眼球、ぶどう膜、非有色皮膚、有色皮膚、副腎、副腎髄質、甲状腺、胃壁 (腺以外)、脾臓、腎臓、腎皮質、骨格筋、精巣上体、鼻甲介、気管

パルミトイル側鎖 <sup>14</sup>C 標識体の検討でのみ投与8週後も放射能が検出された組織: 脳 (全体)、脊髄、副腎皮質、下垂体、褐色脂肪、白色脂肪、盲腸粘膜、食道壁、大腸壁、胃壁 (腺)、骨髄、リンパ節、精嚢、眼窩内涙腺、膵臓、唾液腺

末端リジン残基 <sup>14</sup>C 標識体の検討でのみ投与8週後も放射能が検出された組織: 血漿、心臓血、水晶体、胸腺、腎髄質、心臓、包皮線、前立腺、肺

7) 本項に記載された代謝物は以下のとおりである。

RA102758: エチレングリコール (EG) -パルミトイル末端に結合した C 末端リジン残基、RA103488: パルミトイル末端の ω-水酸化体、RA103933: RA102758 の ω-酸化体又は RA103488 の加水分解体、RA103056 及び M3578/2: 環状ペプチド部分の開環による加水分解体、M3322: 脱パルミトイル基、M2356、M2169、M1780: 加水分解体

で4時間インキュベーションしたとき、RA103056、RA102758生成が認められ、その他、異なるペプチド結合部位での加水分解体（M1780、M2040、M2169及びM2356）が認められた（CTD 4.2.2.4.1）。

#### 4.3.2 *in vivo* 代謝

ラット（雄1例/時点）に本薬<sup>14</sup>C標識体（パルミトイル側鎖<sup>14</sup>C標識体）6mg/kgを単回皮下投与したとき、投与168時間後までの血漿中に、主に未変化体（血漿中総放射能の59.5%）及びRA102758（血漿中総放射能の20.9%）が認められた。ラット（雄3例/時点）における投与96時間後までの尿中には未変化体、RA102758、RA102758の単酸化体及びRA102758のアラニン抱合体（それぞれ投与放射能の0.13、3.32、2.79及び0.17%）が認められ、投与96時間後までの糞中には未変化体、RA102758、パルミチン酸、RA102758の単酸化体及びRA102758のアラニン抱合体（それぞれ投与放射能の1.79、6.86、1.22、1.27及び1.11%）が認められた（CTD 4.2.2.4.4）。

サル（雌雄各3～5例）に本薬10mg/kgを1日1回反復皮下投与したとき、投与14日目の投与8時間後から投与28日目の投与8時間後までの血漿中には、主に未変化体及びRA102758（血漿中未変化体のAUCに対していずれも42.0%）が認められ、その他としてRA103933、RA103488（血漿中未変化体に対して6.24、7.77%）等が認められた（CTD 4.2.2.4.5）。

また、サル（雌雄各3例）に本薬0.25～10mg/kgを1日1回91日間反復皮下投与したとき、投与91日目の投与24時間後までの血漿中において、主な代謝物であるRA102758及びRA103488の未変化体のAUC<sub>0-24h</sub>に対する割合は、本薬0.25mg/kg投与時でそれぞれ8.11及び18.4%、本薬10mg/kg投与時でそれぞれ31.8及び5.44%であった（CTD 4.2.2.4.6）。

#### 4.4 排泄

##### 4.4.1 尿中、糞中及び胆汁中排泄

ラット（雄3例）に本薬<sup>14</sup>C標識体（パルミトイル側鎖<sup>14</sup>C標識体）6mg/kgを単回皮下投与したとき、投与168時間後までの投与放射能に対する尿中及び糞中排泄率は、それぞれ8.59及び17.4%であった（CTD 4.2.2.3.5）。

ラット（雄3例）に本薬<sup>14</sup>C標識体（末端リジン残基<sup>14</sup>C標識体）6mg/kgを単回皮下投与したとき、投与288時間後までの投与放射能に対する尿中及び糞中排泄率は、それぞれ48.83及び16.46%であった（CTD 4.2.2.3.6）。

胆管カニューレを施行したサル（雄2例）に本薬3mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与168時間後までの胆汁及び尿中におけるRA102758（分子量補正した排泄量）の本薬投与量に対する割合はそれぞれ3.86及び2.24%であった（CTD 4.2.2.5.4）。

##### 4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄に関する試験は実施されていない。申請者は、他のペプチド医薬品においては乳汁中に移行することが示されていることから、本薬においても乳汁中に移行することは否定できないと考えるものの、本薬は血漿タンパク結合率及び親水性が高い高分子量ペプチドであることを考慮すると、本薬の乳汁中への移行は限定的であると考えざるをえない旨を説明している。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料を踏まえると、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能であり、非臨床薬物動態特性は確認されていると考える。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

### 5.1 単回投与毒性試験

カニクイザルを用いた安全性薬理試験（CTD 4.2.1.3.2）において本薬の急性毒性が評価され、本薬投与に起因する死亡及び全身毒性は認められなかった。本薬の皮下投与時の概略の致死量は、申請者により 10 mg/kg 超と判断された（表 11）。

表 11 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	CTD
雄 カニクイザル	皮下	0 <sup>a)</sup> 、2、10	急性毒性を示唆する変化なし	>10	4.2.1.3.2

a) 溶媒：50 mmol/L リン酸ナトリウム、0.9%塩化ナトリウム、pH 7.0

### 5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた反復皮下投与毒性試験（4 週）、及びカニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験（4、13 及び 39 週）が実施された（表 12）。主な所見として、上皮の所見（皮膚、舌、膣、子宮頸部、口腔等におけるびらん、潰瘍、細胞浸潤、小水疱変性等）、リンパ球過形成（リンパ球数増加、リンパ球凝集体の増加又はリンパ濾胞の増加）、膵臓の所見（腺房変性、膵管過形成、リパーゼ及びアミラーゼの上昇等）、肝臓の所見（黄疸、肝線維化、胆管上皮過形成、胆管周囲炎、肝酵素の上昇等）が認められ、申請者は、これらの所見は本薬投与による免疫抑制に起因した二次的变化であると説明した。

ラットを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験の無毒性量（10 mg/kg）における本薬の曝露量（雌雄平均 AUC：1065 µg·h/mL）は、ヒトにおける最大臨床用量（80 kg の患者に 32.4 mg）投与時の推定曝露量（AUC：275 µg·h/mL）と比較して約 3.9 倍であった。カニクイザルを用いた 39 週反復投与毒性試験の最低用量（0.25 mg/kg）及び最大耐量（2 mg/kg）における本薬の曝露量（雌雄平均 AUC：108.5 及び 541 µg·h/mL）は、ヒトにおける最大臨床用量（80 kg の患者に 32.4 mg）投与時の推定曝露量（AUC：275 µg·h/mL）と比較して 0.4 倍及び 2 倍であった。

表 12 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄 ラット (SD)	皮下 <sup>a)</sup>	4 週間 + 休薬 4 週間	0 <sup>b)</sup> 、 2.5、 10、40	≥2.5：投与部位の紅斑 ≥10：投与部位における擦傷・浮腫・皮下筋繊維の変性、投与部位皮下組織における単核細胞浸潤・混合細胞浸潤・線維化・浮腫 40：投与部位の腫脹・肥厚・痂皮・暗赤色の病巣・皮膚表面のびらん/潰瘍形成を伴う皮下組織の膿瘍形成、ヘモグロビン濃度減少、網状赤血球数・赤血球分布幅・好中球数の増加、フィブリノーゲン量の増加  回復性：あり	10	4.2.3.2. 1
雌雄 カニクイザル	皮下 <sup>c)</sup>	4 週間 + 休薬 4 週間 <sup>d)</sup>	0 <sup>b)</sup> 、1、 2、4	≥1：浮腫、線維増殖、出血、筋細胞の変性/再生、皮下の混合細胞型炎症、胸腺の髄質細胞数増加・リンパ濾胞増加 ≥2：胆汁酸・リパーゼの上昇、投与部位の腫脹  回復性：あり	4	4.2.3.2. 2
雌雄 カニクイザル	皮下 <sup>c)</sup>	13 週間 + 休薬 4 週間 <sup>e)f)</sup>	0 <sup>b)</sup> 、 0.25 <sup>g)</sup> 、1 <sup>h)</sup> 、 2、 10	≥0.25：胸腺髄質のリンパ球数増加・リンパ濾胞形成、舌・膀胱の血管周囲の単核細胞浸潤 ≥1：膵臓腺房細胞変性、膵臓・直腸・胃の血管周囲の単核細胞浸潤 ≥2 <sup>i)</sup> ：食道・唾液腺の血管周囲の単核細胞浸潤	2	4.2.3.2. 3

				10：顔の赤面・乾燥、黄疸、眼窩周囲の発赤を伴う両側性の眼分泌物、腹痛、AST・ALT・ALP・GGT・総ビリルビン・コレステロール・胆汁酸・クレアチニンキナーゼの上昇、アルブミン・A/G比の低下、膵臓の血管炎・膵管過形成、アミラーゼ・リパーゼ上昇、舌粘膜の小水疱変性・好中球性炎症、唾液腺管上皮の変性・単核細胞性炎症、腎臓・甲状腺の血管周囲の単核細胞浸潤		
				回復性：あり（膵臓、肝臓及び胸腺の変化 <sup>l)</sup> を除く） 安楽死：0.25 <sup>m)</sup> （雌1/3例）、4 <sup>n)</sup> （雄1/5例）6 <sup>o)</sup> （雌1/5例）		
雌雄 カニク イザル	皮下 <sup>o)</sup>	39週間 + 休薬8週間 <sup>k)</sup>	0 <sup>d)</sup> 、 0.25、 1、2、 4、6	<p>≥0.25：肢・腹部・尾・陰茎・眼瞼・投与部位の腫脹、局所及び全身の皮膚発赤、投与部位反応<sup>p)</sup>、多器官における単核細胞・好中球・混合細胞浸潤、舌の小水疱変性、アルブミン減少</p> <p>≥1：子宮頸部の小水疱変性・扁平上皮化生、子宮内膜変性、脾臓の濾胞性リンパ球増加、胸腺髄質の細胞数増加・リンパ濾胞形成</p> <p>≥2：眼分泌物<sup>q)</sup>、食道の小水疱変性、線維化/線維増殖を伴う膵臓腺房細胞変性</p> <p>≥4：頬粘膜紅斑<sup>r)</sup></p> <p>6<sup>s)</sup>：口腔潰瘍<sup>r)</sup>、皮膚・膣の小水疱変性、骨髄のリンパ球凝集・リンパ濾胞形成</p> <p>回復性：あり（食道粘膜の細胞浸潤、子宮頸部の扁平上皮化生を除く）</p>	<0.25	4.2.3.2. 6

- a) 投与部位は投与期間中に4カ所でローテーションした。
- b) 溶媒：50 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液、0.9%塩化ナトリウム、pH 7.0
- c) 投与部位は投与期間中に7カ所でローテーションした。
- d) ADAの確認試験において、4 mg/kg/日群の雌1例でDay 29に採取した検体にてADAが確認されたが、本薬の血漿中濃度及び全身曝露への明確な影響はなかった。ADAの測定は、Day 29以外に試験前及びDay 57にも実施したが、陽性を示す動物は認められなかった。
- e) ADAの確認試験において、0.25 mg/kg/日群の雌1例でDay 92に採取した検体にてADAが確認されたが、本薬の曝露量は、Day 92の時点で0.25 mg/kg/日群の他の雌動物と同程度であった。ADAの測定は、Day 92以外に試験前及びDay 120にも実施したが、陽性を示す動物は認められなかった。
- f) 全群において腸寄生虫が認められている。また、対照群、0.25 mg/kg/日群の1例、10 mg/kg/日群において糞便のPCRを実施し、全ての個体について赤痢アメーバが認められている。
- g) 0.25 mg/kg/日群の2例でリパーゼ上昇、1例でALP及びアミラーゼ上昇が認められたが、肝臓及び膵臓の病理変化が認められなかったことから、申請者は毒性と判断していない。リパーゼ、ALP及びアミラーゼの上昇が認められた個体では、糞便のPCRにおいて赤痢アメーバが、血液培養においてα溶血連鎖球菌が認められている。
- h) 1 mg/kg/日群の2例でGGT上昇、1例でALP上昇が認められたが、肝臓の病理変化が認められなかったことから、申請者は毒性と判断していない。
- i) 2 mg/kg/日群でリパーゼ上昇（1例）、肺に軽微な混合細胞浸潤（1例）が認められた。リパーゼ上昇については、膵臓の病理変化が対照群と同程度であったことから、申請者は毒性と判断していない。肺の所見はカニクイザルにおける偶発的所見のため、ジルコプランに関連する可能性は低いと申請者は考察している。
- j) 10 mg/kg/日群では休薬後の剖検時において膵臓所見（腺房萎縮・単核細胞浸潤・膵管過形成）、肝臓所見（架橋門脈を有する肝臓内胆管過形成・卵円形細胞過形成・線維化・肝細胞グリコーゲンの増加）が認められており、2 mg/kg/日以上群では休薬後の剖検時において胸腺所見（髄質のリンパ球数増加・リンパ濾胞形成）が認められた。
- k) ADAの確認試験において、本薬投与群にADAは認められなかった。
- l) 溶媒：50 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液、pH 7.0
- m) 大腸炎を理由に安楽死された。各種試験成績から試験開始前から存在した大腸炎がストレスにより悪化したことが原因であると申請者は考察している。
- n) 全身性の皮膚のびらん・潰瘍を理由に安楽死された。
- o) 患部から日和見病原体（黄色ブドウ球菌、ベータ型溶血性連鎖球菌、シェードモナス菌及び腸球菌）が分離された。
- p) 投与部位反応は0.25 mg/kg/日群及び6 mg/kg/日群の各1例で認められた。0.25 mg/kg/日群の雄1例は投与部位に血膿性の分泌物を伴う腫れ及び壊死領域が、6 mg/kg/日群の雄1例は投与部位に黄色分泌物が認められたことから、抗菌剤及び鎮痛剤を投与された。
- q) 6 mg/kg/日群の1例において、眼分泌物（細菌培養により菌を検出）、紅斑、皮膚所見（臀部の擦り傷、顎及び唇の痂皮）が認められたため、抗菌剤及び鎮痛剤の投薬と休薬を実施した。
- r) 頬粘膜紅斑が認められた4 mg/kg/日群の1例、頬粘膜紅斑及び口腔潰瘍が認められた6 mg/kg/日群の1例については、所見が回復するまで休薬し、投与が再開された。なお、6 mg/kg/日群の1例については所見が再発したため投与を中止した。
- s) 6 mg/kg/日群の涙液中の本薬濃度は薬理作用を示す濃度であり、眼の分泌物及び細菌感染は本薬が眼粘膜及び口腔内の補体防御システムに影響を与えたことに起因すると申請者は考察している。

### 5.3 遺伝毒性試験

以下の試験が実施され、遺伝毒性は認められなかった（表13）。

表 13 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	S9 (処置)	濃度 (µg/mL) 用量 (mg/kg/日)	試験成績	CTD
in vitro	細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	—/+	0 <sup>a)</sup> 、5、16、50、160、500、1600、 5000 (µg/plate)	陰性	4.2.3.3.1
	ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	初代培養ヒト末梢血 リンパ球	—/+ (3時間) — (24時間)	0 <sup>a)</sup> 、245、350、500 (µg/mL)	陰性 陰性 <sup>b)</sup>	4.2.3.3.1
in vivo	げっ歯類を用いる 小核試験	雄ラット (SD)	/	皮下、24時間間隔で2回投与 0 <sup>c)</sup> 、125、250、500 (mg/kg)	陰性	4.2.3.3.2

a) リン酸緩衝生理食塩液

b) 350 及び 500 µg/mL において、染色体異常を有する細胞数の有意な増加が認められたが、実施研究施設での施設内背景値の範囲であることから、申請者により毒性的意義はないと判断された。

c) 50 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液、0.51%塩化ナトリウム、pH 7.0

#### 5.4 がん原性試験

本薬のげっ歯類を用いたがん原性試験については、実施されていない。本薬のがん原性評価については WoE に基づき評価され、申請者により本薬のがん原性のリスクは低いと判断された (5.R.2 参照)。

#### 5.5 生殖発生毒性試験

カニクイザルを用いた雄の受胎能への影響に関する試験、並びにカニクイザルを用いた胚・胎児発生試験を含む拡充型出生前及び出生後に関する試験が実施された (表 14)。雄受胎能についてはカニクイザルを用いた雄の受胎能への影響に関する試験において、雌受胎能についてはカニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験 (4、13 及び 39 週) においてそれぞれ評価され、雌雄生殖器における病理組織学的検査で本薬の影響が認められなかったことから、受胎能への影響は認められないと申請者により判断された。また、カニクイザルを用いた胚・胎児発生試験を含む拡充型出生前及び出生後に関する試験において、胚・胎児及び出生児への影響は認められなかった。

出生児の発生に対する無毒性量 (4 mg/kg) における曝露量 (AUC : 1190 µg·h/mL) は、ヒトにおける最大臨床用量 (80 kg の患者に 32.4 mg) 投与時の推定曝露量 (AUC : 275 µg·h/mL) と比較して約 4.3 倍であった。

表 14 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
受胎能への影響に関する試験	雄カニクイザル	皮下	13週間	0 <sup>a)</sup> 、1、2、4	雄生殖器への影響なし	親動物 (生殖能) : 4	4.2.3.5.1
胚・胎児発生試験を含む拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験 <sup>b)</sup>	雌カニクイザル	皮下	胚・胎児発生フェーズ: 妊娠 20~100 日 拡充型出生前及び出生後の発生フェーズ: 妊娠 20 日~分娩	0 <sup>a)</sup> 、1、2、4	胚・胎児発生フェーズ 2: 流産 (1/4 例) <sup>c)</sup> 拡充型出生前及び出生後の発生フェーズ 親動物: 特記所見なし F1 出生児: 死亡 (1: 1/10 例、2: 1/10 例、4: 2/10 例) <sup>d)</sup>	母動物 (一般毒性) : 4 F1 出生児の発生: 4	4.2.3.5.3

a) 溶媒: 50 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液、pH 7.0

b) 胎児の観察として、超音波検査において体重、身体測定値 (尾骨から頭蓋骨まで、鼻の先端から後頭骨まで、前頭骨から後頭骨までの距離、眼間距離、頭部の幅及び肛門性器間距離)、器官重量、外表観察、内臓及び骨格検査を実施した。

c) 妊娠 64 日目に発生。胚・胎児発生フェーズ (1 群 4 例) と拡充型出生前及び出生後の発生フェーズ (1 群 16 例) を合わせた妊娠 100 日までの流産率は背景値の範囲内であり、申請者により本薬投与との関連性は否定されている。

d) 1 mg/kg/日群の 1/10 例、2 mg/kg/日群の 1/10 例及び 4 mg/kg/日群の 2/10 例で出生後 1~67 日に死亡が認められたが、死亡率は対照群 (3/12 例死亡) 及び背景値の範囲内であり、申請者により本薬投与との関連性は否定されている。

## 5.6 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性について、ラットを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.1)、並びにカニクイザルを用いた 4 週間及び 13 週間反復皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.2 及び 4.2.3.2.3) に基づき評価された。申請者は、注射部位反応 (紅斑、腫脹、肥厚、痂皮等) は、製剤の投与用量及び容量に依存すると考えられる旨を説明した。

## 5.7 その他の毒性試験

### 5.7.1 代謝物に関する試験

日本人へ本薬を反復投与したときに薬物関連物質の総曝露量の 10%を超える代謝物である RA102758 については、カニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験 (4、13 及び 39 週) (CTD 4.2.3.2.2、4.2.3.2.3 及び 4.2.3.2.6)、ラットを用いた小核試験 (CTD 4.2.3.3.2)、カニクイザルを用いた胚・胎児発生試験を含む拡充型出生前及び出生後に関する試験 (CTD 4.2.3.5.3) において評価された。

## 5.R 機構における審査の概略

### 5.R.1 生殖発生毒性について

申請者は、本薬の毒性評価にあたって、げっ歯類を用いる生殖発生毒性試験 (受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、並びに胚・胎児発生に関する試験) を実施しなかったが、本薬を用いた毒性試験成績等に基づく、以下の考察の結果、本薬による発生及び生殖能に対する影響はない旨を説明した。

- オンターゲット及びオフターゲット毒性の観点から、以下のとおり、本薬の生殖発生毒性に関する懸念は認められなかったこと。
  - 本薬の受胎能に関する影響について、本薬が薬理作用を示す動物種であるカニクイザルを用いた雄受胎能への影響に関する試験において、精巢の詳細検査が実施され、所見が認められなかった (5.5 参照)。また、ラットを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験及びカニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験 (4、13 及び 39 週) の雌雄生殖器の病理組織学的検査において、雌雄生殖器に所見は認められなかった (5.2 参照)。
  - 本薬のカニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する試験を含む拡充型出生前及び出生後の発生

に関する皮下投与試験が実施され、所見は認められなかった。

- 本薬の構成成分である4つの非天然型アミノ酸について、以下の点から、毒性学的に大きな懸念はないと想定されること。
  - オフターゲット毒性が発現する可能性は副次的薬理試験、安全性薬理試験、反復投与毒性試験等の実施済みの非臨床試験成績（3.2、3.3 及び 5.2 参照）のいずれにおいても認められなかった。
  - 4つの非天然型アミノ酸のうち2つ (*tert*-ロイシン及びシクロヘキシルグリシン) は既承認ペプチド医薬品に含まれていた使用実績があり、残りの2つ (N-メチル-L-アスパラギン酸及び7-アザトリプトファン) はN-メチルアミノ酸及びトリプトファン類似体が多く既承認のペプチド医薬品に含有されていることが知られている。
  - (Q)SAR 法 (Leadscope 及び DEREK Nexus) を用いての解析の結果、4つの非天然型アミノ酸は変異原性のアラートは認められなかった。なお、代謝物を生成しうる S9 の存在下及び非存在下における細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、及びげっ歯類 (ラット) を用いる骨髄小核試験では、本薬及び代謝物の遺伝毒性は示されていない (5.3 参照)。

機構は、以下のように考える。

げっ歯類を用いる生殖発生毒性試験 (受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、並びに胚・胎児発生に関する試験) は実施されていないものの、申請者の説明に加えて、以下の報告等の内容を確認した結果、本薬がヒトにおいて重大な生殖発生毒性を及ぼす可能性は低いと判断する。

- 本薬の構成成分である非天然型アミノ酸の7-アザトリプトファンについて、Aza 置換自体はペプチドの結合選択性の強化や作用持続時間等を改善する目的で多くの医薬品に使用されていること (Future Med Chem 2011; 3: 1139-64、Curr Med Chem 2022; 29: 6336-58 等)、Aza 置換したペプチド医薬品が承認されており、当該医薬品を用いた非臨床試験において遺伝毒性及び催奇形性は認められていないこと。
- ヒト血漿中代謝物を検討した試験 (CTD 4.2.2.4.8) において、本薬の非天然型アミノ酸残基部分が主体の代謝物の産生は微量であったこと。
- C5 欠損マウスは野生型と同様に発生及び繁殖するとの報告がなされていること (Methods Mol Biol 2000; 150: 229-47)、本薬と同様の C5 阻害作用を有するエクリズマブのサロゲート抗体を用いた胚・胎児発生に関する試験、並びに出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、有害な影響は認められていないこと。
- 本薬の胎盤移行性は平均胎児移行率 (胎児と母体の灌流液中濃度比として表示) として 0.5~1.0% 程度であること (4.2.3 参照)。

### 5.R.2 がん原性について

申請者は、本薬のがん原性について、以下のように説明した。

以下の理由から、げっ歯類を用いたがん原性試験を実施せず、本薬のがん原性は WoE 評価により行った。

- 補体古典経路の活性化に対する本薬の阻害作用の種特異性の成績（3.1.1.5 参照）から、本薬はマウスでは薬理活性を示さず、ラットでは薬理活性が非常に低い（ヒトと比較し 1/87 倍）ことから、薬理活性の観点からは、げっ歯類は適切な動物種ではない。
- ラットでは本薬の半減期が短く（9.27～9.54 時間）、ラットで本薬の一定の全身曝露量を担保するためには本薬は高用量での投与が必要であるが、ラットを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験の最高用量である 40 mg/kg/日群（雌雄平均 AUC : 3505 µg·h/mL、ヒトにおける最大臨床用量投与時の推定曝露量と比較して約 12.7 倍）で重篤な皮膚毒性が認められている。重篤な皮膚毒性が認められた用量（40 mg/kg）及び重篤な皮膚毒性が 4 週間では認められなかったものの長期投与による有害所見が発現する可能性が高い用量（10 mg/kg）とその臨床曝露比（約 12.7 倍及び約 3.9 倍（5.2 参照））を踏まえると、臨床曝露量を上回る用量でのラットがん原性試験の実施は困難である。また、マウスについては皮膚の形態及び生理がラットと類似しており、マウスでもラットと同様に皮膚毒性が認められる可能性が高いと想定された。

また、以下の点等に基づき WoE 評価を行った結果、本薬のがん原性のリスクは低いと考える。

- C5 ノックアウトマウス（Methods Mol Biol 2000; 150: 229-47）や先天性 C5 欠損症患者（Mol Immunol 2015; 64: 170-6、J Clin Immunol 2013; 33: 871-5 等）において、悪性腫瘍リスクの増加を示唆する知見が得られていない。また、C5 阻害作用を有するエクリズマブ及びラブリズマブにおいて、ヒト投与時に悪性腫瘍の発現に関する明らかな懸念は報告されていない。
- 本薬及びその代謝物の副次的薬理試験、安全性薬理試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験等（3.2、3.3、5.2 及び 5.5 参照）において、オフターゲット毒性と考えられる毒性所見は認められていない。
- カニクイザルを用いた 4、13 及び 39 週間皮下反復投与毒性試験において本薬投与に起因した免疫抑制及びそれに随伴する感染症に関連した所見が認められているが（5.2 参照）、これらの所見は以下の考察から特定の種類の悪性腫瘍のリスク増大に関連する感染症の発現は増加しないと推察される。
  - ラット 4 週間反復皮下投与毒性試験において、胸腺、骨髄又は脾臓等に本薬に関連する変化は認められず、全身性の感染の徴候は観察されなかった。一方、カニクイザル 4、13 及び 39 週間反復皮下投与毒性試験において、本薬の薬理作用に伴う免疫抑制及びそれに付随する、潜在性病原体の再活性化又は日和見感染に起因した種々の臓器への影響が認められた。ただし、ヒトとサルでは皮膚、粘膜、消化管に存在する微生物叢や免疫状態、衛生・身づくろい行動及び環境が異なるため、カニクイザルで認められた感染症はヒトに影響する可能性がないと考える。
  - ヒト C5 欠損症患者においてナイセリア属細菌の感染増加は認められるものの、真菌、寄生虫又はウイルスの感染増加はもたらさないとの報告等（Mol Immunol 2011; 48: 1643-55、Front Microbiol 2017; 8: 1117 等）により、本薬による C5 阻害は特定の種類の悪性腫瘍のリスク増大に関連する感染症の発現は増加しないと推察される。
  - 臨床試験において、本剤投与前に髄膜炎菌感染症ワクチンを接種し、その結果、ナイセリア属感染症は認められず、重篤な感染症の発現割合は本薬群とプラセボ群で同程度であった（7.R.3.2.2 参照）。
- 本薬は遺伝毒性が認められていない（5.3 参照）。
- カニクイザルを用いた胚・胎児発生試験を含む拡充型出生前及び出生後に関する試験、カニクイザルを用いた雄受胎能への影響に関する評価、並びにカニクイザルを用いた 4、13 及び 39 週間反復投

与毒性試験における雌雄生殖器の病理組織学的検査において、いずれも懸念となる所見は認められなかったことから、本薬投与に伴うホルモンかく乱作用は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬は C5 阻害を介した免疫抑制作用があり、カニクイザルに本薬を反復皮下投与したときに免疫抑制に関連する重篤な感染症が認められていることを踏まえると、非臨床の観点からは、本薬は、免疫抑制作用という発がんの懸念要因を有すると判断する。本薬の臨床使用における悪性腫瘍の発現状況については、臨床試験成績を踏まえて、7.R.3 で引き続き検討する。

### 5.R.3 カニクイザルを用いた反復投与毒性試験で認められた所見について

申請者は、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験で認められた上皮、膵臓及び肝臓の所見について以下のように説明した。

本薬の免疫抑制により宿主微生物が定着した上皮表面において日和見病原体が増殖し、皮膚、舌、膣、子宮頸部、口腔等における皮膚粘膜感染症、びらん、潰瘍等の上皮所見が発現し、その結果、病原体が上皮から体内の臓器に播種し、これに伴い感染を排除するために免疫細胞が動員されたことで膵臓（腺房変性、膵管過形成等）及び肝臓（黄疸、肝線維化等）の所見が発現したと考える。また、いずれの所見も感染症に起因した二次的変化と考えること、感染症とそれに関連する続発症については、ヒトとサルでは皮膚、粘膜、消化管に存在する微生物叢や免疫状態、衛生・身づくろい行動及び環境が異なることから、ヒトへの外挿性はないものとする。なお、カニクイザルを用いた本薬の反復投与毒性試験とは異なる試験実施施設で実施された試験において、上記所見は認められなかったことから、いずれの所見も本薬の薬理作用による免疫抑制に加えて試験実施施設の環境や微生物的な要因に関連した変化であるとする。

機構は、以下のように考える。

カニクイザルにおいて認められた上皮、膵臓及び肝臓の所見は、申請者が要因と考察した日和見感染症による二次的変化とは結論づけられず、本薬の直接的な影響である可能性も否定できないことから、本剤の臨床使用における上皮、膵臓及び肝臓に関連した事象の発現リスクについては臨床試験成績を踏まえて 7.R.3 で引き続き検討する。また、カニクイザルにおいて認められた日和見感染症は、本薬の C5 阻害を介した免疫抑制に起因するものであることから、本剤の臨床使用における感染症の発現リスクも臨床試験成績を踏まえて 7.R.3 で引き続き検討する。

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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

生体試料中の未変化体及び代謝物（RA102758 及び RA103488）濃度は LC-MS/MS により測定した（定量下限：10 ng/mL）。本薬又は PEG に対する結合抗体は電気化学発光法（ECL 法）により測定されたが、結合抗体の中和活性は検討されていない。

なお、特に記載のない限り、本薬の量はジスコプランの量で示している。

本薬の臨床試験で使用された製剤として、バイアル製剤及びプレフィルドシリンジ製剤（16.6 mg、23.0 mg 及び 32.4 mg）があり、主な臨床試験である国際共同第Ⅲ相試験（MG0010 試験及び MG0011 試

験)では国内市販予定製剤(プレフィルドシリンジ製剤(16.6 mg、23.0 mg 及び 32.4 mg))が使用された。

### 6.1.1 投与部位別の薬物動態を検討した海外臨床試験(参考 CTD 5.3.3.1.3: UP0115 試験)

健康成人(薬物動態評価例数 15 例)を対象に、本剤を腹部、及び上腕部又は大腿部にクロスオーバー法により、単回皮下投与し、投与部位別の薬物動態が検討された。本剤の用量は、体重 50 kg 以上 56 kg 未満は 16.6 mg、体重 56 kg 以上 77 kg 未満は 23.0 mg、体重 77 kg 以上 120 kg 以下は 32.4 mg とされた。その結果、腹部、上腕部又は大腿部に投与したときの薬物動態パラメータは表 15 及び表 16 のとおりであり、投与部位間で差異は認められなかった。

表 15 本剤を腹部又は上腕部に単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与部位	評価例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (µg·h/mL)	幾何平均値の比 [90%信頼区間] (上腕部/腹部)	
				C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-t</sub>
腹部	7	5.18 (13.12)	821.70 (6.46)	0.9579	0.9776
上腕部	7	5.19 (17.86)	806.30 (5.32)	[0.8803, 1.042]	[0.9260, 1.032]

幾何平均値(変動係数%)

表 16 本剤を腹部又は大腿部に単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与部位	評価例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (µg·h/mL)	幾何平均値の比 [90%信頼区間] (大腿部/腹部)	
				C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-t</sub>
腹部	8	5.91 (18.26)	903.40 (16.11)	0.8642	0.9700
大腿部	8	5.103 (14.70)	876.30 (16.20)	[0.8017, 0.9316]	[0.9347, 1.007]

幾何平均値(変動係数%)

## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

#### ①血漿タンパク結合

ヒト血漿に未変化体 10 及び 100 µmol/L を添加し、平衡透析法により血漿タンパク結合率を検討した結果、いずれの濃度においても 99.9% 超であった(CTD 4.2.2.3.2)。

ヒト血漿に未変化体、代謝物 RA102758 及び RA103488 1 µmol/L を添加し、EScalate Equilibrium Shift Assay 法<sup>8)</sup>により血漿タンパク非結合率を検討した結果、未変化体、代謝物 RA102758 及び RA103488 でそれぞれ 0.17、0.14 及び 0.66% であった(CTD 4.2.2.3.3)。

#### ②ヒトにおける代謝物の検討

ヒト肝細胞に本薬を添加し、4 時間インキュベートしたとき、本薬 1 µmol/L 添加時には、主に RA102758、M2169/1 及び未変化体(それぞれ 28.1、27.2 及び 18.6%)が検出され、本薬 10 µmol/L 添加時には、主に未変化体(64.9%)が検出され、その他代謝物として M2169/1、RA102758、M2356/1(それぞれ 10.8、7.2、5.0%)等が検出された(CTD 4.2.2.4.1)。

#### ③P450 による代謝

ヒト肝ミクロソームと本薬を NADPH 存在下で 37°C で 2 時間インキュベートしたとき、RA103488 が検出された。遺伝子組換えヒト P450 分子種発現系と本薬を 2 時間インキュベートし、RA103488 の生成に関与する P450 の分子種を検討した結果、RA103488 の生成には主に CYP4F2 が関与し、CYP4A11、4F3A 及び 4F3B もわずかに関与することが示唆された。ケトコナゾール 10 µmol/L 存在下で、本薬とヒ

8) 各希釈倍率(0.62~50%)の血漿を添加後、ヒト血清アルブミンコーティングビーズへの未変化体又は代謝物の結合平衡シフトを分析し、濃度依存的シフトから、ビーズ上のヒト血清アルブミンへの結合及び血漿タンパクへの結合の見かけの解離定数を算出し、血漿タンパク非結合画分を算出した。

ト肝ミクロソーム又は遺伝子組換え CYP4F2 発現系と本薬を 2 時間インキュベートしたとき、ケトコナゾールにより、RA103488 の生成はそれぞれ 92.6 及び 100% 阻害された (CTD 4.2.2.4.3)。

#### ④ 酵素阻害及び酵素誘導作用

CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A 及び 4F に対する特異的基質<sup>9)</sup>を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各 P450 分子種に対する本薬 (0.137~100 µmol/L) の阻害作用を検討した結果、本薬は CYP1A2、2B6 及び 3A (ミダゾラム) の基質の代謝に対して阻害作用を示し (IC<sub>50</sub> 値 : 79、94 及び 88 µmol/L)、その他の分子種に対しては検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった (IC<sub>50</sub> 値 : 100 µmol/L 超) (CTD 4.2.2.6.1 及び 4.2.2.6.2)。

CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A 及び 4F に対する特異的基質<sup>9)</sup>を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各 P450 分子種に対する RA102758 (0.137~100 µmol/L) の阻害作用を検討した結果、RA102758 は、CYP1A2、2B6、2C8、2D6 及び 3A (ミダゾラム及びテストステロン) の基質に対して阻害作用を示し (IC<sub>50</sub> 値 : 66.6、57.1、62.3、84.3、55.8 及び 62.7 µmol/L)、その他の分子種に対しては検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった (IC<sub>50</sub> 値 : 100 µmol/L 超) (CTD 4.2.2.6.3)。

UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7 及び 2B15 に対する特異的基質<sup>10)</sup>を用いて、遺伝子組換えヒト UGT の各分子種に対する本薬 (0.137~100 µmol/L) の阻害作用を検討した結果、本薬は、UGT1A1 及び 1A3 の基質の代謝に対して阻害作用を示し (IC<sub>50</sub> 値 : 12 及び 48 µmol/L)、その他の分子種に対しては検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった (IC<sub>50</sub> 値 : 100 µmol/L 超) (CTD 4.2.2.6.1)。

以上の試験結果に加え、UP0113 試験における本剤 0.3 mg/kg 1 日 1 回 14 日間投与時の日本人における 14 日目の未変化体及び RA102758 の C<sub>max</sub> (それぞれ 13.50 µg/mL (3.79 µmol/L) 及び 1.620 µg/mL (0.99 µmol/L)、PPK モデルに基づく MG0010 試験での本剤 0.3 mg/kg 投与時の定常状態における未変化体の C<sub>max</sub> の事後推定値の最大値 (22.00 µg/mL (6.18 µmol/L))、未変化体及び RA102758 の非結合型分率 (0.01) を踏まえると、臨床使用時において、未変化体又は RA102758 による P450 分子種の阻害又は誘導及び UGT 分子種の阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を申請者は説明している。

#### ⑤ 薬物トランスポーターによる輸送

ヒト P-gp を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株の単層膜を用いて、本薬 (0.1~60 µmol/L) の膜透過性を評価した結果、頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数 (Papp<sub>A→B</sub>) に対する基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数 (Papp<sub>B→A</sub>) の比 (Efflux Ratio) は、0.59~0.90 であり、ヒト P-gp 非発現細胞での Efflux Ratio (0.42~0.77) と明らかな差が認められなかったことから、本薬は P-gp の基質ではないことが示唆された (CTD 4.2.2.6.8)。

ヒト OATP1B1 又は 1B3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、本薬 (0.1~60 µmol/L) 及び RA102758 (0.106~53.1 µmol/L) の各種トランスポーターを介した輸送を検討した結果、検討された濃度範囲において、各種トランスポーター発現細胞と非発現細胞との間で取込み活性に差が認められなかったことから、本薬及び RA102758 は OATP1B1 又は 1B3 の基質とならないことが示唆された (CTD 4.2.2.6.7、CTD 4.2.2.6.8)。

ヒト MRP2 又は MRP3 を発現させた HEK293 細胞株の細胞膜から調整した膜ベシクルを用いて、ATP 又は AMP を添加した上で、各種トランスポーターを介した本薬 (0.1~50 µmol/L) の輸送を検討した結

9) CYP1A2: Phenacetin、CYP2B6: Bupropion、CYP2C8: Amodiaquine、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: S-Mephenytoin、CYP2D6: Bufuralol、CYP3A: ミダゾラム及びテストステロン、CYP4F: Leukotriene B<sub>4</sub>

10) UGT1A1、1A3、1A6、1A9、2B7 及び 2B15: 7-hydroxy-4-trifluoromethylcoumarin、UGT1A4: trifluoperazine

果、ATP と AMP で本薬の輸送能に差が認められなかったことから、本薬は MRP2 又は MRP3 の基質と  
ならないことが示唆された (CTD 4.2.2.6.7)。

#### ⑥薬物トランスポーターの阻害作用

Caco-2 細胞株の単層膜又はヒト BCRP を発現させた MDCK 細胞株の単層膜を用いて、P-gp 又は BCRP  
の典型基質 (P-gp : ジゴキシン、BCRP : クラドリピン) の輸送に対する本薬 (0.412~100  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻  
害作用が検討された結果、本薬は BCRP の基質の輸送に対して阻害作用を示した ( $\text{IC}_{50}$  値 : 31.7  $\mu\text{mol/L}$ )。  
一方で、検討された濃度範囲において、本薬は P-gp に対する明確な阻害作用を示さなかった ( $\text{IC}_{50}$  値 :  
100  $\mu\text{mol/L}$  超) (CTD 4.2.2.6.5)。

ヒト OATP1B1 又は 1B3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの典型基質  
(OATP1B1 : Estradiol-17- $\beta$ -glucuronide、OATP1B3 : Cholecystokinin octapeptide) の輸送に対する本薬 (0.08  
~60  $\mu\text{mol/L}$ )<sup>11)</sup>の阻害作用を検討した結果、本薬は、OATP1B1 及び 1B3 の基質の輸送に対して阻害作  
用を示した ( $\text{IC}_{50}$  値 : 2.36 及び 2.12  $\mu\text{mol/L}$ ) (CTD 4.2.2.6.8)。

ヒト NTCP を発現させた CHO 細胞株を用いて、典型基質 (タウロコール酸) の輸送に対する本薬  
(0.0032~50  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された結果、検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示  
さなかった ( $\text{IC}_{50}$  値 : 50  $\mu\text{mol/L}$  超) (CTD 4.2.2.6.6)。

ヒト OAT1 及び OAT3 を発現させた HEK293 細胞株、ヒト OCT1 又は 2 を発現させた CHO 細胞株、  
MATE1 又は 2-K を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、各種トランスポーターの典型基質<sup>12)</sup>の輸送に  
対する本薬 (5 及び 50  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用を検討した結果、検討された濃度範囲において、本薬はいず  
れの基質の輸送に対しても明確な阻害作用を示さなかった ( $\text{IC}_{50}$  値 : 50  $\mu\text{mol/L}$  超) (CTD 4.2.2.6.7)。

ヒト MRP2、MRP3 又は BSEP を発現させた Sf9 細胞株の細胞膜から調整した膜ベシクルを用いて、  
各トランスポーターの典型基質 (MRP2 及び 3 : Estradiol-17- $\beta$ -glucuronide、BSEP : タウロコール酸) の  
輸送に対する本薬 (0.0032~50  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された結果、本薬は MRP2、MRP3 及び BSEP  
の基質の輸送に対して阻害作用を示した ( $\text{IC}_{50}$  値 : 1.8、0.5 及び 17.9  $\mu\text{mol/L}$ ) (CTD 4.2.2.6.6)。

ヒト P-gp、BCRP 又は BSEP を発現させた HEK293 細胞株の細胞膜から調整した膜ベシクルを用いて、  
各トランスポーターの典型基質<sup>13)</sup>の輸送に対する RA102758 (0.023~50  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討され  
た結果、RA102758 は P-gp 及び BSEP の基質の輸送に対して阻害作用を示したが ( $\text{IC}_{50}$  値 : 3.01 及び 7.35  
 $\mu\text{mol/L}$ )、BCRP に対しては、検討された濃度範囲で明確な阻害作用を示さなかった ( $\text{IC}_{50}$  値 : 50  $\mu\text{mol/L}$   
超) (CTD 4.2.2.6.9)。

ヒト OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2 を発現させた HEK293 細胞株、MATE1 を発現させた  
MDCK II 細胞株を用いて、各種トランスポーターの典型基質<sup>14)</sup>の輸送に対する RA102758 (0.023~50  
 $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用を検討した結果、RA102758 は OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び MATE1 の基質の  
輸送に対して阻害作用を示し ( $\text{IC}_{50}$  値 : 3.97、6.58、12.49 及び 10.82  $\mu\text{mol/L}$ )、一方で、OCT2 の基質の  
輸送に対しては、検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった ( $\text{IC}_{50}$  値 : 50  $\mu\text{mol/L}$  超)  
(CTD 4.2.2.6.9)。

ヒト OAT1 及び OAT3 を発現させた HEK293 細胞株、MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞株を用い  
て、各種トランスポーターの典型基質<sup>15)</sup>の輸送に対する RA102758 (OAT1 及び OAT3 : 5.31 及び 53.1

11) 本薬 0.08~60  $\mu\text{mol/L}$  とプレインキュベーション後に、本薬 0.08~60  $\mu\text{mol/L}$  存在下で典型基質の取込み活性を検討した。

12) OAT1 : *p*-アミノ馬尿酸、OAT3 : Estrone-3-sulfate、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K : メトホルミン

13) P-gp : N-methyl quinidine、BCRP : Estrone-3-sulfate、BSEP : タウロコール酸

14) OATP1B1 : Estradiol-17- $\beta$ -glucuronide、OATP1B3 : Cholecystokinin octapeptide、OCT1、OCT2 及び MATE1 : メトホルミン

15) OAT1 : *p*-アミノ馬尿酸、OAT3 : Estrone-3-sulfate、MATE2-K : メトホルミン

μmol/L、MATE2-K : 4 及び 40 μmol/L) の阻害作用を検討した結果、いずれの基質の輸送に対しても、検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった (IC<sub>50</sub> 値 : 40 μmol/L 超) (CTD 4.2.2.6.7)。

以上の試験結果に加え、UP0113 試験における本剤 0.3 mg/kg 1 日 1 回投与時の日本人における 14 日目の未変化体及び RA102758 の C<sub>max</sub> (それぞれ 13.50 μg/mL (3.79 μmol/L) 及び 1.62 μg/mL (0.99 μmol/L)、PPK モデルに基づく MG0010 試験での本剤 0.3 mg/kg 投与時の定常状態における未変化体の C<sub>max</sub> の事後推定値の最大値 (22.00 μg/mL (6.18 μmol/L))、未変化体及び RA102758 の非結合型分率 (0.01) 等を踏まえると、臨床使用時において、未変化体又は RA102758 による本項で検討された各トランスポーターの阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を申請者は説明している。

## 6.2.2 健康成人における検討

### 6.2.2.1 日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.2: UP0113 試験)

日本人及び外国人健康成人 (薬物動態評価例数 36 例) を対象に、本剤の薬物動態等を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された (試験計画の概要は 7.1.1 参照)。用法・用量は、単回投与コホートではプラセボ又は本剤 0.1 若しくは 0.3 mg/kg を単回皮下投与、反復投与コホートではプラセボ又は本剤 0.3 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復皮下投与することとされた。本剤を単回又は反復皮下投与したときの未変化体並びに代謝物 RA102758 及び RA103488 の血漿中薬物動態パラメータは表 17 及び表 18 のとおりであった。

表 17 日本人及び外国人健康成人に本剤を単回皮下投与したときの未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

	測定対象	投与量 (mg/kg)	評価例数	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/mL)	AUC <sub>0-last</sub> (μg·h/mL)
日本人	未変化体	0.1	4	1.58 (14.0)	3.02 [3.00, 6.02]	201 (2.2)	480.00 (12.9)	428.00 (12.5)
		0.3	4	3.77 (5.1)	3.03 [3.00, 3.05]	183 (8.4)	808.00 (9.1)	737.00 (8.6)
	RA102758	0.1	4	0.011 <sup>b)</sup>	145 <sup>b)</sup>	—	—	—
		0.3	4	0.089 (21.4)	146 [146, 146]	—	—	20.30 (39.4)
	RA103488	0.1	4	0.033 (9.5)	312 [312, 313]	—	—	16.80 (9.9)
		0.3	4	0.135 (29.8)	146 [146, 146]	—	—	60.60 (24.5)
外国人	未変化体	0.1	4	1.70 (4.4)	3.00 [3.00, 3.03]	174 (7.4)	439.00 (6.2)	401.00 (4.7)
		0.3	4	3.58 (8.8)	6.01 [3.00, 6.02]	165 (11.8)	653.00 (23.2)	607.00 (21.2)
	RA102758	0.1	4	0.012 <sup>b)</sup>	144 <sup>b)</sup>	—	—	—
		0.3	4	0.065 (29.9)	143 [143, 167]	—	—	11.90 (44.0)
	RA103488	0.1	4	0.036 (25.0)	228 [143, 313]	—	—	17.30 (27.3)
		0.3	4	0.211 (20.2)	143 [143, 167]	—	—	85.90 (16.3)

幾何平均値 (変動係数)、— : 未算出

a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) 1 例 (3 例の血漿中濃度は BLQ であった)

表 18 日本人及び外国人健康成人に本剤を反復皮下投与したときの未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

	測定対象	測定日	評価例数	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-tau</sub> (μg·h/mL)
日本人	未変化体	1 日目	6	3.89 (17.3)	3.04 [1.00, 6.00]	—	76.60 (13.0)
		14 日目	6	13.30 (14.4)	3.00 [1.00, 3.08]	174 (3.9)	272.00 (14.6)
	RA102758	1 日目	6	0.051 (18.3)	23.7 [23.7, 23.7]	—	0.503 (18.6)
		14 日目	6	1.61 (25.2)	23.0 [1.00, 23.2]	108 (9.3)	34.70 (24.1)
	RA103488	1 日目	6	0.060 (25.3)	23.7 [23.7, 23.7]	—	0.658 (29.4)
		14 日目	6	0.889 (32.5)	14.5 [1.00, 23.2]	288 (6.1)	19.00 (29.1)
外国人	未変化体	1 日目	6	4.13 (7.9)	5.99 [3.00, 6.02]	—	81.60 (5.5)
		14 日目	6	12.30 (10.6)	3.00 [3.00, 6.00]	169 (7.2)	259.00 (11.4)
	RA102758	1 日目	6	0.050 (14.9)	23.7 [23.6, 23.9]	—	0.479 (15.9)
		14 日目	6	1.27 (20.6)	13.0 [0.0, 23.0]	92.2 (8.1)	28.10 (20.4)
	RA103488	1 日目	6	0.084 (19.2)	23.7 [23.6, 23.9]	—	0.900 (23.7)
		14 日目	6	1.11 (9.6)	2.02 [0.00, 23.0]	275 (8.7)	24.9 (8.5)

幾何平均値 (変動係数%)、— : 未評価

a) 中央値 [最小値, 最大値]

### 6.2.2.2 外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.1.1: UP0112 試験)

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 18 例) を対象に、本剤を単回及び反復皮下投与したときの薬物動態及び薬力学等を検討するため、プラセボ対照二重盲検比較試験が実施された。用法・用量は、本剤 0.05、0.1、0.2 又は 0.4 mg/kg を単回皮下投与、又は本剤 0.2 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与することとされた。本剤を単回又は反復皮下投与したときの未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 19 及び表 20 のとおりであった。

表 19 本剤 0.05~0.4 mg/kg を単回皮下投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	評価例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	CL/F (mL/h/kg)	V <sub>z</sub> /F (mL/kg)
0.05	2	1.00、1.02	3、6	156、171	189.00、193.00	0.259、0.265	58.3、65.5
0.1	4	1.54 (13.1)	3 [3, 24]	185.3 (3.4)	405.90 (13.6)	0.2464 (13.6)	65.86 (14.7)
0.2	4	2.96 (10.5)	4.5 [3, 48]	170.7 (14.4)	692.20 (20.4)	0.2889 (20.4)	71.15 (10.2)
0.4	4	5.86 (7.6)	4.6 [3, 6]	155.1 (9.3)	855.90 (14.9)	0.4674 (14.9)	104.6 (11.4)

幾何平均値 (変動係数%)、a) 中央値 [最小値, 最大値]

表 20 本剤 0.2 mg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

測定日	評価例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-tau</sub> (µg·h/mL)	CL/F (mL/h/kg)	V <sub>z</sub> /F (mL/kg)
1	4	2.53 (4.0)	3 [3, 6]	—	49.93 (6.5)	—	—
2	4	4.08 (4.4)	3 [3, 6]	—	83.09 (8.2)	—	—
4	4	5.97 (5.4)	6 [3, 6]	—	122.90 (6.4)	—	—
7	4	7.27 (9.5)	3 [3, 6]	161.4 (9.4)	150.90 (8.3)	1.330 (8.3)	308.5 (16.1)

幾何平均値 (変動係数%)、—: 算出せず、a) 中央値 [最小値, 最大値]

### 6.2.3 gMG 患者における検討

#### 6.2.3.1 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1.1: MG0009 試験)

抗 AChR 抗体陽性の gMG 患者 (薬物動態評価例数 43 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、プラセボ若しくは本剤 0.1 又は 0.3 mg/kg (表 38) を 1 日 1 回反復皮下投与することとされた (試験計画の概要等は 7.2.1 参照)。

主要パートにおいて、本剤 0.1 又は 0.3 mg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの未変化体及び代謝物 (RA102758 及び RA103488) の血漿中濃度は表 21 のとおりであった。

表 21 各測定時点における未変化体及び代謝物の血漿中濃度

測定時点	未変化体		RA102758		RA103488		
	0.1 mg/kg (15 例)	0.3 mg/kg (14 例)	0.1 mg/kg (15 例)	0.3 mg/kg (14 例)	0.1 mg/kg (15 例)	0.3 mg/kg (14 例)	
1 日目	投与 1 時間後	0.443 (242.6) <sup>a)</sup>	2.017 (52.6)	—	—	—	—
	投与 3 時間後	1.632 (28.1)	4.029 (27.8)	—	—	—	—
	投与 6 時間後	1.902 (16.0) <sup>a)</sup>	4.573 (17.3) <sup>b)</sup>	—	—	—	0.016 (243.1) <sup>b)</sup>
1 週目	投与前	4.522 (15.2) <sup>a)</sup>	8.709 (43.8)	0.240 (34.5) <sup>a)</sup>	0.797 (42.6)	0.330 (40.0) <sup>a)</sup>	0.808 (28.1)
2 週目	投与前	4.865 (14.6)	10.091 (17.1) <sup>b)</sup>	0.398 (24.5)	1.407 (33.7) <sup>b)</sup>	0.467 (39.5)	1.107 (24.1) <sup>b)</sup>
4 週目	投与前	5.038 (16.2) <sup>a)</sup>	10.153 (15.6) <sup>c)</sup>	0.349 (192.3) <sup>a)</sup>	1.47 (38.5) <sup>c)</sup>	0.420 (129.1) <sup>a)</sup>	1.167 (22.2) <sup>c)</sup>
8 週目	投与前	5.180 (13.3)	9.913 (19.1) <sup>c)</sup>	0.441 (46.3)	1.34 (40.0) <sup>c)</sup>	0.579 (38.3)	1.220 (16.0) <sup>c)</sup>
12 週目	投与前	5.143 (25.9)	10.134 (18.4) <sup>b)</sup>	0.388 (101.0)	1.39 (34.7) <sup>b)</sup>	0.571 (49.0)	1.271 (25.2) <sup>b)</sup>

幾何平均値 µg/mL (変動係数%)、—: 算出せず、a) 14 例、b) 13 例、c) 12 例

#### 6.2.3.2 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.2: MG0010 試験)

抗 AChR 抗体陽性の日本人及び外国人 gMG 患者 (薬物動態評価例数 85 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は本剤 0.3 mg/kg (表 44) を 1 日 1 回反復皮下投与することとされた (試験計画の概要等は 7.3.1 参照)。

本剤 0.3 mg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの各測定時点における血漿中未変化体のトラフ濃度は表 22 のとおりであった。

表 22 各測定時点における血漿中未変化体のトラフ濃度

測定時点	評価例数	未変化体トラフ濃度 (µg/mL)
1 週目	81	11.43 (21.3)
2 週目	82	12.46 (22.0)
4 週目	79	12.98 (25.6)
8 週目	77	12.43 (24.6)
12 週目	75	12.54 (22.4)

幾何平均値 (変動係数%)

なお、本剤投与後に ADA 陽性及び抗 PEG 抗体陽性と判定された被験者<sup>16)</sup>はそれぞれ 2 例 (2.3%) 及び 8 例 (9.3%) であった。

### 6.2.3.3 国際共同長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.2.1: MG0011 試験)

海外第 II 相試験 (MG0009 試験) 又は国際共同第 III 相試験 (MG0010 試験) を完了した日本人及び外国人 gMG 患者 (薬物動態評価例数 198 例) を対象に、本剤を長期投与したときの安全性、薬物動態等を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤 0.3 mg/kg (表 44) を 1 日 1 回皮下投与すると設定された (試験計画の概要等は 7.3.2 参照)。

本剤 0.3 mg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの各測定時点における血漿中未変化体のトラフ濃度は表 23 のとおりであった。

表 23 各測定時点における血漿中未変化体のトラフ濃度

測定 <sup>a)</sup> 時点	プラセボ/本剤 0.1 mg/kg /0.3 mg/kg 群	プラセボ/本剤 0.3 mg/kg 群	本剤 0.1 mg/kg/本剤 0.1 mg/kg/本剤 0.3 mg/kg 群	本剤 0.3 mg/kg/本剤 0.3 mg/kg 群
1 週目	4.92 (4.5) (5)	10.75 (24.1) (83)	5.44 (15.8) (12)	12.45 (23.4) (81)
4 週目	5.05 (13.2) (5)	11.84 (28.0) (82)	5.77 (15.9) (10)	12.24 (22.5) (82)
12 週目	5.50 (25.1) (5)	11.50 (35.0) (54)	5.42 (14.8) (11)	12.51 (25.6) (65)
24 週目	7.17 [4.23, 7.61] (3) <sup>b)</sup>	11.15 (53.9) (51)	5.46 (13.8) (11)	11.99 (30.5) (54)
36 週目	5.82 (18.6) (4)	11.09 (57.8) (33)	6.76 (26.0) (12)	12.09 (23.3) (44)
168 週目	10.13 (53.0) (4)	10.98 [8.68, 11.32] (3) <sup>b)</sup>	15.53 (26.8) (8)	8.19 (112.8) (5)

幾何平均値 µg/mL (変動係数%) (評価例数)

a) 本試験での週数、b) 中央値 [範囲]

本剤投与後に ADA 陽性と判定された被験者<sup>16)</sup>は、プラセボ/本剤 0.3 mg/kg 群では 0 例、本剤 0.3 mg/kg /0.3 mg/kg 群では 2.5% (2/81 例) であり、本剤投与後に抗 PEG 抗体陽性と判定された被験者<sup>16)</sup>は、プラセボ/本剤 0.3 mg/kg 群では 1.2% (1/84 例)、本剤 0.3 mg/kg/0.3 mg/kg 群では 9.9% (8/81 例) であり、MG0011 試験移行後に初めて ADA 及び抗 PEG 抗体陽性と判定された被験者はそれぞれ 0 及び 2 例であった<sup>17)</sup>。

## 6.2.4 内因性要因の検討

### 6.2.4.1 肝機能の影響 (CTD 5.3.3.3.1: UP0094 試験)

16) ADA 陽性及び抗 PEG 抗体陽性例はいずれも外国人であった。

17) MG0009 試験で用いられた抗体測定法は偽陰性の可能性があることから、MG0009 試験から MG0011 試験に参加した被験者の測定データは集計から除外された。

外国人健康成人（肝機能正常）<sup>18)</sup>及び中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する被験者（各 8 例）を対象に、本剤を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、0.3 mg/kg を単回皮下投与することとされた。本剤を単回皮下投与したときの未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータは表 24 のとおりであった。

表 24 肝機能正常及び肝機能障害被験者に本剤を単回皮下投与したときの未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

測定対象	肝機能	評価例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sup>b)</sup> (µg·h/mL)	幾何平均値の比 [90%信頼区間] <sup>c)</sup>	
							C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-last</sub>
未変化体	正常	8	5.13 (19.3)	8.0 [2.0, 12]	148.3 (17.5)	787.00 (13.3)	0.95 [0.82, 1.10]	0.76 [0.65, 0.88]
	中等度	8	4.87 (14.4)	4.0 [3.8, 23]	152.2 (10.7)	594.50 (21.6)		
RA102758	正常	8	0.126 (24.4)	83 [71, 120]	93.35 (8.0) <sup>d)</sup>	22.81 (27.5)	1.21 [0.99, 1.48]	1.09 [0.79, 1.50]
	中等度	8	0.152 (22.1)	96 [72, 120]	66.2、96.0 <sup>e)</sup>	24.83 (46.6)		
RA103488	正常	8	0.233 (21.0)	120 [96, 120]	206.84 (31.3) <sup>d)</sup>	103.40 (30.4)	1.16 [0.96, 1.41]	1.22 [1.00, 1.50]
	中等度	8	0.271 (23.0)	120 [48, 120]	220、237 <sup>e)</sup>	126.60 (12.5)		

幾何平均値（変動係数%）、—：未算出

a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) 未変化体：AUC<sub>0-∞</sub>、代謝物：AUC<sub>0-last</sub>、c) 肝機能正常被験者に対する肝機能障害被験者の C<sub>max</sub> 又は AUC の比、d) 4 例、e) 2 例（個別値）

#### 6.2.4.2 腎機能の影響（CTD 5.3.3.3.2: UP0114 試験）

外国人健康成人<sup>19)</sup>（腎機能正常（クレアチンクリアランス<sup>20)</sup> 90 mL/分以上）及び重度腎機能障害（クレアチンクリアランス<sup>20)</sup> 30 mL/分未満）を有する被験者（各 8 例）を対象に、本剤を単回皮下投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤 0.3 mg/kg を単回皮下投与することとされた。本剤単回皮下投与したときの未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータは表 25 のとおりであった。

表 25 腎機能正常及び重度腎機能障害被験者に本剤を単回皮下投与したときの未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

測定対象	腎機能	評価例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	幾何平均値の比 [90%信頼区間] <sup>c)</sup>	
							C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>
未変化体	正常	8	4.830 (18)	4.00 [2.0, 12.1]	175.87 (18)	821.51 (20)	0.93 [0.82, 1.05]	0.87 [0.74, 1.03]
	重度	8	4.469 (8)	6.00 [2.0, 12.0]	165.69 (21)	717.14 (17)		
RA102758	正常	8	0.119 (19)	71.95 [71.1, 96.0]	104.60 (22) <sup>c)</sup>	25.20 (40) <sup>c)</sup>	0.88 [0.72, 1.08]	0.91 [0.60, 1.36]
	重度	8	0.105 (27)	107.60 [47.7, 120]	116.59 (19) <sup>d)</sup>	22.86 (30) <sup>d)</sup>		
RA103488	正常	8	0.179 (21)	118.75 [71.9, 120]	296.67 (19)	100.57 (31)	1.47 [1.25, 1.73]	1.38 [0.99, 1.94]
	重度	8	0.264 (16)	119.85 [95.7, 120]	242.29 (24) <sup>e)</sup>	139.00 (42) <sup>e)</sup>		

幾何平均値（変動係数%）

a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) 腎機能正常被験者に対する重度腎機能障害被験者の C<sub>max</sub> 又は AUC<sub>0-∞</sub> の比、c) 7 例、d) 4 例、e) 6 例

#### 6.2.5 薬力学試験

##### 6.2.5.1 QT/QTc 間隔に及ぼす影響（CTD 5.3.4.1.1: UP0093 試験）

外国人健康成人（薬力学評価例数 64 例（本剤群 32 例、対照群 32 例））を対象に、本剤が QT/QTc 間隔に及ぼす影響を検討するため、二重盲検試験が実施された。用法・用量は、本剤 0.6 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与、又はモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与することとされた。

本剤 0.6 mg/kg を反復投与したときの投与 1 日目及び 7 日目の未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 26 のとおりであった。各測定時点を一致させた、QTcF 間隔のベースラインからの変化量におけるプラセボ投与時との差（ΔΔQTcF 間隔）について、最小二乗平均値とその 90%信頼区間は表 27 のとおりであり、本剤群においてはすべての測定時点において、90%信頼区間の上限値は 10 msec 未満であった。

18) 中等度肝機能障害を有する被験者の年齢、性別及び BMI に対応させた健康成人

19) 重度腎機能障害を有する被験者の年齢、性別及び BMI に対応させた健康成人

20) Cockcroft-Gault 式で算出したクレアチンクリアランス

また、本剤 0.6 mg/kg 投与後に QTcF 間隔の絶対値が 450 msec 超となった被験者が 1 例認められたが、QTcF 間隔の絶対値が 480 msec を超える又はベースラインからの変化量が 30 msec を超える被験者は認められなかった。

表 26 外国人健康成人に本剤 0.6 mg/kg を反復皮下投与の血漿中薬物動態パラメータ

測定日	評価例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>tau</sub> (µg·h/mL)
1 日目	32	8.37 (11.52)	4.01 [2.00, 8.05]	149.00 (9.32)
7 日目	30	23.94 (11.37)	4.00 [1.97, 10.1]	459.10 (11.20)

幾何平均値 (変動係数%)

a) 中央値 [最小値, 最大値]

表 27 外国人健康成人に本剤又はモキシフロキサシンを投与したときの ΔΔQTcF 間隔

ΔΔQTcF 間隔	薬剤	測定日	投与後時間											
			0.5 時間	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	6 時間	8 時間	10 時間	12 時間	24 時間		
ΔΔQTcF 間隔	本剤 (0.6 mg/kg)	1 日目	-4.2 [-7.20, -1.14]	1.2 [-1.30, 3.65]	1.2 [-1.58, 4.00]	1.4 [-1.16, 4.03]	3.8 [1.42, 6.16]	-0.4 [-3.55, 2.66]	0.8 [-2.29, 3.86]	1.4 [-1.31, 4.05]	3.4 [0.39, 6.42]	1.9 [-1.24, 5.05]		
		7 日目	-2.8 [-6.22, 0.53]	2.8 [-0.43, 5.94]	2.3 [-1.21, 5.82]	3.2 [-0.18, 6.59]	3.9 [0.40, 7.42]	1.4 [-3.14, 5.84]	1.1 [-2.43, 4.70]	1.1 [-2.72, 4.90]	6.1 [2.91, 9.29]	1.8 [-1.57, 5.16]		
	モキシフロキサシン (400 mg)	1 日目	-4.0 [-6.90, -1.14]	3.4 [0.22, 6.61]	10.1 [7.22, 12.97]	8.6 [5.67, 11.46]	8.9 [5.67, 12.14]	5.9 [1.69, 10.16]	8.8 [6.50, 11.12]	7.5 [4.03, 10.88]	8.0 [4.70, 11.36]	3.5 [0.78, 6.16]		

最小二乗平均値 (msec) [90%信頼区間]

## 6.2.6 PPK 解析 (参考 CTD 5.3.3.5.1: CL0508 解析)

日本人を含む健康成人を対象とした第 I 相試験 4 試験 (UP0112 試験、UP0113 試験、UP0114 試験、UP0093 試験)、外国人 gMG 患者を対象とした第 II 相試験 (MG0009 試験) 及び日本人を含む gMG 患者を対象とした第 III 相試験 (MG0010 試験) から得られた血漿中の未変化体の薬物動態データ (200 例、2174 測定点) を用いて、PPK 解析が実施された (NONMEM version 7.5)。未変化体の薬物動態は、一次吸収過程に続き TMEE モデルを有する 2 コンパートメントモデルにより記述された。基本モデルにおいてクリアランス (CL 及び Q)、分布容積 (V<sub>c</sub> 及び V<sub>p</sub>) 及び ka に対する共変量として体重を組み込んだ上で、未変化体の薬物動態パラメータに対する共変量探索<sup>21)</sup>を行った結果、体重以外に統計学的に有意な共変量として最終モデルに組み込まれた共変量はなかった。

本 PPK モデルに基づく、MG0010 試験における各被験者の薬物動態パラメータの事後推定値は表 28 のとおりであった。

表 28 PPK モデルに基づく MG0010 試験の各被験者の薬物動態パラメータの推定値

	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (µg·h/mL)	C <sub>trough</sub> (µg/mL)
43 kg 以上 56 kg 未満	13	13.94 [11.01, 15.89]	295.15 [231.96, 341.52]	10.83 [8.31, 12.82]
56 kg 以上 77 kg 未満	78	14.95 [11.36, 20.86]	314.42 [230.54, 465.64]	11.47 [8.02, 17.85]
77 kg 以上 150 kg 以下	106	16.02 [10.32, 22.01]	343.04 [223.30, 485.37]	12.46 [7.90, 18.51]
150 kg 超	2	13.31、13.42 <sup>a)</sup>	290.89、292.31 <sup>a)</sup>	10.65、10.79 <sup>a)</sup>

中央値 [範囲]、a) 個別値

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 薬物動態の民族差について

申請者は、以下の点を踏まえると、本剤を投与したときの未変化体及び代謝物の薬物動態に明確な民族差は認められていないと考えると説明した。

- 日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (UP0113 試験) において、本剤 0.1 又は 0.3 mg/kg を単回皮下投与、及び本剤 0.3 mg/kg を反復皮下投与したときの未変化体及び代謝物 (RA102758 及

21) 検討された共変量: CL 及び R<sub>max</sub> に対して体重、年齢、性別、人種、健康成人又は gMG 患者

び RA103488) の薬物動態パラメータは表 17 及び表 18 のとおりであり、日本人と外国人との間で明確な差異は認められなかった。

- 日本人及び外国人 gMG 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (MG0010 試験) において、本剤 0.3 mg/kg 相当を体重区分別の投与量 (16.6、23.0 又は 32.4 mg) で 1 日 1 回皮下投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度は、表 29 のとおりであり、日本人と外国人との間で明確な差異は認められなかった。

表 29 日本人及び外国人に本剤 0.3 mg/kg 相当を体重区分別の投与量で皮下投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度

測定 時点	日本人			外国人		
	43 kg 以上 56 kg 未満 (1 例)	56 kg 以上 77 kg 未満 (4 例)	77 kg 以上 150 kg 未満 (2 例)	43 kg 以上 56 kg 未満 (4 例)	56 kg 以上 77 kg 未満 (15 例)	77 kg 以上 150 kg 未満 (57 例)
1 週目	11.05	11.03 (14.9) 10.57 [9.70, 13.65]	10.90, 13.31	8.57 (16.0) 8.29 [7.33, 10.69]	10.63 (20.8) <sup>b)</sup> 10.33 [8.01, 15.51]	11.90 (20.8) <sup>e)</sup> 11.94 [6.17, 17.79]
2 週目	12.22	12.180 (15.4) 11.57 [10.82, 15.22]	14.41, 16.83	9.43 (14.8) 9.17 [8.35, 11.35]	11.58 (18.4) <sup>b)</sup> 11.51 [7.20, 15.74]	12.86 (22.3) 12.74 [8.21, 20.13]
4 週目	12.23	13.26 (18.8) 12.30 [11.75, 17.44]	12.49, 17.81	10.06 (16.9) 9.76 [8.52, 12.63]	12.50 (18.8) <sup>c)</sup> 12.85 [8.32, 18.10]	12.75 (41.8) <sup>e)</sup> 13.34 [1.41, 20.75]
8 週目	12.68	12.75 (20.9) 11.73 [11.15, 17.27]	12.38, 16.51	8.50 (12.1) <sup>a)</sup> 8.77 [7.44, 9.41]	11.50 (28.3) <sup>d)</sup> 12.17 [5.74, 16.84]	12.82 (23.2) <sup>f)</sup> 13.19 [8.05, 20.54]
12 週目	12.15	13.56 (19.2) 12.55 [11.95, 17.99]	12.67, 17.19	1.51 (764.6) 4.10 [0.15, 8.79]	11.80 (19.8) <sup>b)</sup> 12.12 [7.66, 15.89]	11.46 (101.6) <sup>e)</sup> 12.55 [0.034, 20.11]

上段：幾何平均値  $\mu\text{g/mL}$  (変動係数%)、下段：中央値 [範囲]、a) 3 例、b) 14 例、c) 13 例、d) 12 例、e) 56 例、f) 55 例、g) 53 例

- PPK モデル (6.2.6 参照) に基づくシミュレーションにより推定した、日本人及び外国人における本剤 0.3 mg/kg 相当を体重区分別の投与量で 4 週間反復皮下投与したときの定常状態時の未変化体の薬物動態パラメータの推定値は、表 30 のとおりであり、明確な民族差は認められなかった。

表 30 本剤 0.3 mg/kg 相当を 4 週間反復皮下投与したときの定常状態時の未変化体の薬物動態パラメータの推定値

日本人 (21 例)		外国人 (134 例)	
$C_{\text{max,ss}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$AUC_{0-24,ss}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$C_{\text{max,ss}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$AUC_{0-24,ss}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )
16.0 (11.8)	337 (13.3)	15.1 (17.2)	323 (17.8)
15.5 [13.6, 20.4]	324 [289, 438]	15.0 [10.3, 22.0]	316 [223, 485]

上段：幾何平均値 (変動係数%)、下段：中央値 [範囲]

機構は、提出された資料を踏まえると、本剤を投与したときの未変化体及び代謝物の薬物動態に民族差は認められていないと考える。

## 6.R.2 臨床薬理学的観点からの用法・用量の適切性について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (MG0010 試験) における本剤の用法・用量の設定根拠、及び本剤の申請用法・用量の適切性について、臨床薬理学的観点から、以下のように説明した。

- 海外第Ⅰ相試験 (UP0112 試験) において、本剤 0.4 mg/kg を単回投与したときの sRBC 溶血阻害率のベースラインからの変化率 (平均値) は、投与 24 時間後で 97% であり、投与 48 時間後で 88% に低下したことから、MG0009 試験では本剤を腹部、大腿部又は上腕部のいずれかに 1 日 1 回皮下投与することとした。
- UP0112 試験では体重 1 kg あたりの投与量 (0.05~0.4 mg/kg) を設定したが、MG0009 試験では投与がより簡便となるように体重区分ごとの用量を設定することとした。発作性夜間へモグロビン尿症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験において、本剤 0.1 又は 0.3 mg/kg の 1 日 1 回皮下投与により一定の sRBC 溶血阻害作用を示したこと、及び当該試験において安全性が確認された最大投与量は

0.42 mg/kg であったこと等を踏まえ、MG0009 試験においては、各体重区分の体重あたりの用量として、0.1 mg/kg 群では 0.1 mg/kg 以上 0.14 mg/kg 以下、0.3 mg/kg 群では 0.3 mg/kg 以上 0.42 mg/kg 以下となるように、表 31 のとおり、体重区分に基づく用量を設定した。

表 31 投与群及び用法・用量 (MG0009 試験)

投与群	体重区分	本剤の投与量 (mg)	(参考) 体重あたりの実投与量の範囲 (mg/kg/日)
本剤 0.1 mg/kg 群	43 kg 以上 61 kg 未満	6.0	0.10 以上 0.14 以下
	61 kg 以上 88 kg 未満	8.8	0.10 以上 0.14 以下
	88 kg 以上 109 kg 未満 <sup>a)</sup>	12.4	0.11 以上 0.14 以下
本剤 0.3 mg/kg 群	43 kg 以上 56 kg 未満	16.6	0.30 以上 0.39 以下
	56 kg 以上 77 kg 未満	23.0	0.30 以上 0.41 以下
	77 kg 以上 109 kg 未満 <sup>a)</sup>	32.4	0.30 以上 0.42 以下

a) 体重 109 kg 以上の被験者の投与量は、治験責任医師が個別に設定した。

- MG0009 試験の結果 (7.2.1 参照) を踏まえ、gMG 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (MG0010 試験) においては、MG0009 試験の 0.3 mg/kg 群の同様の体重区分別に基づく用量で、腹部、大腿部又は上腕部のいずれかに 1 日 1 回皮下投与することとした (7.3.1 及び 7.3.2 参照)。なお、MG0009 試験では 109 kg 以上の被験者も組み入れられていたことから、当該被験者の安全性の結果や PPK モデルに基づくシミュレーションの結果等も踏まえ、MG0010 試験の用量における最大の体重区分の体重の上限は 150 kg 以下と設定した。また、43 kg 未満及び 150 kg 超の患者に対する用量は、体重、既往歴、合併症及び臨床検査値を考慮した上で治験責任医師が個別に決定することとされた。MG0010 試験の結果、体重区分に基づく用量で 1 日 1 回皮下投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度の個別値の範囲は、いずれの体重区分においても概ね重なっていた (表 32)。

表 32 各測定時点における体重区分別の血漿中未変化体のトラフ濃度

測定時点	43 kg 以上 56 kg 未満 (5 例)	56 kg 以上 77 kg 未満 (19 例)	77 kg 以上 150 kg 未満 (58 例)
1 週目	9.01 (18.0) 8.34 [7.33, 11.05]	10.99 (21.9) 10.49 [8.01, 17.42]	11.82 (20.0) <sup>a)</sup> 11.88 [6.17, 17.79]
2 週目	9.93 (17.3) 9.93 [8.35, 12.22]	11.92 (18.8) 11.55 [7.20, 16.54]	12.89 (22.2) 12.89 [8.21, 20.13]
4 週目	10.46 (17.1) 10.11 [8.52, 12.63]	13.03 (21.4) <sup>b)</sup> 12.82 [8.32, 20.75]	13.22 (26.8) <sup>c)</sup> 13.34 [3.72, 19.87]
8 週目	9.39 (22.6) <sup>d)</sup> 9.09 [7.44, 12.68]	12.13 (28.0) <sup>e)</sup> 12.27 [5.74, 18.61]	12.78 (22.7) <sup>f)</sup> 13.10 [8.05, 20.54]
12 週目	9.36 (24.0) <sup>g)</sup> 8.79 [7.67, 12.15]	12.50 (22.7) 12.36 [7.66, 20.11]	12.77 (21.4) <sup>g)</sup> 12.67 [7.08, 17.88]

上段：幾何平均値  $\mu\text{g/mL}$  (変動係数%)、下段：中央値 [範囲]

a) 57 例、b) 18 例、c) 56 例、d) 4 例、e) 17 例、f) 3 例、g) 53 例

以上より、MG0010 試験で規定した用法・用量を申請用法・用量として設定することとした。また、MG0010 試験成績及び UP0115 試験において各投与部位 (腹部、大腿部又は上腕部) による薬物動態の差異は認められなかったこと (6.1 参照) も踏まえ、投与部位は腹部、大腿部又は上腕部のいずれかとすることとした。

機構は、申請時の添付文書案の用法及び用量に関連する注意の項において、体重 43 kg 未満の患者は本剤 16.6 mg、150 kg 超の患者は 32.4 mg の投与を検討するよう注意喚起されていたことを踏まえ、体重 43 kg 未満及び 150 kg 超の患者に対する用法・用量の適切性について、臨床薬理学的観点から説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

MG0009 試験及び MG0011 試験において、体重 43 kg 未満の患者が 1 例 (41.4 kg)、体重 150 kg 超の患者が 5 例 (155~171.1 kg) 組み入れられ、体重 43 kg 未満の患者には本剤 16.6 mg、体重 150 kg 超の患者には本剤 32.4 mg が投与された。当該患者の血漿中トラフ濃度は、表 33 のとおりであり、43 kg 以上 150 kg 未満の患者の血漿中トラフ濃度の概ね範囲内であった。

表 33 MG0011 試験の各測定時点における体重区分別の血漿中未変化体のトラフ濃度

測定時点 <sup>a)</sup>	本剤 0.3 mg/kg / 0.3 mg/kg 群			プラセボ / 本剤 0.3 mg/kg 群		
	43 kg 未満	43 kg 以上 150 kg 未満	150 kg 超	43 kg 未満	43 kg 以上 150 kg 未満	150 kg 超
1 週目	—	7.19, 21.50 (63)	10.53, 11.13 (2)	14.52 (1)	BLQ, 21.42 (57)	5.84, 10.09 (2)
24 週目	—	6.07, 38.71 (64)	11.28, 11.65 (2)	18.70 (1)	1.93, 23.38 (49)	7.89, 11.44 (2)
48 週目	—	7.21, 24.06 (36)	8.32 (1)	17.91 (1)	8.29, 23.71 (28)	7.92 (1)

最小値, 最大値又は個別値 (例数) (µg/mL)

a) MG0011 試験の週数

- PPK モデル (6.2.6 参照) に基づき、体重 43 kg 未満の患者に本剤 16.6 mg を投与、及び体重 150 kg 超の患者に本剤 32.4 mg を投与したときの血漿中濃度をシミュレーションした結果、定常状態時の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$  及び  $C_{trough}$  の推定値 (中央値 [90% 予測区間]) は、体重 43 kg 未満の患者でそれぞれ 16.34 [13.03, 20.61] µg/mL、340.0 [260.5, 436.7] µg·h/mL 及び 12.45 [9.21, 16.35] µg/mL、体重 150 kg 超の患者でそれぞれ 10.75 [8.64, 13.93] µg/mL、244.2 [198.2, 318.3] µg·h/mL 及び 9.30 [7.51, 12.35] µg/mL であった。43 kg 未満の患者に本剤 16.6 mg を投与したときの曝露量の推定値は、MG0010 試験における 43 kg 以上 150 kg 未満の被験者の曝露量 (表 28) の個別値の範囲内であった。体重 150 kg 超の患者に本剤 32.4 mg を投与したときの曝露量の推定値は、MG0010 試験における 43 kg 以上 150 kg 未満の患者での曝露量と比較して低い傾向であるものの、推定値の範囲は概ね重なっていた。また、MG0009 試験及び MG0010 試験データを用いて血漿中本薬濃度と sRBC 溶血阻害との関係を検討するため PPK/PD 解析 (CL0544 解析) を行った結果、sRBC 溶血阻害に対する  $EC_{95}$  は 4.45 µg/mL と推定され、体重 150 kg 超の患者に本剤 32.4 mg を投与したときの血漿中トラフ濃度 ( $C_{trough}$ ) は  $EC_{95}$  を超えると推定される。

以上を踏まえ、体重 43 kg 未満の患者に対する用量を体重 43 kg 以上 56 kg 未満の患者と同一の用量に、体重 150 kg 超の患者に体重 77 kg 以上 150 kg 未満の患者と同一の用量にすることは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

MG0010 試験における本剤の用法・用量について、表 44 の体重区分に基づく用量を 1 日 1 回皮下投与することと設定し、投与部位は腹部、大腿部又は上腕部のいずれかとしたことは妥当であった。MG0010 試験及び MG0011 試験の結果、表 44 の体重区分に基づく用量で投与したときの曝露量 ( $C_{max}$  及び  $AUC$ ) の個別値の分布の範囲は体重区分ごとの投与量間で概ね重なっており、体重 43 kg 以上 150 kg 以下の患者に対する用法・用量を、MG0010 試験と同一の用法・用量とすることに臨床薬理学的観点からは妥当と判断する。

また、体重 43 kg 未満及び 150 kg 超の患者における本剤投与の経験は限られているものの、PPK モデルに基づくシミュレーションの結果等も踏まえると、当該患者での曝露量は、MG0010 試験で得られた本剤 0.3 mg/kg 投与時の曝露量の範囲を大きく外れる可能性は低いことから、体重 43 kg 未満の患者に対して 43 kg 以上 56 kg 未満の患者と同一の用量、150 kg 超の患者に対して体重 77 kg 以上 150 kg 未満の患者と同一の用量とすることについて、臨床薬理学的観点からは妥当と判断する。

### 6.R.3 免疫原性について

申請者は、本剤の免疫原性について、以下の点を踏まえると、本剤投与時の ADA 及び抗 PEG 抗体の発現が、本薬の薬物動態、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明した。

MG0010 試験において、ADA 陽性と判定された被験者は 2 例 (2.3%)、抗 PEG 抗体陽性と判定された被験者は 8 例 (9.3%) であった。

薬物動態について、ADA 陽性例及び抗 PEG 抗体陽性例の血漿中本薬濃度は表 34 のとおりであり、全体集団と比較して明確な差異は認められなかった。

表 34 ADA 又は抗 PEG 抗体陽性例及び全体集団における血漿中本薬濃度

測定時点	ADA 陽性例	抗 PEG 抗体陽性例	全体集団
1 週目	7.33, 14.79 (2)	7.33, 17.42 (8)	6.17, 17.79 (81)
2 週目	8.35, 15.12 (2)	8.35, 17.83 (8)	7.20, 20.13 (82)
4 週目	8.52, 19.68 (2)	3.72, 20.75 (8)	3.72, 20.75 (79)
8 週目	9.41, 15.32 (2)	7.44, 18.61 (8)	5.74, 20.54 (77)
12 週目	7.67, 11.51 (2)	7.67, 20.11 (7)	7.08, 20.11 (75)

最小値, 最大値 (評価例数) (µg/mL)

有効性について、ADA 陽性例 2 例における投与 12 週時の MG-ADL 総スコア (ベースラインからの変化量) は、それぞれ 10 (0) 及び 4 (-11) であり、全体集団 (表 45) と明確な差はないと考えた。抗 PEG 抗体陽性例及び陰性例における MG-ADL 総スコアは表 35 のとおりであり、抗 PEG 抗体陽性例及び陰性例で明確な差異は認められなかった。

表 35 抗 PEG 抗体陽性例及び陰性例における MG-ADL 総スコア

	ベースライン	投与12週時
抗PEG抗体陽性	11.3 ± 2.1 (8) 11.0 (8, 15)	8.6 ± 5.1 (8) 9.5 (1, 14)
抗PEG抗体陰性	10.2 ± 2.5 (78) 10.0 (6, 16)	5.2 ± 3.8 (76) 4.0 (0, 14)

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

安全性について、ADA 陽性例 2 例で認められた有害事象は、筋骨格痛 (軽度) ・頭痛 (軽度) ・重症筋無力症 (中等度)、不整脈 (中等度) であり、ADA 陰性例と比較して大きな問題となる事象は認められなかった。抗 PEG 抗体陽性例及び陰性例における有害事象の発現割合は表 36 のとおりであり、抗 PEG 抗体陽性例と陰性例との間で差異は認められなかった。

表 36 抗 PEG 抗体陽性例及び陰性例における有害事象の発現状況

	抗PEG抗体陽性 (8例)	抗PEG抗体陰性 (78例)
すべての有害事象	5 (62.5)	61 (78.2)
重篤な有害事象	3 (37.5)	8 (10.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (12.5)	3 (3.8)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	3 (37.5)	25 (32.1)

例数 (%)

機構は、本剤投与後の ADA 及び抗 PEG 抗体陽性被験者の例数は限られているものの、本剤投与時の ADA 及び抗 PEG 抗体の発現が本薬の薬物動態、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いとの申請者の説明は理解できるものであり、ADA 及び抗 PEG 抗体の発現が臨床上問題となる可能性は低いと判断した。

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

有効性及び安全性に関する主な資料として、表 37 に示す臨床試験の成績が提出された。

表 37 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	UP0113 試験 5.3.3.1.2	I	日本人及び外国人の健康成人	36	単回投与コホート：プラセボ又は本剤 0.1 若しくは 0.3 mg/kg を単回皮下投与 反復投与コホート：プラセボ又は本剤 0.3 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与（14 日間）	安全性 薬物動態
	海外	MG0009 試験 5.3.5.1.1	II	成人 gMG 患者	45	本剤 0.1 mg/kg/日、本剤 0.3 mg/kg/日又はプラセボを 1 日 1 回皮下投与	有効性 安全性
	国際共同	MG0010 試験 5.3.5.1.2	III	成人 gMG 患者	174	プラセボ又は本剤 0.3 mg/kg/日を 1 日 1 回皮下投与	有効性 安全性
	国際共同	MG0011 試験 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2	III	成人 gMG 患者	200	本剤 0.3 mg/kg/日を 1 日 1 回皮下投与	有効性 安全性

### 7.1 第 I 相試験

#### 7.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.2: UP0113 試験<20 年 月～20 年 月>）

日本人及び外国人の健康成人（目標被験者数 36 例）を対象に、本剤を単回及び反復皮下投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、単回投与コホート及び反復投与コホートから構成される臨床試験が海外で実施された（薬物動態については、6.2.2.1 参照）。

用法・用量は、単回投与コホートはプラセボ又は本剤 0.1 若しくは 0.3 mg/kg を単回皮下投与、反復投与コホートはプラセボ又は本剤 0.3 mg/kg を 14 日間反復皮下投与とされた。単回投与コホート（コホート 1：本剤 0.1 mg/kg、コホート 2：本剤 0.3 mg/kg）の日本人及び外国人被験者（各 5 例）のうち、プラセボ群に 1 例、本剤群に 4 例が無作為に割り付けられ、反復投与コホートの日本人及び外国人被験者（各 8 例）のうち、プラセボ群に 2 例、本剤群に 6 例が無作為に割り付けられた。

無作為化され治験薬が投与された 36 例（プラセボ群 8 例、本剤群 28 例）全例が安全性解析対象集団とされ、中止例は認められなかった。

安全性について、有害事象は、単回投与コホートではプラセボ群（コホート 1 及び 2）25.0%（1/4 例）、本剤 0.1 mg/kg 群（コホート 1）12.5%（1/8 例）及び本剤 0.3 mg/kg 群（コホート 2）12.5%（1/8 例）に認められ、反復投与コホートではプラセボ群 25.0%（1/4 例）及び本剤 0.3 mg/kg 群 16.7%（2/12 例）に認められた。いずれのコホートでも、死亡を含む重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

単回投与コホートにおいて認められた有害事象は、丘疹（プラセボ群 0 例、本剤 0.1 mg/kg 群 0 例、本剤 0.3 mg/kg 群 1 例、以下同順）、注射部位疼痛（0 例、1 例、0 例）、上気道感染（1 例、0 例、0 例）、頸部痛（1 例、0 例、0 例）、頭痛（1 例、0 例、0 例）であった。また、反復投与コホートにおいて認められた有害事象は、羞明（プラセボ群 0 例、本剤 0.3 mg/kg 群 1 例、以下同順）、腹痛（0 例、1 例）、便秘（0 例、1 例）、注射部位疼痛（0 例、1 例）、筋骨格痛（0 例、1 例）、頭痛（1 例、0 例）であった。

## 7.2 第Ⅱ相試験

### 7.2.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1.1: MG0009 試験<2017年11月～2020年11月>）

抗 AChR 抗体陽性の gMG 患者（目標症例数 36 例、各群 12 例<sup>22)</sup>）を対象に、本剤の有効性及び安全性等を検討するため、主要パート（12 週間）と継続パート（投与開始後最長 116 週目まで）で構成されるプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 2 カ国（米国及びカナダ）で実施された。

主な選択基準は、スクリーニング時に gMG（MGFA の重症度基準でクラスⅡ～Ⅳa）と診断され、抗 AChR 抗体が陽性であり、抗コリンエステラーゼ薬を 10 時間以上中止した状態でスクリーニング時及びベースライン時 QMG スコアが 12 以上かつ 4 項目以上のスコアが 2 以上の患者とされた。

#### ① 主要パート

用法・用量は、プラセボ又は本剤を 1 日 1 回 12 週間皮下投与することとされ、本剤の投与量は表 38 のとおりとされた。

表 38 投与群及び用法・用量（MG0009 試験）

投与群	体重区分	本剤の投与量 (mg)	(参考) 体重あたりの実投与量の範囲 (mg/kg/日)
本剤 0.1 mg/kg 群	43 kg 以上 61 kg 未満	6.0	0.10 以上 0.14 以下
	61 kg 以上 88 kg 未満	8.8	0.10 以上 0.14 以下
	88 kg 以上 109 kg 未満 <sup>a)</sup>	12.4	0.11 以上 0.14 以下
本剤 0.3 mg/kg 群	43 kg 以上 56 kg 未満	16.6	0.30 以上 0.39 以下
	56 kg 以上 77 kg 未満	23.0	0.30 以上 0.41 以下
	77 kg 以上 109 kg 未満 <sup>a)</sup>	32.4	0.30 以上 0.42 以下

a) 体重 109 kg 以上の被験者の投与量は、治験責任医師が個別に設定した。

被験者はスクリーニング時の QMG 総スコア（17 以下又は 18 以上）を層別因子として無作為化され、プラセボ群、本剤 0.1 mg/kg 群又は本剤 0.3 mg/kg 群のいずれかに均等に割り付けられた。

無作為化症例 45 例（プラセボ群 15 例、本剤 0.1 mg/kg 群 15 例、本剤 0.3 mg/kg 群 15 例、以下同順）のうち、治験薬が投与されなかった 1 例（本剤 0.3 mg/kg 群）を除いた 44 例（15 例、15 例、14 例）が安全性解析対象集団及び mITT 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。主要パートの中止例は 2 例（0 例、0 例、2 例）であり、中止理由は追跡不能及び同意撤回各 1 例であった。

主要評価項目とされた投与 12 週時の QMG 総スコア<sup>23)</sup>のベースラインからの変化量は、表 39 のとおりであり、本剤群 0.1 mg/kg 群及び 0.3 mg/kg 群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた。

22) 主要評価項目である投与 12 週時の QMG 総スコアのベースラインからの変化量について本剤群とプラセボ群との群間差を 4.5、標準偏差を 5.0 と仮定し、有意水準片側 10%、検出力を約 81% として、目標症例数は各群 12 例と設定された。

23) 眼筋又は顔面筋、球症状、粗大運動又は体幹筋、及び呼吸筋に関する計 13 項目（複視、眼瞼下垂、顔面筋力、4 オンスの水の飲み込み、1～50 まで声に出して数えたときの発話能力、左右の握力、腕挙上及び脚挙上、頭部挙上並びに努力性肺活量）について、各項目につき 0（正常）～3（高度）の 4 段階で医師が評価する指標。

表 39 QMG 総スコアの投与 12 週時のベースラインからの変化量 (mITT 集団、LOCF)

	評価例数	ベースライン <sup>a)</sup>	投与 12 週時 <sup>a)</sup>	変化量 <sup>b),c)</sup>	変化量の群間差 <sup>c),d)</sup> [80%信頼区間]	p 値 <sup>c),e)</sup>
プラセボ群	15	18.7 ± 4.0 17.0 (14, 30)	15.5 ± 5.5 14.0 (8, 27)	-3.2 ± 1.2		
本剤 0.1 mg/kg 群	15	18.7 ± 4.0 18.0 (13, 29)	13.3 ± 5.6 12.0 (7, 25)	-5.5 ± 1.2	-2.3 [-4.5, -0.1]	0.0941
本剤 0.3 mg/kg 群	14	19.1 ± 5.1 18.5 (12, 33)	12.9 ± 3.8 13.0 (3, 19)	-6.0 ± 1.2	-2.8 [-5.1, -0.6]	0.0538

a) 上段: 平均値 ± 標準偏差、下段: 中央値 (最小値, 最大値)

b) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

c) 治療群を固定効果、ベースライン時の QMG 総スコアを共変量とした ANCOVA モデルに基づいて算出

d) 変化量の平均値の群間差

e) プラセボ群との対比較、有意水準は片側 0.10、

本剤 0.3 mg/kg 群とプラセボ群との比較は主要解析、本剤 0.1 mg/kg 群とプラセボ群との比較は副次解析の位置付け

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況は、表 40 のとおりであった。

表 40 すべての有害事象及びいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (15 例)	本剤 0.1 mg/kg 群 (15 例)	本剤 0.3 mg/kg 群 (14 例)
すべての有害事象	14 (93.3)	15 (100)	12 (85.7)
いずれかの群で 2 例以上に認められた事象			
頭痛	4 (26.7)	6 (40.0)	3 (21.4)
接触皮膚炎	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (14.3)
アミラーゼ増加	1 (6.7)	0	2 (14.3)
扁平上皮癌	0	0	2 (14.3)
重症筋無力症	3 (20.0)	2 (13.3)	1 (7.1)
疲労	1 (6.7)	2 (13.3)	1 (7.1)
リパーゼ増加	2 (13.3)	0	1 (7.1)
注射部位痲皮	0	3 (20.0)	0
注射部位内出血	2 (13.3)	2 (13.3)	0
悪心	0	2 (13.3)	0
浮動性めまい	4 (26.7)	1 (6.7)	0
そう痒症	2 (13.3)	1 (6.7)	0
関節腫脹	2 (13.3)	0	0
呼吸困難	2 (13.3)	0	0

例数 (%)

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 41 のとおりであり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 6.7% (1/15 例: 重症筋無力症) に認められた。

表 41 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

プラセボ群	重症筋無力症 3 例
本剤 0.1 mg/kg 群	なし
本剤 0.3 mg/kg 群	腹部膿瘍・憩室炎、全身性炎症反応症候群、血液培養陽性、蜂巣炎、筋骨格系胸痛各 1 例

## ② 継続パート

用法・用量は、本剤を表 38 の投与量で、1 日 1 回皮下投与するとされた。

主要パートでプラセボ群であった被験者は、盲検下で本剤 0.1 mg/kg 群又は 0.3 mg/kg 群に 1 : 1 で割付けられ、主要パートに本剤群であった被験者は、盲検下で主要パートと同一用量を投与することとされた。なお、主要パートの解析に基づき継続パート実施中に治験実施計画書が改訂され、本剤 0.1 mg/kg 群の被験者は、本剤 0.3 mg/kg 群の投与量に切り替えることとされた。

主要パートから継続パートには 42 例が移行し、安全性解析対象集団とされた。継続パートの中止例は 5 例 (本剤 0.1 mg/kg 群 2 例、本剤 0.3 mg/kg 群 3 例、以下同順) であり、中止理由は死亡 3 例 (1 例、2

例)、同意撤回2例(1例、1例)であった。初回投与からの治験薬投与期間の中央値(範囲)は、投与量切替え前の本剤0.1 mg/kg群で388.5(104~476)日、投与量切替え後の本剤0.1 mg/kg群で253.0(35~526)日、本剤0.3 mg/kg群で609(57~851)日であった。

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で2例以上に認められた有害事象の発現状況は、表42のとおりであった。

表42 すべての有害事象及びいずれかの群で2例以上に認められた有害事象の発現状況(安全性解析対象集団)

	本剤0.1 mg/kg群(22例)		本剤0.3 mg/kg群(20例)
	投与量切替え前(22例)	投与量切替え後(17例)	
すべての有害事象	22(100)	17(100)	20(100)
いずれかの群で2例以上に認められた事象			
上咽頭炎	6(27.3)	5(29.4)	8(40.0)
悪心	3(13.6)	1(5.9)	5(25.0)
咳嗽	3(13.6)	1(5.9)	5(25.0)
上気道感染	3(13.6)	2(11.8)	4(20.0)
筋肉痛	0	1(5.9)	4(20.0)
重症筋無力症	4(18.2)	0	4(20.0)
背部痛	2(9.1)	0	4(20.0)
下痢	1(4.5)	0	4(20.0)
筋痙縮	1(4.5)	0	4(20.0)
頭痛	6(27.3)	3(17.6)	3(15.0)
浮動性めまい	3(13.6)	3(17.6)	3(15.0)
嘔吐	2(9.1)	2(11.8)	3(15.0)
関節痛	2(9.1)	1(5.9)	3(15.0)
注射部位内出血	5(22.7)	0	3(15.0)
副鼻腔炎	2(9.1)	0	3(15.0)
肺炎	2(9.1)	1(5.9)	2(10.0)
腎結石症	2(9.1)	1(5.9)	2(10.0)
末梢性浮腫	1(4.5)	1(5.9)	2(10.0)
発熱	1(4.5)	1(5.9)	2(10.0)
疲労	0	1(5.9)	2(10.0)
白内障	0	1(5.9)	2(10.0)
片頭痛	2(9.1)	0	2(10.0)
感覚鈍麻	2(9.1)	0	2(10.0)
上腹部痛	1(4.5)	0	2(10.0)
錯感覚	1(4.5)	0	2(10.0)
発疹	1(4.5)	0	2(10.0)
貧血	0	0	2(10.0)
腹部膨満	0	0	2(10.0)
嚥下障害	0	0	2(10.0)
胆嚢炎	0	0	2(10.0)
膝感染	0	0	2(10.0)
処置後合併症	0	0	2(10.0)
滑液包炎	0	0	2(10.0)
筋攣縮	0	0	2(10.0)
うつ病	0	0	2(10.0)
汗疹	0	0	2(10.0)
低血圧	0	0	2(10.0)
尿路感染	2(9.1)	2(11.8)	1(5.0)
呼吸困難	1(4.5)	2(11.8)	1(5.0)
注射部位結節	0	2(11.8)	1(5.0)
四肢痛	0	2(11.8)	1(5.0)
気管支炎	2(9.1)	0	1(5.0)
動悸	2(9.1)	0	1(5.0)
転倒	0	2(11.8)	0
挫傷	2(9.1)	0	0
リバーゼ増加	2(9.1)	0	0
低カリウム血症	2(9.1)	0	0

例数(%)

死亡に至った有害事象は3例（本剤群 0.1 mg/kg 群 COVID-19 1例（投与量切替え後）、本剤 0.3 mg/kg 群 呼吸不全・心停止、膵癌各1例）に認められたが、いずれの事象も治験薬と関連なしとされた。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 43 のとおりであり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、本剤 0.1 mg/kg 群 13.6%（3/22 例：浮動性めまい（投与量切替え後）、肺炎、COVID-19（投与量切替え後）各1例）、本剤 0.3 mg/kg 群 10.0%（2/20 例：膵癌、筋骨格痛各1例）に認められ、本剤 0.1 mg/kg 群の浮動性めまい（1例）を除き、治験薬との因果関係は否定された。

表 43 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

本剤 0.1 mg/kg 群	腎結石症 <sup>a)</sup> ・肺炎 <sup>a)</sup> ・敗血症 <sup>a)</sup> ・尿管結石症 <sup>a)</sup> ・腎結石症 <sup>a)</sup> ・肺炎・フィブリンDダイマー増加・ブドウ球菌性菌血症、背部痛・胃潰瘍 <sup>a)</sup> ・腹痛 <sup>a)</sup> 、重症筋無力症・肺炎、徐脈 <sup>a)</sup> 、急速進行性変形性関節症、腹痛各1例（計7例）
本剤 0.3 mg/kg 群	胆嚢炎・処置後合併症・心筋梗塞・肝膿瘍・急性膵炎・心房細動・膵感染・肺炎・腹腔内液貯留・心房粗動・心房細動・重症筋無力症、術後高血圧・重症筋無力症・脊椎骨折、膵嚢胞・重症筋無力症・処置後合併症・膵感染、ブドウ球菌性菌血症、消化管感染、非心臓性胸痛・失神、胆嚢炎各1例（計7例）

a) 投与量切替え後

### 7.3 第Ⅲ相試験

#### 7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2: MG0010 試験<2019年9月~2021年12月>）

抗 AChR 抗体陽性の gMG 患者（目標症例数 156 例、各群 78 例<sup>24)</sup>）を対象に、本剤の有効性及び安全性等を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 10 カ国<sup>25)</sup>で実施された。

主な選択基準は、スクリーニング時に gMG（MGFA の重症度基準でクラスⅡ~Ⅳ）と診断され、抗 AChR 抗体が陽性であり、スクリーニング時及びベースライン時 MG-ADL 総スコアが 6 以上、抗コリンエステラーゼ薬を 10 時間以上中止した状態でスクリーニング時及びベースライン時 QMG 総スコアが 12 以上かつ 4 項目以上のスコアが 2 以上の患者とされた。

用法・用量は、プラセボ又は本剤を 1 日 1 回 12 週間皮下投与することとされ、本剤の投与量は表 44 のとおりとされた。

表 44 投与群及び用法・用量（MG0010 試験）

投与群	体重区分	本剤の投与量 (mg)	(参考) 体重あたりの実投与量の範囲 (mg/kg/日)
本剤 0.3 mg/kg 群	43 kg 以上 56 kg 未満 <sup>a)</sup>	16.6	0.30 以上 0.39 以下
	56 kg 以上 77 kg 未満	23.0	0.30 以上 0.41 以下
	77 kg 以上 150 kg 以下 <sup>a)</sup>	32.4	0.22 以上 0.42 以下

a) 体重 150 kg 超又は 43 kg 未満の被験者の投与量は、治験責任医師が個別に設定した。

被験者は、ベースライン時の MG-ADL 総スコア（9 以下又は 10 以上）、QMG 総スコア（17 以下又は 18 以上）及び地域（北米、欧州又は東アジア）を層別因子として無作為化され、本剤群又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 に割り付けられた。

無作為化症例 174 例（プラセボ群 88 例、本剤群 0.3 mg/kg 群 86 例、以下同順）の全例が安全性解析対象集団及び mITT 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は 8 例（4 例、4 例）であり、中止理由は、同意撤回 3 例（2 例、1 例）、死亡 2 例（1 例、1 例）、有害事象（0 例、2 例）及び医師の判断（1 例、0 例）であった。

24) 主要評価項目である投与 12 週時の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群との群間差を 2.3、標準偏差を 3.7 と想定し、症例数を各群 65 例とすると両側有意水準 0.05 で本剤群とプラセボ群の比較における検出力は約 94%であり、レスキュー療法使用割合及び脱落割合をそれぞれ最大 10%及び 5%として考慮し、目標症例数は各群 78 例と設定された。

25) 日本、米国、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、ノルウェー、ポーランド、スペイン、英国

主要評価項目とされた投与12週時のMG-ADL総スコア<sup>26)</sup>のベースラインからの変化量<sup>27)</sup>は表45のとおりであり、本剤群0.3 mg/kg群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた。

表45 投与12週時のMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量 (mITT 集団)

	ベースライン <sup>a)</sup>	投与12週時 <sup>a)</sup>	変化量 <sup>b),c)</sup>	変化量の群間差 <sup>c),d)</sup> [95%信頼区間]	p値 <sup>e)</sup>
プラセボ群	10.9 ± 3.4 (88) 10.5 (6, 19)	8.0 ± 4.5 (85) 8.0 (0, 20)	-2.30 ± 0.44		
本剤 0.3 mg/kg 群	10.3 ± 2.5 (86) 10.0 (6, 16)	5.6 ± 4.0 (84) 4.5 (0, 14)	-4.39 ± 0.45	-2.09 [-3.24, -0.95]	<0.001

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

b) 最小二乗平均値±標準誤差

c) 治療群、ベースライン時のMG-ADL総スコア、ベースライン時のQMG総スコア、地理的地域 (北米、欧州又は東アジア)、治療群と時点の交互作用、ベースライン時のMG-ADL総スコアと時点の交互作用を因子としたMMRM (相関構造: 無構造) に基づいて算出

d) 変化量の平均値の群間差

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で5%以上に認められた有害事象の発現状況は、表46のとおりであった。

表46 すべての有害事象及びいずれかの群で5%以上に認められた有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (88例)	本剤0.3 mg/kg 群 (86例)
すべての有害事象	62 (70.5)	66 (76.7)
いずれかの群で5%以上に認められた事象		
注射部位内出血	8 (9.1)	14 (16.3)
頭痛	14 (15.9)	13 (15.1)
重症筋無力症	8 (9.1)	9 (10.5)
下痢	2 (2.3)	9 (10.5)
注射部位疼痛	3 (3.4)	8 (9.3)
尿路感染	4 (4.5)	7 (8.1)
挫傷	3 (3.4)	7 (8.1)
リパーゼ増加	1 (1.1)	7 (8.1)
上咽頭炎	3 (3.4)	5 (5.8)
アミラーゼ増加	2 (2.3)	5 (5.8)
嘔吐	5 (5.7)	3 (3.5)
発疹	5 (5.7)	3 (3.5)

例数 (%)

死亡はプラセボ群1例 (脳出血) と本剤0.3 mg/kg群1例 (COVID-19及びCOVID-19肺炎) に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表47のとおりであった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群2.3% (2/88例: 脳出血、妊娠悪阻各1例)、本剤群4.7% (4/86例: アфта性潰瘍、口腔内潰瘍形成、COVID-19、肝酵素上昇各1例) に認められ、本剤群のアфта性潰瘍 (1例) を除き、治験薬との因果関係は否定された。

26) MGの症状8項目 (眼筋 (2項目 [複視、眼瞼下垂])、球症状 (3項目 [会話、咀嚼、嚥下])、呼吸筋 (1項目 [呼吸]) 及び粗大運動又は四肢筋 (2項目 [歯磨き・櫛使用の障害、椅子からの立ち上がり障害])) について、各項目につき0 (正常) ~3 (高度) の4段階で、患者の報告に基づき評価者が採点する指標

27) 主要解析では試験期間中における中間事象については以下のように取り扱う計画とされた。

- レスキュー療法: レスキュー療法実施以降は治療効果なしとみなす
  - 死亡又はMGクリーゼ: 死亡又はMGクリーゼ発現以降は治療効果なしとみなす
  - その他の単調なデータ欠測: 試験期間を通して被験者が割り付けられた治験薬の投与を継続したとみなす
- 上記の中間事象の取扱いに応じて以下のようにデータを取り扱う計画とされた。
- レスキュー療法実施、死亡又はMGクリーゼ発現以降に収集したデータは打ち切りとし、欠測値としてベースライン又は打ち切り直前 (規定外来院を含む) に得られた測定値のうちいずれか悪いスコアで補完
  - その他の単調な欠測データは補完を行わない

表 47 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

プラセボ群	重症筋無力症 5 例、単純ヘルペス性髄膜炎 <sup>a)</sup> ・髄膜転移 <sup>a)</sup> ・脳血管発作、COVID-19・COVID-19 肺炎、COVID-19、COVID-19 肺炎、嘔吐、慢性閉塞性肺疾患、妊娠悪阻 各 1 例（計 12 例）
本剤 0.3 mg/kg 群	重症筋無力症、食道カンジダ症・口腔カンジダ症 <sup>a)</sup> 、重症筋無力症・肺炎、敗血症、貧血、アフタ性潰瘍 <sup>a)</sup> 、リパーゼ増加 <sup>a)</sup> 、基底細胞癌、肺塞栓症、血管浮腫 <sup>a)</sup> 各 1 例（計 10 例）

a) 治験薬との因果関係が否定されていない事象

### 7.3.2 国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2: MG0011 試験<2019 年 12 月～継続中（2020 年 1 月データカットオフ）>）

海外第Ⅱ相試験（MG0009 試験）又は国際共同第Ⅲ相試験（MG0010 試験）を完了した被験者（目標症例数約 200 例）を対象に、本剤を長期投与したときの安全性、忍容性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤を 1 日 1 回皮下投与することとされ、本剤の投与量は表 44 のとおりとされた。

なお、本試験における投与群は、先行試験（MG0009 試験又は MG0010 試験）の投与群に基づき、表 48 のとおりとされた。

表 48 MG0011 試験における投与群

投与群	先行試験の投与群		
	MG0009 試験		MG0010 試験
	主要パート	継続パート	
プラセボ/本剤 0.1 mg/kg/本剤 0.3 mg/kg 群	プラセボ群	本剤 0.1 mg/kg 群	—
プラセボ/本剤 0.3 mg/kg 群	プラセボ群	本剤 0.3 mg/kg 群	—
	—	—	プラセボ群
本剤 0.1 mg/kg/本剤 0.1 mg/kg/本剤 0.3 mg/kg 群	本剤 0.1 mg/kg 群	本剤 0.1 mg/kg 群	—
	本剤 0.3 mg/kg 群	本剤 0.3 mg/kg 群	—
本剤 0.3 mg/kg/本剤 0.3 mg/kg 群	—	—	本剤 0.3 mg/kg 群

登録症例 200 例（プラセボ/本剤 0.1 mg/kg/本剤 0.3 mg/kg 群 5 例、プラセボ/本剤 0.3 mg/kg 群 90 例、本剤 0.1 mg/kg/本剤 0.1 mg/kg/本剤 0.3 mg/kg 群 12 例、本剤 0.3 mg/kg/本剤 0.3 mg/kg 群 93 例、以下同順）の全例が安全性解析対象集団及び mITT 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は 34 例（1 例、21 例、1 例、11 例）であり、主な中止理由は同意撤回 12 例（0 例、10 例、1 例、1 例）、有害事象 6 例（0 例、5 例、0 例、1 例）、医師の判断 6 例（0 例、4 例、0 例、2 例）、死亡 5 例（0 例、1 例、0 例、4 例）等であった。

有効性について、有効性評価項目である各測定時点における MG-ADL 総スコアの先行試験（MG0009 試験又は MG0010 試験）のベースラインからの変化量の推移は表 49 のとおりであった。

表 49 各測定時点における MG-ADL 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量 (mITT 集団)

		プラセボ/本剤 0.3 mg/kg 群			本剤 0.3 mg/kg/本剤 0.3 mg/kg 群		
		評価例数	総スコア <sup>a)</sup>	変化量 <sup>b),c)</sup>	評価例数	総スコア <sup>a)</sup>	変化量 <sup>b),c)</sup>
先行試験	ベースライン	90	10.7 ± 3.4	—	93	9.9 ± 2.6	—
	投与 1 週時	90	9.0 ± 3.6	-1.40 ± 0.62	91	7.3 ± 3.6	-2.23 ± 0.49
	投与 2 週時	88	8.4 ± 3.8	-1.96 ± 0.64	93	6.5 ± 3.6	-3.01 ± 0.50
	投与 4 週時	89	8.3 ± 4.1	-2.14 ± 0.66	93	5.8 ± 3.5	-3.73 ± 0.50
	投与 8 週時	90	7.8 ± 4.4	-2.60 ± 0.66	93	5.5 ± 3.8	-4.03 ± 0.53
	投与 12 週時	90	7.8 ± 4.5	-2.61 ± 0.68	93	5.2 ± 3.9	-4.30 ± 0.53
本試験	投与 1 週時	87	5.3 ± 4.1	-5.96 ± 0.86	91	5.1 ± 4.0	-4.61 ± 0.58
	投与 2 週時	89	4.9 ± 4.1	-6.41 ± 0.87	92	4.4 ± 3.5	-5.13 ± 0.54
	投与 4 週時	89	4.9 ± 4.5	-6.44 ± 0.88	90	4.2 ± 3.4	-5.37 ± 0.55
	投与 8 週時	88	4.4 ± 4.1	-6.83 ± 0.86	90	3.6 ± 3.2	-5.85 ± 0.53
	投与 12 週時	86	4.5 ± 4.0	-6.67 ± 0.86	89	3.7 ± 3.2	-5.77 ± 0.54

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

c) ベースライン時の MG-ADL 総スコア、ベースライン時の QMG 総スコア、地理的地域 (北米、欧州又は東アジア)、先行試験、ベースライン時の MG-ADL 総スコアと時点の交互作用を因子とした MMRM (相関構造: 無構造) に基づいて算出

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で 5%以上に認められた事象の発現状況は、表 50 のとおりであった。

表 50 すべての有害事象及びいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ/本剤 0.1 mg/kg/本剤 0.3 mg/kg 群 (5 例)	プラセボ/本剤 0.3 mg/kg 群 (90 例)	本剤 0.1 mg/kg/本剤 0.3 mg/kg 群 (12 例)	本剤 0.3 mg/kg/本剤 0.3 mg/kg 群 (93 例)
すべての有害事象	5 (100)	86 (95.6)	12 (100)	85 (91.4)
いずれかの群で 5%以上に認められた事象				
重症筋無力症	2 (40.0)	21 (23.3)	5 (41.7)	24 (25.8)
COVID-19	1 (20.0)	20 (22.2)	4 (33.3)	24 (25.8)
下痢	2 (40.0)	9 (10.0)	2 (16.7)	17 (18.3)
頭痛	2 (40.0)	14 (15.6)	4 (33.3)	15 (16.1)
上咽頭炎	0	10 (11.1)	6 (50.0)	14 (15.1)
関節痛	2 (40.0)	10 (11.1)	3 (25.0)	13 (14.0)
悪心	1 (20.0)	14 (15.6)	2 (16.7)	12 (12.9)
四肢痛	2 (40.0)	8 (8.9)	1 (8.3)	12 (12.9)
疲労	0	10 (11.1)	2 (16.7)	10 (10.8)
尿路感染	2 (40.0)	10 (11.1)	2 (16.7)	9 (9.7)
嘔吐	3 (60.0)	4 (4.4)	2 (16.7)	9 (9.7)
上気道感染	3 (60.0)	11 (22.2)	1 (8.3)	8 (8.6)
背部痛	2 (40.0)	8 (8.9)	1 (8.3)	8 (8.6)
うつ病	1 (20.0)	6 (6.7)	0	8 (8.6)
筋痙縮	1 (20.0)	5 (5.6)	0	8 (8.6)
咳嗽	2 (40.0)	7 (7.8)	2 (16.7)	7 (7.5)
発疹	0	6 (6.7)	2 (16.7)	7 (7.5)
転倒	1 (20.0)	7 (7.8)	2 (16.7)	6 (6.5)
副鼻腔炎	0	3 (3.3)	1 (8.3)	6 (6.5)
リパーゼ増加	2 (40.0)	5 (5.6)	0	6 (6.5)
呼吸困難	1 (20.0)	6 (6.7)	2 (16.7)	5 (5.4)
腹痛	2 (40.0)	5 (5.6)	1 (8.3)	5 (5.4)
発熱	0	4 (4.4)	2 (16.7)	5 (5.4)
不眠症	0	3 (3.3)	2 (16.7)	5 (5.4)
末梢性浮腫	1 (20.0)	5 (5.6)	1 (8.3)	4 (4.3)
注射部位疼痛	0	5 (5.6)	1 (8.3)	4 (4.3)
筋肉痛	1 (2.0)	5 (5.6)	0	4 (4.3)
浮動性めまい	2 (40.0)	4 (4.4)	2 (16.7)	4 (4.3)
注射部位内出血	0	10 (11.1)	4 (33.3)	3 (3.2)
口腔咽頭痛	0	8 (8.9)	1 (8.3)	1 (1.1)

例数 (%)

死亡は4例（0例、1例（死亡1例）、0例、3例（心停止2例及び頭部損傷1例））に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表51のとおりであった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群/本剤0.3 mg/kg群11.1%（10/90例：重症筋無力症3例、MGクリーゼ、死亡、注射部位内出血、注射部位疼痛、注射部位発疹、腹部膨満、下痢、鼓腸、胃腸出血、血便排泄、腸管穿孔、悪心、口内炎、腹部感染、憩室炎、腸球菌性菌血症、眼瞼擦過傷、皮膚擦過傷、皮膚損傷、皮膚裂傷、急性腎障害、膀胱痙縮、腎機能障害、好中球減少症、角膜炎、リパーゼ増加、葉酸欠乏、背部痛、急性呼吸不全、喀血各1例）、本剤0.3 mg/kg群/本剤0.3 mg/kg群7.5%（7/93例：心停止、重症筋無力症各2例、虚血性脳卒中、カンジダ性心内膜炎、頭部損傷各1例）に認められ、プラセボ群/本剤0.3 mg/kg群の腎機能障害（1例）、注射部位疼痛（1例）、注射部位内出血（1例）、注射部位発疹（1例）、好中球減少症（1例）及びリパーゼ増加（1例）を除き、治験薬との因果関係は否定された。

表51 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

プラセボ/本剤 0.1 mg/kg/本剤 0.3 mg/kg群	腹痛・背部痛・胃潰瘍、変形性関節症、腹痛、憩室炎 各1例（計4例）
プラセボ/本剤 0.3 mg/kg群	重症筋無力症5例、精巣上体炎 <sup>a)</sup> ・クレブシエラ感染 <sup>a)</sup> 、腹部感染・背部痛・憩室炎・腸球菌性菌血症・胃腸出血、急性呼吸不全・心臓損傷・レジオネラ菌性肺炎、冠動脈疾患・MGクリーゼ・敗血症、胆嚢炎・冠動脈狭窄・炎症、血中ブドウ糖変動・滑液包炎・前立腺炎、脳血管発作・単純ヘルペス性髄膜脳炎・髄膜障害 <sup>a)</sup> 、MGクリーゼ・誤嚥性肺炎、心不全・腎機能障害、健忘・失神、遠隔転移を伴う悪性黒色腫、人工流産、蜂巣炎、急性呼吸不全・COVID-19・COVID-19肺炎、遠隔転移を伴う新生物、大腸ポリープ、腎不全 各1例（計22例）
本剤0.1 mg/kg/本剤 0.1 mg/kg/本剤 0.3 mg/kg群	胆管狭窄・COVID-19・胆管炎・感染性胆嚢炎・C型肝炎・脾炎・肺炎・処置後出血・処置後敗血症・無脈性電気活動・敗血症、COVID-19肺炎・ウイルス感染、徐脈 各1例（計3例）
本剤0.3 mg/kg/本剤 0.3 mg/kg群	重症筋無力症6例、寛骨臼骨折・貧血・心房細動・頸動脈血栓症・塞栓性脳卒中・心拍数不整・心筋梗塞・起立性低血圧・肋骨骨折・脊椎圧迫骨折・脊椎骨折、菌血症・カンジダ性心内膜炎、脾腫瘍・トランスアミナーゼ上昇、心不全・注射部位感染 <sup>a)</sup> ・MG、骨新生物・COVID-19肺炎・ブドウ球菌感染、感染・重症筋無力症・嘔吐、蜂巣炎・股関節部骨折、麻酔からの覚醒遅延・重症筋無力症、狭心症、COVID-19肺炎、心筋梗塞・肺塞栓症、転倒、子宮平滑筋腫、COVID-19、肺炎、蜂巣炎、食道狭窄、インフルエンザ、腹部ヘルニア、卵巣嚢胞、虚血性脳卒中、気管支炎、食道炎 <sup>a)</sup> 、胆嚢炎、筋肉内血腫 各1例（計31例）

a) 治験薬との因果関係が否定されていない事象

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 第Ⅲ相試験計画の適切性について

機構は、本剤の第Ⅲ相試験計画について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように述べた。

- MGは、国内外ともに、病歴、症状、病原性自己抗体及び電気生理学的検査（反復神経刺激試験、単繊維筋電図検査等）等に基づく神経筋接合部障害の有無に基づいて診断されている（MG診療ガイドライン、Nat Rev Dis Primers 2019; 5: 30）。また、gMGの治療は、第一選択として抗コリンエステラーゼ薬、経口ステロイド剤、免疫抑制剤が患者の症状や状態に応じて単剤又は併用で使用され、それらで十分な効果が得られない場合には、IVIg、血漿浄化療法、分子標的薬（抗C5抗体製剤、抗FcRn抗体製剤）の使用や、胸腺腫又は胸腺過形成を伴う場合には胸腺摘除が実施されており、gMGの治療体系についても国内外で大きな違いはない。さらに、日本人及び外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（UP0113試験）において、本薬未変化体及び代謝物の薬物動態に、明らかな民族差は認められていない（6.R.1参照）。以上より、本剤の有効性及び安全性を評価する上で、内因性及び外因性の民族的要因は大きな影響を与えないと考えられたことから、第Ⅲ相試験（MG0010試験）は、本邦を含めた国際共同試験として実施した。

- MG0010 試験の主要評価項目の指標は、患者の報告に基づき評価者が MG 関連症状の重症度を 8 項目の合計スコアで評価する指標であり、gMG 患者を対象とした国内外の臨床試験において主要評価項目として広く使用されている MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量を設定した (Muscle Nerve 2011; 44: 727-31、Muscle Nerve 2022; 65: 630-9)。また、副次評価項目として、gMG の重症度を機能別 (眼筋又は顔面筋、球症状、呼吸筋、及び粗大運動又は体幹筋) に評価する QMG 総スコアのベースラインからの変化量等を設定することとした。
- MG0010 試験の主要評価項目の評価時期について、MG0009 試験における QMG 及び MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量に関する推移が本剤投与 8 週後以降同様の値で維持されたこと等から、MG0009 試験と同様に投与 12 週後と設定した。
- MG0010 試験の対象患者について、過去の薬物治療歴によらず、MGFA 臨床分類クラス II-IV に相当し、MG-ADL と QMG スコアに基づき一定の重症度の gMG 患者とすることとした。これらの基準により、低用量の経口ステロイド又は抗コリンエステラーゼ薬のみで改善が期待できる軽症例は試験に組み入れられないと想定された。また、本剤の薬理作用が期待される補体カスケードは抗 AChR 抗体により活性化されることから、抗 AChR 抗体陽性の患者を対象とすることとした。
- MG0010 試験の本剤の投与量は、MG0009 試験において、主要評価項目である投与 12 週時の QMG 総スコアのベースラインからの変化量 (表 39)、並びに副次評価項目である投与 12 週時の MG-ADL 及び MGC 総スコアのベースラインからの変化量について、本剤群はいずれの用量でもプラセボ群を上回り、また本剤 0.3 mg/kg 群では本剤 0.1 mg/kg 群を上回る傾向が認められたこと等から、MG0009 試験の本剤 0.3 mg/kg 群の投与量と同様の投与量 (表 44) を設定することとした。

機構は、以下のように考える。

MG0010 試験に参加した国又は地域間で内因性及び外因性の民族的要因に大きな差異はなく、MG0010 試験に本邦からも参加し、本剤の有効性及び安全性を評価する開発方針を選択することは理解できる。また、検証的試験として実施した MG0010 試験の主要評価項目として MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量を評価したことは妥当と判断する。ただし、患者の生活上の症状レベルを評価可能な MG-ADL スケールの結果に加え、易疲労筋の検出感度が高い QMG スコアの結果も gMG に対する有効性を評価する上では重要であるため、MG0010 試験成績に基づく本剤の有効性は、主要評価項目とした MG-ADL 総スコアの変化量に加え、副次評価項目とした QMG 総スコアの結果も踏まえて総合的に評価する方針とすることが適切と判断した。

## 7.R.2 有効性について

機構は、本剤の有効性について説明するよう求めた。

申請者は、MG0010 試験の成績に基づき、本剤の有効性について以下のように説明した。

MG0010 試験の主要評価項目である、投与 12 週時の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は表 45 のとおりであり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。MG-ADL スケールに基づくスコアの低下は、MG 症状や日常生活動作遂行の改善を意味し、MG-ADL 総スコアの 2 点以上の低下が臨床的に意義のある最小変化量であるとされている (Muscle Nerve 2011; 44: 727-31、Neurology 1999; 52: 1487-9)。MG0010 試験では投与 12 週時の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量について、プラセボ群と本剤群の群間差 [95%信頼区間] は -2.09 [-3.24, -0.95] であり、本剤で臨床的に意義のある有効性が示された。加えて、副次評価項目として設定された、ベースラインから投与 12 週まで

の MG-ADL 総スコアでの 3 点以上の改善が認められた被験者の割合は、本剤群で 73.1%、プラセボ群で 46.1%であった。なお、投与 12 週時までの MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移は、投与期間を通して一貫して本剤群でプラセボ群を上回る傾向が認められた。

また、副次評価項目である QMG 総スコアのベースラインからの変化量は表 53 のとおりであり、本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。

日本人集団の有効性について、投与 12 週時の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量、QMG 総スコアの変化量は、表 52 及び表 53 のとおりであり、いずれの評価指標においても全体集団と同様に、本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が示された。

表 52 MG0010 試験における全体集団及び日本人集団の投与 12 週時の MG-ADL 総スコア (mITT 集団)

	投与群	MG-ADL 総スコア			
		ベースライン <sup>a)</sup>	投与 12 週時 <sup>a)</sup>	変化量 <sup>b),c)</sup>	変化量の群間差 [95%信頼区間] <sup>c)</sup>
全体集団	プラセボ群	10.9 ± 3.4 (88) 10.5 (6, 19)	8.0 ± 4.5 (85) 8.0 (0, 20)	-2.30 ± 0.44	—
	本剤群	10.3 ± 2.5 (86) 10.0 (6, 16)	5.6 ± 4.0 (84) 4.5 (0, 14)	-4.39 ± 0.45	-2.09 [-3.24, -0.95]
日本人 集団	プラセボ群	11.0 ± 3.4 (9) 12.0 (6, 17)	10.0 ± 4.4 (9) 8.0 (3, 16)	-0.45 ± 0.98	—
	本剤群	10.7 ± 2.8 (7) 11.0 (7, 14)	6.0 ± 4.2 (7) 7.0 (0, 10)	-4.71 ± 1.12	-4.26 [-7.40, -1.12]

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

b) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

c) 解析モデル (相関構造: 無構造 (全体集団)、AR(1) (日本人集団))

表 53 MG0010 試験における全体集団及び日本人集団の投与 12 週時の QMG 総スコア (mITT 集団)

	投与群	QMG 総スコア			
		ベースライン <sup>a)</sup>	投与 12 週時 <sup>a)</sup>	変化量 <sup>b),c)</sup>	変化量の群間差 [95%信頼区間] <sup>c)</sup>
全体集団	プラセボ群	19.4 ± 4.5 (88) 18.5 (13, 36)	16.0 ± 6.0 (84) 16.0 (5, 38)	-3.25 ± 0.55	—
	本剤群	18.7 ± 3.6 (86) 18.0 (12, 31)	12.3 ± 5.4 (83) 12.0 (0, 33)	-6.19 ± 0.56	-2.94 [-4.39, -1.49]
日本人 集団	プラセボ群	18.3 ± 3.0 (9) 18.0 (14, 23)	15.8 ± 5.6 (9) 18.0 (6, 22)	-2.07 ± 1.59	—
	本剤群	17.0 ± 2.0 (7) 18.0 (13, 19)	12.3 ± 5.0 (7) 12.0 (5, 19)	-5.20 ± 1.81	-3.13 [-8.24, -1.98]

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

b) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

c) 以下の解析モデルにより算出

QMG 総スコア: 治療群、ベースライン時の MG-ADL 総スコア、ベースライン時の QMG 総スコア、地理的地域 (北米、欧州及び東アジア)、治療群と時点の交互作用、ベースライン時の QMG 総スコアと時点の交互作用を因子とした MMRM (相関構造: 無構造 (全体集団)、AR(1) (日本人集団))

また、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量について、患者背景因子別の部分集団解析を行ったが、特定の背景因子を有する患者集団において有効性が異なる傾向は認められなかった。

さらに、投与 12 週時の MG-ADL スコア又は QMG スコアのサブスコア毎のベースラインからの変化量は表 54 及び表 55 のとおりであり、いずれのサブスコアにおいても、本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。

表 54 MG0010 試験における投与 12 週時の MG-ADL スコア各サブスコアのベースラインからの変化量 (mITT 集団、OC)

サブスコア <sup>a)</sup>	プラセボ群			本剤群		
	ベースライン	投与 12 週	変化量	ベースライン	投与 12 週	変化量
眼筋	3.6 ± 1.6 (88) 4.0 (0, 6)	2.8 ± 2.0 (85) 2.0 (0, 6)	-0.84 ± 1.56 (85) 0.0 (-5.0, 3.0)	3.3 ± 1.5 (86) 3.0 (0, 6)	1.8 ± 1.7 (84) 1.0 (0, 6)	-1.44 ± 1.69 (84) -1.0 (-6.0, 3.0)
粗大運動又は四肢筋	2.8 ± 1.4 (88) 3.0 (0, 6)	2.1 ± 1.5 (85) 2.0 (0, 6)	-0.71 ± 1.34 (85) 0.0 (-5.0, 2.0)	2.8 ± 1.1 (86) 3.0 (0, 5)	1.6 ± 1.5 (84) 1.5 (0, 5)	-1.15 ± 1.44 (84) -1.0 (-4.0, 2.0)
呼吸筋	1.1 ± 0.6 (88) 1.0 (0, 2)	0.9 ± 0.7 (85) 1.0 (0, 2)	-0.22 ± 0.70 (85) 0.0 (-2.0, 1.0)	1.1 ± 0.7 (86) 1.0 (0, 3)	0.8 ± 0.7 (84) 1.0 (0, 2)	-0.33 ± 0.61 (84) 0.0 (-2.0, 1.0)
球症状	3.3 ± 1.8 (88) 3.0 (0, 9)	2.2 ± 2.0 (85) 2.0 (0, 9)	-1.08 ± 1.68 (85) -1.0 (-6.0, 3.0)	3.1 ± 1.5 (86) 3.0 (0, 7)	1.3 ± 1.5 (84) 1.0 (0, 5)	-1.77 ± 1.82 (84) -2.0 (-6.0, 3.0)

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

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

表 55 MG0010 試験における投与 12 週時の QMG スコア各サブスコアのベースラインからの変化量 (mITT 集団、OC)

サブスコア <sup>a)</sup>	プラセボ群			本剤群		
	ベースライン	投与 12 週	変化量	ベースライン	投与 12 週	変化量
眼筋又は顔面筋	5.1 ± 2.1 (88) 5.0 (0, 9)	3.8 ± 2.4 (84) 4.0 (0, 9)	-1.24 ± 2.17 (84) -1.0 (-9.0, 3.0)	4.8 ± 2.0 (86) 5.0 (0, 8)	2.8 ± 2.1 (83) 3.0 (0, 8)	-1.98 ± 2.16 (83) -2.0 (-7.0, 2.0)
粗大運動又は体幹筋	11.4 ± 2.6 (88) 12.0 (4, 21)	10.2 ± 3.6 (84) 10.0 (1, 21)	-1.21 ± 2.41 (84) -1.0 (-10.0, 3.0)	11.1 ± 2.1 (86) 11.0 (5, 19)	8.3 ± 3.3 (83) 8.0 (0, 19)	-2.87 ± 2.59 (83) -3.0 (-9.0, 3.0)
呼吸筋	0.9 ± 1.0 (88) 1.0 (0, 3)	0.8 ± 1.0 (84) 0 (0, 3)	-0.11 ± 0.71 (84) 0 (-2.0, 2.0)	0.8 ± 1.0 (86) 0 (0, 3)	0.5 ± 0.8 (83) 0 (0, 3)	-0.24 ± 0.62 (83) 0 (-3.0, 1.0)
球症状	2.0 ± 1.6 (88) 2.0 (0, 6)	1.1 ± 1.5 (84) 0 (0, 6)	-0.86 ± 1.45 (84) -1.0 (-4.0, 3.0)	2.0 ± 1.5 (86) 2.0 (0, 5)	0.7 ± 1.1 (83) 0 (0, 5)	-1.23 ± 1.48 (83) -1.0 (-5.0, 2.0)

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

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

12 週を超えて本剤を長期投与した時の有効性について、MG0009 試験、MG0010 試験及び MG0011 試験結果を併合した Pool E2 併合データ<sup>28)</sup>において、盲検期に本剤 0.3 mg/kg を使用し非盲検期でも 0.3 mg/kg を継続した集団の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移は表 56 のとおりであり、MG-ADL の改善は投与期間を通じて維持された。

表 56 Pool E2 併合データにおける MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移 (安全性解析対象集団)

	本剤 0.3mg/kg 群から本剤 0.3mg/kg 群に切替え	ベースラインからの変化量
ベースライン	9.9 ± 2.7 (100)	—
1 週目	7.3 ± 3.6 (98)	-2.6 ± 3.1
2 週目	6.5 ± 3.6 (100)	-3.4 ± 3.4
4 週目	5.8 ± 3.5 (99)	-4.1 ± 3.4
8 週目	5.5 ± 3.8 (97)	-4.4 ± 3.8
12 週目	5.4 ± 4.0 (97)	-4.5 ± 3.9
13 週目	5.1 ± 4.0 (93)	-4.9 ± 4.0
14 週目	4.4 ± 3.4 (94)	-5.4 ± 3.4
16 週目	4.2 ± 3.4 (92)	-5.5 ± 3.5
20 週目	3.6 ± 3.2 (92)	-6.2 ± 3.5
24 週目	3.7 ± 3.2 (91)	-6.2 ± 3.7
36 週目	3.3 ± 3.3 (86)	-6.6 ± 3.6
48 週目	3.1 ± 3.4 (87)	-6.8 ± 3.5
60 週目	4.0 ± 4.2 (60)	-6.0 ± 4.1
72 週目	4.1 ± 4.5 (47)	-5.8 ± 4.3
84 週目	3.4 ± 3.5 (40)	-6.3 ± 3.9
96 週目	3.4 ± 3.3 (32)	-5.8 ± 3.6

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

以上より、gMG 患者に対する本剤の有効性は示されたと考える。

28) 長期投与も含む全 gMG 被験者 (MG0009 試験、MG0010 試験、MG0011 試験 (20 年 月 日データカットオフ)) の有効性データを併合したデータ

機構は、以下のように考える。

MG0010 試験において、主要評価項目である投与 12 週時の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証され、副次評価項目である投与 12 週時の QMG 総スコアのベースラインからの変化量について本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が示された。MG0010 試験における日本人部分集団の例数は限られているものの、全体集団と異なる傾向は認められていない。また、Pool E2 併合データにおいて、本剤投与時の有効性は、投与期間を通じて維持される傾向が示された。

以上より、日本人 gMG 患者に対する本剤の有効性は示されたと判断する。

### 7.R.3 安全性について

提出された資料に基づく 7.R.3.1~7.R.3.8 における検討を踏まえると、本剤の投与に際しては、髄膜炎菌及びその他の莢膜形成細菌を含む感染症、腓酵素の上昇及び腓炎、重篤な過敏症反応等に特に注意を要するが、gMG の診断、治療に精通し、髄膜炎菌感染症等の本剤投与時のリスク等について十分に管理できる医師・医療機関のもとで使用されることで、日本人 gMG 患者における本剤の安全性は、認められた有効性を考慮すると許容可能と判断する。

#### 7.R.3.1 臨床試験で認められた有害事象について

機構は、gMG 患者における本剤の安全性について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の安全性について、MG0009 試験、MG0010 試験及び MG0011 試験等の試験成績に基づき以下のように説明した。

MG0009 試験（主要パート）及び MG0010 試験の併合データ（以下、gMG 二重盲検期併合データ）、並びに MG0009 試験（全期間）、MG0010 試験及び MG0011 試験（20 年 月 日データカットオフ）の併合データ（以下、gMG 併合データ）における安全性の概要は表 57 のとおりであった。gMG 二重盲検期併合データでは、プラセボ群と比較して本剤群で有害事象の発現割合が高い傾向があったが、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は両群で同程度であった。本剤群では重篤な有害事象として、SOC の「感染症および寄生虫症」の事象が多く認められた。gMG 二重盲検期併合データにおいて、プラセボ群と比較して本剤群で 5% 以上発現割合が高かった事象は下痢（本剤群 9.6% (11/115 例)、プラセボ群 2.9% (3/103 例)）のみであり、下痢については、すべての事象は非重篤で、中止に至った事象は認められなかった。

表 57 有害事象の概要-併合データ（安全性解析対象集団）

	gMG 二重盲検期併合データ		gMG 併合データ
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	103	115	213
全有害事象	76 (73.8)	93 (80.9)	204 (95.8)
死亡	1 (1.0)	1 (0.9)	8 (3.8)
重篤な有害事象	16 (15.5)	16 (13.9)	78 (36.6)
投与中止に至った有害事象	2 (1.9)	4 (3.5)	24 (11.3)

例数 (%)

MG0010 試験における日本人集団と全体集団の有害事象の発現状況は、表 58 のとおりであり、日本人例数が限られているため比較には限界があるが、日本人集団と全体集団に明らかな違いは認められなかった。

表 58 MG0010 試験における日本人集団及び全体集団別の主な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	88 例	86 例	9 例	7 例
すべての有害事象	62 (70.5)	66 (76.7)	5 (55.6)	4 (57.1)
死亡	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0
重篤な有害事象	13 (14.8)	11 (12.8)	3 (33.3)	1 (14.3)
投与中止に至った有害事象（死亡例も含む）	2 (2.3)	4 (4.7)	0	0
因果関係が否定されない有害事象	22 (25.0)	28 (32.6)	3 (33.3)	0
重症度が高度な事象	11 (12.5)	10 (11.6)	2 (22.2)	0
いずれかの集団で 5%以上認められた有害事象				
注射部位内出血	8 (9.1)	14 (16.3)	1 (11.1)	0
頭痛	14 (15.9)	13 (15.1)	0	1 (14.3)
重症筋無力症	8 (9.1)	9 (10.5)	3 (33.3)	0
下痢	2 (2.3)	9 (10.5)	0	0
注射部位疼痛	3 (3.4)	8 (9.3)	0	0
尿路感染	4 (4.5)	7 (8.1)	0	0
挫傷	3 (3.4)	7 (8.1)	0	0
リバーゼ増加	1 (1.1)	7 (8.1)	0	0
上咽頭炎	3 (3.4)	5 (5.8)	0	0
アミラーゼ増加	2 (2.3)	5 (5.8)	0	0
筋痙縮	4 (4.5)	4 (4.7)	0	0
悪心	1 (1.1)	4 (4.7)	0	0
末梢性浮腫	1 (1.1)	4 (4.7)	0	0
副鼻腔炎	0	4 (4.7)	0	0
発熱	0	4 (4.7)	0	1 (14.3)
嘔吐	5 (5.7)	3 (3.5)	0	0
発疹	5 (5.7)	3 (3.5)	0	0
胸痛	1 (1.1)	1 (1.2)	0	1 (14.3)
低血糖	0	1 (1.2)	0	1 (14.3)
基底細胞癌	0	1 (1.2)	0	1 (14.3)
注射部位発疹	2 (2.3)	0	1 (11.1)	0
リンパ球数減少	3 (3.4)	0	1 (11.1)	0
筋骨格障害	1 (1.1)	0	1 (11.1)	0
嵌入爪	1 (1.1)	0	1 (11.1)	0

例数 (%)

機構は、以下のように考える。

MG0010 試験における有害事象の発現状況について、日本人集団と全体集団で明らかに異なる傾向は認められていないことから、提出された臨床試験の全体集団の成績に基づき、日本人 gMG 患者における本剤の安全性を評価することは可能と判断する。

臨床試験における有害事象の発現状況、非臨床試験で認められた所見、本剤の薬理作用及び本剤の投与経路等を踏まえ、感染症関連の有害事象、臓器関連の有害事象、過敏症反応関連の有害事象、悪性腫瘍関連の有害事象、皮膚及び口腔内粘膜潰瘍に伴う有害事象、肝機能障害関連の有害事象、好酸球増加については、7.R.3.2 以降で詳細に検討する（7.R.3.2～7.R.3.8 参照）。

上記の事象を除く本剤投与時の有害事象については、臨床試験における発現割合や重症度等を踏まえると、本剤の臨床使用において大きな問題となる懸念は示されていないと判断する。

## 7.R.3.2 感染症関連の有害事象について

### 7.R.3.2.1 髄膜炎菌感染症並びにその他の莢膜形成細菌感染症について

機構は、本剤投与時の髄膜炎菌感染症並びにその他の莢膜形成細菌感染症のリスク、並びにそれらの感染症の発現及び重症化を低減するための安全対策について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、髄膜炎菌感染症について、以下のように説明した。

ナイセリア菌は主に終末補体成分により排除されることから、終末補体成分の欠損は、ナイセリア属（特に髄膜炎菌）感染症の発現割合の上昇に関連することが報告されており（FEBS Letter 2020; 594: 2670-94、Molecular Immunology 2011; 48: 1643-55）、本剤と同じく C5 阻害作用を有する既承認のエクリズマブ及びラブリズマブ投与時には髄膜炎菌感染症の発現が報告されている（「ソリリス点滴静注用 300 mg」添付文書 第 5 版, 2023 年 6 月改訂及び「ユルトミリス点滴静注 300 mg 他」添付文書 第 8 版, 2023 年 6 月改訂）。したがって、エクリズマブ及びラブリズマブと同様に、本剤投与時も髄膜炎菌感染症の発現が懸念されたため、gMG 患者を対象とした臨床試験では、本剤投与開始前に髄膜炎菌感染に対するワクチン（治験実施国の標準に基づき 4 価ワクチン又は血清群 B ワクチン）の接種を必須とすることを規定し、実施した。その結果、データカットオフ日（20 年 月 日）までに、gMG 患者及びその他の疾患を対象とした本剤の臨床試験に参加した 724 例において、髄膜炎菌感染症は認められなかった。

以上を踏まえると、本剤を実臨床で使用する場合には、臨床試験と同様に、本剤の投与開始前に原則として髄膜炎菌ワクチンを接種する必要があると考える。髄膜炎菌ワクチンの接種時期については、C5 阻害剤の投与を受ける患者に対する髄膜炎菌ワクチンの接種に関する国際的な推奨（MMWR Recomm Rep 2020; 69: 1-41 等）に基づき、少なくとも本剤投与開始 2 週間前までに接種するよう注意喚起することが適切と考える。

また、本剤は長期にわたり gMG 患者に投与されることが想定されるが、米国 Advisory Committee on Immunization Practices の 4 価髄膜炎菌ワクチンに関する推奨では補体阻害剤で治療されている患者に対して、本邦の医療関係者のためのワクチンガイドライン第 3 版（日本環境感染学会, 2020）では持続性補体欠損症を有する患者等に対して、それぞれ髄膜炎菌ワクチンの定期的な追加接種が推奨されていることから、本剤投与中は、必要に応じて髄膜炎菌ワクチンの追加接種を考慮することも注意喚起する必要があると考える。

加えて、髄膜炎菌感染症は致命的な転帰に至ることがあるので、他の C5 阻害作用を有する既承認薬と同様に、①本剤は緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で使用すること、②本剤投与時には髄膜炎菌感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直等）に注意し、髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、速やかに適切な処置を行うこと、③髄膜炎菌感染症の重篤性について患者及びその介護者に説明し、髄膜炎菌感染症に関連する症状が発現した場合には主治医に連絡するよう患者に指導することが重要と考えることから、①～③についても注意喚起する。

以上の安全対策を講じることにより、本剤投与時の髄膜炎菌感染症のリスクは管理可能と考える。

また、髄膜炎菌以外の莢膜形成細菌感染症について、申請者は以下のように説明した。

補体前期成分（C1～4）の欠損は、髄膜炎菌以外の莢膜形成細菌による感染症の罹患数の増加に関連すると報告されている（FEBS Lett 2020; 594: 2670-94、Mol Immunol 2011; 48: 1643-55）。本剤は C5 阻害剤であり、補体前期成分を阻害しないことから、これらの感染症のリスクを高める可能性は低いと考える。最大のプラセボ対照併合解析対象集団である S2A 集団<sup>29)</sup>では、本剤投与群に莢膜形成細菌感染症は認められなかった。なお、本剤と同じ C5 阻害作用を有する既承認薬（エクリズマブ及びラブリズマブ）では髄膜炎菌を含む莢膜形成細菌に対して添付文書等で注意喚起されているものの、先天性補体欠損症患者

29) MG0009 試験の二重盲検データ、MG0010 試験の二重盲検データ及び免疫介在性壊死性ミオパチー患者対象の IMNM01 試験の二重盲検データの併合解析対象集団

における研究報告、並びにエクリズマブ及びラブリズマブで得られている臨床試験成績等（平成 29 年 11 月 24 日付け「ソリリス点滴静注用 300 mg」審査報告書及び令和 4 年 7 月 14 日付け「ユルトミリス点滴静注 300 mg 他」審査報告書）を踏まえると、C5 阻害剤がナイセリア属感染症以外の莢膜形成細菌による感染症のリスクを高めることを示す明確なエビデンスは現時点において得られていないと考える。

機構は、以下のように考える。

髄膜炎菌感染症について、臨床試験では認められていないものの、本剤の作用機序を踏まえると、C5 阻害剤である既承認薬と同様に、本剤投与時においても髄膜炎菌感染症の発現リスクがある。髄膜炎菌感染症は致命的な転帰をたどることがあるので、本剤投与にあたっては、本剤投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種するよう注意喚起するとともに、本剤投与時には髄膜炎菌感染症の初期徴候に注意し、髄膜炎菌感染症が疑われる場合は直ちに適切な処置を行うことや、gMG 治療に精通し、髄膜炎菌感染症等のリスクを十分に管理できる医師及び医療機関において使用されること等、既承認の C5 阻害剤と同様の安全対策を実施する必要がある。以上の安全対策が徹底された下で、本剤投与による髄膜炎菌感染症のリスクは、一定の管理が可能と判断する。

髄膜炎菌以外の莢膜形成細菌による感染症について、臨床試験では認められていないものの、非臨床試験において日和見感染を示唆する所見が認められていること（5.R.3 参照）、エクリズマブの臨床試験等において髄膜炎菌以外の莢膜形成細菌に対する感染症の報告もある（平成 29 年 11 月 24 日付け「ソリリス点滴静注用 300 mg」審査報告書及び令和 4 年 7 月 14 日付け「ユルトミリス点滴静注 300 mg 他」審査報告書）ことを考慮すると、髄膜炎菌以外の莢膜形成細菌による感染症の発現リスクは否定できない。したがって、本剤投与時には髄膜炎菌以外の莢膜形成細菌による感染症の発現にも注意する必要がある。

また、現時点までに得られている臨床試験成績には症例数、投与期間等に限りがあることから、製造販売後には、本剤投与時の髄膜炎菌感染症をはじめとした莢膜形成細菌に対する感染症の発現状況について情報収集し、安全対策の実効性を継続的に評価するとともに、必要に応じて追加の安全対策を実施する必要がある。

#### 7.R.3.2.2 莢膜形成細菌以外の感染症について

機構は、本剤投与時の莢膜形成細菌以外の感染症の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

莢膜形成細菌以外の感染症に関する事象の発現状況は表 59 のとおりであった。MG0009 試験、MG0010 試験及び gMG 二重盲検期併合データにおいて、プラセボ群と比較して本剤群で莢膜形成細菌以外の感染症の発現割合は高かったが、重篤な事象の発現割合は同程度であった。

感染症が認められた症例が日和見感染症に該当するか検討したところ、日和見感染症<sup>30)</sup>に該当した症例は gMG 二重盲検期併合データにおいて、本剤群 11 例（COVID-19 3 例、COVID-19 肺炎 1 例、大腸菌性尿路感染、帯状疱疹、インフルエンザ、敗血症、細菌検査陽性、全身性炎症反応症候群、食道カンジダ症、口腔カンジダ症、外陰部カンジダ各 1 例）、プラセボ群 6 例（COVID-19 4 例、COVID-19 肺炎 2 例、単純ヘルペス性髄膜炎、外陰部膿カンジダ症各 1 例）であり、いずれの症例も免疫抑制剤、義歯の使用、静脈内カテーテルの挿入等のリスク因子を有していた。

30) MedDRA の狭義及び広義の SMQ 「日和見感染症」に含まれる事象

また、MG0010 試験における併用薬別の部分集団解析の結果、ステロイド剤又は免疫抑制剤の併用有無によって、感染症の発現状況に明らかな差は認められなかった（ステロイド剤併用あり：本剤群 23.7%（14/59 例）及びプラセボ群 17.6%（9/51 例）（以下同順）、ステロイド剤併用なし：33.3%（9/27 例）及び 18.9%（7/37 例）、免疫抑制剤併用あり：19.5%（8/41 例）及び 14.6%（7/48 例）、免疫抑制剤併用なし：33.3%（15/45 例）及び 22.5%（9/40 例））。

補体前期成分（C1～4）の欠損は多くの感染症に対する感受性の増加に関連することが報告されているが（FEBS Letters 2020; 594: 2670-94、Mol Immunol 2011; 48: 1643-55）、本剤は補体前期成分（C1～4）の阻害作用を有さないことに加え、本剤と同様に C5 阻害作用を有するエクリズマブの臨床試験においても、併用した免疫抑制剤の有無や種類によらず、感染症の発現割合はプラセボ群と差がないことが報告されており（72nd Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN 2020; 94、Ann Neurol 2021; 89: 1088-98）、本剤を含む C5 阻害剤により莢膜形成細菌以外の感染症を増加させるという明確なエビデンスは現時点において得られていないと考える。

以上より、莢膜形成細菌以外の感染症に関して、本剤投与時の明らかなリスクは示唆されていないと考える。

表 59 莢膜形成細菌以外の感染症関連の主な有害事象発現状況の概要（安全性解析対象集団）

	MG0009 試験			MG0010 試験		MG0011 試験	gMG 二重盲検期併合データ	
	プラセボ群	本剤 0.1 mg/kg 群	本剤 0.3 mg/kg 群	プラセボ群	本剤 0.3 mg/kg 群	全体	プラセボ群	本剤群
評価例数	15	15	14	88	86	200	103	115
すべての有害事象	3 (20.0)	3 (20.0)	6 (42.9)	16 (18.2)	23 (26.7)	130 (65.0)	19 (18.4)	33 (28.7)
重篤な有害事象	0	0	2 (14.3)	4 (4.5)	4 (4.7)	23 (11.5)	4 (3.9)	6 (5.2)
投与中止に至った有害事象（死亡例も含む）	0	0	0	0	1 (1.2)	2 (1.0)	0	1 (0.9)
いずれかの群で 5%以上に認められた事象								
COVID-19	0	0	0	4 (4.5)	3 (3.5)	49 (24.5)	4 (3.9)	3 (2.6)
上咽頭炎	0	1 (6.7)	0	3 (3.4)	5 (5.8)	30 (15.0)	3 (2.9)	6 (5.2)
上気道感染	0	0	0	3 (3.4)	2 (2.3)	23 (11.5)	3 (2.9)	3 (2.6)
尿路感染	0	1 (6.7)	0	4 (4.5)	7 (8.1)	23 (11.5)	4 (3.9)	8 (7.0)
副鼻腔炎	0	0	0	0	4 (4.7)	10 (5.0)	0	4 (3.5)
気管支炎	0	1 (6.7)	1 (7.1)	0	0	9 (4.5)	0	2 (1.7)
蜂巣炎	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.2)	9 (4.5)	0	2 (1.7)
肺炎	1 (6.7)	0	0	0	1 (1.2)	6 (3.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
帯状疱疹	0	0	1 (7.1)	0	0	4 (2.0)	0	1 (0.9)
ウイルス感染	0	0	1 (7.1)	0	0	4 (2.0)	0	1 (0.9)
結膜炎	0	0	0	0	0	3 (1.5)	0	0
憩室炎	0	0	1 (7.1)	1 (1.1)	0	3 (1.5)	1 (1.0)	1 (0.9)
限局性感染	0	0	1 (7.1)	0	0	2 (1.0)	0	1 (0.9)
咽頭炎	1 (6.7)	0	0	0	0	2 (1.0)	1 (1.0)	0
腹部膿瘍	0	0	1 (7.1)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.9)
膣感染	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0
ウイルス性上気道感染	1 (6.7)	0	1 (7.1)	0	0	1 (0.5)	1 (1.0)	1 (0.9)
大腸菌性尿路感染症	0	0	1 (7.1)	0	0	0	0	1 (0.9)

例数 (%)

機構は、以下のように考える。

申請者は、莢膜形成細菌以外の感染症に関して、本剤投与時の明らかなリスクは示唆されていないと説明している。しかしながら、非臨床試験においても日和見感染を示唆する所見が認められ（5.R.3 参照）、臨床試験においても、日和見感染症を含む莢膜形成細菌以外の感染症の発現割合は、本剤群においてプラセボ群を上回り、重篤な事象や投与中止に至った事象も認められる。

以上より、本剤投与時には、莢膜形成細菌以外の感染症の発現にも注意する必要があると判断する。

### 7.R.3.3 膵臓関連の有害事象について

機構は、非臨床試験において膵臓の所見（腺房変性、膵管過形成、リパーゼ及びアミラーゼの上昇等）が認められていることを踏まえ（5.2 参照）、本剤の膵臓関連の有害事象<sup>31)</sup>の発現状況について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

臨床試験における膵臓関連の有害事象の発現状況は表 60 のとおりであった。重篤な事象は、本剤投与群のみで認められ、膵感染 2 例、リパーゼ増加、膵炎、急性膵炎、膵嚢胞、膵腫瘍各 1 例であった。アミラーゼ及びリパーゼの上昇は概ね一過性であり、本剤投与を継続しても回復した。投与中止に至った事象はリパーゼ増加 1 例（MG0011 試験）のみであり、本剤との因果関係は否定されていない。臨床試験において有害事象として報告された膵炎（急性膵炎含む）3 例のうち 2 例<sup>32)</sup>は内視鏡的逆行性胆道膵管造影（ERCP）後に膵炎を来たした症例であり、本剤との因果関係は否定された。残る 1 例<sup>33)</sup>は、本剤との因果関係は否定されていないが、重症度は軽度であり、本剤の投与は中止されず、回復した。また、当該症例はアミラーゼ及びリパーゼの上昇を伴い膵炎と診断されたが、American College of Gastroenterology の急性膵炎の診断基準は満たしていなかった。他の膵臓関連の有害事象として、膵嚢胞 3 件、膵感染 2 件、膵癌<sup>34)</sup>及び膵腫瘍各 1 件が認められたが、いずれも治験薬との関連はなしと判断され、膵癌により死亡に至った 1 例を除き、本剤の投与は継続された。なお、膵腫瘍が認められた症例<sup>35)</sup>では膵管細胞の顕著な異型性が認められ、腺癌の所見と一致したが、検体不十分で確定診断には至っていない。

臨床試験において定期的に測定したアミラーゼ及びリパーゼの経時的推移を確認した結果、試験期間中にアミラーゼ又はリパーゼが最大値を示した時期は被験者により様々であったが、多くの被験者では、アミラーゼは本剤投与 8 週後、リパーゼは本剤投与 12 週後に最大値を示した。また、アミラーゼ又はリパーゼが上昇した被験者は概ね腹痛等を伴わず無症状であり、いずれも American College of Gastroenterology による急性膵炎の診断基準は満たさなかった。さらに、CTCAE Grade 3/4 に該当する血清アミラーゼ増加又はリパーゼ増加は、gMG 二重盲検期併合データにおいて本剤群 16 例、プラセボ群 6 例に認められ、プラセボ群と比較して本剤群で多かったが、これらの症例ではステロイド剤等の併用薬や糖尿病等の合併症によりアミラーゼ又はリパーゼが上昇した可能性を否定できないと考える。

以上より、臨床試験において、アミラーゼ又はリパーゼの上昇をきたした被験者の割合は本剤群でプラセボ群を上回ることから、本剤の投与時にはアミラーゼ又はリパーゼの上昇に注意する必要があると考えるが、本剤投与時に臨床的大きな問題となる可能性は低いと考える。

31) MedDRA HLGT 「膵外分泌障害」又は PT 「アミラーゼ増加」、「リパーゼ増加」、「膵癌」、「膵感染」に含まれる事象

32) MG0009 試験の 1 例は、50 代男性で、本剤投与開始時に急性胆嚢炎を合併しており、本剤初回投与 122 日後に胆嚢摘出後の胆汁漏出管理のために ERCP 再実施と胆道ステント留置、初回投与 130 日後に胆道ステント交換、初回投与 144 日後に急性膵炎を発現（再 ERCP 処置 24 時間後にアミラーゼ及びリパーゼの増加が認められている）。重篤な有害事象であり因果関係は否定されている。MG0011 試験の 1 例は、60 代男性で、本剤初回投与 2 年後、胆石に対する ERCP 処置 24 時間後に胆管炎と同時に膵炎を発現。重篤な有害事象であり因果関係は否定されている。

33) MG0011 試験の 1 例は、50 代男性で、本剤投与開始 77 日後に、アミラーゼ及びリパーゼ値の上昇が認められ膵炎と診断された。非重篤な有害事象であり、因果関係は否定されていない。

34) 70 代男性で、MG0009 試験の継続パートにおいて発現。当該症例は MG0011 試験へ移行せず、本剤投与終了後 71 日後の死亡例であるため表 60 には有害事象として反映されていない。

35) 60 代白人男性、本剤投与開始 91 日後に重篤な有害事象としてトランスアミナーゼ上昇が発現し、投与開始 94 日後に膵腫瘍 (Grade3) が発現。発現したトランスアミナーゼ上昇は、治験責任医師により遠隔転移を伴う前立腺癌によるものと考察されている。なお当該患者は膵管細胞の顕著な異型性が認められ、腺癌の所見と一致したが、検体細胞数不十分のため確定診断には至っていない。

表 60 膵臓関連の有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

	MG0009 試験			MG0010 試験		MG0011 試験	gMG 二重盲検期併合データ	
	プラセボ群	本剤 0.1 mg/kg 群	本剤 0.3 mg/kg 群	プラセボ群	本剤 0.3 mg/kg 群	全体	プラセボ群	本剤群
評価例数	15	15	14	88	86	200	103	115
すべての有害事象	3 (20.0)	0	2 (14.3)	2 (2.3)	7 (8.1)	20 (10.0)	5 (4.9)	9 (7.8)
重篤な有害事象	0	0	0	0	1 (1.2)	4 (2.0)	0	1 (0.9)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0
すべての有害事象								
リパーゼ増加	2 (13.3)	0	1 (7.1)	1 (1.1)	7 (8.1)	13 (6.5)	3 (2.9)	7 (6.1)
アミラーゼ増加	1 (6.7)	0	2 (14.3)	2 (2.3)	5 (5.8)	8 (4.0)	3 (2.9)	7 (6.1)
膵嚢胞	0	0	0	0	0	3 (1.5)	0	0
膵炎	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0
膵感染	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0
急性膵炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0
膵腫瘍	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0
膵脂肪変性	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0

例数 (%)

機構は、以下のように考える。

臨床試験で認められた血中アミラーゼ又はリパーゼ上昇をはじめとした膵臓関連の有害事象の多くは、軽度又は中等度であり、本剤の投与継続が可能であった。しかしながら、臨床試験において血中アミラーゼ又はリパーゼが上昇した被験者の割合は本剤群においてプラセボ群を上回っており、CTCAE Grade 3/4 に該当する血清アミラーゼ増加又はリパーゼ増加が認められた被験者の割合も本剤群でプラセボ群を上回っている。また、本剤投与群のみで本剤との因果関係が否定されないリパーゼ増加により投与中止に至った症例も認められている。

以上を踏まえると、本剤投与により血中アミラーゼ又はリパーゼの上昇が認められることがあり、膵炎の発現も懸念されることから、本剤投与時には、血中膵酵素を定期的にモニタリングし、血中膵酵素の上昇に注意する必要がある。

#### 7.R.3.4 肝機能障害関連の有害事象について

機構は、非臨床試験において肝臓の所見（黄疸、肝線維化、胆管上皮過形成、胆管周囲炎症、肝酵素の上昇等）が認められていることを踏まえ（5.2 参照）、本剤の肝機能障害に関する有害事象<sup>36)</sup>の発現状況について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

臨床試験における肝機能障害に関連した有害事象の発現状況は表 61 のとおりであった。重篤な事象は 1 例（トランスアミナーゼ上昇）<sup>35)</sup> に認められたが、本剤との因果関係は否定され、投与中止には至らなかった。また、Hy's law の基準に該当する有害事象や、臨床検査値の異常は認められなかった。治験薬投与中止に至った事象は 1 例（肝酵素上昇）に認められたが、非重篤で、本剤投与開始前から肝機能検査値が高く<sup>37)</sup>、治験薬との因果関係はなしと判断され、転帰は未回復であった。

また、臨床試験において定期的に測定した肝機能検査値の経時的推移を確認した結果、gMG 二重盲検期併合データでは、ULN の 3 倍超の AST 又は ALT 増加をきたした被験者は 1 例（本剤群）であり、当

36) MedDRA SMQ 「薬剤に関連する肝障害—包括的検索」に含まれる事象から「良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）」と「悪性および詳細不明の肝新生物」を除いたもの

37) ベースライン時：AST 39 U/L（基準値 8-40 U/L）、ALT 93 U/L（基準値 5-48 U/L）、ALP 177 U/L（基準値 40-129 U/L）、GGT 286 U/L（基準値 10-50 U/L）

該被験者は AST 及び ALT がいずれも ULN の 5 倍超であった。また、gMG 併合データの本剤 0.3 mg/kg 群においては、ULN の 3 倍超の AST 又は ALT 増加をきたした被験者の例数（割合）はそれぞれ本剤群 3/212 例（1.4%）又は 2/212 例（0.9%）であり、ULN の 5 倍超の AST 又は ALT 増加をきたした被験者の例数（割合）はそれぞれ 2/212 例（0.9%）又は 1/212 例（0.5%）であった。

以上より、臨床試験における肝機能障害に関連した事象の発現割合は低く、プラセボ群と本剤群で差異はなかったことから、本剤投与による肝機能障害の発現リスクは示されていないと考える。

表 61 肝機能障害関連の主な有害事象発現状況の概要（安全性解析対象集団）

	MG0009 試験			MG0010 試験		MG0011 試験	gMG 二重盲検期併合データ	
	プラセボ群	本剤 0.1 mg/kg 群	本剤 0.3 mg/kg 群	プラセボ群	本剤 0.3 mg/kg 群	全体	プラセボ群	本剤群
評価例数	15	15	14	88	86	200	103	115
すべての有害事象	0	0	0	1 (1.1)	3 (3.5)	12 (6.0)	1 (1.0)	2 (1.7)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.9)
すべての有害事象								
ALT 増加	0	0	0	0	1 (1.2)	5 (2.5)	0	0
AST 増加	0	0	0	0	0	3 (1.5)	0	0
脂肪肝	0	0	0	1 (1.1)	0	3 (1.5)	1 (1.0)	0
γ-GTP 増加	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0
低フィブリノゲン血症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0
肝機能検査値上昇	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.9)
肝臓痛	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.9)

例数 (%)

機構は、臨床試験における肝機能障害に関連した事象の発現割合や肝機能検査値の増加が認められた被験者の割合について、本剤群でプラセボ群を明確に上回る傾向は示されていないものの、因果関係が否定されていない AST 又は ALT 増加が本剤群のみで認められていることを踏まえると、本剤投与により肝機能障害が発現することがあると考える。

### 7.R.3.5 過敏症反応及び注射部位反応に関連する有害事象について

機構は、本剤投与時の過敏症反応に関連した有害事象<sup>38)</sup>及び注射部位反応に関連した有害事象<sup>39)</sup>の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

臨床試験における過敏症反応に関連した有害事象の発現状況は表 62 のとおりであった。gMG 二重盲検期併合データでの過敏症反応に関連した有害事象の発現割合は、本剤群 11.3%（13/115 例）でプラセボ群 8.7%（9/103 例）よりも高かった。認められた事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。重篤な事象は、MG0010 試験の本剤群での血管浮腫 1 例<sup>40)</sup>であり、本剤との関連性はありと判断された。当該症例は、本剤投与開始から概ね 20 日後に急性蕁麻疹（中等度）及び血管浮腫（軽度）を発現し、本剤投与中断後に回復し、本剤投与再開後には再発は認められなかった。以上より、過敏症反応に関する

38) MedDRA SMQ 「過敏症」に含まれる事象

39) MedDRA HLT 「注射部位反応」及び「投与部位反応 NEC」に含まれる事象

40) 20 代女性。治験薬投与開始 21 日後に軽度の急性特発性蕁麻疹が発現、治験薬投与開始 23 日後に蕁麻疹の重症度が軽度から中等度になり軽度の血管浮腫が発現し、救急搬送され、同日、蕁麻疹治療として cetirizine 経口投与開始。治験薬投与開始 24 日後に血管浮腫は回復し退院。

事象の発現割合は、本剤群でプラセボ群を上回る傾向が認められたものの、いずれも軽度又は中等度であり、臨床使用にあたって大きな問題となる事象ではないと考える。

表 62 過敏症反応に関連した有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

	MG0009 試験			MG0010 試験		MG0011 試験	gMG 二重盲検期併合データ	
	プラセボ群	本剤 0.1 mg/kg 群	本剤 0.3 mg/kg 群	プラセボ群	本剤 0.3 mg/kg 群	全体	プラセボ群	本剤群
評価例数	15	15	14	88	86	200	103	115
すべての有害事象	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (21.4)	8 (9.1)	8 (9.3)	33 (16.5)	9 (8.7)	13 (11.3)
重篤な有害事象	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.9)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0
すべての有害事象								
発疹	0	1 (6.7)	1 (7.1)	5 (5.7)	3 (3.5)	15 (7.5)	5 (4.9)	5 (4.3)
接触皮膚炎	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (14.3)	0	1 (1.2)	7 (3.5)	1 (1.0)	4 (3.5)
湿疹	0	0	0	0	0	5 (2.5)	0	0
注射部位発疹	0	0	0	2 (2.3)	0	4 (2.0)	2 (1.9)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	3 (3.5)	1 (0.5)	0	3 (2.6)
そう痒性皮膚疹	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.5)	0	1 (0.9)
眼部腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0
眼窩周囲腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0
舌腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0
ワクチン接種部位発疹	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0
血管浮腫	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.9)
薬疹	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.9)
顔面腫脹	0	0	1 (7.1)	0	0	0	0	1 (0.9)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.0)	0

例数 (%)

臨床試験における注射部位反応に関連した有害事象の発現状況は表 63 及び表 64 のとおりであった。本剤群ではプラセボ群と比較して注射部位反応の発現割合が高く、治験薬投与開始 30 日超と比較し、29 日以内での発現割合が高く、以降は投与期間の延長に伴い減少する傾向が認められた。認められた事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な事象は認められなかった。投与中止に至った事象は本剤群 2 例（注射部位内出血・注射部位発疹、注射部位疼痛）で認められた。

以上より、本剤投与時に注射部位反応が生じる可能性はあるものの、その重症度等から、臨床使用にあたって重大な懸念は認められていないと考える。

表 63 gMG 二重盲検期併合データにおける時期別の注射部位反応関連の主な有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

評価時期	プラセボ群			本剤群		
	全期間	29 日以内	30 日超	全期間	29 日以内	30 日超
評価例数	103	103	101	115	115	113
注射部位反応関連の有害事象	16 (15.5)	15 (14.6)	1 (1.0)	29 (25.2)	23 (20.0)	10 (8.8)
注射部位内出血	10 (9.7)	9 (8.7)	1 (1.0)	16 (13.9)	10 (8.7)	6 (5.3)
注射部位不快感	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0
注射部位血腫	0	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)	0
注射部位出血	0	0	0	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
注射部位腫瘍	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
注射部位結節	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
注射部位疼痛	4 (3.9)	4 (3.9)	0	8 (7.0)	8 (7.0)	0
注射部位反応	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
注射部位痂皮	0	0	0	3 (2.6)	3 (2.6)	1 (0.9)
注射部位発疹	2 (1.9)	2 (1.9)	0	0	0	0

例数 (%)

表 64 gMG 併合データにおける時期別の注射部位反応関連の主な有害事象発現状況 (安全性解析対象集団)

評価時期	全期間	29 日内	30 日から 90 日内	91 日から 181 日内	182 日から 364 日内	365 日超
評価例数	213	213	209	203	192	135
注射部位反応関連の有害事象	63 (29.6)	32 (15.0)	19 (9.1)	16 (7.9)	10 (5.2)	17 (12.6)
注射部位内出血	33 (15.5)	13 (6.1)	10 (4.8)	8 (3.9)	4 (2.1)	5 (3.7)
注射部位不快感	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.7)
注射部位紅斑	2 (0.9)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0
注射部位血腫	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	0	0
注射部位出血	3 (1.4)	1 (0.5)	2 (1.0)	0	0	0
注射部位刺激感	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.7)
注射部位腫瘍	3 (1.4)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.7)
注射部位結節	8 (3.8)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	6 (4.4)
注射部位疼痛	18 (8.5)	12 (5.6)	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.7)
注射部位そう痒感	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
注射部位発疹	4 (1.9)	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0
注射部位反応	7 (3.3)	1 (0.5)	3 (1.4)	2 (1.0)	2 (1.0)	0
注射部位痂皮	3 (1.4)	3 (1.4)	1 (0.5)	0	0	0
注射部位腫脹	2 (0.9)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.7)
注射部位小水疱	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.7)

例数 (%)

機構は以下のように考える。

臨床試験において本剤投与時に認められた過敏症反応に関連した有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、本剤投与継続が可能であった。しかしながら、gMG 二重盲検期併合データにおける過敏症反応に関連した有害事象の発現割合は本剤群でプラセボ群を上回り、本剤との因果関係が否定できない重篤な血管浮腫をきたした症例も認められていることを踏まえると、本剤の投与にあたっては、血管浮腫等の重篤な過敏症反応が生じる可能性があることに注意する必要がある。

また、gMG 二重盲検期併合データにおける注射部位反応に関連した有害事象の発現割合は、本剤群でプラセボ群を上回り、本剤投与により注射部位反応が発現することはあるものの、臨床試験で本剤投与時に認められた注射部位反応に関連した有害事象は、いずれも軽度又は中等度であり、本剤投与継続が可能であったことから、現時点では注射部位反応が本剤の臨床使用において大きな問題となるものではないと判断する。

### 7.R.3.6 好酸球数の増加について

申請者は、補体 C5a が好酸球の活性化及び溢出の誘導に関与していること (Int Arch Allergy Immunol 1995; 107: 345、Allergy 1995; 50: 34-47) を踏まえ、臨床試験における好酸球数の増加に関する有害事象<sup>41)</sup>の発現状況、及び本剤の C5 阻害作用による好酸球への影響について、以下のように説明した。

臨床試験において定期的に好酸球数を測定した結果、治験薬投与後に好酸球数が高値であった被験者は二重盲検併合データにおいて 21 例であり、プラセボ群 (2/118 例、1.7%) と比較して本剤群 (19/127 例、15.0%) で多かった。ベースラインの好酸球数が高値であったプラセボ群の 1 例を除き、いずれの被験者もベースラインの好酸球数は基準範囲内であった。好酸球数増加の発現までの時期は様々であり、大多数の被験者では治験薬投与 8 週後に最大の増加が認められた。また、gMG 二重盲検併合データにおいて治験薬投与後に好酸球数が高値であった被験者のうち、好酸球増加症と考えられた好酸球数  $1.5 \times 10^9/L$  以上に該当した被験者は 21 例中 6 例であり、いずれも本剤群であったが、いずれの被験者にも発

41) MedDRA PT 「好酸球増加症」、「好酸球数増加」、「好酸球百分率増加」に含まれる事象

熱、寄生虫感染やその他の臨床的に重要な所見は認められず、6例中5例では本剤投与を中断することなく好酸球数が基準値内に回復した。

臨床試験における好酸球増加に関連した有害事象の発現状況は表 65 のとおりであり、二重盲検併合データ及び MG0011 試験において合計 2 例に認められた。認められた事象はいずれも軽度で、いずれの被験者にも発熱や臨床的に重要な臓器機能不全、好酸球性の病変、本剤投与後の過敏症及びアレルギー反応等、好酸球増加症に関連し得る事象は認められなかった。

以上より、臨床試験で認められた好酸球数の増加は概ね一過性かつ無症候性であり、ほとんどの症例で本剤の投与を中断することなく回復し、好酸球数増加に関係する臨床的に重要な所見は認められなかったことから、本剤投与時に好酸球数の増加に関連した臨床上の懸念は示されていないと考える。

表 65 好酸球増加関連の有害事象発現状況の概要（安全性解析対象集団）

	MG0009 試験			MG0010 試験		MG0011 試験	gMG 二重盲検期併合データ	
	プラセボ群	本剤 0.1 mg/kg 群	本剤 0.3 mg/kg 群	プラセボ群	本剤 0.3 mg/kg 群	全体	プラセボ群	本剤群
評価例数	15	15	14	88	86	200	103	115
すべての有害事象	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.5)	0	1 (0.9)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象（死亡例を含む）	0	0	0	0	0	0	0	0
すべての有害事象								
好酸球増加症	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.9)
好酸球数増加	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0

例数 (%)

機構は、以下のように考える。

臨床試験において好酸球数の増加が認められた症例の割合はプラセボ群よりも本剤群で高いことから、本剤投与により好酸球数の増加が認められることはある。しかしながら、臨床試験で認められた好酸球数の増加は概ね一過性かつ無症候性であり、ほとんどの症例で本剤の投与を中断することなく回復した。また、好酸球数増加が認められた症例において、好酸球数増加に関係する臨床的に重要な所見は認められていない。

以上を踏まえると、現時点では本剤による好酸球数の増加が本剤の臨床使用において大きな問題となる可能性は低いと判断する。

### 7.R.3.7 悪性腫瘍関連の有害事象について

機構は、一般的に免疫抑制がヒトでの悪性腫瘍のリスク要因になることが知られていること（Regul Toxicol Pharmacol 2016; 75: 72-80、Int J Toxicol 2010; 29: 435-66）、及び本剤は C5 阻害を介した免疫抑制作用を有することを踏まえ、本剤の悪性腫瘍関連の有害事象<sup>42)</sup>の発現状況について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

臨床試験における悪性腫瘍関連事象の発現状況は表 66 のとおりであり、gMG 二重盲検期併合データにおいて、悪性腫瘍発現割合はプラセボ群と比較して本剤群でわずかに高かった。また、いずれの併合解析においても、発現した悪性腫瘍の種類に傾向は認められなかった。

42) MedDRA SMQ 「悪性または詳細不明の腫瘍」、「悪性腫瘍」に含まれる事象

悪性腫瘍（悪性黒色腫を除く）に関して、National Cancer Institute の米国地域のがん登録システム（Surveillance Epidemiology and End Results）のデータを用いて、年齢及び性別で調整した本剤投与併合集団<sup>43)</sup>における悪性腫瘍の標準化罹患比（SIR） [95%信頼区間] は 1.86 [0.67, 3.64] であり、一般集団と比較して明らかに高い傾向は認められなかった。なお、gMG を含む免疫介在性疾患は、一般に悪性腫瘍リスクを高める可能性があり、何らかの免疫介在性疾患は全ての悪性腫瘍の発症リスクのわずかな増加（ハザード比 [95%信頼区間] : 1.08 [1.04, 1.12]）と関係するとの海外の報告（JAMA Oncol 2022; 8: 209-19）や、MG 患者において非ホジキンリンパ腫のリスクが高い（SIR [95%信頼区間] : 2.2 [1.4, 3.3]）との海外の報告（Ann Oncol 2014; 25: 2025-30）等がある。また、現時点において、本剤と同様の C5 阻害剤であるエクリズマブ、ラブリズマブの臨床試験では悪性腫瘍に関するリスクは報告されておらず、先天性 C5 欠損症患者（Mol Immunol 2015; 64: 170-6、J Clin Immunol 2013; 33: 871-5 等）において悪性腫瘍リスクの増加を示唆する知見も得られていない。

以上より、現時点で得られている情報からは、本剤投与により悪性腫瘍の発現が増加する懸念はないと考える。

表 66 悪性腫瘍関連の有害事象発現状況の概要（安全性解析対象集団）

	MG0009 試験			MG0010 試験		MG0011 試験	gMG 二重盲検期併合データ	
	プラセボ群	本剤 0.1 mg/kg 群	本剤 0.3 mg/kg 群	プラセボ群	本剤 0.3 mg/kg 群	全体	プラセボ群	本剤群
評価例数	15	15	14	88	86	200	103	115
すべての有害事象	0	0	2 (14.3)	1 (1.1)	1 (1.2)	7 (3.5)	0	3 (2.6)
重篤な有害事象	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	3 (1.5)	0	1 (0.9)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
すべての有害事象								
骨新生物	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0
遠隔転移を伴う新生物	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0
腹部新生物	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0
悪性黒色腫	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0
基底細胞癌	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.2)	2 (1.0)	0	2 (1.7)
扁平上皮癌	0	0	2 (14.3)	0	0	0	0	2 (1.7)
髄膜転移	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0

例数 (%)

機構は、以下のように考える。

本剤は C5 阻害を介した免疫抑制作用を有し、臨床試験において本剤投与例で悪性腫瘍関連事象が報告されているものの、申請者が提示した gMG をはじめとした免疫介在性疾患では悪性腫瘍の発現リスクが高いとの報告や C5 阻害剤による悪性腫瘍の発現リスクの上昇が報告されていないこと等も踏まえると、現時点において、提出された資料からは本剤投与により悪性腫瘍の発現が明らかに増加する懸念は示唆されていないと判断する。しかしながら、現時点までに得られている臨床試験における本剤の投与症例数や投与期間等に限りがあることも考慮し、製造販売後も、本剤を含む C5 阻害を介した免疫抑制による悪性腫瘍の発現リスクに関する情報を収集し、必要に応じて速やかに対応を行うことが適切であると判断する。

43) MG0009 試験の二重盲検データ及び非盲検データ、MG0010 試験の二重盲検データ、MG0011 試験の非盲検データ並びに IMNM01 試験の二重盲検データ及び非盲検データの併合解析対象集団

### 7.R.3.8 皮膚及び口腔内粘膜潰瘍について

機構は、非臨床試験において皮膚の所見（びらん、潰瘍等）や口腔の所見（潰瘍、頬粘膜紅斑）が認められていることを踏まえ（5.2 参照）、本剤投与時の皮膚及び口腔粘膜潰瘍に関する有害事象<sup>44)</sup>の発現状況について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

臨床試験における皮膚及び口腔粘膜潰瘍に関連した有害事象の発現状況は表 67 のとおりであった。重篤な事象は 1 例（アフタ性潰瘍）に認められ、因果関係はありと判断され、本剤投与が中止された。その他の中止に至った事象は、MG0010 試験で 2 例（口腔内潰瘍形成 1 例、アフタ性潰瘍 1 例）、MG0011 試験で 1 例（口内炎）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

以上より、臨床試験において認められた皮膚及び口腔粘膜潰瘍に関連した有害事象について、本剤の投与中止に至った事象や重篤な事象の発現はあるものの、認められた事象のほとんどは軽度であり、本剤投与の継続が可能であったことを踏まえると、本剤の使用において臨床上大きな問題となる事象ではないと考える。

表 67 皮膚及び口腔内粘膜潰瘍関連の有害事象発現状況の概要（安全性解析対象集団）

	MG0009 試験			MG0010 試験		MG0011 試験	gMG 二重盲検期併合データ	
	プラセボ群	本剤 0.1 mg/kg 群	本剤 0.3 mg/kg 群	プラセボ群	本剤 0.3 mg/kg 群	全体	プラセボ群	本剤群
評価例数	15	15	14	88	86	200	103	115
すべての有害事象	1 (6.7)	0	0	1 (1.1)	4 (4.7)	5 (2.5)	2 (1.9)	5 (4.3)
重篤な有害事象	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.9)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	2 (2.3)	1 (0.5)	0	2 (1.7)
すべての有害事象								
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	2 (2.3)	1 (0.5)	0	3 (2.6)
口唇潰瘍	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0
口腔内潰瘍形成	1 (6.7)	0	0	0	2 (2.3)	0	1 (1.0)	2 (1.7)
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0

例数 (%)

機構は、以下のように考える。

gMG 二重盲検期併合データにおいて皮膚及び口腔粘膜潰瘍に関する事象が本剤群でプラセボ群よりも多く認められており、本剤との因果関係が否定できない事象もあることから、本剤投与により皮膚及び口腔粘膜潰瘍が認められることはある。しかしながら、臨床試験で認められた事象は、ほとんどが軽度であり、本剤の投与継続が可能であったことを踏まえると、本剤投与時に認められる皮膚及び口腔粘膜潰瘍は本剤の臨床使用において大きな問題となるものではないと判断する。

### 7.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本邦の MG 診療ガイドラインでは gMG の治療について、第一選択として、経口ステロイド剤やカルシニューリン阻害剤（シクロスポリン、タクロリムス）等の免疫抑制剤が推奨されており、これらの薬

44) MedDRA HLT 「皮膚・皮下組織潰瘍形成」又は「口内炎及び口腔内潰瘍形成」に含まれる事象

剤で十分な効果が得られない場合には、症状の早期の改善と経口ステロイド量の抑制の両立を目指す早期速効性治療戦略(early fast-acting treatment: EFT)が推奨され、患者の状態等に応じて、血漿浄化療法、IVIg、分子標的治療薬等が用いられている。

gMG 患者を対象として実施した MG0010 試験において、本剤のプラセボに対する優越性が検証され(7.R.2 参照)、安全性は許容可能であった(7.R.3 参照)。MG0010 試験に組み入れられた被験者は、全例が gMG に対する前治療歴を有しており、その内訳は、ステロイド剤：86.8% (151/174 例)、免疫抑制剤：72.4% (126/174 例)、IVIg：63.8% (111/174 例)、血漿浄化療法：33.9% (59/174 例)、コリンエステラーゼ阻害薬：96.6% (168/174 例)であった。また、MG0010 試験では 96.0% (167/174 例)の被験者で gMG に対する薬剤を併用しており、その内訳は、ステロイド剤：63.2% (110/167 例)、免疫抑制剤：51.1% (89/174 例)、コリンエステラーゼ阻害薬：84.5% (147/174 例)、IVIg 又は血漿浄化療法：0 例であり、これらの前治療歴及び併用治療の種類によらず、本剤は、有効で安全であった。

以上の臨床試験成績、及び本剤の薬理作用を踏まえると、本剤は、ステロイド剤又は免疫抑制剤によっても十分な効果が得られない gMG 患者に対して、gMG の症状の改善及び維持を目的として使用される薬剤の一つとして位置づけられると考える。

機構は、以下のように考える。

MG0010 試験成績等に基づく 7.R.1~7.R.3 における検討も踏まえると、申請者が説明するように、本剤はステロイド剤又は免疫抑制剤によっても十分な効果が得られない gMG 患者に対する治療選択肢の一つになり得ると判断できる。また、本剤は、本剤を含む gMG 治療に十分な知識・経験を有する医師により、本剤や他の治療選択肢(ステロイド剤及び免疫抑制剤を除く)の安全性プロファイルや投与方法の異同も踏まえ、患者の症状・状態に応じて、使い分けられるものと判断する。

#### 7.R.5 効能・効果について

機構は、本剤の申請効能・効果の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

MG0010 試験は過去の薬物治療歴によらず、MG-ADL と QMG スコアに基づき一定の重症度の抗 AChR 抗体陽性の gMG 患者を対象として実施し、有効性及び安全性が確認されたことから、申請効能・効果は「全身型重症筋無力症」とすることが適切と考えた。

しかしながら、gMG の治療体系では経口ステロイド剤や免疫抑制剤が第一選択として推奨されており、組入れ時の MG-ADL と QMG スコアに関する基準では低用量ステロイド剤又は抗コリンエステラーゼ薬のみで改善が期待できる軽症例は試験に組み入れられない想定であった。また、MG0010 試験では未治療例は組み入れられておらず、組み入れられた被験者の大部分(73%)はステロイド剤又は免疫抑制剤を使用していたが免疫グロブリン投与(静注又は皮下注)又は血漿浄化療法の定期的な使用は行っていなかった。MG0010 試験において、ステロイド剤又は免疫抑制剤を使用していたが免疫グロブリン投与(静注又は皮下注)又は血漿浄化療法の定期的な使用は行っていなかった患者集団では、投与 12 週時の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量について、全体集団と同様に本剤群でプラセボ群を上回る傾向が認められ(プラセボ群 $-2.42 \pm 0.50$ 、本剤群 $-4.66 \pm 0.56$ 、プラセボ群との群間差 [95% 信頼区間]： $-2.24$  [ $-3.54$ ,  $-0.93$ ])、安全性についても全体集団と同様の傾向であった。以上から、本剤の効能・効果は、「全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)」に変更する。また、臨床試験成績及び本剤の作用機序を踏まえると、本剤

は抗 AChR 抗体陽性の患者に対して有効性が示されることから、効能・効果に関連する注意において、抗 AChR 抗体陽性の患者を対象とする旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

本剤の有効性及び安全性が確認された MG0010 試験の対象患者並びに国内ガイドラインにおける gMG の治療体系を踏まえると、本剤の効能・効果を「全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）」とし、添付文書の効能・効果に関連する注意の項で、抗 AChR 抗体陽性の患者を対象とする旨を注意喚起することは適切と判断する。

以上の判断については、専門協議で議論したい。

#### 7.R.6 用法・用量について

機構は、本剤の申請用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

MG0010 試験及び MG0011 試験の用法・用量は、MG0009 試験と同様に投与の簡便性の観点等から本剤 0.3 mg/kg 群として体重区分別の固定用量で投与することとされ（7.3.1 及び 7.3.2 参照）、gMG 患者に対する本剤の有効性が確認され（7.R.2 参照）、安全性は許容可能であった（7.R.3 参照）。したがって、MG0010 試験と同様の用法・用量として、「通常、成人にはジルコプランとして 0.3 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与する。」を申請用法・用量としたものの、MG0010 試験で用いた体重区分別の固定用量（表 44）を設定することが適切と考えた。

その上で、MG0010 試験において治験責任医師が個別に投与量を決定することと規定されていた体重 43 kg 未満及び体重 150 kg 超の場合の用法・用量については、以下のように考える。MG0009 試験では体重 43 kg 未満及び体重 109 kg 以上、MG0010 試験及び MG0011 試験においては体重 43 kg 未満及び体重 150 kg 超の場合には、治験責任医師が個別に投与量を決定することと規定されていた。体重 43 kg 未満の被験者は 1 例（MG0011 試験）、体重 150 kg 超の被験者は 5 例（MG0009 試験 1 例、MG0011 試験 3 例、MG0009 試験及び MG0011 試験両方参加 1 例）が組み入れられ、体重 43 kg 未満の被験者は体重 43 kg 以上 56 kg 未満の被験者との推奨用量（16.6 mg）が投与され、体重 150 kg 超の被験者は体重 77 kg 以上 150 kg 以下の被験者との推奨用量（32.4 mg）が投与された。MG0010 試験においてベースライン時の体重が 150 kg 以下で 32.4 mg を投与されていた 1 例については、MG0011 試験のベースライン時までには体重が 150 kg 超に増加したが、同用量が継続投与された。その結果、体重 43 kg 未満及び体重 150 kg 超の被験者の血漿中本薬濃度は、他の体重区分における被験者の血漿中本薬濃度の範囲内であった（6.R.2 参照）。また、体重 43 kg 未満及び体重 150 kg 超の被験者の有効性は、他の体重区分における有効性と大きな差異は認められなかった。安全性について、体重 43 kg 未満の 1 例では膀胱炎 2 件、湿疹、白癬感染、大腸ポリープ及び帯状疱疹各 1 件が認められ、このうち大腸ポリープは重篤な有害事象であったが、本剤との因果関係はなしと判断されている。体重 150 kg 超の 5 例のうち、4 例で有害事象（いずれの症例も重篤な事象を含む）が認められたが、多くの事象は軽度又は中等度であった。

以上より、MG0009 試験、MG0010 試験及び MG0011 試験に組み入れられた体重 43 kg 未満及び 150 kg 超の被験者は限られるものの、他の体重区分の被験者と比較して血漿中本薬濃度、有効性及び安全性データに臨床上問題となる差異は認められなかったことに加え、PPK モデルに基づくシミュレーションの結果（6.R.2 参照）からも、体重 43 kg 未満の患者に体重 43 kg 以上 56 kg 未満の被験者と同用量を、体重 150 kg 超の患者に体重 77 kg 以上 150 kg 未満の被験者と同用量を投与することは可能と判断した。

したがって、申請用法・用量を、以下のとおり変更した用法・用量とする。

#### <変更後の用法・用量（案）>

通常、成人にはジルコプランとして下表に示す用量を1日1回皮下投与する。

体重	投与量
56 kg 未満	16.6 mg
56 kg 以上 77 kg 未満	23.0 mg
77 kg 以上	32.4 mg

機構は、以下のように考える。

本剤の有効性及び安全性が確認された MG0010 試験における体重区別の用法・用量の規定、並びに臨床試験に組み入れられた体重 43 kg 未満及び 150 kg 超の被験者の血漿中本薬濃度、有効性及び安全性のデータ等も踏まえると、本剤の用法・用量を、申請者の変更後の用法・用量のとおり設定することは可能と判断する。

#### 7.R.7 自己投与について

機構は、MG0010 試験では被験者による自己投与が実施されていたことから、gMG 患者において本剤を自己投与したときの有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

MG0010 試験では、治験実施医療機関において、自己投与の教育訓練を受けた後、医療従事者の監督下で自己投与し、自己投与方法を適切に習得したことが確認された被験者は、それ以降の治験薬は自己投与が可能であった。MG0010 試験の結果、174 例全例で自己投与が実施され、本剤の有効性及び安全性が確認された(7.R.2 及び 7.R.3 参照)。また、MG0010 試験等に組み入れられた被験者が移行した MG0011 試験でも同様に自己投与することとされ、200 例全例で自己投与が実施され、本剤の安全性等に大きな問題は認められていない。

以上より、臨床試験において gMG 患者が本剤を自己投与したときの有効性及び安全性について特段の問題は示されていない。なお、本剤の自己投与の適用にあたっては、患者に対して十分な教育訓練を行い、患者が適切に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること等を注意喚起する。

機構は、申請者の説明を踏まえると、医療機関での教育訓練を受け、自己投与方法を適切に習得したと判断された gMG 患者が本剤を自己投与することについて特段の懸念は認められていないと判断した。

#### 7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤が投与された全患者を対象に、使用実態下における本剤の長期投与時を含めた安全性等を確認することを目的とした製造販売後調査を実施することを予定している。

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られている臨床試験における本剤の投与症例数や投与期間等に限りがあること、gMG は本邦において希少な疾患であること等を踏まえると、本邦の使用実態下における本剤長期投与時の髄膜炎菌感染症をはじめとした安全性について、製造販売後調査で検討することが適切と判断する。

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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の gMG に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は gMG に対する治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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

以上

## 審査報告 (2)

令和5年8月9日

### 申請品目

[販 売 名] ジルビスク皮下注 16.6 mg シリンジ、同皮下注 23.0 mg シリンジ、同皮下注 32.4 mg シリンジ  
[一 般 名] ジルコプランナトリウム  
[申 請 者] ユーシービージャパン株式会社  
[申請年月日] 令和4年12月8日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告(1)に記載した本剤の有効性に関する機構の判断は専門委員から支持された。

#### 1.1 安全性について

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

- 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌及びその他の莢膜形成細菌を含む感染症、膵炎や膵酵素の上昇、重篤な過敏症反応等に特に注意する必要があるとの機構の判断は妥当である。
- 髄膜炎菌感染症に関して、既承認のC5阻害剤と同様の安全対策を講じ、本剤がgMGの診断、治療に精通し、本剤投与時のリスク等について十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上で使用されることを前提とすれば、日本人gMG患者における本剤の安全性は許容可能である。

#### 1.2 臨床的位置付け及び効能・効果について

本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、専門委員より以下の意見が示され、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付けについて」及び「7.R.5 効能・効果について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- 本邦におけるgMGの治療体系、並びに本剤の有効性が検証されたMG0010試験では未治療例は組み入れられておらず、また組み入れられた被験者の大部分(73%)は、ステロイド剤又は免疫抑制剤を使用していたものの免疫グロブリン投与(静注や皮下注)又は血漿浄化療法は定期的に使用されていなかった患者であったこと等を踏まえると、本剤はステロイド剤又は免疫抑制剤によっても十

分な効果が得られない gMG 患者に対する治療選択肢の一つになるものと判断できる。また、本剤は、gMG 治療に十分な知識及び経験を有する医師により、本剤と他の治療選択肢（ステロイド剤及び免疫抑制剤を除く）の安全性プロファイルや投与方法の異同も踏まえ、患者の症状や状態に応じて使い分けられるものとする。

- 本邦における gMG の治療体系及び本剤の有効性が検証された MG0010 試験の対象患者等を踏まえると、本剤の効能・効果は「全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）」とし、添付文書の「5. 効能又は効果に関連する注意」の項で、抗 AChR 抗体陽性の患者を対象とする旨を注意喚起するとの機構の判断は適切である。

### 1.3 本剤の用法・用量について

本剤の用法・用量について、専門委員より、臨床試験に組み入れられた体重 43 kg 未満の患者は極めて限られているものの、43 kg 未満の患者に対して本剤を投与したときに想定される血中濃度のシミュレーション結果及び 43 kg 未満の患者での臨床試験成績を踏まえると、43 kg 未満の患者に対しても 43 kg 以上 56 kg 未満の患者と同じ用量を投与することに大きな懸念はない旨の意見が示され、審査報告（1）の「7.R.6 用法・用量について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

また、機構は、MG0010 試験の主要評価項目である MG-ADL の総スコアの経時的推移は、投与 1 週後から改善が認められ、投与 8～12 週後には概ね効果が安定していたこと等を踏まえ、投与開始 12 週後までに症状の改善が認められない場合には、他の治療法への切り替えを考慮するよう注意喚起することが適切と判断し、当該機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、審査報告（1）7.R.6 の検討及び専門協議での議論を踏まえ、添付文書の用法及び用量に関連する使用上の注意において、本剤投与開始 12 週後までに症状の改善が認められない患者では他の治療法への切り替えを考慮する旨を注意喚起するよう申請者に対応を求め、申請者は適切に対応した。

### 1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 68 に示す安全性検討事項を設定すること、表 69 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに表 70 に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 68 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>髄膜炎菌感染症</li> <li>肺炎</li> <li>重篤な過敏症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>重篤な感染症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>		

表 69 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>一般使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> <li>医療従事者向け資料の作成と提供</li> <li>患者向け資料の作成と提供</li> </ul>

表 70 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤が投与された gMG 患者を対象として、使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤を投与されたすべての gMG 患者
観察期間	3 年間
予定症例数	150 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者背景（年齢、体重、既往歴（胸腺腫、胸腺摘出、MG クリーゼ発症歴）、合併症、髄膜炎菌ワクチン接種状況、重症度等）</li> <li>・gMG の前治療歴、併用薬・併用療法</li> <li>・本剤投与状況</li> <li>・有害事象</li> <li>・髄膜炎菌感染症を含む感染症の起因为菌（髄膜炎菌については血清型を含む）等</li> <li>・有効性評価（MG-ADL 総スコア、QMG 総スコア）</li> </ul>

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

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、CTD 3.2.P.8.3 及び CTD 5.3.5.2.1、5.3.5.2.2 において以下の事項が認められたため、承認申請者に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

#### CTD 3.2.P.8.3

##### 承認申請者

- ・申請資料の品質管理を適切に実施していなかったため、申請資料に誤記載が散見された。

#### CTD 5.3.5.2.1、5.3.5.2.2

##### 治験依頼者

- ・治験責任医師が内容を確認していないデータを含む症例報告書を用いて総括報告書を作成していた。

### 2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.2、CTD 5.3.5.2.1、CTD 5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

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

[用法・用量]

通常、成人にはジルコプランとして下表に示す用量を1日1回皮下投与する。

体重	投与量
56 kg 未満	16.6 mg
56 kg 以上 77 kg 未満	23.0 mg
77 kg 以上	32.4 mg

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤の投与が、全身型重症筋無力症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
AChR	Acetylcholine Receptor	アセチルコリン受容体
ADA	Antidrug antibody	抗薬物抗体
A/G	Albumin/Globulins	アルブミン/グロブリン
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BLQ	Below the limit of quantification	定量限界未満
BMI	Body mass index	体格指数
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl	<i>tert</i> -ブトキシカルボニル
C3	Complement component C3	補体第3成分
C4	Complement component C4	補体第4成分
C5	Complement component C5	補体第5成分
C6	Complement component C6	補体第6成分
C7	Complement component C7	補体第7成分
CCK	Cholecystokinin	コレシストキニン
CD	Circular dichroism spectrum	円偏光二色性スペクトル
C <sub>max</sub>	maximum observed Concentration	最高血清中濃度
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical Quality Attributes	重要品質特性
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
EC <sub>90</sub>	90% effective concentration	90%効果濃度
EFT	Early fast-acting treatment strategy	早期速効性治療戦略
EG	Ethylene glycol	エチレングリコール
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay	酵素結合免疫吸着測定
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl	フルオレニルメチルオキシカルボニル
FT-IR	Fourier transform infrared spectroscopy	フーリエ変換赤外分光法
GABA	Gamma amino butyric acid	γ-アミノ酪酸
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GC-MS	Gas chromatography-mass spectrometry	ガスクロマトグラフィー/質量分析
GGT	Gamma glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
gMG	generalized Myasthenia Gravis	全身型重症筋無力症
HLT	High-Level Terms	高位用語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HSA	Human serum albumin	ヒト血清アルブミン
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH M3(R2)ガイドライン	—	『「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施について

		「のガイダンス」について』（平成 22 年 2 月 19 日付け薬食審査発 0219 第 4 号）
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審査第 0603004 号）
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IVIg	Intravenous Immunoglobulin	免疫グロブリン大量静注療法
K <sub>D</sub>	Dissociation constant	平衡解離定数
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計法
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MG	Myasthenia Gravis	重症筋無力症
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living	—
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	米国重症筋無力症研究財団
MG 診療ガイドライン	—	重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022 日本神経学会重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン作成委員会編
mITT	modified Intention-to-Treat	—
MMRM	Mixed Model Repeated Measures	反復測定混合効果モデル
MS	Mass spectrometry	質量分析
MuSK	Muscle-specific receptor tyrosine Kinase	筋特異的受容体型チロシンキナーゼ
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OC	Observed Cases	—
OX1	orexin-1	オレキシン-1
Pbf	2,2,4,6,7-pentamethylidihydrobenzofuran-5-sulfonyl	2,2,4,6,7-ペンタメチルジヒドロベンゾフラン-5-スルホニル
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PFP	Pentafluorophenyl	ペンタフルオロフェニル
pH	potential Hydrogen	水素イオン濃度指数
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred Term	基本語
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis	—
sC5b-9	soluble C5b-9 complex	可溶性 C5b-9 複合体
SDS-PAGE	Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrylamide Gel Electrophoresis	ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
sRBC	Sheep Red Blood Cell	ヒツジ赤血球
ULN	Upper limit of normal	基準範囲上限値
UV	Ultraviolet spectrum	紫外吸収法スペクトル
WoE	Weight of Evidence	科学的根拠の重要度

エクリズマブ	—	エクリズマブ（遺伝子組換え）
ラブリズマブ	—	ラブリズマブ（遺伝子組換え）
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ジルビスク皮下注 16.6 mg シリンジ、同皮下注 23.0 mg シリンジ、同皮下注 32.4 mg シリンジ
本剤 0.1 mg/kg／本剤 0.1 mg/kg／本剤 0.3 mg/kg 群	—	MG0009 試験（主要パート及び継続パート）において本剤 0.1 mg/kg 群であった被験者であって、MG0011 試験において本剤 0.3 mg/kg を投与された被験者
本剤 0.3 mg/kg／本剤 0.3 mg/kg 群	—	MG0009 試験（主要パート及び継続パート）又は MG0010 試験において本剤 0.3 mg/kg 群であった被験者であって、MG0011 試験において本剤 0.3 mg/kg を投与された被験者
本薬	—	ジルコプランナトリウム
プラセボ／本剤 0.1 mg/kg／本剤 0.3 mg/kg 群	—	MG0009 試験の主要パートにおいてプラセボ群であり、継続パートにおいて本剤 0.1 mg/kg 群であった被験者であって、MG0011 試験において本剤 0.3 mg/kg を投与された被験者
プラセボ／本剤 0.3 mg/kg 群	—	MG0009 試験の主要パートにおいてプラセボ群であり、継続パートにおいて本剤 0.3 mg/kg 群であった被験者又は MG0010 試験においてプラセボ群であった被験者であって、MG0011 試験において本剤 0.3 mg/kg を投与された被験者