

審議結果報告書

令和 7 年 9 月 2 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] アイマービー点滴静注300mg、同点滴静注1200mg
[一 般 名] ニポカリマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 1 月 30 日

[審 議 結 果]

令和 7 年 8 月 29 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、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 10 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]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書の修正表

[販 売 名] アイマービー点滴静注 300 mg、同点滴静注 1200 mg
[一 般 名] ニポカリマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和7年1月30日

令和7年8月8日付の上記品目の審査報告書について、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
別紙 16	表 18	血清中総 IgG 濃度 (<u>g/L</u>)	血清中総 IgG 濃度 (<u>mg/dL</u>)
別紙 18	表 20	血清中総 IgG 濃度 (<u>g/L</u>)	血清中総 IgG 濃度 (<u>mg/dL</u>)

（下線部変更）

以上

審査報告書

令和 7 年 8 月 8 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] アイマービー点滴静注 300 mg、同点滴静注 1200 mg
- [一 般 名] ニポカリマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和 7 年 1 月 30 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にニポカリマブ（遺伝子組換え）300 mg 又は 1200 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
- [本 質] ニポカリマブは、遺伝子組換え抗新生児型 Fc 受容体（FcRn）モノクローナル抗体であり、ヒト IgG1 に由来し、H 鎖の 1 個のアミノ酸残基が置換（N296A）されている。ニポカリマブは、CHO 細胞により産生される。ニポカリマブは、446 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本及び 216 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ λ 鎖）2 本で構成されるタンパク質である。
- Nipocalimab is a recombinant anti-neonatal Fc receptor (FcRn) monoclonal antibody derived from human IgG1, whose amino acid residue in the H-chain is substituted at 1 position (N296A). Nipocalimab is produced in CHO cells. Nipocalimab is a protein composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 446 amino acid residues each and 2 Lchains (λ -chains) consisting of 216 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H鎖

EVQLLESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFS	TYAMGWVRQA	PGKGLEWVSS	50
IGASGSQTRY	ADSVKGRFTI	SRDNSKNTLY	LQMNSLRAED	TAVYYCARLA	100
IGDSYWQGT	MVTVSSASTK	GPSVFPLAPS	SKSTSGGTAA	LGCLVKDYFP	150
EPVTVSWNSG	ALTSGVHTFP	AVLQSSGLYS	LSSVVTVPSS	SLGTQTYICN	200
VNHKPSNTKV	DKKVEPKSCD	KTHTCPPCPA	PELLGGPSVF	LFPPKPKDTL	250
MISRTPEVTC	VVVDVSHEDP	EVKFNWYVDG	VEVHNAKTKP	REEQYASTYR	300
VVSVLTVLHQ	DWLNGKEYKC	KVSNKALPAP	IEKTISKAKG	QPREPQVYTL	350
PPSREEMTKN	QVSLTCLVKG	FYPSTIAVEW	ESNGQPENNY	KTPPVLDSD	400
GSFFLYSKLT	VDKSRWQQGN	VFSCSVMHEA	LHNHYTQKSL	SLSPGK	446

L鎖

QSALTQPASV	SGSPGQSITI	SCTGTGSDVG	SYNLVSWYQQ	HPGKAPKLMI	50
YGDSEPSGV	SNRFSGSKSG	NTASLTISGL	QAEDEADYYC	SSYAGSGIYV	100
FGTGTKVTVL	GQPKAAPSVT	LFPPSSEELQ	ANKATLVCLI	SDFYPGAVTV	150
AWKADSSPVK	AGVETTTPSK	QSNNKYAASS	YLSLTPEQWK	SHKSYSCQVT	200
HEGSTVEKTV	APTECS				216

L鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖 K446：部分的プロセシング

H鎖 C219－L鎖 215、H鎖 C225－H鎖 C225、H鎖 C228－H鎖 C228：ジスルフィド結合

分子式：C₆₂₇₈H₉₇₄₆N₁₆₇₄O₁₉₉₄S₄₆（4本鎖）H鎖 C₂₁₅₂H₃₃₄₈N₅₇₆O₆₆₄S₁₇L鎖 C₉₈₇H₁₅₂₉N₂₆₁O₃₃₃S₆

分子量：約 142,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R3薬）第522号、令和3年10月1日付け薬生薬審
 発1001第1号）

[審査担当部] 新薬審査第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の全身型重症筋無力症（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。本品目は生物由来製品に該当し、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、成人及び12歳以上の小児には、ニポカリマブ（遺伝子組換え）として初回に30 mg/kgを点滴静注し、以降は1回15 mg/kgを2週間隔で点滴静注する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 7 年 7 月 17 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] アイマービー点滴静注 300 mg、同点滴静注 1200 mg
- [一 般 名] ニボカリマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和 7 年 1 月 30 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にニボカリマブ（遺伝子組換え）300 mg 又は 1200 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（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）

[申請時の用法・用量]

通常、成人及び 12 歳以上の小児には、ニボカリマブ（遺伝子組換え）として、初回に 30 mg/kg を点滴静注し、初回投与 2 週間以降は 1 回 15 mg/kg を 2 週間隔で点滴静注する。その後、患者の状態が安定した場合、1 回 30 mg/kg を 4 週間隔で点滴静注してもよい。

[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.....	6
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	11
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.....	15
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.....	22
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.....	43
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	43

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

重症筋無力症 (MG) は、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 (平成 26 年 10 月 21 日付け厚生労働省告示第 393 号 告示番号 11)。MG は眼筋に症状 (眼瞼下垂、複視等) が限局した眼筋型 MG と全身に症状を呈する全身型 MG (gMG) に分類され、本邦における MG 患者のうち、約 80% は gMG、約 20% は眼筋型 MG と報告されている (Clin Exp Neuroimmunol 2014; 5: 84-91)。gMG 患者の約 95% は既知の IgG 自己抗体を有し、このうち、約 85% が抗 AChR 抗体陽性、約 8% が抗 MuSK 抗体陽性である (Expert Rev Clin Immunol 2012; 8: 427-38)。抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体がいずれも陰性の double seronegative gMG 患者に対する治療アルゴリズムは、自己抗体陽性 gMG 患者と同様とされている (「重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022」 (一般社団法人 日本神経学会))。

本薬は、FcRn を標的とするヒト型 IgG1 λ モノクローナル抗体であり、FcRn に結合し、IgG リサイクル及びトランスサイトシスを阻害し病原性 IgG 自己抗体を含む循環血中の IgG を減少させることにより、gMG に対して有効性を示すことが期待されている。

今般、申請者は、国際共同第Ⅲ相試験成績等に基づき、本剤の gMG に対する有効性及び安全性が確認されたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。海外では、本剤は、米国で 2025 年 4 月に承認されており、欧州では 2024 年 9 月に承認申請がなされ、現在 2025 年 7 月時点において、審査中である。

なお、本剤は、「全身型重症筋無力症」を予定される効能又は効果として、令和 3 年 10 月 1 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (R3 薬) 第 522 号、令和 3 年 10 月 1 日付け薬生薬審発 1001 第 1 号)。

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 細胞基材の調製及び管理

本薬は、[] に基づき、[] を用いて、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。なお、エフェクター機能を有さない非グリコシル化 Fc 領域とするため、重鎖の 296 番目のアスパラギンがアラニンに置換されている。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞株に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EEP CB に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R2)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子を除き、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は、液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、前培養、拡大培養、生産培養、ハーベスト清澄化、[] クロマトグラフィー、[]、[] ウイルス不活化、[] クロマトグラフィー、[] クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、濃縮・ダイアフィルトレーショ

ン、[]及び調製・分注・試験・凍結保管工程とされている。

原薬の[]工程が重要工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び EEP CB について純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工／未精製バルクにおいて、マイコプラズマ否定試験、バイオバーデン及び *in vitro* 外来性ウイルス試験が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、ハーベスト前の未加工／未精製バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウス微小ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス 3 型
[] クロマトグラフィー	[]	[]	[]	[]
[] ウイルス不活化	[]	[]	[]	[]
[] クロマトグラフィー	[]	[]	[]	[]
[] クロマトグラフィー	[]	[]	[]	[]
[] ウイルス除去ろ過	[]	[]	[]	[]
総ウイルスクリアランス指数	>18.07	10.03	>18.06	12.72

a) ウイルスクリアランス指数が []、総ウイルスクリアランス指数に合算していない。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程で実施された複数の製法変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。なお、臨床試験には、申請製法より前の製法 (申請前製法) 及び申請製法で製造された原薬が使用されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次／高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾 ([]、[]、異性化体、脱アミド化体、酸化体、糖化体、アミド化体)、ジスルフィド結合、高次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	分子量、電荷バリエーション、サイズバリエーション
生物学的性質	IgG1 結合阻害活性、IgG リサイクリング阻害活性
	[] 活性 ([]、[] 及び [])、FcRn 結合活性 ADCC 活性、ADCP 活性、CDC 活性

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。

- ・ IgG1 結合阻害活性は、[] のヒト FcRn との結合に対する本薬の競合的結合を、[] を測定することにより確認された。また、[] 細胞を用いて、[]

の FcRn の結合に対する本薬の競合的結合を、を測定することにより確認された。

- ・ IgG リサイクリング阻害活性は、細胞を本薬及びと共培養した際のにより確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1 における特性解析結果等に基づき、類縁物質A* (、)、類縁物質B* (、)、類縁物質C* ()、類縁物質D* (、)、類縁物質E* 及び 類縁物質F* が目的物質関連物質とされた。

不純物A*、不純物B* 及び 不純物C* () が目的物質由来不純物とされた。これらの目的物質由来不純物は原薬及び製剤の規格及び試験方法により、それぞれ管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA 及び 不純物D* が製造工程由来不純物とされた。HCP、宿主細胞由来 DNA 及び 不純物D* は製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、HCP は原薬の工程内管理試験により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、pH、純度試験（CE-SDS（還元及び非還元）及び SEC）、翻訳後修飾（ペプチドマップ）、電荷不均一性（cIEF）、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	6	－ ± °C	カ月 ^{b)}	及び
	6	－ ± °C		
加速試験	6	－ ± °C	カ月 ^{c)}	製容器
苛酷試験	6	± °C	カ月 ^{d)}	

a) で製造された原薬

b) ロットは カ月まで実施、 カ月まで安定性試験継続中

c) ロットは カ月まで実施

d) ロットは カ月まで実施

長期保存試験では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、におけるの減少傾向及びにおけるの減少傾向及び増加傾向が認められた。

苛酷試験では、で認められた変化に加えて、のの減少傾向及びの増加傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、及び製容器を用いて、－ ± °Cで保存するとき、カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル (4.0 mL 又は 10.0 mL) に、内容量 1.62 mL 又は 6.5 mL あたり本薬 300 mg 又は 1200 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-アルギニン塩酸塩、精製白糖、L-メチオニン、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の融解、薬液調製、無菌ろ過、充填、包装及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程で実施された複数の製法変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。なお、臨床試験 (XXXXXXXXXX) には申請製法より前の製法 (申請前製法) で製造された製剤が使用されている。

2.2.4 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 (ペプチドマップ)、pH、浸透圧、濁度、純度試験 (CE-SDS (還元及び非還元) 及び SEC)、翻訳後修飾 (ペプチドマップ)、電荷不均一性 (cIEF)、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、XXXXXXXXXX、不溶性微粒子、無菌、ポリソルベート 80 含量、生物活性 (XXXXXXXXXX) 及び定量法 (紫外可視吸光度測定法) が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

表4 製剤の主要な安定性試験の概略						
試験名	製剤規格	ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態	
長期保存試験	300 mg	4	5±3℃	カ月 ^{b)}	ガラスバイアル及び ゴム栓	
	1200 mg	7		カ月 ^{c)}		
加速試験	300 mg	4	25±2℃/ 60±5%RH	カ月 ^{d)}		
	1200 mg	7		カ月 ^{e)}		
苛酷試験	300 mg	4	±℃/ ±%RH	カ月		
	1200 mg	7		カ月		
光安定性試験	300 mg	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射 エネルギー200 W・h/m ² 以上、25℃			
	1200 mg	1				

a) 原薬及び製剤の製造方法は XXXXXXXXXX

b) ロットは XXXX 月まで実施、XXXX 月まで安定性試験継続中

c) ロットは XXXX 月まで実施、XXXX ロットは XXXX 月まで実施、XXXX 月まで安定性試験継続中

d) ロットは XXXX 月まで実施

e) ロットは XXXX 月まで実施

長期保存試験では、XXXX の XXXXXXXXXX の減少傾向及び XXXX の増加傾向、XXXX の減少傾向が認められた。

加速試験では、XXXXXXXXXX における XXXXXXXXXX の減少傾向、XXXX における XXXX の減少、XXXX 及び XXXX の増加傾向、XXXX における XXXX の減少及び XXXX

の増加、におけるの増加及びの減少傾向が認められた。

苛酷試験では、で認められた変化が大きくなったことに加え、の増加傾向、の増加、の減少傾向が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、300 mg 製剤及び 1200 mg 製剤の有効期間は、一次容器としてそれぞれガラスバイアル及びゴム栓を用い、紙箱遮光下、2～8℃で保存するとき、それぞれ 12 カ月及び 18 カ月と設定された。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータ及び原材料の管理、工程内管理、規格及び試験方法等の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

・ CQA の特定

本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

原薬の CQA：色、pH、浸透圧、確認試験（同一性）、タンパク質濃度、生物活性、電荷不均一性、純度（単量体、）、残留 DNA、残留 HPC、
添加剤濃度（精製白糖、L-ヒスチジン、L-アルギニン塩酸塩、L-メチオニン）、ポリソルベート 80 含量、微生物汚染（バイオバーデン、無菌）、エンドトキシン、発熱性物質、外来性ウイルス、マイコプラズマ、内在性ウイルス、タンパク質高次構造、
（）、ジスルフィド構造

製剤の特有の CQA：濁度、採取容量、
、不溶性異物、不溶性微粒子

・ 工程の特性解析

開発時のデータ、科学的知見及び製造工程理解に基づき、CQA に影響を与える可能性がある CPP が特定された。これらの潜在的な CPP から、重要度分析の結果等に基づき、CPP が特定された。

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及び安全性薬理試験の成績が提出された。以下では主な試験成績を記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 ヒト FcRn と本薬 Fab の X 線結晶構造解析（CTD 4.2.1.1.1）

ヒト FcRn と複合体を形成する本薬 Fab の結合エピトープを同定するために X 線結晶構造解析を行った結果、本薬は IgG 結合に関与する FcRn 上のアミノ酸残基（Trp131 等）の近傍に結合した。一方で、本薬 Fab の結合エピトープは FcRn 上のアルブミン結合部位からは離れていた。

3.1.1.2 標的タンパク質以外のヒトタンパク質に対する本薬の交差反応性 (CTD 4.2.1.1.2)

FcRn α 鎖及び HLA-A2 の配列は 29%の同一性及び 48%の相同性を有していることから、HLA-A2 に対する本薬の結合を ELISA により評価した。その結果、本薬 1～1,000 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲では HLA-A2 に結合せず、交差反応を示さなかった。なお、protein BLAST 検索の結果、MHC クラス I 及び MHC クラス I 関連タンパク質以外に本薬と交差反応性を示す可能性があるヒトタンパク質は認められなかった。

3.1.1.3 各動物種における本薬のエピトープ配列解析 (CTD 4.2.1.1.2)

本薬の結合エピトープを構成するヒト FcRn 配列の種特異性について、それぞれの動物種（ヒト、カンクイザル、イヌ、ブタ、ラット及びモルモット）のエピトープ配列と比較した結果、カンクイザルのみ相同性が高く、カンクイザル以外の動物種の FcRn では 80～88 番目及び 129～139 番目のペプチド領域に相違が認められた。

3.1.1.4 FcRn に対する本薬の結合親和性 (CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.4)

ヒト及びカンクイザルの FcRn に対する本薬の結合親和性を pH 6.0（本薬 0.2～5 nmol/L）又は pH 7.4（本薬 0.6～15 nmol/L）の条件下において、SPR 法により検討した結果は表 5 のとおりであり、pH 6.0 及び pH 7.4 の両条件下において、本薬のヒト及びカンクイザル FcRn への結合親和性は高かった。一方、ラット及びマウスの FcRn に対する本薬の結合親和性を同様に検討した結果、それぞれ 50 nmo/L 及び 400 nmol/L までの濃度で FcRn に結合しなかった。

表 5 ヒト及びカンクイザルの FcRn に対する本薬の結合親和性

	ヒト		カンクイザル	
pH	6.0	7.4	6.0	7.4
K_D 値 (pmol/L)	≤ 31.7	≤ 57.8	≤ 26.2	58

3.1.1.5 HAEC におけるヒト IgG 及びアルブミンリサイクルに対する本薬の阻害作用 (CTD 4.2.1.1.6)

FcRn と結合せずリサイクルされなかった IgG は細胞内でリソソームに輸送され蓄積することから、IgG のリサイクルに対する本薬の阻害作用を検討するために、FcRn 発現細胞であるヒト大動脈内皮細胞 HAEC を用いて細胞内 IgG の蓄積を測定した。HAEC を本薬（0.001～32 nmol/L）、陰性対照のアイソタイプ IgG（B21M IgG1 : 0.032～1000 nmol/L）又はアルブミン結合部位に結合する抗体（ADM31 : 0.01～300 nmol/L）でそれぞれ 1 時間処理した後、蛍光標識された IgG（最終濃度 13.3 nmol/L）を添加し、18～20 時間インキュベート後に標識 IgG をフローサイトメーターで測定した。その結果、本薬処理によって HAEC 内の標識 IgG の蓄積が濃度依存的に増加し、IgG のリサイクルに対する本薬の阻害活性の IC_{50} 値は 0.21 nmol/L であった。この変化は、アイソタイプ IgG 及びアルブミン結合部位に結合する抗体では認められなかった。

FcRn はアルブミンの動態にも関与していることから、アルブミンのリサイクルに対する本薬の作用を同様に確認した結果、本薬はアルブミンの蓄積には影響を及ぼさなかった。

3.1.1.6 HAEC 及び HVT における本薬の FcRn 占有及び IgG リサイクルに対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.7)

FcRn を介した IgG リサイクル及びトランスサイトーシスが認められる HAEC 及び HVT をそれぞれ用いて、本薬の FcRn 占有（細胞内の標識本薬蛍光強度を測定）及び IgG リサイクルの阻害作用（細胞内の IgG 蓄積を測定）を評価するために、フローサイトメーターを用いて、蛍光強度を測定した。HAEC

では、本薬は細胞標識した本薬の蛍光強度を濃度依存的に低下させ、IC₅₀ 値は 0.037 µg/mL であった。ヒト IgG 存在下で本薬による濃度依存的な細胞内標識 IgG の蓄積が認められ EC₅₀ 値は 0.034 µg/mL であった。HVT でも同様の結果が得られ、IC₅₀ 値は 0.029 µg/mL 及び EC₅₀ 値は 0.028 µg/mL であった。

3.1.1.7 本薬のエフェクター機能 (CTD 4.2.1.1.5)

本薬が Fc 領域のグリコシル化によるエフェクター機能を有さないことを確認するため、ヒト FcRn 遺伝子導入 HEK293 細胞及び生物発光細胞を用いたレポーターアッセイにて ADCC 及び ADCP 活性を、ヒト血清補体とインキュベート後の HEK293 細胞の細胞生存率（細胞溶解率）を測定することにより CDC 活性をそれぞれ評価した。その結果、本薬の Fc 領域がグルコシル化されている M281 (N021) は濃度依存的に ADCC、ADCP 及び CDC 活性を誘導した一方で、Fc 領域がグルコシル化されていない本薬では誘導は認められなかった。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 ヒト FcRn トランスジェニックマウス (Tg32) マウスの単球における本薬の FcRn 占有率とマウス血漿中ヒト IgG 濃度との相関 (CTD 4.2.1.1.8)

循環血中の単球における本薬の FcRn 占有率及び IgG の分解速度の相関を評価するため、雄性 Tg32 マウス（各群 16 例）に対してヒト IgG 500 mg/kg を単回静脈内投与した 2 日後、本薬 0.2、2、20、50 及び 100 mg/kg 又は溶媒 (PBS) を単回静脈内投与し、蛍光標識抗 FcRn 抗体及びフローサイトメーターを用いて本薬投与 2～168 時間後のマウス血漿中の単球における本薬の FcRn 占有率を測定した。その結果、投与 2 時間後では本薬 2 mg/kg 以上投与群で FcRn 占有率 85%を超えるものの経時的に低下した。高い FcRn 占有率の持続時間は用量依存的に延長し、本薬 100 mg/kg 投与群においては 90%を超える FcRn 占有率が 72 時間持続した。

本薬投与前、投与 2～168 時間後のマウス血漿中のヒト IgG 濃度を測定した結果、溶媒投与群と比較して、本薬 20 mg/kg 以上投与群では循環血中から 90%を超えるヒト IgG が 72 時間後までに経時的に消失し、その消失の速度は用量依存的に大きかった。

本薬は循環血中 IgG の分解速度と単球の FcRn 占有時間の両方を用量依存的に増加させた。

3.2 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略は表 6 のとおりであった。

表 6 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	カニクイザル (雌雄各 3 例)	神経学的評価	0 ^{a)} 、20、100、306 mg/kg (週 1 回)	静脈内	影響なし	4.2.3.2.2
心血管系	カニクイザル (雌雄各 3 例)	心電図 (PR、QRS、QT 間隔及び心拍数)	0 ^{a)} 、20、100、306 mg/kg (週 1 回)	静脈内	影響なし	4.2.3.2.2
	カニクイザル (雌雄各 3 例)	心電図 (PR、QRS、QT 間隔及び心拍数)	0 ^{b)} 、20、100、300 mg/kg (週 1 回) 50 mg/kg (週 2 回)	静脈内	影響なし	4.2.3.2.3
呼吸系	カニクイザル (雌雄各 3 例)	呼吸数	0 ^{a)} 、20、100、306 mg/kg (週 1 回)	静脈内	影響なし	4.2.3.2.2

a) 24.2 mmol/L リン酸ナトリウム

b) 生理食塩液

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明した。

MG は病原性 IgG 自己抗体介在性の疾患であり、IgG による神経筋接合部のコリン作動性神経伝達障害を病態とし、変動する筋力低下や易疲労性を特徴とする (Lancet Neurol 2015; 14: 1023-36)。循環血中の IgG は、非特異的なピノサイトーシス又はエンドサイトーシス等を介して細胞内に取り込まれる。pH 6.5 以下のエンドソーム内で IgG は FcRn と強固に結合し、FcRn に結合した IgG はその後細胞表面に輸送されるが、細胞外の中性条件では FcRn に対してほとんど結合親和性を示さないため、再び循環血中に放出される。このような機序により IgG がリサイクルされる (Nat Rev Immunol 2007; 7; 715-25)。

本薬は FcRn の IgG 結合部位を高い親和性で標的とする完全ヒト型モノクローナル抗体であり、FcRn と結合し IgG のリサイクルを阻害することにより、病原性 IgG 自己抗体を含む循環血中の IgG 濃度を減少させ、IgG 自己抗体の種類等によらず gMG に対する効力を示すと考えられる。

効力を裏付ける試験において、本薬は pH 6.0 及び pH 7.4 のいずれの条件下においても高い結合親和性で FcRn と結合し (3.1.1.4 参照)、HAEC 及び HVT 内の IgG リサイクルに対して阻害作用を示した (3.1.1.5 及び 3.1.1.6 参照)。また、本薬はラット及びマウス FcRn との交差反応性がなく、MG に関する効力を適切に評価可能な疾患モデル動物が存在しないため、モデル動物を用いた試験は実施していないが、ヒト FcRn を発現させた Tg32 マウスを用いた検討において、血漿中ヒト IgG 濃度の減少及び血漿中ヒト IgG 分解速度の上昇が確認された (3.1.2.1 参照)。

以上より、本薬は IgG 自己抗体が原因となる疾患である gMG の治療薬として期待できると考える。

機構は、提出された効力を裏付ける試験成績等を踏まえ、gMG に対する本薬の有効性は期待できると考える。また、提出された安全性薬理試験からは、本薬の臨床使用時に中枢神経系、心血管系及び呼吸系に重大な影響を及ぼす可能性は低いと判断する。

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、カニクイザル又はマウスを用いた薬物動態試験及びカニクイザルを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を静脈内投与したときの試験成績が提出された。本薬は静脈内投与後、ペプチドやアミノ酸に分解されと考えられたことから、代謝及び排泄に関する検討は実施されていない。

血清中本薬濃度は ELISA (定量下限: 150 ng/mL) を用いて測定された。また、血清中 ADA は ECLIA を用いて測定された。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

雄性カニクイザルに本薬を単回静脈内投与したときの本薬の血清中薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった (参考 CTD 4.2.2.2.1、参考 CTD 4.2.2.2.2)。なお、本試験において ADA は測定されていない。

表 7 雄性カニクイザルに単回静脈内投与したときの本薬の血清中薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg/kg)	例数	AUC _{0-∞} (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)
0.2	3	—	—
2	3	345±46	3.9±1.1
20	3	15600±3450	27.5±11.5
50	3	42100±1920	29.6±4.6
100	3	93800±3870	39.7±3.7
340 ^{a)}	3	419000±60300	78.2±10.8

平均値±標準偏差

—：全測定時点で定量下限値未満

a) 0.2～100 mg/kg 群とは異なる試験で検討された

4.1.2 反復投与試験

毒性試験において、雌雄カニクイザルに本薬を週に 1 又は 2 回、26 週間反復静脈内投与したときのトキシコキネティクスが検討された (CTD 4.2.3.2.3)。本薬の血清中薬物動態パラメータは表 8 のとおりであり、反復投与後の AUC_{0-t} は用量比を上回って増加し、性差は認められなかった。また、反復投与により蓄積する傾向は認められなかった。被験動物の 28 例中、300 mg/kg/回の 3 例を除く 25 例が ADA 陽性であった。

表 8 雌雄カニクイザルに本薬を反復静脈内投与したときの本薬の血清中薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg/kg/回)	投与頻度	性別	例数	測定時点	AUC _{0-t} ^{a)} (μg・h/mL)
20	週に 1 回	雄	3	1 日目	22200±3380
			3	13 週目	2740、3140 ^{b), c)}
			3	26 週目	2090、3320 ^{b), c)}
		雌	3	1 日目	31000±14000
			3	13 週目	4580、6280 ^{b), d)}
			3	26 週目	4910、5780 ^{b), d)}
50	週に 2 回	雄	3	1 日目	22800±1560
			3	13 週目	13500±16400
			3	26 週目	26500±10700
		雌	3	1 日目	21400±3450
			3	13 週目	1390、25200 ^{b), d)}
			3	26 週目	22600、23500 ^{b), d)}
100	週に 1 回	雄	3	1 日目	125000±9180
			3	13 週目	97700±84900
			3	26 週目	105000±74900
		雌	3	1 日目	126000±4510
			3	13 週目	107000±18600
			3	26 週目	133000±5500
300	週に 1 回	雄	5	1 日目	339000±17200
			4	13 週目	384000±73300
			2	26 週目	429000、453000 ^{b)}
		雌	5	1 日目	370000±28600
			5	13 週目	391000±18000
			3	26 週目	516000±54525

平均値±標準偏差

a) 20、100 及び 300 mg/kg/回群では 96 時間まで、50 mg/kg/回群では 24 時間までの血清中本薬濃度に基づき検討された

b) 2 例の個別値

c) 3 例中 1 例は全測定時点で定量下限値未満

d) 3 例中 1 例は測定ポイントが少なく薬物動態パラメータが算出できなかった

4.2 分布

4.2.1 マウスにおける組織分布

Tg32 マウスに本薬の蛍光標識体 250 μ g を単回静脈内投与し、投与 144 時間後までの本薬の分布を検討した結果、主に肝臓に分布した（参考 CTD 4.2.2.3.1）。

4.2.2 胎盤通過性

妊娠サルに本薬 100 又は 300 mg/kg を妊娠 45 日から週 1 回反復静脈内投与し、妊娠 100 又は 140 日に帝王切開若しくは自然分娩したときの胎児の血清中濃度を検討した結果、本薬 300 mg/kg が投与された妊娠 140 日の胎児の血清中に本薬が検出された（母動物の血清中本薬濃度の 1.5%以下）。妊娠 100 日目及び自然分娩の胎児では検出されなかった。

4.3 代謝及び排泄

本薬はヒト化 IgG モノクローナル抗体であり、本薬を静脈内投与した後はペプチドやアミノ酸に分解され、排泄されると考えられたことから、代謝及び排泄に関する非臨床薬物動態試験は実施されていない。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、特段の問題は認められないと判断する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（免疫毒性試験、組織交差反応性試験、溶血性試験）の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の急性毒性については、カニクイザルを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験（5.2 参照）における初回投与後の一般状態において評価された。初回投与後に一般状態への影響は認められず、本薬の概略の致死量は、306 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験（4 及び 26 週間）が実施された（表 9）。主な所見として、本薬の薬理作用に伴う血中 IgG 濃度の低下、アルブミンの減少が認められた。

カニクイザルを用いた 26 週間反復静脈内投与毒性試験の無毒性量（300 mg/kg）における本薬の曝露量¹⁾（AUC_{0-7day}：19333 μ g $\cdot$ day/mL）は、gMG 患者に本剤 15 mg/kg を 2 週に 1 回又は 30 mg/kg を 4 週に 1 回静脈内投与したときの曝露量²⁾（AUC_{0-14day}：918 μ g $\cdot$ day/mL 又は AUC_{0-28day}：2317 μ g $\cdot$ day/mL）と比較して 33～42 倍であった。

1) 雌雄サルに本薬 300 mg を週に 1 回 26 週間反復静脈内投与したときの AUC_{0-96h}（4.1.2 参照、雌雄 5 例の平均値）を AUC_{0-7day} に換算した。

2) PPK 解析（6.2.4 参照）により推定された AUC_t。

表 9 反復静脈内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)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	CTD
雌雄 カニク イザル	静脈内	4 週間＋ 休薬 9 週間	0 ^{a)} 、20、100、306 を週 1 回	≥ 20 : IgG 低下、アルブミン減少 ^{b)} 100 : コレステロール増加 ^{b)} 回復性 : あり	306	4.2.3.2.2
雌雄 カニク イザル ^{c)}	静脈内	26 週間＋ 休薬 8 週間	0 ^{d,e)} 、20、100、 300 ^{e)} を週 1 回、 又は 50 を週 2 回	安楽死 : 300 (雄 1/5 例 ^{f)}) ≥ 20 : IgG・抗キーホールリンペットヘモシアニン (KLH) IgG 低下、アルブミン減少 ^{e)} 300 : コレステロール増加 ^{e)} 回復性 : あり	300	4.2.3.2.3

a) 24.2 mmol/L リン酸ナトリウム

b) 軽微な変化であること、関連する一般状態及び病理組織学的所見が認められなかったこと等を踏まえ、有害な所見ではないと判断した。

c) 中和抗体の測定、免疫毒性評価（末梢血のイムノフェノタイピング、KLH 投与による T 細胞依存性抗体産生）を実施した。

d) 生理食塩液

e) 対照群及び 300 mg/kg 投与群の全個体においてリンホクリプトウイルスが検出された。

f) 申請者は、状態悪化についてリンホクリプトウイルスの再活性化及び二次的な炎症反応が原因であり、1 例のみで認められたこと、当該個体の IgG の低下の程度は他の個体と同程度であること、本薬はウイルス感染に対する細胞性免疫の主要な構成要素である T 細胞及び NK 細胞に影響を及ぼさないこと（5.7.1 参照）等を踏まえると、リンホクリプトウイルスの再活性化と本薬投与との関連性は低いと考察している。

5.3 遺伝毒性試験

本薬はバイオテクノロジー応用医薬品であり、高分子であることから正常細胞の細胞膜及び核膜を通過せず DNA や染色体と相互作用しないと考えられることから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬はげっ歯類の FcRn と交差反応しないことから、ラット及びマウスを用いたがん原性試験は実施されていない。申請者は、以下の点を踏まえると本薬の発がんリスクは低いと説明している。

- ・ T 細胞及び NK 細胞を枯渇させる免疫抑制剤は発がんリスクの増加と関連する傾向があるが（Regul Toxicol Pharmacol 2016; 75: 72-80）、本薬の免疫毒性評価において T 細胞及び NK 細胞への影響は認められていないこと（5.7.1 参照）。
- ・ 本薬は循環血中の IgG の異化を亢進するため、理論的にはがん抗原に対する液性免疫応答を低下させる可能性があるものの、免疫毒性評価において、抗体産生能への影響は認められなかったこと（5.7.1 参照）から、腫瘍免疫に影響を与えないと考えられること。
- ・ 本薬のサル反復投与毒性試験では、増殖性変化、内分泌系への影響は認められなかった（5.2 参照）。

5.5 生殖発生毒性試験

カニクイザルを用いた拡張型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（ePPND 試験）が実施された（表 10）。

本試験における無毒性量（300 mg/kg）での曝露量³⁾（AUC_{0-7day} : 11000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）は、gMG 患者に本剤 15 mg/kg を 2 週に 1 回又は 30 mg/kg を 4 週に 1 回静脈内投与したときの曝露量²⁾（AUC_{0-14day} : 918 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 又は AUC_{0-28day} : 2317 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ ）と比較して 19～24 倍であった。本試験において認められた胎盤梗塞及び胎児死亡の所見については、5.R.1 にて議論する。

受胎能への影響については、サルを用いた 26 週間反復静脈内投与毒性試験における雌雄生殖器の病

3) 本試験で測定された血清中本薬濃度の AUC_{0-96h} を AUC_{0-7day} に換算した。

理組織学的検査において本薬投与に関連する変化は認められなかったことから、本薬は受胎能に影響を及ぼす可能性は低いと判断された。

表 10 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)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	CTD
拡張型出生前出生後の発生並びに母体機能に関する試験	妊娠カニクイザル	静脈内	第1相 ・妊娠 45 日～妊娠 100 日 ・妊娠 45 日～140 日 ・妊娠 45～分娩 ^{a)}	0 ^{b)} 、100、300、週 1 回	母動物 ^{c)} ： ≥100：IgG 低下、ADA の発現 胎児・F1 出生児 ^{c)} ： IgG 低下	母動物及び胎・胎児発生：300	4.2.3.5.3.1
			第2相 妊娠 45 日～分娩		母動物： ≥100：IgG 低下、胎盤梗塞、母体胎盤のらせん動脈の血栓症 ^{d)} 、胎児死亡（流産及び死産） ^{e)} 、ADA の発現 F1 出生児 ^{d)} ： IgG 低下	母動物及びF1 出生児の発生：300	

a) 自然分娩日に出生児の剖検を実施した。

b) 生理食塩液

c) 病理組織学的検査、ADA、中和抗体の測定等を実施した。

d) 対照群の 0/12 例、100 mg/kg 群の 2/14 個体及び 300 mg/kg 群の 2/11 例で認められた。

e) 胎盤梗塞が認められた個体で、100 mg/kg 群の 1/2 例及び 300 mg/kg 群の 2/2 例に認められた。

f) 出生児は生後 6 カ月まで観察し、心拍数及び呼吸数の測定、血液学的検査及び血液生化学的検査、病理組織学的検査（腸管関連リンパ組織、リンパ節、小腸、脾臓、胸腺、肉眼的病変部）、KLH 投与による T 細胞依存性抗体産生評価、イムノフェノタイピングを実施した。

5.6 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性について、ウサギを用いた静脈内又は静脈周囲投与試験、サルを用いた静脈内又は皮下投与試験（表 11）及びサルを用いた 26 週間反復静脈内投与毒性試験（5.2 参照）において評価された。局所刺激性に関連した病理組織学的所見は認められず、本薬の局所刺激性のリスクは低いと判断された。

表 11 局所刺激性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	CTD
雄 ウサギ (NZW)	100mg/kg を静脈内に単回又は 2 回、3.06 mg/kg を静脈周囲に単回又は 2 回投与。投与部位の皮膚スコア評価及び病理組織学的検査を実施。	所見なし	4.2.3.6.1
雌 カニクイザル	42 mg/kg を静脈内又は皮下に単回投与。投与部位の観察及び皮膚スコア評価を実施。	所見なし	4.2.2.2.3

5.7 その他の試験

5.7.1 免疫毒性試験

本薬の免疫毒性は、本薬のサルを用いた免疫毒性試験（表 12）、サルを用いた 26 週間反復静脈内投与毒性試験（5.2 参照）において評価された。抗 KLH IgG の減少は薬理作用による血清中総 IgG 減少に起因するものであり、液性免疫への影響を示唆する所見ではないと判断された。

表 12 免疫毒性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	CTD
雌雄 カニクイザル	本薬 0 ^{a)} 、10、100 を週 1 回、8 週間静脈内投与し、リンパ節・脾臓・胸腺の病理組織学的検査、イムノフェノタイピング、顆粒球及び単球の食作用及び活性酸素生成、細胞傷害性 T 細胞活性、NK 細胞活性、サイトカイン、抗 KLH 抗体及び抗破傷風トキソイド抗体（IgG 及び IgM）を測定した。	≥10：抗 KLH IgG ・ IgG 低下 回復性：あり	4.2.3.7.2.1

a) 生理食塩液

5.7.2 組織交差反応性試験

ヒト及びサル組織を用いた組織交差反応性試験が実施され、複数の組織の細胞質において本薬の結合が認められた（表 13）。当該陽性反応について、申請者は FcRn が細胞内小胞に存在するためであり、オフターゲット結合は認められないと説明している。

表 13 組織交差反応試験成績の概略

試験系	試験方法	陽性組織	CTD
ヒト（成人、新生児及び胎児）組織及びカニクイザル（成熟動物及び胎児）組織	凍結組織切片を用いて本薬（5 及び 20 µg/mL）の組織結合性を評価	ヒト：25 組織 ^{a)} における外膜、被膜、結合組織の間質細胞の細胞質 サル：20 組織 ^{b)} における外膜、被膜、結合組織の間質細胞の細胞質	4.2.3.7.7.1

- a) 副腎、膀胱、乳房、眼、消化管（胃、小腸、結腸）、心臓、肝臓、膵臓、肺、リンパ節、甲状腺、副甲状腺、唾液腺、胎盤、前立腺、皮膚、横紋筋、骨格筋、精巣、胸腺、尿管、子宮（頸部及び内膜）
b) 副腎、膀胱、骨髄、乳房、消化管（胃、小腸、結腸）、小脳、心臓、腎尿細管、肝臓、リンパ節、唾液腺、胎盤、横紋筋、精巣、胸腺、甲状腺、扁桃、子宮頸部

5.7.3 溶血性試験

ヒト及びサルの全血を用いて本薬の溶血作用の有無が評価され、検討された濃度で溶血作用は認められなかった（表 14）。

表 14 溶血性試験成績の概略

試験系	試験方法	結果	CTD
<i>in vitro</i>	ヒト及びカニクイザルの全血と本薬（0.153、1.53、15.3 mg/mL）を 37℃、1 時間インキュベートし溶血の有無を確認	溶血作用、凝集、赤血球形態の異常は認められなかった	（参考） 4.2.3.7.7.2

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

サルを用いた ePPND 試験の第 2 相（妊娠 45 日～分娩）において胎盤梗塞、流産及び死産が認められたことから、機構は当該所見の発生機序及びヒトで安全性上の懸念となる可能性について説明を求めた。申請者は、以下のように説明した。

ADA は I 型又は III 型過敏反応の発現に関与することが報告されており（Toxicol Pathol, 2014; 42: 293-300）、ePPND 試験で ADA が認められた個体では I 型又は III 型の過敏反応が発現していた可能性がある。I 型又は III 型の過敏反応では、炎症性メディエーターによる還流障害や免疫複合体により、胎盤底のらせん動脈の閉塞や血流減少を引き起こし、梗塞を引き起こす可能性があることが報告されており（American Registry of Pathology, eds. DW King, American Registry of Pathology, Washington DC 2004; 117-62）、ePPND 試験で胎盤梗塞が認められたサルでは子宮のらせん動脈の血栓が認められていた。加えて、妊娠により凝固状態が変化し凝固亢進状態となることが報告されており（Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2010; 24: 339-52）、妊娠中の凝固亢進は胎盤梗塞の一因となる。以上の検討を踏まえると、ePPND 試験では凝固パラメータを評価していないが、胎盤梗塞は、本薬の免疫原性及び妊娠中の凝固亢進により生じた可能性がある。また、流産及び死産は、胎盤梗塞による胎盤機能の低下により生じた可能性がある（American Registry of Pathology, eds. DW King, American Registry of Pathology, Washington, DC. 2004; 117-62）。一方で、ヒトの免疫原性の予測において、サルの免疫原性の情報の有用性は低いと考えられること（MAbs 2013; 5: 810-6）等を踏まえると、胎盤梗塞、流産及び死産が臨床使用時に安全性上の問題となる可能性は低いと考える。なお、ePPND 試験の第 2 相における 100 及び 300 mg/kg/週群の児損失率（胎児及び乳児合算値：33.3%（6/18 例）及び 38.9%（7/18 例））は対照群（38.9%（7/18 例））と同程度であり、試験実施施設におけるカニクイザルを用いた ePPND 試験の背景データの範囲内（20.0～

42.9%)であった。

機構は、申請者の説明に加え、本薬投与群において、正常分娩した動物と比較して流産及び死産した動物では胎盤の梗塞及び血栓の発現割合に増加傾向が認められること（正常分娩動物：4%（1/25 例））、流産及び死産した動物：27%（3/11 例）も考慮すると、胎盤梗塞、流産及び死産の発現機序に関する申請者の説明は理解可能であり、これらの所見が臨床使用時に安全性上の問題となる可能性が低いという申請者の説明は妥当と判断する。

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

本薬の血清中濃度の測定には、ELISA（定量下限：0.150 µg/mL）又は ECLIA（定量下限：0.010 µg/mL）が用いられた。本薬に対する結合抗体は ECLIA、本薬に対する中和抗体は細胞ベースフローサイトメトリ法又は ECLIA を用いて測定された。なお、臨床試験製剤と申請製剤は原薬の本薬濃度等が異なるが、同等性／同質性が確認され、また、薬物動態に及ぼす影響はないことが確認された。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.2: MOM-M281-010 試験＜2019 年 9 月～12 月＞）

日本人健康成人（薬物動態評価例数：18 例、薬力学評価例数：24 例）を対象に、本剤 10、30 又は 60 mg/kg を単回静脈内投与したときの本薬の血清中薬物動態パラメータは表 15、血清中総 IgG 濃度推移は表 16 のとおりであった。

表 15 日本人健康成人に本剤を単回静脈内投与したときの本薬の血清中薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
10	6	6670±641	16.1±5.9
30	6	38630±4510	24.2±7.5
60	6	112400±13442	39.7±10.8

平均値±標準偏差

表 16 日本人健康成人に本剤を単回静脈内投与したときの血清中総 IgG 濃度推移

	10 mg/kg		30 mg/kg		60 mg/kg	
	血清中総 IgG 濃度 (mg/dL)	ベースラインに 対する割合 (%)	血清中総 IgG 濃度 (mg/dL)	ベースラインに 対する割合 (%)	血清中総 IgG 濃度 (mg/dL)	ベースラインに 対する割合 (%)
ベースライン	1022.0±91.2	—	1263.2±243.9	—	1160.0±210.6	—
Day 1	968.0±94.0	94.7±2.3	1234.6±218.6 ^{a)}	93.0±2.4 ^{a)}	1185.3±172.4	102.7±4.4
Day 2	925.3±90.4	90.6±3.9	1088.7±243.1	85.8±3.8	1140.5±195.9	98.6±4.4
Day 3	777.5±84.4	76.0±2.5	939.7±217.6	74.1±4.1	954.3±199.0	82.2±5.2
Day 4	682.0±93.8	66.5±3.7	846.5±209.2	66.6±5.0	837.2±195.4	71.9±6.7
Day 5	572.2±79.8	55.9±3.5	731.2±199.1	57.3±5.6	738.5±188.9	63.2±5.6
Day 8	520.3±68.8	50.8±2.4	470.5±143.3	36.7±4.7	501.3±154.5	42.7±7.0
Day 10	543.5±78.9	53.0±3.6	399.5±121.7	31.2±3.6	401.8±147.3	34.0±7.2
Day 12	593.0±75.8	57.9±3.8	399.3±108.8	31.2±2.7	346.7±140.7	29.2±7.2
Day 15	680.5±77.9	66.5±4.4	474.0±123.1	37.2±2.9	281.7±105.1	23.8±5.2
Day 18	692.3±86.9	67.6±4.7	502.8±139.3 ^{a)}	41.8±6.1 ^{a)}	292.7±73.0	25.0±2.7
Day 22	768.5±86.3	75.1±3.7	661.7±170.0	51.9±4.1	398.2±80.4	34.4±4.6
Day 29	829.5±111.5	80.9±4.5	802.0±236.9	62.6±6.4	554.0±136.8	47.7±7.7
Day 43	936.0±108.2	91.5±5.5	1041.5±355.0	80.8±11.6	744.7±163.8	64.3±9.1

6 例の平均値±標準偏差

a) 5 例

本剤投与後に全被験者で ADA が評価され、本剤 60 mg 群の 1 例で ADA 陽性と判定された。

安全性について、有害事象はプラセボ群で 0 例、本剤 10 mg/kg 群で 0 例、本剤 30 mg/kg で 2 例（注入に伴う反応、インフルエンザ様疾患・浮動性めまい各 1 例）及び本薬 60 mg/kg 群で 1 例（浮動性めまい・下痢）に認められた。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、本剤 30 mg/kg の 1 例（注入に伴う反応）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。

6.2.2 gMG 患者における検討

6.2.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2: MOM-M281-011 試験＜2021 年 7 月～継続中（2023 年 11 月 17 日データカットオフ、2024 年 3 月 31 日追加データカットオフ、2024 年 8 月 23 日データカットオフ）＞）

18 歳以上の日本人及び外国人 gMG 患者を対象に、プラセボ又は本剤 30 mg/kg を単回静脈内投与し、初回投与 2 週間以降はプラセボ又は本剤 15 mg/kg を 2 週間隔で点滴静注（15 mg/kg Q2W）したときの本剤群における血清中本薬濃度推移は表 17、血清中総 IgG 濃度推移は表 18 のとおりであった。

表 17 18 歳以上の gMG 患者に本剤を静脈内投与したときの血清中本薬濃度推移（011 試験、二重盲検期）

評価時点		自己抗体陽性 (77 例)		自己抗体陰性 (21 例)		全集団 (98 例)	
		評価 例数	血清中本薬濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	評価 例数	血清中本薬濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	評価 例数	血清中本薬濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
Day 1	投与前	76	0.0 $\pm$ 0.0	21	0.0 $\pm$ 0.0	97	0.0 $\pm$ 0.0
	投与 45 分後	76	887.7 $\pm$ 154.7	21	842.8 $\pm$ 247.5	97	878.0 $\pm$ 178.3
Week 2	投与前	73	0.4 $\pm$ 2.2	20	1.4 $\pm$ 6.4	93	0.7 $\pm$ 3.5
	投与 45 分後	73	443.9 $\pm$ 81.5	20	458.2 $\pm$ 98.6	93	446.9 $\pm$ 85.1
Week 4	投与前	72	0.0 $\pm$ 0.0	18	0.0 $\pm$ 0.0	90	0.0 $\pm$ 0.0
	投与 45 分後	72	450.7 $\pm$ 91.1	19	460.1 $\pm$ 95.4	91	452.7 $\pm$ 91.6
Week 8	投与前	68	0.0 $\pm$ 0.1	15	0.0 $\pm$ 0.0	83	0.0 $\pm$ 0.0
	投与 45 分後	68	443.3 $\pm$ 77.8	14	451.7 $\pm$ 88.5	82	444.7 $\pm$ 79.2
Week 12	投与前	62	0.1 $\pm$ 1.0	15	0.0 $\pm$ 0.0	77	0.1 $\pm$ 0.9
	投与 45 分後	60	441.8 $\pm$ 90.5	15	459.3 $\pm$ 62.4	75	445.3 $\pm$ 85.5
Week 16	投与前	59	6.2 $\pm$ 47.5	14	3.2 $\pm$ 8.1	73	5.6 $\pm$ 42.8
	投与 45 分後	58	418.9 $\pm$ 115.3	14	423.6 $\pm$ 63.9	72	419.8 $\pm$ 106.9
Week 20	投与前	58	0.0 $\pm$ 0.1	13	0.0 $\pm$ 0.0	71	0.0 $\pm$ 0.1
	投与 45 分後	58	424.4 $\pm$ 88.9	13	456.2 $\pm$ 68.7	71	430.3 $\pm$ 86.0
Week 24	投与前	54	0.0 $\pm$ 0.0	11	42.0 $\pm$ 131.2	65	7.1 $\pm$ 54.2

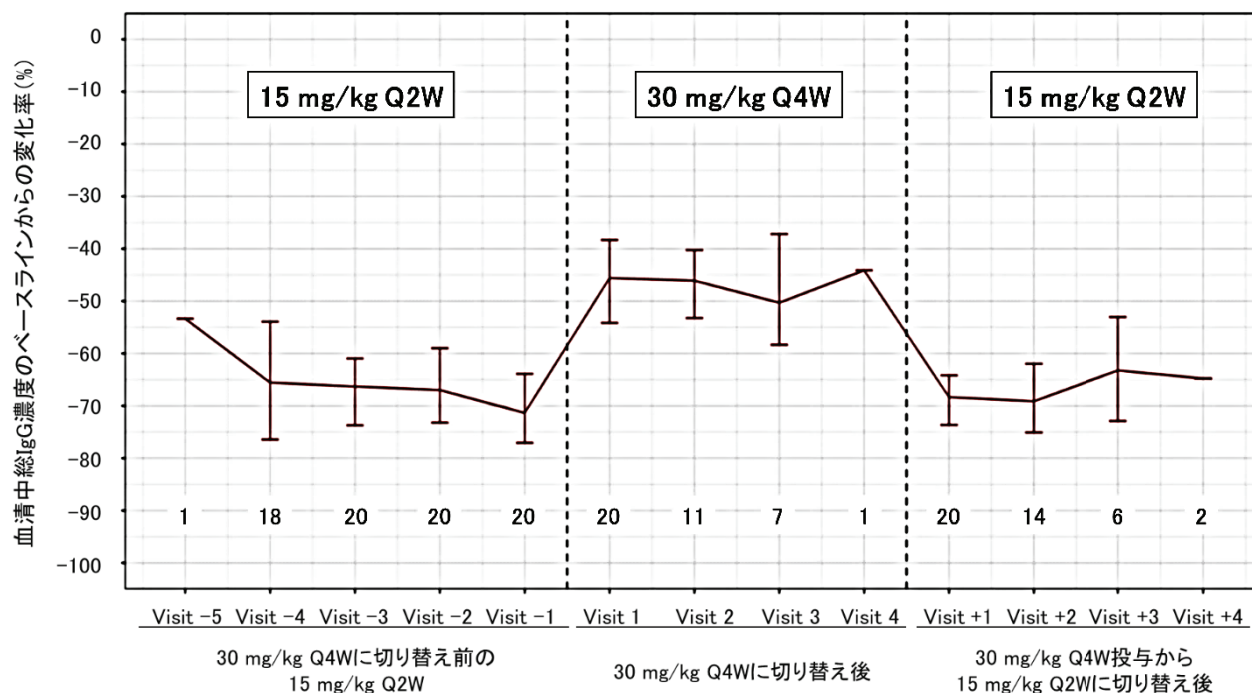
平均値 $\pm$ 標準偏差

表 18 18 歳以上の gMG 患者に本剤を静脈内投与したときの血清中総 IgG 濃度推移（011 試験、二重盲検期）

評価時点	自己抗体陽性 (77 例)			自己抗体陰性 (20 例)			全集団 (97 例)		
	評価 例数	血清中 総 IgG 濃度 (g/L)	ベースライン からの変化率 (%)	評価 例数	血清中 総 IgG 濃度 (g/L)	ベースライン からの変化率 (%)	評価 例数	血清中 総 IgG 濃度 (g/L)	ベースライン からの変化率 (%)
ベースライン	77	9.5 $\pm$ 2.5	—	20	8.8 $\pm$ 2.7	—	97	9.4 $\pm$ 2.5	—
Week 2	71	2.7 $\pm$ 1.2	-72.9 $\pm$ 7.5	19	2.1 $\pm$ 0.9	-76.8 $\pm$ 6.3	90	2.6 $\pm$ 1.2	-73.7 $\pm$ 7.4
Week 4	71	3.2 $\pm$ 1.3	-68.1 $\pm$ 8.9	18	2.5 $\pm$ 0.9	-71.4 $\pm$ 9.6	89	3.0 $\pm$ 1.3	-68.7 $\pm$ 9.1
Week 6	69	3.4 $\pm$ 1.4	-65.4 $\pm$ 10.6	15	2.5 $\pm$ 0.9	-71.8 $\pm$ 11.8	84	3.3 $\pm$ 1.4	-66.5 $\pm$ 11.0
Week 8	69	3.3 $\pm$ 1.4	-67.2 $\pm$ 9.2	16	2.5 $\pm$ 0.9	-70.9 $\pm$ 12.8	85	3.1 $\pm$ 1.4	-67.9 $\pm$ 10.0
Week 12	68	3.3 $\pm$ 1.7	-67.0 $\pm$ 12.1	17	2.5 $\pm$ 1.1	-70.4 $\pm$ 13.8	85	3.1 $\pm$ 1.7	-67.7 $\pm$ 12.5
Week 16	68	3.2 $\pm$ 1.5	-67.3 $\pm$ 11.5	16	2.4 $\pm$ 0.9	-71.9 $\pm$ 6.3	84	3.0 $\pm$ 1.4	-68.2 $\pm$ 10.8
Week 20	68	3.5 $\pm$ 1.6	-64.9 $\pm$ 13.3	16	2.5 $\pm$ 1.2	-70.7 $\pm$ 14.9	84	3.3 $\pm$ 1.6	-66.0 $\pm$ 13.7
Week 22	66	3.2 $\pm$ 1.4	-67.4 $\pm$ 10.5	17	2.4 $\pm$ 1.2	-71.9 $\pm$ 14.1	83	3.0 $\pm$ 1.4	-68.3 $\pm$ 11.4
Week 24	68	3.4 $\pm$ 1.7	-65.7 $\pm$ 12.2	16	2.4 $\pm$ 0.9	-71.4 $\pm$ 10.3	84	3.2 $\pm$ 1.6	-66.8 $\pm$ 12.0

平均値 $\pm$ 標準偏差

また、24 週間の二重盲検期以降の非盲検継続投与期（OLE 期）に 15 mg/kg Q2W で 24 週間投与後、15 mg/kg Q2W から本剤 30 mg/kg を 4 週間隔で点滴静注（30 mg/kg Q4W）に切り替えた被験者（20 例⁴⁾）について、OLE 期開始後に 15 mg/kg Q2W から 30 mg/kg Q4W に切り替えし、さらに 20 年 月の開発方針の変更により再度 15 mg/kg Q2W に切替え後までの、一連の血清中総 IgG 濃度推移は図 1 のとおりであり、15 mg/kg Q2W と比較して 30 mg/kg Q4W では血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率（絶対値）が小さくなる傾向が認められた。



図中の数値は各時点における評価例数。被験者によって 15 mg/kg Q2W から 30 mg/kg Q4W への切替え時点及び 30 mg/kg Q4W から 15 mg/kg Q2W への切替え時点が異なるため Visit 単位で集計された。
OLE 期 30 mg/kg Q4W に切替え時点から Visit 1 までの時間（20 例の中央値（最小値、最大値））は、55（14, 84）日であった。
15 mg/kg Q2W 投与期間中及び 30 mg/kg Q4W 投与期間中の各 Visit 間は 12 週間。

図 1 18 歳以上の gMG 患者に本剤 30 mg/kg Q4W を静脈内投与した被験者の血清中総 IgG 濃度推移（011 試験、OLE 期）

二重盲検期に本剤投与後に ADA が評価された 97 例のうち、48 例で ADA 陽性と判定され、そのうち 17 例は中和抗体陽性であった。OLE 期では、Week 108 までの ADA が評価された 194 例のうち、83 例で ADA 陽性と判定され、そのうち 44 例は中和抗体陽性であった。

6.2.2.2 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2: 80202135MYG2001 試験＜2022 年 7 月～継続中（2023 年 12 月 15 日データカットオフ、2024 年 3 月 31 日追加データカットオフ）＞）

12 歳以上の日本人及び外国人 gMG 患者を対象に、本剤 30 mg/kg を単回静脈内投与し、初回投与 2 週間以降は本剤 15 mg/kg を 2 週間隔で点滴静注したときの血清中本薬濃度推移は表 19、血清中総 IgG 濃度推移は表 20 のとおりであった。

4) 30 mg/kg Q4W に切り替えられた被験者は 25 例であり、切替え後の本薬の血清中総 IgG 濃度が確認された被験者は 20 例。

表 19 12 歳以上の gMG 患者に本剤を静脈内投与したときの血清中本薬濃度推移 (2001 試験、非盲検投与期)

評価時点		評価例数	血清中本薬濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
Day 1	投与前	6	0.0 ± 0.0
	投与 45 分後	6	826.7 ± 204.2
Week 2	投与前	5	0.0 ± 0.0
	投与 45 分後	5	435.0 ± 83.5
Week 4	投与前	5	0.0 ± 0.0
	投与 45 分後	5	417.4 ± 73.6
Week 8	投与前	5	0.0 ± 0.0
	投与 45 分後	5	434.2 ± 126.4
Week 12	投与前	5	0.0 ± 0.0
	投与 45 分後	5	419.8 ± 97.1
Week 16	投与前	5	0.0 ± 0.0
	投与 45 分後	5	419.0 ± 107.2
Week 20	投与前	5	0.0 ± 0.0
	投与 45 分後	5	422.4 ± 97.8
Week 24	投与前	4	0.0 ± 0.0

平均値 $\pm$ 標準偏差

表 20 12 歳以上の gMG 患者に本剤を静脈内投与したときの血清中総 IgG 濃度推移 (2001 試験、非盲検投与期)

	評価例数	血清中総 IgG 濃度 (g/L)	ベースラインからの変化率 (%)
ベースライン	5	9.8 ± 3.5	—
Week 2	5	2.8 ± 1.2	-72.2 ± 6.4
Week 4	5	2.6 ± 1.0	-73.6 ± 9.3
Week 6	5	2.7 ± 1.1	-71.5 ± 11.0
Week 8	5	2.9 ± 0.8	-69.4 ± 6.7
Week 12	5	3.1 ± 0.7	-67.0 ± 7.5
Week 16	5	2.8 ± 0.9	-68.5 ± 12.8
Week 20	5	3.3 ± 1.4	-66.2 ± 11.4
Week 24	5	2.9 ± 0.8	-69.0 ± 7.6

平均値 $\pm$ 標準偏差

2023 年 12 月 15 日データカットオフ時点までの全期間（非盲検投与期及び長期継続投与期）を通して、本剤投与後に全被験者（5 例）で ADA が評価され、1 例で ADA 陽性と判定されたが、中和抗体陰性であった。

6.2.3 薬物相互作用試験（参考 CTD 5.3.2.2.1、参考 5.3.2.2.2: MOM-M281-008 試験、80202135EDI1003 試験＜2020 年 10 月～2021 年 3 月、2021 年 8 月～2022 年 5 月＞）

健康成人を対象に、本剤とフレマネズマブ（遺伝子組換え）（IgG 抗体製剤）及びエタネルセプト（遺伝子組換え）（Fc 領域融合タンパク質製剤）を併用した際の薬物動態学的相互作用を検討することを目的として実施された臨床試験の結果は表 21 のとおりであった。

表 21 本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

本剤の 用法・用量	併用薬	併用薬の 用法・用量	例数 (併用時/非併用時)	幾何平均値の比 [90%CI] (併用時/非併用時)	
				$C_{\max}$	AUC_{last}
30 mg/kg を 単回静脈内投与	フレマネズマブ (遺伝子組換え)	225 mg を 単回皮下投与	8/8	0.58 [0.44, 0.76]	0.35 [0.29, 0.42]
15 mg/kg を 単回静脈内投与	エタネルセプト (遺伝子組換え)	50 mg を 単回皮下投与	13/13	0.91 [0.74, 1.12]	0.71 [0.61, 0.84]

6.2.4 PPK 解析

健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 (MOM-M281-001 試験⁵⁾、MOM-M281-007 試験⁶⁾、MOM-M281-010 試験、80202135EDI1001 試験⁷⁾及び 80202135EDI1002 試験⁸⁾、gMG 患者を対象とした第Ⅱ相試験 (MOM-M281-004 試験⁹⁾ 及び 011 試験で得られた、本剤静脈内投与時の血清中本薬濃度 (277 例、3429 測定時点)¹⁰⁾に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.4.3)。なお、本薬の薬物動態は、線形の消失経路及び FcRn 介在性の非線形の消失経路を有する 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本薬の薬物動態パラメータに対する共変量探索を行った結果、CL、Vc 及びベースラインの FcRn に対して人種/民族が統計学的に有意な共変量として選択されたが、申請者は、予測される曝露量の白人と日本人/中国人の違いは 20%未満であり、血清中総 IgG 変化率及び MG-ADL 総スコア変化の予測された差は小さいため、臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低いと説明している。

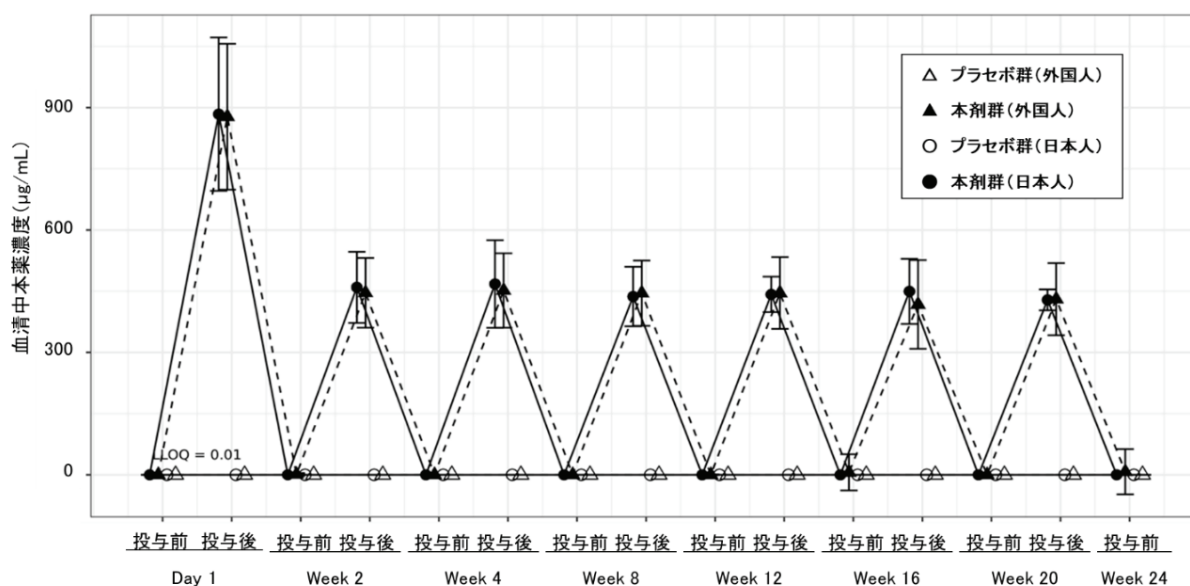
6.R 機構における審査の概略

6.R.1 日本人及び外国人 gMG 患者における本剤の薬物動態及び薬力学の差異について

申請者は、日本人及び外国人 gMG 患者における本剤の薬物動態及び薬力学の差異について、以下のよう説明した。

gMG 患者を対象とした 011 試験において、プラセボ又は本剤 30 mg/kg を単回静脈内投与し、初回投与 2 週間以降はプラセボ又は本剤 15 mg/kg を 2 週間隔で点滴静注したときの血清中本薬濃度は図 2、血清中総 IgG 濃度及び IgG サブタイプ (IgG1~4) のベースラインからの変化量は表 22 のとおりであり、いずれも国内外で大きな差異は認められなかった。

-
- 5) 外国人健康成人を対象に、単回投与パートでは本剤 0.3、3、10、30 又は 60 mg/kg を単回静脈内投与、反復投与パートでは本剤 15 又は 30 mg/kg を週に 1 回計 4 回静脈内投与した海外第Ⅰ相試験
- 6) 外国人健康成人を対象に、本剤 30 又は本剤 60 mg/kg を投与速度を変えて単回静脈内投与した海外第Ⅰ相試験 (30 mg/kg は 7.5~30 分かけて投与、本剤 60 mg は 15 分かけて投与)
- 7) 外国人健康成人を対象に、コホート 1 では本剤 300 若しくは 1200 mg を単回静脈内投与又は本剤 150、300、600、1200、1875 若しくは 3750 mg を単回皮下投与、コホート 2 では本剤 810 mg を週に 1 回計 4 回皮下投与又は本剤 1200 mg を 2 週に 1 回皮下投与した海外第Ⅰ相試験
- 8) 外国人健康成人を対象に、本剤 15、30 又は 45 mg/kg を単回静脈内投与した海外第Ⅰ相試験
- 9) 外国人 gMG 患者を対象に、プラセボ又は本剤のいずれかを 2 週に 1 回、計 5 回静脈内投与 (5 回の投与のうち、本剤投与群では本剤 60 mg/kg を単回、本剤 60 mg を 2 週に 1 回若しくは本剤 5 又は 30 mg/kg を 4 週に 1 回静脈内投与) した海外第Ⅱ相試験。
- 10) 解析対象とされた患者の主な各背景項目 (中央値 (最小値, 最大値)) 又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。
 体重: 73.3 (41, 188) kg、年齢: 44 (18, 81) 歳、血清総 IgG 濃度: 10 (3.08, 19.4) g/L、アルブミン値: 45 (31.0, 52.0) g/L、ALT: 17 (2.00, 163) U/L、AST: 21 (4.00, 97.0) U/L、ALP: 92 (19.0, 3,420) U/L、性別 (男性: 119 例、女性: 158 例)、人種 (白人: 146 例、アジア人: 79 例、民族 (日本人: 24 例、中国人: 49 例、日本及び中国を除くアジア人: 6 例、アジア人以外: 195 例、不明: 3 例)、腎機能 (正常: 176 例、軽度: 89 例、中等度: 12 例)、肝機能 (正常: 263 例、軽度: 12 例、中等度: 2 例)、ADA (陽性: 102 例、陰性: 175 例)。



評価例数		Day 1		Week 2		Week 4		Week 8		Week 12		Week 16		Week 20		Week 24
		投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前
外国人	プラセボ群	78	75	69	71	69	64	59	54	54	50	52	50	57	56	56
	本剤群	97	97	93	93	90	91	83	82	77	75	73	72	71	71	65
日本人	プラセボ群	10	10	10	10	10	10	8	8	7	7	7	7	8	8	9
	本剤群	6	6	6	6	5	5	5	5	5	5	5	5	4	4	3

投与後：投与 45 分後

図2 日本人及び外国人 gMG 患者におけるプラセボ又は本剤静脈内投与時の血清中本薬濃度推移（平均値±標準偏差）（011 試験、二重盲検期）

表 22 日本人及び外国人 gMG 患者における本剤静脈内投与時の血清中 IgG 濃度のベースラインからの変化率（011 試験、二重盲検期）

評価時点		日本人				外国人			
		Week 2		Week 24		Week 2		Week 24	
		評価例数	ベースラインからの変化率 (%)	評価例数	ベースラインからの変化率 (%)	評価例数	ベースラインからの変化率 (%)	評価例数	ベースラインからの変化率 (%)
総 IgG		6	-71.3±6.6	4	-65.8±11.8	84	-73.9±7.5	80	-66.8±2.1
IgG サブタイプ	IgG1	6	-74.9±7.1	4	-63.6±10.5	71	-75.6±8.1	65	-63.6±16.1
	IgG2	6	-72.6±5.1	4	-71.3±11.8	70	-70.1±7.8	65	-66.3±13.3
	IgG3	6	-76.8±9.2	4	-55.5±9.4	70	-75.7±8.3	63	-54.8±15.7
	IgG4	6	-65.6±8.6	4	-46.0±4.8	69	-66.9±7.2	65	-52.0±19.0

平均値±標準偏差

以上より、日本人と外国人における本薬の薬物動態及び薬力学に臨床上問題となるような大きな差異はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 免疫原性について

申請者は、臨床試験における ADA の発現状況並びに ADA の発現による本薬の薬物動態、薬力学、有効性及び安全性への影響について、以下のように説明している。

gMG 患者を対象とした臨床試験 (004 試験、MOM-M281-005 試験¹¹⁾、011 試験、2001 試験) において、本薬が投与された被験者のうち 193 例 (004 試験 54 例、005 試験 35 例、011 試験 97 例、2001 試験 7 例) で ADA の評価が可能であった。本剤投与開始後 36 週間までの投与で 40.9% (79/193 例 : 004 試験 25 例、005 試験 5 例、011 試験 48 例、2001 試験 1 例) に本剤投与後に ADA の発現が認められた。ADA 陽性例 79 例全例で中和抗体が評価可能であり、29.1% (23/79 例 : 004 試験 5 例、005 試験 1 例、011 試験 17 例、2001 試験 0 例) が中和抗体陽性であった。

004 試験、011 試験及び 2001 試験において、ADA 発現有無別の血漿中本薬濃度に明らかな差は認められなかった。また、004 試験、005 試験、011 試験及び 2001 試験における ADA 発現有無別の血清中総 IgG 濃度に明らかな差は認められなかった。

有効性について、011 試験の二重盲検期の本剤群において、ADA 発現有無別で Week 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) を比較した結果、ADA 陽性被験者 -4.98 ± 3.45 (43 例)、ADA 抗体陰性被験者 -3.98 ± 3.70 (44 例) であり、ADA 陽性被験者において MG-ADL 総スコアの改善が低下する傾向は認められなかった。また、二重盲検期の本剤群において、ADA 発現有無別の Week 24 における MG-ADL 総スコアがベースラインから 2 点以上改善した被験者の割合は、ADA 陽性被験者 75.0% (36/48 例)、ADA 抗体陰性被験者 59.2% (29/49 例) であり、ADA 陽性被験者においてレスポナー割合が低下する傾向は認められなかった。また、011 試験二重盲検期の ADA 陽性被験者のうち、中和抗体発現有無別で Week 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) を比較した結果、中和抗体陽性被験者 -5.80 ± 3.963 (15 例)、中和抗体陰性被験者 -4.54 ± 3.127 (28 例) であり、中和抗体陽性被験者において MG-ADL 総スコアの改善が低下する傾向は認められなかった。長期投与時の有効性について、011 試験の二重盲検期に本剤が投与され、OLE 期に移行した被験者について、2023 年 11 月 17 日データカットオフ時点までの MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は、各評価時点において ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者で同程度であり、ADA 抗体発現による有効性低下は認められなかった。

安全性について、011 試験の二重盲検期の本剤群における ADA 発現有無別の注入に伴う反応の発現割合は、ADA 陽性被験者 12.5% (6/48 例)、ADA 抗体陰性被験者 8.2% (4/49 例) であった。全 ADA 陽性被験者では、本剤投与 538 回中 9 回で注入に伴う反応が発現したのに対し、ADA 陰性被験者では、本剤投与 526 回中 5 回で注入に伴う反応が認められた。ADA 陽性被験者で認められた注入に伴う反応はいずれも軽度であった。同様に、011 試験の二重盲検期の本剤群における ADA 発現有無別の注射部位反応に関連する発現割合は、ADA 陽性被験者 4.2% (2/48 例)、ADA 抗体陰性被験者 0% (0/49 例) であったが、いずれの事象も軽度であった。

以上より、提示された臨床試験成績から本剤投与時の ADA の発現による薬物動態、薬力学、有効性及び安全性への影響は認められておらず、免疫原性が臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

11) 004 試験を完了した被験者を対象に、本剤 30 mg/kg を 4 週に 1 回静脈内投与し、8 週以降は被験者の本剤に対する忍容性等に基づき、用量及び投与頻度 (2 週に 1 回又は 4 週に 1 回) を調整し、約 1 年間又は治験依頼者による中止時まで静脈内投与することとされた。2020 年 4 月に COVID-19 パンデミックの影響で中断し、同年 12 月に再開しないことが決定された。

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 23 に示す臨床試験が提出された。

表 23 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	MOM-M281-011 試験 5.3.5.1.2	III	18 歳以上の gMG 患者	196	<u>二重盲検期</u> プラセボ又は本剤 30 mg/kg を初回投与後、プラセボ又は本剤 15 mg/kg を 2 週に 1 回静脈内投与 <u>OLE 期</u> 本剤 15 mg/kg を 2 週に 1 回静脈内投与 OLE 期を 24 週間投与した後は、治験担当医師の判断により、本剤 30 mg/kg を 4 週間隔で点滴静注に切り替えることが可能とされたが、20 年 月の開発方針変更後は、本剤 15 mg/kg を 2 週に 1 回静脈内投与のみとされた。	有効性 安全性
評価	国際共同	80202135MYG2001 試験 5.3.5.2.2	II/III	2 歳以上の gMG 患者 ^{a)}	7	<u>コホート 1 (12 歳以上 18 歳未満)</u> 本剤 30 mg/kg を初回投与後、本剤 15 mg/kg を 2 週に 1 回静脈内投与 24 週間の非盲検投与期を完了した後の長期継続投与期では、治験担当医師の判断により、本剤 30 mg/kg を 4 週間隔で点滴静注に切り替えることが可能とされた。 <u>コホート 2 (2 歳以上 12 歳未満)</u> 12 歳以上の被験者の安全性等に基づき設定	有効性 安全性

a) 本申請はコホート 1 に基づく申請であり、12 歳未満の gMG 患者は含まれない。

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2: MOM-M281-011 試験<2021 年 7 月～継続中 (2023 年 11 月 17 日データカットオフ¹²⁾、2024 年 3 月 31 日追加データカットオフ¹³⁾、2024 年 8 月 23 日データカットオフ¹⁴⁾>)

日本人を含む 18 歳以上の gMG 患者 (目標症例数: 血清自己抗体陽性の被験者 150 例¹⁵⁾ (各群 75 例) 及び血清自己抗体陰性の被験者約 40 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 17 カ国・地域¹⁶⁾で実施された。

主な選択基準は、MGFA による MG 診断の臨床分類がクラス II～IV で、スクリーニング時及びベースライン時の MG-ADL 総スコア¹⁷⁾が合計 6 点以上であり、治験担当医師により既存治療で効果不十分¹⁸⁾と判断された又は不耐性若しくは有効性欠如のためステロイド又は免疫抑制剤を中止している gMG 患者とされた。

12) 全被験者の二重盲検期完了時点。

13) 〃のデータカットオフ時点。本剤を 1 年間投与された 100 例以上の本剤の長期安全性成績が含まれることから、本邦においても本データカットオフ時点までの試験成績を中心として申請された。

14) 〃を作成するために実施された。

15) 既存データに基づき、主要評価項目である二重盲検期の Week 22、23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量について群間差を 1.7、標準偏差を 3.0、脱落率を 20%と想定し、有意水準両側 0.05 としたとき、検出力を 90%以上担保可能な目標症例数として、150 例 (各群 75 例) と設定された。

16) 日本、米国、中国、スペイン、ベルギー、イタリア、ポーランド、カナダ、チェコ、フランス、韓国、ドイツ、メキシコ、スウェーデン、台湾、オーストラリア及びデンマーク

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

18) 以下の各既存治療を満たす場合に組入れ可能とされた。

- ・アセチルコリンエステラーゼ阻害剤を服用している場合、スクリーニング前の 2 週間以上、用量・用法が一定であること。
- ・グルココルチコステロイドを服用している場合、ベースライン前の 4 週間以上、用量・用法が一定であること。
- ・免疫抑制剤が投与されている場合、免疫抑制剤の投与期間が 6 カ月間以上であり、ベースライン前の 3 カ月間以上、用量が一定であること。

本試験は、24 週間の二重盲検期及び非盲検継続投与期（OLE 期）で構成された。OLE 期には二重盲検期が完了した被験者及び COVID-19 パンデミックの影響で海外第 II 相試験（004 試験及び 005 試験）を中止した被験者を組み入れることが可能とされた。

用法・用量は、二重盲検期では、プラセボ又は本剤 30 mg/kg を単回静脈内投与し、初回投与 2 週間以降はプラセボ又は本剤 15 mg/kg を 2 週間隔で点滴静注することとされた。OLE 期では、二重盲検期でプラセボが投与された被験者も含め、本剤 15 mg/kg を 2 週間隔で点滴静注（15 mg/kg Q2W）することとされた。なお、OLE 期を 24 週間投与した後は、治験担当医師の判断により、15 mg/kg Q2W から本剤 30 mg/kg を 4 週間隔で点滴静注（30 mg/kg Q4W）に切り替えることが可能とされたが、20 年 月に開発方針の変更により 30 mg/kg Q4W の選択肢は削除され、この時点までに 30 mg/kg Q4W を投与されていた被験者は、再度 15 mg/kg Q2W に切り替えることとされた。

無作為化され二重盲検期に治験薬が投与された 196 例（プラセボ群 98 例、本剤群 98 例、以下同順）が Full Analysis Set（FAS）及び安全性解析対象集団とされた。FAS のうち、血清自己抗体陽性の被験者 153 例（76 例、77 例）が主要有効性解析対象集団とされた。なお、本邦における申請では、3 つの Estimand（Estimand 1：主要有効性解析対象集団、Estimand 2：抗 AChR 抗体陽性患者集団及び Estimand 3：血清自己抗体陽性及び陰性の集団）が規定された。二重盲検期における中止例は 27 例（16 例、11 例）であり、主な中止理由は、有害事象 11 例（7 例、4 例）、プロトコル逸脱 4 例（2 例、2 例）であった。

2024 年 3 月 31 日データカットオフ時点までに、OLE 期には 195 例（二重盲検期のプラセボ群からの継続例（プラセボ／本剤投与例）88 例、二重盲検期の本剤群からの継続例（本剤継続投与例）88 例、海外第 II 相試験からの移行例（海外試験／本剤投与例）19 例、以下同順）が移行した。データカットオフ時点までの OLE 期における中止例は 36 例であり、主な中止理由は、有害事象 11 例（6 例、3 例、2 例）、有効性の欠如 10 例（3 例、7 例、0 例）、同意撤回 10 例（2 例、7 例、1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である「Week 22、23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量」は表 24 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。

表 24 Week 22、23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量

	ベースライン	Week 22	Week 23	Week 24	平均変化量 ^{a)}	平均変化量の群間差 ^{b)} [95%CI]	p 値 ^{b), c)}
血清自己抗体陽性の被験者（主要有効性解析対象集団、Estimand 1）							
プラセボ群 (76 例)	8.98±1.97 (76 例)	5.75±3.00 (59 例)	5.54±2.93 (59 例)	6.16±2.90 (61 例)	-3.25±0.34		
本剤群 (77 例)	9.40±2.73 (77 例)	4.26±3.39 (62 例)	4.14±3.44 (65 例)	4.43±3.81 (63 例)	-4.70±0.33	-1.45 [-2.38, -0.52]	0.002
抗 AChR 抗体陽性の被験者（Estimand 2）							
プラセボ群 (71 例)	8.97±1.93 (71 例)	5.54±2.85 (54 例)	5.38±2.73 (55 例)	6.04±2.85 (56 例)	-3.44±0.34		
本剤群 (63 例)	9.22±2.62 (63 例)	3.94±3.21 (52 例)	3.78±3.21 (54 例)	4.15±3.67 (52 例)	-4.95±0.35	-1.51 [-2.48, -0.54]	0.003
血清自己抗体陽性及び陰性の被験者（FAS、Estimand 3）							
プラセボ群 (98 例)	9.27±2.01 (98 例)	5.75±3.26 (77 例)	5.63±3.10 (78 例)	6.39±3.28 (79 例)	-3.28±0.30		
本剤群 (98 例)	9.51±2.69 (98 例)	4.62±3.34 (79 例)	4.54±3.57 (82 例)	4.93±3.93 (80 例)	-4.45±0.30	-1.17 [-2.01, -0.33]	0.007

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 最小二乗平均±標準誤差

b) 投与群、自己抗体の状態（抗 AChR 抗体又は抗 MuSK 抗体が陽性、若しくは抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体が陰性）、地域、週及び投与群と週の交互作用、ベースラインの MG-ADL 総スコアを共変量、共分散構造を無構造とし、自由度調整の方法として Kenward-Roger 法を用いた MMRM により算出された。

c) Estimand 1 及び 2 に対する検定をそれぞれ有意水準両側 5%で行い、いずれの検定も有意差が認められた場合に Estimand 3 を有意水準両側 5%で検定する方法により多重性が制御された。

二重盲検期における安全性について、全有害事象及び全集団のいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象の発現状況は、表 25 のとおりであった。

表 25 全有害事象及び全集団のいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象の発現状況（二重盲検期、安全性解析対象集団）

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (98 例)	本剤群 (98 例)	プラセボ群 (11 例)	本剤群 (6 例)
全有害事象	81 (82.7)	80 (81.6)	11 (100)	6 (100)
死亡	2 (2.0)	1 (1.0)	0	0
死亡以外の 重篤な有害事象	12 (12.2)	9 (9.2)	2 (18.2)	3 (50.0)
投与中止に至った 有害事象	7 (7.1)	5 (5.1)	0	0
全集団のいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象				
頭痛	17 (17.3)	14 (14.3)	2 (18.2)	0
重症筋無力症	12 (12.2)	12 (12.2)	2 (18.2)	2 (33.3)
筋痙攣	3 (3.1)	12 (12.2)	0	1 (16.7)
COVID-19	10 (10.2)	11 (11.2)	0	1 (16.7)
末梢性浮腫	0	10 (10.2)	0	0
上咽頭炎	10 (10.2)	9 (9.2)	1 (9.1)	0
背部痛	5 (5.1)	8 (8.2)	0	0
下痢	3 (3.1)	7 (7.1)	0	1 (16.7)
咳嗽	3 (3.1)	7 (7.1)	0	0
発熱	1 (1.0)	7 (7.1)	0	0
上気道感染	8 (8.2)	6 (6.1)	0	0
四肢痛	3 (3.1)	5 (5.1)	0	0
不眠症	2 (2.0)	5 (5.1)	1 (9.1)	0
悪心	2 (2.0)	5 (5.1)	0	0
浮動性めまい	1 (1.0)	5 (5.1)	1 (9.1)	0
尿路感染	0	5 (5.1)	0	0
関節痛	5 (5.1)	2 (2.0)	2 (18.2)	0

発現例数（発現割合（％））

死亡はプラセボ群 2 例（心停止、心筋梗塞各 1 例）及び本剤群 1 例（重症筋無力症クリーゼ¹⁹⁾）に認められた。死亡以外の重篤な有害事象は、表 26 のとおりであった。

表 26 死亡以外の重篤な有害事象（二重盲検期、安全性解析対象集団）

プラセボ群 12.2% (12/98 例)	重症筋無力症（3 例）、良性副甲状腺腫瘍、虫垂炎 ^{a)} 、肝障害、脳出血・大腿骨骨折・重症筋無力症クリーゼ・敗血症・COVID-19、重症筋無力症・心筋虚血・アナフィラキシーショック・コロナウイルス感染 ^{b)} 、貧血・腺癌 ^{b)} 、重症筋無力症クリーゼ、交通事故・自殺念慮・自殺企図及びサルモネラ菌性胃腸炎（各 1 例）
本剤群 9.2% (9/98 例)	重症筋無力症 ^{b)} （2 例）、耳帯状疱疹 ^{a)} 、肺炎、眼瞼痛・重症筋無力症 ^{b)} 、痔出血 ^{b)} 、重症筋無力症クリーゼ・肺炎・腎症・細菌性肺炎・腎尿管壊死・中毒性脳症・呼吸不全、皮膚有棘細胞癌及び狭心症（各 1 例）

a) 治験薬との因果関係が否定されない事象

b) 日本人被験者、本剤群の重症筋無力症は 1 例

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 7 例（重症筋無力症 2 例、虫垂炎、肝障害、脳出血・大腿骨骨折・重症筋無力症クリーゼ・敗血症・COVID-19、心停止及び心筋梗塞各 1 例）、本剤 5 例（重症筋無力症 2 例、血小板減少症、重症筋無力症クリーゼ・呼吸不全及び蕁麻疹各 1 例）に認められ、プラセボ群の虫垂炎、本剤群の重症筋無力症及び蕁麻疹（各 1 例）は治験薬との因果関係は否定されず、重症筋無力症の転帰は回復であったものの、虫垂炎及び蕁麻疹の転帰は未回復であった。

OLE 期における安全性について、2024 年 3 月 31 日データカットオフ時点までの全有害事象及び全集

19) 71 歳外国人男性。本剤最終投与から 22 日後に重症筋無力症クリーゼを発現し、本剤最終投与から 35 日後に重症筋無力症クリーゼ及び多臓器不全に続発する人工呼吸器依存性の急性低酸素血症性呼吸不全のため死亡した。治験担当医師により、重症筋無力症クリーゼは、被験者の年齢及び合併症の影響を受けていたと考えられることから治験薬との関連性はなしと判断された。

団で 5%以上に認められた有害事象の発現状況は、表 27 のとおりであった。

表 27 全有害事象及び全集団で 5%以上に認められた有害事象の発現状況
(OLE 期、2024 年 3 月 31 日データカットオフ、安全性解析対象集団)

	全集団				日本人集団		
	プラセボ／ 本剤投与例 (88 例)	本剤継続 投与例 (88 例)	海外試験／ 本剤投与例 (19 例)	全体 (195 例)	プラセボ／ 本剤投与例 (10 例)	本剤継続 投与例 (5 例)	全体 (15 例)
平均投与期間 (週間)	52.38	51.10	96.83	56.13	46.46	68.09	53.67
全有害事象	77 (87.5)	75 (85.2)	18 (94.7)	170 (87.2)	10 (100.0)	5 (100.0)	15 (100.0)
死亡	2 (2.3)	1 (1.1)	1 (5.3)	4 (2.1)	1 (10.0)	0	1 (6.7)
死亡以外の 重篤な有害事象	12 (13.6)	20 (22.7)	7 (36.8)	39 (20.0)	1 (10.0)	2 (40.0)	3 (20.0)
投与中止に至った 有害事象	8 (9.1)	2 (2.3)	3 (15.8)	13 (6.7)	2 (20.0)	0	2 (13.3)
全集団で 5%以上に認められた有害事象							
上気道感染	17 (19.3)	17 (19.3)	5 (26.3)	39 (20.0)	1 (10.0)	0	1 (6.7)
上咽頭炎	18 (20.5)	13 (14.8)	3 (15.8)	34 (17.4)	5 (50.0)	1 (20.0)	6 (40.0)
重症筋無力症	9 (10.2)	16 (18.2)	5 (26.3)	30 (15.4)	0	2 (40.0)	2 (13.3)
COVID-19	9 (10.2)	10 (11.4)	5 (26.3)	24 (12.3)	0	1 (20.0)	1 (6.7)
頭痛	16 (18.2)	6 (6.8)	2 (10.5)	24 (12.3)	0	0	0
尿路感染	10 (11.4)	8 (9.1)	3 (15.8)	21 (10.8)	1 (10.0)	0	1 (6.7)
下痢	9 (10.2)	7 (8.0)	3 (15.8)	19 (9.7)	3 (30.0)	0	3 (20.0)
背部痛	4 (4.5)	11 (12.5)	2 (10.5)	17 (8.7)	0	3 (60.0)	3 (20.0)
関節痛	6 (6.8)	6 (6.8)	3 (15.8)	15 (7.7)	0	1 (20.0)	1 (6.7)
気管支炎	3 (3.4)	6 (6.8)	4 (21.1)	13 (6.7)	0	0	0
筋痙攣	3 (3.4)	7 (8.0)	2 (10.5)	12 (6.2)	0	0	0
副鼻腔炎	6 (6.8)	4 (4.5)	2 (10.5)	12 (6.2)	0	0	0
転倒	4 (4.5)	4 (4.5)	3 (15.8)	11 (5.6)	0	0	0
疲労	5 (5.7)	3 (3.4)	2 (10.5)	10 (5.1)	0	0	0
インフルエンザ	5 (5.7)	5 (5.7)	0	10 (5.1)	2 (20.0)	0	2 (13.3)
末梢性浮腫	6 (6.8)	2 (2.3)	2 (10.5)	10 (5.1)	2 (20.0)	0	2 (13.3)
四肢痛	2 (2.3)	4 (4.5)	4 (21.1)	10 (5.1)	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

死亡は 4 例 (高血圧性心疾患²⁰⁾、心肺停止²¹⁾、血球貪食性リンパ組織球症²²⁾、心筋梗塞²³⁾各 1 例) に認められた。死亡以外の重篤な有害事象は、表 28 のとおりであった。

表 28 死亡以外の重篤な有害事象 (OLE 期、2024 年 3 月 31 日データカットオフ、安全性解析対象集団)

プラセボ／本剤投与例 13.6% (12/88 例)	重症筋無力症 (2 例)、頭蓋内腫瘍・異所性灰白質、重症筋無力症クリーゼ、呼吸不全、蜂巣炎 ^{a)} 、脊椎圧迫骨折、腎結石症、肺炎 ^{a)} 、脛骨骨折・COVID-19、非てんかん性発作性イベント及び尿路性敗血症・心筋梗塞・狭心症・敗血症・急性呼吸不全・心原性ショック・肺炎・尿路感染・心房細動 (各 1 例)
本剤継続投与例 22.7% (20/88 例)	重症筋無力症 ^{b)} (5 例)、過換気、骨粗鬆症・重症筋無力症、肺炎 ^{a)} 、甲状腺乳頭癌、気管支炎、急性胆嚢炎、虚血性脳卒中、完全房室ブロック、腰痛・重症筋無力症 ^{b)} 、带状疱疹、胸腺腫、気胸・誤嚥性肺炎・敗血症・腎不全、腎周囲膿瘍、肺塞栓症及び高血圧症 (各 1 例)
海外試験／本剤投与例 36.8% (7/19 例)	大うつ病・股関節骨折、気胸・脊椎骨折、重症筋無力症クリーゼ、心房細動、慢性閉塞性肺疾患・重症筋無力症・重症筋無力症クリーゼ、尿路感染症・大腸菌性菌血症・敗血症・重症筋無力症及び肺塞栓症 (各 1 例)

a) 治験薬との因果関係が否定されない事象

b) 日本人被験者、本剤継続投与例の重症筋無力症は 1 例

投与中止に至った有害事象は、プラセボ／本剤投与例 8 例 (重症筋無力症 2 例、末梢性浮腫、頭蓋内

- 20) 71 歳外国人男性。本剤最終投与から 168 日後に高血圧性心疾患のため死亡した。治験担当医師により、高血圧性心疾患は、被験者の年齢並びに心臓関連の既往及び合併症の影響を受けていたと考えられることから治験薬との関連性はなしと判断された。
- 21) 71 歳外国人男性。本剤最終投与から 2 日後に心肺停止のため死亡した。治験担当医師により、心肺停止は、被験者の年齢及び心臓関連の合併症の影響を受けていたと考えられることから治験薬との関連性はなしと判断された。
- 22) 61 歳日本人女性。24 週間のプラセボ投与後に本剤を 4 回投与された後、EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症のため死亡した。治験担当医師により治験薬との因果関係は否定されなかった。申請者は、死亡に至った血球貪食性リンパ組織球症は、タクロリムスとブレドニゾロンの併用によって本事象が発現しやすくなった可能性があり、また、タクロリムスの使用に伴う EBV 関連リンパ増殖性障害の発現が報告されていることから本事象の原因の説明となりうる可能性があるとして説明している。
- 23) 81 歳外国人男性。本剤最終投与から 17 日後に心筋梗塞のため死亡した。治験担当医師により、心筋梗塞は、被験者の年齢及び心臓関連の既往及び合併症の影響を受けていたと考えられることから治験薬との関連性はなしと判断された。

腫瘍、重症筋無力症クリーゼ、血球貪食性リンパ組織球症、蜂巣炎及び尿路感染症各1例)、本剤継続投与例2例(重症筋無力症2例)及び海外試験/本剤投与例3例(大うつ病、重症筋無力症、心肺停止各1例)に認められ、プラセボ/本剤投与例の末梢性浮腫、血球貪食性リンパ組織球症及び蜂巣炎は治験薬との因果関係は否定されず、いずれも転帰は未回復であった。

7.1.2 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.2: 80202135MYG2001 試験<2022年7月～継続中(2023年12月15日データカットオフ²⁴⁾、2024年3月31日追加データカットオフ²⁵⁾>)

日本人を含む2歳以上のgMG患者(目標症例数:各コホート6例以上²⁶⁾)を対象に、本剤の安全性等を検討するため、非盲検非対照試験が4カ国²⁷⁾で実施された。

主な選択基準は、MGFAによるMG診断の臨床分類がクラスⅡ～Ⅳかつ、抗AChR抗体又は抗MuSK抗体陽性であり、治験担当医師により既存治療で効果不十分¹⁸⁾と判断された又は不耐性若しくは有効性欠如のためステロイド又は免疫抑制剤を中止しているgMG患者とされた。

本試験は、24週間の非盲検投与期及び長期継続投与期で構成された。また、12歳以上の被験者はコホート1及び2歳以上12歳未満の被験者はコホート2とされ、コホート1の非盲検投与期が完了した後、コホート2の組入れを行うこととされた。

用法・用量は、12歳以上の被験者は本剤30 mg/kgを単回静脈内投与し、初回投与2週間以降は本剤15 mg/kgを2週間隔で点滴静注(15 mg/kg Q2W)することとされ、2歳以上12歳未満の被験者は、12歳以上の被験者の安全性等に基づき設定することとされた。なお、12歳以上の被験者では、長期継続投与期に、治験担当医師の判断により、15 mg/kg Q2Wから本剤30 mg/kgを4週間隔で点滴静注(30 mg/kg Q4W)に切り替えることが可能とされた。

2024年3月31日データカットオフ時点までに治験薬が投与されたコホート1の7例が安全性解析対象集団とされた。長期継続投与期に移行しないことを選択した1例を除き、中止例はいなかった。

安全性について、2024年3月31日データカットオフ時点までの全有害事象及び全体で2例以上に認められた有害事象の発現状況は、表29のとおりであった。

表29 全有害事象及び全集団で2例以上に認められた有害事象の発現状況
(2024年3月31日データカットオフ、安全性解析対象集団)

	全集団 (7例)	日本人集団 (4例)
平均投与期間(週間)	21.14	21.50
全有害事象	7(100)	4(100)
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0
全集団で2例以上に認められた有害事象		
上咽頭炎	3(42.9)	1(25.0)
COVID-19	2(28.6)	2(50.0)

発現例数(発現割合(%))

死亡、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。

24) 5例目の被験者の24週間の非盲検投与期完了時点。コホート2の用法・用量を検討するに当たっては、コホート1の試験成績を踏まえて更新したPPK解析モデルを利用する計画であり、コホート1の5例の結果をもってコホート2の用量・用法の決定及び開始が可能と判断し、コホート2の組入れ期間を確保することも考慮した結果、2024年1月に5例の12週間の治験薬投与が完了時点で中間解析が実施された。

25) 2024年3月31日のデータカットオフ時点。

26) 12歳以上の被験者はコホート1及び2歳以上12歳未満の被験者はコホート2とされた。

27) 日本、米国、ポーランド及びオランダ

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明した。

① 有効性に関する主な評価項目の結果について

18 歳以上の gMG 患者を対象とした 011 試験において、本邦における申請で規定した 3 つの Estimand で、主要評価項目である「Week 22、23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量」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た（表 24）。主要有効性解析対象集団（Estimand 1）における本剤群とプラセボ群の群間差 [95%CI] は、 $-1.45 [-2.38, -0.52]$ であり、011 試験計画時に想定した群間差 (1.7) よりやや小さかった。011 試験ではプラセボ群の改善が -3.25 と大きかったため、群間差が想定より小さくなったと考える。プラセボ反応が大きかった理由の一つとして、MG-ADL スコアの主観性及び期待バイアスが影響した可能性が想定されるものの、011 試験では、MG-ADL スコアの適切な評価を実施するために、gMG 患者の診療経験等の一定基準を満たし、かつトレーニングを実施し認定項目に合格した評価者によりスコア評価がなされたこと、ばらつきを軽減するために Week 22、23 及び 24 の 3 時点の平均変化量を用いていること等を踏まえると、適切に MG-ADL スコア評価はなされていたと考えられた。したがって、プラセボ反応が大きくなった原因は結論付けられなかった。

なお、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（病原性自己抗体を除く）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。

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）。副次評価項目である「Week 22、23 及び 24 における MG-ADL 総スコアがベースラインから 2 点以上改善した被験者の割合」は、主要有効性解析対象集団（Estimand 1）のプラセボ群で 52.6% (40/76 例) 及び本剤群で 68.8% (53/77 例)、「Week 4 以降 Week 24 まで持続的に MG-ADL 総スコアがベースラインから 2 点以上改善した被験者の割合」は、主要有効性解析対象集団（Estimand 1）のプラセボ群で 26.3% (20/76 例) 及び本剤群で 55.8% (43/77 例) であり、いずれもプラセボ群と比較して、本剤群で高い傾向が認められた。また、「Week 22 及び 24 における QMG 総スコア²⁸⁾のベースラインからの平均変化量」は表 30 のとおりであり、Estimand 1～3 いずれにおいても、プラセボ群と比較して本剤群で改善する傾向が認められた。MG-ADL 総スコアは、日常生活動作に関連する機能障害について患者の申告に基づき評価する指標であるのに対し、副次評価項目に設定した QMG 総スコアは、眼筋、四肢筋等の機能を医師が評価する指標であることを踏まえると（Neurology 1999; 52: 1487-9、Ann N Y Acad Sci 1998; 841: 769-72 等）、一貫して本剤群での有効性が示されたと考える。

28) 眼筋 (2 項目 [複視、眼瞼下垂])、顔面筋 (1 項目 [顔面筋力])、球症状 (2 項目 [4 オンスの水の飲み込み、1～50 まで声に出して数えたときの発話能力])、粗大運動 (6 項目 [左右の握力、腕挙上、脚挙上])、体幹筋 (1 項目 [頭部挙上]) 及び呼吸筋 (1 項目 [努力性肺活量]) の計 13 項目について、各項目を 0 (正常) ～ 3 (最重症) の 4 段階で医師が評価する指標

表 30 Week 22 及び 24 における QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量 (011 試験)

		ベースライン	Week 22	Week 24	平均変化量 ^{a)}	平均変化量の群間差 ^{b)} [95%CI]
血清自己抗体陽性の被験者（主要有効性解析対象集団、Estimand 1）						
全集団	プラセボ群 (76 例)	15.72±4.93 (76 例)	13.47±5.98 (60 例)	13.50±5.91 (60 例)	-2.05±0.50	
	本剤群 (77 例)	15.10±4.78 (73 例)	10.48±5.52 (62 例)	10.64±6.06 (61 例)	-4.86±0.50	-2.81 [-4.22, -1.41]
日本人集団	プラセボ群 (9 例)	16.94±4.76 (9 例)	13.50±5.48 (8 例)	14.88±5.69 (8 例)	-1.93±1.05	
	本剤群 (3 例)	14.33±1.76 (3 例)	11.33±5.86 (3 例)	11.0, 18.0 ^{d)} (2 例)	-1.99±1.82	-0.06 [-5.14; 5.01]
抗 AChR 抗体陽性の被験者（Estimand 2）						
全集団	プラセボ群 (71 例)	15.58±4.93 (71 例)	13.25±5.98 (55 例)	13.31±5.97 (55 例)	-2.14±0.52	
	本剤群 (63 例)	15.07±4.62 (60 例)	10.37±5.09 (52 例)	10.72±5.96 (50 例)	-4.93±0.56	-2.79 [-4.30, -1.28]
日本人集団	プラセボ群 (8 例)	17.44±4.84 (8 例)	14.00±5.72 (7 例)	15.00±6.14 (7 例)	-1.45±0.76	
	本剤群 (2 例)	12.5, 14.5 ^{c)} (2 例)	7.0, 9.0 ^{c)} (2 例)	11.0 (1 例)	-3.08±1.53	-1.63 [-5.92, 2.66]
血清自己抗体陽性及び陰性の被験者（FAS、Estimand 3）						
全集団	プラセボ群 (98 例)	15.62±4.71 (98 例)	13.19±5.75 (79 例)	13.33±5.81 (78 例)	-2.06±0.42	
	本剤群 (98 例)	15.05±4.80 (94 例)	10.90±5.67 (79 例)	10.88±6.02 (78 例)	-4.19±0.43	-2.12 [-3.32, -0.93]
日本人集団	プラセボ群 (11 例)	16.82±4.77 (11 例)	13.00±5.34 (9 例)	13.89±6.09 (9 例)	-2.24±0.84	
	本剤群 (6 例)	15.25±3.52 (6 例)	12.40±5.23 (5 例)	14.00±4.08 (4 例)	-1.29±1.13	0.95 [-2.23, 4.13]

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 最小二乗平均±標準誤差

b) 投与群、自己抗体の状態 (抗 AChR 抗体又は抗 MuSK 抗体が陽性、若しくは抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体が陰性)、地域、週及び投与群と週の交互作用、ベースラインの MG-ADL 総スコアを共変量、共分散構造を無構造とし、自由度調整の方法として Kenward-Roger 法を用いた MMRM により算出された。

c) 2 例の個別値

また、12 歳以上 18 歳未満の gMG 患者を対象とした 2001 試験の 5 例について、「Week 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差)」及び「Week 24 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差)」は、それぞれ -2.40 ± 0.418 及び -3.80 ± 2.683 であり、全例で本剤投与により改善が認められた。

② 病原性自己抗体別の有効性について

011 試験における病原性自己抗体別の「Week 22、23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量」及び「Week 22 及び 24 における QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量」は表 31 のとおりであり、血清自己抗体陰性の集団では本剤群はプラセボ群と大きな差はなかった。一方、「Week 4 以降 Week 24 まで持続的に MG-ADL 総スコアがベースラインから 2 点以上改善した被験者の割合」は、自己抗体陽性の集団 (Estimand 1) ではプラセボ群で 26.3% (20/76 例) 及び本剤群で 55.8% (43/77 例) であったのに対し、自己抗体陰性の集団ではプラセボ群で 31.8% (7/22 例) 及び本剤群で 52.4% (11/21 例) であり、自己抗体陽性の集団と同様に、自己抗体陰性の集団においてもプラセボ群と比較して本剤群で改善する傾向が認められた。また、血清自己抗体陽性患者と同様に、血清総 IgG 濃度の低下が認められた (表 18) ことも考慮すると、自己抗体陰性患者において本剤の有効性は期待できると考える。

表 31 自己抗体別の本剤の有効性 (011 試験)

		ベースライン	Week 22	Week 23	Week 24	平均変化量 ^{a)}	平均変化量の群間差 [95%CI]
Week 22、23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量							
自己抗体陽性 (Estimand 1)	プラセボ群 (76 例)	8.98±1.97 (76 例)	5.75±3.00 (59 例)	5.54±2.93 (59 例)	6.16±2.90 (61 例)	-3.25±0.34 ^{b)}	
	本剤群 (77 例)	9.40±2.73 (77 例)	4.26±3.39 (62 例)	4.14±3.44 (65 例)	4.43±3.81 (63 例)	-4.70±0.33 ^{b)}	-1.45 [-2.38, -0.52] ^{b)}
自己抗体陰性	プラセボ群 (22 例)	10.3±1.88 (22 例)	5.78±4.10 (18 例)	5.89±3.65 (19 例)	7.17±4.34 (18 例)	-3.23±0.63 ^{c)}	
	本剤群 (21 例)	9.90±2.57 (21 例)	5.94±2.84 (17 例)	6.06±3.75 (17 例)	6.76±3.93 (17 例)	-3.30±0.67 ^{c)}	-0.08 [-1.87, 1.71] ^{c)}
Week 22 及び 24 における QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量							
自己抗体陽性 (Estimand 1)	プラセボ群 (76 例)	15.72±4.93 (76 例)	13.47±5.98 (60 例)		13.50±5.91 (60 例)	-2.05±0.50 ^{b)}	
	本剤群 (77 例)	15.10±4.78 (73 例)	10.48±5.52 (62 例)		10.64±6.06 (61 例)	-4.86±0.50 ^{b)}	-2.81 [-4.22, -1.41] ^{b)}
自己抗体陰性	プラセボ群 (22 例)	15.3±3.96 (22 例)	12.3±4.97 (19 例)		12.8±5.61 (18 例)	-2.15±0.88 ^{c)}	
	本剤群 (21 例)	14.9±4.99 (21 例)	12.4±6.11 (17 例)		11.8±5.93 (17 例)	-1.92±0.94 ^{c)}	0.23 [-2.30, 2.77] ^{c)}

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 最小二乗平均±標準誤差

b) 投与群、自己抗体の状態 (抗 AChR 抗体又は抗 MuSK 抗体が陽性、若しくは抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体が陰性)、地域、週及び投与群と週の交互作用、ベースラインの値を共変量、共分散構造を無構造とし、自由度調整の方法として Kenward-Roger 法を用いた MMRM により算出された。

c) 投与群、自己抗体の状態 (抗 AChR 抗体が陽性、抗 MuSK 抗体が陽性、抗 LRP4+が陽性、血清反応陰性)、地域、週及び投与群と週の交互作用、投与群と自己抗体の状態の交互作用、投与群と週と自己抗体の状態の交互作用、ベースラインの値を共変量、共分散構造を無構造とし、自由度調整の方法として Kenward-Roger 法を用いた MMRM により算出された。

③ 日本人集団の有効性について

日本人集団での主な有効性の結果は表 30 及び表 32 のとおりであった。全集団と比較して、日本人集団において本剤群の MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量が小さい傾向が認められたが、011 試験で検討された日本人の症例数に限りがあり、かつ日本人集団では本剤群に割り付けられた被験者が少なく、1 例の結果が全体に与える影響が大きかったこと等が影響したと考える。また、本剤が投与された日本人被験者 (6 例) の MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの経時的推移は表 33 のとおりであり、Week 22~24 までの MG-ADL 総スコア評価が可能であった 5 例中 3 例及び QMG 総スコア評価が可能であった 4 例中 2 例で、それぞれ MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアが改善する傾向が確認された。また、IgG 及び各 IgG サブクラスの変化率は、日本人集団と外国人集団で同様であった (6.R.1 参照)。日本人集団と全集団とで、内因性及び外因性の民族的要因の観点から明らかな影響を及ぼす因子はないと考えられること等も踏まえると、日本人 gMG 患者においても本剤の有効性は期待できると考える。

表 32 Week 22、23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量 (011 試験)

		ベースライン	Week 22	Week 23	Week 24	平均変化量 ^{a)}	平均変化量の群間差 ^{b)} [95%CI]
血清自己抗体陽性の被験者 (主要有効性解析対象集団、Estimand 1)							
全集団	プラセボ群 (76 例)	8.98±1.97 (76 例)	5.75±3.00 (59 例)	5.54±2.93 (59 例)	6.16±2.90 (61 例)	-3.25±0.34	
	本剤群 (77 例)	9.40±2.73 (77 例)	4.26±3.39 (62 例)	4.14±3.44 (65 例)	4.43±3.81 (63 例)	-4.70±0.33	-1.45 [-2.38, -0.52]
日本人集団	プラセボ群 (9 例)	9.33±1.80 (9 例)	5.38±2.13 (8 例)	5.50±2.27 (8 例)	6.00±2.62 (8 例)	-3.17±0.95	
	本剤群 (3 例)	10.67±1.53 (3 例)	8.00±4.58 (3 例)	8.00±4.58 (3 例)	9.33±5.51 (3 例)	-2.86±1.61	0.31 [-3.87; 4.48]
抗 AChR 抗体陽性の被験者 (Estimand 2)							
全集団	プラセボ群 (71 例)	8.97±1.93 (71 例)	5.54±2.85 (54 例)	5.38±2.73 (55 例)	6.04±2.85 (56 例)	-3.44±0.34	
	本剤群 (63 例)	9.22±2.62 (63 例)	3.94±3.21 (52 例)	3.78±3.21 (54 例)	4.15±3.67 (52 例)	-4.95±0.35	-1.51 [-2.48, -0.54]
日本人集団	プラセボ群 (8 例)	9.31±1.93 (8 例)	5.57±2.23 (7 例)	5.71±2.36 (7 例)	6.29±2.69 (7 例)	-3.07±0.80	
	本剤群 (2 例)	9.0, 12.0 ^{c)} (2 例)	3.0, 9.0 ^{c)} (2 例)	3.0, 9.0 ^{c)} (2 例)	3.0, 12.0 ^{c)} (2 例)	-7.35, -0.90 ^{c)}	-1.05 [-4.74; 2.64]
血清自己抗体陽性及び陰性の被験者 (FAS、Estimand 3)							
全集団	プラセボ群 (98 例)	9.27±2.01 (98 例)	5.75±3.26 (77 例)	5.63±3.10 (78 例)	6.39±3.28 (79 例)	-3.28±0.30	
	本剤群 (98 例)	9.51±2.69 (98 例)	4.62±3.34 (79 例)	4.54±3.57 (82 例)	4.93±3.93 (80 例)	-4.45±0.30	-1.17 [-2.01, -0.33]
日本人集団	プラセボ群 (11 例)	9.32±1.79 (11 例)	5.00±2.29 (9 例)	5.00±2.60 (9 例)	5.78±2.54 (9 例)	-3.20±0.79	
	本剤群 (6 例)	10.17±1.44 (6 例)	7.60±4.83 (5 例)	7.60±4.83 (5 例)	8.60±5.60 (5 例)	-2.27±1.08	0.93 [-1.94; 3.80]

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 最小二乗平均±標準誤差

b) 投与群、自己抗体の状態 (抗 AChR 抗体又は抗 MuSK 抗体が陽性、若しくは抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体が陰性)、地域、週及び投与群と週の交互作用、ベースラインの MG-ADL 総スコアを共変量、共分散構造を無構造とし、自由度調整の方法として Kenward-Roger 法を用いた MMRM により算出された。

c) 2 例の個別値

表 33 本剤群の日本人集団の有効性の結果 (011 試験)

	被験者 番号	自己抗体	ベースライン	Week 22	Week 23	Week 24	Week 22～24 の 平均
MG-ADL 総スコア	A	抗 AChR 抗体陽性	12	9	9	12	10
	B	抗 AChR 抗体陽性	9	3	3	3	3
	C	抗 MuSK 抗体陽性	11	12	12	13	12.3
	D	陰性	10.5	—	—	—	—
	E	陰性	8	2	2	2	2
	F	陰性	10.5	12	12	13	12.3
QMG 総スコア	A	抗 AChR 抗体陽性	12.5	9		11	10
	B	抗 AChR 抗体陽性	14.5	7		—	—
	C	抗 MuSK 抗体陽性	16	18		18	18
	D	陰性	21.5	—		—	—
	E	陰性	11.5	10		10	10
	F	陰性	15.5	18		17	17.5

④ 長期投与時の有効性について

011 試験において、二重盲検期から本剤が投与されていた被験者 (本剤継続投与例) におけるベースラインから OLE 期移行後の MG-ADL 総スコアの推移は表 34 のとおりであり、長期投与により有効性が減弱する傾向は認められず、維持されていた。

表 34 MG-ADL 総スコアの推移 (011 試験、Estimand 3、2023 年 11 月 17 日データカットオフ)

評価時点		プラセボ／本剤投与例				本剤継続投与例				海外試験／本剤投与例	
		全集団 (98 例)		日本人集団 (15 例)		全集団 (98 例)		日本人集団 (6 例)		全集団 (19 例)	
		評価 例数	MG-ADL 総スコア	評価 例数	MG-ADL 総スコア	評価 例数	MG-ADL 総スコア	評価 例数	MG-ADL 総スコア	評価 例数	MG-ADL 総スコア
ベースライン		98	9.27±2.01	11	9.32±1.79	98	9.51±2.69	6	10.17±1.44	19	8.26±4.16
二重盲検期	DB Week4	91	6.96±2.99	11	8.00±2.65	95	6.01±3.47	6	9.00±4.69		
	DB Week 8	93	6.47±3.47	11	7.27±3.17	92	5.57±3.38	5	7.80±4.09		
	DB Week 12	89	6.22±3.36	9	5.11±2.76	89	4.83±3.41	6	7.50±3.39		
	DB Week 16	88	5.95±3.26	10	5.70±2.75	89	5.27±3.54	5	8.40±4.72		
	DB Week 20	84	6.18±3.64	9	5.33±2.18	88	4.92±3.62	5	8.20±5.12		
	DB Week 24	82	6.38±3.33	9	5.78±2.54	87	5.02±3.90	5	8.60±5.60		
OLE 期	OL Week 4	82	4.52±3.49	10	3.90±3.14	80	4.44±3.64	5	7.20±5.26	19	4.63±3.64
	OL Week 8	77	4.22±3.39	10	4.30±4.06	77	4.34±3.39	5	7.40±5.08	19	4.37±3.45
	OL Week 12	67	3.90±3.28	8	3.13±3.04	71	4.21±3.38	4	7.25±5.32	18	4.06±3.83
	OL Week 16	69	4.06±3.38	8	3.13±3.14	63	4.43±3.61	5	7.80±6.06	19	4.16±3.52
	OL Week 20	63	3.95±3.92	7	3.71±4.23	58	4.07±3.24	5	7.20±5.31	19	4.16±3.82
	OL Week 24	59	3.88±3.84	7	3.57±4.20	52	4.21±3.36	4	6.00±5.29	18	4.67±3.82

平均値±標準偏差

機構は、①～④の申請者の説明を踏まえ、本剤の有効性について、以下のように考える。

011 試験において、主要評価項目である「Week 22、23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量」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た（表 24）。プラセボ群と本剤群の群間差は、試験計画時に想定した群間差よりやや小さかったものの、011 試験の副次評価項目に設定された「Week 22、23 及び 24 における MG-ADL 総スコアがベースラインから 2 点以上改善した被験者の割合」及び「Week 22 及び 24 における QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量」について、主要評価項目と同様に、プラセボ群と比較して本剤群において改善する傾向が認められたこと等を踏まえると、gMG 患者に対する本剤の有効性は示されたと判断する。また、2001 試験において、「Week 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量」及び「Week 24 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量」について、いずれも検討された 5 例全例で本剤投与により改善が認められたことから、12 歳以上 18 歳未満の gMG 患者においても本剤の有効性が示唆された。

病源性自己抗体別の有効性について、本邦の「重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022」（一般社団法人 日本神経学会）では、抗 AChR 抗体陰性かつ抗 MuSK 抗体陰性（double seronegative）の gMG 患者に対する治療アルゴリズムは、抗 AChR 抗体陽性 gMG 患者と同様とされており、総 IgG 濃度を減少させる血液浄化療法（血漿交換療法、免疫吸着療法等）が推奨されている。また、自己抗体陰性患者においても、抗 AChR 抗体陽性及び抗 MuSK 抗体陽性 gMG 患者と同様に、何らかの自己抗体により神経筋接合部におけるアセチルコリンの活動が阻害されることが示唆されており、筋力低下の分布、疾患の重症度、免疫療法及び血漿交換に対する反応性は、抗 AChR 抗体陽性 gMG 患者と類似していると考えられている（JAMA Neurol 2016; 73: 1099-104、Lancet Neurol 2015; 14: 1023-36）。011 試験において、血清自己抗体陰性の患者では「Week 22、23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量」及び「Week 22 及び 24 における QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量」は本剤群とプラセボ群で明確な差は認められなかったものの、本剤投与により有効性が得られる患者において、投与後早期から長期的に持続的な有効性が得られたことを示す「Week 4 以降 Week 24 まで持続的に MG-ADL 総スコアがベースラインから 2 点以上改善した被験者の割合」はプラセボ群と比較して本剤群で改善する傾向が認められたこと、本剤は IgG サブクラスによらず IgG 濃度を減少することが確認されていること（表 22）等を踏まえると、本剤の有効性は期待できる。

日本人 gMG 患者における有効性について、011 試験の主要評価項目である「Week 22、23 及び 24 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量」について、日本人集団では全集団と同様の傾向は認められなかったものの、その一因として、011 試験で検討された日本人の症例数に限りがあり、かつ日本人集団では本剤群に割り付けられた被験者が少なく、1 例の結果が全体に与える影響が大きかったことが影響した可能性があるとの申請者の説明は、一定の理解はできる。Week 22～24 までの MG-ADL 総スコア評価が可能であった 5 例中 3 例及び QMG 総スコア評価が可能であった 4 例中 2 例で、それぞれ MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアが改善する傾向が確認されたことを踏まえると、日本人 gMG 患者においても本剤の有効性は期待できる。

また、長期投与により有効性が減弱する傾向は認められず、維持されていたことを確認した。

以上より、提出された試験成績に基づき、本剤の gMG 患者に対する有効性は示されたと判断する。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 本剤の安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明している。

011 試験の二重盲検期における有害事象の発現状況は表 25 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向はなかった。認められた有害事象の多くは軽度又は中等度であり、2 例以上の被験者で報告された高度の有害事象は、プラセボ群の重症筋無力症クリーゼ及び重症筋無力症であった。また、011 試験の 2024 年 3 月 31 日データカットオフ時点までの OLE 期における有害事象の発現状況は表 27 のとおりであり、011 試験の二重盲検期と比較して有害事象等の発現割合がやや高かった。2001 試験の 2024 年 3 月 31 日データカットオフ時点までの有害事象の発現状況は表 29 のとおりであり、症例数が限られることに留意する必要があるが、011 試験で認められた有害事象と比較して、特に懸念となる有害事象は認められなかった。011 試験及び 2001 試験において、日本人症例数は限られているものの、全集団と比較して臨床上問題となる傾向はなかった。

投与時期別の有害事象の発現割合について、011 試験の二重盲検期及び OLE 期における投与時期別の有害事象の発現割合は表 35 及び表 36 のとおりであり、二重盲検期の投与初期に有害事象の発現割合がやや高い傾向が認められたものの、本剤群とプラセボ群で発現割合は同程度であった。また、本剤の投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 35 投与時期別の有害事象の概要 (011 試験、二重盲検期、安全性解析対象集団)

	投与時期					
	4 週以下		4 週超 8 週以下		8 週超 12 週以下	
	プラセボ群 (98 例)	本剤群 (98 例)	プラセボ群 (97 例)	本剤群 (97 例)	プラセボ群 (96 例)	本剤群 (97 例)
有害事象	46 (46.9)	50 (51.0)	36 (37.1)	34 (35.1)	27 (28.1)	30 (30.9)
重篤な有害事象	4 (4.1)	3 (3.1)	4 (4.1)	2 (2.1)	2 (2.1)	2 (2.1)
投与中止に至った有害事象	2 (2.0)	0	3 (3.1)	2 (2.1)	0	3 (3.1)
	投与時期					
	12 週超 16 週以下		16 週超 20 週以下		20 週超	
	プラセボ群 (95 例)	本剤群 (95 例)	プラセボ群 (94 例)	本剤群 (92 例)	プラセボ群 (93 例)	本剤群 (90 例)
有害事象	28 (29.5)	22 (23.2)	26 (27.7)	28 (30.4)	22 (23.7)	33 (36.7)
重篤な有害事象	2 (2.1)	2 (2.1)	3 (3.2)	1 (1.1)	3 (3.2)	1 (1.1)
投与中止に至った有害事象	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	2 (2.2)	0

発現例数 (発現割合 (%))

表 36 投与時期別の有害事象の概要 (011 試験、OLE 期 15 mg/kg Q2W、2023 年 11 月 17 日データカットオフ、安全性解析対象集団)

	投与時期 ^{a)}					
	4 週以下	4 週超 8 週以下	8 週超 12 週以下	12 週超 16 週以下	16 週超 24 週以下	24 週超 32 週以下
	本剤投与例 (195 例)	本剤投与例 (185 例)	本剤投与例 (176 例)	本剤投与例 (165 例)	本剤投与例 (157 例)	本剤投与例 (140 例)
有害事象	74 (37.9)	69 (37.3)	51 (29.0)	51 (30.9)	69 (43.9)	48 (34.3)
重篤な有害事象	3 (1.5)	4 (2.2)	4 (2.3)	1 (0.6)	8 (5.1)	4 (2.9)
投与中止に至った有害事象	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)

発現例数 (発現割合 (%))

a) OLE 開始からの時点

011 試験の二重盲検期における病原性自己抗体別の有害事象発現状況は表 37 のとおりであり、病原性自己抗体の違いによって有害事象等の発現に明らかな傾向は認められなかった。

表 37 病原性自己抗体別の有害事象の概要 (011 試験、二重盲検期、安全性解析対象集団)

	自己抗体陽性		自己抗体陰性	
	プラセボ群 (76 例)	本剤群 (77 例)	プラセボ群 (22 例)	本剤群 (21 例)
有害事象	62 (81.6)	64 (83.1)	20 (90.9)	18 (85.7)
重篤な有害事象	11 (14.5)	5 (6.5)	3 (13.6)	4 (19.0)
投与中止に至った有害事象	6 (7.9)	4 (5.2)	1 (4.5)	1 (4.8)

発現例数 (発現割合 (%))

機構は、011 試験の二重盲検期の有害事象の発現状況について、本剤群はプラセボ群と比較して臨床的に特段問題となる傾向は認められていないこと、また、日本人集団において全集団と比べて問題となる傾向はないこと等を確認した。また、2001 試験で検討された被験者は限られていたものの、011 試験と比較して臨床的に特段問題となる傾向は認められていないことを確認した。ただし、本剤と因果関係の否定できない死亡に至る有害事象及び重篤な有害事象が認められていることから、感染症、重症筋無力症クリーゼ、心血管イベント関連事象等の本剤で注目すべき有害事象については 7.R.2.2 で検討する。

7.R.2.2 重要な有害事象について

機構は、本剤の作用機序及び臨床試験成績から特に注意すべき有害事象並びに類薬で報告されている注目すべき有害事象を中心に、以下の検討を行った。

7.R.2.2.1 感染症について

申請者は、感染症について、以下のように説明した。

011 試験及び 2001 試験における感染症関連の有害事象²⁹⁾の発現割合は表 38 のとおりであった。011 試験の二重盲検期において、全有害事象、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、プラセボ群と比較して本剤群で同程度以下であり、認められた事象の多くは軽度又は中等度であった。感染症関連の有害事象による死亡例はいなかった。認められた事象は、プラセボ群と比較して尿路感染の発現割合がやや高かったものの、いずれも軽度又は中等度であり、非重篤であった。011 試験の 2024 年 3 月 31 日データカットオフ時点までの OLE 期では、二重盲検期の本剤群と比較して有害事象の発現割合が高くなったものの、投与期間の違いによるものであり、追跡期間で調整した 100 patient-year 当たりの発現件数を算出したところ、二重盲検期の本剤群で 164.4 件、OLE 期では 152.5 件であり同程度であった。OLE 期で 2%以上に認められた事象は二重盲検期の本剤群で認められた事象と同様であり、認

29) MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる事象

められた事象の多くは軽度又は中等度であった。また、2001 試験で認められた感染症関連の有害事象はいずれも軽度、非重篤であり、認められた事象はいずれも 011 試験で認められた事象と同様であった。

表 38 感染症関連の有害事象の発現状況（011 試験及び 2001 試験、2024 年 3 月 31 日データカットオフ、安全性解析対象集団）

	011 試験			2001 試験	
	二重盲検期		OLE 期	非盲検投与期	長期投与継続期
	プラセボ群 (98 例)	本剤群 (98 例)	本剤投与例 (195 例)	本剤群 (7 例)	本剤投与例 (4 例)
平均投与期間（週間）	22.29	22.29	56.13	21.14	39.93
感染症関連の全有害事象	42 (42.9)	42 (42.9)	133 (68.2)	5 (71.4)	2 (50.0)
感染症関連の重篤な有害事象	4 (4.1)	3 (3.1)	10 (5.1)	0	0
投与中止に至った 感染症関連の有害事象	2 (2.0)	0	2 (1.0)	0	0
011 試験の二重盲検期のいずれかの群又は OLE 期で 2%以上に認められた有害事象					
COVID-19	10 (10.2)	12 (12.2)	24 (12.3)	2 (28.6)	0
上咽頭炎	10 (10.2)	9 (9.2)	34 (17.4)	3 (42.9)	0
上気道感染	8 (8.2)	6 (6.1)	39 (20.0)	1 (14.3)	1 (25.0)
尿路感染	2 (2.0)	5 (5.1)	21 (10.8)	0	0
肺炎	1 (1.0)	3 (3.1)	8 (4.1)	0	0
気管支炎	1 (1.0)	2 (2.0)	13 (6.7)	0	0
胃腸炎	0	2 (2.0)	2 (1.0)	0	0
単純ヘルペス	0	2 (2.0)	2 (1.0)	0	0
带状疱疹	0	2 (2.0)	5 (2.6)	0	0
咽頭炎	0	2 (2.0)	6 (3.1)	0	0
副鼻腔炎	1 (1.0)	2 (2.0)	12 (6.2)	0	0
口腔ヘルペス	2 (2.0)	1 (1.0)	7 (3.6)	0	0
結膜炎	2 (2.0)	0	1 (0.5)	0	0
ウイルス性胃腸炎	2 (2.0)	0	4 (2.1)	0	0
インフルエンザ	1 (1.0)	1 (1.0)	10 (5.1)	1 (14.3)	2 (50.0)
ウイルス性上気道感染	0	0	7 (3.6)	0	0
ウイルス感染	0	0	5 (2.6)	0	0

発現例数（発現割合（%））

また、011 試験及び 2001 試験において本剤が投与された被験者における血清総 IgG 濃度別の感染症関連の有害事象を、各投与期での血清中総 IgG 濃度の最低値に基づき解析³⁰⁾した結果は表 39 のとおりであった。血清中総 IgG 濃度が 1 g/L 未満になった被験者は極めて限られることから 1 g/L 未満と 1 g/L 以上で発現の傾向等を議論することに限界はあるものの、血清中総 IgG 濃度の最低値が 3 g/L 未満の被験者と 3 g/L 以上であった被験者では、感染症関連の有害事象等は特に異なる傾向は認められなかった。

30) 血清中総 IgG 濃度の測定間隔は、011 試験の二重盲検期及び 2001 試験の非盲検投与期では 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回、011 試験の OLE 期及び 2001 試験の長期投与継続期では 4～24 週に 1 回であり、感染症の発現時期と血清中総 IgG 濃度の測定時期が必ずしも一致していないため、感染症関連の有害事象の解析を、当該事象が認められた時点の血清中総 IgG 濃度で実施することは困難であったこと等から、血清中総 IgG 濃度の最低値に基づいて解析された。

表 39 血清中総 IgG 濃度別 ^{a)}の感染症関連の有害事象発現状況
(011 試験及び 2001 試験、2024 年 3 月 31 日データカットオフ、安全性解析対象集団)

	011 試験				2001 試験			
	二重盲検期 本剤群		OLE 期 本剤投与例		非盲検投与期 本剤群		長期投与継続期 本剤投与例	
各投与期における 血清中総 IgG 濃度の最低値	3 g/L 未満 (74 例)	3 g/L 以上 (22 例)	3 g/L 未満 (133 例)	3 g/L 以上 (62 例)	3 g/L 未満 (6 例)	3 g/L 以上 (1 例)	3 g/L 未満 (1 例)	3 g/L 以上 (3 例)
感染症関連の全有害事象	20 (27.0)	9 (40.9)	80 (60.2)	31 (50.0)	4 (66.7)	0	0	0
感染症関連の重篤な有害事象	2 (2.7)	0	6 (4.5)	2 (3.2)	0	0	0	0
投与中止に至った 感染症関連の有害事象	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0
各投与期における 血清中総 IgG 濃度の最低値	1 g/L 未満 (8 例)	1 g/L 以上 (88 例)	1 g/L 未満 (20 例)	1 g/L 以上 (175 例)	1 g/L 未満 (1 例)	1 g/L 以上 (6 例)	1 g/L 未満 (0 例)	1 g/L 以上 (4 例)
感染症関連の全有害事象	4 (50.0)	25 (28.4)	16 (80.0)	95 (54.3)	1 (100)	3 (50.0)	—	0
感染症関連の重篤な有害事象	1 (12.5)	1 (1.1)	2 (10.0)	6 (3.4)	0	0	—	0
投与中止に至った 感染症関連の有害事象	0	0	1 (5.0)	1 (0.6)	0	0	—	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) 血清中総 IgG 濃度の最低値

以上より、本剤による感染症が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、本剤投与により血中 IgG 濃度が低下し、感染症が生じる又は悪化するおそれがあることから、本剤の添付文書で感染症について注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

感染症関連の有害事象の発現状況について、011 試験の二重盲検期において、本剤群はプラセボ群と比較し臨床的に問題となるような違いはないことを確認した。011 試験の OLE 期では、二重盲検期の本剤群と比較して、感染症関連の有害事象の発現割合がやや高い傾向が認められたものの、重篤な有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められていない。また、2001 試験において、011 試験と比較して臨床的に問題となるような違いはないことを確認した。ただし、本剤投与により血清中総 IgG 濃度が減少し、感染症が生じる又は悪化するおそれがあることから、本剤の添付文書において感染症について注意喚起することが適切と考える。

7.R.2.2.2 重症筋無力症クリーゼについて

機構は、011 試験において重症筋無力症クリーゼによる死亡例が認められたこと及び重篤な有害事象が認められたことから、gMG 患者におけるリスクについて、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の臨床試験において、重症筋無力症クリーゼによる死亡例及び重篤な有害事象は、011 試験の 6 例に認められ、各被験者の詳細は表 40 のとおりであった。

表 40 国内外の臨床試験における重症筋無力症クリーゼによる死亡例及び重篤な有害事象（2024 年 8 月 23 日データカットオフ）

試験	投与群	年齢・性	自己抗体の種類	合併症	発現日	転帰	治験薬との因果関係
011 試験	二重盲検期 本剤群	71 歳男性	抗 AChR 抗体 陽性	アレルギー（ヨウ素、ペニシリン、サルファ剤）、不安、良性前立腺肥大症、両側白内障、閉所恐怖症、変形性頸椎症、糖尿病性ニューロパチー、憩室炎、脂質異常症、遠視、裂孔ヘルニア、高血圧、間欠性腎結石、心雑音（種類不明）、肥満、睡眠時無呼吸、腎疾患（Stage 3）、2 型糖尿病	Day 57, 79	死亡	NOT RELATED
011 試験	OLE 期 プラセボ／ 本剤投与例	71 歳男性	抗 AChR 抗体 陰性	動脈性高血圧、良性前立腺肥大症、両側性難聴、高コレステロール血症、下肢静止不能症候群及び 2 型糖尿病	Day 29 ^{a)} , 306	回復	NOT RELATED
011 試験	二重盲検期 プラセボ群	81 歳男性	抗 AChR 抗体 陽性	第 1 度房室ブロック、両側白内障、緑内障、難聴、甲状腺機能低下症、夜間多尿、左膝変形性関節症、骨減少症、悪性貧血及び季節性アレルギー	Day 27	回復	NOT RELATED
011 試験	OLE 期 本剤継続投与例	21 歳女性 ^{b)}	抗 AChR 抗体 陽性	腎結石症及び骨粗鬆症	Day 421	回復	NOT RELATED
011 試験	OLE 期 海外試験／ 本剤投与例	61 歳女性	抗 AChR 抗体 陽性	貧血、関節炎、喘息、慢性背部痛、慢性閉塞性肺疾患、うつ病、胃腸反射、痛風、ギランバレー症候群、高コレステロール、高血圧、甲状腺機能低下症、慢性下肢痛、病的肥満、反応性気道疾患、季節性アレルギー、脊髄神経刺激、甲状腺結節、入眠困難及び 2 型糖尿病	Day 451	回復	NOT RELATED
011 試験	OLE 期 海外試験／ 本剤投与例	61 歳男性	抗 AChR 抗体 陽性	アトピー性皮膚炎、拡張期高血圧	Day 674	回復	NOT RELATED

a) 二重盲検期のプラセボ群での投与時に認められた

b) 2024 年 3 月 31 日追加データカットオフ以降に重症筋無力症クリーゼが認められた

011 試験の重症筋無力症クリーゼの 100 patient-year 当たりの発現件数は、二重盲検期のプラセボ群及び本剤群でいずれも 4.6 件/100 patient-year (0.046 件/patient-year)、OLE 期は 1.3 件/100 patient-year (0.013 件/patient-year) であった。

重症筋無力症患者では、重症筋無力症クリーゼは一定の確率で発症する（「重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022」（一般社団法人 日本神経学会））。米国における医療費請求データに基づいた解析結果によると、gMG と診断され治療を受けている患者集団での重症筋無力症クリーゼは全体の 3.1%、0.04 件/patient-year（4 件/100 patient-year）の発現頻度で認められた（American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM) Annual Meeting 2024）。また、本剤と同一の作用機序を有するロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）では、サイクルで調節された 100 patient-cycle あたりの重篤な有害事象に該当する重症筋無力症クリーゼの発現件数が 0.6 件と報告されており、サイクルの期間（次のサイクルの投与は観察期間中に症状が悪化した場合に可能になるため、サイクルの期間は患者毎に異なるが、標準とされている 9 週）に基づく、3.48 件/100 patient-year と算出される。したがって、011 試験における本剤での重症筋無力症クリーゼの発現頻度は、既存治療下での重症筋無力症クリーゼの発現頻度と大きく変わらない。

重症筋無力症クリーゼは一定の確率で発症し、特に発症から 1 年以内の症例、球症状を呈する症例、糖尿病や高血圧等の併存疾患を有する症例や、抗 MuSK 抗体陽性の症例ではクリーゼをきたしやすいとされており（「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」（一般社団法人 日本神経学会））、gMG 治療で一般的に注意が必要な事象である。また、本剤投与時の重症筋無力症クリーゼの発現頻度は、既存治療及び gMG 患者全般での発現頻度と同程度であった。さらに、本剤の臨床試験において認められた重症筋無力症クリーゼはいずれも治験担当医師により治療薬との因果関係は否定された。

以上より、重症筋無力症クリーゼが本剤の臨床試験で認められたものの、薬剤投与の有無にかかわらず疾患に対する治療管理として基本的に注意されている事象であること、本剤投与時の重症筋無力症クリーゼの発現リスクについて、臨床試験における本剤群の発現割合はプラセボ群と比較して高い傾向はなかったこと等を踏まえ、現時点で本剤の添付文書で注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床試験において死亡に至る重症筋無力症クリーゼが認められたものの、プラセボ及び本剤のいずれの投与時でも認められ、治験薬との因果関係はいずれも否定されている。また、gMG に対する治療に際して一般的に注意が必要とされている事象であり、現時点で類薬と比較して臨床的に問題となるような違いも認められていないことを確認した。製造販売後も引き続き重症筋無力症クリーゼの発現に留意は必要であるものの、本剤の臨床試験において重症筋無力症クリーゼが認められたことについて、資材等を用いて医療現場に情報提供することが適切と考える。

7.R.2.2.3 心血管イベント関連事象について

機構は、011 試験において心血管系の有害事象による死亡例が認められたことから、gMG 患者におけるリスクについて、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の臨床試験では、MACE の外部の事象判定委員会を設置し、事前規定³¹⁾に基づき MACE を評価した。海外第Ⅱ相試験 (MOM-M281-004 試験) 及び 011 試験の二重盲検期における本剤群において、MACE は認められなかった。011 試験の 2024 年 8 月 23 日データカットオフ時点までの OLE 期で 4 例に MACE (心肺停止、心不全、心筋梗塞及び高血圧性心疾患各 1 例) が認められ、全例が死亡に至ったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。4 例の被験者は併存疾患 (高血圧 4 例、心房細動及び 2 型糖尿病各 2 例、冠動脈疾患、虚血性心疾患及び深部静脈血栓症各 1 例) を有する高齢者 (平均年齢: 76.75 歳) であり、併存疾患が MACE 及び死亡の一因となった可能性が考えられる。

また、本剤と同一の作用機序を有する類薬の gMG 患者を対象とした臨床試験における MACE の発現割合は、エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) では、国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1704 試験) 4.8% (4/84 例) 及び長期投与試験 (ARGX-113-1705 試験) 7.2% (10/139 例)、ロザノリキシズマブ (遺伝子組換え) の国際共同第Ⅲ相試験 (MG0003 試験及び MG0007 試験) では 24.5% (46/188 例)³²⁾であった。各薬剤で観察期間に違いがあることや、これら 2 剤の臨床試験では MACE の外部判定委員会は設定されていない等の違いもあるため、比較には限界があるものの、本剤において MACE の発現リスクが高い傾向は認められていない。

機構は、本剤の臨床試験で MACE が認められたものの、現時点で類薬と比較して臨床的に問題となるような傾向は認められていないことを確認した。

7.R.2.2.4 過敏症反応について

申請者は、過敏症反応に関連する有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

31) 心血管死、心筋梗塞 (非致死性)、脳卒中 (非致死性)、心不全 (入院又は緊急外来受診を必要とする非致死性)、不安定狭心症による入院 (非致死性) の 5 つのカテゴリにより評価。

32) ロザノリキシズマブ (遺伝子組換え) の国際共同第Ⅲ相試験 (MG0003 試験及び MG0007 試験) の安全性データを統合した。

011 試験の二重盲検期における過敏症反応に関連する有害事象³³⁾の発現割合は、プラセボ群 7.1% (7/98 例) 及び本剤群 8.2% (8/98 例) に認められたが、プラセボ群の 1 例を除き、いずれも非重篤であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した過敏症反応は蕁麻疹 (プラセボ群 0 例及び本剤群 2 例) 及び発疹 (プラセボ群 3 例及び本剤群 1 例) であった。011 試験の 2023 年 11 月 17 日データカットオフ時点までの OLE 期における過敏症反応に関連する有害事象の発現割合は、11.3% (22/195 例) に認められたが、いずれも非重篤であった。2001 試験における過敏症反応に関連する有害事象の発現割合は、非盲検投与期に 14.3% (1/7 例) 及び長期投与継続期に 25.0% (1/4 例) に認められたが、いずれも非重篤であった。

011 試験の 2023 年 11 月 17 日データカットオフ時点までに本剤群 (二重盲検期及び OLE 期) で認められた過敏症関連の全有害事象 (計 29 例) の発現時期別の過敏症関連の有害事象の発現割合を確認したところ、初回投与後 12 週以内の発現割合は 6.8% (14/205 例) であり、初回投与後 12 週より後から 84 週までの発現割合 (1.5~2.9%) と比較してやや高い傾向が認められた。初回投与後 12 週以内に認められた主な事象は、蕁麻疹 2.0% (4/205 例) 及び発疹 1.5% (3/205 例) であったが、上記のとおり二重盲検期の蕁麻疹及び発疹の発現割合は本剤群とプラセボ群で大きな違いはなく、投与初期に本剤群で過敏症反応に関連する有害事象の発現リスクが高くなる傾向はないと考えた。

なお、本剤と同一の作用機序を有するロザノリキシズマブ (遺伝子組換え)³⁴⁾の臨床試験における過敏症反応に関連する有害事象の発現割合 13.3% (25/188 例)³²⁾と比較して、011 試験の 2023 年 11 月 17 日データカットオフ時点までの OLE 期における過敏症反応に関連する有害事象の発現割合は 11.3% (22/195 例) であり、本剤において過敏症関連の有害事象の発現リスクが高い傾向は認められていない。

以上、011 試験及び 2001 試験において過敏症反応が認められたことを踏まえ、本剤の添付文書において過敏症について注意喚起する。また、米国では、011 試験における過敏症反応の多くが本剤投与後 30 分以内であったことを踏まえ、「Monitor the patient for 30 minutes after each infusion」とされていることを踏まえ、本邦においても投与後 30 分は患者を観察するよう情報提供する。

機構は、011 試験及び 2001 試験において、臨床的に問題となる過敏症反応は認められていないことを確認した。本剤の臨床試験において過敏症の発現が認められたこと、本剤投与後 30 分は患者を観察するよう資材等において情報提供することは妥当と考える。

7.R.2.2.5 注射部位反応関連の有害事象について

申請者は、注射部位反応関連の有害事象 (注入に伴う反応及び注射部位反応) について、以下のよう

に説明した。

011 試験の二重盲検期における注射部位反応関連の有害事象³⁵⁾は、プラセボ群 11.2% (11/98 例) 及び本剤群 11.2% (11/98 例) に認められたが、いずれも非重篤であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は頭痛 (プラセボ群 7 例及び本剤群 3 例) のみであった。011 試験の 2024 年 3 月 31 日データカットオフ時点までの OLE 期における注射部位反応関連の有害事象の発現割合は、9.7% (19/195 例) に認められたが、いずれも非重篤であった。2001 試験における注射部位反応関連の有害事象の発現割合は、非

33) MedDRA SMQ の「過敏症 (狭域)」に含まれる事象

34) 本剤と同一の作用機序を有する類薬のうち、MedDRA SMQ「過敏症 (狭域)」の安全性データが入手できたロザノリキシズマブ (遺伝子組換え) のデータと比較した。なお、011 試験の本剤群での OLE 期の追跡期間の平均値は 41.85 週であるのに対し、ロザノリキシズマブ (遺伝子組換え) の Pool S2 のリスク曝露期間の平均値は 260.1 日 (約 37 週) であり、同様の期間であった。

35) 治験担当医師により注入に伴う反応と判断され、治験薬との関連が「関連あり」とされた事象 (注入部位反応は除く) 及び MedDRA HLT の「注入部位反応」に含まれる事象

盲検投与期には認められず、長期投与継続期に 25.0% (1/4 例) に認められたが、いずれも非重篤であった。

011 試験及び 2001 試験において認められた注射部位反応関連の有害事象は、いずれも非重篤であり、投与中止に至った事象等も認められなかった。

機構は、011 試験及び 2001 試験において、臨床的に問題となる注射部位反応関連の有害事象は認められていないことを確認した。

7.R.2.2.6 悪性腫瘍について

機構は、本剤の臨床試験において、悪性腫瘍の発現が認められたことから、本剤投与による悪性腫瘍のリスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

011 試験では、二重盲検期のプラセボ群 1.0% (1/98 例：腺癌)、本剤群 1.0% (1/98 例：皮膚有棘細胞癌) 及び OLE 期 1.5% (3/195 例：基底細胞癌 2 例、甲状腺乳頭癌 1 例) に認められた。いずれの悪性腫瘍も治験薬との因果関係は否定された。2001 試験では悪性腫瘍の発現は認められなかった。

一般集団における悪性腫瘍の発現頻度は、445.8 件/100,000 patient-year (0.4458 件/100 patient-year) との報告がある (National Cancer Institute (NIH) Cancer Statistics, 2025 (最終確認日: 2025 年 5 月 9 日))。gMG 患者の悪性腫瘍のリスクは高く、gMG 患者群では対照群と比べ 1.38~2.97 倍のリスクがあると報告されている (Brain Behav 2025; 15: e70143)。これらの報告を踏まえると、gMG 患者での悪性腫瘍の発現頻度は 0.62~1.32 件/100 patient-year 程度と推察される。011 試験での悪性腫瘍の発現頻度は、二重盲検期のプラセボ群及び本剤群はいずれも 2.3 件/100 patient-year、OLE 期は 1.3 件/100 patient-year であった。本剤群の発現頻度はプラセボ群と同程度であり、OLE 期での発現頻度は gMG 患者における悪性腫瘍の発現頻度と大きく変わらないことから、本剤における悪性腫瘍のリスクは高くない。なお、「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」(一般社団法人 日本神経学会)においても、MG の長期予後と悪性腫瘍の関連、長期の免疫抑制剤の使用によって二次的に発生する悪性腫瘍、悪性腫瘍患者における免疫チェックポイント阻害薬使用時に誘発される MG が認められること等が記載されており、本疾患の診療時に悪性腫瘍合併に留意することが注意喚起されている。

本剤の安全性評価に用いた臨床試験では、悪性腫瘍関連の有害事象の発現例数自体が少なく、悪性腫瘍の発現に関する明らかな傾向等は認められず、現時点までに悪性腫瘍の発現頻度の上昇は示唆されていない。したがって、現時点で、本剤投与によって一般的な gMG 患者における悪性腫瘍のリスクより高くなる懸念は認められておらず、本剤投与時の悪性腫瘍の発現が临床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、現時点までに得られている 011 試験及び 2001 試験成績等を踏まえると、悪性腫瘍の発現状況に臨床的に問題となる傾向は認められていないと考える。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明した。

本剤は、既存治療で効果不十分¹⁸⁾と判断された又は不耐性若しくは有効性欠如のためステロイド又は免疫抑制剤を中止している gMG 患者を対象とした 011 試験及び 2001 試験成績において本剤の有効性が

示され(7.R.1 参照)、安全性は許容可能であることから(7.R.2 参照)、本剤は血漿交換療法、IVIg、FcRn 阻害薬及び補体阻害薬と同様に、副腎皮質ステロイドや非ステロイド性免疫抑制剤による治療で十分な改善が得られない場合に、病源性自己抗体の種類等によらず、gMG 患者の症状改善を目的に用いられる選択肢の一つになり得ると考え、申請効能・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)」とした。

機構は、011 試験及び 2001 試験において、本剤の有効性は示され(7.R.1 参照)、安全性も許容可能と考えることから(7.R.2 参照)、本剤は gMG に対する治療選択肢の一つになると考えられ、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)」とすることで問題ないとする。

7.R.4 用法・用量について

7.R.4.1 本剤の用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明した。

011 試験及び 2001 試験における本剤の用法・用量は、健康成人又は gMG 患者を対象とした海外臨床試験(MOM-M281-001 試験、004 試験、MOM-M281-007 試験、MOM-M281-010 試験、80202135EDI1001 試験及び 80202135EDI1002 試験)における薬物動態、FcRn 占有率、血清中総 IgG 濃度及び MG-ADL に関するデータを用いたシミュレーションから、本剤投与により血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率が約³⁶⁾70%に減少すると推測された用法・用量(15 mg/kg Q2W、011 試験の OLE 期を 24 週間投与した後は、治験担当医師の判断により 30 mg/kg Q4W に切替え可能)を設定した。なお、投与速度は、海外臨床試験(MOM-M281-007 試験)において、本剤を最大速度 4 mg/kg/分(本剤 60 mg/kg を 15 分かけて投与又は本剤 30 mg/kg を 7.5 分かけて投与)で単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性が確認されたことを踏まえ、011 試験では、本剤 30 mg/kg 投与では 30 分以上かけて点滴静注(1 mg/kg/分)し、本剤 15 mg/kg は 15 分以上かけて点滴静注(1 mg/kg/分)することとした。また、2001 試験では、本剤の用量にかかわらず、30 分以上かけて点滴静注(本剤 30 mg/kg 投与：1 mg/kg/分、本剤 15 mg/kg 投与：0.5 mg/kg/分)することとした。

011 試験及び 2001 試験の結果、本剤の有効性が示され(7.R.1 参照)、安全性は許容可能であった(7.R.2 参照)。なお、011 試験及び 2001 試験において、血清中総 IgG 濃度はベースラインから約 70%程度減少したことが確認された(表 18 及び表 20)。

また、011 試験の OLE 期における 30 mg/kg Q4W について、20 年 月に開発方針を変更し、用法・用量から 30 mg/kg Q4W は削除し、30 mg/kg Q4W に切り替えて投与されていた被験者は、15 mg/kg Q2W に戻すこととされた。011 試験では 30 mg/kg Q4W の検討は一時的な設定であったものの、以下の点等を踏まえると、症状が安定している患者に対し、30 mg/kg Q4W を用法・用量に含めることは妥当と考えた。

- ・ 011 試験の OLE 期に 30 mg/kg Q4W に切り替えられた被験者は 25 例であり、切替え後の MG-ADL スコアが得られた被験者は 20 例確認された。MG-ADL スコアは、OLE 期 24 週以降は 12 週ごとに測定していたが、OLE 期における 30 mg/kg Q4W に切替え時点は、被験者によって異なる。したがっ

36) gMG 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験(MOM-M281-004 試験)において、用量依存的に血清中総 IgG 濃度の低下及び MG-ADL 総スコアが減少し、MG-ADL のベースラインからの変化量と血清中 IgG 濃度のベースラインからの変化量に相関傾向が認められた。当該試験において、本剤各群における本剤投与後早期(投与 1 週間後)の血清中総 IgG のベースラインからの変化率は³⁶⁾30～70%であったことを踏まえて、設定された。

て、30 mg/kg Q4W 切替え後最初の MG-ADL の測定時点 (30 mg/kg Q4W Visit 1) までの時間は被験者ごとに異なる。各 Visit の評価例数は、Visit 1 で 20 例、Visit 2 で 11 例、Visit 3 で 7 例、Visit 4 で 2 例であったことから、Visit 3 までの MG-ADL から有効性を評価した。30 mg/kg Q4W 切替え前後の MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量は、表 41 のとおりであり、30 mg/kg Q4W 切替え後に大きな変動は認められなかった。なお、各被験者の 30 mg/kg Q4W 切替え後の最初の MG-ADL スコア評価時点までの期間の中央値 (最小値, 最大値) は、55 (14, 84) 日であったことを踏まえると、Visit 2 以降の MG-ADL スコア評価時点は、切替え前の 15 mg/kg Q2W 投与の持ち越し効果ではなく、30 mg/kg Q4W によるものとする。

表 41 本剤 30 mg/kg Q4W 切替え前後の MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量
(011 試験、2024 年 3 月 31 日データカットオフ)

	30 mg/kg Q4W に切り替え前の 15 mg/kg Q2W			30 mg/kg Q4W に切り替え後			
	Visit -3 (20 例)	Visit -2 (20 例)	Visit -1 (20 例)	Visit 1 (20 例)	Visit 2 (11 例)	Visit 3 (7 例)	Visit 4 (2 例)
MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量	-3.10±3.38	-3.20±3.72	-3.45±3.95	-2.80±3.49	-3.00±3.28	-2.93±3.06	-2.0, 1.0 ^{a)}
QMG 総スコアのベースラインからの変化量	-2.24±4.60 ^{b)}	-3.34±4.05 ^{b)}	-2.71±4.23 ^{b)}	-2.39±4.00 ^{b)}	-3.95±3.86 ^{c)}	-3.42±2.69 ^{d)}	1.0 ^{e)}

平均値±標準偏差

a) 2 例の個別値、b) 19 例、c) 10 例、d) 6 例、e) 1 例の個別値

- ・ 30 mg/kg Q4W 投与時の安全性 (25 例) について、有害事象の発現割合が増加することではなく、特有の有害事象が認められる傾向はなかった。
- ・ 004 試験では、プラセボ群と本剤 4 群 (本剤 60 mg/kg を単回静脈内投与、本剤 60 mg を 2 週に 1 回計 5 回静脈内投与 (60 mg/kg Q2W)、本剤 5 mg/kg を 4 週に 1 回計 3 回静脈内投与、本剤 30 mg/kg を 4 週に 1 回計 3 回静脈内投与 (30 mg/kg Q4W)) が設定された。Day 57 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量について、30 mg/kg Q4W 群とプラセボ群の群間差 [95%CI] は -1.3 [-3.5, 0.9]、60 mg/kg Q2W 群とプラセボ群の群間差 [95%CI] は -1.3 [-3.4, 0.8] であり、30 mg/kg Q4W 群及び 60 mg/kg Q2W 群それぞれのプラセボ群との群間差は同程度であった。004 試験では群間比較に十分な検出力は有していないため、群間比較において統計的に有意な差は認められなかったものの、数値的にプラセボ群と比較して MG-ADL 総スコアが改善する傾向が認められた。
- ・ 本剤は静脈内投与であり、投与間隔が 2 週間隔から 4 週間隔となることで、患者及び医療従事者の利便性の向上に寄与すると考えられる。

機構は、以下のように考える。

011 試験及び 2001 試験の結果、本剤の有効性が示され (7.R.1 参照)、安全性は許容可能と考えられることから (7.R.2 参照)、本剤の用法・用量を 011 試験及び 2001 試験に準じて、30 mg/kg を単回静脈内投与し、初回投与 2 週間以降は 15 mg/kg を 2 週間隔で点滴静注とすることは差し支えない。

一方、011 試験の OLE 期に 30 mg/kg Q4W に切り替えられた被験者は 25 例、このうち切替え後の MG-ADL スコアが得られた被験者は 20 例とさらに限られる。さらに 30 mg/kg Q4W 切替え後の投与期間は、3 カ月以下 52.0% (13/25 例)、3 カ月超 6 カ月未満 16.0% (4/25 例)、6 カ月超 12 カ月未満 32.0% (8/25 例) であり、半数以上の被験者が 3 カ月未満であり、30 mg/kg Q4W 投与による有効性、安全性等の評価期間が限られる。また、30 mg/kg Q4W 切替え後に、15 mg/kg Q2W と比較して 30 mg/kg Q4W では血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率 (絶対値) が小さくなる傾向が認められた (図 1 参照)。申

請者は、血清中総 IgG 濃度の変動が有効性に及ぼす影響について、30 mg/kg Q4W 切替え後の Visit 2 (11 例) 及び Visit 3 (7 例) の MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアに大きな変動は認められなかった旨説明しているが、検討された例数及び投与期間が限られていること等から、30 mg/kg Q4W 切替え後の有効性及び安全性を提示された成績に基づいて評価することは限界がある。したがって、011 試験の OLE 期における 30 mg/kg Q4W のデータから、症状が安定している患者に対して 30 mg/kg Q4W の投与が可能と推奨できる根拠は得られていないと考えるため、本剤の用法・用量に当該内容を規定することは困難と考える。

7.R.4.2 治療継続の判断時期について

申請者は、本剤に対する治療反応がない場合、又は効果が減弱した場合の本剤の投与中止の判断時期について、以下のように説明した。

MG 患者に対する薬剤の治療効果は、臨床症状の評価に加えて、治療薬（主には経口ステロイド）の減量状況等を考慮し、総合的に判断する必要がある（Neurology 2016; 87: 419-25）。011 試験の二重盲検期に本剤が投与された血清自己抗体陽性及び陰性の被験者（FAS、Estimand 3）において、本剤投与により MG-ADL 総スコアがベースラインから 2 点以上改善及び QMG 総スコアがベースラインから 3 点以上改善³⁷⁾を初めて達成した被験者（初回治療反応例）の多くは二重盲検期に認められたが、OLE 期以降にも初回治療反応例が認められた（表 42）。したがって、少なくとも本剤投与後 30 週（OLE 期の 6 週目）時点までに治療反応がない場合、本剤の投与継続の必要性を検討することが適切と考えた。

表 42 MG-ADL 総スコアがベースラインから 2 点以上改善又は QMG 総スコアがベースラインから 3 点以上改善を初めて達成した被験者の各時点における割合（011 試験、FAS）

評価時点		本剤投与例 ^{a)} (98 例)	
		MG-ADL 総スコアがベースラインから 2 点以上改善	QMG 総スコアがベースラインから 3 点以上改善
二重盲検期	DB Week 2	61 (62.2)	41 (41.8)
	DB Week 4	74 (75.5)	53 (54.1)
	DB Week 8	81 (82.7)	62 (63.3)
	DB Week 12	84 (85.7)	65 (66.3)
	DB Week 16	86 (87.8)	68 (69.4)
	DB Week 20	87 (88.8)	68 (69.4)
	DB Week 24	89 (90.8)	69 (70.4)
OLE 期	OL Week 4	91 (92.9)	71 (72.4)
	OL Week 8	92 (93.9)	72 (73.5)
	OL Week 12	92 (93.9)	73 (74.5)
	OL Week 16	92 (93.9)	73 (74.5)
	OL Week 20	92 (93.9)	74 (75.5)
	OL Week 24	92 (93.9)	74 (75.5)

当該時点までに達成した被験者数（割合（％））

a) 二重盲検期に本剤群が投与された被験者を対象

機構は、以下のように考える。

011 試験の血清自己抗体陽性及び陰性の被験者（FAS、Estimand 3）において、主要評価時点である 24 週時点までに本剤投与により MG-ADL 総スコアが 2 点以上及び QMG 総スコアが 3 点以上改善した被験者の割合は、それぞれ 90.8% (89/98 例) 及び 70.4% (69/98 例) であった。個々の患者で得られているベネフィットと感染症等の懸念も含めた本剤のリスクも踏まえ、治療継続の適否を検討することは重要であることから、011 試験の主要評価の時点とされた本剤投与後 24 週時点で、本剤の投与継続の必要性

37) MG の治療効果を評価するために用いられる MGFA Postintervention Status において、QMG 総スコアの低下の 3 点以上の低下が「改善」の一つの指標とされている（「重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022」（一般社団法人 日本神経学会））。

等を検討することが適切と考える。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の使用実態下における感染症発現状況の把握、血清中総 IgG 濃度の推移と感染症の発現及びその重篤度との関連性を検討することを主な目的とした特定使用成績調査を計画している。

機構は、申請者の対応に問題はないと考えるが、製造販売後調査の計画を含めた医薬品リスク管理計画の具体的な内容については、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

7.R.6 小児の gMG に対する開発について

申請者は、現在、2 歳以上 12 歳未満の gMG 患者を対象とした 2001 試験のコホート 2 を実施中であり、当該試験に日本人小児患者も組み入れる計画である。

機構は、以下のように考える。

本申請に含まれない 12 歳未満の小児における gMG 患者に対する本剤の開発は必要であり、重要である。2 歳以上 12 歳未満の gMG 患者を対象とした本剤の開発計画は、機構の対面助言（対面助言番号：██████）において確認済みであることから、「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」（令和 6 年 1 月 12 日付け医薬薬審発 0112 第 3 号）に基づき確認されたものと判断する。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・治験実施計画書において、本治験期間の一部の期間で臨床検査項目に係る記載に不備が認められた。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の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

(修正反映版)

全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤は劇薬に該当すると判断する。

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 7 年 8 月 7 日

申請品目

[販 売 名] アイマービー点滴静注 300 mg、同点滴静注 1200 mg
[一 般 名] ニポカリマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 1 月 30 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告 (1) に記載した有効性、安全性、臨床的位置付け及び効能・効果に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 用法・用量について

本剤の用法・用量について、専門委員より以下の意見が示され、審査報告 (1) に記載した「7.R.4 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

- 011 試験の OLE 期に 30 mg/kg Q4W に切り替えられた被験者は限られており、かつ半数以上の被験者が 30 mg/kg Q4W 切替え後の投与期間が 3 カ月未満であり、30 mg/kg Q4W 投与による有効性、安全性等の評価期間が限られる。30 mg/kg Q4W 切替え後に、15 mg/kg Q2W と比較して血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率(絶対値)が小さくなる傾向が認められていることも踏まえると、得られたデータのみから 30 mg/kg Q4W を用法・用量として設定することは困難である。
- 類薬はサイクル投与である一方、本剤は継続投与するものであるが、感染症の発現状況等を踏まえると継続投与することの安全性上の懸念は示されていないことから、臨床試験成績に基づき用法・用量を設定することは妥当である。011 試験成績を踏まえると、011 試験の主要評価項目の評価時点とされた本剤投与後 24 週時点で、本剤の投与継続の必要性等を検討することが適切である。

機構は、以上の「7.R.4 用法・用量について」の項に示した検討及び専門協議での議論を踏まえ、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下のように設定することを申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[用法・用量]

通常、成人及び 12 歳以上の小児には、ニポカリマブ（遺伝子組換え）として初回に 30 mg/kg を点滴

静注し、以降は1回15 mg/kgを2週間隔で点滴静注する。

[用法・用量に関連する注意]

- ・ 本剤の投与開始から24週までに症状の改善が認められない場合は、本剤の投与継続の必要性を検討すること。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議では、本剤の製造販売後の検討事項について、審査報告（1）に記載した「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、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43に示す安全性検討事項を設定すること、表44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45に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表43 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
・ 感染症	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表44 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 特定使用成績調査	・ 医療従事者向け資材の作成、配布 ・ 患者向け資材の作成、提供 ・ 市販直後調査による情報提供

表45 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤投与時の安全性等の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	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gMG患者
観察期間	52週間
予定症例数	150例
主な調査項目	・ 患者背景（gMGの発症時期、自己抗体の種類等） ・ gMGに対する前治療薬 ・ gMGに対する併用薬 ・ 本剤の投与状況（投与日、投与量） ・ IgG濃度 ・ 感染症関連の有害事象 ・ 有害事象等（事象名、発現日、重篤性、処置、転帰、本剤との因果関係等）

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は10年と判断する。

[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、成人及び12歳以上の小児には、ニポカリマブ（遺伝子組換え）として初回に30 mg/kgを点滴静注し、以降は1回15 mg/kgを2週間隔で点滴静注する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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	Anti-Drug Antibody	抗薬物抗体
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADCP	Antibody-dependent cellular phagocytosis	抗体依存性細胞貪食
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	AUC from time zero to time t	投与後 0 時間から t 時間までの AUC
BLAST	Basic local alignment search tool	－
BMI	Body mass index	体格指数
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CE-SDS	Capillary electrophoresis sodium dodecyl sulphate	キャピラリー SDS 電気泳動
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
cIEF	Capillary isoelectric focusing	キャピラリー等電点電気泳動
CQA	Critical Quality Attribute	重要品質特性
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECLIA	Electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
EBV	Epstein-Barr Virus	－
EEPCB	Extended end of production cell bank	生産培養終了時の細胞齢を超えて培養されたセルバンク
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
ePPND	Enhanced pre- and postnatal development	拡張型出生前及び出生後の発生
Fab	Antigen-binding fragment	抗原結合フラグメント
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
Fc 領域	Fragment crystallizable region	結晶化可能領域
FcRn	Neonatal Fc receptor	新生児型 Fc 受容体
FcγR	Fcγ receptor	Fcγ 受容体
gMG	Generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
HAEC	Human aortic endothelial cell	ヒト大動脈内皮細胞
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cells 293	ヒト胎児腎臓由来細胞 293
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HVT	Human villous trophoblast	ヒト胎盤絨毛栄養膜

ICH Q5A (R2) ガイドライン	—	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価に関するガイドライン」の一部改正について（令和 7 年 1 月 9 日付け医薬審発 0109 第 3 号）
ICH Q5B ガイドライン	—	組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）
ICH Q5D ガイドライン	—	「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
ICH Q5E ガイドライン	—	生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にともなう同等性／同質性評価について（平成 17 年 4 月 26 日付け薬食審査発第 0426001 号）
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IVIg	Intravenous immunoglobulin	静注用免疫グロブリン
K _D	Equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
KLH	Keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events	主要有害心血管事象
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
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	重症筋無力症－日常生活動作
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	米国重症筋無力症財団
MHC	Major histocompatibility complex	主要組織適合遺伝子複合体
MuSK	Muscle-specific tyrosine kinase	筋特異的チロシンキナーゼ
OLE 期	Open-label extension	国際共同第Ⅲ相試験（MOM-M281-011 試験）における非盲検継続投与期
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩液
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	Measure of the time between the start of the P wave to the start of the QRS complex in the heart's electrical cycle	心臓の電氣的周期における P 波の開始から QRS 複合波の開始までの時間を測定
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis	—
QRS	Measure of the time between the start of the Q wave and the end of the S wave in the heart's electrical cycle	心臓の電氣的周期における Q 波の開始から S 波の終了までの時間を測定
QT	Measure of the time between the start of the Q wave and the end of the T wave in the heart's electrical cycle	心臓の電氣的周期における Q 波の開始から T 波の終了までの時間を測定
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
t _{1/2}	Half-life	半減期
Tg32 マウス	Human FcRn transgenic mice	ヒト FcRn トランスジェニックマウス

WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
004 試験	—	海外第Ⅱ相試験 (MOM-M281-004 試験)
005 試験	—	海外第Ⅱ相試験 (MOM-M281-005 試験)
011 試験	—	国際共同第Ⅲ相試験 (MOM-M281-011 試験)
15 mg/kg Q2W	—	本剤 15 mg/kg を 2 週に 1 回静脈内投与
30 mg/kg Q4W	—	本剤 30 mg/kg を 4 週に 1 回静脈内投与
60 mg/kg Q2W	—	本剤 60 mg/kg を 2 週に 1 回静脈内投与
2001 試験	—	国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (80202135MYG2001 試験)
プラセボ／本剤投与例	—	011 試験の OLE 期における二重盲検期のプラセボ群からの継続例
海外試験／本剤投与例	—	011 試験の OLE 期における海外第Ⅱ相試験 (MOM-M281-004 試験及び MOM-M281-005 試験) からの移行例
本剤	—	アイマービー点滴静注
本剤継続投与例	—	011 試験の OLE 期における二重盲検期の本剤群からの継続例
本薬	—	ニポカリマブ (遺伝子組換え)