

審議結果報告書

令和 8 年 8 月 27 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] クライジェファ皮下注300mgオートインジェクター、同皮下
注300mgシリンジ
[一 般 名] ゲフルリマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日] 令和 7 年10月30日

[審 議 結 果]

令和 8 年 8 月 26 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 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. 本剤の投与が、全身型重症筋無力症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告書

令和 8 年 8 月 14 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] クライジェファ皮下注 300 mg オートインジェクター、同皮下注 300 mg シリンジ
- [一 般 名] ゲフルリマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] アレクシオンファーマ合同会社
- [申請年月日] 令和 7 年 10 月 30 日
- [剤形・含量] 1 シリンジ中（2 mL）にゲフルリマブ（遺伝子組換え）300 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] ゲフルリマブは、遺伝子組換え一本鎖二価二重特異性モノクローナル抗体（VH-VH'）であり、1～123 番目は抗ヒト血清アルブミン（HSA）抗体の可変部、124～138 番目はリンカー、また 139～264 番目は抗補体 C5 抗体の可変部からなる。相補性決定部はいずれもラマ H 鎖抗体、フレームワーク部は主にヒトに由来し、一部はラマに由来する。ゲフルリマブは、CHO 細胞により産生される。ゲフルリマブは、264 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。
- Gefurulimab is a recombinant single-chain bivalent bispecific monoclonal antibody (VH-VH') composed of a variable region of anti-human serum albumin (HSA) antibody at positions 1–123, linker at positions 124–138, and a variable region of anti-complement C5 antibody at positions 139–264. The complementarity-determining regions are derived from heavy-chain antibody from *Lama glama*, and the framework regions are mainly derived from human and partly from *Lama glama*. Gefurulimab is produced in CHO cells. Gefurulimab is a protein consisting of 264 amino acid residues.

アミノ酸配列：

鎖内ジスルフィド結合：図中の実線
模式図：



分子量：28164.8

[審査担当部] 新薬審査第三部

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、以下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。

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、ゲフルリマブ（遺伝子組換え）として、下表に示す用量を週に1回皮下投与する。

体重	初回投与	2回目以降
80 kg 未満	600 mg	300 mg
80 kg 以上	900 mg	600 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. 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 8 年 7 月 21 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] クライジェファ皮下注 300 mg オートインジェクター、同皮下注 300 mg シリンジ
- [一 般 名] ゲフルリマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] アレクシオンファーマ合同会社
- [申請年月日] 令和 7 年 10 月 30 日
- [剤形・含量] 1 シリンジ中（2 mL）にゲフルリマブ（遺伝子組換え）300 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、ゲフルリマブ（遺伝子組換え）として、1 回 600 mg を開始用量とし、初回投与 1 週間後から 300 mg を維持用量として週 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.....	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	12
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.....	20
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.....	38
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	38

[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、Alexion Pharmaceuticals, Inc. により創製された、ヒト C5 及びヒト血清アルブミンに結合する遺伝子組換えヒト化二重特異性 VHH 抗体である、ゲフルリマブ（遺伝子組換え）を有効成分とする水性注射剤である。

重症筋無力症（MG）は、抗 AChR 抗体等の病源性自己抗体が神経筋接合部の標的抗原に結合することで惹起された神経筋伝達障害によって引き起こされる、骨格筋の易疲労性を伴う筋力低下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 は筋力低下が眼症状に局限する眼筋型 MG と全身に及ぶ全身型 MG（gMG）に分類され、gMG では四肢筋力低下、構音障害、嚥下障害、呼吸困難等が認められる（MG 診療ガイドライン）。

本薬は、C5 に結合し、C5 の C5a 及び C5b への開裂を阻害することにより、MG の病態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の生成を阻害し、神経筋伝達障害を抑制することにより、gMG に対して有効性を示すことが期待される。

本剤の gMG に対する臨床開発は 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 原藥

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

HSA 及びヒト C5 でそれぞれ免疫したラマから作製した VHH 抗体のファージディスプレイライブラリーから、抗 HSA VHH ドメイン抗体及び抗ヒト C5 VHH ドメイン抗体をそれぞれ取得した。各 VHH ドメイン抗体のアミノ酸配列をヒト化した後、15 アミノ酸残基からなるリンカーを介して連結させた本薬のアミノ酸配列を設計した。なお、抗 HSA VHH ドメイン抗体は [REDACTED]、抗ヒト C5 VHH ドメイン抗体は [REDACTED] 及び [REDACTED] した。本薬のアミノ酸配列をコードする遺伝子発現構成体を構築し、当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入した。得られた細胞株から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 LIVCA 細胞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以外に、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。

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、接種・拡大培養、生産培養、ハーベスト、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXX
XXXXウイルス不活化、XXXXイオン交換クロマトグラフィー、XXXXイオン交換クロマトグラフィー、ウイルス除

重要工程は、[]、[] クロマトグラフィー、[]、[] クロマトグラフィー、[] クロマトグラフィー、[]、[] 及び [] 工程とされている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

MCB、WCB 及び LIVCA 細胞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／未精製バルクについて、マイコプラズマ試験、*in vitro* ウイルス試験、マウス微小ウイルス試験、透過型電子顕微鏡観察及びバイオバーデンが実施され、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感染性物質は検出されなかった。なお、透過型電子顕微鏡観察を除き、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。

表1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルス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	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型	マウス微小 ウイルス
■ ウイルス不活化				
■ イオン交換クロマトグラフィー				
ウイルス除去ろ過				
総ウイルススクリアランス指数	≥ 19.03	≥ 17.48	≥ 12.96	10.94

原薬の開発過程での製造方法の変更について、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で製造された原薬を用いて製造された製剤が使用された。

2.1.5.1 構造及び特性

表2 特性解析における評価項目

一次／高次構造	アミノ酸組成、アミノ酸配列、N末端アミノ酸配列、翻訳後修飾（N末端ピログルタミル化、酸化、脱アミド化）、遊離チオール基、ジスルフィド結合、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	分子量、サイズバリエーション、電荷バリエーション
生物学的性質	C5結合活性、C5結合親和性
	HSA結合活性、HSA結合親和性 溶血性

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。

- C5 結合活性及び HSA 結合活性は、ELISA 法により確認された。
- 溶血性は、ヒト血清及びウサギ赤血球を用いた溶血性試験により確認された。

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 及び *類縁物質B が目的物質関連物質とされた。*不純物A 及び *不純物B が目的物質由来不純物とされ、いずれも原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

*不純物C、*不純物D、*不純物E、*不純物F、宿主細胞由来 DNA、HCP 及び *不純物G が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。また、HCP は原薬の規格及び試験方法により管理される。

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）、浸透圧、pH、cIEF、純度試験（SEC、CE-SDS（還元）及び HCP）、エンドトキシン、微生物限度、ポリソルベート 80、生物活性（HSA 結合活性及び溶血性）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

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	-20±5℃	36 カ月 ^{a)}	
加速試験	申請製法	7	5±3℃	6 カ月	容器

a) 〇 カ月まで安定性試験継続中。

長期保存試験では、実施期間を通じ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、SEC における 〇 の増加傾向及び cIEF における 〇 の増加傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、〇

〇 容器を用いて、遮光下 〇 ～ 〇 °C で保存するとき、〇 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、2 mL 中に本薬 300 mg を含有する薬液をガラス製シリンジ（2.25 mL）に充填したシリンジ製剤と、2 mL 中に本薬 300 mg を含有する薬液を充填した同シリンジにペン型の注入器を取り付けたオートインジェクター製剤であり、いずれもコンビネーション製品である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、グリシン、精製白糖、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。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、解凍・平衡化、プール・攪拌、バイオバーデン低減ろ過、無菌ろ過、充填・施栓、外観検査、保管・試験及び組立て・表示・包装・保管・試験工程からなる。

重要工程は、[REDACTED]及び[REDACTED]工程とされている。

製剤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。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程で実施された製造方法の変更について、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、臨床試験には申請製法で製造された製剤が使用された。

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）、浸透圧、pH、cIEF、純度試験（SEC 及び CE-SDS（還元））、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、ポリソルベート 80、生物活性（HSA 結合活性及び溶血性）、定量法（紫外可視吸光度測定法）、[REDACTED]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

	ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3℃	24 カ月 ^{b),c)}	ステンレス鋼製針付きホウケイ酸ガラスシリンジ及びフルオロポリマーフィルムでコーティングされた臭化ブチルエラストマー製プランジャー
加速試験	7	25±2℃	6 カ月	
光安定性	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		

a) 申請製法で製造された原薬を用いて申請製法で製造された製剤である。

b) 3 ロットのうち、[REDACTED]ロットは [REDACTED] カ月まで、[REDACTED]ロットは [REDACTED] カ月まで実施済み。

c) [REDACTED]ロットは長期保存試験を [REDACTED] カ月まで継続中。

長期保存試験では、実施期間を通じて明確な変化は認められなかった。

加速試験では、[REDACTED]、SEC における [REDACTED]の増加、cIEF における [REDACTED]の増加傾向、不溶性微粒子の増加及びポリソルベート 80 [REDACTED]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、シリンジ製剤及びオートインジェクター製剤の有効期間は、いずれも、一次容器としてステンレス鋼製針付きホウケイ酸ガラスシリンジ及びフルオロポリマーフィルムでコーティングされた臭化ブチルエラストマー製プランジャーを用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

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性能特性の管理、工程内管理並びに規格及び試験方法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

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び一般品質特性に関する品質について、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。

CQA：不溶性異物、外観（色調及び澄明性）、pH、浸透圧、タンパク質含量、ポリソルベート 80 濃度、エンドトキシン、バイオバーデン、不溶性微粒子、無菌、容器完全性、容量、ウイルス安全性、マイコプラズマ、力価（溶血性及び HSA 結合活性）、高次構造、*不純物A、*不純物B、ペプチドマップによる一次配列、HCP、残留 *不純物G、宿主細胞由来 DNA

- 工程の特性解析

各工程が CQA に及ぼす影響に関する解析に基づき、各工程パラメータの許容管理幅が検討され、工程内管理項目が特定された。

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、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。以下に主な試験成績を記載する。なお、単回皮下投与試験並びに 5 週間及び 26 週間反復皮下投与試験の一部の群では rHuPH20 が 2000 U/mL 併用投与された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 C5 及び血清アルブミンに対する結合性

ヒト及びカニクイザルの C5 及び血清アルブミンに対して、pH 7.4 の条件下での本薬の結合親和性を SPR 法により検討した結果、本薬はヒト及びカニクイザルの C5 及び血清アルブミンに結合した (表 5)。

表 5 本薬のヒト及びカニクイザルの C5 及び血清アルブミンに対する結合親和性

抗原	本薬濃度 (nmol/L)	K _D (nmol/L)
ヒト C5	0.16～5	0.0536
カニクイザル C5	0.16～5	0.223
HSA	0.04～5	0.901
カニクイザル血清アルブミン	0.08～5	5.19

飽和濃度 (26 nmol/L) のヒト C5 を含む移動相を用いて、pH 7.4 の条件下で HSA に対する本薬の結合親和性を SPR 法により検討した結果、K_D は 0.421 nmol/L であり、ヒト C5 非存在下における本薬の HSA に対する K_D と同程度の値であった。また、pH 7.4 の条件下で本薬及びヒト C5 複合体に対する HSA の結合親和性を SPR 法により検討した結果、K_D は 3.7 nmol/L であり、さらに SEC の結果、本薬、ヒト C5 及び HSA の三重複合体は、それらの内 2 成分からなる二重複合体及び各成分単独よりも早い溶出ピークを示した。以上の結果から、申請者は、本薬と HSA の結合親和性は C5 の存在有無に依存しないことから、本薬の C5 と HSA の結合部位は互いに独立することと矛盾せず、本薬はヒト C5 及び HSA へ同時に結合可能であると説明している。

本薬の C5 結合ドメイン前駆体（本薬の C5 結合 VHH ドメインと比較して、N 末端にロイシンが 1 残基追加され、CDR1 において 167 番目のヒスチジンがフェニルアラニンへ置換され、さらに C 末端にヘキサヒスチジントグを付加されたタンパク質）のヒト C5 結合部位を、陰性染色電子顕微鏡法により検討した結果、ヒト C5 の MG4/MG5 領域の近傍に結合することが示された (CTD 4.2.1.1-1)。

ヒト血清由来 C5 又は変異型組換えヒト C5 (p.Arg885His 変異 (R885H)、p.Arg885Ser 変異 (R885S)、p.Arg885Cys 変異 (R885C)) を添加した C5 除去ヒト血清に抗体感作ニワトリ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、N19/8¹⁾又はエクリズマブ²⁾の阻害作用を検討した結果、エクリズマブはヒト血清由来 C5 を含むヒト血清の溶血反応を阻害し、変異型組換えヒト C5 (R885H、R885S、R885C) を含むヒト血清では溶血反応を阻害しなかった一方、本薬及び N19/8 はいずれの C5 を含むヒト血清でも溶血反応を阻害し、溶血反応に対する IC₅₀ は表 6 のとおりであった (CTD 4.2.1.1-7)。

表 6 本薬、エクリズマブ及び N19/8 の各種ヒト C5 に対する阻害作用

抗原	被験物質	溶血反応に対する IC ₅₀ (µg/mL)
ヒト血清由来 C5	本薬	2.3
	エクリズマブ	4.8
	N19/8	5.4
変異型組換えヒト C5 (R885H)	本薬	1.1
	N19/8	2.9
変異型組換えヒト C5 (R885S)	本薬	1.6
	N19/8	3.2
変異型組換えヒト C5 (R885C)	本薬	0.8
	N19/8	2.9

3.1.1.2 補体活性化経路に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-1)

抗体感作ニワトリ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を検討した結果、IC₅₀ は 4~5 µg/mL であり、20 µg/mL 以上で溶血反応を完全に阻害した。また、本薬を添加したヒト又はカニクイザル血清を、各補体経路 (古典経路、第二経路及びレクチン経路) に特異的な活性化物質があらかじめ固定されたプレートに添加後、生成される C5b-9 を ELISA 法により定量することで、各補体経路の活性化に対する本薬の阻害作用を検討した。その結果、本薬は、古典経路、第二経路及びレクチン経路いずれの補体経路においても C5b-9 の生成を阻害し、その IC₅₀ (古典経路、第二経路、レクチン経路、以下同順) は、ヒト血清ではそれぞれ 0.1 µg/mL 以下、0.4 µg/mL、0.1 µg/mL 以下、カニクイザル血清では 0.2 µg/mL、0.5 µg/mL、0.2 µg/mL であった。

3.1.1.3 C5a 生成に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-1)

第二経路に特異的な活性化物質であるザイモサン粒子によって誘導された C5 転換酵素に、ヒト C5 又は組換えカニクイザル C5 をそれぞれ 10~40 µg/mL の本薬、陰性対照 (TPP-3342³⁾) 又は陽性対照 (N19/8) とともに添加し、生成される C5a を ELISA 法により定量して第二経路の活性化に対する本薬の阻害作用を検討した結果、TPP-3342 は C5a 生成を阻害しなかった一方、本薬は C5a 生成を N19/8 と同程度又はそれ以上に阻害した。

3.1.1.4 ヒト以外の動物種の C5 との交差反応性 (CTD 4.2.1.1-1)

抗体感作ニワトリ赤血球を各動物種由来の血清に曝露させることで生じる溶血反応を指標に、カニクイザル、アカゲザル、ビーグル、ミニブタ、ラット、ウサギ、モルモット及びマウスの古典経路の活性

1) 抗ヒト C5 モノクローナル抗体 (Complement Inflamm 1991; 8: 328-40)。

2) MG7 上の Arg885 が結合に重要であることが示されている (N Engl J Med 2014; 370: 632-9)。

3) N 末端に抗 HSA 抗体、C 末端に抗プロパーディン抗体を有する VHH。

化に対する本薬の阻害作用の種特異性を検討した結果、本薬はカニクイザル及びアカゲザル由来の血清に対してのみ溶血反応を阻害し、IC₅₀はそれぞれ 16.1 及び 10 µg/mL であった。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 カニクイザルに本薬単回投与した時の補体活性化経路に対する阻害作用（参考 CTD 4.2.1.1-4）

カニクイザルを用いた単回投与毒性試験（5.1 参照）の被験動物の血清試料について、抗体感作ニワトリ赤血球を用いた溶血アッセイにより溶血率（正常カニクイザルの溶血反応に対する血清試料の溶血反応の割合、以下同様）を検討した結果、投与 1 時間後の血清試料の溶血活性は、いずれの用量群でも 20% 未満⁴⁾であり、溶血活性 20%未満の平均持続時間は、いずれも 30 日超であった。

3.1.2.2 カニクイザルに本薬反復投与した時の補体活性化経路に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-5、4.2.1.1-6 及び 4.2.1.1-8）

カニクイザルを用いた 5 週間、13 週間及び 26 週間反復投与毒性試験（5.2 参照）の被験動物の血清試料について、抗体感作ニワトリ赤血球を用いた溶血アッセイにより溶血率を検討した結果、いずれの反復投与試験のいずれの群でも、初回投与及び最終投与 168 時間後までの採血時点⁵⁾の多くの時点で平均溶血活性が投与前と比較して 99%以上低下した。

3.2 副次的薬理試験（CTD 4.2.1.2-1）

3.2.1 ヒト血清中タンパク質に対する結合特異性

各種のヒト補体タンパク質（C3、C4、C5a、C5bC6 及び SC5b-9）に対する本薬の結合親和性を SPR 法により検討した結果、C3、C4 及び C5a とは結合が認められなかった一方、C5b 及び C6 により形成される複合体である C5bC6（K_D：1.27 nmol/L）及び可溶性終末補体複合体である SC5b-9（K_D：≤0.3 nmol/L）との結合が認められた。また、磁気ビーズを用いたプルダウンアッセイ（LC-MS/MS による解析）により、本薬とヒト血清中のタンパク質との相互作用を検討した結果、本薬は主に C5 及び HSA に対する選択性が認められた。

3.2.2 抗 HSA VHH と FcRn の HSA への結合に対する競合性

飽和濃度の本薬ヒト化前の抗 HSA VHH ドメイン有無別に pH 6.0 の条件下で FcRn の HSA に対する結合能を SPR 法により検討した結果、FcRn の結合による SPR 応答差は、抗 HSA VHH ドメインの影響を受けなかったことから、本薬の抗 HSA VHH ドメインは FcRn の HSA に対する結合と競合しないことが示唆された。

3.3 安全性薬理試験

本薬の中樞神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（5.2 参照）において評価された。試験成績の概略は表 7 のとおりであった。

4) これまでに申請者が実施した検討結果に基づき、溶血活性 20%未満で血清中の終末補体活性が完全に阻害されると考察されている。

5) 5 週間及び 26 週間反復投与試験では本薬投与後、3、12、24、48、72、96、120、168 時間後。13 週間反復投与試験では本薬投与後、12、24、48、96、168 時間後。

表 7 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与期間 (用法)	投与量 (mg/kg)	投与 経路	所見	添付資料 CTD
中枢神経系・ 心血管系・ 呼吸系	カニクイザル (雌雄各 5 例/群)	FOB、心拍 数、心電図、 血圧、呼吸 数、体温	5 週間 (週 1 回)	0 ^{a)} 、30、100、 100 (rHuPH20 併用)、 300 (rHuPH20 併用)	皮下	影響なし	4.2.1.3-1
			単回	0 ^{a)} 、60	静脈内	影響なし	4.2.1.3-1
心血管系	カニクイザル (雌雄各 6 例/群)	心電図	26 週間 (週 1 回)	0 ^{a)} 、30、100、 100 (rHuPH20 併用)、 300 (rHuPH20 併用)	皮下	影響なし	4.2.1.3-2
	カニクイザル (雌雄各 5 例/群)	心電図	13 週間 (週 1 回)	0 ^{a)} 、100、300	皮下	影響なし	4.2.1.3-3

a) 20 mmol/L ヒスチジン、100 mmol/L グリシン、200 mmol/L スクロース、0.08% (w/v) ポリソルベート 80 を含む溶液 (pH 6.7)

3.R 機構における審査の概略

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 AChR 等に対する自己抗体が介在する自己免疫性疾患であり、gMG 患者の約 80%が抗 AChR 抗体陽性である (J Neurol Sci 2020; 414:116830、Nat Rev Neurol 2016; 12: 259-68)。抗 AChR 抗体陽性 gMG 患者では、IgG1 及び IgG3 サブクラスに属する抗 AChR 抗体が AChR に結合することにより補体系が活性化され、C5 の C5a 及び C5b への開裂を介在して膜侵襲複合体を形成し、神経筋接合部が破壊され、神経伝達障害が生じると考えられており (Lancet Neurol 2017; 16: 976-86、Nat Rev Neurol 2016; 12: 259-68)、これまでに C5 阻害剤の抗 AChR 抗体陽性 gMG 患者に対する有効性が報告されている (Lancet Neurol 2017; 16: 976-86、NEJM Evid 2022; 1)。また、エンドソームからの血清アルブミンのリサイクリングは FcRn との相互作用により介在されることが示されている (Front Immunol 2015; 5: 682)。

in vitro 試験及び *in vivo* 試験の検討から、本薬は C5 に結合し、C5 の C5a 及び C5b への開裂を阻害することが示され、本薬はヒト C5 及び HSA に同時に結合可能であり、本薬の抗 HSA VHH ドメインは FcRn の HSA に対する結合と競合しないことが示唆された。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達障害を抑制することで効力を示すと考える。また、本薬は、変異型 C5 (R885H、R885S、R885C) を介した溶血を阻害したことから、変異型 C5 (R885H、R885S、R885C) を有する gMG 患者においても有効性を示すことが期待できると考える。なお、臨床試験 (MG-301 試験) では、被験者の C5 の遺伝子変異は検討されていない。

機構は、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 に結合し、C5 の C5a 及び C5b への開裂を阻害することにより、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。

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、マウス及びサルにおける吸収及び分布に関する試験成績が提出された。なお、本薬は抗体医薬品であり、生体内において通常の異化作用を受け、低分子ペプチド及びアミノ酸へ分解され则认为られたことから、代謝及び排泄に関する試験は実施されていない。

生体試料中の本薬の濃度は LC-MS/MS（定量下限：5 µg/mL）、血清中遊離 C5 濃度は定量的免疫測定法（定量下限：0.0156 µg/mL）、血清中 ADA は ECL 法を用いて測定された。以下では、主な非臨床薬物動態試験成績のみを記載する。また、単回皮下投与試験並びに 5 週間及び 26 週間反復皮下投与試験の一部の群では rHuPH20 が 2000 U/mL 併用投与された。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

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清中本薬の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった（参考 CTD 4.2.2.2-1 及び 4.2.2.2-2）。10 mg/kg 群（静脈内投与）1 例、10 mg/kg 群（皮下投与）2 例及び 200 mg/kg 群（rHuPH20 併用なし）1 例で ADA が検出されたが、本薬の薬物動態への影響は認められなかった。

表 8 サルに本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの血清中本薬の薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{last} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	添付資料 CTD
静脈内	10	3	245±10	0.167 [0.167, 0.167] ^{b)}	40638±2213	208±20	参考 4.2.2.2-1
皮下	10	3	117±11	24 [24, 72]	33245±11381	159, 205 ^{c)}	
皮下	60	3	729±66	24 [24, 24]	222327±16664	162±14	参考 4.2.2.2-2
	200	3	2700±245	24 [24, 24]	721476±71160	183±33	
	200 (rHuPH20 併用)	3	3317±372	12 [12, 12]	796978±110564	192±22	
	600 (rHuPH20 併用)	3	9543±752	24 [24, 24]	2549833±35074	222±28	

平均値±標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]

b) 本薬投与後最初の測定時点

c) 2 例の個別値

4.1.2 反復投与

サルを用いた 5、13 及び 26 週間反復皮下投与毒性試験（5.2 参照）において、トキシコキネティクスが検討され、血清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 4.2.2.2-3、4.2.2.2-4 及び 4.2.2.2-5）。なお、5、26 及び 13 週間反復皮下投与毒性試験において ADA が測定され、5 週間反復皮下投与毒性試験では 30 mg/kg 群 1 例、100 mg/kg 群（rHuPH20 併用なし）3 例及び 300 mg/kg 群 2 例、26 週間反復皮下投与毒性試験では 30 mg/kg 群 5 例、100 mg/kg 群（rHuPH20 併用なし）7 例、100 mg/kg 群（rHuPH20 併用あり）6 例、及び 300 mg/kg 群 6 例、13 週間反復皮下投与毒性試験では 100 mg/kg 群 5 例及び 300 mg/kg 群 9 例に ADA が検出されたが、本薬の薬物動態への影響は認められなかった。

表9 サルに本薬を1週間1回反復皮下投与したときの血清中本薬の薬物動態パラメータ

測定 時点	投与量 (mg/kg)	性	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{last} (μg·h/mL)	添付資料 CTD
Day 1	30	雄	5	302±74.6	24 [24, 72]	40700±9360	4.2.2.2-3
		雌	5	414±28.7	24 [12, 24]	53800±2800	
	100	雄	5	1250±128	24 [12, 24]	163000±12000	
		雌	5	1220±144	24 [24, 24]	154000±14800	
	100 (rHuPH20 併用)	雄	5	1450±57.7	12 [12, 12]	174000±8020	
		雌	5	1830±929	12 [12, 72]	180000±27400	
	300 (rHuPH20 併用)	雄	5	4790±584	24 [12, 24]	500000±44800	
		雌	5	4850±198	24 [12, 24]	505000±20500	
Week 5	30	雄	5	774±90.9	12 [12, 12]	173000±99600	
		雌	5	845±58.3	24 [12, 24]	181000±94900	
	100	雄	5	2500±326	24 [12, 48]	546000±291000	
		雌	5	2710±298	24 [12, 24]	612000±347000	
	100 (rHuPH20 併用)	雄	5	3060±295	12 [12, 12]	718000±460000	
		雌	5	2970±164	12 [12, 12]	589000±297000	
	300 (rHuPH20 併用)	雄	5	6600±1080	12 [12, 24]	1270000±574000	
		雌	5	7230±1490	12 [12, 48]	1560000±954000	
Day 1	30	雄	6	430±48.4	24 [12, 48]	59100±5110	4.2.2.2-4
		雌	6	478±27.5	24 [12, 24]	62500±2820	
	100	雄	6	1610±121	24 [12, 24]	196000±12200	
		雌	6	1580±82.5	24 [24, 48]	186000±9490	
	100 (rHuPH20 併用)	雄	6	1590±177	12 [12, 24]	179000±11200	
		雌	6	1570±149	12 [12, 12]	174000±5740	
	300 (rHuPH20 併用)	雄	6	5020±917	24 [12, 24]	581000±122000	
		雌	6	6510±1200	NA [12, 96]	691000±161000	
Week 26	30	雄	6	904±61.0	24 [12, 24]	174000±87800	
		雌	6	946±43.3	24 [12, 48]	206000±119000	
	100	雄	6	3270±400	24 [24, 24]	570000±229000	
		雌	6	2850±274	24 [12, 24]	585000±318000	
	100 (rHuPH20 併用)	雄	5	3450±636	12 [3, 24]	707000±475000	
		雌	6	3480±239	12 [12, 24]	648000±325000	
	300 (rHuPH20 併用)	雄	6	7650±465	24 [12, 24]	1580000±973000	
		雌	6	7830±912	12 [12, 24]	1440000±849000	
Day 1	100	雄	5	1980±294	24 [24, 48]	245000±33300	4.2.2.2-5
		雌	5	1660±103	24 [12, 48]	211000±9730	
	300	雄	5	5600±369	48 [48, 48]	695000±45600	
		雌	5	4830±503	48 [24, 48]	626000±69000	
Week 13	100	雄	5	5100±509	24 [24, 24]	674000±53000	
		雌	5	4750±826	24 [12, 24]	632000±114000	
	300	雄	4	12500±1770	48 [48, 48]	1730000±280000	
		雌	5	11700±1070	24 [24, 48]	1620000±118000	

平均値±標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]

4.2 分布

4.2.1 組織内分布

ヒト FcRn 及び HSA を発現させたダブルトランスジェニックマウス (5 例/時点) に本薬 10 mg/kg を単回皮下投与したときの投与 4 及び 24 時間後の本薬の組織分布が検討された (CTD 4.2.2.3-3)。検討された組織のうち、本薬濃度は血清中で最も高く、次いで皮膚及び腎臓の順で高値を示した。脳及び肝臓における本薬濃度は極めて低い又は検出限界以下であった。皮膚では投与 4 時間後に高値を示したが、血清及び腎臓では投与 24 時間後に高値を示した。

4.3 胎盤通過性及び乳汁移行性

本薬の胎盤通過性について、本薬の分子量は約 28 kDa であり 5 kDa 超の高分子量ペプチドに該当すること (ICH S6 (R1) ガイドライン) 及び HSA との複合体を形成し分子量がさらに増大することから、単純拡散による本薬の胎盤通過は限定的であると考ええる。また、本薬は Fc ドメインを有していないため、FcRn を介した能動輸送による胎盤移行は想定されない。カン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試験 (参考 CTD 4.2.3.5.2-1) において、妊娠 20 日目から分娩まで週 1 回皮下投与した条件下で、100 又は 300 mg/kg 群の全ての出生児において、生後 21 日目まで血清中に本薬が検出され、胎盤を介して本薬が胎児への移行することが確認されたが、母体における血清中本薬濃度の 2～3%と限定的であった。なお、生後 63 及び 90 日では定量下限未満であった。

本薬の乳汁中排泄は検討されていない。申請者は、本薬は Fc ドメインを有していないため、FcRn を介した能動輸送による乳汁移行は想定されないが、本薬は HSA 結合ドメインを有することから、アルブミンを介した乳汁移行の可能性は否定できず、乳汁中に排泄される可能性があると説明している。

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

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、拡張型出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験、及びその他の毒性試験 (組織交差反応性試験) の成績が提出された。なお、単回皮下投与試験並びに 5 週間及び 26 週間反復皮下投与試験の一部の群では rHuPH20 が 2000 U/mL 併用投与された。

5.1 単回投与毒性試験

カンクイザルを用いた単回皮下及び静脈内投与毒性試験において本薬の急性毒性が評価された (表 10)。

表 10 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)	添付資料 CTD
雄サル (カンクイザル)	皮下、 静脈内	10	なし	10 超	参考 4.2.3.1-1
雄サル (カンクイザル)	皮下	60、200、200 (rHuPH20 併用)、 600 (rHuPH20 併用)	なし	600 超	参考 4.2.3.1-2

5.2 反復投与毒性試験

サルを用いた反復皮下投与毒性試験 (5 週間、13 週間及び 26 週間) が実施された (表 11)。サル 26 週間反復皮下投与毒性試験の無毒性量 (300 mg/kg) における本薬の曝露量 (AUC_{0-168h} : 959000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) は、MG-301 試験における曝露量 (体重 80 kg 未満の患者に対して開始用量 600 mg 及び維持用量 300 mg/週としたときの AUC_{ss} : 32000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、体重 80 kg 以上の患者に対して開始用量 900 mg 及び維持用量 600 mg/週としたときの AUC_{ss} : 43300 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (CTD 5.3.3.5-3)) と比較して 30 又は 22 倍であった。

表 11 反復皮下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)	添付資料 CTD
雌雄サル (カニクイザル)	皮下	5 週間 (1 回/週) + 休薬 13 週間	0 ^{a)} 、30、100、 100 (rHuPH20 併用)、 300 (rHuPH20 併用)	なし	300	4.2.3.2-1
雌雄サル ^{b)} (カニクイザル)	静脈 内	単回 + 休薬 8 週間	0 ^{a)} 、60	なし	60	4.2.3.2-1
雌雄サル (カニクイザル)	皮下	26 週間 (1 回/週) + 休薬 13 週間	0 ^{a)} 、30、100、 100 (rHuPH20 併用)、 300 (rHuPH20 併用)	なし	300	4.2.3.2-2
雌雄サル ^{c)} (カニクイザル)	皮下	13 週間 (1 回/週) + 休薬 13 週間	0 ^{a)} 、100、300	死亡：300 ^{d)} (雄 1/5 例)、 肺・精巣・前立腺・精囊・ 腋窩リンパ節・皮下投与部 位における化膿性炎症等	300 ^{e)}	4.2.3.2-3

a) 20 mmol/L ヒスチジン、100 mmol/L グリシン、200 mmol/L スクロース、0.08% (w/v) ポリソルベート 80 を含む溶液 (pH 6.7)

b) カニクイザルを用いた 5 週間反復投与毒性試験の一環として実施された。

c) 性成熟した生殖器に対する本薬の毒性を評価するため、48 カ月齢超の性成熟したカニクイザルが使用された。

d) 投与開始日と比較して-21%の体重減少、活動性低下、腹部触診時の疼痛反応、粘膜蒼白といった一般状態の悪化のため投与後 86 日に安楽殺された。細菌感染が示唆された。申請者は、これらの所見は 1 例のみで認められたこと、当該個体の血液生化学検査結果には本薬による影響が認められていないことから、本薬に関連したものではないと説明している。

e) 申請者は、本薬投与に起因する死亡は認められず、認められた変化はいずれも軽微であることから、毒性所見ではないと説明している。

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、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、げっ歯類の古典経路の活性化に対する阻害作用を有さないことから (3.1.1.4 参照)、本薬のげっ歯類を用いたがん原性試験は実施されていない。本薬のがん原性評価については以下のとおり、Weight of Evidence アプローチに基づき評価され、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。

- 補体の活性化は、免疫抑制性ミエロイド細胞を腫瘍微小環境へと動員し、抗腫瘍性 T 細胞免疫を抑制し、腫瘍の増殖に寄与する一方、補体の阻害により抗腫瘍免疫が亢進し、腫瘍の縮小が認められたとの報告があること (Antibodies (Basel) 2020; 9: 61-77)。
- 実施済みのサルを用いた反復投与毒性試験において、ホルモン様作用を示唆する所見、免疫抑制を示唆する所見及びがん原性を示唆する増殖性又は前がん病変は認められていないこと (5.2 参照)。
- 本薬が遺伝毒性を示すリスクは低いと考えられること (5.3 参照)。
- 抗マウス C5 サロゲート抗体である BB5.1 を用いた 26 週間反復投与毒性試験が実施され、毒性所見は認められていないこと (平成 22 年 2 月 18 日付けソリリス点滴静注 300 mg 審査報告書)。
- 本薬と同じく C5 阻害作用を有し、申請者が販売する既承認の抗体医薬品 (エクリズマブ及びラブリズマブ) の臨床試験及び市販後安全性報告 (20 年 月 日時点) における推定累積曝露量はそれぞれ 人年及び 人年であり、エクリズマブ及びラブリズマブのこれまでの臨床使用において、現時点においてヒトで発がん性のリスクが明らかに上昇するとの報告は得られていないこと。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬のげっ歯類を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本薬の生殖発生毒性評価については、以下のとおり Weight of Evidence アプローチに基づき評価され、申請者により本薬の生殖発生毒性のリスクは低いと判断された。

- 本薬の FcRn を介した胎盤移行は想定されず、単純拡散による胎盤通過は限定的である（4.3 参照）ことから、胚・胎児への直接的な作用の懸念は小さい。
- 本薬と同様に C5 阻害作用を有するエクリズマブの生殖発生毒性試験として、抗マウス C5 サロゲート抗体 BB5.1 を用いた受胎能及び初期胚発生試験、胚・胎児発生試験、並びに出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験が実施され、毒性所見は認められていないこと（平成 22 年 2 月 18 日付けソリリス点滴静注 300 mg 審査報告書）。
- 性成熟したサルを用いた本薬の反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-3）において、雌雄生殖器の病理組織学的検査で本薬投与の影響は認められていないこと（5.2 参照）。

さらに、申請後にサ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試験が提出された（表 12）。

本試験における無毒性量（300 mg/kg）での曝露量（ AUC_{0-168h} ：1190,000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）は、MG-301 試験における曝露量（体重 80 kg 未満の患者に対して開始用量 600 mg 及び維持用量 300 mg/週としたときの AUC_{ss} ：32000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、体重 80 kg 以上の患者に対して開始用量 900 mg 及び維持用量 600 mg/週としたときの AUC_{ss} ：43300 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ （CTD 5.3.3.5-3））と比較して、37 又は 27 倍であった。

表 12 生殖発生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)	添付資料 CTD
妊娠サル (カニクイザル)	皮下	妊娠 20 日～分娩	0 ^{a)} 、100、300 (1 回/週)	なし	母動物：300 胚・胎児発生及び出生児の発生：300	参考 4.2.3.5.2-1

a) 20 mmol/L ヒスチジン、100 mmol/L グリシン、200 mmol/L スクロース、0.08% (w/v) ポリソルベート 80 を含む溶液 (pH 6.7)

5.6 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性は、サルを用いた 5 週間反復皮下投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1）において評価された（5.2 参照）。紅斑及び浮腫が認められたが軽度であり、有害な変化ではなく、局所刺激性のリスクは低いと判断された。

5.7 その他の試験

5.7.1 組織交差反応性試験

本薬と C5 の結合を検討するため、本薬とアルブミンとの結合を阻害する目的でヒト血清アルブミンとプレインキュベーションした本薬を利用して、ヒトの組織を用いた組織交差反応性試験が実施され、表 13 に示す陽性組織が確認された。

タンパク様物質への細胞外結合は、循環血中 C5 に対する反応と一致すると相談者は説明している。また、肝細胞、クッパー細胞、胎盤栄養膜及び一部の上皮細胞は補体タンパクを分泌することが知られている。一方、小腸上皮においても本薬との膜結合が認められた。小腸上皮細胞が C5 を含む終末補体成分を産生することはこれまで示されておらず、また、本薬が皮下投与であること及び小腸腔内における曝露の可能性が低いことを踏まえると、当該結合の毒性学的意義は低いと申請者は判断している。

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	添付資料 CTD
ヒト正常組織	凍結組織切片及び本薬(1 及び 20 µg/mL)を用いて 組織結合性を評価	ほとんどの組織における間質内・血管内・血管周囲のタンパク様物質、小腸上皮、肝細胞、クッパー細胞、膵臓腺房、下垂体前葉、胎盤栄養膜、前立腺上皮、リンパ節・脾臓の単核細胞	4.2.3.7.7-1

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び相談者の説明から、本剤の安全性について毒性学的観点から特段の問題はないと判断した。

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濃度は、LC-MS/MS（定量下限：2.00 µg/mL）、血清中遊離 C5 濃度は定量的免疫測定法（定量下限：0.0600 µg/mL）、ADA 及び中和抗体は ECL 法により測定された。

検証的試験である MG-301 試験では、市販予定製剤であるシリンジ製剤（150 mg/mL 製剤）が使用された。HV-103 試験、HV-104 試験⁶⁾及び MG-301 試験では市販予定製剤と同じ 150 mg/mL 製剤、HV-101 試験では 200 mg/mL 製剤が使用された。

6.1.1 外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-2：ALXN1720-HV-103 試験＜2023 年 11 月～2024 年 9 月＞）

外国人健康成人（薬物動態評価例数 174 例（オートインジェクター製剤群 86 例、シリンジ製剤群 88 例）を対象に、オートインジェクター製剤又はシリンジ製剤を単回皮下投与したときの薬物動態等を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、オートインジェクター製剤又はシリンジ製剤を用いて本剤 600 mg を単回皮下投与することとされ、投与部位は、被験者の腹部（異なる部位に各 1 回）、大腿部（左右各 1 回）又は上腕部（左右各 1 回）とされた。

シリンジ製剤投与時に対するオートインジェクター製剤投与時の本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.976 [0.945, 1.008] 及び 0.996 [0.961, 1.033] であり、いずれの 90%CI も生物学的同等性の判定基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

また、投与部位別の薬物動態パラメータは表 14 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 14 本剤 600 mg を腹部、大腿部又は上腕部に単回皮下投与したときの血清中本薬の薬物動態パラメータ

	投与部位	例数	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (µg h/mL)
オートインジェクター製剤	腹部	29	128.7 [122.7, 135.1]	67750 [64260, 71420]
	大腿部	28	112.4 [107.1, 118.1]	59310 [56200, 62580]
	上腕部	29	122.3 [116.6, 128.4]	62410 [59200, 65790]
シリンジ製剤	腹部	29	131.8 [125.7, 138.3]	63420 [60150, 66850]
	大腿部	30	117.2 [111.7, 122.8]	61660 [58530, 64950]
	上腕部	29	123.3 [117.5, 129.4]	64830 [61500, 68350]

幾何最小二乗平均値 [95%CI]

本剤投与後に ADA 陽性と判定された被験者は、オートインジェクター製剤群で 28 例（32.6%）、シリンジ製剤群で 34 例（38.6%）であった。

6) 中国人健康成人を対象に本剤の薬物動態等を検討した第 I 相試験。

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 日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1: ALXN1720-HV-101 試験< 2019 年 9 月～2021 年 11 月>)

日本人及び外国人健康成人（薬物動態評価例数 97 例：単回漸増投与パート 60 例及び反復漸増投与パート 37 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。用法・用量は、単回漸増投与パートではプラセボ又は本剤 30、100、300、900 若しくは 1700 mg を単回皮下投与（300 mg は静脈内投与も実施）、反復漸増投与パートではプラセボ又は本剤 100 若しくは 300 mg を週 1 回で計 3 回皮下投与すること等とされた。本剤を単回投与又は反復皮下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 及び表 16 のとおりであった。本薬皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 96%であった。

表 15 日本人及び外国人健康成人に本剤を単回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)	投与経路	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
外国人	30	皮下	6	6.5±1.1	48.0 [48.0, 96.1]	2155±520	190±55
	100	皮下	6	22.4±3.1	36.0 [24.0, 96.0]	9809±1389	258±34
	300	静脈内	6	95.1±12.9	0.5 [0.5, 4.0]	29220±5423	347±43
		皮下	6	58.5±4.9	48.0 [24.0, 96.1]	27688±1985	280±20
	900	皮下	6	139.2±18.2	48.0 [24.0, 48.1]	74008±12153	354±7
	1700	皮下	6	341.5±70.4	48.0 [24.0, 96.0]	190724±39398	323±31
	1700 ^{b)}	皮下	6	344.2±55.2	48.0 [48.0, 48.2]	159089±16689	310±26
日本人	1700 ^{b)}	皮下	3	384.7±65.9	48.0 [48.0, 48.0]	182599±4679	347±40

平均値±標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]

b) rHuPH20 2000 U/mL 併用

表 16 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本薬の血清中薬物動態パラメータ

	測定日	投与量 (mg)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _t (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
外国人	1 日目	100	6	19.6±3.4	36.0 [24.0, 48.0]	2378±353	317±133
	15 日目		6	44.7±7.3	24.1 [24.0, 48.0]	6035±1037	342±76
	1 日目	300	6	56.9±9.8	48.0 [24.0, 48.1]	7270±1237	199±32
	15 日目		6	114.3±18.2	48.0 [24.0, 48.0]	16617±2403	346±59
日本人	1 日目	300	7	79.3±13.7	48.0 [25.7, 48.1]	10087±1231	181±44
	15 日目		6	162.2±18.5	48.0 [24.0, 48.1]	21739±3050	374±27

平均値±標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]

本剤単回投与後に ADA 陽性と判定された被験者は、300 mg（皮下）群で 2 例（33.3%）、1700 mg 群で 1 例（16.7%）及び 1700 mg（rHuPH20 併用あり）群で 1 例（16.7%）であった。なお、日本人で ADA 陽性と判定された被験者は認められなかった。

本剤反復投与後に ADA 陽性と判定された被験者は、100 mg 群で 1 例（16.7%）、300 mg（外国人）群で 2 例（33.3%）、300 mg（日本人）群で 1 例（14.3%）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 5.3.5.1-1: ALXN1720-MG-301 試験)

抗 AChR 抗体陽性の gMG 患者（薬物動態評価例数 260 例）を対象に、本剤の有効性、安全性、薬物動態及び薬力学等を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。本剤の用法・用量は、表 17 に従い皮下投与された。

表 17 本剤の用法・用量

体重区分 a)	初回用量 (1 日目)	維持用量 (8 日目以降 1 週間隔)
80 kg 未満	600 mg	300 mg
80 kg 以上	900 mg	600 mg

a) 40 kg 以上が対象

本剤を週 1 回皮下投与したときの本薬の血清中トラフ濃度は表 18 のとおりであり、全体集団と日本人集団の間に大きな差は認められなかった。

表 18 gMG 患者における体重区分別の本薬の血清中トラフ濃度推移 (µg/mL)

	測定日	評価 例数	体重 80 kg 未満 (76 例)	評価 例数	体重 80 kg 以上 (55 例)	評価 例数	全体 (131 例)
全体	Week 1	74	97.9±25.1	54	106.9±24.8	128	101.7±25.3
	Week 8	75	163.0±36.2	53	212.6±45.9	128	183.5±47.2
	Week 26	70	160.7±44.0	49	223.6±65.0	119	186.6±61.8
日本人	Week 1	6	113.3±17.8	1	123.0 ^{a)}	7	114.7±16.7
	Week 8	5	194.6±30.9	1	250.0 ^{a)}	6	203.8±35.7
	Week 26	5	192.4±38.6	1	309.0 ^{a)}	6	211.8±58.8

平均値±標準偏差

a) 1 例の個別値

本剤投与後に ADA 陽性と判定された被験者は、本剤群で 12 例 (9.2%)、プラセボ群で 3 例 (2.4%) であり、本剤投与後に中和抗体陽性と判定された被験者は認められなかった。

薬力学について、本剤皮下投与後の血清中遊離 C5 濃度は表 19 のとおりであり、いずれの体重区分でも、本剤投与により投与後最初の測定時点である Week 1 時点で血清中遊離 C5 濃度の低下が確認され、その後は試験期間を通して低値を維持した。なお、血清中遊離 C5 濃度に、全体集団と日本人集団の間に大きな差は認められなかった。

表 19 gMG 患者における体重区分別の血清中遊離 C5 濃度推移 (µg/mL)

	測定日		評価 例数	体重 80 kg 未満 (76 例)	評価 例数	体重 80 kg 以上 (55 例)	評価 例数	全体 (131 例)
全体	Day 1	投与前	76	81.90±20.95	52	95.85±18.15	128	87.57±20.95
		投与後	75	79.27±20.16	51	92.31±19.21	126	84.55±20.72
	Week 1	投与前	75	0.044±0.023	48	0.043±0.023	123	0.044±0.023
		投与後	75	0.043±0.023	47	1.72±11.44	122	0.69±7.10
	Week 4	投与前	76	0.090±0.34	49	0.043±0.027	125	0.071±0.268
		投与後	76	0.051±0.030	49	0.040±0.021	125	0.047±0.027
	Week 8	投与前	74	0.052±0.031	52	0.041±0.019	126	0.047±0.027
		投与後	71	1.36±11.03	51	0.038±0.018	122	0.81±8.42
	Week 20	投与前	69	0.050±0.035	50	0.042±0.022	119	0.047±0.030
		投与後	70	0.048±0.031	48	0.041±0.019	118	0.045±0.027
	Week 26	投与前	66	0.047±0.027	47	0.044±0.024	113	0.046±0.026
		投与後	66	0.045±0.025	46	0.044±0.025	112	0.045±0.025
日本人	Day 1	投与前	6	98.58±30.93	1	104.40 ^{a)}	7	99.36±28.31
		投与後	6	101.57±17.29	1	93.40 ^{a)}	7	100.40±16.09
	Week 1	投与前	6	0.061±0.043	1	0.030 ^{a)}	7	0.056±0.041
		投与後	6	0.037±0.018	1	0.030 ^{a)}	7	0.036±0.017
	Week 4	投与前	6	0.050±0.022	1	0.030 ^{a)}	7	0.047±0.022
		投与後	6	0.051±0.024	1	0.030 ^{a)}	7	0.048±0.023
	Week 8	投与前	5	0.037±0.015	1	0.030 ^{a)}	6	0.036±0.014
		投与後	5	0.042±0.017	1	0.030 ^{a)}	6	0.040±0.016
	Week 20	投与前	5	0.044±0.019	1	0.030 ^{a)}	6	0.041±0.018
		投与後	5	0.043±0.018	1	0.030 ^{a)}	6	0.041±0.017
	Week 26	投与前	5	0.046±0.022	1	0.030 ^{a)}	6	0.043±0.021
		投与後	5	0.037±0.016	1	0.030 ^{a)}	6	0.036±0.015

平均値±標準偏差

a) 1 例の個別値

6.2.3 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-3 : VV-CLIN-021312 解析)

健康成人を対象とした第 I 相試験 3 試験 (HV-101 試験 (日本人を含む)、HV-103 試験及び HV-104 試験) 及び日本人を含む成人 gMG 患者を対象とした第 III 相試験 (MG-301 試験) から得られた血清中の未変化体の薬物動態データ (381 例、6047 測定点) を用いて、PPK 解析が実施された (NONMEM version 7.5.1)。未変化体、総 C5 及び遊離 C5 の濃度推移は、パラメータをアロメトリックスケーリングで補正した 2 コンパートメント標的介在性薬物動態 (TMDD) モデルにより記述された。基本モデルには、クリアランス (CL 及び CL_d) 及び分布容積 (V_c 及び V_p) に対して体重、吸収速度定数 (K_a) 及び平均通過時間に対して投与量、V_c に対して疾患状態、遊離 C5 の生成速度定数 (k_{synT}) に対して総 C5 及び遊離 C5 のベースライン値の影響が組み込まれた。共変量探索では、CL に対する IVIg 併用及び性別、CL 及び V_c に対する民族、並びに平均通過時間、K_a 及びバイオアベイラビリティに対する注射部位の影響が検討されたが、いずれも統計学的に有意な影響は認められなかった。本薬のクリアランス (CL 及び CL_d)、分布容積 (V_c 及び V_p) 及び C_{trough} は体重に依存した。体重が高い被験者ほど CL 及び V_c が高値となり、体重 70 kg の患者と比較して、体重 52 kg の患者における本薬の CL 及び V_c はそれぞれ 20% 及び 26% 低く、体重 112.8 kg の患者における本薬の CL 及び V_c はそれぞれ 43% 及び 61% 高いことが予測された。また、本薬 600 mg を投与した場合、体重が高い被験者ほど C_{trough,ss} が低値となり、体重 70 kg の患者と比較して、体重 52 kg の患者における本薬の C_{trough,ss} は 24% 高く、体重 112.8 kg の患者における本薬の C_{trough,ss} は 29% 低いことが予測された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 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 (MG-301 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。

MG-301 試験における本剤の用法・用量は、健康成人を対象とした HV-101 試験における薬物動態及び薬力学的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遊離 C5 濃度が 0.5 µg/mL⁷⁾ 未満に減少すると推測された本剤の用法・用量を設定した (表 17)。

MG-301 試験の結果、本剤投与により、血清中遊離 C5 濃度は試験期間を通して低値で推移した (表 19)。

なお、検討された症例数に限りがあることに留意する必要があるが、本薬の薬物動態及び薬力学について、全体集団と日本人集団の間に臨床的に問題となるような大きな差は認められなかった。

したがって、臨床薬理学的観点からは、MG-301 試験で規定した用法・用量に基づき、申請用法・用量を設定することは妥当と考える。

機構は、MG-301 試験において、本剤投与により試験期間を通して血清中遊離 C5 濃度が低値で推移したことを確認した。なお、本剤の用法・用量の適切性は、MG-301 試験における有効性及び安全性の結果も踏まえて 7.R.6 で議論する。

6.R.2 免疫原性について

申請者は、本剤の免疫原性について、以下のように説明した。

7) ラブリズマブの臨床開発における情報を参考とした (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)。

MG-301 試験の二重盲検期において、ADA 陽性と判定された被験者は 13 例⁸⁾ (13/131 例、9.9%) であった。

薬物動態について、ADA 陽性例の本薬の血清中トラフ濃度は表 20 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 20 ADA 陽性例及び全体集団における本薬の血清中トラフ濃度 (µg/mL)

測定時点	ADA 陽性例			全体集団
	体重 80 kg 未満	体重 80 kg 以上	全体	
Week 1	108.1±24.4 (4)	87.5±40.6 (8)	94.4±36.2 (12)	101.7±25.3 (128)
Week 26	192.6±63.7 (5)	223.0±58.7 (8)	211.3±60.0 (13)	186.6±61.8 (119)

平均値±標準偏差 (評価例数)

有効性について、ADA 陽性例 13 例における投与 26 週時の MG-ADL 総スコア (ベースラインからの変化量) は表 21 のとおりであり、全体集団と明確な差異は認められなかった。

表 21 ADA 陽性例及び全体集団における投与 26 週時の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量

		ベースライン	Week 26	変化量
ADA 陽性例	体重	9.2±1.30 (5)	4.0±4.64 (5)	−5.2±4.32 (5)
	80 kg 未満	9.0 (8, 11)	3.0 (0, 12)	−6.0 (−9, 2)
	体重	9.9±2.42 (8)	5.1±4.16 (8)	−4.8±5.20 (8)
	80 kg 以上	9.5 (6, 13)	6.0 (0, 11)	−4.0 (−13, 2)
	全体	9.6±2.02 (13)	4.7±4.19 (13)	−4.9±4.70 (13)
		9.0 (6, 13)	3.0 (0, 12)	−5.0 (−13, 2)
全体集団		9.0±2.33 (125)	4.7±3.56 (125)	−4.3±3.49 (125)
		8.0 (5, 18)	4.0 (0, 18)	−4.0 (−13, 3)

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 陽性例で認められた有害事象は、インフルエンザ・筋肉痛・痔核・紅斑・血圧上昇・頻脈・注射部位紅斑・頭痛・肺炎・鼻閉・不眠症・感覚鈍麻・発疹・頭痛・歯周炎・発熱・頭痛・ウイルス性下気道感染・湿性咳嗽・喘鳴・関節痛・血中クレアチンホスホキナーゼ異常、消化不良・頭痛・上咽頭炎・睡眠障害、インフルエンザ様疾患、頭痛、眼挫傷・疲労・頭痛・悪心・筋肉痛、脂漏性皮膚炎・湿疹・末梢性ニューロパチー・紅斑・頭痛・亀頭包皮灸・背部痛・血中クレアチンホスホキナーゼ増加・筋痙攣・口内乾燥 (各 1 例) であった。重篤な有害事象が 1 例 (肺炎) 認められたが、治験薬の中止に至る有害事象は認められなかった。ADA 陽性例の症例数が限られているものの、ADA 陰性例 (5.3% (6/114 例)) と比較して、ADA 陽性例 (53.8% (7/13 例)) において、頭痛が高頻度で認められたが、各投与期間中の頭痛の再発に特段の傾向は認められなかった。ADA 陽性例と陰性例における有害事象の発現状況は表 22 のとおりであり、ADA 陽性例において臨床的に大きな問題となる事象は認められなかった。なお、HV-101 試験及び HV-103 試験においても、ADA 陽性例において ADA 陰性例と比較して臨床的に大きな問題となる事象は認められなかった。

8) 治験薬投与後に ADA 陽性反応が認められた 12 例に加え、治験薬の投与によって ADA 反応が増強された 1 例を含め、ベースライン時 (投与前) の ADA 検査で陽性反応を示した 4 例は除いた。

表 22 ADA 陽性例及び陰性例における有害事象の発現状況

	ADA 陽性例 ^{a)} (13 例)	ADA 陰性例 (114 例)	全体 (131 例)
全ての有害事象	11 (84.6)	85 (74.6)	99 (75.6)
重篤な有害事象	1 (7.7)	10 (8.8)	12 (9.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	1 (0.9)	1 (0.8)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	6 (46.2)	29 (25.4)	36 (27.5)

発現例数（発現割合（%））

a) 治験薬投与後に ADA 陽性反応が認められた 12 例に加え、治験薬の投与によって ADA 反応が増強された 1 例を含め、ベースライン時（投与前）の ADA 検査で陽性反応を示した 4 例は除いた。

以上より、本剤投与時の ADA の発現が、本薬の薬物動態、有効性及び安全性に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、本剤投与後の ADA 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 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 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 23 に示す臨床試験の成績が提出された。

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 (jRCT 番号等)	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	ALXN1720- HV-101 試験 5.3.3.1-1 (NCT04920370)	I	日本人及び外国人の健康成人	97	<単回投与コホート> ・プラセボ又は本剤 30、100、300、900 若しくは 1700 mg を単回皮下投与 ・プラセボ又は本剤 300 mg を単回静脈内投与 ・プラセボ又は rHuPH20 併用下で本剤 1700 mg を単回皮下投与 <反復投与コホート> ・プラセボ又は本剤 100 若しくは 300 mg を週 1 回 3 週間皮下投与 ・Day1 にプラセボ又は本剤 900 mg を皮下投与後、Day8 以降はプラセボ又は本剤 600 mg を週 1 回 7 週間皮下投与	安全性 薬物動態
	国際共同	ALXN1720- MG-301 試験 5.3.5.1-1 (jRCT2031230019)	III	成人 gMG 患者	260	<二重盲検期> プラセボ又は本剤を以下の体重区分別用法・用量に従い 26 週間投与 <継続投与期> 本剤を以下の体重区分別の用法・用量に従い最長 202 週間投与 体重 80 kg 未満： 本剤 600 mg を初回投与後は 300 mg を週 1 回皮下投与 体重 80 kg 以上： 本剤 900 mg を初回投与後は 600 mg を週 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 5.3.3.1-1 : ALXN1720-HV-101 試験<2019 年 9 月～2021 年 11 月>）

日本人及び外国人の健康成人（目標被験者数 96 例）を対象に、本剤を単回及び反復皮下又は静脈内投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、単回漸増投与パート（コホート 1～7 及び 12）及び反復漸増投与パート（コホート 8～11）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、6.2.1.1 参照）。

用法・用量及び各コホートに無作為に割り付けられた被験者数は表 24 のとおりとされた。コホート 10 及び 12 の被験者は日本人、それ以外のコホートの被験者は外国人であった。

表 24 各コホートの用法・用量及び被験者数

コホート	用法・用量	被験者数
1	プラセボ又は本剤 30 mg を単回皮下投与	各コホート プラセボ群 2 例、 本剤群 6 例
2	プラセボ又は本剤 100 mg を単回皮下投与	
3	プラセボ又は本剤 300 mg を単回皮下投与	
4	プラセボ又は本剤 900 mg を単回皮下投与	
5	プラセボ又は本剤 300 mg を単回静脈内投与	
6	プラセボ又は本剤 1700 mg を単回皮下投与	
7	プラセボ又は rHuPH20 併用下で本剤 1700 mg を単回皮下投与	
8	プラセボ又は本剤 100 mg を週 1 回 3 週間皮下投与	
9	プラセボ又は本剤 300 mg を週 1 回 3 週間皮下投与	
10	プラセボ又は本剤 300 mg を週 1 回 3 週間皮下投与	プラセボ群 2 例、 本剤群 7 例
11	Day 1 にプラセボ又は本剤 900 mg を皮下投与後、 Day 8 以降はプラセボ又は本剤 600 mg を週 1 回 7 週間皮下投与	プラセボ群 3 例、 本剤群 9 例
12	プラセボ又は本剤 1700 mg を単回皮下投与	プラセボ群 1 例、 本剤群 3 例

無作為化され治験薬が投与された 97 例（プラセボ群 24 例、本剤群 73 例）全例が安全性解析対象集団とされ、中止例は、単回漸増投与パートではプラセボ群 1 例（コホート 3：追跡不能）、反復漸増投与パートではプラセボ群 1 例（コホート 9：追跡不能）及び本剤群 2 例（コホート 9：追跡不能、コホート 11：同意撤回）であった。

安全性について、プラセボ併合群又は本剤併合群で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。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、いずれのコホートでも認められなかった。

表 25 全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）

	単回漸増パート		反復漸増パート	
	プラセボ併合群 (15 例)	本剤併合群 (45 例)	プラセボ併合群 (9 例)	本剤併合群 (28 例)
全ての有害事象	11 (73.3)	31 (68.9)	6 (66.7)	17 (60.7)
いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象				
ウイルス性上気道感染	7 (46.7)	15 (33.3)	2 (22.2)	4 (14.3)
頭痛	3 (20.0)	11 (24.4)	1 (11.1)	5 (17.9)
注射部位そう痒感	0	4 (8.9)	0	2 (7.1)
月経困難症	1 (6.7)	3 (6.7)	0	1 (3.6)
咳嗽	0	3 (6.7)	0	1 (3.6)
浮動性めまい	1 (6.7)	2 (4.4)	0	1 (3.6)
熱傷	0	2 (4.4)	0	0
四肢損傷	0	0	0	2 (7.1)
不安	0	0	0	2 (7.1)
寝汗	0	0	0	2 (7.1)
紅斑性皮疹	0	0	0	2 (7.1)
コロナウイルス感染	0	0	2 (22.2)	1 (3.6)

発現例数（発現割合（%））

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：ALXN1720-MG-301 試験＜2022 年 9 月～継続中（データカットオフ：2022 年 11 月 15 日⁹⁾、追加データカットオフ：2025 年 11 月 25 日¹⁰⁾＞）

9) 二重盲検期の解析結果を示すために実施された。

10) 全ての被験者が Week 52 の来院を完了した時点に実施された。

18 歳以上の gMG 患者（目標症例数 254 例¹¹⁾、各群 127 例）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 22 の国又は地域¹²⁾で実施された。

主な選択基準は、スクリーニング時に抗 AChR 抗体が陽性、MGFA による MG 診断の臨床基準がクラス II～IV、スクリーニング時及び Day 1 の無作為化前の MG-ADL 総スコアが 5 点以上の gMG 患者¹³⁾とされた。

本試験は、スクリーニング期（最長 4 週間）、二重盲検期（26 週間）及び非盲検下の継続投与期（最長 202 週間）で構成された。

用法・用量は、二重盲検期では、プラセボ又は本剤の Day 1 の初回用量を単回皮下投与後、Day 8 以降はプラセボ又は本剤の維持用量を週 1 回皮下投与することとされた。継続投与期では、本剤の Day 183 の初回用量を単回皮下投与後、Day 190 以降は本剤の維持用量を週 1 回皮下投与するとされた。なお、本剤の投与量は表 26 のとおりとされた。

表 26 MG-301 試験における用量

二重盲検期の 投与群	体重区分	二重盲検期（26 週間）		継続投与期（最長 202 週間）	
		Day 1 の 初回用量	Day 8 以降の 維持用量	Day 183 の 初回用量	Day 190 以降の 維持用量
本剤群	80 kg 未満	本剤 600 mg	本剤 300 mg	本剤 300 mg	本剤 300 mg
	80 kg 以上	本剤 900 mg	本剤 600 mg	本剤 600 mg	本剤 600 mg
プラセボ群	80 kg 未満	プラセボ	プラセボ	本剤 600 mg	本剤 300 mg
	80 kg 以上	プラセボ	プラセボ	本剤 900 mg	本剤 600 mg

被験者は、地域（北米、南米、欧州、日本、中国、アジア太平洋地域）及びベースライン時の体重（80 kg 未満／80 kg 以上）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。なお、MG-ADL 総スコアが 7 点未満の被験者及び継続的に IVIg 又は SCIg を使用している被験者は各群約 10%までになるよう制限された。

無作為化された 260 例（プラセボ群 129 例、本剤群 131 例、以下同順）全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が二重盲検期における有効性解析対象集団とされた。二重盲検期中止例は 11 例（7 例、4 例）であり、主な中止理由は、患者の意思 5 例（3 例、2 例）、死亡 2 例（1 例、1 例）、医師の判断 2 例（1 例、1 例）であった。

継続投与期には 249 例（二重盲検期のプラセボ群からの継続例（プラセボ／本剤群）122 例、二重盲検期の本剤群からの継続例（本剤／本剤群）127 例）が移行し、継続投与期（Week 26 以降）に 1 回以上

11) 試験開始前は、抗 AChR 抗体陽性の gMG 患者に対するエクリズマブの試験（ECU-MG-301 試験）成績を踏まえ、目標被験者数を 200 例（各群 100 例）とし、中間解析にて被験者数の再設計を実施して、最大計 254 例まで増加する計画としていた。その後、抗 AChR 抗体陽性の gMG 患者に対するラブリズマブの試験（ALXN1210-MG-306）の方が本試験と組入れ基準が類似していたことに加えて、被験者登録速度が当初の予測よりも速かった状況を踏まえて、試験開始後に目標被験者数等に関する計画変更を行った。具体的には、中間解析の計画を削除し、主要評価項目である Week 26 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の期待値として、本剤群とプラセボ群の群間差を -1.6、標準偏差を 3.7 と仮定し、有意水準両側 5%の下、約 90%の検出力を確保できる被験者数から脱落率 10%を考慮し、254 例（各群 127 例）を目標被験者数に設定した。

12) 北米（米国、カナダ）、南米（アルゼンチン、ブラジル）、欧州（オーストリア、デンマーク、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、ポーランド、ポルトガル、セルビア、スペイン、スイス、英国）、アジア太平洋地域（中国、日本、イスラエル、韓国、台湾、トルコ）。

13) 以下の各既存治療を使用している場合は、以下のとおりスクリーニング前から二重盲検期に用量変更がない場合に組入れ可能とされた（筋無力症クリーゼ等のレスキュー治療として投与される IVIg、SCIg 及び高用量ステロイドを除く）。

- ・抗コリンエステラーゼ：スクリーニング前 2 週間以上用量変更がない。
- ・経口ステロイド：スクリーニング前 4 週間以上用量変更がなく忍容性が良好。
- ・アザチオプリン：スクリーニング前 6 カ月以上使用しており、2 カ月以上用量変更がない。
- ・その他の免疫抑制剤（シクロスポリン、タクロリムス、シクロホスファミド等）：スクリーニング前 3 カ月以上使用しており、1 カ月以上用量変更がない。
- ・IVIg 又は SCIg の定期的使用：スクリーニング前 6 カ月以上用量変更がなく忍容性が良好。

本剤投与を受けた被験者が Open-label extension set とされ、Open-label extension set のうち、Week 52 来院を完了又は Week 52 より前に試験中止した被験者が Open-label efficacy extension set とされた。

データカットオフ時点 (2025 年 11 月 25 日) までの継続投与期における中止例は 38 例 (20 例、18 例) であり、主な中止理由は、患者の意思 22 例 (12 例、10 例)、死亡 4 例 (1 例、3 例)、医師の判断 4 例 (2 例、2 例) であった。

有効性について、主要評価項目である Week 26 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は表 27 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 27 Week 26 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

	ベースライン	Week 26	変化量 ^{a), b)}	変化量の群間差 [95%CI] ^{b)}	p 値 ^{b), c)}
プラセボ群	9.0±2.03 (129)	6.3±3.41 (121)	-2.6±0.27	-1.6 [-2.4, -0.8]	<0.0001
本剤群	9.0±2.29 (131)	4.7±3.56 (125)	-4.2±0.29		

平均値±標準偏差 (評価例数)。MG-ADL スコアの各サブスコアのいずれかの項目が欠測している場合、MG-ADL 総スコアも欠測とする。

a) 最小二乗平均値±標準偏差。

b) 治療群、来院時点、治療群と来院時点の交互作用、地域 (北米/南米/欧州/日本/中国/アジア太平洋地域)、ベースライン時の体重 (80 kg 未満/80 kg 以上) 及びベースライン時の MG-ADL 総スコアを共変量とし、分散共分散構造として無構造を仮定し、標準偏差の推定方法として Sandwich 分散推定量を用いた MMRM により算出。中間事象の取扱い方法は、以下のとおり。

- ・臨床的悪化、レスキュー治療の使用、併用 gMG 治療の変更、連続 2 回以上の治験薬未投与、禁止薬剤及び禁止治療の使用、胸腺摘出手術又はその他の胸腺手術の実施、治験薬投与の中止：当該中間事象の発現の有無にかかわらず、観測された全ての値を解析に用いる。
- ・死亡：当該中間事象の発現前までに観測された値を解析に用いる。

c) 有意水準両側 5%

二重盲検期における安全性について、全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 28 のとおりであった。

表 28 二重盲検期における全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 (129 例)	本剤群 (131 例)
全ての有害事象	104 (80.6)	99 (75.6)
いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象		
頭痛	16 (12.4)	13 (9.9)
背部痛	2 (1.6)	10 (7.6)
上咽頭炎	9 (7.0)	9 (6.9)
下痢	11 (8.5)	8 (6.1)
上気道感染	10 (7.8)	8 (6.1)
尿路感染	4 (3.1)	7 (5.3)
COVID-19	9 (7.0)	5 (3.8)
浮動性めまい	8 (6.2)	2 (1.5)

発現例数 (発現割合 (%))

死亡はプラセボ群 1 例 (代謝性アシドーシス) 及び本剤群 1 例 (デング熱) に認められたが、いずれ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 29 のとおりであった。

表 29 二重盲検期における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 11.6% (15/129 例)	急性心筋梗塞 2 例、第 2 度熱傷、心房細動・イレウス・パチルス性菌血症 ^{a)} ・無気肺・表在性静脈血栓症・後腹膜出血・急性腎障害・虚血性肝炎、胃腸出血、低ナトリウム血症、帯状疱疹 ^{a)} 、胆管炎、COVID-19・腸間膜動脈狭窄、背部痛、心筋梗塞、骨盤内炎症性疾患・腹部膿瘍・腸憩室・薬物過敏症・直腸膿瘍、上気道感染、ブドウ球菌性敗血症・COVID-19、急性冠動脈症候群各 1 例
本剤群 8.4% (11/131 例)	圧迫骨折、形質細胞乳腺炎、大腸菌性尿路感染、肺炎、足関節部骨折・腰椎骨折・靱帯断裂、冠動脈硬化症、網膜剥離、術後膿瘍、自殺企図、肺塞栓症、椎間板突出各 1 例

a) 治験薬との因果関係が否定されていないものの、回復した事象。なお、治験薬との因果関係が否定されていない未回復の事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 1 例（ビタミン D 欠乏）及び本剤群 1 例（自殺企図）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

継続投与期における安全性について、データカットオフ時点（2025 年 11 月 25 日）までの全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 30 のとおりであった。

表 30 継続投与期における全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（Open-label extension set（2025 年 11 月 25 日データカットオフ））

	プラセボ／本剤群 (122 例)	本剤／本剤群 (127 例)	全体 (249 例)
全ての有害事象	99 (81.1)	104 (81.9)	203 (81.5)
いずれかの群で 5%以上に認められた事象			
上気道感染	14 (11.5)	21 (16.5)	35 (14.1)
上咽頭炎	8 (6.6)	17 (13.4)	25 (10.0)
尿路感染	12 (9.8)	13 (10.2)	25 (10.0)
下痢	9 (7.4)	11 (8.7)	20 (8.0)
頭痛	11 (9.0)	8 (6.3)	19 (7.6)
背部痛	7 (5.7)	8 (6.3)	15 (6.0)
関節痛	8 (6.6)	5 (3.9)	13 (5.2)
COVID-19	8 (6.6)	5 (3.9)	13 (5.2)
インフルエンザ	5 (4.1)	8 (6.3)	13 (5.2)
発熱	3 (2.5)	8 (6.3)	11 (4.4)

発現例数（発現割合（%））

死亡は 4 例（プラセボ／本剤群 1 例（心腎症候群・急性呼吸窮迫症候群）、本剤／本剤群 3 例（心停止、動脈硬化症・拡張型心筋症、肺腫瘍血栓性微小血管症・遠隔転移を伴う新生物））に認められたが、いずれ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 31 のとおりであった。

表 31 継続投与期における死亡以外の重篤な有害事象の発現状況（Open-label extension set（2025 年 11 月 25 日データカットオフ））

プラセボ／本剤群 18.0% (22/122 例)	アーノルド・キアリ奇形、尿路感染 ^{a)} ・胸椎骨折、感染性下痢、聴神経腫・脳出血・脳脊髄液漏、悪性黒色腫第 2 期、小腸炎、胸腺腫、コロナウイルス感染・上気道の炎症、医療機器破損・喘息・四肢損傷、胃潰瘍、単径ヘルニア、胆石症、歯感染、肺炎、背部痛・冠動脈疾患、丹毒 ^{a)} 、冠動脈疾患・大腸ポリープ、便潜血陽性、重症筋無力症・腹部損傷・化膿性分泌物、感染性瘻孔・憩室炎、椎間板炎、結腸直腸腺腫各 1 例
本剤／本剤群 21.3% (27/127 例)	深部静脈血栓症・関節痛、C-反応性蛋白増加・肋骨骨折・脊柱管狭窄症、誤嚥性肺臓炎・大動脈血栓症・脳卒中・末梢性虚血、胃腸炎 ^{a)} ・椎間板突出、肺炎、胃腸炎 ^{a)} ・挫傷・腰椎骨折・靱帯断裂、輸注関連過敏反応、低ナトリウム血症 ^{a)} 、骨盤骨折、大腸穿孔・出血性腸憩室、腰部脊柱管狭窄症、帯状疱疹、高血圧クリーゼ、憩室炎・敗血症・結腸膿瘍・大腸穿孔・直腸裂・脱水・腹痛、脳梗塞、肺塞栓症・甲状腺腫、腸管膿瘍・穿孔性腸憩室炎、第二度房室ブロック・二束ブロック、副鼻腔炎、上肢骨折、冠動脈狭窄、単径ヘルニア、全身性エリテマトーデス、肺敗血症、病的骨折、狭心症、COVID-19 各 1 例

a) 治験薬との因果関係が否定されていないものの、回復した事象。なお、治験薬との因果関係が否定されていない未回復の事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は 5 例（プラセボ／本剤群 2 例（皮膚反応、脱毛症）、本剤／本剤群 3 例（末梢血管塞栓症、動脈硬化症・拡張型心筋症、肺敗血症））に認められ、プラセボ／本剤群の 2 例は治験薬との因果関係は否定されなかったものの、いずれも非重篤であった。

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。

- gMG の診断は、病歴、症状、病原性自己抗体及び神経筋接合部伝達障害の有無を基に行われ、gMG の薬物治療としては、経口ステロイドを含む免疫抑制療法を基本とし、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤で十分な効果が得られない場合には、IVIg、血漿浄化療法又は分子標的治療が実施される点において、国内外で大きな違いはない（MG 診療ガイドライン、Neurology 2021; 96: 114-22 等）。また、MG の有病率、MG 患者における gMG 患者の割合及び gMG 患者における抗 AChR 抗体陽性率についても、国内外で大きな違いはない（重症筋無力症の全国疫学調査 二次調査による臨床像解析 2020、Muscle Nerve 2024; 69: 166-71）。健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（ALXN1720-HV-101 試験）では、体重差を考慮すると日本人及び外国人の薬物動態パラメータに意味のある差は認められなかった（6.2.1.1 参照）。以上より、外因性及び内因性の民族的要因は類似していると判断し、第Ⅲ相試験（MG-301 試験）は国際共同試験として実施した。
- MG-301 試験の主要評価項目の指標は、MG 患者の関連症状及び日常生活動作の機能的遂行能力に焦点を当てた 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）。また、副次評価項目として、gMG の重症度を客観的評価法により評価する 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。なお、主要評価項目の評価時点は、慢性疾患である gMG の症状や徴候の持続的な変化を明らかにできるように、これまでに実施された gMG を対象とした他の無作為化比較試験における主要評価項目の評価時期等も参考に、投与開始後 26 週時点とした。
- MG-301 試験の対象患者について、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。

機構は、以下のように考える。

MG-301 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、MG-301 試験に本邦から参加し、本剤の有効性及び安全性を評価する開発方針としたことは理解できる。また、検証的試験として実施した MG-301 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である。ただし、患者の生活上の症状レベルを評価可能な MG-ADL スコアの結果に加え、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、MG-301 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こととした。

7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、MG-301 試験の成績に基づき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

抗 AChR 抗体陽性の gMG 患者を対象とした MG-301 試験において、主要評価項目である Week 26 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は表 27 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。加えて、副次評価項目として設定された Week 26 における MG-ADL 総スコアがベースラインから 3 点以上改善した被験者の割合は、本剤群 65.5%、プラセボ群 52.2%であり、本剤群でプラセボ群を上回る傾向が認められた。また、Week 26 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。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。

また、副次評価項目である、Week 26 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量は表 32 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。

表 32 Week 26 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

	ベースライン	Week 26	変化量 ^{a), b)}	変化量の群間差 [95%CI] ^{b)}
プラセボ群	14.7±4.39 (129 例)	12.4±5.21 (118 例)	-2.4±0.34	-2.1 [-3.1, -1.1]
本剤群	14.9±4.38 (131 例)	10.4±4.76 (124 例)	-4.5±0.37	

平均値±標準偏差 (評価例数)。QMG スコアの各サブスコアのいずれかの項目が欠測している場合、QMG 総スコアも欠測とする。

a) 最小二乗平均値±標準誤差。

b) 治療群、来院時点、治療群と来院時点の交互作用、地域 (北米/南米/欧州/日本/中国/アジア太平洋地域)、ベースライン時の体重区分 (80 kg 未満/80 kg 以上) 及びベースライン時の QMG 総スコアを共変量とし、分散共分散構造として無構造を仮定し、標準誤差の推定方法として Sandwich 分散推定量を用いた MMRM により算出。中間事象の取扱い方法は、主要評価項目の主要解析と同一。

② 日本人集団の有効性について

日本人集団の Week 26 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 QMG 総スコアの変化量は表 33 のとおりであった。日本人被験者数は限られており比較に限界はあるが、点推定値での比較において、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認められた。

表 33 日本人集団の Week 26 における MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコア (FAS)

	ベースライン	Week 26	変化量 ^{a), b)}	変化量の群間差 [95%CI] ^{b)}
MG-ADL 総スコア				
プラセボ群	9.0±1.51 (8 例)	5.8±2.55 (8 例)	-2.9±0.68	-0.9 [-2.7, 0.9]
本剤群	8.1±2.41 (7 例)	4.3±2.16 (6 例)	-3.8±0.59	
QMG 総スコア				
プラセボ群	15.0±1.77 (8 例)	13.0±3.46 (8 例)	-1.8±1.38	-2.3 [-5.9, 1.3]
本剤群	11.4±3.36 (7 例)	7.5±2.88 (6 例)	-4.1±0.76	

平均値±標準偏差 (評価例数)。各サブスコアのいずれかの項目が欠測している場合、各総スコアも欠測とする。

a) 最小二乗平均値±標準誤差。

b) 治療群、来院時点、治療群と来院時点の交互作用、ベースライン時の体重区分 (80 kg 未満/80 kg 以上) 及び対応するベースライン時の値を共変量とし、分散共分散構造を MG-ADL においては Toeplitz、QMG においては無構造と仮定し、標準誤差の推定方法として Sandwich 分散推定量を用いた MMRM により算出。中間事象の取扱い方法は、主要評価項目の主要解析と同一。

③ 長期投与時の有効性について

MG-301 試験の継続投与期 (2025 年 11 月 25 日データカットオフ) における 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の推移は表 34 のとおりであり、MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの改善は投与期間を通じて維持された。

表 34 継続投与期における 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の推移
(Open-label efficacy extension set (2025 年 11 月 25 日データカットオフ))

	変化量	MG-ADL 総スコア		QMG 総スコア	
		プラセボ/本剤群	本剤/本剤群	プラセボ/本剤群	本剤/本剤群
	ベースライン	9.0±2.07 (122)	9.0±2.31 (127)	14.7±4.42 (122)	14.9±4.35 (127)
二重盲検期	Week 4	-1.8±2.13 (122)	-3.6±3.12 (125)	-1.5±2.72 (121)	-3.3±3.83 (124)
	Week 8	-2.3±2.76 (122)	-4.1±3.17 (127)	-2.0±3.29 (120)	-4.0±4.15 (126)
	Week 14	-2.8±2.86 (121)	-4.3±3.08 (127)	-2.2±3.08 (120)	-4.3±4.32 (124)
	Week 20	-2.6±2.69 (121)	-4.3±3.13 (125)	-2.2±3.65 (119)	-4.3±4.20 (122)
	Week 26	-2.7±3.02 (121)	-4.3±3.49 (125)	-2.5±3.71 (118)	-4.6±4.66 (124)
継続投与期	Week 30	-4.6±2.93 (119)	-4.9±3.22 (125)	-4.2±4.16 (116)	-4.7±4.54 (124)
	Week 34	-4.6±3.10 (121)	-5.2±3.01 (126)	-4.3±4.33 (117)	-5.0±4.06 (126)
	Week 40	-4.8±3.13 (116)	-5.3±3.16 (126)	-4.7±4.13 (111)	-5.2±4.58 (125)
	Week 46	-4.9±3.04 (115)	-5.5±3.08 (119)	-4.6±4.70 (114)	-5.3±4.36 (117)
	Week 52	-5.1±3.06 (112)	-5.5±3.23 (119)	-4.9±4.33 (111)	-5.4±4.42 (118)

平均値±標準偏差 (評価例数)

機構は、①～③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。

MG-301 試験において、主要評価項目である Week 26 における 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 Week 26 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、本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が示された。MG-301 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、長期投与時の有効性について、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ている。

以上より、日本人 gMG 患者におけ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

機構は、提出された試験成績に基づく 7.R.3.1～7.R.3.5 の検討を踏まえると、本剤使用時には髄膜炎菌感染症を含む感染症に関連する有害事象等の発現には特に注意を要するが、既承認の C5 阻害剤使用時と同様に、これらの事象に対する適切な安全対策の下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 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た。

MG-301 試験の二重盲検期及び継続投与期 (2025 年 11 月 25 日データカットオフ) における有害事象の発現状況は表 35 のとおりであった。

二重盲検期において、本剤群で認められた全ての有害事象、重篤な有害事象、NCI-CTCAE Grade 3 以上の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群を上回る傾向は認められなかった。PT 別の事象において、プラセボ群と比較して本剤群での発現割合が 5%以上高かった有害事象は、背部痛 (本剤群 7.6%、プラセボ群 1.6%) のみであった。2 例以上の被験者に認められた NCI-CTCAE Grade 3 以上の有害事象は、プラセボ群の COVID-19 (2 例) のみであった。

継続投与期において、全ての有害事象、重篤な有害事象、NCI-CTCAE Grade 3 以上の有害事象、治験薬と因果関係が否定できない有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡の発現割合は、プラセボ/本剤群と本剤/本剤群で明らかな違いは認められなかった。PT 別の事象において、全体で 5%以上に認められた有害事象は、上気道感染 (14.1%)、上咽頭炎 (10.0%)、尿路感染 (10.0%)、下痢 (8.0%)、

頭痛（7.6%）、背部痛（6.0%）、関節痛（5.2%）、COVID-19（5.2%）及びインフルエンザ（5.2%）であり、これらの有害事象の種類及び発現割合は、二重盲検期における発現状況と大きな違いは認められなかった。二重盲検期又は継続投与期のいずれかで本剤が1回以上投与された集団での、二重盲検期及び継続投与期（2025年11月25日データカットオフ）における全ての有害事象、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、それぞれ87.0%（220/253例）、22.9%（58/253例）及び2.4%（6/253例）であり、本剤長期投与時に明らかに発現リスクが高くなる有害事象や、新たな安全性上のリスクは認められなかった。

また、MG-301試験において、ベースライン時のステロイド剤又は免疫抑制剤の使用有無（使用あり：本剤群83/108例（76.9%）及びプラセボ群84/107例（78.5%）（以下同順）、使用なし：16/23例（69.6%）及び20/22例（90.9%））、及び慢性的なIVIg/SCIg使用の有無（使用あり：6/6例（100%）及び3/3例（100%）、使用なし：93/125例（74.4%）及び101/126例（80.2%））によって有害事象の発現状況に明らかな差は認められず、重篤な有害事象の発現状況についても明らかな差は認められなかった。

表 35 二重盲検期及び継続投与期における有害事象の発現状況
（安全性解析対象集団又は Open-label extension set（2025年11月25日データカットオフ））

	二重盲検期		継続投与期	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ／本剤群	本剤／本剤群
評価例数	129	131	122	127
曝露人年	64.5	65.4	139.4	147.1
全ての有害事象	104 (80.6)	99 (75.6)	99 (81.1)	104 (81.9)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	36 (27.9)	36 (27.5)	34 (27.9)	25 (19.7)
死亡	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.4)
重篤な有害事象	15 (11.6)	12 (9.2)	22 (18.0)	29 (22.8)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	2 (1.6)	0	2 (1.6)	3 (2.4)
NCI-CTCAE Grade 3 以上の有害事象	20 (15.5)	16 (12.2)	20 (16.4)	29 (22.8)
投与中止に至った有害事象	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (2.4)
発現例数（発現割合（%））				

日本人集団の安全性について、二重盲検期における有害事象はプラセボ群100%（8/8例）及び本剤群85.7%（6/7例）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はプラセボ群37.5%（3/8例）及び本剤群28.6%（2/7例）に認められた。死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象はいずれの群でも認められず、2例以上の被験者に認められた有害事象（PT）は、プラセボ群で上咽頭炎（2例）、本剤群で結膜出血（2例）であった。二重盲検期又は継続投与期のいずれかで本剤が1回以上投与された集団での、二重盲検期及び継続投与期（2025年11月25日データカットオフ）における有害事象（プラセボ／本剤群、本剤／本剤群、以下同順）は、100%（8/8例）及び85.7%（6/7例）、重篤な有害事象は37.5%（3/8例）及び28.6%（2/7例）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は25.0%（2/8例）及び42.9%（3/7例）に認められ、死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。MG-301試験における日本人例数は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の有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。

機構は、以下のように考える。

MG-301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、本剤の薬理

作用及び投与経路等を踏まえ、髄膜炎菌感染症及び髄膜炎菌感染症以外の感染症関連の有害事象、注入に伴う反応及び注射部位反応に関連する有害事象、並びに悪性腫瘍関連の有害事象については、7.R.3.2以降で詳細に検討する（7.R.3.2～7.R.3.5 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 髄膜炎菌感染症について

機構は、本剤と同様に 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髄膜炎菌感染症の発現が報告されていることから、本剤投与時の髄膜炎菌感染症のリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

髄膜炎菌感染症は致死的な転帰に至る可能性がある事象である。本剤と同様に 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髄膜炎菌感染症の発現が報告されており（「ソリリス点滴静注用 300 mg」添付文書及び「ユルトミリス HI 点滴静注 300 mg/3 mL 他」添付文書）、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リスクがあると考えられたため、本剤の臨床試験¹⁴⁾では、治験実施国又は地域のガイドラインに従って本剤投与開始前に髄膜炎菌に対するワクチンの接種を必須とすることを規定して実施した。その結果、データカットオフ時点（2025 年 11 月 25 日）までに MG-301 試験を含む本剤の臨床試験¹⁴⁾において、髄膜炎菌感染症¹⁵⁾の発現は認められていない。

本薬は、髄膜炎菌の免疫機能に関与すると考えられている膜侵襲複合体の形成を阻害することから、本剤投与時には C5 阻害作用を有する既承認薬と同様に、髄膜炎菌感染症の発現リスクはあると考える。したがって、原則として本剤投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること、本剤投与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、あるいは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実施すること、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適切な処置を行うこと、髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、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について添付文書等で注意喚起する等、C5 阻害作用を有する既承認薬で実施されている安全対策と同様の安全対策を実施する予定である。これら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。

機構は、以下のように考える。

現時点までに、本剤の臨床試験において髄膜炎菌感染症の発現は認められていない。一方で、本剤の作用機序を踏まえると、C5 阻害作用を有する既承認薬と同様に、本剤投与時にも髄膜炎菌感染症の発現リスクはある。髄膜炎菌感染症は致命的な転帰をたどることがあることから、本剤投与にあたっては、原則として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には適切な処置を行うこと

14) ALXN1720-HV-101 試験、ALXN1720-HV-103 試験、中国人健康成人対象の第 I 相試験である ALXN1720-HV-104 試験、様々なレベルのタンパク尿を有する成人対象の第 I 相試験である ALXN1720-NEPH-102 試験、小児 gMG 患者対象の第 III 相試験である ALXN1720-MG-302 試験、及び MG-301 試験。

15) MedDRA「髄膜炎菌」を含む PT 及び「ウォーターハウス・フリーデリクセン症候群」。

や、gMG の診断、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・医療機関において使用されること等、C5 阻害作用を有する既承認薬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。

7.R.3.3 髄膜炎菌感染症以外の感染症について

機構は、本剤投与時の髄膜炎菌感染症以外の感染症に関連する有害事象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。

膜侵襲複合体は、髄膜炎菌、淋菌等のナイセリア属細菌への感染防御に関与していることから (FEBS Lett 2020; 594: 2670-94)、本剤投与時には髄膜炎菌だけでなく淋菌等のナイセリア属細菌感染症のリスクがあると考ええる。また、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では、終末補体複合体 C5b-9 の生成を抑制することにより莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性、並びにエクリズマブ及びラブリズマブ投与時に播種性淋菌感染症、肺炎球菌による感染症、インフルエンザ菌による感染症等の重篤な感染症があらわれることがある旨が、添付文書等で注意喚起されており (「ソリリス点滴静注用 300 mg」添付文書及び「ユルトミリス HI 点滴静注 300 mg/3 mL 他」添付文書)、本剤と C5 阻害作用を有する既承認薬では、作用機序の共通性により感染症に対するリスクの差異は想定されないと考える。

MG-301 試験の二重盲検期及び継続投与期 (2025 年 11 月 25 日データカットオフ) における感染症に関連する有害事象¹⁶⁾の発現状況は表 36 のとおりであった。二重盲検期において、プラセボ群と比較して本剤群で感染症に関連する有害事象及び重篤な感染症の発現割合が増加する傾向は認められなかった。認められた事象の大部分は非重篤であり、NCI-CTCAE Grade 1 又は 2 であった。また、認められた主な有害事象は上咽頭炎、上気道感染、尿路感染及び COVID-19 であり、本剤群とプラセボ群で認められた各事象の発現状況に臨床的に意味のある差は認められなかった。死亡は二重盲検期の本剤群 1 例¹⁷⁾ (デング熱) に認められ、本剤との因果関係は関連なしと判断された。髄膜炎菌以外のナイセリア属細菌感染症である淋菌感染症¹⁸⁾、及び髄膜炎菌以外の莢膜形成細菌による感染症¹⁹⁾はいずれも認められなかった。日和見感染症²⁰⁾は二重盲検期のプラセボ群 1 例 (ヘルペス眼感染)、継続投与期のプラセボ/本剤群 1 例 (真菌性食道炎) に認められたが、いずれも非重篤であり、本剤との因果関係は否定された。

16) MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる PT。

17) 80 代男性。熱及び筋肉痛のため救急外来を受診し、臨床検査、超音波検査及び胸部 X 線検査で重篤な異常は認められず、居住国での流行期にデング熱感染と診断された。救急外来で 24 時間観察し、翌日退院し、翌々日に自宅で死亡しているのを発見された。

18) MedDRA 「淋菌」又は「淋疾」を含む PT。

19) MedDRA 高位語「ヘモフィルス感染」に含まれる PT、「レンサ球菌性肺炎」又は「肺炎球菌」を含む PT、「インフルエンザ菌」を含む PT。

20) MedDRA SMQ (狭域)「日和見感染」に含まれる PT。

表 36 感染症に関連する有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団又は Open-label extension set (2025 年 11 月 25 日データカットオフ))

	二重盲検期		継続投与期	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ／本剤群	本剤／本剤群
評価例数	129	131	122	127
全ての有害事象	53 (41.1)	51 (38.9)	63 (51.6)	64 (50.4)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	8 (6.2)	3 (2.3)	14 (11.5)	13 (10.2)
死亡	0	1 (0.8)	0	0
重篤な有害事象	6 (4.7)	4 (3.1)	9 (7.4)	9 (7.1)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	2 (1.6)	0	2 (1.6)	2 (1.6)
NCI-CTCAE Grade 3 以上の有害事象	7 (5.4)	4 (3.1)	9 (7.4)	9 (7.1)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	1 (0.8)
いずれかの群で 2 例に以上認められた感染症に関連する事象				
上咽頭炎	9 (7.0)	9 (6.9)	8 (6.6)	17 (13.4)
上気道感染	10 (7.8)	8 (6.1)	14 (11.5)	21 (16.5)
尿路感染	4 (3.1)	7 (5.3)	12 (9.8)	13 (10.2)
COVID-19	9 (7.0)	5 (3.8)	8 (6.6)	5 (3.9)
口腔ヘルペス	1 (0.8)	4 (3.1)	1 (0.8)	1 (0.8)
インフルエンザ	3 (2.3)	3 (2.3)	5 (4.1)	8 (6.3)
副鼻腔炎	2 (1.6)	3 (2.3)	3 (2.5)	2 (1.6)
真菌感染	0	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (1.6)
歯感染	0	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)
胃腸炎	2 (1.6)	1 (0.8)	4 (3.3)	6 (4.7)
肺炎	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (2.5)	3 (2.4)
带状疱疹	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.4)
体部白癬	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0
鼻炎	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
咽頭炎	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (3.3)	0
膀胱炎	2 (1.6)	0	2 (1.6)	2 (1.6)
結膜炎	2 (1.6)	0	3 (2.5)	1 (0.8)
気管支炎	1 (0.8)	0	4 (3.3)	3 (2.4)
蜂巣炎	0	0	1 (0.8)	2 (1.6)
敗血症	0	0	0	2 (1.6)
尿道炎	0	0	2 (1.6)	0

発現例数 (発現割合 (%))

機構は、以下のように考える。

MG-301 試験の結果から、現時点ではナイセリア属細菌である淋菌による感染症、髄膜炎菌以外の荚膜形成細菌による感染症の発現は認められておらず、また、本剤投与により重篤な感染症及び日和見感染症のリスクが明らかに増加する傾向は認められていない。しかしながら、MG-301 試験において本剤投与時に重篤な事象を含めて感染症の発現が認められていること、並びに本剤の作用機序及び C5 阻害作用を有する既承認薬で報告されている安全性プロファイルも踏まえると、本剤投与時には C5 阻害作用を有する既承認薬と同様に、重篤な感染症をはじめとした髄膜炎菌感染症以外の感染症の発現についても注意する必要がある。C5 阻害作用を有する既承認薬と同様に、髄膜炎菌以外の感染症の発現リスクについて添付文書等において注意喚起することが適切であると判断する。

7.R.3.4 注入に伴う反応及び注射部位反応について

機構は、本剤投与時の注入に伴う反応及び注射部位反応に関連する有害事象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。

MG-301 試験の二重盲検期及び継続投与期（2025 年 11 月 25 日データカットオフ時点）における、本剤の注入に伴う反応及び注射部位反応に関連する有害事象²¹⁾の発現状況は表 37 及び表 38 のとおりであった。

注入に伴う反応に関連する有害事象の発現割合は、二重盲検期において本剤群とプラセボ群で同様であり、認められた事象の多くは重症度が NCI-CTCAE Grade 1 又は 2 の事象であり、投与中止に至った事象は限られていた。アナフィラキシーは認められなかった。継続投与期に本剤／本剤群で認められた死亡（心停止）は、クリーゼと誤嚥性肺炎に続発した心血管系の病因によるものと考えられ、本剤との因果関係は否定され、注入に伴う反応とは関連していないと考える。

注射部位反応に関連する有害事象の発現割合は、二重盲検期において本剤群でプラセボ群よりも高かったが、認められた事象はいずれも NCI-CTCAE Grade 1 又は 2 であり、投与中止に至った事象は限られていた。

以上より、本剤投与時の注入に伴う反応及び注射部位反応に関連する有害事象は、本剤の臨床使用にあたって大きな問題となる可能性は低いと考えるが、臨床試験においてこれらの事象の発現が認められていることを踏まえ、これらの事象の発現状況については添付文書等で情報提供する予定である。

表 37 注入に伴う反応に関連する有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団又は Open-label extension set (2025 年 11 月 25 日データカットオフ))

	二重盲検期		継続投与期	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ／本剤群	本剤／本剤群
評価例数	129	131	122	127
全ての注入に伴う反応に関連する有害事象	20 (15.5)	22 (16.8)	25 (20.5)	25 (19.7)
治験薬との因果関係が否定できない注入に伴う反応に関連する有害事象	4 (3.1)	11 (8.4)	8 (6.6)	1 (0.8)
死亡	0	0	0	1 (0.8)
重篤な注入に伴う反応に関連する有害事象	2 (1.6)	0	1 (0.8)	2 (1.6)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な注入に伴う反応に関連する有害事象	0	0	0	0
NCI-CTCAE Grade 3 以上の注入に伴う反応に関連する有害事象	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (1.6)
投与中止に至った注入に伴う反応に関連する有害事象	0	0	1 (0.8)	0
いずれかの群で 2 例以上に認められた注入に伴う反応に関連する有害事象				
そう痒症	2 (1.6)	5 (3.8)	2 (1.6)	1 (0.8)
紅斑	0	4 (3.1)	4 (3.3)	1 (0.8)
咳嗽	4 (3.1)	3 (2.3)	2 (1.6)	6 (4.7)
発疹	1 (0.8)	2 (1.5)	4 (3.3)	2 (1.6)
薬疹	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
呼吸困難	2 (1.6)	1 (0.8)	0	2 (1.6)
湿疹	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)
注射部位発疹	0	1 (0.8)	2 (1.6)	0
結膜炎	2 (1.6)	0	3 (2.5)	1 (0.8)
喘息	2 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (0.8)	2 (1.6)

発現例数（発現割合（％））

21) 本剤の注入に伴う反応に関連する有害事象は、投与中又は投与開始後 24 時間以内に発現した SMQ（広域）「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態」、「過敏症」に含まれる PT。注射部位反応に関連する有害事象は、治験責任医師により注射部位反応と分類された有害事象。

表 38 注射部位反応に関連する有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団又は Open-label extension set (2025 年 11 月 25 日データカットオフ))

	二重盲検期		継続投与期	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ／本剤群	本剤／本剤群
評価例数	129	131	122	127
全ての注射部位反応に関連する有害事象	4 (3.1)	13 (9.9)	17 (13.9)	7 (5.5)
治験薬との因果関係が否定できない注射部位反応に関連する有害事象	4 (3.1)	12 (9.2)	15 (12.3)	4 (3.1)
死亡	0	0	0	0
重篤な注射部位反応に関連する有害事象	0	0	0	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な注射部位反応に関連する有害事象	0	0	0	0
NCI-CTCAE Grade 3 以上の注射部位反応に関連する有害事象	0	0	0	0
投与中止に至った注射部位反応に関連する有害事象	0	0	1 (0.8)	0
いずれかの群で 2 例以上に認められた注射部位反応に関連する有害事象				
注射部位紅斑	0	4 (3.1)	4 (3.3)	2 (1.6)
注射部位疼痛	1 (0.8)	3 (2.3)	0	1 (0.8)
紅斑	0	3 (2.3)	3 (2.5)	0
注射部位腫脹	0	2 (1.5)	0	2 (1.6)
注射部位反応	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (3.3)	1 (0.8)
注射部位そう痒感	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.5)	1 (0.8)
注射部位発疹	0	0	2 (1.6)	0
そう痒症	0	0	2 (1.6)	0

発現例数 (発現割合 (%))

機構は、以下のように考える。

MG-301 試験において注入に伴う反応及び注射部位反応に関連する有害事象の発現が認められていることを踏まえると、本剤投与により注入に伴う反応及び注射部位反応に関連する事象が認められる可能性があることに注意する必要がある、これらの事象の発現状況について添付文書等で情報提供することは重要である。臨床試験で認められた事象の多くは重症度が NCI-CTCAE Grade 1 又は 2 であり、本剤の投与中止に至った事象は限られていることを踏まえると、現時点では注入に伴う反応及び注射部位反応に関連する有害事象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.3.5 悪性腫瘍について

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、悪性腫瘍に関連する有害事象²²⁾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。

MG-301 試験 (2025 年 11 月 25 日データカットオフ) では二重盲検期又は継続投与期のいずれかで本剤が 1 回以上投与された集団において、悪性腫瘍は 4/253 例 (1.1 件/100 人年あたり) に認められた。各被験者の詳細は表 39 のとおりであり、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

22) MedDRA SOC 「良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)」 から「良性腫瘍」を除いた PT。

表 39 悪性腫瘍が認められた被験者の詳細

二重盲検期の投与群	年齢性別	PT重症度	開始日 終了日	転帰	因果関係	重篤性	関連する 病歴	臨床経過の要約
本剤群	4■歳 女性	遠隔転移を 伴う新生物 Grade 5	368 373	死亡	関連 なし	重篤	肺腫瘍血 栓性微小血 管症	胸腺腫の既往あり（20■年）。動悸及び呼吸困難を主訴に救急搬送され、SpO ₂ 88%と低下していた。精査の結果、前縦隔手術部位及び複数リンパ節に高 FDG 集積を伴う病変が認められ、転移性腫瘍と考えられ、当該腫瘍に伴う肺腫瘍血栓性微小血管症と考えられた。
本剤群	7■歳 女性	基底細胞癌 Grade 2	593 593	回復	関連 なし	非重篤	基底細胞癌 (20■年)	過去に診断された基底細胞癌（20■年に基底細胞癌の既往あり）の再発。
プラセボ群	7■歳 女性	悪性黒色腫 Grade 2	261 継続中	未回復	関連 なし	非重篤	外陰部扁平 上皮癌 (20■年)	左鼻孔の鼻皮膚病変を認め、複合移植片を用いた切除が実施された。組織学的検査によりステージ II の悪性黒色腫が確認された。その後、悪性黒色腫切除、鼻再建、センチネルリンパ節生検施行。治験薬投与は継続した。
		悪性黒色腫 第 2 期 Grade 3	331 継続中	未回復	関連 なし	重篤	胸腺腫 (20■年)	
プラセボ群	6■歳 女性	胸腺腫 Grade 3	357 443	回復	関連 なし	重篤	胸腺嚢胞 (20■年)	味覚障害発現し MRI にて胸腺腫を認めた。スクリーニング時の過去の胸部 CT では胸腺嚢胞が認められたが、胸腺腫を示唆する腫瘍はなかった。胸腺摘除を実施し、病理組織学的検査で胸腺腫が認められた。良好な状態で退院した。治験薬投与は手術のために一時的に中断し、その後再開した。

C5 阻害作用を有する既承認薬の悪性腫瘍発現状況について、プラセボ対照二重盲検試験における二重盲検期に認められた悪性腫瘍の発現割合は、エクリズマブの臨床試験²³⁾でエクリズマブ群 3.2%及びプラセボ群 3.2%、ラブリズマブの臨床試験²⁴⁾でラブリズマブ群 2.4%及びプラセボ群 0%、ジルコプランナトリウムの臨床試験²⁵⁾でジルコプランナトリウム群 1.16%及びプラセボ群 1.14%であった。また、現時点において、エクリズマブ、ラブリズマブ及びジルコプランナトリウムにおける製造販売後の情報を含めたデータベース（EudraVigilance Data Analysis System（EVDAS））の検討において、C5 阻害作用を有する既承認薬投与時の悪性腫瘍の発現リスクを示す明らかな所見は得られてない。

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示されていないと考える。

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に関連する有害事象の発現が報告されているものの、C5 阻害作用を有する既承認薬の臨床使用において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は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と判断する。

23) 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験（ECU-MG-301 試験）における試験成績（26 週間）。

24) 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験（ALXN1210-MG-306 試験）における試験成績（26 週間）。

25) 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験（RAISE Study）における試験成績（12 週間）。

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、申請者に説明を求めた。

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。

抗 AChR 抗体陽性の gMG 患者を対象に実施した MG-301 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）。MG-301 試験に組み入れられた被験者のうち、ほとんどの被験者（99.6%、259/260 例）が gMG に対する前治療歴を有しており、前治療としてスクリーニング前 2 年以内にステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤を 1 種類以上使用していた被験者は 86.2%（224/260 例）であり、定期的な免疫グロブリン療法、血漿交換又は免疫吸着療法を使用していた被験者は 6.2%（16/260 例）であった。また、MG-301 試験では 98.8%（257/260 例）の被験者が gMG に対する薬剤を併用しており、このうち、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤を使用していた患者は 83.8%（218/260 例）であった。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、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤によっても十分な効果が得られない抗 AChR 抗体陽性の gMG 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

機構は、以下のように考える。

MG-301 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、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤によっても十分な効果が得られない抗 AChR 抗体陽性の 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 治療に十分な知識をもつ医師のもとで、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等の異同も踏まえ、患者の症状・状態に応じて、適切に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

申請者は、本剤の申請効能・効果について、以下のように説明した。

MG-301 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、本剤の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いることに加えて、検証的試験である MG-301 試験ではほとんどの被験者（99.6%、259/260 例）が gMG に対する前治療歴を有し、組み入れられた被験者の大部分は、スクリーニング前 2 年以内にステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤の治療歴があり（86.2%（224/260 例））、ベースライン時にステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制

剤を併用していた（82.7%（215/260 例））。これらの患者を対象とした MG-301 試験において本剤の有効性及び安全性を検討し、治療歴の有無による有効性の違いは認められなかった。

以上の gMG の治療体系及び MG-301 試験成績を踏まえ、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）」に変更することとする。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 MG-301 試験の対象患者並びに 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。

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、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

MG-301 試験では、体重 40 kg 以上の患者を対象とし、体重 80 kg 未満の患者には初回用量 600 mg 及び維持用量 300 mg を週 1 回皮下投与、体重 80 kg 以上の患者には初回用量 900 mg 及び維持用量 600 mg を週 1 回皮下投与することとされ、当該用法・用量で本剤の有効性は示され（7.R.2 参照）、安全性は許容可能であった（7.R.3 参照）。

その上で、MG-301 試験及び第 I 相試験（HV-101 試験、HV-103 試験及び HV-104 試験）のデータを用いて構築した PK/PD モデルに基づくシミュレーションから、体重 80 kg 以上の患者でも維持用量として 300 mg を投与した場合、本薬の曝露量は低下するものの、投与期間を通じて血清中遊離 C5 濃度が 0.5 µg/mL 未満を達成することが推測されたことから、申請用法・用量は、体重にかかわらず「通常、成人には、ゲフルリマブ（遺伝子組換え）として、1 回 600 mg を開始用量とし、初回投与 1 週間後から 300 mg を維持用量として週 1 回皮下投与する。」とした。しかしながら、体重 80 kg 以上の患者に対し、開始用量として 600 mg、維持用量として 300 mg を週 1 回投与したときの有効性及び安全性に係る試験成績は得られていないこと等を踏まえると、体重 80 kg 以上の患者に対して開始用量として 600 mg、維持用量として 300 mg を週 1 回投与したときに、MG-301 試験で示された有効性と同程度の有効性が得られると判断することは困難と再考した。なお、現時点では体重 40 kg 未満の患者に本剤を投与した臨床試験成績は得られていないものの、PK/PD モデルに基づくシミュレーションにおいて体重 30 kg 以上 40 kg 未満の成人患者と体重 40 kg 以上の成人患者の予測曝露量は概ね重複していること、及び臨床試験において本薬曝露量の増加により臨床使用にあたって問題となる有害事象の発現割合の増加等は認められていないことを踏まえると、体重 40 kg 未満の患者に体重 40 kg 以上 80 kg 未満の患者と同用量を投与したときに安全性上の懸念は想定されないと考えた。

以上より、申請用法・用量は、MG-301 試験での設定用法・用量と同様に、体重 80 kg 未満の患者には初回用量 600 mg 及び維持用量 300 mg を週 1 回皮下投与、体重 80 kg 以上の患者には初回用量 900 mg 及び維持用量 600 mg を週 1 回皮下投与に変更することとする。

機構は、以下のように考える。

検証的試験である MG-301 試験における用法・用量の規定、有効性及び安全性の成績等を踏まえると、本剤の用法・用量を臨床試験と同様に、体重 80 kg 未満の患者には初回用量 600 mg 及び維持用量 300 mg を週 1 回皮下投与、体重 80 kg 以上の患者には初回用量 900 mg 及び維持用量 600 mg を週 1 回皮下投与すると設定することは適切と判断する。

7.R.7 自己投与について

機構は、本剤の自己投与時の有効性及び安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

MG-301 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、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 PFS 製剤の自己投与が可能であった。MG-301 試験の二重盲検期において、自己投与は本剤群 129/131 例、プラセボ群 129/129 例で実施された。自己投与を実施しなかった被験者数が限られているため比較に限界はあるものの、自己投与の有無により、有害事象の発現状況及び MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移に大きな違いは認められなかった。

MG-301 試験の二重盲検期において、PFS のプランジャーロッドを適切に押すことができなかったことに起因した品質苦情報告が 6 例 6 件報告されたものの、同一患者における 2 件以上の報告は認められなかった。また、これらの 6 例を含め、二重盲検期において投与デバイスとの関連性が否定できない有害事象は認められなかった。

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、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、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。

7.R.3 のとおり、本剤使用時には髄膜炎菌感染症を含む感染症に関連する有害事象の発現には特に注意を要するものの、それ以外は現時点で本剤長期投与時の安全性も含めて特段の懸念となる事象は示されていない。さらに、本剤と同様に C5 阻害作用を有する既承認薬が gMG に係る効能・効果に対して使用されており、C5 阻害剤の長期投与時の安全性プロファイルが確認されていることを踏まえると、日本人 gMG 患者における本剤投与時の安全性は、通常の医薬品安全性監視活動において収集することで管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 における検討のとおり、本剤使用時には髄膜炎菌感染症を含む感染症に関連する有害事象の発現には特に注意を要するものの、現時点で得られている試験成績等からは、長期投与時を含めて本剤の投与にあたって特段の懸念となる事象は認められていない。臨床試験において検討された日本人 gMG 患者の検討例数は限られているものの、本剤と同様の作用機序を有する既承認薬の安全性プロファイルが一定程度確認されていること等も踏まえれば、日本人 gMG 患者における本剤投与時の安全性等は、通常の医薬品安全性監視活動において収集することとし、当該活動において安全性に関するシグナルが確認された場合に、必要に応じて製造販売後の調査等の実施を検討することが適切と判断する。

7.R.9 小児の gMG に対する開発について

申請者は、本薬の小児開発について、6 歳以上 18 歳未満の gMG 患者を対象とした臨床試験を現在実施中であり、当該試験に日本人小児患者も組み入れる計画である旨を説明した。

機構は、「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 日付け医薬品審発 0112 第 3 号）に基づき、申請者から提示された本薬の小児の gMG に対する開発計画を確認した。

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考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。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 8 年 8 月 14 日

申請品目

[販 売 名] クライジェファ皮下注 300 mg オートインジェクター、同皮下注 300 mg シリンジ

[一 般 名] ゲフルリマブ（遺伝子組換え）

[申 請 者] アレクシオンファーマ合同会社

[申請年月日] 令和 7 年 10 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「7.R.1 第Ⅲ相試験計画の適切性について」、「7.R.2 有効性について」、「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」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、C5 阻害作用を有する既承認医薬品使用時と同様に、髄膜炎菌感染症等の有害事象に注意する必要があるが、既承認の C5 阻害剤と同様の安全対策の下で使用されること、また、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 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) 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。

- MG-301 試験には体重 40 kg 未満の成人患者は組み入れられていないが、体重 40 kg 未満の成人患者に体重 40 kg 以上 80 kg 未満の成人患者と同用量を投与したときに安全性等の懸念は想定されないと考えられ、本剤の承認用法・用量において体重下限を設定しないとの機構の判断は妥当である。

1.3 製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画（案）について

本剤の製造販売後の検討事項について、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、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 40 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 41 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が適切と判断した。

表 40 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
・髄膜炎菌感染症	・重篤な感染症（髄膜炎菌感染症以外） ・重篤な過敏症	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

表 41 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	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド、患者安全性カード、ワクチン追加接種のためのリマインドレター）の作成と提供 ・患者向け資材（患者向け冊子、患者安全性カード）の作成と提供

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。

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 5.3.5.1-1、5.3.5.1-2）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、一部の治験実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該治験実施医療機関に改善すべき事項として通知した。

＜改善すべき事項＞

治験実施医療機関

- ・治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約締結の不備

3. 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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。また、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、ゲフルリマブ（遺伝子組換え）として、下表に示す用量を週に 1 回皮下投与する。

体重	初回投与	2 回目以降
80 kg 未満	600 mg	300 mg
80 kg 以上	900 mg	600 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. 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	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC _{ss}	area under the concentration-time curve at steady state	定常状態の血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _{last}	area under the concentration-time curve from time zero to the last quantifiable time point	時間 0 から測定可能最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _τ	area under the concentration-time curve during a dosage interval(τ)	投与間隔 τ 内の血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-168h}	area under the concentration-time curve from time zero to time 168h	時間 0 から 168h までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	area under the concentration-time curve from time zero (dosing) to time infinity	時間 0 から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
CDR	complementarity-determining region	相補性決定領域
CE-SDS	capillary gel electrophoresis with sodium dodecylsulfate	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
CL	total body clearance	全身クリアランス
CL _d	intercompartmental clearances	コンパートメント間クリアランス
C _{max}	maximum serum concentration of the drug	最高血清中濃度
C _{trough,ss}	trough serum concentration at steady state	定常状態での血清中トラフ濃度
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影法
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CTD	common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
C3	complement component 3	補体 C3
C4	complement component 4	補体 C4
C5	complement component 5	補体 C5
C5b-9	terminal complement complex	終末補体複合体
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FDG	fluorodeoxyglucose	フルオロデオキシグルコース
FOB	functional observational battery	機能観察総合評価法
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン

HV-101 試験	—	海外第Ⅰ相試験（ALXN1720-HV-101 試験）
HV-103 試験	—	海外第Ⅰ相試験（ALXN1720-HV-103 試験）
HV-104 試験	—	海外第Ⅰ相試験（ALXN1720-HV-104 試験）
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）製造用細胞基材の由来、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まなう同等性／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）
ICH S6(R1) ガイドライン	—	「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について（平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号）
IC ₅₀	concentration of drug producing 50% inhibition	50%阻害濃度
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IVIg	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注療法
K _a	rate constant of absorption	吸収速度定数
K _D	dissociation constant	解離定数
k _{synT}	free C5 rate constant of synthesis	遊離 C5 の生成速度定数
LC-MS/MS	liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析法
LIVCA	limit-of-in-vitro-cell-age	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限
MCB	master cell bank	マスター・セル・バンク
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MG	myasthenia gravis	重症筋無力症
MG-ADL	myasthenia gravis-activities of daily living	—
MGFA	myasthenia gravis foundation of america	—
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
MG-301 試験	—	国際共同第Ⅲ相試験（ALXN1720-MG-301 試験）
MG4	macroglobulin 4	マクログロブリン 4
MG5	macroglobulin 5	マクログロブリン 5
MG7	macroglobulin 7	マクログロブリン 7

MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
MMRM	mixed-effects model with repeated measures	反復測定混合効果モデル
NA	not applicable	未適用
PD	pharmacodynamics	薬力学
PFS	prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	preferred term	基本語
QMG	quantitative myasthenia gravis score for disease severity	—
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20	遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20
SCIg	subcutaneous immunoglobulin	免疫グロブリン皮下注療法
SC5b-9	soluble C5b-9 complex	可溶性終末補体複合体
SEC	size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
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
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to peak (maximum) serum concentration	最高血清中濃度到達時間
V_c	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
V_p	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
VHH	single variable domain on a heavy chain	重鎖の単一可変領域
WCB	working cell bank	ワーキング・セル・バンク
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	—	クライジェファ皮下注 300 mg オートインジェクター、同皮下注 300 mg シリンジ
本薬	—	ゲフルリマブ（遺伝子組換え）