

審議結果報告書

令和 5 年 8 月 25 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] リスティーゴ皮下注280mg
[一 般 名] ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日] 令和5年2月28日

[審 議 結 果]

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

本品目は生物由来製品に該当し、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]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

令和5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] リスティーゴ皮下注 280 mg
- [一 般 名] ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] ユーシービージャパン株式会社
- [申請年月日] 令和5年2月28日
- [剤形・含量] 1バイアル（2.0 mL）中にロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）280 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] ロザノリキシズマブは、遺伝子組換えヒト化及びキメラ抗ヒト新生児型 Fc 受容体（FcRn）モノクローナル抗体であり、H 鎖はラット抗 FcRn 抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG4 の定常部からなり、L 鎖はラット抗 FcRn 抗体の可変部及びヒト IgG の定常部からなる。H 鎖の 225 番目のアミノ酸残基は Pro に置換されている。ロザノリキシズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ロザノリキシズマブは、444 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 4 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。

Rozanolixizumab is a recombinant humanized and chimeric anti-human neonatal Fc receptor (FcRn) monoclonal antibody in which the H-chains are composed of complementarity-determining regions derived from rat anti-FcRn monoclonal antibody, human framework regions and a human IgG4 constant regions and the L-chains are composed of variable regions derived from rat anti-FcRn antibody and human IgG constant regions. The amino acid residue at position 225 in the H-chain is substituted by Pro. Rozanolixizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Rozanolixizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ 4-chains) consisting of 444 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 219 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

```

DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCKSSQSLV GASGKTYLYW LFQKPGKAPK
RLIYLVSTLD SGIPSRFSGS GSGTEFTLTI SSLQPEDFAT YYCLQGTHFP
HTFGQGKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV TKSFNREGC
  
```

H鎖

```

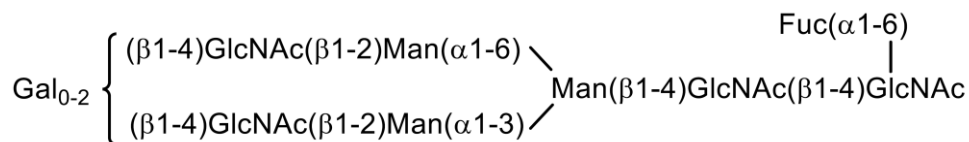
EVPLVESGGG LVQPGGSLRL SCAVSGFTFS NYGMVWVRQA PGKGLEWVAY
IDSDGDNTYY RDSVKGRFTI SRDNAKSSLY LQMNSLRAED TAVYYCTTGI
VRPFLYWGGG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVTVPS SSLGTKTYTC
NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLMI
SRTPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV
SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP
SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSGGS
FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK
  
```

糖鎖結合：H鎖 N294、部分的プロセッシング：H鎖 K444

鎖内ジスルフィド結合：図中の実線

鎖間ジスルフィド結合：L鎖 C219－H鎖 C131、H鎖 C223－H鎖 C223、H鎖 C226－H鎖 C226

主な糖鎖構造の推定構造



Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式：C₆₄₆₂H₉₉₈₄N₁₇₀₄O₂₀₁₆S₄₄（タンパク質部分、4本鎖）

H鎖 C₂₁₇₄H₃₃₅₀N₅₇₂O₆₇₀S₁₆

L鎖 C₁₀₅₇H₁₆₄₆N₂₈₀O₃₃₈S₆

分子量：約 148,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R2 薬）第 490 号、令和 2 年 11 月 25 日付け薬生薬審
発 1125 第 9 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。

[効能又は効果]

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

[用法及び用量]

通常、成人にはロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）として下表に示す用量を 1 週間間隔で 6 回皮下注射する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。

体重	投与量
50 kg 未満	280 mg
50 kg 以上 70 kg 未満	420 mg
70 kg 以上 100 kg 未満	560 mg
100 kg 以上	840 mg

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

令和 5 年 7 月 13 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] リスティーゴ皮下注 280 mg
- [一 般 名] ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] ユーシービージャパン株式会社
- [申請年月日] 令和 5 年 2 月 28 日
- [剤形・含量] 1 バイアル（2.0 mL）中にロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）280 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、成人にはロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）として、以下の体重区分に基づく用量を 1 回の投与量として、週に 1 回皮下注射する。6 週間を 1 サイクルとし、臨床症状等に基づき投与を繰り返す。

体重	投与量	バイアル数
35 kg 以上 50 kg 未満	280 mg (2 mL)	1 バイアル
50 kg 以上 70 kg 未満	420 mg (3 mL)	2 バイアル
70 kg 以上 100 kg 未満	560 mg (4 mL)	2 バイアル
100 kg 以上	840 mg (6 mL)	3 バイアル

[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	7
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	10
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..	17
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	27
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	53
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	54

[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。MG 患者の約 80～85%が抗 AChR 抗体陽性、約 6%が抗 MuSK 抗体陽性であり、約 10～15%は抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体がいずれも陰性の double seronegative gMG 患者と考えられている（Front Neurol 2020; 11: 596981、Brain 2008 ;131 :1940-52）。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）に分けられ、本邦における MG のうち、約 20%は眼筋型 MG、約 80%は gMG と報告されている（Clin Exp Neuroimmunol 2014; 5: 84-91）。gMG では、全身の随意筋群に臨床所見が認められ、運動、発語、嚥下、呼吸障害等が認められる（N Engl J Med 2016; 375: 2570-81、Nat Rev Dis Primers 2019; 5: 30）。MG 患者の約 15～20%では、非侵襲的陽圧換気又は機械的換気を要する呼吸困難（MG クリーゼ）を発症することが報告されている（J Neurol Sci 2007; 261: 127-33）。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 2 年 11 月 25 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R2 薬）第 490 号、令和 2 年 11 月 25 日付け薬生薬審発 1125 第 9 号）。

本薬は、UCB Pharma SA により創成された FcRn を標的とするヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であり、FcRn を介した IgG 抗体のリサイクル経路を阻害し、病原性 IgG 自己抗体を含む IgG 抗体濃度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。

以上を踏まえ、申請者は、本剤の gMG に対する開発に着手し、今般、2019 年 6 月から実施した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、米国で 2023 年 6 月に承認されており、欧州では 2023 年 6 月に承認申請がなされ、2023 年 6 月現在、審査中である。

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

ヒト FcRn 及び [REDACTED] を共発現させた [REDACTED] 細胞並びにヒト FcRn 細胞外ドメインでラットを免疫し、FcRn 特異的抗体を産生する B 細胞から、ヒト FcRn への結合親和性、FcRn への IgG 結合阻害活性等を指標に親抗体が選択された。当該親抗体に由来する重鎖及び軽鎖の可変領域を基に、ヒト化、ヒンジ部位の安定化のための変異等を行ったヒト IgG4 の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子配列を発現ベクターに挿入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。

当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が作製された。

MCB、WCB 及び PPCB に対する特性解析及び純度試験が、ICH Q5A（R1）、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、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、WCB 融解及び種培養、拡大培養、生産培養、ハーベスト、プロテイン A クロマトグラフィー、[REDACTED] ウイルス不活化、陰イオン交換クロマトグラフィー、陽イオン交換クロマトグラフィー、ウイルス除去フィルターろ過、[REDACTED]、最終調製及び最終ろ過・充てん・試験・保管工程からなる。

重要工程は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、
[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、
[redacted]及び[redacted]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 PPCB 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、バイオバーデン、エンドトキシン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験、マウス微小ウイルス試験及び透過型電子顕微鏡による試験が実施され、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による汚染は認められなかった。なお、透過型電子顕微鏡観察を除く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の結果は表 1 のとおりであり、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 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	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
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				
ウイルス除去ろ過				
総ウイルスクリアランス指数	≥ 17.47	≥ 19.54	≥ 13.19	≥ 10.34

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A～D 及び申請製法とする）。なお、国際共同第Ⅲ相試験（MG0003 試験及び MG0007 試験）では申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- ・ 製法 A から製法 B : [] の導入、[] 及び [] 工程で使用する [] 変更
- ・ 製法 B から製法 C : [] 工程の変更、[] 工程の [] 及び [] 変更
- ・ 製法 C から製法 D : [] 工程の変更、[] [] [] 後の [] 工程の削除、[] 工程の [] の変更
- ・ 製法 D から申請製法 : []、[]、[] 工程の [] 及び [] の変更

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主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	-60℃以下	48 カ月 ^{b)}	[] を 内層とする [] 製バッグ
加速試験	3	5 ± 3℃	36 カ月	
苛酷試験	3	40 ± 2℃/75 ± 5%RH	6 カ月	

a) 申請製法で製造された原薬、b) 60 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 [] の増加傾向、[] における [] の減少傾向並びに [] における [] 及び [] の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、[] で認められた変化が大きくなるとともに、[] における [] の減少及び [] の増加が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、[] を内層とする [] 製バッグを用いて、-60℃以下で保存するとき、48 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、ガラスバイアル（6 mL）に、内容液量 2.0 mL 当たり本薬 280 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-プロリン、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、[]、[]、[]、[]、滅菌ろ過、[]、打栓・巻締め、保管・試験、外観検査・試験・包装・表示及び保管からなる。

重要工程は、[]、[]、[] 及び [] 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

製剤の開発段階における製造方法の主な変更は以下のとおりである（それぞれの製法を、製法Ⅰ～Ⅱ及び申請製法とする）。なお、MG0003 試験では製法Ⅰによる製剤が、MG0007 試験では製法Ⅰ及び申請製法による製剤が使用された。

- ・ 製法Ⅰから製法Ⅱ：処方、[] の変更
- ・ 製法Ⅱから申請製法：処方、[]、[]、[] の変更、[] の変更

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

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）、浸透圧、pH、純度試験（SEC、CE-SDS [] 及び cIEF）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、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。

2.R.1 新添加剤について

製剤に含まれる L-ヒスチジン塩酸塩水和物は、皮下投与における使用前例量を超える新添加剤である。

機構は、本剤に含まれる L-ヒスチジン塩酸塩水和物は、日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題ないと判断した。また、提出された資料に基づき、本剤に含まれる L-ヒスチジン塩酸塩水和物の本申請における使用量での安全性上の問題はないと判断した。

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。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 FcRn に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.2)

ヒト及び各種動物の FcRn に対する本薬の結合親和性について、pH 6.0 又は 7.4 の条件下で SPR 法により検討した結果は表 5 のとおりであった。

表 5 ヒト及び各種動物の FcRn に対する本薬の結合親和性

	ヒト		カニクイザル		マウス	ラット	ウサギ
pH	6.0	7.4	6.0	7.4	6.0	6.0	6.0
K _d 値 (nmol/L)	0.044	0.055	0.042	0.057	107	99	— ^{a)}

a) 結合親和性が検出されなかった。

また、ヒト及びカニクイザルの FcRn に対する本薬の結合親和性について、ヒトの FcRn 及び β 2 ミクログロブリンを発現させた MDCK II 細胞、並びにカニクイザルの FcRn 及びヒト β 2 ミクログロブリンを発現させた MDCK II 細胞を用いて、pH 6.0 又は 7.4 の条件下でフローサイトメトリー法により検討した結果は表 6 のとおりであった。

表 6 ヒト及びカニクイザルの FcRn 遺伝子導入細胞での本薬の結合親和性

	ヒト				カニクイザル	
細胞株	Clone 15		Blumberg line		Clone 40	
pH	6.0	7.4	6.0	7.4	6.0	7.4
K _d 値 (nmol/L)	0.37	0.43	0.39	0.36	1.1	1.03

3.1.1.2 FcRn との結合エпитオプの検討 (MAbs 2018; 10: 1111-30)

本薬の可変領域 (1519.g57 Fab') のヒト FcRn 上での結合エпитオプを同定するために X 線結晶構造解析を用いて検討した結果、1519.g57 Fab' と結合するアミノ酸残基はすべて FcRn α 鎖内に存在し、IgG-Fc との結合に重要な多くのアミノ酸残基が含まれていた。また、水素重水素交換質量分析により、1519.g57 Fab' エピトープをラット FcRn の結晶構造上にマッピングした結果、IgG-Fc の結合部位と重なった。

3.1.1.3 IgG リサイクリング及びトランスサイトosisに対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.3)

ヒト又はカニクイザルのFcRnを発現させたMDCK細胞を用いて、酸性緩衝液 (pH 5.9) 中で種々の濃度の本薬の存在下又は非存在下でヒトIgGを加えてインキュベートした後、中性緩衝液 (pH 7.2) 中でインキュベートして上清中に遊離したIgG量を定量することにより、IgGリサイクリングに対する作用を検討した結果、いずれにおいても本薬によりIgGリサイクリングが阻害され、ヒト及びカニクイザルのFcRnに対するIC₅₀値は、それぞれ0.408 nmol/L及び0.980 nmol/Lであった。

ヒト FcRn 遺伝子導入 MDCK 細胞を用いて、頂端側コンパートメント (pH 5.9) で種々の濃度の本薬の存在下又は非存在下でヒト IgG を加えてインキュベートさせた後、基底外側コンパートメント (pH 7.2) の培養液中の総 IgG 量を定量することにより、ヒト IgG のトランスサイトosisに対する作用を検討した結果、本薬によりトランスサイトosisが阻害され、IC₅₀ 値は 1.14 nmol/L であった。

3.1.2 in vivo 試験

3.1.2.1 ヒト IgG クリアランスに対する作用 (CTD 4.2.1.1.4)

ヒトFcRn遺伝子導入マウスに、Day 1に野生型ヒトポリクローナルIgG 500 mg/kg、Day 2に本薬10、30又は100 mg/kgを静脈内投与し、LC-MS/MSにより、本薬投与後24～192時間の血清中ヒトIgGの変化量を検討した結果は表7のとおりであり、本薬の投与によりヒトIgGのクリアランスが用量依存的に増加した。なお、本薬投与後8～192時間の血清アルブミン量の変化量を検討した結果、対照群と比較して、いずれの本薬群においても有意な差は認められなかった。

表7 本薬投与 24 時間後以降における血清中ヒト IgG の変化量^{a)} (%)

時間	対照群 ^{b)}	本薬 10 mg/kg 群	本薬 30 mg/kg 群	本薬 100 mg/kg 群
24	85.0 ± 4.5	52.9 ± 5.0	42.6 ± 3.4	43.4 ± 1.9
48	82.6 ± 3.1	33.5 ± 5.5	18.2 ± 1.0	15.2 ± 1.2
72	71.8 ± 3.1	26.8 ± 4.0	13.7 ± 0.7	8.6 ± 0.4
144	59.3 ± 3.1	22.7 ± 4.0	11.5 ± 0.8	6.2 ± 0.5
192	51.4 ± 2.4	19.4 ± 3.7	9.1 ± 2.0	5.1 ± 0.4

平均値±標準誤差

a) 本薬投与 8 時間後の血清中ヒト IgG 濃度をベースライン (100%) とした。

b) リン酸緩衝食塩液

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 オフターゲット作用の検討 (CTD 4.2.1.2.1)

4552 種のヒト細胞膜タンパク質を細胞表面上に発現させた HEK293 細胞を用いて、マイクロアレイにより網羅的に本薬のオフターゲット結合能を検討した結果、本薬は FcRn 及び E3-ユビキチンリガーゼ (c-CBL) に強い結合を示し、CD99L2 に弱い結合を示したが、E3-ユビキチンリガーゼ (c-CBL) との結合は細胞の固定ステップに由来するスクリーニング系のアーティファクトであり、CD99L2 との結合は CD99L2 アイソフォームの配列解析に基づきアーティファクトであると判断された。

3.3 安全性薬理試験

カニクイザルを用いた 4 及び 13 週間の皮下又は静脈内反復投与毒性試験において検討された安全性薬理試験成績の概要は、表 8 のとおりであった。

表 8 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目又は方法	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系 心血管系 呼吸系	カニクイザル (雌雄各 3 例)	機能観察総合評価法、 心電図、心拍数、血圧、 呼吸数、呼吸深度	50 mg/kg 4 週間(1 回/3 日)	皮下	影響なし	4.2.3.2.1
	カニクイザル (雌雄各 5 例/群)		150 mg/kg 4 週間(1 回/3 日)	皮下又は静脈内		
	カニクイザル (雌雄各 4 例)		50 mg/kg 13 週間(1 回/3 日)	皮下		4.2.3.2.2
	カニクイザル (雌雄各 6 例/群)		150 mg/kg 13 週間(1 回/3 日)	皮下又は静脈内		

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ている。

- MG は、主に AChR 又は MuSK の機能を障害する IgG 自己抗体の作用によって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により、正常な筋機能の喪失をもたらす自己免疫性疾患であり、MG 患者の約 80～85%が抗 AChR 抗体陽性、約 6%が抗 MuSK 抗体陽性、約 10～15%が抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体いずれも陰性の double seronegative gMG と考えられている (Front Neurol 2020; 11: 596981、Brain 2008 ;131 :1940-52)。抗 AChR 抗体は、主に IgG1 又は IgG3 のサブタイプであり、神経筋接合部のシナプス後膜のタンパク質に対する補体依存性の免疫学的な攻撃を誘発する。その結果、利用可能な AChR の数が減少し、シナプス後ヒダの平坦化により神経筋伝達の効率が低下し、最終的に終板電位が低下することで、骨格筋の衰弱と疲労を引き起こすと考えられている (Nat Rev Neurol 2016; 12: 259-68、Ann N Y Acad Sci 2018; 1412: 113-28 等)。抗 MuSK 抗体は、主に IgG4 のサブタイプであり、補体活性化を誘導せず、神経筋接合部での機能性タンパク質複合体の集合を妨げることにより、AChR のクラスターリングを阻害すると考えられている (Ann Neurol 2005; 57: 289-93)。抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体が検出されない double seronegative gMG 患者においても、現在の抗 AChR 抗体検査では検出が困難な抗 AChR 抗体のほか、低親和性の抗 AChR 抗体又は clustered AChR に対する抗体、AChR 及び MuSK 以外のタンパク質に対する病原性自己抗体が存在する可能性が考えられている (日本内科学会雑誌 2015; 104: 1953-8、Front Immunol 2020; 11: 212)。
- FcRn は、IgG のリサイクリング受容体であり、種々の細胞 (特に内皮細胞、上皮細胞、造血細胞等) に発現している。血漿中の IgG は、内皮細胞等のエンドソームへ飲細胞運動によって取り込まれた後、酸性条件下のエンドソーム内で FcRn と結合することでリソソームでの分解を免れ、血漿中に戻される (Nat Rev Immunol 2007; 7: 715-25、Curr Top Microbiol Immunol 2014; 382: 249-72 等)。
- 本薬は、中性及び酸性のいずれの pH 条件下でも FcRn と高い親和性で結合し (3.1.1.1 参照)、細胞における IgG のリサイクリング及びトランスサイトーシスを阻害することが示された (3.1.1.3 参照)。また、ヒト FcRn 遺伝子導入マウスにおいて本薬により IgG が減少することが示された (3.1.2.1 参照)。
- 本薬を用いた結果ではないものの、抗 AChR モノクローナル抗体投与による受動的な実験的自己免疫 MG モデルラット、及び AChR タンパク質の免疫による能動的な実験的自己免疫 MG モデルラットに対して、抗 FcRn 抗体を投与した結果、いずれも血清中 IgG 濃度が低下し、症状の改善が示されている (J Immunol 2007; 178: 5390-8)。また、MuSK 自己抗体惹起 MG モデルマウスにおいて、FcRn に対する変異 Fc フラグメントであるエフガルチギモド アルファを投与した結果、症状の改善が示されている (Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2019; 6: e547)。なお、抗 AChR 抗体陽性及び

抗 MuSK 抗体陽性の gMG、double seronegative gMG のいずれにおいても自己抗体の関与が示唆されていることから、double seronegative gMG においても本薬の有効性は期待できると考える。

以上より、本薬は、FcRn と結合して IgG リサイクリングを阻害し、IgG の異化を亢進させることにより、病原性自己抗体の種類等によらず、病因となる IgG 自己抗体を含めた IgG 濃度を減少させることにより、gMG に対して効力を示すと考える。

機構は、提出された試験成績から、本薬は IgG リサイクリングを阻害することで IgG 濃度を減少することが示されており、gMG の発症機序を踏まえると、本薬は、自己抗体の種類等によらず、病因となる IgG 自己抗体を含め IgG を減少させることで、gMG に対する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、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、本薬を静脈内又は皮下投与したときの吸収に関する試験成績が提出された。申請者は、本薬はヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であり、内因性 IgG と同様に分布し、ペプチド及びアミノ酸へと分解され则认为、分布、代謝及び排泄に関する試験成績は提出されていない。血漿中本薬濃度は ECL 法（定量下限: 0.31 µg/mL）、血漿中抗薬物抗体は ECL 法（定量下限: 0.14 µg/mL）を用いて測定された。なお、以下では主な試験成績を記載する。

4.1 吸収

カニクイザルを用いた 13 及び 26 週間反復投与毒性試験において、本薬 150 mg/kg を 3 日ごとに 13 週間反復静脈内投与、本薬 50 若しくは 150 mg/kg を 3 日ごとに 13 週間反復皮下投与、又は本薬 150 mg/kg を 3 日ごとに 26 週間反復皮下投与したときの血漿中本薬濃度の PK パラメータは表 9 のとおりであった（CTD 4.2.3.2.2、4.2.3.2.3）。

表9 本薬を3日ごとに反復静脈内又は皮下投与したときの血漿中未変化体のPKパラメータ

投与経路	測定時点	投与量 (mg/kg/回)	性別 (例数/群)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-tau} (µg·day/mL)	t _{1/2} (h)	CTD
静脈内	1日目	150	雄 (6例)	4050 ± 397	0.167 [0.167, 0.167]	5430 ± 363	32.3 ± 2.64	
			雌 (6例)	4220 ± 338	0.167 [0.167, 0.167]	5630 ± 516	30.7 ± 2.08	
	37日目	150	雄 (6例)	4580 ± 421	0.167 [0.167, 0.167]	5740 ± 1980	24.0 ± 9.52	
			雌 (6例)	4420 ± 374	0.167 [0.167, 0.167]	4500 ± 2020	19.3 ± 10.9 ^{d)}	
	88日目	150	雄 (6例)	4640 ± 194	0.167 [0.167, 8.0]	6400 ± 1880	25.7 ± 9.86 ^{d)}	
			雌 (6例)	4610 ± 653	0.167 [0.167, 0.167]	4880 ± 2060	20.3 ± 10.1	
皮下	1日目	50	雄 (4例)	391 ± 62.5	24 [24, 36]	846 ± 128	28.8 ± 1.69 ^{e)}	4 2 3 2 2
			雌 (4例)	389 ± 47.4	30 [24, 36]	876 ± 110	31.5、42.7 ^{f)}	
		150 ^{b)}	雄 (6例)	1530 ± 234	36 [24, 36]	3320 ± 511	42.8 ^{g)}	
			雌 (6例)	1620 ± 279	30 [24, 36]	3610 ± 578	41.6、47.3 ^{f)}	
		150 ^{c)}	雄 (6例)	1490 ± 243	24 [24, 48]	3370 ± 443	—	
			雌 (6例)	1410 ± 269	36 [24, 48]	3120 ± 470	—	
	37日目	50	雄 (4例)	232 ± 100	24 [8, 24]	324 ± 157	9.45、12.5 ^{f)}	
			雌 (4例)	158 ± 149	8 [8, 8]	284 ± 314	7.34、13.2 ^{f)}	
		150 ^{b)}	雄 (6例)	1660 ± 682	24 [24, 24]	3600 ± 1950	32.3 ± 13.9 ^{d)}	
			雌 (6例)	1730 ± 721	24 [24, 36]	3660 ± 1940	24.2 ± 11.2 ^{h)}	
		150 ^{c)}	雄 (6例)	1460 ± 238	24 [24, 24]	3130 ± 375	—	
			雌 (6例)	1220 ± 376	24 [24, 48]	2670 ± 851	—	
	88日目	50	雄 (4例)	335 ± 113	24 [8, 24]	660 ± 296	—	
			雌 (4例)	195 ± 165	8 [8, 8]	783 ^{f)}	20.6 ^{g)}	
		150	雄 (6例)	1840 ± 854	24 [24, 24]	4180 ± 2460	36.1 ^{g)}	
			雌 (6例)	2080 ± 665	24 [24, 24]	4410 ± 1830	30.0、34.4 ^{f)}	
	1日目	150	雄 (6例)	1520 ± 298	42 [24, 48]	3517 ± 733	—	4 2 3 2 3
			雌 (8例)	1720 ± 363	36 [24, 48]	3796 ± 821	—	
	85日目	150	雄 (6例)	3610 ± 496	24 [24, 24]	8875 ± 1408	—	
			雌 (7例)	2430 ± 784	24 [8, 36]	5375 ± 1946	—	
	178日目	150	雄 (6例)	4390 ± 428	24 [8, 36]	11125 ± 904	62.9、67.8 ^{f)}	
			雌 (7例)	2680 ± 980	24 [8, 36]	5750 ± 2488	63.1、66.5 ^{f)}	

平均値±標準偏差、—：該当せず又は算出せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) 3日ごとに投与、c) 1、6及び10週目にのみ3日ごとに投与

d) 5例、e) 3例、f) 2例 (個別値)、g) 1例、h) 4例

4.2 分布

申請者は、本薬はIgG4モノクローナル抗体であり、内因性IgGと同様に胎盤を通過し、胎児に移行すると考える旨を説明している。なお、妊娠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(5.5参照)において、妊娠20日後から出産までカニクイザルに本剤150mg/kgを3日ごとに投与したとき、出産1日目の母動物及び出生児の血漿中本薬濃度(平均値[範囲])はそれぞれ584 [0~1520] µg/mL及び9.30 [0~65.7] µg/mLであり、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行することが示された(CTD 4.2.3.5.3.1)。

4.3 排泄

申請者は、本薬はIgGモノクローナル抗体であり、内因性IgGと同様にヒト乳汁中に排泄され则认为る旨を説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された試験成績から、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について確認されていると判断した。

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、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（組織交差反応性試験及び *in vitro* サイトカイン放出試験）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 及び 13 週間反復静脈内又は皮下投与毒性試験、並びにカニクイザルを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験（5.2 参照）における初回投与後の結果に基づき評価された。本薬静脈内及び皮下投与時の概略の致死量は 150 mg/kg 超と、申請者により判断された（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)	CTD
雌雄 カニクイザル	皮下 及び 静脈内	皮下 0 ^{a)} 、50、150 静脈内 150 (3 日に 1 回) 等	急性毒性を示唆する変化は皮下、静脈内投与の いずれもなし	>150	4.2.3.2.1 4.2.3.2.2
雌雄 カニクイザル	皮下	0 ^{a)} 、150	急性毒性を示唆する変化なし	>150	4.2.3.2.3

a) 溶媒：30 mmol/L L-ヒスチジン、250 mmol/L L-プロリン及び 0.03% ポリソルベート 80 を含む水溶液（pH 5.6）

5.2 反復投与毒性試験

アカゲザルを用いた 1 週間反復静脈内投与試験、カニクイザルを用いた 4 及び 13 週間反復静脈内又は皮下投与毒性試験、並びにカニクイザルを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験が実施された（表 11）。主な所見として、本薬の薬理作用に起因する血中 IgG 濃度の低下が認められ、血中 IgG 濃度の低下に関連する変化として総タンパク質、グロブリン及びアルブミンのわずかな低下が認められたが、総 IgA 及び総 IgM 濃度の低下は認められなかった。

カニクイザルを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験における 150 mg/kg 投与時（投与間隔：3 日）の本薬の曝露量（AUC_{0-72h}：5458 µg・day/mL）から臨床での投与間隔（1 週間）を考慮して補正した 1 週間に 1 回投与時の曝露量（AUC：12736 µg・day/mL）は、ヒト臨床用量（7 mg/kg 相当量）投与時の曝露量¹⁾（AUC_{0-168h}：60.9 µg・day/mL）と比較して、約 209 倍であった。

1) PPK モデル（6.2.3 参照）に基づく、各 400 例の仮想集団に本剤 7 mg/kg 相当を週 1 回 6 回皮下投与したときの血漿中濃度のシミュレーションにより推定された AUC_{0-168h} の平均値

表 11 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	CTD
雌雄 カニク イザル	皮下 及び 静脈内	4 週間 (1 回/3 日) + 休薬 8 週間	皮下 0 ^{a)} 、50、150 静脈内 150	≥50: 血中 IgG 濃度・総タンパク質・アルブミン・ グロブリン低下 回復性: あり	150	4.2.3.2.1
雌雄 カニク イザル	皮下 及び 静脈内	皮下: 13 週間 (1 回/3 日、又は 6 回 ^{b)}) 静脈内: 13 週間 (1 回/3 日) + 休薬 8 週間	皮下 0 ^{a)} 、50、 150、150 ^{b)} 静脈内 150	≥50: 血中 IgG 濃度・総タンパク質・アルブミン・ グロブリン低下、TDAR での抗 KLH IgG 抗体価低下、脳髄膜単核細胞浸潤・血管周 囲浸潤、投与部位皮下单核細胞浸潤 150: 投与部位皮下線維化・壊死 回復性: あり	150	4.2.3.2.2
雌雄 カニク イザル	皮下	26 週間 (1 回/3 日) + 休薬 8 週間	0 ^{a)} 、150	150: 血中 IgG 濃度・総タンパク質・アルブミン・ グロブリン低下、補体 C3a 値上昇、TDAR での抗 KLH IgG 抗体価低下、肺・肝臓・腎 臓・盲腸・心臓における炎症性細胞の血管 周囲浸潤 ^{d)} 、皮下投与部位の炎症細胞浸潤 回復性: あり	<150 ^{e)}	4.2.3.2.3
雄 アカゲ ザル ^{f)}	静脈内	1 週間 (2 回 ^{e)})	0 ^{a)} 、150	150: 血中 IgG 濃度・総タンパク質低下、A/G 比 上昇	評価せず	参考 4.2.3.2.4

a) 溶媒: 30 mmol/L L-ヒスチジン、250 mmol/L L-プロリン及び 0.03% ポリソルベート 80 を含む水溶液 (pH 5.6)

b) Day 1、4、37、40、64 及び 67 に本薬 150 mg/kg が皮下投与された。

c) Day 1 及び 4 に静脈内投与

d) 免疫組織学的検査により免疫複合体の組織への沈着と補体成分の存在が確認された。

e) 150 mg/kg 群の肺に認められた炎症性細胞の血管周囲浸潤の所見は、申請者により有害と判断されたため、無毒性量は得られなかった。ただし、認められた所見は、申請者により免疫複合体の形成及び沈着並びに補体活性化に関連する炎症性刺激により引き起こされた免疫原性に関連するものと判断された。

f) ヒト初回投与試験である海外第 I 相試験 (UP0018 試験) において本剤単回投与後に嘔吐、頭痛、発熱等の急性症状が報告された一方、カニクイザルではこれらの所見は認められなかったため、カニクイザルとは系統が異なるアカゲザルを用いて本薬の急性症状の発現状況を確認した結果、アカゲザルにおいても急性症状は認められず、カニクイザルと同様の変化のみ認められた。

5.3 遺伝毒性試験

本薬は、抗体医薬品であり、DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用することは考えにくいことから、『「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）に基づき、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 に対する結合親和性が低いことから (3.1.1.1 参照)、『「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）に基づき、がん原性試験は実施されていない。

なお、申請者は、本薬のがん原性について、以下の知見から、本薬による悪性腫瘍の発生リスクは低いと考える旨説明している。

- 本薬のカニクイザルを用いた反復投与毒性試験では、前がん病変及び増殖病変等の変化は認められていないこと (5.2 参照)。
- 本薬は遺伝毒性を有さないこと (5.3 参照)。
- FcRn ノックアウトマウスにおいて、自然発生的な悪性新生物の発生増加は示唆されていないこと (J Immunol 2003; 170: 3528-33、Immunity 2013; 39, 1095-107)。
- FcRn ノックアウトマウスに発がん化学物質であるアゾキシメタンを長期曝露した際に、野生型マウスと比較して大腸腫瘍発生に対する感受性が高い結果が得られ、当該要因として特に CD8 陽性 T 細胞媒介性の免疫誘導が大腸腫瘍の発生に関連している可能性が報告されている (Immunity 2013; 39: 1095-107)。また、FcRn ノックアウトマウスを用いた腫瘍細胞の移植による実験的肺転移モデルに

において、野生型マウスと比較して肺結節数の増加が認められ、腫瘍形成前に FcRn ノックアウトマウスに既に存在していた NK 細胞の成熟が腫瘍の形成に関連している可能性が報告されている (Front Immunol 2018; 9: 2259)。しかしながら、本薬のカニクイザルを用いた反復投与毒性試験では、抗原提示細胞によるモデル抗原の提示、T 細胞の活性化、それに引き続き生じる B 細胞の活性化、抗体産生に関連する適応細胞性免疫応答に対する本薬の影響は認められなかったこと (表 11) から、本薬が CD8 陽性 T 細胞及び NK 細胞応答に対して直接的に影響を及ぼすことはないと考えること。

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が実施された (表 12)。本薬の薬理作用に関連し、母動物に IgG 濃度、グロブリン、アルブミン及び総タンパク質の低下が観察されたものの、出生児に本薬に関連した異常所見は観察されず、出生後における児の体重、発育、外表異常、形態学的検査、神経行動学的観察においても影響は認められなかった。

なお、当該毒性試験における 150 mg/kg 投与時 (投与間隔: 3 日) の本薬の曝露量 (AUC_{0-72h} : $3180 \mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$) から臨床での投与間隔 (1 週間) を考慮して補正した 1 週間に 1 回投与時の曝露量 (AUC : $7420 \mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$) は、ヒト臨床用量 (7 mg/kg 相当量) 投与時の曝露量¹⁾ (AUC_{0-168h} : $60.9 \mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$) と比較して、約 122 倍であった。なお、本薬 150 mg/kg 群の親動物から生まれた出生児の出生 1 日目の平均血中本薬濃度 ($9.30 \mu\text{g/mL}$) は、母動物の平均血中本薬濃度 ($584 \mu\text{g/mL}$) と比較して、約 63 倍低かった。

表 12 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
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	雌 カニクイザル	皮下	母動物: 妊娠 20 日～分娩 まで (1 回/3 日)	0 ^{a)} 、50、 150	F0 母動物: ≥50: IgG、総タンパク質、グロブリン、アルブミンの低下 F1 出生児: 150: IgG 抗体価の軽度低下 ^{b)}	母動物 (一般毒性): 150 F1 出生児の発生: 150	4.2.3.5.3.1

a) 溶媒: 30 mmol/L L-ヒスチジン、250 mmol/L L-プロリン及び 0.03% ポリソルベート 80 を含む水溶液 (pH 5.6)

b) 対照群における出生児の成績と比較し有意な変化は認められなかったことから、申請者により毒性とは判断されなかった。

5.6 局所刺激性試験

本薬を皮下投与したときの局所刺激性について、カニクイザルを用いた 4、13 及び 26 週間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.1~3) 等に基づき評価され、皮下投与部位に軽微から顕著な炎症が認められた。これらの炎症の出現頻度や重篤度は、用量依存的ではなく、投与回数の増加に伴い上昇したものの、8 週間の回復期間中に消失した。申請者は、本薬は刺激性を有するものの、一般状態及び臨床検査項目に関連する変化は認められなかったことから、臨床上大きな問題となるものではないと考える旨説明している。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 組織交差反応性試験

ヒト及びカニクイザルの組織を用いた本薬の組織交差反応性試験が実施された (表 13)。その結果、いずれの動物種でも FcRn の発現が確認されている組織で確認され、その発現はヒトとカニクイザルと

の間で極めて類似していた。また、ヒト初回投与試験である海外第 I 相試験（UP0018 試験）において認められた頭痛、発熱、嘔吐及び悪心の有害事象（7.1.1 参照）の機序解明の一環として、ヒト及びカニクイザルの脳並びに消化管組織に対する本薬の組織交差反応性が評価され、一部の細胞の染色性にカニクイザルとヒトでわずかな量的な差が認められたが、検討された他細胞を含めて、質的な差は認められなかった。申請者は、本薬によるヒト及びカニクイザル組織の染色性が極めて類似していたことから、カニクイザルでの薬理作用及び毒性所見はヒトとの関連性が高く、一部の細胞での染色性に対する量的な差は、毒性学的な種差の原因にならないと考える旨説明している。

表 13 交差反応性試験の概要

試験の種類		主な所見	CTD
<i>in vitro</i>	本薬 0.05、0.1 及び 0.2 µg/mL をヒト及びカニクイザルの標準的組織パネルを用いて <i>in vitro</i> 組織交差反応性を評価	ヒトとカニクイザル組織ともに主に FcRn の発現が確認されている組織で認められた。	4.2.3.7.7.1
<i>in vitro</i>	本薬 0.1 µg/mL をヒト及びカニクイザルの脳及び消化管を用いて <i>in vitro</i> 組織交差反応性を評価	粘膜上皮細胞ではヒトで比較的顕著に、消化管腸管筋神経節ではカニクイザルで比較的顕著に、中枢神経系の微小血管内皮細胞ではカニクイザルで比較的顕著に FcRn の発現が認められた。	4.2.3.7.7.2

5.7.2 サイトカイン放出試験

種々の細胞系を用いた本薬の *in vitro* サイトカイン放出試験が実施され、本薬は免疫刺激作用を有さない、申請者により判断された（表 14）。

表 14 サイトカイン放出試験の概要

試験の種類		主な所見	CTD
<i>in vitro</i>	本薬 0.01～100 µg/mL ^{a)} を 5 種類の細胞系（全血、PBMC、FcRn 発現が確認された HUVEC、全血と HUVEC の組合せ、PBMC と HUVEC の組合せ）に処理した時のサイトカイン量 ^{b)} を評価。	いずれの状況でも IFNγ、IL-12p70、IL-1β、IL-6、IL-8、IL-10 及び TNFα の誘導は認められなかった。	4.2.3.7.7.3

a) 可溶性、プレート固定化、抗ヒト Fc F(ab')₂ 架橋、ビーズ固定化された 4 種類の本薬が用いられた。

b) IFNγ、IL-12p70、IL-1β、IL-6、IL-8、IL-10 及び TNFα を測定

5.7.3 ヒト消化管に対する影響評価

ヒト初回投与試験である海外第 I 相試験（UP0018 試験）において認められた嘔吐及び悪心の有害事象（7.1.1 参照）の機序解明の一環として、有害事象に関連するヒト消化管組織（回腸、結腸）に対する *ex vivo* 評価が実施され、それら評価において重要な変化は認められないと、申請者により判断された（表 15）。

表 15 ヒト消化管に対する影響評価の概要

試験の種類		主な所見	CTD
<i>ex vivo</i>	本薬 10 及び 100 µg/mL を、ウッシングチャンパー法に基づく <i>ex vivo</i> の改良型 2 コンパートメントモデルを使用し、ヒト消化管組織（回腸及び結腸）を用いて、組織の生存率、透過性及び組織学的変化を評価。また、エイコサノイド脂質メディエーター ^{a)} の放出に対する影響を評価。	ヒト消化管組織（回腸及び結腸）の透過性、生存率、病理組織に影響は認められなかった。また、検討されたエイコサノイド脂質メディエーター放出に有意な変化は認められなかった。	4.2.3.7.3.1

a) プロスタグランジン、プロスタグランジン代謝物及びその他のメディエーター（ロイコトリエン等）

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 妊婦への本剤投与による胎児又は出生児への影響について

機構は、本剤を投与した妊婦から出生した児の IgG 濃度が低下し、感染症の発現リスクが高まる可能性がないか、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

以下の点を踏まえると、妊婦に対して本剤を投与した際に、出生児に悪影響を及ぼす可能性は低いと考える。

- 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から、妊婦に対して本剤を投与した際、本剤が胎盤を通過し、胎児に移行することが示唆されているものの、本剤を投与した母動物からの出生児における本剤の血漿中濃度は、母動物の血漿中濃度と比較して著しく低く、出生 1 日目には検出されたが（4.2 及び 5.5 参照）、出生 7 日目には検出されなかったことから、児に移行した本剤により児の IgG 濃度が低下する可能性は低いと想定されること。
- 妊婦に対して本剤を投与した際、本剤の薬理作用により、母体の IgG 濃度が減少することに伴い、母体の胎盤から移行する IgG が減少し、胎児の IgG 濃度が低下すると想定されるが、本剤は IgA 及び IgM の産生に影響を及ぼさないことが示されていること（5.2 参照）から、一定の感染防御能を有していると考えること。
- 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（5.5 参照）では、本剤 150 mg/kg を投与した母動物からの出生児において、IgG 濃度の軽度低下が認められたが、感染症は観察されなかったこと。

しかしながら、本剤の胎盤移行による影響は不明であることに加え、母体から移行する IgG の減少により、本剤を投与した妊婦からの出生児の IgG 濃度が低下し、感染症の発現リスクが高くなる可能性は否定できないことから、その旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

本剤は、胎盤を通過し胎児に移行することが示されているが（4.2 参照）、出生児の血漿中本剤濃度は、出生 1 日目で母動物の血漿中本剤濃度と比較して低く、出生 7 日目には検出されなかったことから、出生児に移行した本剤が出生児に対して悪影響を及ぼす可能性は低いとする申請者の説明には一定の妥当性はある。一方、出生直後は IgG 産生が未成熟であり、母体から移行した IgG に依存するが、本剤は薬理作用により IgG を減少させることから、本剤を投与した妊婦から出生児へ移行する IgG が減少することが想定され、カニクイザルと同様に（5.5 参照）、出生直後の児の IgG 濃度の低下が認められる可能性がある。申請者が説明するように、非臨床試験では IgA や IgM 濃度に本剤は影響せず、本剤を投与された母動物から生まれた新生児で感染症は認められていないことから、本剤を投与した妊婦の出生児においても、一定の感染防御能を有する状態であると推察されるものの、ヒトにおいて母体から出生児に対する IgG の移行量の減少に伴う出生直後の児の感染症の発現リスクは否定できないことから、当該内容を注意喚起することが妥当と判断する。

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

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。血漿中本薬濃度は ECL 法（定量下限：0.2～0.4 µg/mL）を用いて測定された。本薬に対する結合抗体及び本薬に対する中和抗体は ECL 法を用いて測定された。

第Ⅱ相試験では凍結乾燥製剤が用いられたが、第Ⅲ相試験（MG0003 試験及び MG0007 試験）では水性注射剤が用いられた。なお、MG0003 試験では製法Ⅰによる製剤が、MG0007 試験では製法Ⅰ及び申請製法による製剤が使用されたが、品質特性に関する同等性／同質性評価により変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている（2.2.3 参照）。

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 外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（参考 CTD 5.3.3.1.1: UP0018 試験）

外国人健康成人（PK 評価例数 36 例）に、本薬 1、4 又は 7 mg/kg を単回で 1 時間かけて静脈内又は皮下投与したときの血漿中本薬濃度の PK パラメータ、並びに総 IgG 濃度のベースラインからの変化率の経時的推移及び最大変化率は表 16、表 17 及び表 18 のとおりであった。

表 16 本剤を単回静脈内又は皮下投与したときの血漿中本薬の PK パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	評価例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-t} (µg·h/mL)
静脈内	1	6	11.11 (17.0)	1.02 [0.98, 1.03]	55.21 (54.8)
	4	6	89.33 (16.7)	2.52 [1.02, 4.12]	2213 (21.3)
	7	6	154.5 (19.7)	1.01 [1.00, 6.03]	5753 (20.5)
皮下	1	6	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}
	4	6	0.355、4.38 ^{c)}	36.0、36.0 ^{c)}	145 ^{d)}
	7	6	12.41 (72.2)	48.2 [36.0, 71.9]	643.3 (75.6)

幾何平均値（変動係数（%））

a) 中央値〔範囲〕

b) 本剤 1 mg/kg 皮下投与群において、血漿中本薬濃度は全例で定量下限未満であった。

c) 2 例（個別値）、d) 1 例

表 17 本剤を単回静脈内又は皮下投与したときの総 IgG 濃度のベースラインからの変化率（%）

評価時点	静脈内			皮下		
	1 mg/kg	4 mg/kg	7 mg/kg	1 mg/kg	4 mg/kg	7 mg/kg
2 日目	-8.38 ± 4.08	-10.81 ± 5.69	-10.41 ± 6.23	-2.64 ± 6.19	-4.86 ± 7.75	-7.20 ± 6.01
3 日目	-10.98 ± 1.71	-21.07 ± 7.23	-23.09 ± 6.99	-8.03 ± 5.78	-10.93 ± 7.65	-16.64 ± 5.26
4 日目	-13.89 ± 4.33	-30.74 ± 6.64	-35.64 ± 6.95	-10.62 ± 8.46	-13.68 ± 7.11	-24.04 ± 7.94
5 日目	-12.17 ± 5.75	-35.95 ± 5.42	-42.58 ± 8.93	-12.29 ± 6.67	-13.28 ± 12.28	-30.41 ± 8.67
7 日目	-15.06 ± 3.95	-36.04 ± 5.98	-47.50 ± 6.03	-12.57 ± 7.23	-21.91 ± 8.09	-41.09 ± 5.69
10 日目	-14.54 ± 4.25	-33.29 ± 5.67	-47.64 ± 3.16	-16.77 ± 7.40	-25.89 ± 6.59	-43.38 ± 4.30
13 日目	-12.29 ± 2.09	-32.65 ± 7.21	-42.32 ± 3.91	-14.01 ± 7.13	-23.71 ± 6.95	-40.50 ± 3.48
16 日目	-12.59 ± 2.19	-24.95 ± 4.42	-38.37 ± 3.16	-10.89 ± 5.53	-20.51 ± 6.72	-37.41 ± 3.77
19 日目	-7.11 ± 6.01	-24.37 ± 9.03	-34.64 ± 1.93	-12.06 ± 5.84	-20.98 ± 8.70	-33.70 ± 5.03
22 日目	-8.92 ± 2.74	-22.44 ± 5.53	-28.96 ± 2.26	-10.80 ± 8.22	-19.21 ± 9.35	-28.28 ± 3.86
29 日目	-6.45 ± 3.30	-15.10 ± 8.21	-20.46 ± 3.93	-8.46 ± 6.64	-13.70 ± 9.30	-23.32 ± 5.09
43 日目	-1.83 ± 4.29	-8.70 ± 8.33	-5.90 ± 5.63	-5.13 ± 7.70	-5.97 ± 8.39	-11.10 ± 2.82
57 日目	-1.24 ± 6.24	-3.81 ± 6.92	-4.07 ± 3.03	-1.84 ± 9.30	-1.67 ± 9.66	-6.42 ± 4.41
85 日目	2.02 ± 8.39	1.84 ± 8.42	4.54 ± 6.07	2.81 ± 10.01	-0.94 ± 6.84	-3.32 ± 5.82

平均値 ± 標準偏差

表 18 本剤を単回静脈内又は皮下投与したときの総 IgG 濃度のベースラインからの最大変化率 (%)

投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	ベースラインの総 IgG 濃度 (g/L)	ベースラインからの最大変化率 (%)
静脈内	1	6	10.07 ± 2.06	-17.16 ± 3.25
	4	6	9.56 ± 1.11	-38.49 ± 3.37
	7	6	10.41 ± 1.82	-49.31 ± 4.54
皮下	1	6	10.35 ± 2.25	-17.05 ± 7.32
	4	6	9.11 ± 1.86	-27.46 ± 6.94
	7	6	11.18 ± 2.23	-43.79 ± 3.97

平均値 ± 標準偏差

なお、本剤皮下投与後に ADA 陽性と判定された被験者は、1 mg/kg 群で 3/6 例、4 mg/kg 群で 3/6 例、7 mg/kg 群で 2/6 例であった。

6.2.1.2 日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.2: UP0060 試験)

日本人及び外国人（白人及び中国人）健康成人（PK 評価例数 48 例）に、本薬 4、7 又は 10 mg/kg を 20 mL/h 以下の投与速度で単回皮下投与したときの日本人及び白人における血漿中本薬濃度の PK パラメータ並びに総 IgG 濃度のベースラインからの最大変化率は表 19 及び表 20 のとおりであり、本剤投与後の総 IgG 濃度のベースラインからの変化率の経時的推移は、UP0018 試験と同様であった。

表 19 日本人又は白人に本剤を単回皮下投与したときの血漿中本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	日本人				白人			
	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (day) ^{a)}	AUC ₀₋₄ (µg·day/mL)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (day) ^{a)}	AUC ₀₋₄ (µg·day/mL)
4	2	0.31、1.03 ^{b)}	1.50、1.50 ^{b)}	0.21、0.82 ^{b)}	4	2.43 (63.4)	1.50 [1.50, 2.00]	2.89 (117.7)
7	6	7.08 (80.7)	1.50 [1.50, 3.00]	16.79 (60.6)	6	9.41 (83.2)	2.00 [1.50, 3.00]	21.62 (123.8)
10	6	13.88 (145.6)	3.00 [1.50, 4.00]	44.78 (154.4)	6	19.74 (67.3)	3.00 [1.50, 3.00]	52.37 (102.2)

幾何平均値（変動係数 (%)）

a) 中央値 [範囲]、b) 個別値

表 20 日本人又は白人に本剤を単回皮下投与したときの総 IgG 濃度のベースラインからの最大変化率

投与量 (mg/kg)	日本人			白人		
	例数	ベースラインの総 IgG 濃度 (g/L)	ベースラインからの最大変化率 (%)	例数	ベースラインの総 IgG 濃度 (g/L)	ベースラインからの最大変化率 (%)
4	4	10.98 ± 1.82	-26.12 ± 6.80	4	9.15 ± 2.01	-39.92 ± 3.85
7	6	11.64 ± 0.68	-39.43 ± 5.17	6	9.66 ± 2.19	-46.41 ± 13.60
10	6	10.58 ± 1.53	-52.00 ± 3.30	6	9.36 ± 1.96	-56.34 ± 7.33

平均値 ± 標準偏差

なお、本剤皮下投与後に ADA 陽性と判定された被験者は 7 mg/kg 群の 1 例のみであった。

6.2.2 gMG 患者における検討

6.2.2.1 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1.1: MG0002 試験)

外国人 gMG 患者（PK 評価例数：43 例）を対象に本剤を約 30 分かけて皮下投与したとき（用法・用量は 7.2.1 参照）の本剤投与前及び投与 4 時間後における血漿中本薬濃度について、いずれの測定日においても、本剤投与前の血漿中本薬濃度は全被験者で定量下限未満であり、投与 4 時間後の血漿中本薬濃度は多くの被験者で定量下限未満であった。本剤を皮下投与したときにおける総 IgG 濃度のベースラインからの変化率の推移及び総 IgG 濃度のベースラインからの最大変化率は表 21 のとおりであり、いずれの投与群においても、総 IgG 濃度は、本剤最終投与から 1 週間後の投与 50 日目付近で最大の低下を示し、本剤最終投与後 8 週間の観察期間終了時までにはベースライン値付近まで回復した。

表 21 本剤を皮下投与したときの総 IgG 濃度のベースラインからの変化率

投与期間 1	投与期間 2	例 数	ベースライン (g/L) ^{a)}	ベースラインからの変化率 (%)				ベースライン からの 最大変化率(%)
				8 日目 ^{b)}	29 日目 ^{c)}	50 日目 ^{d)}	99 日目 ^{e)}	
プラセボ	4 mg/kg	9	11.35 ± 4.89	-1.91 ± 4.99	0.31 ± 5.22	-42.96 ± 16.56 ^{f)}	-13.55 ± 18.67	-48.78 ± 15.13
プラセボ	7 mg/kg	11	8.97 ± 2.04	-4.25 ± 4.60	-6.69 ± 10.68	-53.93 ± 20.01	-22.15 ± 27.22	-58.88 ± 19.29
7 mg/kg	4 mg/kg	10	9.96 ± 1.85	-40.40 ± 9.79	-51.60 ± 6.93	-59.45 ± 8.53 ^{g)}	-13.49 ± 10.73	-63.91 ± 8.30
7 mg/kg	7 mg/kg	9	10.52 ± 1.96	-39.50 ± 10.94	-50.92 ± 9.93	-68.30 ± 7.93	-15.97 ± 17.89	-69.11 ± 8.07

平均値 ± 標準偏差

a) 投与期間 1 の初回投与前 (1 日目)、b) 投与期間 1 の 2 回目投与前、c) 投与期間 2 の初回投与前

d) 観察期間 1 週間目、e) 観察期間 8 週間目 (最終観察日)、f) 8 例、g) 9 例

なお、投与期間 1 及び投与期間 2 を完了した被験者において、本剤皮下投与後に ADA 陽性と判定された被験者は、12/42 例であった。

6.2.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2: MG0003 試験)

日本人及び外国人 gMG 患者 (PK 評価例数: 133 例) を対象に、本剤を 20 mL/h 以下の投与速度で皮下投与したとき (用法・用量は 7.3.1 参照) の血漿中本薬濃度は表 22、総 IgG 濃度のベースラインからの変化率の推移及び総 IgG 濃度のベースラインからの最大変化率は表 23 のとおりであり、総 IgG 濃度は、本剤投与から 4~6 週間後で最大の低下を示し、本剤最終投与後 9 週間の観察期間終了時までにはベースライン値付近まで回復した。

表 22 7 mg/kg 相当又は 10 mg/kg 相当を 1 週間間隔で 6 回皮下投与したときの血漿中本薬濃度

投与群	投与量 (mg)	例数	3 日目	24 日目	38 日目
7 mg/kg 相当	280	6	4.43 (128.3) 4.49 [0.92, 13.80]	7.99 (187.1) 6.62 [1.18, 32.20]	—
	420	16	10.31 (140.0) 11.15 [0.35, 33.90]	9.20 (303.1) 16.35 [BLQ, 47.3]	9.19, 25.80 ^{e)}
	560	23	2.24 (1618.0) 3.09 [BLQ, 50.90]	6.01 (749.6) ^{b)} 11.50 [BLQ, 62.10]	BLQ, 33.70 ^{e)}
	840	13	2.93 (1651.3) 6.83 [BLQ, 38.70]	4.98 (880.6) ^{c)} 6.54 [BLQ, 45.60]	—
10 mg/kg 相当	420	1	20.40	10.900	6.88
	560	24	8.95 (615.4) 18.45 [BLQ, 63.60]	7.49 (2133.2) 23.35 [BLQ, 93.10]	7.16, 7.43 ^{e)}
	840	21	12.93 (447.9) 23.40 [0.26, 114.00]	22.71 (275.4) ^{d)} 31.25 [BLQ, 89.50]	54.20
	1120	17	10.18 (666.4) ^{a)} 15.80 [BLQ, 81.60]	22.97 (369.3) 28.20 [BLQ, 113.00]	94.90

単位: µg/mL、上段: 幾何平均 (変動係数 (%))、下段: 中央値 [範囲]、—: 算出できず

BLQ: 定量下限未満、BLQ のデータは定量下限値の 1/2 の値 (0.1 µg/mL) で補完された。

a) 16 例、b) 19 例、c) 11 例、d) 20 例、e) 2 例

表 23 7 mg/kg 相当又は 10 mg/kg 相当を 1 週間間隔で 6 回皮下投与したときの総 IgG 濃度のベースラインからの変化率

投与群	投与量 (mg)	ベースライン (g/L)	ベースラインからの変化率 (%)					ベースラインから の最大変化率(%)
			8 日目	29 日目	43 日目 ^{a)}	71 日目 ^{b)}	99 日目 ^{c)}	
7 mg/kg 相当	280	10.07 ± 1.56 (7)	-42.12 ± 10.20 (7)	-67.15 ± 9.85 (7)	-72.92 ± 6.76 (7)	-30.77 ± 16.47 (6)	-21.38 ± 23.21 (7)	-73.13 ± 6.88 (7)
	420	11.36 ± 3.60 (18)	-46.45 ± 12.36 (16)	-67.47 ± 10.63 (17)	-71.28 ± 10.17 (17)	-20.15 ± 23.31 (15)	-9.46 ± 11.92 (16)	-68.63 ± 21.34 (18)
	560	9.73 ± 3.02 (26)	-43.21 ± 14.31 (25)	-68.72 ± 16.72 (24)	-70.24 ± 15.09 (26)	-27.07 ± 12.79 (21)	-24.22 ± 22.50 (23)	-74.38 ± 12.88 (26)
	840	9.10 ± 2.91 (13)	-41.88 ± 20.78 (13)	-61.38 ± 20.50 (11)	-61.42 ± 16.37 (12)	-22.55 ± 17.08 (7)	-11.93 ± 16.47 (9)	-66.71 ± 16.60 (13)
10 mg/kg 相当	420	14.31 (1)	-46.05 (1)	-76.24 (1)	—	-34.31 (1)	—	-76.31 (1)
	560	10.31 ± 3.09 (27)	-52.01 ± 9.82 (27)	-74.57 ± 8.94 (23)	-73.07 ± 10.12 (24)	-25.38 ± 12.99 (25)	-5.49 ± 12.96 (26)	-76.52 ± 8.15 (27)
	840	9.69 ± 2.51 (22)	-50.68 ± 12.08 (21)	-73.62 ± 14.18 (20)	-67.93 ± 17.36 (21)	-22.00 ± 12.88 (19)	-8.35 ± 8.49 (19)	-76.61 ± 9.62 (22)
	1120	8.76 ± 2.05 (19)	-52.91 ± 13.01 (18)	-76.20 ± 9.88 (17)	-73.36 ± 25.45(17)	-28.71 ± 20.63 (12)	-11.48 ± 24.61 (17)	-80.87 ± 7.46 (19)

平均値±標準偏差（例数）、—：測定せず

a) 本剤最終投与 1 週後、b) 本剤最終投与 5 週後、c) 本剤最終投与 9 週後

また、7 mg/kg 相当を投与したときの各 IgG サブクラス濃度のベースラインからの変化率は表 24 のとおりであり、いずれの IgG サブクラス濃度においても同様の推移であった。

表 24 7 mg/kg 相当を 1 週間間隔で 6 回皮下投与したときの各 IgG サブクラス濃度のベースラインからの変化率 (%)

	例数	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
ベースライン (g/L)	58	5.228 ± 2.005	3.556 ± 1.673	0.6455 ± 0.7688	0.310 ± 0.275
ベースライン からの変化率 (%)	8 日目	55	-47.286 ± 17.644	-34.395 ± 14.166	-58.505 ± 20.355
	15 日目	52	-60.309 ± 17.063	-48.311 ± 15.572	-69.583 ± 17.332
	22 日目	51	-65.695 ± 13.777	-55.416 ± 14.200	-70.698 ± 13.886
	29 日目	54	-68.937 ± 16.863	-60.542 ± 15.583	-71.865 ± 16.464
	36 日目 ^{a)}	54	-71.622 ± 13.913	-64.399 ± 15.835	-71.596 ± 23.012
	43 日目	55	-70.780 ± 13.845	-65.060 ± 15.100	-72.359 ± 14.176
	71 日目	44	-19.985 ± 22.414	-29.042 ± 22.059	-4.199 ± 22.864
	99 日目	50	-12.457 ± 25.562	-22.151 ± 26.529	-5.055 ± 26.294
	最大変化率	58	-75.260 ± 13.020	-66.819 ± 14.786	-78.437 ± 10.553

平均値±標準偏差（例数）

a) 本剤最終投与日

なお、本剤皮下投与後に ADA 陽性と判定された被験者は 7 mg/kg 相当群で 42.6% (26/61 例)、10 mg/kg 相当群で 32.4% (22/68 例) であり、このうち中和抗体は 7 mg/kg 相当群で 18 例、10 mg/kg 相当群で 8 例に認められた。

6.2.2.3 長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.2: MG0007 試験＜2021 年 2 月～継続中（2021 年 12 月データカットオフ）＞）

国際共同第Ⅲ相試験（MG0003 試験）に参加した被験者を対象に、本剤を 20 mL/h 以下の投与速度で皮下投与したとき（用法・用量は 7.3.2 参照）の 1 回目の治療サイクル（サイクル 1）における血漿中本薬濃度及び各治療サイクルにおける総 IgG 濃度のベースラインからの最大変化率はそれぞれ表 25 及び表 26 のとおりであった。

表 25 7 mg/kg 相当又は 10 mg/kg 相当を 1 週間間隔で 6 回皮下投与したときのサイクル 1 における血漿中本薬濃度

	投与量 (mg)	3 日目	22 日目	43 日目
7 mg/kg 相当 投与時	280	0.33、1.36 (2)	BLQ、BLQ (2)	0.1 [BLQ, BLQ] (4)
	420	0.81 [BLQ, 33.0] (11)	0.1 [BLQ, 3.25] (11)	0.1 [BLQ, 7.75] (16)
	560	11.7 [BLQ, 34.6] (14)	0.1 [BLQ, 0.226] (18)	0.1 [BLQ, 1.36] (33)
	840	2.29 [BLQ, 62.9] (12)	0.1 [BLQ, 23.2] (12)	0.1 [BLQ, 16.1] (18)
10 mg/kg 相当 投与時	420	17.95[9.95, 21.2] (4)	1.37 [BLQ, 6.81] (4)	0.1 [BLQ, 1.13] (7)
	560	11.4 [BLQ, 41.4] (19)	0.1 [BLQ, 14.3] (19)	0.1 [BLQ, 12.0] (21)
	840	10.7 [BLQ, 72.2] (15)	0.1 [BLQ, 29.6] (16)	0.1 [BLQ, 8.69] (25)
	1120	6.56 [BLQ, 153] (11)	0.1 [BLQ, 76.5] (12)	0.25 [BLQ, 22.2] (15)

単位：μg/mL、中央値 [範囲] (例数)

BLQ：定量下限未満、BLQ のデータは定量下限値の 1/2 の値 (0.1 μg/mL) で補完された。

表 26 7 mg/kg 相当又は 10 mg/kg 相当を 1 週間間隔で 6 回皮下投与したときの各治療サイクルにおける総 IgG 濃度のベースラインからの最大変化率

	投与量 (mg)	サイクル 1		サイクル 2		サイクル 3	
		ベースライン (g/L)	最大変化率 (%)	ベースライン (g/L)	最大変化率 (%)	ベースライン (g/L)	最大変化率 (%)
7 mg/kg 相当 投与時	280	9.48 [7.37, 10.03] (3) ^{a)}	-70.79 [-82.77 -52.95] (3) ^{a)}	6.88 [5.83, 11.71] (3) ^{a)}	-62.78 [-81.10, -43.38] (3) ^{a)}	7.28 [7.03, 12.35] (3) ^{a)}	-58.95 [-74.11, -52.88] (3) ^{a)}
	420	9.72 ± 2.62 (20)	-69.38 ± 11.21 (19)	8.75 ± 3.43 (18)	-58.78 ± 30.66 (18)	9.81 ± 3.53 (15)	-67.53 ± 10.90 (13)
	560	8.37 ± 2.93 (34)	-63.83 ± 15.71 (33)	8.79 ± 2.98 (25)	-61.44 ± 14.40 (24)	7.90 ± 3.19 (19)	-58.20 ± 15.98 (19)
	840	8.48 ± 2.64 (19)	-69.45 ± 9.37 (19)	7.85 ± 2.88 (8)	-67.08 ± 26.00 (7)	9.21 ± 2.95 (4)	-68.21 ± 12.78 (4)
10 mg/kg 相当 投与時	420	8.21 ± 1.86 (6)	-72.48 ± 7.94 (6)	8.78 ± 1.72 (5)	-76.17 ± 3.24 (5)	9.48 ± 1.81 (4)	-71.98 [-73.31, -67.06] (3) ^{a)}
	560	8.47 ± 2.39 (24)	-65.93 ± 16.07 (24)	8.75 ± 1.91 (20)	-67.58 ± 11.80 (20)	8.37 ± 2.34 (17)	-61.71 ± 14.89 (15)
	840	7.67 ± 2.87 (27)	-76.51 ± 10.15 (27)	6.91 ± 2.27 (24)	-72.17 ± 12.20 (23)	7.44 ± 3.27 (18)	-66.69 ± 10.08 (18)
	1120	8.80 ± 1.98 (15)	-70.74 ± 8.42 (14)	8.78 ± 2.72 (18)	-69.92 ± 8.59 (17)	8.81 ± 3.29 (15)	-66.63 ± 11.70 (14)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 中央値 [範囲] (例数)

なお、本剤皮下投与後に ADA 陽性と判定された被験者は 7 mg/kg 相当群で 54.5% (42/77 例)、10 mg/kg 相当群で 37.5% (27/72 例) であり、このうち中和抗体は、7 mg/kg 相当群で 33 例、10 mg/kg 相当群で 15 例に認められた。

6.2.3 PPK/PD 解析 (CTD 5.3.3.5.3: CL0534 解析)

日本人を含む健康成人を対象とした第 I 相試験 (UP0106 試験²⁾、UP0018 試験、UP0060 試験)、外国人 gMG 患者を対象とした第 II 相試験 (MG0002 試験)、外国人 ITP 患者を対象とした第 II 相試験 (TP0001 試験)、日本人及び外国人 gMG 患者を対象とした第 III 相試験 (MG0003 試験及び MG0004 試験) から得られた血漿中本薬の PK データ (266 例、計 898 測定点) を用いて PPK/PD 解析が実施された (NONMEM version 7.4.4)。本薬の PK は、標的介在性消失並びに一次吸収及び一次消失を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。本薬の PD は、遊離薬剤が高い親和性で FcRn に結合したときに内因性 IgG の分解が促進される間接効果モデルにより記述された。本薬の PK パラメータ及び PD パラメータに対する共変量探索を行った結果、FcRn を介さない CL/F 及び V/F、並びにベースラインの総 IgG に対して体重、FcRn を介さない CL/F に対して中和抗体、平均吸収時間に対して製剤 (凍結乾燥製剤)、V/F に対して疾患 (ITP)、ベースラインの総 IgG 及び最大効果 ($E_{\max}$)³⁾ に対して副腎皮質ステロイドの使用が統計学的に有意な共変量として選択された。

2) UP0106 試験は、外国人健康成人を対象に、本薬 280 mg 又は 560 mg を単回で手動又はシリンジポンプにより皮下投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価することを目的とした海外第 I 相試験であり、現在実施中である。

3) 総 IgG 一次消失速度定数の最大上昇率と定義された。

本 PPK/PD モデルに基づき、本薬 560 mg を皮下投与したときの血漿中本薬濃度をシミュレーションした結果、定常状態における $C_{\max}$ 及び AUC は、体重 76 kg の患者と比較して、体重 122 kg（97.5 パーセントイル）の患者ではいずれも 85% 低値、体重 46 kg（2.5 パーセントイル）の患者ではそれぞれ 228% 及び 398% 高値となることが推定された。

また、PPK/PD モデルに基づく、MG0003 試験の 7 mg/kg 相当群又は 10 mg/kg 相当群における各被験者の $C_{\max}$ 及び AUC の推定値は表 27 のとおりであった。

表 27 PPK/PD モデルに基づく、MG0003 試験の 7 mg/kg 相当群又は 10 mg/kg 相当群における各被験者の $C_{\max}$ 及び AUC の推定値

	投与量 (mg)	例数	$C_{\max}$ (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·day/mL)
7 mg/kg 相当群	280	7	7.77 [4.08, 29.2]	17.0 [9.73, 122]
	420	18	18.9 [8.34, 30.2]	56.6 [17.4, 89.5]
	560	25	24.2 [0.952, 43.6]	77.7 [3.12, 159]
	840	14	15.7 [3.18, 60.4]	52.6 [9.13, 256]
10 mg/kg 相当群	420	1	19.5 ^{a)}	56.8 ^{a)}
	560	25	39.7 [5.23, 68.0]	125 [13.9, 321]
	840	24	47.3 [24.7, 106]	200 [72.0, 588]
	1120	19	48.9 [27.4, 71.4]	191 [109, 335]

中央値 [5 パーセントイル, 95 パーセントイル]

a) 個別値

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 PK 及び PD の民族差について

申請者は、以下の点を踏まえると、本剤を投与したときの PK 及び PD に明らかな民族差は認められていないと考える旨説明した。

日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（UP0060 試験）において、7 又は 10 mg/kg を単回皮下投与したときの本薬の $C_{\max}$ 及び AUC は、白人と比較して日本人で低値であった（6.2.1.2 参照）。これは被験者の平均体重が白人（77.2 kg）と比較して日本人（57.0 kg）で低く、日本人は本剤の実投与量が少なかったことが起因した可能性があると考えたことから、実投与量で補正⁴⁾した本薬の $C_{\max}$ 及び AUC を日本人と白人で比較した。その結果は表 28 のとおりであり、実投与量で補正した本薬の $C_{\max}$ 及び AUC は日本人と白人で同様であった。

表 28 日本人及び白人に本剤を単回皮下投与したときの実投与量で補正した PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	日本人			白人		
	例数	$C_{\max}$ (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·day/mL)	例数	$C_{\max}$ (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·day/mL)
4	2	0.00143, 0.00522 ^{a)}	0.000943, 0.00416 ^{a)}	4	0.007846 (59.8) 0.009852 [0.00347, 0.0113]	0.009340 (106.4) 0.01216 [0.00266, 0.0195]
7	6	0.01905 (73.8) 0.02464 [0.00499, 0.0270]	0.04520 (55.7) 0.05218 [0.0164, 0.0659]	6	0.01847 (74.6) 0.02344 [0.00563, 0.0366]	0.04246 (114.5) 0.05594 [0.00918, 0.123]
10	6	0.02272 (133.5) 0.03314 [0.00301, 0.0438]	0.07328 (141.1) 0.1083 [0.00901, 0.148]	6	0.02514 (70.3) 0.02947 [0.0109, 0.0521]	0.06670 (100.7) 0.07992 [0.0238, 0.178]

上段：幾何平均値（変動係数（%））、下段：中央値 [範囲]

a) 個別値

なお、PPK/PD 解析（6.2.3 参照）の結果、人種及び民族は本薬の PK 及び PD パラメータに対する統計学的に有意な共変量として選択されなかった。

また、PD について、MG0003 試験における 7 mg/kg 相当又は 10 mg/kg 相当を皮下投与したときの日本人集団及び全体集団での血清中総 IgG 濃度及び IgG サブクラス濃度のベースラインからの最大変化率は表 29 のとおりであり、日本人集団と全体集団で明らかな差異は認められなかった。

4) 各被験者の PK パラメータを各被験者における本剤の実投与量 (mg) で除した。

表 29 MG0003 試験における 7 mg/kg 相当又は 10 mg/kg 相当を 1 週間間隔で 6 回皮下投与したときの
日本人集団及び全体集団での血清中総 IgG 濃度及び IgG サブクラス濃度のベースラインからの最大変化率

	日本人集団				全体集団			
	7 mg/kg 相当群 (5 例)		10 mg/kg 相当群 (4 例)		7 mg/kg 相当群 (64 例)		10 mg/kg 相当群 (69 例)	
	ベースライン (g/L)	最大変化率 ^{a)} (%)	ベースライン (g/L)	最大変化率 ^{a)} (%)	ベースライン (g/L)	最大変化率 ^{a)} (%)	ベースライン (g/L)	最大変化率 ^{a)} (%)
総 IgG	10.24 [9.43, 13.09]	-83.58 [-92.3, -69.6]	8.99 [8.32, 10.06]	-79.37 [-84.9, -66.1]	9.67 [5.27, 21.31]	-73.21 [-95.50, 5.73]	9.27 [5.86, 16.99]	-78.88 [-92.20, -46.53]
IgG1	5.02 [4.36, 6.86]	-83.09 [-93.2, -70.8]	4.02 [3.53, 4.64]	-83.19 [-86.1, -74.5]	4.88 [2.32, 15.80]	-76.53 [-98.10, -42.15]	4.47 [2.38, 10.10]	-81.46 [-95.51, -48.23]
IgG2	3.88 [2.54, 4.27]	-85.71 [-90.0, -61.5]	3.72 [3.19, 5.0]	-77.54 [-85.6, -62.8]	3.28 [1.03, 9.57]	-66.55 [-90.00, -29.35]	3.19 [1.25, 7.47]	-75.04 [-90.76, -37.07]
IgG3	0.22 [0.09, 1.40]	-84.29 [-91.4, -72.2]	0.48 [0.17, 0.99]	-84.75 [-87.9, -82.8]	0.47 [0.09, 5.74]	-80.14 [-94.68, -50.68]	0.57 [0.13, 1.61]	-85.29 [-96.38, -57.69]
IgG4	0.12 [0.02, 0.27]	-70.37 [-83.3, 0.0]	0.21 [0.11, 0.41]	-74.76 [-81.8, -56.1]	0.25 [0.02, 1.45]	-65.16 [-90.48, 0.00]	0.29 [0.02, 1.51]	-69.23 [-90.91, 0.00]

中央値 [範囲]

a) ベースラインからの最大変化率

機構は、提出された試験成績を踏まえると、本剤を投与したときの本薬の PK 及び PD に民族差は認められていないと判断する。

6.R.2 臨床薬理学的観点からの用法・用量の適切性について

申請者は、MG0003 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。

UP0060試験において本薬10 mg/kg単回皮下投与の忍容性が確認されており、MG0002試験において、本薬4又は7mg/kgを週1回反復皮下投与した結果、投与29日目のMG-ADLのベースラインからの変化量において、プラセボ群と比較して7 mg/kg投与群で臨床的意義のある改善が示唆されたこと（7.2.1参照）、gMG治療に用いる血漿交換療法は血漿中の総IgG濃度が約70～80%低下させること（Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9: 181-90、J Clin Apher 2013; 28: 3-10）、MG0002試験及びTP0001試験において本薬7 mg/kg又は10 mg/kg反復皮下投与により血清中総IgG濃度がベースラインから約70%減少したことを踏まえ、MG0003試験での本薬の用量は7 mg/kg又は10 mg/kgを皮下投与とすることとした。

第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験では体重1 kg当たりの投与量を設定したが、PPK/PD モデル⁵⁾（CL0460 解析）を用いたシミュレーション⁶⁾により、体重区分ごとの固定用量（表 30）で本剤を投与したときの総 IgG 濃度のベースラインからの最大変化率を推定した結果の中央値 [範囲] は、7 mg/kg 相当で-72.82 [-82.49, -30.38] %、本剤 10 mg/kg 相当で-74.83 [-82.93, -36.50] %であり、体重当たりの投与量の中央値 [範囲]（7 mg/kg で-72.97 [-82.59, -28.94] %、10 mg/kg で-74.72 [-83.07, -36.33] %）と比較して同程度の変化率となることが推定されたことから、MG0003 試験の本薬の用量は、7 又は 10 mg/kg に相当する体重区分ごとの固定用量（表 30）とすることとした。

5) 健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（UP0018 試験及び UP0060 試験）、並びに ITP 患者を対象とした第Ⅱ相試験（TP0001 試験）から得られた血漿中本薬の PK データ及び PD データを用いて PPK/PD 解析が行われ、本薬の PK は、準平衡仮定に従う標的介在性消失による 1-コンパートメントモデルにより記述され、本薬の PD は、遊離薬剤が高い親和性で FcRn に結合したときに内因性 IgG の分解が促進される間接効果モデルにより記述された。

6) 仮想集団は、公表文献（Am J Clin Nutr 2000; 72: 694-701）における白人の男女の体重分布から 1:1 の男女比で無作為に抽出した（男性：80.2±11.0kg、女性：62.7±10.4 kg）

表 30 7 mg/kg 相当又は 10 mg/kg 相当の本薬の用量 (MG0003 試験)

体重	7 mg/kg 相当	10 mg/kg 相当
35 kg 以上 50 kg 未満	280 mg	420 mg
50 kg 以上 70 kg 未満	420 mg	560 mg
70 kg 以上 100 kg 未満	560 mg	840 mg
100 kg 以上	840 mg	1120 mg

また、PPK/PD モデル (CL0460 解析) を用いたシミュレーションにおいて、本薬 7 又は 10 mg/kg 相当を 1 週間間隔で 6 回皮下投与したとき、総 IgG 濃度の減少は定常状態に達することが推定され、追加投与による総 IgG 濃度のさらなる減少は期待できないことが予想されたこと等を踏まえ、1 週間間隔で 6 回皮下投与することとした。MG0003 試験の結果、体重区分ごとの固定用量を 1 週間間隔で皮下投与したときの血漿中本薬濃度 (表 22) 及び PPK モデルに基づく各被験者の PK パラメータの推定値 (表 27) は、個体間変動が非常に大きかったものの、個別値の範囲は、いずれの体重区分においても概ね重なっていた。総 IgG 濃度については、7 mg/kg 相当群と比較して 10 mg/kg 相当群でベースラインからの最大変化率が大きい傾向が認められたものの、投与量群間で明らかな差異は認められなかった (表 23、6.2.2 参照)。なお、本剤を 1 週間間隔で 6 回皮下投与したときの総 IgG 濃度の推移は、本剤投与から 4~6 週間後で最大の低下を示し、本剤最終投与後 9 週間の観察期間終了時までにはベースライン値付近まで回復したことを踏まえ、gMG 症状が悪化した際に、改めて 1 週間間隔で 6 回投与することを繰り返すサイクル投与とすることが適切と考える。

以上より、本剤の申請用法・用量は、臨床薬理学的観点から適切と考える。

機構は、申請用法・用量において体重の下限を 35 kg と設定することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

MG0003 試験では体重 35 kg 以上の gMG 患者が組入れ対象であり、組み入れられた被験者の最低体重は 37.7 kg であったが、日本人成人の体重分布を踏まえると、実臨床においては、体重 30 kg 程度の成人患者がいることも想定されることから、PPK/PD モデル (6.2.3 参照) に基づき、体重 30 kg の患者に本薬 280 mg を投与したときの血漿中本薬濃度をシミュレーションした。その結果、定常状態時の本薬の曝露量の推定値 (中央値 [5 パーセンタイル, 95 パーセンタイル]) は、 C_{max} で 22.11 [2.59, 78.38] $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{tau} で 72.82 [7.77, 390.89] $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ であり、MG0003 試験における 7 mg/kg 相当群又は 10 mg/kg 相当群での各被験者の定常状態時の C_{max} 及び AUC_{tau} の推定値 (表 27) の 5~95 パーセンタイルの範囲内であった。以上を踏まえ、体重 35 kg 未満の患者に対して本薬 280 mg を投与することは臨床薬理学的観点から妥当であり、本剤の申請用法・用量において、体重の下限を設定しないことが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。

MG0003 試験の用法・用量として、gMG 治療に用いる血漿交換療法は血漿中の総 IgG 濃度が約 70~80%低下させることを踏まえ、総 IgG 濃度が 70%程度低下することが期待できる用量を選択したことは理解可能であり、表 30 のとおり、体重区分に基づく用量を 1 週間間隔で 6 回皮下投与することと設定したことは臨床薬理学的観点から妥当であった。

MG0003 試験の結果、総 IgG 濃度のベースラインからの変化率は 7 mg/kg 相当及び 10 mg/kg 相当いずれの用量においても約 70%の減少が認められ、申請用量である 7 mg/kg 相当を体重区分に基づき投与し

7) 体重 30 kg の 400 例の仮想集団に本剤 280 mg を週 1 回 6 回皮下投与したときの血漿中本薬濃度をシミュレーションした。

たときの曝露量 ($C_{\max}$ 及び AUC) の個別値の分布の範囲は体重区分ごとの投与量間で概ね重なっていたことを踏まえると、体重 35 kg 以上の患者に対する用法・用量を、MG0003 試験の 7 mg/kg 相当群と同一の用法・用量（体重区分を含む）とすることは臨床薬理学観点からは妥当と判断する。

また、体重 35 kg 未満の患者に対する本剤の投与経験はないものの、本邦における成人の体重を考慮して、成人 gMG 患者の最低体重は 30 kg 以上であると想定し、PPK モデル（6.2.3 参照）に基づき、体重 30 kg の患者に本薬 280 mg を投与したときの血漿中本薬濃度をシミュレーションしたところ、定常状態時の本薬の曝露量の推定値は、MG0003 試験における 7 mg/kg 相当又は 10 mg/kg 相当群での各被験者の定常状態時の $C_{\max}$ 及び AUC_{tau} の推定値（表 27）の個別値の範囲内であった。したがって、体重 35 kg 未満の患者に対して本薬 280 mg を投与した場合であっても MG0003 試験で有効性及び安全性が検討された 7 mg/kg 相当又は 10 mg/kg 相当投与時の曝露量の範囲を大きく超える可能性は低いと考えることから、体重 35 kg 未満の患者に対しても体重 35 kg 以上 50 kg 未満の体重区分の用法・用量と同一の用法・用量と設定することについて、臨床薬理学的観点からは妥当と判断する。

6.R.3 免疫原性について

申請者は、本剤の免疫原性について、以下のように説明した。

MG0003 試験及び MG0007 試験統合解析（Pool S3）のデータ⁸⁾において、ADA 陽性と判定された被験者は、サイクル 1⁹⁾終了時までで 27.1%（42/155 例、そのうち中和抗体陽性 16 例）、サイクル 2 終了時までで 44.4%（40/90 例、そのうち中和抗体陽性 24 例）、サイクル 3 の 43 日目までで 50.8%（32/63 例、そのうち中和抗体陽性 23 例）、サイクル 4 の 43 日目までで 61.1%（22/36 例、そのうち中和抗体陽性 17 例）、サイクル 5 の 43 日目までで 65.0%（13/20 例、そのうち中和抗体陽性 10 例）であり、サイクル数の増加に伴い ADA の割合が増加した。また、MG0004 試験において、本剤を週 1 回 52 週間投与したとき、最終来院までに ADA 陽性と判定された被験者は 53.6%（37/69 例、そのうち中和抗体陽性 18 例）であった。

MG0003 試験及び MG0007 試験統合解析（Pool S3）のデータに基づき ADA 及び中和抗体の産生が本薬の PK 及ばす影響について検討した結果、ADA 陰性例及び陽性例の本剤投与後の血漿中本薬濃度は表 31 のとおりであり、ADA 陰性例と比較して、ADA 陽性例のうち中和抗体陽性例で血漿中本薬濃度が低い傾向が認められたものの、個別値の範囲は概ね重なっていた。

8) MG0003 試験に組み入れられた被験者、及び MG0003 試験から直接 MG0007 試験に組み入れられた被験者であって、治験薬の投与が中断されていない被験者のデータ

9) MG0003 試験から MG0007 試験に組み入れられた被験者のうち、MG0003 試験で本剤群であった被験者は、MG0003 試験での本剤投与がサイクル 1 とされ、MG0003 試験でプラセボ群であった被験者は、MG0007 試験の 1 回目のサイクル投与がサイクル 1 とされた。

表 31 ADA 陽性例及び陰性例における血漿中本薬濃度 (µg/mL) (MG0003 試験及び MG0007 試験統合解析 (Pool S3))

測定時点		ADA 陰性例	ADA 陽性例	
			中和抗体陰性例	中和抗体陽性例
サイクル 1	3 日目	11.70 [0.1, 114] (96)	16.95 [0.1, 81.6] (20)	8.19 [0.1, 49.2] (24)
	24 日目	23.40 [0.1, 113] (68)	19.00 [0.1, 93.1] (20)	11.10 [0.1, 69.6] (23)
	43 日目	0.10 [0.1, 31.2] (97)	0.10 [0.1, 16.0] (24)	0.10 [0.1, 24.2] (29)
サイクル 2	3 日目	16.50 [0.1, 72.2] (29)	4.23 [0.1, 46.6] (11)	1.50 [0.1, 153] (18)
	43 日目	0.10 [0.1, 16.1] (46)	0.10 [0.1, 6.9] (15)	0.10 [0.1, 1.4] (20)
サイクル 3	43 日目	0.10 [0.1, 35.3] (25)	0.10 [0.1, 10.1] (8)	0.10 [0.1, 20.6] (20)
サイクル 4	43 日目	0.10 [0.1, 11.5] (11)	1.91 [0.1, 4.4] (4)	0.10 [0.1, 10.3] (15)
サイクル 5	43 日目	0.10 [0.1, 5.4] (5)	0.10 [0.1, 0.1] (3)	0.10 [0.1, 0.1] (8)

中央値 [範囲] (例数)

なお、PPK/PD モデル (CL0534 解析) において、FcRn 非依存的 CL/F に対する統計学的に有意な共変量として中和抗体が選択され、当該モデルに基づくシミュレーションにより推定された中和抗体陽性例における C_{max} 及び AUC は、ADA 陰性例と比較して、それぞれ 17 及び 24% 低値であることが推定された。しかしながら、PPK/PD モデル⁵⁾に基づく本剤投与 43 日目の総 IgG のベースラインからの変化率の推定値は ADA 陰性例 -73.0%、中和抗体陽性例 -71.4% であり、明らかな差異は認められなかったことから、中和抗体陽性例において認められた C_{max} 及び AUC の差異は臨床的に意義のある差ではないと考える。

また、MG0003 試験及び MG0007 試験統合解析 (Pool S3) のデータに基づき ADA 及び中和抗体の産生が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について検討した。その結果、有効性について、投与 43 日目における MG-ADL 総スコア¹⁰⁾のベースラインからの平均変化量は表 32 のとおりであり、ADA 陰性例と中和抗体陽性例で明らかな差異は認められなかった。

表 32 各治療サイクルにおける治験薬投与 43 日目の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 (MG003 試験及び MG0007 試験統合解析 (Pool S3))

		サイクル1	サイクル2	サイクル3	サイクル 4
ADA陰性例		-3.70 ± 3.70 (77)	-3.34 ± 3.38 (35)	-2.62 ± 2.94 (29)	-1.93 ± 2.43 (14)
ADA陽性例	中和抗体陰性例	-3.50 ± 4.01 (14)	-3.88 ± 4.32 (8)	-1.75 ± 3.20 (8)	-4.80 ± 2.39 (5)
	中和抗体陽性例	-3.54 ± 3.43 (13)	-4.40 ± 2.44 (15)	-3.05 ± 3.35 (21)	-3.87 ± 2.29 (16)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

安全性について、有害事象の発現割合は、ADA 陰性例 85.2% (69/81 例)、並びに ADA 陽性例のうち、中和抗体陰性例 91.2% (31/34 例) 及び中和抗体陽性例 82.5% (33/40 例) (以下同順) であり、重篤な有害事象の発現割合は、9.9% (8/81 例)、20.6% (7/34 例) 及び 5.0% (2/40 例)、試験中止に至った有害事象 8.6% (7/81 例)、5.9% (2/34 例)、0% であり、ADA 陰性例と ADA 陽性例で明らかな差異は認められなかった。

以上より、本剤投与時の ADA 及び中和抗体の産生が、本薬の PK、PD、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は以下のように考える。

ADA 陽性例のうち中和抗体陽性例における曝露量は ADA 陰性例と比較して低値を示す傾向が認められており、ADA が本薬の PK に影響を及ぼした可能性が示唆されている。しかしながら、MG0003 試験及び MG0007 試験成績から、ADA 陰性例と ADA 陽性例で、有効性及び安全性に明らかな差異は認められておらず、本剤の免疫原性が臨床で大きな問題となる可能性は低いと判断する。

10) 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

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 33 に示す臨床試験成績が提出された。

表 33 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	海外	UP0060 試験 5.3.3.1.2	I	日本人及び 外国人 健康成人	65	プラセボ又は本薬 4、7 若しくは 10 mg/kg を皮下投与	安全性 PK、PD
	海外	MG0002 試験 5.3.5.1.1	II	外国人 gMG 患者	43	投与期間 1：プラセボ又は本薬 7 mg/kg を皮下投与 投与期間 2：本薬 4 又は 7 mg/kg を皮下投与	安全性 有効性 PK、PD
	国際共同	MG0003 試験 5.3.5.1.2	III	日本人及び 外国人 gMG 患者	200	プラセボ又は本薬 7 mg/kg 相当若しくは 10 mg/kg 相当を皮下投与	有効性 安全性 PK、PD
	国際共同	MG0007 試験 5.3.5.2.2	III		165	本薬 7 mg/kg 相当又は 10 mg/kg 相当を皮下投与	安全性 有効性 PK、PD
参考	海外	UP0018 試験 5.3.3.1.1	I	外国人 健康成人	49	プラセボ又は本薬 1、4 若しくは 7 mg/kg を静脈内投与又は皮下投与	安全性 PK、PD
	国際共同	MG0004 試験 5.3.5.2.1	III	日本人及び 外国人 gMG 患者	71	本薬 7 mg/kg 相当又は 10 mg/kg 相当を皮下投与	安全性 有効性 PK、PD

なお、以下では主な試験成績を記載する。

7.1 第 I 相試験

7.1.1 海外第 I 相試験①（参考 CTD 5.3.3.1.1: UP0018 試験＜2014 年 7 月～2015 年 9 月＞）

外国人健康成人（目標症例数 56 例：各コホート 8 例）を対象に、本剤を 1 時間かけて単回静脈内又は皮下投与したときの安全性等を検討する試験が実施された。

本剤群の用法・用量は、表 34 のとおり設定され、各コホートの被験者は、1：3 の割合でプラセボ群又は本剤群に無作為に割り付けられた。

表 34 UP0018 試験の用法・用量

	コホート 1	コホート 2	コホート 3	コホート 4 ^{a)}		コホート 5 ^{a)}
				4A	4B	
投与経路	静脈内投与			皮下投与		
本薬の用量	1 mg/kg	4 mg/kg	7 mg/kg	1 mg/kg	4 mg/kg	7 mg/kg

a) 計画当初は、コホート 4 は 14 mg/kg 静脈内投与（コホート 4A）又は 4 mg/kg 皮下投与（コホート 4B）、コホート 5 は 25 mg/kg 静脈内投与（コホート 5A）又は 25 mg/kg 皮下投与（コホート 5B）することとされていたが、7 mg/kg 静脈内投与（コホート 3）において高度な頭痛が 3 例発現したことから、本試験の安全性評価グループの判断により、コホート 4 以降は、静脈内投与及び皮下投与ともに本剤 14 mg/kg 及び 25 mg/kg への漸増は実施せず、1、4 又は 7 mg/kg を皮下投与することに変更された。

無作為化され治験薬が投与された 49 例（プラセボ群 13 例（静脈内投与 7 例、皮下投与 6 例）、本剤静脈内投与群 18 例（1、4、7 mg/kg 各 6 例）又は本剤皮下投与群 18 例（1、4、7 mg/kg 各 6 例））全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は 1 例（プラセボ静脈内投与例）に認められ、理由は投与量の誤りが判明したためであった。

いずれかの群において 3 例以上に認められた有害事象は、静脈内投与例では頭痛（プラセボ群 2 例、1 mg/kg 群 1 例、4 mg/kg 群 5 例、7 mg/kg 群 4 例、以下同順）、鼻咽頭炎（3 例、2 例、3 例、2 例）、嘔吐（0 例、0 例、2 例、5 例）、悪心（0 例、0 例、2 例、5 例）、発熱（0 例、0 例、2 例、5 例）及び咳嗽（0 例、0 例、1 例、3 例）、また皮下投与例では、頭痛（0 例、2 例、0 例、3 例）であった。

7.1.2 海外第 I 相試験② (CTD 5.3.3.1.2: UP0060 試験<2019 年 3 月～2020 年 4 月>)

日本人及び外国人 (中国人及び白人) 健康成人 (目標症例数 64 例: 日本人 22 例、中国人 20 例、白人 22 例) を対象に、本剤を単回皮下投与したときの安全性等を検討する試験が実施された。

治験薬の用法・用量は、4 mg/kg 皮下投与 (コホート 1) から開始し、順次、7 mg/kg 皮下投与 (コホート 2)、10 mg/kg 皮下投与 (コホート 3) に移行することとされた。なお、治験薬の投与速度は、20 mL/h 以下と規定された。

プラセボ群又は本剤群の割付けは、コホート 1 では日本人及び白人の被験者がそれぞれ 1:2 の比率で、コホート 2 及び 3 では日本人及び白人の被験者がそれぞれ 1:3 の割合で、また中国人の被験者が 1:4 の割合で無作為に割り付けられた。

治験薬が投与された 65 例 (プラセボ群 16 例、本剤群 49 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、中止例は 1 例 (白人被験者: 4 mg/kg 群) に認められ、理由は予定投与量の約 4% しか投与されなかったためであった。

有害事象は、日本人では、プラセボ群 4/6 例、4 mg/kg 群 2/4 例、7 mg/kg 群 5/6 例、10 mg/kg 群 5/6 例に認められた。また、白人では、プラセボ群 4/6 例、4 mg/kg 群 3/5 例、7 mg/kg 群の 5/6 例、10 mg/kg 群 5/6 例に認められ、中国人では、プラセボ群 2/4 例、7 mg/kg 群 5/8 例、10 mg/kg 群 8/8 例に認められた。死亡を含む重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

日本人で 3 例以上に認められた有害事象は、頭痛 (プラセボ群 1 例、4 mg/kg 群 0 例、7 mg/kg 群 3 例、10 mg/kg 群 1 例、以下同順)、浮動性めまい (1 例、1 例、2 例、1 例)、注入部位紅斑 (1 例、0 例、2 例、2 例) 及び注入部位反応 (0 例、0 例、1 例、2 例) であった。白人で 3 例以上に認められた有害事象は、頭痛 (1 例、0 例、3 例、4 例) 及び注入部位紅斑 (0 例、0 例、4 例、2 例)、中国人では、頭痛 (プラセボ群 2 例、7 mg/kg 群 2 例、10 mg/kg 群 3 例、以下同順)、注入部位紅斑 (0 例、1 例、3 例) 及び上咽頭炎 (1 例、2 例、2 例) であった。

7.2 第 II 相試験

7.2.1 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1.1: MG0002 試験<2017 年 5 月～2018 年 8 月>)

18 歳以上の外国人 gMG 患者 (目標症例数 42 例: プラセボ群 21 例、本剤群 21 例) を対象に、本剤の安全性、有効性等を検討するため、無作為化並行群間比較試験¹¹⁾が 7 カ国¹²⁾で実施された。

主な選択基準は、抗 AChR 抗体陽性又は抗 MuSK 抗体陽性であることが確認された gMG 患者、かつ治験責任医師により IVIg 又は血漿交換療法等の対象と判断された患者とされた。

本試験は、投与期間 1 (4 週間)、投与期間 2 (2 週間) 及び観察期間 (8 週間) で構成された。

用法・用量は、投与期間 1 ではプラセボ又は 7 mg/kg を 1 週間間隔で 3 回、約 30 分かけて皮下投与、投与期間 2 では 4 又は 7 mg/kg を 1 週間間隔で同様に皮下投与することとされた。また、本試験では、併用する gMG に対する治療薬 (副腎皮質ステロイド及び非ステロイド性免疫抑制剤) の種類及び用法・用量の変更は不可とされた。

投与期間 1 で無作為にプラセボ群又は 7 mg/kg 群に割り付けられた被験者は、それぞれの群ごとに投与期間 2 開始前に再度無作為に 4 mg/kg 群又は 7 mg/kg 群に割り付けられることとされ、投与期間 1 で

11) 被験者及び治験責任医師のみ盲検化されていた。

12) ベルギー、チェコ、デンマーク、ドイツ、スペイン、カナダ及び米国

無作為化された 43 例（プラセボ群 22 例、7 mg/kg 群 21 例）及び投与期間 2 で再度無作為化された 42 例（プラセボ 4 mg/kg 群 11 例、プラセボ 7 mg/kg 群 11 例、7 mg/kg 4 mg/kg 群 10 例、7 mg/kg 7 mg/kg 群 10 例）全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS とされた¹³⁾。中止例は、投与期間 1 で治験薬の投与を完了したものの投与期間 2 に移行しなかった被験者 1 例に認められ、理由は有害事象であった。また、投与期間 2 では中止例が 3 例に認められ、理由はすべて有害事象であった。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与 29 日目の QMG 総スコア¹⁴⁾のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、プラセボ群で -1.2 ± 0.6 、7 mg/kg 群で -1.8 ± 0.6 であり、群間差〔片側 95%信頼区間の上限〕は -0.7 〔0.8〕であった¹⁵⁾。また、投与期間 1 及び 2 における QMG 総スコア及び MG-ADL 総スコア¹⁰⁾のベースラインからの変化量の推移は、表 35 及び表 36 のとおりであった。

表 35 QMG 総スコア及び MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（投与期間 1）

		ベースライン ^{a)}	ベースラインからの変化量			
			8 日目 ^{b)}	15 日目 ^{c)}	22 日目	29 日目 ^{d)}
QMG 総スコア	プラセボ群	15.36 ± 3.63 (22)	-0.99 ± 2.58 (22)	-1.65 ± 2.16 (20)	-1.35 ± 2.37 (20)	-1.18 ± 2.91 (22)
	7 mg/kg 群	15.97 ± 4.23 (21)	-1.12 ± 2.27 (21)	-1.47 ± 3.19 (21)	-2.36 ± 3.30 (21)	-1.80 ± 2.71 (21)
MG-ADL 総スコア	プラセボ群	6.09 ± 2.64 (22)	—	—	—	-0.18 ± 1.94 (22)
	7 mg/kg 群	8.19 ± 3.31 (21)	—	—	—	-2.00 ± 2.76 (21)

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 初回投与前（1 日目）、b) 2 回目投与前、c) 3 回目（投与期間 1 の最終投与）投与前、d) 投与期間 2 の初回投与前

表 36 QMG 総スコア及び MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（投与期間 2）

	投与期間 1	投与期間 2	ベースライン ^{a)}	ベースラインからの変化量			
				29 日目 ^{b)}	43 日目 ^{c)}	57 日目 ^{d)}	99 日目 ^{e)}
QMG 総スコア	プラセボ群	4 mg/kg 群	15.18 ± 3.97 (11)	-1.36 ± 3.11 (11)	-3.00 ± 2.79 (11)	-2.18 ± 2.71 (11)	-2.00 ± 3.82 (11)
		7 mg/kg 群	15.55 ± 3.45 (11)	-1.00 ± 2.83 (11)	-4.09 ± 4.76 (9)	-3.60 ± 4.12 (10)	-2.18 ± 3.43 (11)
	7 mg/kg 群	4 mg/kg 群	16.90 ± 5.67 (10)	-0.90 ± 2.28 (10)	-1.39 ± 3.48 (10)	-2.08 ± 4.04 (10)	-1.00 ± 3.27 (10)
		7 mg/kg 群	15.03 ± 2.37 (10)	-2.67 ± 3.06 (10)	-4.98 ± 3.16 (10)	-4.57 ± 4.16 (10)	-1.56 ± 3.55 (9)
MG-ADL 総スコア	プラセボ群	4 mg/kg 群	5.91 ± 2.70 (11)	-0.36 ± 1.91 (11)	—	-0.90 ± 2.93 (10)	-1.55 ± 2.58 (11)
		7 mg/kg 群	6.27 ± 2.69 (11)	0.00 ± 2.05 (11)	—	-1.50 ± 4.11 (9)	-0.73 ± 3.38 (11)
	7 mg/kg 群	4 mg/kg 群	8.70 ± 3.40 (10)	-1.50 ± 2.17 (10)	—	-1.95 ± 2.19 (10)	-1.00 ± 2.79 (10)
		7 mg/kg 群	7.50 ± 3.41 (10)	-2.70 ± 3.30 (10)	—	-3.45 ± 4.62 (10)	-2.11 ± 5.18 (9)

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 初回投与前（1 日目）、b) 投与期間 2 の 1 回目投与前、c) 投与期間 2 の 3 回目（最終投与）投与前

d) 観察期間 2 週目、e) 観察期間 8 週目（最終観察日）

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象の発現状況は、表 37 のとおりであった。

13) 本試験はデータモニタリング委員会により 2 回の中間解析が実施されることとされた。1 回目は約 20 例の被験者が投与 29 日目を完了した時点で無益性の評価を行い、2 回目は約 20 例の被験者が投与 57 日目を完了した時点で安全性の評価を行うこととされた。

14) 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

15) 投与群、QMG 総スコアのベースライン値、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果とした MMRM（被験者内相関：無構造）による解析

表 37 すべての有害事象及びいずれかの群で 3 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）

	投与期間 1		投与期間 2 及び観察期間			
	プラセボ群	7 mg/kg 群	プラセボー 4 mg/kg 群	プラセボー 7 mg/kg 群	7 mg/kgー 4 mg/kg 群	7 mg/kgー 7 mg/kg 群
評価例数	22	21	11	11	10	10
すべての有害事象	16 (72.7)	16 (76.2)	9 (81.8)	7 (63.6)	9 (90.0)	9 (90.0)
いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象						
頭痛	3 (13.6)	12 (57.1)	2 (18.2)	4 (36.4)	4 (40.0)	4 (40.0)
下痢	2 (9.1)	3 (14.3)	4 (36.4)	1 (9.1)	2 (20.0)	1 (10.0)
浮動性めまい	3 (13.6)	1 (4.8)	0	0	1 (10.0)	2 (20.0)
疲労	3 (13.6)	1 (4.8)	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
上咽頭炎	3 (13.6)	1 (4.8)	0	0	0	1 (10.0)

発現例数（発現割合（%））

いずれの群においても死亡は認められず、重篤な有害事象は、投与期間 1 ではプラセボ群 9.1%（2/22 例：失神寸前の状態、重症筋無力症各 1 例）、投与期間 2 ではプラセボー 4 mg/kg 群 9.1%（1/11 例：重症筋無力症）、プラセボー 7 mg/kg 群 27.3%（3/11 例：尺骨骨折、頭痛、重症筋無力症各 1 例）、7 mg/kgー 7 mg/kg 群 10.0%（1/10 例：重症筋無力症クリーゼ）に認められ、プラセボー 7 mg/kg 群の頭痛（1 例）を除き、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、投与期間 1 では 7 mg/kg 群 4.8%（1/21 例：頭痛）、投与期間 2 ではプラセボー 7 mg/kg 群 18.2%（2/11 例：頭痛 2 例）、7 mg/kgー 7 mg/kg 群 10.0%（1/10 例：重症筋無力症クリーゼ）に認められ、7 mg/kg 群の頭痛（1 例）及びプラセボ群ー 7 mg/kg 群の頭痛（2 例）を除き、治験薬との因果関係は否定された。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2: MG0003 試験＜2019 年 6 月～2021 年 9 月＞）

日本人を含む 18 歳以上の gMG 患者（目標症例数 180 例¹⁶⁾：プラセボ群 60 例、7 mg/kg 相当群 60 例、10 mg/kg 相当群 60 例）を対象に、本剤の有効性、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 15 カ国・地域¹⁷⁾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、Ⅲ又はⅣa で、抗 AChR 抗体陽性又は抗 MuSK 抗体陽性であることが確認され、スクリーニング時及びベースライン時で MG-ADL 総スコア¹⁰⁾が合計 3 点以上（眼症状以外の項目で合計 3 点以上）かつ QMG 総スコア¹⁴⁾が合計 11 点以上であり、治験責任医師により IVIg 又は血漿交換療法等の対象と判断された MG 患者とされた。なお、スクリーニング時及びベースライン時に口腔咽頭筋若しくは呼吸筋に影響を及ぼす重度の筋力低下（MG-ADL スケールの嚥下又は呼吸のスコアが 3 点）又は重症筋無力症クリーゼ若しくは切迫クリーゼを有する患者、血清総 IgG 濃度が 5.5 g/L 以下の患者、又は好中球絶対数が 1500 /mm³ 未満の患者は除外することとされた。

本試験は、治療期間（6 週間）及び観察期間（8 週間）で構成された。

16) 既存データに基づき、主要評価項目である治験薬投与 43 日目の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量について群間差を 1.5～2.0、標準偏差を 3.5～4.0 と想定し、有意水準両側 0.025 としたプラセボ群と本剤各用量群との比較の検定における検出力を一定程度担保可能な例数として目標症例数を 180 例（各群 60 例）と設定された。

17) 日本、米国、カナダ、チェコ、デンマーク、フランス、ジョージア、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ポーランド、ロシア、セルビア、スペイン及び台湾

用法・用量は、治療期間において、プラセボ、7 mg/kg 相当又は 10 mg/kg 相当を 1 週間間隔で 6 回皮下投与とされ、表 38 のとおり、体重区分に基づく用量で投与することとされた¹⁸⁾。なお、治験薬の投与速度は、20 mL/h 以下と規定された。

表 38 7 mg/kg 相当又は 10 mg/kg 相当における体重区分別の本薬の用量

体重	7 mg/kg 相当	10 mg/kg 相当
35 kg 以上 50 kg 未満	280 mg	420 mg
50 kg 以上 70 kg 未満	420 mg	560 mg
70 kg 以上 100 kg 未満	560 mg	840 mg
100 kg 以上	840 mg	1120 mg

本試験では、併用する gMG に対する治療薬（副腎皮質ステロイド及び非ステロイド性免疫抑制剤）の種類及び用法・用量の変更は不可とされた。病態が悪化した被験者に対して治験担当医師の判断でレスキュー治療（IVIg 又は血漿交換療法）が実施可能とされ、治験実施期間中にレスキュー治療が施行された被験者は治験薬の投与を中止し、観察期間に移行し、長期継続投与試験に移行しないこととされた。また、観察期間中にレスキュー治療が施行された被験者についても長期継続投与試験に移行しないこととされた。

本試験は独立データモニタリング委員会により 92 例の被験者を対象に主要評価項目に関する中間解析¹⁹⁾が実施された²⁰⁾。

無作為化された 200 例（プラセボ群 67 例、7 mg/kg 相当群 66 例、10 mg/kg 相当群 67 例）全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。なお、7 mg/kg 相当群に割り付けられた 2 例について、ベースライン時に誤って 10 mg/kg 相当が投与されたため、当該 2 例は有効性解析対象集団では 7 mg/kg 相当群、安全性解析対象集団では 10 mg/kg 相当群として集計された。中止例は 72 例（プラセボ群 25 例、7 mg/kg 相当群 23 例、10 mg/kg 相当群 24 例、以下同順）であり、主な理由はレスキュー治療施行 46 例（17 例、14 例、15 例）、有害事象 9 例（2 例、2 例、5 例）、有効性の欠如 7 例（5 例、1 例、1 例）であった。なお、レスキュー治療施行例のうち、治療期間での中止例は 3 例（3 例、0 例、0 例）であった。

主要評価項目である治験薬投与 43 日目の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は、表 39 のとおりであり、7 mg/kg 相当群及び 10 mg/kg 相当群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた。

18) 血清総 IgG 濃度が 1 g/L を下回った場合は治験薬の投与を中断し、投与中断中は盲検性を維持するためにプラセボ投与することとされた。

19) 当該中間解析では無益性及び目標症例数の再設定について検討が行われたが、その結果、独立データモニタリング委員会により目標症例数を変更せずに試験を継続することが勧告された。

20) 本試験中、安全性監視のためのデータレビューが 3 回実施された。1 回目は約 15 例の被験者が治療期間を完了した時点、2 回目は約 60 例の被験者が治療期間を完了した時点、3 回目はすべての被験者が治療期間を完了した時点でレビューが実施された。

表 39 治験薬投与 43 日目の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

投与群	ベースライン	投与 43 日目	ベースラインから の変化量 ^{a)b)}	プラセボ群との比較 ^{b)}	
				変化量の群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{c)}
プラセボ群	8.4 ± 3.4 (67)	7.8 ± 3.6 (64)	-0.784 ± 0.488		
7 mg/kg 相当群	8.4 ± 3.8 (66)	5.1 ± 3.8 (64)	-3.370 ± 0.486	-2.586 [-4.091, -1.249]	< 0.001
10 mg/kg 相当群	8.1 ± 2.9 (67)	4.8 ± 3.6 (62)	-3.403 ± 0.494	-2.619 [-3.994, -1.163]	< 0.001

平均値±標準偏差（評価例数）

有害事象の発現により治療を中止した被験者は治療中止後の測定値も評価に含む。レスキュー治療を施行された被験者はレスキュー治療後の測定値は評価から除外した。

a) 最小二乗平均値±標準誤差

b) 投与群、ベースラインの MG-ADL 総スコア、国・地域（台湾・欧州・北米・日本）、層別因子（抗 MuSK 抗体陽性・陰性／抗 AChR 抗体陽性・陰性）、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果とした MMRM（被験者内相関：無構造）による解析

当該試験では目標症例数の再設定を目的とした中間解析が実施されたため、群間差の推定値及び p 値は中間解析前後の逆正規法に基づく統合（Lehmacher and Wassmer 法）により算出

c) 本剤各用量群とプラセボ群との対比較における検定の多重性は Bonferroni 法により考慮（各検定の有意水準は両側 0.025）

安全性について、すべての有害事象及び全体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 40 のとおりであった。

表 40 すべての有害事象及び全体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（安全性解析対象集団）

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ 群	7 mg/kg 相当群	10 mg/kg 相当群	プラセボ 群	7 mg/kg 相当群	10 mg/kg 相当群
評価例数	67	64	69	4	5	4
すべての有害事象	45 (67.2)	52 (81.3)	57 (82.6)	2 (50.0)	5 (100)	4 (100)
重篤な有害事象	6 (9.0)	5 (7.8)	7 (10.1)	0	0	0
全体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	13 (19.4)	29 (45.3)	26 (37.7)	0	0	2 (50.0)
下痢	9 (13.4)	16 (25.0)	11 (15.9)	1 (25.0)	2 (40.0)	0
発熱	1 (1.5)	8 (12.5)	14 (20.3)	0	0	3 (75.0)
悪心	5 (7.5)	5 (7.8)	8 (11.6)	0	0	0
高血圧	0	5 (7.8)	0	0	0	0
関節痛	2 (3.0)	4 (6.3)	5 (7.2)	0	0	1 (25.0)
筋肉痛	1 (1.5)	2 (3.1)	4 (5.8)	1 (25.0)	0	0
尿路感染	4 (6.0)	2 (3.1)	2 (2.9)	0	0	0
上咽頭炎	3 (4.5)	1 (1.6)	5 (7.2)	1 (25.0)	0	0
嘔吐	1 (1.5)	2 (3.1)	4 (5.8)	0	0	1 (25.0)

発現例数（発現割合（%））

いずれの群でも死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、表 41 のとおりであった。

表 41 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

プラセボ群	重症筋無力症クリーゼ 2 例、COVID-19 肺炎、胸椎骨折、筋力低下 ^{a)} 、重症筋無力症各 1 例
7 mg/kg 相当群	胃炎 ^{a)} 、嘔吐 ^{a)} ・重症筋無力症、関節痛 ^{a)} 、痙攣発作、子宮頸部上皮異形成各 1 例
10 mg/kg 相当群	重症筋無力症 2 例、胸痛 ^{a)} 、遠隔転移を伴う扁平上皮癌、頭痛 ^{a)} 、急性呼吸不全・医療機器位置異常、腎結石症各 1 例

a) 治験薬との因果関係が否定されていない事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 3.0%（2/67 例：重症筋無力症クリーゼ、重症筋無力症各 1 例）、7 mg/kg 相当群 3.1%（2/64 例：関節痛、頭痛各 1 例）、10 mg/kg 相当群 5.8%（4/69 例：そう痒症、下痢、遠隔転移を伴う扁平上皮癌・口腔ヘルペス・深部静脈血栓症、上腹部痛・嘔吐各 1 例）に認められ、7 mg/kg 相当群の関節痛、頭痛（各 1 例）、10 mg/kg 相当群の下痢、口腔ヘルペス、上腹部痛・嘔吐（各 1 例）を除き、治験薬との因果関係は否定された。

7.3.2 長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.2: MG0007 試験<2021年2月～継続中（2021年12月データカットオフ）>）

国際共同第Ⅲ相試験（MG0003 試験）に参加した被験者²¹⁾を対象に、本剤を長期投与したときの安全性、有効性等を検討するため、無作為化非盲検試験が実施された。

本試験は、治療期間（6 週間）（治療サイクル）及び治療サイクル間の観察期間（16 週間、診療間隔は 4 週間）で構成された。観察期間中に、gMG 症状が悪化し、治験責任医師により追加治療が必要と判断された場合には、次の治療サイクルとして本剤を投与することが可能とされ、観察期間中に治験責任医師により追加の治療が必要と判断されなかった場合には、追加の治療が必要と判断されるまで本剤は未投与（診療間隔は 4 週間）とされた。次の治療サイクルを開始する場合には、先行治療サイクルの最終投与から 4 週間以上の間隔を置くこととされ、4 週間よりも短期間で次の治療サイクルを開始する場合には、被験者の血清総 IgG 濃度が 2 g/L 以上となるまでは投与不可とされた。MG0003 試験から MG0004 試験に移行し、MG0004 試験から本試験に移行した被験者は、本試験の治療期間（6 週間）は実施せず、治療サイクル間の観察期間に移行することとされ、gMG 症状が悪化し、治験責任医師により追加の治療が必要と判断された場合に、次の治療サイクルを開始することが可能とされた。

用法・用量は、本薬 7 mg/kg 相当又は 10 mg/kg 相当を 1 週間間隔で皮下投与とされ、表 38 のとおり、体重区分に基づく用量で投与することとされた。なお、MG0003 試験から移行した被験者は、無作為化され、1 サイクル目の用量として 7 mg/kg 相当又は 10 mg/kg 相当が投与され、MG0004 試験から移行された被験者は、MG0004 試験の最終投与量で継続することとされた。2 サイクル目以降は、治験責任医師の判断で、各治療サイクル開始時に用量を 7 mg/kg 相当又は 10 mg/kg 相当に変更することが可能とされた。なお、本試験の 7 mg/kg 相当投与時又は 10 mg/kg 相当投与時の結果は、各治療サイクルで 7 mg/kg 相当又は 10 mg/kg 相当が投与された被験者におけるデータを記載した。

MG0003 試験から本試験に移行し割り付けられた 105 例及び MG0004 試験から移行した 60 例の計 165 例（7 mg/kg 相当投与 88 例、10 mg/kg 相当投与 77 例、以下同順）のうち、本剤が投与された 157 例（79 例、78 例）全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は 34 例（16 例、18 例）であり、主な中止理由は、有害事象 20 例（8 例、12 例）、被験者の判断による中止 8 例（5 例、3 例）であった。

なお、データカットオフ時点で治療期間が完了していたサイクル数は最大で 7 サイクル²²⁾であった。

有効性評価項目である各治療サイクルにおける治験薬投与 43 日目の MG-ADL 総スコア¹⁰⁾のベースラインからの変化量は表 42 のとおりであった。

21) 当初は、MG0003 試験の観察期間を終了した被験者、又は MG0003 試験の観察期間中にレスキュー治療が必要となった被験者は、国際共同長期継続投与試験として、MG0004 試験（参考 CTD 5.3.5.2.1）に移行することも可とされたが、開発計画の見直しのため、MG0004 試験は試験途中で中止され、新たに計画された MG0007 試験に移行することも可とされた。なお、MG0004 試験から MG0007 試験に参加できる被験者は、MG0004 試験で 6 回以上来院した被験者とされた。

22) データカットオフ時点で治療期間が完了していたサイクルごとの被験者数は、サイクル 1 が 142 例、サイクル 2 が 113 例、サイクル 3 が 83 例、サイクル 4 が 65 例、サイクル 5 が 41 例、サイクル 6 が 20 例、サイクル 7 が 6 例であった。

表 42 各治療サイクルにおける治験薬投与 43 日目の MG-ADL 総スコア及びベースラインからの変化量

	サイクル 1	サイクル 2	サイクル 3	サイクル 4	サイクル 5	サイクル 6	サイクル 7
7 mg/kg 相当 投与時	8.4 ± 4.2 (79)	7.9 ± 3.6 (54)	8.0 ± 4.0 (41)	7.6 ± 3.1 (31)	8.2 ± 2.6 (24)	9.1 ± 4.1 (11)	7.9 ± 4.1 (8)
	8.0 (0, 17)	7.0 (1, 19)	6.0 (2, 20)	7.0 (3, 14)	7.5 (4, 14)	9.0 (3, 18)	8.0 (2, 15)
	-3.6 ± 3.4 (73)	-3.0 ± 3.1 (50)	-3.4 ± 2.7 (35)	-4.2 ± 2.9 (29)	-3.3 ± 3.4 (16)	-4.3 ± 4.0 (7)	-3.4 ± 3.4 (5)
10 mg/kg 相当 投与時	-3.0 (-14, 4)	-3.0 (-12, 5)	-3.0 (-10, 1)	-3.0 (-12, 1)	-3.0 (-11, 3)	-5.0 (-10, 0)	-2.0 (-7, 0)
	8.0 ± 4.0 (76)	9.1 ± 4.0 (67)	9.0 ± 3.0 (55)	9.2 ± 3.5 (39)	8.8 ± 3.3 (28)	9.3 ± 3.4 (21)	7.8 ± 1.3 (5)
	8.0 (0, 18)	8.0 (2, 19)	9.0 (3, 15)	9.0 (1, 16)	8.0 (4, 16)	9.0 (4, 16)	8.0 (6, 9)
	-3.2 ± 3.2 (67)	-3.8 ± 3.9 (63)	-3.4 ± 3.3 (48)	-3.3 ± 3.2 (36)	-4.9 ± 4.0 (25)	-4.6 ± 3.1 (13)	0 ^{a)}
	-2.0 (-14, 2)	-3.0 (-15, 3)	-3.0 (-11, 4)	-3.0 (-12, 1)	-4.0 (-12, 2)	-4.0 (-11, 0)	

上段：ベースラインの MG-ADL 総スコア（平均値±標準偏差（評価例数））

下段：投与 43 日目の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（中央値（最小値，最大値））

a) 個別値

安全性について、すべての有害事象及び全体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 43 のとおりであった。なお、本試験における有害事象は、有害事象が発現した時点の直近の本剤の用量（7 mg/kg 相当投与時又は 10 mg/kg 相当投与時）で集計された。

表 43 すべての有害事象及び全体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（安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人集団	
	7 mg/kg 相当投与時	10 mg/kg 相当投与時	7 mg/kg 相当投与時	10 mg/kg 相当投与時
評価例数	98	96	7	7
すべての有害事象	68 (69.4)	86 (89.6)	6 (85.7)	7 (100)
重篤な有害事象	9 (9.2)	22 (22.9)	0	2 (28.6)
全体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	31 (31.6)	36 (37.5)	3 (42.9)	3 (42.9)
下痢	15 (15.3)	22 (22.9)	1 (14.3)	2 (28.6)
COVID-19	10 (10.2)	14 (14.6)	0	0
悪心	8 (8.2)	13 (13.5)	0	1 (14.3)
腹痛	8 (8.2)	5 (5.2)	2 (28.6)	2 (28.6)
発熱	7 (7.1)	12 (12.5)	3 (42.9)	2 (28.6)
血中 IgG 減少	6 (6.1)	14 (14.6)	1 (14.3)	1 (14.3)
関節痛	5 (5.1)	8 (8.3)	0	0
上咽頭炎	5 (5.1)	4 (4.2)	1 (14.3)	1 (14.3)
疲労	5 (5.1)	2 (2.1)	0	0
重症筋無力症	4 (4.1)	8 (8.3)	0	1 (14.3)
上気道感染	3 (3.1)	7 (7.3)	0	0
転倒	3 (3.1)	5 (5.2)	0	0
口腔咽頭痛	3 (3.1)	5 (5.2)	1 (14.3)	0
末梢性浮腫	2 (2.0)	7 (7.3)	0	2 (28.6)
嘔吐	2 (2.0)	6 (6.3)	0	0
リンパ球数減少	2 (2.0)	5 (5.2)	1 (14.3)	0
浮動性めまい	1 (1.0)	8 (8.3)	0	0
上腹部痛	1 (1.0)	5 (5.2)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (1.0)	5 (5.2)	0	0
口腔ヘルペス	1 (1.0)	5 (5.2)	0	0
高血圧	0	7 (7.3)	0	0

発現例数（発現割合（%））

死亡は、7 mg/kg 相当投与時 1.0%（1/98 例：肺炎）、10 mg/kg 相当投与時 3.1%（3/96 例：COVID-19、COVID-19 肺炎・呼吸不全、心筋梗塞各 1 例）に認められ、7 mg/kg 相当投与時の肺炎を除き、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は、表 44 のとおりであった。

表 44 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）

7 mg/kg 相当投与時	重症筋無力症 3 例、COVID-19、副腎障害・後腹膜新生物・胸腺腫、亜急性皮膚エリテマトーデス ^{a)} 、変形性関節症、脊椎手術各 1 例
10 mg/kg 相当投与時	重症筋無力症 3 例、重症筋無力症クリーゼ 3 例、COVID-19 1 例、重症筋無力症・黄斑円孔、浸潤性乳管癌、尿路性敗血症・排尿困難、無菌性髄膜炎 ^{a)} 、脊椎手術、重症筋無力症クリーゼ・食道食物嵌入、出血性十二指腸潰瘍、大腸ポリープ、心筋梗塞・胸痛、合併症を伴う虫垂炎・肝膿瘍、一過性全健忘各 1 例

a) 治験薬との因果関係が否定されていない事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、7 mg/kg 相当投与時 6.1%（6/98 例：重症筋無力症 2 例、副腎障害・後腹膜新生物・胸腺腫、肺炎、腱障害・腱鞘炎、亜急性皮膚エリテマトーデス各 1 例）、10 mg/kg 相当投与時 15.6%（15/96 例：重症筋無力症 3 例、重症筋無力症クリーゼ、インターフェロン γ 応答測定陽性、血中 IgG 減少各 2 例、COVID-19、浸潤性乳管癌、尿路性敗血症、無菌性髄膜炎、肝機能検査値上昇、合併症を伴う虫垂炎各 1 例）に認められ、7 mg/kg 相当投与時の亜急性皮膚エリテマトーデス、腱障害・腱鞘炎（各 1 例）、10 mg/kg 相当投与時の血中 IgG 減少（2 例）、無菌性髄膜炎（1 例）を除き、治験薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 第Ⅲ相試験計画の妥当性について

機構は、本剤の開発計画について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

MG は、国内外ともに、病歴、症状、病原性自己抗体（抗 AChR 抗体、抗 MuSK 抗体）及び電気生理学的検査（反復神経刺激試験、単線維筋電図検査等）等に基づく神経筋接合部障害の有無に基づいて診断されている（MG 診療ガイドライン、Nat Rev Dis Primers 2019; 5: 30）。

gMG 患者について、本邦においては、抗 AChR 抗体陽性患者が 82%、抗 MuSK 抗体陽性の患者が 3% と推定されており（Clin Exp Neuroimmunol 2023; 14: 5-12）、世界的には、抗 AChR 抗体陽性患者が約 80～85%、抗 MuSK 抗体陽性の患者が約 6% と推定されている（Brain 2008; 131: 1940-52）。そのため、MG の診断、病原性自己抗体の種類に係る疫学は国内外で類似している。

gMG 治療は、国内外で薬剤の承認状況に若干の違いはあるものの、本邦の MG 診療ガイドラインにおける gMG の治療方法の基本方針は、欧米の診療ガイドライン（Neurology 2016; 87: 419-25、Ann NY Acad Sci 2018; 1412: 166-9 等）と同様であり、コリンエステラーゼ阻害薬、副腎皮質ステロイド又は非ステロイド性免疫抑制剤が治療初期で用いられ、それらで十分な効果が認められない場合は、IVIg、血漿交換療法又はエクリズマブ（遺伝子組換え）等が使用可能とされている。

以上に加え、第Ⅰ相試験（UP0060 試験）において日本人及び外国人の本剤の PK 及び PD において明らかな差異は認められなかったことから（6.R.1 参照）、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす内因性及び外因性の民族的要因に明らかな差異は認められていないと判断し、日本人 gMG 患者を含む第Ⅲ相試験（MG0003 試験及び MG0007 試験）を実施した。

検証的試験である MG0003 試験の主要評価項目に用いた MG-ADL は、8 項目（会話、咀嚼、嚥下、呼吸、歯磨き・櫛の使用の障害、椅子からの立ち上がり障害、複視及び眼瞼下垂）で構成される評価指標であり、MG の様々な臨床症状を正確に把握できる指標であることに加え、様々な言語に対応している。また、MG-ADL は、日常診療で広く使用されており（Muscle Nerve 2011; 44: 727-31）、他の gMG 治療薬の臨床試験においても、主要評価項目又は副次評価項目に用いる指標として使用されている。なお、MG-ADL スケールは、患者の報告に基づき医師がスコアを選択する指標として開発されたが、最近の報告（Muscle Nerve 2018; 57: 419-22）も踏まえ、MG0003 試験では、被験者に十分な説明を行った上で、被験

者自身がスコアを選択することとした。MG0003 試験の副次評価項目に用いた QMG 総スコアは、眼筋、顔面筋、球症状、粗大運動、体幹筋及び呼吸筋に関する計 13 項目（複視、眼瞼下垂、顔面筋力、4 オンスの水の飲込み、1～50 まで声に出して数えたときの発話能力、左右の握力、腕挙上及び脚挙上、頭部挙上並びに努力性肺活量）について、検査等の結果に基づき医師がスコアを選択する指標であり、国内外ともに gMG の評価に汎用されている。

MG0003 試験の主要評価項目の評価時期について、海外第Ⅱ相試験（MG0002 試験）で主要評価項目として QMG 総スコアのベースラインからの変化量は、投与期間 1 の治験薬最終投与から 1 週間後（投与 22 日目）に最大であったこと、MG0002 試験及び PPK/PD モデル（CL0460 解析）を用いたシミュレーションの結果に基づき、MG0003 試験の用法は治験薬を 1 週間間隔で 6 回投与する規定としたこと（6.R.2 参照）を踏まえ、治験薬最終投与 1 週間後の本剤投与 43 日目で評価することが妥当と考えた。

以上より、MG0003 試験の主要評価項目は、本剤投与 43 日目の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量とすることとした。

機構は、以下のように考える。

国際共同第Ⅲ相試験（MG0003 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明らかな差異はなく、国際共同第Ⅲ相試験に本邦からも参加して、本剤の有効性及び安全性を評価する方針を選択することは妥当であった。また、MG0003 試験の主要評価項目に、MG-ADL 総スコアを用い、MG0002 試験成績等を踏まえて、治験薬最終投与 1 週間後の投与 43 日目におけるベースラインからの変化量で評価することとしたことは妥当と判断する。ただし、患者の生活上の症状レベルを評価可能な MG-ADL スケールの結果に加え、易疲労筋の検出感度が高い QMG スコアの結果も gMG に対する有効性を評価する上では重要であるため、MG0003 試験成績に基づく本剤の有効性は、主要評価項目とした MG-ADL 総スコアの変化量に加え、副次評価項目とした QMG 総スコアの結果も踏まえて総合的に評価する方針とすることが適切と判断した。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 本剤の有効性について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（MG0003 試験）成績等に基づき、gMG 患者に対する本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

MG0003 試験における主要評価項目の結果、7 mg/kg 相当群及び 10 mg/kg 相当群いずれにおいてもプラセボに対する優越性が検証され、本剤群とプラセボ群との群間差は、臨床的意義のある MG-ADL 総スコアである 2 点以上の改善（Muscle Nerve 2011; 44: 727-31、Ann. N.Y. Acad. Sci 2012; 1274: 114-9）が認められた（表 39）。また、MG0003 試験の副次評価項目とした投与 43 日目の QMG 総スコアのベースラインからの変化量の結果は、表 46 のとおりであり、いずれの指標においても本剤の有効性は示された。

その上で、MG0003 試験における主要評価項目である MG-ADL 総スコア及び副次評価項目である QMG 総スコアのベースラインから投与 43 日目までの変化量について、日本人集団の結果は、表 45 及び表 46 のとおりであり、主要評価項目である MG-ADL 総スコアは、全体集団と異なる傾向が認められた一方で、副次評価項目とした QMG 総スコアでは全体集団と同様に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。

表 45 MG0003 試験における全体集団及び日本人集団の MG-ADL 総スコア (有効性解析対象集団)

	投与群	MG-ADL 総スコア			
		ベースライン ^{a)}	投与 43 日目 ^{a)}	変化量 ^{b)}	プラセボ群との群間差 [97.5%信頼区間]
全体集団	プラセボ群	8.4 ± 3.4 (67) 8.0 (3, 16)	7.8 ± 3.6 (64) 7.0 (0, 15)	-0.784 ± 0.488 (67)	
	7 mg/kg 相当群	8.4 ± 3.8 (66) 8.0 (3, 18)	5.1 ± 3.8 (64) 4.5 (0, 15)	-3.370 ± 0.486 (66)	-2 586 [-3.818, -1.354]
	10 mg/kg 相当群	8.1 ± 2.9 (67) 8.0 (3, 16)	4.8 ± 3.6 (62) 4.5 (0, 13)	-3.403 ± 0.494 (67)	-2 619 [-3.842, -1.397]
日本人集団	プラセボ群	9.8 ± 1.7 (4) 9.5 (8, 12)	7.5 ± 0.6 (4) 7.5 (7, 8)	-2 586 ± 1.277 (4)	
	7 mg/kg 相当群	8.8 ± 3.2 (5) 8.0 (5, 13)	8.0 ± 3.2 (5) 8.0 (3, 12)	-1 251 ± 1.049 (5)	1 334 [-2.351, 5.020]
	10 mg/kg 相当群	10.3 ± 2.2 (4) 10.0 (8, 13)	8.7 ± ^{c)} (3) 8.0 (7, 11)	-1 547 ± 1.113 (4)	1.039 [-3.019, 5.097]

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

b) 主要解析と同様の解析モデルに基づく最小二乗平均値 ± 標準誤差

c) 評価例数が 3 例のため標準偏差は算出せず

表 46 MG0003 試験における全体集団及び日本人集団の QMG 総スコア (有効性解析対象集団)

	投与群	QMG 総スコア			
		ベースライン ^{a)}	投与 43 日目 ^{a)}	変化量 ^{b)}	プラセボ群との群間差 [97.5%信頼区間]
全体集団	プラセボ群	15.8 ± 3.5 (67) 15.0 (11, 23)	14.9 ± 5.1 (64) 15.0 (3, 25)	-1.915 ± 0.682 (67)	
	7 mg/kg 相当群	15.4 ± 3.7 (66) 15.0 (9, 27)	11.2 ± 5.5 (64) 11.5 (0, 21)	-5.398 ± 0.679 (66)	-3.483 [-5.270, -1.696]
	10 mg/kg 相当群	15.6 ± 3.7 (67) 15.0 (11, 27)	10.0 ± 5.2 (62) 10.0 (1, 23)	-6.672 ± 0.692 (67)	-4.756 [-6.538, -2.975]
日本人集団	プラセボ群	12.5 ± 1.9 (4) 12.0 (11, 15)	11.5 ± 5.3 (4) 10.0 (7, 19)	-1 983 ± 1.758 (4)	
	7 mg/kg 相当群	17.0 ± 3.1 (5) 17.0 (12, 20)	14.2 ± 4.3 (5) 14.0 (9, 19)	-3 375 ± 1.356 (5)	-1 392 [-6.739, 3.955]
	10 mg/kg 相当群	14.5 ± 2.4 (4) 14.5 (12, 17)	12.0 ± ^{c)} (3) 11.0 (10, 15)	-2 904 ± 1.564 (4)	-0 921 [-6.394, 4.551]

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

b) 主要解析と同様の解析モデルに基づく最小二乗平均値 ± 標準誤差

c) 評価例数が 3 例のため標準偏差は算出せず

日本人集団の有効性について、全体集団と同様の傾向が認められなかった要因を考察するため、MG0003 試験に組み入れられた被験者背景を比較したところ、表 47 のとおりであり、全体集団と比較して、日本人集団では体重区分が 50 kg 未満の被験者が多く組み入れられ、副腎皮質ステロイド又は非ステロイド性免疫抑制剤を併用している割合が高い傾向であったが、全体集団と日本人集団で被験者背景は概ね同様であった。

表 47 MG0003 試験の被験者背景

		全体集団			日本人集団		
		プラセボ群	7 mg/kg 相当群	10 mg/kg 相当群	プラセボ群	7 mg/kg 相当群	10 mg/kg 相当群
例数		67	66	67	4	5	4
性別	男性	20 (29.9)	27 (40.9)	32 (47.8)	0	2 (40.0)	1 (25.0)
	女性	47 (70.1)	39 (59.1)	35 (52.2)	4 (100)	3 (60.0)	3 (75.0)
年齢	65 歳未満	51 (76.1)	49 (74.2)	51 (76.1)	3 (75.0)	4 (80.0)	4 (100)
	65 歳以上	16 (23.9)	17 (25.8)	16 (23.9)	1 (25.0)	1 (20.0)	0
体重	35 kg 以上 50 kg 未満	4 (6.0)	7 (10.6)	1 (1.5)	1 (25.0)	3 (60.0)	0
	50 kg 以上 70 kg 未満	16 (23.9)	19 (28.8)	26 (38.8)	2 (50.0)	0	3 (75.0)
	70 kg 以上 100 kg 未満	35 (52.2)	26 (39.4)	22 (32.8)	1 (25.0)	2 (40.0)	0
	100 kg 以上	12 (17.9)	14 (21.2)	18 (26.9)	0	0	1 (25.0)
病原性自己抗体 ^{a)}	抗 AChR 抗体陽性	59 (88.1)	60 (90.9)	60 (89.6)	4 (100)	4 (80.0)	2 (50.0)
	抗 MuSK 抗体陽性	8 (11.9)	5 (7.6)	8 (11.9)	0	1 (20.0)	2 (50.0)
MG-ADL 総スコア ^{b)}	5 点未満	10 (14.9)	11 (16.7)	6 (9.0)	0	0	0
	5 点以上	57 (85.1)	55 (83.3)	61 (91.0)	4 (100)	5 (100)	4 (100)
胸腺摘除 ^{b)}	あり	31 (46.3)	32 (48.5)	20 (29.9)	3 (75.0)	3 (60.0)	1 (25.0)
	なし	36 (53.7)	34 (51.5)	47 (70.1)	1 (25.0)	2 (40.0)	3 (75.0)
副腎皮質ステロイド ^{b)}	併用あり	38 (56.7)	42 (63.6)	48 (71.6)	4 (100)	4 (80.0)	4 (100)
	併用なし	29 (43.3)	24 (36.4)	19 (28.4)	0	1 (20.0)	0
非ステロイド性免疫抑制剤 ^{b)}	併用あり	32 (47.8)	31 (47.0)	37 (55.2)	4 (100)	5 (100)	4 (100)
	併用なし	35 (52.2)	35 (53.0)	30 (44.8)	0	0	0
コリンエステラーゼ阻害薬 ^{b)}	併用あり	59 (88.1)	55 (83.3)	57 (85.1)	3 (75.0)	4 (80.0)	2 (50.0)
	併用なし	8 (11.9)	11 (16.7)	10 (14.9)	1 (25.0)	1 (20.0)	2 (50.0)

例数 (割合)

a) 組入れ前の検査結果に基づき分類した。なお、7 mg/kg 相当群の 1 例は、組入れ前は抗 AChR 抗体、抗 MuSK 抗体ともに不明であったが、ベースライン時は抗 AChR 抗体陽性であった。また、10 mg/kg 相当群の 1 例は、組入れ前は抗 AChR 抗体、抗 MuSK 抗体ともに陽性であったが、ベースライン時は抗 AChR 抗体のみ陽性であった。

b) ベースライン時の情報に基づき分類した。

MG0003 試験における日本人集団の MG-ADL 総スコアの経時的推移は表 48 のとおりであり、プラセボ群の 2 例（被験者番号 A 及び C）及び 7 mg/kg 相当群の 2 例（被験者番号 E 及び F）により、日本人集団において全体集団と同様の傾向が認められなかったと考えられたものの、当該被験者の患者背景からは明確な要因は特定できなかった。

表 48 MG0003 試験における日本人各被験者の MG-ADL 総スコアのベースラインからの経時的推移

	被験者番号	ベースライン	MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量					
			投与 8 日目	投与 15 日目	投与 22 日目	投与 29 日目	投与 36 日目	投与 43 日目
プラセボ群	A	12	-3	-1	-3	-2	-1	-5
	B	9	-2	-3	-3	-1	-3	-1
	C	10	0	0	3	0	-1	-3
	D	8	0	0	-1	-1	0	0
7 mg/kg 相当群	E	8	0	2	3	2	3	4
	F	5	1	0	1	0	1	3
	G	11	0	1	-1	-1	-1	-3
	H	7	0	-2	-2	-3	-4	-4
	I	13	-2	0	-2	-3	-5	-4
10mg/kg 相当群	J	8	-1	-1	-1	-1	-1	-1
	K	13	0	-2	-2	-1	-2	-2
	L	11	3	1	-1	0	-2	-3
	M	9	-3	-5 ^{a)}	—	—	—	—

a) 早期中止時（最終投与 2 日後）の値

以上より、日本人集団において全体集団と同様の傾向が認められなかった明確な要因は特定できなかったものの、日本人被験者数が少なかったことから評価には限界があり、日本人集団のプラセボ群において MG-ADL 総スコアの改善が認められた 2 例が日本人集団の有効性の結果に影響を及ぼした可能性がある。日本人集団の 7 mg/kg 相当群及び 10 mg/kg 相当群において改善が認められた被験者の MG-ADL 総スコアのベースラインからの経時的推移は全体集団と同様であったことを考慮すると、MG0003 試験の全体集団の成績を基に日本人 gMG 患者における本剤の有効性を説明することは可能と判断した。

MG0003 試験における MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの各症状に関するサブスコア別での有効性を確認した。その結果は表 49 及び表 50 のとおりであり、本剤群ではプラセボ群と比較して変化量が大きく、各症状が改善している傾向が認められ、いずれの症状に対しても本剤の有効性が一貫して示された。

表 49 MG-ADL 総スコアの各サブスコアのベースラインから投与 43 日目までの変化量 (MG0003 試験)

サブスコア ^{c)}	プラセボ群			7 mg/kg 相当群			10 mg/kg 相当群		
	ベースライン ^{a)}	投与 43 日目 ^{a)}	変化量 ^{b)}	ベースライン ^{a)}	投与 43 日目 ^{a)}	変化量 ^{b)}	ベースライン ^{a)}	投与 43 日目 ^{a)}	変化量 ^{b)}
眼筋	2.9±1.6 (67) 3.0 (0, 6)	2.8±1.7 (64) 3.0 (0, 6)	-0.1±0.9	2.6±1.8 (66) 3.0 (0, 6)	1.9±1.7 (64) 2.0 (0, 6)	-0.8±1.3	2.6±1.7 (67) 2.0 (0, 6)	1.6±1.8 (62) 1.0 (0, 6)	-1.0±1.2
球症状	2.4±1.6 (67) 2.0 (0, 6)	2.2±1.6 (64) 2.0 (0, 6)	-0.2±1.4	2.5±1.7 (66) 3.0 (0, 7)	1.3±1.4 (64) 1.0 (0, 5)	-1.3±1.7	2.6±1.6 (67) 3.0 (0, 6)	1.3±1.4 (62) 1.0 (0, 4)	-1.3±1.5
粗大運動又は四肢筋	2.2±1.2 (67) 2.0 (0, 5)	1.9±1.3 (64) 2.0 (0, 5)	-0.3±1.0	2.2±1.5 (66) 2.0 (0, 5)	1.2±1.2 (64) 1.0 (0, 4)	-1.0±1.3	2.0±1.2 (67) 2.0 (0, 5)	1.3±1.2 (62) 1.0 (0, 5)	-0.7±1.1
呼吸筋	1.0±0.6 (67) 1.0 (0, 2)	1.0±0.7 (64) 1.0 (0, 2)	0.0±0.5	1.0±0.5 (66) 1.0 (0, 2)	0.8±0.7 (64) 1.0 (0, 2)	-0.3±0.6	0.9±0.5 (67) 1.0 (0, 2)	0.6±0.7 (62) 0.0 (0, 2)	-0.3±0.7

a) 上段：平均値±標準偏差（評価例数）、下段：中央値（最小値，最大値）

b) 平均値±標準偏差

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

表 50 QMG 総スコアの各サブスコアのベースラインから投与 43 日目までの変化量 (MG0003 試験)

サブスコア ^{c)}	プラセボ群			7 mg/kg 相当群			10 mg/kg 相当群		
	ベースライン ^{a)}	投与 43 日目 ^{a)}	変化量 ^{b)}	ベースライン ^{a)}	投与 43 日目 ^{a)}	変化量 ^{b)}	ベースライン ^{a)}	投与 43 日目 ^{a)}	変化量 ^{b)}
眼筋	2.9±1.8 (67) 3.0 (0, 6)	2.8±1.7 (64) 3.0 (0, 6)	-0.1±1.5	2.8±1.8 (66) 3.0 (0, 6)	2.1±1.9 (64) 2.0 (0, 6)	-0.7±1.6	2.9±1.7 (67) 3.0 (0, 6)	1.6±1.8 (62) 1.0 (0, 6)	-1.2±1.6
顔面筋	0.8±0.8 (67) 1.0 (0, 3)	0.8±0.8 (64) 1.0 (0, 3)	0.0±0.6	0.9±0.7 (66) 1.0 (0, 3)	0.5±0.7 (64) 0.0 (0, 3)	-0.4±0.7	1.0±0.8 (67) 1.0 (0, 3)	0.5±0.6 (62) 0.5 (0, 3)	-0.5±0.7
球症状	1.5±1.5 (67) 1.0 (0, 5)	1.2±1.4 (64) 1.0 (0, 5)	-0.3±1.2	1.2±1.2 (66) 1.0 (0, 4)	0.6±0.9 (64) 0.0 (0, 4)	-0.7±1.2	1.5±1.3 (67) 1.0 (0, 5)	0.7±0.9 (62) 0.0 (0, 3)	-0.8±1.3
粗大運動	8.3±2.3 (67) 8.0 (4, 13)	7.9±2.9 (64) 8.0 (1, 16)	-0.4±2.1	8.5±2.4 (66) 9.0 (0, 13)	6.5±3.1 (64) 7.0 (0, 11)	-2.0±2.6	7.9±2.5 (67) 8.0 (3, 18)	5.6±3.1 (62) 6.0 (0, 13)	-2.4±2.7
体幹筋	1.7±0.6 (67) 2.0 (0, 3)	1.5±0.7 (64) 2.0 (0, 3)	-0.2±0.6	1.6±0.6 (66) 2.0 (0, 3)	1.1±0.8 (64) 1.0 (0, 3)	-0.5±0.7	1.6±0.6 (67) 2.0 (0, 3)	1.0±0.7 (62) 1.0 (0, 3)	-0.5±0.7
呼吸筋	0.6±0.9 (67) 0.0 (0, 3)	0.7±0.9 (64) 0.0 (0, 3)	0.1±0.7	0.5±0.9 (66) 0.0 (0, 3)	0.5±0.9 (64) 0.0 (0, 3)	-0.1±0.6	0.7±1.0 (67) 0.0 (0, 3)	0.4±0.7 (61) 0.0 (0, 3)	-0.2±0.7

a) 上段：平均値±標準偏差（評価例数）、下段：中央値（最小値，最大値）

b) 平均値±標準偏差

c) 眼筋：複視、眼瞼下垂、顔面筋：顔面筋力、球症状：4 オンスの水の飲み込み、1～50 まで声を出して数えたときの発話能力、粗大運動：左右の握力、腕挙上、脚挙上、体幹筋：頭部挙上、呼吸筋：努力性肺活量

以上より、MG0003 試験において、MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアについて gMG 患者に対する本剤の有効性は一貫して示されており、本剤投与により認められた MG の症状改善には臨床的意義があると考えられる。

また、治療サイクルを繰り返したときの有効性について、長期継続投与試験（MG0007 試験）の各治療サイクルにおけるベースラインから投与 43 日目（本剤最終投与 1 週間後）までの変化量は表 42 のとおりであり、各治療サイクル間で有効性に明らかな差異は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

検証的試験として実施された国際共同第Ⅲ相試験である MG0003 試験において、主要評価項目である投与 43 日目における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して 7 mg/kg 相当群及び 10 mg/kg 相当群のいずれにおいても有意な改善が認められた。また、MG0003 試験の副次評価項目に設定された QMG 総スコアのベースラインからの変化量においても、主要評価項目と同様に、プラセボ群と比較して 7 mg/kg 相当群及び 10 mg/kg 相当群のいずれにおいても改善傾向が認められてい

ることから、MG0003 試験の成績から、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、MG0007 試験の成績を踏まえると、治療サイクルを繰り返したときにおいても本剤の有効性が示唆されたと判断する。

MG0003 試験の主要評価項目である投与 43 日目における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量について、日本人集団では全体集団と同様の傾向は認められず、その要因となる患者背景は特定されていない。しかしながら、本剤の有効性評価に影響を及ぼす外因性の民族的要因は特定されておらず、PK、及び病因となる自己抗体を含む総 IgG 濃度及び各 IgG サブクラス濃度の変化率は日本人集団と全体集団で概ね同様であること（6.R.1 参照）等を踏まえると、日本人と外国人の gMG 患者において、本剤の有効性に明らかな民族差が認められる可能性は低い。また、MG0003 試験の投与 43 日目における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の日本人各被験者の分布（表 48）は、プラセボ群、7 mg/kg 群又は 10 mg/kg 群のいずれの群においても外国人集団の分布の範囲内（プラセボ群：-6～9、7 mg/kg 群：-13～7、10 mg/kg 群：-10～7）であったことを考慮すると、MG0003 試験に組み入れられた日本人症例数は限られていたことが影響した旨の申請者の説明について、一定の理解は可能である。以上に加え、MG0003 試験の副次評価項目である QMG 総スコアの変化量は日本人集団と全体集団でいずれもプラセボ群と比べて改善する方向であったこと等も考慮すると、MG0003 試験の全体集団の結果に基づき、日本人 gMG 患者に対する本剤の有効性を評価することは可能と判断する。

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

7.R.2.2 抗 AChR 抗体陽性及び抗 MuSK 抗体陽性別の有効性について

機構は、MG0003 試験における抗 AChR 抗体陽性及び抗 MuSK 抗体陽性別の本剤の有効性について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

MG0003 試験における抗 AChR 抗体陽性及び抗 MuSK 抗体陽性別のベースラインから投与 43 日目の MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの変化量は表 51 のとおりであった。全体の約 9 割が抗 AChR 抗体陽性患者であり、抗 AChR 抗体陽性患者集団では MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアいずれにおいてもプラセボ群と比較して 7 mg/kg 相当群及び 10 mg/kg 相当群で改善する傾向が認められた。また、抗 MuSK 抗体陽性患者集団の症例数は全体の約 1 割であり、有効性の評価には限界があるものの、MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアいずれにおいてもプラセボ群と比較して 7 mg/kg 相当群及び 10 mg/kg 相当群で改善する傾向が認められた。以上より、抗 AChR 抗体陽性及び抗 MuSK 抗体陽性 gMG 患者のいずれに対しても本剤の有効性が示されていると判断した。

表 51 抗 AChR 抗体陽性及び抗 MuSK 抗体陽性別の本剤の有効性 (MG0003 試験)

		投与群	ベースライン ^{a)}	投与 43 日目 ^{a)}	変化量 ^{b)}	プラセボ群との比較 [97.5%信頼区間]
MG-ADL 総スコア	抗 AChR 抗体 陽性集団	プラセボ群	8.4 ± 3.4 (59) 8.0 (3, 16)	7.6 ± 3.5 (57) 7.0 (0, 15)	-1 360 ± 0 944	
		7 mg/kg 相当群	8.0 ± 3.6 (60) 7.0 (3, 18)	5.2 ± 3.8 (58) 4.5 (0, 15)	-3 313 ± 0 961	-1 953 [-3 208, -0.698]
		10 mg/kg 相当群	8.0 ± 2.9 (60) 8.0 (3, 16)	4.8 ± 3.6 (56) 4.0 (0, 13)	-3 625 ± 0 944	-2 265 [-3 518, -1.012]
	抗 MuSK 抗体 陽性集団	プラセボ群	8.8 ± 3.7 (8) 9.0 (3, 14)	9.6 ± 4.4 (7) 9.0 (3, 15)	2 283 ± 1 945	
		7 mg/kg 相当群	11.0 ± 3.5 (5) 12.0 (6, 15)	3.2 ± 3.8 (5) 2.0 (0, 9)	-7 275 ± 1 943	-9 558 [-15 246, -3.870]
		10 mg/kg 相当群	9.3 ± 2.7 (8) 9.0 (5, 14)	4.9 ± 3.6 (7) 5.0 (0, 9)	-4 163 ± 1 775	-6 446 [-11.030, -1.862]
QMG 総スコア	抗 AChR 抗体 陽性集団	プラセボ群	15.6 ± 3.4 (59) 15.0 (11, 23)	14.8 ± 5.1 (57) 15.0 (3, 25)	-3.643 ± 1 282	
		7 mg/kg 相当群	15.3 ± 3.6 (60) 15.0 (9, 25)	11.5 ± 5.4 (58) 12.0 (0, 21)	-6.771 ± 1 299	-3 128 [-5.043, -1.214]
		10 mg/kg 相当群	15.8 ± 3.6 (60) 15.0 (11, 27)	10.0 ± 5.2 (56) 10.0 (1, 23)	-8.425 ± 1 280	-4.782 [-6.699, -2.866]
	抗 MuSK 抗体 陽性集団	プラセボ群	17.9 ± 4.0 (8) 19.0 (12, 23)	16.4 ± 5.4 (7) 15.0 (11, 24)	-3.872 ± 2 209	
		7 mg/kg 相当群	17.0 ± 5.8 (5) 14.0 (13, 27)	7.2 ± 5.5 (5) 4.0 (2, 15)	-10.786 ± 2 508	-6.915 [-14.235, 0.406]
		10 mg/kg 相当群	14.0 ± 3.6 (8) 13.0 (11, 21)	9.6 ± 4.7 (7) 10.0 (3, 17)	-7.011 ± 2 180	-3 140 [-9.725, 3.446]

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

b) 主要解析と同様の解析モデルに基づく最小二乗平均値 ± 標準誤差

機構は、申請者より提示された MG0003 試験の成績から、本剤は、病原性自己抗体の種類によらず、gMG に対して有効性を有するものと判断する。

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、以下の 7.R.3.1～7.R.3.4 における検討により、本剤投与による重篤な感染症、無菌性髄膜炎等については注意を要するが、これらの事象について適切な注意喚起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、有効性 (7.R.2 参照) 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

機構は、国際共同第Ⅲ相試験 (MG0003 試験) 及び長期継続投与試験 (MG0007 試験) の成績から、本剤投与時の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

MG0003 試験における主な有害事象の発現状況 (表 40) について、すべての有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して、7 mg/kg 相当群及び 10 mg/kg 相当群で高い傾向が認められ、7 mg/kg 相当群と 10 mg/kg 相当群は同程度であった。死亡は認められず、重篤な有害事象の発現割合は投与群間で同程度であり、重篤な有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、プラセボ群で 1 例 (筋力低下)、7 mg/kg 相当群で 3 例 (関節痛、嘔吐、胃炎各 1 例)、10 mg/kg 相当群で 2 例 (胸痛、頭痛各 1 例) に認められたが、いずれの事象も転帰は回復であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群及び 7 mg/kg 相当群と比較して、10 mg/kg 相当群で高い傾向が認められ、治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事

象は、7 mg/kg 相当群で 2 例（関節痛、頭痛各 1 例）、10 mg/kg 相当群で 3 例（下痢、口腔ヘルペス、上腹部痛・嘔吐各 1 例）に認められたが、いずれの事象も転帰は回復であった。

本剤長期投与時の安全性として、MG0003 試験及び MG0007 試験成績を統合した各治療サイクルから次の治療サイクルまでの有害事象発現状況は、表 52 のとおりであり、すべての有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合のいずれも、7 mg/kg 相当投与時と比較して、10 mg/kg 相当投与時で高い傾向であった。また、治療サイクルの増加に伴って有害事象の発現割合が増加する傾向は、7 mg/kg 相当投与時及び 10 mg/kg 相当投与時のいずれにおいても認められなかった。

表 52 各治療サイクルから次の治療サイクルまでの有害事象の発現状況（MG0003 試験及び MG0007 試験統合安全性解析（Pool S2））

		全体	サイクル 1 ^{a)}	サイクル 2	サイクル 3	サイクル 4	サイクル 5	サイクル 6	サイクル 7
7 mg/kg 相当 投与時	評価例数	133	94	69	48	40	28	17	9
	すべての有害事象	103 (77.4)	68 (72.3)	44 (63.8)	25 (52.1)	19 (47.5)	15 (53.6)	9 (52.9)	5 (55.6)
	重篤な有害事象	14 (10.5)	7 (7.4)	3 (4.3)	1 (2.1)	2 (5.0)	2 (7.1)		
	中止に至った有害事象	8 (6.0)	3 (3.2)	3 (4.3)	1 (2.1)	1 (2.5)	0		
10 mg/kg 相当 投与時	評価例数	131	94	74	65	52	35	26	15
	すべての有害事象	120 (91.6)	79 (84.0)	56 (75.7)	42 (64.6)	34 (65.4)	31 (88.6)	19 (73.1)	11 (73.3)
	重篤な有害事象	29 (22.1)	13 (13.8)	6 (8.1)	4 (6.2)	3 (5.8)	4 (11.4)		
	中止に至った有害事象	21 (16.0)	10 (10.6)	5 (6.8)	2 (3.1)	3 (5.8)	1 (2.9)		

発現例数（発現割合（%））

a) MG0003 試験から MG0007 試験に組み入れられた被験者のうち、MG0003 試験で本剤群であった被験者は、MG0003 試験での本剤投与がサイクル 1 とされた。また、MG0003 試験でプラセボ群であった被験者は、MG0007 試験の 1 回目のサイクル投与がサイクル 1 とされた。

また、MG0003 試験及び MG0007 試験の日本人集団における有害事象の発現状況は表 40 及び表 43 のとおり、有害事象の種類及び発現割合は全体集団で概ね同様であり、日本人集団で特異的な有害事象等は認められず、日本人特有の安全性上の懸念は示されなかった。

機構は、病原性自己抗体別の gMG 患者に対する本剤の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

病原性自己抗体別の有害事象発現状況は表 53 のとおりであり、抗 MuSK 抗体陽性被験者の例数は少なく、比較には限界があるものの、病原性自己抗体の違いによる有害事象の発現割合に明らかな差異は認められなかった。

表 53 病原性自己抗体別の有害事象の発現状況 (MG0003 試験及び MG0007 試験、安全性解析対象集団)

	MG0003 試験						MG0007 試験			
	抗 AChR 抗体陽性			抗 MuSK 抗体陽性			抗 AChR 抗体陽性		抗 MuSK 抗体陽性	
	プラセボ群	7 mg/kg 相当群	10 mg/kg 相当群	プラセボ群	7 mg/kg 相当群	10 mg/kg 相当群	7 mg/kg 相当投与時	10 mg/kg 相当投与時	7 mg/kg 相当投与時	10 mg/kg 相当投与時
評価例数	59	58	62	8	5	8	89	91	9	5
すべての有害事象	41 (69.5)	47 (81.0)	52 (83.9)	3 (37.5)	4 (80.0)	5 (62.5)	61 (68.5)	82 (90.1)	7 (77.8)	4 (80.0)
重篤な有害事象	6 (10.2)	5 (8.6)	7 (11.3)	0	0	0	8 (9.0)	21 (23.1)	1 (11.1)	1 (20.0)
投与中止に至った有害事象	2 (3.4)	2 (3.4)	4 (6.5)	0	0	1 (12.5)	6 (6.7)	14 (15.4)	0	2 (40.0)
抗 AChR 抗体陽性のいずれかの群で 5%以上、又は抗 MuSK 抗体陽性のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象										
頭痛	13 (22.0)	27 (46.6)	23 (37.1)	0	2 (40.0)	3 (37.5)	29 (32.6)	34 (37.4)	2 (22.2)	2 (40.0)
下痢	9 (15.3)	13 (22.4)	10 (16.1)	0	2 (40.0)	1 (12.5)	13 (14.6)	22 (24.2)	1 (11.1)	0
発熱	1 (1.7)	8 (13.8)	13 (21.0)	0	0	1 (12.5)	6 (6.7)	11 (12.1)	1 (11.1)	1 (20.0)
高血圧	0	5 (8.6)	0	0	0	0	0	6 (6.6)	0	1 (20.0)
悪心	5 (8.5)	4 (6.9)	6 (9.7)	0	1 (20.0)	2 (25.0)	8 (9.0)	13 (14.3)	0	0
関節痛	2 (3.4)	3 (5.2)	5 (8.1)	0	0	0	5 (5.6)	8 (8.8)	0	0
重症筋無力症	3 (5.1)	3 (5.2)	3 (4.8)	0	0	0	3 (3.4)	7 (7.7)	1 (11.1)	1 (20.0)
発疹	0	3 (5.2)	2 (3.2)	0	0	1 (12.5)	2 (2.2)	3 (3.3)	1 (11.1)	0
筋痙攣	1 (1.7)	3 (5.2)	0	0	0	0	1 (1.1)	3 (3.3)	0	0
嘔吐	1 (1.7)	2 (3.4)	3 (4.8)	0	0	1 (12.5)	2 (2.2)	6 (6.6)	0	0
インフルエンザ様疾患	0	2 (3.4)	2 (3.2)	0	0	0	1 (1.1)	5 (5.5)	0	0
尿路感染	4 (6.8)	2 (3.4)	1 (1.6)	0	0	1 (12.5)	3 (3.4)	0	0	0
上腹部痛	2 (3.4)	2 (3.4)	1 (1.6)	0	1 (20.0)	1 (12.5)	1 (1.1)	5 (5.5)	0	0
上気道感染	1 (1.7)	2 (3.4)	1 (1.6)	0	0	0	3 (3.4)	6 (6.6)	0	1 (20.0)
上咽頭炎	3 (5.1)	1 (1.7)	4 (6.5)	0	0	1 (12.5)	5 (5.6)	4 (4.4)	0	0
筋肉痛	1 (1.7)	1 (1.7)	4 (6.5)	0	0	0	0	4 (4.4)	0	0
COVID-19	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.6)	0	0	0	9 (10.1)	14 (15.4)	1 (11.1)	0
傾眠	3 (5.1)	1 (1.7)	0	0	0	0	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0
口腔咽頭痛	1 (1.7)	0	3 (4.8)	0	0	0	2 (2.2)	5 (5.5)	1 (11.1)	0
転倒	3 (5.1)	0	2 (3.2)	0	0	0	3 (3.4)	5 (5.5)	0	0
腹痛	1 (1.7)	0	2 (3.2)	0	0	0	7 (7.9)	5 (5.5)	1 (11.1)	0
口腔ヘルペス	0	0	2 (3.2)	0	0	1 (12.5)	1 (1.1)	5 (5.5)	0	0
浮動性めまい	1 (1.7)	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	8 (8.8)	0	0
リンパ球数減少	0	0	1 (1.6)	0	0	0	2 (2.2)	5 (5.5)	0	0
インターフェロン γ 応答測定陽性	0	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0	0	2 (40.0)
疲労	2 (3.4)	0	1 (1.6)	0	0	0	5 (5.6)	2 (2.2)	0	0
末梢性浮腫	1 (1.7)	0	0	0	0	0	2 (2.2)	7 (7.7)	0	0
血中 IgG 減少	0	0	0	0	0	0	5 (5.6)	14 (15.4)	2 (22.2)	0

発現例数（発現割合（%））

機構は、以下のように考える。

MG0003 試験及び MG0007 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。

MG0003 試験においてプラセボ群と比較して本剤群で高い発現割合で認められた頭痛について、高度な事象も認められており、高度な頭痛は 7 mg/kg 相当群と比較して 10 mg/kg 相当群において多く認められている（7 mg/kg 相当群 1 例、10 mg/kg 相当群 6 例）。加えて、本薬の薬理作用により発現が懸念される感染症関連事象についてもプラセボ群と比較して 10 mg/kg 相当群で発現割合が高い傾向が認められている等、7 mg/kg 相当群と比較して、10 mg/kg 相当群で有害事象の発現割合が高い傾向が認められていることから、本剤の臨床用量については、7.R.5 で引き続き検討する。

また、臨床試験における有害事象の発現状況及び本薬の薬理作用等を踏まえ、過敏症反応及び注射部位反応、並びに感染症関連事象については、7.R.3.2 及び 7.R.3.3 において詳細に検討する。さらに、MG0007 試験において高度な頭痛等を伴う無菌性髄膜炎が認められていることに加え、無菌性髄膜炎が発症した

際に認められる頭痛、発熱、嘔吐、悪心等の事象が MG0003 試験においてプラセボ群と比較して本剤群で多く認められていることから、無菌性髄膜炎について 7.R.3.4 で詳細に検討する。

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 過敏症反応及び注射部位反応について

機構は、過敏症反応及び注射部位反応に関連する有害事象について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

MG0003 試験及び MG0007 試験における過敏症反応に関連する有害事象²³⁾の発現割合は表 54 のとおりであり、MG0003 試験においてプラセボ群では有害事象の発現は認められず、7 mg/kg 相当群及び 10 mg/kg 相当群で有害事象が認められているものの、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 54 過敏症反応に関連する有害事象（MG0003 試験及び MG0007 試験、安全性解析対象集団）

	MG0003 試験			MG0007 試験	
	プラセボ群	7 mg/kg 相当群	10 mg/kg 相当群	7 mg/kg 相当投与時	10 mg/kg 相当投与時
評価例数	67	64	69	98	96
すべての有害事象	0	5 (7.8)	4 (5.8)	7 (7.1)	6 (6.3)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
有害事象					
発疹	0	3 (4.7)	3 (4.3)	3 (3.1)	3 (3.1)
湿疹	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.0)
舌腫脹	0	1 (1.6)	0	0	0
紅斑性皮疹	0	0	1 (1.4)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	1 (1.0)	2 (2.1)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (1.0)	0
接触皮膚炎	0	0	0	1 (1.0)	0
手皮膚炎	0	0	0	1 (1.0)	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	1 (1.0)
皮膚炎	0	0	0	0	1 (1.0)

発現例数（発現割合（%））

また、MG0003 試験及び MG0007 試験における注射部位反応関連の有害事象²⁴⁾の発現割合は表 55 のとおりであり、MG0003 試験において、プラセボ群と比較して 7 mg 相当群及び 10 mg 相当群で発現割合が高い傾向が認められているものの、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

23) MedDRA SMQ 「過敏症」に含まれる事象

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

表 55 注射部位反応関連の有害事象の発現状況 (MG0003 試験及び MG0007 試験、安全性解析対象集団)

	MG0003 試験			MG0007 試験	
	プラセボ群	7 mg/kg 相当群	10 mg/kg 相当群	7 mg/kg 相当投与時	10 mg/kg 相当投与時
評価例数	67	64	69	98	96
すべての有害事象	2 (3.0)	4 (6.3)	4 (5.8)	10 (10.2)	8 (8.3)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
有害事象					
注射部位発疹	0	2 (3.1)	0	1 (1.0)	1 (1.0)
注入部位紅斑	0	1 (1.6)	1 (1.4)	0	0
注射部位紅斑	0	1 (1.6)	0	2 (2.0)	2 (2.1)
注射部位反応	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.0)
注射部位炎症	0	1 (1.6)	0	0	0
注入部位内出血	1 (1.5)	0	1 (1.4)	0	0
注入部位疼痛	0	0	1 (1.4)	0	0
血管穿刺部位内出血	0	0	1 (1.4)	0	0
注射部位不快感	0	0	1 (1.4)	0	0
注入部位反応	0	0	0	0	2 (2.1)
注射部位内出血	0	0	0	2 (2.0)	2 (2.1)
注射部位そう痒感	0	0	0	2 (2.0)	0
投与部位出血	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
投与部位発疹	0	0	0	1 (1.0)	0
注射部位変色	0	0	0	1 (1.0)	0
注入部位出血	0	0	0	0	1 (1.0)
注入部位発疹	0	0	0	0	1 (1.0)
注射部位蕁麻疹	1 (1.5)	0	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

以上より、本剤投与時の過敏症反応及び注射部位反応の発現に注意は必要と考えるものの、当該有害事象の発現が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

機構は、過敏症反応及び注射部位反応の有害事象の発現について、プラセボ群と比較して本剤群で高い割合で認められたことから、本剤投与時にはその発現に注意を要すると考えるものの、MG0003 試験及び MG0007 試験における有害事象の発現状況等を踏まえると、当該有害事象の発現が臨床上大きな問題となる可能性は低いと判断する。

7.R.3.3 感染症関連事象について

機構は、本剤は総 IgG 濃度を減少させ、免疫機能に影響を与える可能性があることから、本剤投与による感染症の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

MG0003 試験及び MG0007 試験における感染症関連の有害事象²⁵⁾は、表 56 のとおりであった。MG0003 試験において、すべての有害事象の発現割合は、プラセボ群と 7 mg/kg 相当群は同程度であったのに対し、10 mg/kg 相当群ではプラセボ群及び 7 mg/kg 相当群と比較して、高い傾向が認められた。また、MG0007 試験において、すべての有害事象の発現割合は、7 mg/kg 相当投与時と 10 mg/kg 相当投与時は同程度であったものの、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、7 mg/kg 相当投与時と比較して 10 mg/kg 相当投与時で高い傾向が認められた。死亡は、7 mg/kg 相当投与時で肺炎 1 例、10 mg/kg 相当投与時で COVID-19、COVID-19 肺炎・呼吸不全、心筋梗塞各 1 例が認められ、

25) MedDRA SOC 「感染症および寄生虫症」に含まれる事象 (PT 「無菌性髄膜炎」を除く。)

7 mg/kg 相当投与時の肺炎については因果関係が否定されていない²⁶⁾。また、死亡例を除く因果関係が否定できない重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 56 感染症関連の有害事象の発現状況 (MG0003 試験及び MG0007 試験、安全性解析対象集団)

	MG0003 試験			MG0007 試験	
	プラセボ群	7 mg/kg 相当群	10 mg/kg 相当群	7 mg/kg 相当投与時	10 mg/kg 相当投与時
評価例数	67	64	69	98	96
すべての有害事象	13 (19.4)	10 (15.6)	21 (30.4)	34 (34.7)	36 (37.5)
重篤な有害事象	1 (1.5)	0	0	2 (2.0)	5 (5.2)
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)	3 (3.1)
いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象					
尿路感染	4 (6.0)	2 (3.1)	2 (2.9)	3 (3.1)	0
上気道感染	1 (1.5)	2 (3.1)	1 (1.4)	3 (3.1)	7 (7.3)
上咽頭炎	3 (4.5)	1 (1.6)	5 (7.2)	5 (5.1)	4 (4.2)
COVID-19	1 (1.5)	1 (1.6)	1 (1.4)	10 (10.2)	14 (14.6)
口腔ヘルペス	0	0	3 (4.3)	1 (1.0)	5 (5.2)
帯状疱疹	0	0	1 (1.4)	0	3 (3.1)
副鼻腔炎	0	0	1 (1.4)	2 (2.0)	1 (1.0)
気管支炎	0	0	0	2 (2.0)	2 (2.1)
胃腸炎	0	0	0	2 (2.0)	0
歯肉炎	1 (1.5)	0	0	1 (1.0)	2 (2.1)

発現例数 (発現割合 (%))

本剤投与時の総 IgG 濃度値と感染症関連の有害事象の発現状況の関係について、以下のとおり検討を行った。

まず、MG0007 試験において、総 IgG 濃度が 2 g/L 以上となるまで、次の治療サイクルの開始は不可としていたことを踏まえ、MG0003 試験及び MG0007 試験において、感染症関連の有害事象発現前の総 IgG 濃度について 2 g/L をカットオフとして感染症関連の有害事象の発現割合の異同を確認した。その結果は、表 57 のとおりであり、MG0003 試験及び MG0007 試験のいずれにおいても、総 IgG 濃度の減少に伴って感染症関連の有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

表 57 MG0003 試験又は MG0007 試験の本剤投与時における
感染症関連の有害事象発現前の総 IgG 濃度 (2 g/L 未満又は以上) 別の感染症関連の有害事象の発現状況

	MG0003 試験		MG0007 試験	
	2 g/L 未満	2 g/L 以上	2 g/L 未満	2 g/L 以上
感染症関連の有害事象の 発現前の総 IgG 濃度				
評価例数	133		157	
すべての有害事象	6 (4.5)	26 (19.5)	15 (9.6)	55 (35.0)
重篤な有害事象	0	0	1 (0.6)	6 (3.8)
投与中止に至った有害事象	0	1 (0.8)	1 (0.6)	3 (1.9)

発現例数 (発現割合 (%))

次に、MG0003 試験及び MG0007 試験で本剤が投与された患者集団において、被験者ごとの総 IgG 濃度の最低値の四分位数別 (25 パーセンタイル以下、25 パーセンタイル超 50 パーセンタイル以下、50 パーセンタイル超 75 パーセンタイル以下、75 パーセンタイル超) の感染症関連の有害事象の発現状況についても検討した。その結果は、表 58 のとおりであり、総 IgG 濃度の減少に伴って感染症関連の有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

26) MG0007 試験で 7 mg/kg 相当投与時に認められた肺炎による死亡例は、60 代の男性であった。MG0003 試験ではプラセボが投与され、MG0007 試験で 7 mg/kg 相当で 2 回目のサイクル後 (本剤最終投与 57 日後 (本剤初回投与 210 日目)) に重篤な肺炎が発現し、発現後 29 日目に死亡した。肺炎の他、高度な事象として急性呼吸不全、急性腎障害、心不全及び急性呼吸窮迫症候群が認められていたが、いずれも本剤の因果関係は否定された。肺炎も治験責任医師は本剤との因果関係なしと判断したが、肺炎発現 6 日後の総 IgG 濃度が 4.8 g/L であり、IgG 低値が肺炎の一因となった可能性があったことから、申請者は本剤との因果関係は否定できないと判断した。

表 58 総 IgG 濃度の最低値の四分位数別における感染症関連の有害事象の発現状況
(MG0003 試験及び MG0007 試験統合安全性解析 (Pool S2))

	25 パーセンタイル ^{a)} 以下	25 パーセンタイル超 50 パーセンタイル ^{b)} 以下	50 パーセンタイル超 75 パーセンタイル ^{c)} 以下	75 パーセンタイル 超
評価例数	49	45	47	45
すべての有害事象	20 (40.8)	21 (46.7)	25 (53.2)	19 (42.2)
重篤な有害事象	1 (2.0)	2 (4.4)	4 (8.5)	1 (2.2)
投与中止に至った有害事象	1 (2.0)	2 (4.4)	2 (4.3)	1 (2.2)

発現例数 (発現割合 (%))

a) 総 IgG 濃度 (25 パーセンタイル) : 1.38 g/L

b) 総 IgG 濃度 (50 パーセンタイル) : 1.97 g/L

c) 総 IgG 濃度 (75 パーセンタイル) : 3.03 g/L

総 IgG 濃度 1 g/L 未満の状態が長期間持続すると、高度かつ再発性の感染症のリスクが増大するとの公表文献 (Semin Arthritis Rheum 2009; 39: 18-29) を踏まえると、本剤投与により重篤な感染症が発現するリスクは否定できないものの、本剤の投与方法はサイクル投与であり、治療サイクル終了後は徐々に総 IgG 濃度は上昇すること、IgA 及び IgM や B 細胞等、他の免疫系には影響をしないことから、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。

機構は、以下のように考える。

MG0003 試験における感染症関連事象の発現割合は、プラセボ群と比較して、7 mg/kg 相当群は同程度であったが、10 mg/kg 相当群では高い傾向が認められ、治験薬との因果関係が否定されていない感染症関連事象の発現割合も同様にプラセボ群と比較して 10 mg/kg 相当群で高い傾向が認められた。また、MG0007 試験においても感染症関連事象が一定程度認められており、本剤との因果関係が否定できない肺炎 (転帰死亡) も認められている。以上を踏まえると、本剤投与により重篤な感染症が生じる可能性があると判断する。

MG0003 試験及び MG0007 試験においては本剤投与時の総 IgG 濃度と感染症関連有害事象の発現に一定の傾向は認められていないが、総 IgG 濃度 1 g/L 未満の状態が長期間持続すると、高度かつ再発性の感染症のリスクが増大すること (Semin Arthritis Rheum 2009; 39: 18-29) が報告されていること等を踏まえると、IgG 減少に伴う免疫抑制状態が一定期間持続することで重篤な感染症が発現する可能性は否定できない。したがって、本剤の投与にあたっては、感染症の発現又は重篤化のリスクを最小限とするため、総 IgG 濃度の適切なモニタリングも含め患者の状態を十分に観察する必要があると判断する。

7.R.3.4 無菌性髄膜炎について

機構は、本剤の臨床試験において無菌性髄膜炎が認められたことから、本剤投与による無菌性髄膜炎のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

MG0007 試験において無菌性髄膜炎が 1 例報告された。当該症例は先行試験である MG0003 試験ではプラセボが投与されており、MG0003 試験から MG0007 試験に移行後、10 mg/kg 相当の初回投与 1.5 日後に無菌性髄膜炎が発現し、入院した。症状として高度な頭痛に加え、頸部硬直、発熱、下痢、悪心及び嘔吐が認められた。その後、頭痛は、発現 2 日後に改善し、発現 5 日後には回復して後遺症はなく退院した。その後の治験薬投与は中止された。当該症例の最終診断は薬剤性無菌性髄膜炎であった。また、本剤の臨床試験のうち、現在実施中の MOG-AD を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験

においても無菌性髄膜炎が2例に認められたが²⁷⁾、いずれの症例も治験薬の初回投与2日後に症状が発現し、その後の治験薬投与は中止され、後遺症はなく、回復している。

MG0003試験及びMG0007試験において、無菌性髄膜炎の症状として発現する頭痛、発熱等が認められていること等を踏まえ、無菌性髄膜炎と報告された症例以外に無菌性髄膜炎が疑われる症例（頭痛が認められ、かつ、発熱、又は悪心若しくは嘔吐が認められた症例）が認められていないかを確認した結果、当該条件に合致する被験者は、MG0003試験では7 mg/kg 相当群 10 例及び 10 mg/kg 相当群 14 例に認められた。また、MG0007試験では7 mg/kg 相当投与時 8 例及び 10 mg/kg 相当投与時 12 例に認められ、頭痛、かつ、発熱、又は悪心若しくは嘔吐の併発事象のサイクル（次の治療サイクルが開始されるまでの期間を含む）別での発現割合はサイクル1で7.6%（12/157 例）、サイクル2で4.1%（5/121 例）、サイクル3で0%（0/96 例）、サイクル4で2.9%（2/70 例）、サイクル5で3.8%（2/52 例）、サイクル6で3.1%（1/32 例）であり、サイクル1で発現割合が高い傾向が認められていた。しかしながら、MG0003試験及びMG0007試験において無菌性髄膜炎が疑われる症例は、当該事象発現後も本剤の投与が継続され、症状の重症化は認められなかったこと等から、いずれの症例においても薬剤性無菌性髄膜炎であった可能性は低いと考える。

以上より、MG0007試験において本剤投与により無菌性髄膜炎が発現した症例が1例認められたこと、MOG-ADを対象とした臨床試験で認められた治験薬との関連性が否定できない無菌性髄膜炎は本剤投与例の可能性があること、無菌性髄膜炎が発現した症例はいずれも高度な頭痛や発熱等の症状が認められ試験中止に至っていることを踏まえると、本剤投与により無菌性髄膜炎が発現する可能性について注意喚起することが適切であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

MG0007試験で無菌性髄膜炎が1例に認められており、MOG-ADを対象とした臨床試験でも治験薬との関連性が否定できない無菌性髄膜炎が認められている。また、無菌性髄膜炎とは診断されていないものの、頭痛等の無菌性髄膜炎に関連する症状が認められた症例が、本剤投与例で、MG0003試験では24例、MG0007試験では19例に認められており、当該症例の中に無菌性髄膜炎であった症例が含まれていた可能性は否定できない。加えて、海外第I相試験（UP0018試験）において、皮下投与よりも高曝露条件となる7 mg/kgの静脈内投与群で悪心、発熱、嘔吐及び頭痛（頭痛の発現4例中3例が高度）が認められている。

以上を踏まえると、本剤投与により、高度な頭痛等の症状を呈する無菌性髄膜炎が発現する可能性がある。また、本剤の臨床試験で発現した無菌性髄膜炎（無菌性髄膜炎が疑われる症例を含む）は、投与中止等により、いずれも回復しているものの、無菌性髄膜炎に関連する症状が認められた場合には速やかに治療介入が必要な場合もあり、細菌性髄膜炎等の重篤な感染症との鑑別を含め適切に診断するとともに、適切な処置を行うことが重要である。

したがって、本剤の投与に当たっては、無菌性髄膜炎の発現に注意する必要があると判断する。また、無菌性髄膜炎に関連する症状が認められた場合の適切な鑑別診断に資する情報として、本剤投与による無菌性髄膜炎（無菌性髄膜炎が疑われる症例を含む）の発現状況を適切に情報提供する必要があると判断する。

27) 2023年6月時点で、開鍵されていないため、無菌性髄膜炎が報告された2例で本剤が投与されていたかは不明である。

7.R.4 効能・効果、投与対象及び臨床的位置付けについて

7.R.4.1 効能・効果について

機構は、本剤の申請効能・効果の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

検証的試験として実施された国際共同第Ⅲ相試験（MG0003 試験）では、gMG 症状の悪化により、IVIg 又は血漿交換療法等による追加治療が検討されている gMG 患者が組み入れられた。MG0003 試験の結果、プラセボに対する本剤の優越性が示されている（7.R.2.1 参照）。また、MG0003 試験及び長期継続投与試験（MG0007 試験）の結果、本剤の安全性は許容可能と考える（7.R.3 参照）。

以上の臨床試験成績に加え、本邦の MG 診療ガイドラインにおいて、gMG 治療は、少量の副腎皮質ステロイドと非ステロイド性免疫抑制剤から開始し、効果不十分な場合に IVIg や血漿交換療法等の実施が推奨されていること等を踏まえ、本剤の効能・効果は、申請効能・効果である「全身型重症筋無力症」から変更し、「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）」と設定することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を踏まえると、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）」とすることは適切であると判断する。

7.R.4.2 gMG 患者における病原性自己抗体の種類等を踏まえた本剤の投与対象について

機構は、病原性自己抗体の種類等にかかわらず、本剤の投与対象とすることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本邦の MG 診療ガイドラインを踏まえると、MG の臨床サブタイプのうち、gMG のサブタイプは、抗 AChR 抗体陽性 gMG、抗 MuSK 抗体陽性 gMG、又は抗 AChR 抗体陰性かつ抗 MuSK 抗体陰性（double seronegative）gMG に分けられている。抗 AChR 抗体陽性及び抗 MuSK 抗体陽性 gMG 患者に対する本剤の有効性及び安全性については、国際共同第Ⅲ相試験（MG0003 試験）において、いずれの患者集団においても本剤の一貫した有効性が示されており（7.R.2.2 参照）、MG0003 試験及び長期継続投与試験（MG0007 試験）における有害事象の発現割合において明らかな差異は認められなかったこと（7.R.3.1 参照）を踏まえると、抗 AChR 抗体陽性及び抗 MuSK 抗体陽性 gMG 患者を本剤の投与対象とすることは適切と考える。

double seronegative gMG 患者には、現在の抗 AChR 抗体検査では検出が困難な抗 AChR 抗体のほか、低親和性の抗 AChR 抗体やクラスター型 AChR 抗体との関連が指摘される症例や、未知の自己抗体の関与が否定できない症例も含まれると考えられている（Brain 2008; 131: 1940-52、Front Immunol 2020; 11: 212）。double seronegative gMG 患者は、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）。本邦の MG 診療ガイドラインでは、double seronegative gMG 患者に対する治療アルゴリズムは、抗 MuSK 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 double seronegative gMG 患者に対して推奨されていることを踏まえると、すべ

での IgG サブクラスを含む総 IgG 濃度を減少させる（6.R.1 参照）本剤も、double seronegative gMG 患者に有効であると考え。また、本剤投与時の総 IgG 濃度及び IgG サブクラス濃度のベースラインからの減少率は、本剤と同様の作用機序を有するエフガルチギモド アルファと同様であり、エフガルチギモド アルファの第Ⅲ相試験では、double seronegative gMG 患者に対する有効性が示されており、病原性自己抗体の種類等によって安全性プロファイルに明らかな差異は認められていないことを踏まえると、本剤も double seronegative gMG 患者に対して有効性が期待でき、安全性についても臨床上大きな問題となる可能性はないと考える。

以上より、double seronegative gMG を含め、病原性自己抗体の種類等にかかわらず、本剤の投与対象とすることは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

抗 AChR 抗体陽性又は抗 MuSK 抗体陽性 gMG 患者を対象として MG0003 試験が実施され、本剤の有効性及び安全性が示されており、抗 AChR 抗体陽性患者集団及び抗 MuSK 抗体陽性患者集団のいずれにおいても主要評価項目及び副次評価項目で一貫した有効性が認められ（7.R.2.2 参照）、病原性自己抗体の違いによる有害事象の発現割合に明らかな差異は認められなかったこと（7.R.3 参照）を踏まえると、抗 AChR 抗体陽性及び抗 MuSK 抗体陽性 gMG 患者を本剤の投与対象とすることは妥当と判断する。また、double seronegative gMG 患者に対する本剤の投与経験はないものの、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 29）に加え、本邦の MG 診療ガイドラインにおいて IgG を減少させる血液浄化療法が病原性自己抗体の種類等によらず推奨されていること、及び本剤と同様の作用機序を有するエフガルチギモド アルファの臨床試験成績等を踏まえると、double seronegative gMG に対する本剤投与により、有効性が期待でき、安全性の懸念も想定されないことから、double seronegative gMG 患者への本剤の使用を制限する必要はないものと判断する。

7.R.4.3 臨床的位置付けについて

機構は、gMG 治療における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の効能・効果（7.R.4.1 参照）及び投与対象（7.R.4.2 参照）を踏まえると、エフガルチギモド アルファ、IVIg 及び血漿交換療法と同様に、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、病原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と考える。なお、本剤の投与経路は、本剤と同様の位置付けで用いられる薬剤とは異なり、外来で短時間での投与が可能な皮下投与であることから、本剤を医療現場に提供する意義があると考え。

機構は、本剤の効能・効果（7.R.4.1 参照）及び投与対象（7.R.4.2 参照）の検討を踏まえると、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 gMG 患者に対する治療選択肢の一つと位置付けられ、同じ位置付けの既存治療薬とは用法・用量の異同等を考慮して使い分けられるものと判断する。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量の適切性について、国際共同第Ⅲ相試験（MG0003 試験）の 7 mg/kg 相当群の用量のみを設定することも含めて、以下のように説明した。

検証的試験である MG0003 試験における主要評価項目の結果、7 mg/kg 相当群及び 10 mg/kg 相当群のいずれにおいてもプラセボに対する優越性が検証された一方で、7 mg/kg 相当群と 10 mg/kg 相当群の群間に明らかな差異は認められなかった（表 39 参照）。また、MG0003 試験における体重区分（本剤投与量）別の MG-ADL 総スコアの投与 43 日目のベースラインからの変化量の結果は、表 59 のとおりであり、プラセボ群と比較して、7 mg/kg 相当群及び 10 mg/kg 相当群いずれにおいても、概ね同様の有効性が示されている。

表 59 体重区分別における治験薬投与 43 日目の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量
(MG0003 試験、有効性解析対象集団)

投与群	体重区分	本剤投与量 (mg)	ベースライン	投与 43 日目	ベースラインからの 変化量
プラセボ群	35 kg 以上 50 kg 未満		8.3 ± 3.1 (4)	7.0 ± 1.8 (4)	-1.3 ± 2.6
	50 kg 以上 70 kg 未満		9.7 ± 3.3 (16)	8.4 ± 3.3 (14)	-1.6 ± 2.8
	70 kg 以上 100 kg 未満		8.1 ± 3.5 (35)	7.9 ± 4.1 (34)	-0.4 ± 2.9
	100 kg 以上		7.8 ± 3.1 (12)	7.4 ± 2.9 (12)	-0.3 ± 2.9
7 mg/kg 相当群	35 kg 以上 50 kg 未満	280	9.1 ± 3.5 (7)	7.9 ± 3.5 (7)	-1.3 ± 2.4
	50 kg 以上 70 kg 未満	420	7.7 ± 3.7 (19)	3.8 ± 3.8 (18)	-4.1 ± 3.0
	70 kg 以上 100 kg 未満	560	8.8 ± 3.9 (26)	5.0 ± 3.7 (26)	-3.8 ± 4.0
	100 kg 以上	840	8.2 ± 4.2 (14)	5.6 ± 3.8 (13)	-2.6 ± 4.2
10 mg/kg 相当群	35 kg 以上 50 kg 未満	420	4 ^{a)}	4 ^{a)}	0
	50 kg 以上 70 kg 未満	560	7.9 ± 2.7 (26)	4.2 ± 3.0 (23)	-3.4 ± 2.6
	70 kg 以上 100 kg 未満	840	8.1 ± 2.6 (22)	5.0 ± 3.9 (21)	-3.0 ± 3.6
	100 kg 以上	1120	8.6 ± 3.4 (18)	5.4 ± 4.1 (17)	-3.3 ± 3.9

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 個別値

MG0003 試験における有害事象の発現割合は、7 mg/kg 相当群と 10 mg/kg 相当群で同程度であったものの、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 7 mg/kg 相当群と比較して、10 mg/kg 相当群で高い傾向が認められており（表 40）、また、感染症関連事象の発現割合についても 7 mg/kg 相当群と比較して、10 mg/kg 相当群で高い傾向が認められた（表 56）。

以上より、MG0003 試験において、7 mg/kg 相当群と比較して、10 mg/kg 相当群でより有効性が高い傾向は認められておらず、感染症関連事象等の発現割合が高い傾向が認められていることに加え、臨床薬理学的観点においても 7 mg/kg 相当の用量（体重区分を含む）が適切（6.R.2 参照）であることを踏まえると、申請用法・用量を、MG0003 試験の 7 mg/kg 相当群と同一の用法・用量（体重区分を含む）とすることは適切と考える。

なお、申請時は体重区分の下限を 35 kg と設定したものの、本邦における成人の体重分布を踏まえた曝露量の観点（6.R.2 参照）から安全性に問題はなく、有効性が期待できると考えたため、下限は設定しないことが適切と考える。

機構は、1 サイクルを 1 週間間隔で 6 回投与とし、臨床症状等に基づき、サイクルを繰り返す用法とすることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

MG0003 試験の初回治療サイクルにおける主要評価項目である MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の経時的推移は表 60 のとおりであり、7 mg/kg 相当群では、本剤の最終投与から 7 週間後（投

与 85 日目) まで、臨床的意義のあるとされている MG-ADL 総スコア 2 点以上の改善 (Muscle Nerve 2011; 44: 727-31、Ann. N.Y. Acad. Sci 2012; 1274: 114-9) が維持された。

表 60 初回治療サイクルにおける MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の経時的推移 (MG0003 試験、有効性解析対象集団)

		プラセボ群	7 mg/kg 相当群	10 mg/kg 相当群
ベースライン		8.4 ± 3.4 (67)	8.4 ± 3.8 (66)	8.1 ± 2.9 (67)
ベースライン からの変化量	8 日目	-0.4 ± 1.9 (67)	-1.2 ± 2.0 (66)	-1.3 ± 2.8 (66)
	15 日目	-0.4 ± 1.8 (66)	-2.1 ± 3.6 (62)	-1.9 ± 2.8 (64)
	22 日目	-0.4 ± 2.2 (65)	-2.6 ± 3.0 (62)	-2.3 ± 3.3 (64)
	29 日目	-0.6 ± 2.5 (64)	-3.3 ± 3.5 (63)	-2.4 ± 3.0 (61)
	36 日目	-0.7 ± 2.7 (61)	-3.2 ± 3.6 (63)	-3.1 ± 3.3 (60)
	43 日目	-0.7 ± 2.8 (64)	-3.4 ± 3.7 (64)	-3.2 ± 3.3 (62)
	57 日目	-0.9 ± 3.1 (54)	-2.9 ± 3.9 (55)	-2.7 ± 3.1 (63)
	71 日目	-1.1 ± 2.6 (49)	-2.0 ± 3.5 (52)	-1.0 ± 2.9 (59)
	85 日目	-1.0 ± 2.5 (46)	-2.0 ± 2.9 (43)	-1.4 ± 3.1 (47)
	99 日目	0.0 ± 3.0 (64)	-0.8 ± 3.3 (64)	-0.7 ± 2.9 (64)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

また、MG0003 試験の継続投与試験である MG0007 試験では、gMG 症状が悪化し、治験責任医師が必要と判断した場合、追加のサイクルを行うこととされ、各サイクルの用量は、症状等を踏まえ、治験責任医師が 7 mg/kg 相当又は 10 mg/kg 相当のいずれかを選択することとされた。MG0007 試験の結果、サイクルを繰り返しても本剤の有効性が示され (表 42)、安全性についてサイクルの増加に伴って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 (7.R.3.1 参照)。

なお、MG0007 試験では、先行サイクルの最終投与から次の治療サイクル開始までは、基本的に 4 週間以上空けることとし、4 週間よりも早く開始する必要がある場合でも総 IgG 濃度が 2 g/L 以上となるまでは開始不可とする規定で実施された。その結果、本剤による次の治療サイクルまでの期間は、表 61 のとおりであり、治療サイクル数にかかわらず、約 10%の被験者では 4 週未満であったものの、多くの被験者では 4 週以上 13 週未満であり、その中央値は約 5~9 週間であった。また、第Ⅲ相試験 (MG0003 試験、MG0004 試験及び MG0007 試験) で 12 カ月超参加した被験者 109 例のうち、最初の 1 年以内の 1 年当たりのサイクル数の中央値は 4 回であった。

表 61 本剤無治療期間別の被験者の割合 (MG0003 試験、MG0004 試験及び MG0007 試験統合解析 (Pool E2))

次の治療サイクルまでの期間	サイクル 1 ^{a)} ~2 (167 例 ^{b)})	サイクル 2~3 (144 例 ^{b)})	サイクル 3~4 (109 例 ^{b)})	サイクル 4~5 (87 例 ^{b)})
4 週未満	15 (9.0)	11 (7.6)	7 (6.4)	8 (9.2)
4 週以上 13 週未満	99 (59.3)	76 (52.8)	71 (65.1)	53 (60.9)
13 週以上 26 週未満	23 (13.8)	17 (11.8)	9 (8.3)	2 (2.3)
26 週以上 39 週未満	6 (3.6)	4 (2.8)	0	0
39 週以上 52 週未満	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0

例数 (割合 (%))

a) MG0003 試験から MG0007 試験に組み入れられた被験者のうち、MG0003 試験で本剤群であった被験者は、MG0003 試験での本剤投与がサイクル 1 とされた。MG0003 試験でプラセボ群であった、MG0004 試験に組み入れられた被験者は、MG0004 試験での本剤投与がサイクル 1 とされた。また、MG0003 試験でプラセボ群であった、MG0003 試験から直接 MG0007 試験に組み入れられた被験者は、MG0007 試験で本剤が投与され、MG0007 試験の 1 回目のサイクル投与がサイクル 1 とされた。

b) 先行治療サイクル投与終了後、次の治療サイクル投与が開始されるまでに脱落した被験者及びカットオフ時点で次の治療サイクル投与が開始されていない被験者を含む。

以上より、本剤は、1 週間間隔で 6 回皮下投与することを 1 サイクルとし、臨床症状等を踏まえ、サイクルを繰り返す用法とすることが適切と判断し、本剤の用法・用量を以下のとおりに変更するとともに、用法・用量に関連する注意を以下のとおりとすることが適切と考えた。

〔変更後の用法・用量（案）〕

通常、成人にはロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）として下表に示す用量を1週間間隔で6回皮下注射する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。

体重	投与量
50 kg 未満	280 mg
50 kg 以上 70 kg 未満	420 mg
70 kg 以上 100 kg 未満	560 mg
100 kg 以上	840 mg

〔用法・用量に関連する注意（案）〕

次サイクル投与の必要性は、臨床症状等に基づき、判断すること。

機構は、以下のように考える。

MG0003 試験の主要評価項目の結果では、プラセボ群と比較して、7 mg/kg 相当群及び 10 mg/kg 相当群いずれにおいても有効性が示されており、7 mg/kg 相当群と 10 mg/kg 相当群で明らかな差異は認められていない。安全性について、本剤投与時に注意が必要な感染症や無菌性髄膜炎の主徴の一つである高度な頭痛等の有害事象の発現割合は、7 mg/kg 相当群と比較して 10 mg/kg 相当群で高い傾向であることに加え、高度な頭痛等は、海外第 I 相試験では本剤の高曝露下で多く認められている。以上の内容等を考慮すると、リスクベネフィットバランスの観点から 7 mg/kg 相当のみを用量とし、第Ⅲ相試験において設定された体重区分とすることは妥当であり、臨床薬理学的観点からの検討（6.R.2 参照）も踏まえると体重の下限を設定しないことについても妥当と判断する。

また、MG0003 試験及び MG0007 試験の結果から、被験者ごとの gMG の臨床症状及び総 IgG 濃度に基づき本剤によるサイクルを繰り返し実施した場合の本剤の有効性及び安全性も確認されたことを踏まえると、本剤の用法を1週間間隔で6回皮下投与することを1サイクルとし、患者の臨床症状やIgG濃度等を十分に観察した上で（7.R.3.3 参照）、本剤による追加のサイクル開始することは妥当と判断する。

以上より、申請者が提示した変更後の用法・用量（案）及び用法・用量関連注意（案）は妥当と判断する。

なお、臨床試験における IgG 濃度の経時的推移、サイクル投与の実施間隔等については、医療現場に適切に情報提供することが重要と判断する。

7.R.6 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、無菌性髄膜炎等の有害事象の発現状況等を把握するために、本剤が投与された全症例を対象に、使用成績調査を実施する予定である旨を説明した。

機構は、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に限りがあること、gMG は本邦において希少な疾患であること等を踏まえると、本剤が投与された全症例を対象とした製造販売後調査において、本邦の使用実態下における感染症（免疫グロブリン濃度の低下との関連を含む）、無菌性髄膜炎の有害事象の発現状況等を把握する必要があると判断する。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の gMG に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は gMG 患者に対する治療選択肢の一つを提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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

以上

審査報告 (2)

令和 5 年 8 月 7 日

申請品目

[販 売 名]	リスティーゴ皮下注 280 mg
[一 般 名]	ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者]	ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日]	令和 5 年 2 月 28 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告 (1) に記載した本剤の安全性及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 有効性、効能・効果、投与対象及び臨床的位置付けについて

gMG 患者に対する本剤の有効性、効能・効果、投与対象及び臨床的位置付けについて、専門委員より以下の意見が示され、審査報告 (1) の「7.R.1 第Ⅲ相試験計画の妥当性について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.4 効能・効果、投与対象及び臨床的位置付けについて」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- 国際共同第Ⅲ相試験 (MG0003 試験) の主要評価項目である MG-ADL 総スコアのベースラインから投与 43 日目までの変化量において、日本人集団の結果は全体集団と異なる傾向が認められた (表 45) 要因について、日本人被験者数は 13 例 (プラセボ群 4 例、7 mg/kg 相当群 5 例、10 mg/kg 相当群 4 例) と限られていたことが影響した可能性があることは、一定の理解ができる。
- 医師が検査結果等に基づき評価する QMG 総スコアでは改善する傾向が認められたこと (表 46) を考慮すると、日本人集団では、被験者の主観に基づく評価指標である MG-ADL 総スコアで改善が捉えにくかった可能性もある。
- 本剤の第Ⅰ相試験 (UP0060 試験) 及び MG0003 試験において、薬物動態学特性及び血清中総 IgG 濃度の変化率について民族差が認められていないこと (6.R.1 参照)、並びに MG0003 試験の副次評価項目である QMG 総スコアは改善する傾向が認められていることも踏まえると、日本人 gMG 患者に対する本剤の有効性は期待できる。
- MG0003 試験及び長期継続投与試験 (MG0007 試験) の有効性及び安全性の結果に加え、本邦の MG 診療ガイドラインにおいて、gMG 治療は、少量の副腎皮質ステロイドと非ステロイド性免疫抑制剤

から開始し、効果不十分な場合にIVIgや血漿交換療法等の実施が推奨されていること等を踏まえると、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）」と設定すること（7.R.4.1 参照）は適切である。

- 本剤と同様の作用機序を有するエフガルチギモド アルファや、血液浄化療法（血漿交換療法、免疫吸着療法等）と同様に本剤もすべてのIgGサブクラスを含む総IgG濃度を減少させることを踏まえると、double seronegative gMG患者も含め病原性自己抗体の種類等にかかわらず、本剤の有効性が期待でき、本剤の投与対象とすることは可能とする機構の方針（7.R.4.2 参照）を支持する。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 62 に示す安全性検討事項を設定すること、表 63 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 64 に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 62 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
- 重篤な感染症 - 無菌性髄膜炎	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 63 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 - 一般使用成績調査 - 製造販売後臨床試験（MG0020 試験）^{a)}	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資材の作成と提供 - 患者向け資材の作成と提供

a) 本剤の自己投与に係る臨床試験

表 64 一般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の安全性及び有効性に関する情報を収集する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤が投与されたすべてのgMG患者
観察期間	52週間
予定症例数	500例
主な調査項目	患者背景（性別、年齢、体重、合併症、既往歴（胸腺摘出、MGクリーゼ等）、gMGの発症時期、MGFA分類、抗体検査（抗AChR抗体、抗MuSK抗体）等） 前治療及び併用薬の使用状況 本剤の投与状況（投与量、中止理由等） 有効性に関する事項（MG-ADL総スコア、QMG総スコア） 臨床検査値（IgG濃度等） 有害事象

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 5.3.5.1.2、5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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。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、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・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、成人にはロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）として下表に示す用量を 1 週間間隔で 6 回皮下注射する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。

体重	投与量
50 kg 未満	280 mg
50 kg 以上 70 kg 未満	420 mg
70 kg 以上 100 kg 未満	560 mg
100 kg 以上	840 mg

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

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
A/G	Albumin/Globulins	アルブミン／グロブリン
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度 - 時間曲線下面積
c-CBL	Casitas B-lineage Lymphoma	－
CD	Cluster of Differentiation	表面抗原分類
CD99L2	CD99 Molecule Like 2	－
CDR	Complementarity determining regions	相補性決定領域
CE-SDS	Capillary electrophoresis-sodium dodecyl sulfate	キャピラリーSDS ゲル電気泳動
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
cIEF	Capillary isoelectric focusing	キャピラリー等電点電気泳動
CL/F	Apparent total body clearance	みかけの全身クリアランス
C _{max}	maximum observed Concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	SARS コロナウイルスによる感染症
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
EFT	Early Fast acting Treatment	早期速効性治療
Fab	Fragment, antigen binding	抗原結合断片
Fc	Fragment, crystallizable	結晶化可能断片
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
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
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓
HLT	High-Level Terms	高位用語
HUVEC	Human umbilical vein endothelial cells	ヒト臍帯静脈内皮細胞
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q5A (R1) 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」について（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 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）

IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IFN	Interferon	インターフェロン
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	Interleukin	インターロイキン
ITP	Immune thrombocytopenia	免疫性血小板減少症
IVIg	Intravenous Immunoglobulin	免疫グロブリン大量静注療法
K _d	Equilibrium Dissociation Constant	平衡解離定数
KLH	Keyhole limpet hemocyanin	ー
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析法
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MDCK	Madin-Darby canine kidney	Madin-Darby イヌ腎臓
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	ー
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	米国重症筋無力症研究財団
MG 診療ガイドライン	ー	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
MMRM	Mixed model repeated measures	ー
MOG-AD	Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease	抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質抗体関連疾患
MuSK	Muscle-specific receptor tyrosine Kinase	筋特異的受容体型チロシンキナーゼ
NK	Natural Killer	ナチュラルキラー
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核細胞
PD	Pharmacodynamics	薬力学
pH	potential Hydrogen	水素イオン濃度指数
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPCB	Post production cell bank	製造終了時セルバンク
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred Term	基本語
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis	ー
RH	Relative Humidity	相対湿度
SEC	Size exclusion liquid 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
TDAR	T cell dependent antibody response	T 細胞依存性抗体応答
t _{max}	Time to Reach Maximum Concentration	最高濃度到達時間
TNF	Tumor Necrosis Factor	腫瘍壊死因子
V/F	Apparent volume of distribution	みかけの分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
エフガルチギモド アルファ	ー	エフガルチギモド アルファ (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
本薬	—	ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）
本剤	—	リスティーゴ皮下注 280 mg