2026年9月作成（第1版）

市販直後調査
製造販売後6ヵ月間

日本標準商品分類番号
876399

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗補体（C5）/HSA二重特異性抗体
ゲフルリマブ（遺伝子組換え）皮下注製剤

クライジェファ®皮下注300mgオートインジェクター
クライジェファ®皮下注300mgシリンジ

KLYGEFA subcutaneous injection

剤形	注射剤（オートインジェクター、シリンジ）
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	クライジェファ皮下注300mgオートインジェクター： 1本(2mL)中ゲフルリマブ（遺伝子組換え）300mgを含有 クライジェファ皮下注300mgシリンジ： 1本(2mL)中ゲフルリマブ（遺伝子組換え）300mgを含有
一般名	和名：ゲフルリマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Gefurulimab（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2026年9月16日 薬価基準収載年月日： 発売年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アレクシオンファーマ合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アレクシオンファーマ合同会社 メディカル インフォメーション センター フリーダイヤル　0120-577-657 受付時間：9：00～17：30（土日祝日および弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://alexionrare.jp/product/klygefa/

本IFは2026年9月作成の電子化された添付文書（以下、電子添文）の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は、電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改定内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

Ⅰ．概要に関する項目 1
１．開発の経緯 1
２．製品の治療学的特性 1
３．製品の製剤学的特性 2
４．適正使用に関して周知すべき特性 2
５．承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
（１）承認条件 2
（２）流通・使用上の制限事項 3
６．RMP の概要 3
Ⅱ．名称に関する項目 4
１．販売名 4
（１）和名 4
（２）洋名 4
（３）名称の由来 4
２．一般名 4
（１）和名（命名法） 4
（２）洋名（命名法） 4
（３）ステム 4
３．構造式又は示性式 [1)] 4
４．分子式及び分子量 5
５．化学名（命名法）又は本質 5
６．慣用名、別名、略号、記号番号 5
Ⅲ．有効成分に関する項目 6
１．物理化学的性質 6
（１）外観・性状 6
（２）溶解性 6
（３）吸湿性 6
（４）融点（分解点）、沸点、凝固点 6
（５）酸塩基解離定数 6
（６）分配係数 6
（７）その他の主な示性値 6
２．有効成分の各種条件下における安定性 6
３．有効成分の確認試験法、定量法 6
Ⅳ．製剤に関する項目 7
１．剤形 7
（１）剤形の区別 7
（２）製剤の外観及び性状 7
（３）識別コード 7
（４）製剤の物性 7
（５）その他 7
２．製剤の組成 8
（１）有効成分（活性成分）の含量及び添加物 8
（２）電解質の濃度 8
（３）熱量 8
３．添付溶解液の組成及び容量 8
４．力価 8
５．混入する可能性のある夾雑物 8
６．製剤の各種条件下における安定性 9
７．調整法及び溶解後の安定性 9
８．他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
９．溶出性 9
１０．容器・包装 9
（１）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 9
（２）包装 9
（３）予備容量 9
（４）容器の材質 10
１１．別途提供される資材類 10
１２．その他 10
Ⅴ．治療に関する項目 11
１．効能又は効果 11
２．効能又は効果に関連する注意 12
３．用法及び用量 12
４．用法及び用量に関連する注意 14
５．臨床成績 16
（１）臨床データパッケージ 16
（２）臨床薬理試験 17
（３）用量反応探索試験 21
（４）検証的試験 21
（５）患者・病態別試験 31
（６）治療的使用 31
（７）その他 31
Ⅵ．薬効薬理に関する項目 32
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 32
２．薬理作用 32
（１）作用部位・作用機序 [1, 2)] 32
（２）薬効を裏付ける試験成績 34

（3）作用発現時間・持続時間 35
Ⅶ．薬物動態に関する項目 36
１．血中濃度の推移 36
（1）治療上有効な血中濃度 36
（2）臨床試験で確認された血中濃度 36
（3）中毒域 40
（4）食事・併用薬の影響 40
２．薬物速度論的パラメータ 41
（1）解析方法 41
（2）吸収速度定数 41
（3）消失速度定数 41
（4）クリアランス [12] 41
（5）分布容積 [12] 41
（6）その他 41
３．母集団（ポピュレーション）解析 [9] 41
（1）解析方法 41
（2）パラメータ変動要因 41
４．吸収（外国人データを含む）[12] 42
５．分布 43
（1）血液－脳関門通過性 43
（2）血液－胎盤関門通過性 43
（3）乳汁への移行性 43
（4）髄液への移行性 43
（5）その他の組織への移行性 43
（6）血漿蛋白結合率 43
６．代謝 43
（1）代謝部位及び代謝経路 43
（2）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率 43
（3）初回通過効果の有無及びその割合 43
（4）代謝物の活性の有無及び活性化、存在比率 43
７．排泄 43
８．トランスポーターに関する情報 43
９．透析等による除去率 44
１０．特定の背景を有する患者 44
１１．その他 44
Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 45
１．警告内容とその理由 45
２．禁忌内容とその理由 45
３．効能又は効果に関連する注意とその理由 45
４．用法及び用量に関連する注意とその理由 46
５．重要な基本的注意とその理由 46
６．特定の背景を有する患者に関する注意 46
（1）合併症・既往歴等のある患者 46
（2）腎機能障害患者 46
（3）肝機能障害患者 46
（4）生殖能を有する患者 46
（5）妊婦 47
（6）授乳婦 47
（7）小児等 47
（8）高齢者 47
７．相互作用 47
（1）併用禁忌とその理由 47
（2）併用注意とその理由 47
８．副作用 47
（1）重大な副作用と初期症状 47
（2）その他の副作用 48
９．臨床検査結果に及ぼす影響 48
１０．過量投与 48
１１．適用上の注意 48
１２．その他の注意 49
（1）臨床使用に基づく情報 49
（2）非臨床試験に基づく情報 49
Ⅸ．非臨床試験に関する項目 50
１．薬理試験 50
（1）薬効薬理試験 50
（2）安全性薬理試験 [15] 50
（3）その他の薬理試験 50
２．毒性試験 50
（1）単回投与毒性試験（サル）[17] 50
（2）反復投与毒性試験（サル）[18] 51
（3）遺伝毒性試験 52
（4）がん原性試験 52
（5）生殖発生毒性試験 [19] 52
（6）局所刺激性試験（サル）[21] 53
（7）その他の特殊毒性 54
Ⅹ．管理的事項に関する項目 55
１．規制区分 55
２．有効期間 55
３．包装状態での貯法 55
４．取扱い上の注意 55

５．患者向け資材 55
６．同一成分・同効薬 55
７．国際誕生年月日 56
８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 56
９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 56
１０．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 56
１１．再審査期間 56
１２．投薬期間制限医薬品に関する情報 56
１３．各種コード 57
１４．保険給付上の注意 57
ＸＩ．文献 58
１．引用文献 58
２．その他の参考文献 58
XII. 参考資料 59
１．主な外国での発売状況 59
２．海外における臨床支援情報 59
XIII. 備考 60
１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 60
（１）粉砕 60
（２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性 60
２．その他の関連資料 60

略語表

略語	省略しない表現、又は定義（英語）	省略しない表現、又は定義（日本語）
AChR	acetylcholine receptor	アセチルコリン受容体
ADA	antidrug antibody	抗薬物抗体
ADL	activities of daily living	日常生活動作
AI	autoinjector	オートインジェクター
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中濃度-時間曲線下面積
C5	complement component 5	補体 C5
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL/F	apparent clearance after extravascular administration	みかけの全身クリアランス
C_{max}	maximum serum concentration of the drug	最高血清中濃度
CV%	coefficient of variation	変動係数
ECG	electrocardiogram	心電図
FAS	Full Analysis Set	最大解析対象集団
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FOB	functional observational battery	機能観察総合評価法
GD	gestation day	妊娠後日数
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
HBc	hepatitis B core	B 型肝炎コア
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎表面
HBsAg	hepatitis B surface antigen	B 型肝炎表面抗原
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
IC_{50}	concentration of drug producing 50% inhibition	50%阻害濃度
IST	immunosuppressive therapy	免疫抑制療法
IVIg	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注療法
LD	lactation day	哺育日数
MAC	membrane attack complex	膜侵襲複合体
MAD	multiple ascending dose	反復漸増投与
MG	myasthenia gravis	重症筋無力症
MG-ADL	Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living	－
MGC	Myasthenia Gravis Composite	－
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	－
MMRM	mixed-effects model with repeated measures	反復測定混合効果モデル
NOAEL	no-observed-adverse-effect-level	無毒性量
NOEL	no-observable-effect-level	無影響量
OLE	open-label extension	オープンラベル継続投与

略語	省略しない表現、又は定義（英語）	省略しない表現、又は定義（日本語）
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学的作用
PFS-SD	prefilled syringe with needle safety device	安全装置付きプレフィルドシリンジ
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPS	Per-Protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	preferred term	基本語
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity	－
QOL	quality of life	生活の質
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20	遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼPH20
SAD	single ascending dose	単回漸増投与
SCIg	subcutaneous immunoglobulin	免疫グロブリン皮下注療法
SD	standard deviation	標準偏差
SEM	standard error of the mean	平均値の標準誤差
SOC	System Organ Class	器官別大分類
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
t_{max}	time to maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
TMDD	target-mediated drug disposition	－
ULN	upper limit of normal	基準値上限
V_c	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
V_d/F	apparent volume of distribution	みかけの分布容積
VHH	single variable domain on a heavy chain	単一重鎖可変領域

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

ゲフルリマブは、アレクシオン社が開発したヒト補体 C5（C5）及びヒト血清アルブミンに結合する遺伝子組換えヒト化二重特異性単一重鎖可変領域（VHH）抗体である。ゲフルリマブは C5 に選択的に結合し、炎症誘発性アナフィラトキシンである C5a 及び膜侵襲複合体（MAC）である終末補体複合体（C5b-9）の形成を開始させる補体成分である C5b への開裂を阻害する[1,2]。また、C5 結合部位と異なる部位で血清アルブミンと結合し、胎児性 Fc 受容体（FcRn）のアルブミン結合ドメインを介した再利用を受けることで、血中半減期を延長する[1,2]。本剤は、分子量が小さく、高濃度かつ低容量の皮下投与が可能な週 1 回の皮下注製剤として開発が進められた。本剤は、デバイスを組み合わせたコンビネーション製品であり、本剤のデバイスとして安全装置付きプレフィルドシリンジとオートインジェクターの 2 種類が開発されている。

重症筋無力症（myasthenia gravis：以下、MG）は、自己抗体が神経筋接合部のアセチルコリン受容体（AChR）分子を認識し、制御不能な補体活性化により神経筋伝達障害が生じ、筋力低下が全身に及ぶ稀な後天性の自己免疫疾患である[3]。MG は筋力低下が全身に及ぶ全身型 MG（gMG）と眼の症状に限局する眼筋型 MG に分類されるが、gMG では神経筋炎症とそれに続発する臨床所見が全ての随意筋群に認められる[4]。gMG の具体的な臨床所見として、不明瞭な会話、構音障害、息詰まり、嚥下障害、方向感覚の喪失、体動時及び安静時の息切れ、四肢筋力低下、運動障害、日常生活動作（ADL）の著しい低下などが挙げられる[5~7]。ADL の低下によって QOL が低下し、社会生活に困難をきたすことは gMG 患者にとって大きな問題であり、ADL の低下を抑えることが gMG 治療において重要となる。さらに、症状の管理が困難な患者さんでは、極度の疲労感及び MG クリーゼの発現などが認められることがある[8]。したがって、症状を長期的にコントロールし、MG クリーゼの発現を抑制することも gMG の治療戦略として非常に重要である。しかしながら、gMG の長期完全寛解は容易ではなく、かつ治療が生涯にわたることから、有効性及び安全性の両面で gMG 症状を長期的にコントロールすることができ、かつ治療による通院や拘束、治療間隔等による患者の負担が少ない新たな治療法の開発が求められている。

2022 年 11 月より実施された日本人を含む抗 AChR 抗体陽性 gMG 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相 ALXN1720-MG-301 試験（以下、MG-301 試験）で、本剤の有効性・安全性が検討された。その結果に基づき本邦では 2025 年 10 月 30 日に本剤の製造販売承認申請を行い、2026 年 9 月に「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）」を効能又は効果として本剤の製造販売承認を取得した。また、米国、欧州を含む各国では 2025 年 11 月から順次、抗 AChR 抗体陽性の成人 gMG 患者の治療薬として本剤の製造販売承認申請を行っており、アラブ首長国連邦では 2026 年 7 月に、ロシアでは同年 8 月に承認された。

２．製品の治療学的特性

・ゲフルリマブは､gMG の治療を目的とした遺伝子組換えヒト化二重特異性 VHH 抗体である。(「Ⅰ．概要に関する項目　１．開発の経緯」p.1 参照)

・ゲフルリマブは、補体タンパク C5 に特異的に結合し、C5 の C5a 及び C5b への開裂を阻害することで、C5a による炎症活性化及び C5b による終末補体複合体（C5b-9）の形成を抑制する。その結果、gMG 患者において終末補体介在性の神経筋伝達障害を抑制する。(「Ⅵ. 薬効薬理に関する

項目　２．薬理作用　（１）作用部位・作用機序」p.32～33 参照）

・本剤は健康成人被験者に対して許容可能な安全性及び忍容性プロファイルを示し、日本人被験者での本剤の安全性及び忍容性プロファイルは外国人被験者と同様であった。また、PK パラメータも日本人と外国人被験者で同程度であった。(「Ｖ.治療に関する項目　５.臨床成績　（２）臨床薬理試験」p.17～21、「Ⅶ. 薬物動態に関する項目　１．血中濃度の推移　（２）臨床試験で確認された血中濃度」p.36～40 参照)

・MG-301 試験で、主要評価項目であるベースラインから投与 26 週後までの Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living (MG-ADL) 総スコアの変化量は、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な改善が認められた (p<0.0001)。本剤群での改善は初回評価時の投与 1 週後で認められ始め(名目上の p 値<0.0001)、当該改善状況は投与 26 週後をとおして持続した。(「Ｖ.治療に関する項目　５．臨床成績　（４）検証的試験」p.21～31 参照)

・重大な副作用として髄膜炎菌感染症、重篤な感染症が現れることがある。(「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目　８．副作用　（１）重大な副作用と初期症状」p.47～48 参照)

３．製品の製剤学的特性

安全装置付きプレフィルドシリンジ製剤とオートインジェクター製剤がある。

（「IV. 1. (1) 剤形の区別」の項参照）

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画 (RMP)	有	(「Ｉ．６．RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材：適正使用ガイド、患者安全性カード、ワクチン追加接種のためのリマインドレター (「ⅩⅢ. 備考」の項参照) ・患者向け資材：クライジェファによる治療を始められる患者さん・ご家族の方へ、患者安全性カード (「ⅩⅢ. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

（１）承認条件

・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

・本剤の投与が、全身型重症筋無力症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師

との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

（２）流通・使用上の制限事項

該当なし

６．RMP の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・髄膜炎菌感染症	・重篤な感染症 （髄膜炎菌感染症以外） ・重篤な過敏症	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査
有効性に関する調査・試験の計画
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド、患者安全性カード、ワクチン追加接種のためのリマインドレター）の作成と提供 ・患者向け資材（クライジェファによる治療を始められる患者さん・ご家族の方へ、患者安全性カード）の作成と提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

（１）和名

クライジェファ皮下注 300mg オートインジェクター

クライジェファ皮下注 300mg シリンジ

（２）洋名

KLYGEFA subcutaneous injection 300mg auto-injector

KLYGEFA subcutaneous injection 300mg syringe

（３）名称の由来

“KLY”＝climb、GE＝Gefurulimab

“climbing mountains & getting back to your life.

(山を登り、日常生活を取り戻す)”を示す

２．一般名

（１）和名（命名法）

ゲフルリマブ（遺伝子組換え）（JAN）

（２）洋名（命名法）

Gefurulimab (Genetical Recombination) (JAN)

（３）ステム

免疫調節：-li-

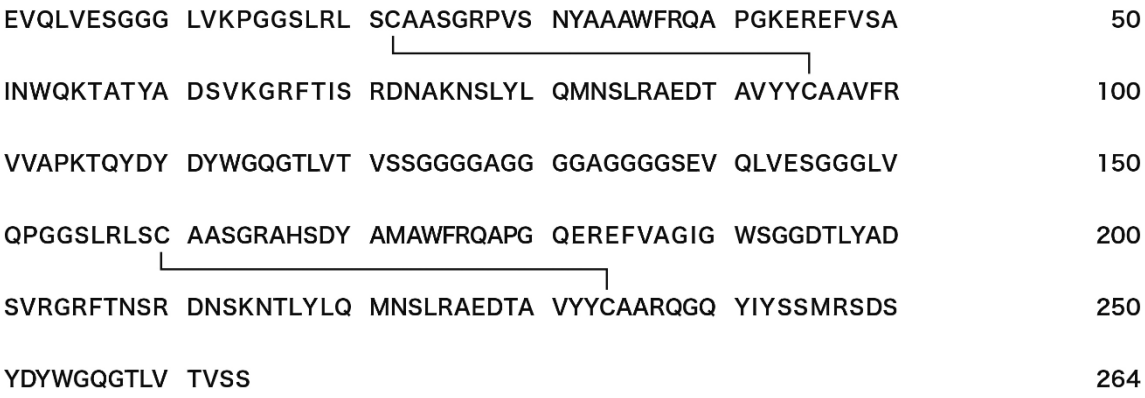
モノクローナル抗体：-mab

３．構造式又は示性式 [1)]

模式図



アミノ酸配列及びジスルフィド結合



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{1230}H_{1878}N_{356}O_{391}S_8$

分子量：28164.8

５．化学名（命名法）又は本質

本質（JAN）：ゲフルリマブは、遺伝子組換え一本鎖二価二重特異性モノクローナル抗体（VH-VH'）であり、1～123 番目は抗ヒト血清アルブミン（HSA）抗体の可変部、124～138 番目はリンカー、また 139～264 番目は抗補体 C5 抗体の可変部からなる。相補性決定部はいずれもラマ H 鎖抗体、フレームワーク部は主にヒトに由来し、一部はラマに由来する。ゲフルリマブは、CHO 細胞により産生される。ゲフルリマブは、264 のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

６．慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：ALXN1720

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

（1）外観・性状

微黄色～黄色の澄明又は半透明の液

（2）溶解性

該当しない

（3）吸湿性

該当しない

（4）融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

（5）酸塩基解離定数

該当しない

（6）分配係数

該当しない

（7）その他の主な示性値

pH：6.4～7.0

２．有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	-20℃	―	遮光	バイオプロセス容器	36 箇月	規格内
加速試験	2～8℃	―	遮光	バイオプロセス容器	6 箇月	規格内

試験項目：性状、pH、純度試験、生物活性、定量法等

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ペプチドマップ

定量法：紫外可視吸光度測定法

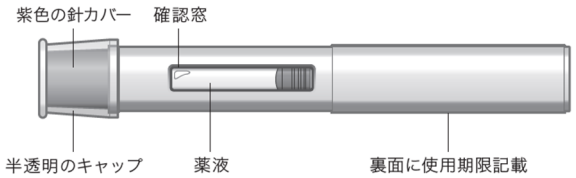
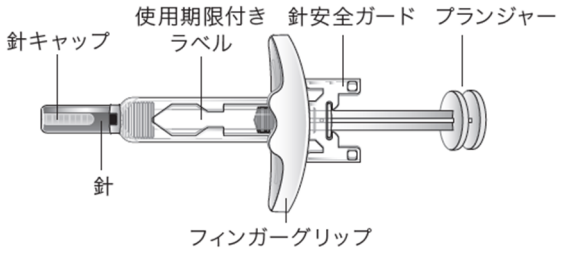
Ⅳ. 製剤に関する項目

1．剤形

（1）剤形の区別

販売名	クライジェファ皮下注 300mg オートインジェクター	クライジェファ皮下注 300mg シリンジ
剤　形	針付きガラス製シリンジに薬液を充填・施栓した単回投与用の注射剤で、オートインジェクター製剤（コンビネーション製品）である。	針付きガラス製シリンジに薬液を充填・施栓した単回投与用の注射剤で、安全装置付きプレフィルドシリンジ製剤（コンビネーション製品）である。

（2）製剤の外観及び性状

販売名	外観	色・性状
クライジェファ皮下注 300mg オートインジェクター		微黄色～黄色の澄明又は半透明の液
クライジェファ皮下注 300mg シリンジ		

（3）識別コード

該当しない

（4）製剤の物性

pH：6.4～7.0

浸透圧：350～550mOsm/kg

（5）その他

該当しない

２．製剤の組成

（１）有効成分（活性成分）の含量及び添加物

販売名		クライジェファ皮下注 300mg オートインジェクター クライジェファ皮下注 300mg シリンジ
		1 本 2mL 中
有効成分	ゲフルリマブ（遺伝子組換え）	300mg
添加剤	L-ヒスチジン	5.1mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	1.5mg
	グリシン	15.0mg
	精製白糖	136.9mg
	ポリソルベート 80	1.6mg

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）由来の樹立細胞株を用いて製造される。

（２）電解質の濃度

該当しない

（３）熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

原薬は、製剤に含まれる有効成分及び添加剤を含む。原薬には存在せず、製剤のみに存在する不純物はない。

６．製剤の各種条件下における安定性

＜クライジェファ皮下注 300mg オートインジェクター、クライジェファ皮下注 300mg シリンジ＞

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	2～8℃	－	遮光	プレフィルドシリンジ	24 箇月	規格内
加速試験	25℃	－	遮光		6 箇月	不純物の増加が認められた（規格外）
光安定性試験	－	－	曝光	箱入りプレフィルドシリンジ	総照度 120 万 lux・hr 以上、総近紫外放射エネルギー200W・h/m^{2}以上	規格内

試験項目：性状、pH、純度試験、生物活性、定量法等

７．調整法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

９．溶出性

該当しない

１０．容器・包装

（１）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

（２）包装

クライジェファ皮下注 300mg オートインジェクター［1 本］

クライジェファ皮下注 300mg シリンジ［1 本］

（３）予備容量

該当しない

（4）容器の材質

クライジェファ皮下注 300mg オートインジェクター

構成部品	材質
シリンジ	ガラス
ストッパー	ブロモブチルエラストマー
針	ステンレス鋼
針カバー（内側） （ニードルシールド）	エラストマー
針カバー（外側） （リジッドシールド）	ポリプロピレン
紫色の針カバー	ポリオキシメチレン
エンドキャップ	ポリカーボネート／アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン
半透明のキャップ （キャップリムーバー）	ポリカーボネート
筐体	ポリカーボネート／アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン

クライジェファ皮下注 300mg シリンジ

構成部品	材質
シリンジ	ガラス
ストッパー	ブロモブチルエラストマー
針	ステンレス鋼
安全装置の本体	ポリカーボネート
安全装置のスプリング	ステンレス鋼
プランジャーロッド	ポリカーボネート
フィンガーフランジ	ポリカーボネート
針カバー（内側） （ニードルシールド）	エラストマー
針カバー（外側） （リジッドシールド）	ポリプロピレン

１１．別途提供される資材類

該当しない

１２．その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

4.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）

＜解説＞

MG-301 試験での有効性及び安全性の結果等に基づき「全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）」とした。（「Ⅴ．治療に関する項目　５．臨床成績　（４）検証的試験」の項参照）

MG-301 試験は成人の gMG 患者を対象とした多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、本剤の有効性及び安全性をプラセボと比較した。

本試験では、抗 AChR 抗体陽性で Myasthenia Gravis Foundation of America（MGFA）分類が II～IV、MG-ADL 総スコアが 5 以上の gMG 患者を対象とした。また、補体阻害薬、ヒト胎児性 Fc 受容体（FcRn）阻害薬、B 細胞除去療法、血漿浄化療法（血漿交換又はプラスマフェレシス）、IVIg/免疫グロブリン皮下注療法（SCIg）などの gMG 治療歴の有無を問わず登録可能とした。

その結果、本試験にはベースライン時に gMG に対して IST（コルチコステロイド及びその他の IST を含む）が投与されていなかった患者が本剤群で 17.6%、プラセボ群で 17.1%含まれ、また、スクリーニング前 2 年以内に gMG に対する IST の治療歴がない患者が本剤群で 13.0%、プラセボ群で 14.7%含まれた。

有効性

MG-301 試験の結果、主要評価項目である「ベースラインから投与 26 週後までの MG-ADL 総スコアの変化量」では、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意に良好な有効性が示された。本剤群では、MG-ADL 総スコアの改善（低下）が投与開始後速やかに認められ、その後投与 52 週後まで長期にわたって持続した。

また、主な副次評価項目である「ベースラインから投与 26 週後までの Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity（QMG）総スコアの変化量」、その他の副次評価項目である「ベースラインから投与 26 週後までの QMG 総スコアが 5 ポイント以上減少した患者の割合」、「ベースラインから投与 26 週後までの MG-ADL 総スコアが 3 ポイント以上減少した患者の割合」、「ベースラインから投与 26 週後までの Myasthenia Gravis Composite（MGC）総スコアの変化量」、「ベースラインから投与 4 週後までの QMG 総スコアの変化量」でも本剤群で良好な結果が得られた。

さらに、主要評価項目に対するサブグループ解析の結果、ベースライン時の IST 数（0、1、2 以上）及びスクリーニング前 2 年以内の IST 数（0、1、2 以上）にかかわらず、本剤群での有効性はプラセボ群と比べて良好な傾向が認められた。

加えて、日本人集団でも同様に、本剤群でプラセボ群と比較して良好な治療効果が認められた。

安全性

MG-301 試験の結果、本剤は日本人を含む gMG 患者に対して良好な安全性プロファイルを示した。

発現した有害事象の種類、頻度及び重症度等は、gMG 患者で予想される併存疾患と一致あるいは他の既承認の C5 阻害薬で認められる有害事象と類似した。本剤の潜在的なリスクとして髄膜炎菌感染症が挙げられるが、既承認の C5 阻害薬と同様のリスク軽減策を講じることでリスクの軽減は可能と考える。

上述した MG-301 試験の結果及び本剤の良好なベネフィット・リスクプロファイルに基づき、本剤の効能又は効果を「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)」と設定した。

２．効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に使用すること。

5.2 本剤は、補体 C5 の開裂を阻害し、終末補体複合体 C5b-9 の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用すること。また、本剤投与に際しては、原則、本剤投与開始の少なくとも 2 週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。[1.1、1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2 参照]

＜解説＞

5.1 gMG での補体介在性のシナプス後筋膜の融解や神経筋伝達障害は、自己抗体である抗 AChR 抗体によって引き起こされることから、MG-301 試験では抗 AChR 抗体陽性の患者を対象に実施した。その結果、本剤の良好な有効性及び安全性が示されたことから、効能又は効果に関連する注意として「5.1 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に使用すること。」を設定した。

5.2 本剤は C5 阻害薬であることから、既承認の C5 阻害薬であるエクリズマブやラブリズマブと同様に、補体 C5 の阻害によって髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性がある。これまで本剤の臨床試験で髄膜炎菌感染は認められていないが、本剤の薬理作用に基づく潜在的なリスクとして挙げられる。したがって、「5.2 本剤は、補体 C5 の開裂を阻害し、終末補体複合体 C5b-9 の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用すること。また、本剤投与に際しては、原則、本剤投与開始の少なくとも 2 週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。」を設定した。

３．用法及び用量

（１）用法及び用量の解説

6.用法及び用量

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

体重	初回投与	2回目以降
80kg未満	600mg	300mg
80kg以上	900mg	600mg

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の推奨用法・用量は、MG-301試験で規定した体重80kg未満の患者と80kg以上の患者で異なる用法・用量に基づいて設定した。

MG-301試験での用法・用量の設定根拠

MG-301試験での用法・用量は、健康成人被験者を対象とした本剤のHV-101試験でのPK/PDの結果、並びにgMGを含む補体介在性疾患に対するC5阻害薬エクリズマブ及びラブリズマブでの治療経験に基づき設定した。

まず、HV-101試験から得られた本剤のPK/PDデータを用いてポピュレーションPK/PDモデル（target-mediated drug disposition[TMDD]モデル）を構築して投与シミュレーションを実施し、エクリズマブ及びラブリズマブと同様に、終末補体の迅速かつ完全な阻害（血清中遊離C5濃度が0.5μg/mL未満と定義）を達成すると予測される本剤の用法・用量を決定した。

シミュレーションでは、体重のカットオフ値を60～100kgの間で検討し、カットオフ値未満の体重の患者には初回用量600mg及び8日目から維持用量300mgを週1回皮下投与、カットオフ値以上の体重の患者には初回用量900mg及び8日目から維持用量600mgを週1回皮下投与することとした。実際の検討として、定常状態（投与26週後）での血清中遊離C5濃度が0.5μg/mL未満となる患者の割合をシミュレーションした結果、体重のカットオフ値を80kgと設定した場合に、88%以上の患者が0.5μg/mL未満を治療期間にわたって維持すると予測された[9)]。

以上より、MG-301試験では、体重80kg未満の患者には初回用量600mg及び維持用量300mgを週1回皮下投与、体重80kg以上の患者には初回用量900mg及び維持用量600mgを週1回皮下投与と設定した。

体重	初回用量	維持用量
80kg未満	600mg	300mg
80kg以上	900mg	600mg

今回の申請での本剤の推奨用法・用量の設定

上述の用法・用量を用いてMG-301試験を実施した結果、gMG患者に対して、本剤投与1週後から26週後まで、MG-ADL総スコアにおいてプラセボ群との有意差が認められ（$p<0.001$［名目上］）、主要評価項目である26週時には有意な改善が検証された（$p<0.0001$）。また、主な副次評価項目やその他の副次評価項目でも本剤の一貫した治療効果が認められ、安全性も良好であった。

以上のことから、本申請での本剤の推奨用法・用量は、体重80kg未満の成人では600mgを初回投与量とし300mgを2回目以降の投与量として、体重80kg以上の成人では900mgを初回投与量

とし 600mg を 2 回目以降の投与量として週 1 回皮下投与とした。

4．用法及び用量に関連する注意

7.用法及び用量に関連する注意

7.1 血漿浄化療法の施行により、本剤の血清中濃度が低下するため、下表を参考に本剤の補充投与を行うこと。補充投与後は患者の状態を慎重に観察すること。

体重	補充用量	補充投与の時期	
80kg 未満	300mg	血漿浄化療法 2 回施行ごと	施行後 4 時間以内
80kg 以上		血漿浄化療法 1 回施行ごと	

7.2 本剤の投与開始から 26 週までに症状の改善が認められない場合は、本剤の投与継続の必要性を検討すること。

＜解説＞

7.1 MG-301 試験では gMG 患者にレスキュー治療として血漿浄化療法を実施可能としていた。血漿浄化療法と本剤との併用によって、血清中ゲフルリマブ濃度が低下すると予想されることから、本剤の投与日と同日に血漿浄化療法を実施する場合は、血漿浄化療法の終了後 4 時間以内に本剤を投与することとした。一方、血漿浄化療法を本剤の投与日以外に実施する場合は、本剤の補充投与を行うこととした。MG-301 試験での補充投与の用量及び時期を以下に示す。

体重	血漿浄化療法後の補充投与	補充投与の時期
80kg 未満	300mg	隔回の血漿浄化療法実施後、 4 時間以内に補充投与
80kg 以上	300mg	毎回の血漿浄化療法実施後、 4 時間以内に補充投与

その結果、MG-301 試験では、本剤群の 1.5%（2 名）、プラセボ群の 1.6%（2 名）が二重盲検期に補充投与を受けた。本剤群で補充投与を受けた 1 名（血漿浄化療法 25 回、補充投与 7 回）では、血漿浄化療法後の複数時点で血清中遊離 C5 濃度が 0.5μg/mL 超に上昇したが、補充投与によってゲフルリマブ濃度は十分に回復し、次の検体採取時までに完全な終末補体阻害（血清中遊離 C5 濃度が 0.5μg/mL 未満）が達成された。また、本剤群で補充投与を受けた別の 1 名（血漿浄化療法 2 回、補充投与 1 回）では、血漿浄化療法によってゲフルリマブ濃度は低下したものの、血清中遊離 C5 濃度の上昇はみられなかった[9)]。

以上より、血漿浄化療法を施行する際の関連注意を設定した。

7.2 本剤の有効性は MG-301 試験の 26 週間の二重盲検期において、本剤投与 1 週後から 26 週後まで、MG-ADL 総スコアにおいてプラセボ群との有意差が認められ（$p<0.001$［名目上］）、主要評価項目である 26 週時には有意な改善が検証された（$p<0.0001$）。また、本剤投与 4 週後から 26 週後まで、QMG 総スコアにおいてプラセボ群と比べて有意差が認められた（$p<0.001$：4・26 週時は多重性調整済［4 週時：副次評価項目、26 週時：主な副次評価項目］、4・26 週時以外は名目上の p 値）。一方、本剤は他の C5 阻害薬と同様に髄膜炎菌感染のリスクはあるものの、MG-301 試験の最新のデータカットオフ時点（2025 年 11 月 25 日）で、髄膜炎菌感染は認められておらず、現状のワクチン及び予防的抗菌薬によるリスク軽減策を講じることによって、リスクの軽減は可能と考える。

したがって、現時点の有効性及び安全性データからは、特定の時期で一律に本剤の投与継続の

必要性を判断すべき根拠を確認できていないものの、他の既承認の C5 阻害薬と同様に、本剤の投与開始後、症状の改善が認められない場合に他の治療法への切替えを考慮する時期を設定することとした。その時期としては MG-301 試験の二重盲検期の期間に合わせて「投与開始から 26 週」とすることが妥当であると考えた。
以上より、本剤の投与継続の必要性を検討する時期の関連注意を設定した。

５．臨床成績

（1）臨床データパッケージ

評価資料

相	試験番号 ［実施国/地域］	目的	試験デザイン	対象/ 登録例数	投与方法又は 投与頻度/投与期間
Ⅰ	ALXN1720-HV-101 ［英国］	安全性 忍容性 PK、PD 免疫原性	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 単回及び反復投与用量漸増	健康成人97名（日本人13名を含む）	SADコホート（30、100、300、900及び1700mgを単回皮下投与、300mgを単回静脈内投与、1700mgをrHuPH20と併用単回皮下投与） MADコホート（100及び300mgを週1回×3回皮下投与、900mgを投与後、8日目以降維持用量600mgを週1回×7回皮下投与）
	ALXN1720-HV-103 ［カナダ］	安全性 忍容性 PK、PD 免疫原性 デバイスパフォーマンス	オープンラベル ランダム化 並行群間	健康成人175名（AIコホート、87名、PFS-SDコホート、88名）	デバイス（PFS-SD又はAI）及び投与部位（腹部、太腿、上腕）別の6つのコホートで、600mgを単回皮下投与
Ⅲ	ALXN1720-MG-301 ［国際共同］	有効性 安全性 PK、PD 免疫原性	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	成人gMG患者260名（日本人患者15名を含む） （本剤群131名、プラセボ群129名）	二重盲検期：1日目に体重に基づく初回用量の本剤又はプラセボを皮下投与し、その後投与1週後（8日目）から投与26週後まで体重に基づく維持用量の本剤又はプラセボを週1回投与。 オープンラベル継続投与（OLE）期：すべての患者で投与26週後時点の体重に基づき本剤を週1回投与。 ※体重に基づく用量 80kg未満：初回用量600mg、維持用量300mg 80kg以上：初回用量900mg、維持用量600mg

参考資料

相	試験番号 ［実施国/地域］	目的	試験デザイン	対象/ 登録例数	投与方法又は 投与頻度/投与期間
I	ALXN1720-HV-104 ［中国］	安全性 忍容性 PK、PD 免疫原性 デバイス パフォーマンス	オープンラベル、単群、単回投与	健康成人8名	本剤300mg単回皮下投与
Ⅰb	ALXN1720-NEPH-102［韓国］	安全性 忍容性 PK、PD 免疫原性	オープンラベル、単回投与	様々なレベルのタンパク尿を有する成人被験者13名	本剤1500mg単回皮下投与 （24時間蓄尿に基づく尿タンパク［1.0～<3.0g/d、3.0～<5.0g/d、≥5.0g/d］別の3つのコホート）

（2）臨床薬理試験

1）忍容性試験

・海外第Ⅰ相試験（ALXN1720-HV-101試験）[10)]

健康成人被験者（本剤群73名、プラセボ群24名）に、本剤を単回（単回漸増投与［SAD］コホート：皮下投与［30、100、300、900及び1700mg］、静脈内投与［300mg］、並びに本剤［1700mg］と遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼPH20［rHuPH20］の併用皮下投与）及び反復（反復漸増投与［MAD］コホート：100及び300mgの用量を週1回×3回皮下投与、及び900mgを投与後、8日目以降維持用量600mgを週1回×7回皮下投与）投与したときの安全性、忍容性及び免疫原性を評価した。各コホートにはプラセボ群も設定した。また、日本人のコホートを設定し（1700mg単回皮下投与及び300mg週1回×3回皮下投与）、日本人及び外国人健康被験者での本剤皮下投与の安全性、忍容性及び免疫原性の類似性を評価した。

本剤は、健康成人被験者で許容可能な安全性プロファイルを示した。試験期間中に報告されたすべての有害事象の発現割合は、SADコホートとMADコホートで同程度であり（本剤SADコホート68.9%、プラセボSADコホート73.3%；本剤MADコホート60.7%、プラセボMADコホート66.7%）、投与コホート間で有害事象の発現割合に顕著な差は認められなかった。ほとんどの有害事象の重症度は軽度であり、治験薬と関連なしと判断された。

全体で最も多く認められた有害事象は、「ウイルス性上気道感染」（本剤SADコホート33.3%、プラセボSADコホート46.7%；本剤MADコホート14.3%、プラセボMADコホート22.2%）及び「頭痛」（本剤SADコホート24.4%、プラセボSADコホート20.0%；本剤MADコホート17.9%、プラセボMADコホート11.1%）であった。有害事象の重症度は、1名で治験薬と関連なしと判断された中等度の「頭痛」（コホート4［本剤900mg皮下投与SADコホート］）が認められたほかは、すべて軽度であった。治験薬との関連性が否定できない有害事象は、本剤SADコホート

では 9 名（20.0%）、プラセボ SAD コホートでは 2 名（13.3%）に発現し、本剤 MAD コホートでは 4 名（14.3%）に発現し、プラセボ MAD コホートでは認められなかった。治験薬との関連性が否定できない有害事象のほとんどは皮下注射部位反応又は注入部位反応であった。これらの事象は軽度であり、「注射部位そう痒感」、「注射部位疼痛」、「注射部位反応」、「注射部位不快感」及び「紅斑性皮疹」が含まれた。

最も多く認められた注射部位又は注入部位に関連した有害事象は「注射部位そう痒感」であった（本剤 SAD コホート：4 名［8.9%］、本剤 MAD コホート：2 名［7.1%］）。注射部位又は注入部位に関連した有害事象はすべてが処置なしに回復し、またほとんどは同日中に回復した。

また、本試験では事前に規定された時期に注射部位／注入部位の評価として、変色、紅斑／発赤、硬結、痛み／不快感、腫れ、蕁麻疹の有無等を評価した（臨床的に意義がある場合を除き、有害事象としては報告されない）。その結果、注射部位又は注入部位に関連した紅斑が本剤又はプラセボの皮下投与後に高頻度に認められたが、概して 24 時間以内に回復した。一部の紅斑は単回投与後 8 時間以降に発現した。本剤 SAD コホートの 45 名中 5 名で、注入／注射開始から 12 時間後（2 名［4.4%］）又は 24 時間後（3 名［6.7%］）に紅斑が発現した。本剤 MAD コホートの 28 名中 7 名及びプラセボ MAD コホートの 9 名中 1 名で、注入／注射開始から 24 時間後に紅斑が発現した。

試験中止の直接の原因となった有害事象は報告されなかった。しかし、本剤が投与された 2 名では、治験薬の投与中止（コホート 10；追跡調査まで試験を継続、完了）又は同意撤回（コホート 11）に至った有害事象が発現した。これらの事象はすべて軽度であり、治験薬と関連なしと判断された。

試験期間中、臨床検査値、バイタルサイン、ECG 又は身体所見に臨床的に重要な変化は認められなかった。

本剤が投与された 71 名中 9 名（12.7%）で治験薬投与後に抗薬物抗体（ADA）が発現した。治験薬投与後に発現した ADA はすべて低力価（4 以下）で一過性であった。治験薬投与後に ADA が発現した被験者に本剤の安全性又は PK に対する臨床的に重要な影響は認められなかった。

日本人及び外国人の類似性評価

1700mg を単回皮下投与したときの有害事象発現率は外国人で 5 名（83.3%）、日本人で 1 名（33.3%）であり、300mg の用量を週 1 回×3 回投与したときの有害事象発現率は外国人で 4 名（66.7%）、日本人コホート：2 名（28.6%）のいずれでも有害事象の発現頻度が高くなることはなかった。日本人コホートで報告された有害事象の重症度は軽度であり、治験薬と関連なしと判断された。

また、本剤が投与された日本人被験者 10 名中 1 名（10%）で治験薬投与後に力価 1 の ADA が発現し、本剤の免疫原性に日本人被験者と外国人被験者との間で民族差はないことが示された。

注）本剤の国内での承認内容

4. 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）

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に使用すること。

5.2 本剤は、補体 C5 の開裂を阻害し、終末補体複合体 C5b-9 の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用すること。また、本剤投与に際しては、原則、本剤投与開始の少なくとも 2 週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。[1.1、1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2 参照]

6.用法及び用量

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

体重	初回投与	2 回目以降
80kg 未満	600mg	300mg
80kg 以上	900mg	600mg

・海外第 I 相試験（ALXN1720-HV-103 試験）[11]（外国人データ）

健康成人被験者を対象に本剤 600mg をプレフィルドシリンジ（PFS-SD）又はオートインジェクター（AI）を用いて腹部、大腿部又は上腕部に皮下投与した時の安全性、忍容性、免疫原性及びデバイスパフォーマンスを比較評価した。

本試験の安全性の結果から、健康成人被験者に PFS-SD 及び AI を用いて本剤を皮下投与したときの安全性プロファイルは許容可能で、デバイス間で同程度であることが示された。

本試験では、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、髄膜炎菌感染症及び死亡は報告されなかった。

試験期間中、有害事象は全体の 54.9%（243 件）で報告された。有害事象の発現割合は 2 つのデバイスコホート間で同程度であった（AI コホート：58.6%［119 件］、PFS-SD コホート：51.1%［124 件］）。

最も高頻度に報告された有害事象（発現割合 5%以上）は、いずれのコホートでも報告された「頭痛」、「注射部位反応」、「口腔咽頭痛」及び「咳嗽」、並びに AI コホートで報告された「鼻漏」であった。有害事象の大部分（236/243 件）の重症度はグレード 1 であり、その発現割合は AI コホートで 58.6%、PFS-SD コホートで 50.0%であった。グレード 3 又はグレード 4 の有害事象は、AI コホートの 1 名（1.1%）及び PFS-SD コホートの 2 名で報告された。AI コホートの 1 名ではグレード 3 の事象（「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」）及びグレード 4 の事象（「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」）が報告された（被験者に関連する臨床徴候又は症状はなかった）。PFS-SD コホートの 2 名では、それぞれにグレード 3 の事象（「歯痛」及び「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」）が報告された（被験者に関連する臨床徴候又は症状はなかった）。

いずれのコホートでも、大部分の有害事象（173/243 件）は治験薬と関連なしと判断された（AI コホート：78 件、PFS-SD コホート：95 件）。

臨床検査値、バイタルサイン測定値、ECG 結果又は身体所見に臨床的に意義のある傾向は認められなかった。AI コホートでは 43 日目～64 日目まで、PFS-SD コホートでは 43 日目までに、50%溶血に必要な補体活性量（CH50）値は概ねベースライン値に戻るか、ベースライン値付近となった。

全体として、注射部位反応の発現割合はデバイスコホート間で同程度であった（AI コホート：39.1%、PFS-SD コホート：42.0%）。両コホートでの注射部位反応の大部分の重症度は軽度であった（AI コホート：34.5%、PFS-SD コホート：38.6%）。注射部位反応は主に 1 日目の投与後に発現し、概して発現後 24 時間以内に回復した。注射部位反応の発現割合に、3 つの注射部位で臨床的に意義のある差は認められなかった（腹部 14.3%、大腿部 13.1%、上腕部 13.1%）。
免疫原性解析対象集団に含まれた 174 名のうち、各コホートで 2 名（計 4 名）に既存の免疫反応性が認められた。600mg を単回皮下投与したとき、92 日目に AI コホートの 86 名中 28 名（32.6%）及び PFS-SD コホートの 88 名中 34 名（38.6%）に試験投与下で発現した ADA 反応が認められた。PFS-SD コホートの 88 名中 1 名（1.1%）では、投与による ADA 反応増強が認められた。観察された ADA 抗体価は、AI コホートで 60～3840、PFS-SD コホートで 30～1920 であった。ADA 発現割合及び ADA 抗体価はいずれも両デバイスコホート間で同程度であり、PK、PD 及び安全性に対する ADA の明らかな影響は認められなかった。
AI 及び PFS-SD のデバイスパフォーマンスを評価したところ、いずれのデバイスでも大部分の被験者で全量投与が達成されたが、AI コホートの 1 名では全量が投与されなかった。
デバイスの苦情は AI（3.4%）及び PFS-SD（1.1%）の両方で報告された。本試験で使用したデバイスに技術的欠陥は確認されなかった。試験中にデバイスの不具合は確認されなかった。

注）本剤の国内での承認内容

4. 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）

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に使用すること。

5.2 本剤は、補体 C5 の開裂を阻害し、終末補体複合体 C5b-9 の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用すること。また、本剤投与に際しては、原則、本剤投与開始の少なくとも 2 週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。[1.1、1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2 参照]

6. 用法及び用量

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

体重	初回投与	2 回目以降
80kg 未満	600mg	300mg
80kg 以上	900mg	600mg

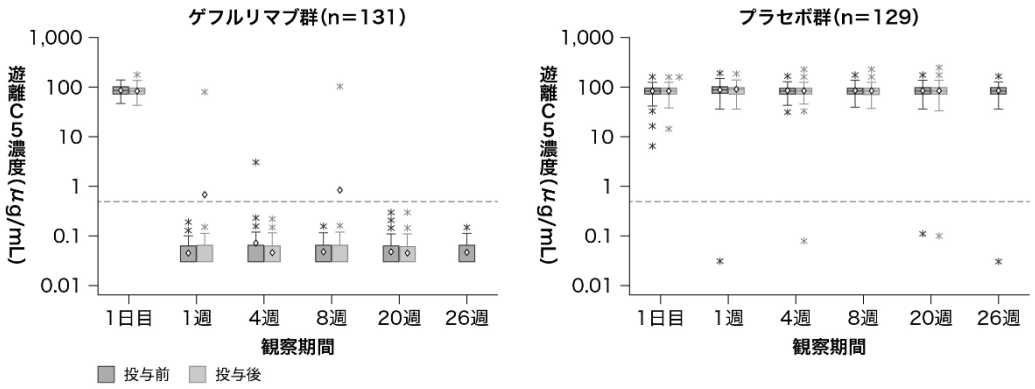
2）薬力学的試験

・国際共同第Ⅲ相試験（ALXN1720-MG-301 試験）[12)]

成人 gMG 患者成人 260 名（本剤群 131 例、プラセボ群 129 例）を対象に、1 日目に体重に基づく初回用量の本剤又はプラセボを投与した後、投与 1 週後（8 日目）及びその後は週 1 回、計 26 週間（二重盲検期）、体重に基づく維持用量の本剤又はプラセボを投与し、全体集団での血清中遊離 C5 濃度の経時的推移を評価した〔詳細は、後ページの(4)検証的試験　1)有効検証

試験 国際共同第Ⅲ相試験（ALXN1720-MG-301 試験）における試験方法の項を参照〕。
その結果、本剤群では、初回投与以降すべての患者で血清中遊離 C5 濃度が 0.5 μg/mL 未満で定義される迅速かつ完全な終末補体阻害が認められ、26 週間の二重盲検期を通じて 99%超の患者でこの阻害が維持したことが示された。

成人 gMG 患者における血清中遊離 C5 濃度の経時的推移



---血清中遊離C5濃度0.5μg/mL、◇：血清中C5濃度平均値、＊：外れ値
箱の中央部の水平線は中央値、上端及び下端はそれぞれ第3四分位及び第1四分位を示す。ひげは第1四分位及び第3四分位から1.5×四分位範囲(IQR)以内にある最小値及び最大値を表す。

注）本剤の国内での承認内容

6. 用法及び用量

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

体重	初回投与	2 回目以降
80kg 未満	600mg	300mg
80kg 以上	900mg	600mg

（3）用量反応探索試験

該当資料なし

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

・国際共同第Ⅲ相試験（ALXN1720-MG-301 試験） [13)]

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
対象	抗 AChR 抗体陽性の成人 gMG 患者成人 260 名（日本人患者 15 名を含む）（本剤群 131 例、プラセボ群 129 例、うち日本人集団は本剤群 7 例、プラセボ群 8 例）
主な登録基準	1. 同意取得時に 18 歳以上である。 2. スクリーニングの 3 ヵ月（90 日）以上前に、疾患の臨床的特徴及び以下の確認検査の 1 つ以上に基づいて gMG と診断された記録がある者。 a)塩化エドロホニウム試験等の AChE 阻害薬試験で陽性反応がある。

	b)反復神経刺激法又は単一線維筋電図により神経筋伝達に異常所見がある。 c)治療担当医により、経口 AChE 阻害薬による前治療で MG に関連する症状又は徴候の改善が確認された。 3.スクリーニング時の血清学的検査で抗 AChR 自己抗体が陽性である。 4.スクリーニング時の MGFA 分類が II～IV である。 5.スクリーニング時及び1日目のランダム化前の MG-ADL 総スコアが5以上である。 6.以下に記載した薬剤のいずれかによる治療を受けている患者の場合、スクリーニング前の規定期間をとおして用量に変更がなく、スクリーニング期又は二重盲検期中にレジメンの変更が予定されていない：AChE 阻害薬、コルチコステロイド（経口）、その他の免疫抑制療法（アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート、シクロスポリン、タクロリムス、シクロホスファミドなど）、IVIg 又は SCIg の定期（長期）投与 7.髄膜炎菌感染のリスクを低下させるため、1 日目の前 3 年以内にすべての患者が髄膜炎菌血清群 A、C、W135、Y（及び利用可能であれば血清群 B）の髄膜炎菌ワクチンを接種していなければならない。当該要件を満たしていない患者は、治験薬の初回投与前にこれらの髄膜炎菌血清群のワクチンを接種する。ワクチン接種から 1 日目までの期間が 2 週間未満となる場合、ワクチン接種 2 週間後まで抗菌薬の予防投与を行う。 8.体重が 40kg 以上、体格指数が 18.5kg/m^2 以上 40kg/m^2 未満である。
主な除外基準	1.試験への参加を妨げる、患者に新たなリスクをもたらす、又は治験薬の安全性若しくは有効性の評価に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師又はメディカルモニターが判断した医学的状態（例えば、心臓障害、肺障害、腎障害、腫瘍性障害、神経障害、精神障害）又はリスク因子がある。 2.スクリーニング前 12 ヵ月以内に胸腺摘出術又はその他何らかの胸腺手術を受けている。 3.未治療の胸腺悪性腫瘍、胸腺癌又は胸腺腫を有している。 4.髄膜炎菌感染歴がある。 5.過去 12 ヵ月以内に、患者に新たなリスクをもたらす可能性のある持続性又は再発性の感染の既往歴がある。 6.1 日目のランダム化前 14 日以内に活動性で全身性の細菌、ウイルス又は真菌感染症に罹患している。 7.治験薬の成分（医療機器の構成要素を含む）に対して過敏症の既往歴がある。 8.スクリーニングの前5年以内に悪性腫瘍の既往歴がある。 9.スクリーニング前 12 ヵ月以内に、精神疾患の診断・統計マニュアルに記載されている最新の診断基準に基づき、アルコール使用障害又は物

<table>
<tr><td></td><td>質使用障害の既往歴がある、若しくはその疑いがある。
10.本試験期間中のいずれかの時点で、治験薬、生物学的製剤、医療機器、コンビネーション製品、処置又はその他の介入を含む別の試験に同時に参加している。
11.HIV 感染の既往歴がある、又は HIV-1 若しくは HIV-2 血清学的検査が陽性である。
12.B 型肝炎ウイルス感染（HBsAg 陽性又は抗 HBc 陽性かつ抗 HBs 陰性）、又は HCV 抗体陽性（ただし、治癒した記録がある患者は除く）のエビデンスがある。
13.スクリーニング時又は 1 日目の妊娠検査が陽性である。
14.1 日目のランダム化前 7 日以内に 38℃以上の発熱が記録された。
15.スクリーニング来院時に以下を含む臨床検査値異常が認められた。
a)ALT が ULN の 2 倍超
b)直接ビリルビンが ULN の 2 倍超
c)推算糸球体濾過量が 30mL/min/1.73m^2 未満又は透析中等
16.妊娠中、授乳中、又は試験期間中に妊娠を希望。</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>登録された患者を、二重盲検期中は本剤又はプラセボの投与に 1：1 の比でランダム化し、1 日目に体重に基づく初回用量の本剤又はプラセボを投与した後、投与 1 週後（8 日目）及びその後は週 1 回、計 26 週間、体重に基づく維持用量の本剤又はプラセボを投与した。いずれも PFS-SD を用いた。1 日目及び 183 日目には、治験実施医療機関のスタッフによって初回用量が投与された。OLE 期の開始時に、二重盲検期中にプラセボが投与された患者は本剤に切り替え、二重盲検期中に本剤が投与された患者は OLE 期中も本剤の投与を継続した。
二重盲検期及び OLE 期の投与量を以下に示す。
<table>
<tr><th rowspan="2">投与群</th><th rowspan="2">体重
(kg)</th><th colspan="2">二重盲検期（26 週間）</th><th colspan="2">OLE 期（最長 202 週間）</th></tr>
<tr><th>1 日目の
初回用量[a]</th><th>8 日目及びその後週 1 回の維持用量[a]</th><th>183 日目の
初回用量[a]</th><th>190 日目及びその後週 1 回の維持用量[a]</th></tr>
<tr><td rowspan="2">本剤</td><td>80 未満</td><td>本剤 600mg</td><td>本剤 300mg</td><td>本剤 300mg[b]</td><td>本剤 300mg</td></tr>
<tr><td>80 以上</td><td>本剤 900mg</td><td>本剤 600mg</td><td>本剤 600mg[b]</td><td>本剤 600mg</td></tr>
<tr><td rowspan="2">プラセボ</td><td>80 未満</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>本剤 600mg</td><td>本剤 300mg</td></tr>
<tr><td>80 以上</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>本剤 900mg</td><td>本剤 600mg</td></tr>
</table>
a 本剤の初回用量は、本剤にランダム化された患者ではベースラインの体重、プラセボにランダム化された患者では 183 日目の体重に基づいて決定する。維持用量は体重に基づいて約 6 ヵ月ごとに調節する。
b 盲検性を維持するため、本剤群にランダム化された患者には、183 日目に体重に基づく維持用量の本剤及びプラセボを 1 回投与する。

治療期間：26 週間の二重盲検期及び最長 202 週間の任意の OLE 期</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>ベースラインから投与 26 週後までの MG-ADL 総スコアの変化量</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>主な副次評価項目
・ベースラインから投与 26 週後までの QMG 総スコアの変化量</td></tr>
</table>

	その他の副次評価項目 ・ベースラインから投与 4 週後までの QMG 総スコアの変化量 ・ベースラインから投与 26 週後までの MGC 総スコアの変化量 ・ベースラインから投与 26 週後までの QMG 総スコアが 5 ポイント以上減少した患者の割合 ・ベースラインから投与 26 週後までの MG-ADL 総スコアが 3 ポイント以上減少した患者の割合 ・安全性及び忍容性、並びに免疫原性 ・医療機器の安全性、有効性
解析方法	主要評価項目であるベースラインから投与 26 週後までの MG-ADL 総スコアの変化量は反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。 主な副次評価項目であるベースラインから投与 26 週後までの QMG 総スコアの変化量、並びにその他の副次評価項目であるベースラインから投与 26 週後までの MGC 総スコアの変化量及びベースラインから投与 4 週後までの QMG 総スコアの変化量は、主要評価項目と同様に解析した。副次評価項目のうちカテゴリカル変数の評価項目であるベースラインから投与 26 週後までの QMG 総スコアが 5 ポイント以上減少した患者の割合及びベースラインから投与 26 週後までの MG-ADL 総スコアが 3 ポイント以上減少した患者の割合は、一般化 MMRM を用いてデータを解析し、各投与群のレスポンダーの割合を示した。 主要評価項目の主要仮説を最初に α=0.05（両側）で検定し、統計学的に有意であれば、主な副次評価項目の仮説を α=0.05（両側）で検定することとした。これも統計学的に有意であれば、残りの仮説を Holm-Bonferroni 法を用いて検定することとした。Holm-Bonferroni 法による多段階のステップダウン法を用いた検定では、p 値が小さい項目から大きい項目の順に検定し、最小の p 値から最大の p 値をそれぞれ有意水準両側 0.0125、0.0167、0.025、0.05 と比較した。
結果	〈二重盲検期〉 <u>患者背景</u> 本試験では、二重盲検期に計 260 名がランダム化され、本剤群に 131 名、プラセボ群に 129 名が割り付けられた。全員に治験薬が投与され、このうち、二重盲検期を完了した患者は本剤群 127 名（96.9%）、プラセボ群 122 名（94.6%）であった。二重盲検期を中止した患者は本剤群 4 名（3.1%）、プラセボ群 7 名（5.4%）であり、主な中止理由はいずれの群でも「患者の意思」（本剤群：2 名［1.5%］、プラセボ群：3 名［2.3%］）であった。 二重盲検期を完了した本剤群 127 名、プラセボ群 122 名は OLE 期に移行し、計 249 名全員に本剤が投与された。 本試験の二重盲検期にランダム割付けされた 260 名（本剤群 131 名、プラセボ群 129 名）全員に治験薬が投与されたことから、これら全患

	者をFAS及び安全性解析対象集団とした。また、PPSには236名（本剤群117名、プラセボ群119名）が含まれた。OLE期には本剤群127名、プラセボ群122名が移行し、全員に本剤が投与されたことから、これらの患者をOLE集団とした。 FAS全体で治験薬初回投与時の年齢の中央値（範囲）は54.5歳（18～90歳）、性別の割合は男性39.6%、女性60.4%であった。人種の半数以上が白人（55.0%）であり、次いでアジア人が多かった（31.2%）。 また、FAS全体でのベースラインのMGFA分類はⅡaが19.6%、Ⅱbが16.2%、Ⅲaが40.8%、Ⅲbが18.1%、Ⅳaが3.1%、Ⅳbが2.3%であった。ベースラインのMG-ADL総スコアの中央値（範囲）は9.0（5～18）、QMG総スコアの中央値（範囲）は14.0（4～28）、MGC総スコアの中央値（範囲）は15.5（5～33）であった。 本剤群とプラセボ群で人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に大きな違いは認められなかった。 安全性解析対象集団（本剤群131名、プラセボ群129名）において、スクリーニング前2年以内のMGに対する免疫治療歴なしの患者が本剤群で10.7%、プラセボ群で10.9%含まれた。また、スクリーニング前2年以内にMGに対する何らかの免疫治療歴を有する患者は本剤群89.3%、プラセボ群89.1%であり、その内容はコルチコステロイド又はその他のISTが本剤群87.0%、プラセボ群85.3%、IVIg/SCIgが本剤群28.2%、プラセボ群 29.5%、血漿浄化療法が本剤群 6.9%、プラセボ群13.2%であった。 なお、本試験参加中の併用治療として、血漿浄化療法、IVIg/SCIg、又は高用量コルチコステロイドの短期使用を含むレスキュー治療が認められていた。二重盲検期中に血漿浄化療法が行われた患者は本剤群1.5%、プラセボ群3.1%、IVIg/SCIgを使用した患者は本剤群4.6%、プラセボ群3.1%、ISTを使用した患者は本剤群84.0%、プラセボ群83.7%であった。 日本人集団 二重盲検期には日本人患者15名がランダム化され、本剤群に7名、プラセボ群に8名が割り付けられた。全員に治験薬が投与され、このうち、本剤群6名、プラセボ群8名が二重盲検期を完了した。二重盲検期を完了した全患者がOLE期に移行し、全員に本剤が投与された。 日本人集団全体で治験薬初回投与時の年齢の中央値（範囲）は56.0歳（23歳～72歳）、性別は男性が6名、女性が9名であった。また、ベースラインのMGFA分類はⅡaが6名、Ⅱbが3名、Ⅲaが6名、ベースラインのMG-ADL総スコアの中央値（範囲）は8.0（5～12）、QMG総スコアの中央値（範囲）は14.0（7～18）であり、日本人集団の患者背景及びベースラインの疾患特性に全体集団との顕著な違いは認められなかった。

有効性(主要評価項目)

・ベースラインから投与 26 週後までの MG-ADL 総スコアの変化量

ベースラインから投与 26 週後までの MG-ADL 総スコアの変化量の最小二乗平均（SEM）は、本剤群で-4.2（0.29)、プラセボ群で-2.6（0.27）であり、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な改善が認められた（最小二乗平均の差［SEM］:-1.6［0.40］、p<0.0001)。

投与 26 週後までの MG-ADL 総スコア変化量（FAS）

	プラセボ群	本剤群	群間差	p 値 a)
ベースライン 平均値（SD）	9.0(2.03) ［例数 129］	9.0(2.29) ［例数 131］		
26 週 平均値（SD）	6.3(3.41) ［例数 121］	4.7(3.56) ［例数 125］		
最小二乗平均 （SEM）	-2.6(0.27)	-4.2(0.29)	-1.6(0.40)	p<0.0001
95%信頼区間	(-3.1,-2.0)	(-4.7,-3.6)	(-2.4,-0.8)	

a) 制限付き最尤法に基づく MMRM モデル

また、MG-ADL 総スコアの推移としては、プラセボ群と比較して本剤群では改善が初回評価時の投与 1 週後で認められ始め、当該改善状況は投与 26 週後をとおして持続した（後ページの〈OLE 期〉の項の推移図参照)。

加えて、PPS を対象とした解析でも FAS と同様な結果が認められた。

有効性(副次評価項目)

・ベースラインから投与 26 週後までの QMG 総スコアの変化量

QMG 総スコアの平均値(SD)は、本剤群においてベースライン（例数 131）で 14.9（4.38)、26 週後（例数 124）で 10.4（4.76)、プラセボ群においてベースライン（例数 129）で 14.7（4.39)、26 週後（例数 118）で 12.4（5.21）であった。ベースラインから投与 26 週後までの QMG 総スコアの変化量の最小二乗平均（SEM）は、本剤群で-4.5（0.37)、プラセボ群で-2.4（0.34）であり、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な改善が認められた（最小二乗平均の差［SEM］:-2.1［0.50］、p<0.0001)。また、QMG 総スコアの変化量の推移としては、プラセボ群と比較して本剤群では改善が初回評価時の投与 4 週後で認められ始め（p<0.0001)、当該改善状況は投与 26 週後をとおして持続した。

加えて、PPS を対象とした解析及び予定された治験薬投与が 2 回以上連続で未投与の場合は欠測として取り扱う補足解析の結果でも、主解析と同様な結果が認められた。

・ベースラインから投与 4 週後までの QMG 総スコアの変化量

二重盲検期の FAS 全体で、ベースラインから投与 4 週後までの QMG 総

	スコアの最小二乗平均（SEM）は、本剤群で-3.3（0.29）、プラセボ群で-1.5（0.24）であり、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な改善が認められた（最小二乗平均の差[SEM]:-1.8[0.37]、p<0.0001）。 ・ベースラインから投与26週後までのMGC総スコアの変化量 二重盲検期のFAS全体で、ベースラインから投与26週後までのMGC総スコアの最小二乗平均（SEM）は、本剤群で-7.8（0.49）、プラセボ群で-4.7（0.48）であり、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な改善が認められた（最小二乗平均の差[SEM]:-3.1[0.69]、p<0.0001）。また、MGC総スコアの変化量の推移としては、プラセボ群と比較して本剤群では改善が初回評価時の投与 4 週後に認められ始め（名目上のp<0.0001）、当該改善状況は投与26週後をとおして持続した。 ・ベースラインから投与26週後までのQMG総スコアが5ポイント以上減少した患者の割合 二重盲検期のFAS全体で、ベースラインから投与26週後までのQMG総スコアが5ポイント以上減少した患者の割合（95%信頼区間）は、本剤群46.3%（37.0%～55.9%）、プラセボ群25.2%（17.7%～34.5%）であり、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意に高かった（オッズ比［95%信頼区間］：2.561［1.420～4.620］、p=0.0018）。 ・ベースラインから投与26週後までのMG-ADL総スコアが3ポイント以上減少した患者の割合 二重盲検期のFAS全体で、ベースラインから投与26週後までのMG-ADL総スコアが3ポイント以上減少した患者の割合（95%信頼区間）は、本剤群65.5%（56.7%～73.4%）、プラセボ群52.2%（43.2%～61.1%）であり、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意に高かった（オッズ比［95%信頼区間］：1.741［1.034～2.933］、p=0.0371）。 <u>日本人集団における有効性</u> 有効性の主要評価項目である「ベースラインから投与 26 週後までのMG-ADL総スコアの変化量」に対し、日本人集団での平均（標準偏差[SD]）は本剤群で-3.7（2.16）、プラセボ群で-3.3（3.58）であり、FAS全体と同様、本剤群で良好な結果が得られた。 また、主な副次評価項目である「ベースラインから投与26週後までのQMG総スコアの変化量」に対しても、日本人集団での平均（SD）は本剤群で-3.7（1.97）、プラセボ群で-2.0（4.28）であり、FAS全体と同様に本剤群で良好な結果が得られた。その他の副次評価項目に対する日本人集団の結果でも、プラセボ群と比較して本剤群で良好であり、概して、FAS全体の結果と同様であった。

	医療機器の使用経験に関する質問票 「医療機器の使用経験に関する質問票により評価した PFS-SD 使用時の自信度、利便性及び快適さ」を評価した。本質問票では、患者（及び該当する場合は介護者）が 4 項目（使用者の全体的な自信度、利便性、快適さ、及び当該自己投与方法をほかの患者に推奨するか否か）に対して、各 5 段階のリッカート尺度で回答した（5：最も肯定的、1：最も否定的）。 その結果、二重盲検期の安全性解析対象集団全体で、投与 26 週後時点では項目全体で 5（51.1%～63.3%）又は 4（27.5%～30.1%）と回答した患者が大半であった。 安全性 二重盲検期での有害事象の発現割合は本剤群 75.6%、プラセボ群 80.6%であった。また、治験薬との関連性が否定できない有害事象は本剤群 27.5%、プラセボ群 27.9%で認められた。PFS-SD との関連性が否定できない有害事象はいずれの群でも認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は本剤群 9.2%、プラセボ群 11.6%であり、死亡に至った有害事象は本剤群 0.8%、プラセボ群 0.8%にみられた。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は本剤群 0.8%、プラセボ群 0.8%であった。 二重盲検期に発現した SOC 別の主な有害事象（発現割合 20%以上）は、本剤群で「感染症および寄生虫症」（38.9%）、「筋骨格系および結合組織障害」（24.4%）であり、プラセボ群で「感染症および寄生虫症」（41.1%）、「胃腸障害」及び「神経系障害」（各 24.0%）であった。 二重盲検期に最も多く発現した PT 別の主な有害事象はいずれの群でも「頭痛」であった（本剤群 9.9%、プラセボ群 12.4%）。また、プラセボ群と比較して本剤群での発現割合が 5%以上高かった PT 別の有害事象は、「背部痛」（本剤群 7.6%、プラセボ群 1.6%） であった。 二重盲検期に発現した治験薬との関連性が否定できない PT 別の有害事象は本剤群で「注射部位紅斑」、「頭痛」、「紅斑」が各 4 名（3.1%）、プラセボ群で「頭痛」が 7 名（5.4%）に認められたほかはいずれも各 3 名以下での発現であった。 デバイス（PFS-SD）との関連性が否定できない有害事象はいずれの群でも認められなかった。 二重盲検期に発現した多くの有害事象の重症度はグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 の有害事象は本剤群 9.2%、プラセボ群 11.6%、グレード 4 の有害事象は本剤群 2.3%、プラセボ群 3.1%、グレード 5 の有害事象は本剤群 0.8%、プラセボ群 0.8%に認められた。PT 別のグレード 3 の有害事象はプラセボ群で「COVID-19」が 2 名（1.6%）で認められたほかは、いずれの群でも各 1 名での発現であった。PT 別のグレード 4 の有害事象はいずれの群でも各 1 名での発現であり、本剤群で「リン

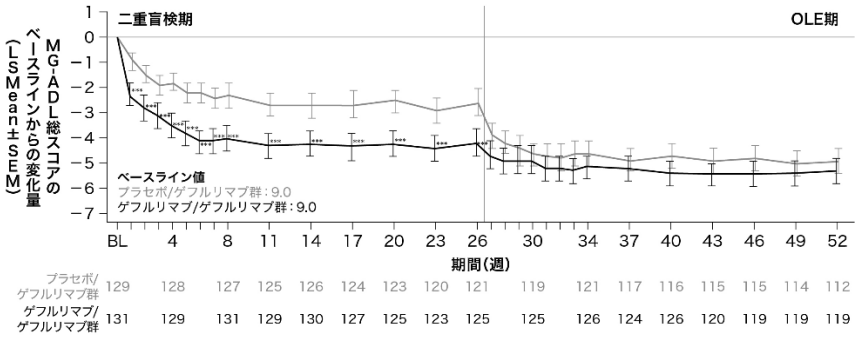
	パ球減少症」、「冠動脈硬化症」、「自殺企図」、プラセボ群で「急性冠動脈症候群」、「急性心筋梗塞」、「心房細動」、「心筋梗塞」、「後腹膜出血」、「虚血性肝炎」、「バチルス性菌血症」、「低ナトリウム血症」、「急性腎障害」、「表在性静脈血栓症」であった。 二重盲検期に発現したPT別の死亡に至った有害事象は本剤群で「デング熱」(1名、0.8%)、プラセボ群で「代謝性アシドーシス」(1名、0.8%)であった。いずれの事象も治験薬との関連性は否定された。 二重盲検期に発現したPT別の重篤な有害事象はプラセボ群で「COVID-19」及び「急性心筋梗塞」が各2名（1.6%）で認められたほかはいずれも各1名での発現であった。このうち、プラセボ群の「バチルス性菌血症」及び「帯状疱疹」では治験薬との関連性が否定できないと判断された。本剤群で治験薬との関連性が否定できないと判断された重篤な有害事象はなかった。 二重盲検期に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で「自殺企図」(1名、0.8%；120日目)、プラセボ群で「ビタミンD欠乏」(1名、0.8%；92日目）であり、いずれも治験薬との関連性は否定された。 治験薬が1回以上投与されてベースライン後に免疫原性の評価可能なデータを1つ以上有する患者は本剤群131名、プラセボ群127名であり、当該患者を免疫原性解析対象集団として免疫原性（ADA）を評価した。 ベースライン時にADA陽性で治験薬投与後にも既存の免疫反応が認められた患者は本剤群3.1%（4名)、プラセボ群7.9%（10名）であり、ベースライン時にADA陽性で治験薬投与によってADA陽性反応が増強した患者の割合は本剤群0.8%（1名）及びプラセボ群2.4%（3名）であった。治験薬投与開始後に新たにADA陽性を示した患者の割合は本剤群9.2%（12名）及びプラセボ群2.4%（3名）であった。 また、中和抗体陽性を示した患者はいずれの群でも認められなかった。 <u>日本人患者における安全性</u> 日本人集団での二重盲検期の有害事象の発現割合は本剤群 85.7%（6名)、プラセボ群100.0%（8名）であった。治験薬との関連性が否定できない有害事象は本剤群28.6%（2名)、プラセボ群37.5%（3名）に発現した。重篤な有害事象、死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった。 日本人集団で二重盲検期に発現したPT別の主な有害事象（発現患者数2名以上）は、本剤群で「結膜出血」(2名、28.6%)、プラセボ群で「上咽頭炎」(2名、25.0%）であった。 日本人集団での有害事象の発現状況は、概して良好であり、日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった。

〈OLE 期〉

52 週時点までの有効性

MG-ADL 総スコアの推移については、本剤／本剤群（二重盲検期／OLE 期）では、二重盲検期に認められた改善状況が 52 週時点まで持続していた。プラセボ／本剤群では本剤開始後初回評価（27 週時点）から速やかな改善が認められ、52 週時点まで持続していた。

投与 52 週時点までの MG-ADL 総スコアの変化量の推移（FAS）



最小二乗平均±SEM

***:名目上の p<0.001（制限付き最尤法に基づく MMRM モデル）

安全性

本剤投与集団全体（二重盲検期又は OLE 期のいずれかで本剤が 1 回以上投与された 253 名）での本剤投与期間中の有害事象の発現割合は 87.0%であった。また、重篤な有害事象は 22.9%、死亡に至った有害事象は 2.0%に認められた。治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は 31.6%、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 2.4%であった。

本剤投与集団全体での本剤投与期間中の PT 別の主な有害事象（発現割合 5%以上）は「上気道感染」（15.8%）、「頭痛」、「尿路感染」（各 11.9%）、「上咽頭炎」（11.1%）、「下痢」（9.9%）、「背部痛」（9.5%）、「COVID-19」（7.1%）、「関節痛」（6.7%）、「インフルエンザ」（6.3%）、「発熱」（5.5%）であった。

本剤投与集団全体で 5 名が死亡し、このうち 1 名は二重盲検期中に死亡した。OLE 期では、本剤／本剤群の 3 名が死亡し、その内訳は「心停止」（1 名）、「動脈硬化症」及び「拡張型心筋症」（1 名）、「肺腫瘍血栓性微小血管症」及び「遠隔転移を伴う新生物」（1 名）であった。プラセボ／本剤群では 1 名が「心腎症候群」及び「急性呼吸窮迫症候群」によって死亡した。これらの死亡に至った有害事象はすべて、治験責任医師によって治験薬と関連なしと判断された。

本剤投与集団全体で、PT 別の重篤な有害事象は、「肺炎」が 3 名、「憩室炎」、「胃腸炎」、「冠動脈疾患」、「靭帯断裂」、「腰椎骨折」、「単径ヘルニア」、「大腸穿孔」、「椎間板突出」が各 2 名で認められたほかは、各 1 名での発現であった。治験薬との関連性が否定できない重篤な有害

	事象は、本剤／本剤群で「胃腸炎」(2 名)、「低ナトリウム血症」(1 名)、プラセボ／本剤群で「尿路感染」、「丹毒」（各 1 名）であった。

注）本剤の国内での承認内容

6. 用法及び用量

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

体重	初回投与	2 回目以降
80kg 未満	600mg	300mg
80kg 以上	900mg	600mg

2）安全性試験

該当資料なし

（５）患者・病態別試験

該当資料なし

（６）治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当なし

（７）その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

補体（C5）阻害剤

一般名：ジルコプランナトリウム

抗補体（C5）モノクローナル抗体製剤

一般名：ラブリズマブ（遺伝子組換え）

抗補体（C5）モノクローナル抗体製剤

一般名：エクリズマブ（遺伝子組換え）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は，最新の電子添文を参照すること。

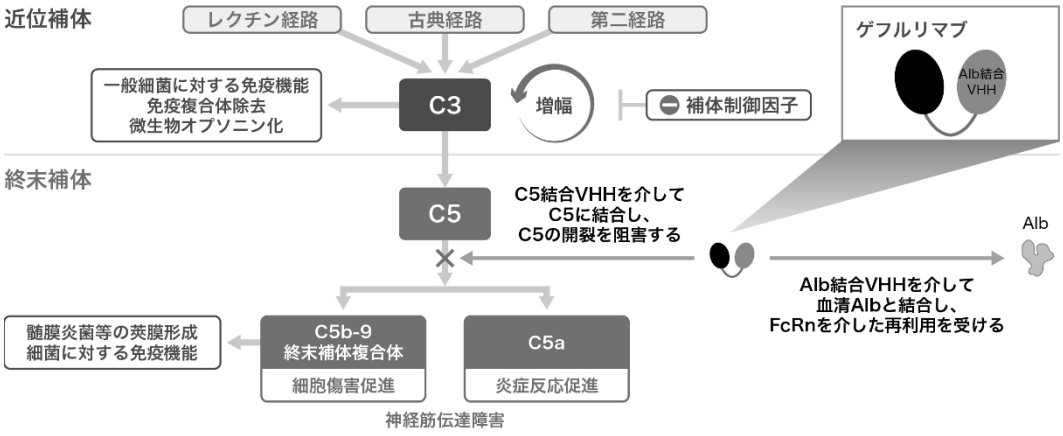
２．薬理作用

（１）作用部位・作用機序[1,2)]

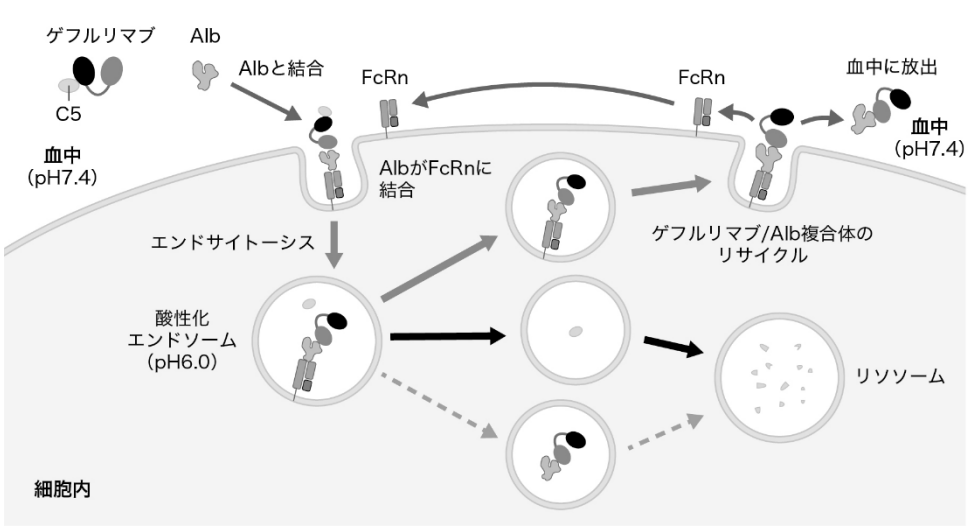
ゲフルリマブは、2 つの VHH を有しており、一方の VHH が C5 に選択的に結合し、C5 が C5a 及び C5b に開裂することを阻害する。C5a は炎症反応を促進するアナフィラトキシン、C5b は MAC 又は C5b-9 の形成を開始させる補体成分であることから、本剤が C5 の開裂を阻害することで、gMG 患者における終末補体介在性の神経筋伝達障害を抑制する。

リンカーで連結しているもう一方の VHH（C5 結合部位と異なる部位）は、血清アルブミンと結合し、初期エンドソームから胎児性 Fc 受容体（FcRn）のアルブミン結合ドメインを介した血管コンパートメントへの再利用を受けることで、消失半減期が延長され、作用の持続に寄与する。

ゲフルリマブの作用機序



ゲフルリマブの FcRn を介した薬理活性持続時間延長の機序



ゲフルリマブの血清Albへの結合によるFcRnを介したリサイクル

エンドソーム内の低pH(≦6.0)で、ゲフルリマブのC5への親和性が低下、C5と分離したゲフルリマブ/Alb複合体がFcRnを介してリサイクルされる。

pH依存的なC5の消失

エンドソーム内の低pH(≦6.0)で、ゲフルリマブのC5への親和性が低下、遊離したC5がリソソームで分解される。

標的介在性の薬物動態

C5に結合したゲフルリマブが細胞内に取り込まれ、リソソームで分解されることで、ゲフルリマブの消失に寄与する経路

（2）薬効を裏付ける試験成績

1） *In vitro* 薬理試験 [2)]

・C5 及び HSA に対するゲフルリマブの親和性及び選択性、古典経路による溶血を抑制するゲフルリマブの活性、並びに種間交差反応性を評価した。

その結果、ゲフルリマブはヒト補体 C5 及び HSA に対して高い親和性と選択的結合性を発揮し、両方のリガンドと同時に相互作用することが示された。

ゲフルリマブはヒト血清試料を用いた抗体感作ニワトリ赤血球において、用量依存的に古典経路による溶血を抑制し、50%阻害濃度（IC_{50}）は 4～5μg/mL であった（ヒト血清の最終濃度は 20%v/v）、。また、ゲフルリマブは 20μg/mL 超の濃度で溶血を完全に抑制した。Wieslab アッセイでは、ゲフルリマブはヒトの古典経路及びレクチン経路（ヒト血清の最終濃度は 1%v/v）を介した C5b-9 の形成を阻害し、IC_{50} は約 0.1μg/mL 以下であった。また、第二経路（ヒト血清の最終濃度は 5.6%v/v）を介した阻害の IC_{50} は約 0.4μg/mL であった。

ゲフルリマブは、ヒト、カニクイザル、及びアカゲザルの血清の溶血活性を完全に阻害したが、評価した他の種の血清に対しては、活性を示さなかったか、わずかな活性しか示さなかった。Wieslab アッセイで、ゲフルリマブはカニクイザル血清中の古典経路、レクチン経路、及び第二経路を介した C5b-9 の形成を強く阻害した。

・ヒト C5 又は変異型組換えヒト C5（p.Arg88SHis 変異（R885H）、p.Arg885Ser 変異（R885S）、p.Arg88sCys 変異（R885C））を添加した C5 除去ヒト血清に抗体感作ニワトリ赤血球を曝露させることで生じる溶血反応を指標に、各種ヒト C5 に対する本薬、抗ヒト C5 モノクローナル抗体である N19/8 又はエクリズマブの阻害作用を検討した [14)]。

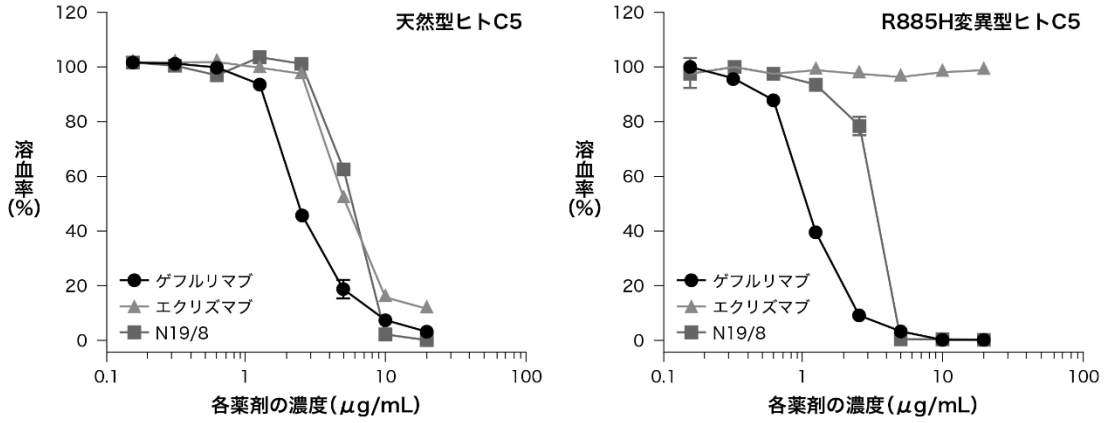
その結果、エクリズマブはヒト C5 を含むヒト血清の溶血反応を阻害し、変異型組換えヒト C5 （R885H、R885S、R885C）を含むヒト血清では溶血反応を阻害しなかった一方、本薬及び N19/8 はいずれの C5 を含むヒト血清でも溶血反応を阻害し、溶血反応に対する IC_{50} は下表のとおりであった。

また、本薬、エクリズマブ及び N19/8 のヒト C5 及びヒト C5 R885H 変異型に対する溶血阻害作用の用量反応曲線を下図に示した。

本薬、エクリズマブ及び N19/8 の各種ヒト C5 に対する溶血阻害作用

ヒト血清由来抗原	被験物質	溶結反応に対する IC_{50}
C5	本薬	2.3μg/mL
	エクリズマブ	4.8μg/mL
	N19/8	5.4μg/mL
C5 R885H	本薬	1.1μg/mL
	N19/8	2.9μg/mL
C5 R885S	本薬	1.6μg/mL
	N19/8	3.2μg/mL
C5 R885C	本薬	0.8μg/mL
	N19/8	2.9μg/mL

本薬、エクリズマブ及びN19/8のヒトC5及びヒトC5 R885H変異型
に対する溶血阻害作用の用量反応曲線



2) サルを用いた *in vivo* 薬理試験[2)]

カニクイザルにゲフルリマブを単回静脈内又は皮下投与（用量範囲：10～600mg/kg）したとき、血清中総C5濃度がベースラインから増加（2.4～3.8倍）することが観察された。

内因性C5濃度は、カニクイザルに5週間の皮下投与又は単回静脈内投与（用量範囲：30～300mg/kg/週）後、投与前と比較して277%～378%増加した。26週間の皮下投与（用量範囲：30～300mg/kg/週）後には207%～307%増加した。

ゲフルリマブを60～600mg/kgの用量で単回皮下投与したとき、ニワトリ赤血球溶血活性に対して強力な抑制効果を示し、溶血の完全な抑制（20%未満と定義）が皮下投与後1時間以内で認められた。ゲフルリマブを5週間及び26週間反復皮下投与（用量範囲：30～300mg/kg/週）したときの平均溶血活性（%）は、投与前（0時間）値と比較して99%～100%低下した。

（3）作用発現時間・持続時間

MG-301試験にて本剤を投与したgMG患者において、初回投与後に終末補体活性の阻害（血清中遊離C5濃度が0.5μg/mL未満）が認められ、26週間の投与期間全体を通じこの阻害が維持された。体重別、日本人集団及び外国人集団別の部分集団解析でも同様の結果が認められた[12)]。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

（1）治療上有効な血中濃度

該当資料なし

（2）臨床試験で確認された血中濃度

1）健康被験者における単回及び反復皮下投与（外国人データを含む）[12)]

HV-101 試験で、健康成人被験者 97 名（日本人 13 名を含む）に本剤を単回及び反復皮下投与した。

本剤 30mg～1700mg 単回皮下投与後、血清中ゲフルリマブ曝露量（最高血清中濃度［C_{max}］及び血清中濃度-時間曲線下面積[AUC]）は用量の増加に伴い増加し、用量比例性が認められた。ゲフルリマブの最高血清中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は、用量にかかわらず同程度で、約 36～48 時間の範囲であった。終末相の消失半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均値は約 7.6～14.7 日であった。

本剤 100mg 又は 300mg 週 1 回×3 回反復皮下投与でも、同様の用量依存的な血清中ゲフルリマブ曝露量（C_{max} 及び AUC）の増加が認められた。C_{max} 及び AUC の幾何平均蓄積比はそれぞれ約 2.2 及び 2.5 であり、中等度の蓄積が示唆された。1 日目と 15 日目の t_{max} 値の中央値は両用量間で同程度（約 24～48 時間）であり、最終投与後の平均 $t_{1/2}$ は、両用量とも約 14 日であった。

日本人被験者又は外国人被験者に、本剤 1700mg を皮下単回投与したところ、曝露量（C_{max} 及び AUC）及び t_{max} の中央値（約 48 時間）は日本人被験者と外国人被験者の間で同程度であった。本剤 300mg の週 1 回×3 回皮下投与でも、曝露量（C_{max} 及び AUC）は日本人被験者と外国人被験者で 1.3～1.4 倍（日本人／外国人）と同程度であった。日本人被験者及び外国人被験者の 1 日目及び 15 日目の t_{max} 中央値は同程度で（約 48 時間）、15 日目の平均 $t_{1/2}$ は約 14.2～15.5 日の範囲であった。結論として、日本人と外国人で PK パラメータに意味のある差は認められず、日本人による本剤の PK への影響は認められなかった。

注）本剤の国内での承認内容

4. 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）

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に使用すること。

5.2 本剤は、補体 C5 の開裂を阻害し、終末補体複合体 C5b-9 の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用すること。また、本剤投与に際しては、原則、本剤投与開始の少なくとも 2 週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。［1.1、1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2 参照］

6. 用法及び用量

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

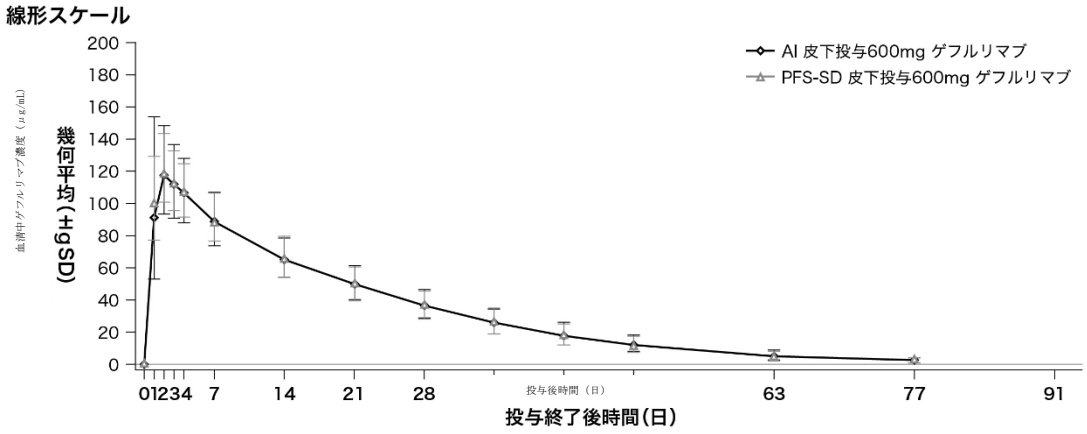
体重	初回投与	2回目以降
80kg未満	600mg	300mg
80kg以上	900mg	600mg

2）投与デバイス別の薬物動態比較（健康成人、外国人データ）[12)]

海外第Ⅰ相HV-103試験で、健康被験者175名にPFS-SD又はAIのいずれかを用いて本剤600mgを腹部、大腿部、及び上腕部に単回投与したとき、AIデバイス群とPFS-SDデバイス群間で血清中濃度の幾何平均値の推移は類似していた。両デバイス群ともt_{max}中央値は約48時間であり、C_{max}到達後は一相性の消失を示した。AIデバイス群及びPFS-SDデバイス群の幾何平均$t_{1/2}$はそれぞれ313.1及び305.5時間と、両群で同程度であった。

AIデバイス群の幾何平均みかけの全身クリアランス（CL/F）（0.009475L/h）及びみかけの分布容積（V_d/F）（4.280L）は、PFS-SDデバイス群（それぞれ0.009515L/h及び4.193L）と同程度であった。全身曝露量（AUC及びC_{max}）は、注射部位（腹部、大腿部、及び上腕部）ごとにAIデバイス群及びPFS-SDデバイス群間で同程度であった。また、$t_{1/2}$、CL/F及びV_d/Fも各デバイス群及び各注射部位間で一貫していた。

投与デバイス別血清中ゲフルリマブ濃度推移（幾何平均値±幾何SD、PK解析対象集団）



定量下限：2μg/mL

投与デバイス別ゲフルリマブの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

パラメータ		AI 600mg 皮下 本剤 (N=86)	PFS-SD 600mg 皮下 本剤 (N=88)
C_{max} (μg/mL)	幾何平均	121.5	123.5
	幾何 CV%	21.5	17.2
	中央値	121.0	125.0
	最小、最大	73.6, 183	85.6, 184
AUC_{last} (h×μg/mL)	幾何平均	61260	61500
	幾何 CV%	22.3	20.8
	中央値	60600	61940
	最小、最大	34100, 117000	41100, 89700
AUC_{inf} (h×μg/mL)	幾何平均	63320	63060
	幾何 CV%	21.3	20.3
	中央値	62430	63050
	最小、最大	36000, 119000	43500, 91600
t_{max} (h)	中央値	48.01	48.02
	最小、最大	23.02, 96.08	23.10, 96.05
$t_{1/2}$ (h)	幾何平均	313.1	305.5
	幾何 CV%	15.2	14.9
	中央値	315.5	300.5
	最小、最大	198, 416	228, 437
終末相消失速度定数 (1/h)	幾何平均	0.002214	0.002269
	幾何 CV%	15.2	14.9
	中央値	0.002197	0.002307
	最小、最大	0.00167, 0.00351	0.00158, 0.00304
CL/F (L/h)	幾何平均	0.009475	0.009515
	幾何 CV%	21.3	20.3
	中央値	0.009610	0.009516
	最小、最大	0.00503, 0.0167	0.00655, 0.0138
V_d/F (L)	幾何平均	4.280	4.193
	幾何 CV%	19.5	18.2
	中央値	4.221	4.123
	最小、最大	2.70, 6.73	2.69, 6.37

略語：AUC_{inf}：時間 0 から無限時間までの AUC、AUC_{last}：時間 0 から測定可能最終時点までの AUC

注）本剤の国内での承認内容

4. 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）

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に使用すること。

5.2 本剤は、補体 C5 の開裂を阻害し、終末補体複合体 C5b-9 の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に

使用すること。また、本剤投与に際しては、原則、本剤投与開始の少なくとも 2 週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。[1.1、1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2 参照]

6.用法及び用量

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

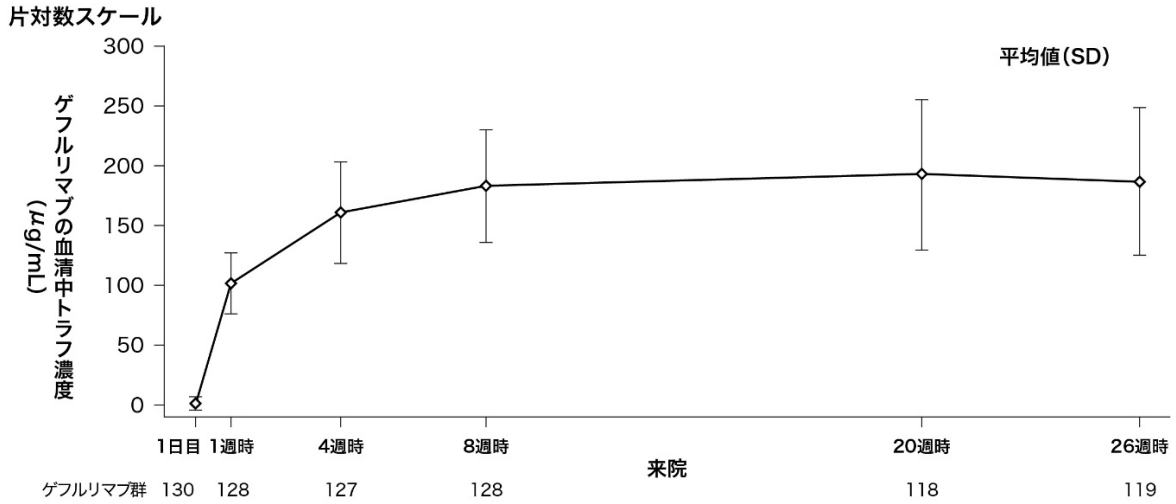
体重	初回投与	2 回目以降
80kg 未満	600mg	300mg
80kg 以上	900mg	600mg

3）患者における反復皮下投与（外国人データを含む）[12)]

MG-301 試験において、18 歳以上の gMG 患者 131 例（日本人 7 例を含む）に、本剤を 1 回 600 又は 900mg を開始用量とし、初回投与 1 週間後から 1 回 300 又は 600mg を週 1 回皮下投与したとき、血清中ゲフルリマブ濃度は、初回投与後速やかに治療域濃度に達し、その後 26 週間の二重盲検期を通じて維持された。定常状態での血清中ゲフルリマブ濃度のばらつきは小さかった。

日本人集団では 1 週目及び 26 週目の投与前のトラフ濃度の平均値（SD）は、それぞれ 114.7（16.68）及び 211.8（58.82）μg/mL であり、全体集団ではそれぞれ 101.7（25.25）及び 186.6（61.79）μg/mL であった。

ゲフルリマブの血清中トラフ濃度推移（平均値±SD、二重盲検期）（PK 解析対象集団）



ゲフルリマブの血清中トラフ濃度(μg/mL)（二重盲検期）（PK 解析集団）

時点		全患者	体重 80kg 未満	体重 80kg 以上
1 週目投与前	例数	128	74	54
	平均値（SD）	101.7（25.25）	97.9（25.05）	106.9（24.82）
	CV%	24.8	25.6	23.2
	中央値 （最小、最大）	100.0 （1.0，153.0）	97.4 （1.0，153.0）	104.0 （1.0，151.0）
26 週目投与前	例数	119	70	49
	平均値（SD）	186.6（61.79）	160.7（43.98）	223.6（65.03）
	CV%	33.1	27.4	29.1
	中央値 （最小、最大）	180.0 （1.0，367.0）	154.0 （1.0，292.0）	221.0 （91.8，367.0）

注）本剤の国内での承認内容

6. 用法及び用量

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

体重	初回投与	2 回目以降
80kg 未満	600mg	300mg
80kg 以上	900mg	600mg

（3）中毒域

該当資料なし

（4）食事・併用薬の影響

該当資料なし

２．薬物速度論的パラメータ

（１）解析方法

ノンコンパートメント解析

（２）吸収速度定数

「Ⅶ．３．母集団（ポピュレーション）解析」を参照すること。

（３）消失速度定数

「Ⅶ．１．（２）臨床試験で確認された血中濃度」を参照すること。

（４）クリアランス [12)]

ゲフルリマブの gMG 患者での全身クリアランスの平均値（SD）は、0.0116（0.00370）L/h であった。クリアランスは主に体重の影響を受けた。ゲフルリマブの gMG 患者での $t_{1/2}$ の平均値（SD）は、14.1（7.51）日であった。

（５）分布容積 [12)]

ゲフルリマブの gMG 患者での中央コンパートメントの分布容積及び末梢コンパートメントの分布容積の平均値（SD）は、それぞれ 3.68（4.42）L 及び 1.90（0.480）L であった。分布容積は主に体重の影響を受けた。

（６）その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析 [9)]

（１）解析方法

4 つの臨床試験（健康被験者を対象とした 3 つの第 I 相試験及び成人 gMG 患者を対象とした MG-301 試験）から得られた PK 及び PD データに基づき、TMDD モデルを構築し、本剤の投与量、時間並びに血清中ゲフルリマブ、遊離 C5 及び総 C5 濃度の関係を特徴づけるパラメータを推定した。本モデルには、個体間変動及び個体内変動が組み込まれ、パラメータの変動要因及びその大きさを記述した。PK 及び PD の変動に寄与する内因性及び外因性因子を特定するため、共変量の検討を行った。

（２）パラメータ変動要因

1 つの結合部位を仮定した最終 TMDD モデルは、血清中ゲフルリマブ、遊離 C5 及び総 C5 濃度の経時的推移を適切に記述するものであった。ゲフルリマブ濃度の時間的推移については、パラメータをアロメトリックスケーリングで補正した 2 コンパートメントモデルにより記述された。

体重 70kg の健康成人でのゲフルリマブのクリアランス及び中央コンパートメントの分布容積（V_c）の母集団推定値は、それぞれ 0.0104L/h 及び 3.18L であった。CL 及び V_c は、いずれも相対標準誤差値が 5%未満であり、頑健に推定された。クリアランス及び V_c の個体間変動は、それぞれ 31.0%及び 51.8%であった。総分布容積は 4.85L であった。吸収速度定数は 0.04721/h

であり、これは吸収半減期が 14.7 時間であることに相当する。したがって、投与後 3 日以内（すなわち 5×14.7 時間）に完全吸収が達成されると推定される。

共変量探索の結果、V_cに対する疾患状態の影響、吸収速度定数及び平均通過時間に対する投与量の影響、遊離 C5 の生成速度定数に対する遊離 C5 のベースライン値の影響がモデルに組み込まれた。これらの共変量の導入により PK 及び PD 濃度の記述は改善されたが、臨床的意義はないと判断された。視覚的評価に基づき、代表的な gMG 治療薬及びその他の薬剤の併用投与(脂質修飾薬を含む)は、ゲフルリマブのクリアランスに影響を及ぼさなかった。MG-301 試験では、血漿浄化療法によるレスキュー治療により血清中ゲフルリマブ濃度の低下が認められた。一方、IVIg/SCIg によるレスキュー及び慢性治療は、いずれの場合もゲフルリマブの PK に影響を及ぼすことは認められなかった。

MG-301 試験の二重盲検期に本剤が投与された集団を対象に、安全性の曝露量-反応関係を探索的に評価した結果、本剤群で発現割合が 5%以上であった有害事象について、曝露量-反応関係は認められなかった。

４．吸収（外国人データを含む）[12)]

ノンコンパートメント解析の結果、皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約 96%と推定された。第Ⅰ相試験では、単回及び反復投与のいずれでも、投与方法や注射部位（腹部、大腿部、上腕部）にかかわらず、t_{max}の中央値は投与後 24～48 時間の範囲であった。注射デバイス（PFS-SD、AI）及び注射部位（腹部、大腿部、上腕部）間で、バイオアベイラビリティに臨床的に意味のある差は認められなかった

注）本剤の国内での承認内容

4.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）

5.効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に使用すること。

5.2 本剤は、補体 C5 の開裂を阻害し、終末補体複合体 C5b-9 の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用すること。また、本剤投与に際しては、原則、本剤投与開始の少なくとも 2 週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。[1.1、1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2 参照]

6.用法及び用量

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

体重	初回投与	2 回目以降
80kg 未満	600mg	300mg
80kg 以上	900mg	600mg

５．分布

（１）血液－脳関門通過性

該当資料なし

（２）血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

（３）乳汁への移行性

該当資料なし

（４）髄液への移行性

該当資料なし

（５）その他の組織への移行性

該当資料なし

（６）血漿蛋白結合率

該当資料なし

６．代謝

（１）代謝部位及び代謝経路

ゲフルリマブは二重特異性 VHH 抗体であり、通常の異化作用により低分子ペプチド及びアミノ酸に分解されると想定される。

（２）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当しない

（３）初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

（４）代謝物の活性の有無及び活性化、存在比率

該当しない

７．排泄

該当資料なし

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

該当資料なし

１０．特定の背景を有する患者

該当資料なし

１１．その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

1. 警告

1.1 本剤の投与により髄膜炎菌感染症を発症することがあり、死亡に至るおそれもあるため、以下の点に十分注意すること。[5.2、9.1.1、11.1.1 参照]

1.1.1 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直等）に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。

1.1.2 原則、本剤投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。必要に応じてワクチンの追加接種を考慮すること。

1.1.3 髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与すること。

1.1.4 髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期徴候を確実に理解させ、髄膜炎菌感染症に関連する症状が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

1.2 本剤は、全身型重症筋無力症に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与すること。[5.2、11.1.1 参照]

＜解説＞

本剤の作用機序から髄膜炎菌感染症の発症リスクが高まる可能性があることから、適切なリスク管理が実施されるよう、類薬と同様に設定した。

２．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 髄膜炎菌感染症に罹患している患者［症状を悪化させるおそれがある。］

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

＜解説＞

2.1 補体阻害剤の投与により髄膜炎菌感染症の症状を悪化させるおそれがあることから設定した。

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を呈する可能性があるため、薬剤を使用する上での一般的な注意として設定した。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．２．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．４．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。使用済みの注射針及び注射器を再使用しないよう患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。

＜解説＞

本剤は患者による自己投与を可能とすることから、患者自身が適切な投与方法及び本剤投与後の副作用に対する対処法等を理解し、本剤の自己投与が安全に実施できるよう患者を指導する必要があるため、本邦の既承認の自己投与製剤の記載を踏まえ設定した。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

（１）合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 髄膜炎菌感染症の既往のある患者

髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなる可能性がある。[1.1、5.2、11.1.1 参照]

9.1.2 感染症の患者又は感染症が疑われる患者

特に莢膜形成細菌（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等）による感染症に罹患しやすくなる可能性がある。[5.2、11.1.1、11.1.2 参照]

＜解説＞

9.1.1 髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなる可能性が否定できないことから設定した。

9.1.2 感染症の患者では、莢膜形成細菌による感染症への罹患に注意が必要と考えられることから設定した。

（２）腎機能障害患者

設定されていない

（３）肝機能障害患者

設定されていない

（４）生殖能を有する患者

設定されていない

（5）妊婦

9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

＜解説＞

非臨床試験の結果から、妊娠、胚／胎児発生、出生前及び出生後に対する有害作用は示されなかったが、妊娠中の本剤投与に関する安全性は確立していないため、設定した。

（6）授乳婦

9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行については不明である。

＜解説＞

本剤のヒトの乳汁中への移行に関するデータがないことを踏まえて設定した。

（7）小児等

9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

＜解説＞

18 歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

（8）高齢者

設定されていない

7．相互作用

（1）併用禁忌とその理由

設定されていない

（2）併用注意とその理由

設定されていない

8．副作用

11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（1）重大な副作用と初期症状

11.1 **重大な副作用**

11.1.1 **髄膜炎菌感染症**(頻度不明)

髄膜炎又は敗血症を発症し、急激に重症化するおそれがあるので、本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心・嘔吐、紫斑、点状出血等）等の観察を十分に行うこと。髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。類薬において、髄膜炎菌に対するワクチンを接種しても発症した例が認められており、死亡に至るおそれもある。[1.1、1.2、5.2、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.2 **重篤な感染症**(1.6%)

淋菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等による重篤な感染症があらわれることがある。[5.2、9.1.2 参照]

＜解説＞

11.1.1 本剤の作用機序よりこれらの感染症のリスクが高まる可能性があることから設定した。

11.1.2　MG-301 試験の二重盲検期における有害事象の発現状況を踏まえて設定した。

（2）その他の副作用

11.2 **その他の副作用**

	1%以上
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応及び関連反応（紅斑、発疹、腫脹、そう痒症、斑状出血、疼痛、血腫、挫傷、皮膚灼熱感、皮膚刺激、皮膚病変等）

＜解説＞

MG-301 試験の二重盲検期における有害事象の発現状況を踏まえて設定した。

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

１０．過量投与

設定されていない

１１．適用上の注意

14. **適用上の注意**

14.1 **薬剤投与前の注意**

14.1.1　本剤を冷蔵庫から取り出した後、外箱に入れたまま 45 分以上放置し、室温に戻してから投与すること。また、冷蔵庫から取り出した後、24 時間以内に使用すること。

14.1.2 投与前に溶液が微黄色～黄色の澄明又は半透明であることを確認し、不溶性異物がないことを確認すること。

14.2 **薬剤投与時の注意**

14.2.1 投与部位は、下腹部、大腿部又は上腕部とすること。同一箇所へ繰り返し注射すること

は避け、投与毎に注射部位を変えること。皮膚に異常のある部位（そう痒、硬結、紅斑等がある部位）には使用しないこと。

14.2.2 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

＜解説＞

14.1 本剤投与前に必要な事前準備や確認事項があるため当社で実施した試験結果を踏まえて設定した。

14.2 皮下投与の一般的注意として記載した。また、本剤は、1回の使い切りを意図して開発された製剤であるため、残液を再使用しないことを明記した。

１２．その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

15.その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において抗体反応が検出された患者が認められたが、抗体発現と臨床効果又は有害事象との相関は認められなかった。

＜解説＞

臨床試験における抗薬物抗体の発現状況について情報提供するため設定した。

（2）非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

（１）薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

（２）安全性薬理試験[15)]

ゲフルリマブの *in vitro* 安全性薬理試験は実施していない。

カニクイザルを用いた 5 週間反復投与毒性試験の期間中に、心血管系（心電図[ECG]、血圧等）、呼吸系（呼吸数）、及び神経系（機能観察総合評価法 [FOB]）の評価項目並びに体温を含む安全性薬理評価項目を評価した。5 週間の投与期間後、ゲフルリマブと rHuPH20 の併用及び非併用により、FOB 又は ECG パラメータ、血圧、呼吸数、体温に変化は認められなかった。ECG パラメータは、カニクイザルを用いた 13 週間及び 26 週間反復投与毒性試験によっても評価したが、これらの試験の ECG パラメータにも異常はみられなかった。

（３）その他の薬理試験

1）副次的薬理試験[16)]

エンドサイトーシス小胞からのアルブミンのリサイクリングは FcRn との相互作用により介在される。ゲフルリマブの抗 HSA VHH ドメインが HSA の FcRn への結合を阻害しないことを確認するために、表面固定化 HSA と移動相 FcRn（濃度 400nmol/L）との結合を表面プラズモン共鳴法装置（Biacore 3000）を用いて、飽和レベルの抗 HSA VHH ドメインの非存在下又は存在下の両方で実施した。FcRn 結合によるシグナルは、結合した抗 HSA VHH に影響されなかったことから、ゲフルリマブ及び FcRn に存在するドメインに対する抗 HSA VHH ドメイン前駆体が異なる非重複結合部位と関連することが示され、エンドサイトーシス小胞を介したゲフルリマブのリサイクリングの能力が裏付けられた。

２．毒性試験

単回投与毒性試験及びゲフルリマブの皮下投与の実施可能性を評価する単回投与試験を除く、いずれの毒性試験も医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）を遵守して実施した。

（１）単回投与毒性試験（サル）[17)]

カニクイザルを用いて 10mg/kg の用量での単回皮下若しくは静脈内投与、又は 60～600mg/kg の用量範囲での単回皮下投与したときの、ゲフルリマブの PK/PD 及び忍容性を評価した。いずれの用量でも死亡、ゲフルリマブに関連する臨床徴候、及び体重の変化は認められず、ゲフルリマブは良好な忍容性を示した。

（２）反復投与毒性試験（サル）[18)]

動物種 例数	投与方法/投与期間 投与量（mg/kg/週）	無毒性量 （mg/kg/週）	主な所見
カニクイザル 雌雄各 5	皮下：0, 30, 100, 100+rHuPH20, 300+rHuPH20/週 1 回 5 週間 静脈内：0, 60/単回 +13 週間回復性	皮下：300 静脈内：60（単回）	毒性変化なし 非毒性変化として、投与 30 分後の投与部位における明確な紅斑及び軽微な浮腫(投与 4 時間後には消失又は回復)、投与部位における軽微の線維化及び単核又は混合性細胞浸潤、軽度のグロブリン濃度の増加及び軽微なアルブミン濃度の減少 これらの変化はアルブミン濃度の減少を除き休薬期間後に回復した
カニクイザル 雌雄各 6	皮下：0, 30, 100, 100+rHuPH20, 300+rHuPH20/週 1 回 26 週間 +13 週間回復性	300	毒性変化なし 非毒性変化として投与部位の軽微から軽度の血管周囲単核細胞浸潤、グロブリン濃度の増加 いずれも回復期終了時に回復した
カニクイザル 雌雄各 5	皮下：0, 100, 300/週 1 回 13 週間 +13 週間回復性	300	毒性変化なし 非毒性変化として、軽微～軽度の総タンパク及びグロブリン濃度の増加、アルブミン／グロブリン比の軽微な低下、カリウムの低下、血小板数の低値並びにグルタミン酸脱水素酵素、ALT 及びクレアチンキナーゼの上昇、投与部位の単核球炎症 これらは回復期終了時までに正常化した

（３）遺伝毒性試験

該当資料なし

（４）がん原性試験

該当資料なし

（５）生殖発生毒性試験[19)]

ゲフルリマブの生殖発生毒性は次の観点から WoE アプローチを用いて評価した。①エクリズマブ及びラブリズマブの長期臨床使用にあたって、発生に対する特定の有害事象が示されていない、②性未成熟及び性成熟した非ヒト霊長類（NHP）を用いた非臨床毒性試験の結果から、ゲフルリマブの良好な非臨床安全性プロファイルが示されている、③ゲフルリマブの分子量（約 28 kDa）は、既承認の C5 阻害薬であるエクリズマブ及びラブリズマブ（いずれも約 148 kDa）に比べ小さいが、高分子量のタンパク質（>5 kDa）であるため、単純拡散によって胎盤を通過することはない[20)]、④ゲフルリマブは血清アルブミンと結合して分子量約 94 kDa の複合体を形成するため、単純拡散による胎盤通過性は更に限定的である、⑤ヒト組織（胎盤及びその他の生殖組織を含む）に対するオフターゲットの交差反応性は観察されておらず、オフターゲットの組織／臓器への分布は限定的である、⑥マウス抗 C5 サロゲート抗体 BB5.1 を用いた非臨床生殖発生毒性試験（6709-104 試験、6709-105 試験、及び 6709-107 試験）から示されるとおり、C5 阻害に関連する生殖発生安全性プロファイルが良好である。なお、カニクイザルを用いた GLP 適用の拡充型出生前及び出生後の発生毒性（ePPND）試験では、妊娠及び分娩経過、胚・胎児発生、並びに出生児の生存、成長及び生後 3 ヵ月までの発育について評価した結果、いずれの評価項目においても、ゲフルリマブに関連すると考えられる生殖発生毒性は認められなかった。

以下、マウス抗 C5 サロゲート抗体 BB5.1 を用いた非臨床生殖発生毒性試験の結果を記載する。

1）受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（マウス）

交配前から剖検時（雄）又は妊娠初期（雌）まで、雌雄のマウス（Crl:CD-1® ［ICR］ BR）に BB5.1 を静脈内投与した場合の有害作用を評価した。

雄マウスには交配の 28 日以上前から剖検 1 又は 2 日前まで、雌マウスには交配 14 日以上前から交配期及び妊娠初期まで、BB5.1 を 0、30mg/kg の用量で週 1 回、又は 30mg/kg の用量で週 2 回（60mg/kg/週）静脈内投与した。最終投与を妊娠後日数（GD）7 までに行い、帝王切開を GD13 に実施した。

60mg/kg/週群の雄で、平均前立腺重量の絶対値及び相対値に軽度の低下がみられたが、BB5.1 は生殖能に影響を及ぼさなかった。精子数及びその運動性に影響は認められなかった。帝王切開パラメータに顕著な変化は認められず、BB5.1 が着床及び胚・胎児の生存率に影響を及ぼさないことが示された。

GD12 の雌及び Week 4～10 の雄から採取した血液検体を用いた溶血活性の評価から、抗体の曝露量が適切で用量依存的であることが確認された。

雄の毒性に対する無毒性量（NOAEL）は 60mg/kg/週と判断され、雌の毒性、雌雄の生殖能、及び胚・胎児の生存率に対する無影響量（NOEL）は 60mg/kg/週以上と判断された。

2）胚・胎児発生に関する試験（マウス）

胎児器官形成期の妊娠マウス（Crl:CD-1® [ICR] BR）に BB5.1 を静脈内投与し、母体毒性、胚・胎児毒性及び催奇形性を評価した。

妊娠マウスに BB5.1 を 0 又は 30mg/kg の用量で GD6、9、12、及び 15（高用量群）に、又は 30mg/kg の用量で GD6 及び 12（低用量群）に静脈内投与した。全身曝露は、GD18 の帝王切開前に採取した血清検体での溶血活性に基づいて確認された。

母体毒性は認められず、胚・胎児の生存や成長にも影響を及ぼさなかった。胎児奇形のうち、高用量群で認められた臍ヘルニア 1 例、網膜異形成 2 例が投与に関連すると考えられ、発生毒性の NOEL は 30mg/kg/週、母体毒性及び胚・胎児毒性の NOEL は 60mg/kg/週と判断された。報告データと奇形学文献の詳細な検討の結果、過去の対照データベースに臍ヘルニアが 1 例存在すること、及び剖検又は処置中に奇形が人為的に発生する可能性を考慮し、胎児の奇形は本抗体投与に関連する可能性が低いと結論付けられた。したがって、母体毒性及び胚・胎児毒性の NOAEL は 60mg/kg/週と考えられた。

3）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（マウス）

雌マウス（Crl:CD-1® [ICR] BR）に BB5.1 を着床（GD6）から離乳後（哺育日数 [LD] 18 まで）にかけて静脈内投与し、母体機能及び出生児の発生に及ぼす毒性を評価した。

BB5.1 を 0 又は 30mg/kg の用量で GD6、9、12、15、18、及び LD2、6、9、12、15、18 に投与した（高用量群）。低用量群は、GD6、12、18、及び LD6、12、18 に投与した。

LD14 に採取した血液の溶血活性の分析の結果、投与群では対照群に比べて平均溶血率が低下しており、BB5.1 への全身曝露が確認された。F0 世代、F1 世代の出生児の産仔データ、F1 世代の成長及び発達に、投与に関連する影響は認められなかった。母体毒性、F1 出生児の発生、及び F2 世代の分娩を含めた F1 世代の生殖能に対する NOEL は、60mg/kg/週以上であった。

（６）局所刺激性試験（サル）[21)]

Draize 判定基準に基づいた投与部位反応／皮膚刺激の評価を、カニクイザルを用いた 5 週間の皮下反復投与毒性試験の一部として実施した。

100mg/kg、100mg/kg+rHuPH20 及び 300mg/kg+rHuPH20 の用量でゲフルリマブを皮下投与したとき、投与 30 分後の観察時点で、投与部位に明確な紅斑及び軽微な浮腫が認められた。投与 4 時間後の 2 回目の観察時点では、浮腫はすべての動物で消失し、紅斑はすべての動物で消失又はほとんど認められなかった。病理組織学的所見は、rHuPH20 併用の有無にかかわらず、ゲフルリマブのすべての用量で皮下及び静脈内投与部位に散発的に認められた。これらの非有害性所見は軽度であり、線維化及び単核又は混合性細胞浸潤が認められた。病理組織学的所見は回復期後に消失した。

観察された変化は軽微であり、有害ではないと考えられた。この反応は、皮下投与若しくは血管周囲への異物タンパク質の投与による反応、又は処置に関連する所見である可能性がある。

（７）その他の特殊毒性

1）*In vitro* 組織交差反応性試験[22)]

ゲフルリマブのヒト組織との交差反応性を評価するため、ゲフルリマブを 2 つの濃度（20 及び 1μg/mL）で、ヒト正常組織の凍結切片（入手可能な場合は、各組織 3 ドナー以上）に添加し結合性を検討した。その結果、特筆すべき重要な所見はなかった。すべての陽性染色部分は予想された陽性部分（すなわち、循環血中の C5、又は C5 を合成する可能性のある細胞）と一致した。ゲフルリマブとの膜結合は小腸上皮に限定されていた。

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製剤：クライジェファ皮下注 300mg オートインジェクター　生物由来製品、
劇薬、処方箋医薬品[注)]
クライジェファ皮下注 300mg シリンジ　生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ゲフルリマブ（遺伝子組換え）：劇薬

２．有効期間

24 ヵ月

３．包装状態での貯法

2～8℃で保存

４．取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
20.1 激しく振とうしないこと。
20.2 凍結を避けること。
20.3 光曝露を避けるため、外箱に入れて保存すること。

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：クライジェファによる治療を始められる患者さん・ご家族の方へ、患者安全性カード

「Ⅰ．４．適正使用に関して周知すべき特性」「ⅩⅢ．２．その他の関連資料」の項参照

６．同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：

補体（C5）阻害剤

一般名：ジルコプランナトリウム

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）

抗補体（C5）モノクローナル抗体製剤

一般名：ラブリズマブ（遺伝子組換え）

効能又は効果：発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型溶血性尿毒症症候群、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)、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

抗補体（C5）モノクローナル抗体製剤

一般名：エクリズマブ（遺伝子組換え）

効能又は効果：発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制、非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制、全身型重症筋無力症（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)、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

７．国際誕生年月日

2026 年 7 月 31 日（アラブ首長国連邦）

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
クライジェファ 皮下注 300mg オートインジェクター	2026 年 9 月 16 日	30800AMX00348000		
クライジェファ 皮下注 300mg シリンジ	2026 年 9 月 16 日	30800AMX00349000		

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

１０．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

１１．再審査期間

8 年：2026 年 9 月～2034 年 9 月

１２．投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

１３．各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
クライジェファ皮下注300mg オートインジェクター				
クライジェファ皮下注300mg シリンジ				

１４．保険給付上の注意

設定されていない

ＸⅠ．文献

１．引用文献

1) Jindal S, et al. Mol Immunol. 2024;165:29-41. [PMID：38142486]
2) 社内資料：効力を裏付ける試験（2026年9月16日承認、CTD2.6.2.2）
3) San PP, et al. Front Neurol. 2023; 14:1 277596. [PMID：37869140]
4) Kaminski HJ, et al. J Clin Invest. 2024; 134(12): e179742. [PMID：39105625]
5) Juel VC, et al. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2: 44. [PMID：17986328]
6) Li Y, et al. Cleve Clin J Med. 2013; 80(11): 711-721. [PMID：24186889]
7) Silvestri NJ, et al. J Clin Neuromuscul Dis. 2014; 15(4): 167-178. [PMID：24872217]
8) Farrugia ME, et al. Front. Neurol. 2020; 11: 604. [PMID：32733360]
9) 社内資料：母集団PK及びPK/PD評価（2026年9月16日承認、CTD2.7.2.3.2）
10) 社内資料：健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（ALXN1720-HV-101試験）
（2026年9月16日承認、CTD2.7.6.1）
11) 社内資料：外国人健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（ALXN1720-HV-103試験）
（2026年9月16日承認、CTD2.7.6.2）
12) 社内資料：臨床薬理の概要（2026年9月16日承認、CTD2.7.2.3.1）
13) 社内資料：成人全身型重症筋無力症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験
（ALXN1720-MG-301試験）（2026年9月16日承認、CTD2.7.6.4,CTD2.7.3.2,CTD2.7.4.2）
14) 社内資料：C5 R885変異体に対する溶血阻害作用に関する試験成績
15) 社内資料：安全性薬理試験（2026年9月16日承認、CTD2.6.2.4）
16) 社内資料：副次的薬理試験（2026年9月16日承認、CTD2.6.2.3）
17) 社内資料：単回投与毒性試験（2026年9月16日承認、CTD2.6.6.2）
18) 社内資料：反復投与毒性試験（2026年9月16日承認、CTD2.6.6.3）
19) 社内資料：生殖発生毒性試験（2026年9月16日承認、CTD2.6.6.6）
20) Addendum to ICH S6（R1）, 2011; May 2012
21) 社内資料：局所刺激性試験（2026年9月16日承認、CTD2.6.6.7）
22) 社内資料：組織交差反応性試験（2026年9月16日承認、CTD2.6.6.8.1）

２．その他の参考文献

該当資料なし

ⅩⅡ. 参考資料

１．主な外国での発売状況

本剤は、2026 年 7 月にアラブ首長国連邦で、同年 8 月にロシアで承認された。

２．海外における臨床支援情報

該当なし

XIII. 備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

（１）粉砕

該当しない

（２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

該当しない

２．その他の関連資料

医療従事者向け資材：

適正使用ガイド

患者安全性カード

ワクチン追加接種のためのリマインドレター

患者向け資材：

「クライジェファによる治療を始められる患者さん・ご家族の方へ」

患者安全性カード

KLY-IF (1) -2609
2026年9月作成