4　有効性の概括評価

gMG に対するラブリズマブの有効性は、国際共同第 3 相 MG-306 試験で評価した。

4.1　ALXN1210-MG-306 試験の概要

MG-306 試験のデザインの概要は 1.5 項及び M2.7.3-1.1 項に記載した。

4.1.1　試験対象集団

MG-306 試験の患者の内訳の詳細は M2.7.3-2.1.1 項、解析対象集団の詳細は M2.7.3-2.1.2 項、患者背景の詳細は M2.7.3-2.1.3 項、前治療及び併用治療の詳細は M2.7.3-2.1.4 項に記載した。

ランダム化比較期にランダム化されたプラセボ群 89 名（日本人 7 名）、ラブリズマブ群 86 名（日本人 6 名）の全員に治験薬が投与されたことから、これら全患者を Full Analysis Set（FAS：有効性の主解析対象）とし、ランダム化比較期の有効性を評価した。また、非盲検延長期に移行し、ラブリズマブが投与され、データカットオフまでに Week 52 に到達する予定であったプラセボ群 41 名（日本人 1 名）、ラブリズマブ群 38 名（日本人 1 名）を非盲検延長集団とし、非盲検延長期の有効性を評価した。

MG-306 試験の FAS 全体での年齢の中央値（範囲）は 58 歳（19～82 歳）で、性別の割合は男性（49.1%）、女性（50.9%）でほぼ同じであった。人種の多くは白人（73.1%）であり、次いでアジア人が多かった（17.7%）。また、ベースラインでの MG-ADL 総スコアの中央値（範囲）は 9（6～24）、QMG 総スコアの中央値（範囲）は 15（2～39）であった。ベースラインの Myasthenia Gravis Foundation of America（MGFA）臨床分類ではほとんどの患者がクラス II～III に含まれた。スクリーニング前 2 年以内に入院の経験がある患者は 82/175 名（47%）であり、入院回数の中央値は 2.0 回であった。これらの患者の多く（64/82 名）は MG に関連した入院の経験があった。

また、診断からスクリーニングまでの MG 治療歴として、コリンエステラーゼ阻害剤はほとんどの患者に使用されており（約 90%）、プレドニゾン／プレドニゾロン及びその他の免疫抑制療法（IST）も多くの患者に使用されていた（約 80%）。レスキュー治療としては、血液浄化療法は約 25%の患者に、IVIg は約 40%の患者に使用され、慢性治療として、血液浄化療法は約 10%の患者に、IVIg は約 25%の患者に使用されていた。この他、過去 2 年間に血液浄化療法を使用しなかった患者は 80%超、IVIg を使用しなかった患者は約 55%であった。

さらに、過去 2 年間に使用した MG 治療（IST、IVIg、血液浄化療法を含む）の数は 0～4 であった。また、ベースライン時の併用治療として、IST を併用していなかった患者が 10.3%、1 剤の IST を併用していた患者が 42.3%、2 剤以上の IST を併用していた患者が 47.4%であった。

4.1.2　有効性の評価結果

MG-306 試験の有効性の結果は、ランダム化比較期、非盲検延長期に分けて示す。

4.1.2.1　ランダム化比較期の結果

4.1.2.1.1　主要評価項目

MG-306 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 Week 26 までの変化量」を Table 2、FAS 全体での変化量の推移を Figure 2、日本人集団での変化量の推移を Figure 3 に示す。また、当該結果の詳細は M2.7.3-2.1.5.1.1 項に示した。

FAS 全体での MG-ADL 総スコアのベースラインから Week 26 までの変化量の最小二乗平均（標

準誤差［SEM］）は、プラセボ群で-1.4（0.37）、ラブリズマブ群で-3.1（0.38）であり、プラセボ群と比較してラブリズマブ群で MG-ADL 総スコアの有意な改善が認められた（最小二乗平均の差［SEM］：-1.6［0.49］、p＝0.0009）。また、事前に規定した感度分析でも主要解析と同様の結果であり、ラブリズマブの有効性の頑健性が示された。さらに、ラブリズマブ群では Week 1 で MG-ADL 総スコアの低下（改善）が認められ（各群での最小二乗平均［SEM］：プラセボ群 -0.9［0.29］、ラブリズマブ群 -1.7［0.29］、最小二乗平均の差［SEM］：-0.8［0.36］、名目上 p 値：0.0265）、その後持続した。

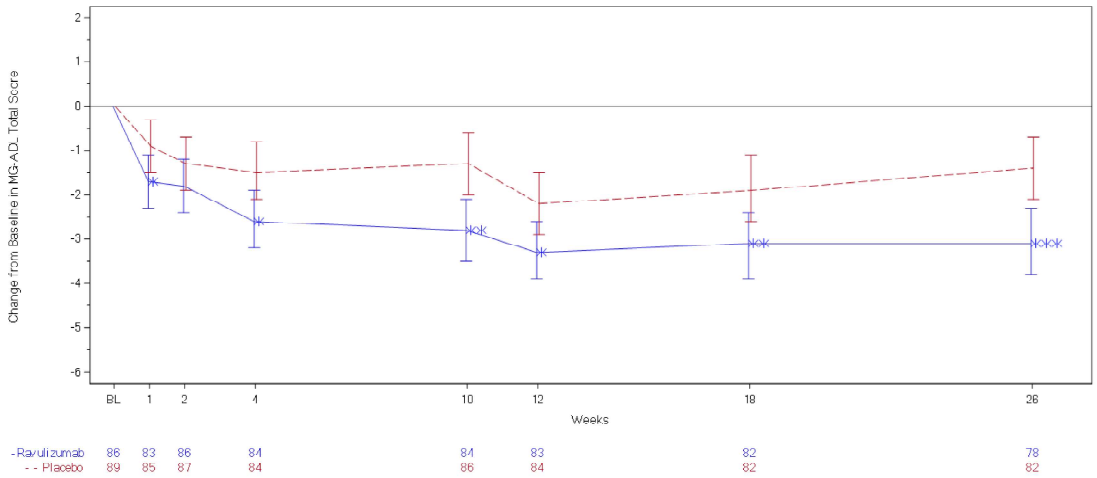
日本人集団でも、FAS 全体と一貫し、ラブリズマブ群で良好な改善が認められた。

Table 2:　MG-ADL 総スコアのベースラインから Week 26 までの変化量（Full Analysis Set）［ALXN1210-MG-306 試験］

		プラセボ群	ラブリズマブ群	最小二乗平均の差（ラブリズマブ群-プラセボ群）	p 値
全体	n/N	82/89	78/86	-	-
	最小二乗平均（SEM）	-1.4 (0.37)	-3.1 (0.38)	-1.6 (0.49)	0.0009
	95% CI	(-2.1, -0.7)	(-3.8, -2.3)	(-2.6, -0.7)	
日本人集団	n/N	5/7	5/6	-	-
	最小二乗平均（SEM）	-0.6 (1.05)	-3.7 (1.19)	-3.1 (1.54)	-
	95% CI	(-3.0, 1.9)	(-6.5, -0.9)	(-6.7, 0.5)	

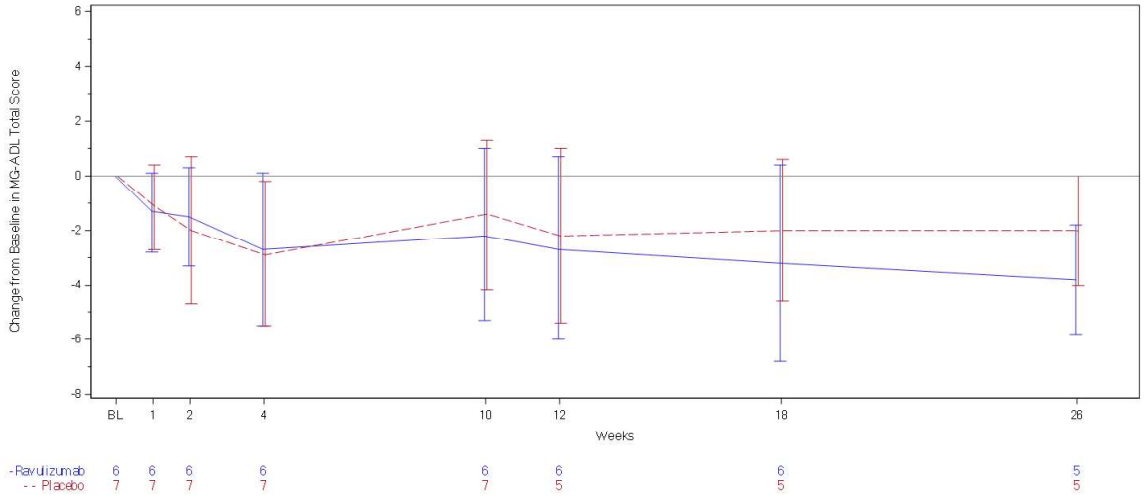
注：ベースライン値は、治験薬の初回投与前に得られた最後の評価値とした。推定値は、治療群、層別因子である地域、ベースライン時及び来院時の MG-ADL 総スコア、治療群 × 試験来院日の交互作用を組み込んだ MMRM に基づいて算出した（日本人集団では、地域を除外した）。制限付き最尤法（REML）に基づく MMRM から得られた p 値により、両投与群の最小二乗平均が等しいかどうかを検定した。無構造分散共分散行列を用いた。
略語：CI＝ 信頼区間；MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living；MMRM =反復測定混合効果モデル；SEM =標準誤差
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.2.1.1.1.1, 14.2.1.1.7.1

Figure 2:　ランダム化比較期での MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移（最小二乗平均、95%信頼区間）（Full Analysis Set）［ALXN1210-MG-306 試験］



注：ベースライン値は、治験薬の初回投与前に得られた最後の評価値とした。推定値は、治療群、層別因子である地域、ベースライン時及び来院時の MG-ADL 総スコア、治療群 × 試験来院日の交互作用を組み込んだ MMRM に基づいて算出した。p 値はベースラインからの変化量を投与群間で比較した。無構造分散共分散行列を用いた。
* = p < 0.05, ** = p < 0.01, and *** = p < 0.001：両側の名目上（nominal）p 値を示す。
略語： BL = ベースライン；MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living；MMRM = 反復測定混合効果モデル
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Figure 14.2.1.1.1.1

Figure 3:　　ランダム化比較期での MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移（平均、95%信頼区間）（日本人集団）[ALXN1210-MG-306 試験]



注：ベースライン値は、治験薬の初回投与前に得られた最後の評価値とした。
略語： BL = ベースライン；MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Figure 14.2.1.1.5.1.J

4.1.2.2　　副次評価項目

主要評価項目が統計学的に有意であったため、以下の事前に規定した順序で副次評価項目を評価した。

1. QMG 総スコアのベースラインから Week 26 までの変化量
2. ベースラインから Week 26 までの QMG 総スコアでの 5 ポイント以上の改善
3. Revised 15 Component Myasthenia Gravis Quality of Life（MG-QOL15r）スコアのベースラインから Week 26 までの変化量
4. Neurological Quality of Life（Neuro-QOL）Fatigue スコアのベースラインから Week 26 までの変化量
5. ベースラインから Week 26 までの MG-ADL 総スコアでの 3 ポイント以上の改善

その結果、プラセボ群と比較してラブリズマブ群では、1「QMG 総スコアのベースラインから Week 26 までの変化量」、及び 2「ベースラインから Week 26 までの QMG 総スコアでの 5 ポイント以上の改善」で、統計学的に有意な改善が認められた。3「MG-QOL15r スコアのベースラインから Week 26 までの変化量」では、統計学的に有意な差は認められなかったものの、プラセボ群と比較してラブリズマブ群での良好な結果が認められ、残りの評価項目でもプラセボ群と比較してラブリズマブ群で良好な結果が認められた。

これら副次評価項目の結果の詳細は M2.7.3-2.1.5.1.2 項に示した。

この他、探索的評価項目でもプラセボ群と比較してラブリズマブ群で良好な結果が認められた（M2.7.3-2.1.5.1.3 項）。

4.1.2.3　　非盲検延長期の結果

非盲検延長期では、プラセボ群の患者にもランダム化比較期完了後の Week 26 時点でラブリズマブが投与開始され（プラセボ／ラブリズマブ群 41 名）、ラブリズマブ群の患者には継続してラ

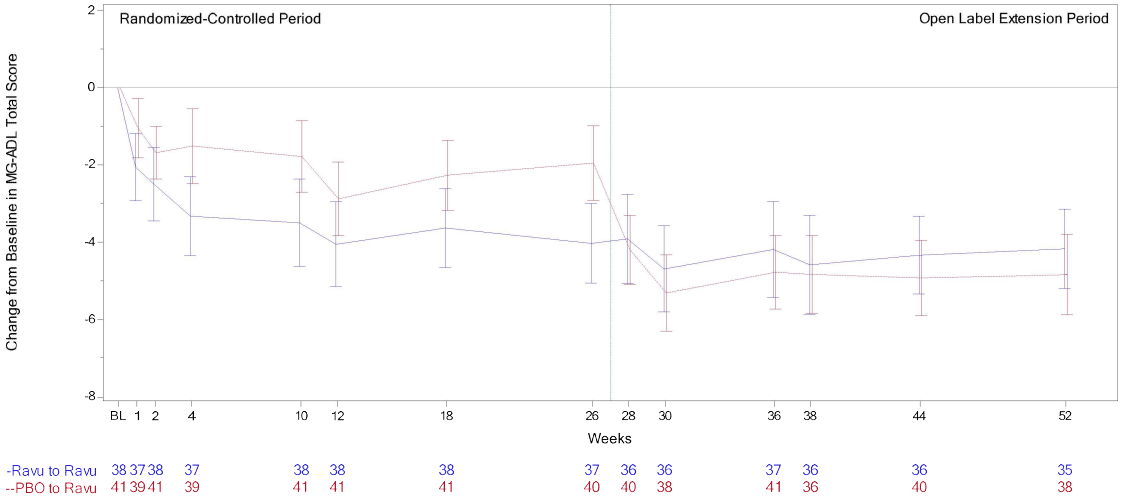
ブリズマブが投与された（ラブリズマブ／ラブリズマブ群 38 名）。

非盲検延長集団全体での MG-ADL 総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量の推移を Figure 4 に示す。

プラセボ／ラブリズマブ群では、MG-ADL 総スコアの改善が Week 28（ラブリズマブ投与開始後の初回評価時点）で認められ、その後 Week 52 まで持続した。ラブリズマブ／ラブリズマブ群でもランダム化比較期に認められた改善はその後 Week 52 まで持続した。

日本人患者のプラセボ／ラブリズマブ群 1 名、ラブリズマブ／ラブリズマブ 1 名も、全体集団と同様の推移を示した。

Figure 4:　MG-ADL 総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量の推移（平均、95%信頼区間）（非盲検延長集団）[ALXN1210-MG-306 試験]



注：ランダム化比較期のベースラインは、治験薬の初回投与前に得られた最後の評価値とした。プラセボ／ラブリズマブ群には Week 26 以降はラブリズマブを投与した。非盲検延長集団は、非盲検延長期にラブリズマブを 1 回以上投与された患者とし、データカットオフまでに Week 52 に到達する予定であった患者を対象とした。
略語： BL = ベースライン；MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Figure 14.2.1.2.1.5

その他、QMG 総スコア、MG-QOL15r 及び Neuro-QOL Fatigue といった副次評価項目でも、MG-ADL と同様に、プラセボ／ラブリズマブ群で急速な改善（いずれもラブリズマブ投与開始後の初回評価時点）と Week 52 までの持続、ラブリズマブ／ラブリズマブ群でランダム化比較期に認められた改善の Week 52 までの持続が認められた。

非盲検延長期での有効性の結果の詳細は M2.7.3-2.1.5.2 項に示した。

4.1.2.4　有効性のサブグループ解析

MG-306 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 Week 26 までの変化量」に対してサブグループ解析を実施した。その結果の詳細は M2.7.3-2.1.5.3 項に示した。

人口統計学的特性（地域、人種、性別、年齢、体重）、疾患特性（診断からの期間、MGFA 臨床分類）、MG に対する併用治療（ベースラインで使用していた IST）別のいずれのサブグループで

も、ラブリズマブ群での MG-ADL 総スコアはプラセボ群と比較して改善したことが確認された。特に、ベースライン MGFA 臨床分類別の解析では、重症度にかかわらず、ラブリズマブの良好な有効性が確認された。また、MG に対する治療別の解析でも、IST の使用の有無又は IST の種類にかかわらず、ラブリズマブの良好な有効性が確認された。

この他、MG-ADL 総スコアのベースラインから Week 26 までの変化量に対し、スクリーニング前 2 年間に使用した MG 治療（IST、IVIg、血液浄化療法を含む）の数別（治療なし、1 治療のみ、2 治療以上）の解析も実施した。その結果、ラブリズマブは、プラセボと比較して、スクリーニング前 2 年間に使用した MG 治療数にかかわらず、良好な有効性を示した。

4.2　有効性の結論

gMG を対象とした国際共同第 3 相 MG-306 試験の結果、ラブリズマブは gMG 患者に対して良好な有効性を示した。

ランダム化比較期で、主要評価項目として MG-ADL 総スコアのベースラインから Week 26 までの変化量を評価した結果、プラセボ群と比較してラブリズマブ群の優越性が示された（p 値：0.0009）。また、ラブリズマブ群での MG-ADL 総スコアの低下（改善）は投与開始 1 週後（投与開始後の初回評価時点）に速やかに認められ、その後持続した。

また、副次評価項目である「QMG 総スコアのベースラインから Week 26 までの変化量」、「ベースラインから Week 26 までの QMG 総スコアでの 5 ポイント以上の改善」でもプラセボ群と比較してラブリズマブ群で統計学的に有意な改善が認められた。さらに、「MG-QOL15r スコアのベースラインから Week 26 までの変化量」では、統計学的に有意な差は認められなかったものの、プラセボ群と比較してラブリズマブ群で良好な結果が認められ、他の「Neuro-QOL Fatigue スコアのベースラインから Week 26 までの変化量」、「ベースラインから Week 26 までの MG-ADL 総スコアでの 3 ポイント以上の改善」の評価項目でもプラセボ群と比較してラブリズマブ群で良好な結果が認められた。この他、探索的評価項目でもプラセボ群と比較してラブリズマブ群で良好な結果が認められた。

非盲検延長期では、ラブリズマブ／ラブリズマブ群のランダム化比較期に認められた改善は、その後 Week 52 まで持続、ラブリズマブの効果の持続性が確認された。また、プラセボ／ラブリズマブ群でも MG-ADL 総スコアの改善がラブリズマブ投与開始後速やかに認められ、その後 Week 52 まで持続した。

日本人集団でも、主要評価項目、副次評価項目の結果は全体集団と同様であり、ラブリズマブの良好な有効性が認められた。

さらに、主要評価項目に対するサブグループ解析を実施した結果、人口統計学的特性、疾患特性、MG の治療等に関するいずれのサブグループでも、ラブリズマブ群での MG-ADL 総スコアはプラセボ群と比較して改善したことが確認された。特に、重症度、前治療や併用治療の数や種類にかかわらず、ラブリズマブの良好な有効性が確認された。

以上、gMG 患者に対するラブリズマブの効果は、投与開始直後から認められ、長期に持続することが示された。

5　安全性の概括評価

gMG に対するラブリズマブの安全性は、国際共同第 3 相 MG-306 試験で評価した。

5.1　安全性の評価対象集団及び曝露状況

5.1.1　解析対象集団

ラブリズマブの安全性は、以下の 2 つの解析対象集団を対象に評価した。

1. 安全性解析対象集団（ランダム化比較期での安全性を評価）: 治験薬（ラブリズマブ又はプラセボ）が 1 回以上投与された全ての患者。
2. ラブリズマブ投与集団（ラブリズマブ投与期間での安全性を評価）: ランダム化比較期又は非盲検延長期にラブリズマブが 1 回以上投与された患者とし、以下の患者を対象にした。
   - ✓ プラセボ群：非盲検延長期にラブリズマブが 1 回以上投与された患者のうち、データカットオフまでに Week 52 に到達する予定であった患者。
   - ✓ ラブリズマブ群：ランダム化比較期にラブリズマブが 1 回以上投与された患者。

また、ラブリズマブ投与期間は、ランダム化比較期及び非盲検延長期にラブリズマブが投与された期間とし、具体的には以下の期間とした。

a. データカットオフまでに Week 52 に到達する予定であったプラセボ群及びラブリズマブ群の患者：ラブリズマブの投与開始からデータカットオフまで
b. ラブリズマブ群で a に該当しない患者：ランダム化比較期

ランダム化比較期では、プラセボ群及びラブリズマブ群にランダム化された患者それぞれ 89 名、86 名全員に治験薬が投与されたことから、これら全員を安全性解析対象集団とした。このうち日本人患者はプラセボ群 7 名、ラブリズマブ群 6 名であった。

また、ラブリズマブ群 86 名（ラブリズマブ／ラブリズマブ群）、及びプラセボ群 89 名のうち非盲検延長期にラブリズマブが投与され、データカットオフまでに Week 52 に到達する予定であった 41 名（プラセボ／ラブリズマブ群）の合計 127 名をラブリズマブ投与集団とした。このうち、日本人患者は、ラブリズマブ群 6 名、及びプラセボ群 7 名中 1 名の合計 7 名であった。

5.1.2　治験薬の曝露状況

5.1.2.1　ランダム化比較期（安全性解析対象集団）

安全性解析対象集団全体での治験薬投与期間の中央値はいずれの群でも 183 日間であり、治験薬の投与回数の中央値はいずれの群でも 4.0 回であった。日本人集団での治験薬投与期間の中央値、治験薬の投与回数の中央値も全体集団と同じであった。

5.1.2.2　ラブリズマブ投与期間（ラブリズマブ投与集団）

ラブリズマブ投与集団全体でのラブリズマブの曝露量は、プラセボ／ラブリズマブ群で 20.7 人年、ラブリズマブ／ラブリズマブ群で 60.8 人年であった。日本人集団でのラブリズマブの曝露量は、プラセボ／ラブリズマブ群で 0.5 人年、ラブリズマブ／ラブリズマブ群で 3.4 人年であった。

5.2　安全性の評価結果

MG-306 試験の有害事象の評価では、治験薬の投与開始以降に発現した又は悪化した事象を有害事象として扱うこととした。有害事象の解析には、すべての有害事象、治験薬との関連性が否定できない有害事象、重症度別の有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象などのカテゴリーを設けた。また、有害事象の発現時期別解析も実施した。

有害事象名は医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）version 24.0 を用いてコーディングした。また、有害事象の発現状況は器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約し、同一事象が同一患者に複数回発現した場合は 1 件として取り扱った。有害事象の重症度（グレード）は米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）version 5.0 を用い、軽度をグレード 1、中等度をグレード 2、重度をグレード 3、生命を脅かす程度をグレード 4、死亡をグレード 5 と判定し、その集計には同一患者で発現した最も高いグレードを用いた。有害事象と治験薬との関連性は関連あり、関連なしの 2 分類で判定し、関連ありと判定された事象を治験薬との関連性が否定できない有害事象として集計した。

5.2.1　比較的よくみられる有害事象

5.2.1.1　ランダム化比較期（安全性解析対象集団）

ランダム化比較期での比較的よくみられた有害事象の発現状況の詳細は M2.7.4-2.1.2.1 項に示した。

ランダム化比較期での有害事象の発現割合は、安全性解析対象集団全体のプラセボ群（89 名）で 86.5%（77 名）、ラブリズマブ群（86 名）で 90.7%（78 名）であり、日本人集団のプラセボ群（7 名）で 85.7%（6 名）、ラブリズマブ群（6 名）で 83.3%（5 名）であった（M2.7.4-2.1.1.1 項）。

安全性解析対象集団全体のラブリズマブ群での PT 別の主な有害事象（発現割合 10%以上）は、「頭痛」（16 名、18.6%）、「下痢」（13 名、15.1%）、「悪心」（9 名、10.5%）であった。

日本人集団のラブリズマブ群での PT 別の主な有害事象（発現患者数 2 名以上）は、「下痢」（2 名、33.3%）であった。

5.2.1.2　ラブリズマブ投与期間（ラブリズマブ投与集団）

ラブリズマブ投与期間での比較的よくみられた有害事象の発現状況の詳細は M2.7.4-2.1.2.2 項に示した。

ラブリズマブ投与期間での有害事象の発現割合は、ラブリズマブ投与集団全体（127 名）で 86.6%（110 名）、日本人集団では 100%（7 名）であった（M2.7.4-2.1.1.2 項）。

ラブリズマブ投与集団全体での PT 別の主な有害事象（発現割合 10%以上）は、「頭痛」（23 名、18.1%）、「下痢」（16 名、12.6%）、「悪心」（13 名、10.2%）であった。

日本人集団での PT 別の主な有害事象（発現患者数 2 名以上）は、「下痢」（2 名、28.6%）であった。

5.2.2　治験薬との関連性が否定できない有害事象

5.2.2.1　ランダム化比較期（安全性解析対象集団）

ランダム化比較期での治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況の詳細は M2.7.4-2.1.3.1 項に示した。

ランダム化比較期での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、安全性解析対

象集団全体のプラセボ群（89 名）で 33.7%（30 名）、ラブリズマブ群（86 名）で 33.7%（29 名）であり、日本人集団のプラセボ群（7 名）で 42.9%（3 名）、ラブリズマブ群（6 名）で 33.3%（2 名）であった（M2.7.4-2.1.1.1 項）。

安全性解析対象集団全体のラブリズマブ群での PT 別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 5%以上）は、「頭痛」、「悪心」（各 6 名、7.0%）であった。

日本人集団のラブリズマブ群での PT 別の治験薬との関連性が否定できない有害事象は、「下痢」、「口角口唇炎」、「腱炎」であり、いずれも各 1 名（16.7%）に認められた。

5.2.2.2　ラブリズマブ投与期間（ラブリズマブ投与集団）

ラブリズマブ投与期間での治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況の詳細は M2.7.4-2.1.3.2 項に示した。

ラブリズマブ投与期間での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、ラブリズマブ投与集団全体（127 名）で 33.9%（43 名）、日本人集団（7 名）で 42.9%（3 名）であった（M2.7.4-2.1.1.2 項）。

ラブリズマブ投与集団全体での PT 別の主な治験薬との関連性が否定できない有害事象（発現割合 5%以上）は、「悪心」、「頭痛」（各 10 名、7.9%）であった。

日本人集団での PT 別の治験薬との関連性が否定できない有害事象は、「下痢」、「口角口唇炎」、「腱炎」、「頭部不快感」であり、いずれも 1 名（14.3%）に認められた。

5.2.3　死亡

5.2.3.1　ランダム化比較期（安全性解析対象集団）

ランダム化比較期での死亡の詳細は M2.7.4-2.1.4.1 項に示した。

ランダム化比較期のプラセボ群（89 名）では死亡は認められず、ラブリズマブ群（86 名）では 2 名（2.3%）が死亡した。死亡に至った事象は「COVID-19 肺炎」及び「脳出血」（各 1 名）であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。「脳出血」が認められた患者は日本人であった。

5.2.3.2　ラブリズマブ投与期間（ラブリズマブ投与集団）

ラブリズマブ投与期間での死亡の詳細は M2.7.4-2.1.4.2 項に示した。

ラブリズマブ投与期間では、ラブリズマブ投与集団（127 名）の 4 名（3.1%）が死亡し、このうち、2 名は上述したランダム化比較期のラブリズマブ群での死亡であった。非盲検延長期に死亡した 2 名での死亡に至った有害事象はいずれも「COVID-19」（プラセボ／ラブリズマブ群［41 名］、ラブリズマブ／ラブリズマブ群［86 名］で各 1 名）であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

なお、データカットオフ以降に 2 名が死亡した（COVID-19、原因不明の死亡）。いずれも治験薬と関連なしと判断された。

5.2.4　その他の重篤な有害事象

5.2.4.1　ランダム化比較期（安全性解析対象集団）

ランダム化比較期での重篤な有害事象の発現状況の詳細は M2.7.4-2.1.5.1 項に示した。

ランダム化比較期での重篤な有害事象の発現割合は、安全性解析対象集団全体のプラセボ群（89 名）で 15.7%（14 名）、ラブリズマブ群（86 名）で 23.3%（20 名）であり、日本人集団のプラセ

ボ群（7 名）で 28.6%（2 名）、ラブリズマブ群（6 名）で 66.7%（4 名）であった（M2.7.4-2.1.1.1 項）。

安全性解析対象集団全体のラブリズマブ群での PT 別の主な重篤な有害事象（発現患者数 2 名以上）は、「COVID-19 肺炎」、「一過性脳虚血発作」（各 2 名、2.3%）であった。これら 2 事象以外の重篤な有害事象はいずれも 1 名の患者に認められた。

日本人集団のラブリズマブ群では、PT 別の重篤な有害事象として「脳出血」、「結節性変形性関節症」、「腱炎」、「ステロイド糖尿病」（各 1 名、16.7%）が認められた。

5.2.4.2　ラブリズマブ投与期間（ラブリズマブ投与集団）

ラブリズマブ投与期間での重篤な有害事象の発現状況の詳細は M2.7.4-2.1.5.2 項に示した。

ラブリズマブ投与期間での重篤な有害事象の発現割合は、ラブリズマブ投与集団全体（127 名）では 21.3%（27 名）、日本人集団（7 名）では 57.1%（4 名）であった（M2.7.4-2.1.1.2 項）。

ラブリズマブ投与集団全体での PT 別の主な重篤な有害事象（発現患者数 2 名以上）は、「COVID-19」、「COVID-19 肺炎」、「一過性脳虚血発作」（各 2 名 1.6%）であった。

日本人集団での重篤な有害事象は、上述のランダム化比較期のラブリズマブ群 4 名（57.1%）に認められた。

5.2.5　重症度別の有害事象

5.2.5.1　ランダム化比較期（安全性解析対象集団）

ランダム化比較期での重症度別の有害事象の発現状況の詳細は M2.7.4-2.1.6.1 項に示した。なお、各有害事象のグレードは同一患者で発現した最も高いグレードを用いた。

安全性解析対象集団全体の多くの患者では、グレード 1 又は 2 の有害事象のみが認められた。最も高いグレードがグレード 3 であった患者は、プラセボ群（89 名）で 15.7%（14 名）、ラブリズマブ群（86 名）で 18.6%（16 名）であり、ラブリズマブ群での PT 別の主なグレード 3 の有害事象（発現患者数 2 名以上）は「失神」（2 名、2.3%）であった。最も高いグレードがグレード 4 であった患者は、プラセボ群で 1.1%（1 名）、ラブリズマブ群で 2.3%（2 名）であり、ラブリズマブ群での PT 別のグレード 4 の有害事象は「COVID-19 肺炎」、「細菌性関節炎」（各 1 名、1.2%）であった。グレード 5 の有害事象（死亡に至った有害事象）の詳細は 5.2.3.1 項に記載した。

日本人集団で最も高いグレードがグレード 3 であった患者は、プラセボ群（7 名）で 14.3%（1 名）、ラブリズマブ群（6 名）で 33.3%（2 名）であり、ラブリズマブ群で認められた有害事象の PT は「腱炎」、「ステロイド糖尿病」（各 1 名、16.7%）であった。グレード 4 の有害事象はいずれの群でも認められなかった。

5.2.5.2　ラブリズマブ投与期間（ラブリズマブ投与集団）

ラブリズマブ投与期間での重症度別の有害事象の発現状況の詳細は M2.7.4-2.1.6.2 項に示した。なお、各有害事象のグレードは同一患者で発現した最も高いグレードを用いた。

ラブリズマブ投与集団全体（127 名）の多くの患者では、グレード 1 又は 2 の有害事象のみが認められた。最も高いグレードがグレード 3 であった患者は 16.5%（21 名）であり、PT 別の主なグレード 3 の有害事象（発現患者数 2 名以上）は「失神」、「重症筋無力症」、「高血圧」（各 2 名、1.6%）であった。最も高いグレードがグレード 4 であった患者は 2.4%（3 名）であり、PT 別の主なグレード 4 の有害事象は「COVID-19 肺炎」、「細菌性関節炎」、「COVID-19 の疑い」（各 1 名、

0.8%）であった。グレード 5 の有害事象（死亡に至った有害事象）の詳細は 5.2.3.2 項に記載した。

日本人集団でのグレード 3 の有害事象は、上述のランダム化比較期のラブリズマブ群 28.6%（2 名）に認められた。

5.2.6　治験薬の投与中止に至った有害事象

5.2.6.1　ランダム化比較期（安全性解析対象集団）

ランダム化比較期での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況の詳細は M2.7.4-2.1.7.1.1 項に示した。

ランダム化比較期での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、安全性解析対象集団全体のプラセボ群（89 名）で 3.4%（3 名）、ラブリズマブ群（86 名）で 2.3%（2 名）であり、日本人集団ではいずれの群でも認められなかった（M2.7.4-2.1.1.1 項）。

安全性解析対象集団全体のラブリズマブ群での PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象は、「COVID-19 肺炎」、「感染性皮膚潰瘍」（各 1 名、1.2%）であった。

5.2.6.2　ラブリズマブ投与期間（ラブリズマブ投与集団）

ラブリズマブ投与集団全体で、治験薬の投与中止に至った有害事象は、上述したランダム化比較期以外では認められなかった（M2.7.4-2.1.7.1.2 項）。

5.2.7　有害事象の時期別発現状況

MG-306 試験のラブリズマブ投与集団での有害事象の 6 ヵ月ごとの時期別発現状況を検討した結果、有害事象の発現割合は投与開始後 6 ヵ月以内が最も高く、経時的に発現割合が上昇する事象は認められなかった（M2.7.4-2.1.7.2 項）。

5.2.8　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として、髄膜炎菌感染を設定した。MG-306 試験では、髄膜炎菌感染は認められなかった（M2.7.4-2.1.8.1 項）。

なお、データカットオフ以降にプラセボ／ラブリズマブ群の 1 名で、重篤な有害事象として髄膜炎（原因不明）が認められた。治験責任医師は、当該事象をラブリズマブとの関連性が否定できないと判断したが、致死性でなかったため、ラブリズマブの投与は変更せず、試験を継続した。

5.2.9　infusion reaction

infusion reaction の発現割合は、プラセボ群で 31.5%（28/89 名）、ラブリズマブ群で 32.6%（28/86 名）と投与群間で同様であった。最もよくみられた有害事象は「頭痛」であり、その発現割合はプラセボ群で 15.7%（14/89 名）、ラブリズマブ群で 11.6%（10/86 名）と投与群間で同様であった。また、「注入に伴う反応」は、プラセボ群 5.6%（5/89 名）で認められ、ラブリズマブ群では認められなかった。（M2.7.4-2.1.8.2 項）。

5.2.10　新型コロナウイルス感染症に関連する有害事象

MG-306 試験の実施中に新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が全世界的に大流行となったものの、本試験は中断することなく実施され、現時点でも継続中である。ランダム化比較期では、プラセボ群（89 名）の 4.5%（4 名）、及びラブリズマブ群（86 名）の 5.8%（5 名）に COVID-19

に関連する有害事象が認められたが、いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

ラブリズマブ投与期間では、ラブリズマブ投与集団（127 名）の 7.1%（9 名）に COVID-19 に関連する有害事象が認められ、いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。このうち、4.7%（6 名）に COVID-19 に関連する重篤な有害事象が認められ、2.4%（3 名）が COVID-19 により試験中に死亡した。死亡した 3 名には、代謝性疾患、呼吸器疾患、心血管疾患、肥満といった COVID-19 合併症に関連する複数の潜在的リスク要因があり、また、いずれも IST を併用していた（M2.7.4-2.1.8.3 項）。

5.3　臨床検査及びバイタルサインなど安全性に関する他の観察項目

臨床検査、バイタルサイン、心電図などでベースラインからの顕著な変化はなく、また、投与群による違いも認められなかった（M2.7.4-3、M2.7.4-4 項）。

ランダム化比較期でのコロンビア自殺重症度評価尺度の評価時点で、自殺念慮又は自殺行動が認められた患者は、ラブリズマブ群ではいなかった。ラブリズマブ群の 1 名はランダム化比較期に重篤な有害事象として「自殺企図」が認められた。当該患者にはうつ病及び自殺企図の既往歴があり、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された（M2.7.4-4.2 項）。

5.4　安全性に関するその他の事項

5.4.1　特別な患者集団での安全性

特別な患者集団での安全性は、MG-306 試験のランダム化比較期の有害事象を対象に、内因性要因と外因性要因に分けてサブグループ別の発現割合を評価した（M2.7.4-5.1、M2.7.4-5.2 項）。

5.4.1.1　内因性要因

ランダム化比較期の有害事象（すべての有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象）の発現割合に対する内因性要因として地域、人種、性別、年齢、体重、MGFA 臨床分類の影響を検討した。

サブグループの評価患者数が異なる又は少ないことから、有害事象の発現割合の差を一律に評価することは困難と考えられるが、ラブリズマブ群のほとんどのサブグループ間での有害事象の発現状況に大きな違いはみられなかった。

5.4.1.2　外因性要因

ランダム化比較期の有害事象（すべての有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象）の発現割合に対する外因性要因としてベースライン時に使用していた IST の影響を検討した。

ベースライン時に使用していた IST（コルチコステロイド、コルチコステロイドと他の IST、コルチコステロイド以外の IST、使用なし）のサブグループ解析では、各サブグループの評価患者数が異なる又は少ないことから、有害事象の発現割合の差を一律に評価することは困難と考えられるが、ラブリズマブ群のサブグループ間での有害事象の発現状況に大きな違いはみられなかった。

5.4.2　薬物相互作用

ラブリズマブでは、薬物相互作用を検討していない。

5.4.3　妊娠及び授乳時の使用

ラブリズマブでは、妊婦及び授乳中の女性を対象とした試験を実施していない。

5.4.4　過量投与

ラブリズマブの過量投与は報告されていない。

5.4.5　薬物乱用

ラブリズマブでは、薬物乱用を検討していない。

5.4.6　離脱症状及び反跳現象

ラブリズマブでは、離脱症状又は反跳現象を検討していない。

5.4.7　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ラブリズマブの安全性プロファイルには、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害は含まれていない。

5.5　市販後データ

ラブリズマブの推定曝露量は、[redacted] 20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月まで、3,997 人年であった（適応症：PNH 及び aHUS、Periodic Benefit-Risk Evaluation Report [redacted] to[redacted] 20[redacted] Table 6）。

ラブリズマブの特定された重要なリスクとして、髄膜炎菌感染がある。ラブリズマブの市販後データによると、髄膜炎菌感染が 3名に認められ、その発現率は約 0.08/100 人年（3/3,997 人年）である。これは、エクリズマブでの過去 10 年の市販後の髄膜炎菌感染の発現率である約 0.3～0.5/100 人年よりも低い。なお、エクリズマブを投与された患者での髄膜炎菌感染による死亡率は 0.03/100 人年であり、これは、髄膜炎菌感染が認められた患者の約 10%に相当し、一般的な髄膜炎菌感染患者での死亡の割合である 10%～15%と同程度であった。

また、本邦では、ラブリズマブの第[redacted]回安全性定期報告（20[redacted]年[redacted]月提出）に記載したとおり、2019 年 6 月の製造販売承認以降、髄膜炎菌感染の発現は報告されていない。

なお、ラブリズマブを投与する患者には、髄膜炎菌感染リスクを軽減する対策を実施しており、gMG 患者に対しても同様に実施する予定である。

この他、ラブリズマブのリスクとして、infusion reaction が特定されている。しかし、infusion reaction は、タンパク質であるモノクローナル抗体に対する反応であり、症状や対症療法などが明らかになっているため、重要なリスクではないと考えられる。

5.6　安全性の結論

gMG を対象とした国際共同第 3 相 MG-306 試験の結果、ラブリズマブは gMG 患者に対して良好な安全性プロファイルを示した。発現した有害事象はラブリズマブの既知の安全性プロファイルと同様であり、新たな安全性上の問題は認められなかった。また、日本人集団でも日本人特有の安全性上の問題は認められなかった。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　治療の背景

6.1.1　疾患又は症状

MG は、国が指定する「指定難病」であり、神経筋伝達異常によって引き起こされる稀な消耗性の後天性自己免疫性神経障害である。MG では、自己抗体が NMJ の AChR 分子を認識し、制御不能な終末補体活性化をもたらす。その結果、NMJ での MAC 依存性の細胞融解、C5a 依存性の炎症反応が促進し、神経筋伝達障害が起きる。

MG は、筋力低下が全身に及ぶ gMG と眼の症状に限局する眼筋型 MG に分類される。gMG の具体的な臨床所見として、嚥下障害、体動時及び安静時の息切れ、四肢筋力低下、運動障害、ADL の著しい低下などがあげられ、QOL の低下に伴い社会生活に困難をきたすことが大きな問題となる。特に、病勢の増悪やコントロール不良となった場合には MG クリーゼと呼ばれる呼吸不全になり、気管内挿管・人工呼吸器管理が必要となることから、疾患を長期的にコントロールすることが gMG の治療上非常に重要である。

6.1.2　現行の治療

現在本邦での gMG の治療選択肢は複数存在しており、主な治療法は免疫療法（経口及び非経口）である。経口免疫療法としてはステロイドが広く使われているが、副作用の発現割合が高いという大きな問題があり、減量すると症状のコントロールが不十分で急性増悪が認められるケースがある。また、経口ステロイドの減量を目的に経口免疫抑制剤のカルシニューリン阻害剤を併用するケースもあるが、それでもなお、症状のコントロールが不十分で、症状の急性増悪が認められるケースがある。この他、非経口免疫療法としては血液浄化療法や IVIg が用いられるが、これらの治療法は短期間で効果を示す一方、長期効果のエビデンスは十分でない。さらに、度重なる通院や病院での長時間にわたる拘束による患者への肉体的、精神的、社会的な負担が大きく、特に gMG 患者の場合、治療が長期にわたり、ADL の低下や疲労を伴うために通院による負担が非常に大きいという問題も抱えている。2019 年に C5 阻害剤であるエクリズマブが本邦で承認されたが、その治療対象は「免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る」と非常に限定されており、当該治療を積極的に受けられる患者は少なく、治療早期からは使用できない。また、エクリズマブによる維持治療での投与間隔は 2 週間ごとであり、頻回な通院や拘束による患者への負担も小さくない。

以上、gMG の現在の治療法として、経口ステロイド、免疫抑制剤、血液浄化療法、IVIg、エクリズマブ等が存在しているが、副作用、利便性、治療患者の限定といった観点で十分ではない。gMG の疾患の特性上、MG クリーゼといった病勢の増悪が起こり、ADL の低下や長期の治療から通院による患者への負担が大きいといった問題があり、アンメットメディカルニーズが存在する。そのため、少ない治療・通院回数で、症状を長期的にコントロールできる新たな治療法の開発が強く求められている。

6.2　ベネフィット

MG-306 試験の結果に基づき、日本人を含む gMG 患者に対するラブリズマブのベネフィットを以下に示す。

- **ラブリズマブは、gMG 患者の関連症状と日常生活動作（ADL）の機能的遂行能力を有意**

に改善する。

MG-306 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 Week 26 までの変化量では、プラセボ群と比較してラブリズマブ群で MG-ADL 総スコアの有意な低下（改善）が認められた（p 値：0.0009）。

- **ラブリズマブは、gMG 患者の重症度の指標である QMG も有意に改善し、QOL の向上も期待できる。**

  MG-306 試験では、副次評価項目である QMG 総スコアもプラセボ群と比較してラブリズマブ群で有意に低下（改善）し、MG-QOL15r スコアや Neuro-QOL Fatigue スコアでもラブリズマブ群で良好な結果が得られた。この他、探索的評価項目でもプラセボ群と比較してラブリズマブ群で良好な結果が認められた。

- **ラブリズマブの治療効果は、治療開始後速やかに認められ、その後長期にわたって持続する。**

  MG-306 試験のランダム化比較期、非盲検延長期をとおして MG-ADL 総スコアや QMG 総スコア等の推移を評価した結果、ラブリズマブ群での改善は、投与開始 1 週後から認められ、その後 Week 52 まで長期にわたって持続した。

- **ラブリズマブの治療効果は、gMG の重症度、前治療歴、併用治療にかかわらず良好であり、幅広い患者層に有用である。**

  MG-306 試験の MG-ADL 総スコアに対するサブグループ解析の結果、人口統計学的特性、疾患特性、MG の治療等に関するいずれのサブグループでも、ラブリズマブ群での MG-ADL 総スコアはプラセボ群と比較して改善したことが確認された。特に、重症度、前治療や併用治療の数や種類にかかわらず、幅広い患者層でラブリズマブの良好な有効性が確認された。また、MG-306 試験には、治療経験の有無を問わず登録可能であったことから、治療早期の患者にもラブリズマブの効果は期待できる。

- **ラブリズマブの維持治療での投与間隔は 8 週間に 1 度であり、年 7 回投与であることから、その利便性は高い。**

  gMG は症状の長期的なコントロールが重要であることから、その治療期間も長期に及ぶ。ラブリズマブの投与間隔は長く（エクリズマブの 4 倍）、年 7 回の投与で症状をコントロールできるため、血液浄化療法、IVIg、エクリズマブといった他の治療法でみられる頻回通院や拘束等の患者の負担を大幅に軽減し、QOL 改善に貢献できると考えられる。

以上、急速で持続的な有効性、幅広い患者層に使用可能であること、年 7 回投与という少ない治療・通院回数から、ラブリズマブは既存の gMG 治療でのアンメットメディカルニーズを満たす治療として期待される。

6.3　リスク

MG-306 試験の結果に基づき、日本人を含む gMG 患者に対するラブリズマブのリスクを以下に示す。

- **ラブリズマブは日本人を含む gMG 患者に対して既知の安全性プロファイルと同様のプロファイルを示した。**

  MG-306 試験で発現した有害事象はラブリズマブの既知の安全性プロファイルと同様であり、新たな安全性上の問題は認められず、全体として良好であった。また、日本人集団で

も日本人特有の安全性上の問題は認められなかった。

- **gMG 患者に対するラブリズマブの重要なリスクは、PNH 患者及び aHUS 患者と同様に髄膜炎菌感染である。**

  当該リスク軽減のために現在実施している以下の対策を gMG 患者に対しても実施することを計画している。

  ✓ 全ての患者に対し、髄膜炎菌感染に対するワクチンをラブリズマブの投与を開始する 2 週間前までに接種する。

  ただし、ラブリズマブの投与を延期するリスクが、髄膜炎菌感染の発現リスクを上回る場合を除く。髄膜炎菌ワクチンを接種してから 2 週間以内にラブリズマブの投与を開始した患者には、ワクチン接種から 2 週間が経過するまで適切な抗菌剤を予防投与する。髄膜炎の原因菌として一般的な血清型 A、C、Y、W135、及び B の感染を予防するため、可能であればこれらの血清型に対するワクチン接種を推奨する。また、必要に応じて追加接種を考慮する。

  ✓ ワクチンを接種していても、髄膜炎菌感染を発現する場合があるため、適切な対応が必要な旨を注意喚起する。

  医師は、髄膜炎菌感染や髄膜炎菌性敗血症の初期徴候の有無を観察し、感染が疑われる場合は、速やかに検査を実施し、その後、原因菌の判明を待たずに髄膜炎菌に有効な抗菌剤の投与を開始し、原因菌が判明した後に適切な抗菌剤に変更する。また、医師は、患者に患者向けの教育資材や患者安全性情報カードを提供し、髄膜炎菌感染での初期徴候や症状を説明するとともに、症状がある場合には速やかに来院するように指導する。

以上、ラブリズマブには、髄膜炎菌感染というリスクはあるが、gMG 患者に対する安全性プロファイルは既知のプロファイルと同様に良好であった。したがって、本一変申請にあたり、これまでのラブリズマブのリスクプロファイルやリスク管理計画（RMP）を変更する必要はないと考えている。

6.4　ベネフィット・リスク評価

6.1.2 項で述べたとおり、gMG の本邦での現在の治療法は、様々な観点で十分ではなく、gMG の疾患の特性上アンメットメディカルニーズが存在する。そのため、少ない治療・通院回数で、有効性及び安全性の両面から症状を長期的にコントロールできる新たな治療法の開発が強く求められている。

このような医療状況下、ラブリズマブは日本人を含む gMG 患者に対して良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。ラブリズマブは治療開始後速やかに MG-ADL や QMG などを改善し、その効果は長期にわたって持続することから、症状の長期的なコントロールが可能である。また、患者背景、重症度、前治療歴、併用治療にかかわらず、治療早期も含む gMG 患者への効果が期待できる。さらに、年 7 回という少ない投与で症状をコントロールできることから利便性も高く、患者の QOL 改善にも貢献できる。ラブリズマブは安全性も良好であり、リスクとしては髄膜炎菌感染が挙げられるが、これまでと同じリスク対策の実施を適切に推進することで、リスクの軽減は可能と考える。

以上、ラブリズマブの良好なベネフィット・リスクプロファイルを考慮すると、有効性、安全

性、利便性の観点で、既存の gMG 治療でのアンメットメディカルニーズを満たすことから、新しい治療法になりうる。さらに、ラブリズマブは、重症度、前治療歴や併用治療にかかわらず、治療早期も含む gMG 患者に有用であることから、経口ステロイド、免疫抑制剤などの既存の gMG 治療に並ぶ第一選択薬のひとつとして期待される。

7　参考文献

1) 日本呼吸器外科学会．重症筋無力症外科治療ガイドライン．2019．（http://www.jacsurg.gr.jp/committee/gui_linklist.html［2021/09/20］）
2) 日本神経学会監修．重症筋無力症診療ガイドライン 2014．南江堂；2014.
3) 村井弘之．重症筋無力症の治療アルゴリズム．神経治療学．2020；37(3)：421-4.
4) 吉川弘明、荻野美恵子、和泉唯信ら．重症筋無力症の全国疫学調査 二次調査による臨床像解析．神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証（令和元年度　総括・分担研究報告書）；2020．（https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/27811［2021/09/20］）
5) Ha JC and Richman DP. Myasthenia gravis and related disorders: pathology and molecular pathogenesis. Biochim Biophys Acta. 2015;1852(4):651-7.
6) Howard JF Jr. Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction. Ann N Y Acad Sci. 2018;1412(1):113-28.
7) Juel VC, Massey JM. Myasthenia gravis. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:44.
8) Koneczny I, Cossins J, Vincent A. The role of muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) and mystery of MuSK myasthenia gravis. J Anat. 2014;224(1):29-35.
9) Koneczny I, Herbst R. Myasthenia gravis: pathogenic effects of autoantibodies on neuromuscular architecture. Cells. 2019;8(7):671.
10) Li Y, Arora Y, Levin K. Myasthenia gravis: newer therapies offer sustained improvement. Cleve Clin J Med. 2013;80(11):711-21.
11) Mantegazza R, Vanoli F, Frangiamore R, Cavalcante P. Complement inhibition for the treatment of myasthenia gravis. Immunotargets Ther. 2020;9:317-31.
12) Nagane Y, Murai H, Imai T, et al. Social disadvantages associated with myasthenia gravis and its treatment: a multicentre cross-sectional study. BMJ Open. 2017;7:e013278.
13) Sahelijo L, Mujeebuddin A, Mitchell D, et al. First in human single-ascending dose study: safety, biomarker, pharmacokinetics and exposure-response relationships of ALXN1210, a humanized monoclonal antibody to C5, with marked half-life extension and potential for significantly longer dosing intervals. Blood. 2015;126(23):4777.
14) Sheridan D, Yu ZX, Zhang Y, et al. Design and preclinical characterization of ALXN1210: A novel anti-C5 antibody with extended duration of action. PLoS One. 2018;13(4):e0195909.
15) Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-refractory myasthenia gravis. J Clin Neuromuscul Dis. 2014;15(4):167-78.