TABLE OF CONTENTS

略号一覧表 3
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
1　背景及び概観 4
1.1　分析法の概要 4
1.1.1　薬物動態測定法 4
1.1.2　薬力学的作用測定法 5
1.1.3　免疫原性測定法 6
1.1.3.1　抗薬物抗体測定法 6
1.1.3.2　中和抗体測定法 6
2　個々の試験結果の要約 7
3　全試験を通しての結果の比較と解析 8
4　付録 9

LIST OF TABLES

Table 1: PK 測定法の概要 5
Table 2: 遊離 C5 測定法の概要 5
Table 3: ラブリズマブに対する ADA 測定法の概要 6
Table 4: NAb 測定法の概要 6

略号一覧表

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）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
aHUS	atypical hemolytic uremic syndrome	非典型溶血性尿毒症症候群
BA	bioanalytical	生体試料分析
C5	complement component 5	補体 C5
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
ISR	incurred sample reanalysis	―
LC/MS/MS	liquid chromatography with mass spectrometric identification and detection	液体クロマトグラフィー質量分析
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学的作用
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

1　背景及び概観

ラブリズマブ点滴静注製剤の臨床開発は20[redacted]年に始まり、健康被験者、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者及び非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）を含む補体介在性の血栓性微小血管症患者を対象とした臨床試験をこれまでに完了している。本邦ではこれまでに「発作性夜間ヘモグロビン尿症」（PNH）及び「非典型溶血性尿毒症症候群」（aHUS）を効能・効果として製造販売承認を取得している。

本項では、全身型重症筋無力症（gMG）患者を対象とした国際共同第3相試験（ALXN1210-MG-306試験、以下MG-306試験）において、薬物動態（PK）、薬力学的作用（PD）及び免疫原性反応を測定するために使用した生体試料分析（BA）法の概要を記載した。MG-306試験のBA法は、PNH又はaHUSを対象とした第3相試験（ALXN1210-PNH-301試験、ALXN1210-PNH-302試験、ALXN1210-aHUS-311試験、ALXN1210-aHUS-312試験）を支持するために用いたBA法と同じ方法である。

なお、本申請において新たな生物薬剤学試験は実施していない。

1.1　分析法の概要

MG-306試験で使用したPK、PD（遊離C5）及び免疫原性（抗薬物抗体［ADA］及び中和抗体［NAb］）の測定法をそれぞれ1.1.1項、1.1.2項及び1.1.3項に記載した。

PK及びPD測定法のバリデーションは、米国食品医薬品局（FDA）の「2018 Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry」及び欧州医薬品庁（EMA）の「2012 Guideline on Bioanalytical Method Validation」に示された原則に従って実施した。ADA測定法のバリデーションは、FDAの「2019 Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products – Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection Guidance for Industry」及びEMAの「2017 Guideline on Immunogenicity Assessment of Therapeutic Proteins」に示された原則に従って実施した。

1.1.1　薬物動態測定法

PK測定法のLCMSF777は、液体クロマトグラフィー質量分析（LC/MS/MS）法を用いてシグネチャーペプチドを測定することにより、ヒト血清中のラブリズマブを定量するものであり、MG-306試験のヒト血清検体を用いて血清中総ラブリズマブ濃度を測定した（Table 1）。本法の詳細は、PNHを適応症とする承認申請資料（eCTD番号300904001、M2.7.1-1.1.1.3項）に記載されている。

Table 1:　　PK 測定法の概要

Study Supported	BA Report	Laboratory	Format (Analytes)	Method Number	Validation Summary	Validation Report (Date)	Summary of Changes
ALXN1210-MG-306	RLMO-1	PPD, VA, USA	Hybrid LC/MS/MS (ravulizumab and eculizumab)	LCMSF 777	Sensitivity (LLOQ) 1.00 µg/mL, Precision (CV) ≤ 13.8%	REIV2 ([redacted] 20[redacted]) REIV3 Addendum 3 ([redacted] 20[redacted]) REIV3 Amendment 1 Addendum 3 ([redacted] 20[redacted]) REIV6 Addendum 4 ([redacted] 20[redacted])	Original method LTS Updated to 708 days Correction made from plasma to serum Updated to replace capture beads

Abbreviations: BA = bioanalytical; CV = coefficient of variation; LC/MS/MS = liquid chromatography with mass spectrometric identification and detection; LLOQ = lower limit of quantification; LTS = long-term stability
Sources: 5.3.1.4-1 項 REIV2; REIV3 Addendum 3; REIV3 Amendment 1 Addendum 3; and REIV6 Addendum 4

MG-306 試験で採取したラブリズマブ測定用検体の 2.18%について Incurred Sample Reanalysis（ISR）を実施したところ、基準内試料率は 96.8%であった。

1.1.2　薬力学的作用測定法

遊離 C5 測定法の MTD107 は、Gyros を用いた蛍光測定法（Gyrolab®）であり、ヒト血清中の遊離 C5 濃度を定量的に測定するために開発及びバリデーションされた。MG-306 試験のヒト血清検体を用いて血清中遊離 C5 濃度を測定した（Table 2）。本法の詳細は、PNH を適応症とする承認申請資料（eCTD 番号 300904001、M2.7.1-1.1.2.4 項）に記載されている。

Table 2:　　遊離 C5 測定法の概要

Study Supported	BA Report	Laboratory	Format	Method Number	Validation Summary	Validation Report (Date)	Summary of Changes
ALXN1210-MG-306	2324-14923 Interim Report 1	Smithers, MD, USA	Microfluidics with fluorescence detection	MTD107	Sensitivity (LLOQ) 0.0183 µg/mL, Precision (CV) ≤ 15.6%	2324-13949 ([redacted] 20[redacted]) 2324-13949 Addendum 1 ([redacted] 20[redacted]) 2324-13949 Addendum 2 ([redacted] 20[redacted]) 2324-13949 Addendum 3 ([redacted] 20[redacted])	Original method LTS updated to 410 days LTS updated to 605 days Freeze-thaw stability updated to 8 cycles

Abbreviations: BA = bioanalytical; C5 = complement component 5; CV = coefficient of variation; LLOQ = lower limit of quantification; LTS = long-term stability
Source: 5.3.1.4-2 項 2324-13949; 2324-13949 Addendum 1; 2324-13949 Addendum 2; and 2324-13949 Addendum 3

MG-306 試験で採取した遊離 C5 測定用検体の 10.8%について ISR を実施したところ、基準内試料率は 81.2%であった。

1.1.3　免疫原性測定法

1.1.3.1　抗薬物抗体測定法

ADA 測定法の開発及びバリデーションを行い、MG-306 試験のヒト血清検体を用いて血清中 ADA を半定量的に測定した（Table 3）。本法の詳細は、PNH を適応症とする承認申請資料（eCTD 番号 300904001、M2.7.1-1.1.5.2 項）に記載されている。

Table 3:　ラブリズマブに対する ADA 測定法の概要

Study Supported	BA Report	Laboratory	Format	Method Number	Validation Summary	Validation Report (Date)	Summary of Changes
ALXN1210 -MG-306	RLMP-1	PPD, VA, USA	ECL LBA	ICDIM 175 Version 2.04	SCP 1.14 × NC, CCP 34.5%, Sensitivity 80.7 ng/mL, Precision (CV) ≤ 16.1%	RBSM5 ([redacted] 20[redacted]) RBSM9 Addendum 2 ([redacted] 20[redacted])	Original method Updated DT, FT stability, matrix interference

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; BA = bioanalytical; CCP = confirmatory cut point; CV = coefficient of variation; DT = drug tolerance; ECL LBA = electrochemiluminescence ligand-binding assay; FT = freeze-thaw; NC = negative control; SCP = screening cut point
Source: 5.3.1.4-3 項 RBSM5 and RBSM9 Addendum 2

1.1.3.2　中和抗体測定法

NAb 測定法の開発及びバリデーションを行い、MG-306 試験のヒト血清検体を用いて血清中 NAb を半定量的に測定した（Table 4）。

Table 4:　NAb 測定法の概要

Study Supported	BA Report	Laboratory	Format	Method Number	Validation Summary	Validation Report (Date)	Summary of Changes
ALXN1210 -MG-306	RQYI-1	PPD, VA, USA	ECL LBA, Competitive inhibition	ICDIM 219 Version 2.01	CP 24.4% Inhibition, Sensitivity 0.443 µg/mL, Precision (CV) ≤ 12.5%	REVJ5 ([redacted] 20[redacted])	Original method

Abbreviations: BA = bioanalytical; CP = cut point; CV = coefficient of variation; ECL LBA= electrochemiluminescence ligand-binding assay; NAb = neutralizing antibody
Source: 5.3.1.4-4 項 REVJ5

2　個々の試験結果の要約

該当資料なし

3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当資料なし

4　付録

該当資料なし

TABLE OF CONTENTS

略号一覧表 4
2.7.2 臨床薬理の概要 6
1 背景及び概観 6
2 個々の試験結果の要約 8
2.1 MG-306 試験 8
2.1.1 試験デザイン及び方法 8
2.1.2 試験結果 9
2.1.2.1 薬物動態の結果 10
2.1.2.2 薬力学的作用の結果 13
2.1.2.3 免疫原性の結果 14
2.1.3 結論 14
3 全試験を通しての結果の比較と解析 15
3.1 全体的な解析手法 15
3.2 データ 15
3.2.1 母集団 PK 解析のデータ 16
3.2.2 安全性の曝露量-反応解析データ 16
3.3 母集団 PK 解析 16
3.3.1 母集団 PK モデリングの方法 16
3.3.2 母集団 PK 解析の結果 18
3.3.3 ラブリズマブ濃度を予測する母集団 PK モデルの妥当性 18
3.3.4 PK 及び曝露量パラメータに対する共変量の影響の評価 22
3.3.5 PK の要約 25
3.4 ラブリズマブの吸収、分布、代謝及び排泄 25
3.5 曝露量-安全性解析 26
3.6 血清中遊離 C5 及び薬物動態の評価 29
3.7 PNH 患者、aHUS 患者及び gMG 患者における PK 及び PD の比較 30
3.8 ラブリズマブの PK 及び PD に対する COVID-19 の影響の評価 31
3.9 レスキュー治療に伴うラブリズマブの補充投与が PK 及び PD に及ぼす影響 32
3.9.1 血液浄化療法介入を受けた患者 32
3.9.2 IVIg 介入を受けた患者 35
3.10 ラブリズマブの用法・用量の裏付け 38
4 特別な試験 39
4.1 免疫原性 39
4.1.1 免疫原性の評価 39
4.1.2 gMG 患者における免疫原性評価 39
4.1.3 免疫原性の要約及び結論 39
4.2 PK 及び ADA に対する日本人の民族性の影響の評価 40
4.2.1 ラブリズマブの PK パラメータの post-hoc 推定値に対する日本人の民族性の影響 41
4.2.2 曝露量パラメータのモデル推定値に対する日本人の民族性の影響 41

4.2.3　免疫原性に対する日本人の民族性の影響 42
5　付録 43
6　参考文献 45

LIST OF TABLES

Table 1: gMG に対するラブリズマブの臨床開発プログラムにおける PK、PD 及び免疫原性データの要約 7
Table 2: ランダム化比較期の投与及び検体採取スケジュール（MG-306 試験） 8
Table 3: 全体集団におけるラブリズマブの初回（導入）投与時の PK パラメータ（PK Analysis Set）［MG-306 試験］ 11
Table 4: 日本人集団におけるラブリズマブの初回（導入）投与時の PK パラメータ（PK Analysis Set）［MG-306 試験］ 11
Table 5: 全体集団における維持用量によるラブリズマブの最終投与時の PK パラメータ（PK Analysis Set）［MG-306 試験］ 11
Table 6: 日本人集団における維持用量によるラブリズマブの最終投与時の PK パラメータ（PK Analysis Set）［MG-306 試験］ 12
Table 7: 全データセット（MG-306 試験） 15
Table 8: 母集団 PK データセットの要約 16
Table 9: 最終母集団 PK モデル：成人 gMG 患者におけるラブリズマブの母集団パラメータと共変量 20
Table 10: 体重区分別の成人 gMG 患者におけるラブリズマブの Post-hoc PK パラメータの要約 21
Table 11: MG-306 試験のランダム化比較期間中にラブリズマブ投与患者の 5%以上に発現した有害事象の要約 26
Table 12: ラブリズマブの $C_{max,ss}$（モデル推定値）の四分位範囲別の有害事象発現割合（MG-306 試験） 27
Table 13: ラブリズマブの AUC_{ss}（モデル推定値）の四分位範囲別の有害事象発現割合（MG-306 試験） 28
Table 14: PNH、aHUS 又は gMG の成人患者を対象とした主要評価期間中の導入用量投与及び維持用量最終投与時のラブリズマブの PK パラメータ 30
Table 15: ユルトミリス®点滴静注：体重に基づく用法及び用量 38
Table 16: 成人 gMG 患者にラブリズマブを静脈内投与したときの抗薬物抗体及び中和抗体の発現状況（MG-306 試験） 39
Table 17: 日本人集団及び全体集団におけるラブリズマブの PK パラメータの post-hoc 推定値（MG-306 試験） 41
Table 18: 日本人集団及び全体集団におけるラブリズマブの曝露量パラメータのモデル推定値（MG-306 試験） 42

LIST OF FIGURES

Figure 1: 血清中ラブリズマブ濃度(算術平均±SD)の経時推移(PK Analysis Set)［MG-306 試験］ 10
Figure 2: 全体集団及び日本人集団における血清中遊離 C5 濃度-時間プロファイル (Full Analysis Set)［MG-306 試験］ 13
Figure 3: ラブリズマブの最終母集団 PK モデル：適合度プロット 18
Figure 4: 成人 gMG 患者におけるラブリズマブの最終母集団 PK モデル：Prediction-Corrected Visual Predictive Check（片対数スケール） 19
Figure 5: フォレストプロット：ラブリズマブの CL 及び Vc に対する共変量の影響 23
Figure 6: フォレストプロット:ラブリズマブの $C_{trough,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ に対する共変量の影響 24
Figure 7: 血清中ラブリズマブ濃度及び遊離 C5 濃度の PK/PD 関係（MG-306 試験） 29
Figure 8: 血清中ラブリズマブ濃度-時間プロファイルに対する血液浄化療法介入及び補充投与の影響（血液浄化療法患者 1） 33
Figure 9: 血清中ラブリズマブ濃度-時間プロファイルに対する血液浄化療法介入及び補充投与の影響（血液浄化療法患者 2） 34
Figure 10: 血清中ラブリズマブ濃度-時間プロファイルに対する IVIg 介入及び補充投与の影響（IVIg 患者 1） 35
Figure 11: 血清中ラブリズマブ濃度-時間プロファイルに対する IVIg 介入及び補充投与の影響（IVIg 患者 2） 36
Figure 12: 血清中ラブリズマブ濃度-時間プロファイルに対する IVIg 介入及び補充投与の影響（IVIg 患者 3） 36
Figure 13: 血清中ラブリズマブ濃度-時間プロファイルに対する IVIg 介入及び補充投与の影響（IVIg 患者 4） 37
Figure 14: 血清中ラブリズマブ濃度-時間プロファイルに対する IVIg 介入及び補充投与の影響（IVIg 患者 5） 37
Figure 15: Prediction-Corrected Visual Predictive Check：日本人及び外国人 gMG 患者の血清中ラブリズマブ濃度の実測値及びモデル予測値（MG-306 試験） 40

LIST OF APPENDICES

Appendix 1: 臨床薬理試験成績の概要 44

略号一覧表

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	anti-drug antibody	抗薬物抗体
aHUS	atypical hemolytic uremic syndrome	非典型溶血性尿毒症症候群
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{ss}	area under the serum concentration-time curve at steady state	定常状態における血清中濃度時間曲線下面積
BLQ	below the limit of quantitation	定量下限値未満
BMI	body mass index	体格指数
C5	complement component 5	補体 C5
$C_{avg,ss}$	average concentration under steady-state conditions	定常状態における平均濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total clearance and central clearance (compartmental model)	全身クリアランス及び中央コンパートメントクリアランス（コンパートメントモデル）
C_{max}	maximum observed serum concentration	最高血清中濃度
$C_{max.ss}$	maximum observed serum concentration under steady-state conditions	定常状態における最高血清中濃度
CSR	clinical study report	治験総括報告書
C_{trough}	concentration at the end of the dosage interval	投与間隔終了時濃度
$C_{trough,ss}$	concentration at the end of the dosage interval under steady-state conditions	定常状態における投与間隔終了時濃度
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IV	intravenous	静脈内
IVIg	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注療法
MG	myasthenia gravis	重症筋無力症
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NMOSD	neuromyelitis optica spectrum disorder	視神経脊髄炎スペクトラム障害
pcVPC	prediction-corrected visual predictive check	予測値により補正した視覚的事後予測性能評価
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学的作用
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症

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）
Pop-PK	population-pharmacokinetics	母集団薬物動態
Q	intercompartmental clearance (compartmental model)	コンパートメント間クリアランス（コンパートメントモデル）
RSE	relative standard error	相対標準誤差
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{½}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
t_{max}	time to maximum observed serum concentration	最高血清中濃度到達時間
Vc	central volume of distribution (compartmental model)	中央コンパートメントの分布容積（コンパートメントモデル）
Vp	peripheral volume of distribution (compartmental model)	末梢コンパートメントの分布容積（コンパートメントモデル）
VPC	visual predictive checks	視覚的事後予測性能評価
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

2.7.2　臨床薬理の概要

1　背景及び概観

ラブリズマブ点滴静注製剤の臨床開発は 20[redacted]年に始まり、健康志願者、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者及び非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）を含む補体介在性の血栓性微小血管症患者を対象とした臨床試験がこれまでに完了している。本邦ではこれまでに「発作性夜間ヘモグロビン尿症」（PNH）及び「非典型溶血性尿毒症症候群」（aHUS）を効能・効果として製造販売承認を取得している。

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請（一変申請）での対象疾患は全身型重症筋無力症（gMG）であり、gMG 患者に対するラブリズマブの薬物動態（PK）、薬力学的作用（PD）及び免疫原性は、本邦からも参加した国際共同第 3 相試験（ALXN1210-MG-306 試験、以下 MG-306 試験）で評価した。

gMG に対するラブリズマブの臨床開発プログラムは、ラブリズマブの PNH 及び aHUS の開発プログラム、並びにこれら 3 つの患者集団及び視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）患者を対象としたエクリズマブの初期の臨床開発プログラムから得られた終末補体（C5）阻害に関する広範な知識及び経験に基づいて構築された。C5 阻害薬による効果的な治療の主な目的は、急速、完全かつ持続的な終末補体活性阻害を達成することであり、申請者の抗補体 C5 モノクローナル抗体（PNH 又は aHUS 患者でのラブリズマブ、PNH、aHUS、gMG 又は NMOSD 患者でのエクリズマブ）で蓄積された経験は、gMG に対するラブリズマブの完全かつ持続的な補体阻害の達成により得られる有効性を支持するものであった。

gMG に対するラブリズマブの臨床薬理プログラムの主な目的を以下に示す。

- 補体阻害剤による治療経験がない成人 gMG 患者における PK 及び PD の特性を明らかにすること。
  - 臨床的に意味のある方法で、ラブリズマブの PK に影響を及ぼす内因性又は外因性要因を特定すること。
  - 成人 gMG 患者の PK/PD の結果を、成人の PNH 患者又は aHUS 患者に同じ体重に基づいた用量を投与したときの PK/PD 結果と比較すること。
- MG-306 試験において、体重に基づいた用量で投与したときのラブリズマブの安全性を裏付ける PK/PD のエビデンスを明らかにすること。
- 血液浄化療法又は免疫グロブリン静注療法（IVIg）のレスキュー治療が行われたときのラブリズマブの補充投与を評価すること。
- 成人 gMG 患者のラブリズマブ投与に伴う抗薬物抗体（ADA）及び中和抗体（NAb）の発現、並びにその臨床的意義を評価すること。

MG-306 試験では、成人 gMG 患者における血清中ラブリズマブ濃度、血清中遊離 C5 濃度及び免疫原性データ用の検体を採取し、内因性要因（例：年齢、性別、人種、体重、腎機能、肝機能）及び外因性要因（例：併用薬）に関するデータも収集し、ラブリズマブの臨床薬理評価、母集団 PK モデリング及びシミュレーションに用いた。

MG-306 試験の PK、PD 及び免疫原性データの収集期間とデータカットオフ日を Table 1 に示す。また、ラブリズマブの臨床薬理試験成績の概要を Appendix 1 に示す。

本項では、MG-306 試験のランダム化比較期に得られたデータについて記載した。

Table 1:　gMG に対するラブリズマブの臨床開発プログラムにおける PK、PD 及び免疫原性データの要約

治験実施計画書番号（対象集団）	試験の概要	患者数	データ収集期間	併合解析の PK、PD 及び免疫原性のデータカットオフ日
MG-306 試験（補体阻害剤の治療未経験の成人 gMG 患者）	ラブリズマブの有効性、PK、PD、免疫原性及び安全性を評価する第 3 相、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照、多施設共同試験	175 名 [a]	RCP：～Day 183	RCP までのすべての PK、PD 及び免疫原性データを、それぞれ PK Analysis Set、Full Analysis Set 及び安全性解析対象集団での解析に含めた。 データカットオフ日：2021 年 5 月 11 日

[a] The same number of patients were included in the PK Analysis Set, the Full Analysis Set, and the Safety Set.
Abbreviations: gMG = generalized myasthenia gravis; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; RCP = Randomized-Controlled Period

2　個々の試験結果の要約

2.1　MG-306 試験

2.1.1　試験デザイン及び方法

MG-306 試験は、補体阻害剤による治療経験がない成人 gMG 患者（血清学的検査で抗アセチルコリン受容体［AChR］抗体が陽性であることが確認された患者）を対象としたラブリズマブ点滴静注の有効性及び安全性を評価する第 3 相、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、多施設共同試験であった。本試験の主要な目的は、gMG 治療におけるラブリズマブの有効性を評価することであり、その他の目的は、gMG 治療におけるラブリズマブの PK、PD、免疫原性及び安全性を評価することであった。

MG-306 試験は、最長 4 週間のスクリーニング期、26 週間のランダム化比較期、及び最長 2 年間の非盲検延長期で構成された。ランダム化比較期が完了し、非盲検延長期が進行中である。目標患者数は約 160 名（ラブリズマブ群 80 名、プラセボ群 80 名）であり、ランダム化比較期では、gMG 患者を地域（北米、欧州、アジア太平洋及び日本）で層別した後、ラブリズマブ群、プラセボ群のいずれかに 1 : 1 でランダム割り付けした。本一変申請では、ランダム化比較期を最後の患者が完了した 2021 年 5 月 11 日時点でデータをカットオフし、ランダム化比較期のデータのみを本項に含めた。

ランダム化比較期（26 週間）では、盲検下で、ラブリズマブ群の患者には Day 1 に導入用量のラブリズマブを投与した後、Day 15、71、127 に維持用量のラブリズマブを投与し、プラセボ群の患者には Day 1、15、71、127 にプラセボを投与した。MG-306 試験で用いたラブリズマブの用法・用量は、PNH 患者及び aHUS 患者で承認されているのと同一の体重に基づいた用法・用量であった。この用法・用量は、各投与間隔内及び全投与期間中にラブリズマブによる急速、完全かつ持続的な終末補体阻害を達成するために最適と考えられる。

Table 2 に MG-306 試験の投与及び検体採取スケジュールを示す。PK 及び PD 評価用検体の採取時期は、治験薬の投与又は治験終了時を起点に設定した。

Table 2:　ランダム化比較期の投与及び検体採取スケジュール（MG-306 試験）

パラメータ	投与及び検体採取スケジュール
用法・用量	ラブリズマブ IV 10 mg/mL 体重換算用量: ● 体重 40 kg 以上 60 kg 未満の患者 : Day 1 に導入用量 2400 mg、Day 15、71 及び 127 に維持用量 3000 mg ● 体重 60 kg 以上 100 kg 未満の患者：Day 1 に導入用量 2700 mg、Day 15、71 及び 127 に維持用量 3300 mg ● 体重 100 kg 以上の患者：Day 1 に導入用量 3000 mg、Day 15、71 及び 127 に維持用量 3600 mg プラセボ群の患者には同容量のプラセボを投与した。
PK 及び PD（血清中遊離 C5）	Day 1、15、71、127 及び 183 の投与開始（投与前）前 30 分以内。また、投与終了後 30 分以内（Day 1、15、71 及び 127）に実施した。 臨床的悪化が発現した場合、PK 及び PD 評価用の血液検体を採取した。
免疫原性（ADA）	Day 1、15、71、127 及び 183 の投与開始（投与前）前 30 分以内。 臨床的悪化が発現した場合、ADA 評価用の血液検体を採取した。

Note: Day 1 refers to start of dosing.
Abbreviations: ADA = antidrug antibody; C5 = complement component 5; IV = intravenous; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Appendix 16.1.1 Protocol Table 1, Table 4, and Figure 2

試験期間中、治験実施計画書で定義された臨床的悪化が患者にみられた場合は、レスキュー治療（高用量コルチコステロイド、血液浄化療法［血漿交換療法及びプラズマフェレーシス］、及びIVIg 等）が認められた。使用されるレスキュー治療は、治験責任医師の裁量で決定された。血液浄化療法は、ラブリズマブのクリアランスを増加させ、血清中のラブリズマブ濃度を低下させる可能性がある。また、IVIg は、モノクローナル抗体のエンドソーム胎児性 Fc 受容体（FcRn）リサイクリング機構を阻害し、血清中のラブリズマブ濃度を低下させる可能性がある（Fitzpatrick, 2011）。したがって、血液浄化療法又は IVIg のレスキュー治療が行われた場合は、治験薬の補充投与を必要とした。詳細は、ALXN1210-MG-306 試験の治験実施計画書を参照のこと（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 治験総括報告書［CSR］ Appendix 16.1.1 Protocol Section 6.5.1.4 and Table 7）。

2.1.2　試験結果

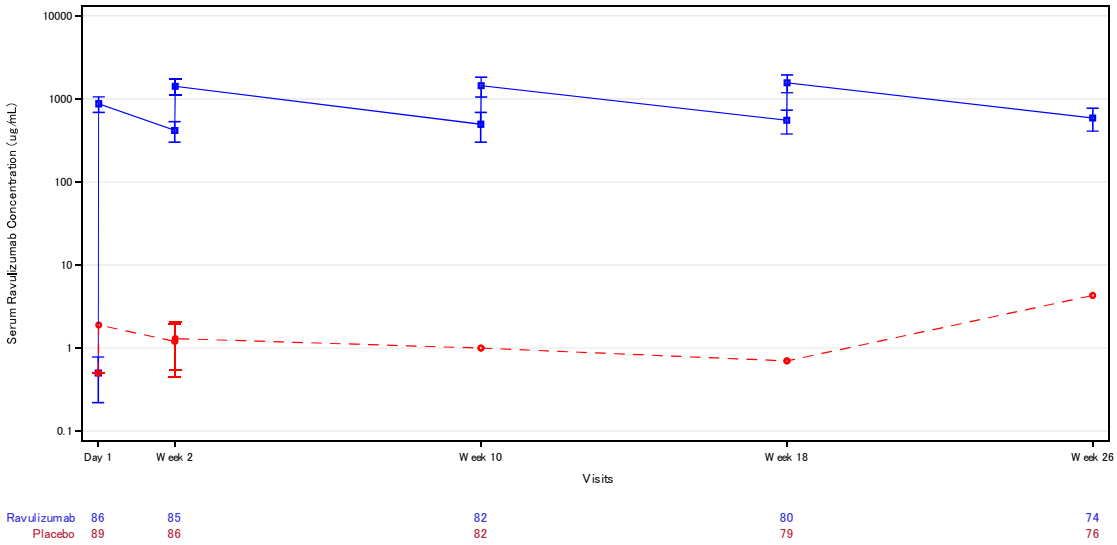
MG-306 試験では、計 175 名（日本人 13 名）がランダム化され、プラセボ群に 89 名（日本人 7 名）、ラブリズマブ群に 86 名（日本人 6 名）が割り付けられた。ランダム化された 175 名のすべての患者が PK Analysis Set、Full Analysis Set（PD の評価に使用）及び安全性解析対象集団（免疫原性の評価に使用）に採用された。計 162 名がランダム化比較期を完了し、その内訳は、ラブリズマブ群 79 名、プラセボ群 83 名であった。

ランダム化比較期間中、COVID-19 により 5 名の患者が投与を受けられなかった。プラセボ群の 3 名がそれぞれ 1 回の投与を受けられず、ラブリズマブ群の 2 名（1 回又は 2 回の投与を受けられなかった患者各 1 名）が投与を受けられなかった（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.1.1.1）。ランダム化比較期中に COVID-19 と診断された患者は計 9 名で、プラセボ群 4 名、ラブリズマブ群 5 名であった（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.2.3.1.2）。COVID-19 の影響については 3.8 項に記載する。

2.1.2.1　　薬物動態の結果

血清中ラブリズマブ濃度の経時推移（片対数スケール）を Figure 1 に示す。

Figure 1:　　血清中ラブリズマブ濃度（算術平均±SD）の経時推移（PK Analysis Set）［MG-306 試験］



Note: For ravulizumab concentrations that were BLQ of < 1.00 or < 4.00 µg/mL (depending on degree of sample dilution), LLOQ/2 = 0.50 or 2.00 µg/mL were utilized, respectively.
Abbreviations: BLQ = below the limit of quantitation; LLOQ = lower limit of quantitation; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Figure 14.2.4.2.7

全体集団及び日本人集団におけるラブリズマブ初回（導入）用量投与時の体重区分別の PK パラメータをそれぞれ Table 3 及び Table 4 に、維持用量によるラブリズマブ最終投与時の体重区分別の PK パラメータをそれぞれ Table 5 及び Table 6 に示す。導入用量を投与したときのすべての患者におけるラブリズマブの C_{max} 及び C_{trough} の平均値（標準偏差［SD］）は、全体集団ではそれぞれ 874.1（184.24）及び 417.8（115.51）µg/mL、日本人集団ではそれぞれ 1054.3（231.07）及び 479.8（125.27）µg/mL であった。維持用量を最終投与したときのすべての患者におけるラブリズマブの C_{max} 及び C_{trough} の平均値（SD）は、全体集団ではそれぞれ 1548.3（359.43）及び 586.6（173.91）µg/mL、日本人集団ではそれぞれ 1796.7（204.12）及び 771.6（78.18）µg/mL であった。成人 gMG 患者の血清中ラブリズマブ濃度は、導入用量を投与したあと速やかに治療標的閾値（175 µg/mL 超）に到達し、維持用量の投与によりランダム化比較期を通して治療標的閾値を維持した。

Table 3:　全体集団におけるラブリズマブの初回（導入）投与時の PK パラメータ（PK Analysis Set）［MG-306 試験］

Parameter	Statistics	All Patients	≥ 40 to < 60 kg	≥ 60 to < 100 kg	≥ 100 kg
C_{max} (μg/mL)	n	86	7	47	32
	Mean (SD)	874.1 (184.24)	1054.3 (163.57)	912.1 (170.39)	778.8 (160.96)
	CV%	21.1	15.5	18.7	20.7
	Median (min, max)	836.0 (399, 1420)	1060.0 (778, 1310)	868.0 (692, 1420)	779.5 (399, 1350)
C_{trough} (μg/mL)	n	85	7	46	32
	Mean (SD)	417.8 (115.51)	555.7 (116.45)	438.5 (118.11)	357.8 (68.12)
	CV%	27.6	21.0	26.9	19.0
	Median (min, max)	397.0 (234, 1000)	520.0 (451, 751)	422.0 (305, 1000)	339.0 (234, 570)

Abbreviations: C_{max} = maximum observed serum concentration; C_{trough} = concentration at the end of the dosage interval; CV = coefficient of variation; max = maximum; min = minimum; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Tables 14.2.4.2.1, 14.2.4.3.1, 14.2.4.3.2, and 14.2.4.3.3

Table 4:　日本人集団におけるラブリズマブの初回（導入）投与時の PK パラメータ（PK Analysis Set）［MG-306 試験］

Parameter	Statistics	All Patients	≥ 40 to < 60 kg	≥ 60 to < 100 kg	≥ 100 kg
C_{max} (μg/mL)	n	6	2	4	0
	Mean (SD)	1054.3 (231.07)	1095.0 (49.50)	1034.0 (294.14)	NA
	CV%	21.9	4.5	28.4	NA
	Median (min, max)	1070.0 (731, 1420)	1095.0 (1060, 1130)	992.5 (731, 1420)	NA
C_{trough} (μg/mL)	n	6	2	4	0
	Mean (SD)	479.8 (125.27)	506.0 (19.80)	466.8 (159.18)	NA
	CV%	26.1	3.9	34.1	NA
	Median (min, max)	506.0 (325, 655)	506.0 (492, 520)	443.5 (325, 655)	NA

Abbreviations: C_{max} = maximum observed serum concentration; C_{trough} = concentration at the end of the dosage interval; CV = coefficient of variation; max = maximum; min = minimum; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Tables 14.2.4.2.2, 14.2.4.4.1, 14.2.4.4.2, and 14.2.4.4.3

Table 5:　全体集団における維持用量によるラブリズマブの最終投与時の PK パラメータ（PK Analysis Set）［MG-306 試験］

Parameter	Statistics	All Patients	≥ 40 to < 60 kg	≥ 60 to < 100 kg	≥ 100 kg
C_{max} (μg/mL)	n	76	4	43	29
	Mean (SD)	1548.3 (359.43)	2015.0 (345.40)	1645.3 (337.63)	1340.1 (267.95)
	CV%	23.2	17.1	20.5	20.0
	Median (min, max)	1500.0 (810, 2510)	1900.0 (1750, 2510)	1660.0 (1060, 2410)	1340.0 (810, 1990)
C_{trough} (μg/mL)	n	70	4	39	27
	Mean (SD)	586.6 (173.91)	887.3 (82.72)	635.7 (157.28)	471.3 (109.47)
	CV%	29.6	9.3	24.7	23.2
	Median (min, max)	570.0 (211, 1030)	866.5 (817, 999)	649.0 (241, 1030)	456.0 (211, 635)

Abbreviations: C_{max} = maximum observed serum concentration; C_{trough} = concentration at the end of the dosage interval; CV = coefficient of variation; max = maximum; min = minimum; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Tables 14.2.4.2.1, 14.2.4.3.1, 14.2.4.3.2, and 14.2.4.3.3

Table 6:　日本人集団における維持用量によるラブリズマブの最終投与時の PK パラメータ（PK Analysis Set）［MG-306 試験］

Parameter	Statistics	All Patients	≥ 40 to < 60 kg	≥ 60 to < 100 kg	≥ 100 kg
C_{max} (μg/mL)	n	6	2	4	0
	Mean (SD)	1796.7 (204.12)	1870.0 (169.71)	1760.0 (233.38)	NA
	CV%	11.4	9.1	13.3	NA
	Median (min, max)	1845.0 (1460, 1990)	1870.0 (1750, 1990)	1815.0 (1460, 1950)	NA
C_{trough} (μg/mL)	n	5	2	3	0
	Mean (SD)	771.6 (78.18)	825.0 (11.31)	736.0 (86.06)	NA
	CV%	10.1	1.4	11.7	NA
	Median (min, max)	817.0 (679, 835)	825.0 (817, 833)	694.0 (679, 835)	NA

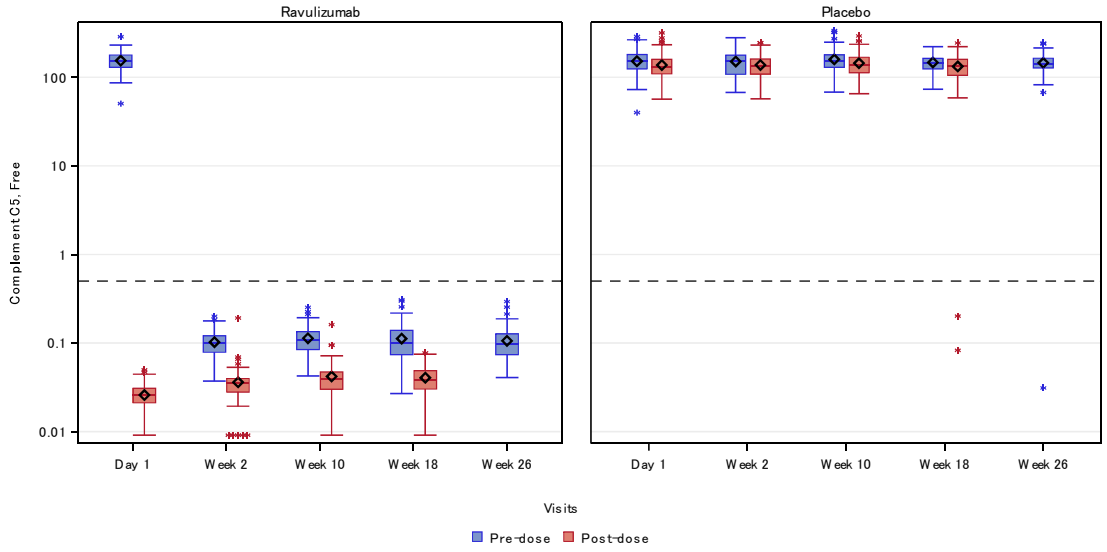
Abbreviations: C_{max} = maximum observed serum concentration; C_{trough} = concentration at the end of the dosage interval; CV = coefficient of variation; max = maximum; min = minimum; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Tables 14.2.4.2.2, 14.2.4.4.1, 14.2.4.4.2, and 14.2.4.4.3

2.1.2.2　　薬力学的作用の結果

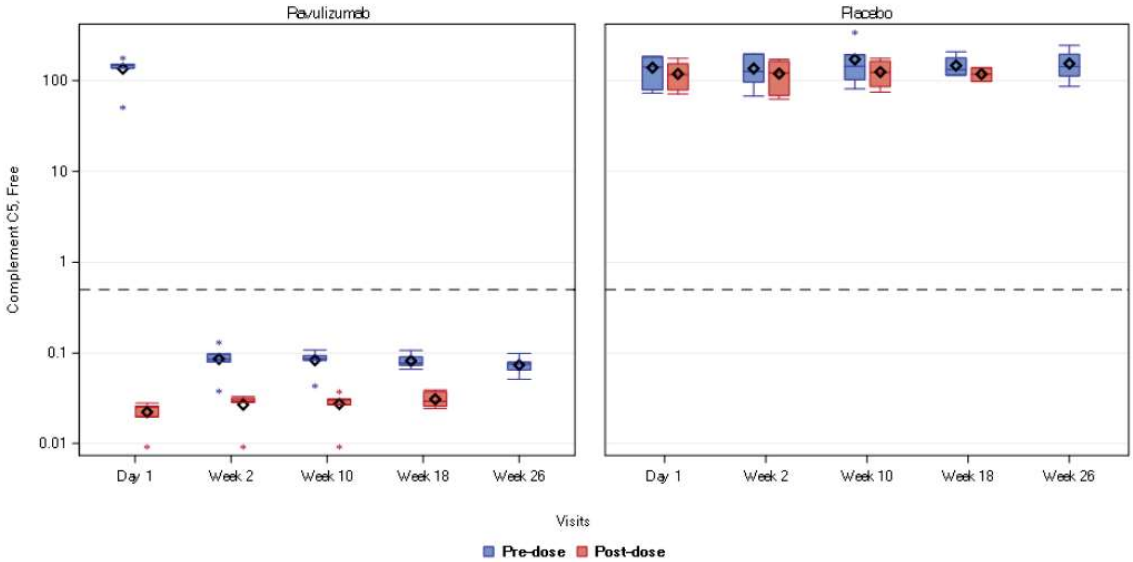
全体集団及び日本人集団での血清中遊離 C5 濃度–時間プロファイルの箱ひげ図を Figure 2 に示す。ランダム化比較期間中、ラブリズマブ群での投与開始後の血清中遊離 C5 濃度は、すべて有効性の閾値である 0.5 µg/mL 未満であった（3.6 項）。したがって、ラブリズマブの体重に基づいた用量の投与により、gMG 患者での全投与期間を通した急速、完全かつ持続的な終末補体阻害が示された。

Figure 2:　　全体集団及び日本人集団における血清中遊離 C5 濃度-時間プロファイル（Full Analysis Set）［MG-306 試験］

a) 全体集団



b) 日本人集団



Note: For serum free C5 concentrations that were BLQ, LLOQ/2 = 0.00915 µg/mL was utilized. Y-axis is presented on a log scale. The horizontal line in the middle of each box indicates the median, a diamond indicates the mean, and the top and the bottom borders of the box mark the 75th and 25th percentiles, respectively. The whiskers represent the 1.5 IQR of the lower

quartile and upper quartile. Outliers are represented by asterisk beyond the whiskers. Dashed horizontal line indicates serum free C5 concentration of 0.5 µg/mL. Only data from scheduled visits were included in this figure.
Abbreviations: BLQ = below the limit of quantitation; C5 = complement component 5; IQR = interquartile range; LLOQ = lower limit of quantitation
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Figure 14.2.5.7.1 and Figure 14.2.5.7.1.J

2.1.2.3　　免疫原性の結果

MG-306 試験のランダム化比較期間中、ラブリズマブ投与下で発現した ADA 陽性（すなわち、ベースライン時には存在しなかった、又はベースライン時には存在したが治験薬投与後に力価が高くなった患者の陽性所見）は認められなかった。ラブリズマブ群では、8 名（9.3%）がベースライン（投与前）では ADA 陽性であったが、投与後は全時点で ADA 陰性であった（5.3.5.1 項 MG-306 CSR Listing 16.2.8.8.1.2）。また、PK 及び PD データの検討から、ADA の影響がないことが示唆された。

2.1.3　　結論

成人 gMG 患者の血清中ラブリズマブ濃度は導入用量を投与したあと速やかに治療標的閾値に到達し、維持用量の投与により 26 週間のランダム化比較期を通して治療標的閾値を維持し、予期せぬ PK 所見は認められなかった。

ラブリズマブは成人 gMG 患者において、26 週間のランダム化比較期間中、終末補体（血清遊離 C5）を急速、完全かつ持続的に阻害した。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　全体的な解析手法

母集団 PK 解析及び PK/PD 解析の目的は、MG-306 試験において、補体阻害剤による治療経験がない抗 AChR 抗体陽性の成人 gMG 患者にラブリズマブを静脈内投与したときの PK 及び PK/PD の特性を明らかにすることであった。解析には母集団 PK モデリング、共変量評価、及び安全性に関する曝露量-反応解析が含まれる。

gMG に対するラブリズマブの PK/PD 評価の具体的な目的を以下に記載する。

- 補体阻害剤による治療経験がない成人 gMG 患者における PK 及び PD の特性を明らかにすること。
  - 臨床的に意味のある方法で、ラブリズマブの PK に影響を及ぼす内因性又は外因性要因を特定すること（3.3.4 項）。
  - 成人 gMG 患者の PK/PD の結果を、成人の PNH 患者又は aHUS 患者に同じ体重に基づいた用量を投与したときの PK/PD 結果と比較すること（3.7 項）。
- MG-306 試験において、体重に基づいた用量で投与したときのラブリズマブの安全性を裏付ける PK/PD のエビデンスを明らかにすること（3.5 項）。なお、本稿で考察した有害事象はすべて治験薬投与後に発現した有害事象（すなわち、ベースライン時に存在していなかった、又はベースライン時に存在していたが治験薬投与後に悪化した有害事象）であった。
- 血液浄化療法又は IVIg のレスキュー治療が行われたときのラブリズマブの補充投与を評価すること（3.9 項）。

3.2　データ

MG-306 試験の PK、PD、ADA 及び安全性データを用いて最終解析を行った。PK 測定で定量下限値未満（BLQ）と判定された濃度データ及び欠測データは母集団 PK 解析から除外した。共変量の欠測データは、利用可能な残りのデータを用いて補完された。

PK/PD 解析の全データセットは、評価可能な計 86 名の成人 gMG 患者で構成され、計 700、759 及び 350 検体の血清中ラブリズマブ濃度、血清中遊離 C5 濃度及び ADA データがそれぞれ含まれた（Table 7）。

Table 7:　全データセット（MG-306 試験）

Endpoint	PK Data	Free C5 Data	ADA Data
Number of patients	86	86	86
Number of samples analyzed	787	787	350
Number of samples included in the analysis	700[a]	759[b]	350

[a] A total of 86 patients with at least 1 measurable concentration of ravulizumab was included in the population PK analysis. Based on a total of 787 samples, 85 predose BLQ samples were set to missing, 1 predose measurable concentration was excluded, and 1 predose sample was removed due to a concentration associated with a |CWRES| > 6.
[b] A total of 86 patients with at least 1 measurable concentration of ravulizumab and a corresponding measurable concentration of free C5 were included in the exploratory PK/PD analysis for free C5. Based on a total of 787 samples, 759 were included in the exploratory PK/PD analysis and 28 samples with no measurable concentrations of free C5 were excluded from the PK/PD analysis.
Abbreviations: ADA = antidrug antibodies; BLQ = below the level of quantitation; C5 = complement component 5; CWRES = conditional weighted residuals; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetics
Source: 5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Table 2

3.2.1　母集団 PK 解析のデータ

母集団 PK 解析に用いた PK データセットの患者数、検体数及び除外した検体の詳細を Table 8 に示す。PK 評価用 787 検体のうち、85 検体が BLQ、その他 2 検体が解析から除外されたため、残りの計 700 検体の血清中ラブリズマブ濃度データを母集団 PK 解析に使用した。

Table 8:　母集団 PK データセットの要約

Number of Patients	Total Number of Samples	Pre First Dose BLQ Samples	Excluded Samples[a]	Ravulizumab Samples[b]
86	787	85	2	700

[a] Excluded samples include 1 with a measurable predose concentration on Day 1 and 1 with a concentration predose at Week 2 that was associated with a |CWRES| > 6.
[b] Samples with quantifiable ravulizumab concentration.
Abbreviations: BLQ = below the limit of quantitation; CWRES = conditional weighted residuals; PK = pharmacokinetics
Source: 5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Section 11.1

3.2.2　安全性の曝露量-反応解析データ

表形式の要約を作成し、成人 gMG 患者における曝露量-安全性を検討した。

MG-306 試験の安全性解析対象集団の 5%以上に発現した有害事象の発現状況を集計するため、ラブリズマブの曝露量パラメータ（$C_{max,ss}$、$C_{avg,ss}$、$C_{trough,ss}$ 及び $AUC_{,ss}$ 等）の四分位範囲別に有害事象の発現例数、発現割合及び 95%信頼区間（CI）を示した。95%CI は Clopper and Pearson 法（Clopper, 1934）を用いて算出した（5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Section 6.6）。

3.3　母集団 PK 解析

本解析の目的は、成人 gMG 患者におけるラブリズマブの母集団 PK 特性を定量的に解明し、PK に及ぼす重要な共変量の影響を検討することであった。

3.3.1　母集団 PK モデリングの方法

健康被験者及び PNH 患者を対象として、静脈内投与後のラブリズマブ濃度–時間プロファイルを評価するために、母集団 PK 解析が過去に実施されている（PNH：eCTD 番号 300904001、M2.7.2-3.2 項）。母集団解析では、38 名（12.7%）の健康被験者と 261 名（87.3%）の PNH 患者を対象とし、線形クリアランスを用いた 2-コンパートメントモデルにより、ラブリズマブの濃度–時間プロファイルが適切に記述された。PNH 患者を対象とした母集団 PK モデルには、すべてのクリアランス及び分布容積パラメータ（CL、Q、Vc 及び Vp）に対する体重の影響が考慮されている。さらに、母集団 PK モデルには、分布容積パラメータ（Vc 及び Vp）に対する体格指数（BMI）の影響、中心パラメータ（CL 及び Vc）に対するヘモグロビンの影響も考慮されている。PNH 患者を対象とした母集団 PK パラメータの詳細は、5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Section 3.5.1 に示す。

MG-306 試験の治験実施計画書（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Appendix 16.1.1 Protocol Section 6.5.1.4）で定義されているように、患者が臨床的に悪化した場合には、レスキュー治療（例えば、高用量コルチコステロイド、血液浄化療法、及び IVIg）が認められている。血液浄化療法の介入により、血漿が大量に除去・交換されることで、病理学的抗体、免疫複合体、サイトカイン等の病理学的物質及びラブリズマブが除去されることが想定される。また、IVIg の介入は、モノクローナル抗体の FcRn リサイクリング機構との競合的な結合により、ラブリズマブのリサイ

クリングが阻害され、その結果として、血清中ラブリズマブ濃度が低下することが考えらえる（Fitzpatrick, 2011）。そのため、MG-306 試験では、血液浄化療法又は IVIg によるレスキュー治療が行われた場合、治験薬の補充投与が実施された（2.1.1 項）。以上を踏まえ、血液浄化療法、IVIg、及びこれらの介入に伴う補充投与の影響として、ラブリズマブのさらなる消失経路を説明するため、母集団 PK 解析の基本モデルを改変した（5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Section 5.3.2）。

ラブリズマブの母集団 PK モデルを構築するにあたり、以下を評価した（5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Section 5.3.3）。

- 血清中ラブリズマブ濃度の経時的な体内動態を記述する 2 コンパートメントモデル
- ラブリズマブのクリアランス及び分布容積に対する体重の影響を評価する経験的アロメトリックモデル
- ラブリズマブの CL に対する血液浄化療法又は IVIg の影響（基本モデル構築時に評価）
- モデルパラメータの個体間変動（BSV）を明らかにする分散成分
- 付加、比例又は付加＋比例モデルを用いてモデル化した説明できない残差変動
- モデル構築の過程で同定された探索的共変量（5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Section 5.3.4）
  - 年齢
  - 体重（残存効果：基本モデルにクリアランス及び分布容積に対する影響が含まれるため）
  - 体重を考慮した BMI
  - ヘマトクリット
  - ヘモグロビン
  - eGFR（mL/min/1.73 m^2）（血清クレアチニンを用いて MDRD［modification of diet in renal disease］式［Levey, 2009］により算出）
  - クレアチニンクリアランス（総体重を用いて Cockcroft-Gault 法により算出［Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients With Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling; Draft Guidance, 2010］）
  - クレアチニンクリアランス及び eGFR による腎機能障害の分類
  - 肝機能マーカー:
    - AST 値
    - ALT 値
    - ALP 値
    - アルブミン
    - ビリルビン
  - 性別
  - 人種
  - 免疫原性（ベースライン及び時間依存性）：カテゴリー共変量としての ADA 及び NAb
  - 併用薬
    - 全身用タンパク同化薬
    - 抗血栓薬
    - 抗貧血剤
    - 血圧降下剤

- 全身用抗菌薬
- 全身用抗真菌薬
- 全身用コルチコステロイド
- 免疫抑制薬

3.3.2　母集団 PK 解析の結果

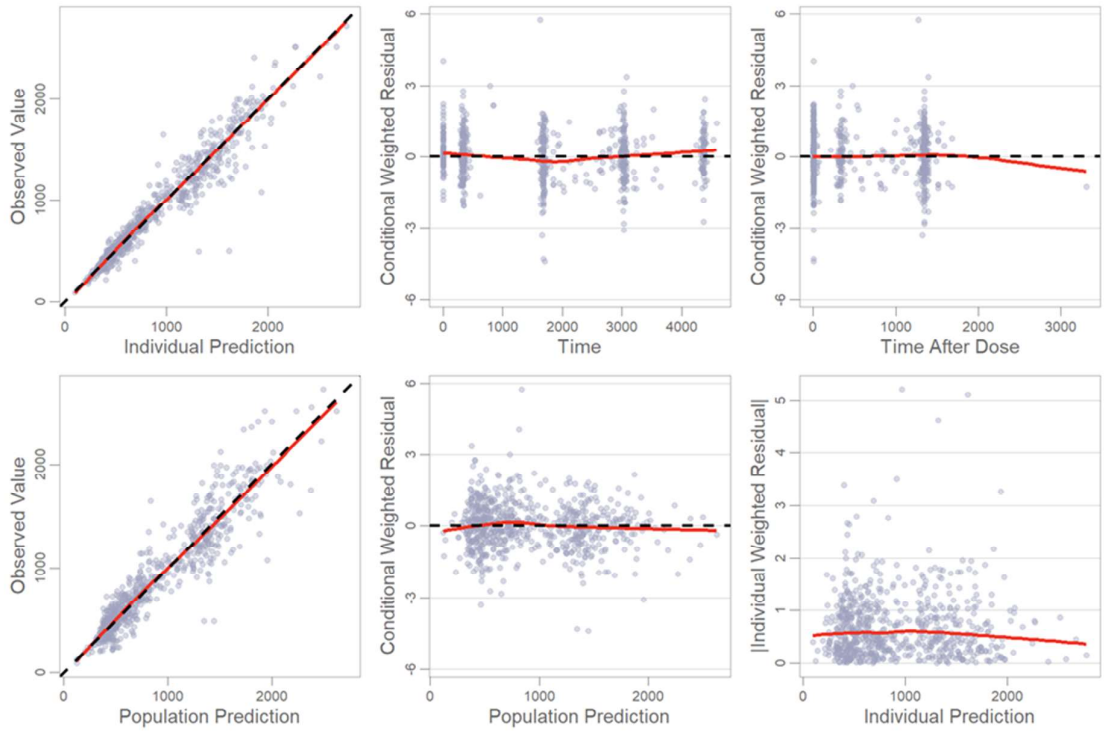
線形クリアランスと体重補正した PK パラメータを用いた 2-コンパートメント PK モデルにより、静脈内投与後の血清中ラブリズマブ濃度-時間プロファイルが適切に記述された。血液浄化療法又は IVIg の介入がラブリズマブのクリアランスに与える影響を把握するため、共変量がモデルに組み込まれた。

3.3.3　ラブリズマブ濃度を予測する母集団 PK モデルの妥当性

最終母集団 PK モデルの適合度プロットを Figure 3 に示す。

個々の患者及び母集団の濃度予測値に対する血清中ラブリズマブ濃度の実測値の局所重み付き散布図平滑化（LOESS）回帰は、識別線（line of identity）の近傍に位置した。母集団の濃度予測値及び初回投与後の経過時間のいずれにおいても、条件付き重み付き残差（CWRES）は 0 の周囲に均一に分布し（Figure 3）、本モデルがデータの大部分を適切に説明していることを示した。

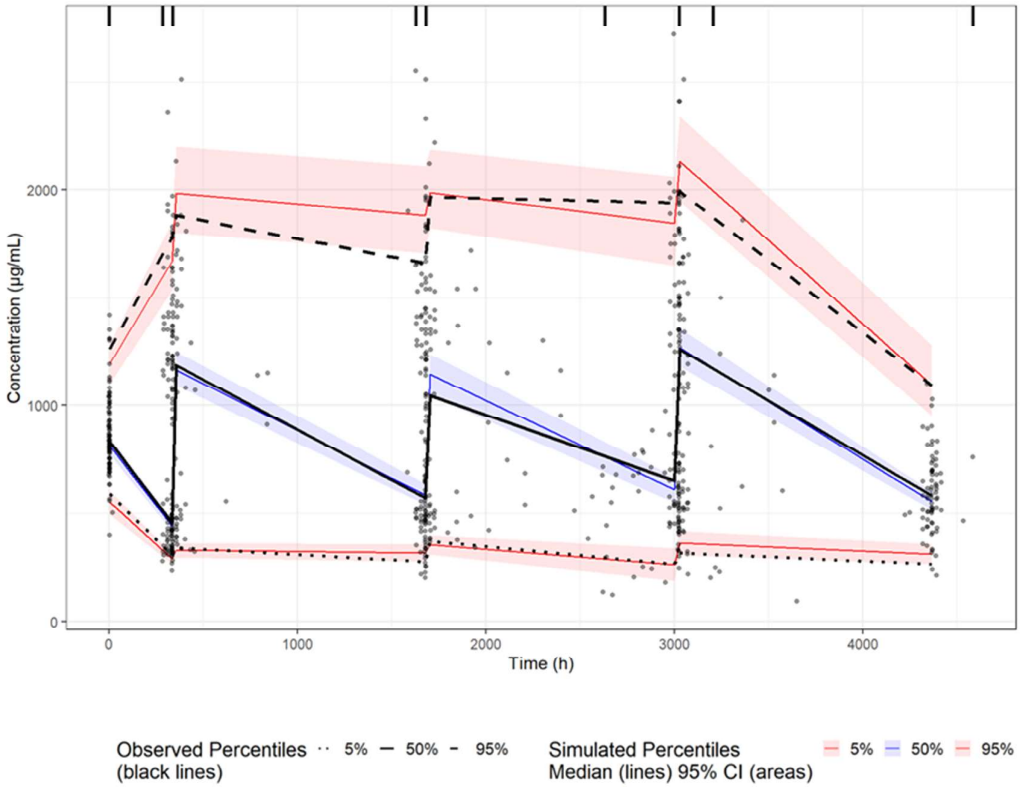
Figure 3:　ラブリズマブの最終母集団 PK モデル：適合度プロット



Note: Thick line on all plots is the LOESS line. Dashed line is the line of identity. Observed and individual/population predicted values are ravulizumab concentrations (µg/mL).
Abbreviations: LOESS = locally weighted scatter-plot smoothing; PK = pharmacokinetic
Source: 5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Figure 3

予測値により補正した視覚的事後予測性能評価（pcVPC）を用いて、MG-306 試験の成人 gMG 患者の PK を説明する本モデルの性能を評価した（Figure 4）。血清中ラブリズマブ濃度の実測値の中央値、5 パーセンタイル値及び 95 パーセンタイル値は、本モデルによる予測値と一致した。

Figure 4:　成人 gMG 患者におけるラブリズマブの最終母集団 PK モデル：Prediction-Corrected Visual Predictive Check（片対数スケール）



Notes: The pcVPC (500 replications) retains the visual interpretation of the traditional VPC while removing the variability that arises from binning across independent variables by normalizing the observed and simulated dependent variable based on the typical population prediction for the median independent variable in the bin.
Abbreviation: CI = confidence interval; gMG = generalized myasthenia gravis; pcVPC = prediction-corrected VPC; PK = pharmacokinetic; VPC = visual predictive checks
Source: 5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Figure 4

ラブリズマブの最終母集団 PK モデルのパラメータ推定値を Table 9 に示す。

ラブリズマブの CL 及び Vc の母集団推定値は、体重 70 kg の患者でそれぞれ 0.00237 L/h 及び 2.95 L であった。CL 及び Vc の母集団推定値は、相対標準誤差（RSE）値が 5%未満であり頑健に推定された。CL 及び Vc の BSV はそれぞれ 18.5%及び 9.33%であった。

gMG 患者の母集団 PK モデルの基本モデルに含めるべき共変量を検討するため、PNH 患者を対象に構築された母集団 PK モデルを参照モデルとして用いて感度分析を行った。PNH 患者の最終母集団 PK モデルには、体重、BMI、性別及びヘモグロビンの影響が組み入れられており、MG-306 試験で得られたデータについても当該モデルを適用し、モデルパラメータの推定を行った（5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Section 6.2.5）。

その結果、CL 及び Vc に対するヘモグロビンの影響及び Vc 及び Vp に対する BMI の影響は、

95%CI が 0 を含んでおり統計学的に有意ではなかった。Vc に対する性別の影響は統計学的に有意であった。全体として、PNH 患者で同定されていたヘモグロビンの影響は、gMG 患者では有意ではなかった。

Table 9: 最終母集団 PK モデル：成人 gMG 患者におけるラブリズマブの母集団パラメータと共変量

Parameter	Estimates[a]	RSE	BSV[b]	Shrinkage
CL (L/h)	**0.00237** (without PP/PE or IVIg Intervention)	2.89	18.5%	7.2%
	0.0108 during IVIg Intervention	3.92	NA	NA
	0.793 during PP/PE Intervention	45.5	NA	NA
	× $(WT/70)^{0.975}$	8.47	NA	NA
Q (L/h)	**0.0158, Fixed**	NA	NA	NA
	× $(WT/70)^{0.975}$	8.47	NA	NA
Vc (L)	**2.95**	2.64	9.33%	21.0%
	× $(WT/70)^{0.702}$	6.47	NA	NA
	× 0.920 if Female	2.89	NA	NA
Vp (L)	**1.94, Fixed**	NA	NA	NA
	× $(WT/70)^{0.702}$	6.47	NA	NA
Error model				
Proportional Error (%)	13.5	5.90	NA	NA

Note: The reference subject was a 70-kg male patient with gMG.
[a] Parameter estimates are back-transformed from the log-transformed domain. Additional parameter estimates and parameter correlations are presented in gMG Pop-PK-PD Report Section 12.1.
[b] BSV is presented as the standard deviation of the random effect (η_i), with the % coefficient of variation ($100 \times (\exp(\omega^2)-1)^{0.5}$) in parentheses.
Abbreviations: BSV = between-subject variability; CI = confidence interval; CL = clearance; IVIg = intravenous immunoglobulin; NA = not applicable; Q = intercompartmental clearance; RSE = relative standard error; Vc = volume of distribution in the central compartment; Vp = volume of distribution in the peripheral compartment
Source: 5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Table 4

成人 gMG 患者における最終母集団 PK モデルに基づく post-hoc PK パラメータの要約を Table 10 に示す。成人 gMG 患者における CL 及び Vc の推定値の平均値（SD）は、それぞれ 0.00313（0.000996）L/h 及び 3.42（0.756）L であった。ラブリズマブの CL 及び Vc の平均値（SD）は、体重の増加に伴い増加した。成人 gMG 患者におけるラブリズマブの $t_{1/2}$ の平均値（SD）は 56.6（8.36）days であった。

Table 10: 体重区分別の成人 gMG 患者におけるラブリズマブの Post-hoc PK パラメータの要約

Parameters **Statistics**	**≥40 to < 60 kg** **(N=7)**	**≥60 to < 100 kg** **(N=47)**	**≥100 kg** **(N=32)**	**All Patients** **(N=86)**
CL (L/h)				
Mean (SD)	0.00182 (0.000429)	0.00278 (0.000653)	0.00392 (0.000911)	0.00313 (0.000996)
Median	0.00191	0.00264	0.00370	0.00303
[2.5th – 97.5th percentile]	[0.00119 – 0.00234]	[0.00203 – 0.00462]	[0.00288 – 0.00633]	[0.00169 – 0.00507]
Q (L/h)				
Mean (SD)	0.0114 (0.00170)	0.0183 (0.00245)	0.0257 (0.00289)	0.0205 (0.00510)
Median	0.0114	0.0181	0.0249	0.0205
[2.5th – 97.5th percentile]	[0.00923 – 0.0134]	[0.0142 – 0.0221]	[0.0225 – 0.0316]	[0.0105 – 0.0299]
Vc (L)				
Mean (SD)	2.23 (0.287)	3.14 (0.462)	4.09 (0.577)	3.42 (0.756)
Median	2.31	3.04	4.06	3.44
[2.5th – 97.5th percentile]	[1.82 – 2.55]	[2.34 – 3.93]	[3.21 – 5.45]	[2.20 – 4.84]
Vp (L)				
Mean (SD)	1.53 (0.166)	2.16 (0.209)	2.75 (0.218)	2.33 (0.423)
Median	1.54	2.15	2.70	2.35
[2.5th – 97.5th percentile]	[1.32 – 1.73]	[1.80 – 2.47]	[2.51 – 3.20]	[1.45 – 3.08]
Vss (L)				
Mean (SD)	3.76 (0.436)	5.29 (0.644)	6.84 (0.764)	5.74 (1.16)
Median	3.85	5.23	6.69	5.85
[2.5th – 97.5th percentile]	[3.14 – 4.21]	[4.30 – 6.28]	[5.79 – 8.66]	[3.73 – 7.83]
t½ (days)				
Mean (SD)	63.3 (9.88)	57.9 (7.85)	53.1 (7.43)	56.6 (8.36)
Median	61.6	58.3	53.5	57.2
[2.5th – 97.5th percentile]	[52.2 – 79.9]	[38.5 – 70.8]	[39.8 – 64.8]	[37.8 – 70.9]

Abbreviations: CL = central clearance; CV = coefficient of variation; gMG = generalized myasthenia gravis; Q = intercompartmental clearance; SD = standard deviation; t½ = terminal elimination half-life; Vc = central volume of distribution; Vp = peripheral volume of distribution; Vss = volume of distribution at steady state
Source: 5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Table 5

3.3.4　PK 及び曝露量パラメータに対する共変量の影響の評価

探索的な共変量（内因性／外因性要因）の検討として以下を実施した（5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Section 6.2.5）。

<u>ラブリズマブの CL 及び Q に対する共変量の影響:</u>

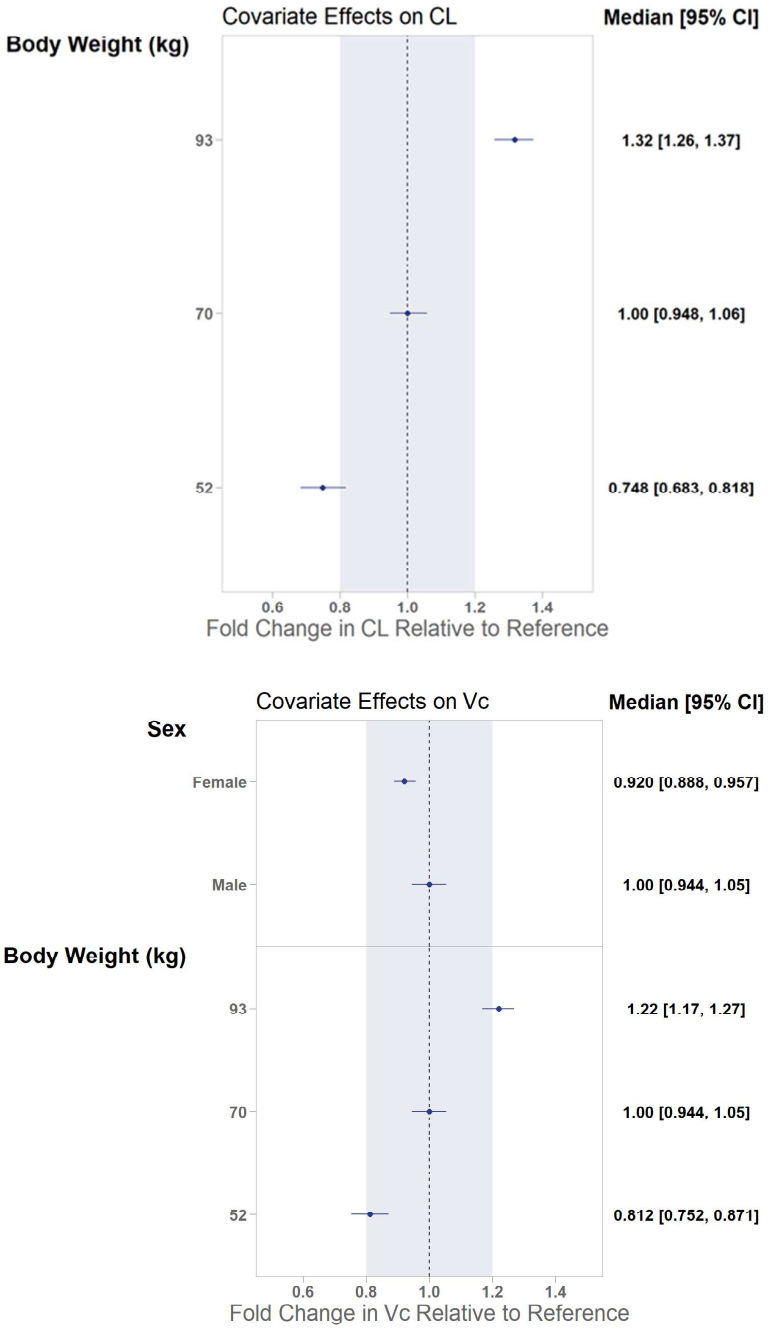
- ラブリズマブの CL は体重依存的であった。CL に対する体重の影響を表す指数は 0.975［$(Weight/70)^{0.975}$］であり、体重の重い患者ほど CL が速いことが示唆された。例えば、体重 40.0 kg 及び 166 kg（PK 解析対象集団の最小値及び最大値に相当：5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Table 1）の患者は、体重 70 kg の患者と比較して、CL がそれぞれ 42%遅い及び 230%速い（0.00137 及び 0.00550 L/h）と予測される。
- IVIg 介入中のラブリズマブの CL は 0.0108 L/h であった。ラブリズマブの CL に対する IVIg 介入の影響は、頑健に推定された（RSE＜5%）。IVIg 介入中のラブリズマブの CL は速く、$t_{1/2}$ は 14.7 days であった。
- 血液浄化療法介入時のラブリズマブの CL は 0.793 L/h であった。PK 解析対象集団の中で、血液浄化療法を必要とした患者は 2 名のみであったため、CL に対する血液浄化療法介入の影響の RSE は大きかった（RSE=45.5%）。血液浄化療法介入時のラブリズマブの CL は速く、$t_{1/2}$ は 3.6 days であった。
- ラブリズマブの Q は体重依存的であった。CL と同様、Q に対する体重の影響を表す指数は 0.975［$(Weight/70)^{0.975}$］であった。したがって、Q に対する体重の影響は CL でみられた影響と同程度であった。

<u>ラブリズマブの Vc 及び Vp に対する共変量の影響:</u>

- ラブリズマブの Vc は体重依存的であった。Vc に対する体重の影響を表す指数は 0.702［$(Weight/70)^{0.702}$］であり、体重の重い患者ほど Vc が大きいことが示唆された。例えば、体重 40.0 kg 及び 166 kg（PK 解析対象集団の最小値及び最大値に相当）の患者は、体重 70 kg の患者と比較して、Vc がそれぞれ 32%低値及 180%高値（1.99 及び 5.41 L）であると予想される。
- 女性患者の Vc は男性患者より約 8%低かった。
- ラブリズマブの Vp は体重依存的であった。Vp に対する体重の影響は Vc でみられた影響と同程度であった。

参照集団に対するラブリズマブの CL 及び Vc に対する特定の共変量の影響を Figure 5 に示す。CL 及び Vc の変動を説明する最も重要なパラメータは体重であった。

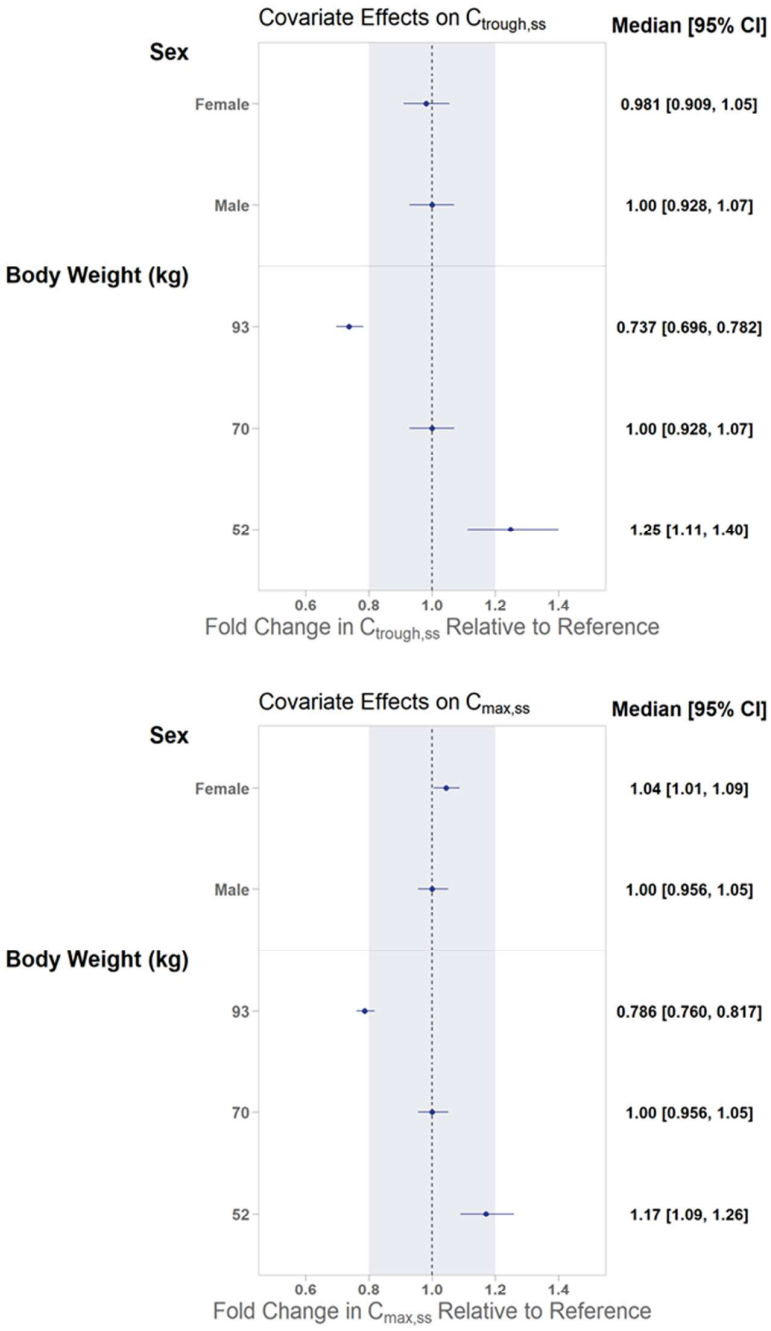
Figure 5:　フォレストプロット：ラブリズマブの CL 及び Vc に対する共変量の影響



Note The reference patient was a typical 70-kg male patient with gMG.
Abbreviations: CI = confidence interval; CL = central clearance; gMG = generalized myasthenia gravis; Vc = central volume of distribution
Source: 5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Figure 5

参照集団と比較したラブリズマブの $C_{trough,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ に対する特定の共変量の影響を Figure 6 に示す。ラブリズマブの $C_{trough,ss}$ は、体重 70 kg の男性患者と比較して、体重 52 kg の患者で 27%低く、体重 93 kg の患者で 26%高かった。また、ラブリズマブの $C_{max,ss}$ は、体重 70 kg の男性患者と比較して、体重 52 kg の患者で 12%低く、体重 93 kg の患者で 18%高かった。

Figure 6:　フォレストプロット:ラブリズマブの $C_{trough,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ に対する共変量の影響



Note The reference patient was a typical 70-kg male patient with gMG.
Abbreviations: CI = confidence interval; $C_{max,ss}$ = maximum observed serum concentration under steady-state conditions; $C_{trough,ss}$ = concentration at the end of the dosage interval under steady-state conditions; gMG = generalized myasthenia gravis
Source: 5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Figure 6

3.3.5　PK の要約

- 成人 gMG 患者の血清中ラブリズマブ濃度は、体重に基づく導入用量を投与したあと、速やかに治療標的閾値に到達し、体重に基づく維持用量の投与により 26 週間のランダム化比較期を通して、治療標的閾値を維持した。
- MG-306 試験では、C_{trough} は治療標的閾値を一貫して超えて維持された。
- 線形クリアランスと体重補正した PK パラメータを用いた 2-コンパートメント PK モデルにより、静脈内投与後の血清中ラブリズマブ濃度-時間プロファイルが適切に記述された。血液浄化療法又は IVIg の介入がラブリズマブのクリアランスに与える影響を把握するため、共変量がモデルに組み込まれた。
- 得られたデータから、モデルは重要な PK パラメータ（CL、Q、Vc 及び Vp）を適切に推定することができ、MG-306 試験における成人 gMG 患者の CL 及び Vc の平均値（SD）は、それぞれ 0.00313 （0.000996）L/h 及び 3.42（0.756）L であった。ラブリズマブの CL 及び Vc の平均値（SD）は体重の増加に伴い増加した。成人 gMG 患者におけるラブリズマブの $t_{1/2}$ の平均値（SD）は、56.6（8.36）days であった。

3.4　ラブリズマブの吸収、分布、代謝及び排泄

吸収

ラブリズマブの静脈内投与によるバイオアベイラビリティは 100%であり、t_{max} は投与終了時又は投与終了直後に見込まれる。検討した用量及び用法の範囲において、ラブリズマブの PK は用量比例性及び時間線形性を示した。

分布

成人 gMG 患者の V_{ss} の平均値（SD）は 5.74（1.16）L であった。

代謝及び排泄

ラブリズマブは免疫グロブリン G（IgG）モノクローナル抗体であるため、内因性 IgG と同様に代謝され（異化経路を介して小ペプチド及びアミノ酸に分解される）、同様に排泄されると考えられる。ラブリズマブは天然由来のアミノ酸のみを含み、既知の活性代謝物はない。成人 gMG 患者におけるラブリズマブの $t_{1/2}$ 及び CL の平均値（SD）は、それぞれ 56.6（8.36）days 及び 0.00313 （0.000996）L/h であった。

3.5　曝露量-安全性解析

MG-306 試験のランダム化比較期間中に、ラブリズマブ群の患者で 5%以上に発現した有害事象の要約を Table 11 に示す。

Table 11:　MG-306 試験のランダム化比較期間中にラブリズマブ投与患者の 5%以上に発現した有害事象の要約

Adverse Event	Frequency	Percent (%)[a]
Any adverse event	78	90.7
Headache（頭痛）	16	18.6
Diarrhoea（下痢）	13	15.1
Nausea（悪心）	9	10.5
Dizziness（浮動性めまい）	8	9.3
Back pain（背部痛）	7	8.1
Arthralgia（関節痛）	6	7.0
Fatigue（疲労）	6	7.0
Abdominal pain（腹痛）	5	5.8
COVID-19（COVID-19）	5	5.8
Urinary tract infection（尿路感染）	5	5.8

[a] The percentage is derived based on 86 patients who received ravulizumab treatment during the Randomized-Controlled Period of Study ALXN1210-MG-306.
Source: 5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Table 13

定常状態時におけるラブリズマブの $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss}（モデル推定値）の四分位範囲別の有害事象発現割合をそれぞれ Table 12 及び Table 13 に示す。

$C_{max,ss}$ 又は AUC_{ss} の第 1、第 2、第 3 及び第 4 四分位値における有害事象発現割合は、それぞれ 95.5%、 90.5%、90.5%及び 86.4%であった。これらの結果から、有害事象の発現割合とラブリズマブの $C_{max,ss}$ 又は AUC_{ss} との間には関連がないことが示唆された。

ラブリズマブの $C_{trough,ss}$ 及び $C_{avg,ss}$ についても同様であった（5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Sections 14.1 through 14.4）。

Table 12:　ラブリズマブの $C_{max,ss}$（モデル推定値）の四分位範囲別の有害事象発現割合（MG-306 試験）

Adverse Event Statistic	Q1 of $C_{max,ss}$ (874 – 1372 µg/mL) (N = 22)	Q2 of $C_{max,ss}$ (1383 – 1572 µg/mL) (N = 21)	Q3 of $C_{max,ss}$ (1586 – 1838 µg/mL) (N = 21)	Q4 of $C_{max,ss}$ (1860 – 3072 µg/mL) (N = 22)	Overall (N = 86)
Any adverse event					
n (%) [95% CI]	21 (95.5) [77.2 – 99.9]	19 (90.5) [69.6 – 98.8]	19 (90.5) [69.6 – 98.8]	19 (86.4) [65.1 – 97.1]	78 (90.7) [82.5 – 95.9]
Headache（頭痛）					
n (%) [95% CI]	2 (9.1) [1.1 – 29.2]	5 (23.8) [8.2 – 47.2]	4 (19.0) [5.4 – 41.9]	5 (22.7) [7.8 – 45.4]	16 (18.6) [11.0 – 28.4]
Diarrhoea（下痢）					
n (%) [95% CI]	6 (27.3) [10.7 – 50.2]	0 [0.0 – 16.1]	3 (14.3) [3.0 – 36.3]	4 (18.2) [5.2 – 40.3]	13 (15.1) [8.3 – 24.5]
Nausea（悪心）					
n (%) [95% CI]	1 (4.5) [0.1 – 22.8]	4 (19.0) [5.4 – 41.9]	2 (9.5) [1.2 – 30.4]	2 (9.1) [1.1 – 29.2]	9 (10.5) [4.9 – 18.9]
Dizziness（浮動性めまい）					
n (%) [95% CI]	2 (9.1) [1.1 – 29.2]	3 (14.3) [3.0 – 36.3]	1 (4.8) [0.1 – 23.8]	2 (9.1) [1.1 – 29.2]	8 (9.3) [4.1 – 17.5]
Back pain（背部痛）					
n (%) [95% CI]	1 (4.5) [0.1 – 22.8]	2 (9.5) [1.2 – 30.4]	2 (9.5) [1.2 – 30.4]	2 (9.1) [1.1 – 29.2]	7 (8.1) [3.3 – 16.1]
Arthralgia（関節痛）					
n (%) [95% CI]	0 [0.0 – 15.4]	1 (4.8) [0.1 – 23.8]	2 (9.5) [1.2 – 30.4]	3 (13.6) [2.9 – 34.9]	6 (7.0) [2.6 – 14.6]
Fatigue（疲労）					
n (%) [95% CI]	2 (9.1) [1.1 – 29.2]	3 (14.3) [3.0 – 36.3]	1 (4.8) [0.1 – 23.8]	0 [0.0 – 15.4]	6 (7.0) [2.6 – 14.6]
Abdominal pain（腹痛）					
n (%) [95% CI]	2 (9.1) [1.1 – 29.2]	0 [0.0 – 16.1]	3 (14.3) [3.0 – 36.3]	0 [0.0 – 15.4]	5 (5.8) [1.9 – 13.0]
COVID-19（COVID-19）					
n (%) [95% CI]	1 (4.5) [0.1 – 22.8]	3 (14.3) [3.0 – 36.3]	0 [0.0 – 16.1]	1 (4.5) [0.1 – 22.8]	5 (5.8) [1.9 – 13.0]
Urinary tract infection（尿路感染）					
n (%) [95% CI]	0 [0.0 – 15.4]	2 (9.5) [1.2 – 30.4]	1 (4.8) [0.1 – 23.8]	2 (9.1) [1.1 – 29.2]	5 (5.8) [1.9 – 13.0]

Note: 95% CI are calculated using the Clopper and Pearson method. Adverse events that occurred in ≥ 5% of ravulizumab-treated patients during the Randomized-Controlled Period of Study ALXN-MG-306 are included.
Abbreviations: CI = confidence interval; $C_{max,ss}$ = maximum observed serum concentration under steady-state conditions; Q1 = 1st quartile; Q2 = 2nd quartile; Q3 = 3rd quartile; Q4 = 4th quartile
Source: 5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Table 14

Table 13:　ラブリズマブの AUC_{ss}（モデル推定値）の四分位範囲別の有害事象発現割合（MG-306 試験）

Adverse Event Statistic	Q1 of AUC_{ss} (525660 – 971458 µg × h/mL) (N = 22)	Q2 of AUC_{ss} (973510 – 1116088 µg × h/mL) (N = 21)	Q3 of AUC_{ss} (1125641 – 1359394 µg × h/mL) (N = 21)	Q4 of AUC_{ss} (1379040 – 2573600 µg × h/mL) (N = 22)	Overall (N = 86)
Any adverse event					
n (%) 95% CI	21 (95.5) [77.2 – 99.9]	19 (90.5) [69.6 – 98.8]	19 (90.5) [69.6 – 98.8]	19 (86.4) [65.1 – 97.1]	78 (90.7) [82.5 – 95.9]
Headache（頭痛）					
n (%) 95% CI	3 (13.6) [2.9 – 34.9]	3 (14.3) [3.0 – 36.3]	5 (23.8) [8.2 – 47.2]	5 (22.7) [7.8 – 45.4]	16 (18.6) [11.0 – 28.4]
Diarrhoea（下痢）					
n (%) 95% CI	5 (22.7) [7.8 – 45.4]	1 (4.8) [0.1 – 23.8]	4 (19.0) [5.4 – 41.9]	3 (13.6) [2.9 – 34.9]	13 (15.1) [8.3 – 24.5]
Nausea（悪心）					
n (%) 95% CI	5 (22.7) [7.8 – 45.4]	1 (4.8) [0.1 – 23.8]	1 (4.8) [0.1 – 23.8]	2 (9.1) [1.1 – 29.2]	9 (10.5) [4.9 – 18.9]
Dizziness（浮動性めまい）					
n (%) 95% CI	2 (9.1) [1.1 – 29.2]	4 (19.0) [5.4 – 41.9]	0 [0.0 – 16.1]	2 (9.1) [1.1 – 29.2]	8 (9.3) [4.1 – 17.5]
Back pain（背部痛）					
n (%) 95% CI	1 (4.5) [0.1 – 22.8]	1 (4.8) [0.1 – 23.8]	4 (19.0) [5.4 – 41.9]	1 (4.5) [0.1 – 22.8]	7 (8.1) [3.3 – 16.1]
Arthralgia（関節痛）					
n (%) 95% CI	0 [0.0 – 15.4]	1 (4.8) [0.1 – 23.8]	2 (9.5) [1.2 – 30.4]	3 (13.6) [2.9 – 34.9]	6 (7.0) [2.6 – 14.6]
Fatigue（疲労）					
n (%) 95% CI	2 (9.1) [1.1 – 29.2]	4 (19.0) [5.4 – 41.9]	0 [0.0 – 16.1]	0 [0.0 – 15.4]	6 (7.0) [2.6 – 14.6]
Abdominal pain（腹痛）					
n (%) 95% CI	1 (4.5) [0.1 – 22.8]	1 (4.8) [0.1 – 23.8]	2 (9.5) [1.2 – 30.4]	1 (4.5) [0.1 – 22.8]	5 (5.8) [1.9 – 13.0]
COVID-19（COVID-19）					
n (%) 95% CI	2 (9.1) [1.1 – 29.2]	2 (9.5) [1.2 – 30.4]	0 [0.0 – 16.1]	1 (4.5) [0.1 – 22.8]	5 (5.8) [1.9 – 13.0]
Urinary tract infection（尿路感染）					
n (%) 95% CI	1 (4.5) [0.1 – 22.8]	1 (4.8) [0.1 – 23.8]	1 (4.8) [0.1 – 23.8]	2 (9.1) [1.1 – 29.2]	5 (5.8) [1.9 – 13.0]

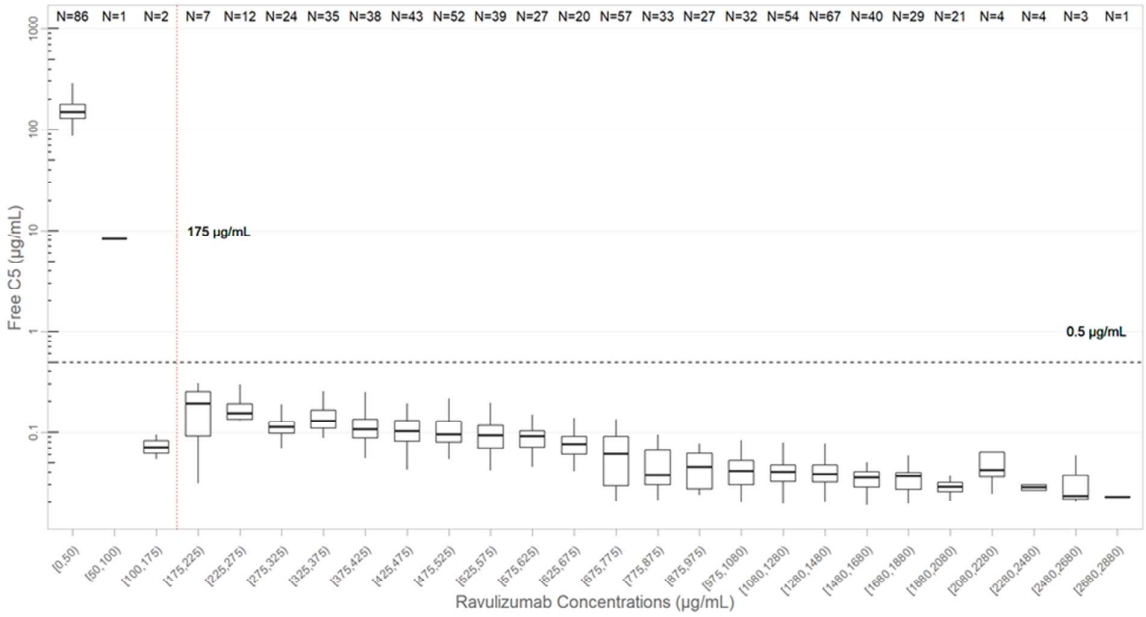
Note: 95% CI are calculated using the Clopper and Pearson method. Adverse events that occurred in ≥ 5% of ravulizumab-treated patients during the Randomized-Controlled Period of Study ALXN-MG-306 are included.
Abbreviations: AUC_{ss} = area under the serum concentration-time curve at steady state; CI = confidence interval; Q1 = 1st quartile; Q2 = 2nd quartile; Q3 = 3rd quartile; Q4 = 4th quartile
Source: 5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Table 15

3.6　血清中遊離 C5 及び薬物動態の評価

血清中ラブリズマブ濃度と血清中遊離 C5 濃度との PK/PD 関係を、Figure 7 に示す。

ラブリズマブの体重に基づく用量では、PK 検体の大部分が治療標的閾値である 175 µg/mL を超えた。過去に報告されているとおり（PNH：eCTD 番号 300904001、M2.7.2-3 項）、血清中ラブリズマブ濃度と血清中遊離 C5 濃度との曝露反応曲線は急峻な傾きを示し、血清中ラブリズマブ濃度が 175 µg/mL 超では血清中遊離 C5 濃度は 0.5 µg/mL 未満であった。

Figure 7:　血清中ラブリズマブ濃度及び遊離 C5 濃度の PK/PD 関係（MG-306 試験）



Note: Dashed horizontal line indicates serum free C5 concentration of 0.5 µg/mL, a threshold associated with complete blockade of terminal complement activity. Vertical red line indicates the PK therapeutic target, beyond which a therapeutic effect is achieved. Only samples with PK and a corresponding PD measurement are included in this figure. For graphical presentation, ravulizumab concentrations that were below the limit of quantification prior to dosing on Day 1 were set to 0 µg/mL.
Abbreviations: C5 = complement component 5; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic
Source: 5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Figure 21

3.7　PNH 患者、aHUS 患者及び gMG 患者における PK 及び PD の比較

PNH 患者、aHUS 患者及び gMG 患者に体重に基づく用量でラブリズマブを静脈内投与したときの PK パラメータを、Table 14 に示す。成人 gMG 患者におけるラブリズマブの曝露量パラメータは、成人の PNH 患者又は aHUS 患者で認められた曝露量パラメータと同程度であった。

Table 14:　PNH、aHUS 又は gMG の成人患者を対象とした主要評価期間中の導入用量投与及び維持用量最終投与時のラブリズマブの PK パラメータ

PK Parameter	Dosing Period	Statistic	Adult Patients with PNH		Adult Patients with aHUS	Adult Patients with gMG
			Complement Inhibitor Treatment-Naïve	Eculizumab -Experienced	Complement Inhibitor Treatment-Naïve	Complement Inhibitor Treatment-Naïve
C_{max}	LD	Mean ± SD (%CV); n	771.4 ± 165.89 (21.5); 125	842.9 ± 203.47 (24.1); 96	754.3 ± 265.31 (35.2); 52	874.1 ± 184.24 (22.1); 86
	Last MD	Mean ± SD (%CV); n	1378.5 ± 275.94 (20.0); 124	1386.3 ± 268.42 (19.4); 95	1458.4 ± 256.19 (17.6); 46	1548.3 ± 359.43 (23.2); 76
C_{trough}	LD	Mean ± SD (%CV); n	391.2 ± 136.77 (35.0); 125	405.4 ± 121.24 (29.9); 96	313.2 ± 106.16 (33.9); 55	417.8 ± 115.51 (27.6); 85
	Last MD	Mean ± SD (%CV); n	472.7 ± 157.94 (33.4); 124	500.8 ± 143.17 (28.6); 95	506.9 ± 215.51 (42.5); 46	586.6 ± 173.91 (29.6); 70

Abbreviations: aHUS = atypical hemolytic uremic syndrome; C_{max} = maximum observed serum concentration; C_{trough} = concentration at the end of the dosing interval; CV = coefficient of variation; gMG = generalized myasthenia gravis; IV = intravenous; LD = loading dose; MD = maintenance dose; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; SD = standard deviation
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.2.4.2.1

成人 gMG 患者 86 名におけるラブリズマブの $t_{1/2}$ の平均値（SD）は 56.6（8.36）days（Table 10）であったのに対し、成人 PNH 患者 222 名では 49.7（8.94）days（PNH：eCTD 番号 300904001、M2.7.2-3.2.2.3.1 項、Table 40）、成人 aHUS 患者 55 名では 53.7（16.7）days（aHUS：eCTD 番号 310829001、M2.7.2-3.3.2 項、Table 24）であった。gMG 患者の半減期がやや長いのは、PNH 患者及び aHUS 患者に比べて gMG 患者の平均体重が大きいことに起因した。

体重に基づく用量でのラブリズマブ点滴静注後の PD プロファイルは、PNH、aHUS 及び gMG 患者間で類似しており、gMG 及び PNH 患者では 100%の検体で、また aHUS 患者では 99.5%超の検体において、血清中遊離 C5 濃度は 0.5 µg/mL 未満であった（2.1.2.2 項、PNH：eCTD 番号 300904001、M2.7.2-2.2.3 項及び 2.2.4 項、並びに aHUS：eCTD 番号 310829001、M2.7.2-2.1.3 項）。

3.8　ラブリズマブの PK 及び PD に対する COVID-19 の影響の評価

ラブリズマブの PK 及び PD に対する COVID-19 の影響を評価するため、投与記録の精査を行った。COVID-19 と診断されたラブリズマブ投与患者と、ALXN1210-MG-306 試験のランダム化比較期間中にパンデミックにより予定された投与スケジュールから逸脱した患者を対象とした。計 5 名のラブリズマブ投与患者が COVID-19 と診断され、2 名のラブリズマブ投与患者が ALXN1210-MG-306 試験のランダム化比較期に COVID-19 により少なくとも 1 回のラブリズマブの予定投与を受けられなかった（そのうち 1 名は COVID-19 と診断された）（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Listing 16.2.4.11.2）。これら 6 名の患者で ADA 発現はなかった

これら 6 名の患者の詳細を以下に示す（5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Section 15.2）。

- Patient ID [redacted] は、Day 133 に COVID-19 と診断された。PK 及び PD に対する明らかな影響はみられず、Day 183 の投与前の血清中ラブリズマブ濃度及び血清中遊離 C5 濃度は、それぞれ 411 μg/mL 及び 0.0724 μg/mL と標的閾値を達成し、他の評価時点の濃度レベルと同程度であった（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Listings 16.2.5.3.3.7 and 16.2.5.4.1.1.1）。
- Patient ID [redacted] は、Day 66 に COVID-19 と診断され、COVID-19 のために Day 71 に予定されていた投与を受けなかった（その他の理由により Day 127 に予定されていた投与も受けなかった）（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Listing 16.2.5.1.4.1.2）。COVID-19 と診断されて以降、当該患者はラブリズマブの投与を受けなかった（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Listing 16.2.5.1.1.1.2）。Day 153 の早期中止受診時（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Listing 16.2.3.5.10.1）の血清中ラブリズマブ濃度及び血清中遊離 C5 濃度は、それぞれ 92.3 μg/mL 及び 8.28 μg/mL であり、早期中止受診がラブリズマブの最終投与（Day 15）から約 3 半減期後に実施されたことを考慮すると、妥当であると考えられた。
- Patient ID [redacted] は、Day 66 に COVID-19 と診断され、Day 71 に予定されていた投与は Day 82 に行われた。Day 82 の投与前の PK 及び PD に対して明らかな影響はみられず、他の患者と比較して血清中ラブリズマブ濃度は 341 μg/mL とわずかに低く、血清中遊離 C5 濃度は 0.135 μg/mL とわずかに高かったが、これは投与が 10 日遅れたためと考えられた。
- Patient ID [redacted] は、COVID-19 の影響により Day 71 及び Day 127 に予定されていた投与を行わなかった。当該患者はそれ以降の投与も受けず、Day 176 に早期中止受診を行ったが、PK 及び PD 用検体は採取されなかった。
- Patient ID [redacted] は Day 128 に COVID-19 と診断された。Day 183 の投与前の血清中ラブリズマブ濃度及び血清中遊離 C5 濃度は、それぞれ 700 μg/mL 及び 0.0532 μg/mL と標的閾値を達成した。
- Patient ID [redacted] は、Day 159 に COVID-19 と診断された。COVID-19 と診断されて以降の PK 及び PD データは得られていない。当該患者は COVID-19 肺炎により Day 179 に死亡が確認された（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Listing 16.2.7.1.3.2）。

以上のことから、COVID-19 は gMG 患者におけるラブリズマブの PK 及び PD 特性に影響を与えないと考えられた。

3.9　レスキュー治療に伴うラブリズマブの補充投与が PK 及び PD に及ぼす影響

MG-306 試験の治験実施計画書で定義されているように、臨床的悪化がみられた後にレスキュー治療が必要な患者に対して、血液浄化療法又は IVIg の使用が認められた。ランダム化比較期にラブリズマブ群に割り付けられ、血液浄化療法を受けた患者については、以下のとおり、患者の体重に基づいた補充投与の用量が血液浄化療法を完了してから 4 時間以内に投与された。

- 導入用量期の血液浄化療法介入では、体重 40 kg 以上 60 kg 未満、60 kg 以上 100 kg 未満及び 100 kg 以上の患者にそれぞれ 1200 mg、1500 mg 及び 1500 mg の補充投与の用量を処方した。
- 維持用量期の血液浄化療法介入では、体重 40 kg 以上 60 kg 未満、60 kg 以上 100 kg 未満及び 100 kg 以上の患者にそれぞれ 1500 mg、1800 mg 及び 1800 mg の補充投与の用量を処方した。

ランダム化比較期にラブリズマブ群に割り付けられ、IVIg の投与を受けた患者については、IVIg 投与が完了してから 4 時間以内にラブリズマブ 600 mg の補充投与が行われた。

3.9.1　血液浄化療法介入を受けた患者

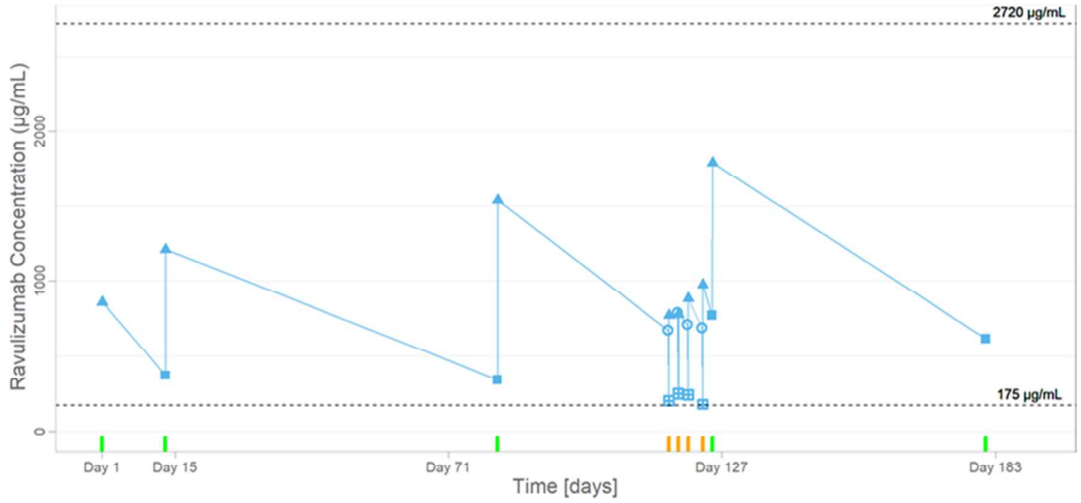
MG-306 試験のランダム化比較期間中にラブリズマブの投与を受けた 2 名の患者が、血液浄化療法介入を受けた（5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Section 6.3.1）。

- Patient ID [redacted]（以下、血液浄化療法患者 1）は、4 回の血液浄化療法介入を受け、その後それぞれラブリズマブ 1800 mg の補充投与を受けた。
- Patient ID [redacted]（以下、血液浄化療法患者 2）は、2 回の血液浄化療法介入を受け、その後それぞれラブリズマブ 1800 mg の補充投与を受けた。

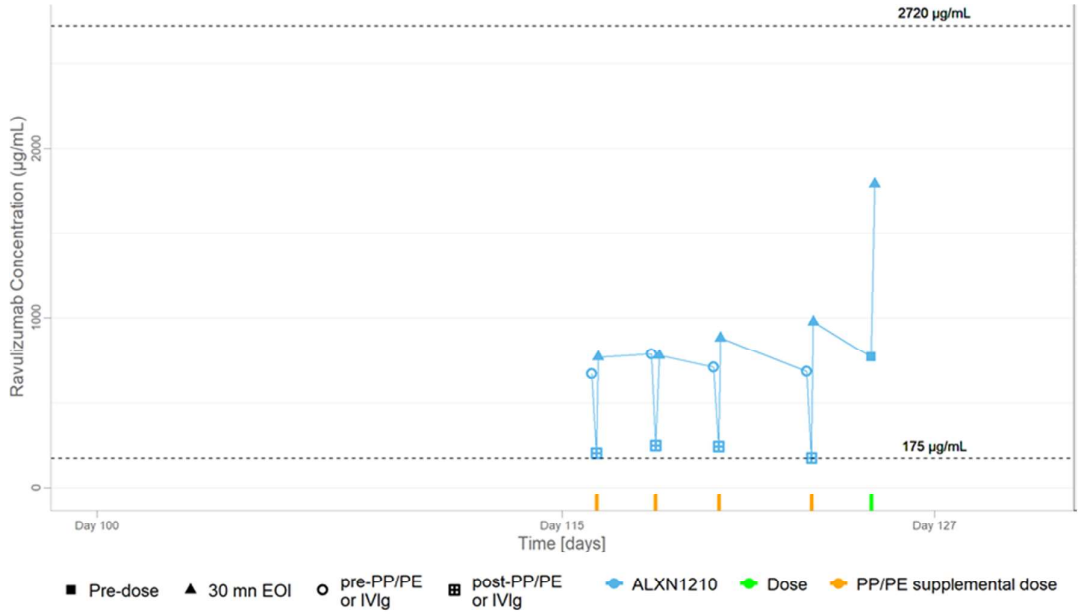
これら 2 名の患者における血液浄化療法介入及び補充投与が血清中ラブリズマブ濃度-時間プロファイルに及ぼす影響をそれぞれ Figure 8 及び Figure 9 に示す。血液浄化療法介入の各患者において、処方された補充投与の用量により、血清中ラブリズマブ濃度の顕著な低下を相殺することができ、最終的に、完全かつ持続的な終末補体阻害に必要な治療標的閾値（175 µg/mL）超の濃度が維持されたが、これら患者でのラブリズマブの最大曝露量（2720 µg/mL）を超えるような明らかな薬物の蓄積はみられなかった。血液浄化療法介入の前後に採取した検体の血清中遊離 C5 濃度は 0.5 µg/mL 未満であった。

Figure 8:　血清中ラブリズマブ濃度 - 時間プロファイルに対する血液浄化療法介入及び補充投与の影響（血液浄化療法患者 1）

<Full Profile>



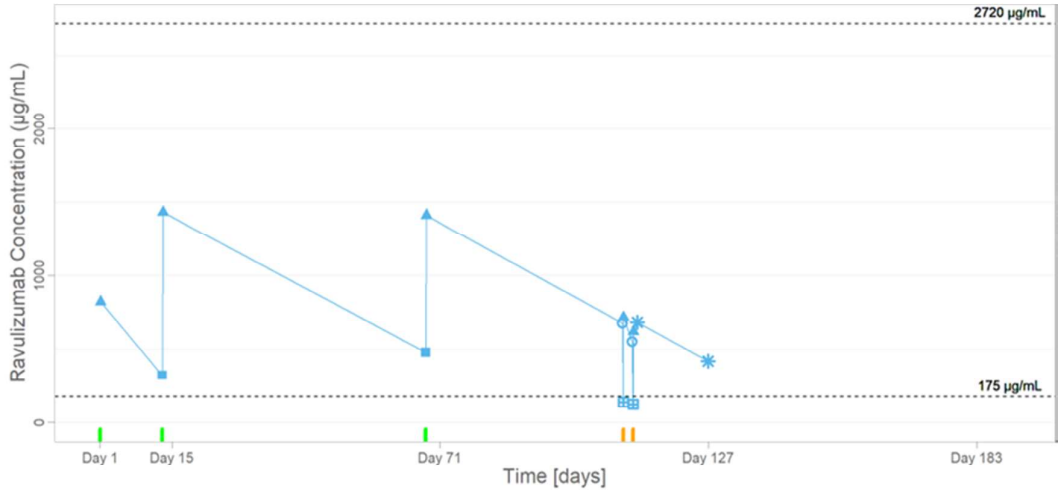
<PP/PE Intervention Event Periods Only>



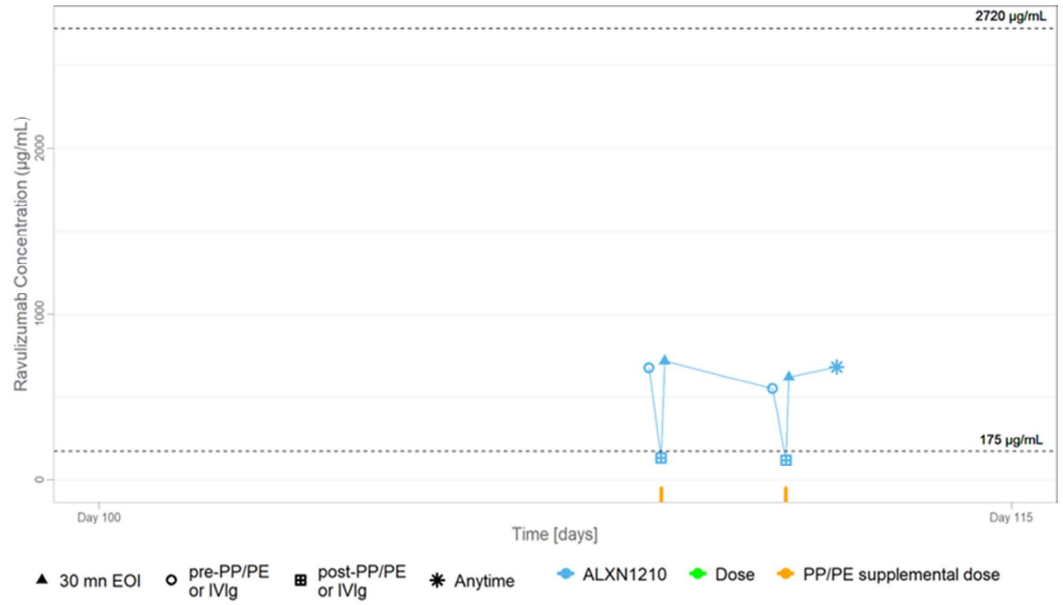
Note: The upper dashed line represents the greatest ravulizumab concentration observed during a clinical study and the lower dashed line represents the PK therapeutic target threshold.
Abbreviations: EOI = end of infusion; IVIg = intravenous immunoglobulin; PP/PE = plasmapheresis/plasma exchange
Source: 5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Figure 7

Figure 9:　血清中ラブリズマブ濃度 - 時間プロファイルに対する血液浄化療法介入及び補充投与の影響（血液浄化療法患者 2）

<Full Profile>



<PP/PE Intervention Event Periods Only>



Note: The upper dashed line represents the greatest ravulizumab concentration observed during a clinical study and the lower dashed line represents the PK therapeutic target threshold.
Abbreviations: EOI = end of infusion; IVIg = intravenous immunoglobulin; PP/PE = plasmapheresis/plasma exchange
Source: 5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Figure 8

3.9.2　IVIg 介入を受けた患者

MG-306 試験のランダム化比較期間中にラブリズマブを投与された 5 名の患者が IVIg 介入を受けた（5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Section 6.3.2）。

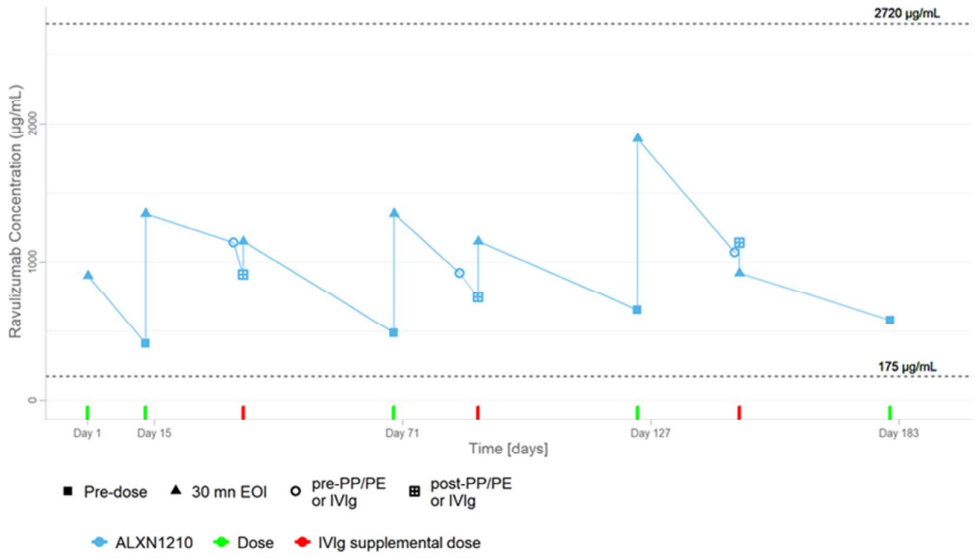
- Patient ID [redacted]（以下、IVIg 患者 1）は、3 回の IVIg 介入を受けた。
- Patient ID [redacted]（以下、IVIg 患者 2）は、1 回の IVIg 介入を受けた。
- Patient ID [redacted]（以下、IVIg 患者 3）は、1 回の IVIg 介入を受けた。
- Patient ID [redacted]（以下、IVIg 患者 4）は、1 回の IVIg 介入を受けた。
- Patient ID [redacted]（以下、IVIg 患者 5）は、1 回の IVIg 介入を受けた。

これら 5 名の患者における IVIg 介入及び補充投与が血清中ラブリズマブ濃度-時間プロファイルに及ぼす影響をそれぞれ Figure 10～Figure 14 に示す。

血液浄化療法介入後の補充投与の結果と同様、IVIg 介入後のラブリズマブ 600 mg の補充投与は、IVIg 介入によりラブリズマブのクリアランス増加を相殺し、治療標的閾値である 175 µg/mL を超える血清中ラブリズマブ濃度が維持された。

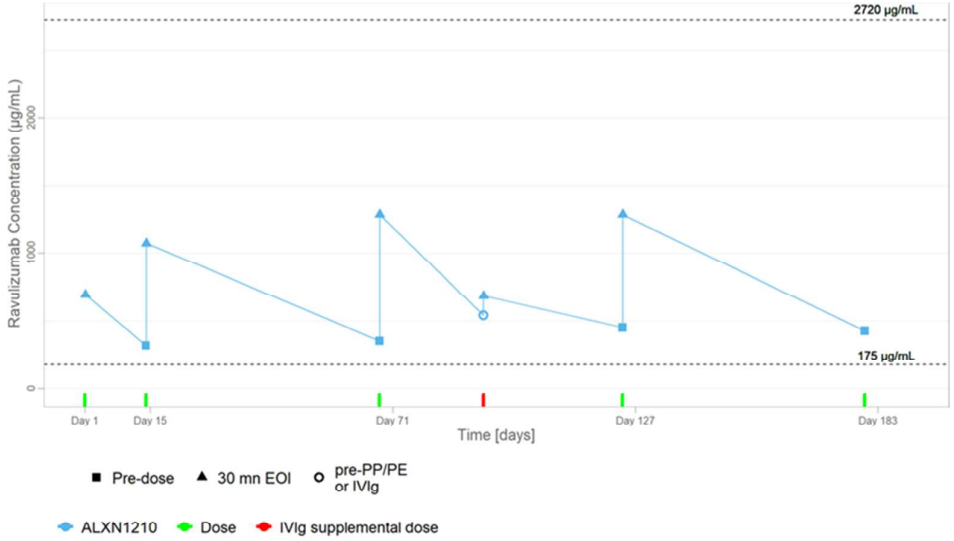
IVIg 介入前後に採取した検体の血清中遊離 C5 濃度は 0.5 µg/mL 未満であった。

Figure 10:　血清中ラブリズマブ濃度 - 時間プロファイルに対する IVIg 介入及び補充投与の影響（IVIg 患者 1）



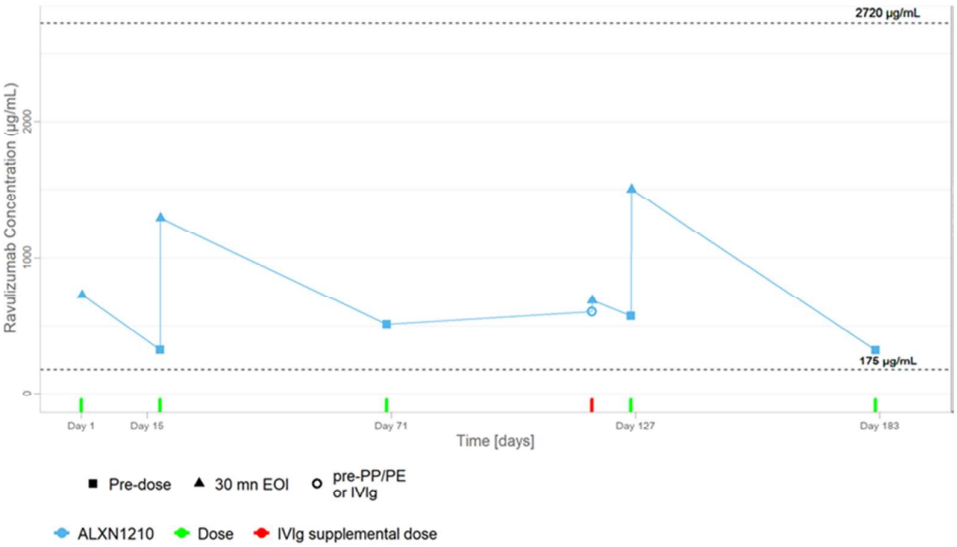
Note: The upper dashed line represents the greatest ravulizumab concentration observed during a clinical study and the lower dashed line represents the PK therapeutic target threshold.
Abbreviations: EOI = end of infusion; IVIg = intravenous immunoglobulin; PP/PE = plasmapheresis/plasma exchange
Source: 5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Figure 9

Figure 11:　血清中ラブリズマブ濃度 - 時間プロファイルに対する IVIg 介入及び補充投与の影響（IVIg 患者 2）



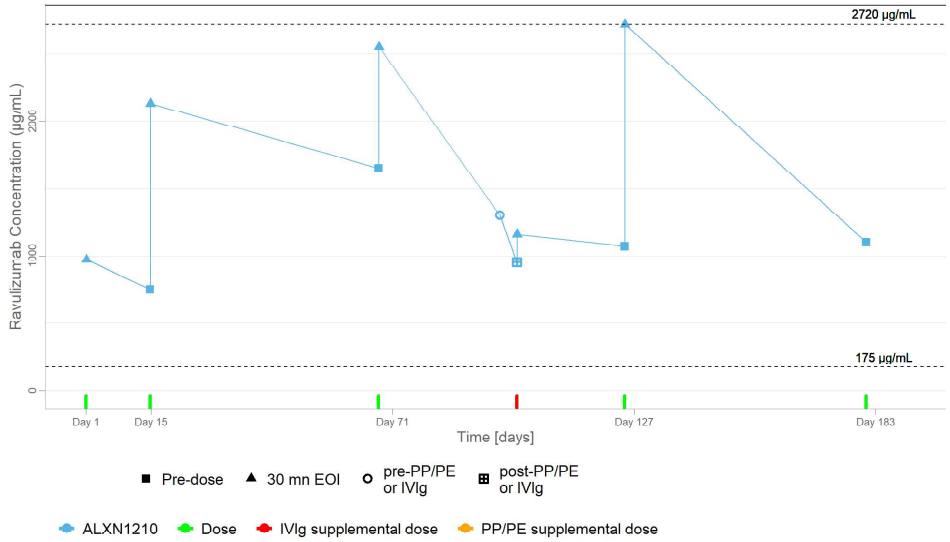
Note: The upper dashed line represents the greatest ravulizumab concentration observed during a clinical study and the lower dashed line represents the PK therapeutic target threshold.
Abbreviations: EOI = end of infusion; IVIg = intravenous immunoglobulin; PP/PE = plasmapheresis/plasma exchange
Source: 5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Figure 12

Figure 12:　血清中ラブリズマブ濃度 - 時間プロファイルに対する IVIg 介入及び補充投与の影響（IVIg 患者 3）



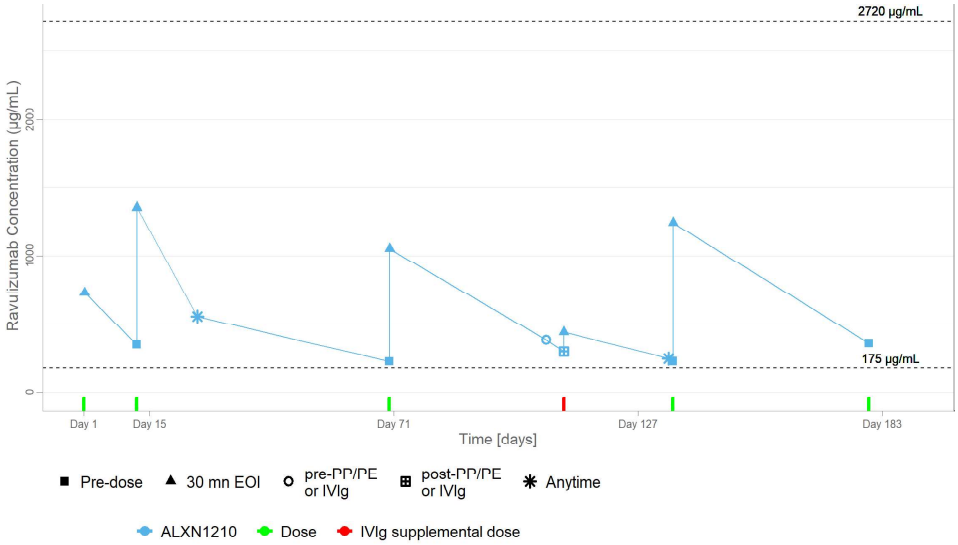
Note: The upper dashed line represents the greatest ravulizumab concentration observed during a clinical study and the lower dashed line represents the PK therapeutic target threshold.
Abbreviations: EOI = end of infusion; IVIg = intravenous immunoglobulin; PP/PE = plasmapheresis/plasma exchange
Source: 5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Figure 13

Figure 13:　血清中ラブリズマブ濃度 - 時間プロファイルに対する IVIg 介入及び補充投与の影響（IVIg 患者 4）



Note: The upper dashed line represents the greatest ravulizumab concentration observed during a clinical study and the lower dashed line represents the PK therapeutic target threshold.
Abbreviations: ALXN1210 = ravulizumab; EOI = end of infusion; IVIg = intravenous immunoglobulin; PP/PE = plasmapheresis/plasma exchange
Source: 5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Figure 10

Figure 14:　血清中ラブリズマブ濃度 - 時間プロファイルに対する IVIg 介入及び補充投与の影響（IVIg 患者 5）



Note: The upper dashed line represents the greatest ravulizumab concentration observed during a clinical study and the lower dashed line represents the PK therapeutic target threshold.
Abbreviations: ALXN1210 = ravulizumab; EOI = end of infusion; IVIg = intravenous immunoglobulin; PP/PE = plasmapheresis/plasma exchange
Source: 5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Figure 11

3.10　ラブリズマブの用法・用量の裏付け

MG-306 試験の結果、成人 gMG 患者の血清中ラブリズマブ濃度は、体重に基づく用量で治療標的閾値である 175 µg/mL を一貫して超えて維持され、その際の血清中遊離 C5 濃度は 0.5 µg/mL 未満であった。有害事象の発現割合とラブリズマブの曝露量との間には関連がないことも示唆され、これら PK、PD 及び安全性の検討結果から、補体阻害剤治療未経験の成人 gMG 患者においても、PNH 患者及び aHUS 患者で承認されているのと同一の体重に基づいた用法・用量が支持された。

ラブリズマブはエクリズマブと同様にモノクローナル抗体であるため、一般に、低分子薬剤又はその他の生物学的製剤との臨床的に意味のある薬物相互作用は生じないと考えられる。また、補体阻害剤治療未経験の成人 PNH 患者を対象としてラブリズマブとエクリズマブを比較する第 3 相試験（ALXN1210-PNH-301 試験）と、エクリズマブによる治療経験のある成人 PNH 患者を対象としてラブリズマブの有効性及び安全性を評価する第 3 相試験（ALXN1210-PNH-302 試験）の間で、ラブリズマブの PK、PD、有効性、安全性及び全体的なベネフィット／リスクは同程度であることが示されている（Table 14、PNH：eCTD 番号 300904001、M2.7.2-3 項及び M2.5-4 項）。これらの結果から、補体阻害剤による治療歴の有無に関わらずラブリズマブ点滴静注の同一の用法・用量が支持された。以上の根拠に基づき、補体阻害剤治療未経験の成人 gMG 患者を対象とした MG-306 試験の結果から、他の C5 阻害剤（エクリズマブ）による治療経験のある gMG 患者に対するラブリズマブの体重に基づく用量（Table 15）の設定は妥当と考える。

現在 C5 阻害剤の投与を受けている患者は、次に予定されている C5 阻害剤の投与時に、体重に基づくラブリズマブの推奨導入用量の投与から開始し、導入用量の投与 2 週間後から体重に基づく推奨維持用量の投与に移行することが可能である。

以上より、体重 40 kg 以上の gMG 患者に推奨されるラブリズマブ点滴静注の用法・用量は、導入用量の投与後に維持用量の投与を行うものであり、用量は患者の体重に基づいて決定される（Table 15）。

Table 15:　ユルトミリス®点滴静注：体重に基づく用法及び用量

Body Weight Range (kg)	Loading Dose (mg)	Maintenance Dose (mg)	Dosing Interval
≥ 40 to < 60	2400	3000	Every 8 weeks
≥ 60 to < 100	2700	3300	Every 8 weeks
≥ 100	3000	3600	Every 8 weeks

Note: The first maintenance dose is to be administered 2 weeks after the loading dose.

4　特別な試験

4.1　免疫原性

4.1.1　免疫原性の評価

業界標準のアプローチを用い、FDA ガイダンス（FDA Final Guidance Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products-Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibodies, Feb 2019）に沿った免疫原性評価の段階的戦略を採用した。この評価方法の詳細は、PNH 及び aHUS を適応症とする承認申請資料（PNH：eCTD 番号 300904001、M2.7.2-4.1.1 項及び aHUS：eCTD 番号 310829001、M2.7.2-4.1.1 項）に記載されている。

免疫原性測定の技術的詳細は M2.7.1-1.1.3 項に記載した。

4.1.2　gMG 患者における免疫原性評価

MG-306 試験のランダム化比較期間中に、成人 gMG 患者にラブリズマブ投与したときの ADA 及び NAb の発現状況を Table 16 に示す。MG-306 試験の免疫原性に関する詳細は、2.1.2.3 項及び 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Section 5.6 を参照のこと。

Table 16:　成人 gMG 患者にラブリズマブを静脈内投与したときの抗薬物抗体及び中和抗体の発現状況（MG-306 試験）

ADA Status、% (n/N)		NAb Status、% (n/N)	
Treatment-Emergent ADA Ever-Positive	**Treatment-Emergent ADA Always-Negative**	**Treatment-Emergent NAb Ever-Positive**	**Treatment-Emergent NAb Always-Negative**
0% (0/86)	100% (86/86)	0% (0/86)	100% [a] (86/86)

Note: Treatment-emergent ADAs or NAbs are those that occurred after the start of study drug or, if present at baseline, had a higher titer after the start of study drug. Ever-positive refers to the occurrence of any treatment-emergent ADA or NAb and always-negative refers to no occurrence of treatment-emergent ADAs or NAbs.
[a] Based on treatment-emergent ADA always-negative status of all patients as NAbs are a subset of ADAs.
Abbreviations: ADA = antidrug antibody; gMG = generalized myasthenia gravis; IV = intravenous; NAb = neutralizing antibody
Sources: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.4.4.2, Table 14.3.4.5.2, and Listing 16.2.8.8.1.2

4.1.3　免疫原性の要約及び結論

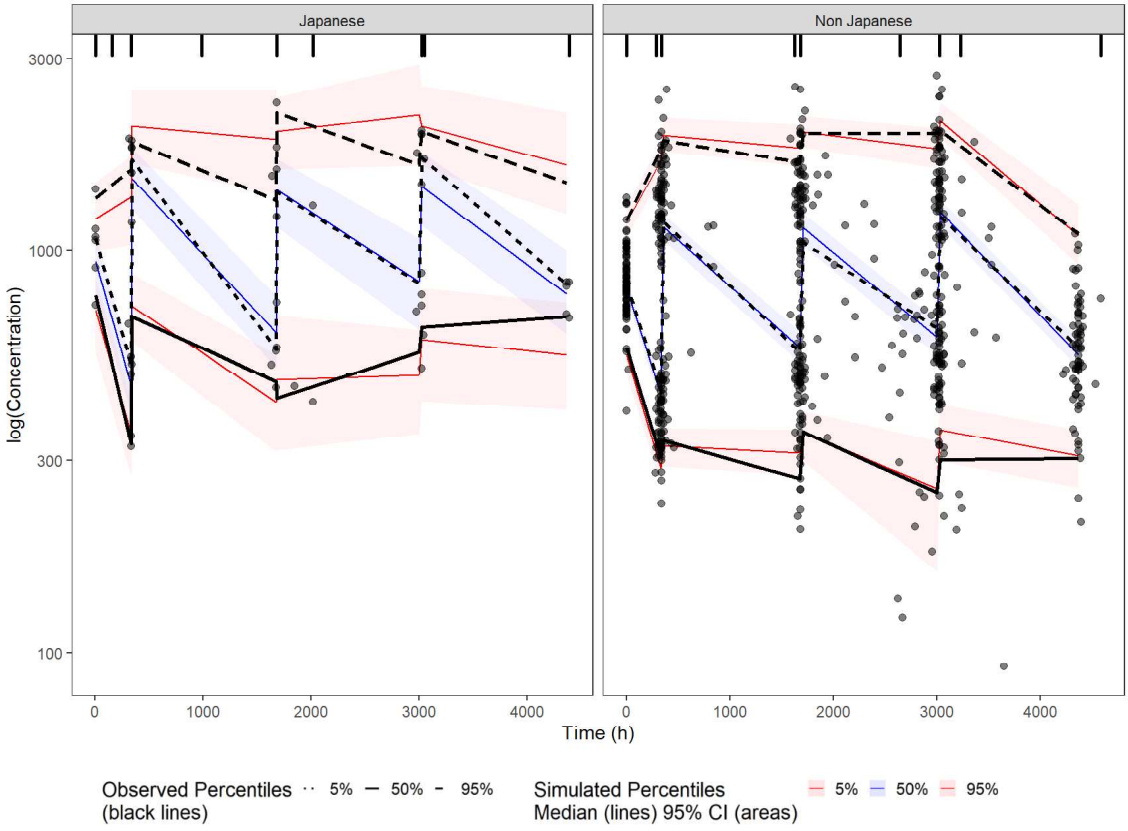
MG-306 試験では、成人 gMG 患者のラブリズマブ治療下での ADA 発現はなかった（Table 16）。この ADA 発現がなかったことは、PNH 又は aHUS 患者にラブリズマブを投与したときの ADA 発現割合が低かったことと一致していた。以上のことから、gMG 患者にラブリズマブを投与したとき、免疫原性がラブリズマブの PK、PD、安全性及び有効性に影響を及ぼすことはないと考えられる。

なお、成人 gMG 患者においてラブリズマブ投与後の免疫原性が認められなかったため、最終母集団 PK モデルでは免疫原性の PK に対する影響は検討できなかった。

4.2　PK 及び ADA に対する日本人の民族性の影響の評価

MG-306 試験の日本人 gMG 患者 6 名のデータが最終母集団 PK モデルの予測と一致するかどうかを確認するために、視覚的事後予測性能評価（VPC）による外部バリデーションを実施した。6 名の患者データ（共変量、投与歴及び検体採取時間）に基づき、モデルから各患者ごとに 500 回分のシミュレーションデータを生成し、各時点における各患者の血清中ラブリズマブ濃度のシミュレーション値を、中央値と 5 及び 95 パーセンタイル値から構成される 90%予測区間を用いて要約した。視覚的に比較できるように、各患者のラブリズマブ濃度の実測値ー時間プロファイルとシミュレーションで得られた予測区間を重ね合わせたプロット（片対数スケール）を作成した（Figure 15）。これら日本人 gMG 患者 6 名におけるラブリズマブ濃度の実測値は、いずれも初回導入用量及び維持用量の 90%予測区間内であった（5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Section 12.8）。

Figure 15:　Prediction-Corrected Visual Predictive Check：日本人及び外国人 gMG 患者の血清中ラブリズマブ濃度の実測値及びモデル予測値（MG-306 試験）



Source: 5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report 12 Section 12.8

4.2.1　ラブリズマブの PK パラメータの post-hoc 推定値に対する日本人の民族性の影響

MG-306 試験のランダム化比較期の日本人集団及び全体集団におけるラブリズマブの PK パラメータの post-hoc 推定値を Table 17 に示す。PK パラメータの post-hoc 推定値は日本人集団と全体集団で同程度であった。

Table 17:　日本人集団及び全体集団におけるラブリズマブの PK パラメータの post-hoc 推定値（MG-306 試験）

Parameter (Unit) Statistic	Japanese (N = 6)	All Patients (N = 86)
CL (L/h)		
Mean (SD)	0.00231 (0.000471)	0.00313 (0.000996)
Median [95% CI]	0.00216 [0.00192 – 0.00308]	0.00303 [0.00169 – 0.00507]
Q (L/h)		
Mean (SD)	0.0155 (0.00393)	0.0205 (0.00510)
Median [95% CI]	0.0155 [0.0107 – 0.0214]	0.0205 [0.0105 – 0.0299]
Vc (L)		
Mean (SD)	2.77 (0.595)	3.42 (0.756)
Median [95% CI]	2.59 [2.28 – 3.71]	3.44 [2.20 – 4.84]
Vp (L)		
Mean (SD)	1.91 (0.347)	2.33 (0.423)
Median [95% CI]	1.92 [1.47 – 2.41]	2.35 [1.45 – 3.08]
Vss (L)		
Mean (SD)	4.68 (0.902)	5.74 (1.16)
Median [95% CI]	4.55 [3.76 – 6.11]	5.85 [3.73 – 7.83]
$t_{½\beta}$ (days)		
Mean (SD)	60.2 (2.73)	56.6 (8.36)
Median [95% CI]	60.2 [56.8 – 63.1]	57.2 [37.8 – 70.9]

Abbreviations: CI = confidence interval; CL = central clearance; Q = intercompartmental clearance; gMG = generalized myasthenia gravis; $t_{½\beta}$ = terminal elimination half-life; Vc = volume of distribution in the central compartment; Vp = volume of distribution in the peripheral compartment; Vss = volume of distribution at steady state
Source: 5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Table 7

4.2.2　曝露量パラメータのモデル推定値に対する日本人の民族性の影響

MG-306 試験のランダム化比較期間中に、日本人集団及び全体集団を対象にラブリズマブの維持用量を投与したときの曝露量パラメータのモデル推定値を Table 18 に示す。100 kg 以上の体重区分には日本人患者は認められなかった。

日本人集団におけるラブリズマブの $C_{trough,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{avg,ss}$ の中央値は、全体集団と比較してそれぞれ 35.5%、27.2%及び 34.3%高値を示した。日本人集団の体重の中央値は 68.8 kg（5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Section 6.2.7）であったことから、日本人集団でラブリズマブの曝露量が高値を示したのは、全体集団（91.7 kg; 5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Table 1）と比較して日本人集団の体重が 25.0%低かったことが一つの要因として考えられた。

Table 18:　日本人集団及び全体集団におけるラブリズマブの曝露量パラメータのモデル推定値（MG-306 試験）

Parameter (Unit) Statistic	Japanese (N = 6)	All Patients (N = 86)
$C_{trough,ss}$ (µg/mL)		
Mean (SD)	735 (112)	598 (202)
Median [95% CI]	771 [553 – 829]	569 [268 – 1060]
$C_{max,ss}$ (µg/mL)		
Mean (SD)	1920 (303)	1620 (382)
Median [95% CI]	2010 [1440 – 2230]	1580 [1130 – 2540]
$C_{avg,ss}$ (µg/mL)		
Mean (SD)	1060 (156)	877 (250)
Median [95% CI]	1120 [802 – 1180]	834 [494 – 1440]
$AUC_{,ss}$ (µg × h/mL)		
Mean (SD)	1420000 (210000)	1180000 (336000)
Median [95% CI]	1500000 [1080000 – 1590000]	1120000 [664000 – 1940000]

Abbreviations: $AUC_{,ss}$ = area under the serum concentration-time curve over the dosing interval under steady-state conditions; $C_{avg,ss}$ = average serum concentration under steady-state conditions; CI = confidence interval; $C_{max,ss}$ = maximum serum concentration under steady-state conditions; $C_{trough,ss}$ = concentration at the end of the dosage interval under steady-state conditions; gMG = generalized myasthenia gravis; SD = standard deviation
Source: 5.3.4.2 項 gMG Pop-PK-PD Report Table 7

4.2.3　免疫原性に対する日本人の民族性の影響

MG-306 試験のランダム化比較期間中に、ラブリズマブを投与した患者に免疫原性は認められなかったため、免疫原性に対する日本人の民族性の影響は評価できなかった。

5　付録

Appendix 1:　臨床薬理試験成績の概要

Study	Study Objective	Study Design	Number of Patients (M/F); Population; Age: mean (range)	Timepoint	PK Parameters, Mean (CV%), n	
					C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)
ALXN1210-MG-306[a]	To evaluate the efficacy, PK, PD, immunogenicity, and safety of ravulizumab IV in patients with gMG	Phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicenter study	All: 175 (86/89) Complement inhibitor treatment-naïve adult patients with gMG 55.6 (19 - 82) y	LD	874.1 (21.1), 86	417.8 (27.6), 85
				Last MD	1548.3 (23.2), 76	586.6 (29.6), 70

Note: PK parameter data are provided for ravulizumab-treated patients during the Randomized-Controlled Period.
t_{max} values are presented as median (minimum, maximum).[a] Lot numbers for ravulizumab in Study ALXN1210-MG-306: 180205, 180206, 180803, 190814 ,191016, 191201, 200215, 200312, 200313, and 200802.
Abbreviations: CL = total clearance; C_{max} = maximum observed serum concentration; C_{trough} = concentration at the end of the dosing interval; CV = coefficient of variation; F = female; gMG = generalized myasthenia gravis; IV = intravenous; LD = loading dose; M = male; MD = maintenance dose; t_{max} = time to maximum observed serum concentration; V_d = volume of distribution; y = years
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Tables 14.1.1.1.1 and 14.2.4.2.1

6　参考文献

1) Clopper CJ, Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. Biometrika. 1934;26(4):404-13.
2) Fitzpatrick AM, Mann CA, Barry S, Brennan K, Overell JR, Willison HJ. An open label clinical trial of complement inhibition in multifocal motor neuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2011;16(2):84-91.
3) Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150(9):604-12.