TABLE OF CONTENTS

略号一覧表 4
2.7.3 臨床的有効性 5
1 背景及び概観 5
1.1 ALXN1210-MG-306 試験の計画概要 5
1.1.1 対象患者 6
1.1.2 比較対照 7
1.1.3 用法・用量 8
1.1.4 併用治療 8
1.1.5 有効性の評価項目 9
1.1.6 対象患者数 9
1.1.7 統計解析 10
2 個々の試験結果の要約 11
2.1 試験成績 11
2.1.1 患者の内訳 11
2.1.2 解析対象集団 12
2.1.3 患者背景 12
2.1.3.1 人口統計学的特性 12
2.1.3.2 ベースライン疾患特性 14
2.1.3.2.1 スクリーニング前 2 年間の入院 15
2.1.4 前治療及び併用治療 16
2.1.5 有効性の結果 18
2.1.5.1 ランダム化比較期 18
2.1.5.1.1 主要評価項目 18
2.1.5.1.2 副次評価項目 20
2.1.5.1.3 探索的評価項目 26
2.1.5.2 非盲検延長期 29
2.1.5.2.1 MG-ADL 総スコアの変化量 29
2.1.5.2.2 QMG 総スコアの変化量 30
2.1.5.2.3 MG-QOL15r スコアの変化量 31
2.1.5.2.4 Neuro-QOL Fatigue の変化量 32
2.1.5.3 サブグループ解析の結果 33
3 全試験を通しての結果の比較と解析 35
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 36
4.1 ALXN1210-MG-306 試験でのラブリズマブの用法・用量の設定根拠 36
4.2 今回の一変申請での推奨用法・用量の設定根拠 36
4.3 ラブリズマブの補充投与での用量の設定及びその根拠 37
5 効果の持続、耐薬性 38
6 参考文献 39

LIST OF TABLES

Table 1: 全身型重症筋無力症に対するラブリズマブの有効性の臨床データパッケージ.....5
Table 2: 主な選択・除外基準［ALXN1210-MG-306 試験］.....7
Table 3: 治験薬の用法・用量［ALXN1210-MG-306 試験］.....8
Table 4: 患者の内訳(Full Analysis Set 又は非盲検延長集団)［ALXN1210-MG-306 試験］.....11
Table 5: 解析対象集団［ALXN1210-MG-306 試験］.....12
Table 6: 人口統計学的特性（Full Analysis Set）［ALXN1210-MG-306 試験］.....12
Table 7: ベースライン疾患特性（Full Analysis Set）［ALXN1210-MG-306 試験］.....14
Table 8: スクリーニング前 2 年間の入院(Full Analysis Set)［ALXN1210-MG-306 試験］.....16
Table 9: 前治療及び併用治療（安全性解析対象集団）［ALXN1210-MG-306 試験］.....17
Table 10: 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］.....19
Table 11: QMG 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］.....21
Table 12: ベースラインから Week 26 までの QMG 総スコアの 5 ポイント以上の改善（Full Analysis Set）［ALXN1210-MG-306 試験］.....22
Table 13: MG-QOL15r 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］.....23
Table 14: Neuro-QOL Fatigue 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］.....25
Table 15: ベースラインから Week 26 までの MG-ADL 総スコアの 3 ポイント以上の改善（Full Analysis Set）［ALXN1210-MG-306 試験］.....26
Table 16: スクリーニング前 2 年間に使用した MG 治療数ごとの 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］.....34
Table 17: 体重別に基づくラブリズマブの用法・用量.....36
Table 18: ラブリズマブの補充投与での用量.....37

LIST OF FIGURES

Figure 1: 試験のデザイン［ALXN1210-MG-306 試験］.....6
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］.....19
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］.....20
Figure 4: ランダム化比較期での QMG 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］ 21
Figure 5: QMG 総スコアのベースラインから Week 26 までに低下したポイントごとの患者の割合（Full Analysis Set）［ALXN1210-MG-306 試験］ 22
Figure 6: ランダム化比較期での MG-QOL15r 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］ 24
Figure 7: ランダム化比較期での Neuro-QOL Fatigue 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］ 25
Figure 8: MG-ADL 総スコアのベースラインから Week 26 までに低下したポイントごとの患者の割合（Full Analysis Set）［ALXN1210-MG-306 試験］ 26
Figure 9: ランダム化比較期での MG-ADL サブコンポーネント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］ 28
Figure 10: 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］ 30
Figure 11: QMG 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］ 31
Figure 12: MG-QOL15r 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］ 32
Figure 13: Neuro-QOL Fatigue 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］ 33
Figure 14: MG-ADL 総スコアのベースラインから Week 26 までの変化量に対するサブグループ解析（Full Analysis Set）［ALXN1210-MG-306 試験］ 34

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）
aHUS	atypical hemolytic uremic syndrome	非典型溶血性尿毒症症候群
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CI	confidence interval	信頼区間
FAS	Full Analysis Set	-
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
IST	immunosuppressive therapy	免疫抑制療法
IVIg	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注療法
MG	myasthenia gravis	重症筋無力症
MG-ADL	Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living	-
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	-
MG-QOL15r	Revised 15 Component Myasthenia Gravis Quality of Life	-
MMRM	Mixed-effects Model with Repeated Measures	反復測定混合効果モデル
Neuro-QOL	Neurological Quality of Life	-
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis (score for disease severity)	-
SEM	standard error of the mean	（平均の）標準誤差

2.7.3　臨床的有効性

1　背景及び概観

ラブリズマブ（遺伝子組換え）は米国 Alexion Pharmaceuticals 社が創製した補体成分 C5 に対する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体の点滴静注製剤である。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有効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。国内、海外をとおして、gMG 患者を対象に実施した臨床試験はラブリズマブの MG-306 試験のみであり、本一変申請では当該試験を有効性評価対象試験としてラブリズマブの有効性を評価する。

本一変申請での有効性の臨床データパッケージを Table 1 に示す。

Table 1:　全身型重症筋無力症に対するラブリズマブの有効性の臨床データパッケージ

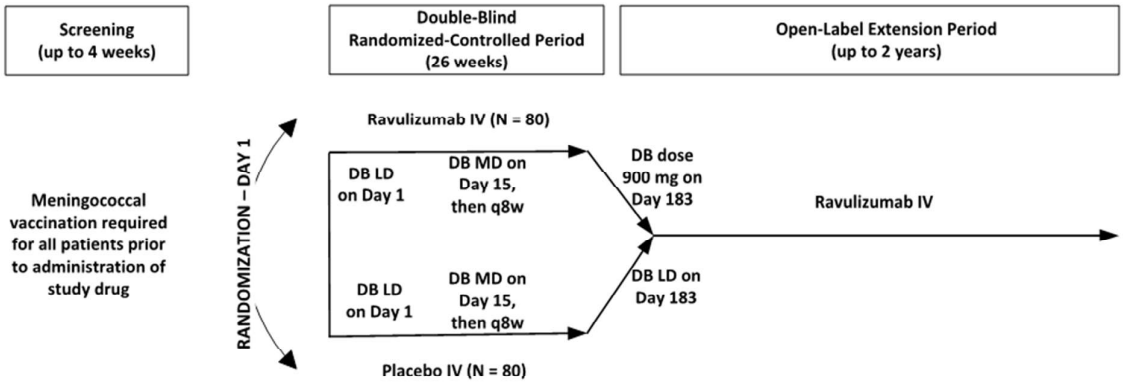
試験番号	ALXN1210-MG-306 試験
添付資料番号	5.3.5.1（評価資料）
開発相	3
試験デザイン	補体阻害剤の治療未経験の成人全身型重症筋無力症患者を対象にラブリズマブの有効性及び安全性を評価する第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験
用法・用量	【ラブリズマブ群】 ランダム化比較期：Day 1 に導入用量（2400～3000 mg）のラブリズマブを、Day 15、71、127 に維持用量（3000～3600 mg）のラブリズマブを体重に基づいて盲検下で投与。 非盲検延長期：Day 183 にラブリズマブ 900 mg を盲検下で投与。Day 197 以降には 8 週間ごとに維持用量（3000～3600 mg）のラブリズマブを体重に基づいて非盲検下で投与。 【プラセボ群】 ランダム化比較期：Day 1、15、71、127 にプラセボを盲検下で投与。 非盲検延長期：Day 183 に導入用量（2400～3000 mg）のラブリズマブを体重に基づいて盲検下で投与。Day 197 以降には 8 週間ごとに維持用量（3000～3600 mg）のラブリズマブを体重に基づいて非盲検下で投与。
計画／登録患者数	【計画】 160 名（各群 80 名） 【登録】 175 名（プラセボ群 89 名、ラブリズマブ群 86 名） 日本人 13 名（プラセボ群 7 名、ラブリズマブ群 6 名）
主要評価項目	Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living（MG-ADL）総スコアのベースラインから Week 26 までの変化量

1.1　ALXN1210-MG-306 試験の計画概要

MG-306 試験は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性（補体介在性）で、補体阻害剤による治療経験がない成人 gMG 患者を対象とし、gMG の治療経験の有無を問わず登録可能とした。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、最長 2 年間の非盲検延長期で構成された（Figure 1）。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）であった。ランダム化比較期では、gMG 患者をラブリズマブ群、プラセボ群のいずれかに 1：1 でランダム割り付けし、二重盲検比較デザインを用いて、ラブリズマブの有効性、安全性をプラセボと比較した。ランダム化の際には地域（北米、欧州、アジア太平洋及び日本）を層別因子とした。また、非盲検延長期では、プラセボ群の患者にもラブリズマブを投与し、ラブリズマブの長期的な有効性、安全性を評価した。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、解析を実施した。なお、今回の解析では、非盲検延長期のデータには、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（Week 52 に到達した、又は Week 52 に到達する予定であったが中止した患者）のデータを用いた。

Figure 1:　　試験のデザイン［ALXN1210-MG-306 試験］



略語：DB＝ 二重盲検；IV＝ 静脈内投与；LD＝ 導入用量；MD＝ 維持用量；N＝ 患者数
1 ラブリズマブの用量
　導入用量
　　体重 40 kg 以上、60 kg 未満：2400 mg
　　体重 60 kg 以上、100 kg 未満：2700 mg
　　体重 100 kg 以上：3000 mg
　維持用量
　　体重 40 kg 以上、60 kg 未満：3000 mg
　　体重 60 kg 以上、100 kg 未満：3300 mg
　　体重 100 kg 以上：3600 mg
2 スクリーニング来院時点で免疫抑制療法を受けていた患者は、試験期間中、継続して免疫抑制療法を受けることができることとした。

1.1.1　対象患者

MG-306 試験では、抗アセチルコリン受容体抗体陽性（補体介在性）で、補体阻害剤による治療経験がない成人 gMG 患者を対象とし、gMG の治療経験の有無を問わず登録可能とした。

本試験の主な選択・除外基準を Table 2 に示す。

Table 2:　　主な選択・除外基準［ALXN1210-MG-306 試験］

主な選択基準
• 同意説明文書への署名時点で年齢 18 歳以上であった。 • スクリーニング来院日の少なくとも 6 ヵ月前に重症筋無力症（MG）と診断されていた。 • 以下の a 及び b に該当した。 a. スクリーニング時の血清学的検査で抗アセチルコリン受容体抗体が陽性であった。 b. 以下のいずれか 1 つに該当した（過去の検査、又はスクリーニング時）。 ✓ 単一線維筋電図又は反復神経刺激法に基づく神経筋伝達試験で異常所見が認められた。 ✓ 抗コリンエステラーゼ試験（塩化エドロホニウム試験など）で陽性所見が認められた。 ✓ 経口コリンエステラーゼ阻害剤の投与で MG 徴候の改善が治験担当医師によって確認された。 • スクリーニング時の Myasthenia Gravis Foundation of America（MGFA）臨床分類がクラス II～IV であった。 • スクリーニング時及びランダム割付け時の Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living（MG-ADL）総スコアが 6 以上であった。 • 以下のいずれかの薬剤を投与されていた場合、スクリーニング来院前の以下の指定された期間で治療され、用量変更がなかった。 ✓ アザチオプリンの場合：投与期間が 6 ヵ月（180 日）以上で、2 ヵ月（60 日）以上用量変更がなかった。 ✓ 免疫抑制療法（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、タクロリムス又はシクロホスファミド）の場合：投与期間が 3 ヵ月（90 日）以上で、1 ヵ月（30 日）以上用量変更がなかった。 ✓ 経口コルチコステロイドの場合：4 週間（28 日）以上用量変更がなかった。 ✓ コリンエステラーゼ阻害剤の場合：2 週間（14 日）以上用量変更がなかった。 • 髄膜炎菌感染のリスクを低下させるため、治験薬投与前 3 年以内、又は投与開始時点で髄膜炎菌ワクチンの接種を要した。髄膜炎菌ワクチン接種後 2 週間未満で治験薬投与を開始する場合には、ワクチン接種 2 週間後まで、適切な抗生物質の予防的投与を要した。
主な除外基準
• 活動性若しくは未治療の胸腺腫に罹患、又は胸腺癌若しくは胸腺悪性腫瘍の既往歴があった。 • スクリーニング前 12 ヵ月以内に胸腺摘出術、胸腺腫摘出術又は何らかの胸腺手術を受けた。 • スクリーニング来院時又はランダム化前の任意の時点で、MG クリーゼ／増悪又は臨床的悪化と一致すると治験担当医師が判断する臨床的特徴が認められた。 • 以下を使用した。 ✓ ランダム化前 4 週間以内の免疫グロブリン静注療法（IVIg） ✓ ランダム化前 4 週間以内の血漿交換療法 ✓ スクリーニング前 6 ヵ月以内のリツキシマブ • 髄膜炎菌の感染歴があった。 • 過去に補体阻害剤（例：エクリズマブ）により治療されたことがある。

1.1.2　　比較対照

gMG は heterogeneous な疾患で、かつ症状の重症度が変動すること、また、エクリズマブのような補体阻害剤は世界中の患者に広く使用されていないため、gMG の治療では国際的な標準治療がない。そのため、MG-306 試験での比較対照としてプラセボを設定した。なお、本試験期間中、

プラセボ群、ラブリズマブ群のいずれも免疫抑制療法（IST）を用いることが可能であった（1.1.4項）。

1.1.3　用法・用量

MG-306 試験での治験薬の用法･用量を Table 3 に示す。患者の体重に基づいた用量を投与した。

ランダム化比較期（26 週間）では、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盲検下で投与し、プラセボ群の患者には Day 1、15、71、127 にプラセボを盲検下で投与した。

また、その後の非盲検延長期では、ランダム化比較期終了時である Day 183（Week 26）の評価後に、ラブリズマブ群の患者には 900 mg のラブリズマブを、プラセボ群の患者には導入用量のラブリズマブをいずれも盲検下で投与した。Day 197 以降は、すべての患者に対して、8 週間ごとに維持用量のラブリズマブを非盲検下で投与した。

Table 3:　治験薬の用法・用量［ALXN1210-MG-306 試験］

試験期間	治験薬の投与スケジュール	体重（kg）[1]	ラブリズマブ投与量（mg）
ラブリズマブ群			
ランダム化比較期	導入投与（Day 1）	40以上、60未満	2400
		60以上、100未満	2700
		100以上	3000
	維持投与（Day 15、71、127）	40以上、60未満	3000
		60以上、100未満	3300
		100以上	3600
非盲検延長期	盲検下投与（Day 183）	40以上、60未満	900
		60以上、100未満	900
		100以上	900
	非盲検維持投与（Day 197～869、8週ごと）	40以上、60未満	3000
		60以上、100未満	3300
		100以上	3600
プラセボ群			
ランダム化比較期	導入投与（Day 1）	40以上、60未満	0
		60以上、100未満	0
		100以上	0
	維持投与（Day 15、71、127）	40以上、60未満	0
		60以上、100未満	0
		100以上	0
非盲検延長期	盲検下導入投与（Day 183）	40以上、60未満	2400
		60以上、100未満	2700
		100以上	3000
	非盲検維持投与（Day 197～869、8週ごと）	40以上、60未満	3000
		60以上、100未満	3300
		100以上	3600

1 記録された最新の体重に基づく。

1.1.4　併用治療

スクリーニング来院時点で IST を受けていた患者は、試験期間中、継続して IST を受けることができることとした。ただし、本試験のランダム化比較期中は、医学的に必要であると治験担当

医師が判断した場合のみ、IST の用量変更又は新たな IST の追加を許容した。

試験期間中、患者に臨床的増悪が認められた際には、レスキュー治療を実施してもよいこととした（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スマフェレシス］、及び免疫グロブリン静注療法［IVIg］等）。

また、レスキュー治療として血液浄化療法、又は IVIg を実施する場合、治験薬の投与を以下のように設定した（詳細は、治験実施計画書 6.5.1.4 項）。

- レスキュー治療の実施が治験薬の投与日以外の場合：血液浄化療法、又は IVIg の終了後 4 時間以内に治験薬を補充投与することとした。また、次の治験薬の投与日は変更せず、計画どおりに実施した。
- レスキュー治療の実施が治験薬の投与日の場合：血液浄化療法、又は IVIg の終了後 4 時間以内に治験薬を投与した。

なお、MG-306 試験では、臨床的増悪を以下のいずれかに該当する場合と定義した。

1. 重症筋無力症（MG）クリーゼ：気管挿管又は術後の抜管遅延が必要なほどの重度の MG による筋力低下。
2. 複視又は眼瞼下垂以外の、いずれかの Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living（MG-ADL）項目のスコアが 3 まで低下したか、ベースラインから 2 ポイント悪化した重度の症状悪化。
3. レスキュー治療を実施しないと患者の健康が危険にさらされる恐れがあると治験担当医師が判断した場合。

1.1.5　有効性の評価項目

MG-306 試験の有効性の主要評価項目は、「MG-ADL 総スコアのベースラインから Week 26 までの変化量」であった。MG-ADL は、MG 患者の関連症状と ADL の機能的遂行能力に焦点を当てた 8 項目からなる質問票（オリジナルの 13 項目の Quantitative Myasthenia Gravis［QMG］スケールの症状に基づく構成要素から 8 項目の MG-ADL 質問票を抽出したもの）であり、治療効果の識別が可能で、バリデートされた臨床的に意義のある評価項目である。なお、MG-ADL は、同じ C5 阻害剤エクリズマブが本邦で gMG に対する効能・効果の承認を取得したときの第 3 相試験（ECU-MG-301 試験）での主要評価項目でもあり、gMG を対象とする他の臨床試験でも主要評価項目として用いられている。

また、副次評価項目として、「QMG 総スコアのベースラインから Week 26 までの変化量」、「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」、「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」、「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」、「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」を設定した。この他、探索的評価項目を設定した。

1.1.6　対象患者数

MG-306 試験の目標患者数は、約 160 名（ラブリズマブ群 80 名、プラセボ群 80 名）とした。エクリズマブの第 3 相試験（ECU-MG-301 試験）の結果に基づき、MG-ADL 総スコアのベースラインから 26 週までの変化量のエクリズマブ群とプラセボ群間の差を-1.9、標準偏差を 3.7 と仮定し、第 I 種の過誤確率を 5%とし、治療群間で差がないとする帰無仮説を独立 2 標本 t 検定で棄却

するための検出力が 90%以上となるようにした。

1.1.7　　統計解析

MG-306 試験での有効性の主解析対象集団は、Full Analysis Set（FAS）とし、Per-protocol 解析対象集団に基づく解析も実施した。

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、反復測定混合効果モデル（MMRM）を使用した。主解析では欠測データの補完は行わなかった。モデルには、指定された各時点での MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量を反応変数として組み込み、治療群、試験来院日及び治療群 × 試験来院日の交互作用、地域を固定カテゴリカル効果として組み込むほか、ベースラインでの MG-ADL 総スコアを固定共変量として組み込んだ。各患者内の反復測定値間の相関関係のモデル化には、無構造分散共分散行列を用いた。収束の問題が発生した場合は、他の共分散構造を実行し、分母の自由度の推定には、Kenward-Rogers 法を使用した。

ベースラインからの変化量に関連するすべての連続副次評価項目は、主要評価項目と同様に MMRM により解析した。MG-ADL の 3 ポイント及び QMG の 5 ポイント以上の改善の評価には、一般化線形混合効果モデル（GLMM）を用いて解析した。このモデルには、指定された各時点での反応変数を従属変数として組み込み、治療群、試験来院日及び治療群 × 試験来院日の交互作用、地域を固定カテゴリカル効果として組み込むほか、ベースラインでの QMG 又は MG-ADL 総スコア（反応変数によって異なる）を固定共変量として組み込んだ。各患者内の反復測定値間の相関関係のモデル化には、無構造分散共分散行列を用いた。

なお、多重性調整のため、閉検定手順を用いて、主要及び副次評価項目の解析での第 I 種の過誤を制御した。主要評価項目が統計学的に有意であった場合、以下の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. MG-QOL15r スコアのベースラインから Week 26 までの変化量
4. 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

仮説検定を 1 から 5 の順序で行い、統計学的に有意でない評価項目（$p > 0.05$）があった場合、残りの評価項目では統計学的に有意な差なしとした。

2　個々の試験結果の要約

MG-306 試験では、最後の患者のランダム化比較期の完了後の 2021 年 5 月 11 日でデータをカットオフし、有効性を評価した。

2.1　試験成績

2.1.1　患者の内訳

MG-306 試験での患者の内訳を Table 4 に示す。

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。全ての患者に治験薬が投与され、データカットオフ時では全ての患者がランダム化比較期を完了又は中止していた。ランダム化比較期を完了した患者は、全体でプラセボ群 83 名（93.3%）、ラブリズマブ群 79 名（91.9%）であった。また、ランダム化比較期を中止した患者はプラセボ群 6 名（6.7%）、ラブリズマブ群 7 名（8.1%）であり、主な中止理由はプラセボ群で治験責任医師の判断、有害事象（各 2 名［2.2%］）、ラブリズマブ群で死亡、同意撤回（各 2 名［2.3%］）であった。

ランダム化比較期を完了後、患者は非盲検延長期に移行し、プラセボ群の患者にもラブリズマブを投与された。非盲検延長期に移行し、ラブリズマブを投与された患者は、プラセボ群で 41 名（日本人 1 名）、ラブリズマブ群で 38 名（日本人 1 名）であった。これらの患者のうち、データカットオフ時に非盲検延長期を継続中であった患者は、プラセボ群で 40 名（97.6%）、ラブリズマブ群で 35 名（92.1%）であった。また、非盲検延長期を中止した患者はプラセボ群で 1 名（2.4%）、ラブリズマブ群で 3 名（7.9%）であり、中止理由は、死亡（各群 1 名［プラセボ群 2.4%、ラブリズマブ群 2.6%］）、同意撤回（ラブリズマブ群 2 名［5.3%］）であった。

Table 4:　患者の内訳（Full Analysis Set 又は非盲検延長集団）［ALXN1210-MG-306 試験］

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 n (%)	ラブリズマブ群 n (%)	プラセボ群 n (%)	ラブリズマブ群 n (%)
ランダム化比較期（Full Analysis Set）				
登録患者	N = 89	N = 86	N = 7	N = 6
治験薬投与患者	89 (100)	86 (100)	7 (100)	6 (100)
ランダム化比較期を完了した患者	83 (93.3)	79 (91.9)	5 (71.4)	5 (83.3)
ランダム化比較期を中止した患者	6 (6.7)	7 (8.1)	2 (28.6)	1 (16.7)
死亡	0	2 (2.3)	0	1 (16.7)
同意撤回	1 (1.1)	2 (2.3)	0	0
治験薬投与の不遵守	0	1 (1.2)	0	0
治験責任医師の判断	2 (2.2)	1 (1.2)	1 (14.3)	0
治験実施計画書からの重大な逸脱	0	1 (1.2)	0	0
有害事象	2 (2.2)	0	0	0
その他	1 (1.1)	0	1 (14.3)	0
非盲検延長期（非盲検延長集団）				
非盲検延長期に移行した患者	N = 41	N = 38	N = 1	N = 1
ラブリズマブ投与患者	41 (100)	38 (100)	1 (100)	1 (100)
データカットオフ時に非盲検延長期を継続中の患者	40 (97.6)	35 (92.1)	1 (100)	1 (100)
非盲検延長期を中止した患者	1 (2.4)	3 (7.9)	0	0
死亡	1 (2.4)	1 (2.6)	0	0
同意撤回	0	2 (5.3)	0	0

注：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のデータを用いた。
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.1.2.3.2.9, 14.1.2.3.5, 14.1.2.3.2.9.J, 14.1.2.3.5.J

2.1.2　解析対象集団

MG-306 試験での解析対象集団を Table 5 に示す。

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 FAS 及び安全性解析対象集団とした。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た。

Table 5:　解析対象集団［ALXN1210-MG-306 試験］

	全体		日本人集団	
	プラセボ群	ラブリズマブ群	プラセボ群	ラブリズマブ群
ランダム化された患者	89	86	7	6
安全性解析対象集団 [a]	89 (100)	86 (100)	7 (100)	6 (100)
Full Analysis Set[b]	89 (100)	86 (100)	7 (100)	6 (100)
Per Protocol 集団 [c]	79 (88.8)	76 (88.4)	-	-
Modified Full Analysis Set[d]	85 (95.5)	80 (93.0)	-	-
PK 解析対象集団 [e]	89 (100)	86 (100)	7 (100)	6 (100)
非盲検延長集団 [f]	41 (46.1)	38 (44.2)	1 (14.3)	1 (16.7)
ラブリズマブ投与集団 [g]	41 (46.1)	86 (100)	1 (14.3)	6 (100)

[a] 治験薬を 1 回以上投与された全ての患者
[b] いずれかの投与群にランダム化され、治験薬を 1 回以上投与された全ての患者
[c] Full Analysis Set のうち、ランダム化比較期中に重大な逸脱がなく、統計解析計画書 6.2 項に規定した全ての基準を満たした患者
[d] Full Analysis Set のうち、ランダム化比較期に COVID-19 の影響を受けた患者を除外した患者
[e] ラブリズマブを 1 回以上投与され評価可能な PK データが得られた全ての患者
[f] 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のデータを用いた。
[g] ランダム化比較期又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のデータを用いた。
略語：COVID-19 = 新型コロナウイルス感染症；PK = 薬物動態
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.1.2.5.9, 14.1.2.5.9.J

2.1.3　患者背景

本項では、患者背景として人口統計学的特性及びベースライン疾患特性を示した。

2.1.3.1　人口統計学的特性

MG-306 試験での FAS の人口統計学的特性を Table 6 に示す。

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、プラセボ群とラブリズマブ群との間で、患者背景に大きな違いは認められなかった。

Table 6:　人口統計学的特性（Full Analysis Set）［ALXN1210-MG-306 試験］

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 (N = 89) n (%)	ラブリズマブ群 (N = 86) n (%)	合計 (N = 175) n (%)	プラセボ群 (N = 7) n (%)	ラブリズマブ群 (N = 6) n (%)	合計 (N = 13) n (%)
性別、n（%）	-	-	-	-	-	-
男性	44 (49.4)	42 (48.8)	86 (49.1)	2 (28.6)	3 (50.0)	5 (38.5)
女性	45 (50.6)	44 (51.2)	89 (50.9)	5 (71.4)	3 (50.0)	8 (61.5)

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 (N = 89) n (%)	ラブリズマブ群 (N = 86) n (%)	合計 (N = 175) n (%)	プラセボ群 (N = 7) n (%)	ラブリズマブ群 (N = 6) n (%)	合計 (N = 13) n (%)
民族、n（%）	-	-		-	-	
非ヒスパニック系又は非ラテン系	78 (87.6)	79 (91.9)	157 (89.7)	7 (100)	6 (100)	13 (100)
報告なし	5 (5.6)	3 (3.5)	8 (4.6)	0	0	0
ヒスパニック系又はラテン系	5 (5.6)	2 (2.3)	7 (4.0)	0	0	0
不明	1 (1.1)	2 (2.3)	3 (1.7)	0	0	0
人種、n（%）	-	-	-	-	-	-
白人	61 (68.5)	67 (77.9)	128 (73.1)	0	0	
アジア人	16 (18.0)	15 (17.4)	31 (17.7)	7 (100)	6 (100)	13 (100)
報告なし	5 (5.6)	2 (2.3)	7 (4.0)	0	0	0
黒人又はアフリカ系アメリカ人	4 (4.5)	2 (2.3)	6 (3.4)	0	0	0
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0	0	0
その他	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0	0	0
不明	1 (1.1)	0	1 (0.6)	0	0	0
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系	0	0	0	0	0	0
初回投与時の年齢（歳）	-	-	-	-	-	-
平均値（標準偏差）	53.3 (16.05)	58.0 (13.82)	55.6 (15.14)	47.7 (11.66)	57.0 (8.53)	52.0 (11.02)
中央値	55.0	61.5	58.0	48.0	56.0	52.0
最小値、最大値	20, 82	19, 79	19, 82	31, 65	47, 72	31, 72
初回投与時の年齢分布、n（%）	-	-	-	-	-	-
18 歳以上 65 歳以下	65 (73.0)	56 (65.1)	121 (69.1)	7 (100)	5 (83.3)	12 (92.3)
65 歳超	24 (27.0)	30 (34.9)	54 (30.9)	0	1 (16.7)	1 (7.7)
ベースライン時の体重（kg）	-	-	-	-	-	-
平均値（標準偏差）	90.9 (29.45)	91.6 (23.37)	91.2 (26.57)	65.9 (25.65)	68.8 (17.88)	67.2 (21.55)
中央値	89.0	91.7	90.0	52.6	68.8	60.9
最小値、最大値	44.1, 185.0	40.0, 165.8	40.0, 185.0	45.9, 110.5	45.5, 98.8	45.5, 110.5
ベースライン時の体重分布、n（%）	-	-	-	-	-	-
40 kg 以上 60 kg 未満	11 (12.4)	7 (8.1)	18 (10.3)	4 (57.1)	2 (33.3)	6 (46.2)
60 kg 以上 100 kg 未満	47 (52.8)	47 (54.7)	94 (53.7)	2 (28.6)	4 (66.7)	6 (46.2)
100 kg 以上	31 (34.8)	32 (37.2)	63 (36.0)	1 (14.3)	0	1 (7.7)
地域（ランダム化での層別因子）、n（%）	-	-	-	-	-	-
北米	40 (44.9)	40 (46.5)	80 (45.7)	0	0	0
欧州	33 (37.1)	31 (36.0)	64 (36.6)	0	0	0
アジア太平洋	9 (10.1)	9 (10.5)	18 (10.3)	0	0	0
日本	7 (7.9)	6 (7.0)	13 (7.4)	7 (100)	6 (100)	13 (100)

注：割合（%）は各群の総患者数に対する割合とした。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。

Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.1.1.1.1, 14.1.1.2.4.1

2.1.3.2　ベースライン疾患特性

MG-306 試験での gMG のベースライン疾患特性を Table 7 に示す。

FAS 全体でのベースラインでの 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。

また、プラセボ群とラブリズマブ群との間で、ベースライン疾患特性に大きな違いは認められなかった。

Table 7:　ベースライン疾患特性（Full Analysis Set）［ALXN1210-MG-306 試験］

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 (N = 89) n (%)	ラブリズマブ群 (N = 86) n (%)	合計 (N = 175) n (%)	プラセボ群 (N = 7) n (%)	ラブリズマブ群 (N = 6) n (%)	合計 (N = 13) n (%)
MG 診断時の年齢（歳）	-	-	-	-	-	-
平均値（標準偏差）	43.7 (19.04)	48.6 (18.54)	46.1 (18.91)	33.9 (11.03)	43.1 (15.25)	38.2 (13.44)
中央値	44.8	50.4	47.9	36.0	39.3	36.0
最小値、最大値	12, 81	12, 77	12, 81	13, 45	29, 68	13, 68
MG と診断されてから同意取得までの期間（年）	-	-	-	-	-	-
平均値（標準偏差）	10.0 (8.90)	9.8 (9.68)	9.9 (9.27)	14.4 (12.19)	14.2 (8.80)	14.3 (10.32)
中央値	7.6	5.7	6.5	15.6	13.9	15.6
最小値、最大値	0.5, 36.1	0.5, 39.5	0.5, 39.5	1.9, 35.2	4.5, 27.3	1.9, 35.2
初発の MG の種類、n（%）	-	-	-	-	-	-
眼筋型 MG	29 (32.6)	21 (24.4)	50 (28.6)	1 (14.3)	2 (33.3)	3 (23.1)
全身型 MG（gMG）	60 (67.4)	65 (75.6)	125 (71.4)	6 (85.7)	4 (66.7)	10 (76.9)
初発が眼筋型 MG であった患者が gMG を発症するまでの期間（月）	-	-	-	-	-	-
n	28	20	48	1	2	3
平均値（標準偏差）	24.1 (54.01)	15.2 (31.20)	20.4 (45.71)	50.0 (NA)	2.5 (2.12)	18.3 (27.47)
中央値	6.0	3.0	4.0	50.0	2.5	4.0
最小値、最大値	1.0, 288.0	1.0, 120.0	1.0, 288.0	50.0, 50.0	1.0, 4.0	1.0, 50.0
スクリーニングまでの MGFA 臨床分類の最悪値、n（%）	-	-	-	-	-	-
クラス IIa	10 (11.2)	12 (14.0)	22 (12.6)	0	2 (33.3)	2 (15.4)
クラス IIb	8 (9.0)	12 (14.0)	20 (11.4)	0	2 (33.3)	2 (15.4)
クラス IIIa	23 (25.8)	12 (14.0)	35 (20.0)	2 (28.6)	0	2 (15.4)
クラス IIIb	18 (20.2)	24 (27.9)	42 (24.0)	0	0	0
クラス IVa	9 (10.1)	5 (5.8)	14 (8.0)	2 (28.6)	0	2 (15.4)
クラス IVb	12 (13.5)	12 (14.0)	24 (13.7)	1 (14.3)	2 (33.3)	3 (23.1)
クラス V	9 (10.1)	8 (9.3)	17 (9.7)	2 (28.6)	0	2 (15.4)
ベースラインの MGFA 臨床分類、n（%）	-	-	-	-	-	-
クラス IIa	24 (27.0)	22 (25.6)	46 (26.3)	1 (14.3)	4 (66.7)	5 (38.5)
クラス IIb	15 (16.9)	17 (19.8)	32 (18.3)	2 (28.6)	1 (16.7)	3 (23.1)
クラス IIIa	34 (38.2)	22 (25.6)	56 (32.0)	2 (28.6)	1 (16.7)	3 (23.1)
クラス IIIb	11 (12.4)	19 (22.1)	30 (17.1)	2 (28.6)	0	2 (15.4)
クラス IVa	4 (4.5)	2 (2.3)	6 (3.4)	0	0	0
クラス IVb	1 (1.1)	4 (4.7)	5 (2.9)	0	0	0
ベースラインの MG-ADL 総スコア	-	-	-	-	-	-
平均値（標準偏差）	8.9 (2.30)	9.1 (2.62)	9.0 (2.46)	9.3 (2.14)	9.0 (3.10)	9.2 (2.51)
中央値	9.0	9.0	9.0	9.0	8.5	9.0
最小値、最大値	6.0, 15.0	6.0, 24.0	6.0, 24.0	7.0, 12.0	6.0, 14.0	6.0, 14.0

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 (N = 89) n (%)	**ラブリズマブ群 (N = 86) n (%)**	**合計 (N = 175) n (%)**	**プラセボ群 (N = 7) n (%)**	**ラブリズマブ群 (N = 6) n (%)**	**合計 (N = 13) n (%)**
ベースラインの QMG 総スコア	-	-	-	-	-	-
平均値（標準偏差）	14.5 (5.26)	14.8 (5.21)	14.7 (5.22)	11.9 (5.76)	12.2 (6.05)	12.0 (5.64)
中央値	14.0	15.0	15.0	13.0	11.5	13.0
最小値、最大値	2.0, 27.0	6.0, 39.0	2.0, 39.0	2.0, 19.0	6.0, 22.0	2.0, 22.0
スクリーニングまでの人工呼吸器の使用、n（%）	13 (14.6)	17 (19.8)	30 (17.1)	2 (28.6)	1 (16.7)	3 (23.1)
スクリーニングまでに MG クリーゼを含む MG 増悪を発現したことがある患者数、n（%）	57 (64.0)	58 (67.4)	115 (65.7)	7 (100)	4 (66.7)	11 (84.6)
スクリーニングまでに MG 増悪を発現したことがある患者数、n（%）	53 (59.6)	52 (60.5)	105 (60.0)	6 (85.7)	4 (66.7)	10 (76.9)
MG 増悪時に MG 治療薬を使用していた患者数、n（%）	51 (57.3)	47 (54.7)	98 (56.0)	6 (85.7)	4 (66.7)	10 (76.9)
スクリーニングまでの MG 増悪の発現回数の合計、n	169	100	269	23	15	38
スクリーニングまでの人年[a]	887.0	846.8	1733.8	100.7	85.3	186.0
100 人年あたりの MG 増悪	19.1	11.8	15.5	22.8	17.6	20.4
スクリーニングまでに MG クリーゼを発現したことがある患者数、n（%）	17 (19.1)	21 (24.4)	38 (21.7)	1 (14.3)	1 (16.7)	2 (15.4)
MG クリーゼ発現時に MG 治療薬を使用していた患者数、n（%）	17 (19.1)	19 (22.1)	36 (20.6)	1 (14.3)	1 (16.7)	2 (15.4)
スクリーニングまでの MG クリーゼの発現回数の合計、n	33	35	68	3	2	5
100 人年あたりの MG クリーゼ発現	3.7	4.1	3.9	3.0	2.3	2.7

注：割合（%）は各群の総患者数を母数とした。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。

[a] 人年 ＝ （同意取得日 - MG と診断された日 + 1）/365.25

略語：gMG = 全身型重症筋無力症；MG = 重症筋無力症；MG-ADL = Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living；MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America；QMG = Quantitative Myasthenia Gravis

Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.1.3.1.1.1, 14.1.1.1.1, 14.1.3.1.1.1.J, 14.1.1.2.4.1

2.1.3.2.1　スクリーニング前 2 年間の入院

MG-306 試験でのスクリーニング前 2 年間の入院を Table 8 に示す。

FAS 全体でスクリーニング前 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り、その回数の中央値は 1.0 回であった。

Table 8:　スクリーニング前 2 年間の入院（Full Analysis Set）[ALXN1210-MG-306 試験]

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 (N = 89) n (%)	ラブリズマブ群 (N = 86) n (%)	合計 (N = 175) n (%)	プラセボ群 (N = 7) n (%)	ラブリズマブ群 (N = 6) n (%)	合計 (N = 13) n (%)
スクリーニング前 2 年間に入院の経験がある患者、n（%）	-	-	-	-	-	-
あり	39 (44)	43 (50)	82 (47)	5 (71)	4 (67)	9 (69)
なし	50 (56)	43 (50)	93 (53)	2 (29)	2 (33)	4 (31)
入院回数、n	-	-	-	-	-	-
患者数	39	43	82	5	4	9
平均値（標準偏差）	2.3 (1.64)	2.3 (1.97)	2.3 (1.81)	3.4 (2.79)	2.3 (0.96)	2.9 (2.15)
中央値	2.0	2.0	2.0	2.0	2.5	2.0
最小値、最大値	1.0, 8.0	1.0, 11.0	1.0, 11.0	1.0, 8.0	1.0, 3.0	1.0, 8.0
合計回数	91	98	189	17	9	26
MG に関連する入院回数、n	-	-	-	-	-	-
患者数	32	32	64	3	3	6
平均値（標準偏差）	2.0 (1.72)	2.0 (1.97)	2.0 (1.83)	4.7 (3.06)	2.7 (0.58)	3.7 (2.25)
中央値	1.0	1.0	1.0	4.0	3.0	3.0
最小値、最大値	1.0, 8.0	1.0, 11.0	1.0, 11.0	2.0, 8.0	2.0, 3.0	2.0, 8.0
合計回数	64	64	128	14	8	22
人年（スクリーニング前 2 年間）[a]	166.9	161.4	328.3	13.9	12.0	25.9
100 人年あたりの入院回数	54.5	60.7	57.6	122.3	75.0	100.4
100 人年あたりの MG に関連する入院回数	38.3	39.7	39.0	100.7	66.7	84.9
入院期間（日数）[b,c]	-	-	-	-	-	-
入院回数	85	91	176	17	9	26
平均値（標準偏差）	9.9 (9.37)	10.9 (18.80)	10.4 (14.98)	15.5 (10.05)	21.8 (10.00)	17.7 (10.29)
中央値	7.0	6.0	6.0	12.0	23.0	16.5
最小値、最大値	1.0, 45.0	1.0, 162.0	1.0, 162.0	2.0, 37.0	6.0, 39.0	2.0, 39.0
合計	839	994	1833	264	196	460
MG に関連する入院期間（日数）[b,c]	-	-	-	-	-	-
入院回数	60	61	121	14	8	22
平均値（標準偏差）	11.6 (10.33)	13.8 (22.35)	12.7 (17.42)	18.3 (8.83)	23.8 (8.61)	20.3 (8.96)
中央値	10.0	8.0	9.0	13.5	23.0	22.0
最小値、最大値	1.0, 45.0	1.0, 162.0	1.0, 162.0	10.0, 37.0	9.0, 39.0	9.0, 39.0
合計	693	839	1532	256	190	446

[a] 人年 ＝ （同意取得日 - MG と診断された日 + 1）/365.25。なお、2 年以上前に診断された患者は 2 年とした。
[b] 入院日数 ＝ （退院日 – 入院日） + 1
[c] 入院期間のデータがあるものを対象とした。
略語：MG = 重症筋無力症
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.1.3.2.1, 14.1.3.2.1.J

2.1.4　前治療及び併用治療

MG-306 試験の安全性解析対象集団での前治療及び併用治療を Table 9 に示す。

プラセボ群とラブリズマブ群との間で、前治療に大きな違いは認められなかった。安全性解析対象集団全体では、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をほとんどの患者が使用していた（94.9%）。また、プレドニゾン／プレドニゾロン及びその他の IST も多くの患者が使用していた（80%超）。さらに、レスキュー治療として、血液浄化療法を約 25%の患者が、IVIg を約 40%の患者が使用し、慢性治療として、血液浄化療法を約 10%の患者

が、IVIg を約 25%の患者が使用していた。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（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 治験総括報告書［CSR］Table 14.1.4.18.2）。

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（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.1.4.18.2）。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（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.1.4.20.2）。

また、本試験では、レスキュー治療として、血液浄化療法、又は IVIg を実施してよいこととした（1.1.4 項）。ランダム化比較期にレスキュー治療である IVIg を実施した患者の割合はプラセボ群（14.6%）の方がラブリズマブ群（5.8%）より高かった。なお、血液浄化療法を実施した患者の割合はいずれの群でも低かった（約 1～2%）（Table 9）。

なお、非盲検延長期には、治験担当医師の判断により IST の用量などを変更することが許容されていた。非盲検延長期に症状が改善したためにコルチコステロイドを減量した患者は 26.6%であり、MG の併用治療を変更した理由として最も多かった（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.1.5.25.5）。

Table 9:　前治療及び併用治療（安全性解析対象集団）［ALXN1210-MG-306 試験］

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 (N = 89) n (%)	ラブリズマブ群 (N = 86) n (%)	合計 (N = 175) n (%)	プラセボ群 (N = 7) n (%)	ラブリズマブ群 (N = 6) n (%)	合計 (N = 13) n (%)
前治療						
診断からスクリーニングまでの MG 治療歴	-	-	-	-	-	-
コリンエステラーゼ阻害剤、n（%）	-	-	-	-	-	-
あり	84 (94.4)	82 (95.3)	166 (94.9)	5 (71.4)	4 (66.7)	9 (69.2)
なし	5 (5.6)	4 (4.7)	9 (5.1)	2 (28.6)	2 (33.3)	4 (30.8)
プレドニゾン／プレドニゾロン、n（%）	-	-	-	-	-	-
あり	76 (85.4)	65 (75.6)	141 (80.6)	7 (100)	6 (100)	13 (100)
なし	13 (14.6)	21 (24.4)	34 (19.4)	0	0	0
プレドニゾン／プレドニゾロン以外の IST、n（%）	-	-	-	-	-	-
あり	73 (82.0)	70 (81.4)	143 (81.7)	7 (100)	5 (83.3)	12 (92.3)
なし	16 (18.0)	16 (18.6)	32 (18.3)	0	1 (16.7)	1 (7.7)
血液浄化療法（レスキュー治療）、n（%）	-	-	-	-	-	-
あり	23 (25.8)	23 (26.7)	46 (26.3)	2 (28.6)	2 (33.3)	4 (30.8)
なし	66 (74.2)	63 (73.3)	129 (73.7)	5 (71.4)	4 (66.7)	9 (69.2)
血液浄化療法（慢性治療）、n（%）	-	-	-	-	-	-
あり	7 (7.9)	7 (8.1)	14 (8.0)	0	0	0
なし	82 (92.1)	79 (91.9)	161 (92.0)	7 (100)	6 (100)	13 (100)

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 (N = 89) n (%)	**ラブリズマブ群 (N = 86) n (%)**	**合計 (N = 175) n (%)**	**プラセボ群 (N = 7) n (%)**	**ラブリズマブ群 (N = 6) n (%)**	**合計 (N = 13) n (%)**
IVIg（レスキュー治療）、n（%）	-	-	-	-	-	-
あり	39 (43.8)	30 (34.9)	69 (39.4)	3 (42.9)	3 (50.0)	6 (46.2)
なし	50 (56.2)	56 (65.1)	106 (60.6)	4 (57.1)	3 (50.0)	7 (53.8)
IVIg（慢性治療）、n（%）	-	-	-	-	-	-
あり	22 (24.7)	24 (27.9)	46 (26.3)	1 (14.3)	0	1 (7.7)
なし	67 (75.3)	62 (72.1)	129 (73.7)	6 (85.7)	6 (100)	12 (92.3)
併用治療						
治験薬投与開始時に併用していた IST、n（%）	-	-	-	-	-	-
コルチコステロイド	65 (73.0)	56 (65.1)	121 (69.1)	6 (85.7)	6 (100)	12 (92.3)
アザチオプリン	22 (24.7)	18 (20.9)	40 (22.9)	1 (14.3)	0	1 (7.7)
ミコフェノール酸モフェチル	24 (27.0)	24 (27.9)	48 (27.4)	0	0	0
シクロスポリン	4 (4.5)	6 (7.0)	10 (5.7)	2 (28.6)	2 (33.3)	4 (30.8)
タクロリムス	12 (13.5)	8 (9.3)	20 (11.4)	4 (57.1)	3 (50.0)	7 (53.8)
ランダム化比較期での血液浄化療法の実施	1 (1.1)	2 (2.3)	3 (1.7)	0	0	0
ランダム化比較期での IVIg の実施	13 (14.6)	5 (5.8)	18 (10.3)	1 (14.3)	0	1 (7.7)

注：割合（%）は各群の総患者数に対する割合とした。患者が同じ薬剤を複数使用した場合でも、その薬剤の使用を 1 回としてカウントした。ランダム化比較期での血液浄化療法又は IVIg の実施は、治験薬の初回投与時／後から Week 26 までに実施した血液浄化療法又は IVIg を収集した。
略語：FAS = Full Analysis Set；IST= 免疫抑制療法；IVIg = 免疫グロブリン静注療法；MG = 重症筋無力症
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.1.4.4.2, 14.1.4.12.2, 14.1.5.8.2, 14.1.5.10.2, 14.1.4.4.2.J, 14.1.4.12.2.J, 14.1.5.8.2.J, 14.1.5.10.2.J

2.1.5　有効性の結果

MG-306 試験の有効性の結果は、ランダム化比較期（2.1.5.1 項）、非盲検延長期（2.1.5.1.3.2 項）に分けて述べる。

2.1.5.1　ランダム化比較期

本項では FAS を対象としたランダム化比較期の結果を示す。

2.1.5.1.1　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 10、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。

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（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 16）。MG-ADL 総スコアの変化量の推移としては、ラブリズマブ群では Week 1 で低下（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（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.2.1.1.2.1）。

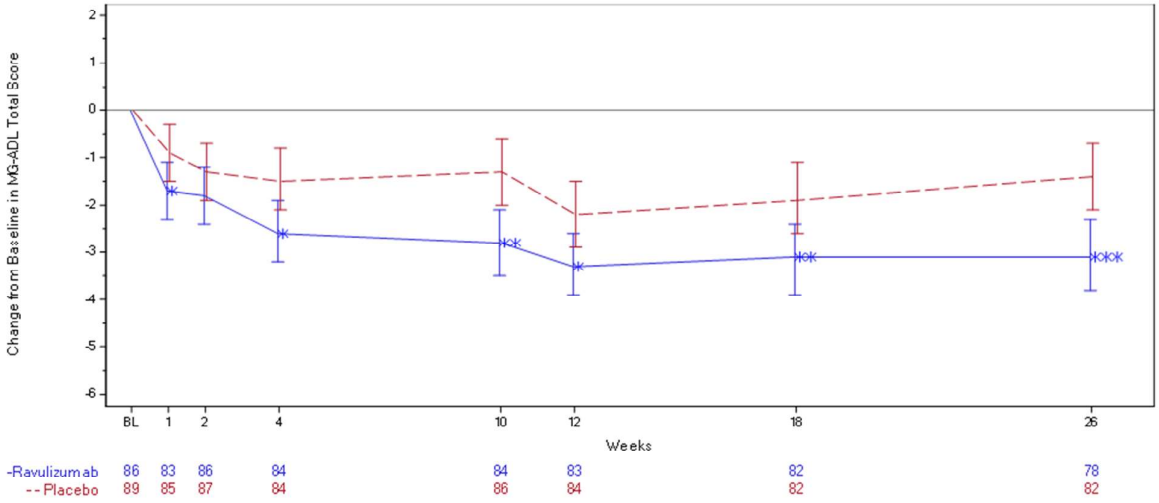
日本人集団でも、MG-ADL 総スコアのベースラインから Week 26 までの変化量の最小二乗平均（SEM）は、プラセボ群で-0.6（1.05）、ラブリズマブ群で-3.7（1.19）であり（最小二乗平均の差［SEM］：-3.1［1.54］）、FAS 全体と一貫し、ラブリズマブ群で良好な改善が認められた。

Table 10: 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)	

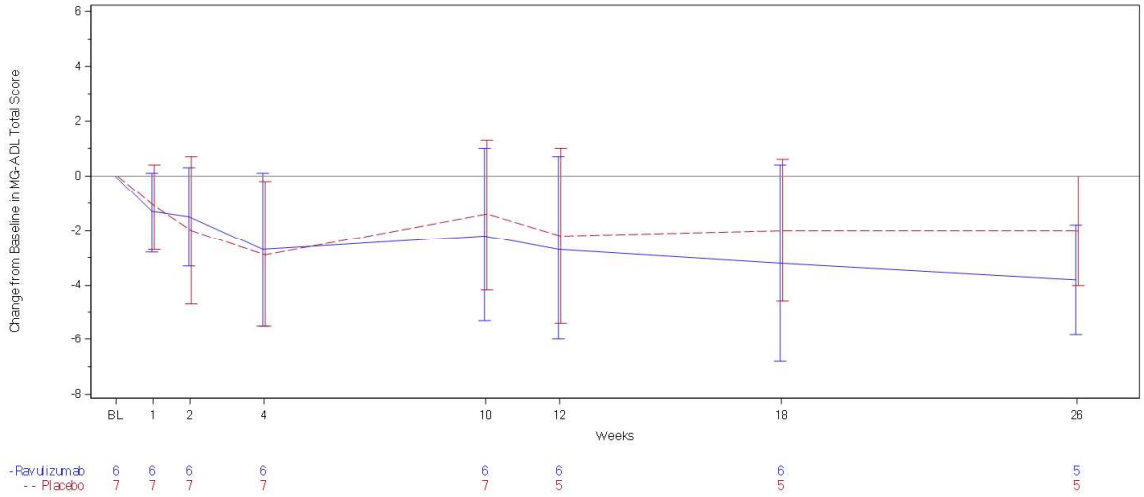
注：ベースライン値は、治験薬の初回投与前に得られた最後の評価値とした。推定値は、治療群、層別因子である地域、ベースライン時及び来院時の MG-ADL 総スコア、治療群 × 試験来院日の交互作用を組み込んだ MMRM に基づいて算出した（日本人集団では、地域を除外した）。制限付き最尤法（REML）に基づく MMRM から得られた p 値により、両投与群の最小二乗平均が等しいかどうかを検定した。無構造分散共分散行列を用いた。
略語：CI＝ 信頼区間；MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living；MMRM =反復測定混合効果モデル；SEM＝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

2.1.5.1.2　　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. MG-QOL15r スコアのベースラインから Week 26 までの変化量
4. 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、統計学的に有意な差が認められた。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（p = 0.0636）、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、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。

2.1.5.1.2.1　　QMG 総スコアの変化量

MG-306 試験の「QMG 総スコアのベースラインから Week 26 までの変化量」の結果を Table 11、FAS 全体での変化量の推移を Figure 4 に示す。

FAS 全体での QMG 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（SEM）は、プラセボ群で-0.8（0.45）、ラブリズマブ群で-2.8（0.46）であり、プラセボ群と比較してラブリズマブ群での QMG 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]:-2.0[0.59]、p = 0.0009）。また、QMG 総スコアの変化量の推移としては、ラブリズマブ群では Week 1 で低下（改善）が認められ（各群での最小二乗平均［SEM］：プラセボ群 -0.5［0.35］、ラブリズマブ群

-1.6［0.35］、最小二乗平均の差［SEM］: -1.2［0.43］、名目上 p 値 : 0.0084）、その後持続した（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.2.2.1.1.2.1）。

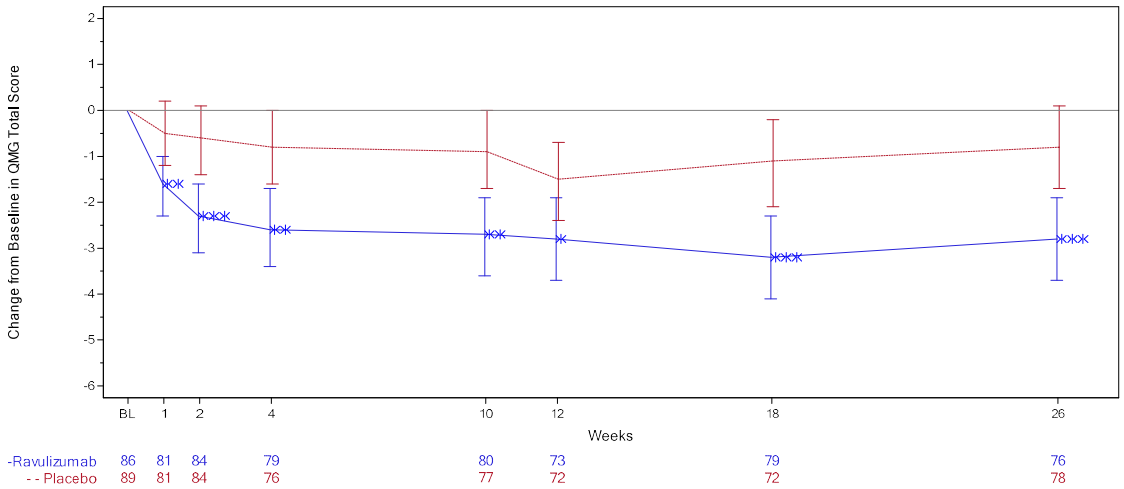
日本人集団では、プラセボ群とラブリズマブ群で大きな差はみられなかった。

Table 11:　QMG 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	78/89	76/86	-	-
	最小二乗平均（SEM）	-0.8 (0.45)	-2.8 (0.46)	-2.0 (0.59)	0.0009
	95% CI	(-1.7, 0.1)	(-3.7, -1.9)	(-3.2, -0.8)	
日本人集団	n/N	5/7	5/6	-	-
	最小二乗平均（SEM）	-0.6 (1.28)	-0.4 (1.24)	0.2 (1.78)	-
	95% CI	(-3.2, 2.0)	(-2.9, 2.2)	(-3.4, 3.9)	

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。なお、QMG 総スコアの評価の実施前 10 時間以内にコリンエステラーゼ阻害剤を投与していた場合は、スクリーニング来院時の評価をベースラインとして使用した。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 QMG 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；MMRM＝反復測定混合効果モデル；QMG＝Quantitative Myasthenia Gravis；SEM＝ 標準誤差
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.2.2.1.1.1.1, 14.2.2.1.1.3.1

Figure 4:　ランダム化比較期での QMG 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。なお、QMG 総スコアの評価の実施前 10 時間以内にコリンエステラーゼ阻害剤を投与していた場合は、スクリーニング来院時の評価をベースラインとして使用した。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 QMG 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；MMRM＝反復測定混合効果モデル；QMG＝Quantitative Myasthenia Gravis
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Figure 14.2.2.1.1.1.1

2.1.5.1.2.2　QMG 総スコアの 5 ポイント以上の改善

MG-306 試験の「ベースラインから Week 26 までの QMG 総スコアの 5 ポイント以上の改善」

の結果を Table 12、QMG 総スコアのベースラインから Week 26 までに低下したポイントごとの患者の割合を Figure 5 に示す。

FAS 全体での QMG 総スコアが 5 ポイント以上改善した患者の Adjusted Percentage（95%信頼区間［CI］）は、プラセボ群で 11.3%（5.6, 21.5）、ラブリズマブ群で 30.0%（19.2, 43.5）であり、プラセボ群と比較してラブリズマブ群で有意に高かった（オッズ比［95%CI］: 3.350［1.443, 7.777］、p = 0.0052）。

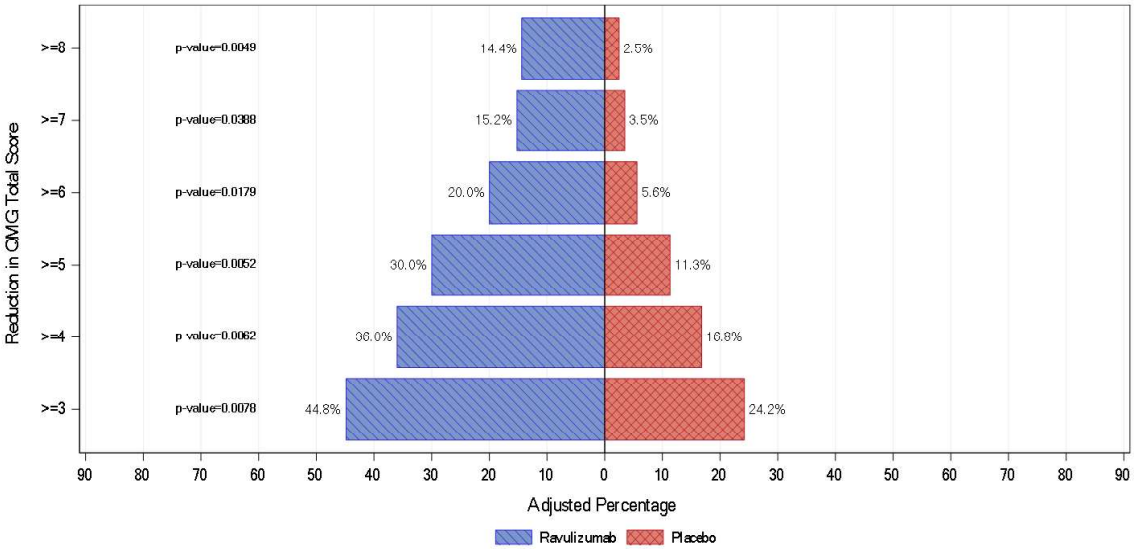
なお、日本人集団では、ラブリズマブ群で QMG 総スコアが 5 ポイント以上の改善に該当する患者がいなかったため、Adjusted Percentage を算出できなかった（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.2.2.2.1.3.1、14.2.2.2.1.12.1）。

Table 12:　ベースラインから Week 26 までの QMG 総スコアの 5 ポイント以上の改善（Full Analysis Set）［ALXN1210-MG-306 試験］

	プラセボ群	ラブリズマブ群	治療効果	p 値
N	89	86	-	-
Adjusted Percentage (95% CI)	11.3% (5.6, 21.5)	30.0% (19.2, 43.5)	-	-
オッズ比	-	-	3.350	0.0052
オッズ比の 95% CI	-	-	(1.443, 7.777)	

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。なお、QMG 総スコアの評価の実施前 10 時間以内にコリンエステラーゼ阻害剤を投与していた場合は、スクリーニング来院時の評価をベースラインとして使用した。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 QMG 総スコア、治療群 × 試験来院日の交互作用を組み込んだ GLMM に基づいて算出した。無構造分散共分散行列を用いた。
略語：CI = 信頼区間；GLMM = 一般化線形混合効果モデル；QMG = Quantitative Myasthenia Gravis
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.2.2.2.1.1.1

Figure 5:　QMG 総スコアのベースラインから Week 26 までに低下したポイントごとの患者の割合（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。なお、QMG 総スコアの評価の実施前 10 時間以内にコリンエステラーゼ阻害剤を投与していた場合は、スクリーニング来院時の評価をベースラインとして使用した。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 QMG 総スコア、治療群 × 試験来院日の交互作用を組み込んだ GLMM に基づいて算出した。無構造分散共分散行列を用いた。
略語：GLMM = 一般化線形混合効果モデル；QMG = Quantitative Myasthenia Gravis
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Figure 14.2.2.2.1.2.1