2.1.5.1.2.3　MG-QOL15r スコアの変化量

MG-306 試験の「MG-QOL15r 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 13、FAS 全体での変化量の推移を Figure 6 に示す。

FAS 全体での MG-QOL15r 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-1.6（0.70）、ラブリズマブ群で-3.3（0.71）であり、統計学的な有意差は認められなかったものの、プラセボ群と比較してラブリズマブ群の方が大きく低下した（最小二乗平均の差［SEM］：-1.7［0.89］、p = 0.0636）。また、MG-QOL15r スコアの変化量の推移として、ラブリズマブ群での低下が Week 4 で認められ、その後持続した。

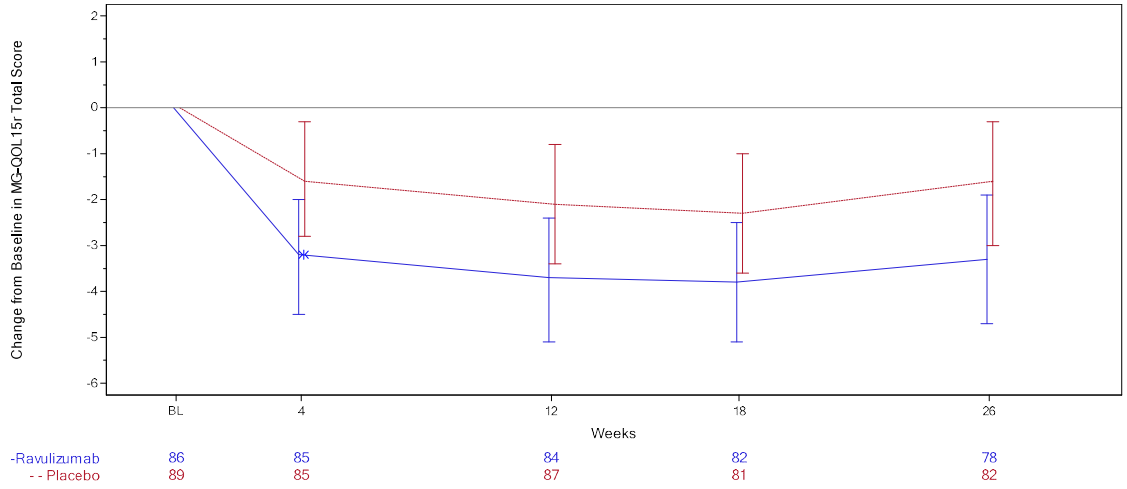
日本人集団でも、MG-QOL15r スコアのベースラインから Week 26 までの変化量の最小二乗平均（SEM）は、プラセボ群で 0.8（1.46）、ラブリズマブ群で-4.8（1.56）であり（最小二乗平均の差［SEM］：-5.7［2.14］）、FAS 全体と一貫し、ラブリズマブ群で大きく低下した。

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］

		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）	-1.6 (0.70)	-3.3 (0.71)	-1.7 (0.89)	0.0636
	95% CI	(-3.0, -0.3)	(-4.7, -1.9)	(-3.4, 0.1)	
日本人集団	n/N	5/7	5/6	-	-
	最小二乗平均（SEM）	0.8 (1.46)	-4.8 (1.56)	-5.7 (2.14)	-
	95% CI	(-2.6, 4.3)	(-8.5, -1.1)	(-10.7, -0.6)	

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-QOL15r 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。無構造共分散構造を用いた。
略語：CI = 信頼区間；MG-QOL15r = Revised 15 Component Myasthenia Gravis Quality of Life；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 14.2.2.3.1.1.1, 14.2.2.3.1.3.1

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]



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-QOL15r 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-QOL15r = Revised 15 Component Myasthenia Gravis Quality of Life；MMRM = 反復測定混合効果モデル
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Figure 14.2.2.3.1.1.1

2.1.5.1.2.4　Neuro-QOL Fatigue スコアの変化量

MG-306 試験の「Neuro-QOL Fatigue 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 14、FAS 全体での変化量の推移を Figure 7 に示す。

FAS 全体での Neuro-QOL Fatigue 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-4.8（1.87）、ラブリズマブ群で-7.0（1.92）であり、プラセボ群と比較してラブリズマブ群の方が大きく低下した（最小二乗平均の差［SEM］: -2.2［2.42］）。また、Neuro-QOL Fatigue スコアの変化量の推移として、ラブリズマブ群での低下が Week 4 で認められ、その後持続した。

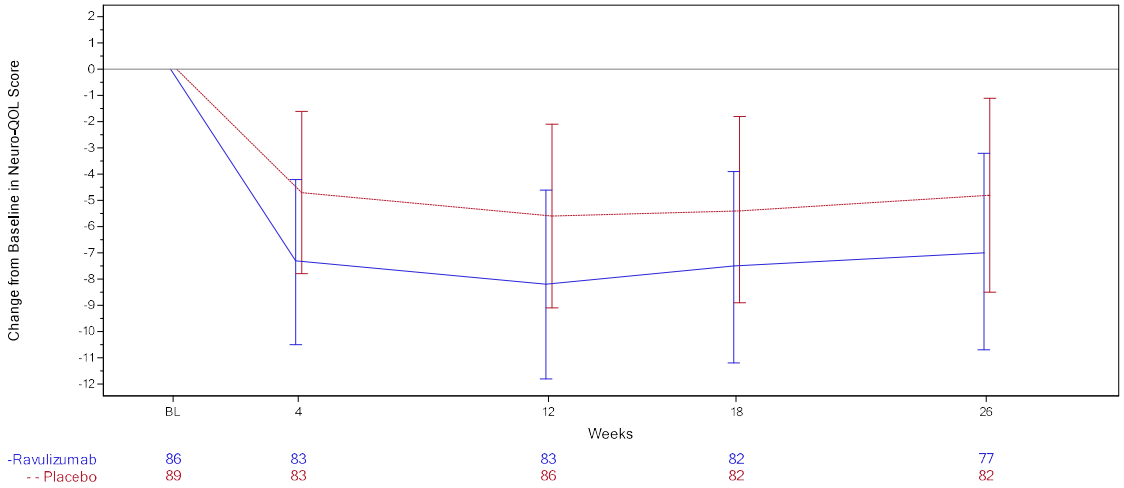
日本人集団でも、Neuro-QOL Fatigue スコアのベースラインから Week 26 までの変化量の最小二乗平均（SEM）は、プラセボ群で-4.7（7.70）、ラブリズマブ群で-9.0（7.96）であり（最小二乗平均の差［SEM］: -4.3［11.09］）、FAS 全体と一貫し、ラブリズマブ群で大きく低下した。

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］

		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（参考）
全体	n/N	82/89	77/86	-	-
	最小二乗平均（SEM）	-4.8 (1.87)	-7.0 (1.92)	-2.2 (2.42)	0.3734
	95% CI	(-8.5, -1.1)	(-10.7, -3.2)	(-6.9, 2.6)	
日本人集団	n/N	5/7	5/6	-	-
	最小二乗平均（SEM）	-4.7 (7.70)	-9.0 (7.96)	-4.3 (11.09)	-
	95% CI	(-25.1, 15.6)	(-30.3, 12.3)	(-33.8, 25.2)	

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 Neuro-QOL Fatigue 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；Neuro-QOL＝Neurological Quality of Life；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 14.2.2.4.1.1.1, 14.2.2.4.1.3.1

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］



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 Neuro-QOL Fatigue 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。無構造分散共分散行列を用いた。
略語： BL＝ベースライン；Neuro-QOL＝Neurological Quality of Life；MMRM＝反復測定混合効果モデル
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Figure 14.2.2.4.1.1.1

2.1.5.1.2.5　MG-ADL 総スコアの 3 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 MG-ADL 総スコアの 3 ポイント以上の改善」の結果を Table 15、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を Figure 8 に示す。

FAS 全体での MG-ADL 総スコアの 3 ポイント改善した患者の Adjusted Percentage（95%CI）は、プラセボ群で 34.1%（23.8, 46.1）、ラブリズマブ群で 56.7%（44.3, 68.3）であり、プラセボ群と比較してラブリズマブ群で高かった（オッズ比［95%CI］: 2.526［1.330, 4.799］）。

日本人集団でも MG-ADL 総スコアの 3 ポイント改善した患者の Adjusted Percentage（95%CI）

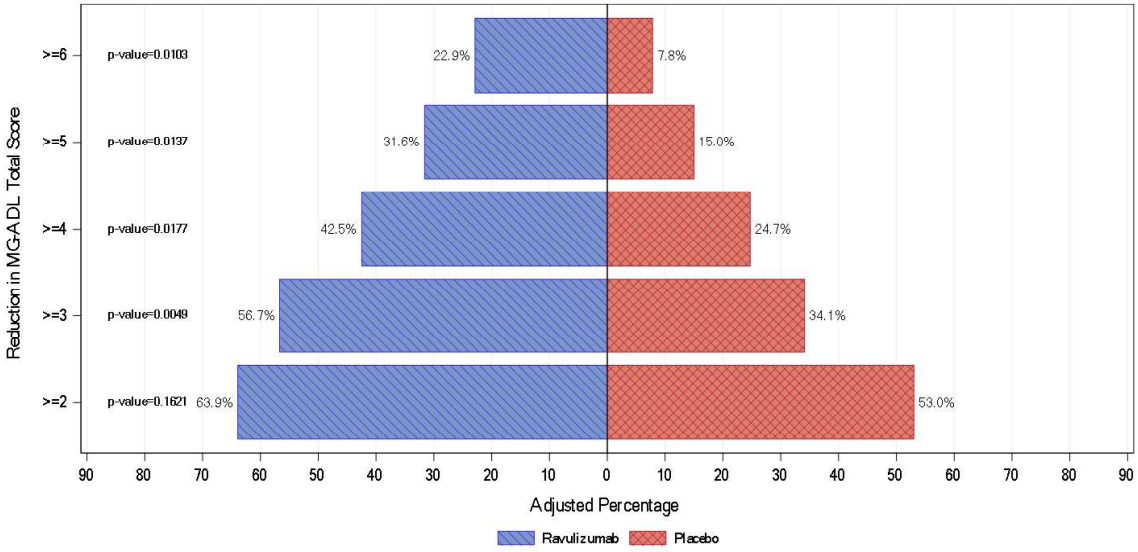
は、プラセボ群で 41.4%（8.9, 83.6）、ラブリズマブ群で 76.4%（25.5, 96.8）であり（オッズ比［95%CI］: 4.583［0.230, 91.288］）、FAS 全体と一貫し、ラブリズマブ群での割合が高かった。

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］

		プラセボ群	ラブリズマブ群	治療効果（オッズ比［95% CI］）	p 値（参考）
全体	N	89	86	-	-
	Adjusted Percentage（95% CI）	34.1% (23.8, 46.1)	56.7% (44.3, 68.3)	2.526 (1.330, 4.799)	0.0049
日本人集団	N	7	6	-	-
	Adjusted Percentage（95% CI）	41.4% (8.9, 83.6)	76.4% (25.5, 96.8)	4.583 (0.230, 91.288)	-

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 GLMM に基づいて算出した（日本人集団では、地域を除外した）。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；MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.2.2.5.1.1.1, 14.2.2.5.1.3.1, 14.2.2.5.1.11.1

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］



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 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；MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Figure 14.2.2.5.1.2.1

2.1.5.1.3　探索的評価項目

探索的評価項目でもプラセボ群と比較してラブリズマブ群で良好な結果が認められた。

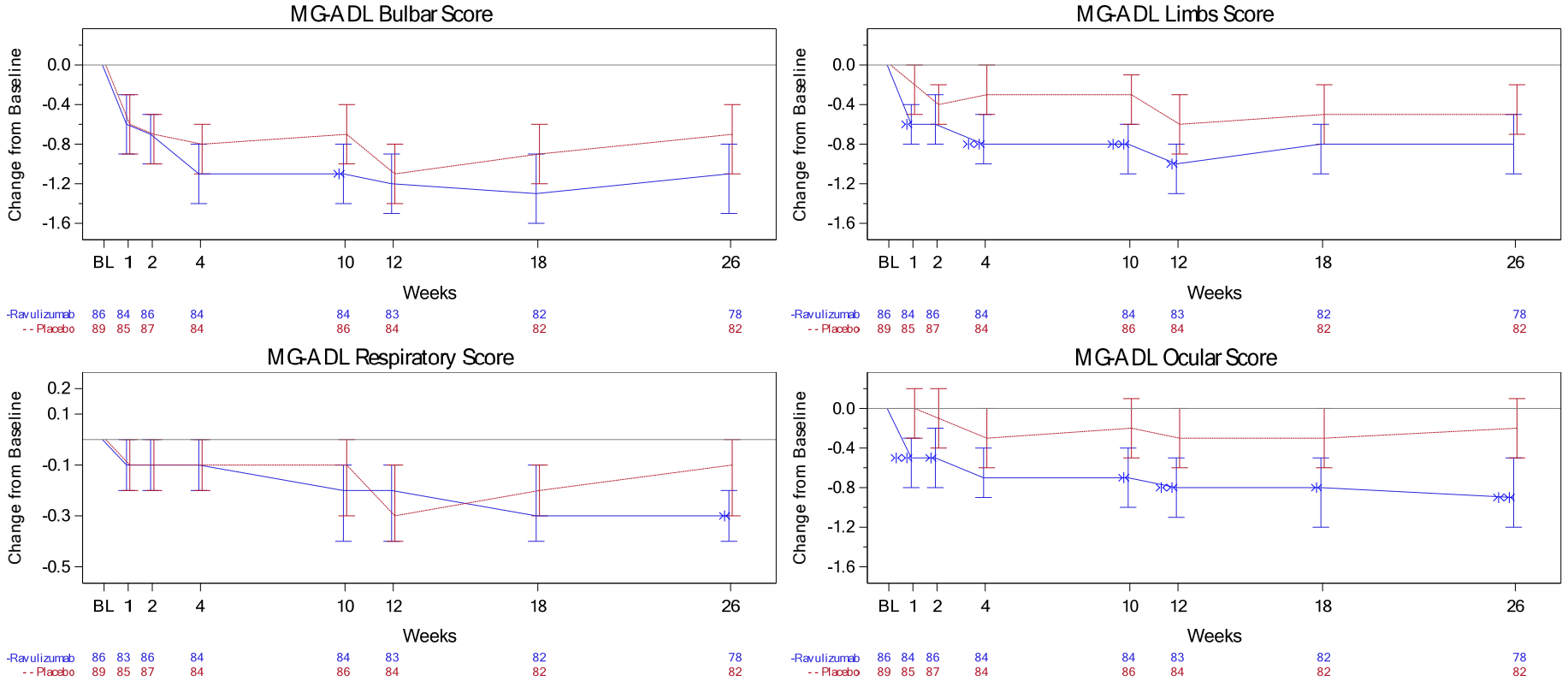
2.1.5.1.3.1　MG-ADL サブコンポーネント

MG-ADL サブコンポーネントのベースラインから Week 26 までの変化量を Figure 9 に示す。

MG-ADL のいずれのサブコンポーネントでも（眼筋、四肢筋、呼吸筋及び球症状）、Week 26 で

はプラセボ群に比べてラブリズマブ群で良好な結果が認められた。特に、眼筋、四肢筋では、ラブリズマブ群での低下が Week 1 で認められ、その後 Week 26 まで持続した。

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］



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 のサブコンポーネントのスコア、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。無構造共分散構造を用いた。
* = 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
用語：Bulbar = 球症状；Respiratory = 呼吸筋；Limbs = 四肢筋；Ocular = 眼筋
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Figure 14.2.3.4.1.1

2.1.5.1.3.2 MGFA-PIS

Myasthenia Gravis Foundation of America Post-intervention Status（MGFA-PIS）の結果、Week 26 で改善により軽微症状（MM）を達成した患者の割合は、ラブリズマブ群で 25.6%（20/78 名）であり、プラセボ群の 9.9%（8/81 名）と比較して高かった（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.2.3.2.2.1）。

2.1.5.1.3.3 入院

ランダム化比較期に入院した患者の割合は、ラブリズマブ群とプラセボ群で同程度であり（プラセボ群 21%［19/89 名］、ラブリズマブ群 19%［16/86 名］）、多くの患者は MG に関連しない入院であった。また、MG に関連する入院では、ラブリズマブ群と比較してプラセボ群で合計回数が多く、また、合計期間が長かった（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.2.3.6.1.1）。

2.1.5.1.3.4 臨床的増悪

MG-306 試験では、臨床的増悪を 1.1.4 項に記載したように定義した。ランダム化比較期では、ラブリズマブ群で臨床的増悪が認められた患者の割合は 9.3%（8/86 名）であり、プラセボ群の 16.9%（15/89 名）と比較して低かった。また、レスキュー治療を実施した患者の割合もラブリズマブ群（9.3%、8/86 名）の方がプラセボ群（15.7%、14/89 名）と比較して低かった（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.2.3.7.1.1）。

2.1.5.2 非盲検延長期

非盲検延長期では、プラセボ群の患者にもランダム化比較期完了後の Week 26 時点でラブリズマブが投与開始され、ラブリズマブ群の患者には継続してラブリズマブが投与された。本項では非盲検延長集団（プラセボ／ラブリズマブ群 41 名、ラブリズマブ／ラブリズマブ群 38 名［いずれも日本人 1 名を含む］）を対象に、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た Week 52 までの非盲検延長期での結果を示す。

2.1.5.2.1 MG-ADL 総スコアの変化量

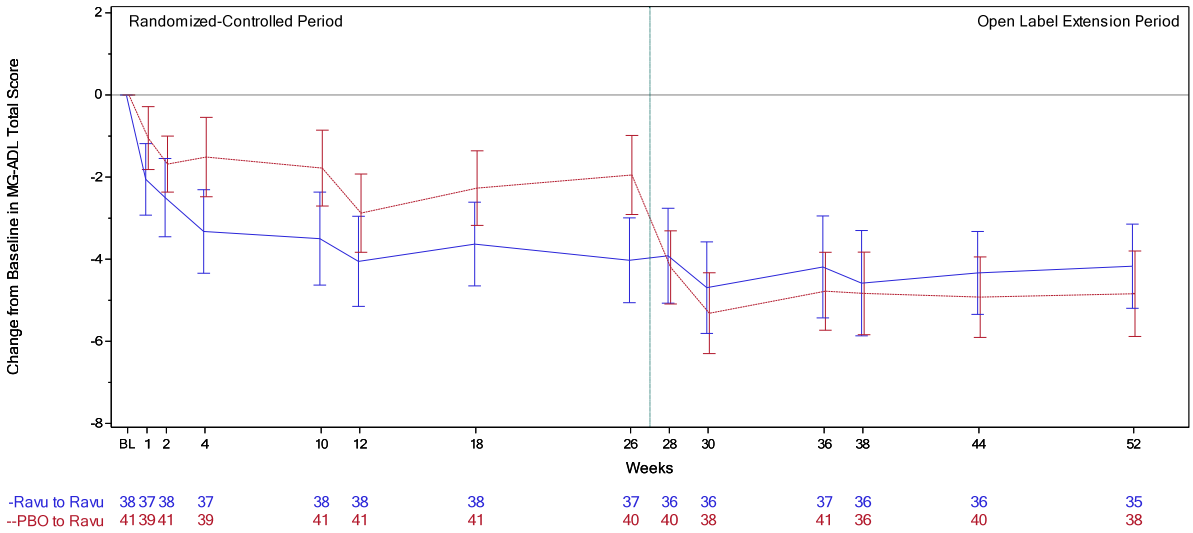
非盲検延長集団全体での MG-ADL 総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量の推移を Figure 10 に示す。

プラセボ／ラブリズマブ群では、ランダム化比較期完了後の Week 26 時点でラブリズマブが投与開始された。MG-ADL 総スコアの改善が Week 28（ラブリズマブ投与開始後の初回評価時点）で認められ、その後 Week 52 まで持続した。ラブリズマブ／ラブリズマブ群でもランダム化比較期に認められた改善はその後 Week 52 まで持続した。

また、ラブリズマブ／ラブリズマブ群で MG-ADL 総スコアが 3 ポイント以上改善した患者の割合は、Week 26 時点で約 70%（26/37 名）であった以降、Week 52 まで約 70%と同様の高い割合で推移した（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.2.2.5.2.1.5）。

日本人患者のプラセボ／ラブリズマブ群 1 名、ラブリズマブ／ラブリズマブ群 1 名も、全体集団と同様の推移を示した（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Listing 16.2.6.1.1.1.1）。

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］



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

2.1.5.2.2　QMG 総スコアの変化量

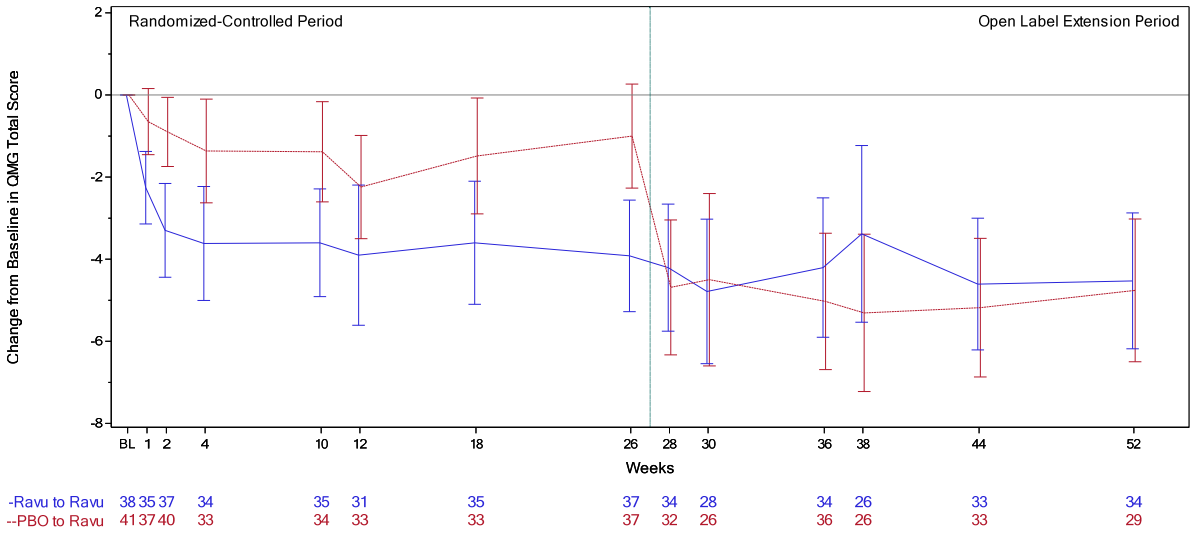
非盲検延長集団全体での QMG 総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量の推移を Figure 11 に示す。

プラセボ／ラブリズマブ群では、Week 26 時点でラブリズマブが投与開始された以降、QMG 総スコアの改善が Week 28（ラブリズマブ投与開始後の初回評価時点）で認められ、その後 Week 52 まで持続した。

また、ラブリズマブ／ラブリズマブ群で QMG 総スコアが 5 ポイント以上改善した患者の割合は、Week 26 時点で約 40%（15/37 名）であった以降、Week 52 まで約 40%～50%と同様の高い割合で推移した（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.2.2.2.2.1.5）。

日本人患者のプラセボ／ラブリズマブ群 1 名、ラブリズマブ／ラブリズマブ群 1 名も、全体集団と同様の推移を示した（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Listing 16.2.6.2.1.1.1）。

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］



注：ランダム化比較期のベースラインは、治験薬の初回投与前に得られた最後の評価値とした。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。プラセボ／ラブリズマブ群には Week 26 以降はラブリズマブを投与した。非盲検延長集団は、非盲検延長期にラブリズマブを 1 回以上投与された患者とし、データカットオフまでに Week 52 に到達する予定であった患者のデータを用いた。
略語：　BL = ベースライン；　QMG = Quantitative Myasthenia Gravis
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Figure 14.2.2.1.2.1.5

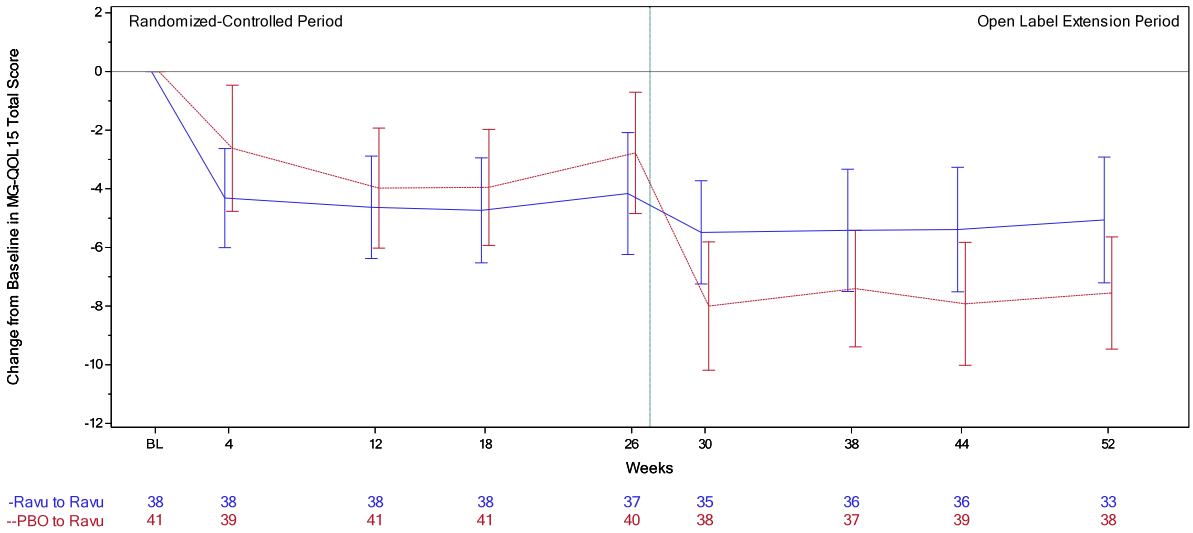
2.1.5.2.3　MG-QOL15r スコアの変化量

非盲検延長集団全体での 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を Figure 12 に示す。

プラセボ／ラブリズマブ群では、Week 26 時点でラブリズマブが投与開始された以降、MG-QOL15r スコアの改善が Week 30（ラブリズマブ投与開始後の初回評価時点）で認められ、その後 Week 52 まで持続した。ラブリズマブ／ラブリズマブ群でもランダム化比較期に認められた改善はその後 Week 52 まで持続した。

日本人患者のプラセボ／ラブリズマブ群 1 名、ラブリズマブ／ラブリズマブ群 1 名も、全体集団と同様の推移を示した（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Listing 16.2.6.3.1.1.1）。

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］



注：ランダム化比較期のベースラインは、治験薬の初回投与前に得られた最後の評価値とした。プラセボ／ラブリズマブ群には Week 26 以降はラブリズマブを投与した。非盲検延長集団は、非盲検延長期にラブリズマブを 1 回以上投与された患者とし、データカットオフまでに Week 52 に到達する予定であった患者のデータを用いた。
略語：　BL = ベースライン；MG-QOL15r = Revised 15 Component Myasthenia Gravis Quality of Life
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Source: Figure 14.2.2.3.2.1.5

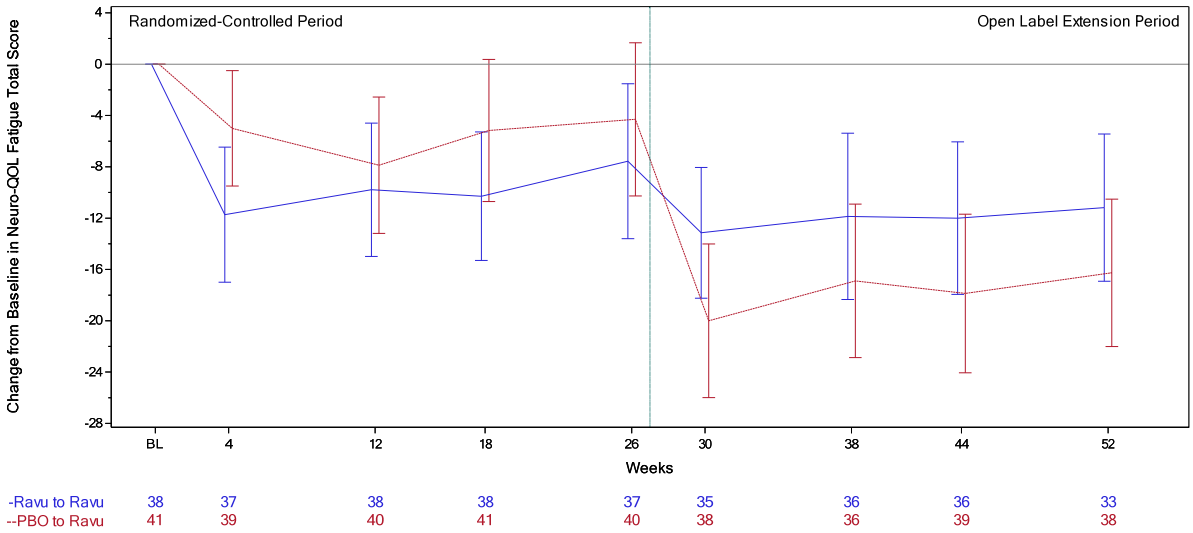
2.1.5.2.4　Neuro-QOL Fatigue の変化量

非盲検延長集団全体での 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を Figure 13 に示す。

プラセボ／ラブリズマブ群では、Week 26 時点でラブリズマブが投与開始された以降、Neuro-QOL Fatigue スコアの改善が Week 30（ラブリズマブ投与開始後の初回評価時点）で認められ、その後 Week 52 まで持続した。ラブリズマブ／ラブリズマブ群でもランダム化比較期に認められた改善はその後 Week 52 まで持続した。

日本人患者のプラセボ／ラブリズマブ群 1 名、ラブリズマブ／ラブリズマブ群 1 名も、全体集団と同様の推移を示した（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Listing 16.2.6.4.1.1.1）。

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］



注：ランダム化比較期のベースラインは、治験薬の初回投与前に得られた最後の評価値とした。プラセボ／ラブリズマブ群には Week 26 以降はラブリズマブを投与した。非盲検延長集団は、非盲検延長期にラブリズマブを 1 回以上投与された患者とし、データカットオフまでに Week 52 に到達する予定であった患者のデータを用いた。
略語：　BL = ベースライン；Neuro-QOL = Neurological Quality of Life
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Figure 14.2.2.4.2.1.5

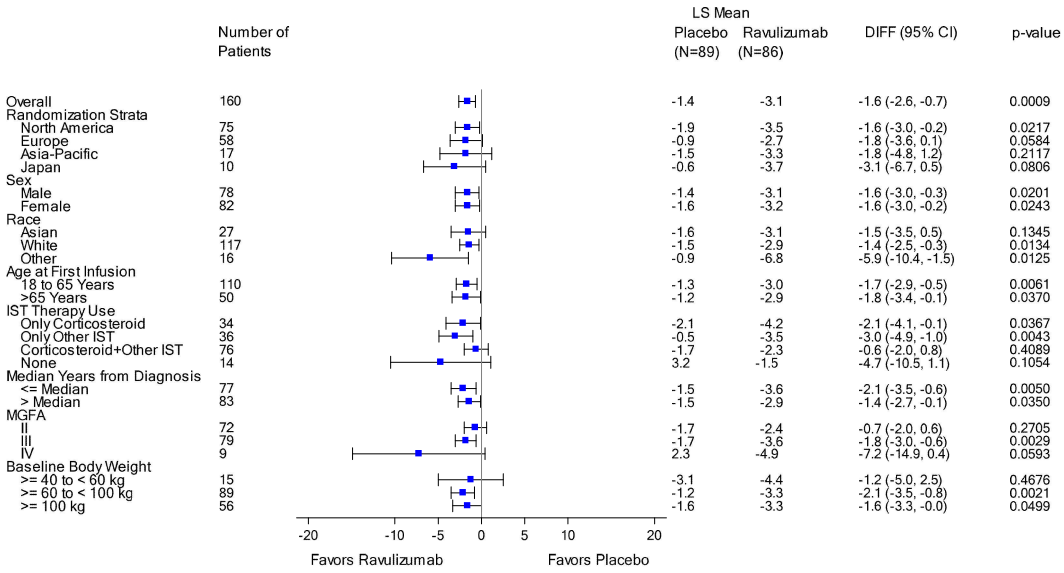
2.1.5.3　サブグループ解析の結果

MG-306 試験の主要評価項目である「MG-ADL 総スコアのベースラインから Week 26 までの変化量」に対し、人口統計学的特性、ベースライン時の疾患特性、MG に対する併用治療によるサブグループ解析を実施した結果を Figure 14 に示す。

人口統計学的特性（地域、人種、性別、年齢、体重）、疾患特性（診断からの期間、MGFA 臨床分類）、MG に対する併用治療（ベースラインで使用していた IST）別のいずれのサブグループでも、ラブリズマブ群での MG-ADL 総スコアはプラセボ群と比較して改善したことが確認された。特に、ベースライン MGFA 臨床分類別の解析では、重症度にかかわらず、ラブリズマブの良好な有効性が確認された。また、MG に対する治療別の解析でも、IST の使用の有無又は IST の種類にかかわらず、ラブリズマブの良好な有効性が確認された。

この他、MG-ADL 総スコアのベースラインから Week 26 までの変化量に対し、スクリーニング前 2 年間に使用した MG 治療（IST、IVIg、血液浄化療法を含む）の数別（治療なし、1 治療のみ、2 治療以上）の解析も実施した（Table 16）。その結果、ラブリズマブは、プラセボと比較して、スクリーニング前 2 年間に使用した MG 治療数にかかわらず、良好な有効性を示した。

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］



Note: 群間差は、ラブリズマブ群の結果-プラセボ群の結果として算出した。「Median years from diagnosis」は診断からスクリーニングまでの期間の中央値（年）とし、中央値は 6.5 年であった。
略語：CI＝ 信頼区間；DIFF＝ 差；IST＝ 免疫抑制療法；LS＝ 最小二乗；MG-ADL＝Myasthenia Gravis Activities of Daily Living；MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Figure 14.2.1.1.3.1

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］

		プラセボ群 (N = 89)	ラブリズマブ群 (N = 86)	最小二乗平均の差 (ラブリズマブ群-プラセボ群)
治療なし	n/N	0/2	3/3	-
	最小二乗平均（SEM）	-	-5.7 (0.74)	-
	95% CI	-	(-7.3, -4.0)	-
1 つ	n/N	13/15	19/19	-
	最小二乗平均（SEM）	-1.8 (0.77)	-3.5 (0.77)	-1.7 (0.97)
	95% CI	(-3.3, -0.3)	(-5.0, -1.9)	(-3.6, 0.3)
2 つ以上	n/N	69/72	56/64	-
	最小二乗平均（SEM）	-1.5 (0.37)	-2.9 (0.39)	-1.5 (0.50)
	95% CI	(-2.2, -0.8)	(-3.7, -2.2)	(-2.4, -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。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。autoregressive(1) covariance structure を用いた。MG 治療は、IST（コルチコステロイド、アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムス、リツキシマブ）、IVIg 及び血液浄化療法とした。
略語：CI = 信頼区間；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；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 14.2.1.1.26.1, 14.2.1.1.27.1

3　全試験を通しての結果の比較と解析

本申請での有効性の臨床データパッケージは MG-306 試験の 1 試験のみであり、他の試験との結果の比較や解析は実施しなかった。

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本一変申請でのラブリズマブの用法・用量は、「通常、ラブリズマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1 回 2,400～3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週後に 1 回 3,000～3,600 mg、以降 8 週ごとに 1 回 3,000～3,600 mg を点滴静注する。」とした。また、体重に基づくラブリズマブの用法・用量は Table 17 のとおりとした。

当該用法・用量は、MG-306 試験で設定した用法・用量であり、この用法・用量で gMG 患者に対するラブリズマブの有効性、安全性を評価した結果、良好な成績が得られた。

Table 17:　体重別に基づくラブリズマブの用法・用量

体重（kg）	初回投与量（mg）	2 回目以降の投与量（mg）
40 以上 60 未満	2400	3000
60 以上 100 未満	2700	3300
100 以上	3000	3600

以下に、当該用法・用量の設定根拠を述べる。

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

MG-306 試験でのラブリズマブの用法・用量は、PNH 患者を対象としたラブリズマブの臨床試験のデータ、及び gMG 患者にエクリズマブが投与されたときのデータに基づいて設定した。

PNH 患者対象のラブリズマブの第 3 相試験（ALXN1210-PNH-301 試験及び ALXN1210-PNH-302 試験）の結果から、体重に基づく用法・用量によって、治療期間全体をとおしてすべての PNH 患者で血清中遊離 C5 濃度が 0.5 µg/mL 未満に抑えられ、ラブリズマブによる終末補体の急速、完全かつ持続的な阻害が確認された（過去に実施した非臨床試験の結果より、C5 の完全阻害は血清中遊離 C5 濃度が 0.5 µg/mL 未満の状態と定義）。また、シミュレーションから、ラブリズマブの血清中トラフ濃度の目標閾値は、175 µg/mL 超であることが明らかになった。

次に、PNH 患者から得られたラブリズマブのポピュレーション薬物動態（PK）データを使用し、gMG 患者の PK プロファイルをシミュレーションした。具体的には、関連のある共変量（体重、性別、体格指数［BMI］及びヘモグロビン濃度）を用いて計 1000 回シミュレーションし、gMG 患者を対象としたエクリズマブの第 3 相試験（ECU-MG-301 試験）から仮想患者 1000 名をランダムに抽出した結果、gMG 患者集団に対してほぼ同じ共変量の相関が維持されていた。この結果に基づき、MG-306 試験での体重に基づくラブリズマブの用法・用量を設定した（Table 3）。当該用法・用量によってラブリズマブの血清中トラフ濃度が目標閾値である 175 µg/mL 超で維持され、終末補体が急速、完全かつ持続的に阻害されると予測した。

4.2　今回の一変申請での推奨用法・用量の設定根拠

Table 3 に示したラブリズマブの用法・用量を用いて、MG-306 試験を実施した結果、日本人を含む gMG 患者に対し、ラブリズマブ群では、プラセボ群と比べて、主要評価項目である MG-ADL 総スコアが有意に低下し、他の副次評価項目でも良好な結果が得られた。また、安全性も良好であった。PK 及び薬力学（PD）の結果では、その解析対象であったランダム化比較期全体をとおしてラブリズマブ群の全患者で血清中トラフ濃度が目標の閾値である 175 µg/mL 超で維持され、かつ、血清中遊離 C5 濃度も 0.5 µg/mL 未満に抑えられ、終末補体の急速、完全かつ持続的な阻害

が確認された。

以上、MG-306 試験の結果を踏まえ、ラブリズマブの gMG での用法・用量は、PNH 及び aHUS と同様の体重に基づく用量が適切と判断し、また、aHUS での開発経験から成人に限定せず、「通常、ラブリズマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1 回 2,400～3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週後に 1 回 3,000～3,600 mg、以降 8 週ごとに 1 回 3,000～3,600 mg を点滴静注する。」とした。

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

レスキュー治療として血液浄化療法、又は IVIg を実施した後に、ラブリズマブの血清中濃度が低下するため、Table 18 のようにラブリズマブの補充投与を設定した。補充投与の用量は、MG-306 試験で設定した補充投与の用量と同じである（治験実施計画書 6.5.1.4 項）。

補充投与の用量の設定根拠を以下に記載する。

- 血液浄化療法での補充投与の用量は、エクリズマブ（対象：aHUS 及び gMG 患者）での補充投与の用量（直近の用量の半分）に基づき設定した。
- IVIg での補充投与の用量は、エクリズマブの PK／PD に対する IVIg 併用の影響を報告した公表データ（Fitzpatrick, 2011）を元に、ラブリズマブの PK シミュレーションに基づいて選択した。
- MG-306 試験のランダム化比較期間中に、レスキュー治療を受けた患者に補充投与を実施したところ、いずれの患者でもラブリズマブの血清中トラフ濃度が目標閾値である 175 µg/mL 超で維持された（M2.7.2-3.9 項）。

Table 18:　ラブリズマブの補充投与での用量

体重（kg）	直近の本剤投与量（mg）	本剤の補充用量（mg）	本剤の補充用量（mg）
本剤の補充投与の時期	-	血液浄化療法施行後 4 時間以内	免疫グロブリン静注療法後 4 時間以内
40 以上 60 未満	2400	1200	600
	3000	1500	
60 以上 100 未満	2700	1500	600
	3300	1800	
100 以上	3000	1500	600
	3600	1800	

5　効果の持続、耐薬性

MG-306 試験では、26 週間のランダム化比較期に加え、その後の非盲検延長期も設定した。今回の解析では、最長 52 週間でのラブリズマブの有効性を評価したところ、MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量等、評価項目のいずれでも、Week 52 までラブリズマブの良好な有効性が持続することが示された。

また、ラブリズマブの耐薬性（経時的な効果の減弱）を示唆するようなデータは、これまでのところ得られていない。

6　参考文献

1. 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.

TABLE OF CONTENTS

略号一覧表 5
2.7.4 臨床的安全性 6
1 医薬品への曝露 6
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
1.1.1 安全性評価計画 6
1.1.2 安全性の評価方法 7
1.2 全般的な曝露状況 8
1.2.1 治験薬の投与期間及び曝露状況 8
1.2.1.1 ランダム化比較期（安全性解析対象集団） 8
1.2.1.2 ラブリズマブ投与期間（ラブリズマブ投与集団） 9
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 10
2 有害事象 11
2.1 有害事象の解析 11
2.1.1 有害事象の発現状況の概要 11
2.1.1.1 ランダム化比較期（安全性解析対象集団） 11
2.1.1.2 ラブリズマブ投与期間（ラブリズマブ投与集団） 11
2.1.2 比較的よくみられる有害事象 12
2.1.2.1 ランダム化比較期（安全性解析対象集団） 12
2.1.2.2 ラブリズマブ投与期間（ラブリズマブ投与集団） 13
2.1.3 治験薬との関連性が否定できない有害事象 14
2.1.3.1 ランダム化比較期（安全性解析対象集団） 14
2.1.3.2 ラブリズマブ投与期間（ラブリズマブ投与集団） 15
2.1.4 死亡 16
2.1.4.1 ランダム化比較期（安全性解析対象集団） 16
2.1.4.2 ラブリズマブ投与期間（ラブリズマブ投与集団） 16
2.1.5 その他の重篤な有害事象 17
2.1.5.1 ランダム化比較期（安全性解析対象集団） 17
2.1.5.2 ラブリズマブ投与期間（ラブリズマブ投与集団） 18
2.1.6 重症度別の有害事象 20
2.1.6.1 ランダム化比較期（安全性解析対象集団） 20
2.1.6.2 ラブリズマブ投与期間（ラブリズマブ投与集団） 21
2.1.7 その他の重要な有害事象 22
2.1.7.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 22
2.1.7.1.1 ランダム化比較期（安全性解析対象集団） 22
2.1.7.1.2 ラブリズマブ投与期間（ラブリズマブ投与集団） 23
2.1.7.2 有害事象の時期別発現状況 23
2.1.8 器官別又は症候群別有害事象の解析 23
2.1.8.1 注目すべき有害事象 23
2.1.8.2 infusion reaction 23

2.1.8.3　新型コロナウイルス感染症に関連する有害事象 25
2.2　個別有害事象の文章による説明 25
3　臨床検査値の評価 25
4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 25
4.1　バイタルサイン、身体所見及び心電図 25
4.2　コロンビア自殺重症度評価尺度 26
4.3　妊娠 26
4.4　免疫原性 26
5　特別な患者集団及び状況下における安全性 27
5.1　内因性要因 27
5.2　外因性要因 28
5.3　薬物相互作用 29
5.4　妊娠及び授乳時の使用 29
5.5　過量投与 29
5.6　薬物乱用 29
5.7　離脱症状及び反跳現象 29
5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 29
6　市販後データ 30
7　参考文献 31
8　付録 32

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安全性評価の臨床データパッケージ 6
Table 2: 安全性解析対象集団［ALXN1210-MG-306 試験］ 8
Table 3: ラブリズマブ投与集団［ALXN1210-MG-306 試験］ 8
Table 4: ランダム化比較期での治験薬の投与期間及び曝露状況（安全性解析対象集団）［ALXN1210-MG-306 試験］ 9
Table 5: データカットオフまでのラブリズマブを投与した期間及び曝露状況（ラブリズマブ投与集団）［ALXN1210-MG-306 試験］ 10
Table 6: ランダム化比較期での有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［ALXN1210-MG-306 試験］ 11
Table 7: データカットオフまでのラブリズマブ投与期間での有害事象の発現状況の概要（ラブリズマブ投与集団）［ALXN1210-MG-306 試験］ 12
Table 8: データカットオフまでのラブリズマブ投与期間での有害事象の発現状況の概要（ラブリズマブ投与集団の日本人集団）［ALXN1210-MG-306 試験］ 12
Table 9: ランダム化比較期で比較的よくみられた有害事象の発現状況（全体のいずれかの群で基本語の発現割合 5%以上、又は日本人集団のいずれかの群で基本語の発現患者数 2 名以上）（安全性解析対象集団）［ALXN1210-MG-306 試験］ 13
Table 10: データカットオフまでのラブリズマブ投与期間で比較的よくみられた有害事象の発現状況（基本語の発現割合 5%以上）（ラブリズマブ投与集団）［ALXN1210-MG-306 試験］ 14
Table 11: ランダム化比較期での治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（全体のいずれかの群で基本語の発現割合 2%以上、又は日本人集団のいずれかの群で基本語の発現患者数 1 名以上）（安全性解析対象集団）［ALXN1210-MG-306 試験］ 15
Table 12: データカットオフまでのラブリズマブ投与期間での治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（全体のいずれかの群で基本語の発現患者数 2 名以上）（ラブリズマブ投与集団）［ALXN1210-MG-306 試験］ 16
Table 13: ランダム化比較期での重篤な有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団）［ALXN1210-MG-306 試験］ 17
Table 14: データカットオフまでのラブリズマブ投与期間での重篤な有害事象の発現状況（すべて）（ラブリズマブ投与集団）［ALXN1210-MG-306 試験］ 19
Table 15: ランダム化比較期での重症度別の有害事象の発現状況（いずれかの群でグレード 3 の事象が基本語で発現患者数 2 名以上、又はグレード 4 又は 5 の発現）（安全性解析対象集団）［ALXN1210-MG-306 試験］ 20
Table 16: ランダム化比較期での重症度別の有害事象の発現状況（いずれかの群でグレード 3 以上の発現）（日本人集団）［ALXN1210-MG-306 試験］ 21
Table 17: データカットオフまでのラブリズマブ投与期間での重症度別の有害事象の発現状況（グレード 3 の事象が基本語で発現患者数 2 名以上、又はグレード 4 又は 5 の発現）（ラブリズマブ投与集団）［ALXN1210-MG-306 試験］ 22

Table 18: ランダム化比較期で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）［ALXN1210-MG-306 試験］ 23
Table 19: infusion reaction の定義 24
Table 20: ランダム化比較期に発現した infusion reaction（安全性解析対象集団）［ALXN1210-MG-306 試験］ 24
Table 21: 有害事象の内因性要因によるサブグループ解析（ランダム化比較期、安全性解析対象集団）［ALXN1210-MG-306 試験］ 27
Table 22: 有害事象の外因性要因によるサブグループ解析（ランダム化比較期、安全性解析対象集団）［ALXN1210-MG-306 試験］ 29

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
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IST	immunosuppressive therapy	免疫抑制療法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	-
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PT	preferred term	基本語
SOC	system organ class	器官別大分類

2.7.4　臨床的安全性

1　医薬品への曝露

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1　安全性評価計画

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安全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ラブリズマブの臨床試験は MG-306 試験のみであり、本一変申請では当該試験を安全性評価対象試験としてラブリズマブの安全性を評価する。

本一変申請での安全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安全性評価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 に患者の維持用量（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）

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。

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。

MG-306 試験のより詳細な概要を M2.7.3-1.1 項に記載する。

1.1.2　安全性の評価方法

安全性は、以下の 2 つの解析対象集団を対象に評価した。

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

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

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

MG-306 試験では、安全性の評価項目として、有害事象、身体所見、バイタルサイン、血液学的検査、血液生化学的検査、免疫原性、自殺リスクモニタリングなどを評価した。

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

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

その他に、ラブリズマブの作用機序及び既知の安全性プロファイルを考慮し、注目すべき有害事象として「髄膜炎菌感染」を設定・評価した。

1.2　全般的な曝露状況

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

また、ラブリズマブ群 86 名（ラブリズマブ／ラブリズマブ群）、及びプラセボ群 89 名のうち非盲検延長期にラブリズマブが投与され、データカットオフまでに Week 52 に到達する予定であった 41 名（46.1%）（プラセボ／ラブリズマブ群）の合計 127 名をラブリズマブ投与集団とし、ラブリズマブ投与期間での長期安全性を評価した。このうち、日本人患者は、ラブリズマブ群 6 名のうち 6 名（100%）及びプラセボ群 7 名のうち 1 名（14.3%）の合計 7 名であった。

MG-306 試験での安全性評価に関する解析対象集団を Table 2 及び Table 3 に示す。

Table 2:　安全性解析対象集団［ALXN1210-MG-306 試験］

	全体			日本人集団		
	プラセボ群 n (%)	ラブリズマブ群 n (%)	合計 n (%)	プラセボ群 n (%)	ラブリズマブ群 n (%)	合計 n (%)
ランダム化された患者	89	86	175	7	6	13
安全性解析対象集団	89 (100)	86 (100)	175 (100)	7 (100)	6 (100)	13 (100)

Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.1.2.5.9, 14.1.2.5.9.J

Table 3:　ラブリズマブ投与集団［ALXN1210-MG-306 試験］

	全体			日本人集団		
	プラセボ／ラブリズマブ群 n (%)	ラブリズマブ／ラブリズマブ群 n (%)	合計 n (%)	プラセボ／ラブリズマブ群 n (%)	ラブリズマブ／ラブリズマブ群 n (%)	合計 n (%)
安全性解析対象集団	89 (100)	86 (100)	175 (100)	7 (100)	6 (100)	13 (100)
ラブリズマブ投与集団 [a]	41 (46.1)	86 (100)	127 (72.6)	1 (14.3)	6 (100)	7 (53.8)

[a] ランダム化比較期又は非盲検延長期にラブリズマブが 1 回以上投与された患者とした。非盲検延長期のデータは、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を対象とした。

Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.1.2.5.9, 14.1.2.5.9.J

1.2.1　治験薬の投与期間及び曝露状況

1.2.1.1　ランダム化比較期（安全性解析対象集団）

ランダム化比較期での治験薬投与期間は「治験薬の初回投与日からランダム化比較期の完了又は中止日までの期間」と定義した。ランダム化比較期での治験薬の投与期間及び曝露状況を Table 4 に示す。

安全性解析対象集団全体での治験薬投与期間の中央値はいずれの群でも 183 日間であり、治験薬の投与回数の中央値はいずれの群でも 4.0 回であった。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免疫グロブリン静注療法を実施した後、補充投与を行うことを規定した。治験薬の補充投与がプラセボ群（89 名）の 12 名（13.5%）、ラブリズマブ群（86 名）の 7 名（8.1%）に実施された。

日本人集団での治験薬投与期間の中央値、治験薬の投与回数の中央値も全体集団と同じであった。また、治験薬の補充投与はプラセボ群（7 名）の 1 名（14.3%）に実施されたが、ラブリズマ

ブ群では実施されなかった。

Table 4:　ランダム化比較期での治験薬の投与期間及び曝露状況（安全性解析対象集団）［ALXN1210-MG-306 試験］

	全体		日本人集団	
	プラセボ群 (N = 89)	**ラブリズマブ群 (N = 86)**	**プラセボ群 (N = 7)**	**ラブリズマブ群 (N = 6)**
治験薬投与期間[a]（日）	-	-	-	-
平均値（SD）	176.5 (27.20)	179.6 (22.39)	150.9 (54.91)	177.0 (15.68)
中央値	183.0	183.0	183.0	183.0
最小値、最大値	46.0, 201.0	14.0, 222.0	70.0, 185.0	145.0, 184.0
患者ごとの治験薬の投与用量（mg）	-	-	-	-
平均値（SD）	3.4 (31.80)[b]	12758.5 (1946.72)	0.0 (0.00)	12200.0 (619.68)
中央値	0.0	12600.0	0.0	12600.0
最小値、最大値	0.0, 300.0	2700.0, 20400.0	0.0, 0.0	11400.0, 12600.0
患者ごとの治験薬の投与容量（mL）	-	-	-	-
平均値（SD）	2491.5 (606.96)	2551.7 (389.34)	2048.6 (590.35)	2440.0 (123.94)
中央値	2520.0	2520.0	2280.0	2520.0
最小値、最大値	15.0, 5400.0	540.0, 4080.0	1080.0, 2520.0	2280.0, 2520.0
患者ごとの治験薬の投与回数	-	-	-	-
平均値（SD）	4.1 (1.21)	4.0 (0.77)	3.6 (1.13)	4.0 (0.00)
中央値	4.0	4.0	4.0	4.0
最小値、最大値	1.0, 12.0	1.0, 8.0	2.0, 5.0	4.0, 4.0
治験薬の投与回数の合計	367	348	25	24
1 回以上補充投与[c]を受けた患者数、n (%)	12 (13.5)	7 (8.1)	1 (14.3)	0 (0.0)
補充投与を受けた回数、n (%)	-	-	-	-
1 回	7 (7.9)	4 (4.7)	1 (14.3)	0 (0.0)
2 回	3 (3.4)	1 (1.2)	0	0
3 回	0	1 (1.2)	0	0
4 回	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0
5 回	0	0	0	0
6 回	0	0	0	0
7 回	0	0	0	0
8 回	1 (1.1)	0	0	0

注：Day 183 は、非盲検延長期の開始日であったため、いずれのデータにも含めなかった。
[a] 治験薬の初回投与日からランダム化比較期の完了又は中止日までの期間
[b] プラセボ群の 1 名は、Day 15 にラブリズマブを投与された（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Listing 16.2.2.3.1.2, Listing 16.2.4.10.9）。
[c] レスキュー治療として血液浄化療法又は免疫グロブリン静注療法を実施した後、補充投与を行うことを規定した。
略語：SD = 標準偏差
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.1.1.2, 14.3.1.1.2.J

1.2.1.2　ラブリズマブ投与期間（ラブリズマブ投与集団）

ラブリズマブを投与した期間は「ラブリズマブの初回投与日からデータカットオフ日又は中止日までの期間」と定義した。ラブリズマブを投与した期間及び曝露状況を Table 5 に示す。

ラブリズマブ投与集団全体でのラブリズマブの曝露量は 81.5 人年であり、プラセボ／ラブリズマブ群で 20.7 人年、ラブリズマブ／ラブリズマブ群で 60.8 人年であった。

日本人集団でのラブリズマブの曝露量は 3.9 人年であり、プラセボ／ラブリズマブ群で 0.5 人年、ラブリズマブ／ラブリズマブ群で 3.4 人年であった。

Table 5:　データカットオフまでのラブリズマブを投与した期間及び曝露状況（ラブリズマブ投与集団）［ALXN1210-MG-306 試験］

	全体			日本人集団		
	プラセボ／ラブリズマブ群 (N = 41)	ラブリズマブ／ラブリズマブ群 (N = 86)	合計 (N = 127)	プラセボ／ラブリズマブ群 (N = 1)	ラブリズマブ／ラブリズマブ群 (N = 6)	合計 (N = 7)
ラブリズマブを投与した期間[a]（日）	-	-	-	-	-	-
平均値（SD）	184.0 (6.78)	258.2 (96.48)	234.3 (86.65)	181.0 (NA)	207.3 (78.76)	203.6 (72.59)
中央値	183.0	185.0	184.0	181.0	183.5	183.0
最小値、最大値	171.0, 198.0	14.0, 377.0	14.0, 377.0	181.0, 181.0	145.0, 365.0	145.0, 365.0
ラブリズマブの曝露量（人年）	20.7	60.8	81.5	0.5	3.4	3.9
患者ごとのラブリズマブの投与回数	-	-	-	-	-	-
平均値（SD）	5.0 (0.38)	6.7 (2.37)	6.1 (2.12)	5.0 (NA)	5.5 (1.76)	5.4 (1.62)
中央値	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
最小値、最大値	4.0, 6.0	1.0, 11.0	1.0, 11.0	5.0, 5.0	4.0, 9.0	4.0, 9.0
ラブリズマブの投与回数の合計	203	573	776	5	33	38

注：ラブリズマブ投与期間は、ランダム化比較期及び非盲検延長期でラブリズマブが投与された期間とした。ラブリズマブ投与集団は、ランダム化比較期又は非盲検延長期にラブリズマブが 1 回以上投与された患者とした。非盲検延長期のデータは、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を対象とした。
[a] ラブリズマブの初回投与日からデータカットオフ日又は中止日までの期間
略語：SD = 標準偏差
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.1.2.4, 14.3.1.2.4.J

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

MG-306 試験の Full Analysis Set での人口統計学的特性及び疾患特性は、M2.7.3-2.1.3 項に記載する。なお、本試験では、Full Analysis Set（ランダム割り付けされ、治験薬が 1 回以上投与された患者）と安全性解析対象集団での患者は一致していた。

プラセボ群及びラブリズマブ群で、患者の人口統計学的特性及び疾患特性に大きな違いは認められなかった。