2　有害事象

2.1　有害事象の解析

2.1.1　有害事象の発現状況の概要

2.1.1.1　ランダム化比較期（安全性解析対象集団）

MG-306 試験のランダム化比較期での有害事象の発現状況の概要を Table 6 に示す。

安全性解析対象集団全体では、有害事象の発現割合はプラセボ群（89 名）で 86.5%（77 名）、ラブリズマブ群（86 名）で 90.7%（78 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群で 15.7%（14 名）、ラブリズマブ群で 23.3%（20 名）であった。死亡の割合は、プラセボ群で 0%、ラブリズマブ群で 2.3%（2 名）であった。治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ群で 33.7%（30 名）、ラブリズマブ群で 33.7%（29 名）であった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群で 3.4%（3 名）、ラブリズマブ群で 2.3%（2 名）であった。

日本人集団では、有害事象の発現割合はプラセボ群（7 名）で 85.7%（6 名）、ラブリズマブ群（6 名）で 83.3%（5 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群で 28.6%（2 名）、ラブリズマブ群で 66.7%（4 名）であった。死亡の割合は、プラセボ群で 0%、ラブリズマブ群で 16.7%（1 名）であった。また、治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ群で 42.9%（3 名）、ラブリズマブ群で 33.3%（2 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった。

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］

	全体		日本人集団	
	プラセボ群 (N = 89) n (%)	ラブリズマブ群 (N = 86) n (%)	プラセボ群 (N = 7) n (%)	ラブリズマブ群 (N = 6) n (%)
有害事象	77 (86.5)	78 (90.7)	6 (85.7)	5 (83.3)
重篤な有害事象	14 (15.7)	20 (23.3)	2 (28.6)	4 (66.7)
死亡	0	2 (2.3)	0	1 (16.7)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (3.4)	2 (2.3)	0	0
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	1 (1.1)	2 (2.3)	0	0
治験薬との関連性が否定できない有害事象	30 (33.7)	29 (33.7)	3 (42.9)	2 (33.3)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	4 (4.5)	2 (2.3)	1 (14.3)	1 (16.7)

Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.1.3.1.2, 14.3.1.3.9.1.2

2.1.1.2　ラブリズマブ投与期間（ラブリズマブ投与集団）

MG-306 試験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を Table 7 に示す。

ラブリズマブ投与集団全体（127 名）では、有害事象の発現割合は 86.6%（110 名）、重篤な有害事象の発現割合は 21.3%（27 名）であった。死亡の割合は 3.1%（4 名）、治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は 33.9%（43 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 1.6%（2 名）であり、これら 2 名はランダム化比較期のラブリズマブ群に認められ、非盲検延長期では認められなかった。

ラブリズマブ投与期間での日本人集団の有害事象の発現状況の概要を Table 8 に示す。

日本人集団では、有害事象の発現割合は 100%（7 名）、重篤な有害事象の発現割合は 57.1%（4 名）であった。死亡の割合は 14.3%（1 名）、治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は 42.9%（3 名）であり、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象及び死亡はいずれもランダム化比較期のラブリズマブ群に認められ、非盲検延長期では認められなかった。

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]

	0～6 ヵ月 (N = 127) n (%)	7～12 ヵ月 (N = 97) n (%)	13～18 ヵ月 (N = 13) n (%)	全期間 (N = 127) n (%)
有害事象	109 (85.8)	34 (35.1)	2 (15.4)	110 (86.6)
重篤な有害事象	25 (19.7)	5 (5.2)	0	27 (21.3)
死亡	2 (1.6)	2 (2.1)	0	4 (3.1)
治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (1.6)	0	0	2 (1.6)
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	2 (1.6)	0	0	2 (1.6)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	40 (31.5)	10 (10.3)	2 (15.4)	43 (33.9)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	3 (2.4)	0	0	3 (2.4)

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。
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.3.1.1.4

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]

	0～6 ヵ月 (N = 7) n (%)	7～12 ヵ月 (N = 5) n (%)	全期間 (N = 7) n (%)
有害事象	6 (85.7)	1 (20.0)	7 (100.0)
重篤な有害事象	4 (57.1)	0	4 (57.1)
死亡	1 (14.3)	0	1 (14.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	0	0	0
治験薬との関連性が否定できない有害事象	3 (42.9)	0	3 (42.9)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	1 (14.3)	0	1 (14.3)

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。
Source: Table 14.3.3.1.1.4.J

2.1.2　比較的よくみられる有害事象

2.1.2.1　ランダム化比較期（安全性解析対象集団）

MG-306 試験の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 PT の発現割合 5%以上、又は日本人集団のいずれかの群で PT の発現患者数 2 名以上）を Table 9 に示す。

安全性解析対象集団全体のラブリズマブ群（86 名）での SOC 別の主な有害事象（発現割合 20%

以上）は、「感染症および寄生虫症」（38 名、44.2%）、「神経系障害」（30 名、34.9%）、「胃腸障害」（29 名、33.7%）、「筋骨格系および結合組織障害」（23 名、26.7%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（22 名、25.6%）であった。このうち、プラセボ群と比べて発現割合が 10%以上高かったのは「感染症および寄生虫症」であった。

安全性解析対象集団全体のラブリズマブ群での PT 別の主な有害事象（発現割合 10%以上）は、「頭痛」（16 名、18.6%）、「下痢」（13 名、15.1%）、「悪心」（9 名、10.5%）であった。プラセボ群と比較して、「頭痛」の発現割合はラブリズマブ群の方が低く、「下痢」及び「悪心」は同様であった。

日本人集団のラブリズマブ群（6 名）での PT 別の主な有害事象（発現患者数 2 名以上）は、「下痢」（2 名、33.3%）であった。

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］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体		日本人集団	
	プラセボ群 (N = 89) n (%)	ラブリズマブ群 (N = 86) n (%)	プラセボ群 (N = 7) n (%)	ラブリズマブ群 (N = 6) n (%)
有害事象	77 (86.5)	78 (90.7)	6 (85.7)	5 (83.3)
感染症および寄生虫症	28 (31.5)	38 (44.2)	3 (42.9)	2 (33.3)
COVID-19	3 (3.4)	5 (5.8)	0	0
尿路感染	4 (4.5)	5 (5.8)	0	0
上咽頭炎	5 (5.6)	3 (3.5)	1 (14.3)	0
神経系障害	32 (36.0)	30 (34.9)	2 (28.6)	2 (33.3)
頭痛	23 (25.8)	16 (18.6)	1 (14.3)	0
浮動性めまい	3 (3.4)	8 (9.3)	0	1 (16.7)
胃腸障害	29 (32.6)	29 (33.7)	3 (42.9)	3 (50.0)
下痢	11 (12.4)	13 (15.1)	0	2 (33.3)
悪心	9 (10.1)	9 (10.5)	0	0
腹痛	0	5 (5.8)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	23 (25.8)	23 (26.7)	0	2 (33.3)
背部痛	5 (5.6)	7 (8.1)	0	0
関節痛	7 (7.9)	6 (7.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (23.6)	22 (25.6)	1 (14.3)	1 (16.7)
疲労	6 (6.7)	6 (7.0)	0	0
発熱	5 (5.6)	1 (1.2)	1 (14.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	17 (19.1)	6 (7.0)	0	0
注入に伴う反応	5 (5.6)	0	0	0

注：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。有害事象名は MedDRA/J version 24.0 を用いて表示した。
略語：COVID-19＝ 新型コロナウイルス感染症；ICH＝ 医薬品規制調和国際会議；MedDRA/J＝ICH 国際医薬用語集日本語版
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.1.3.2.2.2, 14.3.1.3.10.1.2

2.1.2.2　ラブリズマブ投与期間（ラブリズマブ投与集団）

MG-306 試験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（PT の発現割合 5%以上）を Table 10 に示す。

ラブリズマブ投与集団全体（127 名）での SOC 別の主な有害事象（発現割合 20%以上）は、「感染症および寄生虫症」（57 名、44.9%）、「神経系障害」（42 名、33.1%）、「胃腸障害」（41 名、32.3%）、「筋骨格系および結合組織障害」（32 名、25.2%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（29 名、22.8%）であった。

PT 別の主な有害事象（発現割合 10%以上）は、「頭痛」（23 名、18.1%）、「下痢」（16 名、12.6%）、「悪心」（13 名、10.2%）であった。

日本人集団（7 名）での PT 別の主な有害事象（発現患者数 2 名以上）は、「下痢」（2 名、28.6%）であった（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 治験総括報告書［CSR］Table 14.3.3.1.2.4.J）。

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］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	0～6 ヵ月 (N = 127) n (%)	7～12 ヵ月 (N = 97) n (%)	13～18 ヵ月 (N = 13) n (%)	全期間 (N = 127) n (%)
有害事象	109 (85.8)	34 (35.1)	2 (15.4)	110 (86.6)
感染症および寄生虫症	51 (40.2)	13 (13.4)	1 (7.7)	57 (44.9)
尿路感染	7 (5.5)	1 (1.0)	1 (7.7)	9 (7.1)
上気道感染	7 (5.5)	1 (1.0)	0	8 (6.3)
COVID-19	6 (4.7)	2 (2.1)	0	7 (5.5)
神経系障害	38 (29.9)	8 (8.2)	0	42 (33.1)
頭痛	21 (16.5)	3 (3.1)	0	23 (18.1)
浮動性めまい	10 (7.9)	3 (3.1)	0	11 (8.7)
胃腸障害	38 (29.9)	6 (6.2)	0	41 (32.3)
下痢	14 (11.0)	2 (2.1)	0	16 (12.6)
悪心	12 (9.4)	3 (3.1)	0	13 (10.2)
腹痛	7 (5.5)	1 (1.0)	0	8 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	27 (21.3)	8 (8.2)	0	32 (25.2)
関節痛	8 (6.3)	1 (1.0)	0	9 (7.1)
背部痛	7 (5.5)	1 (1.0)	0	8 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (20.5)	10 (10.3)	0	29 (22.8)
疲労	6 (4.7)	3 (3.1)	0	8 (6.3)

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。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。13～18 ヵ月はラブリズマブ／ラブリズマブ群のみの結果であった。有害事象名は MedDRA/J version 24.0 を用いて表示した。
略語：COVID-19＝ 新型コロナウイルス感染症；ICH＝ 医薬品規制調和国際会議；MedDRA/J＝ICH 国際医薬用語集日本語版
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.3.1.2.4

2.1.3　治験薬との関連性が否定できない有害事象

2.1.3.1　ランダム化比較期（安全性解析対象集団）

MG-306 試験の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）を Table 11 に示す。

安全性解析対象集団全体のラブリズマブ群（86 名）での PT 別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 4%以上）は、「頭痛」、「悪心」（各 6 名、7.0%）、「下痢」（4 名、4.7%）であった。これらの発現割合をプラセボ群と比較したところ、「頭痛」はラブリズマブ群の方が低く、「悪心」及び「下痢」は同様であった。

日本人集団のラブリズマブ群（6 名）での PT 別の治験薬との関連性が否定できない有害事象は、「下痢」、「口角口唇炎」、「腱炎」であり、いずれも各 1 名（16.7%）に認められた。

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]

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体		日本人集団	
	プラセボ群 (N = 89) n (%)	ラブリズマブ群 (N = 86) n (%)	プラセボ群 (N = 7) n (%)	ラブリズマブ群 (N = 6) n (%)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	30 (33.7)	29 (33.7)	3 (42.9)	2 (33.3)
胃腸障害	9 (10.1)	11 (12.8)	0	2 (33.3)
下痢	4 (4.5)	4 (4.7)	0	1 (16.7)
悪心	4 (4.5)	6 (7.0)	0	0
腹部不快感	2 (2.2)	0	0	0
口角口唇炎	0	1 (1.2)	0	1 (16.7)
神経系障害	15 (16.9)	8 (9.3)	0	0
頭痛	15 (16.9)	6 (7.0)	0	0
浮動性めまい	1 (1.1)	2 (2.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (3.4)	7 (8.1)	0	1 (16.7)
関節痛	0	2 (2.3)	0	0
筋肉痛	0	2 (2.3)	0	0
筋痙縮	3 (3.4)	0	0	0
腱炎	0	1 (1.2)	0	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	5 (5.6)	6 (7.0)	1 (14.3)	0
蜂巣炎	2 (2.2)	1 (1.2)	1 (14.3)	0
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (1.1)	0	1 (14.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.5)	4 (4.7)	0	0
疲労	2 (2.2)	2 (2.3)	0	0
代謝および栄養障害	0	2 (2.3)	0	0
食欲減退	0	2 (2.3)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (5.6)	1 (1.2)	0	0
注入に伴う反応	5 (5.6)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (14.3)	0
過換気	1 (1.1)	0	1 (14.3)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (2.2)	3 (3.5)	1 (14.3)	0
湿疹	1 (1.1)	0	1 (14.3)	0
血管障害	3 (3.4)	1 (1.2)	1 (14.3)	0
ほてり	1 (1.1)	0	1 (14.3)	0

注：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。有害事象名は MedDRA/J version 24.0 を用いて表示した。
略語：ICH = 医薬品規制調和国際会議；MedDRA/J = ICH 国際医薬用語集日本語版
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.1.3.4.2, 14.3.1.3.4.2.J

2.1.3.2　ラブリズマブ投与期間（ラブリズマブ投与集団）

MG-306 試験の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）を Table 12 に示す。

ラブリズマブ投与集団全体（127 名）での PT 別の主な治験薬との関連性が否定できない有害事象（発現患者数 5 名以上）は、「悪心」、「頭痛」（各 10 名、7.9%）、「下痢」（5 名、3.9%）であった。

日本人集団（7 名）での PT 別の治験薬との関連性が否定できない有害事象は、「下痢」、「口角口唇炎」、「腱炎」、「頭部不快感」であり、いずれも 1 名（14.3%）に認められた。また、日本人集団のラブリズマブ／ラブリズマブ群では、治験薬との関連性が否定できない有害事象はランダム化比較期に認められた（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.3.1.1.4.J）。

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］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体			日本人集団		
	プラセボ／ラブリズマブ群 (N = 41) n (%)	ラブリズマブ／ラブリズマブ群 (N = 86) n (%)	合計 (N = 127) n (%)	プラセボ／ラブリズマブ群 (N = 1) n (%)	ラブリズマブ／ラブリズマブ群 (N = 6) n (%)	合計 (N = 7) n (%)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	10 (24.4)	33 (38.4)	43 (33.9)	1 (100.0)	2 (33.3)	3 (42.9)
胃腸障害	5 (12.2)	12 (14.0)	17 (13.4)	0	2 (33.3)	2 (28.6)
下痢	1 (2.4)	4 (4.7)	5 (3.9)	0	1 (16.7)	1 (14.3)
悪心	3 (7.3)	7 (8.1)	10 (7.9)	0	0	0
神経系障害	4 (9.8)	10 (11.6)	14 (11.0)	1 (100.0)	0	1 (14.3)
頭痛	2 (4.9)	8 (9.3)	10 (7.9)	0	0	0
浮動性めまい	1 (2.4)	2 (2.3)	3 (2.4)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	8 (9.3)	8 (6.3)	0	1 (16.7)	1 (14.3)
関節痛	0	3 (3.5)	3 (2.4)	0	0	0
筋肉痛	0	2 (2.3)	2 (1.6)	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (2.4)	8 (9.3)	9 (7.1)	0	0	0
尿路感染	0	2 (2.3)	2 (1.6)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	4 (4.7)	4 (3.1)	0	0	0
疲労	0	2 (2.3)	2 (1.6)	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (2.4)	2 (2.3)	3 (2.4)	0	0	0
食欲減退	0	2 (2.3)	2 (1.6)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (2.4)	4 (4.7)	5 (3.9)	0	0	0
そう痒症	0	2 (2.3)	2 (1.6)	0	0	0

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。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。有害事象名は MedDRA/J version 24.0 を用いて表示した。
略語：ICH = 医薬品規制調和国際会議；MedDRA/J = ICH 国際医薬用語集日本語版
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.3.1.4.4, 14.3.3.1.4.4.J

2.1.4　死亡

MG-306 試験で死亡に至った有害事象を発現した患者の詳細を M2.7.6-1.2.2 項に記載する。

2.1.4.1　ランダム化比較期（安全性解析対象集団）

MG-306 試験の安全性解析対象集団のラブリズマブ群（86 名）の 2 名（2.3%）が死亡した。死亡に至った事象は「COVID-19 肺炎」及び「脳出血」（各 1 名）であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。「脳出血」が認められた患者は日本人であった（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Listing 16.2.7.1.3.2）。また、プラセボ群では死亡は認められなかった。

2.1.4.2　ラブリズマブ投与期間（ラブリズマブ投与集団）

MG-306 試験のデータカットオフまでのラブリズマブ投与期間で、ラブリズマブ投与集団（127

名）の 4 名（3.1%）が死亡し、このうち 2 名は上述したランダム化比較期のラブリズマブ群での死亡であった。非盲検延長期に死亡した 2 名での死亡に至った有害事象はいずれも「COVID-19」（プラセボ／ラブリズマブ群［41 名］、ラブリズマブ／ラブリズマブ群［86 名］で各 1 名）であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Listing 16.2.7.1.3.2）。

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

2.1.5　その他の重篤な有害事象

2.1.5.1　ランダム化比較期（安全性解析対象集団）

MG-306 試験のランダム化比較期での重篤な有害事象の発現状況を Table 13 に示す。

安全性解析対象集団全体のラブリズマブ群（86 名）での SOC 別の主な重篤な有害事象（発現割合 5%以上）は、「感染症および寄生虫症」（7 名、8.1%）、「神経系障害」（5 名、5.8%）であり、その発現割合はいずれもプラセボ群と大きな差はなかった。

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

日本人集団のラブリズマブ群（6 名）では、PT 別の重篤な有害事象として「脳出血」、「結節性変形性関節症」、「腱炎」、「ステロイド糖尿病」（各 1 名、16.7%）が認められた。

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］

	全体		日本人集団	
器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	プラセボ群 (N = 89) n (%)	ラブリズマブ群 (N = 86) n (%)	プラセボ群 (N = 7) n (%)	ラブリズマブ群 (N = 6) n (%)
重篤な有害事象	14 (15.7)	20 (23.3)	2 (28.6)	4 (66.7)
感染症および寄生虫症	4 (4.5)	7 (8.1)	1 (14.3)	0
COVID-19 肺炎	0	2 (2.3)	0	0
細菌性関節炎	0	1 (1.2)	0	0
憩室炎	0	1 (1.2)	0	0
壊疽	0	1 (1.2)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.2)	0	0
帯状疱疹	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0
感染性皮膚潰瘍	0	1 (1.2)	0	0
RS ウイルス肺炎	0	1 (1.2)	0	0
ブドウ球菌性敗血症	0	1 (1.2)	0	0
COVID-19	1 (1.1)	0	0	0
蜂巣炎	2 (2.2)	0	1 (14.3)	0
神経系障害	4 (4.5)	5 (5.8)	0	1 (16.7)
一過性脳虚血発作	0	2 (2.3)	0	0
脳出血	0	1 (1.2)	0	1 (16.7)
重症筋無力症クリーゼ	0	1 (1.2)	0	0
失神	0	1 (1.2)	0	0
顔面不全麻痺	1 (1.1)	0	0	0
重症筋無力症	3 (3.4)	0	0	0
三叉神経痛	1 (1.1)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.1)	3 (3.5)	0	2 (33.3)
椎間板突出	0	1 (1.2)	0	0
結節性変形性関節症	0	1 (1.2)	0	1 (16.7)
腱炎	0	1 (1.2)	0	1 (16.7)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体		日本人集団	
	プラセボ群 (N = 89) n (%)	ラブリズマブ群 (N = 86) n (%)	プラセボ群 (N = 7) n (%)	ラブリズマブ群 (N = 6) n (%)
脊柱管狭窄症	1 (1.1)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (3.5)	0	0
呼吸困難	0	1 (1.2)	0	0
労作性呼吸困難	0	1 (1.2)	0	0
肺浸潤	0	1 (1.2)	0	0
胃腸障害	1 (1.1)	2 (2.3)	1 (14.3)	0
嚥下障害	0	1 (1.2)	0	0
悪心	0	1 (1.2)	0	0
小腸炎	1 (1.1)	0	1 (14.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (2.3)	0	0
無力症	0	1 (1.2)	0	0
全身健康状態悪化	0	1 (1.2)	0	0
非心臓性胸痛	0	1 (1.2)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (2.3)	0	0
皮膚有棘細胞癌	0	1 (1.2)	0	0
尿管新生物	0	1 (1.2)	0	0
心臓障害	0	1 (1.2)	0	0
うっ血性心筋症	0	1 (1.2)	0	0
眼障害	0	1 (1.2)	0	0
視力障害	0	1 (1.2)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0
多発骨折	0	1 (1.2)	0	0
注入に伴う反応	1 (1.1)	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.1)	1 (1.2)	0	1 (16.7)
ステロイド糖尿病	0	1 (1.2)	0	1 (16.7)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (1.1)	0	0	0
精神障害	0	1 (1.2)	0	0
自殺企図	0	1 (1.2)	0	0
腎および尿路障害	2 (2.2)	0	0	0
ネフローゼ症候群	1 (1.1)	0	0	0
腎不全	1 (1.1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.1)	0	0	0
皮膚肉芽腫	1 (1.1)	0	0	0

注：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。有害事象名は MedDRA/J version 24.0 を用いて表示した。
略語：COVID-19＝ 新型コロナウイルス感染症；ICH＝ 医薬品規制調和国際会議；MedDRA/J＝ICH 国際医薬用語集日本語版
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.1.3.5.2, 14.3.1.3.5.2.J

2.1.5.2　ラブリズマブ投与期間（ラブリズマブ投与集団）

MG-306 試験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を Table 14 に示す。

ラブリズマブ投与集団全体（127 名）で SOC 別の主な重篤な有害事象（発現割合 5%以上）は、「感染症および寄生虫症」（12 名 9.4%）であった。

PT 別の主な重篤な有害事象（発現患者数 2 名以上）は「COVID-19」、「COVID-19 肺炎」、「一過性脳虚血発作」（各 2 名 1.6%）であった。

日本人集団（7 名）では重篤な有害事象は、上述したランダム化比較期のラブリズマブ群 4 名（57.1%）に認められた（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.3.1.1.4.J）。

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］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	0～6 ヵ月 (N = 127) n (%)	7～12 ヵ月 (N = 97) n (%)	13～18 ヵ月 (N = 13) n (%)	全期間 (N = 127) n (%)
重篤な有害事象	25 (19.7)	5 (5.2)	0	27 (21.3)
感染症および寄生虫症	10 (7.9)	3 (3.1)	0	12 (9.4)
COVID-19	1 (0.8)	2 (2.1)	0	2 (1.6)
COVID-19 肺炎	2 (1.6)	0	0	2 (1.6)
細菌性関節炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
憩室炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
壊疽	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
帯状疱疹	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
感染性皮膚潰瘍	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
RS ウイルス肺炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
ウイルス性肺炎	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
COVID-19 の疑い	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
尿路感染	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
神経系障害	6 (4.7)	0	0	6 (4.7)
一過性脳虚血発作	2 (1.6)	0	0	2 (1.6)
脳出血	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
重症筋無力症クリーゼ	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
失神	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
重症筋無力症	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.4)	1 (1.0)	0	4 (3.1)
無力症	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
胸痛	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
全身健康状態悪化	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
非心臓性胸痛	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
発熱	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.4)	0	0	3 (2.4)
椎間板突出	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
結節性変形性関節症	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
腱炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.4)	0	0	3 (2.4)
呼吸困難	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
労作性呼吸困難	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
肺浸潤	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
眼障害	1 (0.8)	1 (1.0)	0	2 (1.6)
白内障	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
視力障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
胃腸障害	2 (1.6)	0	0	2 (1.6)
嚥下障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
悪心	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.6)	1 (1.0)	0	3 (2.4)
膝蓋骨骨折	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
腰椎骨折	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)
多発骨折	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.6)	0	0	2 (1.6)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
尿管新生物	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
心臓障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
うっ血性心筋症	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	0～6 ヵ月 (N = 127) n (%)	7～12 ヵ月 (N = 97) n (%)	13～18 ヵ月 (N = 13) n (%)	全期間 (N = 127) n (%)
代謝および栄養障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
ステロイド糖尿病	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
精神障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
自殺企図	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)

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。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。13～18 ヵ月はラブリズマブ／ラブリズマブ群のみの結果であった。有害事象名は MedDRA/J version 24.0 を用いて表示した。
略語：COVID-19＝ 新型コロナウイルス感染症；ICH＝ 医薬品規制調和国際会議；MedDRA/J＝ICH 国際医薬用語集日本語版
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.3.1.3.4

2.1.6　重症度別の有害事象

2.1.6.1　ランダム化比較期（安全性解析対象集団）

MG-306 試験のランダム化比較期での重症度別の有害事象の発現状況を Table 15 に示す。各有害事象のグレードは同一患者で発現した最も高いグレードを用いた。

安全性解析対象集団全体の多くの患者では、グレード 1 又は 2 の有害事象のみが認められた。最も高いグレードがグレード 3 であった患者はプラセボ群（89 名）で 14 名（15.7%）、ラブリズマブ群（86 名）で 16 名（18.6%）であり、グレード 4 であった患者はプラセボ群で 1 名（1.1%）、ラブリズマブ群で 2 名（2.3%）であった。

安全性解析対象集団全体のラブリズマブ群での PT 別の主なグレード 3 の有害事象（発現患者数 2 名以上）は「失神」（2 名、2.3%）であった。失神以外のグレード 3 の有害事象はいずれも 1 名の患者に認められた。ラブリズマブ群でのグレード 4 の有害事象の PT は「COVID-19 肺炎」、「細菌性関節炎」（各 1 名、1.2%）であった。グレード 5 の有害事象の詳細は 2.1.4.1 項に記載する。

日本人集団での重症度別の有害事象の発現状況を Table 16 に示す。

日本人集団の多くの患者では、グレード 1 又は 2 の有害事象のみが認められた。最も高いグレードがグレード 3 であった患者はプラセボ群（7 名）で 1 名（14.3%）、ラブリズマブ群（6 名）で 2 名（33.3%）であり、グレード 4 であった患者はいずれの群でもいなかった。ラブリズマブ群でのグレード 3 の有害事象の PT は「腱炎」、「ステロイド糖尿病」（各 1 名、16.7%）であった。

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］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	プラセボ群 (N = 89) n (%)					ラブリズマブ群 (N = 86) n (%)				
重症度別（グレード）	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
有害事象 [a]	39 (43.8)	23 (25.8)	14 (15.7)	1 (1.1)	0	32 (37.2)	26 (30.2)	16 (18.6)	2 (2.3)	2 (2.3)
感染症および寄生虫症	16 (18.0)	9 (10.1)	3 (3.4)	0	0	18 (20.9)	12 (14.0)	5 (5.8)	2 (2.3)	1 (1.2)
COVID-19 肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
細菌性関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	プラセボ群 (N = 89) n (%)					ラブリズマブ群 (N = 86) n (%)				
重症度別（グレード）	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
神経系障害	22 (24.7)	7 (7.9)	3 (3.4)	0	0	15 (17.4)	10 (11.6)	4 (4.7)	0	1 (1.2)
脳出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
失神	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.3)	0	0
重症筋無力症	1 (1.1)	0	3 (3.4)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	10 (11.2)	5 (5.6)	2 (2.2)	0	0	5 (5.8)	1 (1.2)	0	0	0
注入に伴う反応	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	3 (3.4)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	7 (8.1)	6 (7.0)	2 (2.3)	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
臨床検査	6 (6.7)	3 (3.4)	2 (2.2)	0	0	5 (5.8)	5 (5.8)	1 (1.2)	0	0
リンパ球数減少	0	0	2 (2.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0

注：有害事象の重症度は米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）version 5.0 を用いてグレード分類した。同一事象が同一患者に複数回発現した場合は最も高いグレードで集計した。有害事象名は MedDRA/J version 24.0 を用いて表示した。
[a] 患者が発現した有害事象の最も高いグレードで集計した。
略語：COVID-19＝ 新型コロナウイルス感染症；ICH＝ 医薬品規制調和国際会議；MedDRA/J＝ICH 国際医薬用語集日本語版
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.1.3.3.2

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］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	プラセボ群 (N = 7) n (%)					ラブリズマブ群 (N = 6) n (%)				
重症度別（グレード）	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
有害事象 [a]	3 (42.9)	2 (28.6)	1 (14.3)	0	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	0	1 (16.7)
神経系障害	2 (28.6)	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
脳出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
腱炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
ステロイド糖尿病	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
胃腸障害	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	3 (50.0)	0	0	0	0
小腸炎	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0	0

注：有害事象の重症度は米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）version 5.0 を用いてグレード分類した。同一事象が同一患者に複数回発現した場合は最も高いグレードで集計した。有害事象名は MedDRA/J version 24.0 を用いて表示した。
[a] 患者が発現した有害事象の最も高いグレードで集計した。
略語：COVID-19＝ 新型コロナウイルス感染症；ICH＝ 医薬品規制調和国際会議；MedDRA/J＝ICH 国際医薬用語集日本語版
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.1.3.3.2.J

2.1.6.2　ラブリズマブ投与期間（ラブリズマブ投与集団）

MG-306 試験の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

状況を Table 17 に示す。各有害事象のグレードは同一患者で発現した最も高いグレードを用いた。

ラブリズマブ投与集団全体（127 名）の多くの患者では、グレード 1 又は 2 の有害事象のみが認められた。最も高いグレードがグレード 3 の有害事象であった患者は 21 名（16.5%）であり、グレード 4 の有害事象であった患者は 3 名（2.4%）であった。

ラブリズマブ投与集団全体での PT 別の主なグレード 3 の有害事象（発現患者数 2 名以上）は、「失神」、「重症筋無力症」、「高血圧」（各 2 名、1.6%）であった。これらの事象以外のグレード 3 の有害事象はいずれも 1 名の患者に認められた。グレード 4 の有害事象の PT は「COVID-19 肺炎」、「細菌性関節炎」、「COVID-19 の疑い」であり、いずれも 1 名（0.8%）に認められた。グレード 5 の有害事象の詳細は 2.1.4.2 項に記載する。

日本人集団の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を 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.3.1.5.4.J に示す。

日本人集団でのグレード 3 の有害事象は、上述したランダム化比較期のラブリズマブ群 2 名（28.6%）に認められた（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.3.1.1.4.J）。

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]

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	ラブリズマブ投与集団 (N = 127) n (%)			
重症度別（グレード）	1～2	3	4	5
有害事象 [a]	82 (64.6)	21 (16.5)	3 (2.4)	4 (3.1)
感染症および寄生虫症	44 (34.6)	7 (5.5)	3 (2.4)	3 (2.4)
COVID-19	5 (3.9)	0	0	2 (1.6)
COVID-19 肺炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
細菌性関節炎	0	0	1 (0.8)	0
COVID-19 の疑い	0	0	1 (0.8)	0
神経系障害	36 (28.3)	5 (3.9)	0	1 (0.8)
脳出血	0	0	0	1 (0.8)
失神	1 (0.8)	2 (1.6)	0	0
重症筋無力症	0	2 (1.6)	0	0
血管障害	8 (6.3)	2 (1.6)	0	0
高血圧	3 (2.4)	2 (1.6)	0	0

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。有害事象の重症度は米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）version 5.0 を用いてグレード分類した。同一事象が同一患者に複数回発現した場合は最も高いグレードで集計した。有害事象名は MedDRA/J version 24.0 を用いて表示した。

[a] 患者が発現した有害事象の最も高いグレードで集計した。

略語：COVID-19＝ 新型コロナウイルス感染症；ICH＝ 医薬品規制調和国際会議；MedDRA/J＝ICH 国際医薬用語集日本語版

Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.3.1.5.4

2.1.7　その他の重要な有害事象

2.1.7.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

2.1.7.1.1　ランダム化比較期（安全性解析対象集団）

MG-306 試験の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を Table 18 に示す。

安全性解析対象集団全体のラブリズマブ群（86 名）での PT 別の治験薬の投与中止に至った有

害事象は、「COVID-19 肺炎」、「感染性皮膚潰瘍」（各 1 名、1.2%）であり、いずれも SOC は「感染症および寄生虫症」に該当した。

日本人集団では、投与中止に至った有害事象は、いずれの群でも認められなかった。

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］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体		日本人集団	
	プラセボ群 (N = 89) n (%)	ラブリズマブ群 (N = 86) n (%)	プラセボ群 (N = 7) n (%)	ラブリズマブ群 (N = 6) n (%)
投与中止に至った有害事象	3 (3.4)	2 (2.3)	0	0
感染症および寄生虫症	0	2 (2.3)	0	0
COVID-19 肺炎	0	1 (1.2)	0	0
感染性皮膚潰瘍	0	1 (1.2)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.2)	0	0	0
注入に伴う反応	2 (2.2)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.1)	0	0	0
背部痛	1 (1.1)	0	0	0

注：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。有害事象名は MedDRA/J version 24.0 を用いて表示した。
略語：COVID-19＝ 新型コロナウイルス感染症；ICH＝ 医薬品規制調和国際会議；MedDRA/J＝ICH 国際医薬用語集日本語版
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.1.3.8.2, 14.3.1.3.8.2.J

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）

MG-306 試験のラブリズマブ投与集団全体で、治験薬の投与中止に至った有害事象は、上述したランダム化比較期の 2 名に認められた（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.3.1.1.4）。

2.1.7.2　有害事象の時期別発現状況

MG-306 試験では、有害事象の 6 ヵ月ごとの時期別発現状況を集計した（Table 7 及び Table 10）。

ラブリズマブ投与集団での有害事象の発現割合は投与開始後 6 ヵ月以内が最も高かった。PT 別の事象でも、いずれも投与開始後 6 ヵ月以内での発現割合が最も高く、その後大きく上昇することはなかった。

2.1.8　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.8.1　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として、髄膜炎菌感染を設定した。MG-306 試験では、髄膜炎菌感染は認められなかった（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Listing 16.2.7.1.1.2）。

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

2.1.8.2　infusion reaction

infusion reaction の定義を Table 19、安全性解析対象集団でのランダム化比較期に発現した infusion reaction を Table 20 に示す。

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

Table 19:　infusion reaction の定義

infusion reactions		
局所投与反応	**全身性反応**	**免疫介在性反応**
注入部位、注射部位反応	注入に関連した反応、 注入に伴う反応	過敏症
治験薬投与部位に限局した有害事象	投与中又は投与開始後 24 時間以内に発現した、治験薬との関連が否定できない全身性の有害事象（発熱、悪寒戦慄、潮紅、そう痒、心拍数及び血圧の変化、呼吸困難、悪心、嘔吐、下痢、全身性皮疹など）	SMQ「アナフィラキシー反応（狭義）」又は「過敏症（狭義）」に該当する基本語

略語：ICH = 医薬品規制調和国際会議；MedDRA = ICH 国際医薬用語集；SMQ = MedDRA 標準検索式

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］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	**プラセボ群 (N = 89) n (%)**	**ラブリズマブ群 (N = 86) n (%)**
infusion reaction	28 (31.5)	28 (32.6)
神経系障害	15 (16.9)	13 (15.1)
頭痛	14 (15.7)	10 (11.6)
浮動性めまい	3 (3.4)	4 (4.7)
胃腸障害	9 (10.1)	11 (12.8)
悪心	5 (5.6)	7 (8.1)
下痢	3 (3.4)	5 (5.8)
腹痛	0	2 (2.3)
嘔吐	1 (1.1)	1 (1.2)
腹部膨満	1 (1.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (6.7)	10 (11.6)
疲労	3 (3.4)	3 (3.5)
無力症	0	1 (1.2)
悪寒	0	1 (1.2)
注入部位血管外漏出	0	1 (1.2)
注入部位血腫	0	1 (1.2)
注入部位疼痛	0	1 (1.2)
注射部位反応	0	1 (1.2)
ワクチン接種部位刺激感	0	1 (1.2)
ワクチン接種部位反応	0	1 (1.2)
カテーテル留置部位紅斑	1 (1.1)	0
注射部位内出血	1 (1.1)	0
発熱	1 (1.1)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (3.4)	3 (3.5)
発疹	2 (2.2)	2 (2.3)
そう痒症	0	1 (1.2)
湿疹	1 (1.1)	0
蕁麻疹	1 (1.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.1)	2 (2.3)
呼吸困難	0	2 (2.3)
アレルギー性鼻炎	1 (1.1)	0

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	プラセボ群 (N = 89) n (%)	ラブリズマブ群 (N = 86) n (%)
眼障害	1 (1.1)	1 (1.2)
眼瞼腫脹	0	1 (1.2)
眼部腫脹	1 (1.1)	0
免疫系障害	0	1 (1.2)
薬物過敏症	0	1 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.2)
関節痛	0	1 (1.2)
血管障害	2 (2.2)	1 (1.2)
高血圧	2 (2.2)	1 (1.2)
傷害、中毒および処置合併症	6 (6.7)	0
注入に伴う反応	5 (5.6)	0
注射に伴う反応	1 (1.1)	0
精神障害	1 (1.1)	0
不安	1 (1.1)	0

注：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。有害事象名は MedDRA/J version 24.0 を用いて表示した。
略語： ICH＝ 医薬品規制調和国際会議；MedDRA/J＝ICH 国際医薬用語集日本語版
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.1.3.13.1.2

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

MG-306 試験の実施中に新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が全世界的に大流行となったものの、本試験は中断することなく実施され、現時点でも継続中である。COVID-19 に関連する有害事象として、MedDRA 標準検索式（SMQ）「COVID-19（狭義）」に該当する PT を集計した。

ランダム化比較期では、プラセボ群（89 名）の 4 名（4.5%）、及びラブリズマブ群（86 名）の 5 名（5.8%）に COVID-19 に関連する有害事象が認められ、いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.2.3.1.2）。

ラブリズマブ投与期間では、ラブリズマブ投与集団（127 名）の 9 名（7.1%）に COVID-19 に関連する有害事象が認められたが、いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。このうち、6 名（4.7%）に COVID-19 に関連する重篤な有害事象が認められ、3 名（2.4%）が COVID-19 により試験中に死亡した（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.3.1.6.4）。死亡した 3 名には、代謝性疾患、呼吸器疾患、心血管疾患、肥満といった COVID-19 合併症に関連する複数の潜在的リスク要因があり（Katzenschlager, 2021; Rosenthal, 2020）、また、いずれも免疫抑制療法（IST）を併用していた（M2.7.6-1.2.2 項）。

2.2　個別有害事象の文章による説明

MG-306 試験で死亡に至った有害事象、又はその他の重篤な有害事象を発現した患者の詳細を M2.7.6-1.2.2 項に記載する。

3　臨床検査値の評価

MG-306 試験全体で、血液学的検査、血液生化学的検査及びその他の臨床検査値にベースラインからの顕著な変化はなく、また、投与群による違いも認められなかった。

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

4.1　バイタルサイン、身体所見及び心電図

MG-306 試験全体で、バイタルサイン（血圧、心拍数、体温、呼吸数）、身体所見、心電図にベ

ースラインからの顕著な変化はなく、また、投与群による違いも認められなかった。

4.2　コロンビア自殺重症度評価尺度

ランダム化比較期でのコロンビア自殺重症度評価尺度の評価時点で、自殺念慮又は自殺行動が認められた患者は、ラブリズマブ群ではいなかった（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.6.1.2）。ラブリズマブ群の 1 名にランダム化比較期に重篤な有害事象として「自殺企図」が認められた。当該患者にはうつ病及び自殺企図の既往歴があり、当該事象は治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された（M2.7.6-1.2.2 項）。

4.3　妊娠

MG-306 試験中に妊娠した患者はいなかった（5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Listing 16.2.8.5.1.2）。

4.4　免疫原性

ランダム化比較期で抗薬物抗体が陽性の患者はいなかった。詳細を M2.7.2-2.1.2.3 項に示す。

5　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1　内因性要因

内因性要因として、MG-306 試験のランダム化比較期での有害事象（すべての有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象）の発現割合に対する地域、人種、性別、年齢、体重、Myasthenia Gravis Foundation of America（MGFA）臨床分類の影響を検討した結果を Table 21 に示す。サブグループの評価患者数が異なる又は少ないことから、有害事象の発現割合の差を一律に評価することは困難と考えられるが、ラブリズマブ群のほとんどのサブグループ間での有害事象の発現状況に大きな違いはみられなかった。

地域別（アジア太平洋、欧州、日本、北米）のサブグループ解析では、ラブリズマブ群の評価患者数が 30 名以上であった「欧州」と「北米」を比較したところ、有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった。

人種別（アジア人、白人、その他）のサブグループ解析では、各サブグループの評価患者数が異なり、また、白人以外が少ないことから、有害事象の発現割合の差を一律に評価することは困難と考えられた。

性別（女性、男性）のサブグループ解析の結果、ラブリズマブ群での重篤な有害事象の発現割合は男性の方が女性よりも 10%以上高かった（女性 18.2%［8/44 名］、男性 28.6%［12/42 名］）。

年齢（18 歳以上 65 歳以下、65 歳超）のサブグループ解析の結果、ラブリズマブ群での年齢層別の有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった。

体重（40 kg 以上 60 kg 未満、60 kg 以上 100 kg 未満、100 kg 以上）のサブグループ解析では、ラブリズマブ群の評価患者数が 30 名以上であった「60 kg 以上 100 kg 未満」と「100 kg 以上」を比較したところ、有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった。

MGFA 臨床分類（II、III、IV）のサブグループ解析では、ラブリズマブ群の評価患者数が 30 名以上であった「II」と「III」を比較したところ、重篤な有害事象の発現割合が「III」の集団の方が「II」の集団よりも 10%以上高かった（II：17.9%［7/39 名］、III：29.3%［12/41 名］）。

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］

サブグループ			全体	
			プラセボ群 % (n/N)	ラブリズマブ群 % (n/N)
地域	アジア太平洋	有害事象	66.7 (6/9)	100.0 (9/9)
		重篤な有害事象	22.2 (2/9)	33.3 (3/9)
		投与中止に至った有害事象	0	0
	欧州	有害事象	90.9 (30/33)	90.3 (28/31)
		重篤な有害事象	12.1 (4/33)	22.6 (7/31)
		投与中止に至った有害事象	6.1 (2/33)	6.5 (2/31)
	日本	有害事象	85.7 (6/7)	83.3 (5/6)
		重篤な有害事象	28.6 (2/7)	66.7 (4/6)
		投与中止に至った有害事象	0	0
	北米	有害事象	87.5 (35/40)	90.0 (36/40)
		重篤な有害事象	15.0 (6/40)	15.0 (6/40)
		投与中止に至った有害事象	2.5 (1/40)	0

サブグループ			全体 プラセボ群 % (n/N)	全体 ラブリズマブ群 % (n/N)
人種	アジア人	有害事象	75.0 (12/16)	93.3 (14/15)
		重篤な有害事象	25.0 (4/16)	46.7 (7/15)
		投与中止に至った有害事象	0	0
	白人	有害事象	88.5 (54/61)	89.6 (60/67)
		重篤な有害事象	13.1 (8/61)	19.4 (13/67)
		投与中止に至った有害事象	4.9 (3/61)	3.0 (2/67)
	その他	有害事象	91.7 (11/12)	100.0 (4/4)
		重篤な有害事象	16.7 (2/12)	0
		投与中止に至った有害事象	0	0
性別	女性	有害事象	86.7 (39/45)	86.4 (38/44)
		重篤な有害事象	17.8 (8/45)	18.2 (8/44)
		投与中止に至った有害事象	4.4 (2/45)	0
	男性	有害事象	86.4 (38/44)	95.2 (40/42)
		重篤な有害事象	13.6 (6/44)	28.6 (12/42)
		投与中止に至った有害事象	2.3 (1/44)	4.8 (2/42)
治験薬投与開始時の年齢	18 歳以上 65 歳以下	有害事象	86.2 (56/65)	91.1 (51/56)
		重篤な有害事象	13.8 (9/65)	23.2 (13/56)
		投与中止に至った有害事象	4.6 (3/65)	3.6 (2/56)
	65 歳超	有害事象	87.5 (21/24)	90.0 (27/30)
		重篤な有害事象	20.8 (5/24)	23.3 (7/30)
		投与中止に至った有害事象	0	0
ベースライン時の体重	40 kg 以上 60 kg 未満	有害事象	81.8 (9/11)	71.4 (5/7)
		重篤な有害事象	18.2 (2/11)	57.1 (4/7)
		投与中止に至った有害事象	0	0
	60 kg 以上 100 kg 未満	有害事象	85.1 (40/47)	91.5 (43/47)
		重篤な有害事象	17.0 (8/47)	19.1 (9/47)
		投与中止に至った有害事象	4.3 (2/47)	0
	100 kg 以上	有害事象	90.3 (28/31)	93.8 (30/32)
		重篤な有害事象	12.9 (4/31)	21.9 (7/32)
		投与中止に至った有害事象	3.2 (1/31)	6.3 (2/32)
MGFA 臨床分類	II	有害事象	84.6 (33/39)	89.7 (35/39)
		重篤な有害事象	17.9 (7/39)	17.9 (7/39)
		投与中止に至った有害事象	5.1 (2/39)	0
	III	有害事象	88.9 (40/45)	92.7 (38/41)
		重篤な有害事象	13.3 (6/45)	29.3 (12/41)
		投与中止に至った有害事象	2.2 (1/45)	2.4 (1/41)
	IV	有害事象	80.0 (4/5)	83.3 (5/6)
		重篤な有害事象	20.0 (1/5)	16.7 (1/6)
		投与中止に至った有害事象	0	16.7 (1/6)

略語：MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.1.3.9.1.2, 14.3.1.3.9.2.2, 14.3.1.3.9.3.2, 14.3.1.3.9.4.2, 14.3.1.3.9.6.2, 14.3.1.3.9.7.2

5.2　外因性要因

外因性要因として、MG-306 試験のランダム化比較期の有害事象（すべての有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象）の発現割合に対するベースライン時に使用していた IST の影響を検討した結果を Table 22 に示す。

ベースライン時に使用していた IST（コルチコステロイド、コルチコステロイドと他の IST、コルチコステロイド以外の IST、使用なし）のサブグループ解析の結果、ラブリズマブ群での有害事象の発現割合では「コルチコステロイド以外の IST」の集団で高い傾向がみられ、重篤な有害事象の発現割合では「コルチコステロイドと他の IST」の集団で高い傾向がみられたが、各サブグループの評価患者数が異なる又は少ないことから、有害事象の発現割合の差を一律に評価することは困難と考えられた。

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］

サブグループ			全体	
			プラセボ群 % (n/N)	ラブリズマブ群 % (n/N)
ベースライン時の IST	コルチコステロイド	有害事象	100.0 (18/18)	95.0 (19/20)
		重篤な有害事象	22.2 (4/18)	25.0 (5/20)
		投与中止に至った有害事象	0	5.0 (1/20)
	コルチコステロイドと他の IST	有害事象	78.7 (37/47)	86.1 (31/36)
		重篤な有害事象	17.0 (8/47)	33.3 (12/36)
		投与中止に至った有害事象	0	2.8 (1/36)
	コルチコステロイド以外の IST	有害事象	87.5 (14/16)	100.0 (20/20)
		重篤な有害事象	6.3 (1/16)	15.0 (3/20)
		投与中止に至った有害事象	0	0
	使用なし	有害事象	100.0 (8/8)	80.0 (8/10)
		重篤な有害事象	12.5 (1/8)	0
		投与中止に至った有害事象	37.5 (3/8)	0

略語：IST = 免疫抑制療法
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-MG-306 CSR Table 14.3.1.3.9.5.2

5.3　薬物相互作用

ラブリズマブでは、薬物相互作用を検討していない。

5.4　妊娠及び授乳時の使用

ラブリズマブでは、妊婦及び授乳中の女性を対象とした試験を実施していない。

5.5　過量投与

ラブリズマブの過量投与は報告されていない。

5.6　薬物乱用

ラブリズマブでは、薬物乱用を検討していない。

5.7　離脱症状及び反跳現象

ラブリズマブでは、離脱症状又は反跳現象を検討していない。

5.8　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

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

6　市販後データ

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

ラブリズマブの特定された重要なリスクとして、髄膜炎菌感染がある。ラブリズマブの市販後データによると、髄膜炎菌感染が 3 名に認められ、その発現率は約 0.08/100 人年（3/3,997 人年）である。これは、エクリズマブでの過去 10 年の市販後の髄膜炎菌感染の発現率である約 0.3～0.5/100 人年よりも低い。なお、エクリズマブを投与された患者での髄膜炎菌感染による死亡率は 0.03/100 人年であり、これは、髄膜炎菌感染が認められた患者の約 10%に相当し、一般的な髄膜炎菌感染患者での死亡の割合である 10%～15%と同程度であった（MacNeil, 2018; van Deuren, 2000）。

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

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

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

7　参考文献

1. Katzenschlager S, Zimmer AJ, Gottschalk C, et al. Can we predict the severe course of COVID-19 - a systematic review and meta-analysis of indicators of clinical outcome? PLoS One. 2021;16(7):e0255154.
2. MacNeil JR, Blain AE, Wang X, Cohn AC. Current epidemiology and trends in meningococcal disease-United States, 1996-2015. Clin Infect Dis. 2018;66(8):1276-81.
3. Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J, et al. Risk factors associated with in-hospital mortality in a US national sample of patients with COVID-19. JAMA Netw Open. 2020;3(12):e2029058.
4. van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JWM. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. Clin Microbiol Rev. 2000;13(1):144-66.