TABLE OF CONTENTS

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

LIST OF TABLES

Table 1: PK 測定法の概要 5
Table 2: 遊離 C5 測定法の概要 5
Table 3: ADA 測定法の概要 6
Table 4: NAb 測定法の概要 6

略号一覧表

略語	省略しない表現、又は定義（英語）	省略しない表現、又は定義（日本語）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
aHUS	atypical hemolytic uremic syndrome	非典型溶血性尿毒症症候群
BA	bioanalytical	生体試料分析
C5	complement component 5	補体 C5
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
ISR	incurred sample reanalysis	—
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NMOSD	neuromyelitis optica spectrum disorder	視神経脊髄炎スペクトラム障害
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学的作用
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

1　背景及び概観

ラブリズマブ（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「発作性夜間ヘモグロビン尿症」（PNH）、「非典型溶血性尿毒症症候群」（aHUS）及び「全身型重症筋無力症」（gMG）（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）を効能・効果として製造販売承認を取得している。

本項では、視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）患者を対象とした国際共同第 3 相試験（ALXN1210-NMO-307 試験、以下 NMO-307 試験）において、薬物動態（PK）、薬力学的作用（PD）及び免疫原性反応を測定するために使用した生体試料分析（BA）法の概要を記載した。NMO-307 試験の BA 法は、成人の PNH、aHUS 又は gMG 患者を対象とした第 3 相試験（ALXN1210-PNH-301 試験、ALXN1210-PNH-302 試験、ALXN1210-PNH-303 試験、ALXN1210-aHUS-311 試験及び ALXN1210-MG-306 試験）、及び小児の PNH 又は aHUS 患者を対象とした第 3 相試験（ALXN1210-PNH-304 試験及び ALXN1210-aHUS-312 試験）に用いた BA 法と同じ方法である。

なお、本申請において新たな生物薬剤学試験は実施していない。

1.1　分析法の概要

NMO-307 試験で使用した PK、PD（遊離 C5）及び免疫原性（抗薬物抗体［ADA］及び中和抗体［NAb］）の測定法をそれぞれ 1.1.1 項、1.1.2 項及び 1.1.3 項に記載した。

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

1.1.1　薬物動態測定法

当初の PK 測定法は、液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いてシグネチャーペプチドを測定することにより、ヒト血清中のエクリズマブ及びラブリズマブを定量するものであり、詳細は、PNH を適応症とする承認申請資料（eCTD 番号 300904001、M2.7.1-1.1.1.3 項）に記載されている。NMO-307 試験に用いた測定法は、ラブリズマブのみを定量するために当初の PK 測定法を改良したものである。PK 測定法の概要を Table 1 に示す。

Table 1:　　PK 測定法の概要

Study Supported	BA Report	Laboratory	Format (Analytes)	Method Number	Validation Summary	Validation Report (Date)	Summary of Changes
ALXN1210-NMO-307	ROGU	[redacted]	LC-MS/MS (ravulizumab)	LCMSF 777.2	Sensitivity (LLOQ) = 1.00 µg/mL; Precision (CV) ≤ 9.13%	RQSM2 ([redacted] 20[redacted])	Removed eculizumab

Abbreviations: BA = bioanalytical; CV = coefficient of variation; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification
Source: 5.3.1.4-1 項 RQSM2

NMO-307 試験で採取したラブリズマブ測定用検体の 10.1%について Incurred Sample Reanalysis（ISR）を実施したところ、基準内試料率は 99.0%であった。

1.1.2　　薬力学的作用測定法

ラブリズマブは C5 と結合することで薬効を発揮し、完全な終末補体阻害は血清中遊離 C5 濃度で 0.5 µg/mL 未満と定義されている。NMO-307 試験に用いた PD 測定法は、Gyros を用いた蛍光測定法（Gyrolab®）でヒト血清中の遊離 C5 濃度を定量的に測定するものである。遊離 C5 測定法の概要を Table 2 に示す。

Table 2:　　遊離 C5 測定法の概要

Study Supported	BA Report	Laboratory	Format	Method Number	Validation Summary	Validation Report (Date)	Summary of Changes
ALXN1210-NMO-307	ROGX	[redacted]	Microfluidics with fluorescence detection	ICD 829	Sensitivity (LLOQ) = 0.0183 µg/mL; Precision (CV) ≤ 4.64%	RNOW2 ([redacted] 20[redacted]) RNOW3 Addendum 1 ([redacted] 20[redacted])	Original method LTS updated to 504 days

Abbreviations: BA = bioanalytical; C5 = complement component 5; CV = coefficient of variation; LLOQ = lower limit of quantification; LTS = long-term stability
Sources: 5.3.1.4-2 項 RNOW2 and RNOW3 Addendum 1

NMO-307 試験で採取した遊離 C5 測定用検体の 9.78%について ISR を実施したところ、基準内試料率は 96.9%であった。

1.1.3　　免疫原性測定法

1.1.3.1　　抗薬物抗体測定法

ADA 測定法は、NMO-307 試験のヒト血清検体を用いて血清中 ADA を半定量的に測定するものである。本法の詳細は、PNH を適応症とする承認申請資料（eCTD 番号 300904001、M2.7.1-1.1.5.2 項）に記載されている。ADA 測定法の概要を Table 3 に示す。

Table 3:　　ADA 測定法の概要

Study Supported	BA Report	Laboratory	Format	Method Number	Validation Summary	Validation Report (Date)	Summary of Changes
ALXN1210-NMO-307	ROGW	[redacted]	ECL LBA	ICDIM 175 Version 2.04	SCP 1.14 × NC, CCP 34.5%; Sensitivity = 80.7 ng/mL; Precision (CV) ≤ 16.1%	RBSM5 ([redacted] 20[redacted]) RBSM9 Addendum 2 ([redacted] 20[redacted]) RBSM10 Addendum 3 ([redacted] 20[redacted])	Original method Updated DT, FT stability, and matrix interference Updated DT, Titer Precision and Target Interference

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; BA = bioanalytical; CCP = confirmatory cut point; CV = coefficient of variation; DT = drug tolerance; ECL LBA = electrochemiluminescence ligand-binding assay; FT = freeze thaw; NC = negative control; SCP = screening cut point
Sources: 5.3.1.4-3 項 RBSM5, RBSM9 Addendum 2, and RBSM10 Addendum 3

1.1.3.2　　中和抗体測定法

NAb 測定法は、NMO-307 試験のヒト血清検体を用いて血清中 NAb を半定量的に測定するものである。NAb 測定法の概要を Table 4 に示す。

Table 4:　　NAb 測定法の概要

Study Supported	BA Report	Laboratory	Format	Method Number	Validation Summary	Validation Report (Date)	Summary of Changes
ALXN1210-NMO-307	RUDB	[redacted]	ECL LBA, Competitive inhibition	ICDIM 219 Version 2.01	CP 24.4% inhibition; Sensitivity = 0.443 µg/mL; Precision (CV) ≤ 12.5%	REVJ5 ([redacted] 20[redacted])	Original method

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

2　個々の試験結果の要約

該当資料なし

3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当資料なし

4　付録

該当資料なし

TABLE OF CONTENTS

略号一覧表 4
2.7.2 臨床薬理の概要 6
1 背景及び概観 6
2 個々の試験結果の要約 8
2.1 NMO-307 試験 8
2.1.1 試験デザイン及び方法 8
2.1.2 試験結果 9
2.1.2.1 薬物動態の結果 10
2.1.2.2 薬力学的作用の結果 13
2.1.2.3 免疫原性の結果 18
2.1.2.4 髄膜炎菌感染が認められた患者の結果 18
2.1.3 結論 18
3 全試験を通しての結果の比較と解析 19
3.1 全体的な解析手法 19
3.2 データ 19
3.2.1 母集団 PK 解析のデータ 19
3.2.2 安全性の曝露量-反応解析データ 20
3.3 母集団 PK 解析 20
3.3.1 母集団 PK モデリング 20
3.3.2 母集団 PK 解析の結果 21
3.3.3 ラブリズマブ濃度を予測する母集団 PK モデルの妥当性 22
3.3.4 PK 及び曝露量パラメータに及ぼす共変量の影響の評価 25
3.3.5 PK の要約 28
3.4 ラブリズマブの吸収、分布、代謝及び排泄 28
3.5 曝露量-安全性解析 29
3.6 血清中遊離 C5 及び薬物動態の評価 32
3.7 gMG 患者及び NMOSD 患者における PK 及び PD の比較 33
3.8 PK 及び PD に及ぼす血液浄化療法又は IVIg、及び補充投与の影響 36
3.8.1 血液浄化療法を受けた患者 37
3.8.2 IVIg を受けた患者 39
3.9 ラブリズマブの用法・用量の裏付け 41
4 特別な試験 42
4.1 免疫原性 42
4.1.1 免疫原性の評価 42
4.1.2 NMOSD 患者における免疫原性評価 42
4.1.3 免疫原性の要約及び結論 42
4.2 PK 及び ADA に対する日本人の民族性の影響の評価 43
4.2.1 ラブリズマブの PK パラメータの Post-hoc 推定値に対する日本人の民族性の影響 44

4.2.2　曝露量パラメータのモデル推定値に対する日本人の民族性の影響 45
4.2.3　免疫原性に対する日本人の民族性の影響 45
5　付録 46
6　参考文献 48

LIST OF TABLES

Table 1: NMOSD に対するラブリズマブの臨床開発プログラム 7
Table 2: 主要投与期の投与及び検体採取スケジュール［NMO-307 試験］ 9
Table 3: 全体集団におけるラブリズマブの初回（導入）用量投与時の PK パラメータ（PK/PD Set）［NMO-307 試験］ 11
Table 4: 日本人集団におけるラブリズマブの初回（導入）用量投与時の PK パラメータ（PK/PD Set）［NMO-307 試験］ 11
Table 5: 外国人集団におけるラブリズマブの初回（導入）用量投与時の PK パラメータ（PK/PD Set）［NMO-307 試験］ 11
Table 6: 全体集団におけるラブリズマブの維持用量投与時の PK パラメータ（PK/PD Set）［NMO-307 試験］ 12
Table 7: 日本人集団におけるラブリズマブの維持用量投与時の PK パラメータ（PK/PD Set）［NMO-307 試験］ 12
Table 8: 外国人集団におけるラブリズマブの維持用量投与時の PK パラメータ（PK/PD Set）［NMO-307 試験］ 12
Table 9: 日本人集団及び外国人集団における経過時間ごとの血清中遊離 C5 濃度（μg/mL）（PK/PD Set）［NMO-307 試験］ 15
Table 10: 全データセット［NMO-307 試験］ 19
Table 11: 母集団 PK データセットの要約 20
Table 12: 最終母集団 PK モデル：成人 NMOSD 患者におけるラブリズマブの母集団パラメータと共変量 23
Table 13: 体重区分別の Post-hoc PK パラメータの要約 24
Table 14: NMO-307 試験の主要投与期中にラブリズマブ投与患者の 5%以上に発現した AE の要約 29
Table 15: ラブリズマブの $C_{max,ss}$（モデル推定値）の四分位範囲別の有害事象発現割合［NMO-307 試験］ 30
Table 16: ラブリズマブの AUC_{ss}（モデル推定値）の四分位範囲別の有害事象発現割合［NMO-307 試験］ 31
Table 17: gMG 患者及び NMOSD 患者に体重に基づく用量でラブリズマブを静脈内投与したときの定常状態における体重区分別の曝露量パラメータ 33
Table 18: gMG 患者及び NMOSD 患者の体重及び BMI の分布 34
Table 19: 血液浄化療法を受けた患者 37
Table 20: IVIg を受けた患者 39
Table 21: ユルトミリス®点滴静注：体重に基づく用法・用量 41
Table 22: 血液浄化療法、IVIg 後のユルトミリス®の補充投与 41

Table 23: 日本人集団、外国人集団及び全体集団におけるラブリズマブの PK パラメータの Post-hoc 推定値［NMO-307 試験］ 44
Table 24: 日本人集団及び外国人集団におけるラブリズマブの体重区分別の定常状態曝露量パラメータの Post-hoc 推定値［NMO-307 試験］ 45

LIST OF FIGURES

Figure 1: 血清中ラブリズマブ濃度（算術平均±SD）の経時推移（片対数スケール）（PK/PD Set）［NMO-307 試験］ 10
Figure 2: 全体集団、日本人集団及び外国人集団における血清中遊離 C5 濃度－時間プロファイル（PK/PD Set）［NMO-307 試験］ 13
Figure 3: ラブリズマブの最終母集団 PK モデル：Goodness-of-fit プロット 22
Figure 4: 成人 NMOSD 患者におけるラブリズマブの最終母集団 PK モデル：pcVPC（片対数スケール） 23
Figure 5: フォレストプロット：ラブリズマブの CL 及び Vc に及ぼす共変量の影響 26
Figure 6: フォレストプロット:ラブリズマブの $C_{trough,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ に及ぼす共変量の影響 27
Figure 7: 血清中ラブリズマブ濃度及び遊離 C5 濃度の PK/PD 関係［NMO-307 試験］ 32
Figure 8: フォレストプロット：体重区分別の gMG 患者に対する NMOSD 患者の $C_{trough,ss}$ の最小二乗幾何平均比及び 95%CI 35
Figure 9: フォレストプロット：体重区分別の gMG 患者に対する NMOSD 患者の $C_{max,ss}$ の最小二乗幾何平均比及び 95%CI 36
Figure 10: 血清中ラブリズマブ濃度－時間プロファイルに及ぼす血液浄化療法及び補充投与の影響（患者 ID：ALXN1210-NMO-307-[redacted]） 38
Figure 11: 血清中ラブリズマブ濃度－時間プロファイルに及ぼす IVIg 及び補充投与の影響（患者 ID：ALXN1210-NMO-307-[redacted]） 40
Figure 12: Prediction-Corrected Visual Predictive Check：日本人及び外国人 NMOSD 患者の血清中ラブリズマブ濃度の実測値及びモデル予測値［NMO-307 試験］ 43

LIST OF APPENDICES

Appendix 1: 臨床薬理試験成績の概要 47

略号一覧表

略語	省略しない表現、又は定義（英語）	省略しない表現、又は定義（日本語）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AE	adverse event	有害事象
aHUS	atypical hemolytic uremic syndrome	非典型溶血性尿毒症症候群
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AQP4	aquaporin-4	アクアポリン-4
AST	aspartate aminotransferase	アパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中濃度時間曲線下面積
AUC_{ss}	area under the serum concentration-time curve at steady state	定常状態における血清中濃度時間曲線下面積
BLQ	below the limit of quantification	定量下限値未満
BMI	body mass index	体格指数
BSV	between-subject variability	個体間変動
C5	complement component 5	補体 C5
$C_{avg,ss}$	average concentration under steady-state conditions	定常状態における平均濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total clearance and central clearance (compartmental model)	全身クリアランス及び中央コンパートメントのクリアランス（コンパートメントモデル）
C_{max}	maximum observed serum concentration	最高血清中濃度
$C_{max.ss}$	maximum observed serum concentration under steady-state conditions	定常状態における最高血清中濃度
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
C_{trough}	concentration at the end of the dosage interval	投与間隔終了時濃度
$C_{trough,ss}$	concentration at the end of the dosage interval under steady-state conditions	定常状態における投与間隔終了時濃度
ED	early discontinuation	早期中止
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EOT	end of treatment	投与期間の終了
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IV	intravenous	静脈内投与
IVIg	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注療法

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）
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NMOSD	neuromyelitis optica spectrum disorder	視神経脊髄炎スペクトラム障害
pcVPC	prediction-corrected visual predictive check	予測値により補正した視覚的事後予測性能評価
PD	pharmacodynamics	薬力学的作用
PE	plasma exchange	血漿交換
PI	prediction interval	予測区間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
Pop-PK	population-pharmacokinetics	母集団薬物動態
PP	plasmapheresis	プラズマフェレシス
Q	intercompartmental clearance (compartmental model)	コンパートメント間クリアランス（コンパートメントモデル）
q8w	once every 8 weeks	8 週間ごと
RSE	relative standard error	相対標準誤差
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{½}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
t_{max}	time to maximum observed serum concentration	最高血清中濃度到達時間
Vc	volume of distribution in the central compartment (compartmental model)	中央コンパートメントの分布容積（コンパートメントモデル）
Vp	volume of distribution in the peripheral compartment (compartmental model)	末梢コンパートメントの分布容積（コンパートメントモデル）
VPC	visual predictive check	視覚的事後予測性能評価
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

2.7.2　臨床薬理の概要

1　背景及び概観

ラブリズマブ（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「発作性夜間ヘモグロビン尿症」（PNH）、「非典型溶血性尿毒症症候群」（aHUS）及び「全身型重症筋無力症」（gMG）（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）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）での対象疾患は視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）である。ラブリズマブ並びにエクリズマブの過去の臨床開発プログラムから蓄積された、抗補体 C5 モノクローナル抗体による急速、完全かつ持続的な終末補体阻害に関する広範な知識及び経験は、NMOSD に対するラブリズマブの有効性を支持するものであり、NMOSD に対するラブリズマブの臨床開発プログラムはこれらに基づいて構築された。

NMOSD 患者に対するラブリズマブの薬物動態（PK）、薬力学的作用（PD）及び免疫原性は、本邦からも参加した国際共同第 3 相試験（ALXN1210-NMO-307 試験、以下 NMO-307 試験）で評価した。

NMOSD に対するラブリズマブの臨床薬理プログラムの主な目的を以下に示す。

- 補体阻害剤による治療経験がない成人 NMOSD 患者の PK/PD の特性を明らかにすること
  - 臨床的に意味のある方法で、ラブリズマブの PK に影響を及ぼす内因性又は外因性要因を特定すること
  - 日本人の民族性の影響を評価すること
  - ラブリズマブを投与した成人 NMOSD 患者の PK/PD の結果を、同じく体重に基づいた用量でラブリズマブを投与した成人 gMG 患者の PK/PD 結果と比較すること
- NMO-307 試験で体重に基づいた用量で投与したときのラブリズマブの安全性を裏付ける PK/PD のエビデンスを明らかにすること
- 血液浄化療法（血漿交換［PE］／プラズマフェレシス［PP］）又は免疫グロブリン静注療法（IVIg）が行われたときのラブリズマブの補充投与を評価すること
- 成人 NMOSD 患者のラブリズマブ投与に伴う抗薬物抗体（ADA）及び中和抗体（NAb）の発現、並びにその臨床的意義を評価すること

NMO-307 試験では、成人 NMOSD 患者の血清中ラブリズマブ濃度、血清中遊離 C5 濃度及び免疫原性評価用の検体を採取し、内因性要因（例：年齢、性別、人種、体重、腎機能、肝機能）及び外因性要因（例：併用薬）に関するデータを収集した。これらのデータを母集団 PK モデリング及びシミュレーションに用いて評価した。NMOSD に対するラブリズマブの臨床開発プログラムを Table 1 に示す。また、ラブリズマブの臨床薬理試験成績の概要を付録の Appendix 1 に示す。

Table 1:　　NMOSD に対するラブリズマブの臨床開発プログラム

治験実施計画書番号（対象集団）	試験の概要	患者数	PK/PD/免疫原性データ収集期間
NMO-307 試験 （補体阻害剤による治療経験がない抗 AQP4 抗体陽性成人 NMOSD 患者）	ラブリズマブ静脈内投与の有効性、PK、PD、免疫原性及び安全性を評価する第 3 相、外部プラセボ対照、非盲検、多施設共同試験	58	Up to Week 50

Abbreviations: AQP4 = aquaporin-4; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorder; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics

2　個々の試験結果の要約

2.1　NMO-307 試験

2.1.1　試験デザイン及び方法

NMO-307 試験は、抗アクアポリン-4（AQP4）抗体陽性で過去 12 ヵ月間に初発又は少なくとも 1 回の再発が認められた成人 NMOSD 患者を対象とした多施設共同単群非盲検試験である。本試験は、最長 6 週間のスクリーニング期、主要投与期、延長投与期で構成され、主要投与期は（1）「独立判定委員会により判定された治験中再発」が患者 2 名に認められた時点、又は（2）すべての患者が Week 26 の来院を完了又は早期中止した時点、のいずれか遅い方で終了することとした。ただし、すべての患者が Week 50 の来院を完了又は早期中止した時点までに「独立判定委員会により判定された治験中再発」が患者 2 名に認められなかった場合には Week 50 で主要投与期を終了することとした（すべての患者が主要投与期を終了するまで、各患者は主要投与期への参加を継続）。すべての患者が主要投与期を終了した時点で主要投与期を終了して延長投与期を開始し、延長投与期では 2 年又は承認までのいずれか短い期間までラブリズマブが継続投与され、治験薬の最終投与後又は早期中止後は 8 週間の追跡調査を行うこととした。

その結果、いずれの患者でも主要投与期の Week 50 又は早期中止時点までに「独立判定委員会により判定された治験中再発」は認められなかったため、主要投与期は Week 50 で終了した（データカットオフ日：2022 年 3 月 15 日、臨床検査、PK、PD 及び免疫原性のデータカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。

治験に組み入れられた患者には Day 1 に導入用量のラブリズマブを投与した後、Day 15 及び以降 8 週間ごとに維持用量のラブリズマブを投与した。NMO-307 試験で用いたラブリズマブの用法・用量は、PNH 患者及び aHUS 患者で承認されている体重に基づいた用法・用量と同一であった。この用法・用量は、各投与間隔内及び全投与期間中にラブリズマブによる急速、完全かつ持続的な終末補体阻害を達成するために最適と考えられる。

NMO-307 試験の投与及び検体採取スケジュールを Table 2 に示す。PK 及び PD 評価用検体の採取時期は、治験薬の投与を起点に設定した。

Table 2:　　主要投与期の投与及び検体採取スケジュール［NMO-307 試験］

パラメータ	投与及び検体採取スケジュール
用法・用量	ラブリズマブ IV 10 mg/mL 体重換算用量（導入用量は Day 1、維持用量は Day 15、43、71、127、183、239、295、351 及び 407 の体重に基づく） 体重 40 kg 以上 60 kg 未満の患者：導入用量 2400 mg、維持用量 3000 mg 体重 60 kg 以上 100 kg 未満の患者：導入用量 2700 mg、維持用量 3300 mg 体重 100 kg 以上の患者：導入用量 3000 mg、維持用量 3600 mg
PK 及び PD（血清中遊離 C5）	Day 1、15、71、127、183、239 及び 351 の投与開始前 90 分以内（投与前）及び投与終了後 60 分以内（投与後）、並びに投与期間の終了（EOT）/早期中止（ED）時に PK 及び PD 評価用の血清検体を採取した。Day 43 の任意の時間に PK 及び PD 評価用の血清検体を採取した。 試験中に再発した場合、再発評価来院時の任意の時間に PK 及び PD 評価用の血清検体を採取した。 再発評価来院時に血液浄化療法/IVIg とラブリズマブの補充投与を受けた場合は、以下の間隔で PK 及び PD 評価用の血清検体を 3 検体採取した。 - 血液浄化療法/IVIg の約 5～90 分前 - 血液浄化療法/IVIg 投与後、ラブリズマブ補充投与前 - ラブリズマブ補充投与終了後 60 分以内 患者が再発評価来院時以外の来院時に血液浄化療法/IVIg を受けた場合、血液浄化療法/IVIg の各セッションの直前及び直後、並びにラブリズマブの補充投与終了後 1 時間以内に PK 及び PD 評価用の血清検体を採取した。
免疫原性（ADA）	Day 1、183 及び 351 の投与開始前 5～90 分以内（投与前）及び EOT/ED 時に ADA 評価用の血清検体を採取した。

Note: Day 1 refers to start of dosing.
Abbreviations: ADA = antidrug antibody; C5 = complement component 5; ED = early discontinuation; EOT = end of treatment; IV = intravenous; IVIg = intravenous immunoglobulin; PD = pharmacodynamics; PE = plasma exchange; PK = pharmacokinetics; PP = plasmapheresis
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Appendix 16.1.1 Protocol Table 1, Table 4, Table 7, Section 8.6, and Section 8.9

試験期間中、治験実施計画書で定義された臨床的悪化が患者にみられた場合は、治験責任医師の判断で、血液浄化療法及び IVIg 等が実施された。血液浄化療法は、ラブリズマブのクリアランス（CL）を増加させ、血清中のラブリズマブ濃度を低下させる可能性がある。また、IVIg は、モノクローナル抗体のエンドソーム胎児性 Fc 受容体（FcRn）リサイクリング機構を阻害し、血清中のラブリズマブ濃度を低下させる可能性がある。したがって、ラブリズマブ非投与日に血液浄化療法又は IVIg が実施された場合は、ラブリズマブの補充投与が必要である。ラブリズマブ投与日のラブリズマブ投与前に血液浄化療法又は IVIg が実施された場合は、ラブリズマブの補充投与は不要である。詳細は、NMO-307 試験の治験実施計画書を参照のこと（5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Appendix 16.1.1 Protocol Section 8.1.6.2）。

2.1.2　試験結果

NMO-307 試験では、計 58 名（日本人 9 名）の補体阻害剤による治療経験がない成人患者が登録され、ラブリズマブが投与された（5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Table 14.1.1.4）。58 名のすべての患者が PK/PD Set 及び Safety Set（免疫原性評価に使用）に採用された。また、56 名の患者が主要投与期を完了した。

本解析に含まれる 58 名の患者のうち、6 名（10.3%）が男性、52 名（89.7%）が女性であった。患者の半数の 29 名が白人（50.0%）、次いで 21 名がアジア人（36.2%）であった。年齢の平均値（標準偏差［SD］）は 47.4（13.84）歳、体重の平均値（SD）は 69.85（19.343）kg であった（5.3.5.1

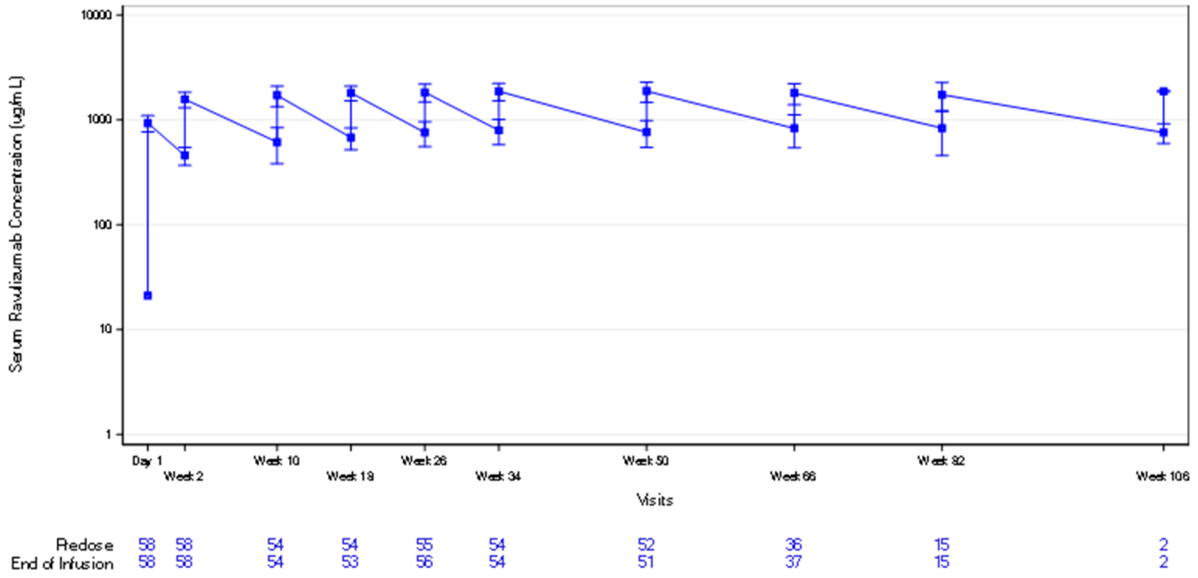
項 ALXN1210-NMO-307 CSR Table 14.1.2.1.1）。

NMO-307 試験は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の流行中であっても中止されなかった。主要投与期中、1 名（1.7%）の患者において COVID-19 関連の有害事象（AE）のため投与が 1 回遅れた（ALXN1210-NMO-307 CSR Listing 16.2.5.1.4）。

2.1.2.1　薬物動態の結果

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

Figure 1:　血清中ラブリズマブ濃度（算術平均±SD）の経時推移（片対数スケール）（PK/PD Set）［NMO-307 試験］



Note: For Ravulizumab concentrations BLQ, the LLOQ (1.00 µg/mL) divided by 2 (0.5 µg/mL) is summarized.
Abbreviations: BLQ = below the limit of quantification; LLOQ = lower limit of quantification; PD= pharmacodynamics; PK= pharmacokinetics; SD = standard deviation
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Figure 14.2.5.1.1

全体集団、日本人集団及び外国人集団におけるラブリズマブ初回（導入）用量投与時の体重区分別の PK パラメータをそれぞれ Table 3、Table 4 及び Table 5 に、ラブリズマブ維持用量投与時（Week 26 の投与後及び Week 34 の投与前）の体重区分別の PK パラメータをそれぞれ Table 6、Table 7 及び Table 8 に示す。

導入用量を投与したときのラブリズマブの C_{max} 及び C_{trough} の平均値（SD）は、全体集団ではそれぞれ 935.3（162.25）及び 459.1（90.34）µg/mL、日本人集団ではそれぞれ 972.6（176.48）及び 551.2（79.03）µg/mL、外国人集団ではそれぞれ 928.5（160.51）及び 442.2（82.26）µg/mL であった。維持用量を投与したとき（Week 26）のラブリズマブの C_{max} 及び C_{trough} の平均値（SD）は、全体集団ではそれぞれ 1836.4（355.39）及び 796.9（216.04）µg/mL、日本人集団ではそれぞれ 1992.2（345.61）及び 943.3（131.85）µg/mL、外国人集団ではそれぞれ 1806.6（352.95）及び 771.4（218.62）µg/mL であった。成人 NMOSD 患者の血清中ラブリズマブ濃度は、導入用量投与後、速やかに治療標的閾値（175 µg/mL 超）に到達し、維持用量の投与により試験期間を通して治療標的閾値を維持した。

Table 3:　全体集団におけるラブリズマブの初回（導入）用量投与時の PK パラメータ（PK/PD Set）［NMO-307 試験］

Parameter	Statistics	All Patients	≥ 40 to < 60 kg	≥ 60 to < 100 kg	≥ 100 kg
C_{max} (μg/mL)	N	58	22	31	5
	Mean (SD)	935.3 (162.25)	941.9 (167.63)	953.0 (159.85)	796.8 (96.49)
	Median (min, max)	933.5 (575, 1280)	941.5 (578, 1250)	989.0 (575, 1280)	780.0 (664, 918)
C_{trough} (μg/mL)	N	58	22	31	5
	Mean (SD)	459.1 (90.34)	475.0 (86.67)	466.5 (86.56)	343.2 (45.40)
	Median (min, max)	447.0 (282, 643)	453.5 (312, 639)	463.0 (302, 643)	341.0 (282, 409)

Abbreviations: C_{max} = maximum observed serum concentration; C_{trough} = concentration at the end of the dosage interval; max = maximum; min = minimum; PD= pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Table 14.2.5.1.1

Table 4:　日本人集団におけるラブリズマブの初回（導入）用量投与時の PK パラメータ（PK/PD Set）［NMO-307 試験］

Parameter	Statistics	All Patients	≥ 40 to < 60 kg	≥ 60 to < 100 kg	≥ 100 kg
C_{max} (μg/mL)	N	9	7	2	0
	Mean (SD)	972.6 (176.48)	957.6 (200.35)	1025.0 (35.36)	NA
	Median (min, max)	1030.0 (578, 1170)	1030.0 (578, 1170)	1025.0 (1000, 1050)	NA
C_{trough} (μg/mL)	N	9	7	2	0
	Mean (SD)	551.2 (79.03)	530.7 (77.37)	623.0 (28.28)	NA
	Median (min, max)	548.0 (385, 643)	545.0 (385, 637)	623.0 (603, 643)	NA

Abbreviations: C_{max} = maximum observed serum concentration; C_{trough} = concentration at the end of the dosage interval; max = maximum; min = minimum; NA = not applicable; PD= pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Table 14.2.5.1.1.J

Table 5:　外国人集団におけるラブリズマブの初回（導入）用量投与時の PK パラメータ（PK/PD Set）［NMO-307 試験］

Parameter	Statistics	All Patients	≥ 40 to < 60 kg	≥ 60 to < 100 kg	≥ 100 kg
C_{max} (μg/mL)	N	49	15	29	5
	Mean (SD)	928.5 (160.51)	934.5 (157.37)	948.1 (164.13)	796.8 (96.49)
	Median (min, max)	919.0 (575, 1280)	941.0 (701, 1250)	963.0 (575, 1280)	780.0 (664, 918)
C_{trough} (μg/mL)	N	49	15	29	5
	Mean (SD)	442.2 (82.26)	449.0 (80.16)	455.7 (78.29)	343.2 (45.40)
	Median (min, max)	439.0 (282, 639)	444.0 (312, 639)	449.0 (302, 595)	341.0 (282, 409)

Parameter	Statistics	All Patients	≥ 40 to < 60 kg	≥ 60 to < 100 kg	≥ 100 kg

Abbreviations: C_{max} = maximum observed serum concentration; C_{trough} = concentration at the end of the dosage interval; max = maximum; min = minimum; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Table 14.2.5.1.2.J

Table 6:　全体集団におけるラブリズマブの維持用量投与時の PK パラメータ（PK/PD Set）［NMO-307 試験］

Parameter	Statistics	All Patients	≥ 40 to < 60 kg	≥ 60 to < 100 kg	≥ 100 kg
C_{max} (μg/mL)	N	56	22	29	5
	Mean (SD)	1836.4 (355.39)	1899.5 (396.25)	1878.3 (271.43)	1316.0 (153.07)
	Median (min, max)	1905.0 (759, 2650)	1925.0 (759, 2650)	1940.0 (1130, 2290)	1340.0 (1090, 1480)
C_{trough} (μg/mL)	N	54	20	30	4
	Mean (SD)	796.9 (216.04)	877.9 (213.78)	778.7 (196.30)	528.3 (138.98)
	Median (min, max)	808.5 (360, 1280)	885.5 (435, 1280)	785.0 (371, 1220)	534.0 (360, 685)

Note: For this table, the Week 26 post-dose sample was used for C_{max} and the Week 34 pre-dose sample was used for C_{trough}.
Abbreviations: C_{max} = maximum observed serum concentration; C_{trough} = concentration at the end of the dosage interval; max = maximum; min = minimum; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Table 14.2.5.1.1

Table 7:　日本人集団におけるラブリズマブの維持用量投与時の PK パラメータ（PK/PD Set）［NMO-307 試験］

Parameter	Statistics	All Patients	≥ 40 to < 60 kg	≥ 60 to < 100 kg	≥ 100 kg
C_{max} (μg/mL)	N	9	7	2	0
	Mean (SD)	1992.2 (345.61)	1948.6 (377.16)	2145.0 (205.06)	NA
	Median (min, max)	2000.0 (1400, 2380)	1980.0 (1400, 2380)	2145.0 (2000, 2290)	NA
C_{trough} (μg/mL)	N	8	6	2	0
	Mean (SD)	943.3 (131.85)	924.5 (56.58)	999.5 (311.83)	NA
	Median (min, max)	935.0 (779, 1220)	935.0 (826, 1000)	999.5 (779, 1220)	NA

Note: For this table, the Week 26 post-dose sample was used for C_{max} and the Week 34 pre-dose sample was used for C_{trough}.
Abbreviations: C_{max} = maximum observed serum concentration; C_{trough} = concentration at the end of the dosage interval; max = maximum; min = minimum; NA = not applicable; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Table 14.2.5.1.1J

Table 8:　外国人集団におけるラブリズマブの維持用量投与時の PK パラメータ（PK/PD Set）［NMO-307 試験］

Parameter	Statistics	All Patients	≥ 40 to < 60 kg	≥ 60 to < 100 kg	≥ 100 kg
C_{max} (μg/mL)	N	47	15	27	5
	Mean (SD)	1806.6 (352.95)	1876.6 (415.69)	1858.5 (268.04)	1316.0 (153.07)

Parameter	Statistics	All Patients	≥ 40 to < 60 kg	≥ 60 to < 100 kg	≥ 100 kg
	Median (min, max)	1870.0 (759, 2650)	1870.0 (759, 2650)	1920.0 (1130, 2260)	1340.0 (1090, 1480)
C_{trough} (µg/mL)	N	46	14	28	4
	Mean (SD)	771.4 (218.62)	857.9 (253.25)	762.9 (184.17)	528.3 (138.98)
	Median (min, max)	771.0 (360, 1280)	839.5 (435, 1280)	773.5 (371, 1050)	534.0 (360, 685)

Note: For this table, the Week 26 post-dose sample was used for C_{max} and the Week 34 pre-dose sample was used for C_{trough}.
Abbreviations: C_{max} = maximum observed serum concentration; C_{trough} = concentration at the end of the dosage interval; max = maximum; min = minimum; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Table 14.2.5.1.2J

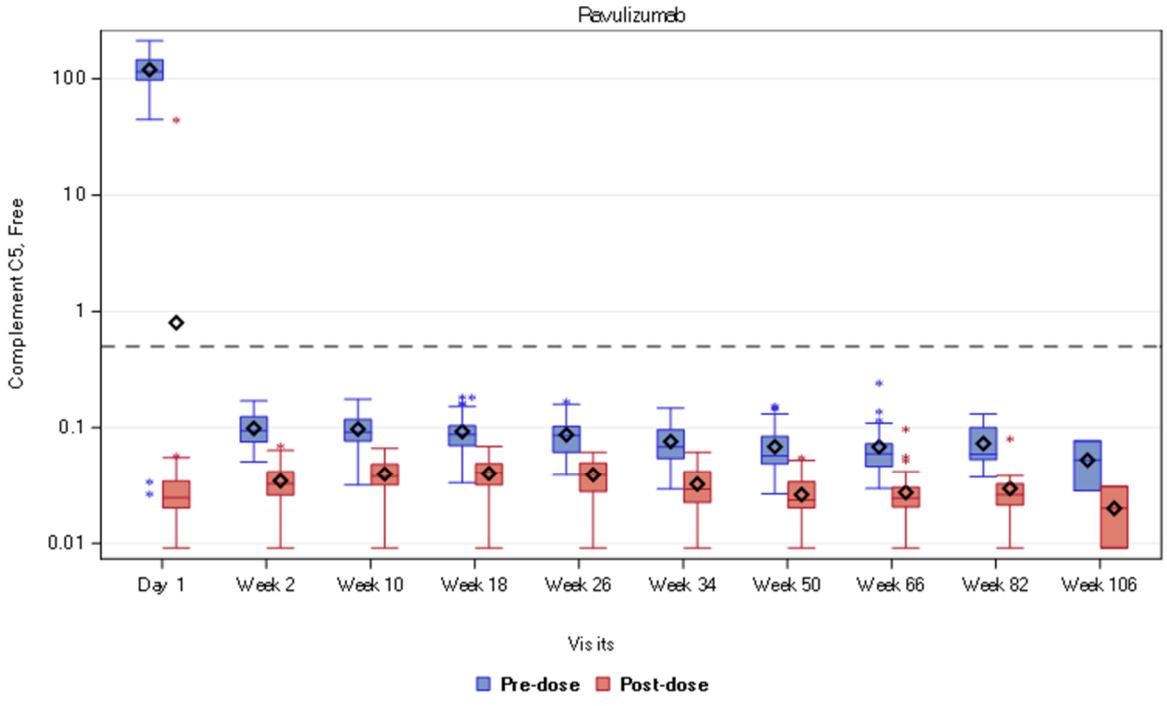
2.1.2.2　薬力学的作用の結果

全体集団、日本人集団及び外国人集団での血清中遊離 C5 濃度－時間プロファイルの箱ひげ図を Figure 2 に示す。また、日本人集団及び外国人集団における経過時間ごとの血清中遊離 C5 濃度を Table 9 に示す。

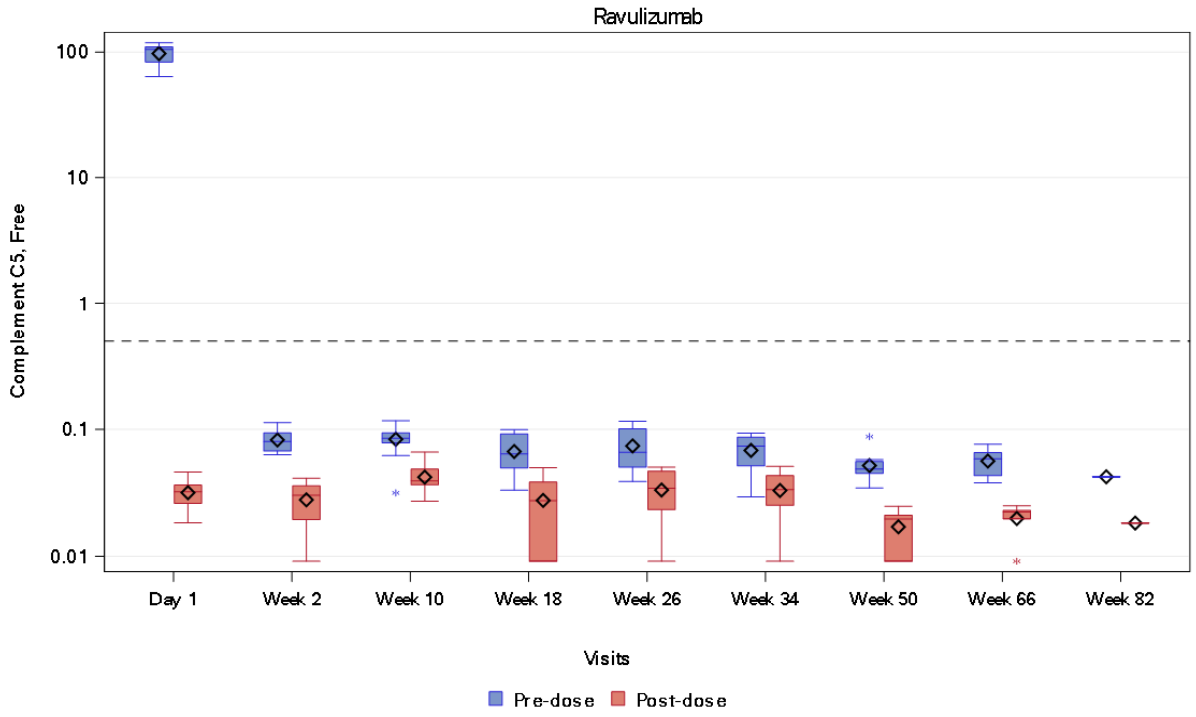
試験期間を通して、ラブリズマブ投与開始後の血清中遊離 C5 濃度は、外国人集団での 1 名（Day 1 の投与後のみ）を除き（5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Listing 16.2.6.5.2）、有効性の閾値である 0.5 µg/mL 未満を示し、NMOSD 患者での急速、完全かつ持続的な終末補体阻害が示された。

Figure 2:　全体集団、日本人集団及び外国人集団における血清中遊離 C5 濃度－時間プロファイル（PK/PD Set）［NMO-307 試験］

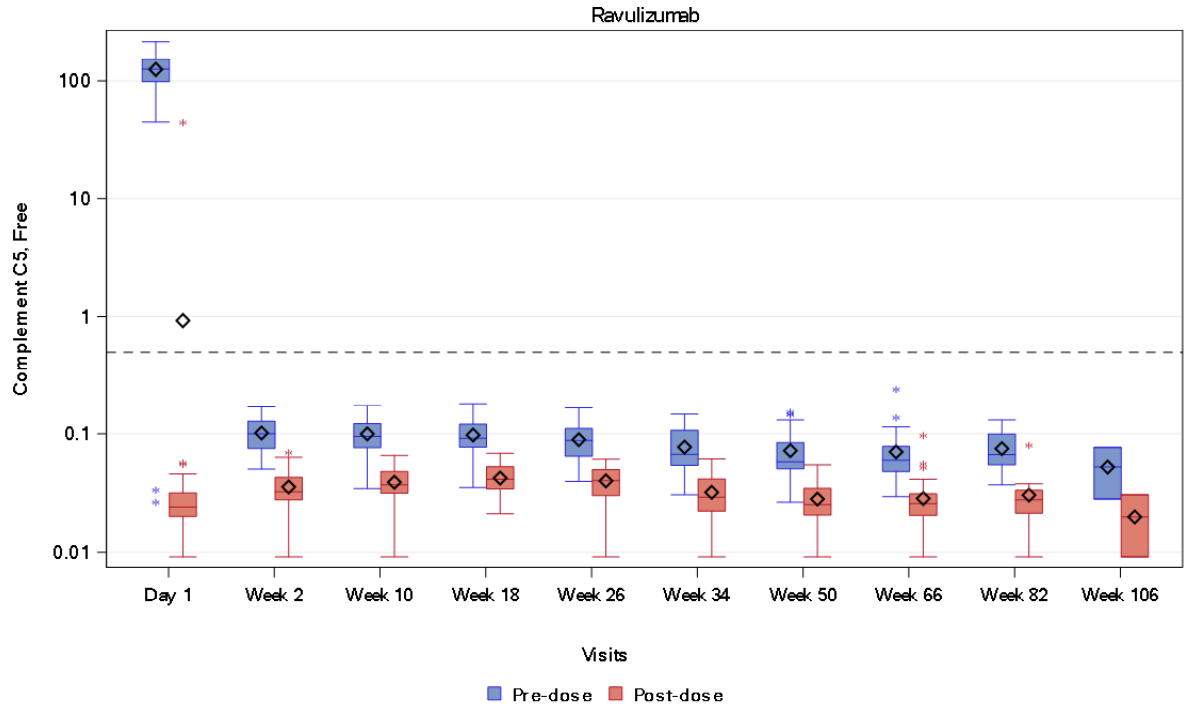
a) 全体集団



b) 日本人集団



c) 外国人集団



Note: For free C5 level BLQ, the LLOQ (0.0183 µg/mL) divided by 2 (0.00915 µg/mL) was summarized. Y axis is presented on a log scale. The horizontal line in the middle of each box indicates the median, a diamond indicates the mean, and the top and the bottom borders of the box mark the 75th and 25th percentiles, respectively. The whiskers represent the 1.5 IQR of the lower quartile and upper quartile. Outliers are represented by asterisk beyond the whiskers. Dashed horizontal line indicates serum free C5 concentration of 0.5 µg/mL. Only data from scheduled visits were included in this figure.
Post first dose (Day 1), 1 patient had a serum free C5 concentration > 0.5 µg/mL. most likely due to an undetermined assay issue because the time-matched PK data were as expected.
Abbreviations: BLQ = below the limit of quantification; C5 = complement component 5; IQR = interquartile range; LLOQ = lower limit of quantification; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics

Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Figure 14.2.5.2.1, Figure 14.2.5.3.1.J, Figure 14.2.5.3.2.J

Table 9:　日本人集団及び外国人集団における経過時間ごとの血清中遊離 C5 濃度（μg/mL）（PK/PD Set）［NMO-307 試験］

Visit	Statistics	≥ 40 to < 60 kg	≥ 60 to < 100 kg	≥ 100 kg
Japanese Population				
Baseline	N	7	2	0
	Mean (SD)	93.81 (19.592)	111.00 (5.657)	NA
	Median	99.20	111.00	NA
	Min, max	63.40, 118.00	107.00, 115.00	NA
Day 1, Post-dose	N	6	2	0
	Mean (SD)	0.0305 (0.00974)	0.0357 (0.00191)	NA
	Median	0.0297	0.0357	NA
	Min, max	0.018, 0.046	0.034, 0.037	NA
Week 2, Pre-dose	N	7	2	0
	Mean (SD)	0.0765 (0.01163)	0.1037 (0.01315)	NA
	Median	0.0799	0.1037	NA
	Min, max	0.063, 0.094	0.094, 0.113	NA
Week 2, Post-dose	N	7	2	0
	Mean (SD)	0.0245 (0.00945)	0.0399 (0.00205)	NA
	Median	0.0237	0.0399	NA
	Min, max	0.009, 0.036	0.038, 0.041	NA
Week 10, Pre-dose	N	7	2	0
	Mean (SD)	0.0751 (0.02189)	0.1135 (0.00495)	NA
	Median	0.0821	0.1135	NA
	Min, max	0.032, 0.094	0.110, 0.117	NA
Week 10, Post-dose	N	7	2	0
	Mean (SD)	0.0396 (0.01300)	0.0508 (0.00311)	NA
	Median	0.0384	0.0508	NA
	Min, max	0.027, 0.066	0.049, 0.053	NA
Week 18, Pre-dose	N	7	2	0
	Mean (SD)	0.0698 (0.02662)	0.0568 (0.01004)	NA
	Median	0.0735	0.0568	NA
	Min, max	0.033, 0.099	0.050, 0.064	NA
Week 18, Post-dose	N	7	2	0
	Mean (SD)	0.0281 (0.01830)	0.0258 (0.00240)	NA
	Median	0.0357	0.0258	NA
	Min, max	0.009, 0.050	0.024, 0.028	NA
Week 26, Pre-dose	N	7	2	0
	Mean (SD)	0.0794 (0.02961)	0.0554 (0.01499)	NA
	Median	0.0862	0.0554	NA
	Min, max	0.039, 0.116	0.045, 0.066	NA
Week 26, Post-dose	N	7	2	0
	Mean (SD)	0.0357 (0.01616)	0.0249 (0.00219)	NA
	Median	0.0411	0.0249	NA
	Min, max	0.009, 0.050	0.023, 0.026	NA
Week 34, Pre-dose	N	6	2	0
	Mean (SD)	0.0696 (0.02658)	0.0645 (0.00778)	NA
	Median	0.0793	0.0645	NA
	Min, max	0.029, 0.093	0.059, 0.070	NA
Week 34 Post-dose	N	6	2	0
	Mean (SD)	0.0348 (0.01560)	0.0277 (0.00099)	NA

Visit	Statistics	≥ 40 to < 60 kg	≥ 60 to < 100 kg	≥ 100 kg
	Median	0.0401	0.0277	NA
	Min, max	0.009, 0.051	0.027, 0.028	NA
Week 50, Pre-dose	N	7	2	0
	Mean (SD)	0.0515 (0.01778)	0.0532 (0.00651)	NA
	Median	0.0485	0.0532	NA
	Min, max	0.035, 0.088	0.049, 0.058	NA
Week 50 Post-dose	N	7	2	0
	Mean (SD)	0.0156 (0.00604)	0.0225 (0.00332)	NA
	Median	0.0194	0.0225	NA
	Min, max	0.009, 0.021	0.020, 0.025	NA
Week 66, Pre-dose	N	5	0	0
	Mean (SD)	0.0563 (0.01576)	NA	NA
	Median	0.0585	NA	NA
	Min, max	0.038, 0.076	NA	NA
Week 66 Post-dose	N	5	0	0
	Mean (SD)	0.0199 (0.00627)	NA	NA
	Median	0.0224	NA	NA
	Min, max	0.009, 0.025	NA	NA
Week 82, Pre-dose	N	1	0	0
	Mean (SD)	0.0423 (NA)	NA	NA
	Median	0.0423	NA	NA
	Min, max	0.042, 0.042	NA	NA
Week 82 Post-dose	N	1	0	0
	Mean (SD)	0.0183 (NA)	NA	NA
	Median	0.0183	NA	NA
	Min, max	0.018, 0.018	NA	NA
Non-Japanese Population				
Baseline	N	15	28	5
	Mean (SD)	100.16 (49.940)	130.21 (36.244)	163.80 (34.535)
	Median	114.00	124.50	167.00
	Min, max	0.03, 155.00	82.00, 212.00	120.00, 208.00
Day 1, Post-dose	N	15	28	5
	Mean (SD)	2.9601 (11.38102)	0.0272 (0.01242)	0.0280 (0.01214)
	Median	0.0241	0.0230	0.0293
	Min, max	0.009, 44.100	0.009, 0.057	0.009, 0.041
Week 2, Pre-dose	N	15	28	5
	Mean (SD)	0.0785 (0.02048)	0.1079 (0.02943)	0.1360 (0.02462)
	Median	0.0754	0.1045	0.1300
	Min, max	0.051, 0.120	0.061, 0.153	0.104, 0.170
Week 2, Post-dose	N	15	28	5
	Mean (SD)	0.0307 (0.01145)	0.0372 (0.01462)	0.0385 (0.00445)
	Median	0.0293	0.0325	0.0395
	Min, max	0.009, 0.050	0.009, 0.069	0.031, 0.043
Week 10, Pre-dose	N	14	25	5
	Mean (SD)	0.0739 (0.02356)	0.1088 (0.02699)	0.1276 (0.04155)
	Median	0.0722	0.1100	0.1360
	Min, max	0.035, 0.118	0.066, 0.162	0.080, 0.176
Week 10, Post-dose	N	14	25	5
	Mean (SD)	0.0311 (0.01226)	0.0411 (0.01078)	0.0502 (0.01299)
	Median	0.0326	0.0388	0.0528
	Min, max	0.009, 0.052	0.026, 0.064	0.036, 0.066
Week 18, Pre-dose	N	14	25	5

Visit	Statistics	≥ 40 to < 60 kg	≥ 60 to < 100 kg	≥ 100 kg
	Mean (SD)	0.0775 (0.02445)	0.1001 (0.02954)	0.1423 (0.04420)
	Median	0.0817	0.0926	0.1570
	Min, max	0.035, 0.130	0.057, 0.163	0.092, 0.182
Week 18, Post-dose	N	14	25	5
	Mean (SD)	0.0374 (0.01086)	0.0428 (0.01237)	0.0524 (0.01124)
	Median	0.0362	0.0412	0.0457
	Min, max	0.021, 0.057	0.024, 0.068	0.044, 0.069
Week 26, Pre-dose	N	14	26	5
	Mean (SD)	0.0757 (0.03141)	0.0898 (0.03365)	0.1240 (0.02904)
	Median	0.0716	0.0855	0.1280
	Min, max	0.040, 0.148	0.042, 0.159	0.092, 0.167
Week 26, Post-dose	N	15	26	5
	Mean (SD)	0.0366 (0.01409)	0.0399 (0.01405)	0.0514 (0.00998)
	Median	0.0366	0.0388	0.0553
	Min, max	0.009, 0.060	0.020, 0.061	0.036, 0.060
Week 34, Pre-dose	N	14	27	4
	Mean (SD)	0.0672 (0.02890)	0.0794 (0.03059)	0.1043 (0.03418)
	Median	0.0595	0.0681	0.1170
	Min, max	0.031, 0.127	0.037, 0.147	0.054, 0.129
Week 34 Post-dose	N	14	27	4
	Mean (SD)	0.0292 (0.01667)	0.0328 (0.01242)	0.0407 (0.01824)
	Median	0.0314	0.0288	0.0406
	Min, max	0.009, 0.056	0.009, 0.062	0.022, 0.060
Week 50, Pre-dose	N	14	23	4
	Mean (SD)	0.0537 (0.01477)	0.0798 (0.03558)	0.0983 (0.03379)
	Median	0.0530	0.0675	0.0998
	Min, max	0.036, 0.084	0.027, 0.153	0.063, 0.131
Week 50 Post-dose	N	14	21	4
	Mean (SD)	0.0233 (0.00977)	0.0316 (0.01268)	0.0290 (0.00629)
	Median	0.0224	0.0287	0.0292
	Min, max	0.009, 0.040	0.009, 0.055	0.023, 0.035
Week 66, Pre-dose	N	10	17	4
	Mean (SD)	0.0517 (0.01581)	0.0655 (0.02591)	0.1384 (0.06905)
	Median	0.0509	0.0595	0.1105
	Min, max	0.030, 0.078	0.038, 0.137	0.092, 0.241
Week 66 Post-dose	N	10	17	4
	Mean (SD)	0.0207 (0.00881)	0.0303 (0.01957)	0.0403 (0.00871)
	Median	0.0224	0.0245	0.0391
	Min, max	0.009, 0.030	0.009, 0.097	0.031, 0.052
Week 82, Pre-dose	N	5	7	2
	Mean (SD)	0.0528 (0.01478)	0.0832 (0.02747)	0.1030 (0.03967)
	Median	0.0547	0.0817	0.1030
	Min, max	0.037, 0.075	0.053, 0.116	0.075, 0.131
Week 82 Post-dose	N	4	6	2
	Mean (SD)	0.0211 (0.00954)	0.0353 (0.02247)	0.0346 (0.00481)
	Median	0.0214	0.0278	0.0346
	Min, max	0.009, 0.033	0.019, 0.080	0.031, 0.038
Week 106, Pre-dose	N	1	1	0
	Mean (SD)	0.0282 (NA)	0.0768 (NA)	NA
	Median	0.0282	0.0768	NA
	Min, max	0.028, 0.028	0.077, 0.077	NA
Week 106, Post-dose	N	1	1	0
	Mean (SD)	0.0092 (NA)	0.0307 (NA)	NA

Visit	Statistics	≥ 40 to < 60 kg	≥ 60 to < 100 kg	≥ 100 kg
	Median	0.0092	0.0307	NA
	Min, max	0.009, 0.009	0.031, 0.031	NA

Abbreviations: C5 = complement component 5; max = maximum; Min = minimum; NA = not applicable; SD = standard deviation; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Table 14.2.5.2.1.J, 14.2.5.2.2.J

2.1.2.3　免疫原性の結果

5 名（8.6%）の患者が既存の免疫原性を有していた（ベースライン時の ADA 検査で陽性を示し、初回投与後のすべての ADA 検査で陰性、又は初回投与後のすべての ADA 力価がベースライン時の 4 倍未満）。ラブリズマブ投与下で ADA が発現した患者はいなかった。既存の免疫原性を有する患者のうち 1 名は、Week 26 の ADA 検査で低力価（1：3）の陽性を示した。この患者については、ベースライン時の ADA 力価が得られていないが、仮にベースライン時の ADA 力価が最小値（1：1）であったとしても Week 26 の ADA 検査の力価は 4 倍未満となり、引き続き既存の免疫原性を有しているとみなされた。ラブリズマブを投与されたすべての患者において NAb は認められなかった（5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Listing 16.2.9）。以上の結果から、免疫原性は、ラブリズマブの投与を受けた NMOSD 患者の PK、PD、安全性、有効性に影響を与えないと考えられる。

2.1.2.4　髄膜炎菌感染が認められた患者の結果

ラブリズマブの投与を受けた患者 2 名（3.4%）に髄膜炎菌感染が、各 1 件（B 血清型 Day 483 に 1 件、W135 血清型 Day 22 に 1 件）認められた（5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Table 14.3.1.3.14.1）。両患者は、髄膜炎菌の血清型 A、C、W、Y、B に対して治験実施計画書に従ってワクチン接種を受けており（5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Listing 16.2.4.5.5）、試験中は抗生物質の長期予防投与を受けていなかった。両患者は速やかな抗生物質投与を受け（5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Listing 16.2.4.5.2）、後遺症なく回復したが、1 名の患者は当該事象により投与を中止した（5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Listing 16.2.7.1.6、Listing 16.2.1.3.1）。

両患者共に、ラブリズマブ投与開始後、ラブリズマブの血清中濃度は治療域である 175 μg/mL 超に維持され、投与期間を通じて想定外の PK は示さなかった（5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Listing 16.2.6.5.1）。血清中遊離 C5（終末補体）の急速かつ完全な阻害（0.5 μg/mL 未満）が、ラブリズマブの初回投与終了後までに達成され、投与期間を通じて持続した（5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Listing 16.2.6.5.2）。いずれの患者においても、ラブリズマブ投与下で免疫原性の発現は認められなかった（5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Listing 16.2.9）。

2.1.3　結論

ラブリズマブを体重区分別の用法・用量で NMOSD 患者に投与することにより、ラブリズマブの血清中濃度は治療域である 175 μg/mL 超に維持され、投与期間を通じて想定外の PK は示さなかった。また、血清中遊離 C5（終末補体）の急速かつ完全な阻害（0.5 μg/mL 未満）が、ラブリズマブの初回投与終了後までに達成され、投与期間を通じて持続した。ラブリズマブ投与下で免疫原性の発現は認められなかった。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　全体的な解析手法

母集団 PK 解析及び PK/PD 解析の目的は、NMO-307 試験において、補体阻害剤による治療経験がない抗 AQP4 抗体陽性の成人 NMOSD 患者にラブリズマブを静脈内投与したときの PK 及び PK/PD の特性を明らかにすることであった。解析には母集団 PK モデリング、共変量評価、及び安全性に関する曝露量-反応解析が含まれている。

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

- 補体阻害剤による治療経験がない成人 NMOSD 患者の PK/PD の特性を明らかにすること。
  - 臨床的に意味のある方法で、ラブリズマブの PK に影響を及ぼす内因性又は外因性要因を特定すること（3.3.4 項）。
  - 日本人の民族性の影響を評価すること（4.2 項）。
  - ラブリズマブを投与した成人 NMOSD 患者の PK/PD の結果を、同じく体重に基づいた用量でラブリズマブを投与した成人 gMG 患者の PK/PD 結果と比較すること（3.7 項）。
- NMO-307 試験において、体重に基づいた用量で投与したときのラブリズマブの安全性を裏付ける PK/PD のエビデンスを明らかにすること（3.5 項）。なお、本項で取り上げた AE はすべて treatment-emergent adverse event（TEAE、ベースライン時に発現していなかった、又はベースライン時に発現しておりラブリズマブ投与後に悪化した AE）である。
- 血液浄化療法又は IVIg が行われたときのラブリズマブの補充投与を評価すること（3.8 項）。

3.2　データ

NMO-307 試験の Week 50 までの PK、PD、ADA、安全性及び有効性データを用いて最終解析を行った。PK 測定で定量下限値未満（BLQ）と判定された濃度データ及び欠測データは母集団 PK 解析から除外した。共変量の欠測データは、利用可能な残りのデータを用いて補完した。

PK/PD 解析の全データセットは、評価可能な計 58 名の成人 NMOSD 患者で構成され、合計で、血清中ラブリズマブ濃度が 792 検体、血清中遊離 C5 濃度が 819 検体、及び ADA データが 165 検体含まれた（Table 10）。

Table 10:　全データセット［NMO-307 試験］

Endpoint	PK Data	Free C5 Data	ADA Data
Number of patients	58	58	58
Number of samples analyzed	853	851	165
Number of samples included in the analysis	792[a]	819[b]	165

[a] Based on a total of 853 samples, 792 (92.8%) were included in the population PK analysis. Additional details on sample exclusion are presented in NMO-Pop-PK-PD Report Sections10.3 and Section 10.4.
[b] Based on a total of 851 samples assayed, 32 (3.8%) samples had no measurable concentrations of free C5 and therefore excluded from the PK/PD analysis. As a result, a total of 819 (96.2%) were included in the PK/PD analysis.
Abbreviations: ADA = antidrug antibodies; C5 = complement component 5; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics
Source: 5.3.4.2 項 NMO-Pop-PK-PD Report Table 2

3.2.1　母集団 PK 解析のデータ

母集団 PK 解析に用いた PK データセットの患者数、検体数及び除外した検体の詳細を Table 11 に示す。PK 評価用 853 検体のうち、56 検体が BLQ、その他 5 検体が解析から除外されたため、

残りの計 792 検体の血清中ラブリズマブ濃度データを母集団 PK 解析に使用した。

Table 11:　母集団 PK データセットの要約

Number of Patients	Total Number of Samples	Pre First Dose BLQ Samples	Excluded Samples[a]	Ravulizumab Samples[b]
58	853	56	5	792

[a] Excluded samples are described in NMO-Pop-PK-PD Report Section 10.4.
[b] Samples with quantifiable ravulizumab concentration.
Abbreviations: BLQ = below the limit of quantification; PK = pharmacokinetics
Source: 5.3.4.2 項 NMO-Pop-PK-PD Report Section 10.3

3.2.2　安全性の曝露量-反応解析データ

要約表を作成し、成人 NMOSD 患者における曝露量と安全性との関係を検討した。

NMO-307 試験の安全性解析集団の 5%以上に発現した有害事象の発現状況を集計するため、ラブリズマブの曝露量パラメータ（$C_{max,ss}$、$C_{avg,ss}$、$C_{trough,ss}$ 及び AUC_{ss}）の四分位範囲別に有害事象の発現例数、発現割合及び 95%信頼区間（CI）を示した。95%CI は Clopper and Pearson 法を用いて算出した（5.3.4.2 項 NMO-Pop-PK-PD Report Section 5.5）。

3.3　母集団 PK 解析

3.3.1　母集団 PK モデリング

健康被験者及び PNH 患者を対象として、静脈内投与後のラブリズマブ濃度–時間プロファイルを評価するために、母集団 PK 解析が過去に実施されている（PNH：eCTD 番号 300904001、M2.7.2-3.2 項）。母集団解析では、38 名（12.7%）の健康被験者と 261 名（87.3%）の PNH 患者を対象とし、線形 CL を含む 2－コンパートメントモデルにより、ラブリズマブの濃度–時間プロファイルが適切に記述された。PNH 患者を対象とした母集団 PK モデルには、CL 及び分布容積パラメータ（CL、Q、Vc 及び Vp）に及ぼす体重の影響が組み入れられている。さらに、母集団 PK モデルには、分布容積パラメータ（Vc 及び Vp）に及ぼす体格指数（BMI）の影響及び中央コンパートメントのパラメータ（CL 及び Vc）に及ぼすヘモグロビンの影響も組み入れられている。

NMO-307 試験の治験実施計画書（5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Appendix 16.1.1 Protocol Section 8.1.6.2）に記載されているように、患者が再発した場合には、医師の判断で血液浄化療法又は IVIg が認められている。血液浄化療法の介入により、血漿が大量に除去・交換されることで、病理学的抗体、免疫複合体、サイトカイン等の病理学的物質及びラブリズマブが除去されることが想定される。また、IVIg の介入は、モノクローナル抗体の FcRn リサイクリング機構との競合的な結合により、ラブリズマブのリサイクリングが阻害され、その結果として、血清中ラブリズマブ濃度が低下することが考えらえる。そのため、NMO-307 試験では、血液浄化療法又は IVIg による治療が行われた場合、ラブリズマブの補充投与が実施された（2.1.1 項）。以上を踏まえ、血液浄化療法、IVIg、及びこれらの介入に伴う補充投与の影響として、ラブリズマブのさらなる消失経路を説明するため、母集団 PK 解析の基本モデルを構築した（5.3.4.2 項 NMO-Pop-PK-PD Report Section 5.3.1）。

ラブリズマブの母集団 PK モデルの構成は以下のとおりである（5.3.4.2 項 NMO-Pop-PK-PD Report Section 5.3.3 及び 5.3.4）。

- 血清中ラブリズマブ濃度の経時的な変化を記述する 2－コンパートメントモデル
- ラブリズマブの CL 及び分布容積パラメータに及ぼす体重の影響を組み入れた経験的アロ

メトリック式

- ラブリズマブの CL に及ぼす血液浄化療法又は IVIg の影響（基本モデル構築時に評価）
- モデルパラメータの個体間変動（BSV）を示す分散成分
- 付加、比例又は付加＋比例モデルを用いてモデル化した残差変動（必要に応じて他の誤差モデルを検討）
- モデル構築の過程で確認した共変量
  - 年齢
  - 体重（残存効果：基本モデルの CL 及び分布容積パラメータに、アロメトリック式の変数項として体重が含まれるため）
  - 体重を考慮した BMI
  - ヘマトクリット
  - ヘモグロビン
  - 推算糸球体ろ過量（eGFR, mL/min/1.73 m^2）（modification of diet in renal disease study equation with serum creatinine ［Levey, 2009］より算出）
  - クレアチニンクリアランス（CLcr、mL/min）（Cockcroft-Gault 法により算出［Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients With Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling; Draft Guidance, 2010］）
  - CLcr 及び eGFR による腎機能障害の分類
  - 肝機能マーカー:
    - AST 値
    - ALT 値
    - ALP 値
    - アルブミン
    - ビリルビン
  - 性別
  - 人種
  - 免疫原性（ベースライン及び時間依存性）：カテゴリカル共変量としての ADA 及び NAb
  - 併用薬
    - 全身用タンパク同化薬
    - 抗血栓薬
    - 抗貧血製剤
    - 血圧降下薬
    - 全身用抗菌薬
    - 全身用抗真菌薬
    - 全身用コルチコステロイド
    - 免疫抑制薬

3.3.2　母集団 PK 解析の結果

母集団 PK 解析は、Week 50 までに収集したデータに基づいて実施した。線形 CL と体重補正した PK パラメータを用いた 2－コンパートメント PK モデルにより、静脈内投与後の血清中ラブリ

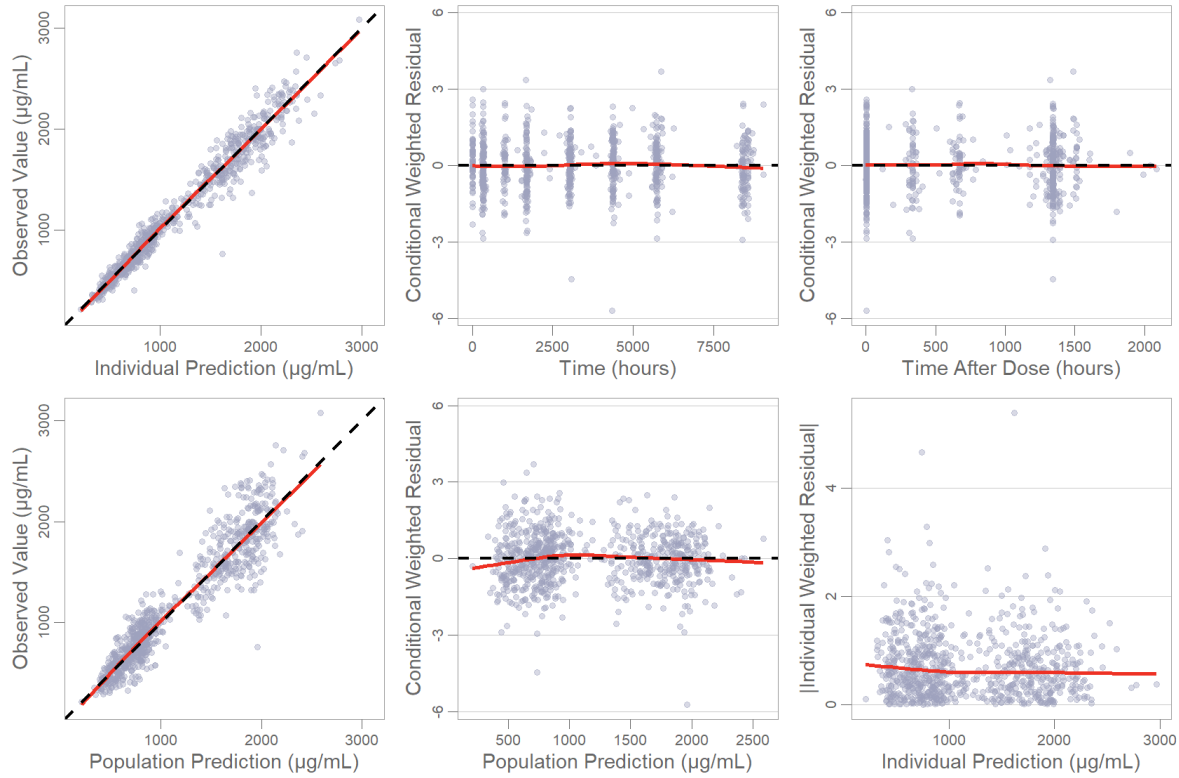
ズマブ濃度－時間プロファイルが適切に記述された。血液浄化療法又は IVIg の介入がラブリズマブの CL に与える影響を把握するため、共変量をモデルに組み入れた。

3.3.3　ラブリズマブ濃度を予測する母集団 PK モデルの妥当性

最終母集団 PK モデルの Goodness-of-fit プロットを Figure 3 に示す。

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

Figure 3:　ラブリズマブの最終母集団 PK モデル：Goodness-of-fit プロット

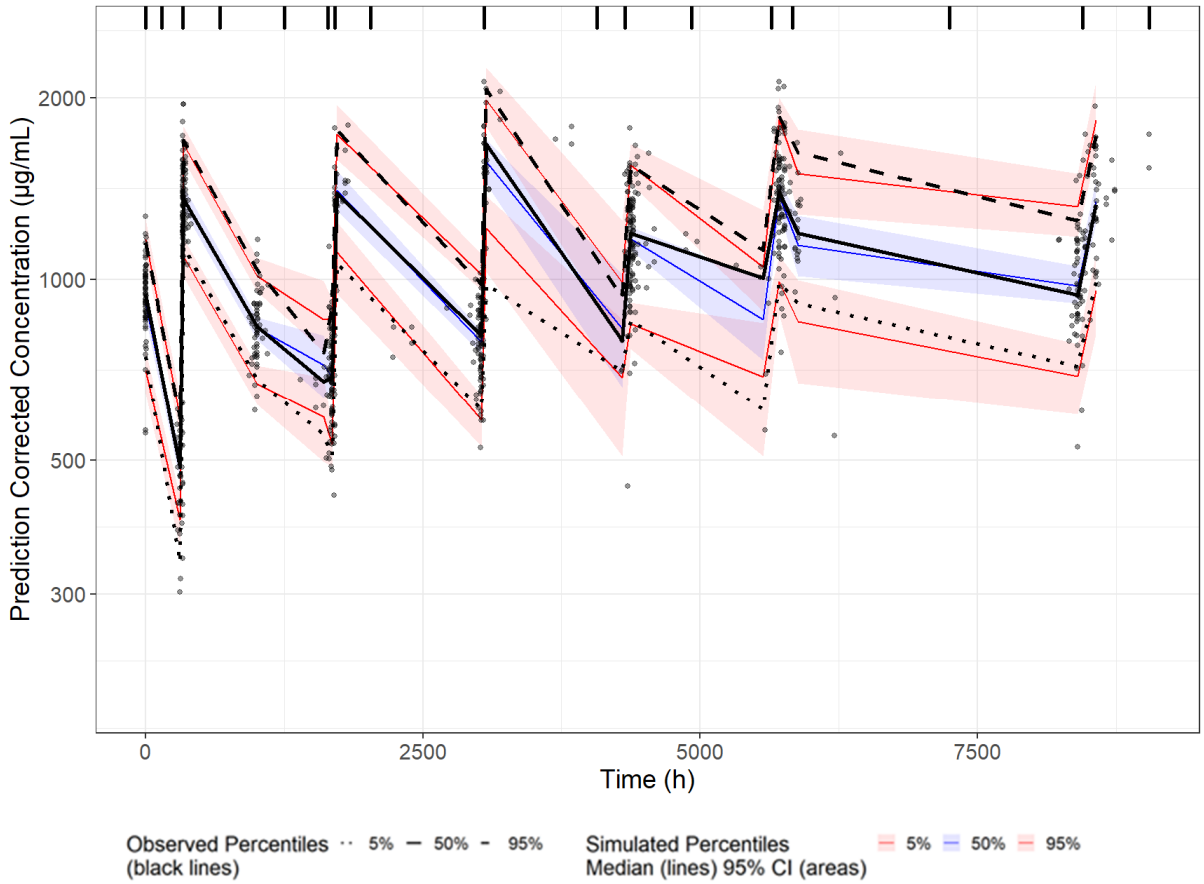


Note: Thick line on all plots is the LOESS line. Dashed line is the line of identity. Observed and individual/population predicted values are ravulizumab concentrations (µg/mL).
Abbreviations: LOESS = locally weighted scatter-plot smoothing; PK = pharmacokinetics
Source: 5.3.4.2 項 NMO-Pop-PK-PD Report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

予測値により補正した視覚的事後予測性能評価（pcVPC）を用いて、NMO-307 試験の成人 NMOSD 患者の PK を記述する最終モデルの性能を評価した（Figure 4）。

血清中ラブリズマブ濃度の実測値の中央値、5 パーセンタイル値及び 95 パーセンタイル値は、本モデルによる予測値と一致した。

Figure 4:　成人 NMOSD 患者におけるラブリズマブの最終母集団 PK モデル：pcVPC（片対数スケール）



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

ラブリズマブの最終母集団 PK モデルのパラメータ推定値を Table 12 に示す。

ラブリズマブの CL 及び Vc の母集団推定値は、体重 70 kg 及び BMI 25.1 kg/m^2 の患者でそれぞれ 0.00226 L/h 及び 3.01 L であった。CL 及び Vc の母集団推定値は、相対標準誤差（RSE）値が 5%未満であり頑健に推定された。CL 及び Vc の BSV はそれぞれ 17.9%及び 12.9%であった。

Table 12:　最終母集団 PK モデル：成人 NMOSD 患者におけるラブリズマブの母集団パラメータと共変量

Parameter	Estimates[a]	RSE (%)	BSV (%)[b]	Shrinkage (%)
CL (L/h)	0.00226 × 1437 during PE/PP Intervention × (WT/70)$^{0.772}$	2.45 0.407 12.7	17.9 NA NA	1.84 NA NA
Q (L/h)	0.0158, Fixed × (WT/70)$^{0.772}$	NA 12.7	NA NA	NA NA
Vc (L)	3.01 × (WT/70)$^{1.01}$ × (BMI/25.1)$^{-0.548}$	2.09 13.8 31.9	12.9 NA NA	6.46 NA NA
Vp (L)	1.94, Fixed	NA	NA	NA

	× $(WT/70)^{1.01}$ × $(BMI/25.1)^{-0.548}$	13.8 31.9	NA NA	NA NA
Error model Proportional Error (%)	9.86	3.80	NA	NA

Note: The reference subject was a 70-kg male patient with NMOSD with a BMI of 25.1 kg/m^2. Peripheral compartment parameters (i.e., Q and Vp) were fixed to population estimates originally identified in PNH patients and no random effects were estimated for these parameters.
[a] Parameter estimates are back-transformed from the log-transformed domain. Additional parameter estimates and parameter correlations are presented in NMO-Pop-PK-PD Report Section 12.1.
[b] BSV is presented as the standard deviation of the random effect (η_i), with the % coefficient of variation ($100 \times (\exp(\omega 2) - 1)^{0.5}$) in parentheses.
Abbreviations: BSV = between-subject variability; BMI = body mass index; CL = clearance; NA = not applicable; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorder; PE/PP = plasmapheresis/plasma exchange; PK = pharmacokinetics; Q = intercompartmental clearance; RSE = relative standard error; Vc = volume of distribution in the central compartment; Vp = volume of distribution in the peripheral compartment; WT = body weight
Source: 5.3.4.2 項 NMO-Pop-PK-PD Report Table 4

最終母集団 PK モデルに基づく体重区分別の post-hoc PK パラメータの要約を Table 13 に示す。

ラブリズマブの CL 及び Vc の平均値（SD）は、それぞれ 0.00228（0.000662）L/h 及び 2.91（0.571）L であり、体重の増加に伴い増加した。成人 NMOSD 患者におけるラブリズマブの $t_{1/2}$ の平均値（SD）は 64.3（11.0）days であった。

Table 13:　体重区分別の Post-hoc PK パラメータの要約

Parameters	**≥40 to < 60 kg (N=22)**	**≥60 to < 100 kg (N=31)**	**≥100 kg (N=5)**	**All Patients (N=58)**
CL (L/h)				
Mean (SD)	0.00195 (0.000455)	0.00231 (0.000493)	0.00354 (0.000877)	0.00228 (0.000662)
Median [2.5th – 97.5th percentile]	0.00184 [0.00131 – 0.00290]	0.00215 [0.00176 – 0.00341]	0.00368 [0.00264 – 0.00469]	0.00213 [0.00141 – 0.00376]
Q (L/h)				
Mean (SD)	0.0128 (0.000925)	0.0165 (0.00202)	0.0229 (0.00152)	0.0156 (0.00329)
Median [2.5th – 97.5th percentile]	0.0131 [0.0106 – 0.0137]	0.0160 [0.0141 – 0.0205]	0.0219 [0.0216 – 0.0246]	0.0147 [0.0111 – 0.0234]
Vc (L)				
Mean (SD)	2.62 (0.350)	2.94 (0.522)	3.95 (0.377)	2.91 (0.571)
Median [2.5th – 97.5th percentile]	2.59 [2.05 – 3.26]	2.89 [2.31 – 4.29]	3.85 [3.51 – 4.44]	2.79 [2.18 – 4.34]
Vp (L)				
Mean (SD)	1.63 (0.126)	1.93 (0.206)	2.48 (0.170)	1.86 (0.296)
Median [2.5th – 97.5th percentile]	1.63 [1.38 – 1.81]	1.88 [1.63 – 2.29]	2.50 [2.30 – 2.71]	1.81 [1.45 – 2.61]
V_{ss} (L)				
Mean (SD)	4.25 (0.441)	4.87 (0.655)	6.43 (0.544)	4.77 (0.819)
Median [2.5th – 97.5th percentile]	4.22 [3.48 – 4.98]	4.76 [4.00 – 6.47]	6.35 [5.81 – 7.15]	4.64 [3.72 – 6.70]
$t_{1/2}$ (days)				
Mean (SD)	66.6 (11.4)	64.0 (10.2)	56.0 (12.7)	64.3 (11.0)
Median [2.5th – 97.5th percentile]	66.2 [44.2 – 85.8]	64.8 [44.6 – 82.8]	49.2 [44.9 – 70.5]	65.1 [44.4 – 83.9]

Abbreviations: CL =central clearance; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorder; PK = pharmacokinetics; Q = intercompartmental clearance; $t_{½}$ = terminal elimination half-life; Vc = central volume of distribution; Vp = peripheral volume of distribution; V_{ss} = volume of distribution at steady state
Source: 5.3.4.2 項 NMO-Pop-PK-PD Report Table 5

3.3.4　PK 及び曝露量パラメータに及ぼす共変量の影響の評価

探索的な共変量（内因性／外因性要因）について検討したところ以下の結果が得られた（5.3.4.2 項 NMO-Pop-PK-PD Report Section 6.2.5）。

<u>ラブリズマブの CL 及び Q に及ぼす共変量の影響:</u>

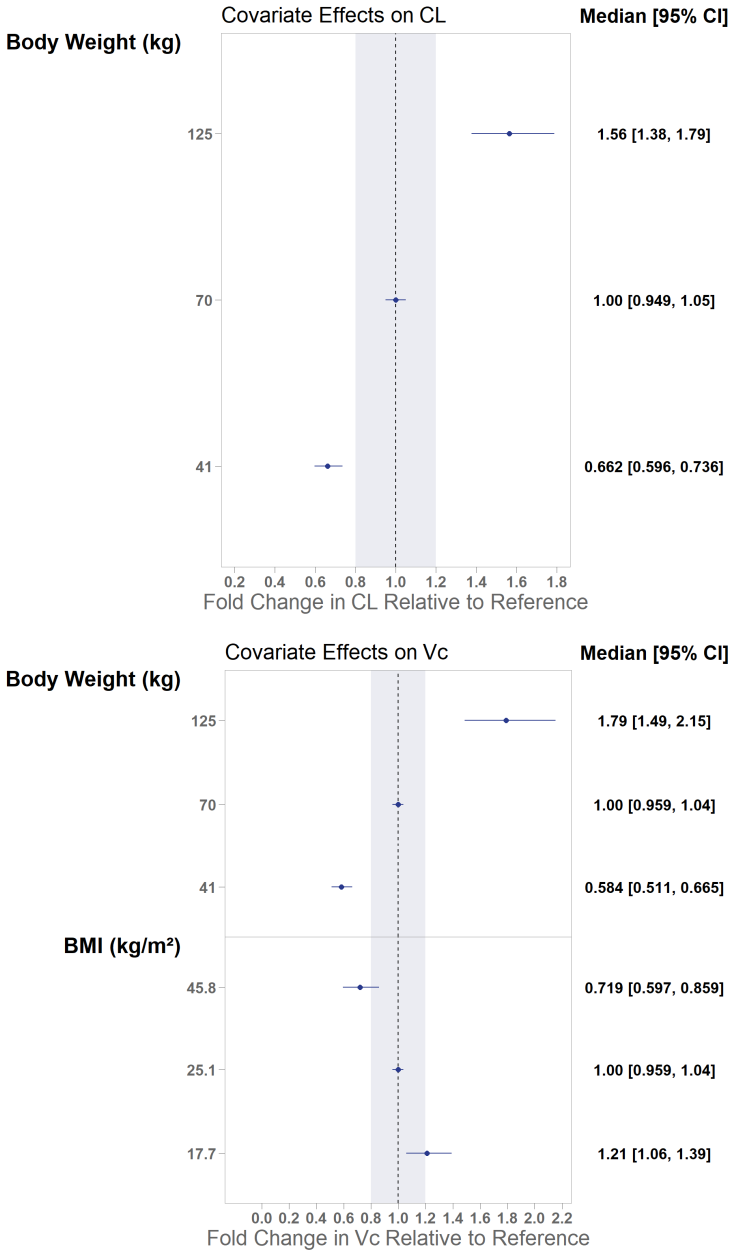
- ラブリズマブの CL は体重依存的であった。CL に及ぼす体重の影響を表す指数は 0.772（[Body Weight/70]$^{0.772}$）であり、体重の重い患者ほど CL が大きいことが示唆された。例えば、体重 41.0 kg 及び 125.0 kg（PK 解析対象集団の最小値及び最大値に相当）の患者の CL は、体重 70 kg の患者に比べて、それぞれ 34%低値（0.00150 L/h）及び 57%高値（0.00354 L/h）を示すと予測される。
- IVIg を行った患者は 1 名であった。利用可能なデータが限られているため、IVIg を共変量として加えても、目的関数に統計的に有意な改善はみられなかった。そのため、IVIg については共変量として含めなかった。
- 血液浄化療法中のラブリズマブの CL は 3.24 L/h であった。ラブリズマブの CL に及ぼす血液浄化療法の影響は、1 名の患者の 5 回のデータから評価されたものの、頑健に推定された（RSE<5%）。血液浄化療法中のラブリズマブの CL は 1437 倍高値を示し、$t_{1/2}$ は 3.4 days であった。当該患者の血液浄化療法なしでのラブリズマブの $t_{1/2}$ は 61.7 days であった。
- ラブリズマブの Q は体重依存的であった。CL と同様、Q に及ぼす体重の影響を表す指数は 0.772（[Body Weight/70]$^{0.772}$）であった。したがって、Q に及ぼす体重の影響は CL でみられた影響と同程度であった。

<u>ラブリズマブの Vc 及び Vp に及ぼす共変量の影響:</u>

- ラブリズマブの Vc は体重依存的であった。Vc に及ぼす体重の影響を表す指数は 1.01（[Body Weight/70]$^{1.01}$）であり、体重の重い患者ほど Vc が大きいことが示唆された。例えば、体重 41.0 kg 及び 125.0 kg（PK 解析対象集団の最小値及び最大値に相当）の患者の Vc は、体重 70 kg の患者に比べて、それぞれ 42%低値（1.75 L）及び 80%高値（5.40 L）を示すと予測される。
- また、ラブリズマブの Vc は BMI 依存的でもあった。Vc に及ぼす BMI の影響を表す指数は-0.548（[BMI/25.1]$^{-0.548}$）であり、BMI の高い患者ほど Vc が小さいことが示唆された。例えば、BMI が 17.7 kg/m^2 及び 45.8 kg/m^2（PK 解析対象集団の最小値及び最大値に相当）の患者の Vc は、BMI が 25.1 kg/m^2 の患者に比べて、それぞれ 21%高値（3.64 L）及び 28%低値（2.16 L）を示すと予測される。
- ラブリズマブの Vp は体重及び BMI 依存的であった。Vp に及ぼす体重の影響は Vc でみられた影響と同程度であった。

参照集団の CL 及び Vc に及ぼす特定の共変量の影響を Figure 5 に示す。CL 及び Vc の変動を説明する最も重要なパラメータは体重であった。これらの結果は、他の共変量を一定に維持した状態で一つの共変量を変化させることで得られたものである。

Figure 5:　フォレストプロット：ラブリズマブの CL 及び Vc に及ぼす共変量の影響



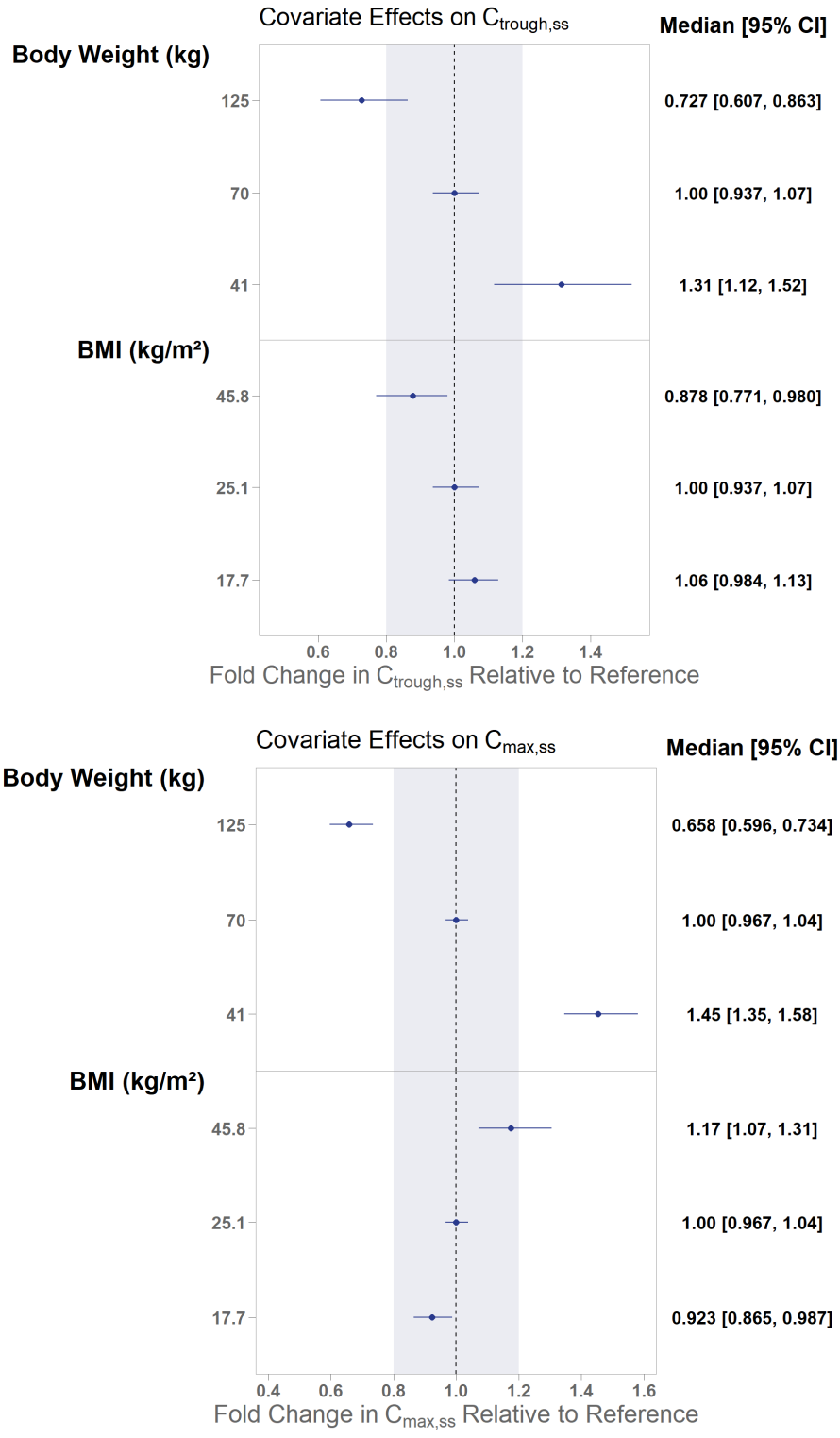
Note: The refence patients was a 70-kg patient with a BMI of 25.1 kg/m^2.
Abbreviations: CI = confidence interval; CL = central clearance; Vc = central volume of distribution
Source: 5.3.4.2 項 NMO-Pop-PK-PD Report Figure 5

参照集団と比較したラブリズマブの $C_{trough,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ に及ぼす特定の共変量の影響を Figure 6 に示す。

体重 41.0 kg 及び 125.0 kg の患者の $C_{trough,ss}$ は、体重 70 kg の患者に比べて、それぞれ 31%高値及び 27%低値を示すと予測される。BMI が 17.7 kg/m^2 及び 45.8 kg/m^2 の患者の $C_{trough,ss}$ は、BMI が 25.1 kg/m^2 の患者に比べて、それぞれ 6%高値及び 12%低値を示すと予測される。

体重 41.0 kg 及び 125.0 kg の患者の $C_{max,ss}$ は、体重 70 kg の患者に比べて、それぞれ 45%高値及び 34%低値を示すと予測される。BMI が 17.7 kg/m^2 及び 45.8 kg/m^2 の患者の $C_{max,ss}$ は、BMI が 25.1 kg/m^2 の患者に比べて、それぞれ 8%低値及び 17%高値を示すと予測される。

Figure 6:　フォレストプロット:ラブリズマブの $C_{trough,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ に及ぼす共変量の影響



Note: The refence patients was a 70-kg patient with a BMI of 25.1 kg/m^2.
Abbreviations: CI = confidence interval; $C_{max,ss}$ = maximum serum concentration under steady-state conditions; $C_{trough,ss}$ = concentration at the end of the dosage interval under steady-state conditions
Source: 5.3.4.2 項 NMO-Pop-PK-PD Report Figure 6

3.3.5　PK の要約

- 成人 NMOSD 患者の血清中ラブリズマブ濃度は、体重に基づく導入用量を投与した後、速やかに治療標的閾値に到達し、体重に基づく維持用量の投与により 50 週間の主要投与期を通して、治療標的閾値を維持した。
- C_{trough} は常に治療標的閾値を超えて維持された。
- 線形 CL と体重補正した PK パラメータを用いた 2－コンパートメント PK モデルにより、静脈内投与後の血清中ラブリズマブ濃度－時間プロファイルが適切に記述された。血液浄化療法又は IVIg がラブリズマブの CL に与える影響を把握するため、共変量をモデルに組み込んだ。
- 得られたデータから、モデルを用いて重要な PK パラメータ（CL、Q、Vc 及び Vp）を適切に推定することができた。NMO-307 試験における成人 NMOSD 患者の CL 及び Vc の平均値（SD）は、それぞれ 0.00228（0.000662）L/h 及び 2.91（0.571）L であった。ラブリズマブの CL 及び Vc の平均値（SD）は体重の増加に伴い増加した。成人 NMOSD 患者におけるラブリズマブの $t_{1/2}$ の平均値（SD）は、64.3（11.0）days であった。

3.4　ラブリズマブの吸収、分布、代謝及び排泄

吸収

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

分布

成人 NMOSD 患者の V_{ss} の平均値（SD）は 4.77（0.819）L であった。

代謝及び排泄

ラブリズマブは免疫グロブリン G（IgG）モノクローナル抗体であるため、内因性 IgG と同様に代謝され（異化経路を介して小ペプチド及びアミノ酸に分解される）、排泄されると考えられる。ラブリズマブは天然由来のアミノ酸のみを含み、既知の活性代謝物はない。成人 NMOSD 患者におけるラブリズマブの $t_{1/2}$ 及び CL の平均値（SD）は、それぞれ 64.3（11.0）days 及び 0.00228 （0.000662）L/h であった。

3.5　曝露量-安全性解析

曝露量-安全性解析は、母集団 PK モデルの PK データのカットオフを 50 週としたことに合わせ、50 週までに収集されたデータに基づいて実施された。NMO-307 試験の主要投与期中に、ラブリズマブが投与された患者で 5%以上に発現した AE の要約を Table 14 に示す。

Table 14:　NMO-307 試験の主要投与期中にラブリズマブ投与患者の 5%以上に発現した AE の要約

Adverse Event	**基本語（PT）**	**N (%)**
Any adverse event	有害事象	51 (87.9)
Headache	頭痛	13 (22.4)
COVID-19	COVID-19	7 (12.1)
Back pain	背部痛	6 (10.3)
Cystitis	膀胱炎	5 (8.6)
Pyrexia	発熱	5 (8.6)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	5 (8.6)
Urinary tract infection	尿路感染	5 (8.6)
Arthralgia	関節痛	4 (6.9)
Dizziness	浮動性めまい	4 (6.9)
Infusion related reaction	注入に伴う反応	4 (6.9)
Chills	悪寒	3 (5.2)
Constipation	便秘	3 (5.2)
Cough	咳嗽	3 (5.2)
Fatigue	疲労	3 (5.2)
Malaise	倦怠感	3 (5.2)
Migraine	片頭痛	3 (5.2)
Sinusitis	副鼻腔炎	3 (5.2)
Vomiting	嘔吐	3 (5.2)

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 25.0 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: 5.3.4.2 項 NMO-Pop-PK-PD Report Table 15

定常状態時におけるラブリズマブの $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss}（モデル推定値）の四分位範囲別の AE 発現割合をそれぞれ Table 15 及び Table 16 に示す。

四分位が 1、2、3、4 番目の患者における AE 発現割合は、$C_{max,ss}$ で 93.3%、100.0%、78.6%、80.0%、AUC_{ss} で 93.3%、92.9%、85.7%、80.0%であった。これらの結果から，ラブリズマブの $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} が増加しても、AE 発現割合は増加しないことが示された。

また、$C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の値が高いほど、何らかの AE が発現する割合が高くなることはないことが確認された。同様に、10%以上の患者に発現したその他の AE（頭痛、COVID-19、背部痛）の発現割合についても、$C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の値が高いほど増加することはなかった。$C_{avg,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ についても同様の結果であった。

以上の結果から、曝露量と AE の発現割合の間に相関性は認められないことが明らかとなった。

Table 15:　ラブリズマブの $C_{max,ss}$（モデル推定値）の四分位範囲別の有害事象発現割合［NMO-307 試験］

Adverse Event Statistic	**Q1 of $C_{max,ss}$ (1139–1691 µg/mL) (N = 15)**	**Q2 of $C_{max,ss}$ (1711–1935 µg/mL) (N = 14)**	**Q3 of $C_{max,ss}$ (1951–2100 µg/mL) (N = 14)**	**Q4 of $C_{max,ss}$ (2138–2909 µg/mL) (N = 15)**	**Overall (N = 58)**
有害事象					
N (%) [95% CI]	14 (93.3) [68.1 – 99.8]	14 (100.0) [76.8 – 100.0]	11 (78.6) [49.2 – 95.3]	12 (80.0) [51.9 – 95.7]	51 (87.9) [76.7 – 95.0]
頭痛					
N (%) [95% CI]	4 (26.7) [7.8 – 55.1]	2 (14.3) [1.8 – 42.8]	3 (21.4) [4.7 – 50.8]	4 (26.7) [7.8 – 55.1]	13 (22.4) [12.5 – 35.3]
COVID-19					
N (%) [95% CI]	2 (13.3) [1.7 – 40.5]	4 (28.6) [8.4 – 58.1]	1 (7.1) [0.2 – 33.9]	0 [0.0 – 21.8]	7 (12.1) [5.0 – 23.3]
背部痛					
N (%) [95% CI]	3 (20.0) [4.3 – 48.1]	2 (14.3) [1.8 – 42.8]	0 [0.0 – 23.2]	1 (6.7) [0.2 – 31.9]	6 (10.3) [3.9 – 21.2]
膀胱炎					
N (%) [95% CI]	0 [0.0 – 21.8]	3 (21.4) [4.7 – 50.8]	0 [0.0 – 23.2]	2 (13.3) [1.7 – 40.5]	5 (8.6) [2.9 – 19.0]
発熱					
N (%) [95% CI]	1 (6.7) [0.2 – 31.9]	3 (21.4) [4.7 – 50.8]	0 [0.0 – 23.2]	1 (6.7) [0.2 – 31.9]	5 (8.6) [2.9 – 19.0]
上気道感染					
N (%) [95% CI]	1 (6.7) [0.2 – 31.9]	2 (14.3) [1.8 – 42.8]	1 (7.1) [0.2 – 33.9]	1 (6.7) [0.2 – 31.9]	5 (8.6) [2.9 – 19.0]
尿路感染					
N (%) [95% CI]	1 (6.7) [0.2 – 31.9]	3 (21.4) [4.7 – 50.8]	1 (7.1) [0.2 – 33.9]	0 [0.0 – 21.8]	5 (8.6) [2.9 – 19.0]
関節痛					
N (%) [95% CI]	0 [0.0 – 21.8]	2 (14.3) [1.8 – 42.8]	1 (7.1) [0.2 – 33.9]	1 (6.7) [0.2 – 31.9]	4 (6.9) [1.9 – 16.7]
浮動性めまい					
N (%) [95% CI]	1 (6.7) [0.2 – 31.9]	1 (7.1) [0.2 – 33.9]	0 [0.0 – 23.2]	2 (13.3) [1.7 – 40.5]	4 (6.9) [1.9 – 16.7]
注入に伴う反応					
N (%) [95% CI]	3 (20.0) [4.3 – 48.1]	1 (7.1) [0.2 – 33.9]	0 [0.0 – 23.2]	0 [0.0 – 21.8]	4 (6.9) [1.9 – 16.7]
悪寒					
N (%) [95% CI]	0 [0.0 – 21.8]	2 (14.3) [1.8 – 42.8]	1 (7.1) [0.2 – 33.9]	0 [0.0 – 21.8]	3 (5.2) [1.1 – 14.4]
便秘					
N (%) [95% CI]	0 [0.0 – 21.8]	1 (7.1) [0.2 – 33.9]	1 (7.1) [0.2 – 33.9]	1 (6.7) [0.2 – 31.9]	3 (5.2) [1.1 – 14.4]
咳嗽					
N (%) [95% CI]	1 (6.7) [0.2 – 31.9]	1 (7.1) [0.2 – 33.9]	1 (7.1) [0.2 – 33.9]	0 [0.0 – 21.8]	3 (5.2) [1.1 – 14.4]
疲労					
N (%) [95% CI]	1 (6.7) [0.2 – 31.9]	0 [0.0 – 23.2]	0 [0.0 – 23.2]	2 (13.3) [1.7 – 40.5]	3 (5.2) [1.1 – 14.4]
倦怠感					
N (%) [95% CI]	0 [0.0 – 21.8]	2 (14.3) [1.8 – 42.8]	1 (7.1) [0.2 – 33.9]	0 [0.0 – 21.8]	3 (5.2) [1.1 – 14.4]
片頭痛					
N (%) [95% CI]	2 (13.3) [1.7 – 40.5]	1 (7.1) [0.2 – 33.9]	0 [0.0 – 23.2]	0 [0.0 – 21.8]	3 (5.2) [1.1 – 14.4]
副鼻腔炎					
N (%) [95% CI]	3 (20.0) [4.3 – 48.1]	0 [0.0 – 23.2]	0 [0.0 – 23.2]	0 [0.0 – 21.8]	3 (5.2) [1.1 – 14.4]
嘔吐					
N (%)	1 (6.7)	1 (7.1)	0	1 (6.7)	3 (5.2)

[95% CI]	[0.2 – 31.9]	[0.2 – 33.9]	[0.0 – 23.2]	[0.2 – 31.9]	[1.1 – 14.4]

Note: 95% CI are calculated using the Clopper and Pearson method. Adverse events that occurred in ≥ 5% of ravulizumab-treated patients during the Randomized-Controlled Period of Study ALXN1210-NMO-307 are included.
Abbreviations: CI = confidence interval; $C_{max,ss}$ = maximum observed serum concentration under steady-state conditions; Q1 = 1st quartile; Q2 = 2nd quartile; Q3 = 3rd quartile; Q4 = 4th quartile
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 25.0 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: 5.3.4.2 項 NMO-Pop-PK-PD Report Table 16

Table 16: ラブリズマブの AUC_{ss}（モデル推定値）の四分位範囲別の有害事象発現割合［NMO-307 試験］

Adverse Event Statistic	**Q1 of AUC_{ss} (751445–1273522 µg×h/mL) (N = 15)**	**Q2 of AUC_{ss} (1294308–1537803 µg×h/mL) (N = 14)**	**Q3 of AUC_{ss} (1545971–1734214 µg×h/mL) (N = 14)**	**Q4 of AUC_{ss} (1759706–2437742 µg×h/mL) (N = 15)**	**Overall (N = 58)**
有害事象					
N (%) [95% CI]	14 (93.3) [68.1 – 99.8]	13 (92.9) [66.1 – 99.8]	12 (85.7) [57.2 – 98.2]	12 (80.0) [51.9 – 95.7]	51 (87.9) [76.7 – 95.0]
頭痛					
N (%) [95% CI]	4 (26.7) [7.8 – 55.1]	2 (14.3) [1.8 – 42.8]	4 (28.6) [8.4 – 58.1]	3 (20.0) [4.3 – 48.1]	13 (22.4) [12.5 – 35.3]
COVID-19					
N (%) [95% CI]	2 (13.3) [1.7 – 40.5]	4 (28.6) [8.4 – 58.1]	1 (7.1) [0.2 – 33.9]	0 [0.0 – 21.8]	7 (12.1) [5.0 – 23.3]
背部痛					
N (%) [95% CI]	4 (26.7) [7.8 – 55.1]	1 (7.1) [0.2 – 33.9]	1 (7.1) [0.2 – 33.9]	0 [0.0 – 21.8]	6 (10.3) [3.9 – 21.2]
膀胱炎					
N (%) [95% CI]	1 (6.7) [0.2 – 31.9]	1 (7.1) [0.2 – 33.9]	2 (14.3) [1.8 – 42.8]	1 (6.7) [0.2 – 31.9]	5 (8.6) [2.9 – 19.0]
発熱					
N (%) [95% CI]	1 (6.7) [0.2 – 31.9]	3 (21.4) [4.7 – 50.8]	0 [0.0 – 23.2]	1 (6.7) [0.2 – 31.9]	5 (8.6) [2.9 – 19.0]
上気道感染					
N (%) [95% CI]	0 [0.0 – 21.8]	2 (14.3) [1.8 – 42.8]	2 (14.3) [1.8 – 42.8]	1 (6.7) [0.2 – 31.9]	5 (8.6) [2.9 – 19.0]
尿路感染					
N (%) [95% CI]	1 (6.7) [0.2 – 31.9]	2 (14.3) [1.8 – 42.8]	1 (7.1) [0.2 – 33.9]	1 (6.7) [0.2 – 31.9]	5 (8.6) [2.9 – 19.0]
関節痛					
N (%) [95% CI]	1 (6.7) [0.2 – 31.9]	1 (7.1) [0.2 – 33.9]	2 (14.3) [1.8 – 42.8]	0 [0.0 – 21.8]	4 (6.9) [1.9 – 16.7]
浮動性めまい					
N (%) [95% CI]	1 (6.7) [0.2 – 31.9]	1 (7.1) [0.2 – 33.9]	1 (7.1) [0.2 – 33.9]	1 (6.7) [0.2 – 31.9]	4 (6.9) [1.9 – 16.7]
注入に伴う反応					
N (%) [95% CI]	4 (26.7) [7.8 – 55.1]	0 [0.0 – 23.2]	0 [0.0 – 23.2]	0 [0.0 – 21.8]	4 (6.9) [1.9 – 16.7]
悪寒					
N (%) [95% CI]	0 [0.0 – 21.8]	2 (14.3) [1.8 – 42.8]	1 (7.1) [0.2 – 33.9]	0 [0.0 – 21.8]	3 (5.2) [1.1 – 14.4]
便秘					
N (%) [95% CI]	0 [0.0 – 21.8]	1 (7.1) [0.2 – 33.9]	0 [0.0 – 23.2]	2 (13.3) [1.7 – 40.5]	3 (5.2) [1.1 – 14.4]
咳嗽					
N (%) [95% CI]	1 (6.7) [0.2 – 31.9]	1 (7.1) [0.2 – 33.9]	1 (7.1) [0.2 – 33.9]	0 [0.0 – 21.8]	3 (5.2) [1.1 – 14.4]
疲労					
N (%) [95% CI]	1 (6.7) [0.2 – 31.9]	0 [0.0 – 23.2]	1 (7.1) [0.2 – 33.9]	1 (6.7) [0.2 – 31.9]	3 (5.2) [1.1 – 14.4]

倦怠感					
N (%) [95% CI]	0 [0.0 – 21.8]	2 (14.3) [1.8 – 42.8]	1 (7.1) [0.2 – 33.9]	0 [0.0 – 21.8]	3 (5.2) [1.1 – 14.4]
片頭痛					
N (%) [95% CI]	2 (13.3) [1.7 – 40.5]	1 (7.1) [0.2 – 33.9]	0 [0.0 – 23.2]	0 [0.0 – 21.8]	3 (5.2) [1.1 – 14.4]
副鼻腔炎					
N (%) [95% CI]	2 (13.3) [1.7 – 40.5]	1 (7.1) [0.2 – 33.9]	0 [0.0 – 23.2]	0 [0.0 – 21.8]	3 (5.2) [1.1 – 14.4]
嘔吐					
N (%) [95% CI]	1 (6.7) [0.2 – 31.9]	1 (7.1) [0.2 – 33.9]	0 [0.0 – 23.2]	1 (6.7) [0.2 – 31.9]	3 (5.2) [1.1 – 14.4]

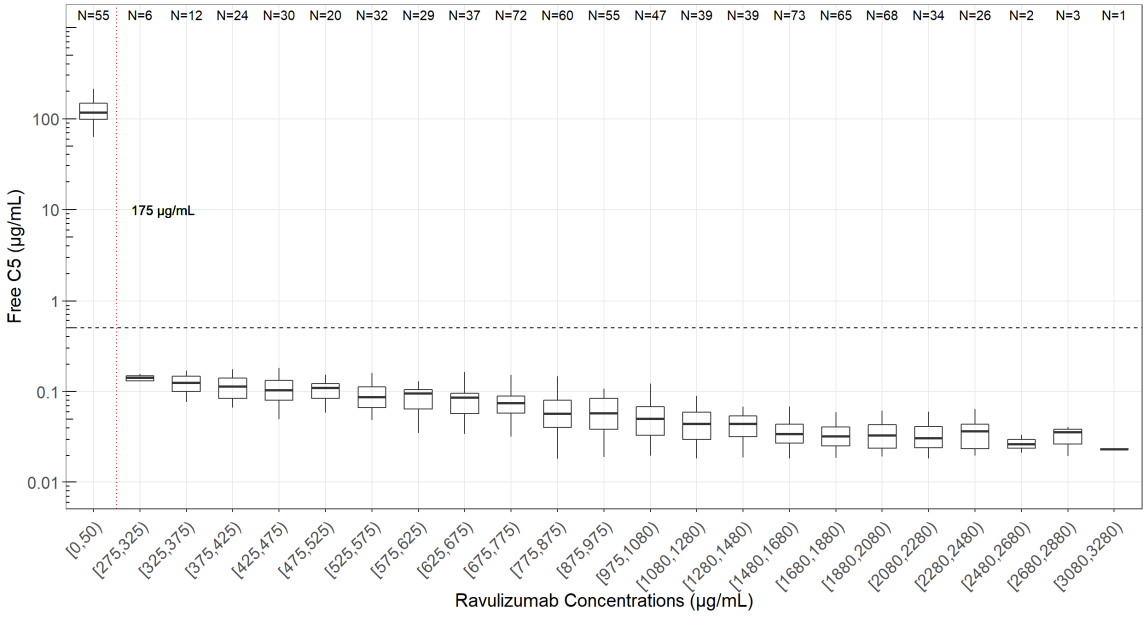
Note: 95% CI are calculated using the Clopper and Pearson method. Adverse events that occurred in ≥ 5% of ravulizumab-treated patients during the Randomized-Controlled Period of Study ALXN1210-NMO-307 are included.
Abbreviations: AUC_{ss} = area under the serum concentration-time curve at steady state; CI = confidence interval; Q1 = 1st quartile; Q2 = 2nd quartile; Q3 = 3rd quartile; Q4 = 4th quartile
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 25.0 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: 5.3.4.2 項 NMO-Pop-PK-PD Report Table 17

3.6　血清中遊離 C5 及び薬物動態の評価

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

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

Figure 7:　血清中ラブリズマブ濃度及び遊離 C5 濃度の PK/PD 関係［NMO-307 試験］



Note: Dashed horizontal line indicates serum free C5 concentration of 0.5 µg/mL, a threshold associated with complete blockade of terminal complement activity. Vertical red line indicates the PK therapeutic target, beyond which a therapeutic effect is achieved. Only samples with PK and a corresponding PD measurement are included in this figure. For graphical presentation, ravulizumab concentrations that were below the limit of quantification prior to dosing on Day 1 were set to 0 µg/mL.
Abbreviations: C5 = complement component 5; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics
Source: 5.3.4.2 項 NMO-Pop-PK-PD Report Figure 13

3.7　gMG 患者及び NMOSD 患者における PK 及び PD の比較

gMG 患者及び NMOSD 患者に体重に基づく用量でラブリズマブを静脈内投与したときの定常状態における体重区分別の曝露量パラメータを Table 17、gMG 患者及び NMOSD 患者の体重及び BMI の分布を Table 18 に示す。

$C_{max,ss}$ の中央値は、NMOSD 患者と gMG 患者で同程度であった。$C_{trough,ss}$ の中央値は、60 kg 以上 100 kg 未満の患者を除いて、NMOSD 患者と gMG 患者で同程度であった。60 kg 以上 100 kg 未満の NMOSD 患者の $C_{trough,ss}$ の中央値は、gMG 患者より 33%高値を示した。母集団 PK 解析の結果から、体重は PK に影響を与える共変量であり、体重が低いほど CL は小さくなり、$C_{trough,ss}$ は高くなると考えられる。60 kg 以上 100 kg 未満の NMOSD 患者では、体重の平均値が gMG 患者に比べて約 10%低かったことから、この体重分布の違いが 60 kg 以上 100 kg 未満の gMG 患者と NMOSD 患者の $C_{trough,ss}$ の差を引き起こした可能性が考えられる。

また、各体重区分別の gMG 患者に対する NMOSD 患者の $C_{trough,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の最小二乗幾何平均比及び 95%CI のフォレストプロットを Figure 8 及び Figure 9 に示す。

いずれの体重区分においても最小二乗幾何平均比は 0.80～1.25 の範囲内であり、NMOSD 患者と gMG 患者の間で $C_{trough,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ に有意な差はないと判断された。

NMOSD 患者に体重に基づく用量でラブリズマブを静脈内投与したときの血清中遊離 C5 濃度は、外国人集団での 1 名を除き（Listing 16.2.6.5.2）、試験期間を通して有効性の閾値である 0.5 µg/mL 未満を示し、gMG 患者での結果（試験期間を通して全患者で 0.5 µg/mL 未満）と同様であった。

以上の結果から、gMG 患者及び NMOSD 患者における PK 及び PD に臨床的に意味のある差はないと考えられた。

Table 17:　gMG 患者及び NMOSD 患者に体重に基づく用量でラブリズマブを静脈内投与したときの定常状態における体重区分別の曝露量パラメータ

Parameters	Indication	Mean (SD) Median [2.5th – 97.5th percentile]			
		≥40 to < 60 kg	≥60 to < 100 kg	≥100 kg	All Patients
$C_{trough,ss}$ (µg/mL)	NMOSD	N=22 867 (236) 877 [463 – 1330]	N=31 789 (191) 831 [468 – 1070]	N=5 540 (178) 454 [352 – 742]	N=58 797 (223) 834 [443 – 1270]
	gMG	N=7 922 (305) 823 [625 – 1430]	N=47 635 (160) 625 [305 – 865]	N=32 473 (118) 482 [254 – 667]	N=86 598 (202) 569 [268 – 1060]
$C_{max,ss}$ (µg/mL)	NMOSD	N=22 2020 (340) 2030 [1560 – 2670]	N=31 1930 (305) 1960 [1430 – 2450]	N=5 1450 (210) 1480 [1160 – 1680]	N=58 1930 (343) 1940 [1330 – 2560]
	gMG	N=7 2280 (485) 2080 [1860 – 3040]	N=47 1700 (297) 1750 [1220 – 2230]	N=32 1360 (215) 1390 [881 – 1770]	N=86 1620 (382) 1580 [1130 – 2540]
AUC_{ss} (µg×h/mL)	NMOSD	N=22 1610000 (357000) 1630000	N=31 1490000 (293000) 1540000	N=5 1070000 (258000) 980000	N=58 1500000 (344000) 1540000

		[1030000 – 2300000]	[969000 – 1890000]	[771000 – 1360000]	[954000 – 2180000]
	gMG	N=7 1750000 (480000) 1570000 [1280000 – 2530000]	N=47 1240000 (260000) 1250000 [722000 – 1620000]	N=32 958000 (188000) 972000 [569000 – 1250000]	N=86 1180000 (336000) 1120000 [664000 – 1940000]

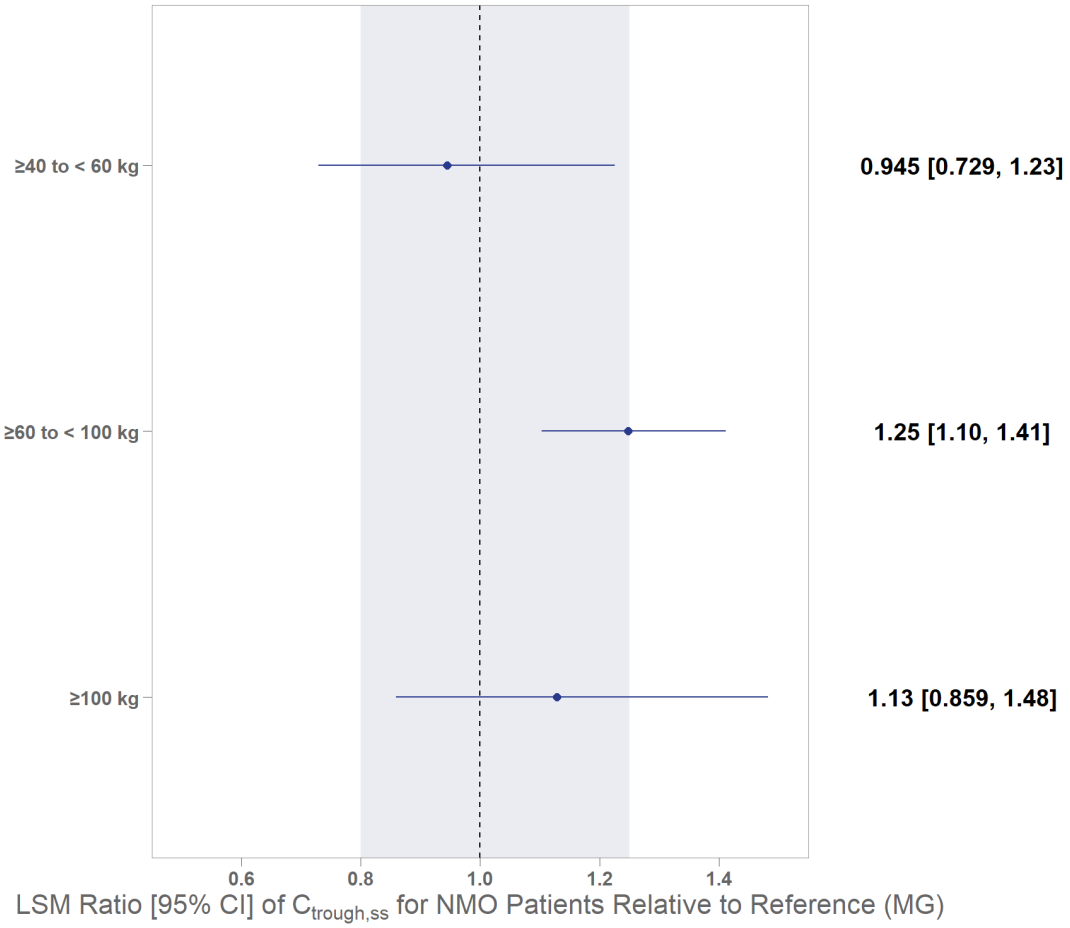
Abbreviations: AUC_{ss} = area under the curve over the dosing interval under steady state conditions; $C_{max,ss}$ = maximum concentrations under steady state conditions; $C_{trough,ss}$ = minimum concentrations under steady state conditions; gMG = generalized myasthenia gravis; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorder; SD = standard deviation
Source: 5.3.4.2 項 NMO-Pop-PK-PD Report Table 9

Table 18:　gMG 患者及び NMOSD 患者の体重及び BMI の分布

Parameters	Indication	Mean (SD) Median [2.5th – 97.5th percentile]			
		≥40 to < 60 kg	≥60 to < 100 kg	≥100 kg	All Patients
Body Weight (kg)	NMOSD	N=22 53.4 (4.94) 55.0 [41.0, 58.7]	N=31 74.5 (11.9) 71.6 [60.3, 98.4]	N=5 113 (9.82) 107 [105, 125]	N=58 69.8 (19.3) 63.8 [41.0, 125]
	gMG	N=7 50.2 (7.69) 50.4 [40.0, 59.6]	N=47 81.5 (11.2) 80.8 [61.0, 99.9]	N=32 115 (13.3) 112 [101, 166]	N=86 91.6 (23.4) 91.7 [40.0, 166]
BMI (kg/m^2)	NMOSD	N=22 21.0 (1.62) 21.1 [17.7, 24.1]	N=31 28.5 (4.62) 27.1 [23.2, 38.9]	N=5 39.0 (4.85) 38.2 [32.4, 45.8]	N=58 26.5 (6.43) 25.1 [17.7, 45.8]
	gMG	N=7 21.2 (3.04) 20.1 [17.6, 27.0]	N=47 28.7 (3.83) 28.7 [23.2, 36.7]	N=32 37.4 (5.04) 37.2 [28.4, 47.1]	N=86 31.4 (6.63) 31.0 [17.6, 47.1]

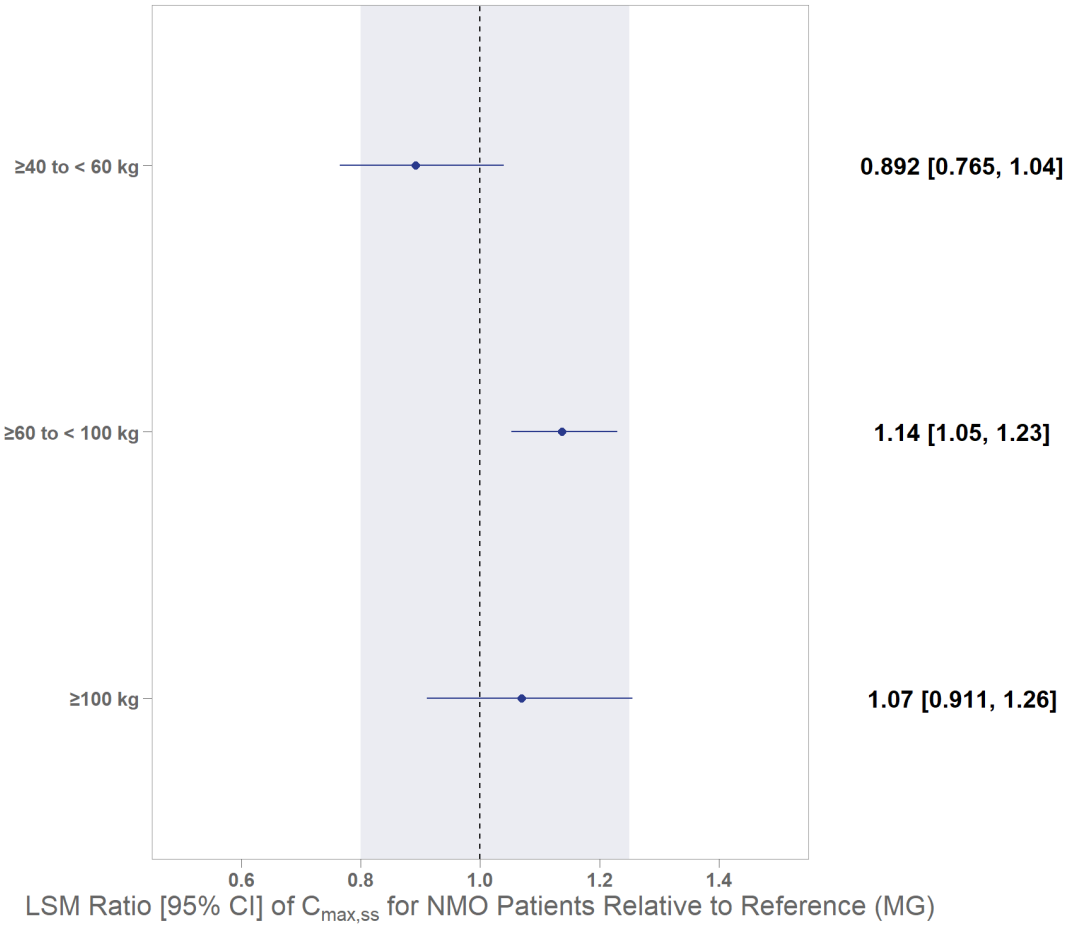
Abbreviations: BMI = body mass index; gMG = generalized myasthenia gravis; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorder; SD = standard deviation
Source: 5.3.4.2 項 NMO-Pop-PK-PD Report Table 10

Figure 8:　フォレストプロット：体重区分別の gMG 患者に対する NMOSD 患者の $C_{trough,ss}$ の最小二乗幾何平均比及び 95%CI



Note: Ravulizumab dosing in patients with body weight ≥ 40 to < 60 kg (2400 mg LD / 3000 mg MD q8w), ≥ 60 to < 100 kg (2700 mg LD / 3300 mg MD q8w), and ≥ 100 kg (3000 mg LD / 3600 mg MD q8w) in patients with NMOSD or gMG.
Abbreviations: CI = confidence interval; Ctrough,ss = minimum concentrations under steady state conditions; LD = loading dose; LSM = least squares mean; MD = maintenance dose; MG = generalized myasthenia gravis; NMO = neuromyelitis optica spectrum disorder
Source: 5.3.4.2 項 NMO-Pop-PK-PD Report Figure 7

Figure 9:　フォレストプロット：体重区分別の gMG 患者に対する NMOSD 患者の $C_{max,ss}$ の最小二乗幾何平均比及び 95%CI



Note: Ravulizumab dosing in patients with body weight ≥ 40 to < 60 kg (2400 mg LD / 3000 mg MD q8w), ≥ 60 to < 100 kg (2700 mg LD / 3300 mg MD q8w), and ≥ 100 kg (3000 mg LD / 3600 mg MD q8w) in patients with NMOSD or gMG.
Abbreviations: CI = confidence interval; Cmax,ss = maximum concentrations under steady state conditions; LD = loading dose; LSM = least squares mean; MD = maintenance dose; MG = generalized myasthenia gravis; NMO = neuromyelitis optica spectrum disorder
Source: 5.3.4.2 項 NMO-Pop-PK-PD Report Figure 8

3.8　PK 及び PD に及ぼす血液浄化療法又は IVIg、及び補充投与の影響

NMO-307 試験の治験実施計画書（5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Appendix 16.1.1 Protocol Section 8.1.6.2）に記載されているように、患者が再発した場合には、医師の判断で血液浄化療法又は IVIg が認められている。

血液浄化療法を受けた患者については、以下のとおり、患者の体重に基づいた用量のラブリズマブの補充投与を血液浄化療法が完了してから 4 時間以内に投与することとした。

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

た。

IVIg の投与を受けた患者については、いずれの体重区分でも 600 mg のラブリズマブの補充投与を IVIg 投与が完了してから 4 時間以内に投与することとした。

3.8.1　血液浄化療法を受けた患者

NMO-307 試験の主要投与期中に Table 19 に示す 1 名の患者が、5 回の血液浄化療法を受けた。

Table 19:　血液浄化療法を受けた患者

Patient ID	Number of PE/PP Interventions	Duration of Each PE/PP Intervention (h)	Supplemental Doses During Maintenance Phase (Body Weight)
ALXN1210-NMO-307-[redacted]	5	0.75 and 1.03 1.58 and 1.90 2.28	1500 mg (5[redacted].4 kg) 1500 mg (5[redacted].4 kg) 3000 mg[a] (5[redacted].9 kg)

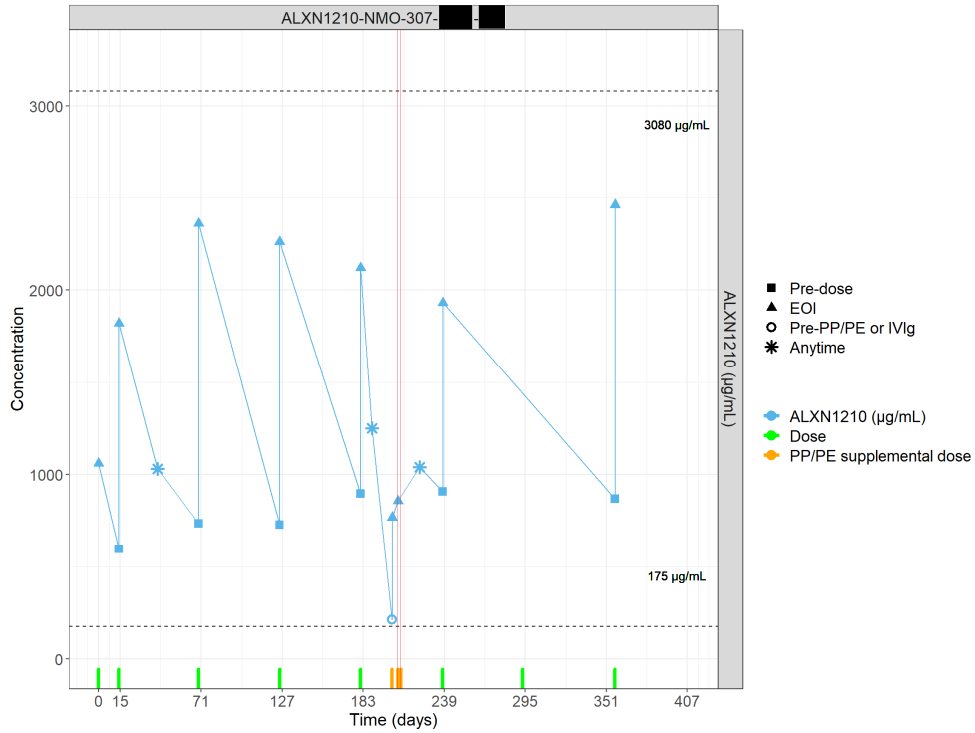
Abbreviations: PE/PP = plasma exchange/plasmapheresis.　Note: The duration of effect was derived based on the start and stop time of PE/PP available in the database.
a Patient ID ALXN1210-NMO-307-[redacted] received a 3000 mg supplemental dose after the end of the 2.28-h PE/PP intervention on Day 210 (5[redacted].9 kg).
Source: 5.3.4.2 項 NMO-Pop-PK-PD Report Table 11

上記 1 名の患者における血液浄化療法及び補充投与が血清中ラブリズマブ濃度－時間プロファイルに及ぼす影響を Figure 10 に示す。

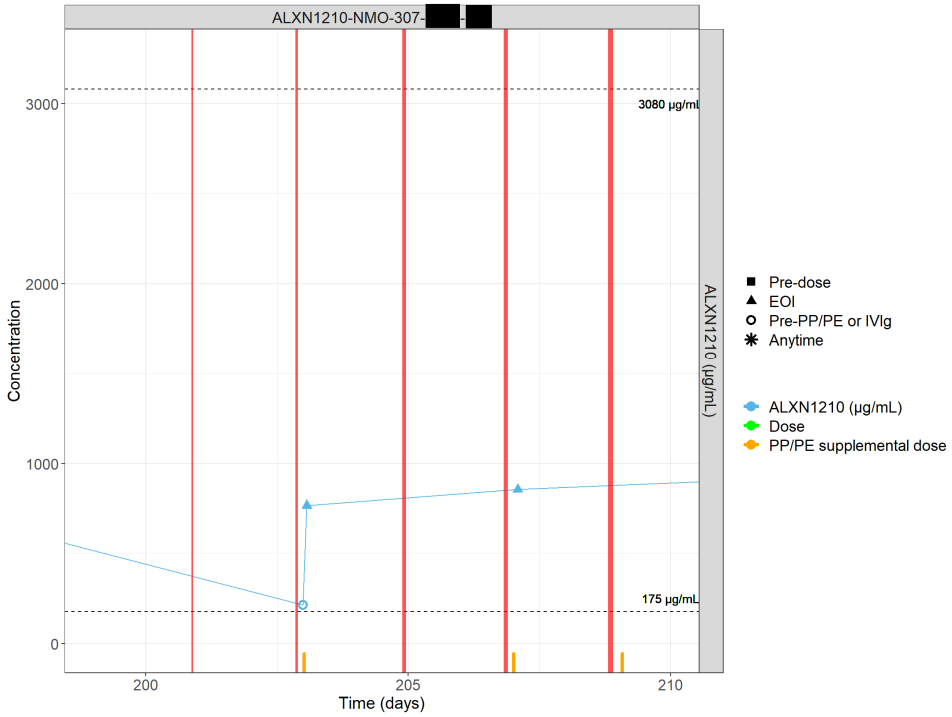
血液浄化療法に対して、維持用量期における規定量のラブリズマブを補充投与することにより、ラブリズマブの濃度低下を相殺し、最終的には、臨床試験で観察された最大濃度（3080 µg/mL）を超えることなく、完全かつ持続した終末補体阻害の閾値（175 µg/mL）を超える濃度を維持することができた。

Figure 10:　血清中ラブリズマブ濃度－時間プロファイルに及ぼす血液浄化療法及び補充投与の影響（患者 ID：ALXN1210-NMO-307-[redacted]）

<Full Profile>



<Days of PE/PP Interventions>



Note: The upper dashed line represents the greatest ravulizumab concentration observed during a clinical study and the lower dashed line represents the PK therapeutic target threshold. Vertical red lines indicate PE/PP intervention.
Abbreviations: ALXN1210 = ravulizumab; EOI = end of infusion; IVIg = intravenous immunoglobulin; PE = plasma exchange; PP = plasmapheresis
Source: 5.3.4.2 項 NMO-Pop-PK-PD Report Figure 9

3.8.2　IVIg を受けた患者

NMO-307 試験の主要投与期中に Table 20 に示す 1 名の患者が、1 回の IVIg を受けた。

Table 20:　IVIg を受けた患者

Patient ID	Number of IVIg Interventions	Duration of PK Impact (h)*	Supplemental Dose (Maintenance)
ALXN1210-NMO-307-[redacted]-[redacted]	1	4.4	600 mg

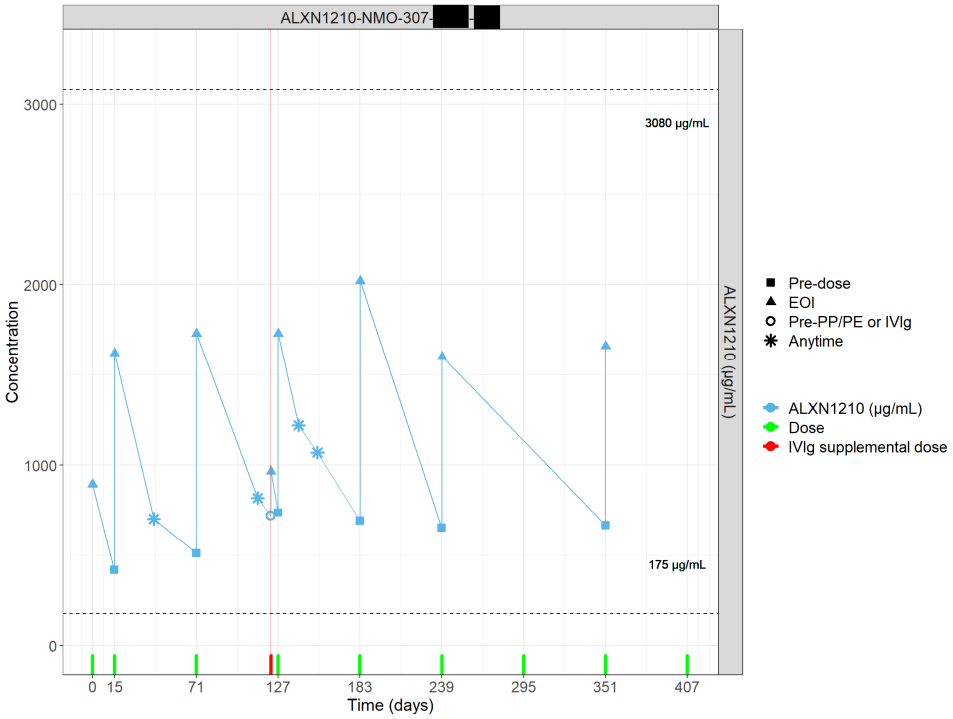
Abbreviations: IVIg = intravenous immunoglobulin
* The duration of effect was derived as the time from that start of IVIg dosing to next PK sample.
Source: 5.3.4.2 項 NMO-Pop-PK-PD Report Table 12

上記 1 名の患者における IVIg 及び補充投与が血清中ラブリズマブ濃度－時間プロファイルに及ぼす影響を Figure 11 に示す。

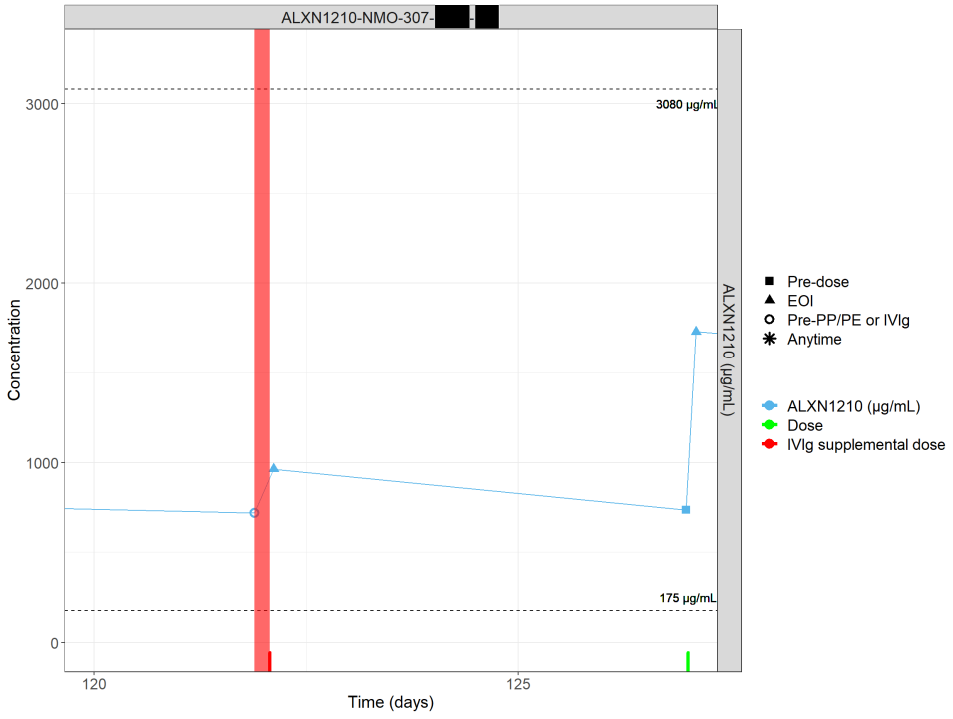
1 回の IVIg（4.4 時間）に対して、規定量（600 mg）のラブリズマブを補充投与することにより、ラブリズマブの濃度低下を相殺し、最終的には、臨床試験で観察された最大濃度（3080 µg/mL）を超えることなく、完全かつ持続した終末補体阻害の閾値（175 µg/mL）を超える濃度を維持することができた。

Figure 11:　血清中ラブリズマブ濃度－時間プロファイルに及ぼす IVIg 及び補充投与の影響（患者 ID：ALXN1210-NMO-307-[redacted]）

<Full Profile>



<Days of IVIg Interventions>



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

3.9　ラブリズマブの用法・用量の裏付け

NMO-307 試験において、Table 21 に示す用法・用量でラブリズマブを NMOSD 患者に投与することにより、ラブリズマブの血清中濃度は治療域である 175 μg/mL 超に維持され、血清中遊離 C5 の急速かつ完全な阻害（0.5 μg/mL 未満）が投与期間を通じて持続した。

また、血液浄化療法又は IVIg 後に Table 22 に示すラブリズマブを補充投与することにより、ラブリズマブの血清中濃度は、臨床試験で観察された最大濃度（3080 μg/mL）を超えることなく、治療域である 175 μg/mL 超に維持された。

さらに、PK、PD、ADA、有効性及び安全性データを用いた定量的モデリング&シミュレーション及び曝露量-反応解析により、ラブリズマブは特殊集団での用量調節が不要であり、成人 NMOSD 患者で良好なベネフィット-リスクを有していることが確認された。

以上のことから、Table 21 及び Table 22 に示す用法・用量及び補充投与の妥当性が裏付けられた。

Table 21:　ユルトミリス®点滴静注：体重に基づく用法・用量

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

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

Table 22:　血液浄化療法、IVIg 後のユルトミリス®の補充投与

Body Weight Range (kg)	Most Recent ULTOMIRIS Dose (mg)	Supplemental Dose (mg) following each PE or PP Intervention	Supplemental Dose (mg) Following Completion of an IVIg Cycle
≥ 40 to < 60	2400	1200	600
	3000	1500	
≥ 60 to < 100	2700	1500	600
	3300	1800	
≥ 100	3000	1500	600
	3600	1800	
Timing of ULTOMIRIS Supplemental Dose		Within 4 hours following each PE or PP intervention	Within 4 hours following completion of an IVIg cycle

Abbreviations: IVIg = intravenous immunoglobulin; PE = plasma exchange; PP = plasmapheresis

補体阻害剤治療未経験の成人 PNH 患者を対象としてラブリズマブとエクリズマブを比較した第 3 相試験（ALXN1210-PNH-301 試験）と、エクリズマブによる治療経験のある成人 PNH 患者を対象としてラブリズマブの有効性及び安全性を評価した第 3 相試験（ALXN1210-PNH-302 試験）の間で、ラブリズマブの PK、PD、有効性、安全性及び全体的なベネフィット／リスクは同程度であることが示されている（PNH：eCTD 番号 300904001、M2.7.2-3 項及び M2.5-4 項）。これらの結果から、補体阻害剤による治療歴の有無に関わらず同一の用法・用量を用いることの妥当性が裏付けられた。そのため現在 C5 阻害剤の投与を受けている NMOSD 患者でも、次に予定されている C5 阻害剤の投与時に、体重に基づくラブリズマブの推奨導入用量の投与から開始し、導入用量の投与 2 週間後から体重に基づく推奨維持用量の投与に移行することが可能と考えられる。

4　特別な試験

4.1　免疫原性

4.1.1　免疫原性の評価

免疫原性の評価には、FDA ガイダンス（FDA Final Guidance Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products-Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibodies, January 2019）に従った標準的な段階的アプローチを用いた。この評価方法の詳細は、PNH 及び aHUS を適応症とする承認申請資料（PNH : eCTD 番号 300904001、M2.7.2-4.1.1 項及び aHUS : eCTD 番号 310829001、M2.7.2-4.1.1 項）に記載されている。

免疫原性測定の技術的詳細は M2.7.1-1.1.3 項に記載した。

免疫原性反応の定義を以下に示す。

- 既存の免疫原性：ベースライン時の ADA 検査で陽性を示し、初回投与後のすべての ADA 検査で陰性、又は初回投与後のすべての ADA 力価がベースライン時の 4 倍未満を示すもの
- 治験薬投与下で発現した ADA 反応 : ベースライン時の ADA 検査で陰性を示す又は欠測している場合で、初回投与後の ADA 検査で陽性を示すもの
- 治験薬投与下で増強された ADA 反応 : ベースライン時の ADA 検査で陽性を示し、初回投与後の ADA 力価がベースライン時の 4 倍以上を示すもの
- 持続性 : 治験薬投与下で発現した ADA 反応又は治験薬投与下で増強された ADA 反応であり、少なくとも 16 週間の間隔をおいて 2 回以上連続して ADA 検査で陽性を示し、その間の ADA 検査で陰性検体がないもの（検体の欠測は問わない）
- 不確定：治験薬投与下で発現した ADA 反応で、初回投与後の最終検体のみが陽性を示すもの
- 一過性：治験薬投与下で発現した ADA 反応で、持続性でも不確定でもないもの

4.1.2　NMOSD 患者における免疫原性評価

5 名（8.6%）の患者が既存の免疫原性を有していた。ラブリズマブ投与下で ADA が発現した患者はいなかった。既存の免疫原性を有する患者のうち 1 名は、Week 26 の ADA 検査で低力価（1 : 3）の陽性を示した。この患者については、ベースライン時の ADA 力価が得られていないが、仮にベースライン時の ADA 力価が最小値（1 : 1）であったとしても Week 26 の ADA 検査の力価は 4 倍未満となり、引き続き既存の免疫原性を有しているとみなされた。ラブリズマブを投与されたすべての患者において NAb は認められなかった（5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Listing 16.2.9）。以上の結果から、免疫原性は、ラブリズマブの投与を受けた NMOSD 患者の PK、PD、安全性、有効性に影響を与えないと考えられる。

4.1.3　免疫原性の要約及び結論

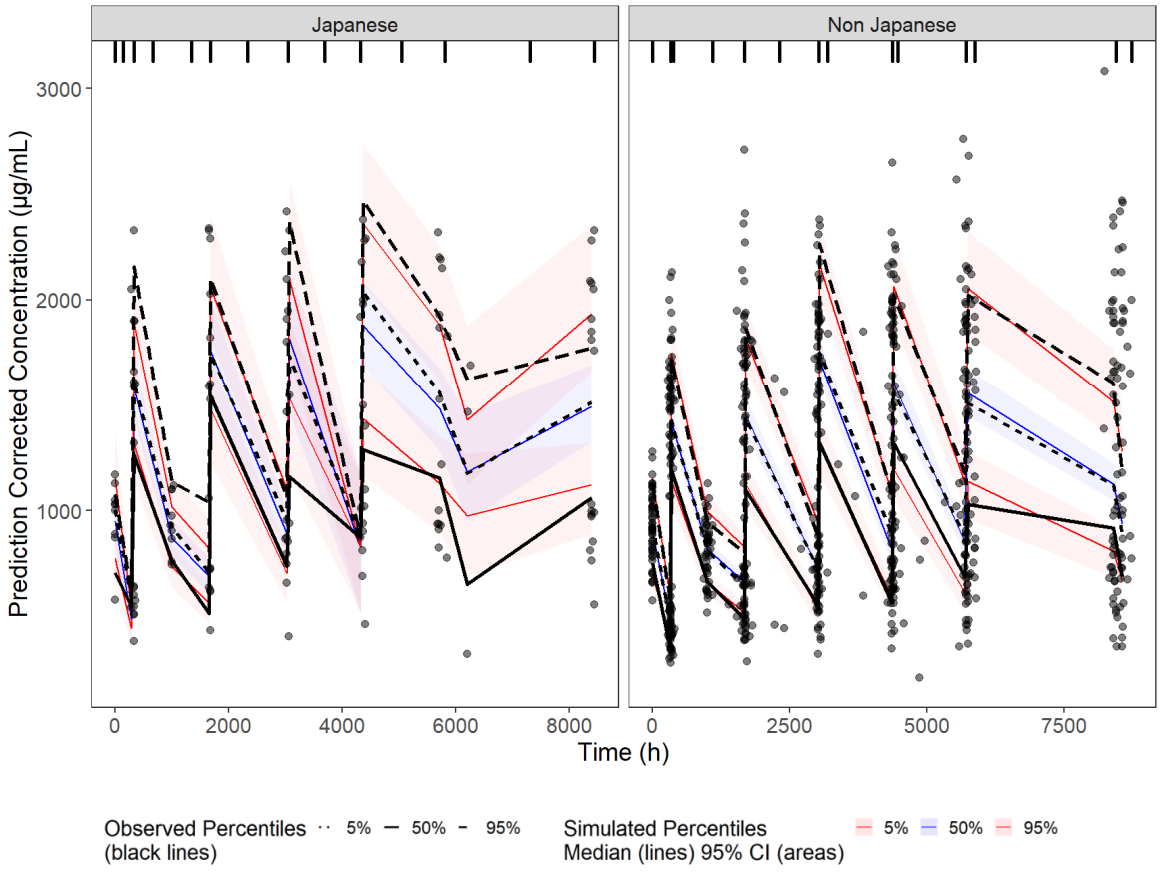
NMO-307 試験において、ラブリズマブ投与下で ADA が発現した NMOSD 患者は認められなかった。この結果は、PNH、aHUS 又は gMG 患者にラブリズマブを投与したときの低い ADA 発現割合と一致していた。そのため免疫原性は、ラブリズマブの投与を受けた NMOSD 患者の PK、PD、安全性、有効性に影響を与えないと考えられる。

なお、NMOSD 患者においてラブリズマブ投与下で ADA が発現した患者はいなかったため、最終母集団 PK モデルでは免疫原性の PK に及ぼす影響は検討できなかった。

4.2　PK 及び ADA に対する日本人の民族性の影響の評価

NMO-307 試験の日本人 NMOSD 患者 9 名のデータが最終母集団 PK モデルの予測と一致するかどうかを確認するために、視覚的事後予測性能評価（VPC）による外部バリデーションを実施した。58 名の患者データ（共変量、投与歴及び検体採取時間）に基づき、モデルから患者ごとに 1000 回分のシミュレーションデータを生成し、各時点における各患者の血清中ラブリズマブ濃度のシミュレーション値を、中央値と 5 及び 95 パーセンタイル値から構成される 90%予測区間（PI）を用いて要約した。視覚的に比較できるように、各患者のラブリズマブ濃度の実測値ー時間プロファイルとシミュレーションで得られた PI を重ね合わせたプロット（片対数スケール）を作成した（Figure 12）。これら日本人 NMOSD 患者 9 名におけるラブリズマブ濃度の実測値は、いずれも初回導入用量及び維持用量の 90%PI 内であった（5.3.4.2 項 NMO-Pop-PK-PD Report Section 12.8）。

Figure 12:　Prediction-Corrected Visual Predictive Check：日本人及び外国人 NMOSD 患者の血清中ラブリズマブ濃度の実測値及びモデル予測値［NMO-307 試験］



Note: The solid gray line represents the median predicted concentrations, and the shaded area represents the 90% prediction interval, while the colored lines represent the observed values.
Source: 5.3.4.2 項 NMO-Pop-PK-PD Report Section 12.8

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

NMO-307 試験の主要投与期の日本人集団、外国人集団及び全体集団におけるラブリズマブの PK パラメータの post-hoc 推定値を Table 23 に示す。

日本人患者におけるラブリズマブの $C_{trough,ss}$、$C_{max,ss}$、$C_{avg,ss}$ の中央値は、全体集団に比べて、それぞれ 15%、10%、11%高値を示した。日本人患者の体重の中央値は 55.0 kg であった。日本人患者においてラブリズマブの曝露量が高値を示したのは、全体集団に比べて、体重が 14%低値を示したためと考えられる。

Table 23:　日本人集団、外国人集団及び全体集団におけるラブリズマブの PK パラメータの Post-hoc 推定値［NMO-307 試験］

Parameters	**Japanese (N=9)**	**Non-Japanese (N=49)**	**All Patients (N=58)**
CL (L/h)			
Mean (SD)	0.00186 (0.000429)	0.00235 (0.000672)	0.00228 (0.000662)
Median	0.00174	0.00218	0.00213
[2.5th – 97.5th percentile]	[0.00154 – 0.00274]	[0.00139 – 0.00379]	[0.00141 – 0.00376]
Q (L/h)			
Mean (SD)	0.0131 (0.00147)	0.0161 (0.00331)	0.0156 (0.00329)
Median	0.0127	0.0149	0.0147
[2.5th – 97.5th percentile]	[0.0110 – 0.0155]	[0.0118 – 0.0239]	[0.0111 – 0.0234]
Vc (L)			
Mean (SD)	2.54 (0.403)	2.97 (0.574)	2.91 (0.571)
Median	2.39	2.89	2.79
[2.5th – 97.5th percentile]	[2.16 – 3.33]	[2.26 – 4.38]	[2.18 – 4.34]
Vp (L)			
Mean (SD)	1.63 (0.138)	1.91 (0.298)	1.86 (0.296)
Median	1.63	1.82	1.81
[2.5th – 97.5th percentile]	[1.43 – 1.82]	[1.53 – 2.63]	[1.45 – 2.61]
V_{ss} (L)			
Mean (SD)	4.17 (0.446)	4.88 (0.826)	4.77 (0.819)
Median	4.16	4.72	4.64
[2.5th – 97.5th percentile]	[3.69 – 4.97]	[3.85 – 6.70]	[3.72 – 6.70]
$t_{1/2\beta}$ (days)			
Mean (SD)	67.9 (10.6)	63.6 (11.1)	64.3 (11.0)
Median	68.8	64.8	65.1
[2.5th – 97.5th percentile]	[48.0 – 80.1]	[44.6 – 84.6]	[44.4 – 83.9]
$C_{trough,ss}$ (μg/mL)			
Mean (SD)	922 (205)	774 (220)	797 (223)
Median	956	746	834
[2.5th – 97.5th percentile]	[542 – 1190]	[441 – 1270]	[443 – 1270]
$C_{max,ss}$ (μg/mL)			
Mean (SD)	2140 (323)	1880 (334)	1930 (343)
Median	2140	1890	1940
[2.5th – 97.5th percentile]	[1620 – 2590]	[1320 – 2440]	[1330 – 2560]
$C_{avg,ss}$ (μg/mL)			
Mean (SD)	1270 (230)	1090 (252)	1120 (256)
Median	1280	1060	1150
[2.5th – 97.5th percentile]	[841 – 1570]	[705 – 1610]	[710 – 1620]
AUC_{ss} (μg×h/mL)			
Mean (SD)	1710000 (310000)	1460000 (339000)	1500000 (344000)
Median	1730000	1420000	1540000
[2.5th – 97.5th percentile]	[1130000 – 2110000]	[948000 – 2160000]	[954000 – 2180000]

Abbreviations: CL = clearance; Q = intercompartmental clearance; $t_{1/2\beta}$ = terminal elimination half-life; Vc = volume of distribution in the central compartment; Vp = volume of distribution in the peripheral compartment. V_{ss} = apparent volume of distribution at equilibrium, SD = standard deviation; AUC_{ss} = area under the curve over the dosing interval under steady state conditions (ie, 8 weeks); $C_{avg,ss}$ = average concentrations under steady state conditions; $C_{max,ss}$ = maximum concentrations under steady state conditions; $C_{trough,ss}$ = minimum concentrations under steady state conditions
Source: 5.3.4.2 項 NMO-Pop-PK-PD Report Table 7

4.2.2　曝露量パラメータのモデル推定値に対する日本人の民族性の影響

日本人及び外国人患者におけるラブリズマブの体重区分別の定常状態曝露量パラメータの post-hoc 推定値を Table 24 に示す。

40 kg 以上 60 kg 未満の日本人患者におけるラブリズマブの $C_{trough,ss}$、$C_{max,ss}$、$C_{avg,ss}$ の中央値は、外国人患者に比べて、それぞれ 13%、9.7%、8.5%高値であった。

60 kg 以上 100 kg 未満の日本人患者におけるラブリズマブの $C_{trough,ss}$、$C_{max,ss}$、$C_{avg,ss}$ の中央値は、外国人患者に比べて、それぞれ 29%、24%、25%高値であった。60 kg 以上 100 kg 未満の日本人患者の結果は、患者数が少ない（N=2）ことを考慮し、慎重に解釈する必要がある。

Table 24:　日本人集団及び外国人集団におけるラブリズマブの体重区分別の定常状態曝露量パラメータの Post-hoc 推定値［NMO-307 試験］

Parameters	≥40 to < 60 kg		≥60 to < 100 kg		≥100 kg
	Japanese (N=7)	Non-Japanese (N=15)	Japanese (N=2)	Non-Japanese (N=29)	Non-Japanese (N=5)
$C_{trough,ss}$ (µg/mL)					
Mean (SD)	884 (194)	859 (259)	1050 (NA)	771 (177)	540 (178)
Median [2.5th – 97.5th percentile]	956 [522 – 1010]	844 [495 – 1350]	1050 [886 – 1220]	816 [466 – 1010]	454 [352 – 742]
$C_{max,ss}$ (µg/mL)					
Mean (SD)	2080 (306)	2000 (362)	2390 (NA)	1900 (282)	1450 (210)
Median [2.5th – 97.5th percentile]	2140 [1620 – 2390]	1950 [1560 – 2750]	2390 [2150 – 2620]	1930 [1420 – 2350]	1480 [1160 – 1680]
$C_{avg,ss}$ (µg/mL)					
Mean (SD)	1230 (220)	1190 (291)	1420 (NA)	1090 (202)	795 (192)
Median [2.5th – 97.5th percentile]	1280 [821 – 1390]	1180 [793 – 1750]	1420 [1240 – 1610]	1140 [721 – 1340]	729 [573 – 1010]
AUC_{ss} (µg×h/mL)					
Mean (SD)	1650000 (296000)	1600000 (391000)	1910000 (NA)	1460000 (271000)	1070000 (258000)
Median [2.5th – 97.5th percentile]	1730000 [1100000 – 1870000]	1590000 [1070000 – 2350000]	1910000 [1660000 – 2160000]	1530000 [969000 – 1800000]	980000 [771000 – 1360000]

Abbreviations: AUC_{ss} = area under the curve over the dosing interval under steady state conditions (ie, 8 weeks); $C_{avg,ss}$ = average concentrations under steady state conditions; $C_{max,ss}$ = maximum concentrations under steady state conditions; $C_{trough,ss}$ = minimum concentrations under steady state conditions.
Note: a standard deviation was not derived for a sample size less than three.
Source: 5.3.4.2 項 NMO-Pop-PK-PD Report Table 8

4.2.3　免疫原性に対する日本人の民族性の影響

ラブリズマブ投与後に ADA が発現した患者はいなかったため、免疫原性に対する日本人の民族性の影響は評価できなかった。

5　付録

Appendix 1:　　臨床薬理試験成績の概要

Study	Study Objective	Study Design	Number of Patients (M/F); Population; Age: mean (range)	Ravulizumab IV Dose	PK Parameters, Mean (CV%), N	
					C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)
ALXN1210-NMO-307	To evaluate the efficacy, PK, PD, immunogenicity, and safety of ravulizumab IV in patients with NMOSD	Phase 3, external placebo-controlled, open-label, multicenter study	58 (6/52) Complement inhibitor treatment-naïve adult patients with NMOSD 47.4 (18 - 74) y	LD	935.3 (17.3), 58	459.1 (19.7), 58
				Last MD	1836.4 (19.4), 56	796.9 (27.1), 54

Abbreviations: C_{max} = maximum observed serum concentration; C_{trough} = concentration at the end of the dosing interval (or minimum concentration); CV = coefficient of variation; F = female; LD = loading dose; M = male; MD = maintenance dose; y = years
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Synopsis, Tables 14.1.2.1.1 and 14.2.5.1.1

6　参考文献

1) Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150(9):604-612.

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-NMO-307 試験の計画概要 6
1.1.1 対象患者 6
1.1.2 比較対照 8
1.1.3 用法・用量 9
1.1.4 併用治療 9
1.1.5 有効性の評価項目 9
1.1.6 対象患者数 10
1.1.7 統計解析 10
2 個々の試験結果の要約 12
2.1 試験成績 12
2.1.1 患者の内訳 12
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 13
2.1.3.2.1 過去の NMOSD の再発歴 15
2.1.4 前治療及び併用治療 17
2.1.5 ベースライン共変量の傾向スコア 18
2.1.6 有効性の結果 20
2.1.6.1 主要評価項目 20
2.1.6.2 副次評価項目 23
2.1.6.2.1 独立評価委員会により判定された治験中再発の年間再発率（ARR） 24
2.1.6.2.2 Hauser Ambulation Index（HAI）のベースラインからの臨床的に重要な変化（悪化） 24
2.1.6.2.3 EQ-5D のベースラインからの変化量 25
2.1.6.2.4 EDSS のベースラインからの臨床的に重要な悪化 27
2.1.6.3 サブグループ解析 28
3 全試験を通しての結果の比較と解析 30
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 31
4.1 ALXN1210-NMO-307 試験での用法・用量の設定根拠 31
4.2 視神経脊髄炎スペクトラム障害での用法・用量の設定根拠 31
4.3 視神経脊髄炎スペクトラム障害での補充投与の設定及びその根拠 31
5 効果の持続、耐薬性 33
6 参考文献 34

LIST OF TABLES

Table 1: 視神経脊髄炎スペクトラム障害に対するラブリズマブの有効性評価の臨床データパッケージ 5
Table 2: 主な選択基準 7
Table 3: NMOSD の診断基準 8
Table 4: 治験薬の用法・用量［ALXN1210-NMO-307 試験］ 9
Table 5: 有効性の主要評価項目及び副次評価項目 10
Table 6: 治験中再発の定義及び評価法 10
Table 7: 有効性の副次評価項目の閉検定手順（治験薬投与集団）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 11
Table 8: 患者の内訳（治験薬投与集団）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 12
Table 9: 解析対象集団（治験薬投与集団）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 12
Table 10: 人口統計学的特性（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 13
Table 11: ベースライン疾患特性（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 14
Table 12: 過去の NMOSD の再発歴（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 16
Table 13: スクリーニング前 24 ヵ月間の再発事象の内訳（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 16
Table 14: 過去（治験薬投与前）の NMOSD に対する IST の使用状況（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 17
Table 15: ベースライン時点の NMOSD に対する IST の使用状況（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 18
Table 16: 傾向スコア層（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 18
Table 17: 傾向スコアで層別した傾向スコアに含めたベースライン共変量の要約（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 19
Table 18: sIPTW で重み付けした傾向スコアに含めたベースライン共変量の要約（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 19
Table 19: 独立評価委員会判定による初回の治験中再発までの期間（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 21
Table 20: 有効性の主要評価項目に対する感度分析［ALXN1210-NMO-307 試験］ 23
Table 21: 有効性の副次評価項目の閉検定手順の結果（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 23
Table 22: 独立評価委員会判定による治験中再発の年間再発率（ARR）（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 24
Table 23: Hauser Ambulation Index（HAI）のベースラインからの臨床的に重要な悪化（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 25
Table 24: EQ-5D index スコアのベースラインからの変化量（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 26
Table 25: EQ-5D VAS スコアのベースラインからの変化量（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 27
Table 26: EDSS のベースラインからの臨床的に重要な悪化（Full Analysis Set）

［ALXN1210-NMO-307 試験］ 28
Table 27: 体重に基づくラブリズマブの用法・用量 31
Table 28: ラブリズマブの補充投与での用量 32

LIST OF FIGURES

Figure 1: 試験のデザイン［ALXN1210-NMO-307 試験］ 6
Figure 2: 独立評価委員会判定による初回の治験中再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 22
Figure 3: 独立評価委員会判定による初回の治験中再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（日本人集団）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 22
Figure 4: EQ-5D index スコアのベースラインからの変化量のヒストグラム（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 26
Figure 5: EQ-5D VAS スコアのベースラインからの変化量のヒストグラム（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 27
Figure 6: 独立評価委員会判定による初回の治験中再発までの期間に対するサブグループ解析（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 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
AQP4	aquaporin4	アクアポリン 4
ARR	annualized relapse rate	年間再発率
CI	confidence interval	信頼区間
EDSS	Expanded Disability Status Scale	−
EQ-5D	European Quality of Life Health 5-dimension questionnaire	−
FAS	Full Analysis Set	−
HAI	Hauser Ambulation Index	−
IST	immunosuppressive therapy	免疫抑制療法
IVIg	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注療法
NMOSD	neuromyelitis optica spectrum disorder	視神経脊髄炎スペクトラム障害
PNH	Paroximal Nocturnal Hemogrobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
sIPTW	stabilized Inverse Probability Treatment Weights	−
SMD	standardized mean difference	−
VAS	visual analogue scale	−

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「発作性夜間ヘモグロビン尿症」（PNH）、「非典型溶血性尿毒症症候群」（aHUS）及び「全身型重症筋無力症」（gMG）（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）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）での対象疾患は視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）であり、NMOSD 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-NMO-307 試験、以下「NMO-307 試験」）で評価した。NMO-307 試験では、外部プラセボ対照として、ラブリズマブと同じ C5 阻害薬のエクリズマブで過去に実施された国際共同第 3 相試験（ECU-NMO-301 試験、エクリズマブが「視神経脊髄炎スペクトラム障害［視神経脊髄炎を含む］の再発予防」の効能・効果の承認を取得した際の主要試験）のプラセボ群を用いた。本一変申請では当該 NMO-307 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評価の臨床データパッケージを Table 1 に示す。

Table 1: 視神経脊髄炎スペクトラム障害に対するラブリズマブの有効性評価の臨床データパッケージ

試験番号	**ALXN1210-NMO-307 試験（ラブリズマブ群）**	**外部対照：ECU-NMO-301 試験（外部プラセボ群）**
添付資料番号	5.3.5.1（評価資料）	M1.13
開発相	3	3
試験デザイン	成人の視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象としたラブリズマブの有効性及び安全性を評価する第 3 相、外部プラセボ対照、非盲検、多施設共同試験	成人の視神経脊髄炎患者を対象としたエク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、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同試験
用法・用量	Day 1 に体重に基づく導入用量（2,400～3,000 mg）のラブリズマブを非盲検下で投与。Day 15 以降は 8 週間ごとに体重に基づく維持用量（3,000～3,600 mg）のラブリズマブを非盲検下で投与。	導入期：1 週間ごとに 1 回、計 5 回プラセボを盲検下で投与。 維持期：6 回目の投与以降は 2 週間ごとにプラセボを盲検下で投与。
登録患者数	58 名（日本人 9 名）	47 名（日本人 5 名）
主要評価項目	独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間	独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間

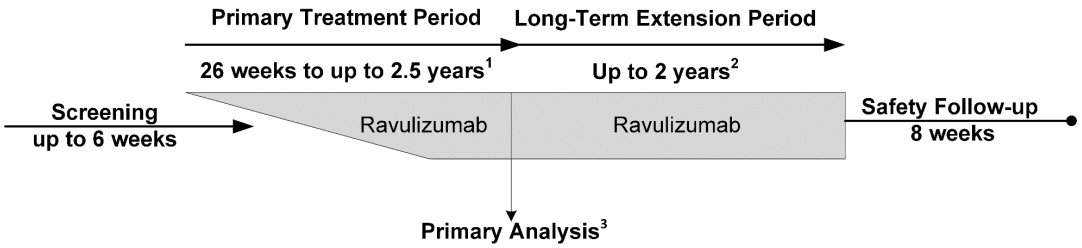
注：ALXN1210-NMO-307 試験では外部対照として ECU-NMO-301 試験のプラセボ群のデータを使用した。

1.1　ALXN1210-NMO-307 試験の計画概要

NMO-307 試験は、抗アクアポリン 4（AQP4）抗体陽性で過去 12 ヵ月間に初発又は少なくとも 1 回の再発が認められた NMOSD 患者を対象とした多施設共同単群非盲検試験である。本試験は、最長 6 週間のスクリーニング期、主要投与期、延長投与期で構成され、主要投与期は（1）「独立評価委員会により判定された治験中再発」が 2 名に認められた時点、若しくは（2）すべての患者が Week 26 の来院を完了又は早期中止した時点、のいずれか遅い方で終了することとした。ただし、すべての患者が Week 50 の来院を完了又は早期中止した時点までに「独立評価委員会により判定された治験中再発」が患者 2 名に認められなかった場合には Week 50 で主要投与期を終了することとした（すべての患者が主要投与期を終了するまで、各患者は主要投与期への参加を継続）。すべての患者が主要投与期を終了した時点で主要投与期を終了して延長投与期を開始し、延長投与期では 2 年又は承認までのいずれか短い期間までラブリズマブが継続投与され、治験薬の最終投与後又は早期中止後は 8 週間の追跡調査を行うこととした。

本試験では、いずれの患者でも主要投与期の Week 50 又は早期中止時点まで「独立評価委員会により判定された治験中再発」は認められなかったため、主要投与期は Week 50 で終了した（データカットオフ日：2022 年 3 月 15 日、臨床検査及び免疫原性のデータカットオフ日：20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日）。本申請では当該主要投与期の有効性データを示す。

Figure 1:　試験のデザイン［ALXN1210-NMO-307 試験］



[1] すべての患者が主要投与期を終了するまで（Week 26 又は Week 50）各患者は主要投与期への参加を継続することとし、各患者の主要投与期は 26 週間～約 2.5 年間になると予想された。
[2] すべての患者が主要投与期を終了した時点で主要投与期が終了し、延長投与期が開始された。延長投与期では約 2 年間又はラブリズマブの承認時期のいずれか早い時点までラブリズマブの投与を継続する。
[3] 主要投与期の終了時に、規制当局への提出を目的とした主解析（有効性、安全性、薬物動態／薬力学的作用、抗薬物抗体）を実施することとした。
注：延長投与期では、体重に基づく投与レジメンを変更することなく、ラブリズマブの 10 mg/mL 製剤から 100 mg/mL 製剤に切り替えることができることとした。

1.1.1　対象患者

NMO-307 試験（ラブリズマブ群）、ECU-NMO-301 試験（外部プラセボ群）の主な選択・除外基準を Table 2 に示す。また、これらの試験で用いた NMOSD の診断基準を Table 3 に示す。

Table 2: 主な選択基準

	ALXN1210-NMO-307 試験	**ECU-NMO-301 試験**
年齢・性別	18 歳以上の男女	18 歳以上の男女
抗 AQP4 抗体	抗 AQP4 抗体陽性	NMO-IgG 陽性
NMOSD 診断基準	2015 年の国際コンセンサス診断基準（Wingerchuk, 2015）で NMOSD と診断された者	2006 年の診断基準（Wingerchuk, 2006）で NMO と診断された、又は 2007 年の定義（Wingerchuk, 2007）で NMOSD と診断された者
過去の再発	過去 12 ヵ月間に初発又は少なくとも 1 回の再発が認められた者	過去 12 ヵ月間に 2 回以上の再発 [a] が認められた、又は過去 24 ヵ月間に 3 回以上の再発 [a]（うち 1 回以上は過去 12 ヵ月間に発現）が認められた者
EDSS	EDSS スコアが 7 以下	EDSS スコアが 7 以下
免疫抑制療法の併用	試験参加時に、再発予防のために支持療法として免疫抑制療法（例：コルチコステロイド、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート、タクロリムス）を受けている患者は、併用療法か単剤療法かを問わず、以下に示すとおりスクリーニング前の適切な期間にわたって用法及び用量に変更がないこととし、試験期間中（スクリーニング来院から試験終了までと定義）は用量を変更する予定がないものとする a. 本試験に参加する患者がアザチオプリン投与を受けている場合、それまでのアザチオプリン投与期間が 6 ヵ月以上で、かつスクリーニング前 2 ヵ月以上にわたり用量に変更がない b. 本試験に参加する患者がその他の免疫抑制療法（例：ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート又はタクロリムス）の投与を受けている場合、それまでの免疫抑制療法投与期間が 3 ヵ月以上で、かつスクリーニング前 4 週以上にわたり用量に変更がない c. 本試験に参加する患者が経口コルチコステロイドの投与を受けている場合、スクリーニング前 4 週以上にわたり用量に変更がない d. 本試験に参加する患者が経口コルチコステロイドの投与を受けている場合、その他の免疫抑制療法の使用の有無にかかわらず、スクリーニング前はプレドニゾン換算で 20 mg/日を超えてはならない	治験参加時に再発予防のための免疫抑制療法を服薬している場合は、スクリーニング来院前から免疫抑制療法の用量が一定であったことを治療担当医師が判定しており、かつ、治験期間中は再発しない限り、同じ用量を維持しなければならない

[a] 初発が含まれる。
略語：AQP4 = アクアポリン 4；EDSS = Expanded Disability Status Scale；IgG = 免疫グロブリン；NMO = 視神経脊髄炎；NMOSD = 視神経脊髄炎スペクトラム障害.

Table 3: NMOSD の診断基準

ALXN-NMO-307 試験	ECU-NMO-301 試験	
Wingerchuk, 2015	Wingerchuk, 2006	Wingerchuk, 2007
以下の 3 項目をすべて満たす者 1. 以下の主要臨床症状を 1 つ以上有する 1) 視神経炎 2) 急性脊髄炎 3) 最後野症候群 4) 急性脳幹症候群 5) NMOSD に典型的な間脳の MRI 病変を伴う症候性ナルコレプシー又は急性間脳症候群 6) NMOSD に典型的な脳の MRI 病変を伴う症候性大脳症候群 2. 抗 AQP4 抗体陽性 3. 他疾患の診断を除外できる	視神経炎及び急性脊髄炎を有し、さらに以下の3項目のうち2つ以上を満たす者 1. MRIで3椎体以上の連続性脊髄病変が観察される 2. 脳MRIで多発性硬化症の診断基準を満たさない 3. 血清 NMO-IgG 陽性	以下の 5 項目のうち 1 つを満たす者 1. NMO 2. 限局型の NMO 1) 単発あるいは再発性の縦方向に広がる脊髄炎（MRI で 3 椎体以上に観察される脊髄病変） 2) 視神経炎：再発性又は両側同時発症 3. アジア型視神経脊髄型多発性硬化症 4. 全身性自己免疫疾患を伴う視神経炎又は縦方向に広がる脊髄炎 5. NMO に典型的な脳病変（視床下部、脳梁、脳室周囲、又は脳幹）を伴う視神経炎あるいは脊髄炎

略語：AQP4 = アクアポリン 4；IgG = 免疫グロブリン；MRI = 核磁気共鳴画像法；NMO = 視神経脊髄炎；NMOSD = 視神経脊髄炎スペクトラム障害.

1.1.2　比較対照

ラブリズマブの有効性及び安全性を適切に評価する上で、同一試験内で対照群を設定することが最善である一方、以下の観点で十分な検出力を保って対照群との直接比較に必要な患者数を確保することは困難と判断し、NMO-307 試験の有効性及び安全性は、ECU-NMO-301 試験のプラセボ群のデータを外部対照として評価した。

- NMOSD は希少疾患であり、患者数は極めて少ない。
- NMO-307 試験計画当時、NMOSD に対する治療薬としてエクリズマブが欧米で承認直後、本邦では承認審査中で、また、複数の NMOSD 治療薬が開発・承認審査中という環境にあり、今後新たに開始する臨床試験で 2 群比較に十分な患者数を確保することは難しいと考えられた。
- NMOSD は重篤性の高い疾患であり、不可逆的な合併症のリスクがあること、さらに、NMO-307 試験計画当時のエクリズマブの承認・開発状況を踏まえると、新たに開始する臨床試験内で対照群にプラセボを設定することは倫理的観点からも適切ではないと判断した。

[redacted]

1.1.3　用法・用量

NMO-307 試験でのラブリズマブの用法・用量を Table 4 に示す。ラブリズマブは患者の体重に

基づいて、Day 1 に導入用量、Day 15 以降は 8 週ごとに維持用量を投与した。

Table 4: 治験薬の用法・用量［ALXN1210-NMO-307 試験］

	体重 [a]	用量
導入用量	40 kg 以上 60 kg 未満	2,400 mg
	60 kg 以上 100 kg 未満	2,700 mg
	100 kg 以上	3,000 mg
維持用量	40 kg 以上 60 kg 未満	3,000 mg
	60 kg 以上 100 kg 未満	3,300 mg
	100 kg 以上	3,600 mg
[a] 投与レジメンは記録された直近の試験来院時の体重に基づく。来院日に体重を測定してから投与量を調製するため、通常この体重はその投与時時点のものである。治験薬が来院前夜に調製される場合、直近の試験来院時の体重を使用する。		

1.1.4　併用治療

NMO-307 試験では、ECU-NMO-301 試験と同様、スクリーニング時点で免疫抑制療法（IST）（コルチコステロイド、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート、タクロリムス、シクロスポリン、シクロホスファミド等）が行われていた場合は試験開始後もその治療を継続できることとした。ただし、NMOSD の再発予防のための IST の使用では、治験薬投与開始後 106 週間は用量変更や新たな投与開始は不可とした（NMOSD の再発又は有害事象が発現した場合は IST の用量やレジメンの変更可）。

また、治験中再発が発現した場合には、メチルプレドニゾロンを投与し、必要に応じて血漿交換療法やプラズマフェレシスを行う。なお、血漿交換療法／プラズマフェレシス、免疫グロブリン静注療法（IVIg）を行う場合には、治験担当医師の判断でラブリズマブの補充投与を実施できることとした。

1.1.5　有効性の評価項目

NMO-307 試験、ECU-NMO-301 試験の主要評価項目及び副次評価項目を Table 5 に示す。いずれの試験でも有効性の主要評価項目は「独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間」であった。NMO-307 試験での治験中再発は「治験薬投与期間中に発現した神経学的症状の新たな発現又は悪化で、24 時間以上持続する神経学的検査上の客観的変化（臨床徴候）が認められるもの」であり、Table 6 に示した評価法に基づいて治験中再発を示唆する徴候や症状の発現後（可能な限り 24 時間以内で 48 時間を超えない）に治験担当医師が判定し、その後独立評価委員会が再判定した。

NMO-307 試験の副次評価項目としては、「独立評価委員会により判定された治験中再発の年間再発率（ARR）」、「Hauser Ambulation Index（HAI）のベースラインからの臨床的に重要な変化（悪化）」「European Quality of Life Health 5-dimension questionnaire（EQ-5D）のベースラインからの変化量」、「Expanded Disability Status Scale（EDSS）のベースラインからの臨床的に重要な悪化」を設定した。NMO-307 試験と ECU-NMO-301 試験で副次評価項目、治験中再発の定義及びその評価法に大きな違いは認められず、いずれの試験も同様の条件で有効性の評価を行うことができると考えられた。

Table 5: 有効性の主要評価項目及び副次評価項目

	ALXN-NMO-307 試験	ECU-NMO-301 試験
主要評価項目	独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間	独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間
副次評価項目	・独立評価委員会により判定された治験中再発の ARR ・HAI のベースラインからの臨床的に重要な変化（悪化） ・EQ-5D のベースラインからの変化量 ・EDSS のベースラインからの臨床的に重要な悪化	・独立評価委員会により判定された治験中再発の ARR ・HAI のベースラインからの変化量 ・EQ-5D のベースラインからの変化量 ・EDSS のベースラインからの変化量 ・Modified Rankin Scale のベースラインからの変化量

略語：ARR = 年間再発率；EDSS = Expanded Disability Status Scale； EQ-5D = European Quality of Life Health 5-dimension questionnaire；HAI = Hauser Ambulation Index.

Table 6: 治験中再発の定義及び評価法

	ALXN-NMO-307 試験	ECU-NMO-301 試験
治験中再発の定義	治験薬投与期間中に発現した発作であり、担当医師により判定された 24 時間以上持続する神経学的検査上の客観的変化（臨床徴候）を伴う神経学的症状の新たな発現又は悪化。その徴候及び症状は NMOSD に起因すること。感染、過度の運動、過度に高い環境温度等のような鑑別可能な原因によって誘発されたものは該当しない。関連する臨床的所見を伴わず、MRI 又はその他の画像検査の所見のみで異常が認められる場合も該当しない	治験中に発現した発作であり、担当医師により判定された 24 時間以上持続する神経学的検査上の客観的変化（臨床徴候）を伴う神経学的症状の新たな発現又は悪化。その徴候及び症状は NMO に起因すること。感染、過度の運動、過度に高い環境温度等のような鑑別可能な原因によって誘発されたものは該当しない。関連する臨床的所見を伴わず、MRI 又はその他の画像検査の所見のみで異常が認められる場合も該当しない
評価法	・治験中再発を示唆する徴候や症状の発現後（可能な限り 24 時間以内で 48 時間を超えない）に治験担当医師が判定する ・神経学的検査を行い、臨床徴候、症状及び検査所見が治験中再発の定義を満たすか否かを判断する ・OSIS VA サブスケールスコアを用いて視神経炎の重症度を分類する。OSIS 運動サブスケールスコア及び感覚サブスケールスコアを用いて横断性脊髄炎の重症度を分類する ・Kurtzke の FSS に基づいて神経機能系を評価し、EDSS スコアに基づいて障害度を評価する ・HAI を用いて歩行機能を評価する ・視力、対座視野、色覚等の眼科検査 ・MRI 及び／又は光干渉断層撮影検査	・治験中再発を示唆する徴候や症状の発現後（可能な限り 24 時間以内で 48 時間を超えない）に治験担当医師が判定する ・神経学的検査を行い、臨床徴候、症状及び検査所見が治験中再発の定義を満たすか否かを判断する ・OSIS VA サブスケールスコアを用いて視神経炎の重症度を分類する。OSIS 運動サブスケールスコアと感覚サブスケールスコアを用いて横断性脊髄炎の重症度を分類する ・Kurtzke の FSS に基づいて神経機能系を評価し、EDSS スコアに基づいて障害度を評価する ・HAI を用いて歩行機能を評価する ・追加検査（MRI 等）を実施しても良い

略語 : EDSS = Expanded Disability Status Scale ; FSS = functional system score ; HAI = Hauser Ambulation Index ; MRI = 核磁気共鳴画像法 ; NMO = 視神経脊髄炎 ; NMOSD = 視神経脊髄炎スペクトラム障害 ; OSIS = Optic Spinal Impairment Score ; VA = visual acuity.

1.1.6　対象患者数

NMO-307 試験では、ECU-NMO-301 試験のプラセボ群 47 名を外部対照とし、log-rank 検定でサンプルサイズを検討した。12 ヵ月後の無再発率をラブリズマブ群で 92%、外部プラセボ群で 63%とし、両側検定で有意水準 5%、脱落率を 2%～10%としてサンプルサイズを算出した。ラブリズマブ群の患者を約 55 名とした場合、「独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間」の群間比較での検出力は 90%以上である。

1.1.7　統計解析

NMO-307 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。有効性の主要評価項目である「独立評価委員会により判定され

た初回の治験中再発までの期間」のラブリズマブ群と外部プラセボ群との比較では、log-rank 検定（両側有意水準 5%）を用いた。投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルからハザード比及びリスク低下を要約し、「独立評価委員会により判定された治験中再発」が認められなかった場合は Firth 法でハザード比、リスク低下、プロファイル尤度 95%信頼区間（CI）を推定することとした。各評価時点で「独立評価委員会により判定された治験中再発」が認められなかった患者割合の推定値とその 95% CI を算出し、両群の Kaplan-Meier 曲線を示した。なお、ラブリズマブ群と外部プラセボ群との評価期間の均衡を図るため、ラブリズマブ群より追跡期間が長かった外部プラセボ群の患者では、ラブリズマブ群での追跡期間の上限までを評価期間とし、それ以降に認められた再発は主解析に含めないこととした。

Table 7 に示す順序で主要評価項目及び副次評価項目を評価し、閉検定手順で多重性を調整した。仮説検定を 1 から 6 の順序で行い、統計学的に有意でない評価項目（$p > 0.05$）が認められた場合には残りの評価項目は統計学的に有意ではないと判断し、p 値は nominal として示した。

Table 7: **有効性の副次評価項目の閉検定手順（治験薬投与集団）［ALXN1210-NMO-307 試験］**

評価項目			**順位**
主要評価項目	独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間		1
副次評価項目	独立評価委員会により判定された治験中再発の ARR		2
	HAI のベースラインからの臨床的に重要な変化（悪化）		3
	EQ-5D のベースラインからの変化量	EQ-5D index スコアのベースラインからの変化量	4
		EQ-5D VAS スコアのベースラインからの変化量	5
	EDSS のベースラインからの臨床的に重要な悪化		6

略語：ARR = 年間再発率；EDSS = Expanded Disability Status Scale；EQ-5D = European Quality of Life Health 5-dimension questionnaire；HAI = Hauser Ambulation Index；VAS = visual analogue scale.

2　個々の試験結果の要約

NMO-307 試験（ラブリズマブ群）では主要投与期終了時点（2022 年 3 月 15 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

NMO-307 試験（ラブリズマブ群）での患者の内訳を Table 8 に示す。NMO-307 試験では 58 名（日本人 9 名）にラブリズマブが投与された。58 名中 56 名（96.6%）（日本人 8 名）が主要投与期を完了し、2 名（3.4%）（日本人 1 名）が主要投与期を中止した。これら 2 名の中止理由はそれぞれ「有害事象」及び「医師の判断」（日本人）であった。

Table 8: 患者の内訳（治験薬投与集団）［ALXN1210-NMO-307 試験］

	全体	日本人集団
	ラブリズマブ群 (N = 58) n (%)	ラブリズマブ群 (N = 9) n (%)
治験薬投与集団	58	9
主要投与期完了	56 (96.6)	8 (88.9)
主要投与期中止	2 (3.4)	1 (11.1)
有害事象	1 (1.7)	0
医師の判断	1 (1.7)	1 (11.1)

Source：5.3.5.1-1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR addendum Table 14.1.1.4, Table 14.1.1.4.J.

2.1.2　解析対象集団

NMO-307 試験（ラブリズマブ群）、ECU-NMO-301 試験（外部プラセボ群）での解析対象集団を Table 9 に示す。

治験薬が投与されたラブリズマブ群 58 名（日本人 9 名）、外部プラセボ群 47 名（日本人 5 名）を有効性の主解析対象集団である FAS とした。

Table 9: 解析対象集団（治験薬投与集団）［ALXN1210-NMO-307 試験］

	全体		日本人集団	
	外部プラセボ群 (N = 47) n (%)	ラブリズマブ群 (N = 58) n (%)	外部プラセボ群 (N = 5) n (%)	ラブリズマブ群 (N = 9) n (%)
Full Analysis Set[a]	47 (100.0)	58 (100.0)	5 (100.0)	9 (100.0)
Per Protocol 集団 [b]	44 (93.6)	55 (94.8)	4 (80.0)	9 (100.0)
PK/PD 解析対象集団 [c]	47 (100.0)	58 (100.0)	5 (100.0)	9 (100.0)

注：外部プラセボ群は ECU-NMO-301 試験で収集されたデータを使用した。
[a] 治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者
[b] Full Analysis Set のうち治験実施計画書からの重大な逸脱がない患者；日本人集団では Per Protocol 集団での解析は行っていない。
[c] 治験薬を 1 回以上投与され、かつ評価可能な PK 又は PD データが得られた患者
略語：PD = 薬力学的作用；PK = 薬物動態.
Source：5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Table 14.1.1.2, Listing 16.2.1.2, Listing 16.2.1.3.1.

2.1.3　患者背景

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す。

2.1.3.1　人口統計学的特性

NMO-307 試験（ラブリズマブ群）、ECU-NMO-301 試験（外部プラセボ群）の FAS（安全性解析対象集団）での人口統計学的特性を Table 10 に示す。

治験薬投与開始時の年齢の中央値（範囲）はラブリズマブ群 46.0 歳（18～74 歳）、外部プラセボ群 44.0 歳（21～75 歳）であった。いずれの群でも性別では女性（ラブリズマブ群 89.7%、外部プラセボ群 89.4%）、民族ではヒスパニック系又はラテン系以外（ラブリズマブ群 77.6%、外部プラセボ群 87.2%）、人種では白人（ラブリズマブ群 50.0%、外部プラセボ群 51.1%）が多かった。ラブリズマブ群と外部プラセボ群で人口統計学的特性に大きな違いは認められなかった。

Table 10:　人口統計学的特性（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］

	全体		日本人集団	
	外部プラセボ群 (N = 47)	**ラブリズマブ群 (N = 58)**	**外部プラセボ群 (N = 5)**	**ラブリズマブ群 (N = 9)**
性別、n（%）				
男性	5 (10.6)	6 (10.3)	1 (20.0)	1 (11.1)
女性	42 (89.4)	52 (89.7)	4 (80.0)	8 (88.9)
民族、n（%）				
ヒスパニック系又はラテン系	3 (6.4)	9 (15.5)	-	-
ヒスパニック系又はラテン系以外	41 (87.2)	45 (77.6)	5 (100.0)	9 (100.0)
報告なし	1 (2.1)	4 (6.9)	-	-
不明	2 (4.3)	0 (0.0)	-	-
人種、n（%）				
アジア人	15 (31.9)	21 (36.2)	5 (100.0)	9 (100.0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	8 (17.0)	6 (10.3)	-	-
白人	24 (51.1)	29 (50.0)	-	-
不明	0 (0.0)	2 (3.4)	-	-
初回投与時の年齢（歳）				
平均値（標準偏差）	45.0 (13.29)	47.4 (13.84)	51.0 (10.12)	55.9 (8.28)
中央値	44.0	46.0	53.0	55.0
最小値、最大値	21, 75	18, 74	35, 62	44, 72
初回投与時の年齢分布、n（%）				
18 歳以上 65 歳未満	44 (93.6)	51 (87.9)	5 (100.0)	8 (88.9)
65 歳以上	3 (6.4)	7 (12.1)	0 (0.0)	1 (11.1)
ベースライン時の体重（kg）				
平均値（標準偏差）	69.65 (16.441)	69.85 (19.343)	61.10 (13.690)	54.96 (8.060)
中央値	67.00	63.80	56.60	52.70
最小値、最大値	46.1, 116.0	41.0, 124.7	47.5, 83.2	42.2, 70.0
地域、n（%）				
米州	15 (31.9)	21 (36.2)	-	-
欧州	19 (40.4)	17 (29.3)	-	-
アジア太平洋	13 (27.7)	20 (34.5)	-	-

注：外部プラセボ群は ECU-NMO-301 試験で収集されたデータを使用した。米州はアルゼンチン、カナダ、米国、欧州はドイツ、デンマーク、スペイン、英国、クロアチア、イタリア、ポーランド、ロシア、トルコ、アジア太平洋はオーストラリア、香港、日本、韓国、台湾。
Source：5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Table 14.1.2.1.1, Table 14.1.2.1.1.J.

2.1.3.2　ベースライン疾患特性

NMO-307 試験（ラブリズマブ群）、ECU-NMO-301 試験（外部プラセボ群）の FAS でのベースライン疾患特性を Table 11 に示す。

NMOSD の初発症状発現時の年齢の中央値（範囲）はラブリズマブ群で 42.5 歳（16～73 歳）、

外部プラセボ群で 38.0 歳（12～73 歳）であった。初発症状発現から NMOSD 診断までの期間の中央値はラブリズマブ群で 1.960 ヵ月（0.00～202.20 ヵ月）、外部プラセボ群で 9.510 ヵ月（0.00～269.24 ヵ月）であった。いずれの群でもベースラインの HAI、EQ-5D（index スコア、VAS スコア）、EDSS は一般的な NMOSD 患者集団の特性と同様であった。ラブリズマブ群と外部プラセボ群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 11:　ベースライン疾患特性（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］

	全体		日本人集団	
	外部プラセボ群 (N = 47)	ラブリズマブ群 (N = 58)	外部プラセボ群 (N = 5)	ラブリズマブ群 (N = 9)
初発症状発現時の年齢（歳）				
平均値（標準偏差）	38.5 (14.98)	42.3 (15.15)	38.6 (15.49)	49.2 (14.31)
中央値	38.0	42.5	34.0	48.0
最小値、最大値	12, 73	16, 73	24, 56	20, 72
NMOSD 診断時の年齢（歳）				
平均値（標準偏差）	41.1 (14.36)	44.2 (14.48)	43.2 (13.33)	49.3 (14.26)
中央値	42.0	44.0	47.0	48.0
最小値、最大値	14, 73	17, 73	25, 56	20, 72
初発症状発現から初回投与日までの期間（年）				
平均値（標準偏差）	6.601 (6.5863)	5.189 (6.3762)	12.244 (13.2704)	6.633 (7.6587)
中央値	3.760	1.955	6.270	6.680
最小値、最大値	0.51, 29.10	0.19, 24.49	0.69, 29.10	0.23, 24.13
NMOSD 診断から初回投与日までの期間（年）				
平均値（標準偏差）	3.932 (4.4804)	3.267 (4.3616)	7.686 (9.4188)	6.418 (7.6501)
中央値	2.030	0.935	6.190	6.430
最小値、最大値	0.23, 23.78	0.08, 24.13	0.66, 23.78	0.17, 24.13
初発症状発現から NMOSD 診断までの期間（月）				
平均値（標準偏差）	32.067 (58.1952)	23.093 (47.9133)	54.754 (119.9079)	2.602 (4.1687)
中央値	9.510	1.960	0.950	1.510
最小値、最大値	0.00, 269.24	0.00, 202.20	0.00, 269.24	0.00, 13.39
初発症状、n（%）				
視神経炎	19 (40.4)	30 (51.7)	3 (60.0)	6 (66.7)
急性脊髄炎	23 (48.9)	40 (69.0)	2 (40.0)	4 (44.4)
最後野症候群	8 (17.0)	10 (17.2)	0 (0.0)	2 (22.2)
急性脳幹症候群	1 (2.1)	6 (10.3)	0 (0.0)	1 (11.1)
急性間脳症候群	1 (2.1)	2 (3.4)	0 (0.0)	1 (11.1)
症候性大脳症候群	2 (4.3)	5 (8.6)	0 (0.0)	1 (11.1)
その他の症状	11 (23.4)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
病態カテゴリー（ECU-NMO-301 試験のみ）				
確定的な視神経脊髄炎	38 (80.9)	-	3 (60.0)	-
NMOSD	9 (19.1)	-	2 (40.0)	-
縦方向に広がる横断性脊髄炎	5 (10.6)	-	0 (0.0)	-
視神経炎	2 (4.3)	-	2 (40.0)	-
全身性自己免疫疾患を併発する視神経炎又は縦方向に広がる横断性脊髄炎	1 (2.1)	-	0 (0.0)	-
NMOSD に典型的な脳病変を伴う視神経炎又は横断性脊髄炎	1 (2.1)	-	0 (0.0)	-
その他	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-
病態カテゴリー（ALXN1210-NMO-307 試験のみ）				
視神経炎	-	31 (53.4)	-	6 (66.7)
急性脊髄炎	-	37 (63.8)	-	5 (55.6)
最後野症候群	-	10 (17.2)	-	2 (22.2)
急性脳幹症候群	-	8 (13.8)	-	2 (22.2)

	全体		日本人集団	
	外部プラセボ群 (N = 47)	ラブリズマブ群 (N = 58)	外部プラセボ群 (N = 5)	ラブリズマブ群 (N = 9)
NMOSD に典型的な間脳の病変を伴う症候性ナルコレプシー又は急性間脳症候群	-	2 (3.4)	-	1 (11.1)
NMOSD に典型的な脳の病変を伴う症候性大脳症候群	-	6 (10.3)	-	1 (11.1)
ベースラインの HAI スコア				
平均値（標準偏差）	2.1 (1.40)	1.2 (1.42)	2.4 (1.52)	0.4 (0.73)
中央値	2.0	1.0	3.0	0.0
最小値、最大値	0, 6	0, 7	0, 4	0, 2
ベースラインの EQ-5D Index スコア				
平均値（標準偏差）	0.680 (0.1961)	0.766 (0.2203)	0.703 (0.2420)	0.861 (0.1301)
中央値	0.706	0.815	0.777	0.827
最小値、最大値	0.27, 1.00	0.04, 1.00	0.38, 1.00	0.59, 1.00
ベースラインの EQ-5D VAS スコア				
平均値（標準偏差）	59.1 (20.39)	73.6 (14.81)	51.0 (20.12)	78.3 (6.38)
中央値	60.0	77.5	50.0	80.0
最小値、最大値	0, 95	30, 97	20, 75	70, 91
ベースラインの EDSS スコア				
平均値（標準偏差）	4.26 (1.510)	3.30 (1.584)	5.10 (1.245)	2.94 (1.074)
中央値	4.00	3.25	6.00	3.00
最小値、最大値	1.0, 6.5	0.0, 7.0	3.5, 6.0	1.5, 4.5

注：外部プラセボ群は ECU-NMO-301 試験で収集されたデータを使用した。
略語：EDSS = Expanded Disability Status Scale；EQ-5D = European Quality of Life Health 5-dimension questionnaire；HAI = Hauser Ambulation Index；NMOSD = 視神経脊髄炎スペクトラム障害；VAS = visual analogue scale.
Source：5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Table 14.1.2.2.1, Table 14.1.2.2.1.J.

2.1.3.2.1　過去の NMOSD の再発歴

NMO-307 試験（ラブリズマブ群）、ECU-NMO-301 試験（外部プラセボ群）の FAS での過去の NMOSD の再発歴を Table 12 に、再発事象の内訳を Table 13 に示す。

スクリーニング前 24 ヵ月間の再発回数の中央値（範囲）はラブリズマブ群で 1.5 回（1～4 回）、外部プラセボ群で 3.0 回（2～6 回）であった。過去の再発期間中、ラブリズマブ群 43.1%、外部プラセボ群 68.1%に IST 又は免疫調節薬が投与されていた。

スクリーニング前 24 ヵ月間の再発で認められた主な症状は、いずれの群でも視神経炎（ラブリズマブ群 43.1%、外部プラセボ群 46.8%）及び横断性脊髄炎（ラブリズマブ群 58.6%、外部プラセボ群 89.4%）であった。

Table 12:　過去の NMOSD の再発歴（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］

		全体		日本人集団	
		外部プラセボ群 (N = 47)	**ラブリズマブ群 (N = 58)**	**外部プラセボ群 (N = 5)**	**ラブリズマブ群 (N = 9)**
過去の再発の合計回数	平均値（SD）	6.3 (4.58)	3.6 (4.00)	8.6 (7.23)	4.7 (6.65)
	中央値	4.0	2.0	6.0	3.0
	最小値、最大値	2, 20	1, 22	2, 19	1, 22
スクリーニング前 12 ヵ月間の再発回数	平均値（SD）	2.1 (0.78)	1.4 (0.68)	1.6 (0.55)	1.2 (0.44)
	中央値	2.0	1.0	2.0	1.0
	最小値、最大値	1, 4	1, 4	1, 2	1, 2
過去の年間再発率（スクリーニング前 12 ヵ月間）	平均値（SD）	2.23 (1.088)	2.04 (1.533)	1.79 (1.008)	1.92 (1.573)
	中央値	1.85	1.75	1.85	1.64
	最小値、最大値	0.9, 6.4	0.9, 6.9	0.9, 3.4	0.9, 5.9
スクリーニング前 24 ヵ月間の再発回数	平均値（SD）	3.2 (0.97)	1.7 (0.87)	2.8 (0.84)	1.6 (0.73)
	中央値	3.0	1.5	3.0	1.0
	最小値、最大値	2, 6	1, 4	2, 4	1, 3
過去の年間再発率（スクリーニング前 24 ヵ月間）	平均値（SD）	2.07 (1.037)	1.87 (1.594)	2.02 (0.931)	1.78 (1.654)
	中央値	1.92	1.44	1.92	1.44
	最小値、最大値	1.0, 6.4	0.5, 6.9	1.0, 3.4	0.5, 5.9
過去の再発時の免疫抑制薬／免疫調節薬の使用の有無	あり	32 (68.1)	25 (43.1)	5 (100.0)	6 (66.7)
	なし	15 (31.9)	33 (56.9)	0	3 (33.3)
		外部プラセボ群 (N = 16)	**ラブリズマブ群 (N = 26)**	**外部プラセボ群 (N = 0)**	**ラブリズマブ群 (N = 3)**
スクリーニング前 24 ヵ月間の再発時の血漿交換の合計回数	平均値（SD）	12.1 (11.37)	5.3 (3.05)	−	4.3 (0.58)
	中央値	5.0	5.0	−	4.0
	最小値、最大値	3, 41	1, 14	−	4, 5

注：外部プラセボ群は ECU-NMO-301 試験で収集されたデータを使用した。
略語：SD = 標準偏差；NMOSD = 視神経脊髄炎スペクトラム障害.
Source：5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Table 14.1.2.4.1, Table 14.1.2.4.1.J.

Table 13:　スクリーニング前 24 ヵ月間の再発事象の内訳（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］

	全体		日本人集団	
	外部プラセボ群 (N = 47) n (%)	**ラブリズマブ群 (N = 58) n (%)**	**外部プラセボ群 (N = 5) n (%)**	**ラブリズマブ群 (N = 9) n (%)**
視神経炎	22 (46.8)	25 (43.1)	3 (60.0)	3 (33.3)
片眼性、左眼	10 (21.3)	13 (22.4)	1 (20.0)	1 (11.1)
片眼性、右眼	11 (23.4)	8 (13.8)	2 (40.0)	2 (22.2)
両眼性	5 (10.6)	6 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
横断性脊髄炎	42 (89.4)	34 (58.6)	3 (60.0)	6 (66.7)
一部	24 (51.1)	14 (24.1)	2 (40.0)	4 (44.4)
全体	4 (8.5)	8 (13.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
一部、縦方向広範囲	19 (40.4)	17 (29.3)	1 (20.0)	4 (44.4)
全体、縦方向広範囲	10 (21.3)	5 (8.6)	2 (40.0)	0 (0.0)
脳幹症状	15 (31.9)	9 (15.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
大脳症状	5 (10.6)	6 (10.3)	1 (20.0)	1 (11.1)
その他の症状	10 (21.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

注：外部プラセボ群は ECU-NMO-301 試験で収集されたデータを使用した。
Source：5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Table 14.1.2.5.1, Table 14.1.2.5.1.J.

2.1.4　前治療及び併用治療

NMO-307 試験（ラブリズマブ群）、ECU-NMO-301 試験（外部プラセボ群）の FAS での過去（治験薬投与前）の NMOSD に対する IST の使用状況を Table 14 に、ベースライン時点で使用していた IST の使用状況を Table 15 に示す。

過去（治験薬投与前）に IST を使用したことのある患者の割合は、ラブリズマブ群 86.2%、外部プラセボ群 95.7%であった。主な IST はコルチコステロイド（ラブリズマブ群 50.0%、外部プラセボ群 63.8%）、リツキシマブ（ラブリズマブ群 36.2%、外部プラセボ群 42.6%）、アザチオプリン（ラブリズマブ群 22.4%、外部プラセボ群 55.3%）であった。

ベースライン時点で IST を使用していた患者の割合は、ラブリズマブ群 48.3%、外部プラセボ群 72.3%であった。主な IST はステロイド単独（ラブリズマブ群 20.7%、外部プラセボ群 23.4%）、アザチオプリン（ラブリズマブ群 12.1%、外部プラセボ群 27.7%）であった。

Table 14:　過去（治験薬投与前）の NMOSD に対する IST の使用状況（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］

	全体		日本人集団	
	外部プラセボ群 (N = 47) n (%)	ラブリズマブ群 (N = 58) n (%)	外部プラセボ群 (N = 5) n (%)	ラブリズマブ群 (N = 9) n (%)
過去（治験薬投与前）の NMOSD に対する IST 使用歴	45 (95.7)	50 (86.2)	5 (100.0)	9 (100.0)
アザチオプリン	26 (55.3)	13 (22.4)	4 (80.0)	3 (33.3)
シクロスポリン及びタクロリムス	3 (6.4)	1 (1.7)	2 (40.0)	1 (11.1)
コルチコステロイド	30 (63.8)	29 (50.0)	5 (100.0)	9 (100.0)
シクロホスファミド	5 (10.6)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
免疫グロブリン静注療法	2 (4.3)	1 (1.7)	-	-
メトトレキサート	5 (10.6)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
ミトキサントロン及び 2-CDA	3 (6.4)	1 (1.7)	-	-
ミゾリビン	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)
ミコフェノール酸モフェチル	15 (31.9)	7 (12.1)	-	-
リツキシマブ	20 (42.6)	21 (36.2)	-	-
サトラリズマブ	0 (0.0)	1 (1.7)	-	-

注：外部プラセボ群は ECU-NMO-301 試験で収集されたデータを使用した。薬剤名は WHO-Drug Dictionary Version March 2022 を用いてコード化した。同一の患者が同一の IST カテゴリー又は一般名で複数回使用した場合、IST カテゴリーで 1 回、一般名で 1 回カウントした。前治療薬とは、治験薬の初回投与前に患者が服用したすべての薬剤と定義した。
略語：2-CDA＝cladribine (2-chloro-deoxyadenosine)；IST＝ 免疫抑制療法；NMOSD＝視神経脊髄炎スペクトラム障害.
Source：5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Table 14.1.4.1.2, Table 14.1.4.1.2.J.

Table 15: ベースライン時点の NMOSD に対する IST の使用状況（Full Analysis Set）[ALXN1210-NMO-307 試験]

	全体		日本人集団	
	外部プラセボ群 (N = 47) n (%)	ラブリズマブ群 (N = 58) n (%)	外部プラセボ群 (N = 5) n (%)	ラブリズマブ群 (N = 9) n (%)
IST を使用	34 (72.3)	28 (48.3)	5 (100.0)	9 (100.0)
ステロイド単独	11 (23.4)	12 (20.7)	2 (40.0)	6 (66.7)
アザチオプリン	13 (27.7)	7 (12.1)	2 (40.0)	2 (22.2)
アザチオプリン単独	6 (12.8)	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
アザチオプリン+ステロイド	7 (14.9)	4 (6.9)	2 (40.0)	2 (22.2)
ミコフェノール酸モフェチル	8 (17.0)	6 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ミコフェノール酸モフェチル単独	5 (10.6)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ミコフェノール酸モフェチル +ステロイド	3 (6.4)	4 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他の IST	2 (4.3)	3 (5.2)	1 (20.0)	1 (11.1)
その他の IST 単独	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他の IST+ステロイド	2 (4.3)	1 (1.7)	1 (20.0)	1 (11.1)
IST の使用なし	13 (27.7)	30 (51.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

注：外部プラセボ群は ECU-NMO-301 試験で収集されたデータを使用した。
略語：IST = 免疫抑制療法；NMOSD = 視神経脊髄炎スペクトラム障害.
Source：5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Table 14.1.4.2.4.1, Table 14.1.4.2.4.1.J.

2.1.5 ベースライン共変量の傾向スコア

NMO-307 試験（ラブリズマブ群）、ECU-NMO-301 試験（外部プラセボ群）の FAS での傾向スコア層を Table 16 に、傾向スコアで層別した傾向スコアに含めたベースラインの共変量の要約を Table 17 に、stabilized Inverse Probability Treatment Weights（sIPTW）で重み付けした傾向スコアに含めたベースラインの共変量の要約を Table 18 に示す。

傾向スコアの中央値で層別したところ、ラブリズマブ群の 70.7%、外部プラセボ群の 23.4%で傾向スコアが中央値を上回った（Table 16）。しかし、傾向スコアの中央値以下と中央値超で層別した場合、傾向スコアの算出に含めたベースライン共変量の standardized mean difference（SMD）の多くが± 0.25 未満であり、これらの共変量が層内でバランスがとれていることが示された（Table 17）。さらに、投与群間でベースライン特性のバランスをとって患者背景を一致させるため、傾向スコアの算出に含めたベースライン共変量に sIPTW を割り当てた結果、これらの共変量の SMD はすべて± 0.25 未満であり、投与群間でベースライン特性のバランスがとれていることが示された（Table 18）。

Table 16: 傾向スコア層（Full Analysis Set）[ALXN1210-NMO-307 試験]

		外部プラセボ群 (N = 47)	ラブリズマブ群 (N = 58)
傾向スコア	平均値（SD）	0.429 (0.1924)	0.652 (0.2189)
	中央値	0.425	0.675
	最小値、最大値	0.03, 0.83	0.08, 0.96
傾向スコア			
≤ 中央値	n (%)	36 (76.6)	17 (29.3)
> 中央値	n (%)	11 (23.4)	41 (70.7)

注：外部プラセボ群は ECU-NMO-301 試験で収集されたデータを使用した。傾向スコアはラブリズマブ群に割り当てられる確率であり、観察されたベースライン特性を割当ての予測因子とするロジスティック回帰から推定する。予測因子は、地域（米州、欧州、アジア太平洋）、性別、初回投与時の年齢、IST の有無、ベースライン EDSS 及びスクリーニング前 24 ヵ月間の ARR であった。全体の中央値を用いて層を定義した。
略語：ARR = 年間再発率；EDSS = Expanded Disability Status Scale；IST =免疫抑制療法；SD = 標準偏差.
Source：5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Table 14.1.2.6.1.

Table 17: 傾向スコアで層別した傾向スコアに含めたベースライン共変量の要約（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］

			≤傾向スコア中央値			＞傾向スコア中央値		
			外部プラセボ群 (N = 36)	ラブリズマブ群 (N = 17)	SMD	外部プラセボ群 (N = 11)	ラブリズマブ群 (N = 41)	SMD
地域								
米州		n (%)	9 (25.0)	7 (41.2)	0.35	6 (54 .5)	14 (34.1)	-0.42
欧州		n (%)	17 (47.2)	6 (35.3)	-0.24	2 (18.2)	11 (26.8)	0.21
アジア太平洋		n (%)	10 (27.8)	4 (23.5)	-0.10	3 (27.3)	16 (39.0)	0.25
初回投与時の年齢（歳）		平均値 (SD)	46.1 (14.05)	42.3 (10.56)	-0.30	41.5 (10.23)	49.6 (14.57)	0.64
		中央値	47.0	41.0	−	39.0	49.0	−
		最小値、最大値	21, 75	27, 68	−	29, 58	18, 74	−
性別	男性	n (%)	4 (11.1)	1 (5.9)	-0.19	1 (9.1)	5 (12.2)	0.10
	女性	n (%)	32 (88.9)	16 (94.1)	0.19	10 (90.9)	36 (87.8)	-0.10
IST 使用なし		n (%)	5 (13.9)	4 (23.5)	0.25	8 (72.7)	26 (63.4)	-0.20
ベースラインの EDSS スコア		平均値(SD)	4.56 (1.388)	4.35 (1.529)	-0.14	3.27 (1.539)	2.87 (1.405)	-0.28
		中央値	4.50	4.00	−	3.50	3.00	−
		最小値、最大値	1.5, 6.5	2.0, 7.0	−	1.0, 6.0	0.0, 6.5	−
スクリーニング前 24 ヵ月間の ARR		平均値(SD)	2.2 (1.07)	2.3 (1.83)	0.05	1.7 (0.86)	1.7 (1.48)	0.03
		中央値	1.9	1.4	−	1.4	1.4	−
		最小値、最大値	1, 6	0, 7	−	1, 4	0, 7	−

注：外部プラセボ群は ECU-NMO-301 試験で収集されたデータを使用した。傾向スコアはラブリズマブ群に割り当てられる確率である。
略語：ARR = 年間再発率；EDSS = Expanded Disability Status Scale；IST =免疫抑制療法；SD = 標準偏差；SMD = standardized mean difference.
Source：5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Table 14.1.2.7.1.

Table 18: sIPTW で重み付けした傾向スコアに含めたベースライン共変量の要約（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］

			外部プラセボ群 (N = 47)	ラブリズマブ群 (N = 58)	SMD
sIPTW で重み付けした患者数		N	43.7	62.7	−
地域	米州	n (%)	15.9 (36.3)	20.0 (31.9)	-0.09
	欧州	n (%)	14.7 (33.7)	25.0 (39.8)	0.13
	アジア太平洋	n (%)	13.1 (30.0)	17.7 (28.3)	-0.04
初回投与時の年齢（歳）		平均値（SD）	44.0 (12.81)	46.0 (12.52)	0.16
		中央値	43.0	46.0	−
		最小値、最大値	21, 75	18, 74	−
性別	男性	n (%)	3.8 (8.6)	4.8 (7.7)	-0.03
	女性	n (%)	39.9 (91.4)	57.8 (92.3)	0.03
IST 使用なし		n (%)	17.4 (39.8)	24.0 (38.2)	-0.03
ベースラインの EDSS スコア		平均値（SD）	3.86 (1.545)	4.04 (1.859)	0.10
		中央値	3.50	4.00	−
		最小値、最大値	1.0, 6.5	0.0, 7.0	−
スクリーニング前 24 ヵ月間の ARR		平均値（SD）	2.0 (1.00)	1.8 (1.57)	-0.15
		中央値	1.9	1.4	−
		最小値、最大値	1, 6	0, 7	−

注：外部プラセボ群は ECU-NMO-301 試験で収集されたデータを使用した。傾向スコアはラブリズマブ群に割り当てられる確率である。傾向スコアを用いて sIPTW を算出し、重み付けされた観測値で要約統計量を示す。
略語：ARR = 年間再発率；EDSS = Expanded Disability Status Scale；IST = 免疫抑制療法；sIPTW = stabilized Inverse Probability Treatment Weights；SD = 標準偏差；SMD = standardized mean difference.
Source：5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Table 14.1.2.8.1.

2.1.6　有効性の結果

2.1.6.1　主要評価項目

有効性の主要評価項目は「独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間」である。NMO-307 試験（ラブリズマブ群）、ECU-NMO-301 試験（外部プラセボ群）の FAS での「独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間」の結果を Table 19 に、その Kaplan-Meier 曲線を Figure 2（FAS 全体）、Figure 3（日本人集団）に示す。FAS 全体での追跡評価期間の中央値（範囲）はラブリズマブ群（58 名）で 73.50 週（11.00～117.71 週）、外部プラセボ群（47 名）で 36.00 週（1.86～117.71 週）であり、日本人集団での追跡評価期間の中央値（範囲）はラブリズマブ群（9 名）で 71.86 週（53.00～86.86 週）、外部プラセボ群（5 名）で 34.14 週（7.71～86.86 週）であった。

FAS 全体での「独立評価委員会により判定された治験中再発」は、ラブリズマブ群では認められなかった一方（58 名中 0 名、0.0%）、外部プラセボ群では 47 名中 20 名（42.6%）に認められた。「独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間」では、外部プラセボ群と比較してラブリズマブ群で統計学的に有意に良好な結果が得られ、再発リスクの低下率は 98.6%であった（ハザード比［95% CI］: 0.014［0.000, 0.103］、log-rank 検定 : $p < 0.0001$）（Table 19、Figure 2）。

日本人集団での「独立評価委員会により判定された治験中再発」も、ラブリズマブ群では認められず（9 名中 0 名、0.0%）、外部プラセボ群では 5 名中 2 名（40.0%）に認められ、FAS 全体と同様、ラブリズマブ群での良好な結果が示された。

また、有効性の主要評価項目に対して実施した感度分析の一覧を Table 20 に示す。これらの解析結果は主解析で得られた結果を支持するものであり、再発リスク低下に対するラブリズマブの効果の頑健性が示された。さらに、有効性の主要評価項目を傾向スコアで層別化した感度分析（ハザード比［95% CI］: 0.019［0.000, 0.153］、log-rank 検定 : $p < 0.0001$）、sIPTW で重み付けした感度分析（ハザード比［95% CI］: 0.014［0.000, 0.101］、log-rank 検定 : $p < 0.0001$）でも主解析と同様の結果が得られ、群間のベースライン特性の差は主解析の結果に大きな影響を及ぼさなかった。

Table 19: 独立評価委員会判定による初回の治験中再発までの期間（Full Analysis Set）
［ALXN1210-NMO-307 試験］

		全体		日本人集団	
		外部プラセボ群 (N = 47)	ラブリズマブ群 (N = 58)	外部プラセボ群 (N = 5)	ラブリズマブ群 (N = 9)
独立評価委員会判定で治験中再発が認められた患者	n (%)	20 (42.6)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)
追跡評価期間（週）	中央値（最小値、最大値）	36.00 (1.86, 117.71)	73.50 (11.00, 117.71)	34.14 (7.71, 86.86)	71.86 (53.00, 86.86)
無再発割合	累積確率 [a] (95% CI[b])				
24 週		0.740 (0.587, 0.843)	1.000 (1.000, 1.000)	0.600 (0.126, 0.882)	1.000 (1.000, 1.000)
48 週		0.632 (0.468, 0.758)	1.000 (1.000, 1.000)	0.600 (0.126, 0.882)	1.000 (1.000, 1.000)
72 週		0.562 (0.389, 0.703)	1.000 (1.000, 1.000)	0.600 (0.126, 0.882)	1.000 (1.000, 1.000)
96 週		0.519 (0.341, 0.670)	1.000 (1.000, 1.000)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
120 週		NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
144 週		NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
無再発期間（週）	パーセンタイル [a]				
	10 パーセンタイル	7.71	NA	7.71	NA
	25 パーセンタイル	23.71	NA	10.29	NA
	50 パーセンタイル	103.14	NA	NA	NA
治療効果	p 値 [c]	−	<0.0001	−	−
	ハザード比 [d]（ラブリズマブ/外部プラセボ)	−	0.014	−	−
	95% CI[e]	−	(0.000, 0.103)	−	−
	リスク低下率（%）[d]（ラブリズマブ/外部プラセボ）	−	98.6	−	−
	95% CI[e]	−	(89.7, 100.0)	−	−
	E-value				
	推定値	−	24.68	−	−
	95% CI の上限 [f]	−	8.33	−	−

注:外部プラセボ群は ECU-NMO-301 試験で収集されたデータを使用した。ラブリズマブ群より追跡期間が長かった外部プラセボ群の患者では、ラブリズマブ群での追跡期間の上限までを評価期間とした。COVID-19 による投与の未実施又は遅延によって評価期間を打切りとした。

[a] Kaplan-Meier 法に基づく。

[b] 相補的二重対数変換に基づく。

[c] log-rank 検定に基づく。

[d] Cox 比例ハザードモデルに基づき Firth 法で調整した。

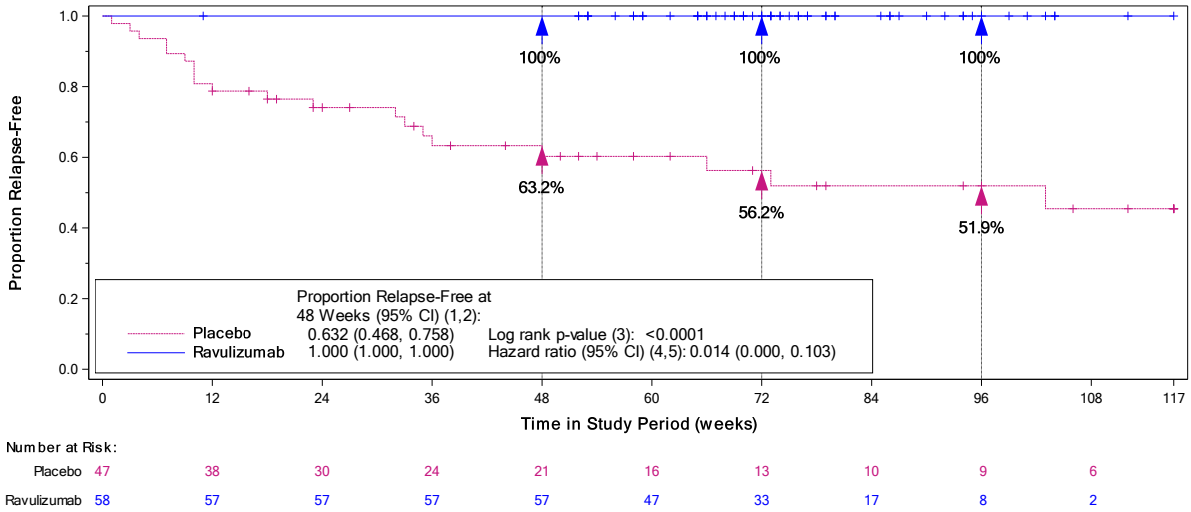
[e] Wald 信頼区間又はプロファイル尤度信頼限界。

[f] リスク比として構築。推定された治療効果に影響する交絡の程度を定量化する tipping point 解析。

略語：CI = 信頼区間；NA = 該当なし.

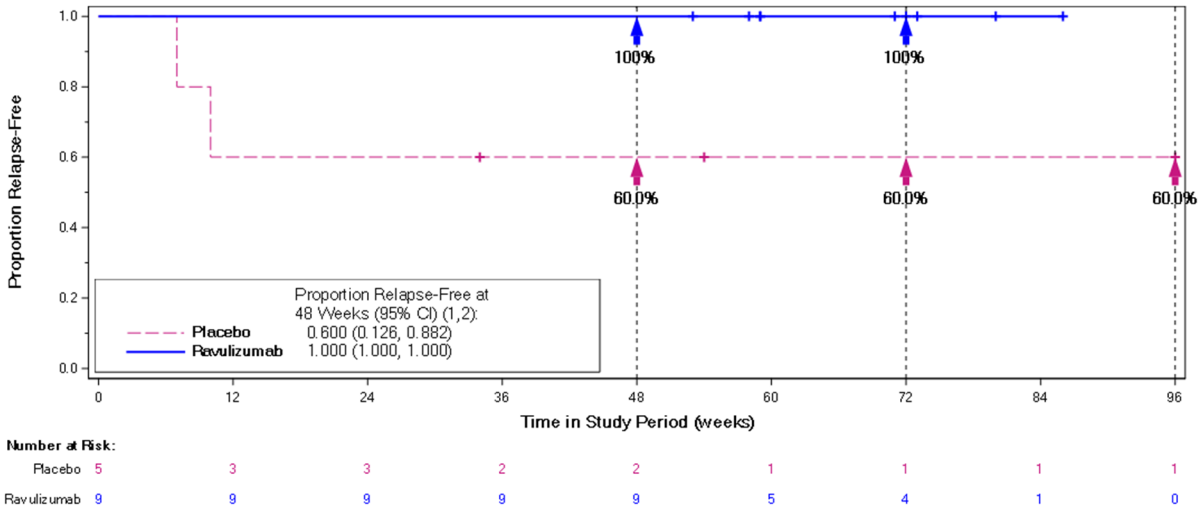
Source：5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.1.1.J.

Figure 2: 独立評価委員会判定による初回の治験中再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］



注：外部プラセボ群は ECU-NMO-301 試験で収集されたデータを使用した。独立評価委員会判定で治験中再発が認められなかった患者は試験期間終了時までを評価期間とした。ラブリズマブ群より追跡期間が長かった外部プラセボ群の患者では、ラブリズマブ群での追跡期間の上限までを評価期間とした。
1 Kaplan-Meier 法に基づく。
2 相補的二重対数変換に基づく。
3 log-rank 検定に基づく。
4 Cox 比例ハザードモデルに基づき Firth 法で調整した。
5 Wald 信頼区間又はプロファイル尤度信頼限界。
Source：5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Figure 14.2.1.1.1.

Figure 3: 独立評価委員会判定による初回の治験中再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（日本人集団）［ALXN1210-NMO-307 試験］



注：外部プラセボ群は ECU-NMO-301 試験で収集されたデータを使用した。独立評価委員会判定で治験中再発が認められなかった患者は試験期間終了時までを評価期間とした。ラブリズマブ群より追跡期間が長かった外部プラセボ群の患者では、ラブリズマブ群での追跡期間の上限までを評価期間とした。
1 Kaplan-Meier 法に基づく。
2 相補的二重対数変換に基づく。
Source：5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Figure 14.2.1.1.1.J.

Table 20: 有効性の主要評価項目に対する感度分析［ALXN1210-NMO-307 試験］

	解析対象集団	Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR
独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間 [a]	PPS	Table 14.2.1.1.2
独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線	PPS	Figure 14.2.1.1.2
独立評価委員会により判定された初回の再発（COVID-19 関連有害事象の発現日）までの期間	FAS	Table 14.2.1.2.1
	PPS	Table 14.2.1.2.2
COVID-19 パンデミックによる投与の未実施又は遅延で打ち切らなかったときの独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間	FAS	Table 14.2.1.3.1
傾向スコアで層別した独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間 [a]	FAS	Table 14.2.1.4.1
	PPS	Table 14.2.1.4.2
傾向スコアで層別した独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線	FAS	Figure 14.2.1.2.1
重み付けした解析を用いた独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間 [a]	FAS	Table 14.2.1.5.1
	PPS	Table 14.2.1.5.2
ECU-NMO-301 試験で用いたランダム化変数で層別した独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間 [a]	FAS	Table 14.2.1.6.1
	PPS	Table 14.2.1.6.2
ECU-NMO-301 試験で用いたランダム化変数で層別した独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線	FAS	Figure 14.2.1.3.1
過去の再発（Day 1 より前の直近の再発）からの期間で調整した独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間 [a]	FAS	Table 14.2.1.7.1

[a] COVID-19 による投与の未実施又は遅延によって評価期間を打切りとした。

2.1.6.2 副次評価項目

FAS での有効性の副次評価項目の閉検定手順の結果を Table 21 に示す。主要評価項目が統計学的に有意であったため、事前に規定した順序で副次評価項目を評価した（1.1.7 項）。

NMO-307 試験（ラブリズマブ群）では ECU-NMO-301 試験（外部プラセボ群）と比較して副次評価項目の「独立評価委員会により判定された治験中再発の ARR」及び「HAI のベースラインからの臨床的に重要な悪化」で統計学的に有意差が認められた。「EQ-5D index スコアのベースラインからの変化量」で統計学的な有意差が認められなかったため（p = 0.0567）、残りの評価項目は統計学的に有意ではないと判断し、p 値は nominal として示した。統計学的な有意差は認められなかったものの、「EQ-5D VAS スコアのベースラインからの変化量」及び「EDSS のベースラインからの臨床的に重要な悪化」の評価でもラブリズマブ群では外部プラセボ群と比較して良好な結果が得られた。

Table 21: 有効性の副次評価項目の閉検定手順の結果（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］

評価項目			順位	p 値
主要評価項目	独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間		1	< 0.0001
副次評価項目	独立評価委員会により判定された治験中再発の ARR		2	< 0.0001
	HAI のベースラインからの臨床的に重要な変化（悪化）		3	0.0228
	EQ-5D のベースラインからの変化量	EQ-5D index スコアのベースラインからの変化量	4	0.0567
		EQ-5D VAS スコアのベースラインからの変化量	5	0.0297[a]
	EDSS のベースラインからの臨床的に重要な悪化		6	0.0588[a]

[a] nominal p value

略語：ARR = 年間再発率；EDSS = Expanded Disability Status Scale；EQ-5D = European Quality of Life Health 5-dimension questionnaire；HAI = Hauser Ambulation Index；VAS = visual analogue scale.

2.1.6.2.1　独立評価委員会により判定された治験中再発の年間再発率（ARR）

NMO-307 試験（ラブリズマブ群）での「独立評価委員会により判定された治験中再発の ARR」の結果を Table 22 に示す。

FAS 全体で、「独立評価委員会により判定された治験中再発の ARR（95% CI）はラブリズマブ群で 0.000（NA, 0.044）であり、事前に比較対照として規定した再発率の 0.25（1 件/4 人年）と比べて統計学的に有意に低かった（正確確率検定、$p < 0.0001$）。

Table 22: 独立評価委員会判定による治験中再発の年間再発率（ARR）（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］

		全体	日本人集団
		ラブリズマブ群 (N = 58)	ラブリズマブ群 (N = 9)
総再発回数別の患者数			
0 回	n (%)	58 (100.0)	9 (100.0)
1 回	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 回	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
総再発回数	合計	0	0
試験中の総人年	合計	84.01	11.76
未調整の年間再発率 [a]	再発率	0.000	0.000
	95%信頼区間	(NA, NA)	(NA, NA)
	正確法 [b]		
	95%信頼区間	(NA, 0.044)	–
	p 値	<0.0001	–
調整済み年間再発率 [c]	再発率	0.000	–
	95%信頼区間	(NA, NA)	–
	p 値	NA	–
再発率 [d]	n	58	9
	平均値（標準偏差）	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)
	中央値	0.00	0.00
	最小値、最大値	0.00, 0.00	0.00, 0.00

[a] すべての患者での試験中の総再発回数として試験中の総人年数で除した。COVID-19 感染拡大による治験薬投与の未実施又は遅延を考慮した。
[b] 正確法を用いた 95%信頼区間の上限は自由度 1 のカイ二乗分布に基づき人年数で除したものである。再発回数が 0 の場合は信頼区間の下限は設定しない。
[c] スクリーニング前 24 ヵ月間の年間再発率の平均値を中心としたポアソン回帰に基づく。p 値は再発 0.25 回／人年との差の有意性を検定する。年間再発率が 0 の場合は安定した 95%信頼区間を推定できない。
[d] 各患者の再発回数を当該患者の試験年数で除した値。すべての患者の要約統計量を示す。
Source：5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Table 14.2.2.1.1.1, Table 14.2.2.1.1.1.J.

2.1.6.2.2　Hauser Ambulation Index（HAI）のベースラインからの臨床的に重要な変化（悪化）

HAI は歩行機能の評価指標であり、患者が 25 フィート（約 8 m）の歩行に要する時間と介助の程度を 0（無症候性、完全に活動的［補助なしで完全に歩行可能］）から 9（常に車椅子を使用［自身で移動できない］）までのスコアで評価した。

HAI の主解析は、3 つのカテゴリー（臨床的改善、安定、臨床的悪化）に分類した評価項目を使用し、治療効果がすべてのカテゴリーで比例するとの仮定の下で計画された。比例オッズの仮定が満たされなかった場合、主解析は「HAI のベースラインからの臨床的に重要な悪化」の有無での二値の評価項目で行うことが統計解析計画書で事前に規定されていた。比例オッズの仮定が満たされなかったため、HAI の主解析は「HAI のベースラインからの臨床的に重要な悪化」で実施した。

NMO-307 試験（ラブリズマブ群）、ECU-NMO-301 試験（外部プラセボ群）の「HAI のベースラインからの臨床的に重要な悪化」を Table 23 に示す。

「HAI のベースラインからの臨床的に重要な悪化」を評価した結果、FAS 全体での当該悪化はラブリズマブ群（58 名）で 2 名（3.4%）、外部プラセボ群（47 名）で 11 名（23.4%）に認められた。ラブリズマブ群の外部プラセボ群に対する悪化のオッズ比（95% CI）は 0.155（0.031, 0.771）であり、ラブリズマブ群での治療効果は統計学的に有意に良好であった（調整済みのロジスティック回帰モデル、p = 0.0228）。

傾向スコア層によって層別化された「HAI のベースラインからの臨床的に重要な悪化」の治療効果は統計的に有意ではなかったものの、HAI の主解析の結果と数値的に一貫していた（オッズ比［95% CI］: 0.207［0.039, 1.088］、p = 0.0629）。

なお、日本人集団では、ラブリズマブ群（9 名）、外部プラセボ群（5 名）のいずれでも、HAI のベースラインからの臨床的に重要な悪化は認められなかった。

Table 23: Hauser Ambulation Index（HAI）のベースラインからの臨床的に重要な悪化（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］

Hauser Ambulation Index（HAI）		全体		日本人集団	
		外部プラセボ群 (N = 47)	ラブリズマブ群 (N = 58)	外部プラセボ群 (N = 5)	ラブリズマブ群 (N = 9)
HAI スコアのベースラインからの臨床的に重要な悪化	n	47	58	5	9
	なし、n（%）	36 (76.6)	56 (96.6)	5 (100.0)	9 (100.0)
	あり、n（%）	11 (23.4)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
治療効果	臨床的に重要な悪化のオッズ比（ラブリズマブ/外部プラセボ）	–	0.155	–	–
	95%信頼区間	–	0.031, 0.771	–	–
	p 値 [a]	–	0.0228	–	–

注：外部プラセボ群は ECU-NMO-301 試験で収集されたデータを使用した。臨床的に重要な悪化はベースラインに基づき規定し、「悪化」は「ベースラインが 0 点、かつ 2 点以上の増加」又は「ベースライン 0 点超、かつ 1 点以上の増加」とした。「改善」は「ベースラインが 2 点以上、かつ 1 点以上の減少」、「安定」は「ベースラインが 0 点又は 1 点で、かつ 0 点又は 1 点の増加又は減少」、あるいは「ベースラインが 2 点以上、かつ変化がない場合」とした。

[a] ベースラインスコアで調整済みのロジスティック回帰モデルで算出した p 値。

略語：HAI = Hauser Ambulation Index.

Source：5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Table 14.2.2.2.2.1, Table 14.2.2.2.1.1.J.

2.1.6.2.3　EQ-5D のベースラインからの変化量

2.1.6.2.3.1　EQ-5D index スコアのベースラインからの変化量

EQ-5D は、健康関連生活の質（QOL）の評価指標であり、EQ-5D index スコアでは「移動」、「セルフケア」、「普段の活動」、「痛み／不快感」、「不安／抑うつ」の 5 項目の健康状態を評価した。

MO-307 試験（ラブリズマブ群）、ECU-NMO-301 試験（外部プラセボ群）での「EQ-5D index スコアのベースラインからの変化量」を Table 24 に、そのヒストグラムを Figure 4 に示す。

FAS 全体で、「EQ-5D index スコアのベースラインからの変化量」の中央値（範囲）は、ラブリズマブ群（58 名）で 0.000（−0.33～0.50）、外部プラセボ群（47 名）で 0.000（−0.67～0.41）であった。両群間で統計学的な有意差は認められなかったものの（p = 0.0567）、0.2 点以上悪化した患者の割合はラブリズマブ群で少なかった。

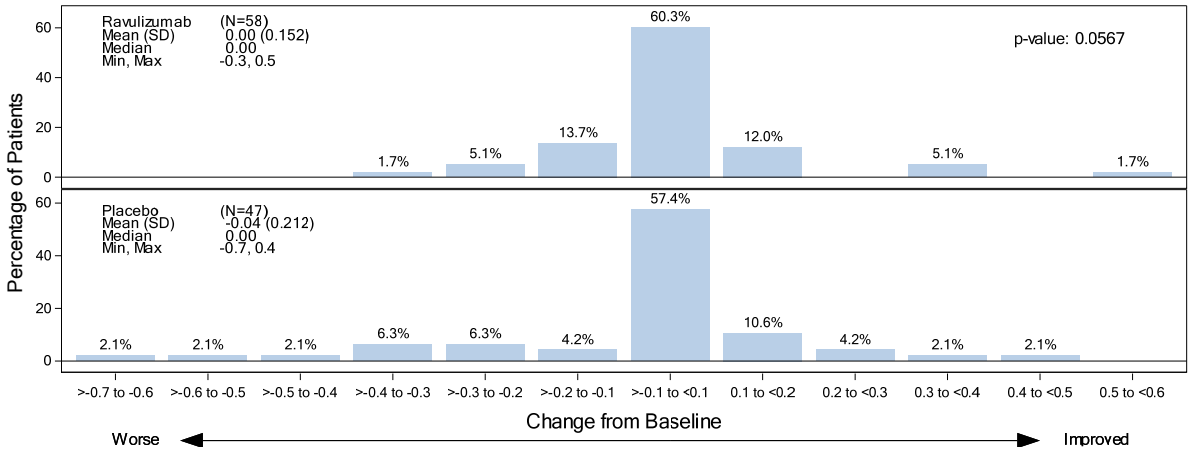
日本人では、「EQ-5D index スコアのベースラインからの変化量」の中央値（範囲）は、ラブリズマブ群（9 名）で 0.000（−0.10～0.14）、外部プラセボ群（5 名）で 0.000（−0.20～0.29）であった。

Table 24: EQ-5D index スコアのベースラインからの変化量（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］

EQ-5D index スコア		全体		日本人集団	
		外部プラセボ群 (N = 47)	ラブリズマブ群 (N = 58)	外部プラセボ群 (N = 5)	ラブリズマブ群 (N = 9)
EQ-5D index スコアのベースラインからの変化量	n	47	58	5	9
	平均値（標準偏差）	-0.043 (0.2115)	0.005 (0.1522)	0.057 (0.1917)	0.004 (0.0615)
	中央値	0.000	0.000	0.000	0.000
	最小値、最大値	-0.67, 0.41	-0.33, 0.50	-0.20, 0.29	-0.10, 0.14
	p 値	–	0.0567	–	–

注：外部プラセボ群は ECU-NMO-301 試験で収集されたデータを使用した。p 値は、投与群を因子、ベースラインの順位を共変量としたベースラインからの順位付け変化量の ANCOVA から算出した。
略語：ANCOVA = analysis of covariance；EQ-5D = European Quality of Life Health 5-dimension questionnaire.
Source：5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Table 14.2.2.3.1.1, Table 14.2.2.3.1.1.J.

Figure 4: EQ-5D index スコアのベースラインからの変化量のヒストグラム（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］



注：外部プラセボ群は ECU-NMO-301 試験で収集されたデータを使用した。p 値は、投与群を因子、ベースラインの順位を共変量としたベースラインからの順位付け変化量の ANCOVA から算出した。
略語：ANCOVA = analysis of covariance；EQ-5D = European Quality of Life Health 5-dimension questionnaire；SD = 標準偏差.
Source：5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Figure 14.2.2.3.

2.1.6.2.3.2　EQ-5D VAS スコアのベースラインからの変化量

EQ-5D VAS は「想像しうる最も良い健康状態」を 100、「想像しうる最も悪い健康状態」を 0 として患者自身が評価した。

NMO-307 試験（ラブリズマブ群）、ECU-NMO-301 試験（外部プラセボ群）での「EQ-5D VAS スコアのベースラインからの変化量」を Table 25 に、そのヒストグラムを Figure 5 に示す。

FAS 全体で、「EQ-5D VAS スコアのベースラインからの変化量」の中央値（範囲）は、ラブリズマブ群（58 名）で 0.5（−45, 40）、外部プラセボ群（47 名）で 0.0（−28, 40）であった（nominal p = 0.0297）。特に、15 点以上悪化した患者割合はラブリズマブ群で少なかった。

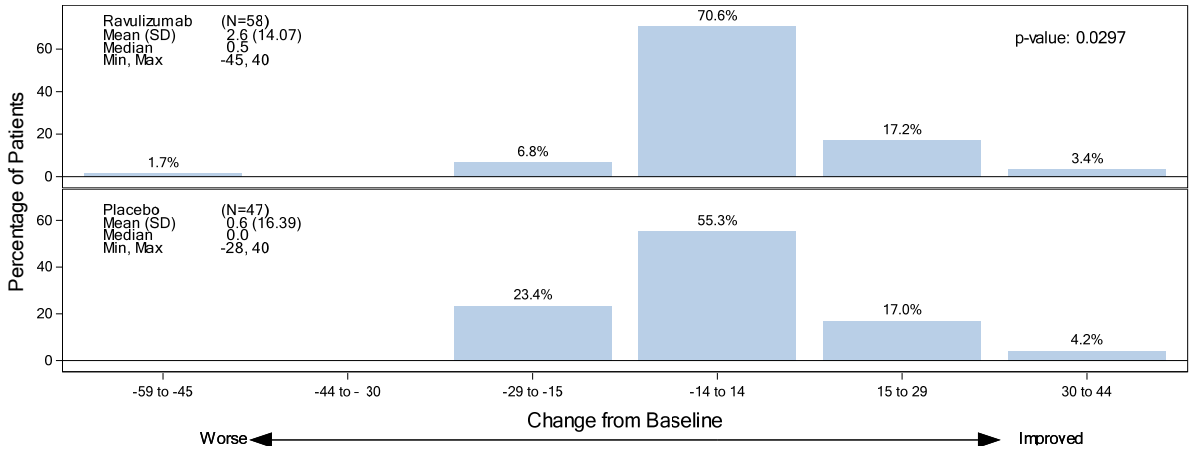
日本人では、「EQ-5D VAS スコアのベースラインからの変化量」の中央値（範囲）は、ラブリズマブ群（9 名）で−1.0（−11～10）、外部プラセボ群（5 名）で 10.0（0～40）であった。

Table 25: EQ-5D VAS スコアのベースラインからの変化量（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］

EQ-5D VAS スコア		全体		日本人集団	
		外部プラセボ群 (N = 47)	ラブリズマブ群 (N = 58)	外部プラセボ群 (N = 5)	ラブリズマブ群 (N = 9)
EQ-5D VAS スコアのベースラインからの変化量	n	47	58	5	9
	平均値（標準偏差）	0.6 (16.39)	2.6 (14.07)	14.4 (15.63)	-2.8 (7.66)
	中央値	0.0	0.5	10.0	-1.0
	最小値、最大値	-28, 40	-45, 40	0, 40	-11, 10
	p 値	–	0.0297	–	–

注：外部プラセボ群は ECU-NMO-301 試験で収集されたデータを使用した。p 値は、投与群を因子、ベースラインの順位を共変量としたベースラインからの順位付け変化量の ANCOVA から算出した。
略語：ANCOVA = analysis of covariance；EQ-5D = European Quality of Life Health 5-dimension questionnaire；VAS = visual analogue scale.
Source：5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Table 14.2.2.4.1.1, Table 14.2.2.4.1.1.J.

Figure 5: EQ-5D VAS スコアのベースラインからの変化量のヒストグラム（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］



注：外部プラセボ群は ECU-NMO-301 試験で収集されたデータを使用した。p 値は、投与群を因子、ベースラインの順位を共変量としたベースラインからの順位付け変化量の ANCOVA から算出した。
略語：ANCOVA = analysis of covariance；EQ-5D = European Quality of Life Health 5-dimension questionnaire；SD = 標準偏差；VAS = visual analogue scale.
Source：5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Figure 14.2.2.4.

2.1.6.2.4　EDSS のベースラインからの臨床的に重要な悪化

EDSS は、神経症状の評価指標であり、錐体路機能、小脳機能、脳幹機能、感覚機能、膀胱直腸機能、視覚機能、精神機能といった中枢神経系の機能及び運動能と日常生活制限の指標を加えた 20 段階で評価した。「神経学的検査正常」を 0 とし、EDSS の悪化につれて 0.5 刻みで評価し、「死亡」を 10.0 とした。

NMO-307 試験（ラブリズマブ群）、ECU-NMO-301 試験（外部プラセボ群）での「EDSS のベースラインからの臨床的に重要な悪化」を Table 26 に示す。

FAS 全体で、「EDSS のベースラインからの臨床的に重要な悪化」は、ラブリズマブ群（58 名）で 6 名（10.3%）、外部プラセボ群（47 名）で 11 名（23.4%）に認められた。ラブリズマブ群の外部プラセボ群に対するオッズ比（95% CI）は 0.332（0.106, 1.042）であり、ラブリズマブ群での治療効果は良好であった（調整済みのロジスティック回帰モデル、nominal p = 0.0588）。

日本人集団では、「EDSS のベースラインからの臨床的に重要な悪化」は、ラブリズマブ群（9 名）で 1 名（11.1%）に認められ、外部プラセボ群（5 名）では認められなかった。

Table 26: EDSS のベースラインからの臨床的に重要な悪化（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］

EDSS スコア		全体		日本人集団	
		外部プラセボ群 (N = 47)	ラブリズマブ群 (N = 58)	外部プラセボ群 (N = 5)	ラブリズマブ群 (N = 9)
EDSSのベースラインからの臨床的に重要な悪化	n	47	58	5	9
	なし、n（%）	36 (76.6)	52 (89.7)	5 (100.0)	8 (88.9)
	あり、n（%）	11 (23.4)	6 (10.3)	0 (0.0)	1 (11.1)
治療効果	オッズ比（ラブリズマブ/外部プラセボ）	–	0.332	–	–
	95%信頼区間	–	(0.106, 1.042)	–	–
	p 値 [a]	–	0.0588	–	–

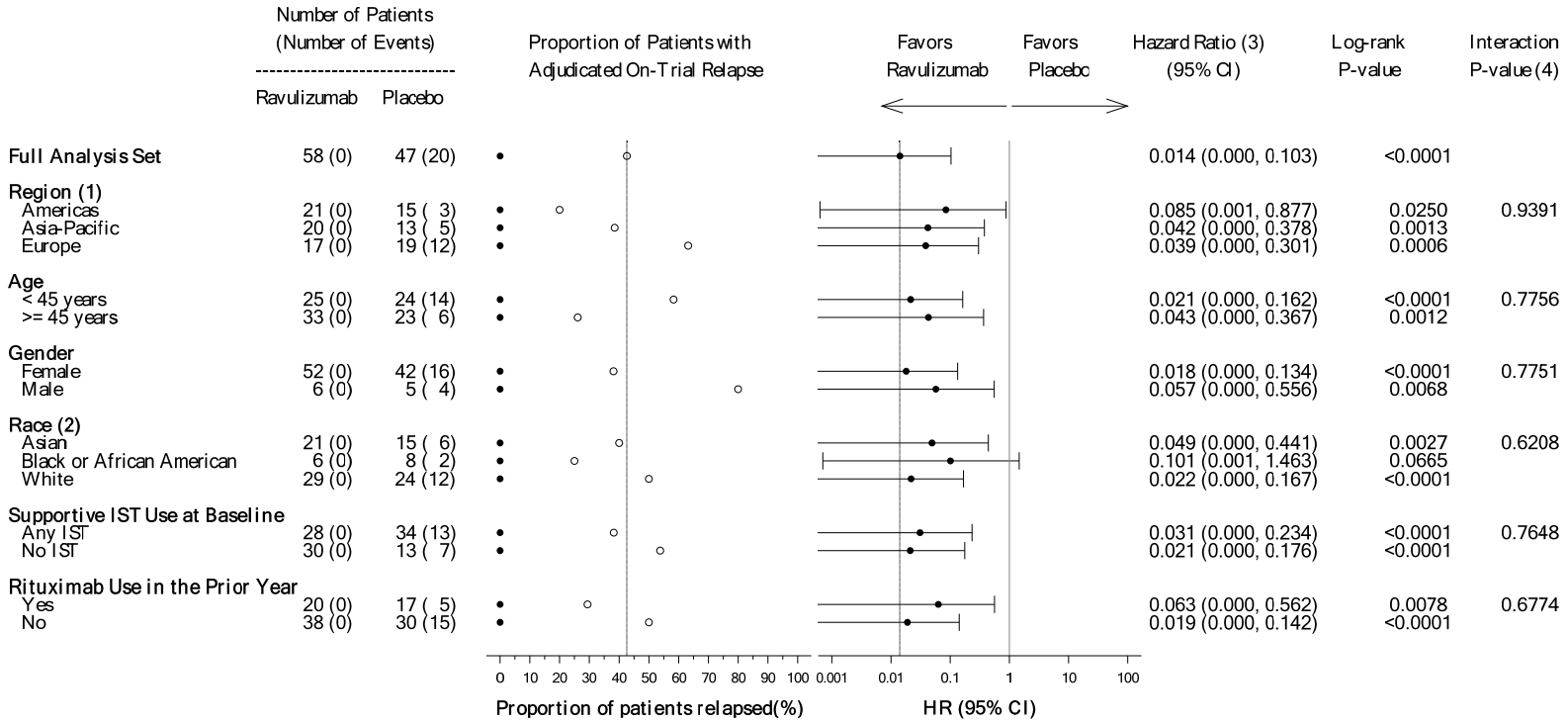
注：外部プラセボ群は ECU-NMO-301 試験で収集されたデータを使用した。
臨床的に重要な悪化はベースラインに基づき規定し、「ベースラインが 0、かつ 2 点以上増加」、「ベースラインが 1～5、かつ 1 点以上増加」、「ベースラインが 5 を超えており、かつ 0.5 以上の増加」とした。
[a] ベースラインスコアで調整済みのロジスティック回帰モデルで算出した p 値。
略語：EDSS = Expanded Disability Status Scale.
Source：5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Table 14.2.2.5.1.1, Table 14.2.2.5.1.1.J.

2.1.6.3　サブグループ解析

有効性の主要評価項目である「独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間」に対し、NMO-307 試験（ラブリズマブ群）、ECU-NMO-301 試験（外部プラセボ群）での人口統計学的特性、ベースライン時の疾患特性、併用治療の有無によるサブグループ解析を実施した結果を Figure 6 に示す。

人口統計学的特性（地域、年齢群、性別、人種［アジア人、白人］）、ベースライン時点の IST の使用の有無別、過去 1 年以内のリツキシマブの使用歴の有無別のいずれのサブグループでも、外部プラセボ群と比べて、ラブリズマブ群で「独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間」に対する良好な効果が認められた。特に、ベースライン時点の IST の使用の有無別のサブグループ解析では、IST の使用あり（主要投与期では治験薬と IST が併用投与）のサブグループのみならず、IST の使用なし（主要投与期では治験薬が単独投与）のサブグループでも、ラブリズマブの良好な再発抑制効果が認められ、再発リスクを 97.9%低下させた（ラブリズマブ群の外部プラセボ群に対するハザード比［95% CI］：0.021［0.000, 0.176］）。

Figure 6: 独立評価委員会判定による初回の治験中再発までの期間に対するサブグループ解析（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］



注：外部プラセボ群は ECU-NMO-301 試験で収集されたデータを使用した。縦の点線は再発が認められた外部プラセボ群の全体割合、及び Full Analysis Set のハザード比を示す。白丸：外部プラセボ、黒丸：ラブリズマブ。
1 米州：アルゼンチン、カナダ、米国；欧州：ドイツ、デンマーク、スペイン、英国、クロアチア、イタリア、ポーランド、ロシア、トルコ；アジア太平洋：オーストラリア、香港、日本、韓国、台湾。
2 人種「不明」はフォレストプロット及び交互作用効果モデルから除外した。
3 投与群を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。プロファイル尤度信頼限界を適用した Firth 法で調整した。
4 交互作用項を含む Cox 比例ハザードモデルに基づく。
略語：CI = 信頼区間；IST = 免疫抑制療法.
Source：5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Figure 14.2.1.6.1.

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 ECU-NMO-301 試験のプラセボ群を外部対照とした NMO-307 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、PNH 患者に対する用法・用量と同一であり、「通常、成人には、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 27 のとおりとした。当該用法・用量は、NMO-307 試験で設定した用法・用量であり、この用法・用量で NMOSD 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 27:　体重に基づくラブリズマブの用法・用量

体重	初回投与量	2 回目以降の投与量
40 kg 以上 60 kg 未満	2,400 mg	3,000 mg
60 kg 以上 100 kg 未満	2,700 mg	3,300 mg
100 kg 以上	3,000 mg	3,600 mg

以下に、当該用法・用量の設定根拠を述べる。

4.1　ALXN1210-NMO-307 試験での用法・用量の設定根拠

NMO-307 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 NMOSD 患者を対象としたエクリズマブの臨床試験のデータに基づいて、終末補体の急速、完全かつ持続的な阻害を目標とするよう設定した。

4.2　視神経脊髄炎スペクトラム障害での用法・用量の設定根拠

Table 27 に示したラブリズマブの用法・用量を用いて、NMO-307 試験を実施した結果、日本人を含む NMOSD 患者に対し、ラブリズマブ群は外部プラセボ群と比較して主要評価項目の「独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間」で有意に良好な治療効果を示した。また、副次評価項目でも良好な結果が得られ、安全性も良好であった。

ラブリズマブの投与後、ラブリズマブの血清中濃度は治療域に達し、目標の閾値である 175 μg/mL を超えて維持された。また、ラブリズマブの初回投与終了時点までに血清中遊離 C5 濃度の急速かつ完全な低下（血清中遊離 C5 濃度が 0.5 μg/mL 未満）が認められ、この効果はラブリズマブ投与期間全体で持続した。

以上、NMO-307 試験の結果を踏まえ、ラブリズマブの NMOSD での用法・用量は、「通常、成人には、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　視神経脊髄炎スペクトラム障害での補充投与の設定及びその根拠

疾患によらず、血液浄化療法や IVIg を実施した後にはラブリズマブの血清中濃度が低下するため、補充投与を設定した。補充投与の際に推奨されるラブリズマブの用量を Table 28 に示す。血液浄化療法での補充投与の用量は、エクリズマブでの補充投与の用量に基づき設定した。IVIg での補充投与の用量は、ラブリズマブの薬物動態（PK）シミュレーションに基づいて選択した。なお、当該補充投与の用量は、NMO-307 試験で設定した補充投与の用量と同じである。NMO-307 試

験で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。

Table 28: ラブリズマブの補充投与での用量

体重	直近の本剤投与量	本剤の補充用量	本剤の補充用量
本剤の補充投与の時期	–	血液浄化療法施行後 4 時間以内	免疫グロブリン大量静注療法後 4 時間以内
40 kg 以上 60 kg 未満	2,400 mg	1,200 mg	600 mg
	3,000 mg	1,500 mg	
60 kg 以上 100 kg 未満	2,700 mg	1,500 mg	600 mg
	3,300 mg	1,800 mg	
100 kg 以上	3,000 mg	1,500 mg	600 mg
	3,600 mg	1,800 mg	

5　効果の持続、耐薬性

NMO-307 試験では主要投与期にラブリズマブが投与された 58 名のデータから、NMOSD 患者の治療に対するラブリズマブの有効性が示されている。主要投与期終了時点（データカットオフ日：2022 年 3 月 15 日）での試験期間の中央値（範囲）は 73.50 週（13.7～117.7 週）であり、ラブリズマブ投与期間の中央値（範囲）は 73.14 週（2.0～117.6 週）であった。当該期間中、ラブリズマブ群で NMOSD の再発は認められず、ラブリズマブの良好な有効性が長期にわたって持続することが示された。

また、これまでに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得られていない。

6　参考文献

1. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Neurology 2006;66(10):1485-9.
2. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. Lancet Neurol 2007;6(9):805-15.
3. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology 2015;85(2):177-89.

TABLE OF CONTENTS

略号一覧表 4
2.7.4 臨床的安全性 5
1 医薬品への曝露 5
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
1.1.1 安全性評価計画 5
1.1.2 安全性の評価方法 6
1.2 全般的な曝露状況 6
1.2.1 治験薬の投与期間及び曝露状況 7
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 7
2 有害事象 8
2.1 有害事象の解析 8
2.1.1 有害事象の発現状況の概要 8
2.1.2 比較的よくみられる有害事象 8
2.1.3 治験薬との関連性が否定できない有害事象 10
2.1.4 死亡 11
2.1.5 その他の重篤な有害事象 11
2.1.6 重症度別の有害事象 11
2.1.7 その他の重要な有害事象 13
2.1.7.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 13
2.1.7.2 有害事象の時期別発現状況 13
2.1.8 器官別又は症候群別有害事象の解析 13
2.1.8.1 髄膜炎菌感染（注目すべき有害事象） 13
2.1.8.2 infusion reaction 14
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 16
2.2 個別有害事象の文章による説明 16
3 臨床検査値の評価 16
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 16
4.1 バイタルサイン、身体所見及び心電図 16
4.2 コロンビア自殺重症度評価尺度 16
4.3 妊娠 16
4.4 免疫原性 16
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 17
5.1 内因性要因 17
5.2 外因性要因 18
5.3 薬物相互作用 18
5.4 妊娠及び授乳時の使用 18
5.5 過量投与 18
5.6 薬物乱用 18
5.7 離脱症状及び反跳現象 18

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 18
6　市販後データ 19
7　参考文献 20
8　付録 21

LIST OF TABLES

Table 1: 視神経脊髄炎スペクトラム障害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: 患者の内訳（安全性解析対象集団）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 7
Table 3: 治験薬の投与期間及び曝露状況（安全性解析対象集団）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 7
Table 4: 有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 8
Table 5: 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）（安全性解析対象集団全体）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 9
Table 6: 比較的よくみられた有害事象の発現状況（基本語の発現患者数 2 名以上）（日本人集団）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 9
Table 7: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（基本語の発現患者数 2 名以上）（安全性解析対象集団全体）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 10
Table 8: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（すべて）（日本人集団）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 10
Table 9: 重篤な有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団全体）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 11
Table 10: 重篤な有害事象の発現状況（すべて）（日本人集団）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 11
Table 11: 重症度別の有害事象の発現状況（重度の有害事象の基本語の発現患者数 1 名以上）（安全性解析対象集団全体）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 12
Table 12: 重症度別の有害事象の発現状況（重度の有害事象の基本語の発現患者数 1 名以上）（日本人集団）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 12
Table 13: 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団全体）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 13
Table 14: 発現時期別の有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団全体）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 13
Table 15: 髄膜炎菌感染の発現状況（安全性解析対象集団全体）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 14
Table 16: infusion reaction の定義 14
Table 17: infusion reaction の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団全体）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 15
Table 18: infusion reaction の発現状況（すべて）（日本人集団）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 15
Table 19: 有害事象の内因性要因によるサブグループ解析（安全性解析対象集団全体）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 17

略号一覧表

略語	省略しない表現、又は定義（英語）	省略しない表現、又は定義（日本語）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AQP4	aquaporin-4	アクアポリン 4
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NMOSD	neuromyelitis optica spectrum disorder	視神経脊髄炎スペクトラム障害
PT	preferred term	MedDRA の基本語
SOC	system organ class	MedDRA の器官別大分類

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）、「非典型溶血性尿毒症症候群」（aHUS）及び「全身型重症筋無力症」（gMG）（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）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）での対象疾患は視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）であり、NMOSD 患者に対するラブリズマブの安全性は日本からも参加した国際共同第 3 相試験（ALXN1210-NMO-307 試験、以下 NMO-307 試験）で評価した。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。

NMO-307 試験の詳細な概要は M2.7.3-1.1 項に記載した。NMO-307 試験は、抗アクアポリン 4（AQP4）抗体陽性で過去 12 ヵ月間に初発又は少なくとも 1 回の再発が認められた NMOSD 患者を対象とした多施設共同単群非盲検試験である。本試験は、最長 6 週間のスクリーニング期、主要投与期、延長投与期で構成され、主要投与期は（1）「独立評価委員会により判定された治験中再発」が 2 名に認められた時点、若しくは（2）すべての患者が Week 26 の来院を完了又は早期中止した時点、のいずれか遅い方で終了することとした。ただし、すべての患者が Week 50 の来院を完了又は早期中止した時点までに「独立評価委員会により判定された治験中再発」が患者 2 名に認められなかった場合には Week 50 で主要投与期を終了することとした。延長投与期では約 2 年又は承認までのいずれか短い期間までラブリズマブが継続投与され、治験薬の最終投与後又は早期中止後は 8 週間の追跡調査を行うこととした。

その結果、いずれの患者でも主要投与期の Week 50 又は早期中止時点まで「独立評価委員会により判定された治験中再発」は認められなかったため、主要投与期は Week 50 で終了した（データカットオフ日：2022 年 3 月 15 日、臨床検査及び免疫原性のデータカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。本申請では当該主要投与期の安全性データを示す。

本一変申請での安全性評価の臨床データパッケージを Table 1 に示す。

Table 1: 視神経脊髄炎スペクトラム障害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-NMO-307 試験**
添付資料番号	5.3.5.1（評価資料）
開発相	第 3 相
試験デザイン	成人の NMOSD 患者を対象としたラブリズマブの有効性及び安全性を評価する第 3 相、外部プラセボ対照、非盲検、多施設共同試験
用法・用量	Day 1 に体重に基づく導入用量（2400～3000 mg）のラブリズマブを非盲検下で投与。Day 15 以降は 8 週間ごとに体重に基づく維持用量（3000～3600 mg）のラブリズマブを非盲検下で投与。
計画／登録患者数	計画：55 名、登録：58 名（日本人 9 名）
主な組入れ基準	1. 抗 AQP4 抗体陽性 2. 2015 年の診断基準（Wingerchuk, 2015）で NMOSD と診断された者 3. 過去 12 ヵ月間に初発又は少なくとも 1 回の再発が認められた者

略語：AQP4 = アクアポリン 4；NMOSD = 視神経脊髄炎スペクトラム障害.

1.1.2 安全性の評価方法

NMO-307 試験の安全性解析対象集団は、治験薬が 1 回以上投与されたすべての患者とした。安全性の評価項目としては、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等を評価した。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等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 25.0 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 NMO-307 試験で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 で判定し、グレード 1 の有害事象を軽度、グレード 2 の有害事象を中等度、グレード 3～5 の有害事象を重度とした 3 分類で要約した。

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。

また、注目すべき有害事象として、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、「髄膜炎菌感染」を評価した。

1.2 全般的な曝露状況

NMO-307 試験でラブリズマブが投与された患者は 58 名（日本人 9 名）であり、これらを安全性解析対象集団として主要投与期の安全性を評価した。

NMO-307 試験での患者の内訳を Table 2 に示す。ラブリズマブが投与された 58 名中 56 名（96.6%）が主要投与期を完了し、2 名（3.4%、うち日本人 1 名）が主要投与期を中止した。中止した 2 名の中止理由はそれぞれ「有害事象」及び「医師の判断」（日本人）であった。主要投与期を完了した 56 名は延長投与期に移行した。

Table 2: 患者の内訳（安全性解析対象集団）［ALXN1210-NMO-307 試験］

	全体 (N = 58) n (%)	日本人集団 (N = 9) n (%)
安全性解析対象集団	58	9
主要投与期完了	56 (96.6)	8 (88.9)
主要投与期中止	2 (3.4)	1 (11.1)
有害事象	1 (1.7)	0
医師の判断	1 (1.7)	1 (11.1)

Source：5.3.5.1-1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR addendum Table 14.1.1.4, Table 14.1.1.4.J.

1.2.1　治験薬の投与期間及び曝露状況

NMO-307 試験での治験薬の投与期間及び曝露状況を Table 3 に示す。治験薬投与期間は「治験薬の初回投与日から最終投与日までの期間」と定義した。

NMO-307 試験での治験薬投与期間の中央値は安全性解析対象集団全体で 73.14 週、日本人集団で 66.14 週であった。

Table 3: 治験薬の投与期間及び曝露状況（安全性解析対象集団）［ALXN1210-NMO-307 試験］

	全体 (N = 58)	日本人集団 (N = 9)
試験期間 [a]（週）		
平均値（SD）	75.63 (17.985)	68.19 (11.331)
中央値	73.50	71.86
最小値、最大値	13.7, 117.7	53.0, 86.9
PY 合計	84.1	11.8
治験薬投与期間 [b]（週）		
平均値（SD）	72.28 (18.301)	65.19 (10.070)
中央値	73.14	66.14
最小値、最大値	2.0, 117.6	50.1, 82.1
PY 合計	80.3	11.2

[a] 試験期間：データカットオフ日又は試験中止日－治験薬の初回投与日+1
[b] 治験薬投与期間：治験薬の最終投与日－治験薬の初回投与日+1
略語：PY = patient-years；SD = 標準偏差.
Source：5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Table 14.3.1.1.1, Table 14.3.1.1.1.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

NMO-307 試験の安全性解析対象集団での人口統計学的特性及び疾患特性は M2.7.3-2.1.3 項に記載した。

2　有害事象

2.1　有害事象の解析

本項では NMO-307 試験での有害事象の発現状況を示す。

2.1.1　有害事象の発現状況の概要

NMO-307 試験での有害事象の発現状況の概要を Table 4 に示す。

安全性解析対象集団全体（58 名）で、有害事象の発現割合は 91.4%（53 名）であり、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 44.8%（26 名）であった。また、重篤な有害事象の発現割合は 13.8%（8 名）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 1.7%（1 名）であった。なお、死亡した患者は認められなかった。

日本人集団（9 名）では、有害事象の発現割合は 100.0%（9 名）であり、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 55.6%（5 名）であった。また、重篤な有害事象の発現割合は 33.3%（3 名）であった。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。

Table 4: 有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）[ALXN1210-NMO-307 試験]

	全体 (N =58) n (%)	日本人集団 (N = 9) n (%)
有害事象	53 (91.4)	9 (100.0)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	26 (44.8)	5 (55.6)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (1.7)	0 (0.0)
軽度	48 (82.8)	8 (88.9)
中等度	29 (50.0)	5 (55.6)
重度	9 (15.5)	2 (22.2)
重篤な有害事象	8 (13.8)	3 (33.3)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	3 (5.2)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	1 (1.7)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Table 14.3.1.3.1.1, Table 14.3.1.3.1.1.J.

2.1.2　比較的よくみられる有害事象

NMO-307 試験で比較的よくみられた有害事象の発現状況（全体で PT の発現割合 5%以上、又は日本人集団で PT の発現患者数 2 名以上）を Table 5（全体）及び Table 6（日本人集団）に示す。

安全性解析対象集団全体（58 名）で、PT 別の主な有害事象（発現割合 10%以上）は「COVID-19」及び「頭痛」（各 14 名、24.1%）、「背部痛」（7 名、12.1%）、「関節痛」、「尿路感染」（各 6 名、10.3%）であった。2022 年 7 月 15 日カットオフデータでは、主要投与期に発現した有害事象 3 件（「頭痛」、「口腔ヘルペス」、「幻覚」）が新たに報告された。いずれの事象も非重篤であり治験薬との因果関係はなしと判断された。

日本人集団（9 名）では、PT 別の主な有害事象（発現患者数 3 名以上）は「頭痛」（3 名、33.3%）であった。

Table 5: 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）（安全性解析対象集団全体）［ALXN1210-NMO-307 試験］

基本語（PT）	全体 (N = 58) n (%)
有害事象	53 (91.4)
COVID-19	14 (24.1)
頭痛	14 (24.1)
背部痛	7 (12.1)
関節痛	6 (10.3)
尿路感染	6 (10.3)
膀胱炎	5 (8.6)
発熱	5 (8.6)
上気道感染	5 (8.6)
便秘	4 (6.9)
浮動性めまい	4 (6.9)
注入に伴う反応	4 (6.9)
嘔吐	4 (6.9)
悪寒	3 (5.2)
咳嗽	3 (5.2)
下痢	3 (5.2)
疲労	3 (5.2)
胃食道逆流性疾患	3 (5.2)
リンパ節症	3 (5.2)
倦怠感	3 (5.2)
片頭痛	3 (5.2)
筋肉痛	3 (5.2)
上咽頭炎	3 (5.2)
非心臓性胸痛	3 (5.2)
副鼻腔炎	3 (5.2)
ワクチン接種部位疼痛	3 (5.2)

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 25.0 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-NMO-307 CSR Table 14.3.1.3.6.5.

Table 6: 比較的よくみられた有害事象の発現状況（基本語の発現患者数 2 名以上）（日本人集団）［ALXN1210-NMO-307 試験］

基本語（PT）	日本人集団 (N = 9) n (%)
有害事象	9 (100.0)
頭痛	3 (33.3)
膀胱炎	2 (22.2)
上気道感染	2 (22.2)
リンパ球数減少	2 (22.2)
高血糖	2 (22.2)
背部痛	2 (22.2)

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 25.0 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-NMO-307 CSR Table 14.3.1.3.3.1.J.

2.1.3　治験薬との関連性が否定できない有害事象

NMO-307 試験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（全体で PT の発現患者数 2 名以上、又は日本人集団ですべて）を Table 7（全体）及び Table 8（日本人集団）に示す。

安全性解析対象集団全体（58 名）で、PT 別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 5%以上）は「注入に伴う反応」（4 名、6.9%）及び「頭痛」（3 名、5.2%）であった。

日本人集団（9 名）では、PT 別の治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現患者数 2 名以上）は「リンパ球数減少」（2 名、22.2%）であった。

Table 7: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（基本語の発現患者数 2 名以上）（安全性解析対象集団全体）［ALXN1210-NMO-307 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体 (N = 58) n (%)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	26 (44.8)
胃腸障害	3 (5.2)
下痢	2 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.2)
倦怠感	2 (3.4)
感染症および寄生虫症	9 (15.5)
膀胱炎	2 (3.4)
尿路感染	2 (3.4)
上気道感染	2 (3.4)
傷害、中毒および処置合併症	4 (6.9)
注入に伴う反応	4 (6.9)
臨床検査	2 (3.4)
リンパ球数減少	2 (3.4)
神経系障害	3 (5.2)
頭痛	3 (5.2)

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 25.0 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-NMO-307 CSR Table 14.3.1.3.5.

Table 8: 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（すべて）（日本人集団）［ALXN1210-NMO-307 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	日本人集団 (N = 9) n (%)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	5 (55.6)
感染症および寄生虫症	1 (11.1)
膀胱炎	1 (11.1)
上気道感染	1 (11.1)
臨床検査	2 (22.2)
リンパ球数減少	2 (22.2)
神経系障害	1 (11.1)
頭痛	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (11.1)
紅斑	1 (11.1)

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 25.0 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-NMO-307 CSR Table 14.3.1.3.5.J.

2.1.4　死亡

NMO-307 試験では死亡は認められていない。

2.1.5　その他の重篤な有害事象

NMO-307 試験での重篤な有害事象の発現状況を Table 9（全体）及び Table 10（日本人集団）に示す。

安全性解析対象集団全体（58 名）で、PT 別の重篤な有害事象はいずれも各 1 名（1.7%）で認められた。

日本人集団（9 名）では、PT 別の重篤な有害事象として「感染」、「変形性脊椎症」、「乳腺浸潤性小葉癌」（各 1 名、11.1%）が認められた。

Table 9: 重篤な有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団全体）[ALXN1210-NMO-307 試験]

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体 (N = 58) n (%)
重篤な有害事象	8 (13.8)
感染症および寄生虫症	5 (8.6)
髄膜炎菌性脳炎	1 (1.7)
感染	1 (1.7)
椎間板炎	1 (1.7)
髄膜炎菌性敗血症	1 (1.7)
肺炎	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.7)
変形性脊椎症	1 (1.7)
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）	1 (1.7)
乳腺浸潤性小葉癌	1 (1.7)
精神障害	1 (1.7)
自殺念慮	1 (1.7)

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 25.0 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-NMO-307 CSR Table 14.3.1.3.8.1.

Table 10: 重篤な有害事象の発現状況（すべて）（日本人集団）[ALXN1210-NMO-307 試験]

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	日本人集団 (N = 9) n (%)
重篤な有害事象	3 (33.3)
感染症および寄生虫症	1 (11.1)
感染	1 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (11.1)
変形性脊椎症	1 (11.1)
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）	1 (11.1)
乳腺浸潤性小葉癌	1 (11.1)

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 25.0 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-NMO-307 CSR Table 14.3.1.3.8.1.J.

2.1.6　重症度別の有害事象

NMO-307 試験での重症度別の有害事象の発現状況を Table 11（全体）及び Table 12（日本人集

団）に示す。

安全性解析対象集団全体（58 名）で発現した有害事象の多くは軽度又は中等度であった。PT 別の重度の有害事象はいずれも各 1 名（1.7%）で認められた。

日本人集団（9 名）では、PT 別の重度の有害事象は「上気道感染」及び「乳腺浸潤性小葉癌」（各 1 名、11.1%）であった。

Table 11:重症度別の有害事象の発現状況（重度の有害事象の基本語の発現患者数 1 名以上）（安全性解析対象集団全体）［ALXN1210-NMO-307 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体 (N =58)		
	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)
有害事象	48 (82.8)	29 (50.0)	9 (15.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (22.4)	4 (6.9)	1 (1.7)
疲労	2 (3.4)	0 (0.0)	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	25 (43.1)	16 (27.6)	5 (8.6)
上気道感染	2 (3.4)	2 (3.4)	1 (1.7)
髄膜炎菌性脳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
椎間板炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
髄膜炎菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	5 (8.6)	7 (12.1)	1 (1.7)
アルコール中毒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	15 (25.9)	7 (12.1)	2 (3.4)
背部痛	4 (6.9)	2 (3.4)	1 (1.7)
関節リウマチ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
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）	3 (5.2)	0 (0.0)	1 (1.7)
乳腺浸潤性小葉癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
神経系障害	15 (25.9)	4 (6.9)	1 (1.7)
浮動性めまい	3 (5.2)	0 (0.0)	1 (1.7)
精神障害	5 (8.6)	2 (3.4)	1 (1.7)
自殺念慮	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)
腎および尿路障害	4 (6.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
急性腎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)

注：有害事象名は MedDRA/J version 25.0 を用いて表示した。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。
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-NMO-307 CSR Table 14.3.1.3.4.1.

Table 12: 重症度別の有害事象の発現状況（重度の有害事象の基本語の発現患者数 1 名以上）（日本人集団）［ALXN1210-NMO-307 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	日本人集団 (N =9)		
	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)
有害事象	8 (88.9)	5 (55.6)	2 (22.2)
感染症および寄生虫症	3 (33.3)	4 (44.4)	1 (11.1)
上気道感染	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)
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）	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)
乳腺浸潤性小葉癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)

注：有害事象名は MedDRA/J version 25.0 を用いて表示した。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。
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-NMO-307 CSR Table 14.3.1.3.4.1.J.

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

NMO-307 試験での治験薬の投与中止に至った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（58 名）で、治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 名（1.7%）に認められ、PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象は「気管支炎」、「髄膜炎菌性脳炎」、「ステノトロフォモナス感染」であった。

日本人集団（9 名）では、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。

Table 13: 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団全体）［ALXN1210-NMO-307 試験］

基本語（PT）	全体 (N = 58) n (%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (1.7)
気管支炎	1 (1.7)
髄膜炎菌性脳炎	1 (1.7)
ステノトロフォモナス感染	1 (1.7)

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 25.0 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-NMO-307 CSR Table 14.3.1.3.12.

2.1.7.2　有害事象の時期別発現状況

NMO-307 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 14）。

有害事象の発現割合は、投与開始後、時間経過とともに低下していった。PT 別の事象でも同様の傾向がみられた。

Table 14: 発現時期別の有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団全体）［ALXN1210-NMO-307 試験］

	全体 (N = 58)				
	0～6 ヵ月 (N = 58) n (%)	> 6～12 ヵ月 (N = 57) n (%)	> 12～18 ヵ月 (N = 55) n (%)	> 18～24 ヵ月 (N = 21) n (%)	> 24～30 ヵ月 (N = 4) n (%)
有害事象	41 (70.7)	40 (70.2)	31 (56.4)	8 (38.1)	2 (50.0)
重篤な有害事象	2 (3.4)	4 (7.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	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 25.0 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-NMO-307 CSR Table 14.3.1.3.11.1, Table 14.3.1.3.11.2.

2.1.8　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、髄膜炎菌感染（注目すべき有害事象）、infusion reaction、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に関連する有害事象を評価した。

2.1.8.1　髄膜炎菌感染（注目すべき有害事象）

NMO-307 試験では、注目すべき有害事象として髄膜炎菌感染を評価した。NMO-307 試験で発

現した髄膜炎菌感染を Table 15 に示す。

NMO-307 試験の安全性解析対象集団全体（58 名）で、髄膜炎菌感染は 2 名（3.4%）に認められた。いずれも重篤な有害事象であり、かつラブリズマブとの関連性が否定できないと判断された。いずれの患者も後遺症なく回復したが、このうち 1 名はラブリズマブの投与を中止し、別の 1 名はラブリズマブの投与を継続中である。いずれの患者も試験開始前に髄膜炎菌ワクチンを接種していた。日本人集団では髄膜炎菌感染は認められなかった。

Table 15: 髄膜炎菌感染の発現状況（安全性解析対象集団全体）［ALXN1210-NMO-307 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体 (N = 58) n (%)
髄膜炎菌感染	2 (3.4)
感染症および寄生虫症	2 (3.4)
髄膜炎菌性脳炎	1 (1.7)
髄膜炎菌性敗血症	1 (1.7)

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 25.0 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-NMO-307 CSR Table 14.3.1.3.14.1.

2.1.8.2 infusion reaction

本項で評価した infusion reaction の定義を Table 16、NMO-307 試験で発現した infusion reaction を Table 17（全体）及び Table 18（日本人集団）に示す。

NMO-307 試験の安全性解析対象集団全体（58 名）で、infusion reaction の発現割合は 34.5%（20 名）であった。この中で多くみられた PT 別の有害事象（発現割合 5%以上）は「頭痛」（8.6%、5 名）、「注入に伴う反応」（6.9%、4 名）、「ワクチン接種部位疼痛」（5.2%、3 名）であった。

日本人集団（9 名）では、infusion reaction の発現割合は 44.4%（4 名）であり、PT 別の有害事象はいずれも各 1 名（11.1%）で認められた。

Table 16: 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
注入部位反応、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全身性の有害事象（発熱、悪寒戦慄、潮紅、そう痒等）	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 17: infusion reaction の発現状況（すべて）（安全性解析対象集団全体）［ALXN1210-NMO-307 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体 (N = 58) n (%)
infusion reaction	20 (34.5)
眼障害	1 (1.7)
アレルギー性結膜炎	1 (1.7)
胃腸障害	3 (5.2)
嘔吐	2 (3.4)
下痢	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (17.2)
ワクチン接種部位疼痛	3 (5.2)
発熱	2 (3.4)
無力症	1 (1.7)
悪寒	1 (1.7)
疲労	1 (1.7)
注射部位反応	1 (1.7)
疼痛	1 (1.7)
顔面腫脹	1 (1.7)
ワクチン接種部位そう痒感	1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	4 (6.9)
注入に伴う反応	4 (6.9)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.7)
筋肉痛	1 (1.7)
神経系障害	6 (10.3)
頭痛	5 (8.6)
浮動性めまい	2 (3.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.7)
アレルギー性鼻炎	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	5 (8.6)
発疹	2 (3.4)
皮膚炎	1 (1.7)
湿疹	1 (1.7)
蕁麻疹	1 (1.7)
血管障害	2 (3.4)
高血圧	2 (3.4)

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 25.0 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-NMO-307 CSR Table 14.3.1.3.14.3.

Table 18: infusion reaction の発現状況（すべて）（日本人集団）［ALXN1210-NMO-307 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	日本人集団 (N = 9) n (%)
infusion reaction	4 (44.4)
眼障害	1 (11.1)
アレルギー性結膜炎	1 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (11.1)
注射部位反応	1 (11.1)
神経系障害	1 (11.1)
頭痛	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	2 (22.2)
皮膚炎	1 (11.1)
湿疹	1 (11.1)

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 25.0 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-NMO-307 CSR Table 14.3.1.3.14.3.J.

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

COVID-19 に関連する有害事象として、MedDRA 標準検索式（SMQ）「COVID-19（広義）」に該当する PT を集計した。

NMO-307 試験の安全性解析対象集団全体（58 名）で、COVID-19 に関連する有害事象は 15 名（25.9%）に認められたが、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。日本人集団では COVID-19 に関連する有害事象は認められなかった。なお、COVID-19 に関連する重篤な有害事象は認められなかった。

2.2　個別有害事象の文章による説明

NMO-307 試験で死亡に至った有害事象は認められなかった。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 項に記載する。

3　臨床検査値の評価

NMO-307 試験の安全性解析対象集団全体（58 名）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

NMO-307 試験の安全性解析対象集団全体（58 名）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認められなかった。

4.2　コロンビア自殺重症度評価尺度

NMO-307 試験の安全性解析対象集団（58 名）の 1 名（1.7%）に自殺念慮が認められた。なお、本患者は試験開始 1 ヵ月前にも自殺念慮が認められていた。

4.3　妊娠

NMO-307 試験中に妊娠した患者はいなかった。

4.4　免疫原性

NMO-307 試験の安全性解析対象集団全体（58 名）では、5 名（8.6%）の患者が既存の免疫原性を有していた。このうち 1 名では Week 26 に抗薬物抗体（ADA）陽性（抗体価 1 : 3）が認められたが、既存の免疫原性と判断された。いずれの患者でも中和抗体は認められなかった。なお、ラブリズマブの薬物動態（PK）、薬力学的作用（PD）、安全性、有効性に対する免疫原性の影響は認められなかった。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、有害事象（すべての有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象）の発現割合に対する年齢、性別、人種、地域の影響を検討した結果を Table 19 に示す。

NMO-307 試験でのサブグループの評価患者数が少ないことから、有害事象の発現割合の差を評価することは困難と考えられるが、全体としてサブグループ間での有害事象、重篤な有害事象、治験薬の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。

Table 19: 有害事象の内因性要因によるサブグループ解析（安全性解析対象集団全体）
［ALXN1210-NMO-307 試験］

サブグループ		**全体**
治験薬投与開始時の年齢	**18 歳以上 65 歳未満**	**(N = 51) n (%)**
	有害事象	48 (94.1)
	重篤な有害事象	6 (11.8)
	治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (2.0)
	65 歳以上	**(N = 7) n (%)**
	有害事象	5 (71.4)
	重篤な有害事象	2 (28.6)
	治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)
性別	**男性**	**(N = 6) n (%)**
	有害事象	4 (66.7)
	重篤な有害事象	1 (16.7)
	治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)
	女性	**(N = 52) n (%)**
	有害事象	49 (94.2)
	重篤な有害事象	7 (13.5)
	治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (1.9)
人種	**アジア人**	**(N = 21) n (%)**
	有害事象	19 (90.5)
	重篤な有害事象	3 (14.3)
	治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	**(N = 6) n (%)**
	有害事象	6 (100.0)
	重篤な有害事象	2 (33.3)
	治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)
	白人	**(N = 29) n (%)**
	有害事象	27 (93.1)
	重篤な有害事象	3 (10.3)
	治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (3.4)
	その他	**(N = 2) n (%)**
	有害事象	1 (50.0)
	重篤な有害事象	0 (0.0)
	治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)

サブグループ		全体
地域	**アメリカ**	**(N = 21)** **n (%)**
	有害事象	19 (90.5)
	重篤な有害事象	2 (9.5)
	治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)
	欧州	**(N = 17)** **n (%)**
	有害事象	16 (94.1)
	重篤な有害事象	2 (11.8)
	治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (5.9)
	アジア太平洋	**(N = 20)** **n (%)**
	有害事象	18 (90.0)
	重篤な有害事象	4 (20.0)
	治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)

Source：5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Table 14.3.1.3.15.1, Table 14.3.1.3.15.2, Table 14.3.1.3.15.3, Table 14.3.1.3.15.4.

5.2　外因性要因

NMO-307 試験では外因性要因による安全性解析は実施していない。

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、離脱症状及び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では、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に対する影響は示されていない。

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 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点までで約 5,734 人年であった（Periodic Benefit-Risk Evaluation Report, [redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted], Table 6）。重要な特定されたリスクである髄膜炎菌感染の全世界での製造販売後のデータによると、髄膜炎菌感染の累積発現率は約 0.05/100 人年（3/5,734 人年）である。なお、本邦では第[redacted]回安全性定期報告（20[redacted]年 [redacted]月提出）のとおり、2019 年 6 月の製造販売承認以降、髄膜炎菌感染の報告はない。

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、NMOSD 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、症状や対症療法等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. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015;85(2):177-89.

8　付録

- 重篤な有害事象の一覧表　Listing 16.2.7.1.3

Listing 16.2.7.1.3
Listing of All Treatment Emergent Serious Adverse Events
Safety Set

Patient ID: [redacted] (Treatment Group: Ravulizumab/First IP Dose Date: 20[redacted]/Female/1[redacted] years/White/16[redacted].0 cm/5[redacted].9 kg)

System Organ Class Preferred Term Verbatim Term	Start Day (1)	AE Start Date	AE End Date	Severity	AE Toxicity Grade	Relationship To Study Drug	Action Taken With Study Drug	Other Action Taken	Outcome	SAE Criteria	COVID-19 Related	On or After COVID-19 Diagnosis	Within 6 Months of COVID-19 Diagnosis
感染症および寄生虫症 髄膜炎菌性敗血症 Meningococcal sepsis	483	Day 483*	Day 490*	Severe	Grade 3	R	NC	M, NDT	RD/RD	H	N	N	N

1) Start day is relative to First IP Dose Date.
Severity is defined from Toxicity Grade: 'Mild' if Toxicity Grade=1, 'Moderate' if Toxicity Grade=2, 'Severe' if Toxicity Group= 3,4 or 5.
Relationship to Study Treatment: NR=Not Related, UR=Unlikely Related, PR=Possibly Related, PRR=Probably Related, DR=Definitely Related, R=Related.
Action Taken with Study Treatment: NC=Dose Not Changed, INC=Dose Increased, R=Dose Reduced, INT=Drug Interrupted, W=Drug Withdrawn, NA=Not Applicable, UNK=Unknown.
Other Action Taken: N=None, M=Medication, NDT=Non-Drug Therapy, O=Other.
Outcome: NR/NR=Not Recovered/Not Resolved, R/RS=Recovered/Resolved with Sequelae, RI/RI=Recovering/Resolving, RD/RD=Recovered/Resolved, F=Fatal, UNK=Unknown.
SAE Criteria: CA=Congenital Anomaly or Birth Defect, SD=Persistent or Significant Disability/Incapacity, D=Results in Death, H=Requires or Prolongs Hospitalization, LT=Life-Threatening, O=Other Medically Important Serious Event.
MedDRA Version 25.0 was used.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Listing 16.2.7.1.3
Listing of All Treatment Emergent Serious Adverse Events
Safety Set

Patient ID: [redacted] (Treatment Group: Ravulizumab/First IP Dose Date: 20[redacted]/Female/4[redacted] years/White/15[redacted].0 cm/7[redacted].0 kg)

System Organ Class Preferred Term Verbatim Term	Start Day (1)	AE Start Date	AE End Date	Severity	AE Toxicity Grade	Relationship To Study Drug	Action Taken With Study Drug	Other Action Taken	Outcome	SAE Criteria	COVID-19 Related	On or After COVID-19 Diagnosis	Within 6 Months of COVID-19 Diagnosis
感染症および寄生虫症 髄膜炎菌性脳炎 MENINGOCOCCAL MENINGOENCEPHALITIS	22	Day 22*	Day 36*	Severe	Grade 4	R	W	M, NDT	RD/RD	H, LT	N	N	N

1) Start day is relative to First IP Dose Date.
Severity is defined from Toxicity Grade: 'Mild' if Toxicity Grade=1, 'Moderate' if Toxicity Grade=2, 'Severe' if Toxicity Group= 3,4 or 5.
Relationship to Study Treatment: NR=Not Related, UR=Unlikely Related, PR=Possibly Related, PRR=Probably Related, DR=Definitely Related, R=Related.
Action Taken with Study Treatment: NC=Dose Not Changed, INC=Dose Increased, R=Dose Reduced, INT=Drug Interrupted, W=Drug Withdrawn, NA=Not Applicable, UNK=Unknown.
Other Action Taken: N=None, M=Medication, NDT=Non-Drug Therapy, O=Other.
Outcome: NR/NR=Not Recovered/Not Resolved, R/RS=Recovered/Resolved with Sequelae, RI/RI=Recovering/Resolving, RD/RD=Recovered/Resolved, F=Fatal, UNK=Unknown.
SAE Criteria: CA=Congenital Anomaly or Birth Defect, SD=Persistent or Significant Disability/Incapacity, D=Results in Death, H=Requires or Prolongs Hospitalization, LT=Life-Threatening, O=Other Medically Important Serious Event.
MedDRA Version 25.0 was used.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Listing 16.2.7.1.3
Listing of All Treatment Emergent Serious Adverse Events
Safety Set

Patient ID: [redacted] (Treatment Group: Ravulizumab/First IP Dose Date: 20[redacted]/Female/7[redacted] years/White/16[redacted].0 cm/8[redacted].6 kg)

System Organ Class Preferred Term Verbatim Term	Start Day (1)	AE Start Date	AE End Date	Severity	AE Toxicity Grade	Relationship To Study Drug	Action Taken With Study Drug	Other Action Taken	Outcome	SAE Criteria	COVID-19 Related	On or After COVID-19 Diagnosis	Within 6 Months of COVID-19 Diagnosis
感染症および寄生虫症 肺炎 Community aquired pneumonia	291	Day 291*	Day 323*	Severe	Grade 3	R	INT	M, NDT	RD/RD	H	N	N	N

1) Start day is relative to First IP Dose Date.
Severity is defined from Toxicity Grade: 'Mild' if Toxicity Grade=1, 'Moderate' if Toxicity Grade=2, 'Severe' if Toxicity Group= 3,4 or 5.
Relationship to Study Treatment: NR=Not Related, UR=Unlikely Related, PR=Possibly Related, PRR=Probably Related, DR=Definitely Related, R=Related.
Action Taken with Study Treatment: NC=Dose Not Changed, INC=Dose Increased, R=Dose Reduced, INT=Drug Interrupted, W=Drug Withdrawn, NA=Not Applicable, UNK=Unknown.
Other Action Taken: N=None, M=Medication, NDT=Non-Drug Therapy, O=Other.
Outcome: NR/NR=Not Recovered/Not Resolved, R/RS=Recovered/Resolved with Sequelae, RI/RI=Recovering/Resolving, RD/RD=Recovered/Resolved, F=Fatal, UNK=Unknown.
SAE Criteria: CA=Congenital Anomaly or Birth Defect, SD=Persistent or Significant Disability/Incapacity, D=Results in Death, H=Requires or Prolongs Hospitalization, LT=Life-Threatening, O=Other Medically Important Serious Event.
MedDRA Version 25.0 was used.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Listing 16.2.7.1.3
Listing of All Treatment Emergent Serious Adverse Events
Safety Set

Patient ID: [redacted] (Treatment Group: Ravulizumab/First IP Dose Date: 20[redacted]/Female/4[redacted] years/Black or African American/17[redacted].8 cm/12[redacted].6 kg)

System Organ Class Preferred Term Verbatim Term	Start Day (1)	AE Start Date	AE End Date	Severity	AE Toxicity Grade	Relationship To Study Drug	Action Taken With Study Drug	Other Action Taken	Outcome	SAE Criteria	COVID-19 Related	On or After COVID-19 Diagnosis	Within 6 Months of COVID-19 Diagnosis
感染症および寄生虫症	275	Day 275*	Day 278*	Severe	Grade 4	NR	NC	M	RD/RD	H	N	N	N
椎間板炎													
Lumbar Discitis													

1) Start day is relative to First IP Dose Date.
Severity is defined from Toxicity Grade: 'Mild' if Toxicity Grade=1, 'Moderate' if Toxicity Grade=2, 'Severe' if Toxicity Group= 3,4 or 5.
Relationship to Study Treatment: NR=Not Related, UR=Unlikely Related, PR=Possibly Related, PRR=Probably Related, DR=Definitely Related, R=Related.
Action Taken with Study Treatment: NC=Dose Not Changed, INC=Dose Increased, R=Dose Reduced, INT=Drug Interrupted, W=Drug Withdrawn, NA=Not Applicable, UNK=Unknown.
Other Action Taken: N=None, M=Medication, NDT=Non-Drug Therapy, O=Other.
Outcome: NR/NR=Not Recovered/Not Resolved, R/RS=Recovered/Resolved with Sequelae, RI/RI=Recovering/Resolving, RD/RD=Recovered/Resolved, F=Fatal, UNK=Unknown.
SAE Criteria: CA=Congenital Anomaly or Birth Defect, SD=Persistent or Significant Disability/Incapacity, D=Results in Death, H=Requires or Prolongs Hospitalization, LT=Life-Threatening, O=Other Medically Important Serious Event.
MedDRA Version 25.0 was used.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Listing 16.2.7.1.3
Listing of All Treatment Emergent Serious Adverse Events
Safety Set

Patient ID: [redacted] (Treatment Group: Ravulizumab/First IP Dose Date: 20[redacted]/Female/4[redacted] years/Asian/15[redacted].5 cm/4[redacted].2 kg)

System Organ Class Preferred Term Verbatim Term	Start Day (1)	AE Start Date	AE End Date	Severity	AE Toxicity Grade	Relationship To Study Drug	Action Taken With Study Drug	Other Action Taken	Outcome	SAE Criteria	COVID-19 Related	On or After COVID-19 Diagnosis	Within 6 Months of COVID-19 Diagnosis
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） 乳腺浸潤性小葉癌 invasive lobular carcinoma	169	Day 169*		Severe	Grade 3	NR	NC	NDT, O: DETAILED EXAMINATION	RI/RI	H, O	N	N	N

1) Start day is relative to First IP Dose Date.
Severity is defined from Toxicity Grade: 'Mild' if Toxicity Grade=1, 'Moderate' if Toxicity Grade=2, 'Severe' if Toxicity Group= 3,4 or 5.
Relationship to Study Treatment: NR=Not Related, UR=Unlikely Related, PR=Possibly Related, PRR=Probably Related, DR=Definitely Related, R=Related.
Action Taken with Study Treatment: NC=Dose Not Changed, INC=Dose Increased, R=Dose Reduced, INT=Drug Interrupted, W=Drug Withdrawn, NA=Not Applicable, UNK=Unknown.
Other Action Taken: N=None, M=Medication, NDT=Non-Drug Therapy, O=Other.
Outcome: NR/NR=Not Recovered/Not Resolved, R/RS=Recovered/Resolved with Sequelae, RI/RI=Recovering/Resolving, RD/RD=Recovered/Resolved, F=Fatal, UNK=Unknown.
SAE Criteria: CA=Congenital Anomaly or Birth Defect, SD=Persistent or Significant Disability/Incapacity, D=Results in Death, H=Requires or Prolongs Hospitalization, LT=Life-Threatening, O=Other Medically Important Serious Event.
MedDRA Version 25.0 was used.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Listing 16.2.7.1.3
Listing of All Treatment Emergent Serious Adverse Events
Safety Set

Patient ID: [redacted] (Treatment Group: Ravulizumab/First IP Dose Date: 20[redacted]/Female/3[redacted] years/Black or African American/15[redacted].4 cm/6[redacted].3 kg)

System Organ Class Preferred Term Verbatim Term	Start Day (1)	AE Start Date	AE End Date	Severity	AE Toxicity Grade	Relationship To Study Drug	Action Taken With Study Drug	Other Action Taken	Outcome	SAE Criteria	COVID-19 Related	On or After COVID-19 Diagnosis	Within 6 Months of COVID-19 Diagnosis
精神障害 自殺念慮 Active suicidal ideation	193	Day 193*	Day 195*	Severe	Grade 4	NR	NC	O: 72 HOUR PSYCHOLOGICAL HOLD	RD/RD	H	N	N	N

1) Start day is relative to First IP Dose Date.
Severity is defined from Toxicity Grade: 'Mild' if Toxicity Grade=1, 'Moderate' if Toxicity Grade=2, 'Severe' if Toxicity Group= 3,4 or 5.
Relationship to Study Treatment: NR=Not Related, UR=Unlikely Related, PR=Possibly Related, PRR=Probably Related, DR=Definitely Related, R=Related.
Action Taken with Study Treatment: NC=Dose Not Changed, INC=Dose Increased, R=Dose Reduced, INT=Drug Interrupted, W=Drug Withdrawn, NA=Not Applicable, UNK=Unknown.
Other Action Taken: N=None, M=Medication, NDT=Non-Drug Therapy, O=Other.
Outcome: NR/NR=Not Recovered/Not Resolved, R/RS=Recovered/Resolved with Sequelae, RI/RI=Recovering/Resolving, RD/RD=Recovered/Resolved, F=Fatal, UNK=Unknown.
SAE Criteria: CA=Congenital Anomaly or Birth Defect, SD=Persistent or Significant Disability/Incapacity, D=Results in Death, H=Requires or Prolongs Hospitalization, LT=Life-Threatening, O=Other Medically Important Serious Event.
MedDRA Version 25.0 was used.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Listing 16.2.7.1.3
Listing of All Treatment Emergent Serious Adverse Events
Safety Set

Patient ID: [redacted] (Treatment Group: Ravulizumab/First IP Dose Date: 20[redacted]/Male/7[redacted] years/Asian/16[redacted].9 cm/6[redacted].1 kg)

System Organ Class Preferred Term Verbatim Term	Start Day (1)	AE Start Date	AE End Date	Severity	AE Toxicity Grade	Relationship To Study Drug	Action Taken With Study Drug	Other Action Taken	Outcome	SAE Criteria	COVID-19 Related	On or After COVID-19 Diagnosis	Within 6 Months of COVID-19 Diagnosis
筋骨格系および結合組織障害 変形性脊椎症 Lumbar spondylosis	261	Day 261*		Moderate	Grade 2	NR	NC	M, NDT	RI/RI	H	N	N	N

1) Start day is relative to First IP Dose Date.
Severity is defined from Toxicity Grade: 'Mild' if Toxicity Grade=1, 'Moderate' if Toxicity Grade=2, 'Severe' if Toxicity Group= 3,4 or 5.
Relationship to Study Treatment: NR=Not Related, UR=Unlikely Related, PR=Possibly Related, PRR=Probably Related, DR=Definitely Related, R=Related.
Action Taken with Study Treatment: NC=Dose Not Changed, INC=Dose Increased, R=Dose Reduced, INT=Drug Interrupted, W=Drug Withdrawn, NA=Not Applicable, UNK=Unknown.
Other Action Taken: N=None, M=Medication, NDT=Non-Drug Therapy, O=Other.
Outcome: NR/NR=Not Recovered/Not Resolved, R/RS=Recovered/Resolved with Sequelae, RI/RI=Recovering/Resolving, RD/RD=Recovered/Resolved, F=Fatal, UNK=Unknown.
SAE Criteria: CA=Congenital Anomaly or Birth Defect, SD=Persistent or Significant Disability/Incapacity, D=Results in Death, H=Requires or Prolongs Hospitalization, LT=Life-Threatening, O=Other Medically Important Serious Event.
MedDRA Version 25.0 was used.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Listing 16.2.7.1.3
Listing of All Treatment Emergent Serious Adverse Events
Safety Set

Patient ID: [redacted] (Treatment Group: Ravulizumab/First IP Dose Date: 20[redacted]/Female/6[redacted] years/Asian/15[redacted].0 cm/5[redacted].2 kg)

System Organ Class Preferred Term Verbatim Term	Start Day (1)	AE Start Date	AE End Date	Severity	AE Toxicity Grade	Relationship To Study Drug	Action Taken With Study Drug	Other Action Taken	Outcome	SAE Criteria	COVID-19 Related	On or After COVID-19 Diagnosis	Within 6 Months of COVID-19 Diagnosis
感染症および寄生虫症 感染 Infection	485	Day 485*	Day 498*	Moderate	Grade 2	NR	NC	M, NDT	RD/RD	H	N	N	N

1) Start day is relative to First IP Dose Date.
Severity is defined from Toxicity Grade: 'Mild' if Toxicity Grade=1, 'Moderate' if Toxicity Grade=2, 'Severe' if Toxicity Group= 3,4 or 5.
Relationship to Study Treatment: NR=Not Related, UR=Unlikely Related, PR=Possibly Related, PRR=Probably Related, DR=Definitely Related, R=Related.
Action Taken with Study Treatment: NC=Dose Not Changed, INC=Dose Increased, R=Dose Reduced, INT=Drug Interrupted, W=Drug Withdrawn, NA=Not Applicable, UNK=Unknown.
Other Action Taken: N=None, M=Medication, NDT=Non-Drug Therapy, O=Other.
Outcome: NR/NR=Not Recovered/Not Resolved, R/RS=Recovered/Resolved with Sequelae, RI/RI=Recovering/Resolving, RD/RD=Recovered/Resolved, F=Fatal, UNK=Unknown.
SAE Criteria: CA=Congenital Anomaly or Birth Defect, SD=Persistent or Significant Disability/Incapacity, D=Results in Death, H=Requires or Prolongs Hospitalization, LT=Life-Threatening, O=Other Medically Important Serious Event.
MedDRA Version 25.0 was used.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.5　参考文献

1　2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法で引用した参考文献

該当なし

2　2.7.2 臨床薬理の概要で引用した参考文献

【M2.7.2-6 項】を参照

3　2.7.3 臨床的有効性で引用した参考文献

【M2.7.3-6 項】を参照

4　2.7.4 臨床的安全性で引用した参考文献

【M2.7.4-7 項】を参照

TABLE OF CONTENTS

1　第 3 相試験【ALXN1210-NMO-307】（国際共同）.....3
1.1　試験の概要.....3
1.2　付録.....13
●　有害事象.....13
●　個別症例の詳細.....13
1.3　長期データの要約（2022 年 7 月 15 日カットオフ時点までのデータ）.....14
1.4　付録.....18
●　長期データでの有害事象.....18
●　個別症例の詳細.....18
●　重篤な有害事象の一覧表.....18

LIST OF TABLES

Table 1: 第 3 相試験【治験実施計画書番号：ALXN1210-NMO-307】 3
Table 2: 独立評価委員会判定による初回の治験中再発までの期間（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 11
Table 3: 第 3 相試験【治験実施計画書番号：ALXN1210-NMO-307】（長期データ） 14
Table 4: 独立評価委員会判定による初回の治験中再発までの期間（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 16

LIST OF FIGURES

Figure 1: 独立評価委員会判定による初回の治験中再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 12
Figure 2: 独立評価委員会判定による初回の治験中再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（日本人集団）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 12
Figure 3: 独立評価委員会判定による初回の治験中再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 17
Figure 4: 独立評価委員会判定による初回の治験中再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（日本人集団）［ALXN1210-NMO-307 試験］ 17

1　第 3 相試験【ALXN1210-NMO-307】（国際共同）

1.1　試験の概要

本邦からも参加した国際共同第 3 相試験【治験実施計画書番号：ALXN1210-NMO-307】の概要を Table 1 に示す。

Table 1:　第 3 相試験【治験実施計画書番号：ALXN1210-NMO-307】

試験の標題：成人の視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）患者を対象としたラブリズマブの有効性及び安全性を評価する第 3 相、外部プラセボ対照、非盲検、多施設共同試験	
治験実施計画書番号：ALXN1210-NMO-307	
治験実施施設： 11 ヵ国（オーストラリア、カナダ、デンマーク、ドイツ、イタリア、日本、韓国、ポーランド、スペイン、英国、米国）の 36 施設で患者が登録された。	
試験期間： 最初の患者の登録日：2019 年 12 月 13 日 データカットオフ日：2022 年 3 月 15 日 （臨床検査、薬物動態［PK］／薬力学的作用［PD］、免疫原性のデータカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	**開発段階：**第 3 相
目的： 本試験の主要目的は、成人 NMOSD 患者を対象に「独立評価委員会により判定された治験中再発」に対するラブリズマブの効果を評価することであった。	
方法： 本試験は第 3 相、非盲検、外部プラセボ対照（ECU-NMO-301 試験のプラセボ群を外部対照として使用）、多施設共同試験であり、成人の NMOSD 患者に対するラブリズマブの安全性及び有効性を評価した。 本試験は、最長 6 週間のスクリーニング期、主要投与期、延長投与期で構成され、主要投与期は (1)「独立評価委員会により判定された治験中再発」が 2 名に認められた時点、若しくは (2) すべての患者が Week 26 の来院を完了又は早期中止した時点、のいずれか遅い方で終了することとした。ただし、すべての患者が Week 50 の来院を完了又は早期中止した時点までに「独立評価委員会により判定された治験中再発」が患者 2 名に認められなかった場合には Week 50 で主要投与期を終了することとした（すべての患者が主要投与期を終了するまで、各患者は主要投与期への参加を継続）。すべての患者が主要投与期を終了した時点で主要投与期を終了して延長投与期を開始し、延長投与期では約 2 年又は承認までのいずれか短い期間までラブリズマブが継続投与され、治験薬の最終投与後又は早期中止後は 8 週間の追跡調査を行うこととした。 その結果、いずれの患者でも主要投与期の Week 50 又は早期中止時点まで「独立評価委員会により判定された治験中再発」は認められなかったため、主要投与期は Week 50 で終了した。本申請では当該主要投与期の結果を示す。	
患者数（計画時及び解析時）： 計画時：約 55 名 解析時：Full Analysis Set（FAS）、安全性解析対象集団、PK/PD 解析対象集団：58 名（日本人 9 名）、Per-Protocol 集団：55 名（日本人 9 名）	

診断及び組入れ基準：

［選択基準］

以下の基準すべてを満たす患者を本試験へ組入れ可能とした。

年齢

1. インフォームドコンセントへの署名の時点で 18 歳以上。

患者の種類及び疾患特性

2. スクリーニング時に抗アクアポリン 4（AQP4）抗体陽性であり、2015 年の国際コンセンサス診断基準の定義に従って NMOSD と診断されていること。過去の検査で抗 AQP4 抗体陽性であった場合は、許容されるバリデートされた Cell-based assay を使用して、認定された検査機関が実施した検査であれば、許容される可能性がある。この場合、治験薬の投与を開始する前に、治験依頼者のメディカルモニターが過去の検査結果及び関連情報を確認し、承認する必要がある。
3. スクリーニング前の 12 ヵ月間に初発又は少なくとも 1 回の再発が発現した。
   注：生涯に 1 回限りの発作を発現した患者は、その発作が過去 12 ヵ月間に発現した場合、選択基準 3 を満たすとみなされる。
4. Expanded Disability Status Scale（EDSS）スコアが 7 以下。
5. 試験参加時に、再発予防のために支持療法として免疫抑制療法（IST）（例：コルチコステロイド、アザチオプリン［AZA］、ミコフェノール酸モフェチル［MMF］、メトトレキサート［MTX］、タクロリムス［TAC］）を受けている患者は、併用療法か単剤療法かを問わず、以下に示すとおりスクリーニング前の適切な期間にわたって用法及び用量に変更がないこととし、試験期間中（スクリーニング来院から試験終了までと定義）は用量を変更する予定がないものとする。
   a. 本試験に参加する患者が AZA 投与を受けている場合、それまでの AZA 投与期間が 6 ヵ月以上で、かつスクリーニング前 2 ヵ月以上にわたり用量に変更がない。
   b. 本試験に参加する患者がその他の IST（例：MMF、MTX 又は TAC）の投与を受けている場合、それまでの IST 投与期間が 3 ヵ月以上で、かつスクリーニング前 4 週以上にわたり用量に変更がない。
   c. 本試験に参加する患者が経口コルチコステロイドの投与を受けている場合、スクリーニング前 4 週以上にわたり用量に変更がない。
   d. 本試験に参加する患者が経口コルチコステロイドの投与を受けている場合、その他の IST の使用の有無にかかわらず、スクリーニング前はプレドニゾン換算で 20 mg/日を超えてはならない。
6. ラブリズマブの投与開始前 3 年以内に、又は投与開始の時点で、髄膜炎菌（*N. meningitidis*）ワクチン接種を受けていること。髄膜炎菌ワクチン接種後 2 週間未満で治験薬の投与を開始する患者は、ワクチン接種後 2 週間が経過するまで適切な抗菌薬の予防投与を受けなければならない。

体重

7. 体重 40 kg 以上。

性別

8. 男性又は女性。
   男性又は女性による避妊法の使用は、臨床試験に参加する患者の避妊法に関する実施国の

規制に一致していなければならない。

a. 男性患者：
男性患者は、投与期間中及び治験薬最終投与から少なくとも 8 ヵ月間は、治験実施計画書に詳述した避妊法を使用することに合意し、この期間中は精子の提供を控えなければならない。

b. 女性患者：
女性患者は、妊娠中でない場合、授乳中でない場合、及び以下の条件のうち 1 つ以上に該当する場合に参加することができる。

- 妊娠可能な女性ではない
  又は
- 妊娠可能な女性であり、投与期間中及び治験薬最終投与から最低でも 8 ヵ月間は治験実施計画書に記載した有効性の高い又は許容可能な避妊法を使用している。
  － 治験担当医師は、治験薬の初回投与と関連付けながら避妊法の効果を評価すること。妊娠可能な女性の場合は、スクリーニング時の血清妊娠検査の結果が陰性であり、かつ治験薬の初回投与前の尿妊娠検査の結果が陰性でなければならない。治験薬投与中及び投与後の妊娠検査のその他の要件を治験実施計画書に記載する。治験担当医師は、初期の妊娠が検出されないまま女性が組み入れられるリスクを低下させるため、病歴、月経歴、及び最近の性的活動を検討する責任を負う。

同意取得

9. 治験実施計画書の記載に従って、署名済み同意説明文書（同意説明文書及び治験実施計画書に示された要件及び制限事項の遵守を含む）を提供する能力を有する。

［除外基準］

以下のいずれかの基準に該当する患者は、本試験に参加することができないこととした。

医学的状態

1. 髄膜炎菌感染の既往歴がある。
2. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）に感染している（HIV-1 又は HIV-2 抗体価によって確認）。
3. 原因不明の感染の既往歴がある。
4. Day 1 の治験薬投与前 14 日以内の活動性かつ全身性の細菌性、ウイルス性又は真菌性感染症。
5. Day 1 の治験薬投与前 7 日以内に 38°C（100.4°F）以上の発熱が発現した。
6. マウス蛋白質又はラブリズマブに含まれる添加物のいずれかに対する過敏症を有している。
7. 患者の試験参加の妨げになる、患者に何らかのリスクがもたらされる、あるいは患者の評価に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師が判断した疾患を有している。

前治療／併用療法

8. 過去に補体阻害薬の投与を受けたことがある、若しくは補体阻害薬の投与を現在受けている。
9. スクリーニング前 3 ヵ月以内にリツキシマブの投与を受けている。
10. スクリーニング前 3 ヵ月以内にミトキサントロンの投与を受けている。

11. スクリーニング前 3 週以内に免疫グロブリン静注療法を受けている。

臨床試験への参加状況／参加歴

12. スクリーニング前 30 日以内、又は他の治験薬の当該消失半減期の 5 倍の期間以内のいずれか長い期間に、他の治験薬投与試験に参加した、又は何らかの治験薬又は治験医療機器を使用した。

その他の除外基準

13. 妊婦、授乳婦又は本試験中に妊娠を希望する者。
14. 治験実施計画書に別段の記載がない限り、免疫系の機能に影響を与える可能性がある生物学的薬剤の投与を現在受けている、又は免疫系の機能に影響を与える可能性がある生物学的薬剤の投与を中止しているがスクリーニング来院までに当該薬剤の消失半減期の 5 倍の期間が経過していない。
15. 投与を受けた治験薬（エクリズマブ又はプラセボ）に関わらず、PREVENT 試験（ECU-NMO-301）に参加している。

治験薬、用法・用量：

被験薬は保存剤を含まない 10 mg/mL の無菌溶液で単回使用のバイアルで供給されるラブリズマブであり、患者の体重に基づき Day 1 に導入用量（2,400～3,000 mg）、Day 15 以降は 8 週ごとに 1 回の維持用量（3,000～3,600 mg）を非盲検下で静脈内投与した。ECU-NMO-301 試験のプラセボ群を外部対照として用いた。

治療期間：

スクリーニング期（最長 6 週間）、主要投与期（26 週間～約 2.5 年）、延長投与期（最長約 2 年間）

評価項目：

有効性：

［主要］

- 独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間

［副次］

- 独立評価委員会により判定された治験中再発の年間再発率（ARR）
- Hauser Ambulation Index（HAI）のベースラインからの臨床的に重要な変化（悪化）
- European Quality of Life Health 5-dimension questionnaire（EQ-5D）（index スコア及び VAS スコア）のベースラインからの変化量
- EDSS のベースラインからの臨床的に重要な悪化

薬物動態／薬力学的作用／免疫原性：

- 試験期間全体にわたるラブリズマブの血清中濃度の変化
- 試験期間全体にわたる遊離 C5 の血清中濃度の変化
- 試験期間全体にわたる抗薬物抗体（ADA）の有無及び抗体価

安全性：

- 有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合など

統計手法：

1. 有効性

有効性の主解析対象集団は FAS とし、Per-protocol 集団での解析も実施した。有効性の主要評価項目である「独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間」のラブリズマブ群と外部プラセボ群との比較では、log-rank 検定（両側有意水準 5%）を用いた。投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルからハザード比及びリスク低下を要約し、「独立評価委員会により判定された治験中再発」が認められなかった場合は Firth 法でハザード比、リスク低下、プロファイル尤度 95%信頼区間（CI）を推定することとした。各評価時点で「独立評価委員会により判定された治験中再発」が認められなかった患者割合の推定値とその 95% CI を算出し、両群の Kaplan-Meier 曲線を示した。なお、ラブリズマブ群と外部プラセボ群との評価期間の均衡を図るため、ラブリズマブ群より追跡期間が長かった外部プラセボ群の患者では、ラブリズマブ群での追跡期間の上限までを評価期間とし、それ以降に認められた再発は主解析に含めないこととした。

以下の順序で主要評価項目及び副次評価項目を評価し、閉検定手順で多重性を調整した。仮説検定を 1 から 6 の順序で行い、統計学的に有意でない評価項目（$p > 0.05$）が認められた場合には残りの評価項目は統計学的に有意ではないと判断し、p 値は nominal として示した。

評価項目			順位
主要評価項目	独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間		1
副次評価項目	独立評価委員会により判定された治験中再発のARR		2
	HAIのベースラインからの臨床的に重要な変化（悪化）		3
	EQ-5Dのベースラインからの変化量	EQ-5D indexスコアのベースラインからの変化量	4
		EQ-5D VASスコアのベースラインからの変化量	5
	EDSSのベースラインからの臨床的に重要な悪化		6

略語：ARR = 年間再発率；EDSS = Expanded Disability Status Scale；EQ-5D = European Quality of Life Health 5-dimension Questionnaire；HAI = Hauser Ambulation Index；VAS = visual analogue scale.

2. 安全性

本試験の安全性解析対象集団は、治験薬が 1 回以上投与されたすべての患者とした。安全性の評価項目としては、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 25.0 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）有害事象共通用語規準（CTCAE）version 5.0 で判定し、グレード 1 の有害事象を軽度、グレード 2 の有害事象を中等度、グレード 3～5 の有害事象を重度とした 3 分類で要約した。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。また、注目すべき有害事象として、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、「髄膜炎菌感染」を評価した。

結果の要約：

患者の内訳

本試験でラブリズマブが投与された患者は 58 名（日本人 9 名）であった。この 58 名中 56 名（96.6%）が主要投与期を完了し、2 名（3.4%、うち日本人 1 名）が主要投与期を中止した。中止した 2 名の中止理由はそれぞれ「有害事象」及び「医師の判断」（日本人）であった。主要投与期を完了した 56 名は延長投与期に移行した。

解析対象集団

治験薬が投与されたラブリズマブ群 58 名（日本人 9 名）、外部プラセボ群 47 名（日本人 5 名）を有効性の主解析対象集団である FAS とした。また、ラブリズマブ群 58 名（日本人 9 名）を安全性解析対象集団として主要投与期の安全性を評価した。

人口統計学的特性及びベースライン特性：

治験薬投与開始時の年齢の中央値（範囲）はラブリズマブ群 46.0 歳（18～74 歳）、外部プラセボ群 44.0 歳（21～75 歳）であった。いずれの群でも性別では女性（ラブリズマブ群 89.7%、外部プラセボ群 89.4%）、民族ではヒスパニック系又はラテン系以外（ラブリズマブ群 77.6%、外部プラセボ群 87.2%）、人種では白人（ラブリズマブ群 50.0%、外部プラセボ群 51.1%）が多かった。

NMOSD の初発症状発現時の年齢の中央値（範囲）はラブリズマブ群で 42.5 歳（16～73 歳）、外部プラセボ群で 38.0 歳（12～73 歳）であった。初発症状発現から NMOSD 診断までの期間の中央値はラブリズマブ群で 1.960 ヵ月（0.00～202.20 ヵ月）、外部プラセボ群で 9.510 ヵ月（0.00～269.24 ヵ月）であった。いずれの群でもベースラインの HAI、EQ-5D（index スコア、VAS スコア）、EDSS は一般的な NMOSD 患者集団の特性と同様であった。

スクリーニング前 24 ヵ月間の再発回数の中央値（範囲）はラブリズマブ群で 1.5 回（1～4 回）、外部プラセボ群で 3.0 回（2～6 回）であった。過去の再発期間中、ラブリズマブ群 43.1%、外部プラセボ群 68.1%に IST 又は免疫調節薬が投与されていた。スクリーニング前 24 ヵ月間の再発で認められた主な症状は、いずれの群でも視神経炎（ラブリズマブ群 43.1%、外部プラセボ群 46.8%）及び横断性脊髄炎（ラブリズマブ群 58.6%、外部プラセボ群 89.4%）であった。

有効性の結果：

FAS での「独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間」の結果を Table 2 に、その Kaplan-Meier 曲線を Figure 1（FAS 全体）、Figure 2（日本人集団）に示す。FAS 全体での追跡評価期間の中央値（範囲）はラブリズマブ群（58 名）で 73.50 週（11.00～117.71 週）、外部プラセボ群（47 名）で 36.00 週（1.86～117.71 週）であり、日本人集団での追跡評価期間の中央値（範囲）はラブリズマブ群（9 名）で 71.86 週（53.00～86.86 週）、外部プラセボ群（5 名）で 34.14 週（7.71～86.86 週）であった。

FAS 全体での「独立評価委員会により判定された治験中再発」は、ラブリズマブ群では認められなかった一方（58 名中 0 名、0.0%）、外部プラセボ群では 47 名中 20 名（42.6%）に認められた。「独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間」は、外部プラセボ群と比較してラブリズマブ群で統計学的に有意に良好な結果が得られ、再発リスクの低下率は 98.6%であった（ハザード比［95% CI］：0.014［0.000, 0.103］、log-rank 検定：$p < 0.0001$）。また、有

効性の主要評価項目に対して実施した感度分析の解析結果は主解析で得られた結果を支持するものであり、再発リスク低下に対するラブリズマブの効果の頑健性が示された。さらに、有効性の主要評価項目を傾向スコアで層別化した感度分析、stabilized Inverse Probability Treatment Weights（sIPTW）で重み付けした感度分析でも主解析と同様の結果が得られ、群間のベースライン特性の差は主解析の結果に大きな影響を及ぼさなかった。
有効性の副次評価項目である「独立評価委員会により判定された治験中再発の ARR」及び「HAI のベースラインからの臨床的に重要な悪化」で外部プラセボ群と比較してラブリズマブ群で統計学的に有意な効果が認められた。さらに、「EQ-5D index スコアのベースラインからの変化量」では統計学的な有意差は認められなかったものの（p = 0.0567）、「EQ-5D VAS スコアのベースラインからの変化量」及び「EDSS のベースラインからの臨床的に重要な悪化」の評価でもラブリズマブ群の良好な結果が得られた。日本人集団でも、主要評価項目及びほとんどの副次評価項目の結果は全体集団と同様であり、ラブリズマブの良好な有効性が認められた。

安全性の結果：
本試験での治験薬投与期間の中央値は安全性解析対象集団全体で 73.14 週、日本人集団で 66.14 週であった。安全性解析対象集団全体（58 名）での有害事象の発現割合は 91.4%であり、主な有害事象は「COVID-19」及び「頭痛」（各 24.1%）、「背部痛」（12.1%）、「関節痛」及び「尿路感染」（各 10.3%）であった。なお、2022 年 7 月 15 日カットオフデータでは、主要投与期に発現した有害事象 3 件（「頭痛」、「口腔ヘルペス」、「幻覚」）が新たに報告された。いずれの事象も非重篤であり治験薬との因果関係はなしと判断された。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 44.8%であり、主な事象は「注入に伴う反応」（6.9%）及び「頭痛」（5.2%）であった。重篤な有害事象の発現割合は 13.8%であり、いずれの重篤な有害事象も各 1 名に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 名に認められた。死亡した患者は認められなかった。有害事象の発現割合は投与開始後時間経過とともに低下し、PT 別の事象でも同様の傾向がみられた。髄膜炎菌感染が 2 名に発現したが、いずれの患者も後遺症なく回復した。日本人集団でも、日本人特有の安全性の問題は認められなかった。

薬物動態、薬力学的作用、ポピュレーション薬物動態解析の結果：
NMOSD 患者にラブリズマブを体重に基づく導入用量、さらには維持用量で投与した結果、主要投与期全体で血清中ラブリズマブ濃度は治療域閾値の 175 μg/mL を超えて維持され、ラブリズマブによる急速、完全かつ持続的な終末補体阻害（血清中遊離 C5 濃度が 0.5 μg/mL 未満）が認められた。日本人集団でも全体集団と同様のプロファイルを示した。
線形クリアランスと体重補正した PK パラメータを用いた 2-コンパートメント PK モデルによって、静脈内投与後の血清中ラブリズマブ濃度-時間プロファイルが示された。得られたデータから、本モデルによって重要な PK パラメータ（CL、コンパートメント間クリアランス［Q］、中央コンパートメントの分布容積［Vc］、末梢コンパートメントの分布容積［Vp］）を適切に推定することができた。

免疫原性：
本試験では、5 名（8.6%）の患者が既存の免疫原性を有していた。このうち 1 名では Week 26 に ADA 陽性（抗体価 1：3）が認められたが、既存の免疫原性と判断された。いずれの患者で

も中和抗体は認められなかった。なお、ラブリズマブの薬物動態、薬力学的作用、安全性、有効性に対する免疫原性の影響は認められなかった。

結論：

- 本試験では、主要評価項目である「独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間」で、外部プラセボ群と比較してラブリズマブ群で統計学的に有意に良好な結果が得られた。また、副次評価項目である「独立評価委員会により判定された治験中再発のARR」及び「HAI のベースラインからの臨床的に重要な悪化」で、外部プラセボ群と比較してラブリズマブ群で統計学的に有意な効果が認められた。さらに、「EQ-5D index スコアのベースラインからの変化量」では統計学的な有意差は認められなかったものの、「EQ-5D VAS スコアのベースラインからの変化量」及び「EDSS のベースラインからの臨床的に重要な悪化」の評価でもラブリズマブ群の良好な結果が得られた。
- ラブリズマブの安全性は良好であり、髄膜炎菌感染が 2 名に発現したが、いずれの患者も後遺症なく回復した。ラブリズマブの安全性は既知の安全性プロファイルと同様であった。
- 主要投与期全体で、NMOSD 患者に対し、ラブリズマブは終末補体（血清中遊離 C5）を急速、完全かつ持続的に阻害した。
- ラブリズマブ投与後に新たに ADA が認められた患者はいなかった。また、中和抗体も認められなかった。

Table 2:　独立評価委員会判定による初回の治験中再発までの期間（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］

		全体集団		日本人集団	
		外部プラセボ群 (N = 47)	ラブリズマブ群 (N = 58)	外部プラセボ群 (N = 5)	ラブリズマブ群 (N = 9)
独立評価委員会判定で治験中再発が認められた患者	n (%)	20 (42.6)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)
追跡評価期間（週）	中央値（最小値、最大値）	36.00 (1.86, 117.71)	73.50 (11.00, 117.71)	34.14 (7.71, 86.86)	71.86 (53.00, 86.86)
無再発割合	累積率 [a] (95% CI[b])				
24 週		0.740 (0.587, 0.843)	1.000 (1.000, 1.000)	0.600 (0.126, 0.882)	1.000 (1.000, 1.000)
48 週		0.632 (0.468, 0.758)	1.000 (1.000, 1.000)	0.600 (0.126, 0.882)	1.000 (1.000, 1.000)
72 週		0.562 (0.389, 0.703)	1.000 (1.000, 1.000)	0.600 (0.126, 0.882)	1.000 (1.000, 1.000)
96 週		0.519 (0.341, 0.670)	1.000 (1.000, 1.000)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
120 週		NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
144 週		NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
無再発期間（週）	パーセンタイル [a]				
	10 パーセンタイル	7.71	NA	7.71	NA
	25 パーセンタイル	23.71	NA	10.29	NA
	50 パーセンタイル	103.14	NA	NA	NA
治療効果	p 値 [c]	−	<0.0001	−	−
	ハザード比 [d]（ラブリズマブ/外部プラセボ)	−	0.014	−	−
	95% CI[e]	−	(0.000, 0.103)	−	−
	リスク低下率（%）[d]（ラブリズマブ/外部プラセボ）	−	98.6	−	−
	95% CI[e]	−	(89.7, 100.0)	−	−
	E-value				
	推定値	−	24.68	−	−
	95% CI の上限 [f]	−	8.33	−	−

注：外部プラセボ群は ECU-NMO-301 試験で収集されたデータを使用した。ラブリズマブ群より追跡期間が長かった外部プラセボ群の患者では、ラブリズマブ群での追跡期間の上限までを評価期間とした。COVID-19 による投与の未実施又は遅延によって評価期間を打切りとした。

[a] Kaplan-Meier 法に基づく。

[b] 相補的二重対数変換に基づく。

[c] log-rank 検定に基づく。

[d] Cox 比例ハザードモデルに基づき Firth 法で調整。

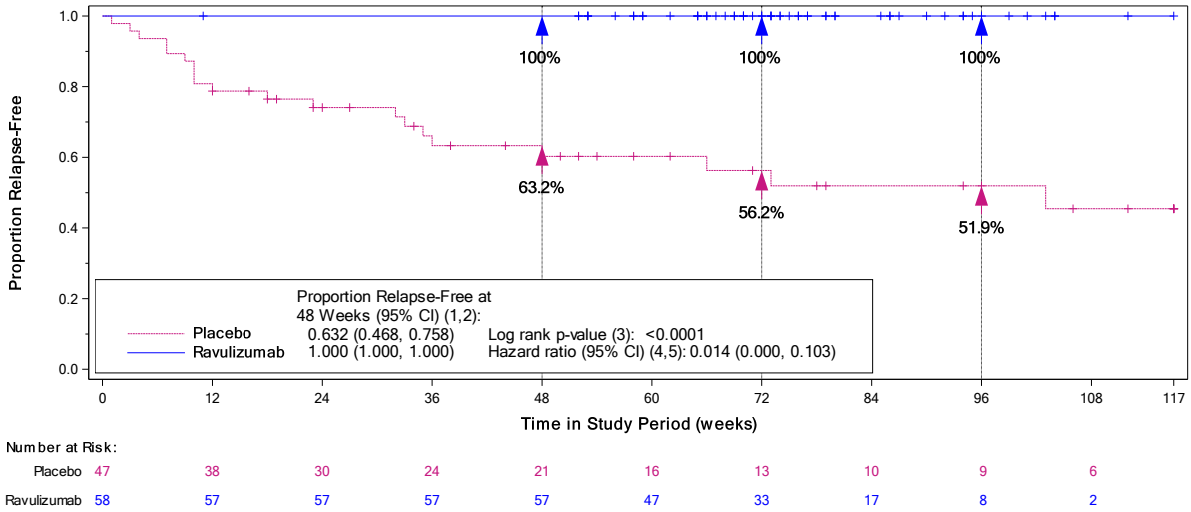
[e] Wald 信頼区間又はプロファイル尤度信頼限界。

[f] リスク比として構築。推定された治療効果に影響する交絡の程度を定量化する tipping point 解析。

略語: CI = 信頼区間; NA = 該当なし.

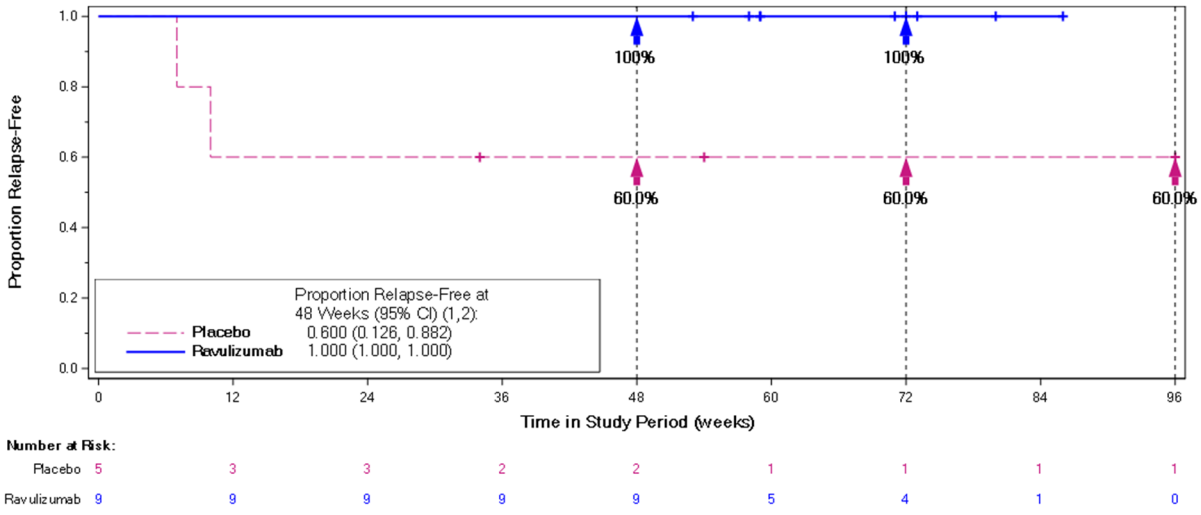
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.1.1.J.

Figure 1:　独立評価委員会判定による初回の治験中再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］



注：外部プラセボ群は ECU-NMO-301 試験で収集されたデータを使用した。独立評価委員会判定で治験中再発が認められなかった患者は試験期間終了時までを評価期間とした。ラブリズマブ群より追跡期間が長かった外部プラセボ群の患者では、ラブリズマブ群での追跡期間の上限までを評価期間とした。
1 Kaplan-Meier 法に基づく。
2 相補的二重対数変換に基づく。
3 log-rank 検定に基づく。
4 Cox 比例ハザードモデルに基づき Firth 法で調整した。
5 Wald 信頼区間又はプロファイル尤度信頼限界。
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Figure 14.2.1.1.1.

Figure 2:　独立評価委員会判定による初回の治験中再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（日本人集団）［ALXN1210-NMO-307 試験］



注：外部プラセボ群は ECU-NMO-301 試験で収集されたデータを使用した。独立評価委員会判定で治験中再発が認められなかった患者は試験期間終了時までを評価期間とした。ラブリズマブ群より追跡期間が長かった外部プラセボ群の患者では、ラブリズマブ群での追跡期間の上限までを評価期間とした。
1 Kaplan-Meier 法に基づく。
2 相補的二重対数変換に基づく。
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR Figure 14.2.1.1.1.J.

1.2　付録

● 有害事象

NMO-307 試験で認められた有害事象の状況を以下に示す。

種類	全体	日本人集団
すべて	Table 14.3.1.3.3.1	Table 14.3.1.3.3.1.J
因果関係あり	Table 14.3.1.3.5	Table 14.3.1.3.5.J
重篤	Table 14.3.1.3.8.1	Table 14.3.1.3.8.1.J
投与中止	Table 14.3.1.3.12	－

● 個別症例の詳細

NMO-307 試験で死亡に至った有害事象は認められなかった。その他の重篤な有害事象の詳細を以下に示す。

2.　その他の重篤な有害事象の詳細

1.3　長期データの要約（2022 年 7 月 15 日カットオフ時点までのデータ）

国際共同第 3 相試験【治験実施計画書番号:ALXN1210-NMO-307】の長期データの概要を Table 3 に示す。

Table 3:　第 3 相試験【治験実施計画書番号：ALXN1210-NMO-307】（長期データ）

結果の要約：

ラブリズマブの NMOSD 患者に対する長期投与時の有効性及び安全性を評価するため、2022 年 7 月 15 日にデータカットオフを実施した（臨床検査、PK/PD、免疫原性のデータカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日）。本データカットオフ時点は延長投与期で 56 名にラブリズマブが投与されていた。また、延長投与期にはすべての患者でラブリズマブ 10 mg/mL 製剤が 100 mg/mL 製剤に切り替えられた。

患者の内訳

本試験でラブリズマブが投与された患者は 58 名（日本人 9 名）であった。この 58 名中 56 名（96.6%）が主要投与期を完了し、2 名（3.4%、うち日本人 1 名）が主要投与期を中止した。中止した 2 名の中止理由はそれぞれ「有害事象」及び「医師の判断」（日本人）であった。

解析対象集団

治験薬が投与されたラブリズマブ群 58 名（日本人 9 名）を安全性解析対象集団とした。

有効性の結果：

FAS 全体での追跡評価期間の中央値（範囲）はラブリズマブ群（58 名）で 90.93 週（11.00～135.14 週）、外部プラセボ群（47 名）で 36.00 週（1.86～135.14 週）であり、日本人集団での追跡評価期間の中央値（範囲）はラブリズマブ群（9 名）で 89.29 週（58.14～104.29 週）、外部プラセボ群（5 名）で 34.14 週（7.71～96.14 週）であった。

FAS 全体での「独立評価委員会により判定された治験中再発」は、ラブリズマブ群では認められなかった一方（58 名中 0 名、0.0%）、外部プラセボ群では 47 名中 20 名（42.6%）に認められた。「独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間」は、外部プラセボ群と比較してラブリズマブ群で統計学的に有意に良好な結果が得られ、再発リスクの低下率は 98.7%であった（ハザード比［95% CI］：0.013［0.000, 0.093］、log-rank 検定：$p < 0.0001$）。

安全性の結果：

本試験での治験薬投与期間の中央値は安全性解析対象集団全体で 89.93 週、日本人集団で 82.14 週であった。安全性解析対象集団全体（58 名）での有害事象の発現割合は 93.1%であり、主な有害事象は「COVID-19」（34.5%）、及び「頭痛」（31.0%）、「背部痛」及び「関節痛」（12.1%）、「尿路感染」及び「上気道感染」（各 10.3%）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 44.8%であり、主な事象は「注入に伴う反応」（6.9%）及び「頭痛」（5.2%）であった。重篤な有害事象の発現割合は 19.0%であり、いずれの重篤な有害事象も各 1 名に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は主要投与期に 1 名に認められた。死亡した患者は認められなかった。有害事象の発現割合は投与開始後時間経過とともに低下し、PT 別の事象でも同様の傾向がみられた。主要投与期に髄膜炎菌感染が 2 名に発現したが、いずれの患者

も後遺症なく回復した。日本人集団でも、日本人特有の安全性の問題は認められなかった。

結論：

- 本試験では、主要評価項目である「独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間」で、外部プラセボ群と比較してラブリズマブ群で統計学的に有意に良好な結果が得られ、延長投与期でもラブリズマブ群で「独立評価委員会により判定された治験中再発」は認められなかった。
- 主要投与期及び延長投与期でのラブリズマブの安全性は良好であり、主要投与期に髄膜炎菌感染が 2 名に発現したが、いずれの患者も後遺症なく回復した。ラブリズマブの安全性は既知の安全性プロファイルと同様であった。

Table 4:　独立評価委員会判定による初回の治験中再発までの期間（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］（2022 年 7 月 15 日カットオフ時点）

		全体集団		日本人集団	
		外部プラセボ群 (N = 47)	ラブリズマブ群 (N = 58)	外部プラセボ群 (N = 5)	ラブリズマブ群 (N = 9)
独立評価委員会判定で治験中再発が認められた患者	n (%)	20 (42.6)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)
追跡評価期間（週）	中央値（最小値、最大値）	36.00 (1.86, 135.14)	90.93 (11.00, 135.14)	34.14 (7.71, 96.14)	89.29 (58.14, 104.29)
無再発割合	累積率 [a] (95% CI[b])				
24 週		0.740 (0.587, 0.843)	1.000 (1.000, 1.000)	0.600 (0.126, 0.882)	1.000 (1.000, 1.000)
48 週		0.632 (0.468, 0.758)	1.000 (1.000, 1.000)	0.600 (0.126, 0.882)	1.000 (1.000, 1.000)
72 週		0.562 (0.389, 0.703)	1.000 (1.000, 1.000)	0.600 (0.126, 0.882)	1.000 (1.000, 1.000)
96 週		0.519 (0.341, 0.670)	1.000 (1.000, 1.000)	0.600 (0.126, 0.882)	1.000 (1.000, 1.000)
120 週		0.454 (0.262, 0.628)	1.000 (1.000, 1.000)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
144 週		NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
無再発期間（週）	パーセンタイル [a]				
	10 パーセンタイル	7.71	NA	7.71	NA
	25 パーセンタイル	23.71	NA	10.29	NA
	50 パーセンタイル	103.14	NA	NA	NA
治療効果	p 値 [c]	−	<0.0001	−	−
	ハザード比 [d]（ラブリズマブ/外部プラセボ）	−	0.013	−	−
	95% CI[e]	−	(0.000, 0.093)	−	−
	リスク低下率（%）[d]（ラブリズマブ/外部プラセボ）	−	98.7	−	−
	95% CI[e]	−	(90.7, 100.0)	−	−
	E-value				
	推定値	−	26.09	−	−
	95% CI の上限 [f]	−	8.90	−	−

注：外部プラセボ群は ECU-NMO-301 試験で収集されたデータを使用した。ラブリズマブ群より追跡期間が長かった外部プラセボ群の患者では、ラブリズマブ群での追跡期間の上限までを評価期間とした。COVID-19 による投与の未実施又は遅延によって評価期間を打切りとした。

[a] Kaplan-Meier 法に基づく。

[b] 相補的二重対数変換に基づく。

[c] log-rank 検定に基づく。

[d] Cox 比例ハザードモデルに基づき Firth 法で調整。

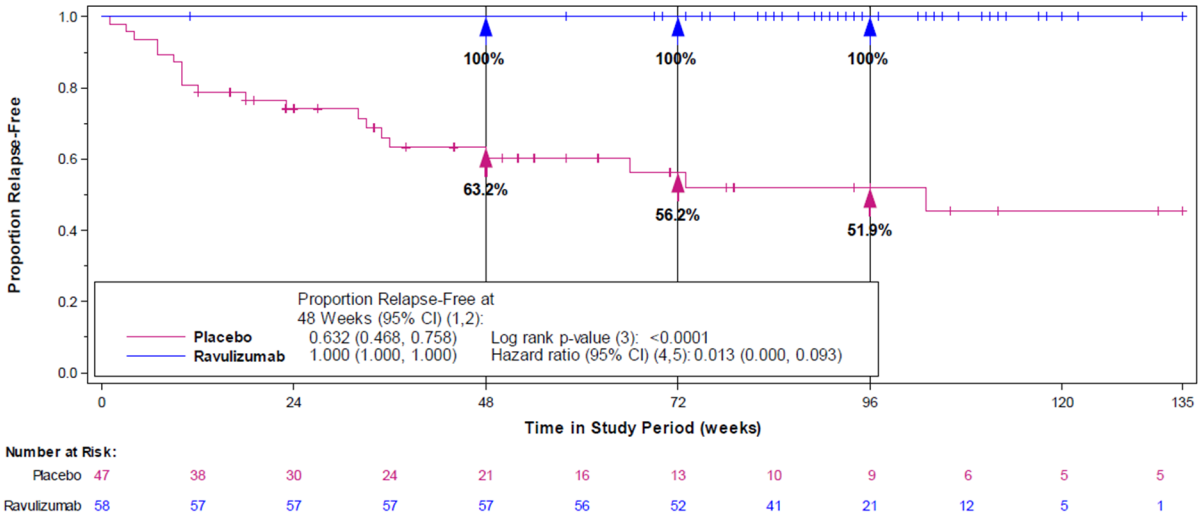
[e] Wald 信頼区間又はプロファイル尤度信頼限界。

[f] リスク比として構築。推定された治療効果に影響する交絡の程度を定量化する tipping point 解析。

略語: CI = 信頼区間; NA = 該当なし.

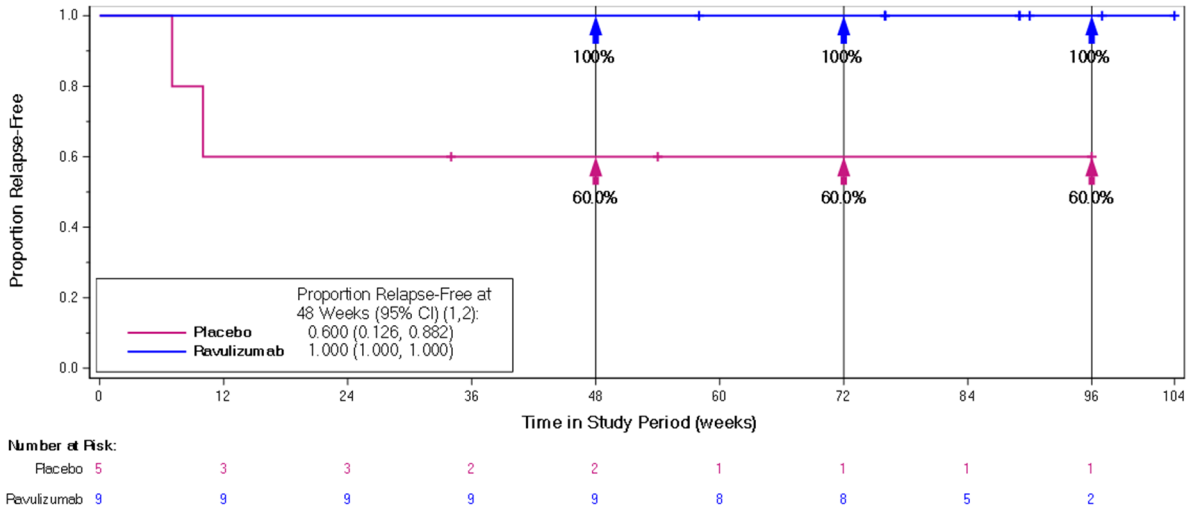
Source: 5.3.5.1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR addendum Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.1.1J.

Figure 3:　独立評価委員会判定による初回の治験中再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（Full Analysis Set）［ALXN1210-NMO-307 試験］（2022 年 7 月 15 日カットオフ時点）



注：外部プラセボ群は ECU-NMO-301 試験で収集されたデータを使用した。独立評価委員会判定で治験中再発が認められなかった患者は試験期間終了時までを評価期間とした。ラブリズマブ群より追跡期間が長かった外部プラセボ群の患者では、ラブリズマブ群での追跡期間の上限までを評価期間とした。
1 Kaplan-Meier 法に基づく。
2 相補的二重対数変換に基づく。
3 log-rank 検定に基づく。
4 Cox 比例ハザードモデルに基づき Firth 法で調整した。
5 Wald 信頼区間又はプロファイル尤度信頼限界。
Source: 5.3.5.1-1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR addendum Figure 14.2.1.1.1.

Figure 4:　独立評価委員会判定による初回の治験中再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（日本人集団）［ALXN1210-NMO-307 試験］（2022 年 7 月 15 日カットオフ時点）



注：外部プラセボ群は ECU-NMO-301 試験で収集されたデータを使用した。独立評価委員会判定で治験中再発が認められなかった患者は試験期間終了時までを評価期間とした。ラブリズマブ群より追跡期間が長かった外部プラセボ群の患者では、ラブリズマブ群での追跡期間の上限までを評価期間とした。
1 Kaplan-Meier 法に基づく。
2 相補的二重対数変換に基づく。
Source: 5.3.5.1-1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR addendum Figure 14.2.1.1.1.J.

1.4　付録

●　長期データでの有害事象

NMO-307 試験で認められた有害事象の状況を以下に示す。

種類	全体	日本人集団
すべて	Table 14.3.1.3.3.1	Table 14.3.1.3.3.1.J
因果関係あり	Table 14.3.1.3.5	Table 14.3.1.3.5.J
重篤	Table 14.3.1.3.8.1	Table 14.3.1.3.8.1.J
投与中止	Table 14.3.1.3.12	－

●　個別症例の詳細

NMO-307 試験で死亡に至った有害事象は認められなかった。その他の重篤な有害事象の詳細は 5.3.5.1-1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR addendum narratives に示す。

●　重篤な有害事象の一覧表

NMO-307 試験で認められた重篤な有害事象の一覧表は 5.3.5.1-1 項 ALXN1210-NMO-307 CSR addendum Listing 16.2.7.1.3 に示す。

Table 14.3.1.3.3.1
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=84.1 Events n	 Rate per 100 PY	 Patients n (%)
Events and Patients with Events	328	390.2	53 (91.4)
血液およびリンパ系障害	4	4.8	4 (6.9)
リンパ節症	3	3.6	3 (5.2)
貧血	1	1.2	1 (1.7)
心臓障害	1	1.2	1 (1.7)
頻脈	1	1.2	1 (1.7)
耳および迷路障害	7	8.3	5 (8.6)
回転性めまい	2	2.4	2 (3.4)
耳痛	1	1.2	1 (1.7)
耳異常感覚	2	2.4	1 (1.7)
耳鳴	1	1.2	1 (1.7)
頭位性回転性めまい	1	1.2	1 (1.7)
内分泌障害	2	2.4	2 (3.4)
甲状腺嚢腫	1	1.2	1 (1.7)
甲状腺腫瘤	1	1.2	1 (1.7)
眼障害	9	10.7	6 (10.3)
眼瞼炎	2	2.4	2 (3.4)
アレルギー性結膜炎	1	1.2	1 (1.7)
眼の障害	1	1.2	1 (1.7)
眼痛	1	1.2	1 (1.7)
眼部不快感	1	1.2	1 (1.7)
眼充血	1	1.2	1 (1.7)
霧視	1	1.2	1 (1.7)
視力障害	1	1.2	1 (1.7)
胃腸障害	32	38.1	22 (37.9)
便秘	5	5.9	4 (6.9)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.3.1
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=84.1 Events n	 Rate per 100 PY	 Patients n (%)
嘔吐	5	5.9	4 (6.9)
下痢	3	3.6	3 (5.2)
胃食道逆流性疾患	4	4.8	3 (5.2)
悪心	2	2.4	2 (3.4)
腹部膨満	1	1.2	1 (1.7)
歯槽骨吸収	1	1.2	1 (1.7)
肛門失禁	1	1.2	1 (1.7)
口内乾燥	1	1.2	1 (1.7)
消化不良	2	2.4	1 (1.7)
食中毒	1	1.2	1 (1.7)
胃潰瘍	1	1.2	1 (1.7)
歯周病	2	2.4	1 (1.7)
口内炎	3	3.6	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	36	42.8	17 (29.3)
発熱	6	7.1	5 (8.6)
悪寒	5	5.9	3 (5.2)
疲労	3	3.6	3 (5.2)
倦怠感	3	3.6	3 (5.2)
非心臓性胸痛	3	3.6	3 (5.2)
ワクチン接種部位疼痛	3	3.6	3 (5.2)
無力症	2	2.4	2 (3.4)
疼痛	2	2.4	2 (3.4)
胸部不快感	1	1.2	1 (1.7)
胸痛	1	1.2	1 (1.7)
炎症	1	1.2	1 (1.7)
インフルエンザ様疾患	2	2.4	1 (1.7)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.3.1
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=84.1 Events n	 Rate per 100 PY	 Patients n (%)
注射部位反応	1	1.2	1 (1.7)
腫脹	1	1.2	1 (1.7)
顔面腫脹	1	1.2	1 (1.7)
ワクチン接種部位そう痒感	1	1.2	1 (1.7)
肝胆道系障害	1	1.2	1 (1.7)
脂肪肝	1	1.2	1 (1.7)
免疫系障害	4	4.8	3 (5.2)
免疫反応	3	3.6	2 (3.4)
節足動物咬傷アレルギー	1	1.2	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	66	78.5	37 (63.8)
ＣＯＶＩＤ－１９	14	16.7	14 (24.1)
尿路感染	7	8.3	6 (10.3)
膀胱炎	7	8.3	5 (8.6)
上気道感染	5	5.9	5 (8.6)
上咽頭炎	3	3.6	3 (5.2)
副鼻腔炎	3	3.6	3 (5.2)
結膜炎	2	2.4	2 (3.4)
口腔ヘルペス	2	2.4	2 (3.4)
歯周炎	2	2.4	2 (3.4)
気管支炎	1	1.2	1 (1.7)
蜂巣炎	1	1.2	1 (1.7)
髄膜炎菌性脳炎	1	1.2	1 (1.7)
歯肉炎	1	1.2	1 (1.7)
単純ヘルペス	2	2.4	1 (1.7)
感染	1	1.2	1 (1.7)
椎間板炎	1	1.2	1 (1.7)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.3.1
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=84.1 Events n	 Rate per 100 PY	 Patients n (%)
喉頭炎	1	1.2	1 (1.7)
髄膜炎菌性敗血症	1	1.2	1 (1.7)
鼻ヘルペス	1	1.2	1 (1.7)
爪囲炎	1	1.2	1 (1.7)
肺炎	1	1.2	1 (1.7)
急性ＣＯＶＩＤ－１９後症候群	1	1.2	1 (1.7)
鼻炎	1	1.2	1 (1.7)
ステノトロフォモナス感染	1	1.2	1 (1.7)
足部白癬	1	1.2	1 (1.7)
癜風	1	1.2	1 (1.7)
歯感染	1	1.2	1 (1.7)
ウイルス性咽頭炎	1	1.2	1 (1.7)
外陰部腟カンジダ症	1	1.2	1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	18	21.4	12 (20.7)
注入に伴う反応	7	8.3	4 (6.9)
アルコール中毒	1	1.2	1 (1.7)
軟骨損傷	1	1.2	1 (1.7)
脳振盪	1	1.2	1 (1.7)
関節脱臼	1	1.2	1 (1.7)
靱帯捻挫	1	1.2	1 (1.7)
四肢損傷	1	1.2	1 (1.7)
肉離れ	1	1.2	1 (1.7)
腰椎穿刺後症候群	1	1.2	1 (1.7)
肋骨骨折	1	1.2	1 (1.7)
皮膚擦過傷	1	1.2	1 (1.7)
歯牙破折	1	1.2	1 (1.7)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.3.1
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=84.1 Events n	 Rate per 100 PY	 Patients n (%)
臨床検査	11	13.1	8 (13.8)
肝酵素上昇	2	2.4	2 (3.4)
リンパ球数減少	2	2.4	2 (3.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1.2	1 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.2	1 (1.7)
血中クレアチニン増加	1	1.2	1 (1.7)
ヘモグロビン減少	1	1.2	1 (1.7)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	1	1.2	1 (1.7)
尿潜血	2	2.4	1 (1.7)
代謝および栄養障害	5	5.9	5 (8.6)
高血糖	2	2.4	2 (3.4)
高コレステロール血症	1	1.2	1 (1.7)
低カリウム血症	1	1.2	1 (1.7)
ビタミンD欠乏	1	1.2	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	32	38.1	23 (39.7)
背部痛	8	9.5	7 (12.1)
関節痛	6	7.1	6 (10.3)
筋肉痛	3	3.6	3 (5.2)
筋拘縮	3	3.6	2 (3.4)
頚部痛	2	2.4	2 (3.4)
四肢痛	2	2.4	2 (3.4)
関節腫脹	1	1.2	1 (1.7)
四肢不快感	1	1.2	1 (1.7)
筋痙縮	1	1.2	1 (1.7)
筋骨格不快感	1	1.2	1 (1.7)
骨盤変形	1	1.2	1 (1.7)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.3.1
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=84.1 Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
関節周囲炎	1	1.2	1 (1.7)
関節リウマチ	1	1.2	1 (1.7)
変形性脊椎症	1	1.2	1 (1.7)
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）	4	4.8	4 (6.9)
乳腺浸潤性小葉癌	1	1.2	1 (1.7)
皮膚の新生物	1	1.2	1 (1.7)
皮膚乳頭腫	1	1.2	1 (1.7)
子宮平滑筋腫	1	1.2	1 (1.7)
神経系障害	43	51.2	17 (29.3)
頭痛	24	28.6	14 (24.1)
浮動性めまい	4	4.8	4 (6.9)
片頭痛	4	4.8	3 (5.2)
錯感覚	3	3.6	2 (3.4)
感覚鈍麻	1	1.2	1 (1.7)
記憶障害	2	2.4	1 (1.7)
嗅覚錯誤	1	1.2	1 (1.7)
失神寸前の状態	1	1.2	1 (1.7)
感覚障害	1	1.2	1 (1.7)
傾眠	1	1.2	1 (1.7)
失神	1	1.2	1 (1.7)
精神障害	10	11.9	6 (10.3)
不安	2	2.4	2 (3.4)
不眠症	2	2.4	2 (3.4)
抑うつ気分	1	1.2	1 (1.7)
うつ病	1	1.2	1 (1.7)
心的外傷後ストレス障害	1	1.2	1 (1.7)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.3.1
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=84.1 Events n	 Rate per 100 PY	 Patients n (%)
ねごと	1	1.2	1 (1.7)
自殺念慮	2	2.4	1 (1.7)
腎および尿路障害	10	11.9	5 (8.6)
排尿困難	2	2.4	2 (3.4)
急性腎障害	1	1.2	1 (1.7)
血尿	1	1.2	1 (1.7)
蛋白尿	1	1.2	1 (1.7)
有痛性排尿困難	5	5.9	1 (1.7)
生殖系および乳房障害	2	2.4	2 (3.4)
閉経期症状	1	1.2	1 (1.7)
外陰腟そう痒症	1	1.2	1 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	11.9	9 (15.5)
咳嗽	3	3.6	3 (5.2)
呼吸困難	1	1.2	1 (1.7)
鼻出血	2	2.4	1 (1.7)
しゃっくり	1	1.2	1 (1.7)
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	1	1.2	1 (1.7)
アレルギー性鼻炎	1	1.2	1 (1.7)
副鼻腔うっ血	1	1.2	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	16	19.0	12 (20.7)
ざ瘡	2	2.4	2 (3.4)
脱毛症	2	2.4	2 (3.4)
発疹	2	2.4	2 (3.4)
皮膚炎	1	1.2	1 (1.7)
皮膚乾燥	1	1.2	1 (1.7)
湿疹	1	1.2	1 (1.7)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.3.1
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=84.1 Events n	 Rate per 100 PY	 Patients n (%)
紅斑	1	1.2	1 (1.7)
過角化	1	1.2	1 (1.7)
陥入爪	1	1.2	1 (1.7)
そう痒症	1	1.2	1 (1.7)
乾癬	1	1.2	1 (1.7)
敏感肌	1	1.2	1 (1.7)
蕁麻疹	1	1.2	1 (1.7)
血管障害	5	5.9	4 (6.9)
高血圧	2	2.4	2 (3.4)
深部静脈血栓症	1	1.2	1 (1.7)
リンパ浮腫	2	2.4	1 (1.7)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.3.1.J
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term
Safety Set Japanese Patients

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=9) Patient-Years (PY)=11.8 Events n	 Rate per 100 PY	 Patients n (%)
Events and Patients with Events	52	442.1	9 (100.0)
耳および迷路障害	1	8.5	1 (11.1)
耳鳴	1	8.5	1 (11.1)
眼障害	2	17.0	1 (11.1)
眼瞼炎	1	8.5	1 (11.1)
アレルギー性結膜炎	1	8.5	1 (11.1)
胃腸障害	6	51.0	3 (33.3)
下痢	1	8.5	1 (11.1)
歯周病	2	17.0	1 (11.1)
口内炎	3	25.5	1 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	8.5	1 (11.1)
注射部位反応	1	8.5	1 (11.1)
肝胆道系障害	1	8.5	1 (11.1)
脂肪肝	1	8.5	1 (11.1)
免疫系障害	1	8.5	1 (11.1)
免疫反応	1	8.5	1 (11.1)
感染症および寄生虫症	10	85.0	7 (77.8)
膀胱炎	2	17.0	2 (22.2)
上気道感染	2	17.0	2 (22.2)
感染	1	8.5	1 (11.1)
鼻ヘルペス	1	8.5	1 (11.1)
口腔ヘルペス	1	8.5	1 (11.1)
爪囲炎	1	8.5	1 (11.1)
歯周炎	1	8.5	1 (11.1)
足部白癬	1	8.5	1 (11.1)
傷害、中毒および処置合併症	2	17.0	2 (22.2)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.3.1.J
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term
Safety Set Japanese Patients

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=9) Patient-Years (PY)=11.8 Events n	 Rate per 100 PY	 Patients n (%)
肋骨骨折	1	8.5	1 (11.1)
皮膚擦過傷	1	8.5	1 (11.1)
臨床検査	5	42.5	3 (33.3)
リンパ球数減少	2	17.0	2 (22.2)
血中クレアチニン増加	1	8.5	1 (11.1)
尿潜血	2	17.0	1 (11.1)
代謝および栄養障害	3	25.5	3 (33.3)
高血糖	2	17.0	2 (22.2)
低カリウム血症	1	8.5	1 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	5	42.5	4 (44.4)
背部痛	3	25.5	2 (22.2)
関節痛	1	8.5	1 (11.1)
変形性脊椎症	1	8.5	1 (11.1)
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	17.0	2 (22.2)
乳腺浸潤性小葉癌	1	8.5	1 (11.1)
皮膚乳頭腫	1	8.5	1 (11.1)
神経系障害	4	34.0	3 (33.3)
頭痛	4	34.0	3 (33.3)
腎および尿路障害	3	25.5	2 (22.2)
排尿困難	1	8.5	1 (11.1)
血尿	1	8.5	1 (11.1)
蛋白尿	1	8.5	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	5	42.5	4 (44.4)
皮膚炎	1	8.5	1 (11.1)
皮膚乾燥	1	8.5	1 (11.1)
湿疹	1	8.5	1 (11.1)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.3.1.J
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term
Safety Set Japanese Patients

	Ravulizumab (N=9) Patient-Years (PY)=11.8		
System Organ Class Preferred Term	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
紅斑	1	8.5	1 (11.1)
過角化	1	8.5	1 (11.1)
血管障害	1	8.5	1 (11.1)
深部静脈血栓症	1	8.5	1 (11.1)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.5
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term by Grouped Relationship
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=84.1 Related Events n	Related Rate per 100 PY	Related Patients n (%)	Not Related Events n	Not Related Rate per 100 PY	Not Related Patients n (%)
Events and Patients with Events	38	45.2	26 (44.8)	290	345.0	52 (89.7)
血液およびリンパ系障害	1	1.2	1 (1.7)	3	3.6	3 (5.2)
リンパ節症	1	1.2	1 (1.7)	2	2.4	2 (3.4)
貧血	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
心臓障害	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
頻脈	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
耳および迷路障害	0	0.0	0 (0.0)	7	8.3	5 (8.6)
耳異常感覚	0	0.0	0 (0.0)	2	2.4	1 (1.7)
回転性めまい	0	0.0	0 (0.0)	2	2.4	2 (3.4)
耳痛	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
耳鳴	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
頭位性回転性めまい	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
内分泌障害	0	0.0	0 (0.0)	2	2.4	2 (3.4)
甲状腺嚢腫	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
甲状腺腫瘤	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
眼障害	0	0.0	0 (0.0)	9	10.7	6 (10.3)
眼瞼炎	0	0.0	0 (0.0)	2	2.4	2 (3.4)
アレルギー性結膜炎	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
眼の障害	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
眼痛	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
眼部不快感	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
眼充血	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
霧視	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
視力障害	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.5
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term by Grouped Relationship
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=84.1					
	Related			Not Related		
	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
胃腸障害	3	3.6	3 (5.2)	29	34.5	20 (34.5)
下痢	2	2.4	2 (3.4)	1	1.2	1 (1.7)
嘔吐	1	1.2	1 (1.7)	4	4.8	3 (5.2)
便秘	0	0.0	0 (0.0)	5	5.9	4 (6.9)
胃食道逆流性疾患	0	0.0	0 (0.0)	4	4.8	3 (5.2)
口内炎	0	0.0	0 (0.0)	3	3.6	1 (1.7)
消化不良	0	0.0	0 (0.0)	2	2.4	1 (1.7)
悪心	0	0.0	0 (0.0)	2	2.4	2 (3.4)
歯周病	0	0.0	0 (0.0)	2	2.4	1 (1.7)
腹部膨満	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
歯槽骨吸収	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
肛門失禁	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
口内乾燥	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
食中毒	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
胃潰瘍	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	6	7.1	3 (5.2)	30	35.7	17 (29.3)
悪寒	2	2.4	1 (1.7)	3	3.6	2 (3.4)
倦怠感	2	2.4	2 (3.4)	1	1.2	1 (1.7)
発熱	1	1.2	1 (1.7)	5	5.9	4 (6.9)
胸部不快感	1	1.2	1 (1.7)	0	0.0	0 (0.0)
疲労	0	0.0	0 (0.0)	3	3.6	3 (5.2)
非心臓性胸痛	0	0.0	0 (0.0)	3	3.6	3 (5.2)
ワクチン接種部位疼痛	0	0.0	0 (0.0)	3	3.6	3 (5.2)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.5
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term by Grouped Relationship
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=84.1 Related Events n	Related Rate per 100 PY	Related Patients n (%)	Not Related Events n	Not Related Rate per 100 PY	Not Related Patients n (%)
無力症	0	0.0	0 (0.0)	2	2.4	2 (3.4)
インフルエンザ様疾患	0	0.0	0 (0.0)	2	2.4	1 (1.7)
疼痛	0	0.0	0 (0.0)	2	2.4	2 (3.4)
胸痛	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
炎症	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
注射部位反応	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
腫脹	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
顔面腫脹	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
ワクチン接種部位そう痒感	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
肝胆道系障害	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
脂肪肝	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
免疫系障害	0	0.0	0 (0.0)	4	4.8	3 (5.2)
免疫反応	0	0.0	0 (0.0)	3	3.6	2 (3.4)
節足動物咬傷アレルギー	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	11	13.1	9 (15.5)	55	65.4	33 (56.9)
膀胱炎	2	2.4	2 (3.4)	5	5.9	4 (6.9)
尿路感染	2	2.4	2 (3.4)	5	5.9	4 (6.9)
上気道感染	2	2.4	2 (3.4)	3	3.6	3 (5.2)
上咽頭炎	1	1.2	1 (1.7)	2	2.4	2 (3.4)
副鼻腔炎	1	1.2	1 (1.7)	2	2.4	2 (3.4)
髄膜炎菌性脳炎	1	1.2	1 (1.7)	0	0.0	0 (0.0)
髄膜炎菌性敗血症	1	1.2	1 (1.7)	0	0.0	0 (0.0)
肺炎	1	1.2	1 (1.7)	0	0.0	0 (0.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0.0	0 (0.0)	14	16.7	14 (24.1)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.5
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term by Grouped Relationship
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=84.1					
	Related			Not Related		
	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
結膜炎	0	0.0	0 (0.0)	2	2.4	2 (3.4)
単純ヘルペス	0	0.0	0 (0.0)	2	2.4	1 (1.7)
口腔ヘルペス	0	0.0	0 (0.0)	2	2.4	2 (3.4)
歯周炎	0	0.0	0 (0.0)	2	2.4	2 (3.4)
気管支炎	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
蜂巣炎	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
歯肉炎	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
感染	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
椎間板炎	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
喉頭炎	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
鼻ヘルペス	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
爪囲炎	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
急性ＣＯＶＩＤ－１９後症候群	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
鼻炎	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
ステノトロフォモナス感染	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
足部白癬	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
癜風	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
歯感染	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
ウイルス性咽頭炎	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
外陰部腟カンジダ症	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	7	8.3	4 (6.9)	11	13.1	8 (13.8)
注入に伴う反応	7	8.3	4 (6.9)	0	0.0	0 (0.0)
アルコール中毒	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
軟骨損傷	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.5
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term by Grouped Relationship
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=84.1 Related Events n	Related Rate per 100 PY	Related Patients n (%)	Not Related Events n	Not Related Rate per 100 PY	Not Related Patients n (%)
脳振盪	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
関節脱臼	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
靱帯捻挫	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
四肢損傷	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
肉離れ	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
腰椎穿刺後症候群	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
肋骨骨折	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
皮膚擦過傷	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
歯牙破折	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
臨床検査	2	2.4	2 (3.4)	9	10.7	7 (12.1)
リンパ球数減少	2	2.4	2 (3.4)	0	0.0	0 (0.0)
肝酵素上昇	0	0.0	0 (0.0)	2	2.4	2 (3.4)
尿潜血	0	0.0	0 (0.0)	2	2.4	1 (1.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
血中クレアチニン増加	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
ヘモグロビン減少	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
代謝および栄養障害	0	0.0	0 (0.0)	5	5.9	5 (8.6)
高血糖	0	0.0	0 (0.0)	2	2.4	2 (3.4)
高コレステロール血症	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
低カリウム血症	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
ビタミンD欠乏	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	1	1.2	1 (1.7)	31	36.9	23 (39.7)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.5
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term by Grouped Relationship
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=84.1 Related Events n	Related Rate per 100 PY	Related Patients n (%)	Not Related Events n	Not Related Rate per 100 PY	Not Related Patients n (%)
関節リウマチ	1	1.2	1 (1.7)	0	0.0	0 (0.0)
背部痛	0	0.0	0 (0.0)	8	9.5	7 (12.1)
関節痛	0	0.0	0 (0.0)	6	7.1	6 (10.3)
筋拘縮	0	0.0	0 (0.0)	3	3.6	2 (3.4)
筋肉痛	0	0.0	0 (0.0)	3	3.6	3 (5.2)
頚部痛	0	0.0	0 (0.0)	2	2.4	2 (3.4)
四肢痛	0	0.0	0 (0.0)	2	2.4	2 (3.4)
関節腫脹	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
四肢不快感	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
筋痙縮	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
筋骨格不快感	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
骨盤変形	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
関節周囲炎	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
変形性脊椎症	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
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	0.0	0 (0.0)	4	4.8	4 (6.9)
乳腺浸潤性小葉癌	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
皮膚の新生物	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
皮膚乳頭腫	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
子宮平滑筋腫	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
神経系障害	3	3.6	3 (5.2)	40	47.6	17 (29.3)
頭痛	3	3.6	3 (5.2)	21	25.0	14 (24.1)
浮動性めまい	0	0.0	0 (0.0)	4	4.8	4 (6.9)
片頭痛	0	0.0	0 (0.0)	4	4.8	3 (5.2)
錯感覚	0	0.0	0 (0.0)	3	3.6	2 (3.4)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.5
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term by Grouped Relationship
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=84.1					
	Related			Not Related		
	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
記憶障害	0	0.0	0 (0.0)	2	2.4	1 (1.7)
感覚鈍麻	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
嗅覚錯誤	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
失神寸前の状態	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
感覚障害	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
傾眠	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
失神	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
精神障害	0	0.0	0 (0.0)	10	11.9	6 (10.3)
不安	0	0.0	0 (0.0)	2	2.4	2 (3.4)
不眠症	0	0.0	0 (0.0)	2	2.4	2 (3.4)
自殺念慮	0	0.0	0 (0.0)	2	2.4	1 (1.7)
抑うつ気分	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
うつ病	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
心的外傷後ストレス障害	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
ねごと	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
腎および尿路障害	0	0.0	0 (0.0)	10	11.9	5 (8.6)
有痛性排尿困難	0	0.0	0 (0.0)	5	5.9	1 (1.7)
排尿困難	0	0.0	0 (0.0)	2	2.4	2 (3.4)
急性腎障害	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
血尿	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
蛋白尿	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
生殖系および乳房障害	0	0.0	0 (0.0)	2	2.4	2 (3.4)
閉経期症状	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
外陰膣そう痒症	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.5
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term by Grouped Relationship
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=84.1					
	Related			Not Related		
	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0 (0.0)	10	11.9	9 (15.5)
咳嗽	0	0.0	0 (0.0)	3	3.6	3 (5.2)
鼻出血	0	0.0	0 (0.0)	2	2.4	1 (1.7)
呼吸困難	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
しゃっくり	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
アレルギー性鼻炎	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
副鼻腔うっ血	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	4	4.8	4 (6.9)	12	14.3	10 (17.2)
脱毛症	1	1.2	1 (1.7)	1	1.2	1 (1.7)
発疹	1	1.2	1 (1.7)	1	1.2	1 (1.7)
紅斑	1	1.2	1 (1.7)	0	0.0	0 (0.0)
蕁麻疹	1	1.2	1 (1.7)	0	0.0	0 (0.0)
ざ瘡	0	0.0	0 (0.0)	2	2.4	2 (3.4)
皮膚炎	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
皮膚乾燥	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
湿疹	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
過角化	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
陥入爪	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
そう痒症	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
乾癬	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
敏感肌	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)
血管障害	0	0.0	0 (0.0)	5	5.9	4 (6.9)
高血圧	0	0.0	0 (0.0)	2	2.4	2 (3.4)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.5
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term by Grouped Relationship
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=84.1 Related Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)	Not Related Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
リンパ浮腫	0	0.0	0 (0.0)	2	2.4	1 (1.7)
深部静脈血栓症	0	0.0	0 (0.0)	1	1.2	1 (1.7)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.5.J
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term by Grouped Relationship
Safety Set Japanese Patients

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=9) Patient-Years (PY)=11.8 Related Events n	Related Rate per 100 PY	Related Patients n (%)	Not Related Events n	Not Related Rate per 100 PY	Not Related Patients n (%)
Events and Patients with Events	6	51.0	5 (55.6)	46	391.1	9 (100.0)
耳および迷路障害	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)
耳鳴	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)
眼障害	0	0.0	0 (0.0)	2	17.0	1 (11.1)
眼瞼炎	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)
アレルギー性結膜炎	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)
胃腸障害	0	0.0	0 (0.0)	6	51.0	3 (33.3)
口内炎	0	0.0	0 (0.0)	3	25.5	1 (11.1)
歯周病	0	0.0	0 (0.0)	2	17.0	1 (11.1)
下痢	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)
注射部位反応	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)
肝胆道系障害	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)
脂肪肝	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)
免疫系障害	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)
免疫反応	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)
感染症および寄生虫症	2	17.0	1 (11.1)	8	68.0	6 (66.7)
膀胱炎	1	8.5	1 (11.1)	1	8.5	1 (11.1)
上気道感染	1	8.5	1 (11.1)	1	8.5	1 (11.1)
感染	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)
鼻ヘルペス	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)
口腔ヘルペス	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)
爪囲炎	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)
歯周炎	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.5.J
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term by Grouped Relationship
Safety Set Japanese Patients

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=9) Patient-Years (PY)=11.8 Related Events n	Related Rate per 100 PY	Related Patients n (%)	Not Related Events n	Not Related Rate per 100 PY	Not Related Patients n (%)
足部白癬	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	0 (0.0)	2	17.0	2 (22.2)
肋骨骨折	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)
皮膚擦過傷	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)
臨床検査	2	17.0	2 (22.2)	3	25.5	2 (22.2)
リンパ球数減少	2	17.0	2 (22.2)	0	0.0	0 (0.0)
尿潜血	0	0.0	0 (0.0)	2	17.0	1 (11.1)
血中クレアチニン増加	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)
代謝および栄養障害	0	0.0	0 (0.0)	3	25.5	3 (33.3)
高血糖	0	0.0	0 (0.0)	2	17.0	2 (22.2)
低カリウム血症	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	0 (0.0)	5	42.5	4 (44.4)
背部痛	0	0.0	0 (0.0)	3	25.5	2 (22.2)
関節痛	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)
変形性脊椎症	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)
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	0.0	0 (0.0)	2	17.0	2 (22.2)
乳腺浸潤性小葉癌	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)
皮膚乳頭腫	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)
神経系障害	1	8.5	1 (11.1)	3	25.5	3 (33.3)
頭痛	1	8.5	1 (11.1)	3	25.5	3 (33.3)
腎および尿路障害	0	0.0	0 (0.0)	3	25.5	2 (22.2)
排尿困難	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)
血尿	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)
蛋白尿	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.5.J
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term by Grouped Relationship
Safety Set Japanese Patients

	Ravulizumab (N=9) Patient-Years (PY)=11.8					
	Related			Not Related		
System Organ Class Preferred Term	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
皮膚および皮下組織障害	1	8.5	1 (11.1)	4	34.0	4 (44.4)
紅斑	1	8.5	1 (11.1)	0	0.0	0 (0.0)
皮膚炎	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)
皮膚乾燥	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)
湿疹	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)
過角化	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)
血管障害	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)
深部静脈血栓症	0	0.0	0 (0.0)	1	8.5	1 (11.1)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.8.1
Treatment Emergent Serious Adverse Events (TESAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=84.1 Events n	 Rate per 100 PY	 Patients n (%)
Events and Patients with Events	8	9.5	8 (13.8)
感染症および寄生虫症	5	5.9	5 (8.6)
髄膜炎菌性脳炎	1	1.2	1 (1.7)
感染	1	1.2	1 (1.7)
椎間板炎	1	1.2	1 (1.7)
髄膜炎菌性敗血症	1	1.2	1 (1.7)
肺炎	1	1.2	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	1	1.2	1 (1.7)
変形性脊椎症	1	1.2	1 (1.7)
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）	1	1.2	1 (1.7)
乳腺浸潤性小葉癌	1	1.2	1 (1.7)
精神障害	1	1.2	1 (1.7)
自殺念慮	1	1.2	1 (1.7)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.8.1.J
Treatment Emergent Serious Adverse Events (TESAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term
Safety Set Japanese Patients

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=9) Patient-Years (PY)=11.8 Events n	 Rate per 100 PY	 Patients n (%)
Events and Patients with Events	3	25.5	3 (33.3)
感染症および寄生虫症	1	8.5	1 (11.1)
感染	1	8.5	1 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	1	8.5	1 (11.1)
変形性脊椎症	1	8.5	1 (11.1)
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）	1	8.5	1 (11.1)
乳腺浸潤性小葉癌	1	8.5	1 (11.1)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.12
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) Resulting in Withdrawal from Study Drug
Safety Set

Preferred Term	Ravulizumab (N=58) n (%)
Patients with Events Resulting in Withdrawal from the Study Drug	1 (1.7)
気管支炎	1 (1.7)
髄膜炎菌性脳炎	1 (1.7)
ステノトロフォモナス感染	1 (1.7)

PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

1.　　死亡に至った有害事象の詳細

なし

2. その他の重篤な有害事象の詳細

Patient ID: [redacted]				
Treatment Arm: Ravulizumab	Race: White	Country: Australia	Sex: F	Age: 1[redacted]
Medical History [1]: OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER, PERSISTENT DEPRESSIVE DISORDER, SOCIAL ANXIETY DISORDER, MORPHOEA, MIGRAINE WITH AURA, URINARY TRACT INFECTION				
Treatment First Dose Day [2]: Day 1	Last Dose Day [2]: Day 517			
Concomitant Medication [3]: MYCOPHENOLATE MOFETIL, PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE, PREDNISOLONE, FERRIC HYDROXIDE POLYMALTOSE COMPLEX, SERTRALINE, SERTRALINE, DIHYDROCODEINE, ASCORBIC ACID; BIOTIN;CALCIUM CARBONATE; CALCIUM PANTOTHENATE; CHROMIUM NICOTINATE; COLECALCIFEROL; CUPRIC OXIDE; CYANOCOBALAMIN; FERROUS FUMARATE; FOLIC ACID; MAGNESIUM HYDROXIDE; MANGANESE GLUCONATE; NICOTINAMIDE; PHYTOMENADIONE; POTASSIUM IODIDE; PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE; RETINOL; RIBOFLAVIN; SELENOMETHIONINE; SODIUM MOLYBDATE; THIAMINE HYDROCHLORIDE; TOCOPHERYL ACETATE; ZINC GLUCONATE, FERRIC CARBOXYMALTOSE, AMOXICILLIN TRIHYDRATE; CLAVULANATE POTASSIUM, TOZINAMERAN, PARACETAMOL, ONDANSETRON, TOZINAMERAN, SERTRALINE, SERTRALINE, TOZINAMERAN, BENZYLPENICILLIN SODIUM, HYDROCORTISONE, VANCOMYCIN, CEFTRIAXONE, LIDOCAINE HYDROCHLORIDE, PARACETAMOL, DEXAMETHASONE, ACICLOVIR, CAFFEINE, PANTOPRAZOLE, PHENOXYMETHYLPENICILLIN POTASSIUM, PREDNISOLONE				
Non-Serious Adverse Event [4]: ANAEMIA, PAROSMIA, RASH, UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION, DIZZINESS, VIRAL PHARYNGITIS, ARTHRALGIA, POST LUMBAR PUNCTURE SYNDROME				

Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Start Day/ End Day [2]	Relationship [5]	Action Taken [6]	Other Action Taken [7]	Outcome [8]	Severity
髄膜炎菌性敗血症	MENINGOCOCCAL SEPSIS	Day 483/ Day 490	R	NC	M, NDT	RD/RD	Severe

治験責任医師の見解：「髄膜炎菌性敗血症」は、入院のため重篤、治験薬と関連ありと判断した。

Patient ID: [redacted]				
Treatment Arm: Ravulizumab	Race: White	Country: Spain	Sex: F	Age: 4[redacted]
Medical History [1]: PNEUMOTHORAX, HEAD INJURY, INTRACRANIAL ANEURYSM				
Treatment First Dose Day [2]: Day 1	Last Dose Day [2]: Day 14			
Concomitant Medication [3]: PARACETAMOL, METOCLOPRAMIDE, PARACETAMOL, MIDAZOLAM, DEXAMETHASONE, VANCOMYCIN, ACICLOVIR, LINEZOLID, PROPOFOL, AMPICILLIN, FENTANYL, PANTOPRAZOLE, GLUCONATE SODIUM; MAGNESIUM CHLORIDE HEXAHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM ACETATE TRIHYDRATE; SODIUM CHLORIDE, SODIUM CHLORIDE, CEFTRIAXONE, CARBOHYDRATES NOS; ELECTROLYTES NOS; FATTY ACIDS NOS; MINERALS NOS; PROTEINS NOS; VITAMINS NOS, ENOXAPARIN SODIUM, BUDESONIDE; FORMOTEROL FUMARATE, LEVOFLOXACIN				
Non-Serious Adverse Event [4]: MUSCLE CONTRACTURE, ASTHENIA, FATIGUE, DIZZINESS, CHEST PAIN, VOMITING, MYALGIA, HEADACHE, STENOTROPHOMONAS INFECTION, BRONCHITIS				

Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Start Day/ End Day [2]	Relationship [5]	Action Taken [6]	Other Action Taken [7]	Outcome [8]	Severity
髄膜炎菌性脳炎	MENINGOCOCCAL MENINGO-ENCEPHALITIS	Day 22/ Day 36	R	W	M, NDT	RD/RD	Severe

治験責任医師の見解：「髄膜炎菌性脳炎」は、入院・生命を脅かすものであるため重篤、治験薬と関連ありと判断した。

Patient ID: [redacted]				
Treatment Arm: Ravulizumab	Race: White	Country: UK	Sex: F	Age: 7[redacted]
Medical History [1]: ANAEMIA VITAMIN B12 DEFICIENCY, OEDEMA PERIPHERAL, ARTHRITIS, CEREBROVASCULAR DISORDER, ASTHMA, HYPERTENSION, HYPOTHYROIDISM, HYSTERECTOMY, CARDIAC MURMUR				
Treatment First Dose Day [2]: Day 1		Last Dose Day [2]: Day 351		
Concomitant Medication [3]: BECLOMETASONE DIPROPIONATE, VITAMINS NOS, SALBUTAMOL, HYDROXOCOBALAMIN, LEVOTHYROXINE, PARACETAMOL, CETIRIZINE, CALCIUM CARBONATE; COLECALCIFEROL, GABAPENTIN, ALENDRONIC ACID, LANSOPRAZOLE, MYCOPHENOLATE MOFETIL, PREDNISOLONE, MECOBALAMIN, PHENOXYMETHYLPENICILLIN, COVID-19 VACCINE NRVV AD (CHADOX1 NCOV-19), ATORVASTATIN, CLOPIDOGREL, AMLODIPINE, IBUPROFEN, GABAPENTIN, TOZINAMERAN, INFLUENZA VACCINE, RAMIPRIL, AMOXICILLIN; CLAVULANATE POTASSIUM, I.V. SOLUTIONS, OXYGEN, PREDNISOLONE, CLARITHROMYCIN, AMOXICILLIN; CLAVULANATE POTASSIUM, CLARITHROMYCIN, PREDNISOLONE, MACROGOL 3350; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM BICARBONATE; SODIUM CHLORIDE				
Non-Serious Adverse Event [4]: ACUTE KIDNEY INJURY, CONSTIPATION				

Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Start Day/ End Day [2]	Relationship [5]	Action Taken [6]	Other Action Taken [7]	Outcome [8]	Severity
肺炎	COMMUNITY AQUIRED PNEUMONIA	Day 291/ Day 323	R	INT	M, NDT	RD/RD	Severe
治験責任医師の見解：「肺炎」は、入院のため重篤、治験薬と関連ありと判断した。							

Patient ID: [redacted]							
Treatment Arm: Ravulizumab	Race: Black or African American	Country: USA		Sex: F			Age: 4[redacted]
Medical History [1]: VITAMIN D DEFICIENCY, HYPERTENSION, BACK PAIN, INSOMNIA, BLINDNESS, MUSCLE SPASMS							
Treatment First Dose Day [2]: Day 1		Last Dose Day [2]: Day 514					
Concomitant Medication [3]: HYDROCHLOROTHIAZIDE; LOSARTAN POTASSIUM, METOPROLOL, ASCORBIC ACID, MELATONIN, CARBAMAZEPINE, MAGNESIUM, AMLODIPINE, POLYVINYL ALCOHOL; POVIDONE, COLECALCIFEROL, AMOXICILLIN; CLAVULANATE POTASSIUM, METHYLPREDNISOLONE, METHYLPREDNISOLONE, TOZINAMERAN, TOZINAMERAN							
Non-Serious Adverse Event [4]: TOOTH FRACTURE, SINUSITIS, BACK PAIN							
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Start Day/ End Day [2]	Relationship [5]	Action Taken [6]	Other Action Taken [7]	Outcome [8]	Severity
椎間板炎	LUMBAR DISCITIS	Day 275/ Day 278	NR	NC	M	RD/RD	Severe
治験責任医師の見解：「椎間板炎」は、入院のため重篤、治験薬と関連なしと判断した。							

Patient ID: [redacted]				
Treatment Arm: Ravulizumab	Race: Asian	Country: Japan	Sex: F	Age: 4[redacted]
Medical History [1]: LYMPHOCYTE COUNT DECREASED, HAEMANGIOMA OF LIVER, SEASONAL ALLERGY, MENINGIOMA				
Treatment First Dose Day [2]: Day 1		Last Dose Day [2]: Day 351		
Concomitant Medication [3]: CARBAMAZEPINE, RISEDRONATE SODIUM, REBAMIPIDE, ELDECALCITOL, AZATHIOPRINE, LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE, PREGABALIN, PREDNISOLONE, TOZINAMERAN, TOZINAMERAN, SENNOSIDE A+B CALCIUM, LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE, EPHEDRINE HYDROCHLORIDE, PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE, PARACETAMOL, DROPERIDOL, CEFAZOLIN SODIUM, DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE, DESFLURANE, FENTANYL CITRATE, REMIFENTANIL HYDROCHLORIDE, PROPOFOL, ROCURONIUM BROMIDE, FLURBIPROFEN AXETIL, ALPROSTADIL ALFADEX, LANSOPRAZOLE, GENTAMICIN SULFATE, HEPARINOID, ELASOMERAN				
Non-Serious Adverse Event [4]: HEADACHE, HEADACHE, DERMATITIS, ARTHRALGIA				

Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Start Day/ End Day [2]	Relationship [5]	Action Taken [6]	Other Action Taken [7]	Outcome [8]	Severity
乳腺浸潤性小葉癌	INVASIVE LOBULAR CARCINOMA	Day 169/ -	NR	NC	NDT, O: DETAILED EXAMINA-TION	RI/RI	Severe

治験責任医師の見解：「乳腺浸潤性小葉癌」は、入院・その他の医学的に重要であるため重篤、治験薬と関連なしと判断した。

Patient ID: [redacted]				
Treatment Arm: Ravulizumab	Race: Black or African American	Country: USA	Sex: F	Age: 3[redacted]
Medical History [1]: DEPRESSION, SLEEP TALKING, NEURALGIA, NAUSEA, VOMITING, CONSTIPATION, DIZZINESS, PANCREATITIS, HICCUPS, PNEUMONIA ASPIRATION, DIPLOPIA, DYSPHAGIA, PARAESTHESIA, GOITRE, MUSCLE SPASTICITY, HEADACHE, RESPIRATORY TRACT CONGESTION, OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA SYNDROME, HYPERTENSION, SYNCOPE				
Treatment First Dose Day [2]: Day 1		Last Dose Day [2]: Day 761		
Concomitant Medication [3]: ONDANSETRON, BACLOFEN, AMITRIPTYLINE, LINACLOTIDE, VENLAFAXINE HYDROCHLORIDE, AMLODIPINE, HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE, LORAZEPAM, TRAZODONE HYDROCHLORIDE, HEPARIN, ALBUMIN HUMAN, CALCIUM GLUCONATE, HEPARIN, DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE, PARACETAMOL, ALBUMIN HUMAN, CALCIUM GLUCONATE, HEPARIN, ALBUMIN HUMAN, CALCIUM GLUCONATE, HEPARIN, DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE, PARACETAMOL, ALBUMIN HUMAN, CALCIUM GLUCONATE, HEPARIN, DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE, PARACETAMOL, ALBUMIN HUMAN, CALCIUM GLUCONATE, HEPARIN, DULOXETINE HYDROCHLORIDE, AMLODIPINE BESILATE, DULOXETINE HYDROCHLORIDE, PROMETHAZINE, AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE, LINACLOTIDE, HALOPERIDOL LACTATE, TOZINAMERAN, TOZINAMERAN, SOTROVIMAB				
Non-Serious Adverse Event [4]: VOMITING, PAIN, DIZZINESS, HEADACHE, MEMORY IMPAIRMENT, PARAESTHESIA, EAR PAIN, NON-CARDIAC CHEST PAIN, VISION BLURRED, EYE DISORDER, LIMB DISCOMFORT, HYPOAESTHESIA, FATIGUE, MEMORY IMPAIRMENT, SLEEP TALKING, ANAL INCONTINENCE, ASTHENIA, PARAESTHESIA, ALCOHOL POISONING, SUICIDAL IDEATION, COVID-19				

Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Start Day/ End Day [2]	Relationship [5]	Action Taken [6]	Other Action Taken [7]	Outcome [8]	Severity
自殺念慮	ACTIVE SUICIDAL IDEATION	Day 193/ Day 195	NR	NC	O: 72 HOUR PSYCHO-LOGICAL HOLD	RD/RD	Severe
治験責任医師の見解：「自殺念慮」は、入院のため重篤、治験薬と関連なしと判断した。							

Patient ID: [redacted]							
Treatment Arm: Ravulizumab		Race: Asian		Country: Japan		Sex: M	Age: 7[redacted]
Medical History [1]: PNEUMONIA, CRYPTORCHISM, HYPERTENSION, EXOSTOSIS OF JAW, HYPERURICAEMIA, PNEUMONIA, PERIODONTITIS							
Treatment First Dose Day [2]: Day 1			Last Dose Day [2]: Day 409				
Concomitant Medication [3]: AMLODIPINE BESILATE, FEBUXOSTAT, MECOBALAMIN, RABEPRAZOLE SODIUM, RISEDRONATE SODIUM, PREDNISOLONE, SULFAMETHOXAZOLE; TRIMETHOPRIM, TOZINAMERAN, TOZINAMERAN, INDACATEROL ACETATE; MOMETASONE FUROATE, AMBROXOL HYDROCHLORIDE, KETOPROFEN, CELECOXIB, REBAMIPIDE, LIDOCAINE, GADOTERIDOL							
Non-Serious Adverse Event [4]: UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION							
Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Start Day/ End Day [2]	Relationship [5]	Action Taken [6]	Other Action Taken [7]	Outcome [8]	Severity
変形性脊椎症	LUMBAR SPONDYLOSIS	Day 261/ -	NR	NC	M, NDT	RI/RI	Moderate
治験責任医師の見解：「変形性脊椎症」は、入院のため重篤、治験薬と関連なしと判断した。							

Patient ID: [redacted]				
Treatment Arm: Ravulizumab	Race: Asian	Country: Japan	Sex: F	Age: 6[redacted]
Medical History [1]: CONSTIPATION, OVARIAN CYST, BLINDNESS UNILATERAL, GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE, OSTEOPOROSIS, STEROID DIABETES, GINGIVAL ABSCESS, CATARACT				
Treatment First Dose Day [2]: Day 1	Last Dose Day [2]: Day 463			
Concomitant Medication [3]: LANSOPRAZOLE, ALENDRONATE SODIUM, PREDNISOLONE, PNEUMOCOCCAL VACCINE POLYSACCH 23V, TOZINAMERAN, TOZINAMERAN, INFLUENZA VACCINE, CEFTRIAXONE SODIUM, CEFTRIAXONE SODIUM, POTASSIUM CHLORIDE, CEFTRIAXONE SODIUM, LEVOFLOXACIN, ELASOMERAN				
Non-Serious Adverse Event [4]: INJECTION SITE REACTION, HYPERKERATOSIS, HEPATIC STEATOSIS, HYPOKALAEMIA, DIARRHOEA				

Serious Adverse Event (PT) [4]	Verbatim Term	Start Day/ End Day [2]	Relationship [5]	Action Taken [6]	Other Action Taken [7]	Outcome [8]	Severity
感染	INFECTION	Day 485/ Day 498	NR	NC	M, NDT	RD/RD	Moderate
治験責任医師の見解：「感染」は、入院のため重篤、治験薬と関連なしと判断した。							

F = female; M = male; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; UK = United Kingdom; USA = United States of America; WHO = World Health Organization.

[1] Medical history preferred terms are coded using MedDRA version 25.0.

[2] Relative to the first study drug infusion.

[3] Concomitant Medication is defined as any medication taken by a patient on or after the first dose of study drug. Medications are coded using WHO-Drug Dictionary version March 2022.

[4] Adverse Event preferred terms are coded using MedDRA version 25.0.

[5] NR = Not Related, R = Related.

[6] NC = Dose Not Changed; INT = Drug Interrupted; W = Drug Withdrawn.

[7] M = Medication; NDT = Non-Drug Therapy; O = Other.

[8] RI/RI = Recovering/Resolving; RD/RD = Recovered/Resolved.

Table 14.3.1.3.3.1
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=102.9 Events n	 Rate per 100 PY	 Patients n (%)
Events and Patients with Events	383	372.3	54 (93.1)
血液およびリンパ系障害	4	3.9	4 (6.9)
リンパ節症	3	2.9	3 (5.2)
貧血	1	1.0	1 (1.7)
心臓障害	1	1.0	1 (1.7)
頻脈	1	1.0	1 (1.7)
耳および迷路障害	10	9.7	5 (8.6)
回転性めまい	5	4.9	3 (5.2)
耳痛	1	1.0	1 (1.7)
耳異常感覚	2	1.9	1 (1.7)
耳鳴	1	1.0	1 (1.7)
頭位性回転性めまい	1	1.0	1 (1.7)
内分泌障害	2	1.9	2 (3.4)
甲状腺嚢腫	1	1.0	1 (1.7)
甲状腺腫瘤	1	1.0	1 (1.7)
眼障害	11	10.7	7 (12.1)
眼瞼炎	2	1.9	2 (3.4)
アレルギー性結膜炎	1	1.0	1 (1.7)
ドライアイ	1	1.0	1 (1.7)
眼の障害	1	1.0	1 (1.7)
眼痛	1	1.0	1 (1.7)
眼部不快感	1	1.0	1 (1.7)
眼充血	1	1.0	1 (1.7)
光視症	1	1.0	1 (1.7)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0

Table 14.3.1.3.3.1
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=102.9 Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
霧視	1	1.0	1 (1.7)
視力障害	1	1.0	1 (1.7)
胃腸障害	34	33.1	22 (37.9)
便秘	5	4.9	4 (6.9)
嘔吐	5	4.9	4 (6.9)
下痢	3	2.9	3 (5.2)
胃食道逆流性疾患	4	3.9	3 (5.2)
口内乾燥	2	1.9	2 (3.4)
悪心	2	1.9	2 (3.4)
腹部膨満	1	1.0	1 (1.7)
歯槽骨吸収	1	1.0	1 (1.7)
肛門失禁	1	1.0	1 (1.7)
消化不良	2	1.9	1 (1.7)
嚥下障害	1	1.0	1 (1.7)
食中毒	1	1.0	1 (1.7)
胃潰瘍	1	1.0	1 (1.7)
歯周病	2	1.9	1 (1.7)
口内炎	3	2.9	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	38	36.9	18 (31.0)
発熱	6	5.8	5 (8.6)
疲労	4	3.9	4 (6.9)
悪寒	5	4.9	3 (5.2)
倦怠感	3	2.9	3 (5.2)
非心臓性胸痛	3	2.9	3 (5.2)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0

Table 14.3.1.3.3.1
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term
Safety Set

	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=102.9		
System Organ Class Preferred Term	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
ワクチン接種部位疼痛	4	3.9	3 (5.2)
無力症	2	1.9	2 (3.4)
疼痛	2	1.9	2 (3.4)
胸部不快感	1	1.0	1 (1.7)
胸痛	1	1.0	1 (1.7)
炎症	1	1.0	1 (1.7)
インフルエンザ様疾患	2	1.9	1 (1.7)
注射部位反応	1	1.0	1 (1.7)
腫脹	1	1.0	1 (1.7)
顔面腫脹	1	1.0	1 (1.7)
ワクチン接種部位そう痒感	1	1.0	1 (1.7)
肝胆道系障害	2	1.9	2 (3.4)
脂肪肝	2	1.9	2 (3.4)
免疫系障害	4	3.9	3 (5.2)
免疫反応	3	2.9	2 (3.4)
節足動物咬傷アレルギー	1	1.0	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	85	82.6	43 (74.1)
COVID-19	21	20.4	20 (34.5)
上気道感染	7	6.8	6 (10.3)
尿路感染	7	6.8	6 (10.3)
膀胱炎	7	6.8	5 (8.6)
上咽頭炎	4	3.9	4 (6.9)
口腔ヘルペス	5	4.9	4 (6.9)
副鼻腔炎	3	2.9	3 (5.2)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0

Table 14.3.1.3.3.1
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=102.9 Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
結膜炎	2	1.9	2 (3.4)
帯状疱疹	2	1.9	2 (3.4)
歯周炎	2	1.9	2 (3.4)
肺炎	2	1.9	2 (3.4)
気管支炎	1	1.0	1 (1.7)
蜂巣炎	1	1.0	1 (1.7)
髄膜炎菌性脳炎	1	1.0	1 (1.7)
毛包炎	1	1.0	1 (1.7)
歯肉炎	1	1.0	1 (1.7)
単純ヘルペス	2	1.9	1 (1.7)
麦粒腫	1	1.0	1 (1.7)
感染	1	1.0	1 (1.7)
椎間板炎	1	1.0	1 (1.7)
喉頭炎	1	1.0	1 (1.7)
髄膜炎菌性敗血症	1	1.0	1 (1.7)
鼻ヘルペス	1	1.0	1 (1.7)
爪囲炎	1	1.0	1 (1.7)
急性COVID-19後症候群	1	1.0	1 (1.7)
気道感染	1	1.0	1 (1.7)
鼻炎	1	1.0	1 (1.7)
ステノトロフォモナス感染	1	1.0	1 (1.7)
足部白癬	1	1.0	1 (1.7)
癤風	1	1.0	1 (1.7)
歯感染	1	1.0	1 (1.7)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0

Table 14.3.1.3.3.1
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=102.9 Events n	 Rate per 100 PY	 Patients n (%)
ウイルス性咽頭炎	1	1.0	1 (1.7)
外陰部腟カンジダ症	1	1.0	1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	23	22.4	14 (24.1)
注入に伴う反応	7	6.8	4 (6.9)
肉離れ	2	1.9	2 (3.4)
歯牙破折	2	1.9	2 (3.4)
アルコール中毒	1	1.0	1 (1.7)
足関節部骨折	2	1.9	1 (1.7)
軟骨損傷	1	1.0	1 (1.7)
脳振盪	1	1.0	1 (1.7)
関節脱臼	1	1.0	1 (1.7)
靭帯捻挫	1	1.0	1 (1.7)
四肢損傷	1	1.0	1 (1.7)
腰椎穿刺後症候群	1	1.0	1 (1.7)
処置による疼痛	1	1.0	1 (1.7)
肋骨骨折	1	1.0	1 (1.7)
皮膚擦過傷	1	1.0	1 (1.7)
臨床検査	11	10.7	8 (13.8)
肝酵素上昇	2	1.9	2 (3.4)
リンパ球数減少	2	1.9	2 (3.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1.0	1 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.0	1 (1.7)
血中クレアチニン増加	1	1.0	1 (1.7)
ヘモグロビン減少	1	1.0	1 (1.7)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0

Table 14.3.1.3.3.1
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=102.9 Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
SARS-CoV-2検査陽性	1	1.0	1 (1.7)
尿潜血	2	1.9	1 (1.7)
代謝および栄養障害	5	4.9	5 (8.6)
高血糖	2	1.9	2 (3.4)
高コレステロール血症	1	1.0	1 (1.7)
低カリウム血症	1	1.0	1 (1.7)
ビタミンD欠乏	1	1.0	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	35	34.0	24 (41.4)
関節痛	7	6.8	7 (12.1)
背部痛	9	8.7	7 (12.1)
筋肉痛	3	2.9	3 (5.2)
筋拘縮	3	2.9	2 (3.4)
頚部痛	2	1.9	2 (3.4)
四肢痛	2	1.9	2 (3.4)
足変形	1	1.0	1 (1.7)
関節腫脹	1	1.0	1 (1.7)
四肢不快感	1	1.0	1 (1.7)
筋痙縮	1	1.0	1 (1.7)
筋骨格不快感	1	1.0	1 (1.7)
骨盤変形	1	1.0	1 (1.7)
関節周囲炎	1	1.0	1 (1.7)
関節リウマチ	1	1.0	1 (1.7)
変形性脊椎症	1	1.0	1 (1.7)
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）	4	3.9	4 (6.9)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0

Table 14.3.1.3.3.1
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=102.9 Events n	 Rate per 100 PY	 Patients n (%)
乳腺浸潤性小葉癌	1	1.0	1 (1.7)
皮膚の新生物	1	1.0	1 (1.7)
皮膚乳頭腫	1	1.0	1 (1.7)
子宮平滑筋腫	1	1.0	1 (1.7)
神経系障害	49	47.6	21 (36.2)
頭痛	28	27.2	18 (31.0)
浮動性めまい	4	3.9	4 (6.9)
片頭痛	4	3.9	3 (5.2)
錯感覚	3	2.9	2 (3.4)
失神	2	1.9	2 (3.4)
感覚鈍麻	1	1.0	1 (1.7)
記憶障害	2	1.9	1 (1.7)
視神経脊髄炎偽再発	1	1.0	1 (1.7)
嗅覚錯誤	1	1.0	1 (1.7)
失神寸前の状態	1	1.0	1 (1.7)
感覚障害	1	1.0	1 (1.7)
傾眠	1	1.0	1 (1.7)
精神障害	12	11.7	7 (12.1)
不安	2	1.9	2 (3.4)
うつ病	2	1.9	2 (3.4)
不眠症	2	1.9	2 (3.4)
抑うつ気分	1	1.0	1 (1.7)
幻覚	1	1.0	1 (1.7)
心的外傷後ストレス障害	1	1.0	1 (1.7)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0

Table 14.3.1.3.3.1
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=102.9 Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
ねごと	1	1.0	1 (1.7)
自殺念慮	2	1.9	1 (1.7)
腎および尿路障害	11	10.7	6 (10.3)
排尿困難	3	2.9	3 (5.2)
急性腎障害	1	1.0	1 (1.7)
血尿	1	1.0	1 (1.7)
蛋白尿	1	1.0	1 (1.7)
有痛性排尿困難	5	4.9	1 (1.7)
生殖系および乳房障害	3	2.9	3 (5.2)
月経中間期出血	1	1.0	1 (1.7)
閉経期症状	1	1.0	1 (1.7)
外陰腟そう痒症	1	1.0	1 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	11.7	10 (17.2)
咳嗽	3	2.9	3 (5.2)
呼吸困難	1	1.0	1 (1.7)
鼻出血	2	1.9	1 (1.7)
しゃっくり	1	1.0	1 (1.7)
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	1	1.0	1 (1.7)
胸膜肥厚	1	1.0	1 (1.7)
肺塞栓症	1	1.0	1 (1.7)
アレルギー性鼻炎	1	1.0	1 (1.7)
副鼻腔うっ血	1	1.0	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	19	18.5	13 (22.4)
ざ瘡	2	1.9	2 (3.4)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0

Table 14.3.1.3.3.1
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=102.9 Events n	 Rate per 100 PY	 Patients n (%)
脱毛症	2	1.9	2 (3.4)
湿疹	2	1.9	2 (3.4)
そう痒症	2	1.9	2 (3.4)
発疹	2	1.9	2 (3.4)
皮膚炎	1	1.0	1 (1.7)
アレルギー性皮膚炎	1	1.0	1 (1.7)
皮膚乾燥	1	1.0	1 (1.7)
紅斑	1	1.0	1 (1.7)
過角化	1	1.0	1 (1.7)
陥入爪	1	1.0	1 (1.7)
乾癬	1	1.0	1 (1.7)
敏感肌	1	1.0	1 (1.7)
蕁麻疹	1	1.0	1 (1.7)
血管障害	8	7.8	5 (8.6)
高血圧	4	3.9	3 (5.2)
深部静脈血栓症	2	1.9	2 (3.4)
リンパ浮腫	2	1.9	1 (1.7)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0

Table 14.3.1.3.3.1.J
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term
Safety Set Japanese Patients

	Ravulizumab (N=9) Patient-Years (PY)=14.5		
System Organ Class Preferred Term	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
Events and Patients with Events	56	385.3	9 (100.0)
耳および迷路障害	1	6.9	1 (11.1)
耳鳴	1	6.9	1 (11.1)
眼障害	2	13.8	1 (11.1)
眼瞼炎	1	6.9	1 (11.1)
アレルギー性結膜炎	1	6.9	1 (11.1)
胃腸障害	6	41.3	3 (33.3)
下痢	1	6.9	1 (11.1)
歯周病	2	13.8	1 (11.1)
口内炎	3	20.6	1 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	6.9	1 (11.1)
注射部位反応	1	6.9	1 (11.1)
肝胆道系障害	1	6.9	1 (11.1)
脂肪肝	1	6.9	1 (11.1)
免疫系障害	1	6.9	1 (11.1)
免疫反応	1	6.9	1 (11.1)
感染症および寄生虫症	12	82.6	7 (77.8)
膀胱炎	2	13.8	2 (22.2)
上気道感染	2	13.8	2 (22.2)
毛包炎	1	6.9	1 (11.1)
帯状疱疹	1	6.9	1 (11.1)
感染	1	6.9	1 (11.1)
鼻ヘルペス	1	6.9	1 (11.1)
口腔ヘルペス	1	6.9	1 (11.1)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0

Table 14.3.1.3.3.1.J
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term
Safety Set Japanese Patients

	Ravulizumab (N=9) Patient-Years (PY)=14.5		
System Organ Class Preferred Term	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
爪囲炎	1	6.9	1 (11.1)
歯周炎	1	6.9	1 (11.1)
足部白癬	1	6.9	1 (11.1)
傷害、中毒および処置合併症	2	13.8	2 (22.2)
肋骨骨折	1	6.9	1 (11.1)
皮膚擦過傷	1	6.9	1 (11.1)
臨床検査	5	34.4	3 (33.3)
リンパ球数減少	2	13.8	2 (22.2)
血中クレアチニン増加	1	6.9	1 (11.1)
尿潜血	2	13.8	1 (11.1)
代謝および栄養障害	3	20.6	3 (33.3)
高血糖	2	13.8	2 (22.2)
低カリウム血症	1	6.9	1 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	6	41.3	4 (44.4)
背部痛	4	27.5	2 (22.2)
関節痛	1	6.9	1 (11.1)
変形性脊椎症	1	6.9	1 (11.1)
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	13.8	2 (22.2)
乳腺浸潤性小葉癌	1	6.9	1 (11.1)
皮膚乳頭腫	1	6.9	1 (11.1)
神経系障害	4	27.5	3 (33.3)
頭痛	4	27.5	3 (33.3)
腎および尿路障害	3	20.6	2 (22.2)
排尿困難	1	6.9	1 (11.1)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0

Table 14.3.1.3.3.1.J
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term
Safety Set Japanese Patients

	Ravulizumab (N=9) Patient-Years (PY)=14.5		
System Organ Class Preferred Term	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
血尿	1	6.9	1 (11.1)
蛋白尿	1	6.9	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	6	41.3	4 (44.4)
皮膚炎	1	6.9	1 (11.1)
アレルギー性皮膚炎	1	6.9	1 (11.1)
皮膚乾燥	1	6.9	1 (11.1)
湿疹	1	6.9	1 (11.1)
紅斑	1	6.9	1 (11.1)
過角化	1	6.9	1 (11.1)
血管障害	1	6.9	1 (11.1)
深部静脈血栓症	1	6.9	1 (11.1)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0

Table 14.3.1.3.5
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term by Grouped Relationship
Safety Set

	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=102.9					
	Related			Not Related		
System Organ Class Preferred Term	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
Events and Patients with Events	39	37.9	26 (44.8)	344	334.4	53 (91.4)
血液およびリンパ系障害	1	1.0	1 (1.7)	3	2.9	3 (5.2)
リンパ節症	1	1.0	1 (1.7)	2	1.9	2 (3.4)
貧血	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
心臓障害	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
頻脈	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
耳および迷路障害	0	0.0	0 (0.0)	10	9.7	5 (8.6)
回転性めまい	0	0.0	0 (0.0)	5	4.9	3 (5.2)
耳異常感覚	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	1 (1.7)
耳痛	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
耳鳴	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
頭位性回転性めまい	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
内分泌障害	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	2 (3.4)
甲状腺嚢腫	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
甲状腺腫瘤	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
眼障害	0	0.0	0 (0.0)	11	10.7	7 (12.1)
眼瞼炎	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	2 (3.4)
アレルギー性結膜炎	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
ドライアイ	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
眼の障害	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
眼痛	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
眼部不快感	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.5
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term by Grouped Relationship
Safety Set

	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=102.9					
	Related			Not Related		
System Organ Class Preferred Term	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
眼充血	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
光視症	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
霧視	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
視力障害	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
胃腸障害	3	2.9	3 (5.2)	31	30.1	20 (34.5)
下痢	2	1.9	2 (3.4)	1	1.0	1 (1.7)
嘔吐	1	1.0	1 (1.7)	4	3.9	3 (5.2)
便秘	0	0.0	0 (0.0)	5	4.9	4 (6.9)
胃食道逆流性疾患	0	0.0	0 (0.0)	4	3.9	3 (5.2)
口内炎	0	0.0	0 (0.0)	3	2.9	1 (1.7)
口内乾燥	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	2 (3.4)
消化不良	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	1 (1.7)
悪心	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	2 (3.4)
歯周病	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	1 (1.7)
腹部膨満	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
歯槽骨吸収	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
肛門失禁	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
嚥下障害	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
食中毒	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
胃潰瘍	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	6	5.8	3 (5.2)	32	31.1	18 (31.0)
悪寒	2	1.9	1 (1.7)	3	2.9	2 (3.4)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.5
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term by Grouped Relationship
Safety Set

	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=102.9					
	Related			Not Related		
System Organ Class Preferred Term	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
倦怠感	2	1.9	2 (3.4)	1	1.0	1 (1.7)
発熱	1	1.0	1 (1.7)	5	4.9	4 (6.9)
胸部不快感	1	1.0	1 (1.7)	0	0.0	0 (0.0)
疲労	0	0.0	0 (0.0)	4	3.9	4 (6.9)
ワクチン接種部位疼痛	0	0.0	0 (0.0)	4	3.9	3 (5.2)
非心臓性胸痛	0	0.0	0 (0.0)	3	2.9	3 (5.2)
無力症	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	2 (3.4)
インフルエンザ様疾患	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	1 (1.7)
疼痛	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	2 (3.4)
胸痛	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
炎症	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
注射部位反応	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
腫脹	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
顔面腫脹	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
ワクチン接種部位そう痒感	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
肝胆道系障害	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	2 (3.4)
脂肪肝	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	2 (3.4)
免疫系障害	0	0.0	0 (0.0)	4	3.9	3 (5.2)
免疫反応	0	0.0	0 (0.0)	3	2.9	2 (3.4)
節足動物咬傷アレルギー	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	12	11.7	10 (17.2)	73	71.0	40 (69.0)
膀胱炎	2	1.9	2 (3.4)	5	4.9	4 (6.9)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.5
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term by Grouped Relationship
Safety Set

	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=102.9					
	Related			Not Related		
System Organ Class Preferred Term	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
上気道感染	2	1.9	2 (3.4)	5	4.9	4 (6.9)
尿路感染	2	1.9	2 (3.4)	5	4.9	4 (6.9)
上咽頭炎	1	1.0	1 (1.7)	3	2.9	3 (5.2)
副鼻腔炎	1	1.0	1 (1.7)	2	1.9	2 (3.4)
帯状疱疹	1	1.0	1 (1.7)	1	1.0	1 (1.7)
肺炎	1	1.0	1 (1.7)	1	1.0	1 (1.7)
髄膜炎菌性脳炎	1	1.0	1 (1.7)	0	0.0	0 (0.0)
髄膜炎菌性敗血症	1	1.0	1 (1.7)	0	0.0	0 (0.0)
COVID-19	0	0.0	0 (0.0)	21	20.4	20 (34.5)
口腔ヘルペス	0	0.0	0 (0.0)	5	4.9	4 (6.9)
結膜炎	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	2 (3.4)
単純ヘルペス	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	1 (1.7)
歯周炎	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	2 (3.4)
気管支炎	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
蜂巣炎	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
毛包炎	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
歯肉炎	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
麦粒腫	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
感染	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
椎間板炎	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
喉頭炎	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
鼻ヘルペス	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.5
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term by Grouped Relationship
Safety Set

	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=102.9					
	Related			Not Related		
System Organ Class Preferred Term	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
爪囲炎	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
急性COVID-19後症候群	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
気道感染	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
鼻炎	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
ステノトロフォモナス感染	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
足部白癬	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
癜風	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
歯感染	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
ウイルス性咽頭炎	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
外陰部腟カンジダ症	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	7	6.8	4 (6.9)	16	15.6	11 (19.0)
注入に伴う反応	7	6.8	4 (6.9)	0	0.0	0 (0.0)
足関節部骨折	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	1 (1.7)
肉離れ	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	2 (3.4)
歯牙破折	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	2 (3.4)
アルコール中毒	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
軟骨損傷	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
脳振盪	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
関節脱臼	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
靭帯捻挫	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
四肢損傷	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
腰椎穿刺後症候群	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.5
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term by Grouped Relationship
Safety Set

	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=102.9					
	Related			Not Related		
System Organ Class Preferred Term	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
処置による疼痛	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
肋骨骨折	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
皮膚擦過傷	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
臨床検査	2	1.9	2 (3.4)	9	8.7	7 (12.1)
リンパ球数減少	2	1.9	2 (3.4)	0	0.0	0 (0.0)
肝酵素上昇	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	2 (3.4)
尿潜血	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	1 (1.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
血中クレアチニン増加	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
ヘモグロビン減少	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
SARS-Cov-2検査陽性	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
代謝および栄養障害	0	0.0	0 (0.0)	5	4.9	5 (8.6)
高血糖	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	2 (3.4)
高コレステロール血症	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
低カリウム血症	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
ビタミンD欠乏	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	1	1.0	1 (1.7)	34	33.1	24 (41.4)
関節リウマチ	1	1.0	1 (1.7)	0	0.0	0 (0.0)
背部痛	0	0.0	0 (0.0)	9	8.7	7 (12.1)
関節痛	0	0.0	0 (0.0)	7	6.8	7 (12.1)
筋拘縮	0	0.0	0 (0.0)	3	2.9	2 (3.4)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.5
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term by Grouped Relationship
Safety Set

	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=102.9					
	Related			Not Related		
System Organ Class Preferred Term	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
筋肉痛	0	0.0	0 (0.0)	3	2.9	3 (5.2)
頚部痛	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	2 (3.4)
四肢痛	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	2 (3.4)
足変形	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
関節腫脹	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
四肢不快感	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
筋痙縮	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
筋骨格不快感	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
骨盤変形	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
関節周囲炎	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
変形性脊椎症	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
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	0.0	0 (0.0)	4	3.9	4 (6.9)
乳腺浸潤性小葉癌	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
皮膚の新生物	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
皮膚乳頭腫	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
子宮平滑筋腫	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
神経系障害	3	2.9	3 (5.2)	46	44.7	21 (36.2)
頭痛	3	2.9	3 (5.2)	25	24.3	18 (31.0)
浮動性めまい	0	0.0	0 (0.0)	4	3.9	4 (6.9)
片頭痛	0	0.0	0 (0.0)	4	3.9	3 (5.2)
錯感覚	0	0.0	0 (0.0)	3	2.9	2 (3.4)
記憶障害	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	1 (1.7)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.5
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term by Grouped Relationship
Safety Set

	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=102.9					
	Related			Not Related		
System Organ Class Preferred Term	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
失神	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	2 (3.4)
感覚鈍麻	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
視神経脊髄炎偽再発	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
嗅覚錯誤	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
失神寸前の状態	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
感覚障害	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
傾眠	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
精神障害	0	0.0	0 (0.0)	12	11.7	7 (12.1)
不安	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	2 (3.4)
うつ病	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	2 (3.4)
不眠症	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	2 (3.4)
自殺念慮	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	1 (1.7)
抑うつ気分	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
幻覚	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
心的外傷後ストレス障害	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
ねごと	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
腎および尿路障害	0	0.0	0 (0.0)	11	10.7	6 (10.3)
有痛性排尿困難	0	0.0	0 (0.0)	5	4.9	1 (1.7)
排尿困難	0	0.0	0 (0.0)	3	2.9	3 (5.2)
急性腎障害	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
血尿	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
蛋白尿	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.5
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term by Grouped Relationship
Safety Set

	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=102.9					
	Related			Not Related		
System Organ Class Preferred Term	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
生殖系および乳房障害	0	0.0	0 (0.0)	3	2.9	3 (5.2)
月経中間期出血	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
閉経期症状	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
外陰腟そう痒症	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0 (0.0)	12	11.7	10 (17.2)
咳嗽	0	0.0	0 (0.0)	3	2.9	3 (5.2)
鼻出血	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	1 (1.7)
呼吸困難	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
しゃっくり	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
胸膜肥厚	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
肺塞栓症	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
アレルギー性鼻炎	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
副鼻腔うっ血	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	4	3.9	4 (6.9)	15	14.6	11 (19.0)
脱毛症	1	1.0	1 (1.7)	1	1.0	1 (1.7)
発疹	1	1.0	1 (1.7)	1	1.0	1 (1.7)
紅斑	1	1.0	1 (1.7)	0	0.0	0 (0.0)
蕁麻疹	1	1.0	1 (1.7)	0	0.0	0 (0.0)
ざ瘡	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	2 (3.4)
湿疹	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	2 (3.4)
そう痒症	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	2 (3.4)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.5
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term by Grouped Relationship
Safety Set

	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=102.9					
	Related			Not Related		
System Organ Class Preferred Term	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
皮膚炎	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
アレルギー性皮膚炎	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
皮膚乾燥	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
過角化	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
陥入爪	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
乾癬	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
敏感肌	0	0.0	0 (0.0)	1	1.0	1 (1.7)
血管障害	0	0.0	0 (0.0)	8	7.8	5 (8.6)
高血圧	0	0.0	0 (0.0)	4	3.9	3 (5.2)
深部静脈血栓症	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	2 (3.4)
リンパ浮腫	0	0.0	0 (0.0)	2	1.9	1 (1.7)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.5.J
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term by Grouped Relationship
Safety Set Japanese Patients

	Ravulizumab (N=9) Patient-Years (PY)=14.5					
	Related			Not Related		
System Organ Class Preferred Term	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
Events and Patients with Events	7	48.2	5 (55.6)	49	337.2	9 (100.0)
耳および迷路障害	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
耳鳴	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
眼障害	0	0.0	0 (0.0)	2	13.8	1 (11.1)
眼瞼炎	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
アレルギー性結膜炎	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
胃腸障害	0	0.0	0 (0.0)	6	41.3	3 (33.3)
口内炎	0	0.0	0 (0.0)	3	20.6	1 (11.1)
歯周病	0	0.0	0 (0.0)	2	13.8	1 (11.1)
下痢	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
注射部位反応	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
肝胆道系障害	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
脂肪肝	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
免疫系障害	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
免疫反応	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
感染症および寄生虫症	3	20.6	2 (22.2)	9	61.9	6 (66.7)
膀胱炎	1	6.9	1 (11.1)	1	6.9	1 (11.1)
上気道感染	1	6.9	1 (11.1)	1	6.9	1 (11.1)
帯状疱疹	1	6.9	1 (11.1)	0	0.0	0 (0.0)
毛包炎	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
感染	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.5.J
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term by Grouped Relationship
Safety Set Japanese Patients

	Ravulizumab (N=9) Patient-Years (PY)=14.5					
	Related			Not Related		
System Organ Class Preferred Term	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
鼻ヘルペス	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
口腔ヘルペス	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
爪囲炎	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
歯周炎	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
足部白癬	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	0 (0.0)	2	13.8	2 (22.2)
肋骨骨折	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
皮膚擦過傷	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
臨床検査	2	13.8	2 (22.2)	3	20.6	2 (22.2)
リンパ球数減少	2	13.8	2 (22.2)	0	0.0	0 (0.0)
尿潜血	0	0.0	0 (0.0)	2	13.8	1 (11.1)
血中クレアチニン増加	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
代謝および栄養障害	0	0.0	0 (0.0)	3	20.6	3 (33.3)
高血糖	0	0.0	0 (0.0)	2	13.8	2 (22.2)
低カリウム血症	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	0 (0.0)	6	41.3	4 (44.4)
背部痛	0	0.0	0 (0.0)	4	27.5	2 (22.2)
関節痛	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
変形性脊椎症	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
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	0.0	0 (0.0)	2	13.8	2 (22.2)
乳腺浸潤性小葉癌	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
皮膚乳頭腫	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.5.J
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term by Grouped Relationship
Safety Set Japanese Patients

	Ravulizumab (N=9) Patient-Years (PY)=14.5					
	Related			Not Related		
System Organ Class Preferred Term	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
神経系障害	1	6.9	1 (11.1)	3	20.6	3 (33.3)
頭痛	1	6.9	1 (11.1)	3	20.6	3 (33.3)
腎および尿路障害	0	0.0	0 (0.0)	3	20.6	2 (22.2)
排尿困難	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
血尿	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
蛋白尿	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	1	6.9	1 (11.1)	5	34.4	4 (44.4)
紅斑	1	6.9	1 (11.1)	0	0.0	0 (0.0)
皮膚炎	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
アレルギー性皮膚炎	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
皮膚乾燥	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
湿疹	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
過角化	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
血管障害	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)
深部静脈血栓症	0	0.0	0 (0.0)	1	6.9	1 (11.1)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.8.1
Treatment Emergent Serious Adverse Events (TESAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ravulizumab (N=58) Patient-Years (PY)=102.9 Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
Events and Patients with Events	12	11.7	11 (19.0)
感染症および寄生虫症	5	4.9	5 (8.6)
髄膜炎菌性脳炎	1	1.0	1 (1.7)
感染	1	1.0	1 (1.7)
椎間板炎	1	1.0	1 (1.7)
髄膜炎菌性敗血症	1	1.0	1 (1.7)
肺炎	1	1.0	1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	1	1.0	1 (1.7)
足関節部骨折	1	1.0	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	1	1.0	1 (1.7)
変形性脊椎症	1	1.0	1 (1.7)
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）	1	1.0	1 (1.7)
乳腺浸潤性小葉癌	1	1.0	1 (1.7)
神経系障害	1	1.0	1 (1.7)
視神経脊髄炎偽再発	1	1.0	1 (1.7)
精神障害	1	1.0	1 (1.7)
自殺念慮	1	1.0	1 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1.0	1 (1.7)
肺塞栓症	1	1.0	1 (1.7)
血管障害	1	1.0	1 (1.7)
深部静脈血栓症	1	1.0	1 (1.7)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.8.1.J
Treatment Emergent Serious Adverse Events (TESAEs) by MedDRA System Organ Class/Preferred Term
Safety Set Japanese Patients

	Ravulizumab (N=9) Patient-Years (PY)=14.5		
System Organ Class Preferred Term	Events n	Rate per 100 PY	Patients n (%)
Events and Patients with Events	3	20.6	3 (33.3)
感染症および寄生虫症	1	6.9	1 (11.1)
感染	1	6.9	1 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	1	6.9	1 (11.1)
変形性脊椎症	1	6.9	1 (11.1)
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）	1	6.9	1 (11.1)
乳腺浸潤性小葉癌	1	6.9	1 (11.1)

SOC = system organ class; PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.

Table 14.3.1.3.12
Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) Resulting in Withdrawal from Study Drug
Safety Set

Preferred Term	Ravulizumab (N=58) n (%)
Patients with Events Resulting in Withdrawal from the Study Drug	1 (1.7)
気管支炎	1 (1.7)
髄膜炎菌性脳炎	1 (1.7)
ステノトロフォモナス感染	1 (1.7)

PT = preferred term
Adverse events are coded using MedDRA Dictionary Version 25.0.