目次

1. 製品開発の根拠 8
1.1 目標適応症の背景 8
1.2 目標適応症に対する現在の治療法 9
1.3 目標適応症に対する本剤開発の意義 14
1.4 ロザノリキシズマブの臨床開発プログラムの概要 16
1.5 目標適応症及び推奨用量 20
1.6 試験デザインの検討及び標準的な研究手法との整合性 21
1.7 規制当局との治験相談に関わる経緯 22
2. 生物薬剤学に関する概括評価 24
2.1 製剤及び製造工程開発の概要 24
2.2 バイオアベイラビリティ試験 24
3. 臨床薬理に関する概括評価 24
3.1 ロザノリキシズマブの臨床薬理 25
3.2 ロザノリキシズマブの薬物動態 25
3.2.1 吸収 25
3.2.2 分布 26
3.2.3 排泄 26
3.3 内因性要因 26
3.3.1 体重 26
3.3.2 年齢及び性別 27
3.3.3 人種及び民族 27
3.3.4 腎機能障害 27
3.3.5 肝機能障害 27
3.4 薬物相互作用 28
3.4.1 ロザノリキシズマブの他剤への影響 28
3.4.2 他剤のロザノリキシズマブへの影響 28
3.5 ロザノリキシズマブの薬力学 29
3.5.1 血清中総 IgG 及び IgG サブクラス 29
3.5.2 日本人集団の血清中総 IgG 及び IgG サブクラス 29
3.5.3 MG 特異的自己抗体 30
3.5.4 有効性スコアとの関連性 30
3.6 免疫原性 30
3.7 薬物動態及び薬力学に対する民族的要因の影響 31
3.8 用法・用量選択の根拠 32
3.8.1 gMG を対象とした第 III 相臨床開発プログラムでの用量選択 33
3.8.2 gMG 患者の推奨用量 33
3.9 臨床薬理の結論 34
4. 有効性の概括評価 35
4.1 主な試験デザイン 35
4.1.1 試験デザイン 35
4.1.2 有効性評価項目 36
4.1.3 統計手法 37

4.2　ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性 38
4.3　ピボタルな第 III 相試験（MG0003 試験）の有効性の結果 39
4.3.1　有効性の主要評価項目及び副次評価項目 39
4.3.2　レスポンダーの解析 42
4.3.3　部分集団解析 43
4.3.4　補助的解析 46
4.4　統合解析の有効性の結果 46
4.4.1　サイクルを通してのベースラインからの変化量 46
4.4.2　サイクルを通してのレスポンダー解析 50
4.4.3　サイクルを通しての部分集団解析 51
4.4.4　無治療間隔（臨床症状に基づく治療サイクルまでの期間） 52
4.5　効果の持続及び耐薬性 52
4.6　日本人集団の有効性 53
4.6.1　被験者の内訳及びベースラインの人口統計学的特性 53
4.6.2　プラセボ対照試験（MG0003 試験） 53
4.6.2.1　有効性の主要評価項目及び順次階層的検定手順による副次評価項目 53
4.6.2.2　レスポンダー解析 54
4.6.2.3　日本人集団の有効性を裏付ける追加解析 55
4.6.3　その他の臨床試験（MG0007 試験） 55
4.6.4　日本人集団を対象とした試験全体の結果の解析 56
4.7　有効性の結論 56
5.　安全性の概括評価 57
5.1　安全性評価、試験対象集団の特性及び曝露状況 58
5.1.1　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 58
5.1.2　曝露状況 59
5.2　有害事象 60
5.2.1　有害事象の概要 60
5.2.2　比較的よくみられる有害事象 62
5.2.3　高度の有害事象 62
5.2.4　死亡 63
5.2.5　重篤な有害事象 63
5.2.6　中止に至った有害事象 63
5.2.7　特定した focus すべき有害事象 64
5.2.7.1　頭痛 64
5.2.7.2　日和見感染を含む感染症 64
5.2.7.3　過敏症反応、アナフィラキシー反応及び注射部位反応 65
5.2.7.4　胃腸障害 65
5.2.7.5　肝臓系事象 66
5.2.8　副作用 66
5.3　臨床検査、バイタルサイン、身体所見、心電図及びその他の評価項目 67
5.4　日本人集団の安全性 68
5.4.1　プラセボ対照試験（MG0003 試験）：gMG を有する日本人集団 68
5.4.1.1　曝露状況 68
5.4.1.2　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 68

5.4.1.3　有害事象の概要 68
5.4.1.4　比較的よくみられる有害事象 69
5.4.1.5　中止に至った有害事象 69
5.4.2　治療サイクルによる非盲検継続投与試験（MG0007 試験）：gMG を有する日本人集団 69
5.4.3　週 1 回長期投与による非盲検継続投与試験（MG0004 試験）：gMG を有する日本人集団 70
5.5　週 1 回長期投与による安全性（MG0004 試験） 70
5.6　内因性要因 71
5.7　外因性要因 71
5.8　薬物相互作用 71
5.9　過量投与 71
5.10　離脱症状及び反跳現象 71
5.11　妊娠及び授乳時の使用 72
5.12　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 72
5.13　市販後データ 72
5.14　安全性の結論 72
6.　ベネフィットとリスクに関する結論 73
6.1　推奨用量の根拠 73
6.2　ベネフィット 74
6.3　リスク 75
6.4　ベネフィット・リスク評価 76
7.　参考文献 77
規制当局との治験相談の経緯に関する記録 79

表

表 1-1　国内外で MG に対して承認されている治療薬及び治療法 11
表 1-2　gMG の申請を支持する臨床試験の概要 16
表 1-3　体重カテゴリ別のロザノリキシズマブ投与量 – MG0003 試験、MG0004 試験及び MG0007 試験 20
表 1-4　本承認申請における臨床データパッケージの構成 22
表 3-1　ロザノリキシズマブに関する民族的要因の影響度の評価 32
表 3-2　ロザノリキシズマブの申請用量 33
表 4-1　第 III 相試験の有効性主要評価項目及び主要な副次評価項目 37
表 4-2　有効性統合解析 38
表 4-3　Day 43 の有効性主要評価項目及び副次評価項目のベースラインからの変化量 – MG0003 試験（順次階層的検定手順、仮想及び治療方針ストラテジー、RS） 41
表 4-4　MG-ADL、MG-C、QMG レスポンダーの割合の推移（測定値、RS） 43
表 4-5　年齢別 Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（RS） 45
表 4-6　Day 43 の MG-ADL 総スコア及びベースラインからの変化量（Pool E1、臨床症状に基づく治療サイクル 1～6） 47
表 4-7　サイクル別の MG-ADL 奏効までの期間（Pool E1） 51
表 5-1　安全性統合解析の概要 58
表 5-2　各サイクルの期間（Pool S1） 60

表 5-3　有害事象発現例数の概要 – MG0003 試験（SS）.....61
表 5-4　有害事象発現例数の概要（Pool S2）.....62
表 5-5　副作用 – MG0003 試験（SS）.....66
表 5-6　有害事象発現例数の概要 – MG0003 試験（SS、日本人集団）.....69

図

図 1-1　ロザノリキシズマブの作用機序.....15
図 1-2　gMG 患者を対象としたロザノリキシズマブの第 III 相臨床開発プログラムの概要.....19
図 3-1　Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量 – MG0003 試験（RS）.....34
図 4-1　第 III 相試験の被験者のフロー.....36
図 4-2　投与群別の Day 43 における MG-ADL 総スコアの改善点数別のレスポンダーの割合 – MG0003 試験（RS）.....42
図 4-3　サイクル別 MG-ADL 総スコア、MG-C 総スコア及び QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量（Pool E1、全ロザノリキシズマブ群）.....48
図 4-4　サイクル別の Day 43 の MG-ADL、MG-C 及び QMG レスポンダーの割合（Pool E1、全ロザノリキシズマブ群）.....50
図 4-5　Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の箱ひげ図 – MG0003 試験（RS）.....54

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
AChR	Acetylcholine receptor	アセチルコリン受容体
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AE	Adverse event	有害事象
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity	0～無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{ss}	Area under the plasma concentration-time curve at steady state	定常状態の血漿中濃度－時間曲線下面積
BLA	Biologics License Application	—
BMI	Body mass index	体格指数
CIDP	Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー
CL/F	Apparent total body clearance	みかけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	Maximum plasma concentration at steady state	定常状態の最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
EFT	Early fast-acting treatment strategy	早期速効性治療戦略
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
Fab′	Fragment antigen binding	抗原結合フラグメント
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
gMG	Generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	免疫原性に関する統合概要
ISS	Integrated Summary of Safety	安全性に関する統合概要
ITP	Immune thrombocytopenia	免疫性血小板減少症
IV	Intravenous	静脈内
IVIg	Intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注療法
MG	Myasthenia gravis	重症筋無力症
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living	重症筋無力症-日常生活動作
MG-C	Myasthenia Gravis Composite	—
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	米国重症筋無力症研究財団
MG-QOL15r	Revised 15 item Myasthenia Gravis Quality of Life	—
MOG-AD	Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease	抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質抗体関連疾患
MSE	Minimal symptom expression	—

略語（略称）	内容	
MuSK	Muscle-specific receptor tyrosine kinase	筋特異的受容体型チロシンキナーゼ
NAb	Neutralizing antibody	中和抗体
NMJ	Neuromuscular junction	神経筋接合部
OLE	Open-label extension	非盲検継続投与
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PLEX	Plasma exchange	血漿交換療法
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PRO	Patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PT	Preferred Term	基本語
QMG	Quantitative myasthenia gravis	定量的重症筋無力症
SC	Subcutaneous(ly)	皮下
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
TMDD	Target-mediated drug disposition	標的介在性薬物消失
V/F	Apparent volume of distribution	みかけの分布容積

用語の定義

用語	定義
間欠的期間	追跡調査期間完了から次の治療サイクル開始までの期間
追跡調査期間	各治療サイクルの最終投与 7 日後から 7 週間、又は次の治療サイクル開始（7 週間未満で次の治療サイクルを開始する場合）まで継続する
ロザノリキシズマブ無治療期間	16 週間の観察期間完了から次の治療サイクル開始まで（期間不定）（MG0007 試験のみ）
Non-TEAE	最終投与後 8 週間以上かつ次の治療サイクル開始前（間欠的期間）に発現した有害事象
観察期間	治療期間の最終投与 1 週間後から開始される最長 8 週間（MG0003 試験）又は最長 16 週間（MG0007 試験）
治療サイクル	最長 6 週間の治療期間で、週 1 回最大 6 回の投与で構成される
治療期間	治験薬の初回投与日から最終投与後 7 日間まで

1. 製品開発の根拠

1.1 目標適応症の背景

重症筋無力症（MG）は、神経筋接合部（NMJ）におけるアセチルコリンの活動が阻害されることにより、骨格筋（眼筋、球筋、四肢筋、呼吸筋等）の様々なレベルの筋力低下及び易疲労性を特徴とする慢性の希少自己免疫性疾患である。MG 患者の約 15%では症状が眼筋に限局したままであるが、約 85%の MG 患者では眼筋症状にとどまらず、全身の複数の筋肉群が侵される。この状態は、全身型重症筋無力症（gMG）と呼ばれる（Gilhus, 2016）。

MG は、しばしば胸腺濾胞過形成又は胸腺腫を併発する長期にわたる消耗性疾患である。MG 患者は通常、眼球又は顔面の症状を呈し、延髄、頸部、及び近位肢の筋肉疲労によって悪化し、飲食が困難になることもある。呼吸筋と球筋に症状が発現する場合、呼吸と嚥下が困難となり、重症の場合は生命を脅かす可能性もある。

本邦における MG の診断、治療目標、推奨される治療法等の医療アプローチは、世界各国と同様である。国内外において、MG は、病歴、臨床徴候及び症状、自己抗体、電気生理学的検査（反復神経刺激試験、単繊維筋電図検査等）、画像検査（コンピュータ断層撮影検査等）、並びに NMJ 障害を含むその他の神経疾患との鑑別に基づいて診断されている。本邦では、重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022（以下、重症筋無力症診療ガイドライン 2022）が発行され、MG に対する血漿交換療法（PLEX）の有効性が支持診断所見として新たにガイドラインに追加された（日本神経学会 2022、Gilhus et al, 2019）。また、米国重症筋無力症研究財団（MGFA）の臨床分類システムは MG 症状を分類するために広く用いられている。更に、定量的重症筋無力症（QMG）スコア、Myasthenia gravis composite（MG-C）スコア、重症筋無力症-日常生活動作（MG-ADL）スコア等も臨床試験における MG の重症度を測る尺度として広く受け入れられている。

全世界の MG の有病率は 100,000 人当たり 12.4（範囲：10.6～14.5）人と推定されており、全世界で最大約 760,000 人が MG に罹患していると推察される（Salari et al, 2021）。MG は 40 歳未満の若年成人女性及び 60 歳以上の高齢男性に最も多く発症するが、いずれの年齢層にも発症する可能性がある。疫学調査により、過去 50 年間における有病率の上昇が明らかにされており、その一因として高齢者における診断率の増加が挙げられる（Sanders et al, 2016）。また、高齢化に伴い、MG の平均発症年齢も上昇している。本疾患は、指定難病（告示番号 11）に認定されており、令和 2 年度医療受給者証保持者数は 25,416 人と報告されている（令和 2 年度衛生行政報告例 第 10 章 難病・小児慢性特定疾病 第 1 表）。また、2018 年に全国臨床疫学調査が実施され、患者数は約 29,210 人、有病率は人口 100,000 人当たり 23.1 人という結果が得られている（吉川・岩佐, 2020、日本神経学会 2022）。Japan MG Registry 研究会による調査の結果、本邦における MG は眼筋型の頻度が約 20%であり、その他の約 80%が全身型であった（Murai, 2014）。したがって、gMG の患者数は約 20,000～23,000 人と考えられる。

MG は、臓器特異的な病原性自己抗体が病因とされる自己免疫疾患である。アセチルコリン受容体（AChR）に対する病原性自己抗体は、主に免疫グロブリン（Ig）G1 又は IgG3 アイソタイプであり、NMJ のシナプス後膜の蛋白質に対する補体依存性の T 細胞を介した免疫学的な攻撃を誘発し、利用可能な AChR の数が減少する。更に、アセチルコリンは正常に放出されるが、シナプス後ヒダの平坦化により神経筋伝達の効率が低下し、最終的に終板電位が低下し、骨格筋の衰弱と疲労を引き起こす。

筋特異的受容体型チロシンキナーゼ（MuSK）は、シナプス後膜で特異的に発現する NMJ 蛋白質であり、AChR と共局在し、AChR のクラスタリングを仲介することにより、NMJ の正常な働きに重要な役割を果たしている（Zong et al, 2012）。MuSK の合成が阻害されることにより、AChR が分散し、神経終板が破壊されることが知られている（Lazaridis and Tzartos, 2020）。MuSK に対する自己抗体は主に IgG4 であり、補体活性化を誘導しない。それらは NMJ での機能性蛋白質複合体の集合を妨げることにより、AChR クラスタリングを阻害する（Shiraishi et al, 2005）。

AChR に対する自己感作の開始と維持の正確なメカニズムは明らかではないが、胸腺の異常（過形成と新形成）が MG 患者のほとんどで役割を果たしていることは確かである（Meriggioli and Sanders, 2012）。免疫調節の確立のための主要な部位として、胸腺の混乱は、免疫系による自己反応性リンパ球の抑制の欠陥につながり、抗 AChR 免疫応答の発生を可能にする可能性がある。

MG 患者の約 80%～85%が抗 AChR 抗体陽性であり、約 6%が抗 MuSK 抗体陽性（Lazaridis and Tzartos, 2020）、約 10%～15%が double seronegative (AChR/MuSK) MG と考えられている（Leite et al, 2008）。これらの double seronegative MG 患者には、現在の AChR 抗体検査では検出が困難な AChR 抗体のほか、低親和性 AChR 又は clustered AChR 抗体との関連や未知の自己抗体の関与が否定できない。

1.2　目標適応症に対する現在の治療法

MG の経過は生涯にわたり、完全寛解を得ることは困難である。そのため、患者の多くが達成可能で、生活の質（QOL）面で高い患者満足度の得られる治療目標を設定し、これを早期達成することが望まれる。

国内外で個々の薬剤の承認状況に違いはあるものの、本邦の重症筋無力症診療ガイドライン 2022 における gMG の治療方法の基本方針は、欧米のコンセンサスの得られたガイドラインと同様である（Narayanaswami et al, 2021、Sussman et al, 2018、Sanders et al, 2016）。

重症筋無力症診療ガイドライン 2022（日本神経学会 2022）では、非経口の速効性治療を積極的に行い、早期の改善と経口ステロイド量の抑制の両立を目指す早期速効性治療戦略（Early Fast-acting Treatment strategy：EFT）が推奨されている。非経口の速効性治療は、PLEX、ステロイドパルス療法［メチルプレドニゾロン静脈内（IV）投与療法］、免疫グロブリン静注療法（IVIg）等を指す。EFT における経口免疫治療では、治療初期からステロイドは少量にとどめ、カルシニューリン阻害薬等の免疫抑制剤（シクロスポリン及びタクロリムス）を併用することが推奨されている。EFT は、経口ステロイドを重視する従来型治療に比べ、治療到達目標である「経口プレドニゾロン 5mg/日以下で Minimal manifestations（軽微症状）[注 1)] レベル（MM-5mg）」の早期達成に有効であるとされている。

EFT を目標に、本邦では gMG 治療の基本となる第一選択の免疫療法として、経口ステロイドをベースに、カルシニューリン阻害薬等の経口免疫抑制剤を併用することが推奨されている。抗コリンエステラーゼ薬（ピリドスチグミン等）も有効であり、病型を問わず第一選択薬の 1 つではあるが対症療法であり、gMG の治療では前述した免疫療法の補助的使用にとどめることとされている。経口ステロイド又は非ステロイド性免疫抑制剤で十分な有効性が認められず、症状の増悪に対して速やかな改善が必要な場合は、IVIg 又は PLEX が使用されるが、その効果は一時的であり、症状を長期的にコントロールするためには定期的な治療が必要であることや、ステロイドと同様に患

注1)　軽微な筋力低下は存在するが、日常生活には支障がない状態

者の身体的負担も大きいこと、更に PLEX は侵襲的で実施可能な医療機関が限られ、ショック症状等の重篤な副作用が起こることも報告されているため、原則入院が必要となる。

また、胸腺腫関連 MG（胸腺腫合併）や非胸腺腫 MG のうち早期発症 MG の一部に対しては胸腺摘除術も考慮すべき治療選択肢として提示されている一方、50 歳以上の発症の非胸腺腫 MG に対しては、胸腺摘除術は第一選択ではないとしている。更に、抗 MuSK 抗体陽性 MG 患者では、ほぼ全例で胸腺腫の合併を認めず、胸腺摘除術後に抗 MuSK 抗体価が低下しないことも報告されており、胸腺摘除術は推奨されていない（日本神経学会 2022）。前述した治療を行っても、なお患者の 10%～15%において、非侵襲的陽圧換気又は機械的換気を要する呼吸不全を発症する（Murai et al, 2011）。抗 MuSK 抗体陽性 MG 患者では、筋無力症性クリーゼはより高頻度に発現し、呼吸筋力低下だけでなく、多くの場合、嚥下・構音障害等の球麻痺も伴う場合がある（Grob et al, 1987、Pasnoor et al, 2010、Jani-Acsadi and Lisak, 2007、Elsheikh et al, 2016）。

近年、gMG に対する新たな作用機序を有する複数の治療薬の開発が進められており、2017 年には補体 C5 の働きを抑制する作用機序を有するエクリズマブ（ソリリス）が承認されたが、エクリズマブの使用は IVIg 又は PLEX による症状の管理が困難な抗 AChR 抗体陽性の患者に限定されており、副作用として重篤な感染症リスク（髄膜炎菌感染症）の発現に注意が必要である。更に、2022 年 8 月には新しい C5 阻害剤であるラブリズマブが、抗 AChR 抗体陽性の gMG 成人患者の治療薬として承認されている。また、2022 年 1 月には本剤と同じ作用機序を有する抗 IgG 自己抗体であるエフガルチギモド　アルファ（ウィフガート）が承認された。エフガルチギモド　アルファは 1 時間かけて点滴静注する製剤であり、生理食塩液を用いて投与量の調整が必要である。

標準治療が利用可能であるにも関わらず、アンメットメディカルニーズが高く、重度の疾病負担を伴う MG 患者が多く存在する（Cutter et al, 2019）。これは、既存の治療薬で有効性が認められないこと、有害事象（AE）のために適切な標準治療を受けることができないこと、治療負担が大きいこと等が原因と考えられる。本邦においても前述した現在の基本的治療によっても 40%～50%の患者が疾患のコントロールに難渋しているとされ（Imai, 2019）、こうした患者で症状コントロールが不十分な場合や、感染症や精神的ストレス等の要因による増悪時には、基本的治療に加えてステロイドパルス療法、IVIg や PLEX が一時的に上乗せされる。これらの上乗せ治療は病院で行う必要があり、入院が必要となる治療もあるため、患者や医療従事者の負担が大きくなる。また、効果の持続に関するエビデンスはなく、こうした負担の大きな治療を長期的に繰り返さなくてはならない。したがって、特に gMG 患者に向けては、速やかな作用の発現、良好な忍容性及び安全性プロファイル、並びに利便性を備えたより良い治療オプションに対する高いアンメットメディカルニーズが引き続き存在する。ロザノリキシズマブは gMG の病因である IgG 自己抗体を含む多くの IgG サブクラスを減少させる作用機序により、病因そのものを標的とした患者向けの革新的な治療法である。

国内外で MG に対して承認されている治療薬及び治療法を表 1-1 に示した。

表 1-1　国内外で MG に対して承認されている治療薬及び治療法

治療薬及び治療法	日本	欧州	米国	副作用／注意点
経口免疫療法				
アセチルコリンエステラーゼ阻害剤	ピリドスチグミン臭化物（汎用されている薬） アンベノニウム塩化物 ジスチグミン臭化物 ネオスチグミンメチル硫酸塩 ネオスチグミン臭化物	ピリドスチグミン臭化物 ネオスチグミンメチル硫酸塩 ジスチグミン臭化物 ネオスチグミン臭化物	ピリドスチグミン臭化物	第一選択薬であるが、対症療法であり、免疫療法の補助的使用にとどめることとされている
経口ステロイド	プレドニゾロン	プレドニゾロン	MG の治療薬としては承認されていない	ステロイドの長期投与は、容姿の悪化、糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化、骨粗鬆症、睡眠障害、感染症に加え、抑うつといった副作用により様々な形で患者の QOL を低下させる
免疫抑制剤 [a]	タクロリムス シクロスポリン	アザチオプリン	MG の治療薬としては承認されていない	カルシニューリン阻害薬は、感染症、耐糖能異常、高血圧、腎機能障害、下痢等の副作用に関するリスクがある副作用の発現を予防する目的で、血中濃度の測定、腎機能障害や血圧のモニタリングが必要
非経口免疫療法				
ステロイドパルス療法	メチルプレドニゾロン（MG の治療薬として保険適用される）	MG の治療薬としては承認されていない	MG の治療薬としては承認されていない	一過性の初期増悪（2～5 日間）を伴うため、投与には注意と工夫が必要
免疫グロブリン静注療法（IVIg）	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 gMG（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）	MG の治療薬としては承認されていない	MG の治療薬としては承認されていない	侵襲性が高い 長期効果に関するエビデンスはなく、長期間にわたり治療を繰り返さなくてはならない患者も存在する 血液粘度を上昇させるため、脳血管障害、心不全、及び腎不全等の個々の症例の合併症を考慮して投与方法や点滴速度を決定していく必要がある
血漿交換療法（PLEX）	MG の治療法として保険適用される	MG の治療法としては承認されていない	MG の治療法としては承認されていない	侵襲性が高い 長期効果に関するエビデンスはなく、長期間にわたり治療を繰り返さなくてはならない患者も存在する 合併症として、血圧低下、蕁麻疹・アレルギー、発熱、悪寒、低カルシウム血症等を考慮する必要がある。ショック症状等の重篤な事態になりうる副作用が起こる可能性があり、更に特別な装置が必要であるため実施可能な医療機関が限定される

表 1-1　国内外で MG に対して承認されている治療薬及び治療法（続き）

治療薬及び治療法	日本	欧州	米国	副作用／注意点
分子標的薬				
エクリズマブ	抗 AChR 抗体陽性 gMG（IVIg 又は PLEX による症状の管理が困難な場合に限る）	抗 AChR 抗体陽性の治療抵抗性 gMG	抗 AChR 抗体陽性 gMG	本邦では治療対象が難治性患者に限定されている 1 週ごと（初回投与を含め合計 4 回）又は 2 週ごと（初回投与から 4 週間後）の静脈注射が必要 髄膜炎菌感染症のリスクがあり、投与開始の 2 週間前までに髄膜炎菌ワクチンの接種が必要 人免疫グロブリン製剤又はエフガルチギモド　アルファとの併用投与については、エクリズマブの血清中濃度が低下することがあるので併用注意とされている
エフガルチギモド　アルファ	gMG（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）	抗 AChR 抗体陽性 gMG の標準治療への併用療法	抗 AChR 抗体陽性 gMG	1 週ごとに 4 回、1 時間かけての静脈注射が必要 人免疫グロブリン製剤又はエクリズマブとの併用投与については、これらの薬剤の血清中濃度を低下させ治療効果が減弱する可能性があるため併用注意とされている。 また、PLEX との併用は、エフガルチギモド　アルファの血清中濃度を低下させ治療効果が減弱する可能性があるため併用を避けることが望ましいとされている
ラブリズマブ	抗 AChR 抗体陽性 gMG（IVIg 又は PLEX による症状の管理が困難な場合に限る）	抗 AChR 抗体陽性 gMG の標準治療への併用療法	抗 AChR 抗体陽性 gMG	本邦では治療対象が難治性患者に限定されている 初回投与 2 週後、以降 8 週ごとに点滴静注をする必要 髄膜炎菌感染症のリスクがあり、投与開始の 2 週間前までに髄膜炎菌ワクチンの接種が必要 人免疫グロブリン製剤又はエフガルチギモド　アルファとの併用投与については、ラブリズマブの血清中濃度が低下することがあるので併用注意とされている
リツキシマブ[b]	MG の治療薬としては承認されていない	MG の治療薬としては承認されていない	MG の治療薬としては承認されていない	本邦では gMG 難治性患者に限り使用が考慮される 短期的な副作用としては、Infusion reaction、発熱、頭痛、掻痒、発疹、咳、血管浮腫等の副作用、長期的には、B 型肝炎ウイルスの再活性化、進行性多巣性白質脳症、重度の日和見感染の副作用があげられる

表 1-1　国内外で MG に対して承認されている治療薬及び治療法（続き）

治療薬及び治療法	日本	欧州	米国	副作用／注意点
手術				
胸腺摘除術	MG の治療法として保険適応される	MG の治療法としては承認されていない	MG の治療法としては承認されていない	画像診断検査で胸腺腫がある場合にのみ適用され、胸腺腫がない全身型の場合、年齢や症状、自己抗体の種類等を考慮して行う必要がある

AChR=アセチルコリン受容体、gMG=全身型重症筋無力症、IV=静脈内、IVIg=免疫グロブリン静注療法、MG=重症筋無力症、MuSK=筋特異的受容体型チロシンキナーゼ、PLEX=血漿交換療法、QOL=生活の質

a. 本邦ではステロイド剤やカルシニューリン阻害薬で治療効果が十分得られなかった場合に、アザチオプリンやシクロホスファミドの投与を検討可能である。

b. リツキシマブは本邦では gMG 難治性患者に限り使用が考慮される。例えば、エクリズマブ無効の抗 AChR 抗体陽性例、double seronegative の難治性患者、抗 MuSK 抗体陽性例にリツキシマブの使用が考慮される。

Sources：重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022、ソリリス®点滴静注添付文書、ウィフガート®点滴静注添付文書、及びユルトミリス®点滴静注添付文書

gMG の発症機序は多様であり、抗 AChR 抗体、抗 MuSK 抗体が検出されない double seronegative MG 患者においても、検出感度以下の抗 AChR 抗体（clusterd AChR）や低密度リポ蛋白質受容体関連蛋白質 4 に対する自己抗体、その他の未知の自己抗体が関与している可能性を含めて、幅広い IgG 自己抗体の発現が病態の原因であるとの報告がある（本村, 2015、Leite et al, 2008）。本邦の最新のガイドライン（日本神経学会 2022）では、抗 AChR 抗体や抗 MuSK 抗体等の病原性自己抗体が証明されていない MG 患者における支持的診断基準として、血漿中の病因である病原性自己抗体を除去する PLEX による gMG 症状の改善が追加され、MG が抗 AChR 抗体や抗 MuSK 抗体以外の自己抗体によって引き起こされる可能性が示唆された。

1.3　目標適応症に対する本剤開発の意義

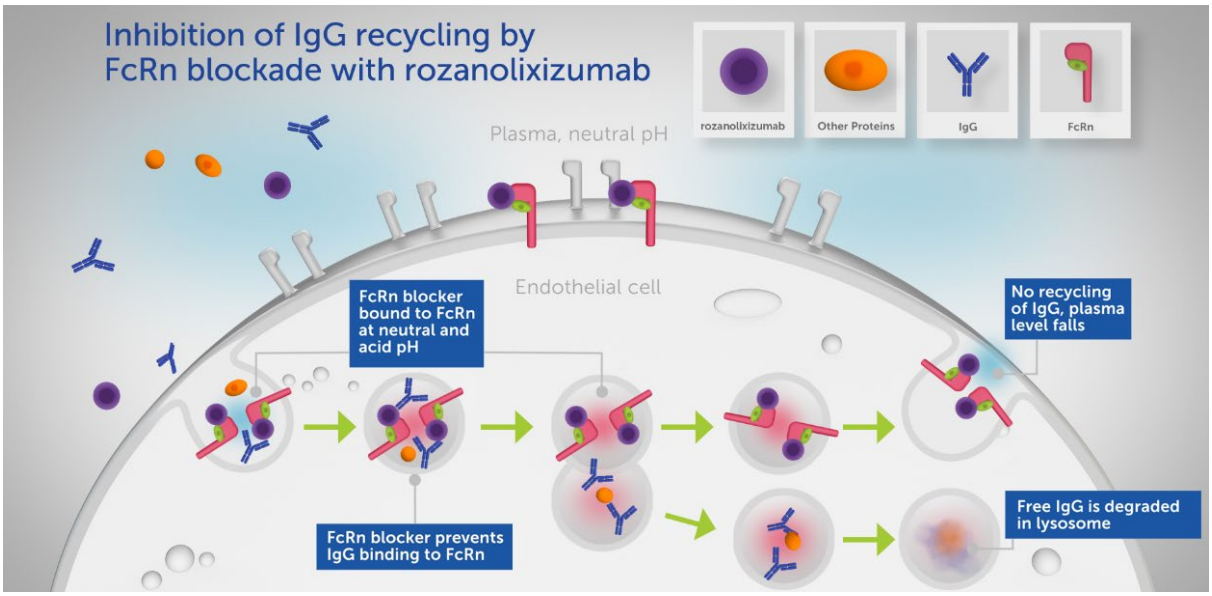
ロザノリキシズマブは、遺伝子組換えヒト化抗胎児性 Fc 受容体（FcRn）IgG4P モノクローナル抗体である。IgG4P は、IgG の抗原結合フラグメント（Fab′）鎖交換（IgG の 2 つの重鎖-軽鎖対の解離後に、特異性の異なる IgG4 重鎖-軽鎖対と再会合すること）を減少させることを目的に、IgG4 重鎖配列の 225 番目のセリンをプロリンに変異させることにより、ヒンジ領域が改変されていることを意味する。

ロザノリキシズマブの Fab′ドメインをヒト FcRn（細胞外ドメイン）との複合体として結晶化し、以下の特徴を明らかにした（Smith et al, 2018）。（i）その Fab′の構造はおおむね Fab′の典型的構造である。（ii）ヒト FcRn α 鎖との結合部位は IgG の Fc ドメインとの結合が知られている部位と重複しており、ロザノリキシズマブが FcRn との結合部位で IgG と FcRn の結合を競合的に阻害する。ロザノリキシズマブは FcRn とアルブミンの結合部位近傍には結合せず、アルブミンのリサイクリングを阻害しない。

FcRn の天然リガンドは IgG 及びアルブミンであり、ピノサイトーシスによる内皮細胞及び造血細胞を含む様々な細胞のエンドソームへの取り込み後、FcRn によって再利用され、リソソームから輸送されて分解されずに血漿中に再放出される。

UCB は、gMG 成人患者に対する治療薬としてロザノリキシズマブを開発中である。ロザノリキシズマブの作用機序は、FcRn 阻害による IgG の異化亢進であり、自己免疫疾患で病原性自己抗体を減少させることを目的とする（図 1-1）。ロザノリキシズマブが gMG 患者の血清中 IgG 濃度及び IgG 自己抗体濃度を顕著に低下させることがデータにより示されている。

図 1-1　ロザノリキシズマブの作用機序



Fc=fragment crystallizable; FcRn=neonatal Fc receptor; IgG=immunoglobulin G
Note: Rozanolixizumab binds with high affinity to FcRn at both neutral and acidic pH. IgG that is constitutively taken up by pinocytosis into cells fails to bind to FcRn, even at the acidic pH found in the endosome. It is, therefore, not recycled and is trafficked to the lysosomes for degradation

健康被験者を対象に、ロザノリキシズマブを IV 又は皮下（SC）投与したヒト初回投与試験（UP0018 試験）の結果、SC 経路が後続の臨床試験でロザノリキシズマブを 7mg/kg まで反復投与する時に適切な投与経路であることを示すエビデンスが得られた（M 2.7.4.2.1.11.3 項）。UCB は、中等度から重度の gMG を対象とした包括的な開発プログラムを開始した。後続の第 IIa 相試験（MG0002 試験）で得られた有効性及び安全性の結果により、gMG を対象とした第 III 相試験の開発が支持された。

1 つのピボタルなプラセボ対照第 III 相試験（MG0003 試験）を実施し、中等度から重度の gMG 患者に対するロザノリキシズマブの有効性及び安全性のエビデンスが得られた。MG0003 試験では 2 つの用量（7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当）を用いた。7mg/kg 相当の用量は、MG0002 試験で認められた MG-ADL の臨床的改善を再現及び確認するため、10mg/kg 相当の用量は、良好なベネフィット-リスクプロファイルを維持しながら、より大きな効果又はより短時間での臨床的改善により、更なるベネフィットが得られる可能性を評価するために選択した。対象集団にロザノリキシズマブを長期投与した時の安全性及び有効性評価を支持するデータとして、実施中の第 III 相非盲検継続投与（OLE）試験（MG0007 試験、反復治療サイクル）の中間解析結果及び完了した第 III 相 OLE 試験（MG0004 試験、長期投与）から得られたデータも用いた。MG0007 試験の開始時に MG0004 試験を実施中の被験者は MG0007 試験へ移行できることとした。

これらのことから、（i）ロザノリキシズマブが MG の病因とされる抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体だけでなく、総 IgG 及びすべての IgG サブクラスを減少させること、（ii）同様の作用機序を有する FcRn 阻害剤であるエフガルチギモドアルファが、臨床試験において double seronegative gMG 患者での MG-ADL スコアの減少（改善）が認められたとの報告もあることから、ロザノリキシズマブは抗 AChR 又は抗 MuSK 抗体の有無によらず、gMG 患者において有効性が期待できる薬剤である。

以上より、ロザノリキシズマブの投与対象は、すべての IgG サブクラスを減少させる作用機序により、抗 AChR 抗体陽性又は抗 MuSK 抗体陽性の患者だけでなく、抗 AChR 抗体陰性かつ抗 MuSK 抗体陰性の double seronegative の患者を含む幅広い gMG 患者であると考えられる。更に、gMG に対する臨床開発プログラムで示された優れたベネフィット・リスクには、免疫抑制剤又は副腎皮質ステロイドを併用している患者と併用していない患者の両方が含まれている。

1.4　ロザノリキシズマブの臨床開発プログラムの概要

ロザノリキシズマブの臨床開発プログラムは 13 試験から成り、そのうち gMG の申請を支持する 9 試験の概要を表 1-2 に示した。

表 1-2　gMG の申請を支持する臨床試験の概要

試験番号	試験デザイン及び 対照の種類	試験対象集団	治験薬／投与量／投与経路
第 I 相			
UP0018	被験者及び治験責任医師盲検、無作為化、プラセボ対照試験	健康被験者	ロザノリキシズマブ又はプラセボ／1、4、7mg/kg を用量漸増で投与／IV 及び SC
UP0060	被験者及び治験責任医師盲検、無作為化、プラセボ対照試験	健康被験者	ロザノリキシズマブ又はプラセボ／コホート 1：4mg/kg、コホート 2：7mg/kg、コホート 3：10mg/kg／SC
第 II 相			
MG0002	多施設共同、無作為化、被験者及び治験責任医師盲検、プラセボ対照、2 期、連続投与試験	gMG 患者	ロザノリキシズマブ又はプラセボ／投与期間 1：7mg/kg 又はプラセボを週 1 回×3、投与期間 2：4 又は 7mg/kg を週 1 回×3／SC
TP0001	多施設共同、非盲検、反復投与試験	ITP 患者	ロザノリキシズマブ／4mg/kg を週 1 回×5、7mg/kg を週 1 回×3、10mg/kg を週 1 回×2、15mg/kg を単回、20mg/kg を単回／SC
CIDP01	多施設共同、無作為化、被験者及び治験責任医師盲検、プラセボ対照、並行群間試験	CIDP 患者	ロザノリキシズマブ又はプラセボ／10mg/kg 又はプラセボを週 1 回×12／SC
CIDP04	多施設共同、CIDP01 試験の OLE 試験	CIDP 患者	ロザノリキシズマブ／CIDP01 試験の最終用量で週 1 回、又はプラセボを投与された被験者で最高 10mg/kg／SC
第 III 相			
MG0003	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3 群、反復投与試験	gMG 患者	ロザノリキシズマブ又はプラセボ／体重カテゴリごとに規定した 7mg/kg 相当、10mg/kg 相当又はプラセボを週 1 回×6／SC
MG0004	多施設共同、無作為化、MG0003 試験の OLE 試験	gMG 患者	ロザノリキシズマブ／体重カテゴリごとに規定した 7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当を週 1 回／SC
MG0007	多施設共同、無作為化、MG0003 試験及び MG0004 試験の OLE 試験	gMG 患者	ロザノリキシズマブ／体重カテゴリごとに規定した 7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当を週 1 回×6／SC

CIDP=慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、gMG=全身型重症筋無力症、ITP=免疫性血小板減少症、IV=静脈内、OLE=非盲検継続投与、SC=皮下

UP0018 試験は、ロザノリキシズマブ 1、4 又は 7mg/kg を 1 時間かけて単回 IV 投与又は SC 投与した時の安全性、忍容性、PK、PD 及び免疫原性を評価する健康被験者を対象とした、ヒト初回投

与、無作為化、被験者及び治験責任医師盲検、プラセボ対照、用量漸増、単回投与試験である（試験デザイン及び解析内容の詳細は M 2.7.2.2.1.1 項及び M 2.7.4.1.1.2.4.2 項参照）。

UP0060 試験は、ロザノリキシズマブの安全性、忍容性、PK、PD 及び免疫原性を評価する健康被験者を対象とした、無作為化、被験者及び治験責任医師盲検、プラセボ対照試験である。民族群 A（白人被験者）、民族群 B（日本人被験者）及び民族群 C（中国人被験者）を含むコホート［コホート 1（4mg/kg）、コホート 2（7mg/kg）及びコホート 3（10mg/kg）］で構成された。各民族群の中で被験者は、ロザノリキシズマブ又はプラセボの 2 つの投与群に無作為に割り付けられた（試験デザイン及び解析内容の詳細は M 2.7.2.2.1.2 項及び M 2.7.4.1.1.2.4.2 項参照）。

UP0060 試験の結果から、日本人被験者と中国人被験者及び白人被験者との間で PK 及び PD に臨床的に重要な差は認められなかった。

MG0002 試験は、中等度から重度の gMG 患者を対象に、2 用量（4 及び 7mg/kg）のロザノリキシズマブの安全性、忍容性及び有効性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、連続投与試験である（試験デザイン及び解析内容の詳細は M 2.7.3.1.2.3.3 項及び M 2.7.4.1.1.2.3.2 項参照）。

gMG を対象としたロザノリキシズマブの治療サイクルによる投与を支持する主な臨床データは、gMG を対象とした第 III 相試験［MG0003 試験（完了）、MG0007 試験（実施中、中間データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び MG0004 試験（完了、最初の 6 週間のみ）］から得られた。

gMG の診断（1.1 項）、治療ガイドライン及び現在の治療法（1.2 項）において、国内外で大きな違いは確認されなかったことから、治療対象となる gMG 患者集団は国内外で違いはなく、治療に対する反応も同様であると考えられる。更に、探索的母集団 PK/PD 解析において民族（日本人、中国人及び白人）は有意な共変量として特定されなかった（M 2.7.2.3.3.3 項）ことから、PMDA と協議後に日本人被験者を国際共同治験である MG0003 試験、MG0004 試験及び MG0007 試験に組み入れた。

MG0003 試験は、中等度から重度の症状を有し、IVIg 又は PLEX 等による追加治療が検討されている gMG 成人患者を対象に、2 用量のロザノリキシズマブの有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3 群、反復投与試験である。

MG0007 試験は、反復治療サイクルで投与した時の有効性及び安全性を評価する実施中の第 III 相、無作為化された MG0003 試験及び MG0004 試験の OLE 試験である。実臨床での使用法を想定し、各サイクルは、治験責任医師による症状の悪化の評価に基づいて開始することとした。主要目的はロザノリキシズマブの治療サイクルを追加した時の安全性及び忍容性の評価とし、副次目的はロザノリキシズマブの臨床的有効性を評価することとした。

MG0004 試験は、週 1 回最長 52 週間の長期投与法を検討する、第 III 相、無作為化された OLE 試験である。本試験の主要目的は、MG0003 試験を完了した、又は MG0003 試験の観察期間中にレスキュー治療を必要とした被験者を対象に、ロザノリキシズマブを長期投与した時の安全性、忍容性及び有効性を評価することである。OLE 試験は、MG0007 試験の開始に伴い、MG0004 試験から MG0007 試験に置き換えられた。

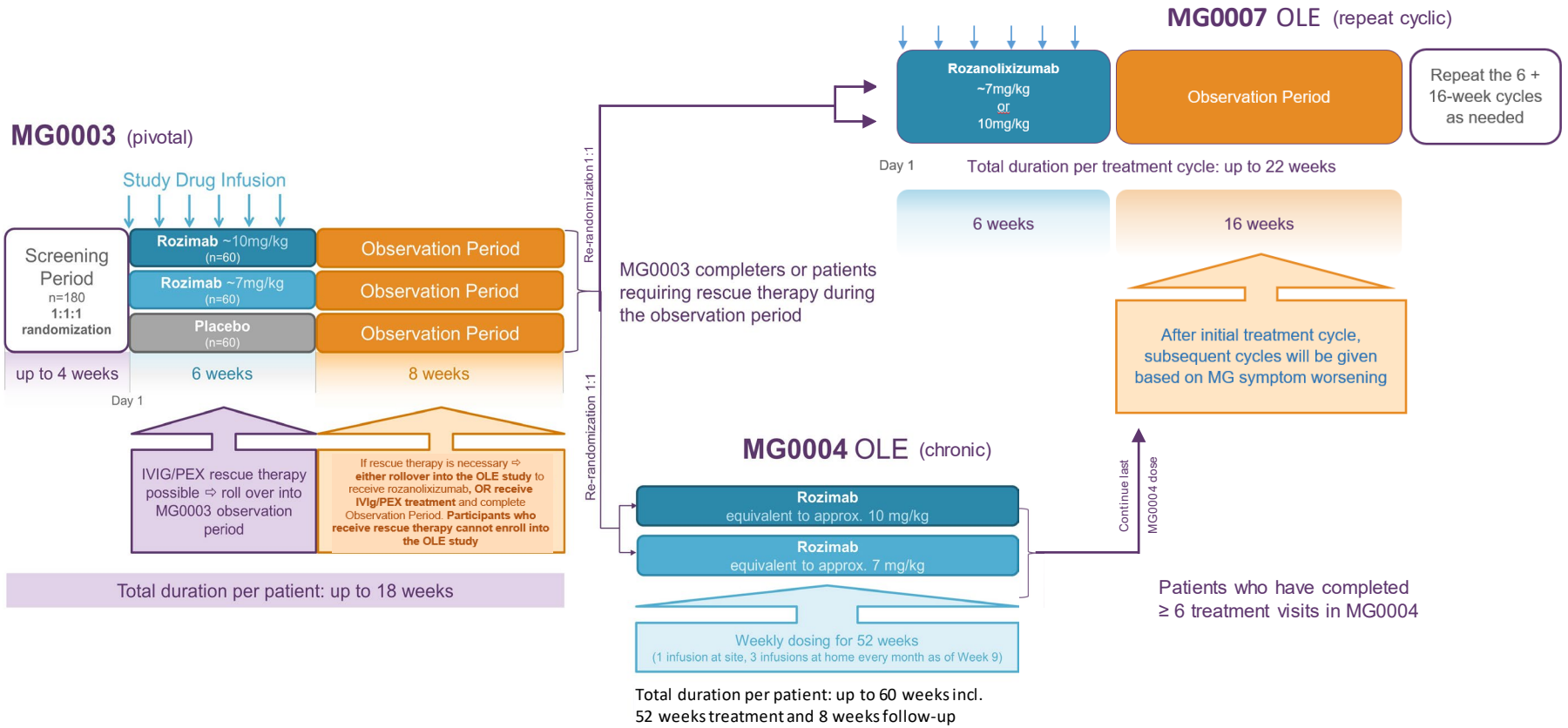
gMG 患者を対象とした第 III 相臨床開発プログラムの概要を図 1-2 に示した。

gMG の臨床開発プログラムは、gMG 患者に対する反復治療サイクル投与を支持するエビデンスが得られるようデザインした。

無作為化二重盲検試験の MG0003 試験及び OLE 試験の MG0007 試験では、各サイクルの投与期間が最長 6 週間の治療期間（初回投与から最終投与後 7 日までの期間と定義）で構成される反復治療サイクル法を用いてロザノリキシズマブ（又は MG0003 試験ではプラセボ）を投与した。治療期間中、ロザノリキシズマブ（又は MG0003 試験ではプラセボ）を週 1 回最長 6 週間投与した。MG0003 試験では、1 回の治療サイクル及び治験薬の最終投与 1 週間後から開始される 8 週間の観察期間を設定した。MG0003 試験を完了した、又は MG0003 試験の観察期間中にレスキュー治療を必要とした被験者は、当初は MG0004 試験に、後に MG0007 試験に移行できることとした。MG0007 試験では、MG0003 試験及び MG0004 試験から移行した被験者はロザノリキシズマブの治療サイクルを継続し、それに続く最長 16 週間の観察期間（最終投与後 1 週間から開始）、並びに AE の記録及び症状悪化の評価を行うロザノリキシズマブ無治療の間欠的期間を実施した（症状の悪化に関する詳細は M 2.7.3.1.2.3.1 項を参照）。治験責任医師による MG 症状の臨床的評価に基づき、被験者は後続の治療サイクルを受けられることとした。本試験は実施中のため、UCB は安全性及びロザノリキシズマブ曝露の最も完全なデータを提供するために中間データカットを実施した（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

一方、OLE 試験の MG0004 試験に組み入れられた被験者には、ロザノリキシズマブを週 1 回最長 52 週間の長期投与と、それに続く最終投与から 8 週間の観察期間で構成される長期投与法を用いてロザノリキシズマブを投与した。MG0004 試験の治療期間に規定来院を 6 回以上実施した MG0004 試験の被験者は、MG0007 試験の観察期間に直接移行できることとした。MG0004 試験から移行した被験者は、MG0007 試験のロザノリキシズマブの初回投与は、MG0004 試験の最終投与量で投与を継続した。

図 1-2　gMG 患者を対象としたロザノリキシズマブの第 III 相臨床開発プログラムの概要



~=approximate dose; approx=approximately; gMG=generalized myasthenia gravis; IVIg=intravenous Ig; MG=myasthenia gravis; OLE=open label extension; PEX=plasma exchange;rozimab=rozanolixizumab

MG0003 試験、MG0004 試験及び MG0007 試験では 4 つの体重カテゴリ別の固定用量に基づきロザノリキシズマブを投与した（表 1-3）。MG0003 試験、MG0007 試験、MG0004 試験及び MG0002 試験で用いた投与レジメンの詳細を M 2.7.4.1.1.2 項に示した。

表 1-3　体重カテゴリ別のロザノリキシズマブ投与量 – MG0003 試験、MG0004 試験及び MG0007 試験

Body weight	Rozanolixizumab sc dose	
	≈7mg/kg	≈10mg/kg
≥35 to <50kg	280mg	420mg
≥50 to <70kg	420mg	560mg
≥70 to <100kg	560mg	840mg
≥100kg	840mg	1120mg

≈=approximate dose; sc=subcutaneous

免疫性血小板減少症（ITP）及び慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（CIDP）を対象とした試験で得られた安全性データを M 2.7.4.1.1.3 項に示した。UCB は、ロザノリキシズマブの安全性及び忍容性とは関連のない経営上の判断により、ITP 及び CIDP の開発プログラムを終了した。また、抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質抗体関連疾患（MOG-AD）及び抗ロイシンリッチグリオーマ不活性化 1 蛋白質抗体陽性辺縁系脳炎患者を対象とした臨床開発プログラムも並行して実施中である。

実施中の試験の一覧表及び個別の臨床経過の詳細を M 5.5.3.5.3 項に示した。

1.5　目標適応症及び推奨用量

ロザノリキシズマブの目標適応症は以下のとおりである：

効能又は効果：全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）

ロザノリキシズマブの推奨用量は以下のとおりである：

通常、成人にはロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）として下表に示す用量を 1 週間間隔で 6 回皮下注射する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。

体重	投与量
50kg 未満	280mg
50kg 以上 70kg 未満	420mg
70kg 以上 100kg 未満	560mg
100kg 以上	840mg

gMG を対象とした推奨用量の設定根拠を 3.8.2 項及び 6.1 項に記載した。

1.6 試験デザインの検討及び標準的な研究手法との整合性

UCB は、gMG 成人患者を対象に、ロザノリキシズマブの包括的な臨床開発プログラムを実施した。

すべての臨床試験は、医薬品規制調和国際会議（ICH）及び医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）に関わるガイドライン並びに関連する規制要件に従って実施された。被験者はヘルシンキ宣言に基づくすべての権利を認められた。すべての治験実施計画書は、適切に運営されている治験審査委員会、倫理委員会又はそれらに相当する機関で承認を受けた。各臨床試験の実施には、標準的な試験方法を用いた。各試験を通じ、疾患の重症度の評価及び安全性のモニタリングには、標準的かつ一般的な臨床手法、検査及び統計的手順を用いた。開発時点の MG の臨床状況に加え、国際的なキーオピオニオンリーダー（[redacted]）からの助言に従い臨床開発プログラムを実施した。

各臨床試験が米国、欧州及び本邦での承認申請に用いられることを鑑み、試験デザインの検討では、これらの各地域の規制当局から得られた助言を考慮した。各規制当局からの助言については 1.7 項に示した。

第 III 相臨床開発プログラムの試験デザインには、試験対象集団の選択及び規模、試験期間、評価指標の選択、統計解析手法並びに安全性データの収集（1.7 項）について、[redacted]及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の助言を統合して反映した。また、MG の症状に応じた臨床的評価に基づく治療サイクル及び 1 週間ごとの長期治療は、それぞれ OLE 試験である MG0007 試験及び MG0004 試験で評価した。

第 III 相臨床開発プログラムで検討された患者集団は、gMG に罹患している患者を代表するものであった。選択基準及び除外基準は、ロザノリキシズマブで想定される又は新たな安全性プロファイルを考慮し、被験者の安全性及び福祉を確保するものであった。

有効性は、患者報告アウトカム（PRO）及び医師からの報告の両指標を用いて評価した。MG に対する標準的かつバリデートされた臨床的評価指標として、MG-ADL 総スコア、MG-C 総スコア及び QMG 総スコアを用いた。MG 症状 PRO は、[redacted]である。[redacted]（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、[redacted]（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び[redacted]（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で受けた[redacted]に従っており、[redacted]。ピボタルな第 III 相試験の副次評価項目及び主要なその他の評価項目として、筋力低下疲労、身体疲労及び球筋力低下の筋力低下スケールを含めた。ピボタルな第 III 相試験で用いた評価項目を臨床的有効性（M 2.7.3.1.2.5 項）に示した。MG 症状 PRO 及び各スケールの開発及びバリデーションを支持するエビデンスを PRO Dossier に示した。

ロザノリキシズマブの臨床薬理特性を評価するため、薬物動態（PK）、薬力学（PD）、用量-曝露-反応関係及び免疫原性に関連する評価項目を用いた（詳細は 3 項参照）。安全性は、標準的な指標を用いて評価した。ロザノリキシズマブの gMG を対象とした臨床開発プログラム全体を通して用いた安全性評価については 5 項に示した。

1.7　規制当局との治験相談に関わる経緯

本邦における gMG を対象としたロザノリキシズマブの開発のため、gMG の臨床開発プログラムに積極的に参加することで、本邦での承認申請に必要な臨床データを集積する戦略を策定し、PMDA から以下の助言を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月、[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し、[redacted] PMDA の助言を求めた。[redacted]について、PMDA の了解が得られた（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。2020 年 11 月、ロザノリキシズマブは gMG に対する希少疾病用医薬品として指定された［指定番号（R2 薬）第 490 号］。20[redacted] 年[redacted] 月、[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し、[redacted]について助言を求めた。[redacted]について、PMDA の了解が得られた（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

20[redacted] 年[redacted] 月、[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し、[redacted]の適切性について PMDA の了解が得られた（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。20[redacted] 年[redacted] 月、[redacted]を実施し、[redacted]に関する助言を求めた。[redacted]について、PMDA の了解が得られた。

20[redacted] 年[redacted] 月に[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を、20[redacted] 年[redacted] 月に[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し、[redacted]に関する助言を求めた。これらの対面助言における PMDA からの助言を申請資料に反映させ、PMDA の了解が得られた臨床データパッケージを表 1-4 に示した。

表 1-4　本承認申請における臨床データパッケージの構成

分類	試験番号	試験の概要	日本人被験者の有無	評価／参考
第 I 相	UP0018	健康被験者を対象に、ロザノリキシズマブを用量漸増で単回 IV 投与及び SC 投与した時の安全性、PK 及び PD を検討する無作為化、被験者及び治験責任医師盲検、プラセボ対照試験	無	参考
	UP0060	日本人、中国人及び白人の健康被験者を対象に、ロザノリキシズマブを用量漸増で単回 SC 投与した時の安全性、忍容性、PK 及び PD を比較する無作為化、被験者及び治験責任医師盲検、プラセボ対照試験	有	評価
第 II 相	MG0002	gMG 患者を対象に、ロザノリキシズマブを SC 投与した時の安全性及び有効性を検討する多施設共同、無作為化、被験者及び治験責任医師盲検、プラセボ対照、2 期、連続投与試験	無	評価
	TP0001	ITP 患者を対象に、ロザノリキシズマブの安全性、忍容性及び有効性を評価する多施設共同、非盲検、多群、用量漸増コホート、反復投与試験	無	参考
	CIDP01	CIDP 患者を対象に、ロザノリキシズマブの有効性、安全性及び忍容性を評価する多施設共同、無作為化、被験者及び治験責任医師盲検、プラセボ対照、並行群間試験	無	参考

分類	試験番号	試験の概要	日本人被験者の有無	評価／参考
第 III 相	MG0003	中等度から重度の症状（MGFA 分類クラス II～IVa）を有し、IVIg 又は PLEX による追加治療が検討されている抗 AChR 抗体又は抗 MuSK 抗体陽性の gMG 患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	有	評価
長期継続投与	MG0004	MG0003 試験の観察期間を終了した、又は MG0003 試験の観察期間中にレスキュー治療が必要となった gMG 患者を対象に、ロザノリキシズマブを長期投与した時の安全性及び忍容性を検討する無作為化 OLE 試験（CSR）	有	参考
	MG0007	MG0003 試験及び MG0004 試験に参加した gMG 患者を対象に、ロザノリキシズマブの 6 週間の反復治療サイクルの安全性、忍容性及び有効性を評価する第 III 相、多施設共同、2 群、OLE 試験（中間 CSR）	有	評価
PK 解析等	CL0460 及び補遺	PK 及び IgG 濃度データの母集団 PK/PD 解析	有	参考
	CL0534 及び補遺	PK、IgG 濃度及び MG-ADL データの母集団 PK/PD 解析（注：補遺：外部 VPC 及び追加のシミュレーション）	有	参考
	CL0562	MG 特異的自己抗体及び MG-ADL 測定データの MG-ADL 母集団 PK/PD 解析	有	参考
	CL0565	CL0534 の MG-ADL モデルにおける追加の内部及び外部 VPC	有	参考

AChR=アセチルコリン受容体、CIDP=慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、CTD=コモン・テクニカル・ドキュメント、CSR=治験総括報告書、(g)MG=（全身型）重症筋無力症、IgG=免疫グロブリン G、ITP=免疫性血小板減少症、IV=静脈内、IVIg=免疫グロブリン静注療法、MG-ADL=重症筋無力症-日常生活動作、MGFA=米国重症筋無力症研究財団、MuSK=筋特異的受容体型チロシンキナーゼ、OLE=非盲検継続投与、PD=薬力学、PK=薬物動態、PLEX=血漿交換療法、SC=皮下、VPC=visual predictive check

MG に対する希少疾病用医薬品として、米国（2019 年 2 月 1 日）、欧州（2020 年 4 月 22 日）及び本邦（2020 年 11 月 25 日）においてそれぞれ指定された。

ロザノリキシズマブは、米国（2022 年 10 月）及び欧州（20[redacted] 年[redacted] 月）で、gMG を適応症としてそれぞれ承認申請された。FDA においては優先審査に指定された。現時点では、ロザノリキシズマブはいずれの国においても製造販売されていない。

[redacted]の助言に基づき、臨床開発プログラムに以下の点を反映した。

- [redacted]を用いること
- [redacted]を評価すること
- [redacted]において、[redacted]を実施すること
- [redacted]を実施すること
- [redacted]を提出すること

- [redacted]を実施すること
- [redacted]を構築すること

[redacted]から、[redacted]の助言を得た。[redacted]からの助言は、[redacted]を通じて得た。[redacted]からの助言は、[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び[redacted]([redacted]20[redacted])、[redacted]([redacted]20[redacted])及び[redacted]([redacted]20[redacted])を介した[redacted]との対応を通じて得た。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

2.1 製剤及び製造工程開発の概要

ロザノリキシズマブの臨床開発プログラム中に注射用液剤及び凍結乾燥製剤の 2 種類の製剤を使用したが、注射用液剤を市販予定製剤として申請する。

製造工程の開発において 5 種類の原薬製造工程（Process 1a、1b、2、3、4）を開発した。ロザノリキシズマブの gMG 患者を対象とした第 III 相試験（MG0003 試験、MG0004 試験及び MG0007 試験）並びに他の適応症を対象とした実施中の臨床試験（TP0004 試験、MOG001 試験及び AIE001 試験）では、Process 4 で製造された原薬を使用しており、Process 4 を市販予定の原薬製造工程として申請する。異なる Process で製造した原薬間の同等性／同質性の評価を実施しており、原薬の製造工程の変更により製剤の品質、安全性、有効性に影響を及ぼすような品質プロファイルの変化はないことが確認されている。ロザノリキシズマブの製剤及び製造工程開発の概要を M 2.7.1.1.1 項に示した。

ロザノリキシズマブの市販予定製剤は、140mg/mL の注射用液剤であり、pH は約 5.6 で、原薬（ロザノリキシズマブ）以外に 30mM L-ヒスチジン／L-ヒスチジン塩酸塩水和物、250mM L-プロリン、0.03w/v%ポリソルベート 80 を含む。

2.2 バイオアベイラビリティ試験

バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験は実施していない。

3. 臨床薬理に関する概括評価

ロザノリキシズマブの臨床薬理プログラムでは、健康被験者及び gMG 患者を対象に、ロザノリキシズマブの PK、PD、免疫原性及び用量-曝露-反応関係を評価した。入手したデータの概要を本項に示した。更なる情報を M 2.7.2.2 項に示した。

3.1　ロザノリキシズマブの臨床薬理

本臨床薬理プログラムには、完了した試験及び実施中の試験を含む 8 つの臨床試験（M 2.7.2 表 1-1）で得られた PK、PD 及び免疫原性のデータを含めた。これらの臨床試験には、UP0018 試験、UP0060 試験並びにモデリング及びシミュレーションに用いた UP0106 試験の 3 つの第 I 相試験を含む。

5 つの第 II 相及び第 III 相試験から、ロザノリキシズマブの PK、PD 及び免疫原性を支持するデータが得られた。これらには、MG0002 試験、TP0001 試験、MG0003 試験、MG0004 試験（いずれも完了）及び MG0007 試験（実施中）が含まれる。ロザノリキシズマブの臨床開発プログラムで完了及び実施中の試験を M 5.2 項に示した。

臨床試験の結果に加え、2 つの母集団 PK/PD 解析モデルを開発した（M 2.7.2 表 1-2）。2 つの第 II 相試験及び 2 つの第 I 相試験で得られた PK 及び総 IgG の測定データに対する探索的母集団 PK/PD 解析モデルを開発した。本モデルは、第 III 相試験の用量選択を支援することを目的とした。2 つ目の母集団 PK/PD 解析モデルとして、3 つの第 I 相試験、2 つの第 II 相試験及び 2 つの第 III 相試験で得られた PK 及び総 IgG の測定データ、並びに MG0003 試験で得られた MG-ADL 総スコアに対する母集団 PK/PD 解析モデルを開発した。更に、本モデルを拡張し、gMG を対象とした 1 つの第 II 相及び 2 つの第 III 相試験の MG 特異的自己抗体データを含めた。本モデルは、共変量の影響を含むロザノリキシズマブの PK 及び PK/PD 特性を説明することを目的とした。曝露量と有効性（MG-ADL 及び QMG）の関係、曝露量と PD（IgG 低下）の関係、及び曝露量と安全性［すべての治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）］の関係を更に検討するため、MG0003 試験の PD、有効性及び安全性指標について、ロザノリキシズマブの曝露量の四分位範囲別に要約した。

3.2　ロザノリキシズマブの薬物動態

健康被験者及び gMG を有する被験者のロザノリキシズマブの PK は同様であった。ロザノリキシズマブは、標的介在性薬物消失（target-mediated drug disposition、TMDD）を示すモノクローナル抗体に典型的な非線形 PK を示した。SC 投与時のロザノリキシズマブの曝露量は、1～20mg/kg の投与で用量比を上回って上昇した。

ロザノリキシズマブは、FcRn に結合して複合体を形成することにより FcRn と IgG のサルベージ経路を阻害する。第 III 相試験で検討した用量では、ロザノリキシズマブは主に FcRn に結合し、血漿中の遊離（未結合）薬剤は最小限である。ロザノリキシズマブは FcRn へ速やかに結合し、その後すべての未結合（過剰）薬剤が加速度的に消失することから、未結合体の血漿中曝露量は小さく、投与間隔を通じて維持されない。ロザノリキシズマブの PD 及び有効性に対して、未結合体の血漿中曝露量よりも標的に対する結合親和性が重要である（3.5 項）。

3.2.1　吸収

ロザノリキシズマブを SC 投与した時、血漿中ロザノリキシズマブ濃度は投与後約 2 日に C_{max} に達した。母集団 PK 解析の結果、ロザノリキシズマブの絶対的バイオアベイラビリティは 67%と推定された（M 2.7.2.3.1.1 項）。

3.2.2　分布

母集団 PK 解析の結果、体重 76kg の標準的な gMG 患者での V/F は 6.6L と推定された（M 2.7.2.2.4.2.1 項）。

3.2.3　排泄

ロザノリキシズマブは、リソソームによる低分子ペプチドとアミノ酸への分解により異化されると考えられ、内因性 IgG と同様に排泄又はリサイクルされると予想される。ロザノリキシズマブは IV 投与及び SC 投与時に速やかに消失し、単回投与又は週 1 回の反復投与後 1 週間時点の血漿中濃度はおおむね定量下限未満であった。これは、FcRn を阻害することにより自身のリサイクリング機構を阻害するロザノリキシズマブの作用機序と一致している。

ロザノリキシズマブの PK プロファイルは TMDD と一致しており、2 つの消失経路が示された。母集団 PK/PD モデルに基づき、臨床用量である 7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当の投与では、ロザノリキシズマブのほとんど（それぞれ平均 91%及び 81%）が薬物-標的複合体として排泄され、FcRn を介さない線形消失経路からの CL/F はわずかであると考えられた。母集団解析の結果、体重 76kg の標準的な gMG 患者での FcRn を介さない CL/F は 0.89L/day と推定された（M 2.7.2.2.4.2.1 項）。

3.3　内因性要因

ロザノリキシズマブの PK 及び PD プロファイルに及ぼす内因性要因［体重、年齢、性別、人種、腎機能障害、並びに肝生化学及び肝機能検査値］の潜在的影響を、母集団 PK/PD モデリングアプローチによる共変量解析で評価した（M 2.7.2.2.4.2 項）。

3.3.1　体重

母集団 PK/PD 解析で（M 2.7.2.2.4.2 項）、体重とロザノリキシズマブの V/F 及び CL/F との関連性が認められ、アロメトリー指数は V/F で 0.819 及び CL/F で 1.32 であった。また、体重はベースラインの血清中 IgG 濃度の共変量であった。体重は、すべての MG-ADL モデルパラメータに対し統計学的に有意な共変量ではなかった。主な PK パラメータに対する体重の影響から曝露量への影響が認められ、体重 76kg の標準的な gMG 患者と比較して、ベースラインの体重が 97.5 パーセンタイル（122kg）の患者の $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} はいずれも 85%低く、ベースラインの体重が 2.5 パーセンタイル（46kg）の患者では $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} はそれぞれ 228%及び 398%高いと推定された。曝露量への影響が大きいものの、検討した体重の範囲で血清中総 IgG 濃度は一貫して低下した。ロザノリキシズマブ 560mg を週 1 回、6 週間投与した時、総 IgG 濃度のベースラインからの低下率は体重 76kg の標準的な gMG 患者で 73%と予測されたのに対し、体重 122 及び 46kg の患者ではそれぞれ 65%及び 76%と予測された。総 IgG 低下に及ぼす体重の影響がわずかであったのは、いずれの体重でも投与間隔を通じて十分な FcRn の占有率が維持されたためと考えられ、未結合体の血漿中曝露量は PD に重要な影響を及ぼさないことが確認された（M 2.7.2.2.4.2.3 項及び M 2.7.2.3.3.1 項）。体重による総 IgG 濃度の低下への影響はわずかであり、MG-ADL 総スコアの変化は認められなかった。より重要なこととして、MG0003 試験及び MG0007 試験では体重カテゴリごとに規定した用量を用いて投与したにも関わらず MG-ADL 総スコアの改善の変動が大きかった（M 2.7.2 図 3-2）。以上のことから、臨床アウトカムは基本的には体重に関連のない複数の因子に基づいており、体重は MG-ADL 総スコアの変動の一部のみに関与すると考えられた。

3.3.2　年齢及び性別

母集団 PK/PD 解析の結果、年齢（範囲：18～89 歳）又は性別（女性 57.5%）によるロザノリキシズマブの CL/F 及び V/F、並びに PK-IgG モデルの IgG パラメータへの影響は認められなかった。gMG 患者を対象とした有効性及び安全性評価項目の部分集団解析の結果、年齢及び性別間で有効性プロファイル及び TEAE プロファイルは同様であったことが示された（4.3.3 項及び 5.1.1 項）。以上より、用量調整の必要はないと考えられる。

3.3.3　人種及び民族

第 I 相試験では、日本人及び中国人被験者で、白人被験者と比較してロザノリキシズマブ 7 及び 10mg/kg 投与時の曝露量が低く、体重が軽いため実際の投与量（mg）が低かったためと考えられた（M 2.7.2.2.1.2 項）。

母集団 PK/PD 解析では、健康被験者、gMG 患者及び ITP 患者を対象とした臨床試験における被験者の人種は白人 69.9%、アジア人 17.7%、黒人／アフリカ系アメリカ人 2.2%、アメリカ先住民又は太平洋諸島系住民 0.2%、及びその他／不明 9.9%であった（M 2.7.2.3.3.3 項）。一部の人種の集団で被験者数が少なかったため、人種集団をアジア人被験者とアジア人以外の被験者集団に併合した。モデルを用いた解析結果から、アジア人被験者とアジア人以外の被験者集団間で、ロザノリキシズマブの CL/F 及び V/F、並びにモデルの総 IgG 又は抗 AChR 抗体パラメータに顕著な差は認められなかった。gMG を有する被験者を対象とした安全性評価項目の部分集団解析の結果、人種及び民族間で TEAE プロファイルは同様であったことが示された（M 2.7.4.5.2.5 項）。以上より、用量調整の必要はないと考えられる。

PK 及び PD に対する民族的要因の影響については 3.7 項で更に検討した。

3.3.4　腎機能障害

腎機能障害を評価するための試験は実施しなかった。ロザノリキシズマブはモノクローナル抗体であり、分子量が大きいため未変化体の腎を介した排泄は想定されない。軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者を含む母集団 PK/PD 解析では、推算糸球体濾過率（範囲：38.2～161mL/min/1.73m^2）はロザノリキシズマブの CL/F に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった（M 2.7.2.2.4.2.1.1 項）。軽度及び中等度の腎機能障害は、gMG を有する被験者全体の安全性プロファイルに影響を及ぼさなかった（M 2.7.4.5.2.6 項）。以上より、腎機能障害を有する患者での用量調整の必要はないと考えられる。

3.3.5　肝機能障害

肝機能障害を評価するための試験は実施しなかった。なお、肝機能障害を有する患者は MG0003 への組入れが可能であったが、Child-Pugh 分類に基づく肝機能障害を有する患者の特定及び分類が可能なデータは得られていない。ロザノリキシズマブはヒトモノクローナル抗体であり、主にリソソームによる低分子ペプチドとアミノ酸への分解により異化されると考えられ、内因性ヒト IgG と同様の経路で排泄又はリサイクルされると予想される。したがって、肝機能障害によるロザノリキシズマブの PK への影響はないと考えられた。母集団 PK/PD 解析では（M 2.7.2.2.4.2.1.1 項）、肝生化学及び肝機能検査値（ALT、AST、ALP 及びビリルビン）がロザノリキシズマブの CL/F に及ぼ

す統計学的に有意な影響は認められなかった。以上より、肝機能障害を有する患者での用量調整の必要はないと考えられる。

3.4 薬物相互作用

3.4.1 ロザノリキシズマブの他剤への影響

IgG 製剤（モノクローナル抗体及び IVIg 等）及び Fc-ペプチド融合蛋白の血清中濃度は、ロザノリキシズマブとの併用時に低下すると予想される（M 2.7.2.3.4.1.1.1 項）。ロザノリキシズマブ投与後 2 週間以降に、これらの薬剤の PK 及び有効性に対してロザノリキシズマブが臨床的に重要な影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。IgG 製剤及び Fc-ペプチド融合蛋白質を併用する場合は、ロザノリキシズマブの投与後 2 週間にこれらの薬剤の投与を開始し、効果減弱についてモニタリングすることが推奨される。

ロザノリキシズマブは、アルブミンの FcRn への結合を阻害することなく、IgG の FcRn への結合を阻害するよう特別に設計されており、蛋白結合率の高い薬剤の性質に臨床的に重要な影響を及ぼさないと予想される。gMG を対象とした第 III 相試験では、ロザノリキシズマブ投与時にアルブミン値がわずかに減少したが、臨床的に重要ではないと考えられた（M 2.7.4.3.2.6 項）。

ロザノリキシズマブは gMG 患者のサイトカイン値に影響を及ぼさないと考えられ（M 2.7.2.2.3.1.3.2 項）、ロザノリキシズマブの併用投与によるシトクロム P450（CYP）の発現及びその結果としての CYP 基質の代謝への影響はないと予想される。

ロザノリキシズマブ投与期間中のワクチン接種については検討しておらず、ワクチンに対する反応も不明である。ロザノリキシズマブは IgG 濃度を低下させることから、ロザノリキシズマブ投与中の弱毒生ワクチン又は生ワクチンの接種は推奨されない。

ロザノリキシズマブはモノクローナル抗体であり、分子量が大きく、CYP 等の細胞内酵素が作用しないため肝で代謝を受けず、トランスポーターを介さない PK であると予想される。よって、代謝酵素又はトランスポーター系の阻害又は誘導による薬物間相互作用は予想されない。

母集団 PK/PD 解析の結果、MG を有する被験者の IgG 濃度の最大低下率は、ベースラインに副腎皮質ステロイドを使用していない被験者と比較して使用している被験者で大きいと予測されたが（73.0%に対して 77.6%）、この差は臨床的に重要ではないと判断された。ベースラインの副腎皮質ステロイドの使用は MG-ADL 奏効に対して影響を及ぼさなかった。

ヒト Ig 製剤は、モノクローナル抗体のエンドソーム FcRn リサイクリング機構を阻害し、血清中ロザノリキシズマブ濃度を低下させる可能性がある。

3.4.2 他剤のロザノリキシズマブへの影響

ロザノリキシズマブはモノクローナル抗体であり、分子量が大きく、CYP 等の細胞内酵素が作用しないため肝で代謝を受けず、トランスポーターを介さない PK であると予想される。よって、代謝酵素又はトランスポーター系の阻害又は誘導による薬物間相互作用は予想されない。

母集団 PK/PD 解析の結果、MG を有する被験者の IgG 濃度の最大低下率は、ベースラインに副腎皮質ステロイドを使用していない被験者と比較して使用している被験者で大きかったが（73.0%に対して 77.6%）、この差は臨床的に重要ではないと判断された。ベースラインの副腎皮質ステロイドの使用は MG-ADL 奏効に対して影響を及ぼさなかった。

ヒト Ig 製剤は、モノクローナル抗体のエンドソーム FcRn リサイクリング機構を阻害し、血清中ロザノリキシズマブ濃度を低下させる可能性がある。

3.5　ロザノリキシズマブの薬力学

PD 評価項目として、総 IgG 及び IgG サブクラス（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）並びに MG 特異的自己抗体（抗 AChR 抗体陽性被験者では抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体陽性被験者では抗 MuSK 抗体）を評価した。縦断的定性分析に対する臨床検査アッセイの適用は探索的であったため、特に抗 MuSK 抗体について、MG 特異的自己抗体データの解釈（ベースラインの抗 AChR 抗体又は抗 MuSK 抗体における血清反応陽性／陰性の判定以上の解釈）は限定的であった。

3.5.1　血清中総 IgG 及び IgG サブクラス

健康被験者、gMG 患者及び ITP 患者を対象とした試験を通して総 IgG 濃度は、用量依存的に低下した。ロザノリキシズマブの未結合体の血漿中曝露量の四分位範囲と、IgG 最大低下量並びに Day 43 の MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの改善との間には、明らかな曝露-反応関係は認められなかった（M 2.7.2.2.5 項）。以上のことから、未結合の薬剤の血漿中曝露量はロザノリキシズマブの PD 及び有効性に重要な影響を及ぼさないことが確認された。

ロザノリキシズマブ曝露量と総 IgG 低下との PK/PD 関係は、ロザノリキシズマブに結合した総 FcRn の割合の上昇に伴い総 IgG の分解が促進される間接反応モデルにより表された。母集団 PK/PD モデル（M 2.7.2.2.4.2 項）より、gMG を有する被験者及び健康被験者の IgG データは同一のパラメータ値により適切に表され、PK-IgG システムの挙動は両集団で同様であることが示唆された。

MG0003 試験で、血清中総 IgG 濃度は、初回投与後速やかに低下した。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群で、ベースラインからの低下率（中央値）は投与後 7 日（2 回目の投与前）にそれぞれ 45%及び 53%を達成し、ロザノリキシズマブ 7 及び 10mg/kg を週 1 回、6 週間投与後に更に低下し、それぞれ約 73%及び約 79%（中央値）となった（M 2.7.2.2.3.1 項）。最終投与後、血清中総 IgG 濃度は約 8 週間でベースライン付近まで回復し、明らかなリバウンドは認められなかった。

反復治療サイクル期間中に認められた PD プロファイルは MG0003 試験の結果と同様であり、後続の各治療サイクルで効果減弱のエビデンスは認められなかった。全ロザノリキシズマブ群（7mg/kg 群と 10mg/kg 群の合計）の血清中総 IgG 濃度のベースラインからの最大低下率（中央値）は、サイクル 1 で 75%、サイクル 2 で 70%、サイクル 3 で 70%、サイクル 4 で 67%であった。IgG サブクラス（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）も同様の結果であった。

3.5.2　日本人集団の血清中総 IgG 及び IgG サブクラス

MG0003 試験で、投与群別の血清中総 IgG 濃度プロファイルの経時的推移は、gMG を有する全体集団と日本人集団で同様であった（M 2.7.2 図 3-1）。日本人被験者にロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当、並びにプラセボを投与した時の総 IgG 濃度のベースラインからの最大低下率（中央値）はそれぞれ 84%、79%及び 7%であり［JPN additional Table 8.2.5j］、全体集団の結果（それぞれ 73%、79%及び 9%）と同程度であった（MG0003 CSR Table 8.2.5）。gMG を有する日本人集団で、すべての血清中 IgG サブクラス濃度のベースラインからの低下率は、血清中

総 IgG 濃度の低下率の結果とおおむね同様であり、また全体集団での IgG サブクラス濃度の低下率と同程度であった（M 2.7.2 表 3-1）。

3.5.3　MG 特異的自己抗体

MG 特異的自己抗体濃度（抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体）も総 IgG 濃度と同様に低下した。反復治療サイクルでの、全ロザノリキシズマブ群（7mg/kg 群と 10mg/kg 群の合計）の抗 AChR 抗体濃度のベースラインからの最大低下率（中央値）は、サイクル 1 で 73%、サイクル 2 で 67%、サイクル 3 で 63%、サイクル 4 で 55%であった。全ロザノリキシズマブ群の抗 MuSK 抗体濃度のベースラインからの最大低下率（中央値）は、サイクル 1 で 44%、サイクル 2 で 51%、サイクル 3 で 58%、サイクル 4 で 47%であった（M 2.7.2.3.2.2 項）。

3.5.4　有効性スコアとの関連性

全体として、血清総 IgG 濃度並びに抗 AChR 抗体濃度及び抗 MuSK 抗体濃度の低下と有効性スコアの改善は関連していた（M 2.7.3.3.2.8 項）。

母集団 PK/PD 解析では、総 IgG 濃度又は抗 AChR 抗体濃度のベースラインからの変化率と MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量との関係は、時間依存的なプラセボ効果を伴う直接反応モデルにより最も適切に表され、総 IgG 又は抗 AChR 抗体が MG-ADL 総スコアを抑制することが示された（M 2.7.2.2.4.2.2 項）。MG-ADL 総スコアに対する抗 MuSK 抗体の影響の解析ではプラセボ効果を説明できず、抗 MuSK 陽性被験者数が限られており、抗 MuSK 抗体データのばらつきが大きいことから、共変量の影響は検討しなかった。

3.6　免疫原性

すべての試験で、バリデーションされた薬物ブリッジングアッセイを用いて抗薬物抗体（ADA）発現の有無を評価した。第 III 相有効性及び安全性試験では、ADA 陽性が確認された検体は、バリデーションされた競合リガンド結合アッセイを用いて NAb を分析した（抗ロザノリキシズマブ抗体測定法の詳細は M 2.7.1.1.2.2 項を参照）。

プラセボ対照試験（MG0003 試験）及び長期 OLE 試験（MG0007 試験）の統合データでは、ロザノリキシズマブの週 1 回、6 回投与による 1 回目の治療サイクル（サイクル 1）後、被験者の 27.1%（42/155 例）が ADA を発現し、10.3%（16/155 例）が NAb 陽性であった。サイクル 2 では、被験者の 44.4%（40/90 例）及び 26.7%（24/90 例）で投与終了時（Day 43）までにそれぞれ ADA 及び NAb が検出された。更なる治療サイクルで ADA 及び NAb が検出された割合は上昇し続け、サイクル 3 の Day 43 までにそれぞれ 50.8%（32/63 例）及び 36.5%（23/63 例）、サイクル 4 の Day 43 までで 61.1%（22/36 例）及び 47.2%（17/36 例）、サイクル 5 の Day 43 までで 65.0%（13/20 例）及び 50.0%（10/20 例）であった。5 サイクルを通して、PK 及び PD に対する ADA の影響はわずかであり、臨床的に重要ではないと考えられ、有効性及び安全性に対する ADA の影響は認められなかった。

これらの結果と同様に、ロザノリキシズマブ濃度、IgG 濃度及び MG-ADL を用いて実施した母集団 PK/PD 解析及び曝露量-反応解析では、NAb は C_{max} 及び AUC に何らかの影響を及ぼすと予測されたが、IgG 濃度のベースラインからの変化率又は MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。このことは、NAb の存在下でも

MG-ADL が持続的に低下したことから示されるように、IgG 及び臨床的有効性に対するロザノリキシズマブの効果を発揮するのに十分な高い受容体占有率が維持されたためである。

全般的な免疫原性の評価、並びに免疫原性が PK、PD、有効性及び安全性に及ぼす影響については免疫原性に関する統合概要（ISI）に示し、その要約を M 2.7.2.4.1 項に示した。

3.7 薬物動態及び薬力学に対する民族的要因の影響

ICH ガイドライン E5 補遺 D に基づき、民族的要因により影響を受ける可能性を検討するため、ロザノリキシズマブの PK 及び PD 特性を評価した。

薬理学的特性を総合的に考慮すると、ロザノリキシズマブは作用機序が全身的であり、PK が用量に比例しないが、民族的要因による影響を受けにくいと考えられた（表 3-1）。

表 3-1　ロザノリキシズマブに関する民族的要因の影響度の評価

ICH ガイドライン E5 補遺 D	**ロザノリキシズマブの特性**
PK が線形である	TMDD に対応する非線形 PK（3.1 項）
推奨される用法・用量の範囲内で、有効性及び安全性の両方について PD（作用-濃度）曲線が平坦である [a]	7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当を投与した時、未結合体の血漿中曝露量と IgG 濃度の最大低下量、並びに Day 43 の MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの改善との間に明らかな曝露-反応関係は認められなかった（M 2.7.2.2.5 項）
治療量域が広い [a]	第 II 相試験で最高 10mg/kg を反復投与及び最高 20mg/kg を単回投与した時、忍容性はおおむね良好であり、許容可能な安全性プロファイルが認められた（M 2.7.4.2.1.11.2 項）
代謝がわずかである、又は複数の経路で代謝される	ロザノリキシズマブはヒト化モノクローナル抗体であり、低分子ペプチドとアミノ酸への分解により異化されると考えられる
生物学的利用率が高く、薬物吸収が食事の影響を受けにくい	SC 投与後の絶対的バイオアベイラビリティは 67%（M 2.7.2.3.1.1 項）
民族により異なる酵素変換を受ける可能性があるプロドラッグではない	プロドラッグではない
蛋白結合率が低い	ロザノリキシズマブは、アルブミンの FcRn への結合を阻害することなく、IgG の FcRn への結合を阻害するよう特別に設計されており、蛋白結合率の高い薬剤の PK に臨床的に重要な影響を及ぼさないと予想される（M 2.7.2.3.4.1 項）
薬物-薬物及び薬物-疾患間の相互作用の可能性が少ない	薬物相互作用の可能性は少ない。ロザノリキシズマブの併用により、ヒト FcRn に結合する IgG 製剤及び Fc 融合蛋白質の血清中濃度を低下させ、効果を減弱させる可能性がある。蛋白結合率の高い薬剤、又は CYP 酵素若しくはトランスポーターの基質、誘導薬若しくは阻害薬との併用による相互作用の可能性は低い（M 2.7.2.3.4 項）
多くの併用薬と共に使用される可能性が低い	複数の併用薬と共に使用される可能性がある
作用が全身的でない	作用機序が全身的である
不適切に使用される可能性がほとんどない	不適切に使用される可能性は低い

CYP=シトクロム P450、FcRn=胎児性 Fc 受容体、ICH=医薬品規制調和国際会議、IgG=免疫グロブリン G、MG-ADL=重症筋無力症-日常生活動作、PD=薬力学、PK=薬物動態、QMG=定量的重症筋無力症、SC=皮下、TMDD=標的介在性薬物消失
a このことは、当該医薬品の忍容性がよいことを示唆する。

以上のことから、全体集団と日本人集団の間で PK 及び PD 特性に内因性及び外因性の民族的な違いは示唆されなかった。したがって、ロザノリキシズマブの有効性は民族的要因による影響を受けにくいと考えられる。

3.8　用法・用量選択の根拠

申請するロザノリキシズマブの投与経路は SC である。UP0018 試験で認められたロザノリキシズマブの SC 投与及び IV 投与の安全性プロファイルより（M 2.7.4.2.1.11.3 項）、SC 投与の忍容性は良好で許容可能な安全性プロファイルを有することが示されたことから、その後 SC 投与製剤で臨床開発プログラムを進めることを決定した。

3.8.1　gMG を対象とした第 III 相臨床開発プログラムでの用量選択

ロザノリキシズマブの第 I 相試験（UP0018 試験及び UP0060 試験）及び第 II 相試験（gMG 患者を対象とした MG0002 試験及び ITP 患者を対象とした TP0001 試験）では、体重当たりの用量（mg/kg）を用いて実施した。第 III 相試験では簡便な投与方法とするため、体重カテゴリ別のアプローチに基づき、4 つの体重カテゴリ（35kg 以上 50kg 未満、50kg 以上 70kg 未満、70kg 以上 100kg 未満、100kg 以上）で異なる固定用量を導入した。

以下の第 II 相試験の臨床データ及び PD データ、並びに母集団 PK/PD 解析の結果に基づき、gMG を対象とした第 III 相試験では、体重カテゴリごとに規定したロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当を選択した。

- MG0002 試験では、ロザノリキシズマブ 7mg/kg の投与により、プラセボと比較して MG-ADL 総スコアに臨床的に意味のある改善が認められた。7mg/kg 相当の用量は、MG0002 試験で認められた MG-ADL の臨床的改善を再現、確認するために選択した。また、良好なベネフィット・リスクプロファイルを維持しながら、より大きな効果又はより短時間での臨床的改善により、更なるベネフィットが得られる可能性を評価するため、10mg/kg 相当の用量を含めた
- MG0002 試験及び TP0001 試験で、7 及び 10mg/kg の反復投与により、血清中総 IgG 濃度がベースラインから最大約 70%低下した。gMG を有する被験者の病原性抗 AChR 抗体濃度で同程度の最大低下率を達成した。期待値である IgG のベースラインから約 70%の低下は、他の FcRn 阻害剤及び PLEX／プラスマフェレーシス等の gMG に対する確立された治療戦略と同程度であり、様々な自己抗体誘導性疾患に対して臨床的に有用な範囲内であった
- 用量-曝露-IgG 反応関係を評価するため、探索的な母集団 PK/PD モデルを用いてシミュレーションし、第 I 相及び第 II 相試験で体重当たりの用量（mg/kg）を投与した時に認められた IgG 低下と同程度の低下を達成する、体重カテゴリごとに規定した固定用量を選択した。これらのモデルに基づくシミュレーションにより、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当を週 1 回、6 週間投与した時の総 IgG 濃度の最大低下率は、平均 70%以上となると予測され、6 週間を超える更なる投与でそれ以上の総 IgG 濃度の低下は期待されないことが示された（M 2.7.2.1.4 項参照）

3.8.2　gMG 患者の推奨用量

ピボタル試験である MG0003 試験において、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当の両用量で有効性評価項目を通して示された頑健な臨床的有効性（M 2.7.3.2.1 項）、及び許容可能な安全性プロファイル（M 2.7.4 項）に基づき、本邦の gMG 患者に対して 7mg/kg 相当を申請用量とした（表 3-2）。

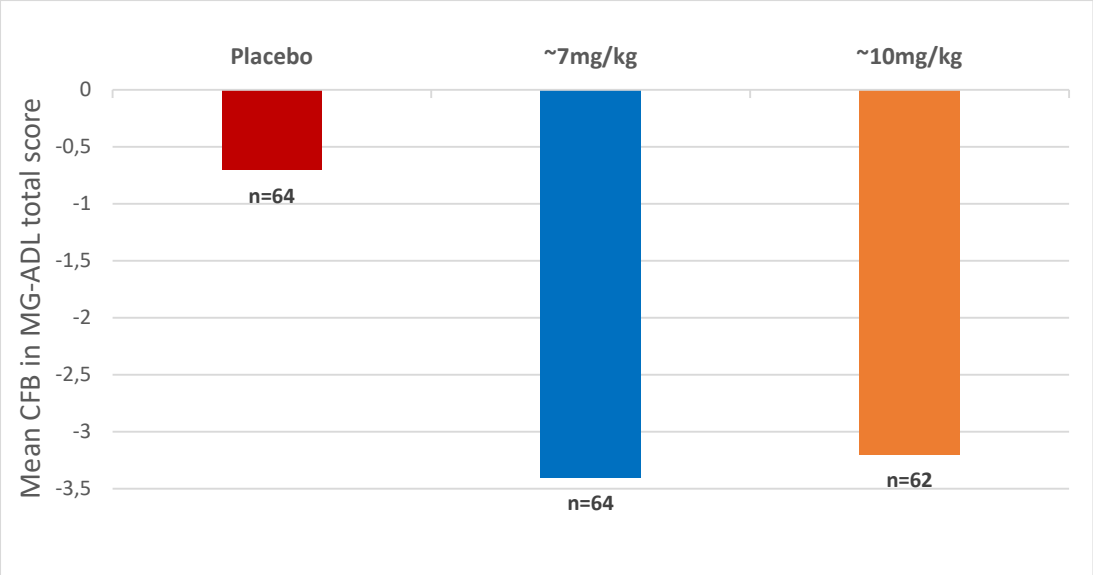
表 3-2　ロザノリキシズマブの申請用量

Body weight	≈7mg/kg
<50kg	280mg
≥50 to <70kg	420mg
≥70 to <100kg	560mg
≥100kg	840mg

≈=approximate dose

主要評価項目の結果から特に示されたように（図 3-1）、7mg/kg 相当と比較して 10mg/kg 相当でベネフィットの増加が認められなかったため、最適なベネフィット・リスクの投与量は 7mg/kg 相当である。

図 3-1　Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量 – MG0003 試験（RS）



CFB=change from Baseline; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; RS=randomized set.
Source: MG0003 CSR Table 7.3.3

3.9　臨床薬理の結論

臨床薬理プログラムから得られた主な知見は以下のとおりであった。

- ロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当を週 1 回、合計 6 回 SC 投与した時、血清中総 IgG 濃度は投与後 1 週間で顕著に低下し、3 週間でベースラインからの最大低下率が約 70%に達し、速やかかつ持続的な低下が認められた。疾患特異的 IgG（抗 AChR 及び抗 MuSK 抗体）も同様の傾向が認められた。総 IgG 及び疾患特異的 IgG 濃度の低下は有効性スコアの改善と関連していた
- 免疫原性はロザノリキシズマブの PK 及び PD に臨床的に重要な影響を及ぼさず、有効性及び安全性にも影響を及ぼさなかった
- 年齢、性別、人種、腎機能障害及び肝機能障害による用量調整は不要である
- ロザノリキシズマブの併用投与により、ヒト FcRn に結合する IgG 製剤及び Fc-ペプチド融合蛋白の血清中濃度が低下し、効果が減弱する可能性があり、これらの薬剤の投与間隔を空けること、及びモニタリングすることが推奨される。蛋白結合率が高い併用薬又は CYP の基質、誘導剤、阻害剤又はトランスポーターである薬剤との相互作用の可能性は低い
- グラフ及びモデルによる曝露-反応解析の結果、ピボタルな第 III 相試験でロザノリキシズマブの投与を受けた被験者に、体重に関係なく全曝露量範囲で同程度の有効性が認められ、曝露量と TEAE との間に意味のある関連は認められなかった

4.　有効性の概括評価

MG は希少で長期にわたる消耗性疾患であり、すべての部分集団に対してアンメットメディカルニーズがあり、新たな治療法が求められている。MG0003 試験は無作為化プラセボ対照試験である。複数の地域で組み入れられた試験対象集団の疾患の重症度（中等度から重度）、試験組入れ時の併用薬の使用、及び部分集団（抗 MuSK 抗体／抗 AChR 抗体陽性被験者、年齢範囲、胸腺摘出状況を含むが、これらに限定されない）は、治療対象となる gMG 患者集団と同様であった。本試験で認められたロザノリキシズマブの MG-ADL 総スコアに対する治療効果は、プラセボと比較してロザノリキシズマブを投与された集団で臨床的に意味があると考えられる変化量を上回った。すべての有効性評価項目を通して一貫した臨床的改善が認められた。順次階層的検定手順での主要評価項目及び副次評価項目のすべての解析で信頼区間は狭く、統計学的に有意な改善が認められた。すべての感度分析で一貫した結果が認められた。本エビデンスは、治験実施計画書からの重大な逸脱が少なく、GCP を遵守した品質データに基づいている。臨床アウトカム評価に基づく解析では、ロザノリキシズマブの投与量及び部分集団間でおおむね一貫した結果が得られ、内的一貫性が示された。その作用機序から推測されるように、ロザノリキシズマブを投与することで IgG 及び MG 特異的自己抗体を一貫して減少させ、gMG 患者の臨床的改善をもたらした。

主要な有効性は、第 III 相プラセボ対照試験である MG0003 試験に基づき評価した（4.3 項）。ロザノリキシズマブの MG 症状に基づく 6 週間の反復治療サイクルによる長期の有効性を評価するため、MG0003 試験、MG0007 試験（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び MG0004 試験（最初の 6 週間のみ）のデータを統合して解析した（4.4 項）。

第 III 相ピボタル試験（MG0003 試験）の被験者集団は目標患者集団を代表する集団であった。作用機序に由来するロザノリキシズマブの主要な臨床的ベネフィットは、血清中 IgG（総 IgG 及びすべての IgG サブクラス）濃度の速やかで大きな持続的低下、抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体濃度の低下、並びに UCB により開発され、内容の妥当性及び心理測定特性のエビデンスにより裏付けられた新規の MG 症状 PRO を含む包括的な患者及び医師報告アウトカムにより評価される、すべての患者関連の疾患の側面に対する臨床的に意味のある改善である。ロザノリキシズマブ投与後にかなりの割合の被験者が minimal symptom expression（MSE）を達成した。検討した部分集団（抗 MuSK 抗体陽性被験者及び 65 歳以上の高齢者を含む）に対するロザノリキシズマブの有効性が認められた。MG に特異的な障害の心理的及び社会的影響の軽減を伴う健康関連の QOL の改善が認められた［Revised 15 item Myasthenia Gravis Quality of Life（MG-QOL15r）スコア］。評価したすべてのその他の評価項目で一貫性のある結果が認められ、主要評価項目の結果が支持された。

反復治療サイクルにより、gMG を有する被験者で効果の一貫性及び持続性が認められた。すべての評価項目で臨床的ベネフィットが認められ、最初の 2 サイクル間で無治療間隔の中央値は約 9 週間であり、多くの被験者で 4～13 週間の範囲内であった。

4.1　主な試験デザイン

4.1.1　試験デザイン

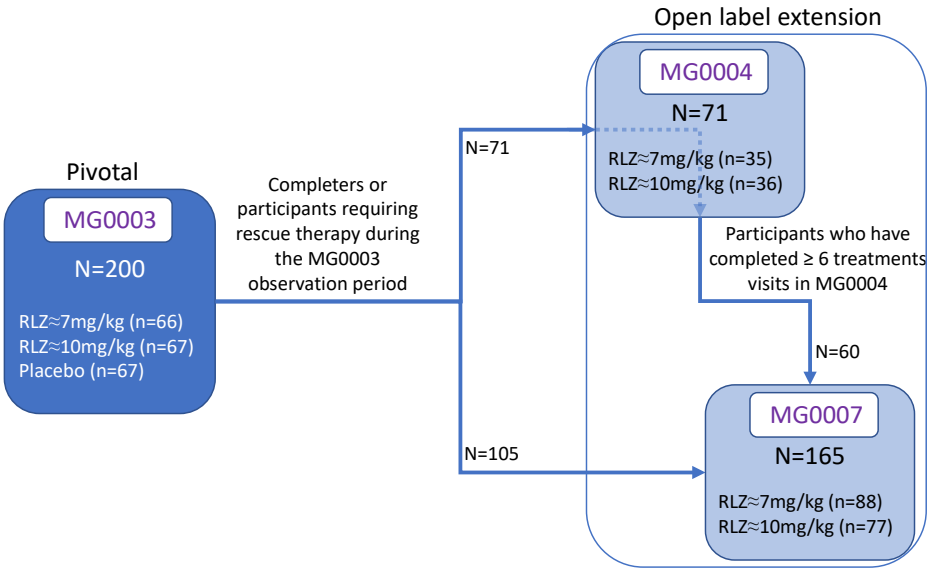
臨床試験は、承認申請のためロザノリキシズマブの有効性及び安全性を検証することを目的にデザインされた。

第 III 相試験について 1.4 項及び M 2.7.3.1.2 項に要約した。各第 III 相試験の試験デザインを M 2.7.3 図 1-1（MG0003 試験）、M 2.7.3 図 1-2（MG0007 試験）及び M 2.7.3 図 1-4（MG0004 試験）に示した。

MG0003 試験の組入れ基準は、実臨床でロザノリキシズマブの適応となる gMG 患者集団を代表する試験集団を登録するよう規定された。過去の記録に基づき抗 AChR 又は抗 MuSK 抗体が陽性であり、MGFA 分類のクラス II～IVa で、MG-ADL 総スコアが 3 ポイント以上（眼症状以外の項目で 3 ポイント以上）、QMG 総スコアが 11 ポイント以上の被験者を対象とし、gMG に対する対症療法及び／又は免疫抑制剤（副腎皮質ステロイド、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、グルココルチコイド、非ステロイド性免疫抑制剤等）の併用薬の有無は問わなかった。

第 III 相試験の被験者のフローを図 4-1 に示した。

図 4-1　第 III 相試験の被験者のフロー



≈=approximate dose; IVIg=intravenous immunoglobulin; PLEX=plasma exchange; RLZ=rozanolixizumab
Note: Participants requiring rescue therapy and rolling over to the open label extensions did not receive IVIg/PLEX but rozanolixizumab.

4.1.2　有効性評価項目

第 III 相プラセボ対照試験である MG0003 試験並びにそれを支持する MG0007 試験及び MG0004 試験の有効性の主要評価項目及び副次評価項目の詳細を M 2.7.3 表 1-2 に示した。有効性のその他の評価項目を M 2.7.3 表 7-1 に示した。

ロザノリキシズマブの開発プログラムで評価した主要評価項目及び主要な副次評価項目は、バリデートされた 3 つの臨床アウトカム評価指標である MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコア、並びに新たに開発され、適切に規定された信頼性のある MG 症状 PRO スコアであった（表 4-1 及び M 2.7.3 表 1-3）。MG 症状 PRO スコアは、MG の中核症状（筋力低下疲労、身体疲労及び球筋力低下）に対するロザノリキシズマブのベネフィットを患者の観点からより細かく評価できるよう、新たに追加された。MG 症状 PRO スコアの解釈に関する詳細を M 2.7.3.7.3 項及び PRO Dossier に示した。各評価項目は、6 週間の治療期間及び 8 週間の観察期間を通して評価された。

表 4-1　第 III 相試験の有効性主要評価項目及び主要な副次評価項目

ピボタル試験	その他の臨床試験	
第 III 相プラセボ対照試験（MG0003 試験）[a]	**第 III 相 OLE 試験（MG0007 試験）**	**第 III 相 OLE 試験（MG0004 試験）**
有効性主要評価項目		
D43 の MG-ADL 総スコアの BL からの変化量	該当せず	該当せず
有効性副次評価項目		
・ D43 の BL からの変化量： ・ MG-C 総スコア ・ QMG 総スコア ・ MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコア ・ MG 症状 PRO 身体疲労スコア ・ MG 症状 PRO 球筋力低下スコア	最初の 3 回の 6 週間治療サイクルの各治療サイクル内の D43 の BL からの変化量： ・ MG-ADL 総スコア ・ QMG 総スコア ・ MG-C 総スコア ・ MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコア ・ MG 症状 PRO 身体疲労スコア ・ MG 症状 PRO 球筋力低下スコア	・ 各評価時点[b]の MG-ADL 総スコアの BL からの変化量 ・ 各評価時点[b]の MG-C 総スコアの BL からの変化量 ・ 各評価時点[b]の QMG 総スコアの BL からの変化量 ・ 症状悪化によるレスキュー治療の実施（IVIg 又は PLEX）

BL=ベースライン、D=Day、IVIg=免疫グロブリン静注療法、MG=重症筋無力症、MG-ADL=重症筋無力症-日常生活動作、MG-C=Myasthenia Gravis Composite、OLE=非盲検継続投与、PLEX=血漿交換療法、PRO=患者報告アウトカム、QMG=定量的重症筋無力症

a Efficacy endpoints included in the hierarchical testing procedure

b During Treatment and Observation periods

4.1.3　統計手法

MG0003 試験は 2 つのステージから成り、[redacted] 終了時に中間解析を実施し（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] の適格被験者）、試験が継続される場合には、[redacted] こととした。独立データモニタリング委員会がデータレビューを実施し、[redacted] を増やすことなく、3 つの投与群で試験を継続することを推奨した。

本試験では、2 つのステージの検証的アダプティブデザインに基づき、各ステージの独立した p 値を等しい重み付けで組み合わせる逆正規法に基づく統合検定を用いた。「ランダムな欠測」の仮定で処理された MG-ADL 総スコアが欠測している中間事象について、仮想及び治療方針ストラテジーを用いた無作為化解析対象集団に基づいて主要解析を実施した。中間事象を取り扱うための異なるストラテジー（仮想、治療方針又は複合ストラテジー）を用いた追加解析を適用した。副次評価項目も同様の方法で解析した。

評価項目及び投与群の多重性に対して全体有意水準を保持するため、主要評価項目及び副次評価項目で順次階層的検定手順を適用した。

統計手法に関する詳細を M 2.7.3.1.2.5.2 項に示した。

反復治療サイクルによる以下の長期の有効性を評価するため、MG0003 試験、MG0007 試験及び MG0004 試験のデータを統合した。

1. 各治療サイクル期間中の奏効
2. 無治療間隔

有効性統合解析の概要を表 4-2 に示し、各統合解析対象集団を M 2.7.3 図 7-3（Pool E1）、M 2.7.3 図 7-4（Pool E2）及び M 2.7.3 図 7-5（Pool E3）に示した。統合データの解析に関する詳細を M 2.7.3.1.3 項に示した。主要な有効性統合解析は Pool E1 を対象に、感度分析は Pool E3 を対象に実施した。Pool E3 は、データの感度分析を可能にするため、Pool E1 から臨床症状に基づく治療サイクル間に固定用量サイクル又は長期治療を受けた被験者を除外した集団である。Pool E1 のほとんどの被験者（80%超）が Pool E3 に含まれた。臨床症状に基づく治療サイクル及び固定用量サイクルの定義の詳細を M 2.7.3.1.3.2 項及び M 2.7.3 図 7-2 に示した。

反復治療サイクルの解析を目的として、6 週間の治療期間を 1 治療サイクルとした。

MG0002 試験は投与量及び投与計画が異なるため、第 III 相試験の有効性統合解析に含めなかった（M 2.7.3.1.3.1 項）。MG0002 試験について 1.4 項に要約し、詳細を M 2.7.3.1.2.3.3 項及び M 2.7.3.2.2.3 項に記載した。

表 4-2　有効性統合解析

統合解析対象集団／定義	統合した試験（使用したデータ）	投与群	解析対象集団のサイズ	統合解析の目的
Pool E1/ISAP Amendment 1 Section 3.1.1.1 臨床症状に基づく治療サイクルを 2 回以上受けた被験者	MG0003 試験（プラセボのデータを除く） MG0004 試験（治療期間開始後 6 週間、MG0003 試験の観察期間中にレスキュー治療が必要となった被験者） MG0007 試験（臨床症状に基づく治療サイクルのみ）	各治療サイクル： 7mg/kg 群 10mg/kg 群 全ロザノリキシズマブ群	最初の 2 サイクル：127 例	各臨床症状に基づく治療サイクル後の奏効を評価する
Pool E2/ISAP Amendment 1 Section 3.1.1.2 ロザノリキシズマブを投与後に、最初の臨床症状に基づく治療サイクルを実施中／待機している被験者	MG0003 試験（プラセボのデータを除く） MG0004 試験（治療期間開始後 6 週間、MG0003 試験の観察期間中にレスキュー治療が必要となった被験者） MG0007 試験（臨床症状に基づく治療サイクルのみ）	臨床症状に基づく治療サイクル前の最後のロザノリキシズマブ投与量： 7mg/kg 群 10mg/kg 群 全ロザノリキシズマブ群	167 例	投与再開までの期間を評価する
Pool E3/ISAP Amendment 1 Section 3.1.1.3 臨床症状に基づく治療サイクルを連続して 2 回以上受けた被験者	MG0003 試験（プラセボのデータを除く） MG0007 試験（臨床症状に基づく治療サイクルのみ）	各治療サイクル： 7mg/kg 群 10mg/kg 群 全ロザノリキシズマブ群	110 例	各臨床症状に基づく治療サイクル後の奏効を評価する（治療サイクル間に固定用量サイクル又は長期治療を受けた被験者を除外）

gMG=全身型重症筋無力症、ISAP=統合統計解析計画書、MG-ADL=重症筋無力症-日常生活動作、QMG=定量的重症筋無力症、全ロザノリキシズマブ群=ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群と 10mg/kg 群の合計
Note: Symptom-driven cycle is defined as a cycle for which decision for treatment was based on gMG symptom worsening (investigator's judgement with guidance to consider an increase of 2.0 points on the MG-ADL or 3.0 points on the QMG scale).

4.2　ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

第 III 相試験（MG0003 試験）で、北米、欧州及びアジア（日本及び日本以外）から合計 200 例の gMG を有する被験者が無作為化された。第 III 相試験の被験者のフローを図 4-1 に示した。

MG0003 試験の被験者は、女性（60.5%）の割合が高く、全被験者の平均年齢（標準偏差）は、51.8（16.3）歳であり、65 歳以上の被験者の割合は 24.5%であった。女性の割合は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（59.1%）及び 10mg/kg 群（52.2%）と比較してプラセボ群（70.1%）で高かった。また、体重 50kg 未満の被験者は少なく、特にロザノリキシズマブ 10mg/kg 群で少なかった（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の 10.6%及びプラセボ群の 6.0%に対し 1.5%）。それらを除き、人口統計学的特性は投与群間で同様であった。日本人及びアジア人の被験者は少なかった［全被験者のうちそれぞれ 13 例（6.5%）及び 21 例（10.5%）］。抗 MuSK 抗体陽性被験者の割合は 10.5%で、実臨床の gMG 患者集団の割合と同程度であった（M 2.7.3.2.1.1 項）。

ベースラインで MGFA 分類クラス III 以上の被験者が多く、MG-ADL 総スコアの平均値は 8.3 ポイント、QMG 総スコアの平均値は 15.6 ポイント及び平均罹病期間は 8.6 年であり、MG0003 試験の被験者集団は中等度から重度の gMG 患者を代表する集団であった（M 2.7.3 表 2-1）。胸腺摘出の手術歴を有していた被験者の割合が、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（32 例、48.5%）及びプラセボ群（31 例、46.3%）と比較して 10mg/kg 群（20 例、29.9%）で低かったことを除き、ベースラインの疾患特性は投与群間でおおむね同様であった。

MG0003 試験では、ベースライン時に免疫抑制剤（51.5%）及び／又は副腎皮質ステロイド（64.5%）を使用していた被験者が多かった（M 2.7.4 表 1-15）。ベースライン時に使用していた gMG 治療薬は、投与群間でおおむね同様であった。

MG0003 試験の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の詳細を M 2.7.3.2.1.1 項に要約した。

統合解析対象集団（Pool E1 及び E2）の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を M 2.7.3.3.1 項に要約した。統合解析対象集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は MG0003 試験集団とおおむね同様であった。

4.3　ピボタルな第 III 相試験（MG0003 試験）の有効性の結果

MG0003 試験から、gMG 患者に対する治療薬としてのロザノリキシズマブの有効性に関するエビデンスが得られた。

4.3.1　有効性の主要評価項目及び副次評価項目

有効性の主要評価項目及び副次評価項目は、多重性を考慮し、順次階層的検定手順を用いて評価した。結果を表 4-3 に示した。

主要評価項目である Day 43 の MG-ADL 総スコアに、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群の両群で統計学的に有意なベースラインからの改善が認められた（いずれも $p<0.001$）。MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）のロザノリキシズマブ両群とプラセボ群との群間差はいずれも約−2.6 ポイントであった。

階層のすべての副次評価項目で、ベースラインからの臨床的改善が認められ、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で統計学的に有意な差が認められた［7mg/kg 群の MG 症状 PRO 身体疲労（$p=0.012$）を除き、すべて $p<0.001$］。副次評価項目では主要な解析と一貫した結果が得られ、プラセボに対するロザノリキシズマブの頑健な臨床的有効性が示された。

順次階層的検定手順で解析した主要評価項目及び全副次評価項目で gMG 患者に対する治療薬としてのロザノリキシズマブの有効性に関する頑健なエビデンスが確認された。

表 4-3　Day 43 の有効性主要評価項目及び副次評価項目のベースラインからの変化量 – MG0003 試験（順次階層的検定手順、仮想及び治療方針ストラテジー、RS）

Statistic	Placebo N=67	RLZ≈7mg/kg ; N=66	RLZ≈10mg/kg ; N=67	Placebo N=67	RLZ≈7mg/kg ; N=66	RLZ≈10mg/kg ; N=67	Placebo N=67	RLZ≈7mg/kg ; N=66	RLZ≈10mg/kg ; N=67
	MG-ADL (primary endpoint)			MG-C			QMG		
LS Mean (SE)	−0.784 (0.488)	−3.370 (0.486)	−3.403 (0.494)	−2.029 (0.917)	−5.930 (0.916)	−7.554 (0.934)	−1.915 (0.682)	−5.398 (0.679)	−6.672 (0.692)
Difference[a] vs placebo	—	−2.586	−2.619	—	−3.901	−5.525	—	−3.483	−4.756
95%CI for difference[b]	—	−4.091, −1.249	−3.994, −1.163	—	−6.634, −1.245	−8.303, −2.968	—	−5.614, −1.584	−6.821, −2.859
p-value for difference[b]	—	<0.001	<0.001	—	<0.001	<0.001	—	<0.001	<0.001
MG Symptoms PRO	Muscle Weakness Fatigability			Physical Fatigue			Bulbar Muscle Weakness		
LS Mean (SE)	−10.588 (3.034)	−23.029 (3.034)	−25.751 (3.095)	−10.637 (3.051)	−19.287 (3.046)	−25.459 (3.107)	−3.519 (2.397)	−14.839 (2.406)	−14.224 (2.464)
Difference[a] vs placebo	—	−12.441	−15.163	—	−8.650	−14.822	—	−11.320	−10.705
95%CI for difference[b]	—	−21.804, −4.089	−23.596, −6.450	—	−18.058, −0.134	−23.759, −5.936	—	−18.958, −4.998	−17.787, −3.998
p-value for difference[b]	—	<0.001	<0.001	—	0.012	<0.001	—	<0.001	<0.001

≈=approximate dose; CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; ICE=intercurrent event; IMP=investigational medicinal product; LS=least square; MAR=missing at random; MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; MMRM=mixed model repeated measure; n=number of study participants with data at Day 43; N=total number of study participants in treatment group; PRO=patient-reported outcome; QMG=quantitative myasthenia gravis; RLZ=rozanolixizumab; RS=randomized set; SE=standard error; TEAE=treatment-emergent adverse event

Notes: An order of formal hypotheses testing for the primary and key secondary endpoints was defined: change from Baseline to Day 43 in 1) MG-ADL score, 2) MG-C score, 3) QMG score, 4) MG Symptoms PRO Muscle Weakness Fatigability score, 5) MG Symptoms PRO Physical Fatigue score, 6) MG Symptoms PRO Bulbar Muscle Weakness score.

The analysis is based on the Hypothetical & Treatment Policy strategy, where study participants who experience ICEs regarding use of rescue therapy were treated as missing at and after the point of the ICE for the purpose of analysis. Data from study participants who discontinued treatment or the study due to TEAEs or COVID-19 infection or nonCOVID-19 infection related issues prior to Day 43 were used regardless of whether ICEs occurred. Any missing scores (including missing data after the ICEs) were handled based on maximum likelihood estimation under MAR assumption. Baseline is defined as the last available value prior to or on the same date (and same time if time is collected for the individual assessment) of the first infusion of IMP in the Treatment Period, or if missing, the Screening value.

a The differences presented are RLZ (7mg/kg or 10mg/kg) minus placebo.

b All outputs are from the combined MMRM, except CIs and p-values, which are based on stage-wise inverse normal combination using the Lehmacher and Wassmer method. The reported p-value is unadjusted for multiple testing.

Source: MG0003 CSR Table 7.1.3, Table 7.2.1, Table 7.2.5, Table 7.2.9, Table 7.2.13, Table 7.2.17

4.3.2　レスポンダーの解析

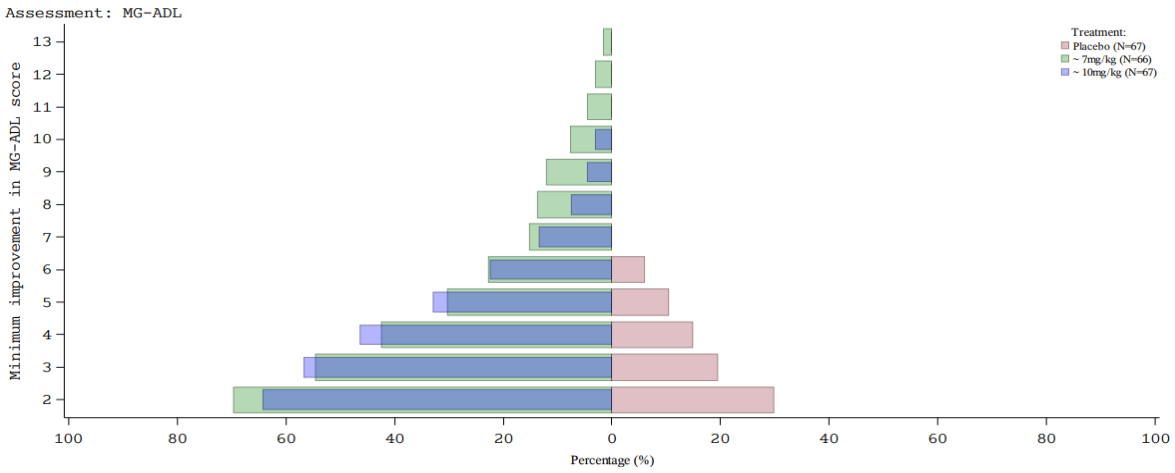
MG-ADL、MG-C、QMG 及び MG 症状 PRO レスポンダー

Day 43 の MG-ADL レスポンダーの割合は、プラセボ群（28.4%）と比較してロザノリキシズマブ両群（7mg/kg 群 68.2%及び 10mg/kg 群 61.2%）で高かった。プラセボに対するオッズ比から、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ群で約 4～6 倍レスポンダーとなる可能性が高いことが示された（M 2.7.3 表 2-4）。

Day 43 に MG-ADL の奏効の基準を満たした改善点数別のレスポンダーの割合は、プラセボ群と比較して、ロザノリキシズマブ両群でいずれも高かった（図 4-2）。ロザノリキシズマブ両群のみで MG-ADL 総スコアが 6 ポイントを上回る改善が認められた。

レスポンダーの解析の結果、多くの gMG を有する被験者で臨床的に意味のある改善が認められた。

図 4-2　投与群別の Day 43 における MG-ADL 総スコアの改善点数別のレスポンダーの割合 – MG0003 試験（RS）



~=approximate dose; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; N=total number of study participants in treatment group; RS=randomized set
Note: MG-ADL responder was defined as participants with ≥2.0 points improvement from Baseline
Source: MG0003 CSR Figure 1.6.1

MG-ADL と同様に、MG-C 及び QMG レスポンダーの割合でも高値が認められた（M 2.7.3.2.1.5.2 項）。事後解析の結果、Day 43 の MG 症状 PRO で奏効基準を満たした被験者の割合も、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で高かった。

Minimal symptom expression

MSE は、MG-ADL 総スコア 0 又は 1 ポイントを達成することで、gMG 症状がなくなった、又は実質的になくなった被験者数を評価するために設定した。試験期間中のいずれかの時点で、MSE を達成した被験者の割合は、プラセボ群（2 例、3.0%）と比較して、ロザノリキシズマブ両群で高かった［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 17 例（25.8%）、10mg/kg 群 19 例（28.4%）］（M 2.7.3.2.1.5.4 項）。

ロザノリキシズマブの投与により、かなりの割合の gMG を有する被験者が MSE を達成した。

奏効までの期間

評価時点の早期である Day 8（ベースライン後の最初の評価日）に MG-ADL に対する奏効を達成した被験者（レスポンダー）の割合は、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で高かった（表 4-4）。臨床アウトカム評価の MG-C 及び QMG も同様の傾向が認められた。

最初の MG-ADL 奏効までの期間の推定値（中央値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で約 2 週間、10mg/kg 群で約 3 週間であった（レスポンダーの割合がこれらの時点で 50%であることを示す）。プラセボ群では Kaplan-Meier による推定値でレスポンダーの割合が 50%に到達しなかったため、奏効までの期間を推定できなかった（M 2.7.3 図 2-3）。

以上より、ロザノリキシズマブの投与により奏効が速やかに認められた。

表 4-4　MG-ADL、MG-C、QMG レスポンダーの割合の推移（測定値、RS）

	MG-ADL responder rates			MG-C responder rates			QMG responder rates		
Period/Visit	**Placebo N=67**	**RLZ ≈7mg/kg N=66**	**RLZ ≈10mg/kg N=67**	**Placebo N=67**	**RLZ ≈7mg/kg N=66**	**RLZ ≈10mg/kg N=67**	**Placebo N=67**	**RLZ ≈7mg/kg N=66**	**RLZ ≈10mg/kg N=67**
Treatment/D8 ,n	67	66	66	67	66	66	67	66	66
Responder, n (%)	16 (23.9)	23 (34.8)	25 (37.9)	19 (28.4)	29 (43.9)	35 (53.0)	12 (17.9)	24 (36.4)	25 (37.9)
Treatment/D15 , n	66	62	64	66	62	64	66	62	64
Responder, n (%)	14 (21.2)	31 (50.0)	30 (46.9)	16 (24.2)	34 (54.8)	41 (64.1)	10 (15.2)	35 (56.5)	37 (57.8)
Treatment/D36 , n	61	63	60	60	63	59	59	63	59
Responder, n (%)	22 (36.1)	40 (63.5)	39 (65.0)	22 (36.7)	40 (63.5)	42 (71.2)	23 (39.0)	42 (66.7)	43 (72.9)
Treatment/D43 , n	64	64	62	64	64	62	64	64	62
Responder, n (%)	20 (31.3)	46 (71.9)	43 (69.4)	26 (40.6)	39 (60.9)	46 (74.2)	25 (39.1)	35 (54.7)	45 (72.6)

≈=approximate dose; D=day; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; n=number of study participants included in the analysis; N=total number of study participants in treatment group; QMG=quantitative myasthenia gravis; RLZ=rozanolixizumab; RS=randomized set

Notes:

Combined data are shown (ie, from all study participants, including Stage 1 and Stage 2).

Percentages are based on the number of participants with non-missing data at each visit in the RS.

MG-ADL responder was defined as participants with ≥2.0 points improvement from Baseline.

MG-C responder and QMG responder were both defined as study participants with ≥3.0 points improvement from Baseline.

D43 is the end of the Treatment Period

Source: MG0003 CSR Table 7.3.5, Table 7.3.10.1, Table 7.3.8.1.

4.3.3　部分集団解析

主要評価項目及び副次評価項目の部分集団解析の結果、年齢、性別、体重及び地域について、全体集団で認められた結果が確認され、結果の内的一貫性が裏付けられた。

抗 AChR 抗体陽性及び抗 MuSK 抗体陽性被験者

部分集団解析の結果、過去の記録に基づく抗 AChR 抗体陽性被験者で認められた Day 43 までのベースラインからの改善は、全体集団の結果と同様であり、MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコア並びに MG 症状 PRO 筋力低下疲労、身体疲労及び球筋力低下スコアの Day 43 のベースラインからの変化量は、プラセボ群に対してロザノリキシズマブ両群で優れていた（プラセボとの群間差の最小二乗平均値はマイナス）（M 2.7.3.2.1.7.1 項）。

過去の記録に基づく抗 MuSK 抗体陽性被験者の被験者数は少ないものの（各投与群 8 例以下）、この部分集団解析でロザノリキシズマブ両群に認められた MG-ADL 総スコアの Day 43 のベースラインからの平均変化量（改善量）は、全体集団と比較して数値的に大きかった（M 2.7.3.2.1.7.1 項）。

事後解析の結果、ロザノリキシズマブ群の抗 MuSK 抗体陽性被験者 12 例は、Day 43 ですべての被験者が MG-ADL レスポンダー及び MG-C レスポンダーであり、1 例を除くすべての被験者が QMG レスポンダーであった。これに対し、プラセボ群の抗 MuSK 抗体陽性被験者 7 例では、MG-ADL、MG-C 及び QMG レスポンダーはそれぞれ 1 例、0 例及び 2 例であった（M 2.7.3.2.1.7.3 項）。

これらの解析に基づき、ロザノリキシズマブは抗 AChR 抗体陽性及び抗 MuSK 抗体陽性患者のいずれにも有効である。

高齢者（65 歳以上）

65 歳以上の被験者集団は、臨床試験で過小評価されることがあるが（Howard et al, 2017、Howard et al, 2021）、実臨床の患者集団を代表する被験者集団（Carr et al, 2010、Cutter et al, 2019、Petersson et al, 2021）を確保するために、MG0003 試験では 65 歳以上の被験者（組み入れられた全被験者の約 25%）を含めた。

主要評価項目（Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量）の部分集団解析では、ロザノリキシズマブ両群の 65 歳以上の被験者と 65 歳未満の被験者との間に顕著な差は認められなかった［7mg/kg 群：−2.287（97.5%CI：−5.187～0.613）ポイントに対し、−2.577（97.5%CI：−3.960～−1.195）ポイント、10mg/kg 群：−1.853（97.5%CI：−4.686～0.979）ポイントに対し、−2.767（97.5%CI：−4.134～−1.401）ポイント］（M 2.7.3.2.1.7.1 項）。注目すべき点として、高齢者集団（65 歳以上）ではプラセボ投与下で MG-ADL 総スコアが悪化したが（プラセボ群のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 0.776 ポイント）、非高齢者集団（65 歳未満）ではプラセボ投与下で MG-ADL 総スコアが改善した（プラセボ群のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 −0.988 ポイント）（表 4-5）。

以上より、ロザノリキシズマブは gMG を有する高齢者集団に対して有効である。

表 4-5　年齢別 Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（RS）

	<65 years			≥ 65 years		
Statistic	**Placebo N=51**	**RLZ ≈7mg/kg N=49**	**RLZ ≈10mg/kg N=51**	**Placebo N=16**	**RLZ ≈7mg/kg N=17**	**RLZ ≈10mg/kg N=16**
n	47	48	49	15	17	16
LS Mean (SE)	−0.988 (0.530)	−3.565 (0.524)	−3.755 (0.536)	0.776 (1.130)	−1.511 (1.257)	−1.078 (1.224)
Difference vs Placebo [a]		−2.577	−2.767		−2.287	−1.853
97.5% CI for difference [b]		−3.960, −1.195	−4.134, −1.401		−5.187, 0.613	−4.686, 0.979

≈=approximate dose; AChR=acetylcholine receptor; ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; LS=least square; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MAR=missing at random; MMRM=mixed model repeated measure; MuSK=muscle-specific receptor tyrosine kinase; RLZ=rozanolixizumab, RS=randomized set; SE=standard error; TEAE=treatment-emergent adverse event

Notes: Baseline is defined as last available value prior to or on the same date (and same time if time is collected for the individual assessment) of the first infusion of treatment in the Treatment Period, or if missing, the Screening value.

The analysis is based on the Hypothetical & Treatment Policy strategy, where participants who experience intercurrent events regarding use of rescue therapy were treated as missing at and after the point of the intercurrent event for the purpose of analysis. Participants who had treatment discontinuation (or withdrawal from study) due to TEAEs or COVID-19 infection or non-COVID-19 infection related issues prior to Day 43 were used regardless of whether intercurrent events occurred. Any missing scores (including missing data after the intercurrent events) were handled based on maximum likelihood estimation under MAR assumption.

a The differences presented is RLZ (≈7mg/kg or ≈10 mg/kg) minus placebo.

b MMRM ANCOVA model includes treatment group, Baseline score, region, stratification factor (anti-MuSK+ or anti-AChR+) and treatment group by day (interaction term) as fixed factors and participant as a random effect.

Source: MG0003 CSR Table 7.4.1

体重

主要評価項目（MG-ADL 総スコア）（M 2.7.3 図 2-7）及び副次評価項目［MG-C 及び QMG 総スコア並びに MG 症状 PRO スコア（筋力低下疲労、身体疲労及び球筋力低下）］（MG0003 CSR Figure 1.3.2、Figure 1.3.3、Figure 1.3.4、Figure 1.3.5 及び Figure 1.3.6）の Day 43 のベースラインからの変化量は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群共に体重カテゴリ別の部分集団を通して一貫していた。ロザノリキシズマブ両群で体重 50kg 未満の被験者（8 例）の有効性が低かった。

その他の部分集団

Day 43 の主要評価項目及び主要な副次評価項目［MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコア並びに MG 症状 PRO（筋力低下疲労、身体疲労及び球筋力低下）スコア］のベースラインからの変化量は、被験者数が少ない一部の部分集団［日本人被験者、アジア人（日本人を除く）被験者及び体重 50kg 未満の被験者］で差が認められたが、その他のすべての部分集団（性別、地域及び体重カテゴリ）で全体集団の結果と同様であった（M 2.7.3.2.1.7 項）。日本人集団で認められた有効性の差は注目すべき事項であり、4.6 項で詳細に考察する。

また、MG-ADL 総スコア及びベースラインからの変化量の部分集団解析で、ベースラインの罹病期間（中央値未満／以上）、胸腺摘出の手術歴及び MGFA 分類による差は認められなかった。ベースラインの MG-ADL 総スコアが 5 ポイント未満（疾患の重症度が低い）の被験者においても、ロザノリキシズマブ投与後に MG-ADL 総スコアが改善した（M 2.7.3.2.1.7.1 項）。

4.3.4　補助的解析

その他の評価項目の解析

Day 43 の MG-QOL15r スコアの平均値は、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群でより大きくベースラインから減少（改善）した。本評価のスコアが低いほど、MG に特異的な障害の心理的及び社会的影響が軽減し、健康関連の QOL が向上したことを示している（M 2.7.3 表 2-7）。

すべてのその他の評価項目（レスキュー治療の実施及び実施までの期間、臨床スコア及び PRO スコアのベースラインからの変化量及び／又はレスポンダー解析、眼項目を除く臨床スコア、5-level Euro Quality of Life 5 Dimension 並びに Myasthenia Gravis Impairment Index）で、主要な解析と一貫した結果が得られ、主要な解析の結果が支持されたことから、プラセボに対するロザノリキシズマブの頑健な臨床的有効性が示された（M 2.7.3.2.1.5 項）。

4.4　統合解析の有効性の結果

第 III 相プラセボ対照試験である MG0003 試験から、gMG 治療薬としてのロザノリキシズマブの有効性のエビデンスが得られた。MG0003 試験と OLE 試験の MG0007 試験及び MG0004 試験（最初の 6 週間）の統合データより、反復治療サイクル後も一貫したロザノリキシズマブの臨床的有効性が認められた。

4.4.1　サイクルを通してのベースラインからの変化量

反復治療サイクルによる効果の一貫性

MG-ADL 総スコアは、最初の臨床症状に基づく治療サイクルの終了時（Day 43）に減少し、臨床的に意味のあるベースラインからの改善が認められた（表 4-6）。反復治療サイクル後に、すべての有効性評価項目を通して Day 43 で一貫した臨床的改善がロザノリキシズマブ両群及び全体で認められた。

MG-C 及び QMG の改善は、MG-ADL の結果と同様であった（M 2.7.3 表 3-6、M 2.7.3 表 3-7）。多少のばらつきが認められたものの、反復治療サイクル後に MG 症状 PRO（筋力低下疲労、身体疲労及び球筋力低下）で一貫した改善が認められた（M 2.7.3 表 3-8、M 2.7.3 表 3-9 及び M 2.7.3 表 3-10）。

表 4-6　Day 43 の MG-ADL 総スコア及びベースラインからの変化量（Pool E1、臨床症状に基づく治療サイクル 1～6）

Treatment group/	RLZ ≈7mg/kg (N=69)				RLZ ≈10mg/kg (N=58)				RLZ Total (N=127)			
Timepoint	n	mean (SD)	median	min, max	n	mean (SD)	median	min, max	n	mean (SD)	median	min, max
Cycle 1												
Baseline (Obs.)	69	9.2 (4.0)	8.0	3, 19	58	8.7 (3.3)	8.0	3, 16	127	8.9 (3.7)	8.0	3, 19
Day 43 (CFB)	69	−3.7 (3.6)	−3.0	−14, 4	58	−3.8 (3.3)	−3.5	−11, 4	127	−3.7 (3.5)	−3.0	−14, 4
Cycle 2												
Baseline (Obs.)	62	9.1 (3.7)	9.0	2, 17	65	8.9 (3.9)	8.0	2, 18	127	9.0 (3.8)	8.0	2, 18
Day 43 (CFB)	62	−3.7 (3.2)	−4.0	−10, 4	65	−4.0 (3.7)	−3.0	−14, 3	127	−3.9 (3.5)	−4.0	−14, 4
Cycle 3												
Baseline (Obs.)	40	8.4 (3.6)	7.0	4, 20	58	9.2 (3.6)	9.0	2, 19	98	8.9 (3.6)	8.0	2, 20
Day 43 (CFB)	40	−3.4 (3.3)	−3.0	−10, 5	58	−3.3 (3.4)	−3.0	−12, 2	98	−3.4 (3.3)	−3.0	−12, 5
Cycle 4												
Baseline (Obs.)	32	7.9 (3.4)	6.5	3, 15	43	9.6 (3.4)	10.0	4, 16	75	8.9 (3.5)	9.0	3, 16
Day 43 (CFB)	32	−3.5 (3.0)	−3.0	−12, 1	43	−4.0 (3.7)	−3.0	−15, 2	75	−3.8 (3.4)	−3.0	−15, 2
Cycle 5												
Baseline (Obs.)	19	7.4 (3.5)	6.0	3, 14	32	9.3 (3.1)	9.0	4, 16	51	8.6 (3.4)	8.0	3, 16
Day 43 (CFB)	19	−3.9 (3.2)	−3.0	−12, 3	32	−3.9 (3.4)	−4.0	−11, 1	51	−3.9 (3.3)	−4.0	−12, 3
Cycle 6												
Baseline (Obs.)	13	9.0 (3.2)	10.0	3, 14	19	8.1 (3.2)	7.0	4, 15	32	8.4 (3.2)	8.0	3, 15
Day 43 (CFB)	13	−4.4 (3.6)	−4.0	−11, 1	19	−4.5 (3.9)	−4.0	−12, 0	32	−4.5 (3.7)	−4.0	−12, 1

≈=approximate dose; CFB=change from Baseline; max=maximum; min=minimum; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; Obs=observed values; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation

Note: Only the first 6 cycles are presented here; data for additional cycles can be found in ISE Table 3.1.1.1.

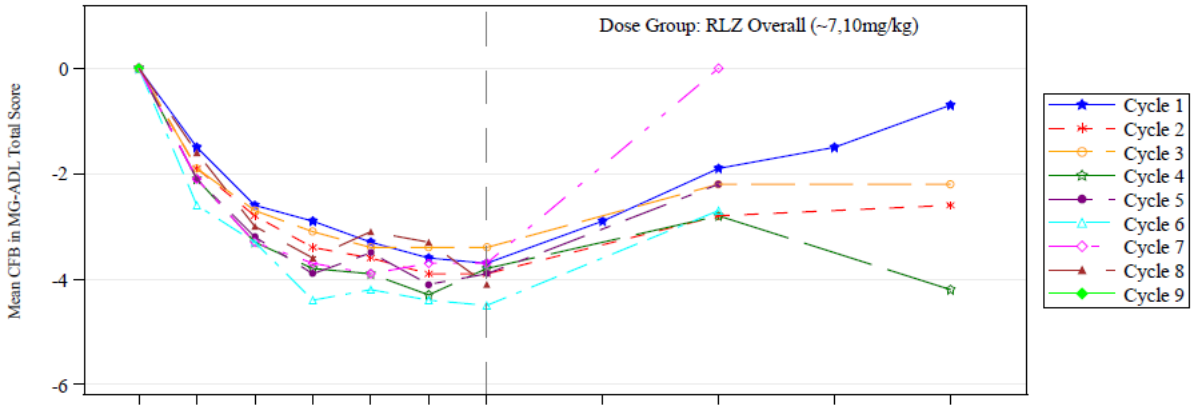
Source: ISE Table 3.1.1.1

各総スコアのベースラインからの変化量は、後続の各サイクルにわたって一貫したプロファイル（初回投与後の最初の評価日である Day 8 で減少が認められ、Day 22 から Day 43 の間に最大に達する）を示した（図 4-3）。同様のプロファイルがロザノリキシズマブ各群及び全体で認められた（M 2.7.3.3.2.1 項及び M 2.7.3.3.2.2 項）。

gMG を有する被験者でロザノリキシズマブの反復治療サイクル後に一貫した臨床的改善が認められた。

図 4-3　サイクル別 MG-ADL 総スコア、MG-C 総スコア及び QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量（Pool E1、全ロザノリキシズマブ群）

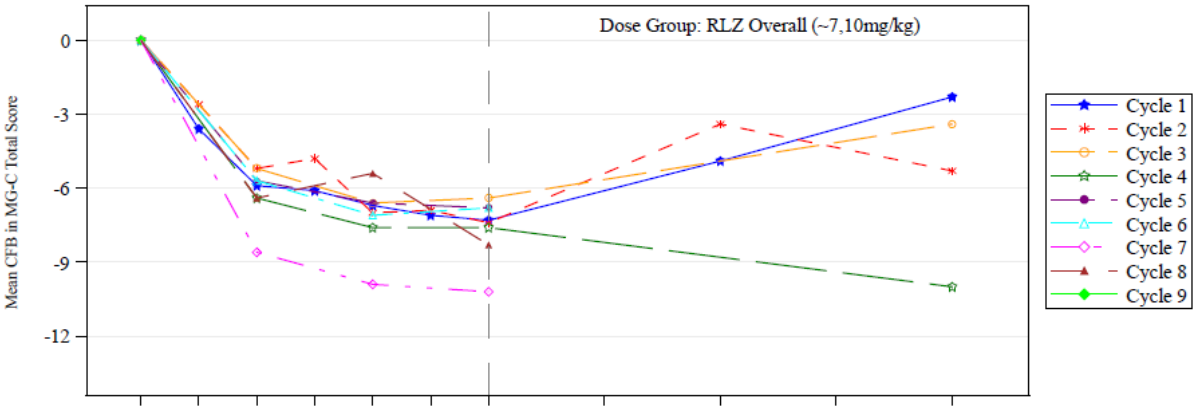
MG-ADL 総スコア



Day	1	8	15	22	29	36	43	57	71	85	99
Number of Participants at Visit											
Cycle 1	127	120	117	118	123	117	127	80	85	57	94
Cycle 2	127	108	112	110	125	112	127		66		39
Cycle 3	98	94	95	97	97	95	98		48		21
Cycle 4	75	75	74	70	72	73	75		30		5
Cycle 5	51	48	49	50	48	48	51		13		1
Cycle 6	32	30	32	30	32	32	32		7		
Cycle 7	15	15	14	15	14	15	15		4		1
Cycle 8	7	7	7	7	7	7	7				
Cycle 9	1	1	1	1	1	1	1				

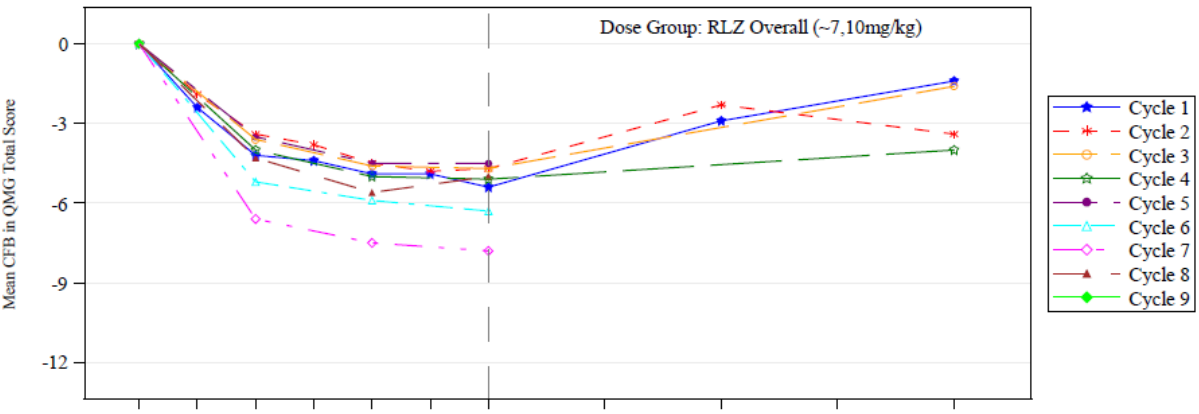
図 4-3　サイクル別 MG-ADL 総スコア、MG-C 総スコア及び QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量（Pool E1、全ロザノリキシズマブ群）（続き）

MG-C 総スコア



Day	1	8	15	22	29	36	43	57	71	85	99
Number of Participants at Visit											
Cycle 1	127	107	117	106	107	103	127		79		93
Cycle 2	127	38	111	38	86	39	126		30		39
Cycle 3	98		93		92		97				19
Cycle 4	75		73		71		75				5
Cycle 5	50		47		46		49				
Cycle 6	32		32		31		31				
Cycle 7	15		14		14		15				1
Cycle 8	7		7		7		7				
Cycle 9	1		1		1		1				

QMG 総スコア



Day	1	8	15	22	29	36	43	57	71	85	99
Number of Participants at Visit											
Cycle 1	127	107	117	106	107	101	127		74		93
Cycle 2	126	37	106	36	84	39	125		19		38
Cycle 3	98		83		82		97				19
Cycle 4	75		60		59		74				5
Cycle 5	51		38		37		51				
Cycle 6	32		25		24		32				
Cycle 7	15		10		10		15				1
Cycle 8	7		4		5		7				
Cycle 9	1		1		1		1				

~/≈=approximate dose, CFB=change from Baseline; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; QMG=quantitative myasthenia gravis; RLZ=rozanolixizumab; RLZ overall=rozanolixizumab ≈7 and ≈10mg/kg combined

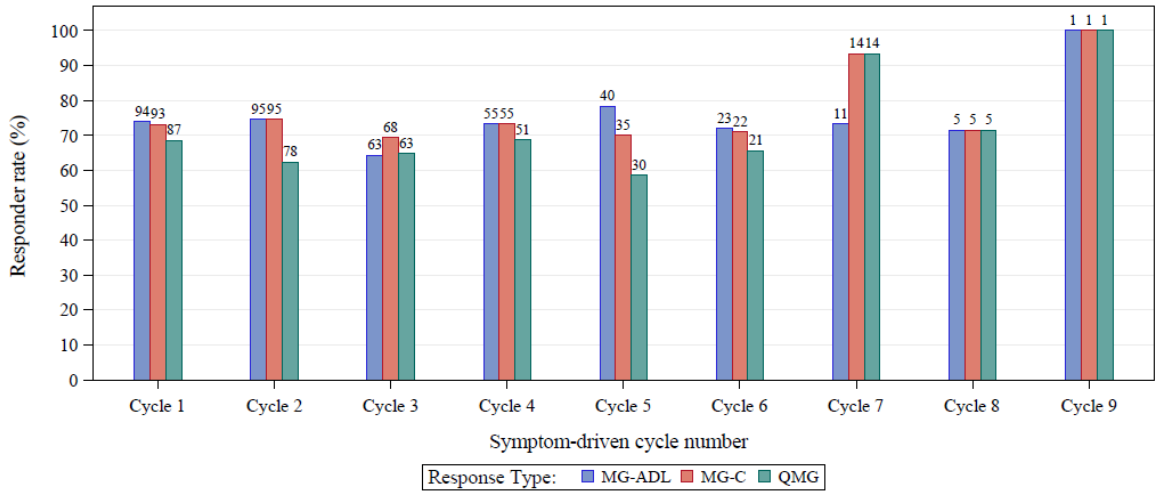
Note: Only representation for RLZ total groups is presented here; graphs by dose can be found in source figures.

Source: ISE Figure 1.1.1, ISE Figure 1.2.1, ISE Figure 1.3.1

4.4.2　サイクルを通してのレスポンダー解析

サイクル 1 で評価した各スコアで Day 43 のレスポンダーの割合は高く（MG-ADL で 74.0%、MG-C で 73.2%、及び QMG で 68.5%）、反復治療サイクル後も一貫して高かった（図 4-4）。

図 4-4　サイクル別の Day 43 の MG-ADL、MG-C 及び QMG レスポンダーの割合（Pool E1、全ロザノリキシズマブ群）



MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; QMG=quantitative myasthenia gravis
Numbers on top of bar represents the number of study participants with a response.
Source: ISE Figure 2.1.1

最初のサイクルの Day 43 に MG 症状 PRO スコアで認められたレスポンダーの割合は、投与群間及びサイクル間で若干のばらつきが認められたものの、反復治療サイクルを通して一貫していた（M 2.7.3.3.2.4 項）。

最初のサイクル期間中に、MSE（MG-ADL 総スコア 0 又は 1 ポイント）を達成した被験者は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 18 例（26.1%）及び 10mg/kg 群で 17 例（29.3%）であった。反復治療サイクル後、サイクル 2～6 の期間中に一貫して 25%～41%の被験者が MSE を達成した（M 2.7.3.3.2.5 項）。

反復治療サイクルを通して、約 40%以上の被験者でロザノリキシズマブ初回投与後早期（Day 8）に MG-ADL の奏効が一貫して認められた（M 2.7.3.3.2.6 項）。

最初の臨床症状に基づく治療サイクルにおける、最初の MG-ADL 奏効までの期間の推定値（中央値）は約 2 週間であり、2 週間後に奏効が認められる確率が 50%であることが示された。この期間はロザノリキシズマブの 2 回の投与に相当する（表 4-7 及び M 2.7.3 図 3-10）。反復治療サイクル後も奏効までの期間の推定値（中央値）は全ロザノリキシズマブ群で同様に約 2 週間であった（サイクル 4 で期間がわずかに短かった）（表 4-7 及び M 2.7.3.3.2.6 項）。

ロザノリキシズマブの反復治療サイクルにより、臨床的に意味のある速やかな奏効が一貫して認められ、各治療サイクルでかなりの割合の gMG を有する被験者が MSE を達成した。

表 4-7　サイクル別の MG-ADL 奏効までの期間（Pool E1）

Treatment group/ Symptom-driven cycle number	RLZ ≈7mg/kg			RLZ ≈10mg/kg			RLZ Total		
	N	Median (Q1; Q3) days[a]	Cens.[b]	N	Median (Q1; Q3) days[a]	Cens.	N	Median (Q1, Q3) days[a]	Cens.
Cycle 1	69	15 (8, 31)	13	58	17 (8, 41)	12	127	15 (8, 38)	25
Cycle 2	62	13 (8, 27)	8	65	16 (8, 41)	14	127	15 (8, 29)	22
Cycle 3	40	15 (8, 35)	9	58	14 (8, 41)	14	98	15 (8, 38)	23
Cycle 4	32	15 (8, 21)	3	43	9 (8, 22)	5	75	10 (8, 22)	8
Cycle 5	19	8 (8, 15)	1	32	15 (8, 25)	6	51	14 (8, 23)	7
Cycle 6	13	15 (9, 22)	3	19	13 (8, NE)	5	32	14 (8, NE)	8

≈=approximate dose; cens.=censored; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; N=total number of study participants in treatment group; NE=not estimable; Q=quartile; RLZ=rozanolixizumab; TEAE=treatment-emergent adverse event

a Kaplan-Meier estimate.

b Study participants who used rescue therapy prior to Day 43 or who were withdrawn from the treatment/study due to TEAEs before achieving first MG-ADL response were censored at time of event. Study participants who never achieved a response by Day 43 were censored at the date of their last MG-ADL assessment.

Note: A responder is defined as a participant with at least 2.0-point improvement in MG-ADL score from Baseline at the given visit without the use of rescue therapy.

Cycles subsequent to Cycle 6 are presented in ISE Table 3.11.1

Source: ISE Table 3.11.1

4.4.3　サイクルを通しての部分集団解析

抗 AChR 抗体陽性及び抗 MuSK 抗体陽性被験者

ロザノリキシズマブの投与後に、抗 MuSK 抗体に関連する主なアイソタイプである IgG4 を含むすべての IgG サブクラス濃度が大幅に低下した（M 2.7.2.3.2.1 項）。gMG を有する被験者の MG 特異的自己抗体（抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体）濃度は、総 IgG 及び IgG サブクラス濃度と同様に低下した（M 2.7.2.3.2.2 項）。

抗 AChR 抗体陽性被験者及び抗 MuSK 抗体陽性被験者のいずれも、MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの減少によって示される一貫した臨床的改善が最初の臨床症状に基づく治療サイクル（Day 43）で認められた。反復治療サイクルを通して一貫した臨床的改善が認められた。MG 症状 PRO スコアも同様に一貫した改善が認められた（M 2.7.3.3.3.1 項）。

4 サイクルまでの反復治療サイクル後の Day 43 の MG-ADL、MG-C 及び QMG レスポンダーの割合は、61%以上（抗 AChR 抗体陽性被験者）～83%以上（抗 MuSK 抗体陽性被験者）と高かった。

これらの解析に基づき、ロザノリキシズマブの反復治療サイクルは、抗 AChR 抗体陽性被験者及び抗 MuSK 抗体陽性被験者のいずれに対しても有効であった。

高齢者（65 歳以上）

いずれの年齢集団（65 歳未満及び 65 歳以上）においても、Day 43 の主要評価項目及び副次評価項目がベースラインから改善した。概して、高齢者（65 歳以上）集団で効果が小さかった。同様に、両年齢集団でレスポンダー割合が高く、高齢者集団で相対的に低かった。全体の有効性と同様に、反復治療サイクル後の MSE を達成した被験者の割合は高値を維持した（65 歳未満で 26%以上、65 歳以上で 23%以上）（M 2.7.3.3.3.5 項）。

以上より、全体集団と比較して効果は小さいものの、ロザノリキシズマブの反復治療サイクルにより gMG を有する高齢者集団で臨床的改善が認められる。

その他の部分集団

ベースラインの罹病期間（中央値 5.4 年未満／以上）、胸腺摘出の手術歴の有無及び MG-ADL 総スコア（5 ポイント未満／以上）の部分集団解析の結果、Day 43 のベースラインからの改善は部分集団間で同様であり、反復治療サイクル後も一貫したレスポンダーの割合が認められた。注目すべき点として、ベースラインの MG-ADL 総スコアが 5 ポイント未満の部分集団では、最初の治療サイクルでの改善が小さかったものの、Day 43 の MG-ADL 総スコアは反復治療サイクルを通してより大きく改善した。反復治療サイクルを通して MSE は高値を維持した（M 2.7.3.3.3 項）。

4.4.4　無治療間隔（臨床症状に基づく治療サイクルまでの期間）

ロザノリキシズマブの無治療間隔（ロザノリキシズマブの最終投与から次の臨床症状に基づく治療サイクルの初回投与までの期間）を検討するため、統合データを用いて Kaplan-Meier 解析を実施した。全体集団の最初の無治療間隔の推定値（中央値）は約 9 週間（63 日間）であった。ロザノリキシズマブの無治療間隔は、次のサイクルでも約 9 週間を維持した（M 2.7.3 表 3-13 及び M 2.7.3 図 3-11）。治療サイクル数がより多い被験者集団では、ロザノリキシズマブの無治療間隔が 5～7 週間とより短かった（M 2.7.3 表 3-13）。

治療サイクルに関わらず、多くの被験者でロザノリキシズマブの無治療間隔は 4～13 週間であった。また、各サイクル間では、約 10%の被験者でロザノリキシズマブの無治療間隔が 4 週間未満であった（M 2.7.3 表 3-14）。

最初のサイクルの開始からサイクル 2 の開始までの期間の中央値は 14 週間（98 日間）であり、これは約 9 週間の無治療期間に相当する（Pool S1、M 2.7.4.1.2.2 項）。後続の治療サイクルにおいても同様の結果が認められた。

4.5　効果の持続及び耐薬性

被験者集団レベルでは、被験者は MG-ADL、MG-C 及び QMG で一貫したベースラインからの改善及び高いレスポンダーの割合（約 60%超）を維持し、反復治療サイクル後の MG 症状 PRO スコアで一貫した改善を維持した（4.4.1～4.4.2 項）。8 サイクルまで効果の持続が確認された。反復治療サイクルにより、一貫して早期に奏効が認められた。被験者が 15 週間以上の無治療間隔を達成する確率は 25%超であり、これはロザノリキシズマブ投与による効果の持続性を反映している。無治療間隔は治療サイクル数が多い被験者で安定したまま推移した（M 2.7.3.5.1.1 項）。

個々の被験者レベルでは、2 サイクルの投与を受けたほとんど（約 90%）の被験者に両サイクルで奏効（Day 43 の MG-ADL、MG-C 又は QMG のいずれか 1 項目以上でレスポンダー）が認められ、約 40%以上の被験者にすべての治療サイクルで奏効が認められた（M 2.7.3.5.1.2 項）。

全体として、有効性の結果は被験者集団レベル及び個々の被験者レベルのいずれにおいても、gMG 患者に対するロザノリキシズマブの反復治療サイクル後の効果の一貫性及び持続性を支持するものである。

4.6　日本人集団の有効性

4.6.1　被験者の内訳及びベースラインの人口統計学的特性

MG0003 試験で 13 例の日本人被験者がロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（5 例）、10mg/kg 群（4 例）又はプラセボ群（4 例）に無作為に割り付けられた。

日本人集団の MG0003 試験組入れ時の平均年齢（標準偏差）は 52.8（10.3）歳で、ほとんどの被験者が 65 歳未満（11 例、84.6%）であった。女性の被験者（10 例、76.9%）が多かった。ベースラインで MGFA 分類クラス II の被験者が多く、ベースラインの MG-ADL 総スコアの平均値が 9.5 ポイント、QMG 総スコアの平均値が 14.8 ポイント、平均罹病期間が 10.2 年であった。MG0003 試験の日本人集団と全体集団の人口統計学的特性及びベースライン特性はおおむね同様であり、明らかな差はほとんど認められなかった（ベースライン時に体重 50kg 未満、ベースライン時の副腎皮質ステロイド使用、ベースライン時の免疫抑制剤使用、ベースライン時の MGFA 分類及び過去の重症筋無力症クリーゼを除く）（M 2.7.3.3.4.1 項）。

OLE 試験である MG0004 試験に 6 例の日本人被験者（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 4 例、10mg/kg 群 2 例）が参加し、6 例全例が試験を中止し、MG0007 試験に移行した。被験者数は少ないものの、人口統計学的特性は投与群間で同様であった。平均年齢（標準偏差）は 50.2（5.4）歳で、2 例が男性であった。

12 例の日本人被験者（各投与群 6 例）が MG0003 試験から直接又は MG0004 試験から OLE 試験である MG0007 試験に移行した。データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で、1 例が TEAE のため試験を中止した。

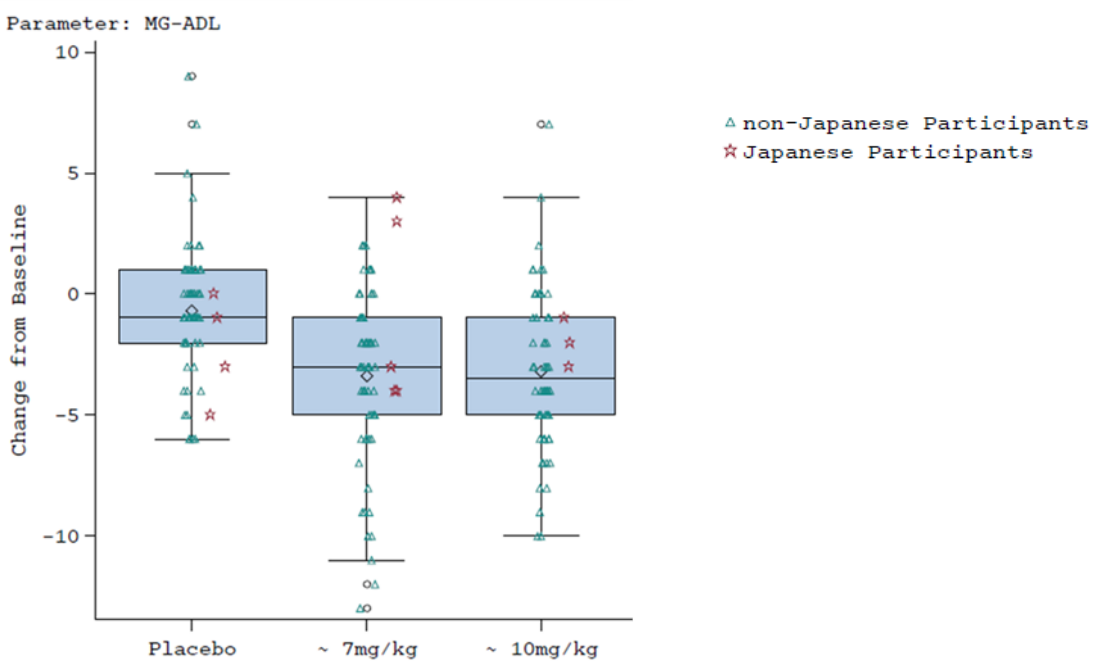
4.6.2　プラセボ対照試験（MG0003 試験）

日本人集団で、主要評価項目及び副次評価項目が数値的に改善した。これらのデータは、投与群ごとの被験者数が少なく（5 例以下）、データのばらつきが大きかった。

4.6.2.1　有効性の主要評価項目及び順次階層的検定手順による副次評価項目

Day 43 の MG-ADL 総スコア（最小二乗平均値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群の日本人集団で、ベースラインから数値的に改善した。しかし、全体集団と異なりロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群のベースラインからの改善（−1.251 及び−1.547 ポイント）は、プラセボ群（−2.586 ポイント）と比較して小さかった。すべての日本人被験者の個々の結果を図 4-5 に示した。詳細を M 2.7.3 表 3-23 に示した。

図 4-5　Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の箱ひげ図 – MG0003 試験（RS）



~=approximate dose, MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; RS=randomized set
Source: MG0003 CSR Figure 1.4.2

MG-C の改善は、MG-ADL の結果と同様であったのに対して（M 2.7.3.3.4.2.2.1 項）、Day 43 の QMG 総スコア（最小二乗平均値）は、プラセボ群（−1.983 ポイント）と比較してロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（−3.375 ポイント）及び 10mg/kg 群（−2.904 ポイント）でベースラインから数値的に改善した。

MG 症状 PRO の各スコアの最小二乗平均値はロザノリキシズマブ両群でベースラインから数値的に改善し、ほとんどがプラセボ群よりも大きく改善した。

4.6.2.2　レスポンダー解析

複合ストラテジーを用いた解析による日本人集団の Day 43 の MG-ADL レスポンダーの割合は、ロザノリキシズマブ両群とプラセボ群で差が認められなかったものの、Day 36 及び Day 43 の MG-ADL レスポンダーの割合（測定値）は、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で数値的に高かった。MG-C レスポンダーの割合（測定値）は Day 36 でのみプラセボ群と比較して数値的に高かった。一方、QMG レスポンダーの割合（測定値）では、Day 8 から Day 43 を通してプラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で数値的に高かった（M 2.7.3.3.4.2.2.4 項）。

ロザノリキシズマブ群の MG-ADL、MG-C 及び QMG レスポンダーの割合、並びにプラセボ群の QMG レスポンダーの割合は、日本人集団と全体集団で同程度であり、日本人集団におけるロザノリキシズマブの良好な治療効果が示唆された。2 つの集団間の主な違いは、MG-ADL と MG-C で、全体集団のプラセボ群と比較して日本人集団のプラセボ群で高いレスポンダーの割合が得られたことであった（M 2.7.3.3.4.2.2.4 項）。

4.6.2.3　日本人集団の有効性を裏付ける追加解析

部分集団解析

全体集団と日本人集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を比較したところ、ベースライン時に使用していた gMG に対する治療薬（免疫抑制剤及び副腎皮質ステロイド）、ベースライン時に体重 50kg 未満、ベースライン時の MGFA 分類及び過去の重症筋無力症クリーゼで明らかな違いが認められた（4.6.1 項）。これらの要因について、全体集団における部分集団解析の結果を踏まえると、日本人集団と全体集団との間に認められたこれらの要因の違いは、日本人集団と全体集団との間に認められた全体の有効性の違いを明確に説明するものではないと考える。日本人集団の被験者数が少ないため、スパゲティプロットを作成し、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量における個々の被験者を考察した結果、7mg/kg 群の日本人ノンレスポンダー2 例を除き、全体としての有効性は日本人集団と全体集団で同様の傾向であることが示唆された（M 2.7.3.3.4.3 項及び M 2.7.3 図 3-18）。

日本人被験者数が少ないため、包括的な部分集団解析及び個々の被験者の部分集団プロット（ベースライン時に差が認められなかった部分集団を含む）から、全体集団と日本人集団との間で認められた有効性の結果の違い（プラセボ群との差）を説明する要因を明確に特定することはできなかった。しかしながら、主要評価項目及びレスポンダーの割合を含めた副次評価項目の結果全体（M 2.7.3.3.4.2.1 項及び M 2.7.3.3.4.2.2 項）を考慮すると、ピボタルな第 III 相試験である MG0003 試験において日本人集団に対するロザノリキシズマブの治療効果は良好であったと解釈できる。

サブスコア解析

日本人集団では、MG-ADL 総スコアと対照的に、Day 43 の QMG 総スコアのベースラインからの変化量において、プラセボを投与された被験者と比較してロザノリキシズマブを投与された被験者で有効性が認められた（M 2.7.3.3.4.2.2.1 項）。

QMG の方が粗大運動の変化を検出する感度が高いことから（M 2.7.3.1.2.5.1 項及び M 2.7.3 表 7-3）、QMG と MG-ADL の結果の差は、粗大運動の差に起因するとの仮説を立て、サブスコアのグルーピング解析を実施した［M 2.7.3 表 3-25、更なる詳細は JPN additional Figure 3.2.1j～Figure 3.2.15j 及び Table 7.3.3.1j 参照］。

日本人集団における MG-ADL、QMG 及び MG-C にわたる粗大運動／四肢筋力のサブスコアを比較すると、QMG 及び MG-C サブスコアではプラセボ群とロザノリキシズマブ群との間に明らかな差が認められたが、MG-ADL サブスコアでは認められず、このことは QMG（及び MG-C）がこの疾患症状の変化に対してより感受性が高い可能性があるという我々の仮説と一致している。これらのサブスコアを全体集団で比較した場合も同様の傾向が確認された（M 2.7.3 表 3-26）。

4.6.3　その他の臨床試験（MG0007 試験）

MG0007 試験の日本人集団は全体集団と同様に、ロザノリキシズマブ両群の各 4 サイクルで MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアに改善（Day 43 のベースラインからの平均変化量）が認められ、最初の各 4 サイクルの反復治療サイクルを通して一貫した傾向が認められた（M 2.7.3 表 3-27、M 2.7.3 表 3-28 及び M 2.7.3 表 3-29）。

- MG-ADL 総スコア：ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群−4.0～−2.8 ポイント、10mg/kg 群−2.7～−1.3 ポイント

- MG-C 総スコア：ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群−8.5～−3.7 ポイント、10mg/kg 群−6.8～−3.8 ポイント
- QMG 総スコア：ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群−6.2～−3.3 ポイント、10mg/kg 群−4.7～−1.7 ポイント

MG 症状 PRO 及びレスポンダーの割合を含む有効性のその他の評価項目の結果は、全体集団と同様であり、反復治療サイクルを通して一貫した傾向が認められた。

4.6.4 日本人集団を対象とした試験全体の結果の解析

個々のデータを解析した結果、ほとんどの日本人被験者で血清中総 IgG 濃度（ISE Figure 3.6.1）に加え、MG-ADL（ISE Figure 3.3.1）、MG-C（ISE Figure 3.4.1）及び QMG（ISE Figure 3.5.1）総スコアの減少（改善）が認められ、日本人集団においても反復治療サイクルによるベネフィットが示された。

MG0003 試験でロザノリキシズマブ群の日本人被験者 9 例中 6 例が奏効基準を満たした（M 2.7.3.3.4.6.1 項）。OLE 試験が有効性の参考試験とみなした場合であっても、MG0007 試験において、更に 2 例でロザノリキシズマブの継続投与によるベネフィットが得られた。MG0003 試験ではプラセボ群の日本人被験者 2 例がレスポンダーであり、そのうち 1 例に MG0003 試験で意味のある臨床的変動が認められた一方、OLE 試験期間中にロザノリキシズマブによる明らかな反復治療効果が一貫して認められた。MG0003 試験のプラセボ群の日本人被験者 4 例中 3 例で OLE 試験期間中にロザノリキシズマブによる明らかな反復治療効果が一貫して認められた。したがって、ロザノリキシズマブの第 III 相開発プログラムにおいて、日本人被験者合計 13 例中 11 例でロザノリキシズマブ投与によるベネフィットが得られた。

4.7 有効性の結論

MG0003 試験

UCB で開発され、適切に規定された信頼性のある新規の MG 症状 PRO を含む包括的な患者及び医師報告アウトカムに、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で統計学的に有意、かつ臨床的に意味のある改善が認められたことから、gMG 患者に対する治療薬としてのロザノリキシズマブの有効性に関する頑健なエビデンスが得られた。ロザノリキシズマブは、抗 AChR 抗体陽性被験者、及び特に疾患の負荷が大きい特徴を有し、現在使用可能な治療選択肢がより少ない抗 MuSK 抗体陽性被験者のいずれにも有効であった。

ロザノリキシズマブを投与された gMG を有する被験者の多くは奏効の基準を満たし、評価時点の早期である Day 8 から奏効が認められた。ロザノリキシズマブの投与により、かなりの割合（25%～30%）の gMG を有する被験者が MSE を達成した。

MG に特異的な障害の心理的及び社会的影響の軽減を伴う健康関連の QOL の改善が認められた（MG-QOL15r スコア）。

高齢者（65 歳以上）を含む部分集団解析の結果は、全体集団の結果と同様であった。

統合解析

統合解析で反復治療サイクル後に被験者に認められた臨床的改善は、MG0003 試験で認められた改善と同様であった。gMG を有する被験者は、反復治療サイクルを通してロザノリキシズマブの投与に対して持続的な臨床効果を示した。治療サイクルを通して一貫して早期に奏効が認められた。無治療間隔は治療サイクル数が多い被験者で安定したまま推移した。被験者が 15 週間以上の無治療間隔を達成する確率は 25%超であり、これはロザノリキシズマブの投与に対する効果の持続性を反映している。約 40%以上の被験者で効果の持続（各サイクルでいずれかのレスポンダーの基準を満たした）が認められた。

日本人集団

MG0003 試験において、gMG を有する全体集団でロザノリキシズマブの頑健な有効性が認められている。日本人集団においては QMG スコア（Day 43 のベースラインからの変化量及びレスポンダーの割合）を除き、被験者集団レベルの解析で有効性評価項目を通してプラセボを投与された被験者とロザノリキシズマブを投与された被験者との間に全体集団と同程度の差は認められなかった。日本人被験者数が少なく（各投与群 5 例以下）、包括的な部分集団解析及び個々の被験者の部分集団プロットから、全体集団と日本人集団との間で認められた有効性の結果の違い（プラセボ群との差）を説明する要因を明確に特定することはできなかった。しかしながら、MG0003 試験のデータ全体及び個々の日本人被験者データの詳細な解析結果を考慮すると、ロザノリキシズマブを投与された gMG を有する日本人被験者に対して臨床的ベネフィットが認められた。この臨床的ベネフィットは総 IgG 濃度及びすべての IgG サブクラス濃度の顕著な低下に関連している。これはロザノリキシズマブの作用機序に基づくものであり、日本人集団と全体集団で同程度であった。

ロザノリキシズマブの PK は民族（アジア人とアジア人以外）による影響を受けなかった。ロザノリキシズマブの総 IgG 濃度及びすべての IgG サブクラス濃度低下作用は、MG0003 試験の全体集団と日本人集団で同程度であった。また、第 I 相試験である UP0060 試験の結果から、日本人集団と全体集団間、及び民族群別（日本人、中国人及び白人）で PK 及び PD に臨床的に重要な差は認められず、探索的母集団 PK/PD 解析において民族（日本人、中国人及び白人）は有意な共変量として特定されなかった。PK 特性及び PD 特性を総合的に考慮すると、ロザノリキシズマブは、民族的要因による影響を受けにくいと考えられた。

データ全体では、日本人集団に対するロザノリキシズマブの有益な結果が示され、全体集団と比較して日本人集団でプラセボ群との差という点で有効性に一貫性がみられなかったことを説明する背景因子は特定されなかった。

以上より、全体集団で認められた結果が日本人集団でも認められると考えた。被験者数が少なく、解釈は限定的ではあるものの、個々の日本人被験者データの詳細な解析結果より、ロザノリキシズマブを投与された gMG を有する日本人被験者に対する臨床的ベネフィットが示されたことから、日本人の gMG 患者集団に対してロザノリキシズマブの有効性が期待されると結論した。

5. 安全性の概括評価

gMG を対象とした本初回承認申請資料に提示したデータから、gMG の治療薬として、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当の 6 週間の反復治療サイクルの忍容性は良好であり、許容可能な安全性プロファイルを有するとのエビデンスが得られた。

5.1　安全性評価、試験対象集団の特性及び曝露状況

TEAE、重篤な TEAE 及び中止に至った TEAE 並びにその他の安全性評価項目（AE の重症度及び頻度）を解析し、安全性を評価した。また、安全性評価には、臨床検査値、バイタルサイン、身体検査、自殺念慮、中央判定による 12 誘導心電図も含めた。各試験の治験実施計画書に規定した来院時にすべての評価を実施した。

gMG を対象としたすべての第 II 相及び第 III 相試験で、データモニタリング委員会を含む外部の独立した委員会が定期的に安全性データのレビュー及びモニタリングを実施した。

ロザノリキシズマブの臨床開発プログラム中、M 2.7.4.1.1.4.3.2 項の基準に従って注目すべき AE、モニタリングすべき AE 及び focus すべき AE を特定した。

ロザノリキシズマブの gMG を対象とした開発プログラムの安全性解析は、主にプラセボ対照試験である MG0003 試験の安全性データに基づいた。ロザノリキシズマブの反復治療サイクルの安全性解析は、Pool S1 で裏付けられ、かつ曝露量解析の主要な統合解析対象集団でもある Pool S2 の安全性データに基づいた（表 5-1）。これらの統合解析の詳細を M 2.7.4.1.1.3 項に示した。

MG0002 試験は、用量レベル及び投与計画が異なるため、安全性解析のために第 III 相試験と統合されなかった（M 2.7.3.1.3.1 項）。

免疫原性及び ADA が安全性に及ぼす影響を評価するため、更に統合解析対象集団（Pool S3）を定義した。この統合解析の詳細を ISI に示した。

表 5-1　安全性統合解析の概要

統合解析対象集団／定義	統合した試験 （使用したデータ）	解析対象集団のサイズ	統合解析の目的
Pool S1/ISAP Amendment 1 Section 3.1.2.1 ロザノリキシズマブの治療サイクルを 1 回以上受けた被験者（6 週間の治療期間にロザノリキシズマブの投与を 1 回以上受けたと定義）	MG0003 試験（ロザノリキシズマブのデータのみ） MG0007 試験 MG0004 試験（最初の 6 週間のみ）	196 例	曝露量を算出する 6 週間の治療期間のロザノリキシズマブの安全性を評価する
Pool S2/ISAP Amendment 1 Section 3.1.2.2 追跡調査期間を含むロザノリキシズマブの治療サイクルを 1 回以上受けた被験者（6 週間の治療期間にロザノリキシズマブの投与を 1 回以上受けたと定義）	MG0003 試験（ロザノリキシズマブのデータのみ） MG0007 試験	188 例	ロザノリキシズマブの治療サイクルの安全性を評価する（治療期間及び追跡調査期間）

ISAP=統合解析計画書
Note: Treatment Cycle is defined as at least one dose of rozanolixizumab in a 6 week Treatment Period and an (up to) 8-week Follow-up Period starting from the last infusion.
Source: ISS Table 1 and Table 9.1.1

5.1.1　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

安全性解析には、北米、欧州、アジア（日本以外）及び日本からの gMG を有する被験者が含まれた。MG0003 試験の全被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は投与群間で同様であり、中等度から重度の gMG を有する集団を反映していた。

プラセボ対照試験（MG0003 試験）の被験者集団は女性の被験者が多く（60.5%）、全被験者の平均年齢は 51.8 歳で、65 歳以上の割合が 24.5%であった。平均体格指数（BMI）は 27.8kg/m^2（範囲 13.7～47.6kg/m^2）、平均体重は 81.2kg（範囲 37.7～155.6kg）であった。多く報告された既往歴及び合併症は、高血圧、甲状腺機能低下症、骨粗鬆症、白内障、頭痛、胃食道逆流性疾患及び 2 型糖尿病であった。ほとんどの被験者（78.7%）は、組入れ時に副腎皮質ステロイド（単独）及び／又は免疫抑制剤を使用していた。

人口統計学的特性で認められた投与群間の差は、女性の割合がロザノリキシズマブ両群と比較してプラセボ群で高かったこと、及び体重 50kg 未満の被験者が少なく、特にロザノリキシズマブ 10mg/kg 群で少なかったことであった（ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群の 1.5%に対し、プラセボ群 6.0%、7mg/kg 群 10.6%）。

ベースラインデータは MG0003 試験と統合データとの間に特記すべき差は認められなかった。

被験者集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に関する詳細を M 2.7.4.1.3.2 項に示した。

全体として、被験者のベースラインの疾患特性は、ロザノリキシズマブの安全性を評価するのに適切であり、実臨床の gMG 患者を反映していた。

5.1.2　曝露状況

曝露状況はプラセボ対照試験（MG0003 試験）及び Pool S1 のデータに基づき評価した。

MG0003 試験の全被験者が治験薬の投与を 1 回以上受けた（M 2.7.4 表 1-4）。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の 52 例（81.3%）、10mg/kg 群の 48 例（69.6%）及びプラセボ群の 56 例（83.6%）が全 6 回の投与を受けた。

データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で、196 例がロザノリキシズマブを 1 サイクル以上、合計 748 サイクル（被験者当たりの中央値 3 サイクル、最大 10 サイクル）投与され、188.56 人年に相当した（M 2.7.4.1.2.2 項）。152 例が 6 ヵ月超、109 例が 1 年超試験に参加した。試験に 1 年超参加した被験者のうち、64 例（58.7%）が 5 サイクル以上、45 例（41.3%）が 6 サイクル以上開始した。試験に 1 年超参加した被験者における 1 年当たりのサイクル数及び投与回数の平均値（中央値）は、それぞれ 4.1（4.0、範囲：1～7）及び 22.3（23.0、範囲：6～40）回であった（M 2.7.4.1.2.2 項）。

開始したサイクル数（平均値）は 3.8 であった。全 196 例がいずれかの用量のロザノリキシズマブの投与を 3990（被験者当たり平均値 20.4、標準偏差 12.9、中央値 18.0、範囲：1～56）回受け、これは 1 サイクル当たり平均 5.3 回の投与に相当した（M 2.7.4.1.2.2 項）。

サイクル 8 までのサイクル期間（1 サイクルの初回投与から次のサイクルの初回投与まで）の中央値の範囲は、サイクル 8 の 7 週間（49 日間）～サイクル 1 の 14 週間（98 日間）であった。5 サイクルまで及び 6 サイクルまでの平均サイクル期間（当該サイクルまでの全試験参加日数の中央値をサイクル数で除した日数）はそれぞれ約 12.5 週間（87.2 日間）及び約 10 週間（72.2 日間）であった（表 5-2）。

全体の曝露状況に関する詳細を M 2.7.4.1.2 項に示した。

表 5-2　各サイクルの期間（Pool S1）

	Participants with ≥X Cycles		Cohort of participants with =X Cycles			
		Individual Cycle duration (Days)[a]		Time in studies (Days)[b]		Average Cycle duration (Days) Based on Median Follow-up[c]
Cycle No.	n (%)	Median (min, max)	n (%)	Mean (SD)	Median (min, max)	
1	196 (100)	98.0 (20, 550)	36 (18.4)	149.5 (137.6)	100.0 (20, 550)	100.0
2	160 (81.6)	92.0 (12, 542)	42 (21.4)	278.2 (138.7)	252.5 (64, 638)	126.3
3	118 (60.2)	77.0 (2, 445)	22 (11.2)	399.0 (118.4)	400.0 (154, 591)	133.3
4	96 (49.0)	70.0 (17, 324)	23 (11.7)	412.0 (93.9)	382.0 (270, 639)	95.5
5	73 (37.2)	63.0 (3, 204)	23 (11.7)	451.7 (101.5)	436.0 (290, 599)	87.2
6	50 (25.5)	63.0 (3, 93)	18 (9.2)	428.2 (71.5)	433.0 (297, 585)	72.2
7	32 (16.3)	60.0 (2, 137)	17 (8.7)	453.0 (60.6)	444.0 (346, 570)	63.4
8	15 (7.7)	49.0 (3, 69)	9 (4.6)	490.4 (45.2)	503.0 (388, 523)	62.9
9	6 (3.1)	31.5 (10, 63)	4 (2.0)	539.3 (76.6)	539.0 (451, 628)	59.9
10	2 (1.0)	10.0 (4, 16)	2 (1.0)	567.5 (65.8)	567.5 (521, 614)	56.8

Max=maximum; Min=minimum; n=number of study participants with respective number of cycles; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation; X=number of cycles

a The individual cycle duration is the number of days from the first RLZ infusion in a Cycle to the first RLZ infusion of a subsequent Cycle. For participants who have not initiated a subsequent Cycle, the study termination date (MG0003 or MG0004) or data cutoff date (MG0007) will be used; therefore, the duration of an individual participant's last cycle may appear shorter.

b The time in studies is the number of days from the first RLZ infusion to study termination date (MG0003 or MG0004) or data cutoff date (MG0007).

c The average cycle duration is calculated as the median time in studies divided by the number of cycles.

Source: ISS Table 4.7.1.1 and Table 4.7.1.2

5.2　有害事象

5.2.1　有害事象の概要

ロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当を 6 週間の反復治療サイクルで投与した時の忍容性は良好で、安全性プロファイルは許容可能であった。

MG0003 試験の TEAE の発現率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群と 10mg/kg 群で同程度であり、プラセボ群で低かった（表 5-3）。Pool S2 の全 TEAE の発現率はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群と比較して 10mg/kg 群で高かった。いずれの TEAE においても反復治療サイクルにより発現率は上昇しなかった（表 5-4）。

MG0003 試験の重篤な TEAE 及び試験中止に至った TEAE の発現率はすべての投与群で低かった（表 5-3）。Pool S2 のサイクル別の重篤な TEAE（サイクル 1 で約 10%）及び試験中止に至った TEAE（サイクル 1 で 7%未満）の発現率は低値を維持し、後続の治療サイクルを通して上昇しなかった（表 5-4）。Pool S2 で治験薬の減量に至った TEAE は 1 例のみに認められた（M 2.7.4.2.1.1.2 項）。

MG0003 試験及び Pool S2 のいずれも高度の TEAE の発現率は他の投与群と比較してロザノリキシズマブ 10mg/kg 群で高かった。サイクル別の高度の TEAE の発現率は後続の治療サイクルで上昇しなかった。

TEAE の概要を M 2.7.4.2.1.1 項に示した。

表 5-3 有害事象発現例数の概要 – MG0003 試験（SS）

Category	Placebo N=67 n (%) [#]	RLZ ≈7mg/kg N=64 n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg N=69 n (%) [#]	RLZ Total N=133 n (%) [#]
Any TEAEs	45 (67.2) [191]	52 (81.3) [208]	57 (82.6) [266]	109 (82.0) [474]
Serious TEAEs	6 (9.0) [6]	5 (7.8) [7]	7 (10.1) [8]	12 (9.0) [15]
Participant discontinuation from study due to TEAEs	2 (3.0) [2]	2 (3.1) [2]	5 (7.2) [6]	7 (5.3) [8]
Severe TEAEs [a]	3 (4.5) [3]	3 (4.7) [4]	13 (18.8) [16]	16 (12.0) [20]
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0	0

≈=approximate dose; [#]=number of individual occurrences of the TEAE in that category; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; n=number of study participants reporting at least one TEAE in that category; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
a Severe TEAEs are those with CTCAE Grade 3 or above, or those with “severe” intensity as assessed by the Investigator.
Source: MG0003 CSR Table 9.1.1

表 5-4　有害事象発現例数の概要（Pool S2）

Category	Cycle	RLZ ≈7mg/kg N=133 n (%) [#] N1=94; N2=69; N3=48; N4=40; N5=28; N6=17; N7=9	RLZ ≈10mg/kg N=131 n (%) [#] N1=94; N2=74; N3=65; N4=52; N5=35; N6=26; N7=15	RLZ Total N=188 n (%) [#] N1=188; N2=143; N3=113; N4=92; N5=63; N6=43; N7=24
Any TEAE	All Cycles	103 (77.4) [631]	120 (91.6) [895]	169 (89.9) [1526]
	Cycle 1	68 (72.3) [263]	79 (84.0) [339]	147 (78.2) [602]
	Cycle 2	44 (63.8) [153]	56 (75.7) [155]	100 (69.9) [308]
	Cycle 3	25 (52.1) [54]	42 (64.6) [131]	67 (59.3) [185]
	Cycle 4	19 (47.5) [70]	34 (65.4) [123]	53 (57.6) [193]
	Cycle 5	15 (53.6) [45]	31 (88.6) [78]	46 (73.0) [123]
	Cycle 6	9 (52.9) [18]	19 (73.1) [55]	28 (65.1) [73]
	Cycle 7	5 (55.6) [11]	11 (73.3) [23]	16 (66.7) [34]
Serious TEAEs	All Cycles	14 (10.5) [20]	29 (22.1) [36]	42 (22.3) [56]
	Cycle 1	7 (7.4) [9]	13 (13.8) [15]	20 (10.6) [24]
	Cycle 2	3 (4.3) [5]	6 (8.1) [8]	9 (6.3) [13]
	Cycle 3	1 (2.1) [1]	4 (6.2) [5]	5 (4.4) [6]
	Cycle 4	2 (5.0) [2]	3 (5.8) [4]	5 (5.4) [6]
	Cycle 5	2 (7.1) [3]	4 (11.4) [4]	6 (9.5) [7]
Participant discontinuation due to TEAEs	All Cycles	8 (6.0) [11]	21 (16.0) [22]	29 (15.4) [33]
	Cycle 1	3 (3.2) [3]	10 (10.6) [11]	13 (6.9) [14]
	Cycle 2	3 (4.3) [5]	5 (6.8) [5]	8 (5.6) [10]
	Cycle 3	1 (2.1) [2]	2 (3.1) [2]	3 (2.7) [4]
	Cycle 4	1 (2.5) [1]	3 (5.8) [3]	4 (4.3) [4]
	Cycle 5	0	1 (2.9) [1]	1 (1.6) [1]
Severe TEAEs	All Cycles	12 (9.0) [21]	39 (29.8) [55]	50 (26.6) [76]
	Cycle 1	4 (4.3) [5]	19 (20.2) [22]	23 (12.2) [27]
	Cycle 2	2 (2.9) [2]	7 (9.5) [8]	9 (6.3) [10]
	Cycle 3	1 (2.1) [1]	5 (7.7) [8]	6 (5.3) [9]
	Cycle 4	3 (7.5) [9]	5 (9.6) [9]	8 (8.7) [18]
	Cycle 5	2 (7.1) [3]	6 (17.1) [7]	8 (12.7) [10]
	Cycle 6	1 (5.9) [1]	1 (3.8) [1]	2 (4.7) [2]
TEAEs leading to death	All Cycles	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	3 (1.6) [3]
	Cycle 2	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	2 (1.4) [2]
	Cycle 3	0	1 (1.5) [1]	1 (0.9) [1]

≈=approximate dose; [#]=number of individual occurrences of the TEAE within the category and cycle; n=number of study participants reporting at least one TEAE within the category and cycle; N=number of study participants with exposure to the respective dose; Ni=number of study participants in each Cycle i=1,2,… in the respective dose group; RLZ=rozanolixizumab; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: Summaries by Cycle are displayed if the total number of study participants undergoing the Cycle in RLZ Total was ≥10.

Source: ISS Table 5.1.2 and Table 6.1.2

5.2.2　比較的よくみられる有害事象

器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別の TEAE に基づく安全性プロファイルは、MG0003 試験と Pool S2 で同様であった。多く認められた PT 別の TEAE は頭痛、下痢及び発熱であった。全 TEAE の発現率はロザノリキシズマブ 10mg/kg 群で高かったが、この差は特定の SOC で発現した TEAE によるものではなかった。いずれの TEAE の発現率も反復治療サイクルによりおおむね上昇しなかった。

多く認められた TEAE を M 2.7.4.2.1.2 項に要約した。

5.2.3　高度の有害事象

MG0003 試験及び Pool S2 で認められたほとんどの TEAE は軽度から中等度であった。

MG0003 試験の高度の TEAE の発現率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（3 例、4.7%）及びプラセボ群（3 例、4.5%）と比較して 10mg/kg 群（13 例、18.8%）で高く、この傾向は Pool S2 でも認められた［7mg/kg 群 12 例（9.0%）に対し 10mg/kg 群 39 例（29.8%）］。SOC の「感染症および寄生虫症」に該当する TEAE を含む高度の TEAE の発現率は、反復治療サイクルにより上昇しなかった。高度の TEAE の種類は MG0003 試験と Pool S2 で同様であり、多く認められた高度の TEAE は頭痛及び MG の悪化に関連する TEAE であった。これらの TEAE も、Pool S2 の 2 用量群間で発現率に差が認められた。

高度の TEAE を M 2.7.4.2.1.3 項に要約した。

5.2.4　死亡

データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）前に計 4 例の死亡が報告され、データカットオフ後に 1 例の死亡が報告された。データカットオフ前に報告された 4 例の内訳は、2 例に死亡に至った TEAE（COVID-19 及び COVID-19 肺炎が各 1 例）、1 例に死亡に至った TEAE（肺炎）及び間欠的期間に発現した死亡に至った non-TEAE（急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全、急性腎障害及び心不全）、並びに 1 例にロザノリキシズマブの最終投与 326 日後に死亡に至った non-TEAE（心筋梗塞）が認められた（ISS Table 6.1.2 及び Table 6.4.1）。

また、データカットオフ後に 1 例が TEAE（循環虚脱）のため死亡した。

死亡はすべて MG0007 試験で認められた。

死亡を M 2.7.4.2.1.5 項に要約した。

5.2.5　重篤な有害事象

多く認められた重篤な TEAE は、MG の悪化に関連する事象（MG0003 試験及び Pool S2）及び COVID-19（Pool S2 のみ）であった。MG0003 試験の重篤な TEAE の発現率は低く、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群、10mg/kg 群及びプラセボ群間で同程度であった（それぞれ 7.8%、10.1%及び 9.0%）。サイクル別の重篤な TEAE の発現率も低値を維持し、サイクル 1 で約 10%であり、後続の治療サイクルで上昇しなかった。Pool S2 の重篤な TEAE の発現率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群と比較して 10mg/kg 群で高かった。この差は主に MG の悪化に関連する TEAE 及び 1 件のみ発現した重篤な TEAE が高用量群でより多かったことによるものであった。

重篤な TEAE を M 2.7.4.2.1.6 項に要約した。

5.2.6　中止に至った有害事象

MG0003 試験の試験中止に至った TEAE の発現率は低く、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の 2 例（3.1%）、10mg/kg 群の 5 例（7.2%）及びプラセボ群の 2 例（3.0%）に認められた。試験中止に至った TEAE は、特定の PT 及び SOC によるものではなかった。Pool S2 の試験中止に至った TEAE の発現率も低かった（サイクル当たり 7%未満）。反復治療サイクルで最も多く認められた試験中止に至った TEAE は、MG の悪化に関連する事象で、治験実施計画書の規定に従いレスキュー治療を実施したため試験中止となった。

中止に至ったすべての TEAE を M 2.7.4.2.1.7.1 項に要約した。

5.2.7　特定した focus すべき有害事象

5.1 項に示したとおり、注目すべき AE、モニタリングすべき AE 及び focus すべき AE を特定した。これらの AE カテゴリの 2 つ以上に該当する AE があることを考慮し、本項ではこれらの AE を focus すべき AE として要約した。

5.2.7.1　頭痛

頭痛は、gMG の治療に用いられる IVIg 等の薬剤でよく認められる副作用である。ロザノリキシズマブの投与でよく認められる TEAE であるが、頭痛の発症機序は不明である。

MG0003 試験で頭痛は初回投与後早期に多く発現し、すべての頭痛が後遺症もなく完全に消失した。頭痛は gMG を対象とした第 III 相試験で最も多く認められ、ほとんどの頭痛は軽度から中等度であり、反復治療サイクルにより増加しなかった。反復治療サイクル後の重篤な頭痛（0.5%）及び高度の頭痛（4.3%）の発現率は低かった。高度の頭痛はロザノリキシズマブ 10mg/kg 群でより多く認められた。頭痛を発現した 1 例で、試験を中止した。試験の中止に至った頭痛及び高度の頭痛の再発はまれで、いずれも 1 例のみに認められた。高度の頭痛を再発した 1 例は試験を継続した。高度の頭痛の多くはサイクル 1 に発現し、多くは非オピオイド系鎮痛薬で管理可能であった。以上より、頭痛はロザノリキシズマブの忍容性に重要な影響を及ぼさないと考えられる。

頭痛を M 2.7.4.2.1.7.2.1 項に要約した。

5.2.7.2　日和見感染を含む感染症

感染症のリスクは、一般集団と比較して MG 患者で高い（Sipilä et al, 2019、Kassardjian et al, 2020）。

ロザノリキシズマブの投与により、IgG 若しくは他の Ig アイソタイプの質、又は細胞性免疫に影響を及ぼすことなく、選択的に血漿中 IgG のクリアランスが加速する。対照的に、原発性免疫不全症候群の患者では、細胞性免疫の潜在的欠陥に加えて、複数の IgG アイソタイプの産生に障害がある可能性があり、その結果、感染症のリスクが増大する。ロザノリキシズマブ投与による選択的な IgG の減少は、PLEX 又は免疫吸着療法と同様の感染リスクを有することが予測されるが、侵襲的処置によるリスクはない（Peter et al, 2020）。ロザノリキシズマブは、シグナル伝達受容体とは考えられていない FcRn に高い特異性と親和性で結合するため（M 2.4 項）、ロザノリキシズマブによる FcRn の阻害は、IgG の質若しくは他の Ig アイソタイプの量、又は自然免疫系及び適応免疫系の他の細胞に影響を及ぼさないと予測される。

感染症の発現率は全ロザノリキシズマブ群とプラセボ群で同程度であったが、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ 10mg/kg 群で高かった。ほとんどの感染症は非重篤で、軽度から中等度であり、試験中止に至らなかった。MG0003 試験及び Pool S2 で多く認められた TEAE は上気道感染、上咽頭炎及び口腔ヘルペスで、一般集団でよく認められる軽微な感染症であった。Pool S2 では、COVID-19（パンデミック感染症）が多く認められた TEAE の 1 つであった。本 SOC に該当する TEAE の発現率は反復治療サイクルにより上昇しなかった。gMG の臨床開発プログラムで日和見感染は認められなかった。

重篤な感染症：MG0003 試験ではロザノリキシズマブを投与された被験者で重篤な感染症は認められなかった。Pool S2 では、8 例（4.3%）に重篤な感染症が認められ、そのうち 3 例に COVID-19

が認められた。Pool S2 で重篤な感染症が認められた 8 例の転帰は、3 例が死亡（5.2.4 項）及び 5 例が回復であった。

無菌性髄膜炎：gMG を対象としたロザノリキシズマブの臨床開発プログラムで薬剤性無菌性髄膜炎が 1 件報告され（MG0007 試験）、それ以外に MOG-AD を対象とした臨床開発プログラムで 2 件の薬剤性無菌性髄膜炎が報告された（MOG001 試験）。3 件はいずれも初回投与後 72 時間以内に発現し、後遺症もなく回復した。無菌性髄膜炎、特に薬剤性無菌性髄膜炎の病態生理は完全には解明されていない。無菌性髄膜炎は MOG-AD 自体のまれな症状であるが（Nagabushana et al, 2019）、MOG-AD 患者で薬剤性無菌性髄膜炎に対する感受性が高まっているかは現時点で不明である。無菌性髄膜炎は、MOG001 試験の無作為化された被験者 6 例中 2 例に発現したのに対し（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点）、gMG を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床開発プログラムの被験者 239 例では 1 例のみであった（M 2.7.4 表 1-18）。以上のことから、MOG-AD の被験者集団において無菌性髄膜炎に対する感受性が高い可能性がある。

日和見感染を含む感染症を M 2.7.4.2.1.7.2.2 項に要約した。

5.2.7.3　過敏症反応、アナフィラキシー反応及び注射部位反応

治療用モノクローナル抗体は蛋白質であるため、免疫原性のリスクがある（Picard and Galvao, 2017）。治療用蛋白質の免疫原性は ADA を形成し、薬物の PK、有効性及び／又は安全性に影響を及ぼし、過敏症反応の原因となる可能性がある。

gMG の第 III 相開発プログラムでアナフィラキシー反応、重篤な過敏症反応及び重篤な注射部位反応は認められず、過敏症関連の TEAE 及び注射部位反応の多くは軽度から中等度であった。試験中止に至った過敏症関連の TEAE 及び注射部位反応は認められなかった。

過敏症反応：過敏症反応に該当する TEAE の発現率は低く、反復治療サイクルにより上昇しなかった（サイクル当たり 7%未満）。多く認められた TEAE は発疹及び蕁麻疹であった。Pool S2 で過敏症関連の重篤な TEAE は認められなかった。実施中の二重盲検プラセボ対照試験の TP0006 試験で、重篤な TEAE である蕁麻疹が 1 件、治験薬の初回投与後 46 日かつ直近の治験薬投与後 4 日に認められ、4 日間持続した。蕁麻疹は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与は中止された。被験者は本試験を中止した（M 2.7.4.2.1.7.2.3 項）。

注射部位反応：ロザノリキシズマブの SC 投与（局所）の忍容性は良好であった。サイクルごとの注射部位反応の発現率は低く、反復治療サイクルにより上昇しなかった（サイクル当たり 7%以下）。多く認められた注射部位反応は、注射部位紅斑、注射部位内出血及び注射部位発疹であった。

過敏症反応を M 2.7.4.2.1.7.2.3 項に要約した。

5.2.7.4　胃腸障害

悪心、嘔吐、下痢、腹痛等の胃腸障害はロザノリキシズマブの投与でよく認められる TEAE である。ほとんどの胃腸障害は非重篤で、軽度から中等度であり、試験中止に至らなかった。胃腸障害の発現率は反復治療サイクルにより上昇しなかった。重篤及び高度の TEAE の発現率は低かった（2%未満）。

胃腸障害を M 2.7.4.2.1.7.2.4 項に要約した。

5.2.7.5　肝臓系事象

全体として、肝臓系事象及び肝機能検査値の評価により、肝毒性及び薬物性肝障害に対するロザノリキシズマブに特異的なリスクは示されなかった。本カテゴリのサイクルごとの TEAE の発現率は、反復治療サイクルにより上昇しなかった。

肝臓系事象及び肝機能検査値上昇は、M 2.7.4.2.1.7.2.5 項及び M 2.7.4.3.2.4 項にそれぞれ要約した。

5.2.8　副作用

ロザノリキシズマブとの関連に合理的な可能性があり、副作用と考えられる TEAE を特定するため、ロザノリキシズマブの開発プログラムで認められた TEAE について、M 2.7.4.2.1.4 項の戦略に従ってメディカルレビューを実施した。

MG0003 試験データから特定された副作用の発現率を表 5-5 に示した。

表 5-5　副作用 – MG0003 試験（SS）

MedDRA (version 24.0) SOC ADR Term	Placebo N=67 n (%)	RLZ ≈7mg/kg N=64 n (%)	RLZ ≈10mg/kg N=69 n (%)	RLZ Total N=133 n (%)
胃腸障害				
下痢	9 (13.4)	16 (25.0)	11 (15.9)	27 (20.3)
悪心	5 (7.5)	5 (7.8)	8 (11.6)	13 (9.8)
嘔吐	1 (1.5)	2 (3.1)	4 (5.8)	6 (4.5)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	1 (1.5)	8 (12.5)	14 (20.3)	22 (16.5)
注射部位反応 [a]	1 (1.5)	4 (6.3)	3 (4.3)	7 (5.3)
感染症および寄生虫症				
上気道感染 [b]	4 (6.0)	3 (4.7)	8 (11.6)	11 (8.3)
単純ヘルペス感染 [c]	0 (0)	0 (0)	4 (5.8)	4 (3.0)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	2 (3.0)	4 (6.3)	5 (7.2)	9 (6.8)
筋肉痛	1 (1.5)	2 (3.1)	4 (5.8)	6 (4.5)
神経系障害				
頭痛 [d]	13 (19.4)	31 (48.4)	27 (39.1)	58 (43.6)
皮膚および皮下組織障害				
発疹 [e]	2 (3.0)	4 (6.3)	5 (7.2)	9 (6.8)

≈=approximate dose; ADR=adverse drug reaction; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of study participants reporting at least one ADR Term; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; SOC=system organ class; SS=Safety Set

a Injection site reactions include: Injection site rash, injection site reaction, injection site erythema, injection site inflammation, injection site discomfort, infusion site erythema, infusion site pain, and injection site urticaria.

b Upper respiratory tract infections include: Nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, rhinitis, and sinusitis.

c Herpes simplex infections includes: Herpes simplex and oral herpes

d Headache includes: Headache and migraine.

e Rash includes: Rash, rash papular, and rash erythematous.

Source: ISS Table 7.5.1

gMG を対象とした第 III 相 OLE 試験を含むロザノリキシズマブの開発プログラムで以下のその他の副作用が特定された。

- 無菌性髄膜炎（5.2.7.2 項）

5.3 臨床検査、バイタルサイン、身体所見、心電図及びその他の評価項目

血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、バイタルサイン、身体検査及び 12 誘導心電図所見に関する安全性解析は、MG0003 試験、MG0007 試験に基づいており、MG0003 試験においてロザノリキシズマブを投与され、治験薬投与後に顕著な臨床検査異常値が認められた被験者の追跡調査によって裏付けられている。ほとんどの血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果（平均値）は、安定したまま推移し、治験薬投与後の顕著な異常値はほとんど認められなかった。ロザノリキシズマブによる治療で特定の臨床検査項目のモニタリングは不要と判断した。

血液学的検査

MG0003 試験では、リンパ球数の顕著な異常値及び基準値から低値への変動の発現率は、ロザノリキシズマブ及びプラセボを投与された被験者のいずれも低く、同程度であった（M 2.7.4.3.1.1 項）。被験者集団レベルでは、ロザノリキシズマブの反復治療サイクル後にリンパ球数の変動は認められなかった（M 2.7.4.3.1.2 項）。全体として、リンパ球数低値に関連する TEAE の発現率は低く、これらのほとんどの被験者はアザチオプリンを投与されていた（M 2.7.4.3.1.4 項）。MG0003 試験で 7 例に治験薬投与後の顕著な異常に該当するリンパ球数低値が認められ、これらのほとんどの被験者でベースラインのリンパ球数は基準範囲の下限値付近又は下限値以下であった。後続の治療サイクル期間中にこれらの被験者で特定の傾向は認められなかった（M 2.7.4.3.1.3 項）。

MG0003 試験では、被験者集団レベルでプラセボ群と比較してロザノリキシズマブ群で好中球数が一時的に減少したが、基準値から低値への変動の発現率に関しては投与群間で差は認められなかった（M 2.7.4.3.1.1 項）。反復治療サイクルを通して、好中球数の基準値から異常値への変動の発現率は低値を維持した（MG0007 Interim CSR Table 9.1.6）。Pool S1 で MG0003 試験からの治験薬投与後の顕著な異常に該当する白血球数及び好中球数低値各 1 件を追跡調査した結果、特定の傾向は認められなかった（M 2.7.4.3.1.3 項）。Pool S2 で好中球数減少に関連する TEAE が 2 例に認められた（M 2.7.4.3.1.4 項）。

臨床転帰を伴わない血小板数減少が認められた（M 2.7.4.3.1.5 項）。

血液生化学検査

MG0003 試験及び MG0007 試験で Hy’s Law の基準に該当する被験者はおらず、潜在的な薬物性肝障害の基準に該当する事象は確認されなかった（M 2.7.4.3.2.4 項）。

プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群（特に 10mg/kg 群）で CRP の平均値がベースラインからわずかに増加したまま推移した。CRP の基準値から高値への変動の発現率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及びプラセボ群と比較して 10mg/kg 群で高かった（M 2.7.4.3.2.1 項）。MG0003 試験で治験薬投与後の顕著な異常に該当する CRP 高値が認められた被験者のほとんどは、後続のサイクルで顕著な異常に該当する CRP 高値が認められなかったか、発現率が低かった（M 2.7.4.3.2.3 項）。

反復治療サイクルを通してアルブミン（M 2.7.4.3.2.6 項）及び脂質検査データ（M 2.7.4.3.2.5 項）に臨床的に重要な変動は認められなかった。gMG の臨床開発プログラム全体で、アルブミンの変動に関連する TEAE は認められなかった（M 2.7.4.3.2.6 項）。脂質異常の TEAE は MG0003 試験では認められず、Pool S2 で 8 例のみに認められた（M 2.7.4.2.1.7.2.7 項）。IgG 減少及び関連する TEAE が認められたが、ロザノリキシズマブの作用機序から予測されるものであった（M 2.7.4.3.2.3 項）。

バイタルサイン、12 誘導心電図及び自殺傾向の評価

反復治療サイクルを通してバイタルサイン及び心電図に特定の傾向は認められなかった（M 2.7.4.4.1 項）。

gMG の開発プログラムでロザノリキシズマブ投与中に活動性自殺念慮、自殺既遂又は自殺企図が認められた被験者はいなかった（M 2.7.4.4.3 項及び M 2.7.4.4.6.1 項）。

5.4　日本人集団の安全性

MG0003 試験に組み入れられた 200 例中 13 例が日本人であり、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当（5 例）、10mg/kg 相当（4 例）又はプラセボ（4 例）を週 1 回、最長 6 週間投与された。日本人集団は少数であったため、結果の解釈は限定的である。

5.4.1　プラセボ対照試験（MG0003 試験）：gMG を有する日本人集団

5.4.1.1　曝露状況

全投与群の日本人集団及び MG0003 試験の全体集団で、治験薬投与期間の中央値はいずれも 36 日間であった。全体集団と同様に、日本人集団の投与回数の平均値は投与群間で同程度であった（M 2.7.4 表 1-3）。

5.4.1.2　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

被験者の多くは女性（76.9%）であり、年齢の中央値は 50 歳であった。平均 BMI は 23.29kg/m^2（範囲：17.2～36.1kg/m^2）、平均体重は 60.55kg（範囲：40.1～101.7kg）であった。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の詳細を M 2.7.4.5.1.1.3 項に要約した。

日本人集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、MG0003 試験の全体集団と同様であった。

5.4.1.3　有害事象の概要

試験を完了した被験者の割合及び試験中止に至った TEAE の発現率が低いことから、日本人集団に対するロザノリキシズマブの忍容性は良好であった。ロザノリキシズマブを投与された日本人被験者 1 例が TEAE のため治験薬の投与及び試験を中止した。日本人被験者では、高度の TEAE 及び死亡は認められなかった（表 5-6）。

表 5-6　有害事象発現例数の概要 – MG0003 試験（SS、日本人集団）

Category	Placebo N=4 n (%) [#]	RLZ ≈7mg/kg N=5 n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg N=4 n (%) [#]	RLZ Total N=9 n (%) [#]
Any TEAEs	2 (50.0) [17]	5 (100) [10]	4 (100) [17]	9 (100) [27]
Serious TEAEs	0	0	0	0
Participant discontinuation from study due to TEAEs	0	0	1 (25.0) [2]	1 (11.1) [2]
Permanent discontinuation of IMP due to TEAEs	0	0	1 (25.0) [2]	1 (11.1) [2]
Temporary discontinuation of IMP due to TEAEs	0	0	0	0
Treatment-related TEAEs [a]	1 (25.0) [12]	3 (60.0) [3]	2 (50.0) [6]	5 (55.6) [9]
Severe TEAEs [b]	0	0	0	0
All deaths (AEs leading to death)	0	0	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0	0

≈=approximate dose; [#]=number of individual occurrences of the TEAE in that category; AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP=investigational medicinal product; n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: “All deaths” is based on all study participants screened and refers to all deaths occurring on study.
a Based on Investigator assessment.
b Severe TEAEs are those with CTCAE Grade 3 or above, or those with “severe” intensity as assessed by the Investigator.
Source: MG0003 CSR Table 9.1.1.1

5.4.1.4　比較的よくみられる有害事象

日本人集団で多く認められた PT 別の TEAE（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）は発熱、下痢及び頭痛であり、いずれもプラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で発現率が高かった。

日本人集団で認められた TEAE はすべて軽度又は中等度であり、高度の TEAE は認められなかった（M 2.7.4 表 5-1）。日本人集団の結果は、全体集団の結果（M 2.7.4.2.1.2 項）と同様であった。

5.4.1.5　中止に至った有害事象

日本人集団では、治験薬の投与中断に至った TEAE は認められなかった。ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群の日本人被験者 1 例のみで上腹部痛及び嘔吐のため、治験薬の投与及び試験を中止した（M 2.7.4.5.1.1.9 項）。

5.4.2　治療サイクルによる非盲検継続投与試験（MG0007 試験）：gMG を有する日本人集団

データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、11 例が継続中、ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群の 1 例が TEAE のため試験を中止した。各サイクルの Day 43 まで完了した日本人被験者の割合は、サイクル 1 及び 2 で 100%、サイクル 3 で 83.3%、サイクル 4 で 66.7%、並びにサイクル 5 で 58.3%であり、それ以降の後続のサイクルでは Day 43 まで完了した被験者は少数（25%以下）であった（M 2.7.4.5.1.2 項）。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、MG0007 試験の日本人集団 12 例と MG0003 試験の日本人集団 13 例で顕著な差は認められなかった。MG0007 試験の日本人集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、MG0007 試験の全体集団と同様であった。

日本人集団は少数であったものの、ロザノリキシズマブの安全性プロファイルに全体集団との差は認められなかった。

日本人集団で 2 例以上に認められた TEAE は頭痛、発熱、下痢、腹痛、倦怠感及び末梢性浮腫のみであった。ほとんどの TEAE は治療期間中に認められた。多く認められた TEAE の発現率は、反復治療サイクルにより上昇しなかった（M 2.7.4.5.1.2 項）。日本人集団で多く認められた治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE は、頭痛、発熱、腹痛、倦怠感、下痢及び末梢性浮腫であった。日本人集団では、死亡は認められなかった。重篤な TEAE（大腸ポリープ及び重症筋無力症が各 1 例）が日本人被験者 2 例に認められた。重篤な TEAE（重症筋無力症）が認められた被験者は本試験を中止した（M 2.7.4 表 5-2）。

5.4.3　週 1 回長期投与による非盲検継続投与試験（MG0004 試験）：gMG を有する日本人集団

日本人被験者 6 例が MG0004 試験に参加した。いずれの日本人被験者も治験薬を 3 回以上投与された。治験薬の投与回数の平均値（標準偏差）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 19.8（5.8）回、10mg/kg 群で 13.5（14.8）回であった。

ロザノリキシズマブを投与された日本人集団 6 例全例で 1 件以上の TEAE が発現し、2 例以上に認められた TEAE は、関節痛及び上咽頭炎であった。2 例以上に認められた治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE は、関節痛のみであった。日本人集団で重篤な TEAE（重症筋無力症）は 1 件のみ認められ、高度の TEAE（低グロブリン血症及び重症筋無力症）は 2 件認められた。日本人集団では、試験中止及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（M 2.7.4.5.1.3 項）。

日本人集団は少数であったものの、ロザノリキシズマブの安全性プロファイルに全体集団との差は認められなかった。

5.5　週 1 回長期投与による安全性（MG0004 試験）

MG0004 試験ではロザノリキシズマブを週 1 回の長期投与法で投与した。全被験者 70 例にロザノリキシズマブを週 1 回最長 52 週間投与し、27 例が 24 週間以上、8 例が 48 週間以上の長期投与を受けた（M 2.7.4.1.3.3.1.1 項）。

gMG を有する被験者にロザノリキシズマブを週 1 回長期投与した時の忍容性は良好であった。安全性プロファイルは反復治療サイクルで投与した時と同様であった。MG0004 試験の期間中、感染症の発現率は 30%未満であった。日和見感染、重篤、高度及び試験中止に至った感染症は認められなかった（M 2.7.4.2.1.11.1.1 項）。

5.6　内因性要因

内因性要因は性別、年齢、体重、BMI、人種及び腎機能障害に基づく部分集団について解析し、ロザノリキシズマブの安全性プロファイルへの影響を評価した（各部分集団のカテゴリの詳細は M 2.7.4.5.2 項参照）。

性別、年齢、体重、BMI、人種及び腎機能障害の部分集団のカテゴリ間で TEAE のプロファイルに特定の傾向は認められなかった（M 2.7.4.5.2 項）。

MG0003 試験及び Pool S2 で女性の頭痛の発現率が高く、この傾向は一般集団で報告されている片頭痛及び緊張性頭痛の性別間の差と同様であった（GBD Headache Collaborators, 2018）。

全体として、用法・用量変更の必要性を示すような安全性の傾向は認められなかった。

5.7　外因性要因

外因性要因は 1 つの部分集団（地域）について解析し、ロザノリキシズマブの安全性プロファイルに対する地域の影響を検討した（M 2.7.4.5.3 項）。

MG0003 試験では、地域別の TEAE カテゴリの発現率に明確な傾向は認められなかった。Pool S2 では、全カテゴリを通して、北米の部分集団と比較して欧州の部分集団で TEAE の発現率が高い傾向が認められた。SOC レベルでは、MG0003 試験及び Pool S2 のいずれも、北米と欧州の部分集団間で差が認められたが、一方の部分集団の発現率が他の部分集団よりも一貫して高かったわけではなかった。日本人及びアジア人部分集団の被験者数は少なかったが、ロザノリキシズマブの安全性プロファイルに他の地域と比較して特記すべき差は認められなかった。

5.8　薬物相互作用

ロザノリキシズマブの薬物間相互作用を評価するための試験は実施しなかった。ロザノリキシズマブの薬物間相互作用の要約を 3.4 項に示した。

5.9　過量投与

過量投与関連の症状に関するデータはない。臨床試験では、20mg/kg（2162mg）までの単回 SC 投与及び 52 週間までの週 1 回 SC 投与（1120mg）で用量制限毒性は認められず、治験実施計画書どおりに投与されている。過量投与した場合は、患者の状態を注意深く観察して副作用の有無を確認し、適切な支持療法を直ちに開始することが推奨される（M 2.7.4.5.6 項）。

5.10　離脱症状及び反跳現象

ロザノリキシズマブの離脱症状及び反跳現象を評価するための試験及び体系的解析は実施していない。

プラセボ対照試験（MG0003 試験）でロザノリキシズマブの離脱症状に関連する可能性がある TEAE は確認されていない。

5.11　妊娠及び授乳時の使用

妊娠可能な女性には、ロザノリキシズマブ投与中の妊娠を避けるため、適切な避妊法の使用を考慮すべきである。

妊娠可能な女性被験者は効果の高い避妊法を使用することとし、妊娠した場合は事前に既定した中止基準に従い治験薬の投与を中止したことから、ロザノリキシズマブを妊婦に使用した時のデータは限られている。gMG の臨床開発プログラムでは、1 例が妊娠第 1 期にロザノリキシズマブに曝露後、健康児を出産した（M 2.7.4.5.5 項）。

動物試験では、妊娠、胚／胎児発生、出産又は生後発育に対する直接的又は間接的な悪影響は示唆されなかった。ロザノリキシズマブの薬理学的作用機序から予測されるとおり、ロザノリキシズマブを投与された母動物から産まれた新生児の IgG 濃度は極めて低かった（M 2.4.4.5 項）。予防措置として、治療による母体へのベネフィットが胎児への潜在的リスクを明らかに上回る場合を除き、妊娠時にはロザノリキシズマブを投与しないこととする。

ロザノリキシズマブがヒト母乳中へ移行するのかは不明である。ロザノリキシズマブと授乳のいずれを中止するかの判断では、母乳栄養による潜在的ベネフィット、母親に対するロザノリキシズマブ投与の臨床的必要性及び授乳される乳児でのロザノリキシズマブによる有害作用の可能性を考慮するべきである。

ロザノリキシズマブがヒトの受胎能に及ぼす影響は不明である。動物試験では、受胎能に対する悪影響は示唆されなかった。

5.12　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

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を評価するためのデータは収集しなかった。ロザノリキシズマブによる自動車運転及び機械操作に対する影響は予想されない。

5.13　市販後データ

該当せず。

5.14　安全性の結論

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で、gMG の第 III 相開発プログラムにおいて 196 例がロザノリキシズマブを 1 サイクル以上、合計 748 サイクル投与され、曝露量は 188.56 人年であった。試験に 12 ヵ月超参加した 109 例における最初の 1 年以内の 1 年当たりのサイクル数及び投与回数の平均値（中央値）は、それぞれ 4.1（4.0）及び 22.3（23.0）回であった。

gMG を有する被験者にロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当を投与した時の忍容性は良好で、安全性プロファイルは許容可能であり、反復治療サイクルを通して一貫していた。全 TEAE の発現率はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群と比較して 10mg/kg 群で高かったが、この差は特定の SOC で発現した TEAE によるものではなかった。いずれの TEAE カテゴリにおいても反復治療サイクルにより発現率は上昇しなかった。

- 多く認められた PT 別の TEAE は頭痛、下痢及び発熱であった。頭痛、感染症、潜在的過敏症又は注射部位反応を含む TEAE の多くは軽度から中等度、かつ非重篤で試験中止に至らなかった
- 多く認められた感染症は上咽頭炎、口腔ヘルペス、上気道感染（MG0003 試験及び Pool S2）並びに COVID-19（Pool S2）であった。重篤な感染症の発現率は低かった
- 薬剤性無菌性髄膜炎が gMG の開発プログラムで 1 件、MOG-AD 患者を対象として実施中の二重盲検プラセボ対照試験の MOG001 試験で更に 2 件報告された。3 件のいずれも後遺症もなく回復した
- gMG の第 III 相開発プログラムでは、アナフィラキシー反応、重篤な過敏症反応及び重篤な注射部位反応は認められなかった。過敏症に関連する可能性がある TEAE で多く認められたのは発疹及び蕁麻疹であった。ADA の発現は、ロザノリキシズマブの安全性に影響を及ぼさなかった（M 2.7.4.2.1.10 項）
- 高度の TEAE の発現率はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群と比較して 10mg/kg 群で高く、多く認められた高度の TEAE は主にサイクル 1 で発現した頭痛、及び MG の悪化に関連する TEAE であった
- 重篤な TEAE の発現率は低く、多く認められた重篤な TEAE は MG の悪化に関連する TEAE（MG0003 試験及び Pool S2）及び COVID-19（Pool S2）であった
- 死亡に至った TEAE が 3 件（COVID-19、COVID-19 肺炎及び肺炎が各 1 例）認められた。データカットオフ後に更に 1 例で死亡に至った TEAE である循環虚脱が認められた
- 部分集団（性別、年齢、体重、BMI、人種及び腎機能障害のカテゴリ）間の TEAE プロファイルに特定の傾向は認められなかった
- Pool S2 では、北米の部分集団と比較して欧州の部分集団で TEAE の発現率が高い傾向が認められたが、SOC レベルで一貫した傾向は認められなかった。日本人及びアジア人部分集団の被験者数は少なかったが、ロザノリキシズマブの安全性プロファイルに他の地域と比較して特記すべき差は認められなかった
- MG0003 試験で治験薬投与後の顕著な異常が認められた被験者の後続のサイクルにわたる追跡調査を含む、臨床検査値、バイタルサイン、心電図データのレビューを通して、臨床的に重要な傾向は確認されなかった。また、自殺傾向（コロンビア自殺評価スケール）のモニタリングで問題は認められなかった
- ロザノリキシズマブの安全性プロファイルに、全体集団と比較して日本人集団で差は認められなかった

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 推奨用量の根拠

gMG を対象とした第 III 相ピボタル試験で検討した体重カテゴリごとに規定したロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当の良好なベネフィット・リスクプロファイルに基づき（6.4 項）、7mg/kg 相当と比較して 10mg/kg 相当で一貫したベネフィットの増加が認められなかったことから（3.8.2 項）、7mg/kg 相当を本邦の gMG 患者に対する申請用量とした。

6.2　ベネフィット

現行の治療

現在、MG のような稀少疾患の治療法は存在せず、治療は一般的に免疫抑制及び症状の管理に限定されている（Farrugia & Goodfellow 2020）。アセチルコリンエステラーゼ阻害剤に加えて、副腎皮質ステロイド及び非ステロイド性免疫抑制剤が gMG 治療パラダイムの主軸となる。しかし、これらの治療選択肢の一部は効果が現れるのが遅く（Bird et al, 2022）、疾患の負荷が著しく増大し、これらの副作用プロファイルのために QOL にマイナスの影響を及ぼす。現行の治療には 3 人に 1 人の患者が効果を示さない（Gilhus et al, 2019）。また、現在使用可能な補体阻害治療経路からの更なるベネフィットが得られない抗 MuSK 抗体陽性患者では、重大なアンメットメディカルニーズが存在する（Rodolico et al, 2020）。

よって、患者の治療及び健康関連の QOL を改善し、より忍容性の高い標的治療法がアンメットメディカルニーズとなっている。ロザノリキシズマブは、FcRn を介して IgG のリサイクリングを阻害することにより血清中 IgG（すべてのサブクラス）濃度の速やかで大きな持続的低下を誘導する。これにより抗 AChR 抗体陽性及び抗 MuSK 抗体陽性 gMG 患者に加え、その他の MG 特異的自己抗体陽性の gMG 患者に対して革新的な標的治療薬の選択肢を提供する。

ロザノリキシズマブのベネフィット

ロザノリキシズマブは、全体集団での包括的な患者及び医師報告アウトカムの改善によって示されるように、gMG 患者に対して意味のある臨床的ベネフィットを提供すると共に、健康関連の QOL にプラスの影響を及ぼす。

ロザノリキシズマブは、特に疾患の負荷が大きい特徴を有し、現在使用可能な治療選択肢がより少ない抗 MuSK 抗体陽性被験者（Rodolico et al, 2020）を含む gMG 疾患スペクトル全体を通して有効性を示した。

Day 8 までに被験者は種々の臨床アウトカム評価で奏効基準を満たし、ロザノリキシズマブにより速やかな奏効が認められた。各治療サイクルで、MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 で示される gMG 症状がなくなった、又は実質的になくなった被験者がかなりの割合で認められた。

日本人集団で認められた有益な結果、並びに内因性及び外因性の民族的要因による影響が除外されることから、ロザノリキシズマブの有効性が日本人の gMG 患者においても期待されると考えた。

個々の被験者のニーズに合わせたロザノリキシズマブの反復治療サイクルにより、一貫した効果の持続が認められた。治療サイクルを通して、すべての有効性評価項目で改善が認められた。被験者が 15 週間以上の無治療間隔を達成する確率は 25%超であり、これはロザノリキシズマブの投与に対する効果の持続性を反映している。無治療間隔は治療サイクル数が多い被験者で安定したまま推移した。

ロザノリキシズマブは、FcRn を介して IgG のリサイクリングを阻害することにより血清中 IgG 濃度の速やかで大きな持続的低下を誘導する。これにより抗 AChR 抗体陽性 gMG 患者に対して革新的な標的治療薬の選択肢を提供すると共に、抗 MuSK 抗体陽性 gMG 患者に対しても新たな標的治療薬の選択肢を提供する。抗 AChR 抗体陽性及び抗 MuSK 抗体陽性の被験者に有効性が示されたことから、ロザノリキシズマブの作用機序を考慮すると、ロザノリキシズマブは抗体の有無に関わらず、すべてのタイプの MG に対して有効であると期待される。

ロザノリキシズマブは、簡便で非侵襲的な SC 投与の治療選択肢を提供することにより、gMG 患者のケアを改善する。

6.3 リスク

gMG を有する被験者 196 例が、gMG を対象とした第 III 相臨床開発プログラムでロザノリキシズマブを投与された。安全性データベースは ICH E1 の長期安全性の要件を満たし、109 例で 12 ヵ月以上追跡調査を実施しており、反復治療サイクルによるロザノリキシズマブの安全性プロファイルを明らかにするのに十分であると考えられた。

gMG を有する被験者にロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当を 6 週間の治療サイクルで投与した時の忍容性は良好で、安全性プロファイルは許容可能であり、反復治療サイクルを通して一貫していた。

日本人集団は少数であり、解釈は限定的ではあるものの、ロザノリキシズマブの安全性プロファイルに全体集団と比較して意味のある差は認められなかった。

ほとんどの TEAE は非重篤で軽度から中等度であり、試験の中止に至らなかった。全 TEAE の発現率はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群と比較して 10mg/kg 群で高かったが、この差は特定の SOC の TEAE 発現によるものではなかった。いずれの TEAE カテゴリにおいても反復治療サイクルにより発現率はおおむね上昇しなかった。

感染症のリスクは、一般集団と比較して MG 患者で全体的に高い（Kassardjian et al, 2020、Sipilä et al, 2019）。ロザノリキシズマブは選択的に血漿中 IgG 濃度を低下させるため、ロザノリキシズマブによる治療は、IgG を低下させる処置（PLEX 等）と同様の感染リスクの増大と関連している可能性がある。ロザノリキシズマブは、IgG の質及び他の Ig アイソタイプの量、又は自然免疫系及び適応免疫系の他の細胞に影響を及ぼさないと予想される。

感染症の発現率は全ロザノリキシズマブ群とプラセボ群で同程度であったが、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ 10mg/kg 群で高かった。プラセボ群と比較していずれかのロザノリキシズマブ群で発現率が高かった多く認められた TEAE は、一般集団でよく認められる軽微な感染症（上咽頭炎、口腔ヘルペス及び上気道感染）であった。反復治療サイクルでは、COVID-19 が加わった以外は同様の TEAE プロファイルが認められた。ほとんどの感染症は非重篤で軽度から中等度であり、反復治療サイクルを通して増加しなかった。重篤及び高度の感染症の発現率は低く、主に COVID-19 に関連していた。感染症の潜在的リスクについて、添付文書（案）に記載した。

薬剤性無菌性髄膜炎が gMG を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床プログラムの被験者 239 例中 1 例に認められた。それ以外に、MOG-AD 患者を対象として実施中の二重盲検プラセボ対照試験の MOG001 試験で無作為化された被験者 6 例中 2 例に薬剤性無菌性髄膜炎が認められた（2022 年 9 月 17 日時点）。これら 3 件はいずれも後遺症もなく回復した。

死亡に至った TEAE が 3 件（COVID-19、COVID-19 肺炎及び肺炎）認められた。データカットオフ後に更に 1 例で死亡に至った TEAE である循環虚脱が認められた。

頭痛は、ロザノリキシズマブでよく認められる副作用として特定されている。ほとんどの頭痛は軽度から中等度で、反復治療サイクルにより発現率は上昇しなかった。重篤及び高度の頭痛の発現率は低かった。高度の頭痛はロザノリキシズマブ 10mg/kg 群でより多く認められた。高度の頭痛の多くはサイクル 1 で発現し、多くは非オピオイド系鎮痛薬で管理可能であった。頭痛を発現した被験者は 1 例を除き、投与中断又は投与量を変更することなく試験を継続した。

治療用モノクローナル抗体は蛋白質であるため免疫原性のリスクがあり、過敏症反応の原因となる可能性がある（Picard and Galvao, 2017）。gMG の開発プログラムでは、アナフィラキシー反応、重篤な過敏症反応及び重篤な注射部位反応は認められなかった。免疫原性は、ロザノリキシズマブの有効性及び安全性に影響を及ぼさなかった。

白血球、リンパ球、好中球数にロザノリキシズマブに起因する臨床的に重要な変動は認められなかった。脂質値の変動に関連する TEAE の発現率は低かった。アルブミン値に臨床的に重要な変動は認められなかった。データの統合解析に基づき、ロザノリキシズマブの安全性モニタリングに特定の臨床検査項目のモニタリングは不要と判断した。

以上より、目標集団に対する申請する用法・用量でのロザノリキスズマブの全体的な安全性プロファイルは、十分に明らかにされている。潜在的リスクを添付文書（案）に記載した。

6.4 ベネフィット・リスク評価

ロザノリキシズマブは、gMG の治療薬として、良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。ロザノリキシズマブの有効性及び安全性プロファイルは、ロザノリキシズマブが実臨床で用いられる場合に適応となる患者集団を代表する適切な規模の開発プログラムにおいて十分に明らかにされている。

ロザノリキシズマブは、gMG 患者に対して速やかに効果を発現し、意味のある臨床的ベネフィットを提供すると共に健康関連の QOL にプラスの影響を及ぼし、治療の重大なアンメットメディカルニーズに応える。

第 III 相ピボタル試験では、本疾患が患者の生活に及ぼす影響を包括的に捉えた主要評価項目及び副次評価項目において、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で統計学的に有意、かつ臨床的に意味のあるベースラインからの改善が認められた。かなりの割合の患者が、MSE（gMG 症状がなくなった、又は実質的になくなった）を達成した。特に疾患の負荷が大きい特徴を有し、現在使用可能な治療選択肢がより少ない抗 MuSK 抗体陽性患者に対しても臨床的に意味のある改善が認められた。

ロザノリキシズマブの忍容性は良好であり、安全性プロファイルはロザノリキシズマブの作用機序、並びに背景となる併存疾患及び併用薬を含めて検討した患者集団と一致しており、許容可能であった。

- ほとんどの頭痛は軽度から中等度で、高度の頭痛は、非オピオイド系鎮痛薬でおおむね管理可能であった。頭痛を発現した被験者は 1 例を除き、投与中断又は投与量を変更することなく試験を継続した。以上のことから、頭痛はロザノリキシズマブの忍容性に重要な影響を及ぼさないと考えられる
- 作用機序から、ロザノリキシズマブは易感染性を高める可能性がある。MG0003 試験の感染症の発現率は全ロザノリキシズマブ群とプラセボ群で同程度であったが、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ 10mg/kg 群で高かった。多く認められた感染症は、上咽頭炎、口腔ヘルペス及び上気道感染であり、一般集団でもよく認められるものであった。ロザノリキシズマブ群で発現した感染症では、高度、重篤及び試験中止に至った事象はなかった
- アナフィラキシー反応、重篤な過敏症、重篤な注射部位反応は認められなかった

効果の速やかな発現、大きな臨床的ベネフィット及び許容可能な安全性プロファイルであることを総合すると、ロザノリキシズマブは、日本人を含む患者のアンメットメディカルニーズに応えることが期待される。また、ロザノリキシズマブは慢性疾患に対する長期治療の選択肢を提供する。ロザノリキシズマブの治療サイクルは臨床症状に基づいて開始されるため、治療は個々の患者のニーズに合わせて調整される。

ロザノリキシズマブの反復治療サイクルによる臨床的ベネフィット及びリスクは、第 III 相ピボタル試験で確認された結果と同様であった。臨床的改善は持続的で、反復治療サイクルを通して一貫しており、効果の消失は認められなかった。

反復治療サイクルによるロザノリキシズマブの忍容性は良好であり、許容可能な安全性プロファイルを維持した。サイクル別の TEAE の発現率は上昇せず、高度、重篤及び試験中止に至った TEAE の発現率は低値で推移した。OLE 試験の MG0007 試験で死亡に至った TEAE が 4 件認められた。サイクル別の頭痛及び感染症の発現率は上昇しなかった。高度の頭痛は主にサイクル 1 で認められた。重篤及び高度の感染症の発現率は低く、主に COVID-19 に関連していた。反復治療サイクルで日和見感染は認められなかった。OLE 試験の MG0007 試験で無菌性髄膜炎が 1 件報告された。反復治療サイクルで、アナフィラキシー反応、重篤な過敏症、重篤な注射部位反応は認められなかった。過敏症及び感染症の潜在的リスクの管理については添付文書（案）に記載する。

免疫原性はロザノリキシズマブの有効性及び安全性に対して影響を及ぼさなかった。

反復治療サイクルにより、一貫性のある持続的な効果が認められ、忍容性は良好であり、許容可能な安全性プロファイルが維持された。

臨床的有効性及び安全性データから、申請用量（7mg/kg 相当）の良好なベネフィット・リスクプロファイルが総合的に示された。

ロザノリキシズマブは、簡便で非侵襲的な SC 投与の治療選択肢を提供することにより、gMG 患者のケアを改善する。

結論として、入手可能なデータの包括的なレビューによって、申請用法・用量におけるロザノリキシズマブによる治療は、良好なベネフィット・リスクバランスを有し、希少疾病である gMG と共に生きる gMG 患者に対して影響力のある治療選択肢となることを確認した。

7.　参考文献

日本神経学会. 重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン作成委員会編. 重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022. 南江堂.

令和 2 年度衛生行政報告例第 10 章難病・小児慢性特定疾病第 1 表. [Available from: https://www.e-stat.go.jp/].

吉川弘明, 岩佐和夫. 重症筋無力症の予防. 神経治療. 2020;37(3):348-50.

本村政勝. 第 112 回日本内科学会講演会 イノベーションで拓く内科学: 重症筋無力症の最近の治療. 日本内科学会雑誌. 2015;104(9):1953-1958.

Bird SJ. Overview of the treatment of myasthenia gravis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA.: UpToDate Inc. https://www.uptodate.com (Accessed 05 Aug 2022).

Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. BMC Neurol. 2010;10:46.

Cutter G, Xin H, Aban I, et al. Cross-sectional analysis of the myasthenia gravis patient registry: disability and treatment. Muscle Nerve. 2019;60(6):707-715.

Elsheikh B, David Arnold W, Gharibshahi S, Reynolds J, Freimer M, Kissel JT. Correlation of single-breath count test and neck flexor muscle strength with spirometry in myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2016;53(1):134-136.

Farrugia ME, Goodfellow JA. A practical approach to managing patients with myasthenia gravis—Opinions and a review of the literature. Front Neurol. 2020;11:604.

GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2018;17(11):954-976. Erratum in: Lancet Neurol. 2021;20(12):e7.

Gilhus NE. Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 2016;375(26):2570-2581.

Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. Myasthenia Gravis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):30.

Grob D, Arsura EL, Brunner NG, Namba T. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. Ann N Y Acad Sci. 1987;505:472-99.

Howard JF Jr, Bril V, Vu T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2021;20(7):526-536.

Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. Lancet Neurol. 2017;16(12):976-986.

Imai T. Why is development of new treatments necessary for myasthenia gravis? Recent advances in clinical trials. Neurol Clin Neurosci. 2019;7:161-5.

Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: Guidelines for prevention and treatment. J Neurol Sci. 2007;261(1-2):127-33.

Kassardjian CD, Widdifield J, Paterson JM, et al. Serious infections in patients with myasthenia gravis: population-based cohort study. Eur J Neurol. 2020;27(4):702-708.

Lazaridis K, Tzartos SJ. Myasthenia Gravis: Autoantibody Specificities and Their Role in MG Management. Front Neurol. 2020;11:596981.

Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. Brain. 2008;131:1940-1952.

Meriggioli MN, Sanders DB. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? Expert Rev Clin Immunol. 2012;8(5):427-438.

Murai H, Masuda M, Utsugisawa K, et al. Clinical features and treatment status of adult myasthenia gravis in Japan. Clin Exp Neuroimmunol. 2014;5(1):84-91.

Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. J Neurol Sci. 2011;305(1-2):97-102.

Nagabushana D, Shah R, Pendharkar H, et al. MOG antibody seropositive aseptic meningitis: a new clinical phenotype. J Neuroimmunol. 2019;333:476960.

Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology. 2021;96(3):114-22.

Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S, et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. Muscle Nerve. 2010;41:370-374.

Peter HH, Ochs HD, Cunningham-Rundles C, et al. Targeting FcRn for immunomodulation: Benefits, risks, and practical considerations. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(3):479-91.

Petersson M, Feresiadou A, Jons D, et al. Patient-reported symptom severity in a nationwide myasthenia gravis cohort. Neurology. 2021;97(14):e1382-e1391.

Picard M, Galvao VR. Current Knowledge and Management of Hypersensitivity Reactions to Monoclonal Antibodies. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(3):600-609.

Rodolico C, Bonanno C, Toscana A, Vita G. MuSK-Associated Myasthenia Gravis: Clinical Features and Management. Front Neurol. 2020;11:660.

Salari N, Fatahi B, Bartina Y, et al. Global prevalence of myasthenia gravis and the effectiveness of common drugs in its treatment: a systematic review and meta-analysis. J Transl Med. 2021;19:516.

Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology. 2016;87(4):419-25.

Shiraishi H, Motomura M, Yoshimura T, et al. Acetylcholine receptors loss and postsynaptic damage in MuSK antibody–positive myasthenia gravis. Ann Neurol. 2005;57(2):289-293.

Sipilä JOT, Soilu-Hänninen M, Rautava P, Kytö V. Hospital admission and prevalence trends of adult myasthenia gravis in Finland in 2004-2014: A retrospective national registry study. J Neurol Sci. 2019;407:116520.

Smith B, Kiessling A, Lledo-Garcia R, et al. Generation and characterization of a high affinity anti-human FcRn antibody, rozanolixizumab, and the effects of different molecular formats on the reduction of plasma IgG concentration. MAbs. 2018;10(7):1111-1130.

Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. The Association of British Neurologists' myasthenia gravis guidelines. Ann N Y Acad Sci. 2018;1412(1):166-69.

Zong Y, Zhang B, Gu S, et al. Structural basis of agrin-LRP4-MuSK signaling. Genes Dev. 2012;26(3):247-58.

規制当局との治験相談の経緯に関する記録

Type B Pre-BLA Meeting Preliminary Comments – Minutes received 19 Jul 2022,

Follow-up email exchanges dated 20 Jul 2022

Notification of meeting request cancelled dated 21 Jul 2022.

Rapporteur Meeting with the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) and Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) dated 04 Oct 2022. Final minutes