目次

1. 背景及び概観 3
1.1 製剤及び製造工程開発の要約 3
1.1.1 原薬 4
1.1.2 製剤 5
1.2 臨床試験で血漿中ロザノリキシズマブ濃度及び抗ロザノリキシズマブ抗体の測定に用いた分析法の概要 5
1.2.1 ロザノリキシズマブ濃度の分析法 6
1.2.2 抗ロザノリキシズマブ抗体の分析法 6
1.2.3 抗ロザノリキシズマブ中和抗体の分析法 7
2. 個々の試験結果の要約 7
2.1 バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験 7
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 7
3.1 バイオアベイラビリティ試験 7
3.2 製造工程の変更に関するデータ 7
4. 付録 9
4.1 分析法バリデーションの一覧 9
4.2 PK の分析法の一覧 12

表

表 1-1 ロザノリキシズマブの製剤開発の概要 4
表 1-2 臨床試験で用いた分析法の概要 6
表 4-1 ロザノリキシズマブ濃度分析法のライフサイクル情報 9
表 4-2 臨床試験で用いた抗ロザノリキシズマブ抗体の分析法 9
表 4-3 臨床試験で用いた中和抗体アッセイのライフサイクル情報 11
表 4-4 分析能の概要（PK-1 分析法） 12
表 4-5 分析能の概要（PK 分析法 2） 16
表 4-6 分析法の変更及びクロスバリデーションの結果 19

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
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
CIDP	Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
gMG	Generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
ITP	Immune thrombocytopenia	免疫性血小板減少症
NAb	Neutralizing antibody	中和抗体
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
w/v	Weight per volume	質量／容量

1.　背景及び概観

ロザノリキシズマブは、ヒト胎児性 Fc 受容体（FcRn）とアルブミンの結合を阻害せずに、免疫グロブリン（Ig）G の結合を特異的に阻害するように設計された遺伝子組換えヒト化抗 FcRn IgG4P モノクローナル抗体である。ロザノリキシズマブは、成人の全身型重症筋無力症（gMG）治療薬として開発中であり、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に対しても並行して開発中である。本文書では、gMG 治療に対するロザノリキシズマブの情報を記載する。

製剤及び製造工程の開発を 1.1 項に示し、詳細は M 3.2.S.2.6 項、M 3.2.P.2.2 項及び M 3.2.P.2.3 項に示す。血漿中ロザノリキシズマブ濃度及び抗ロザノリキシズマブ抗体測定のための分析法の開発を 1.2 項に示す。

開発プログラムを通して用いた異なる製剤及び製造工程の間をつなぐ同等性／同質性評価を実施した。バイオアベイラビリティ又は生物学的同等性に特化した試験は実施していない。ロザノキシリズマブの薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び曝露量-反応特性を評価する臨床薬理プログラムを M 2.7.2.2 項及び M 2.7.2.3 項に示す。

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。

1.1　製剤及び製造工程開発の要約

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 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。

本剤は容量 6mL のガラスバイアルに充填し、ゴム栓で施栓し、プラスチック製のフリップオフキャップ付きアルミニウム製オーバーシールで密封して供給される。ロザノリキシズマブ製剤のバイアルには目標容量である [redacted]mL が充填されており、採取容量は [redacted]mL 以上で、表示量である 2mL の投与が可能である。本製剤は 5±3℃ で保存する。

ロザノリキシズマブ製剤の定性的及び定量的組成の詳細を M 3.2.P.1 項に示す。

非臨床試験及び臨床試験で用いたロザノリキシズマブの原薬及び製剤の概要を表 1-1 に示す。

表 1-1　ロザノリキシズマブの製剤開発の概要

DP presentation	DP manufacturing process [a]	DS manufacturing process [a]	Nominal formulation description	Use
NA [b]	NA [b]	Process 1a	[redacted] mg/mL [redacted] [redacted] mM [redacted] [redacted] mM [redacted] [redacted] % [redacted] pH [redacted]	Nonclinical: NCD2447, NCD2448, NCD2458, NCD2613, NCD2617
Vial, liquid (Extractable volume ≥ [redacted] mL) [c]	Process 1 (liquid)	Process 1a	[redacted] mg/mL [redacted] [redacted] mM [redacted] [redacted] mM [redacted] [redacted] % w/v [redacted] pH [redacted]	Clinical Phase 1: UP0018
Vial, lyophilized (Extractable volume ≥ [redacted] mL)	Process 1 (lyophilized)	Process 1b	[redacted] mg/mL [redacted] [redacted] mM [redacted] [redacted] mM [redacted] [redacted] % [redacted] [redacted] % w/v [redacted] pH [redacted]	Clinical Phase 2: MG0002, TP0001
NA [b]	NA [b]	Process 2	[redacted] mg/mL [redacted] [redacted] mM [redacted] [redacted] mM [redacted] [redacted] % w/v [redacted] pH [redacted]	Nonclinical: NCD2553
Vial, liquid (Extractable volume ≥ [redacted] mL)	Process 1 (liquid)	Process 3	[redacted] mg/mL [redacted] [redacted] mM [redacted] [redacted] mM [redacted] [redacted] % w/v [redacted] pH [redacted]	Nonclinical: NCD3001 Clinical Phase 1: UP0060 Clinical Phase 2: CIDP01, CIDP04
Vial, liquid (Extractable volume ≥ [redacted] mL)	Process 1 (liquid)	Process 4	[redacted] mg/mL [redacted] [redacted] mM [redacted] [redacted] mM [redacted] [redacted] % w/v [redacted] pH [redacted]	Clinical Phase 1: UP0106 Clinical Phase 2: AIE001 Clinical Phase 3: MG0003, M0004, MG0007, TP0003, TP0004, TP0006
Vial, liquid (Extractable volume ≥ [redacted] mL)	Process 2 (liquid)	Process 4	[redacted] mg/mL protein [redacted] mM histidine [redacted] mM proline [redacted] % w/v PS80 pH [redacted]	Clinical Phase 3: MG0007, TP0004 Commercial

DP=drug product; DS=drug substance; NA=not applicable; PS80=polysorbate 80

a Drug product processes are described in Module 3.2.P.2.3. Drug substance processes are described in Module 3.2.S.2.6.

b Drug substance was used directly.

c Stored at ≤ [redacted] °C.

1.1.1　原薬

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。原薬製造工程の概要を表 1-1 に示す。

第 I 相試験（UP0018 試験）では、Process 1a で製造された原薬を使用した。第 II 相試験（TP0001 試験及び MG0002 試験）では、Process 1a を部分的に変更した Process 1b で製造された原薬を使用した。Process 2 で製造された原薬は、非臨床試験のみに使用した。更に製造工程の開発を進め、第 II 相試験［対象疾患：慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（CIDP）］では、Process 3 で製造された原薬を使用した。Process 4 ではバッチサイズを [redacted] L に拡大した新たな製造施設（[redacted]、[redacted]）を導入し、併せて製造工程を一部変更した。gMG 患者及び免疫性血小板減少症（ITP）患者を対象とした第 III 相試験では、Process 4 で製造された原薬を使用した。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（M 3.2.S.2.6 項）。

1.1.2　製剤

ロザノリキシズマブを[redacted]mg/mL の濃度で保存するのに適した注射用液剤をスクリーニング試験で検討し、その結果に基づき[redacted]前にロザノリキシズマブ製剤の剤形を選択した。製剤の製造工程の概要を表 1-1 に示す。

ロザノリキシズマブ製剤に関しては、2 種類の製造工程（Process 1 及び Process 2）及び 2 種類のバイアルサイズ（[redacted]mL 及び[redacted]mL）の製剤が開発された。製剤の製造工程は、「Process 1（液剤）」、「Process 1（凍結乾燥剤）」及び「Process 2（液剤）」と示される。Process 1 と Process 2 で製造した製剤の品質特性を評価し、2 種類の工程で製造した製剤が同等／同質であることが確認されている（Process 1 と Process 2 の相違点は M 3.2.P.2 項を参照）。

第 I 相試験では、製剤スクリーニング試験の結果から液体製剤［ロザノリキシズマブ[redacted]mg/mL、[redacted]mM[redacted]、[redacted]mM L-[redacted]、[redacted]w/v%[redacted]、pH[redacted]（製剤 Process 1）］を選択した。しかし、原薬をスケールアップしたところ、[redacted]°C で保管した時に製剤中の[redacted]が増加した。このため製剤の保管条件を、製剤及び原薬の[redacted]を確保するために[redacted]°C 以下に規定した。

上述の状況から、凍結乾燥製剤を評価する試験を実施した（M 3.2.P.2 項参照）。試験の結果から、ロザノリキシズマブ[redacted]mg/mL、[redacted]mM[redacted]、[redacted]mM L-[redacted]、[redacted]%[redacted]、[redacted]w/v%[redacted]、pH[redacted]の処方が最も適していたと考えられた。同等性／同質性を評価した結果、製剤製造工程の変更により、製剤の安全性及び有効性に影響を及ぼすような品質及び安全性プロファイルの変化はないことが確認された（M 3.2.P.2.2 項）。凍結乾燥製剤（製剤 Process 1）は、gMG 及び ITP を対象とした第 II 相試験（MG0002 試験及び TP0001 試験）で使用した。

しかし、原薬製造工程の改良、並びに液体及び凍結乾燥の両製剤の[redacted]試験成績の結果を検討し、第 II 相試験（CIDP01 試験及び CIDP04 試験）及び第 I 相試験（UP0060 試験）では、最初の液体製剤［すなわち、[redacted]mM[redacted]、[redacted]mM L-[redacted]、[redacted]w/v%[redacted]、pH[redacted]（製剤 Process 1）に溶解した注射用液剤[redacted]mg/mL］に戻すことを決定した（原薬は Process 3 で製造。M 3.2.S.2.6 項）。

その後、gMG 患者及び ITP 患者を対象とした第 III 相試験に使用するため、市販予定の原薬製造工程（Process 4）による原薬を用いて、市販予定製剤［Process 2（液体）］が製造された。

1.2　臨床試験で血漿中ロザノリキシズマブ濃度及び抗ロザノリキシズマブ抗体の測定に用いた分析法の概要

gMG 患者を対象とした臨床試験で用いた分析法［ロザノリキシズマブ濃度の測定法及び抗ロザノリキシズマブ抗体の評価（各 4 種類）並びに中和抗体（NAb）の測定（1 種類）］の概要を表 1-2 に示す。

開発段階に沿って分析法が開発され、バリデーションを実施した後に使用された。分析性能の特性、得られた臨床試験データ及び規制状況の変化に基づき、必要に応じて次の臨床試験の目的に合わせてロザノリキシズマブ濃度の分析法及び抗薬物抗体（ADA）アッセイを再開発し、最適化した［表 4-1（4.1 項）及び表 4-2（4.2 項）］。抗ロザノリキシズマブ NAb アッセイのバリデーションを実施した（表 4-3）。

表 1-2　臨床試験で用いた分析法の概要

Study numbers	Status	Study phase	Bioanalytical method		
			Rozanolixizumab concentration method	Anti-rozanolixizumab antibody method	Neutralizing anti-rozanolixizumab antibody method
UP0018 UP0060 UP0106	Complete Complete Clinically complete [a]	1	PK-1 PK-2 PK-2	ADAb-1 ADAb-3 ADAb-3	Not evaluated Not evaluated Not evaluated
TP0001 MG0002 CIDP01 CIDP04	Complete Complete Complete Complete	2	PK-1 PK-1 PK-2 PK-2	ADAb-2 ADAb-3 ADAb-3 ADAb-3	Not evaluated Not evaluated Not evaluated Not evaluated
MG0003 MG0004 MG0007 TP0003 TP0006 TP0004	Complete Complete Ongoing Clinically complete [a] Clinically complete [a] Ongoing	3	PK-2 PK-2 PK-2 PK-3 PK-3 & 4 PK-3 & 4	ADAb-3 ADAb-3 ADAb-3 ADAb-4 ADAb-4 ADAb-4	NAb NAb NAb NAb NAb NAb

ADAb=anti-rozanolixizumab antibody; NAb=neutralizing ADA; PK=pharmacokinetic assay
a study reporting is ongoing

1.2.1　ロザノリキシズマブ濃度の分析法

第 I 相試験の UP0018 試験並びに第 II 相試験の TP0001 試験及び MG0002 試験では、ウサギ抗イディオタイプロザノリキシズマブモノクローナル抗体を捕捉抗体として、ヤギ抗ヒト κ 軽鎖抗体を検出に用いるサンドイッチ法（PK-1 分析法）を用いた。CIDP01 試験及び UP0060 試験に先立ち、ウサギ抗イディオタイプロザノリキシズマブモノクローナル抗体を捕捉及び検出に用いるサンドイッチ法（PK-2 分析法）を再開発し、最新のガイダンスに従ってバリデーションを実施した。本分析法では新たな標識試薬を採用して分析感度が向上し、検出域が拡大した。分析法の概要を表 4-1（4.1 項）に示した。

1.2.2　抗ロザノリキシズマブ抗体の分析法

最初の第 I 相試験である UP0018 試験では、ADA アッセイ（ADAb-1 分析法）として、半定量的ブリッジング電気化学発光免疫測定法によるスクリーニングアッセイ（確認アッセイなし）のみを [redacted]（英国、[redacted]）で実施した。本アッセイでは、キャリブレータとしてプレートに固相化した規定の陽性対照を用いて評価（ADA レベルを units/mL で測定）、及び統計学的に設定したカットポイントと比較して陽性を評価するハイブリッドアプローチを採用している。患者を対象とした最初の試験である第 II 相試験（TP0001 試験）では ADAb-1 分析法を用いたが、スクリーニングアッセイで陽性と判定された試料に対して確認アッセイのステップを追加した。MG0002 試験では、drug tolerance を高めるために酸解離ステップを用いた ADA アッセイを再開発し、再バリデーショ

ンを実施した（ADAb-2 分析法）。ADAb-2 分析法のスクリーニングアッセイ、確認アッセイ及び抗体価アッセイでは、統計学的に設定したカットポイントに基づいて ADA を評価するため、キャリブレータを設定しなかった。

新たな捕捉・検出の標識試薬を採用時に最新の規制に則りアッセイの再最適化及び再バリデーションを実施した。本アッセイ（ADAb-3 分析法）は、民族間ブリッジング試験である UP0060 試験、及び MG を対象としたピボタルな第 III 相試験で使用された。また、ロザノリキシズマブの開発が広範囲に拡大したことに伴い、分析能を高めるために ADA の測定を[redacted]（米国）に移管してバリデーションを実施した（ADAb-4 分析法）。試験及び適応症ごとの試料は 1 つの測定機関のみで評価するため、各測定機関で測定されたデータを比較検証するための正式な施設間再現性評価は行っていない。しかし、同一の重要な試薬及び陽性対照を使用していることから、両測定機関の分析能の特性は同等であることが想定される。分析法の規格は表 4-2（4.1 項）に示した。

詳細は、Integrated Summary of Immunogenicity (ISI) に記載した。

1.2.3　抗ロザノリキシズマブ中和抗体の分析法

MG0003 試験、MG0004 試験及び MG0007 試験では、NAb を検出するための ADA アッセイを開発し、バリデーションを実施した［[redacted] 社（ドイツ）］。本アッセイの詳細は表 4-3（4.1 項）に示した。

2.　個々の試験結果の要約

2.1　バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験

正式な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。

健康被験者を対象とした第 I 相試験（UP0018 試験及び UP0060 試験）、第 II 相試験（MG0002 試験及び TP0001 試験）並びに第 III 相試験（MG0003 試験、MG0004 試験及び MG0007 試験の中間結果）の PK、PD、免疫原性及び曝露量反応関係（PK/PD）に関連する結果を M 2.7.2.2.1 項、M 2.7.2.2.2 項、M 2.7.2.2.3 項に記載する。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　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。

ロザノリキシズマブを皮下投与した時の絶対的バイオアベイラビリティは、健康被験者及び ITP を有する被験者を対象とした試験データの母集団 PK 解析により約 67%と推定された。詳細は M 2.7.2.2.4.1 項に記載する。

3.2　製造工程の変更に関するデータ

原薬及び製剤の製造工程の各変更に対して原薬及び製剤間の同等性／同質性試験を実施した（M 3.2.S.2.6 項）。これらの解析結果より、開発プログラムで使用した原薬及び製剤間の同等性／同質性が維持されたことが示された。

開発期間中の製造工程の変更に対する各製剤の PK 試験は実施不要とした。開発期間中、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（表 1-1）。注射用液剤を市販予定製剤として申請する。第 III 相試験の母集団 PK 解析（M 2.7.2.2.4.2.1 項）で製剤（凍結乾燥製剤及び注射用液剤）を共変量として検討した。MG0002 試験及び TP0001 試験で使用された凍結乾燥製剤は、注射用液剤と比較して平均吸収時間が短く、560mg を週 1 回投与後のロザノリキシズマブの定常状態での C_{max} 及び AUC の推定値はそれぞれ、注射用液剤の 111%及び 105%と高いことが判明した。しかし、これらの曝露量の変化は、IgG の低下に臨床的に意味のある変化をもたらさず、560mg を週 1 回投与後の平均最大 IgG 低下率の推定値は凍結乾燥製剤で 72%、注射用液剤で 73%であった。

4. 付録

4.1 分析法バリデーションの一覧

表 4-1　ロザノリキシズマブ濃度分析法のライフサイクル情報

	(PK-1)	(PK-2)
Analyte	Rozanolixizumab	
Validation type	Full	
Validation Report ID (eCTD reference)	[redacted]267108QB02-UP0018rep (Module 5.3.3.1)	NCD3097 (Module 5.3.1.4)
Method ID	MWI3658	4742
Studies (bioanalytical report)	Completed: UP0018 ([redacted]267291QB01), TP0001 (NCD2739), MG0002 (NCD2978)	Completed: UP0060 (NCD3217), UP0106, CIDP01 (NCD3123), CIDP04 (NCD3404), MG0003 (NCD3304) and MG0004 (NCD3414) Ongoing: MG0007
Method authorized for use	Jul 2014 to May 2019	Mar 2019 to Present
Bioanalytical Site	[redacted] ([redacted], UK)	
Matrix	Lithium Heparin Plasma	
Platform	ECLA on the MSD	
Format	Sandwich format using an anti-idiotypic capture and a goat anti-human Kappa light chain antibody for detection.	Sandwich format using an anti-idiotypic rozanolixizumab rabbit monoclonal antibody as capture and detection.
Validation guidance	Guideline on bioanalytical method validation, EMA, Jul 2011 Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, FDA, May 2001	Guideline on bioanalytical method validation, EMA, Jul 2011 Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, FDA, May 2018
Stock reference, lot number, expiration date	UCB7665 lot UCB7665-RS-002, expiration date 10 Jan 2019	UCB7665 lot 229707, expiration date 05 Apr 2020. UCB7665 lot 3108312, expiration date 21 May 2021
Calibration range from LLOQ to ULOQ	0.25 to 5µg/mL (healthy, ITP) 0.325 to 10µg/mL (gMG)	0.2 to 12.8µg/mL (healthy, gMG) 0.4 to 12.8µg/mL (CIDP)
Matrix study population	Healthy, ITP, gMG	Healthy, CIDP, gMG
Links to reports and applicable amendments	The Validation ([redacted]267108QB02 Report) was accompanied with further LTS in NCD2739. The curve range in gMG was optimized in NCD2978	The Validation (NCD3097) was accompanied with a partial validation study (including LTS, critical reagent bridging, and laboratory cross-validation), NCD3266.
Synopsis of amendment history	UCB7665 frozen stability at −80°C (confirmed up to 461 days), curve range optimized to 0.325µg/mL lower limit.	UCB7665 frozen stability at −20°C and −80°C (confirmed up to 233 days and 359 days, respectively). Critical reagents were successfully bridged, and the method was comparable between laboratories (final report pending).

CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; ECLA=electrochemiluminescence assay; eCTD=electronic common technical document; EMA=European Medicines Agency; FDA=Food and Drug Administration; gMG=generalized myasthenia gravis; ID=identification; ITP=immune thrombocytopenia; LLOQ=lower limit of quantification; LTS=long-term stability; MSD=Meso Scale Discovery; PK=pharmacokinetics; ULOQ=upper limit of quantification.

表 4-2　臨床試験で用いた抗ロザノリキシズマブ抗体の分析法

	ADAb-1	ADAb-2	ADAb-3
Analyte	Anti-UCB7665 antibodies		
Method ID	MWI3781	MWI4076	13111
Validation Report ID (eCTD Reference)	[redacted]267109QB02 (Module 5.3.1.4)	NCD2977 (Module 5.3.1.4)	NCD3256 (Module 5.3.1.4)
Validation type	Full	Full	Full

表 4-2　臨床試験で用いた抗ロザノリキシズマブ抗体の分析法（続き）

	ADAb-1	ADAb-2	ADAb-3
Validation guidance	The Guideline on Immunogenicity Assessment, EMEA 2006	Draft immunogenicity guidance FDA, April 2016. The Guideline on Immunogenicity Assessment, EMEA 2006	Immunogenicity guidance FDA, January 2019
Site	[redacted], [redacted], UK		
Used in Studies	UP0018, TP0001 (completed)	MG0002 (completed)	UP0060, UP0106, CIDP01, CIDP04, MG0003, MG0004 (completed), and MG0007 (ongoing)
Tiered analysis approach	No (UP0018 screen only, TP0001 screen and confirmatory)	Yes (screen, confirmatory, titer)	
Matrix	Human lithium heparin plasma		
Platform	MSD		
Assay Format	Semi-Homogeneous bridging Assay. Sample added to Master Mix containing capture and detection reagent. Following incubation, immobilized on an MSD streptavidin plate. Semi-quantitative reporting, units/mL.	Semi-Homogeneous bridging Assay. Sample added to Master Mix containing capture and detection reagent. Following incubation, immobilized on an MSD streptavidin plate. Qualitative reporting of samples against screening assay cut point, and semi-quantitative reporting of sample titers.	
Method change	NA	New critical reagents, implementation of confirmatory and titer tiers	Re-validation following further new critical reagent preparations and recent updates to guidance
Sample pretreatment	1 in 10 in assay buffer	Acid dissociation in 175mM glycine pH 1.5 (1 in 5)	
Capture reagent	0.5µg/mL biotinylated UCB7665 in Master Mix, end in well concentration 0.33µg/mL biotinylated UCB7665.	0.6µg/mL biotinylated UCB7665 in Master Mix, end in well concentration 0.45µg/mL biotinylated UCB7665	
Detection reagent	0.75µg/mL RuSulfo-tagged UCB7665 in Master Mix, end in well concentration 0.5µg/mL RuSulfo-tagged UCB7665	0.6µg/mL RuSulfo-tagged UCB7665 in Master Mix, end in well concentration 0.45µg/mL RuSulfo-tagged UCB7665	
Positive control	Rabbit monoclonal anti-idiotypic antibody to rozanolixizumab (UCB7665) CDR. Selected for use anticipating the CDR of the engineered humanized IgG4 UCB7665 to be the major immunogenic region.		
Negative control	Pooled healthy lithium heparin plasma		
MRD	30-fold	20-fold	
Sensitivity	250ng/mL	100ng/mL (Screen and confirmatory)	Screening: 4.13, 7.66, 10.4ng/mL (50, 95, and 99% CI) Confirmatory: 4.35, 7.92, 10.5 (50, 95, and 99% CI)
Cut point population	51x healthy individuals	51x gMG individuals	56x healthy individuals
Precision	<20% CV in screening controls.		
Selectivity	Selective in healthy and respective disease state. Specificity in hemolyzed or hyperlipidemic samples.		
Stability	24hr at room temperature and between 6 to 9 freeze-thaw cycles		
Drug tolerance	<1.56µg/mL UCB7665 at 250ng/mL PC 25µg/ml UCB7665 at 12500ng/mL PC	At least 100ng/mL PC tolerant to 125µg/mL UCB7665	At least 100ng/mL PC tolerance to 200ug/mL UCB7665
Target tolerance	NA		At least 100ng/mL FcRn

ADAb=anti-drug antibody; CDR=complementarity determining region; CI=confidence interval; CV=coefficient of variation; eCTD=electronic common technical document; EMEA=European Medicines Agency; FcRn=neonatal Fc receptor; FDA=Food and Drug Administration; gMG=generalized myasthenia gravis; ID=identification; Ig=immunoglobulin; MRD=minimum required dilution; MSD=Meso Scale Discovery; NA=not applicable; PC=positive control

表 4-3　臨床試験で用いた中和抗体アッセイのライフサイクル情報

	NAb
Analyte	Neutralizing Anti-Rozanolixizumab Antibodies
Method ID	Technical SOP-AU-0510-NAb-Rozimab-hLi-Hep-Plasma
Validation Report ID (eCTD Reference)	NCD3121 (Module 5.3.1.4)
Validation	Full
Validation Guidance	Immunogenicity guidance, FDA, January 2019 and Immunogenicity guidance, EMA, 2017.
Site	[redacted], [redacted], Germany
Used in Studies	MG0003, MG0004 (completed) MG0007 (ongoing)
Tiered analysis approach	Screen and Titer
Matrix	Human lithium heparin plasma
Platform	MSD
Assay Format	Consecutive assay. Sample incubation on MSD plate coated with biotinylated Rozanolixizumab (capture reagent). Following a wash step Sulfo-Tag™ (Ru2+) labeled target (FcRn) is added to bind the remaining unoccupied biotinylated rozanolixizumab. The plate is read on the MSD Sector Imager. Only if the target can bind to the drug, electrochemiluminescence is emitted and detected by the reader. Therefore, the presence of NAb will reduce the ECL signal in a concentration-dependent manner. Qualitative reporting of samples against screening assay cut point, and semi-quantitative reporting of titers.
Sample pretreatment	1 in 20 in assay buffer
Capture reagent	175ng/mL biotinylated UCB7665
Detection reagent	50ng/mL RuSulfo-tagged FcRn
Positive Control	Rabbit monoclonal anti-idiotypic antibody to rozanolixizumab (UCB7665) CDR. Selected for use anticipating the CDR of the engineered humanized IgG4 rozanolixizumab to be the major immunogenic region.
Negative Control	Pooled healthy lithium heparin plasma
MRD	20-fold
Sensitivity	59.8ng/mL (50% CI) and 113.4ng/mL (99% CI, LPC concentration)
Healthy Cut point population	51x Healthy Individuals
MG Cut point population	100x MG Individuals
Precision	<20% CV in NC controls signal and <20% CV in PC ratios
Selectivity	Selective in healthy and MG disease state samples. Specificity in hemolyzed, Icteric, or hyperlipidemic samples.
Stability	24hr at room temperature, 7 days at 2°C to 8°C and 8 freeze-thaw cycles
Drug tolerance	113.4ng/mL PC (LPC) tolerant to 0.10µg/mL rozanolixizumab 211.6ng/mL PC tolerant to 0.21µg/mL rozanolixizumab 374.7ng/mL PC tolerant to 0.62µg/mL rozanolixizumab 985.7ng/mL PC tolerant to 1.85µg/mL rozanolixizumab 1245ng/mL PC (HPC) tolerant to >1.85µg/mL rozanolixizumab
Target tolerance	≥30ng/mL FcRn

CDR=complementarity determining region; CI=confidence interval; CV=coefficient of variation; eCTD=electronic common technical document; ECL=electrochemiluminescent; EMA=European Medicines Agency; FcRn=neonatal Fc receptor; FDA=Food and Drug Administration; HPC=high positive control; ID=identification; Ig=immunoglobulin; LPC=low positive control; MG=myasthenia gravis; MRD=minimum required dilution; MSD=Meso Scale Discovery; NAb=neutralizing antibody; PC=positive control

4.2 PK の分析法の一覧

表 4-4　分析能の概要（PK-1 分析法）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of an Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Determination of UCB7665 in Human Plasma (Module 4.2.2.1, [redacted]267108QB02)		
Method description	Method validation #1 is an ECLIA (MSD platform) based on a double antibody sandwich ligand binding assay to determine UCB7665 in human plasma. MSD plates were directly coated with a primary antibody (anti-idiotypic rozanolixizumab rabbit monoclonal antibody – "Anti-id 22"). Plates were incubated with sample or calibration standard. UCB7665 in the sample or standard binds to the immobilized antibody on the plate. After removing excess sample or standard by washing, wells were incubated with a SULFO-TAG labelled goat anti-human kappa antibody. During the second incubation, the labeled antibody binds to the immobilized UCB7665. Excess secondary antibody was removed by washing. Read Buffer was added to the plate and the plate was analyzed on the Sector Imager 6000. Current passing through the electrodes on the plate initiates the chemiluminescence conferred by the ruthenium SULFO-TAG label and light is emitted that is measured by a CCD camera in the instrument. The amount of light generated is directly proportional to the amount of secondary antibody bound to the UCB7665 antibody complex, which, in turn, is directly proportional to the amount of UCB7665 in the specimen or standard. The UCB7665 concentration of the unknown specimen was determined by comparing the emitted light from the specimen to the standard curve.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	UCB7665 lot UCB7665-RS-002 (original concentration: 142.7mg/mL) expiration date 10 Jan 2019		
Validated assay range	0.25 to 5µg/mL (healthy, ITP) 0.325 to 10µg/mL (gMG)		
Material used for QCs and concentration	UCB7665 reference material spiked in Lithium Heparin normal human plasma, Levels: 0.156 (anchor QC), 0.25, 0.4, 1, 5, and 10 (anchor QC) µg/mL		
MRDs	1 in 100		
Source and lot of reagents	Capture antibody: anti-idiotypic rozanolixizumab rabbit monoclonal antibody – Anti-id 22. Lot number: EWBE-020164. Source: UCB Celltech, Slough, UK Detection antibody: Goat anti-human kappa polyclonal antibody (product number NB7463); Source: [redacted], UK Matrix: Lithium Heparin Human Plasma (obtained from commercial suppliers and in-house volunteers)		
Regression model and weighting	4 parameters with $1/Y^2$ weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 2 of [redacted]267108QB02 Report
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	−4.2 to 5%	Table 2 of [redacted]267108QB02 Report
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤5.9%	Table 2 of [redacted]267108QB02 Report

表 4-4　分析能の概要（PK-1 分析法）（続き）

Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in QCs VC1, 0.156 µg/mL VC2, 0.4 µg/mL VC3, 1 µg/mL VC4, 5 µg/mL VC5, 10 µg/mL VC200, 0.2 µg/mL VC250, 0.25 µg/mL VC300, 0.3 µg/mL	 −31.0 to 22.9% −0.9 to 7.4% −2.1 to 7.6% 1.2 to 4.6% −6.3 to 3.7% −23.1 to 20.0% −17.2 to 13.7% −11.9 to −8.0%	Table 5 and 7 of [redacted]267108QB02 Report
	Inter-batch %CV VC1, 0.156 µg/mL VC2, 0.4 µg/mL VC3, 1 µg/mL VC4, 5 µg/mL VC5, 10 µg/mL VC200, 0.2 µg/mL VC250, 0.25 µg/mL VC300, 0.3 µg/mL	 ≤24.7% ≤13.9% ≤10.6% ≤20.0% ≤34.0% ≤17.1% ≤14.9% ≤16.7%	Table 5 and 7 of [redacted]267108QB02 Report
Selectivity and matrix effect	Selectivity was assessed in 10 individual human plasma samples at 2 levels (SpA spiked at 2500ng/mL and SpB spiked at 200ng/mL). For SpA, all individuals demonstrated acceptable recovery of UCB7665 with accuracy in the range of −8.9 to 18.5% RE and precision ≤15.3% CV. The equivalent spike of UCB7665 in a matrix-pool returned an accuracy result of 8.8% RE. For SpB, 9/10 individuals demonstrated acceptable recovery of the spiked UCB7665 with accuracy values were in the range of −17.1 to 16% RE (23.5% RE for the individual that failed criteria) and precision ≤12.8% CV. The equivalent spike of UCB7665 in a matrix pool returned an accuracy result of 26.9% RE. This was not considered to the detriment of the data as cumulative data show 20 of 22 spikes meeting the acceptance criteria. The failure in the pool is not representative of the individuals and therefore may be attributable to error introduced experimentally.		Page 18 and Table 8 of [redacted]267108QB02 Report
Interference and specificity	Not assessed.		NA
Hemolysis effect	Hemolytic interference was assessed in 1 lot of human plasma at 2 levels (SpA spiked at 2500ng/mL and SpB spiked at 200ng/mL). For SpA, samples demonstrated acceptable recovery of UCB7665 with accuracy of −5.8% RE and precision of 1.6% CV. For SpB, samples demonstrated acceptable recovery of UCB7665 with accuracy of −9.7% RE and precision of 1.0% CV.		Page 18 and Table 8 of [redacted]267108QB02 Report
Lipemic effect	Hemolytic interference was assessed in 1 lot of human plasma at 2 levels (SpA spiked at 2500ng/mL and SpB spiked at 200ng/mL). For SpA, samples demonstrated acceptable recovery of UCB7665 with accuracy of −19.6% RE and precision of 7.4% CV. For SpB, samples demonstrated acceptable recovery of UCB7665 with accuracy of −9.4% RE and precision of 9.3% CV.		Page 18 and Table 8 of [redacted]267108QB02 Report

表 4-4　分析能の概要（PK-1 分析法）（続き）

Validation parameters	**Method validation summary**	**Source location**
Dilution linearity and hook effect	Dilution linearity: Spiked UCB7665 in human plasma (at 30µg/mL) were analyzed at dilutions between 400 and 50,000-fold. Data show accurate and precise dilution between 400 and 1600-fold with relative error between −9.1 to 16.3% RE and precision ≤14.8% CV. Dilutions from between 3200 and 12800-fold failed to meet acceptance criteria. Spiked UCB7665 in human plasma (at 300µg/mL) data show linear dilution between 5000 and 30,000-fold dilution with relative error between 1.5 to 16.9% RE and precision ≤4.9% CV. The dilution of UCB7665 was therefore demonstrably linear between 100 and 30,000-fold Hook effect (prozone): Not evident up to 1000µg/mL	Page 17, 19 Table 3 and Table 21 of [redacted]267108QB02 Report
Bench-top/process stability	Up to 24hr room-temperature stability observed, accuracy ranged from −3.5 to 15.5% RE. The precision passed the acceptance criteria with %CV ≤6.6%.	Page 19 and Table 16 of [redacted]267108QB02 Report
Freeze-Thaw stability	For 3 and 5 F/T cycle assessments, the precision for each control was within the acceptance criteria with a maximum of ≤5.3% CV and ≤4.7% CV for 3F/T and 5F/T respectively. For 3F/T assessment, the accuracy ranged from −6.7 to 10.0% RE. For 5F/T assessment, the accuracy ranged from −6.6 to 4.5% RE. Data indicate that samples are stable for up to 5 rounds of freeze thaw	Page 19 and Table 13-14 of [redacted]267108QB02 Report
Long-term storage	The stability UCB7665 in human plasma after storage for 30, 58, 101, and 204 days at nominally −80°C was tested met the acceptance criteria up to 101 days storage with accuracy ranging from −15.4 to −0.7% RE and precision ≤4.0% CV. Stability samples did not meet acceptance criteria for the 204-day storage assessment. UCB7665 in human plasma may be considered stable for up to 101 days when stored at nominally −80°C.	Page 19 and Table 17-20 of [redacted]267108QB02 Report
Parallelism	Not assessed	NA
Carry over	Not assessed	NA
Drift	Drift was not observed, with accuracy across the standard curve ranging from −13.0 to −7.1% RE and precision ≤4.3% CV	Page 19 and Table 22 of [redacted]267108QB02 Report
Method performance in study UP0018: Determination of UCB7665 in human plasma samples from clinical study UP0018 by ECLIA (Module 5.3.1.4, LGC267291QB01)		
Assay passing rate	34/48 runs passed (71%)	Page 13 and Table 1-3 of [redacted]267291QB01 Report
Standard curve performance	Cumulative bias range: −1.2 to 3.6% Cumulative precision: ≤9.1% CV	Page 13 and Table 2 of [redacted]267291QB01 Report
QC performance	At QC concentrations within validated curve range: Cumulative bias range: −4.4 to 1.7% Cumulative precision: ≤12.5 CV TE: ≤16.5% (LBA only) Note: Additional QC at 10µg/mL used within study to extend curve range when QC met acceptance criteria (see report).	Page 13 and Table 3 of [redacted]267291QB01 Report

表 4-4　分析能の概要（PK-1 分析法）（続き）

Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 15% of samples which observed concentrations within the range of the assay, therefore 28 study samples were tested with 85.7% of samples meeting the pre-specified criteria.	Page 14, 72 and Table 6 of [redacted]267291QB01 Report
Study sample analysis/stability	All samples were analyzed within the validated long-term stability period of 101 days.	Page 14 of [redacted]267291QB01 Report
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 8. Performance as above.	
Method performance in study TP0001 Determination of UCB7665 in human plasma samples from clinical study TP0001 by ECLIA (Module 5.3.1.4, NCD2739)		
Assay passing rate	31/48 runs passed (65%)	Page 30-31 and Table 1 of NCD2739 Report
Standard curve performance	Cumulative bias range: −0.9 to 1.8% Cumulative precision: ≤7.6% CV	Page 30-31 and Table 12 of NCD2739 Report
QC performance	At QC concentrations within validated curve range: Cumulative bias range: −5.2 to 0.6% Cumulative precision: ≤21.3% CV (at ULOQ, all other QCs observed <20% CV)	Page 30-31 and Table 13 of NCD2739 Report
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 38 study samples (approximately 10% of study samples) with 89.4% of samples meeting the prespecified criteria.	Page 14, 72 and Table 6 of NCD2739 Report
Study sample analysis/stability	All samples were analyzed within the validated long-term stability period of 461 days (longest sample storage was 361 days).	Page 25 of NCD2739 Report
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 8. Performance as above.	
Method performance in study MG0002 Determination of UCB7665 in human plasma samples using an MSD ECL assay to support Phase 2a clinical study MG0002 (Module 5.3.1.4, NCD2978)		
Assay passing rate	24/26 runs passed (92%)	Page 20 and Table 5 of NCD2978 Report
Standard curve performance	Cumulative bias range: −0.8 to 1.8% Cumulative precision: ≤14.7% CV	Page 20 and Table 5 of NCD2978 Report
QC performance	At QC concentrations within validated curve range: Cumulative bias range: −2.2 to 7.0% Cumulative precision: ≤12.9% CV	Page 20 and Table 6 of NCD2978 Report
Method reproducibility	Only 31 of the 571 study samples observed UCB7665 concentration within the assay range (approximately 5% of study samples). These 31 samples were therefore assessed for incurred sample reanalysis, with 93.5% of samples meeting the pre-specified criteria.	Page 21 and Table 8 of NCD2978 Report

表 4-4　分析能の概要（PK-1 分析法）（続き）

Study sample analysis/stability	All samples were analyzed within the validated long-term stability period of 344 days (longest sample storage was 268 days). Stability was subsequently extended to 461 days in subsequent analysis in study TP0001	Page 18 of NCD2978 Report
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 8. Performance as above.	

ANOVA=Analysis of variance; CCD=charge coupled device; CV=coefficient of variation; ECL=electrochemiluminescent; ECLIA=electrochemiluminescence immunoassay analyzer; gMG=generalized myasthenia gravis; ITP=immune thrombocytopenia; LBA=ligand binding assay; LLOQ=lower limit of quantification; MRD=minimum required dilution; MSD=Meso Scale Discovery; NA=not applicable; PK=pharmacokinetic; QC=quality control; RE=relative error; SpA=Surfactant Protein A; SpB=Surfactant Protein B; TE=total error; ULOQ=upper limit of quantification

表 4-5　分析能の概要（PK 分析法 2）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of a pharmacokinetic assay for the detection of UCB7665 in Human Li-Hep Plasma (Module 5.3.1.4, NCD3097) (Long Term Stability in NCD3266)
Method description	Method validation #2 is an ECLIA (MSD platform) based on a double antibody sandwich ligand binding assay to determine UCB7665 in human plasma. MSD Streptavidin 96-well plates are blocked with blocking buffer. Following a wash step, the plate is coated with the capture antibody biotinylated anti-idiotypic antibody for UCB7665 (anti-ID Ab13) and. After washing, sample calibrators and controls are added to the wells and incubated. UCB7665 in the sample or standard binds to the immobilized antibody on the plate. After removing excess sample or standard by washing, wells are incubated with a SULFO-TAG labelled anti-idiotypic antibody for UCB7665. During this incubation, the labelled antibody binds to the immobilized UCB7665. Excess secondary antibody is removed by washing. Read Buffer is added to the plate and the plate is analyzed on the MSD Sector Imager 600. Current passing through the electrodes on the plate initiates the chemiluminescence conferred by the ruthenium SULFO-TAG label and light is emitted that is measured by the CCD camera in the instrument. The amount of light generated is directly proportional to the amount of UCB7665 in the sample/standard. The UCB7665 concentration of the unknown specimen is determined by back-calculating the emitted amount of light from the sample from the standard curve.
Materials used for standard calibration curve and concentration	UCB7665 lot 229707 (original concentration: 141.6 mg/mL) expiration date 05 Apr 2020 UCB7665 lot 3108312 (original concentration: 140 mg/mL) expiration date 21 May 2021
Validated assay range	0.2 to 12.8µg/mL (healthy, MG) 0.4 to 12.8µg/mL (CIDP)
Material used for QCs and concentration	UCB7665 reference material spiked in Lithium Heparin normal human plasma, Levels: 0.2, 0.6, 1.6, 9.6, and 12.8µg/mL
MRDs	1 in 100
Source and lot of reagents	Capture/detection antibody: Anti-idiotypic rozanolixizumab monoclonal antibody – "FcRn anti-ID rabbit IgG 13, PB0000040 (Ab 13)." Lot number: EWBE-010457. Source: UCB Celltech, Slough, UK. This reagent is biotin-conjugated for capture, and SULFO-TAG labelled for detection. Matrix: Lithium Heparin Human Plasma (obtained from commercial suppliers)
Regression model and weighting	4 parameter logistic auto estimate with 1/Y2 weighting

表 4-5　分析能の概要（PK 分析法 2）（続き）

Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	7	Table 8 of NCD3097 Report
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	−5.5 to 5.9%	Table 8 of NCD3097 Report
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤6.3%	Table 8 of NCD3097 Report
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in QCs (ANOVA) LLOQ, 0.2µg/mL Low QC, 0.6µg/mL Mid QC, 1.6µg/mL High QC, 9.6µg/mL ULOQ, 12.8µg/mL	 −1.67% 3.47% 4.67% 10.43% 5.01%	Table 9 of NCD3097 Report
	Inter-batch %CV (ANOVA) LLOQ, 0.2µg/mL Low QC, 0.6µg/mL Mid QC, 1.6µg/mL High QC, 9.6µg/mL ULOQ, 12.8µg/mL Total error % (ANOVA) LLOQ, 0.2µg/mL Low QC, 0.6µg/mL Mid QC, 1.6µg/mL High QC, 9.6µg/mL ULOQ, 12.8µg/mL	 4.51% 4.78% 2.71% 2.61% 3.68% ≤10.46% ≤8.56% ≤9.31% ≤12.94% ≤9.70%	Table 9 of NCD3097 Report
Selectivity and matrix effect	Healthy participants: Selectivity determined in 10 individual plasma samples at LLOQ and High QC level. 10/10 of the spiked samples were within 25% (at LLOQ spike) and 9/10 (at High QC spike) RE. Range of observed bias: LLOQ: −8.0% to 1.6% RE; 15,000ng/mL drug: −2.7% to 16.7% RE.		Page 33 and Table 15-17 of NCD3097 Report
Interference and specificity	FcRn interference tested: ULQC, Up to 200 ng/mL of FcRn: Accuracy: % RE was −10.9% to 7.0%. Precision: Max % CV was 10.4%. LLQC, Up to 10 ng/mL of FcRn: Accuracy: % RE was −19.5 to −4.0%. Precision: Max % CV was 2.3%. LLQC, from 50 ng/mL up to 200 ng/mL of FcRn: Accuracy: % RE was -85.4 to −55.1%. Precision: Max % CV was 1.8%.		Page 35 and Table 20-22 of NCD3097 Report
Hemolysis effect	Blank matrix and hemolyzed matrix controls (with no UCB7665) were BLQ. Accuracy: Haem L (200 ng/mL): 13.0% RE Haem H (9600 ng/mL): 5.2% RE Precision: Haem L (200 ng/mL): 0.3% CV. Haem H (9600 ng/mL): 10.3% CV. No significant hemolysis effect was observed on the quantitation of UCB7665 with up to 2.5 mg/mL of hemoglobin present in the sample.		Page 33 and Table 18 of NCD3097 Report

表 4-5　分析能の概要（PK 分析法 2）（続き）

Validation parameters	Method validation summary	Source location
Lipemic effect	Blank matrix and lipaemic matrix controls (with no UCB7665) were BLQ. Accuracy: Lip L (200 ng/mL): 7.0 % RE Lip H (9600 ng/mL): 5.2 % RE Precision: Lip L (200 ng/mL): 1.3 %CV Lip H (9600 ng/mL): 6.5 %CV No significant triglyceride effect was observed on the quantitation of UCB7665 with up to 4 mg/mL of triglycerides present in the sample	Page 34 and Table 19 of NCD3097 Report
Dilution linearity and hook effect	Dilution linearity: Spiked UCB7665 in human plasma (at 6 levels: 30, 40, 50, 100, 1000, and 2000 µg/mL) were analyzed at dilutions between 10 and 1000- fold (before MRD). Data show accurate and precise dilutions within 20% CV and RE across this range. Hook effect (prozone): Not evident up to 2000µg/mL.	Page 32 and Table 11-13 of NCD3097 Report Page 32 and Table 14 of NCD3097 Report
Bench-top/process stability	Up to 24hr room-temperature stability observed, accuracy ranged from −4.8 to 10.2% RE. The precision passed the acceptance criteria with %CV ≤13.6%.	Page 36 and Table 23-24 of NCD3097 Report
Freeze-Thaw stability	For 3, 5 and 10 F/T cycle assessments, the precision for each control was within the acceptance criteria with a maximum of ≤17.6% CV and the accuracy ranged from −10.4 to 9.0% RE. Data indicate that samples are stable for up to 10 rounds of freeze thaw.	Page 37 and Table 25-27 of NCD3097 Report
Long-term storage	The stability UCB7665 in human plasma after storage for 30 days at nominally −80°C was tested and met the acceptance criteria with accuracy ranging from −8.4 to −0.7% RE and precision ≤5.6% CV. Stability was confirmed up to 359 days.	Page 37 and Table 28 of NCD3097 Report NCD3266
Parallelism	Not assessed	NA
Carry over	Not assessed	NA
Drift	Drift was not observed, with LLOQ precision: Across columns: ≤2.6% CV Across rows: ≤2.9% CV	Page 38 and Table 33 of NCD3097 Report
Method performance in study UP0060 Determination of UCB7665 in Healthy Human Plasma (Caucasian, Chinese, and Japanese populations), using the MSD Platform in Support of Sample Evaluation in Study UP0060 (NCD3217)		
Assay passing rate	87.9%	Page 13 and Table 1 of NCD3217 Report
Standard curve performance	Cumulative bias range: −6.3% to 6.3% Cumulative precision: ≤5.4% CV	Page 13 and Table 2 of NCD3217 Report
QC performance	At QC concentrations within validated curve range: Cumulative bias range: −1.3 to 2.2% Cumulative precision: ≤8.1% CV TE: ≤10.3% (LBA only)	Page 13 and Table 3 of NCD3217 Report

表 4-5　分析能の概要（PK 分析法 2）（続き）

Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 10% of samples, therefore 63 study samples were tested with 95% of samples meeting the prespecified criteria.	Page 13 and Table 7 of NCD3217 Report
Study sample analysis/stability	624/630 samples were analyzed within the validated long-term stability period of 343 days (at the time of report finalization, up to 343 days stability was confirmed). 6 samples analyzed outside of stability were reported for information only in a separate report table.	Page 13 and Table 5, Appendix 6 of NCD3217 Report
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 6. Performance as above.	

ANOVA=Analysis of variance; BLQ=Below limit of quantification; CCD=charge coupled device; CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; CV=coefficient of variation; ECLIA=electrochemiluminescence immunoassay analyzer; FcRn=neonatal Fc receptor; Ig=immunoglobulin; ID=identification; LBA=ligand binding assay; LLOQ=lower limit of quantification; MG=myasthenia gravis; MRD=minimum required dilution; MSD=Meso Scale Discovery; PK=pharmacokinetic; QC=quality control; RE=relative error; TE=total error; ULOQ=upper limit of quantification

表 4-6　分析法の変更及びクロスバリデーションの結果

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Validation of an ECLIA for the Determination of UCB7665 in Human Plasma (Module 5.3.1.4, NCD2739 and NCD2978)		
Changes in method	Further LTS in NCD2739. The curve range in MG was optimized in NCD2978.		
New validated assay range if any	Original Range validated in Method #1: 0.25 µg/mL to 5 µg/mL. Updated range for NCD2978: 0.325 µg/mL to 10 µg/mL (MG disease state)		
Validation parameters	Cross-validation performance		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	−0.8 to 1.8%	Page 20 and Table 5 of NCD2978 Report
	Cumulative precision (% CV) from LLOQ to ULOQ	≤14.7%	Page 20 and Table 5 of NCD2978 Report
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in 4 QCs	−2.2 to 7.0%	Page 20 and Table 6 of NCD2978 Report
	Inter-batch % CV	≤12.9%	Page 20 and Table 6 of NCD2978 Report
	Percent TE	NA	NA
Cross-validation	NA		NA
List other parameters	Stability extended up to 461 days		Page 14 and Table 2 of NCD2978 Report

CV=coefficient of variation; ECLIA=electrochemiluminescence immunoassay analyzer; LLOQ=lower limit of quantification; LTS=long-term stability; MG=myasthenia gravis; NA=not applicable; QC=quality control; TE=total error; ULOQ=upper limit of quantification

目次

1. 背景及び概観 7
1.1 臨床薬理プログラムの概観 9
1.2 ヒト生体試料を用いた in vitro 薬物動態試験の概観 12
1.3 主な臨床薬理評価 13
1.3.1 薬物動態評価 13
1.3.2 薬力学評価 13
1.3.3 免疫学的評価 13
1.4 臨床プログラムで用いた用量 14
1.4.1 第 III 相 gMG 臨床試験プログラムの用量設定根拠 14
2. 個々の試験結果の要約 17
2.1 第 I 相臨床試験 17
2.1.1 UP0018 試験［UP0018 CSR］ 17
2.1.1.1 薬物動態の結果 17
2.1.1.2 薬力学の結果 18
2.1.1.3 免疫学的評価の結果 19
2.1.1.4 結論 20
2.1.2 UP0060 試験［UP0060 CSR］ 20
2.1.2.1 薬物動態の結果 20
2.1.2.2 薬力学の結果 21
2.1.2.3 免疫学的評価の結果 22
2.1.2.4 結論 23
2.2 第 II 相臨床試験 23
2.2.1 MG0002 試験［MG0002 CSR］ 23
2.2.1.1 薬物動態の結果 23
2.2.1.2 薬力学の結果 23
2.2.1.3 免疫学的評価の結果 25
2.2.1.4 結論 25
2.2.2 TP0001 試験［TP0001 CSR］ 25
2.2.2.1 薬物動態の結果 26
2.2.2.2 薬力学の結果 26
2.2.2.3 免疫学的評価の結果 27
2.2.2.4 結論 27
2.3 第 III 相臨床試験 27
2.3.1 MG0003 試験［MG0003 CSR］ 27
2.3.1.1 薬物動態の結果 27
2.3.1.2 薬力学の結果 29
2.3.1.3 免疫学的評価の結果 30
2.3.1.4 結論 31
2.3.2 MG0004 試験［MG0004 CSR］ 31
2.3.2.1 薬物動態の結果 31
2.3.2.2 薬力学の結果 31
2.3.2.3 免疫学的評価の結果 32

2.3.2.4 結論 33
2.3.3 MG0007 試験［MG0007 Interim CSR］ 33
2.3.3.1 薬物動態の結果 33
2.3.3.2 薬力学の結果 33
2.3.3.3 免疫学的評価の結果 38
2.3.3.4 結論 39
2.4 ロザノリキシズマブの母集団薬物動態／薬力学解析 39
2.4.1 ロザノリキシズマブの探索的母集団薬物動態／薬力学解析 39
2.4.2 ロザノリキシズマブの母集団薬物動態／薬力学解析 40
2.4.2.1 薬物動態及び薬力学解析 41
2.4.2.2 曝露-有効性解析 42
2.4.2.3 共変量の臨床的意義 44
2.4.2.4 用量-曝露-安全性解析 49
2.5 グラフを用いた追加の曝露-反応解析 50
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 53
3.1 薬物動態 53
3.1.1 吸収 54
3.1.2 分布 54
3.1.3 排泄 54
3.2 薬力学 54
3.2.1 血清中総 IgG 及び IgG サブクラス 55
3.2.1.1 日本人集団の血清中総 IgG 及び IgG サブクラス 55
3.2.2 MG 特異的自己抗体 59
3.2.3 有効性スコアとの関連性 61
3.3 内因性要因 61
3.3.1 体重 61
3.3.2 年齢及び性別 62
3.3.3 人種及び民族 62
3.3.3.1 民族的要因の影響度 63
3.3.4 腎機能障害 63
3.3.5 肝機能障害 64
3.4 外因性要因 64
3.4.1 ロザノリキシズマブの他剤への影響 64
3.4.1.1 IgG 治療用抗体、Ig 製剤及び Fc 融合蛋白 64
3.4.1.2 蛋白結合率の高い薬剤 64
3.4.1.3 CYP 系で代謝される薬剤 65
3.4.1.4 ワクチン 65
3.4.2 他剤のロザノリキシズマブへの影響 65
3.4.2.1 CYP 又はトランスポーターを介した薬物相互作用 65
3.4.2.2 副腎皮質ステロイド 66
3.4.2.3 Ig 製剤 66
3.5 未投与／投与遅延時の推奨投与方法 66
4. 特別な試験 69
4.1 免疫原性 69

5. 付録 70
5.1 本文中に含めなかった図表 70

表

表 1-1 ロザノリキシズマブの臨床薬理評価に用いた試験（完了及び実施中）の概要 10
表 1-2 ロザノリキシズマブの臨床薬理評価に用いた母集団 PK/PD 解析モデルの概要 12
表 1-3 gMG を対象とした第 III 相試験での体重カテゴリごとに規定した固定用量 14
表 2-1 血漿中ロザノリキシズマブ濃度の四分位範囲別の PD、有効性及び安全性の結果 – MG0003 試験（RS） 51
表 3-1 gMG を有する全体集団と日本人集団にロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当を SC 投与した時の投与群別血清中総 IgG 濃度及び IgG サブクラス濃度のベースラインからの最大変化率（中央値） – MG0003 試験 58
表 3-2 gMG を有する被験者にロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当を SC 投与した時の総 IgG 濃度、抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体濃度のベースラインからの最大変化率（Pool S2） 60
表 3-3 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 63
表 5-1 健康被験者並びに gMG 及び ITP を有する被験者を対象としたロザノリキシズマブの薬物動態の要約 71
表 5-2 健康被験者並びに gMG 及び ITP を有する被験者の総 IgG パラメータの要約 72
表 5-3 gMG を有する被験者の抗 AChR 抗体濃度のベースラインからの変化率の要約 76
表 5-4 CL0460 母集団 PK/PD 解析による PK/PD パラメータの予測値 78
表 5-5 CL0534 最終母集団 PK-IgG 解析による IgG パラメータ予測値 79
表 5-6 CL0534 最終母集団 PK/PD 解析による MG-ADL 総スコアの予測値 79
表 5-7 CL0562 最終母集団 PK-tIgG-AChR-MuSK 解析による予測値 80
表 5-8 CL0562 最終母集団 PK/PD 解析による AChR-MG-ADL モデル予測値 81
表 5-9 CL0562 最終母集団 PK/PD 解析による MuSK-MG-ADL モデル予測値 81

図

図 1-1 ロザノリキシズマブの体重カテゴリごとに規定した用量（7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当）を 6 週間投与時の総 IgG 濃度のベースラインからの変化率 16
図 1-2 ロザノリキシズマブの体重カテゴリごとに規定した用量（7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当）並びに体重当たりの用量（7 又は 10mg/kg）を 6 週間投与時の総 IgG 濃度のベースラインからの最大変化率のシミュレーション 17
図 2-1 血漿中ロザノリキシズマブ濃度時間推移（幾何平均値及び 95%CI） – UP0018 試験（PK-PPS） 18
図 2-2 総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率の推移 – UP0018 試験（FAS） 19
図 2-3 民族群別の 7 及び 10mg/kg を SC 投与時の血漿中ロザノリキシズマブ濃度-時間プロファイルの幾何平均値（95%CI） – UP0060 試験（PK-PPS） 21
図 2-4 民族群別のロザノリキシズマブ 7 及び 10mg/kg を SC 投与時の総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率の推移（95%CI） – UP0060 試験（PD-PPS） 22
図 2-5 血清中 IgG 濃度の平均変化率の推移 – MG0002 試験（PD-PPS） 24
図 2-6 総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率の推移 – TP0001 試験（FAS） 26

図 2-7 投与量別の血漿中ロザノリキシズマブ濃度の幾何平均値の推移 – MG0003 試験（PK-PPS） 28
図 2-8 投与量別の総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率の推移 – MG0003 試験（SS） 29
図 2-9 投与群及び治療サイクル別血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率（中央値）の推移 – MG0007 試験（SS） 35
図 2-10 来院及び用量別の IgG のベースラインからの変化率に対する MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量及びモデルによる推定値 – MG0003 試験 43
図 2-11 標準的な被験者と比較したロザノリキシズマブの C_{max} 及び AUC 比に及ぼす共変量の影響のフォレストプロット 47
図 2-12 IgG のベースラインからの変化率の予測値に及ぼす共変量の影響 48
図 2-13 MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の予測値に及ぼす共変量の影響 49
図 2-14 血漿中ロザノリキシズマブ濃度の四分位範囲別の PD 及び有効性評価項目 – MG0003 試験（RS） 52
図 2-15 血漿中ロザノリキシズマブ濃度の四分位範囲別の全 TEAE 発現率 – MG0003 試験 53
図 3-1 gMG を有する全体集団と日本人集団の投与群別血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率（中央値）の推移 – MG0003 試験 56
図 3-2 gMG を有する全体集団と日本人集団の投与群別血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率（被験者別）の推移 – MG0003 試験 57
図 3-3 MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移 – MG0003 試験 62
図 3-4 ロザノリキシズマブ 560mg を週 1 回、6 週間投与時に未投与又は投与遅延時の血漿中ロザノリキシズマブ濃度のシミュレーション 68
図 3-5 ロザノリキシズマブ 560mg を週 1 回、6 週間投与時に未投与又は投与遅延時の総 IgG 濃度のベースラインからの変化率のシミュレーション 69

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
$AUC_{(0-t)}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration	0 時間から最終定量時点までの血漿中濃度－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
AUEC	Area under the effect curve	効果時間曲線下面積
BLQ	Below the limit of quantification	定量下限未満
$C_{48h,ss}$	Plasma concentration 48 hours after administration at steady state	定常状態の投与後 48 時間の血漿中濃度
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
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過率
E_{max}	Maximum effect	最大効果
$E_{max,MGADL}$	Maximum effect on MG-ADL at a complete reduction of total IgG	総 IgG 濃度最大低下時の MG-ADL に対する最大効果
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FOCE	First-order conditional estimation with interaction method	—
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
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
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
MAT	Mean absorption time	平均吸収時間
MG	Myasthenia gravis	重症筋無力症

略語（略称）	内容	
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living	重症筋無力症-日常生活動作
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
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PK-tIgG	PK-PD model for total IgG	総 IgG の PK/PD モデル
PLEX	Plasma exchange	血漿交換療法
QMG	Quantitative myasthenia gravis	定量的重症筋無力症
QT	—	心電図上の Q 波と T 波の間の時間
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using the Fridericia method	Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
SC	Subcutaneous(ly)	皮下
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

1. 背景及び概観

ロザノリキシズマブ（UCB7665）は、免疫グロブリン（Ig）G 自己抗体介在性疾患患者の病原性 IgG 濃度を低下させることを目的とする、胎児性 Fc 受容体（FcRn）阻害剤として開発中のヒト化モノクローナル抗体である。

UCB は全身型重症筋無力症（gMG）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臨床薬理プログラムでは、健康被験者及び gMG を有する被験者を対象に、ロザノリキシズマブの薬物動態（PK）、薬力学（PD）、免疫原性、用量-曝露-反応関係及び用量-曝露-安全性特性を評価した。

臨床薬理プログラムから得られた主な結果は以下のとおりである。

- 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 及び PD（総 IgG）は同様であった
- ロザノリキシズマブは、皮下（SC）投与後約 2 日に C_{max} に達した。ロザノリキシズマブは 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ことから、投与後 1 週間の血漿中ロザノリキシズマブ濃度は概して定量下限未満（BLQ）となる
- 母集団 PK 解析により、ロザノリキシズマブを SC 投与した時の絶対的バイオアベイラビリティは 67%と推定された
- 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 を示す。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。臨床用量である 7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当の投与では、主に標的介在性の経路で消失し、FcRn を介さない線形の CL/F で示される消失は少ない（20%未満）と考えられる
- 母集団解析で、体重 76kg（PK/PD データセットの体重の中央値）の標準的な gMG 患者では、FcRn を介さない線形の CL/F 及び V/F はそれぞれ 0.89L/day 及び 6.6L と推定された
- 第 I 相、第 II 相及び第 III 相試験を通じた曝露及び総 IgG データの母集団 PK/PD 解析により、体重、中和抗体（NAb）陽性、凍結乾燥製剤、免疫性血小板減少症（ITP）患者及びベースラインの副腎皮質ステロイド使用は統計学的に有意な共変量であることが示された。これらの共変量によりロザノリキシズマブの曝露量が増加又は減少したが、総 IgG に及ぼす影響はわずかであり、臨床的な影響を及ぼすとは考えられなかった。年齢（18～89 歳）、性別及び人種（アジア人とアジア人以外）は、ロザノリキシズマブの PK 及び PD に影響を及ぼさなかった
- ロザノリキシズマブは、内因性 IgG と同様に異化経路により低分子ペプチドとアミノ酸に分解されると考えられる。腎機能障害及び肝機能障害を評価するための試験は実施しなかったが、腎機能障害及び肝機能障害はロザノリキシズマブの PK に影響を及ぼさないと考えられる。母集団 PK 解析で、腎機能検査値［推算糸球体濾過率（eGFR）38.2～161mL/min/1.73m^2］又は肝生化学及び肝機能検査値（ALT、AST、ALP 及びビリルビン）が FcRn を介さない線形の CL/F に及ぼす臨床的に重要な影響は認められなかった
- ロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当を週 1 回、合計 6 回 SC 投与した時、血清中総 IgG 濃度は速やかに低下し、かつ低下したまま推移した。総 IgG 濃度は投与後 1 週間以

内に顕著に低下し、3 週間でベースラインからの最大低下率が約 70%に達した。総 IgG 濃度は、投与中止後約 8 週間でベースライン付近まで回復した。低下率はいずれの IgG サブタイプでも同様であった。gMG 患者では、重症筋無力症（MG）特異的自己抗体［抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体及び抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ（MuSK）抗体］は総 IgG と同様に低下した。いずれの治療サイクルでも、総 IgG 及び MG 特異的自己抗体の再現性のある低下が認められた

- 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、曝露量と治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）との間に意味のある関連は認められなかった
- プラセボ対照試験である MG0003 試験及び長期継続投与試験である MG0007 試験で、1 サイクル投与後にロザノリキシズマブ群の 27.1%（42/155 例）に抗ロザノリキシズマブ抗体（抗薬物抗体：ADA）が発現し、10.3%（16/155 例）は NAb と判定された。投与再開後、サイクル 5 終了時に ADA 及び NAb はそれぞれ 65.0%（13/20 例）及び 50.0%（10/20 例）の被験者に発現した。治療サイクルを通して、免疫原性は PK 及び PD に対して臨床的に重要な影響を及ぼさず、有効性及び安全性への影響も認められなかった
- ロザノリキシズマブの薬物相互作用臨床試験は実施しなかった
  - ロザノリキシズマブはシトクロム P450（CYP）による代謝を受けず、サイトカイン濃度に影響を与えないと考えられる。CYP 酵素の基質、誘導薬又は阻害薬との併用による相互作用の可能性は低い
  - 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、トランスポーターを介さない PK である。トランスポーターの基質、誘導薬又は阻害薬との併用による相互作用の可能性は低い
  - ロザノリキシズマブはアルブミン値に臨床的に重要な影響を与えないことから、蛋白結合率が高い薬剤の PK に臨床的に重要な影響を与える可能性は低い
  - ロザノリキシズマブは、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る可能性がある。ロザノリキシズマブ投与 2 週間後では、これらの薬剤の PK 又は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。IgG 製剤及び Fc-ペプチド融合蛋白を併用する場合、ロザノリキシズマブ投与 2 週間後に投与を開始し、効果減弱を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投与中のワクチン接種に関する臨床試験は実施しておらず、ワクチンに対する反応は不明である。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化生ワクチン又は生ワクチン接種は推奨しない
  - ヒト Ig 製剤の投与は、エンドソームでの FcRn によるモノクローナル抗体リサイクリング機構に干渉し、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

1.1 臨床薬理プログラムの概観

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（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、健康被験者を対象としたヒト初回投与試験（UP0018 試験、2.1.1 項）、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の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価した試験（UP0060 試験、2.1.2 項）及び健康被験者を対象に手動又はシリンジポンプで投与した時のロザノリキシズマブの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価した試験（UP0106 試験、本試験は実施中であるが、コホートデータの一部をモデリング及びシミュレーションに用いた。2.4.2 項）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。これらの試験は、gMG を有する被験者を対象とした第 IIa 相試験（MG0002 試験、2.2.1 項）、持続性又は慢性の一次性 ITP を有する被験者を対象とした第 II 相試験（TP0001 試験、2.2.2 項）及び gMG を有する被験者を対象とした 3 つの第 III 相試験［1 つの二重盲検プラセボ対照試験（MG0003 試験、2.3.1 項）及び 2 つの非盲検継続投与試験（MG0004 試験及び MG0007 試験、2.3.2 項及び 2.3.3 項）］であった。なお、MG0007 試験は実施中である。

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（CIDP）を有する被験者を対象とした、完了した 2 つの第 II 相試験で得られた臨床薬理データは、本申請に関連しないと考えられることから、本概要には含めなかった。CIDP01 試験の被験者では、ロザノリキシズマブ投与開始直前の Ig 療法の使用によりベースラインの IgG 濃度が高く、ロザノリキシズマブに対する PD 反応に影響を与えた可能性がある。CIDP を対象とした臨床試験の免疫原性の結果を免疫原性に関する統合概要（ISI）に示した。

ロザノリキシズマブの臨床薬理評価に用いた試験の概要を表 1-1 に示した。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。

ロザノリキシズマブは未変化体として尿中又は便中に排泄されないと考えられることから、腎機能障害及び肝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を含むモノクローナル抗体は、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 CYP による代謝又はトランスポーター誘導性の分解を受けず、サイトカイン濃度に影響を与えないと考えられることから、特定の薬物間相互作用試験は実施しなかった。

QTc 延長試験は実施しなかった。医薬品規制調和国際会議（ICH）E14 ガイドラインにより、ロザノリキシズマブを含むモノクローナル抗体は、イオンチャネルの直接的な相互作用の可能性が低いことから、QT/QTc 試験は必須とされていない。QT 間隔に対するロザノリキシズマブの影響は、各臨床試験で評価した。gMG を対象とした第 III 相 MG0003 試験及び MG0007 試験では、QTcF が 500msec 又はベースラインからの変化量が 60msec 以上の被験者はいなかった（M 2.7.4.4.1 項）。

表 1-1　ロザノリキシズマブの臨床薬理評価に用いた試験（完了及び実施中）の概要

試験番号（相） ［状態］	内容	デザイン	ロザノリキシズマブの用量／投与経路	被験者数
第 I 相試験				
UP0018 試験（第 I 相） ［完了］	安全性、PK 及び PD を評価するヒト初回投与試験	被験者及び治験責任医師盲検、無作為化、プラセボ対照	単回投与：1、4 又は 7mg/kg IV 又は SC	合計：49 例 RLZ：36 例 プラセボ：13 例
UP0060 試験（第 I 相） ［完了］	日本人、中国人及び白人被験者を対象に安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する	被験者及び治験責任医師盲検、無作為化、プラセボ対照	単回投与：4、7 又は 10mg/kg SC	合計：65 例 日本人被験者 RLZ：16 例 プラセボ：6 例 中国人被験者 RLZ：16 例 プラセボ：4 例 白人被験者 RLZ：17 例 プラセボ：6 例
UP0106 試験 （第 I 相）［実施中］	手動又はシリンジポンプで投与した時の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する	被験者及び治験責任医師盲検、無作為化、プラセボ対照	単回投与：280 又は 560mg SC	合計：32 例 RLZ：24 例 プラセボ：8 例
第 II 相試験				
MG0002 試験 （第 IIa 相）［完了］	有効性、安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する	被験者及び治験責任医師盲検、無作為化、プラセボ対照	反復投与： 投与期間 1（週 1 回）：7mg/kg×3 投与期間 2（週 1 回）：7mg/kg×3 又は 4mg/kg×3 SC	合計：43 例 投与期間 1 RLZ：21 例 プラセボ：22 例 投与期間 2 プラセボ-RLZ 7mg/kg：11 例 プラセボ-RLZ 4mg/kg：11 例 RLZ 7mg/kg-7mg/kg：10 例 RLZ 7mg/kg-4mg/kg：10 例
TP0001 試験（第 II 相） ［完了］	安全性、忍容性、有効性、PK 及び PD を評価する	非盲検	反復投与（週 1 回）：4mg/kg×5、7mg/kg×3、10mg/kg×2 単回投与：15mg/kg、20mg/kg SC	合計：66 例 反復投与 RLZ 4mg/kg×5：15 例 RLZ 7mg/kg×3：15 例 RLZ 10mg/kg×2：12 例 単回投与 RLZ 15mg/kg：12 例 RLZ 20mg/kg：12 例

表 1-1　ロザノリキシズマブの臨床薬理評価に用いた試験（完了及び実施中）の概要（続き）

試験番号（相） ［状態］	内容	デザイン	ロザノリキシズマブの用量／投与経路	被験者数
第 III 相試験				
MG0003 試験（第 III 相） ［完了］	有効性、安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する	二重盲検、無作為化、プラセボ対照	反復投与（週 1 回）： 7mg/kg 相当×6 又は 10mg/kg 相当×6 SC	合計：200 例 RLZ 7mg/kg 相当：66 例 RLZ 10mg/kg 相当：67 例 プラセボ：67 例
MG0004 試験（第 III 相） ［完了］	安全性、忍容性、有効性、PK 及び PD を評価する	非盲検、無作為化	反復投与（週 1 回）52 週間： 7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当 SC	合計：71 例 RLZ 7mg/kg 相当：35 例 [a] RLZ 10mg/kg 相当：36 例 [a]
MG0007 試験（第 III 相） ［実施中］	安全性、忍容性、有効性、PK 及び PD を評価する	非盲検、無作為化 [b]	反復投与（6 週間の治療サイクル、週 1 回）：7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当 SC	合計：157 例 RLZ 7mg/kg 相当 79 例 [c] RLZ 10mg/kg 相当：78 例 [c]

IV=静脈内、PD=薬力学、PK=薬物動態、RLZ=ロザノリキシズマブ、SC=皮下

a Number of study participants initially assigned to this treatment.

b Partially randomized (for 105 study participants entering MG0007 directly from MG0003).

c Number of study participants assigned to this treatment for the first treatment cycle.

臨床試験の結果に加え、母集団 PK/PD 解析モデルを開発した（表 1-2）。

1 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（2.4.1 項）。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（1.4.1 項）。

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 試験で得られた重症筋無力症-日常生活動作（MG-ADL）総スコアに基づく母集団 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、gMG を有する被験者集団を対象に、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、結果を 2.4.2 項に示した。

曝露量-有効性［MG-ADL 及び定量的重症筋無力症（QMG）］関係、曝露量-PD（IgG 低下）関係、及び曝露量-安全性（すべての TEAE）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。結果を 2.5 項に示した。

表 1-2　ロザノリキシズマブの臨床薬理評価に用いた母集団 PK/PD 解析モデルの概要

Report number	Description	Study number(s)	Phase
CL0460 and addendum	Exploratory population PK-PD model on observed PK and total IgG data Simulations to support Phase 3 dose selection	UP0018, UP0060	1
		TP0001 (MG0002 used for external validation)	2
CL0534 and addendum	Population PK-PD model on observed PK, total IgG, and MG-ADL data Simulations for missed or delayed dose	UP0018, UP0060, UP0106	1
		MG0002, TP0001	2
		MG0003, MG0004 (MG0002 and MG0007 used for external validation)	3
CL0562	Population PK-PD model on observed disease-specific autoantibody and MG-ADL data	MG0002, MG0003, MG0004	2, 3
CL0565	Additional assessment of the MG-ADL model from CL0534	MG0003, MG0004 (MG0002 used for external validation)	2, 3

IgG=immunoglobulin G; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; NA=not applicable; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics

1.2　ヒト生体試料を用いた in vitro 薬物動態試験の概観

ヒト生体試料を用いた in vitro での PK 試験は実施しなかった。ロザノリキシズマブはヒト化抗 FcRn モノクローナル抗体であり、CYP による代謝を受けず、サイトカイン濃度に影響を与えないと考えられる。更に、トランスポーターによる影響も受けないと考えられることから、in vitro の CYP 又はトランスポーターを介した薬物相互作用試験は実施しなかった。

また、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、特別に設計されていることから、血漿中蛋白質結合試験は実施しなかった。すべての臨床試験でアルブミン値をモニタリングし、gMG を対象とした第 III 相試験で得られた結果を M 2.7.4.3.2.6 項に示した。ロザノリキシズマブ投与期間中に、アルブミン値がわずかに低下したが、臨床的に重要な低下ではなかったことから、蛋白結合率が高い薬剤の PK に対してロザノリキシズマブによる臨床的に重要な影響は予想されない。

1.3 主な臨床薬理評価

1.3.1 薬物動態評価

UP0018 試験、UP0060 試験及び UP0106 試験では、個々のロザノリキシズマブ濃度-時間データを頻回採血で収集し、ノンコンパートメント解析を用いて PK パラメータを算出した。TP0001 試験、MG0002 試験、MG0003 試験、MG0004 試験及び MG0007 試験では、スパースサンプリングにより PK 検体を採取した。バリデーションされた薬物抗イディオタイプ抗体ブリッジングアッセイを用いて血漿中ロザノリキシズマブ濃度を定量した（ロザノリキシズマブ濃度測定法の詳細は M 2.7.1.1.2.1 項を参照）。

個々の臨床試験の PK の解析方法については各治験総括報告書（CSR）に示した（M 5.3 項 試験報告書及び関連情報 各 CSR）。また、ロザノリキシズマブの PK 特性を裏付ける 2 つの母集団 PK 解析を実施した（2.4.1 項及び 2.4.2.1 項）。

1.3.2 薬力学評価

有効性を裏付けるエビデンスとして、gMG の病態生理に関連するロザノリキシズマブの PD 効果を評価した。ロザノリキシズマブの作用機序と一致して、IgG の異化亢進により MG 特異的自己抗体が減少し、それに伴い臨床徴候及び臨床症状が改善すると考えられた（M 2.6.2.2 項）。総 IgG 及び IgG サブクラス（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）の血中濃度及び血清中濃度に対するロザノリキシズマブの効果を、すべての臨床試験で探索的に評価した（総 IgG 濃度のみを評価した UP0106 試験を除く）。

MG0002 試験、MG0003 試験、MG0004 試験及び MG0007 試験で、MG 特異的自己抗体（抗 AChR 抗体陽性被験者では抗 AChR 抗体、抗 MuSK 抗体陽性被験者では抗 MuSK 抗体）に対するロザノリキシズマブの効果を評価した。MG の診断を裏付けるため、抗 AChR 抗体又は抗 MuSK 抗体を検出する臨床検査を実施した。その後、同じアッセイを用いて、ロザノリキシズマブの PD 効果を評価するため、抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体を探索的に定量した。しかし、縦断的定量解析に対する本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、ベースラインの血清反応陽性／陰性の判定以上の MG 特異的自己抗体データの解釈は限定的であった。

実施した解析の詳細を各 CSR に示した（M 5.3 項 試験報告書及び関連情報）。MG0003 試験、MG0004 試験及び MG0007 試験の PD データを統合して反復治療サイクル後のロザノリキシズマブの PD プロファイルを評価した（3.2 項）。更に、母集団 PK/PD 解析を実施し、総 IgG 及び MG 特異的自己抗体の PK/PD 関係及び有効性の主要評価項目である MG-ADL 総スコアとの関連性を評価した（2.4.1 項、2.4.2.2 項及び 2.4.2.3 項）。

1.3.3 免疫学的評価

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 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）。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 ISI に示し、その要約を 4.1 項に示した。

その他の免疫学的評価として、UP0106 試験を除くすべての試験で、ロザノリキシズマブが免疫学的サブタイプ（IgA、IgE 及び IgM）濃度に及ぼす影響を評価した。UP0018 試験、UP0060 試験、

UP0106 試験、MG0002 試験、MG0003 試験及び MG0004 試験では、ロザノリキシズマブが抗破傷風特異的 IgG 抗体価に及ぼす影響を評価した。UP0018 試験、UP0060 試験、UP0106 試験及び MG0002 試験では、ロザノリキシズマブが抗インフルエンザ A 型ウイルス特異的 IgG 抗体価に及ぼす影響を評価した。

1.4 臨床プログラムで用いた用量

申請するロザノリキシズマブの投与経路は SC 投与である。ヒト初回投与試験である UP0018 試験で認められたロザノリキシズマブを静脈内（IV）投与及び SC 投与した時の安全性プロファイル（M 2.7.4.2.1.11.3 項）に基づき、その後のロザノリキシズマブの臨床開発プログラムでは、SC 投与製剤の開発を進めることとした。

UP0018 試験、UP0060 試験、MG0002 試験及び TP0001 試験では、被験者の体重に基づいて算出した（mg/kg）正確な用量を投与した。MG0003 試験、MG0004 試験及び MG0007 試験では、体重で層別化し、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）別に固定用量で投与した。体重カテゴリごとに規定した固定用量は、7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当とした（表 1-3）。gMG を対象とした第 III 相プログラムで用いた用量の設定根拠を以下に示す。UP0106 試験の被験者には、280 又は 560mg の固定用量で投与した。ロザノリキシズマブはシリンジポンプを用いて右又は左下腹部へ SC 投与した。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの助言に基づき、体重カテゴリごとに規定した 7mg/kg 相当の固定用量を申請することとした。7mg/kg 相当の固定用量は、日本人の gMG 患者に対する推奨用量として、gMG を対象としたピボタルな第 III 相試験（MG0003 試験）で有効性が示されている。臨床的有効性及び安全性データから総合的に、申請する 7mg/kg 相当の固定用量の良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された（M 2.7.3.4 項）。MG0003 試験では、検討したロザノリキシズマブの 2 用量（7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当）共に、頑健な臨床的有効性及び許容可能な安全性プロファイルが認められたが、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は認められなかった。

表 1-3 gMG を対象とした第 III 相試験での体重カテゴリごとに規定した固定用量

	Rozanolixizumab doses in Phase 3 program	
Body weight	**≈7mg/kg**	**≈10mg/kg**
≥35 to <50kg	280mg	420mg
≥50 to <70kg	420mg	560mg
≥70 to <100kg	560mg	840mg
≥100kg	840mg	1120mg

≈=approximate dose; gMG=generalized myasthenia gravis

1.4.1 第 III 相 gMG 臨床試験プログラムの用量設定根拠

MG0003 試験、MG0004 試験及び MG0007 試験では、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）別に固定用量で投与した。体重カテゴリごとに規定した固定用量は、7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当とした（表 1-3）。体重カテゴリ別の用量設定は、投与及び調製を簡便にするために導入された。体重カテゴリごとに規定した用量は、UP0018 試験、MG0002 試験及び TP0001 試験で体重の範囲を通じて認められた、体重当たりの用量

（mg/kg）による有効性及び安全性データと共に、PD（IgG）に対する効果が再現されるよう選択された。

用量の設定根拠を以下に示した。

- 第 II 相試験である MG0002 試験で、7mg/kg の反復投与により臨床データに意味のある改善が認められた
- MG0002 試験及び TP0001 試験で、7 及び 10mg/kg の反復投与により、総 IgG 濃度がベースラインから約 70%低下し、期待された PD データが得られた
- 母集団 PK/PD 解析によるシミュレーションの結果、総 IgG 濃度は体重カテゴリごとに規定した用量と体重当たりの用量で同様に低下した

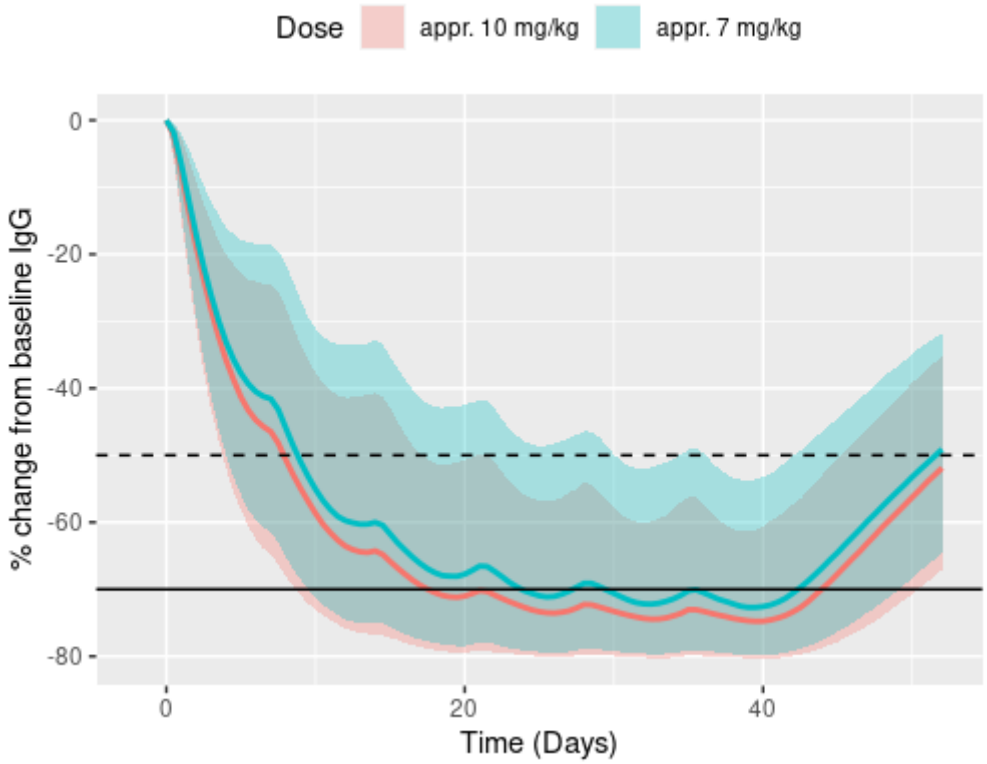
ロザノリキシズマブの第 I 相試験（UP0018 試験及び UP0060 試験）及び第 II 相試験（gMG を有する被験者を対象とした MG0002 試験及び ITP を有する被験者を対象とした TP0001 試験）は、体重当たりの用量（mg/kg）を用いて実施した。第 II 相試験では、10mg/kg までの反復投与及び 20mg/kg までの単回投与の忍容性はおおむね良好であり、許容可能な安全性プロファイルが認められた。MG0002 試験では、ロザノリキシズマブ 7mg/kg の投与により、プラセボと比較して MG-ADL 総スコアに臨床的に意味のある改善が認められた。

ロザノリキシズマブの投与により、健康被験者（UP0018 試験）並びに gMG（MG0002 試験）及び ITP（TP0001 試験）を有する被験者の血清中総 IgG 濃度は速やかに低下した。MG0002 試験では、gMG を有する被験者を対象に、ロザノリキシズマブ 7mg/kg の週 1 回、3 回投与を 2 サイクル実施した時の血清中総 IgG 濃度がベースラインから平均 69%低下した。gMG を有する被験者では、総 IgG 濃度の低下と同様に、抗 AChR 抗体濃度も低下した。ロザノリキシズマブによる総 IgG のベースラインから約 70%の低下は、他の FcRn 阻害剤及び血漿交換療法（PLEX）／プラスマフェレーシス等の他の治療法と同程度であり、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。

MG0003 試験では、自己抗体価を最大限に低下させ、主要評価項目で臨床的に意味のある改善を得るため、2 つの SC 投与群で体重カテゴリごとに規定した 7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当の用量を選択した。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。

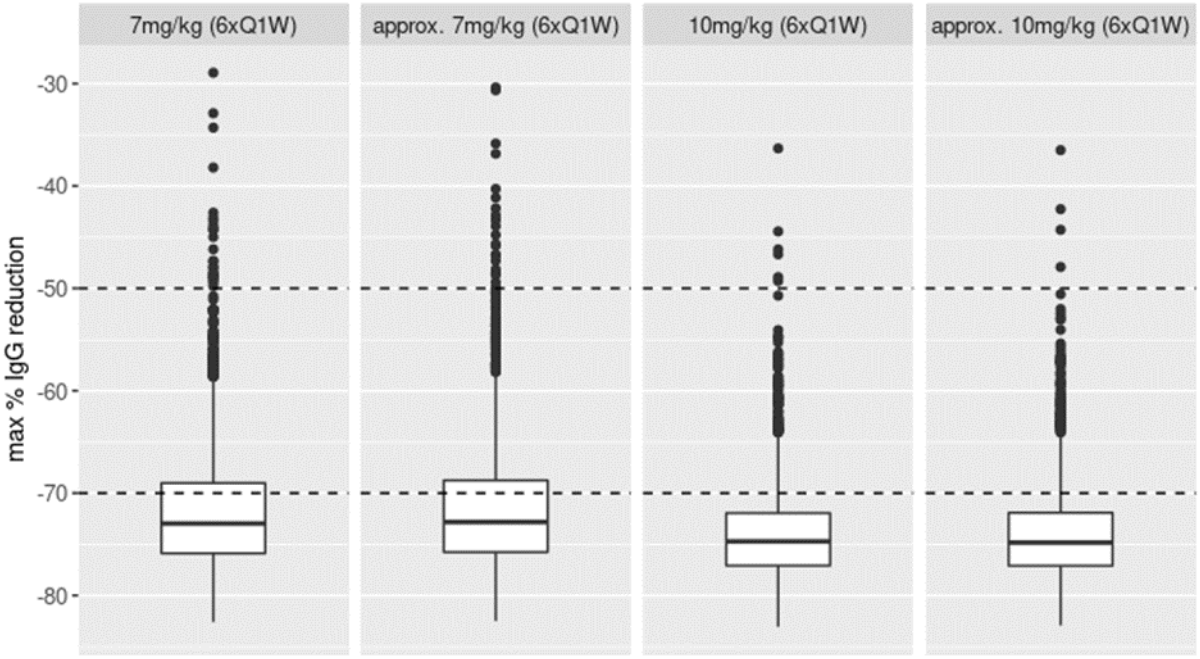
用量-曝露-IgG 反応関係を特徴づけるため、母集団 PK/PD モデルを用いてシミュレーションし、先行試験で体重当たりの用量（mg/kg）を投与した時に認められた総 IgG 濃度低下と同程度の低下を達成する、体重カテゴリごとに規定した固定用量を選択した。これらのモデルに基づくシミュレーションにより、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当を週 1 回、6 週間投与した時の総 IgG 濃度の最大低下率は、平均 70%以上となると考えられ、更なる投与でそれ以上の総 IgG 低下は期待されないことが示された（図 1-1 及び図 1-2）。また、同シミュレーションで、体重カテゴリごとに規定した用量で認められた総 IgG 濃度の最大低下率の分布は、体重当たりの 7 又は 10mg/kg 投与時と同様であることが示唆された（CL0460 Report Addendum）。

図 1-1　ロザノリキシズマブの体重カテゴリごとに規定した用量（7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当）を 6 週間投与時の総 IgG 濃度のベースラインからの変化率



Appr.=approximately; IgG=immunoglobulin G
Note: Solid lines represent the medians, and shaded areas represent the 95% prediction intervals. Horizontal lines represent a 50% and a 70% reduction from Baseline.
Note: A virtual study population was created by randomly drawing body weight values in a 1:1 ratio from male and female Caucasian population distributions described in Gallagher et al., 2000, ie, male: 80.2±11.0kg, female: 62.7±10.4kg.
Source: CL0460 Report Addendum Figure 2

図 1-2　ロザノリキシズマブの体重カテゴリごとに規定した用量（7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当）並びに体重当たりの用量（7 又は 10mg/kg）を 6 週間投与時の総 IgG 濃度のベースラインからの最大変化率のシミュレーション



Approx.=approximately; IgG=immunoglobulin G, max=maximum; Q1W=once weekly
Note: Horizontal lines represent a 50% and a 70% reduction from Baseline.
Note: A virtual study population was created by randomly drawing body weight values in a 1:1 ratio from male and female Caucasian population distributions described in Gallagher et al., 2000, ie, male: 80.2±11.0kg, female: 62.7±10.4kg.
Source: CL0460 Report Addendum Figure 3

2.　個々の試験結果の要約

ロザノリキシズマブのすべての完了及び実施中の臨床試験の概要を M 2.7.4 表 7-2 に示した。

2.1　第 I 相臨床試験

2.1.1　UP0018 試験［UP0018 CSR］

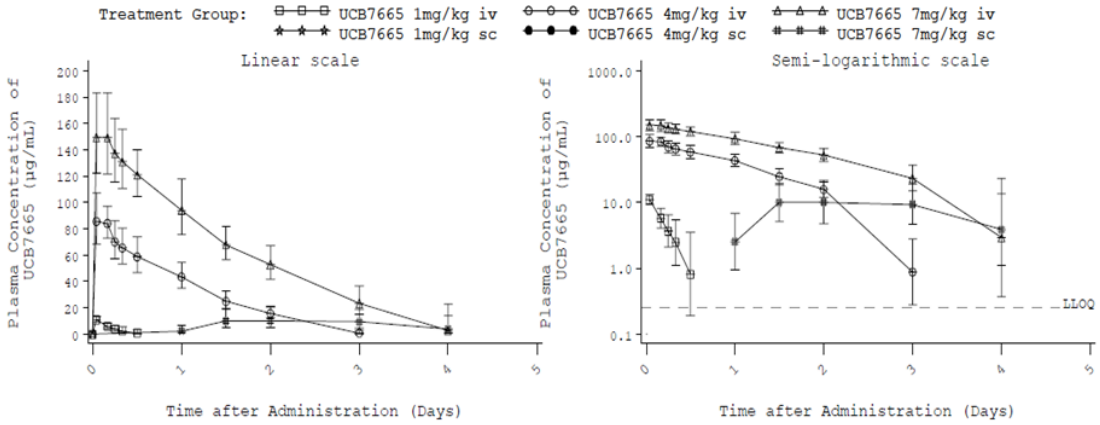
UP0018 試験は、健康被験者を対象とした、ヒト初回投与、無作為化、被験者及び治験責任医師盲検、プラセボ対照、用量漸増、単回投与試験であった。各被験者は 6 つのコホートに無作為に割り付けられ、それぞれプラセボ（各コホート 2 例）又はロザノリキシズマブ 1、4 若しくは 7mg/kg（各コホート 6 例）を 1 時間かけて単回 IV 投与又は SC 投与された。本試験の目的は、ロザノリキシズマブの安全性、忍容性、PK、PD 及び免疫原性を評価することである。

2.1.1.1　薬物動態の結果

ロザノリキシズマブ 1、4 及び 7mg/kg を IV 投与した時の C_{max} 及び AUC は用量比を上回って上昇し、TMDD と一致していた（表 5-1）。ロザノリキシズマブを SC 投与した時、最高用量の 7mg/kg 投与時のみ定量可能であり、濃度は投与後 7 日以内に検出できなくなった（図 2-1）。

7mg/kg 投与時の血漿中ロザノリキシズマブ濃度は、IV 投与時と比較して SC 投与時で著明に低く、吸収の期間及び程度のいずれも、変動がより大きかった（図 2-1）。

図 2-1　血漿中ロザノリキシズマブ濃度時間推移（幾何平均値及び 95%CI）– UP0018 試験（PK-PPS）



BLQ=below the limit of quantification; CI=confidence interval; h=hour; iv=intravenous; LLOQ=lower limit of quantification; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set; sc=subcutaneous
Note: Rozanolixizumab is also known as UCB7665.
Note: LLOQ=0.25µg/mL.
Note: Geometric mean and 95% CI were only calculated if at least two-thirds of the data were above LLOQ at the respective time point.
Note: Time points at 12, 72, and 96h for iv administration contain 1 or more BLQ values replaced by LLOQ/2.
Note: The X-axis was truncated to 5 days after administration due to concentrations being below the LLOQ.
Source: UP0018 CSR Figure 9-2

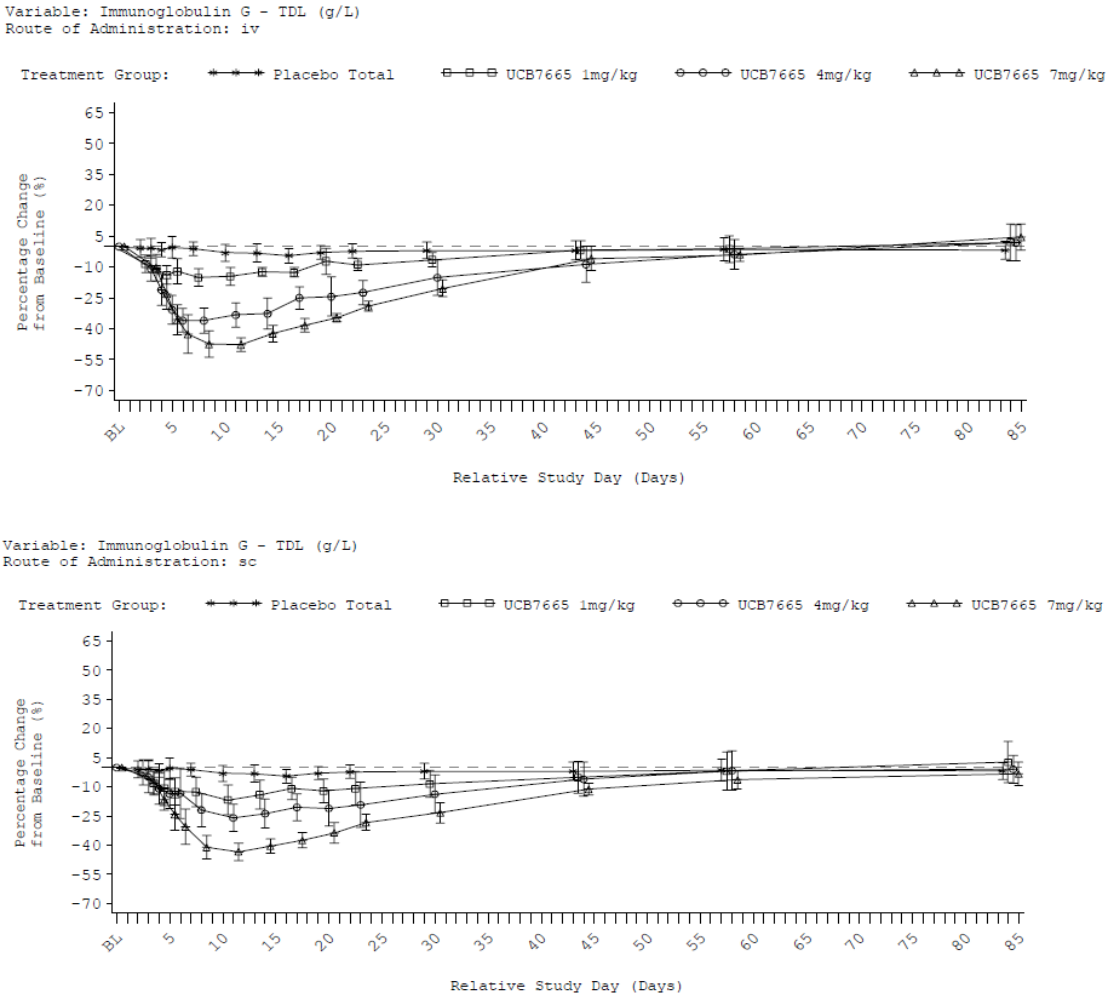
2.1.1.2　薬力学の結果

2.1.1.2.1　総 IgG 及び IgG サブクラスの血清中濃度

総 IgG 濃度は、ロザノリキシズマブの IV 投与時及び SC 投与時共にベースラインから用量依存的に低下し、総 IgG の変化率は、同用量の IV 投与時と SC 投与時で同程度であった（図 2-2）。IV 投与時及び SC 投与時のいずれも、総 IgG 濃度は平均して Day 10 までに最低値に達した（UP0018 CSR Table 4.3）。7mg/kg 投与時の総 IgG 濃度の平均最大変化率は、IV 投与時及び SC 投与時でそれぞれ−49.31%及び−43.79%であった（表 5-2）。IgG 濃度は Day 57 までにベースライン値付近まで回復した。プラセボを投与された被験者では特記すべき総 IgG 濃度の変化は認められなかった。

IgG サブクラス（IgG1～IgG4）濃度は、ロザノリキシズマブの IV 投与時及び SC 投与時共に、用量依存的に低下したが、SC 投与で変動がより大きかった。用量依存性の低下は、IgG3 で最も顕著であった（UP0018 CSR Figure 2.3.1 及び Table 4.1）。

図 2-2 総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率の推移 – UP0018 試験（FAS）



BL=Baseline; FAS=Full Analysis Set; IgG=immunoglobulin G; iv=intravenous; sc=subcutaneous; TDL=The Doctors Laboratory
Note: Rozanolixizumab is also known as UCB7665.
Note: Placebo total included all study participants across routes of administration.
Source: UP0018 CSR Figure 9-4

2.1.1.3 免疫学的評価の結果

2.1.1.3.1 抗薬物抗体

ロザノリキシズマブを投与した 6 つの投与群でそれぞれ、16.7%～83.3%の被験者が ADA 陽性となった（UP0018 CSR Table 3.5）。ADA 抗体価はロザノリキシズマブを投与された 36 例中 5 例のみで測定可能であった（UP0018 CSR Listing 5.3）。

単回投与後のロザノリキシズマブの PK 及び総 IgG の低下に対する ADA の明らかな影響は認められなかった（UP0018 CSR Table 3.1、Table 3.2 及び Table 4.5）。

2.1.1.3.2 その他の免疫学的評価の結果

Ig サブタイプ（IgA、IgD、IgE 及び IgM）濃度に、ロザノリキシズマブ投与による明らかな又は重要な変化は認められなかった（UP0018 CSR Figure 2.3.1）。ロザノリキシズマブが抗破傷風特異

的 IgG 抗体価及び抗インフルエンザ A 型ウイルス特異的 IgG 抗体価に及ぼす影響を UP0018 CSR Section 10.4 に要約した。

2.1.1.4 結論

ロザノリキシズマブ 1、4 又は 7mg/kg を単回 IV 投与した時のロザノリキシズマブの PK は、用量比を上回って上昇し、TMDD と一致していた。ロザノリキシズマブを単回 SC 投与した時の血漿中濃度は 7mg/kg 投与時のみ定量可能であった。ロザノリキシズマブを単回 IV 投与及び SC 投与した時の総 IgG 濃度は用量依存的に低下し、ベースラインからの最大変化率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg の IV 投与時及び SC 投与時でそれぞれ−49.3%及び−43.8%であった。総 IgG 濃度は投与後約 8 週間でベースライン値まで回復した。

2.1.2 UP0060 試験［UP0060 CSR］

UP0060 試験は、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った。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。本試験の目的は、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ことである。

2.1.2.1 薬物動態の結果

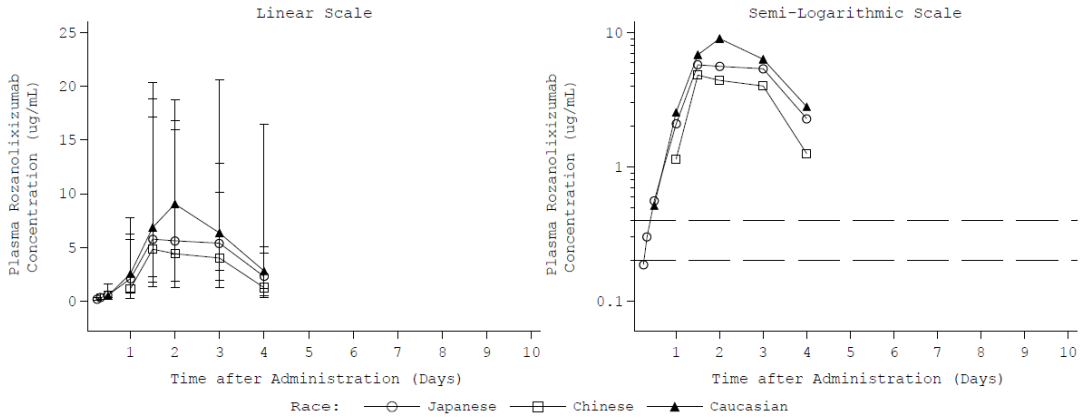
いずれの民族群でも各用量の個体間変動が大きかったものの、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群の民族群間で、PK プロファイルの形状に大きな差はなかった（図 2-3）。ロザノリキシズマブ 4mg/kg 群では、日本人被験者で血漿中ロザノリキシズマブ濃度の測定値が得られたのは 4 例中 2 例のみであった（UP0060 CSR Listing 5.2）。

白人被験者と比較して日本人及び中国人被験者で、ロザノリキシズマブの全身曝露量がおおむね低かった。これは、日本人及び中国人被験者は体重が軽く、実際の投与量が低かったためと考えられる。

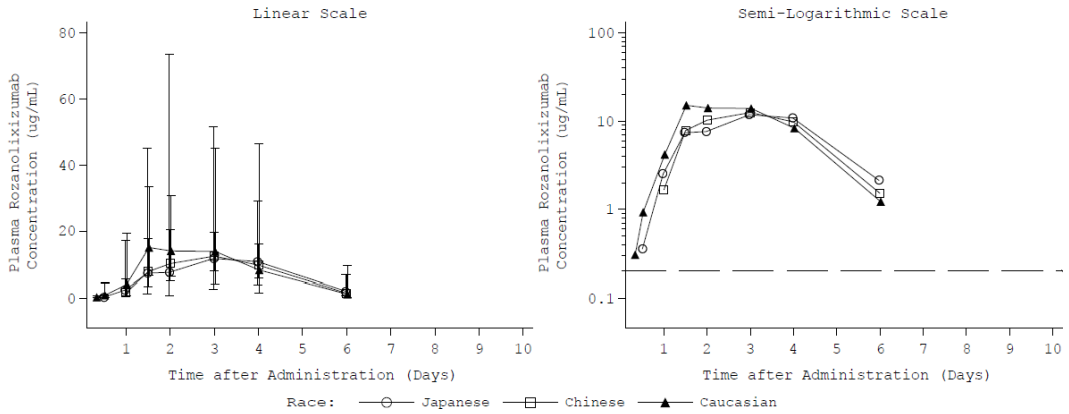
C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$ は、日本人被験者及び白人被験者で用量比を上回って上昇し、著明な TMDD と一致していた（表 5-1）。

図 2-3 民族群別の 7 及び 10mg/kg を SC 投与時の血漿中ロザノリキシズマブ濃度-時間プロファイルの幾何平均値（95%CI） – UP0060 試験（PK-PPS）

7mg/kg



10mg/kg



CI=confidence interval; LLOQ=lower limit of quantification; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set; sc=subcutaneous
Note: Dashed line in semi-log plot represents LLOQ (0.2µg/mL and/or 0.4µg/mL).
Note: Means, standard deviations, CIs, and coefficient of variation are only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective timepoint.
Source: UP0060 CSR Figure 9-1 and UP0060 CSR Figure 9-2

2.1.2.2 薬力学の結果

2.1.2.2.1 総 IgG 及び IgG サブクラスの血清中濃度

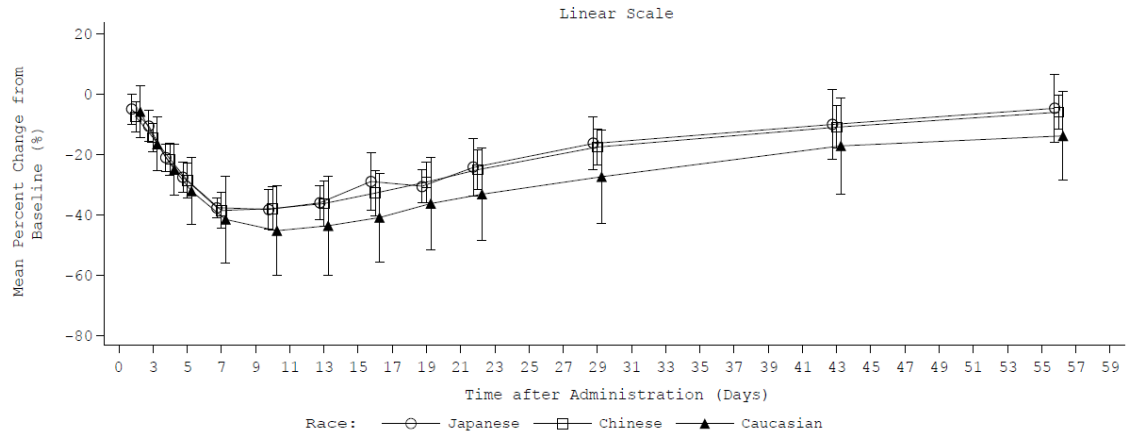
すべての民族群で総 IgG 濃度は用量依存的に低下し、7mg/kg 群及び 10mg/kg 群の民族間で大きな差は認められなかった（図 2-4）。プラセボ群では、総 IgG 濃度の平均値に明らかな変化は認められなかった。

総 IgG 濃度は、Day 10 前後にベースラインから最も大きく低下し（各投与群で平均 26.1%～56.3%低下、表 5-2）、Day 56 までに徐々にベースライン値まで回復した（図 2-4）。

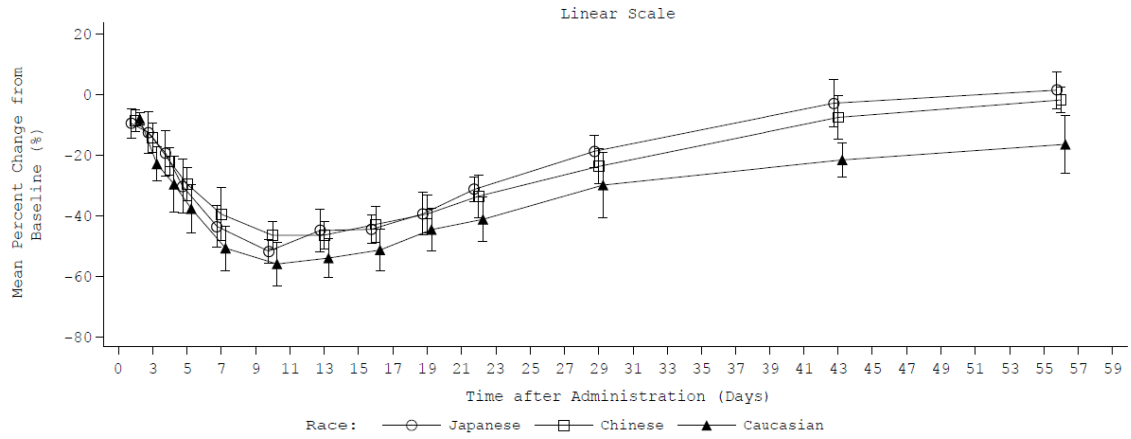
ロザノリキシズマブの投与により、IgG サブクラス（IgG1～IgG4）濃度は用量依存的に低下し、最低値に達するまでの期間は総 IgG 濃度と同程度（Day 10 まで）であった。平均低下率は IgG3 で最も大きく、IgG2 で最も小さかった。IgG サブクラスの反応の傾向に民族群間で特記すべき差は認められなかった（UP0060 CSR Figure 2.3.3 及び Table 4.1.3）。

図 2-4　民族群別のロザノリキシズマブ 7 及び 10mg/kg を SC 投与時の総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率の推移（95%CI）– UP0060 試験（PD-PPS）

7mg/kg



10mg/kg



CI=confidence interval; IgG=immunoglobulin G; PD-PPS=Pharmacodynamic Per-Protocol Set; sc=subcutaneous
Source: UP0060 CSR Figure 9-4 and UP0060 CSR Figure 9-5

2.1.2.3　免疫学的評価の結果

2.1.2.3.1　抗薬物抗体

ベースラインで ADA 陽性の被験者はいなかった。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の日本人被験者 1 例が Day 22 に ADA 陽性となった。本被験者で ADA 陽性に伴う TEAE は認められなかった。中国人及び白人被験者では、本試験期間中に ADA 陽性となった被験者はいなかった（UP0060 CSR Listing 7.1）。

2.1.2.3.2 その他の免疫学的評価の結果

いずれの民族群でも、ロザノリキシズマブ投与後に IgA、IgE 及び IgM 濃度はおおむね安定して推移した（UP0060 CSR Table 4.4.2）。ロザノリキシズマブが抗破傷風特異的 IgG 抗体価及び抗インフルエンザ A 型ウイルス特異的 IgG 抗体価に及ぼす影響を UP0060 CSR Section 10.2 に示した。

2.1.2.4 結論

ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群では、白人被験者と比較して日本人及び中国人被験者でロザノリキシズマブの曝露量が小さく、体重の低さ及び実際の投与量を反映していると考えられた。ロザノリキシズマブの PK は用量比を上回って上昇した。総 IgG 濃度の平均値は、すべての民族群で用量依存的に低下して推移した。

2.2 第 II 相臨床試験

2.2.1 MG0002 試験［MG0002 CSR］

MG0002 試験は、中等度から重度の gMG 患者を対象とした、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、連続投与試験であった。投与期間 1 では、プラセボ又はロザノリキシズマブ 7mg/kg 投与に無作為に割り付けられ、週 1 回、3 回 SC 投与された。投与期間 2 では、ロザノリキシズマブ 4 又は 7mg/kg 投与に再度無作為に割り付けられ、週 1 回、3 回 SC 投与された。投与群は、プラセボ-ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群、プラセボ-ロザノリキシズマブ 4mg/kg 群、ロザノリキシズマブ 7mg/kg-7mg/kg 群及びロザノリキシズマブ 7mg/kg-4mg/kg 群の 4 群であった。本試験の目的は、ロザノリキシズマブの有効性、安全性、忍容性、PD 及び免疫原性を評価することである。有効性データを M 2.7.3.2.2.3 項に、安全性を裏付けるデータの要約を M 2.7.4 項に示した。

2.2.1.1 薬物動態の結果

2.2.1.1.1 血漿中ロザノリキシズマブ濃度

ほとんどの来院日で採取した血漿検体の多くは検出可能なレベルのロザノリキシズマブを含んでおらず、その主な理由は、1 週間ごとに投与前の検体を採取する計画としたためであった（MG0002 CSR Table 3.1）。

2.2.1.2 薬力学の結果

2.2.1.2.1 総 IgG 及び IgG サブクラスの血清中濃度

投与期間 1 では、血清中総 IgG 濃度はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で速やかに低下し、ベースラインからの平均最大変化率は−63.35%であった（表 5-2）。総 IgG 濃度は、投与期間 1 の各評価時点を通してプラセボ群と比較してロザノリキシズマブ 7mg/kg 群でベースラインから大きく低下した（図 2-5、MG0002 CSR Table 10-1）。

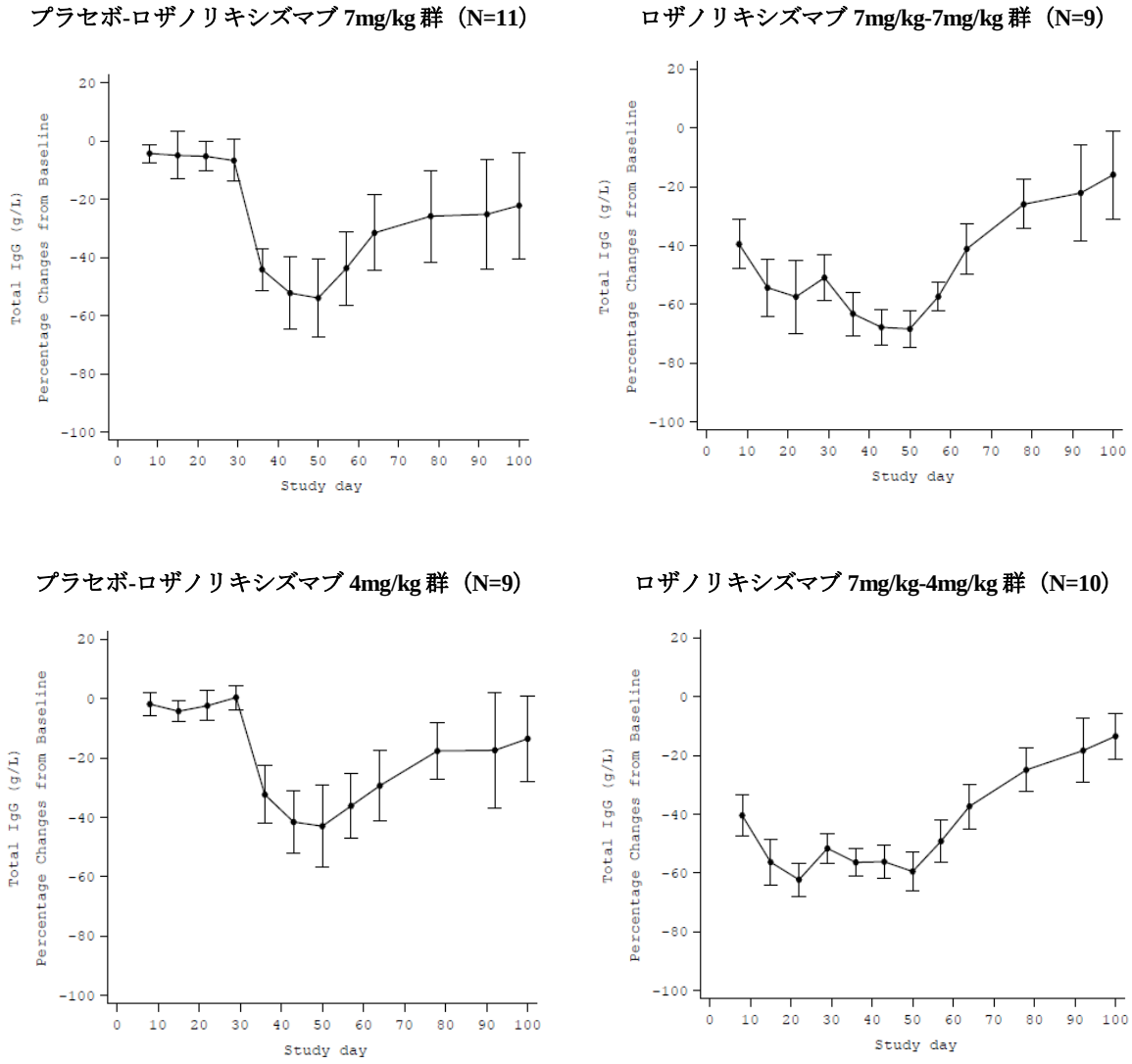
投与期間 2 では、総 IgG 濃度は全投与群でベースラインから低下した（図 2-5）。両投与期間でロザノリキシズマブを投与された被験者では、総 IgG 濃度のベースラインからの平均最大変化率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg-7mg/kg 群で−69.11%、ロザノリキシズマブ 7mg/kg-4mg/kg 群で−63.91%であった。プラセボ群からロザノリキシズマブ群に再割り付けされた被験者では、総 IgG

濃度のベースラインからの平均最大変化率は、プラセボ-ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−58.88%、プラセボ-ロザノリキシズマブ 4mg/kg 群で−48.78%であった（表 5-2）。

総 IgG 濃度は、全投与群でロザノリキシズマブ最終投与後 2 週間以内に上昇し、8 週間の観察期間終了時までにベースライン付近まで回復した（図 2-5）。

IgG サブクラス（IgG1～IgG 4）濃度のベースラインからの平均変化量及び平均変化率の推移は、総 IgG 濃度の結果と同様であった（MG0002 CSR Table 4.4、Table 4.6）。

図 2-5　血清中 IgG 濃度の平均変化率の推移 – MG0002 試験（PD-PPS）



CI=confidence interval; IgG=immunoglobulin G; IMP=investigational medicinal product; PD-PPS=Pharmacodynamic Per-Protocol Set

Note: Study participants received IMP on Days 1, 8, 15 (Dosing Period 1), 29, 36, and 43 (Dosing Period 2).

Note: Vertical bars represent the 98% upper and lower CI.

Source: MG0002 CSR Figure 10-1

2.2.1.2.2 MG 特異的自己抗体

投与期間 1 では、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及びプラセボ群の抗 AChR 抗体濃度のベースラインからの変化率（中央値）は、初回投与後 7 日でそれぞれ−37.49%及び−6.35%、最終投与後 14 日でそれぞれ−45.05%及び−15.05%であった（表 5-3）。

投与期間 2 の初回投与後 7 日（Day 36）以降、プラセボ群からロザノリキシズマブ群に再割り付けされた被験者を含む全投与群で、抗 AChR 抗体濃度はベースラインから低下した（MG0002 CSR Table 10-3）。ベースラインからの最大変化率の中央値は、プラセボ-ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−75.68%、プラセボ-ロザノリキシズマブ 4mg/kg 群で−66.66%、ロザノリキシズマブ 7mg/kg-7mg/kg 群で−75.06%、ロザノリキシズマブ 7mg/kg-4mg/kg 群で−66.67%であった。

抗 AChR 抗体濃度の中央値は、全投与群で 8 週間の観察期間終了時までにベースライン値と同程度となった（MG0002 CSR Table 4.7）。

ベースライン又はベースライン後の抗 MuSK 抗体濃度が得られたのは、ロザノリキシズマブ 7mg/kg-7mg/kg 群の 1 例のみであったことから、抗 MuSK 抗体濃度の中央値のデータは報告されず、結論を導くことはできなかった（MG0002 CSR Table 4.7）。

2.2.1.3 免疫学的評価の結果

2.2.1.3.1 抗薬物抗体

投与期間 1 の Day 1 に測定値が得られた 79 例中 4 例は、ロザノリキシズマブ投与前に ADA 陽性であった。両投与期間を終了した 42 例中 12 例（28.6%）で治験薬投与後の ADA 陽性が認められ、その多くは投与期間 2 のロザノリキシズマブ投与後に ADA 陽性が確認された（MG0002 CSR Table 4.10 及び Table 4.11）。

2.2.1.3.2 その他の免疫学的評価の結果

全体として、IgA、IgE 及び IgM 濃度に、ベースラインから明らかな又は重要な変動は認められなかった（MG0002 CSR Table 3.2）。ロザノリキシズマブが抗破傷風及び抗インフルエンザ A 型ウイルス特異的 IgG 抗体価に及ぼす影響を MG0002 CSR Section 11.6 に要約した。

2.2.1.4 結論

投与期間 1 では、血清中総 IgG 濃度はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で速やかに低下し、投与期間 1 の終了時のベースラインからの平均最大変化率は−63.35%であった。投与期間 2 の Day 36 以降、総 IgG 濃度は全投与群でベースラインから低下し、両投与期間でロザノリキシズマブを投与された被験者で、より大きく低下した（ロザノリキシズマブ 7mg/kg-7mg/kg 群で−69.11%、ロザノリキシズマブ 7mg/kg-4mg/kg 群で−63.91%）。

両投与期間を終了した 42 例中 12 例（28.6%）で、治験薬投与後の ADA 陽性が認められた。

2.2.2 TP0001 試験［TP0001 CSR］

TP0001 試験は、一次性 ITP 成人患者を対象とした、多施設共同、非盲検、反復投与試験であった。ロザノリキシズマブを SC 投与で、週 1 回反復投与（4mg/kg×5、7mg/kg×3 若しくは

10mg/kg×2）、又は単回投与（15 若しくは 20mg/kg）した。本試験の目的は、ロザノリキシズマブの安全性、忍容性、有効性、PK、PD 及び免疫原性を評価することである。

2.2.2.1　薬物動態の結果

4mg/kg×5 群（15 例）及び 7mg/kg×3 群（15 例）では、採取した血漿検体の多くは検出可能なレベルのロザノリキシズマブを含んでいなかった（表 5-1）。ロザノリキシズマブ 10mg/kg 以上を投与した群では、最終投与後 3 日に C_{max} に達したが、検体採取回数が限られており、PK パラメータの結果は得られなかった（TP0001 CSR Table 3.1）。

2.2.2.2　薬力学の結果

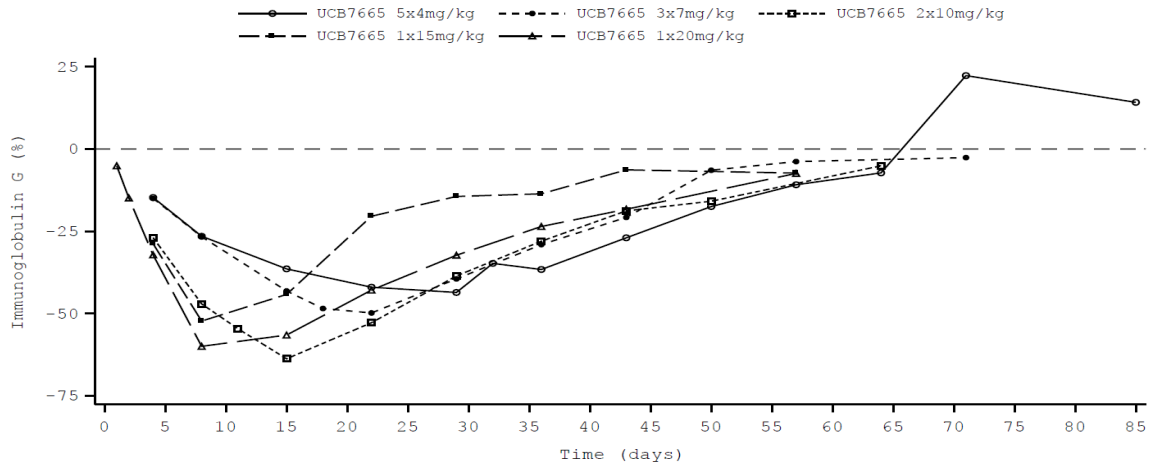
2.2.2.2.1　総 IgG 及び IgG サブクラスの血清中濃度

血清中総 IgG 濃度は全投与群で速やかに低下し、ベースラインからの平均最大変化率は 4mg/kg×5 群で−47.03%、7mg/kg×3 群で−51.33%、10mg/kg×2 群で−63.68%、15mg/kg×1 群で−53.25%及び 20mg/kg×1 群で−61.54%であった（図 2-6、表 5-2 及び TP0001 CSR Table 5.2.2）。

15mg/kg×1 群、20mg/kg×1 群及び 10mg/kg×2 群では、4mg/kg×5 群及び 7mg/kg×3 群と比較して血清中総 IgG 濃度が顕著に低下した。高用量投与群では、より速やかな総 IgG 濃度の低下を示した（図 2-6）。平均総 IgG 濃度は、8 週間の観察期間中にベースライン付近まで回復した。

IgG サブクラス（IgG1～IgG4）濃度は全投与群で低下し、経時的推移は総 IgG 濃度の結果と同様であった（TP0001 CSR Table 5.2.1）。

図 2-6　総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率の推移 – TP0001 試験（FAS）



FAS=Full Analysis Set; IgG=immunoglobulin G
Note: Rozanolixizumab is also known as UCB7665.
Note: Measurements obtained at Screening were plotted at Day 0.
Source: TP0001 CSR Figure 10-1

2.2.2.3 免疫学的評価の結果

2.2.2.3.1 抗薬物抗体

Day 1（ベースライン）で、2 例はロザノリキシズマブ投与前に ADA 陽性であった（TP0001 CSR Section 11.1）。全来院日を通して、ADA 陽性が確認された被験者の割合は、4mg/kg×5 群で 46.7%、7mg/kg×3 群で 46.7%、10mg/kg×2 群で 66.7%、15mg/kg×1 群で 41.7%、及び 20mg/kg×1 群で 33.3%であった。ロザノリキシズマブの単回投与と反復投与、低用量と高用量との間で、ADA 陽性の発現率に明らかな上昇傾向は認められなかった（TP0001 CSR Table 5.9.2）。

2.2.2.4 結論

ロザノリキシズマブ 10mg/kg 以上を投与した被験者のほとんどで、最終投与後 3 日に最高血漿中ロザノリキシズマブ濃度に達した。血清中総 IgG 濃度は全投与群で速やかに低下し、単回投与群で用量が高いほど早く低下した（投与後 1 週間以内に最低値に到達）（TP0001 CSR Table 5.2.2）。

2.3 第 III 相臨床試験

2.3.1 MG0003 試験［MG0003 CSR］

MG0003 試験は、中等度から重度の症状を有し、免疫グロブリン静注療法（IVIg）又は PLEX 等による追加治療が検討されている gMG 患者を対象に、ロザノリキシズマブの 2 用量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 群試験であった。本試験は 6 週間の治療期間及び 8 週間の観察期間で構成された。被験者はロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当、10mg/kg 相当又はプラセボを週 1 回、合計 6 回 SC 投与する群に無作為に割り付けられた。本試験の目的は、ロザノリキシズマブの有効性、安全性、忍容性、PK、PD 及び免疫原性を評価することである。有効性データを M 2.7.3.2.1 項に示し、有害事象（AE）データを安全性統合解析 Pool S1、S2 及び S3 に含め、M 2.7.4 項に示した。

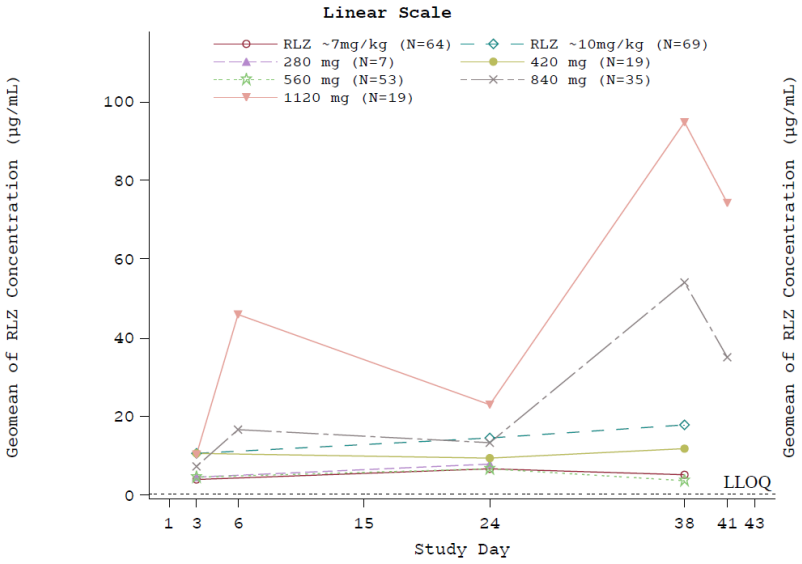
2.3.1.1 薬物動態の結果

2.3.1.1.1 血漿中ロザノリキシズマブ濃度

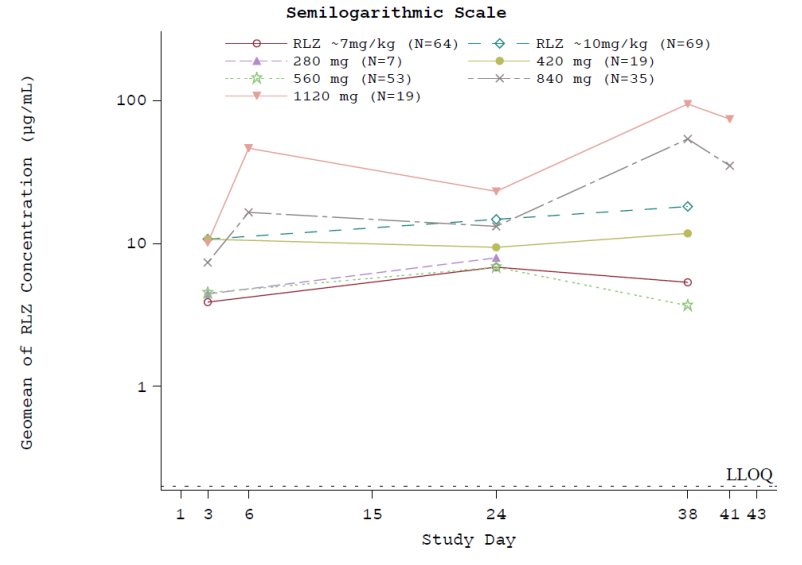
Day 15 の投与前及び Day 43（最終投与後 7 日）の血漿中ロザノリキシズマブ濃度は、ほとんどの被験者で BLQ であり、ロザノリキシズマブの速やかなクリアランスが示唆された（MG0003 CSR Table 8.1.1）。

Day 3 から Day 24（いずれも投与後 48 時間）までにわずかな蓄積が認められた。血漿中ロザノリキシズマブ濃度の平均値は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群と比較して 10mg/kg 群で用量比を上回って上昇したものの、血漿中濃度の被験者間変動が大きかった（図 2-7）。

図 2-7　投与量別の血漿中ロザノリキシズマブ濃度の幾何平均値の推移 – MG0003 試験（PK-PPS）



RLZ ~7mg/kg	0	58	0	0	52	4	0	0
RLZ ~10mg/kg	0	62	0	0	62	5	0	0
280 mg	0	6	0	0	6	0	0	0
420 mg	0	17	0	0	17	3	0	0
560 mg	0	47	0	0	43	4	0	0
840 mg	0	34	1	0	31	1	1	0
1120 mg	0	16	1	0	17	1	1	0



RLZ ~7mg/kg	0	58	0	0	52	4	0	0
RLZ ~10mg/kg	0	62	0	0	62	5	0	0
280 mg	0	6	0	0	6	0	0	0
420 mg	0	17	0	0	17	3	0	0
560 mg	0	47	0	0	43	4	0	0
840 mg	0	34	1	0	31	1	1	0
1120 mg	0	16	1	0	17	1	1	0

~=approximate dose; BLQ=below the limit of quantification; CI=confidence interval; Geomean=geometric mean; LLOQ=lower limit of quantification; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set; RLZ=rozanolixizumab

Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2 (=0.1 µg/mL) in the calculation of summary statistics.

Note: Geometric mean (±95% CI) of concentrations were calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective timepoint; Days 1, 15, and 43 did not meet this criterion and thus are not represented here.

Source: MG0003 CSR Figure 2.1.4

2.3.1.2 薬力学の結果

2.3.1.2.1 総 IgG 及び IgG サブクラスの血清中濃度

血清中総 IgG 濃度は、Day 8（初回投与後 1 週間）でベースラインから速やかに低下し、平均変化率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−43.7%、10mg/kg 群で−51.7%であった（表 5-2）。

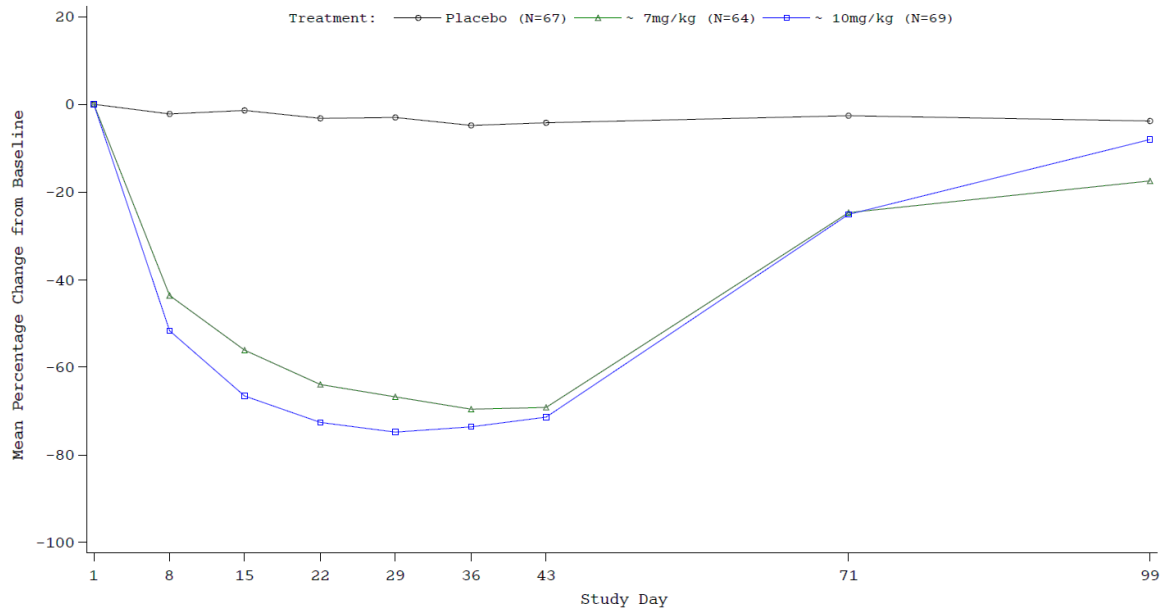
血清中総 IgG 濃度のベースラインからの平均最大変化率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−71.1%、10mg/kg 群で−77.7%であった。

ロザノリキシズマブ両群で、血清中総 IgG 濃度の平均値は、初回投与後 6 週間（治療期間終了時まで）50%以上の低下を維持した（図 2-8）。

最終投与後、総 IgG 濃度は徐々にベースライン値まで回復し、Day 99（最終投与後 9 週間）の血清中総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−17.6%、10mg/kg 群で−8.0%であった。

血清中総 IgG 濃度と同様に、すべての IgG サブクラス濃度はベースラインから速やかに、かつ大きく低下し、低下したまま推移した（MG0003 CSR Table 8.2.7）。

図 2-8 投与量別の総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率の推移 – MG0003 試験（SS）



~=approximate dose; IgG=immunoglobulin G; SS=Safety Set
Source: MG0003 CSR Figure 9-2

2.3.1.2.2 MG 特異的自己抗体

抗 AChR 抗体

抗 AChR 抗体濃度は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低下した。Day 15（2 回目の投与後 1 週間）の抗 AChR 抗体濃度の変化率（中央値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−53.0%、10mg/kg 群で−69.9%であった（表 5-3）。

抗 AChR 抗体濃度のベースラインからの最大変化率（中央値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−73.0%、10mg/kg 群で−81.4%であった。

ロザノリキシズマブ両群で、抗 AChR 抗体濃度（中央値）は、初回投与後 6 週間（治療期間終了時まで）50%以上の低下を維持した。

Day 99（最終投与後 9 週間）の抗 AChR 抗体濃度の変化率（中央値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−7.2%、10mg/kg 群で−10.5%であった。

抗 MuSK 抗体

過去の記録から 21 例（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 5 例、10mg/kg 群 8 例及びプラセボ群 8 例）が抗 MuSK 抗体陽性であった（MG0003 CSR Table 7-6）。臨床検査結果から、ベースラインで 16 例（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 4 例、10mg/kg 群 4 例及びプラセボ群 8 例）に抗 MuSK 抗体陽性が確認され、このほかに、過去の記録では抗 MuSK 抗体陰性と判定されていたプラセボ群の 1 例で抗 MuSK 抗体陽性が確認された。

抗 MuSK 抗体濃度のベースラインからの最大変化率（中央値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−36.6%、10mg/kg 群で−57.8%であった（MG0003 CSR Table 9-3）。この低下は、主に 8 例中 3 例の抗 MuSK 抗体濃度のベースライン値がより高い（20nmol/L 超）被験者（いずれもロザノリキシズマブ 10mg/kg 群）によるものであった。

Day 99（最終投与後 9 週間）の抗 MuSK 抗体濃度の変化率（中央値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群ではベースラインより上昇し、10mg/kg 群ではベースラインから 22.6%低下した。

2.3.1.3 免疫学的評価の結果

2.3.1.3.1 抗薬物抗体

Day 99（最終来院日）までに、ロザノリキシズマブを投与された 129 例中 48 例（37.2%）にロザノリキシズマブ誘発性の ADA が発現した。治験薬投与後に認められた ADA 陽性被験者の約半数（26/129 例、20.2%）が NAb 陽性であった（MG0003 CSR Table 10.1）。低用量群で ADA の発現率が高かった（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 42.6%、10mg/kg 群で 32.4%）。

ロザノリキシズマブ投与前に ADA 陽性であった被験者の割合は低かった（ロザノリキシズマブ両群で 1%未満）（MG0003 CSR Table 8.3.3）。ロザノリキシズマブ投与前に ADA 陽性で投与後に ADA が増加した被験者はいなかった。

治験薬投与後に ADA 陽性となった被験者のうち、11 例（22.9%）は Day 15（治験薬投与開始後最初の ADA 検体採取時）、16 例（33.3%）は Day 43（治療期間終了時）に初めて ADA 陽性となった（MG0003 CSR Table 8.3.4）。

NAb を含む ADA は、血漿中ロザノリキシズマブ濃度、総 IgG 濃度及びロザノリキシズマブの有効性に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（MG0003 CSR Section 10.1.1 及び MG0003 CSR Section 10.1.2）。ADA 発現と TEAE 発現との間に明らかな関連性は認められなかった（MG0003 CSR Section 10.1.3）。

2.3.1.3.2 その他の免疫学的評価の結果

血清中 IgA、IgE 及び IgM 濃度は、ロザノリキシズマブ両群でロザノリキシズマブによる影響を受けずに推移した（MG0003 CSR Table 8.6.2）。試験期間中の血清中及び血漿中補体濃度に明らかな変動は認められず（MG0003 CSR Table 8.4.1）、血清中サイトカイン濃度に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（MG0003 CSR Table 8.5.1）。ロザノリキシズマブが抗破傷風特異的 IgG 抗体価に及ぼす影響を MG0003 CSR Section 10.6 に示した。

2.3.1.4 結論

血漿中ロザノリキシズマブ濃度の平均値は、用量比を上回って上昇した。総 IgG 濃度の平均値はベースラインから速やかに低下し、平均変化率はロザノリキシズマブ両群で−70%超であった。抗 AChR 抗体濃度はベースラインから低下し、ベースラインからの最大変化率（中央値）は、ロザノリキシズマブ両群で−70%超であった。ロザノリキシズマブ群の被験者のうち、抗 MuSK 抗体濃度のベースライン値がより高い被験者で、抗 MuSK 抗体濃度の全体的な低下が認められた。ロザノリキシズマブを投与された被験者の 37.2%に ADA が発現し、20.2%が NAb 陽性であった。ロザノリキシズマブ投与前に ADA 陽性であった被験者の割合は低かった（ロザノリキシズマブ両群で 1%未満）。

2.3.2 MG0004 試験［MG0004 CSR］

MG0004 試験は、中等度から重度の症状を有する gMG 成人患者を対象に、ロザノリキシズマブの週 1 回 52 週間の長期投与法を検討する、多施設共同、無作為化、MG0003 試験の非盲検継続投与試験であった。被験者はロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当を SC 投与する群に無作為に割り付けられた。52 週間の治療期間終了後、8 週間の観察期間に移行した。本試験の目的は、ロザノリキシズマブの安全性、忍容性、有効性、PK、PD 及び免疫原性を評価することである。本試験は、MG0007 試験に置き換えられた。本試験を開始した被験者は、治療期間で 6 回以上の来院を完了後に本試験を中止し、MG0007 試験に移行できることとした。有効性データを M 2.7.3.2.2.2 項に示し、ロザノリキシズマブ投与の最初の 6 週間の AE データを安全性統合解析 Pool S1 に含め、M 2.7.4 項に示した。

2.3.2.1 薬物動態の結果

2.3.2.1.1 血漿中ロザノリキシズマブ濃度

Week 5 の投与前及び Week 52（前回のロザノリキシズマブ投与後 7 日）の血漿中ロザノリキシズマブ濃度は、ほとんどの被験者で BLQ であり、ロザノリキシズマブの速やかなクリアランスが示唆された。

2.3.2.2 薬力学の結果

2.3.2.2.1 総 IgG 及び IgG サブクラスの血清中濃度

血清中総 IgG 濃度は、Week 2（初回投与後 1 週間）にベースラインから速やかに低下し、平均変化率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−47.2%、10mg/kg 群で−47.3%であった（表 5-2）。血清中総 IgG 濃度のベースラインからの平均最大変化率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−74.7%、

10mg/kg 群で−78.4%であった。血清中総 IgG 濃度は、ロザノリキシズマブ両群で少なくとも Week 45 までベースラインから 50%以上低下したまま推移した（MG0004 CSR Figure 10-1）。

血清中総 IgG 濃度と同様に、すべての IgG サブクラス濃度はベースラインから速やかに、かつ大きく低下し、低下したまま推移した（MG0004 CSR Table 7.2.8）。

2.3.2.2.2 MG 特異的自己抗体

抗 AChR 抗体

抗 AChR 抗体濃度はベースラインから速やかに低下した。Week 9 の抗 AChR 抗体濃度のベースラインからの変化率（中央値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−60.1%、10mg/kg 群で−61.5%であった（表 5-3）。抗 AChR 抗体濃度のベースラインからの最大変化率（中央値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−71.4%、10mg/kg 群で−56.8%であった。

抗 MuSK 抗体

臨床検査結果から、8 例［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 5 例（14.3%）、10mg/kg 群 3 例（8.3%）］で抗 MuSK 抗体陽性が確認された（MG0004 CSR Table 7-5）。

Week 9 の抗 MuSK 抗体濃度のベースラインからの変化率（中央値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−25.7%であった。抗 MuSK 抗体濃度のベースラインからの最大変化率（中央値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−51.8%であった。ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群では本試験のベースライン値を有する被験者が 1 例のみのため、要約統計量を算出できなかった。

2.3.2.3 免疫学的評価の結果

2.3.2.3.1 抗薬物抗体

試験終了時までに、37 例（53.6%）にロザノリキシズマブ誘発性の ADA が発現した。全被験者のうち 18 例（26.1%、治験薬投与後に認められた ADA 陽性被験者の約半数）が NAb 陽性であった（MG0004 CSR Table 11.1）。

Week 9 までに、先行試験である MG0003 試験でプラセボを投与された被験者 8 例（38.1%）、ロザノリキシズマブを投与された被験者 18 例（46.2%）が治験薬投与後の ADA 陽性となった（MG0004 CSR Table 7.3.2.2）。

MG0004 試験の被験者で、MG0003 試験又は MG0004 試験のロザノリキシズマブ初回投与前に ADA 陽性又は NAb 陽性であった被験者はいなかった（MG0004 CSR Table 7.3.3 及び Table 7.3.3.1）。

治験薬投与後の最大 ADA 抗体価（平均値及び中央値）は、治験薬投与後に ADA 陽性で NAb 陰性の被験者と比較して治験薬投与後に ADA 陽性かつ NAb 陽性の被験者で高かった（MG0004 CSR Figure 2.1.3）。

治験薬投与後に初めて ADA 陽性となった被験者は Week 5 で最も多く（全被験者のうち 14 例、20.3%）、次いで Week 9 で多かった（6 例、9.8%）。その後の時点で初めて ADA 陽性となった被験者は 7 例のみであった。この傾向は、先行試験である MG0003 試験でプラセボ又はロザノリキシズマブを投与された被験者と同様であった（MG0004 CSR Table 7.3.4 及び Table 7.3.4.1）。

NAb を含む ADA は、血漿中ロザノリキシズマブ濃度、総 IgG 濃度及びロザノリキシズマブの有効性に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。ADA の有無により、安全性プロファイルに特定の傾向は認められなかった。

2.3.2.3.2　その他の免疫学的評価の結果

血清中 IgA、IgE 及び IgM 濃度に臨床的に重要な変動は認められなかった（MG0004 CSR Table 7.6.2）。ロザノリキシズマブが抗破傷風特異的 IgG 抗体価に及ぼす影響を MG0004 CSR Section 11.6 に示した。

2.3.2.4　結論

ロザノリキシズマブ投与後 7 日の血漿中ロザノリキシズマブ濃度は、ほとんどの被験者で BLQ であり、ロザノリキシズマブの速やかなクリアランスが示唆された。総 IgG 濃度のベースラインからの平均最大変化率は、ロザノリキシズマブ両群で−70%超であった。抗 AChR 抗体濃度は、ロザノリキシズマブ両群でベースラインから速やかに低下した。全体で 53.6%の被験者が ADA 陽性となり、その約半数（26.1%）は NAb 陽性であった。

2.3.3　MG0007 試験［MG0007 Interim CSR］

MG0007 試験は、gMG 成人患者を対象に、ロザノリキシズマブの 6 週間の治療サイクルを評価する、多施設共同、無作為化、非盲検、MG0003 試験及び MG0004 試験の継続投与試験であった。被験者は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当を週 1 回 SC 投与する 6 週間の初回固定用量サイクルに無作為に割り付けられた。治療期間終了後、観察期間に移行した。症状が悪化し、追加の治療を要すると治験責任医師が判断した場合、被験者は新たに 6 週間の治療サイクルを受け、観察期間を実施することとした。本試験の目的は、ロザノリキシズマブの安全性、忍容性、有効性、PK、PD 及び免疫原性を評価することとした。有効性データを M 2.7.3.2.2.1 項に示し、AE データを安全性統合解析 Pool S1、S2 及び S3 に含め、M 2.7.4 項に示した。

2.3.3.1　薬物動態の結果

2.3.3.1.1　血漿中ロザノリキシズマブ濃度

ロザノリキシズマブ投与後 1 週間の血漿中トラフ濃度は、ほとんどの被験者で BLQ であり、ロザノリキシズマブの速やかなクリアランスが示唆された。

2.3.3.2　薬力学の結果

2.3.3.2.1　総 IgG 及び IgG サブクラスの血清中濃度

サイクル 1 では、血清中総 IgG 濃度の中央値は、Day 8（初回投与後 1 週間）でベースラインから速やかに低下し、変化率（中央値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−41.2%、10mg/kg 群で−48.0%であった（MG0007 Interim CSR Table 7.2.4）。サイクル 1～5 では、ロザノリキシズマブ両群で、血清中総 IgG 濃度の中央値は、Day 43（初回投与後 6 週間）まで 50%以上の低下を維持した。サイクル 1～3 では、血清中総 IgG 濃度の中央値は Day 99（最終投与後 9 週間）までにベースライン値（又はベースラインを超える値）まで回復した（MG0007 Interim CSR Table 7.2.4）。投与群及

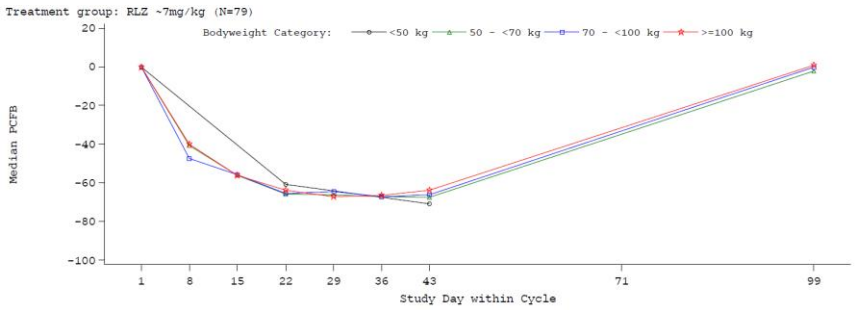
び治療サイクル別の血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率（中央値）の推移を図 2-9 に示した。

後続の治療サイクルを通して、効果減弱（総 IgG 濃度の低下が不十分）のエビデンスは認められなかった。サイクル 1～5 の血清中総 IgG 濃度のベースラインからの最大変化率（中央値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群でそれぞれ−68.2%、−67.0%、−65.1%、−64.6%及び−65.3%、10mg/kg 群でそれぞれ−73.5%、−71.8%、−68.1%、−64.4%及び−61.3%であった（表 5-2 及び MG0007 Interim CSR Table 7.2.4）。

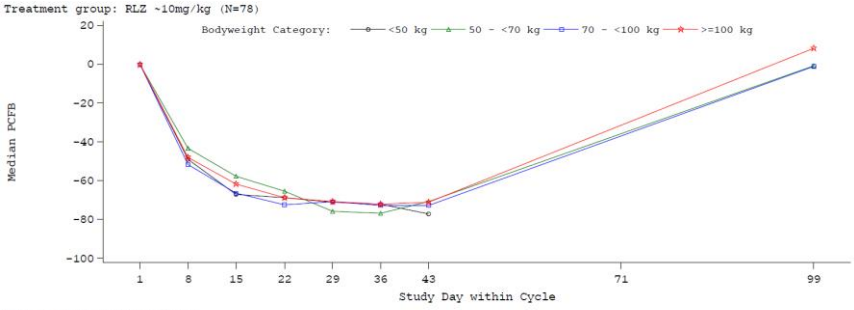
血清中総 IgG 濃度と同様に、すべての IgG サブクラス濃度はサイクル 1～5 でベースラインから速やかに、かつ大きく低下し、低下したまま推移した（MG0007 Interim CSR Table 10-2）。

図 2-9　投与群及び治療サイクル別血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率（中央値）の推移 – MG0007 試験（SS）

サイクル 1

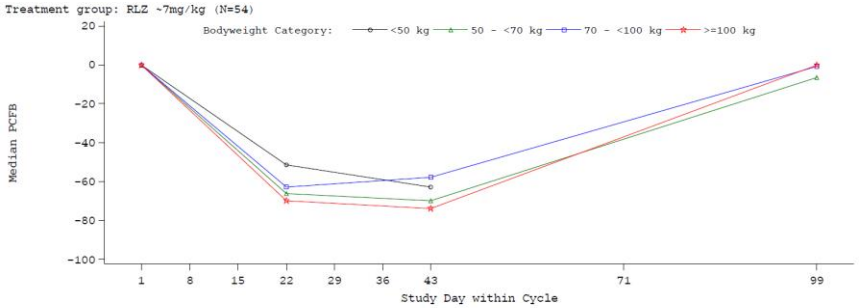


Number of subjects at visit									
<50 kg	3	1	1	3	1	1	3		2
50 - <70 kg	20	10	11	17	13	13	17		8
70 - <100 kg	34	14	17	29	17	18	29	1	11
>=100 kg	19	11	12	17	12	13	18		7

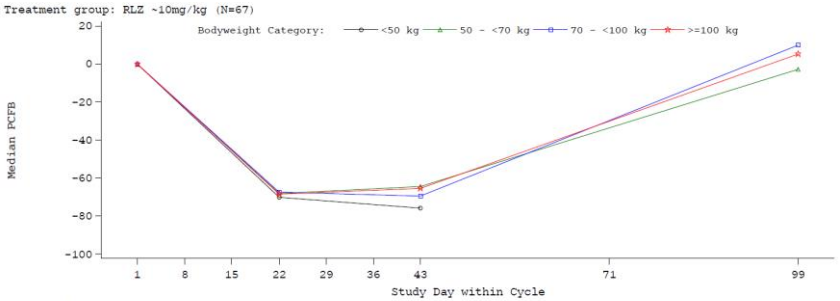


Number of subjects at visit									
<50 kg	6	4	4	6	4	4	5		1
50 - <70 kg	24	17	19	21	15	12	19	2	8
70 - <100 kg	27	17	17	24	18	18	26	1	11
>=100 kg	15	9	10	13	10	9	13		4

サイクル 2



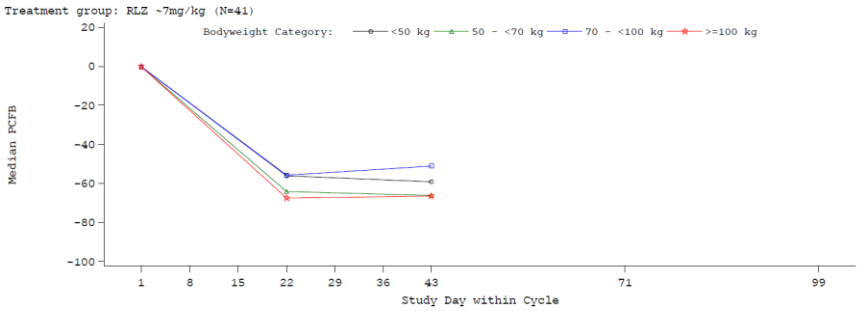
Number of subjects at visit				
<50 kg	3	3	3	2
50 - <70 kg	18	16	15	7
70 - <100 kg	25	22	24	4
>=100 kg	8	7	7	3



Number of subjects at visit				
<50 kg	5	5	5	2
50 - <70 kg	20	19	19	4
70 - <100 kg	24	21	23	6
>=100 kg	18	15	16	3

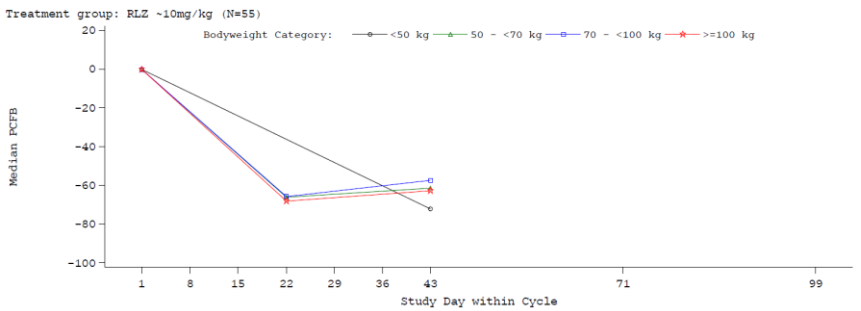
図 2-9　投与群及び治療サイクル別血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率（中央値）の推移 – MG0007 試験（SS）（続き）

サイクル 3



Number of subjects at visit

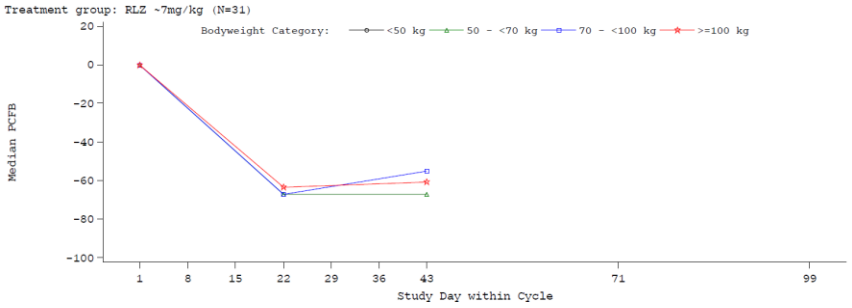
<50 kg	3	3	3	
50 - <70 kg	15	13	10	2
70 - <100 kg	19	18	17	2
>=100 kg	4	4	4	



Number of subjects at visit

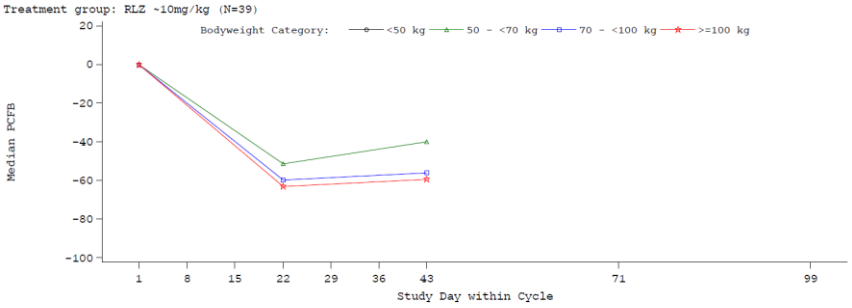
<50 kg	4	2	3	
50 - <70 kg	17	13	15	
70 - <100 kg	18	15	17	2
>=100 kg	15	14	13	1

サイクル 4



Number of subjects at visit

<50 kg	2	2	2	
50 - <70 kg	8	7	6	1
70 - <100 kg	16	13	16	
>=100 kg	5	5	5	

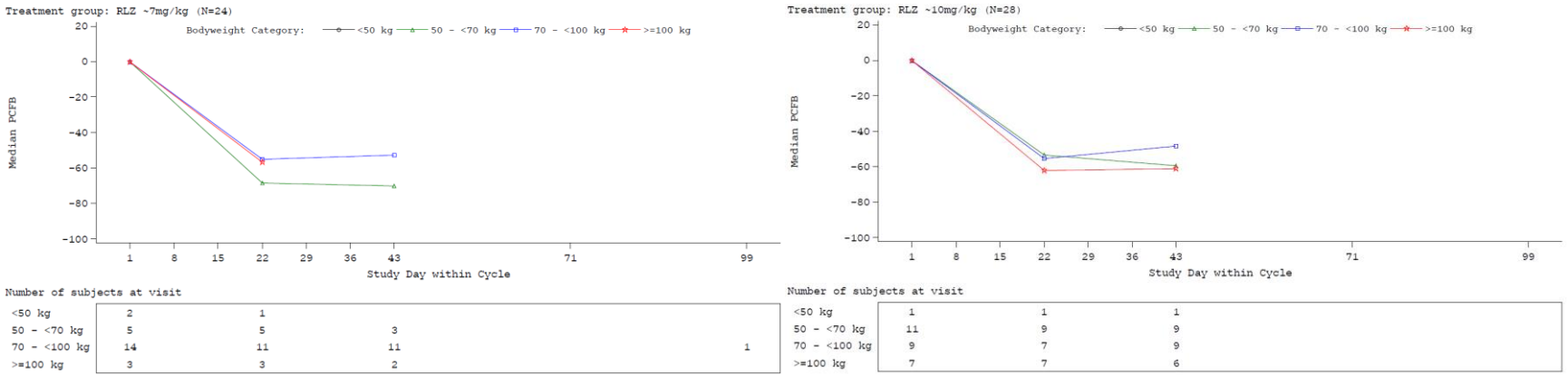


Number of subjects at visit

<50 kg	1	1	1	
50 - <70 kg	14	13	13	
70 - <100 kg	15	11	13	
>=100 kg	9	8	8	

図 2-9　投与群及び治療サイクル別血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率（中央値）の推移 – MG0007 試験（SS）（続き）

サイクル 5



~=approximate dose; IgG=immunoglobulin G; N=total number of study participants in treatment group; PCFB=percentage changes from Baseline; RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set
Source: MG0007 Interim CSR Figure 10-1

2.3.3.2.2 MG 特異的自己抗体

抗 AChR 抗体

サイクル 1～5 の抗 AChR 抗体濃度のベースラインからの最大変化率（中央値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群でそれぞれ−65.7%、−46.2%、−55.2%、−65.7%及び−50.4%、10mg/kg 群でそれぞれ−65.1%、−69.4%、−53.6%、−44.1%及び−25.5%であった。ロザノリキシズマブ両群で、抗 AChR 抗体濃度（中央値）は、Day 43（初回投与後 6 週間）までベースラインから 60%超の低下を維持した。サイクル 1 の Day 99（最終投与後 9 週間）では、抗 AChR 抗体濃度のベースラインからの変化率（中央値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−0.6%、10mg/kg 群で−21.7%であった（表 5-3 及び MG0007 Interim CSR Table 7.2.2）。

抗 MuSK 抗体

MG0003 試験のベースラインで、臨床検査により 10 例に抗 MuSK 抗体が確認された［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 8 例（10.1%）、10mg/kg 群 2 例（2.6%）］（MG0007 Interim CSR Table 7-6）。

サイクル 1 及び 2 の抗 MuSK 抗体濃度のベースラインからの最大変化率（中央値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群でそれぞれ−40.7%及び−62.8%であった。ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群、及び 7mg/kg 群のサイクル 3 以降の要約統計量は算出できなかった。

2.3.3.3 免疫学的評価の結果

2.3.3.3.1 抗薬物抗体

中間報告のデータカットオフ時点までの個々の被験者の最終来院までに、ロザノリキシズマブ両群で 69 例（46.3%）に治験薬投与後のロザノリキシズマブに対する ADA が発現した（治験薬投与後に ADA が増加した陽性被験者 1 例を除き、すべてロザノリキシズマブ誘発性の ADA 陽性であった）。このうち 48 例（32.2%）が NAb 陽性であった。ADA 未確定の被験者はいなかった（MG0007 Interim CSR Section 11.1）。1 例（0.7%）はロザノリキシズマブ投与前に ADA 陽性であり、NAb 陽性であることが確認された。本被験者はロザノリキシズマブ 10mg/kg 群で、先行試験である MG0003 試験ではプラセボを投与されていた。投与前に認められた ADA はロザノリキシズマブ投与後に増加した。

各治療サイクルの Day 43 までに治験薬投与後の ADA 陽性被験者の割合は、サイクル数が増加するにつれて上昇した（サイクル 1～5 で 33.1%、38.5%、42.1%、55.2%及び 69.2%）。各治療サイクルの Day 43 までに NAb 陽性被験者の割合もサイクル数が増加するにつれて上昇した（サイクル 1～5 で 22.6%、29.7%、38.6%、44.8%及び 46.2%）。データが得られたサイクルを通して、治験薬投与後の最大 ADA 抗体価（平均値及び中央値）は、治験薬投与後に ADA 陽性で NAb 陰性の被験者と比較して治験薬投与後に ADA 陽性かつ NAb 陽性の被験者で高かった。

サイクル 1 の Day 1 で 38 例が治験薬投与後に ADA 陽性となり、サイクル 1 の Day 43 で 54 例、サイクル 1 の Day 99 で 56 例が ADA 陽性となった。サイクル 2 の期間中に初めて ADA 陽性となった被験者は 7 例のみで、サイクル 3 の期間中では 3 例、サイクル 4 の期間中では 3 例、サイクル 5 及び 6 の期間中は 0 例であった。

ADA 及び NAb が PD（総 IgG 濃度）に及ぼす影響は小さく、有効性（MG-ADL 総スコア）に影響を及ぼさなかった。

ADA 陽性被験者で、安全性プロファイルに対する影響は認められなかった。

2.3.3.3.2 その他の免疫学的評価の結果

血清中 IgA、IgE 及び IgM 濃度は、ロザノリキシズマブによる影響を受けずに推移した（MG0007 Interim CSR Table 7.4.2）。

2.3.3.4 結論

血漿中ロザノリキシズマブトラフ濃度は、ほとんどの被験者で BLQ であり、ロザノリキシズマブの速やかなクリアランスが示唆された。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の減弱のエビデンスは認められなかった。MG 特異的自己抗体濃度（抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体）は、総 IgG 濃度と同様に低下した。中間報告のデータカットオフ時点までの個々の被験者の最終来院までに、46.3%の被験者に治験薬投与後のロザノリキシズマブに対する ADA が発現し、32.2%が NAb 陽性であった。ADA 及び NAb が PD（総 IgG 濃度）に及ぼす影響は小さく、有効性（MG-ADL 総スコア）に影響を及ぼさなかった。また、ADA 陽性の被験者で、安全性プロファイルに対する影響は認められなかった。

2.4 ロザノリキシズマブの母集団薬物動態／薬力学解析

2.4.1 ロザノリキシズマブの探索的母集団薬物動態／薬力学解析

CL0460 解析は、UP0018 試験、UP0060 試験及び TP0001 試験で得られた血漿中濃度及び総 IgG の統合データを対象に、非線形混合効果モデルを用いて実施した探索的母集団 PK/PD 解析であった。本モデルを用いて、gMG を有する被験者を対象とした第 III 相試験での用量及び用法を選択した（1.4 項）。

本解析には、健康被験者 74 例（白人 52 例、日本人 16 例及び中国人 6 例）及び ITP を有する被験者 65 例（白人 63 例及びその他 2 例）を含めた（CL0460 Report）。UP0060 試験の中国人被験者 10 例及び MG0002 試験の gMG を有する被験者 38 例のデータを用いて外部バリデーションを実施した。本解析にはロザノリキシズマブ 1～7mg/kg を IV 投与及び 1～20mg/kg を SC 投与した時のデータが含まれた。解析には NONMEM V7.4.3 を使用し、first-order conditional estimation with interaction method（FOCE）法を用いて推定した。段階的共変量モデルを用いて探索的に共変量を検討した。評価した共変量を CL0460 Report Table 3 に示した。

準平衡仮定（quasi-equilibrium assumption）に従う TMDD による 1-コンパートメントモデルにより、ロザノリキシズマブの PK が適切に示された。IgG データは、遊離薬剤が高い親和性で FcRn に結合すると、内因性 IgG の分解が促進される機構を特徴づける間接効果モデルにより適切に表された（Lledo-Garcia et al, 2022、Lledo-Garcia et al, 2017、Lowe et al, 2010）。

解析の結果、ロザノリキシズマブの PK は非線形であり、1～10mg/kg の SC 投与で用量比を上回って上昇した。絶対的バイオアベイラビリティは 67%と推定された。ロザノリキシズマブの全身クリアランスは速やかであり（標準値 1.1L/day）、分布容積は小さかった（標準値は 10mg/kg 未満投与時で 3.0L、10mg/kg 以上投与時で 3.5L）。モデルにベースラインの体重（範囲：46.2～121.8kg）の共変量効果を統合し、クリアランス（指数 0.75）及び分布容積（指数 1）の固定アロメ

トリー指数、分布容積に対する用量の影響を含めた。個々のベースラインの総 IgG 濃度は、総 IgG 一次消失速度定数の最大上昇率（最大効果：E_{max}）の統計学的に有意な共変量であった。年齢（範囲：20～86 歳）、性別、人種／民族（白人、日本人及び中国人）、製剤、集団、IVIg 治療歴、脾摘及び副腎皮質ステロイド併用は、PK 及び PD パラメータの統計学的に有意な共変量ではなかった。母集団 PK/PD 解析パラメータの推定値を表 5-4 に示した。

ロザノリキシズマブの曝露量は、健康被験者と ITP を有する被験者で同程度であった。ロザノリキシズマブ投与による IgG の反応は、健康被験者と gMG 及び ITP を有する被験者で同程度であった。

中国人、日本人及び白人被験者間の体重の差を考慮した解析の結果、民族は PK 及び PD モデルパラメータに対する共変量ではないと考えられた。

第 III 相試験で使用する用量の選択を支援するため、モデルを用いたシミュレーションを実施した。体重カテゴリごとに規定した 7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当のロザノリキシズマブを週 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%以上となると考えられ、更なる投与でそれ以上の総 IgG 低下は期待できないことが示された（1.4.1 項）。また、シミュレーションにより、体重カテゴリごとに規定した用量の IgG 濃度の最大低下率の分布は、7 及び 10mg/kg の体重当たりの用量と同様であることが示された。

2.4.2 ロザノリキシズマブの母集団薬物動態／薬力学解析

CL0534 及び CL0562 母集団解析は、血漿中ロザノリキシズマブ濃度と総 IgG 濃度及び MG 特異的自己抗体濃度（抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体）の低下、並びにその後の MG-ADL 臨床スコア及び focus すべき TEAE の変化との PK/PD 関係を特徴づけることを目的とした。

本母集団解析は、UP0106 試験、UP0018 試験、UP0060 試験、TP0001 試験、MG0002 試験、MG0003 試験及び MG0004 試験で得られた血漿中ロザノリキシズマブ濃度及び血清中総 IgG 濃度、MG0002 試験及び MG0003 試験及び MG0004 試験で得られた抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体の血清中濃度、並びに MG0003 試験で得られた MG-ADL 総スコアを用いて実施した。PK 及び総 IgG モデルは MG0007 試験の中間データを用い、MG-ADL モデルは MG0002 試験の MG-ADL データを用いて外部バリデーションを実施した。

266 例（健康被験者 65 例、gMG を有する被験者 154 例及び ITP を有する被験者 47 例）の被験者から得られた血漿中ロザノリキシズマブ濃度データ 898 件、412 例（健康被験者 103 例、gMG を有する被験者 243 例及び ITP を有する被験者 66 例）の被験者から得られた総 IgG 濃度データ 5566 件、gMG を有する 203 例の被験者から得られた抗 AChR 抗体測定値 1202 件、gMG を有する 17 例の被験者から得られた抗 MuSK 抗体測定値 116 件及び 200 例の gMG を有する被験者から得られた MG-ADL 総スコア 2180 件に基づいてモデルを開発した。本解析には、ロザノリキシズマブ 1～20mg/kg 又は 560mg を単回 SC 投与、4～10mg/kg を週 1 回反復投与、並びに 7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当を週 1 回反復投与した時のデータが含まれた（CL0534 Report Table 2）。

解析には NONMEM V7.4.4 を使用し、非線形混合効果モデルを用いた。パラメータの推定には FOCE 法を用い、パラメータ推定値の標準誤差を NONMEM で推定した共分散行列を用いて算出した。固定効果モデルを用いてモデルパラメータに対する構造的共変量の影響を評価し、段階的共変量モデル構築法を用いて探索的に共変量を評価した。

総 IgG の PK/PD モデル（PK-tIgG）及び関連する MG-ADL 総スコアモデルで検討した共変量をそれぞれ CL0534 Report Table 10 及び CL0534 Report Table 11 に示し、ベースラインの共変量の要約統計量をそれぞれ CL0534 Report Table 6 及び CL0534 Report Table 7 に示した。最終 MG-ADL 総スコアモデルのパラメータに対する共変量として体重を評価した結果を CL0565 Report に示した。抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体の PK/PD モデル、並びに関連する MG-ADL 総スコアモデルで検討した共変量をそれぞれ CL0562 Report Table 7 及び CL0562 Report Table 8 に示し、ベースラインの共変量の要約統計量をそれぞれ CL0562 Report Table 5 及び CL0562 Report Table 6 に示した。

本モデルを用いて、未投与又は投与遅延後の PK 及び総 IgG プロファイルを予測した（3.5 項）。

2.4.2.1 薬物動態及び薬力学解析

ロザノリキシズマブ、総 IgG 及び MG 特異的自己抗体の PK/PD モデルは、2 段階で開発した。最初に、総 IgG データを用いてモデル（PK-tIgG モデル）を構築した（2.4.2.1.1 項）。その後の解析で、抗 AChR 抗体データ及び抗 MuSK 抗体データを段階的に追加した（2.4.2.1.2 項）。これらのモデルを PK-tIgG-AChR モデル（抗 MuSK 抗体データ追加前）及び PK-tIgG-AChR-MuSK モデル（抗 MuSK 抗体データ追加後）と表記した。

2.4.2.1.1 総 IgG の薬物動態／薬力学モデル（PK-tIgG）

血漿中ロザノリキシズマブ濃度及び血清中総 IgG 濃度を同時にモデル化し、PK、FcRn の占有率及び IgG 低下の関連性を表すことを可能にした。ロザノリキシズマブの PK は、準平衡推定による TMDD と共に、中央コンパートメントからの一次吸収及び一次消失を伴う 1 コンパートメントモデルにより適切に表され、すべての Ig に共通する典型的な蛋白質分解を示す FcRn を介さない経路及び標的とする FcRn への結合による非線形消失経路の、並行する 2 つの消失経路が示唆された。体重カテゴリごとに規定した 7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当の投与後、ロザノリキシズマブのほとんど（それぞれ投与量の平均 91%及び 81%）が薬物-標的複合体として排泄され、FcRn を介さない経路からの排泄はわずかであると考えられた。薬物濃度と FcRn（受容体）を関連付ける PK/PD モデルの構造の概要図を CL0534 Report Figure 18 に示した。

間接反応モデルにより、標的結合による総 IgG の消失速度が上昇し、IgG のターンオーバーが適切に表された。ロザノリキシズマブの影響は、ロザノリキシズマブ結合後の FcRn の占有率の関数で表され、結合 FcRn の割合が上昇すると総 IgG の分解が促進される。平均吸収時間（MAT）、CL/F、V/F、ベースラインの総 IgG、総 IgG 半減期及び E_{max}（総 IgG 一次消失速度定数の最大上昇率と定義）に個体間変動を含めた。モデルパラメータを、個体間変動（低い shrinkage）を含めて正確に推定した（CL0534 Report Table 14）。適合度のプロット（CL0534 Report Appendix 6 Figure A6-14～Figure A6-19）から、バイアスが最小であることが示された。視覚的事後予測性能評価による内部バリデーションを実施し（CL0534 Report Figure 25～Figure 30）、広範な用量範囲及び体重範囲に渡って経時的なデータを予測するためのモデルの性能を示した。最終 PK-tIgG モデルのパラメータ推定値を表 5-5 に示した。体重 76kg（PK/PD データセットの体重の中央値）の標準的な被験者では、FcRn を介さない線形の CL/F 及び V/F はそれぞれ 0.89L/day 及び 6.6L と推定された。

共変量解析の主な結果を以下に示す。

- PK-tIgG モデルのパラメータに対する統計学的に有意な影響が認められた共変量は、FcRn を介さない CL/F、V/F、ベースラインの総 IgG に対する体重（範囲：37.7～156kg）、FcRn を介さない CL/F に対する NAb 陽性、MAT に対する凍結乾燥製剤、V/F に対する ITP 患者及びベースラインの総 IgG 及び E_{max} に対するベースラインの副腎皮質ステロイド使用であった。
- eGFR（38.2～161mL/min/1.73m^2）及び肝生化学及び肝機能検査値［ALT（範囲：3.00～58U/L）、AST（範囲：9.00～127U/L）、ALP（範囲：22.0～386U/L）及びビリルビン（範囲：3.50～37.2U/L）］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。健康被験者と gMG を有する被験者との間で CL/F 及び V/F に統計学的に有意な差は認められず、FcRn を介さない CL/F、V/F、ベースラインの総 IgG、E_{max} 及び総 IgG 半減期に性別（女性 57.5%）、人種（アジア人とアジア人以外）及び年齢（範囲：18～89 歳）の違いによる統計学的に有意な影響も認められなかった。

ロザノリキシズマブの曝露量、IgG 低下及び MG-ADL 奏効に対する統計学的に有意な共変量の影響を 2.4.2.3 項に示した。

最終の PK-tIgG モデルは MG0007 試験の中間データを用いて外部バリデーションを実施した。モデルにより、MG0007 試験の反復治療サイクルでの PK 及び総 IgG 濃度のベースラインからの変化率が良好に推定された（CL0534 Report Addendum Section 5.1）。

2.4.2.1.2 抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体の薬物動態／薬力学モデル（PK-tIgG-AChR-MuSK）

MG 特異的自己抗体のモデルは、CL0534 解析（2.4.2.1.1 項）のロザノリキシズマブ及び総 IgG の最終 PK/PD モデルを元に開発した。抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体のデータを順次追加した。最終 PK-tIgG-AChR-MuSK モデルは縦断的な血漿中ロザノリキシズマブ濃度、血清中総 IgG 濃度、抗 AChR 抗体濃度及び抗 MuSK 抗体濃度をそれぞれ説明した 4 つのサブモデルで構成された（CL0562 Report Section 5）。

最終 PK-tIgG-AChR-MuSK モデルの抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体サブモデルは、ロザノリキシズマブに結合した総 FcRn の割合の上昇に伴って、それぞれ抗 MuSK 抗体陰性被験者で抗 AChR 抗体、抗 MuSK 抗体陽性被験者で抗 MuSK 抗体の分解が促進される間接反応モデルであった。いずれのサブモデルも、ベースラインの抗体濃度及び E_{max} に個体間変動を含めた。最終 PK-tIgG-AChR-MuSK には共変量は含めなかった。最終モデルパラメータ推定値を表 5-7 に示した。

PK-tIgG-AChR-MuSK モデルは、限られた抗 MuSK 抗体データに基づいて開発され、抗 MuSK 抗体に関連するパラメータの推定は不確実性が高かった。

最終 PK-tIgG-AChR モデルにより、抗 MuSK 抗体陰性被験者で縦断的な血漿中ロザノリキシズマブ濃度、血清中総 IgG 及び抗 AChR 抗体濃度が十分に説明された。

2.4.2.2 曝露-有効性解析

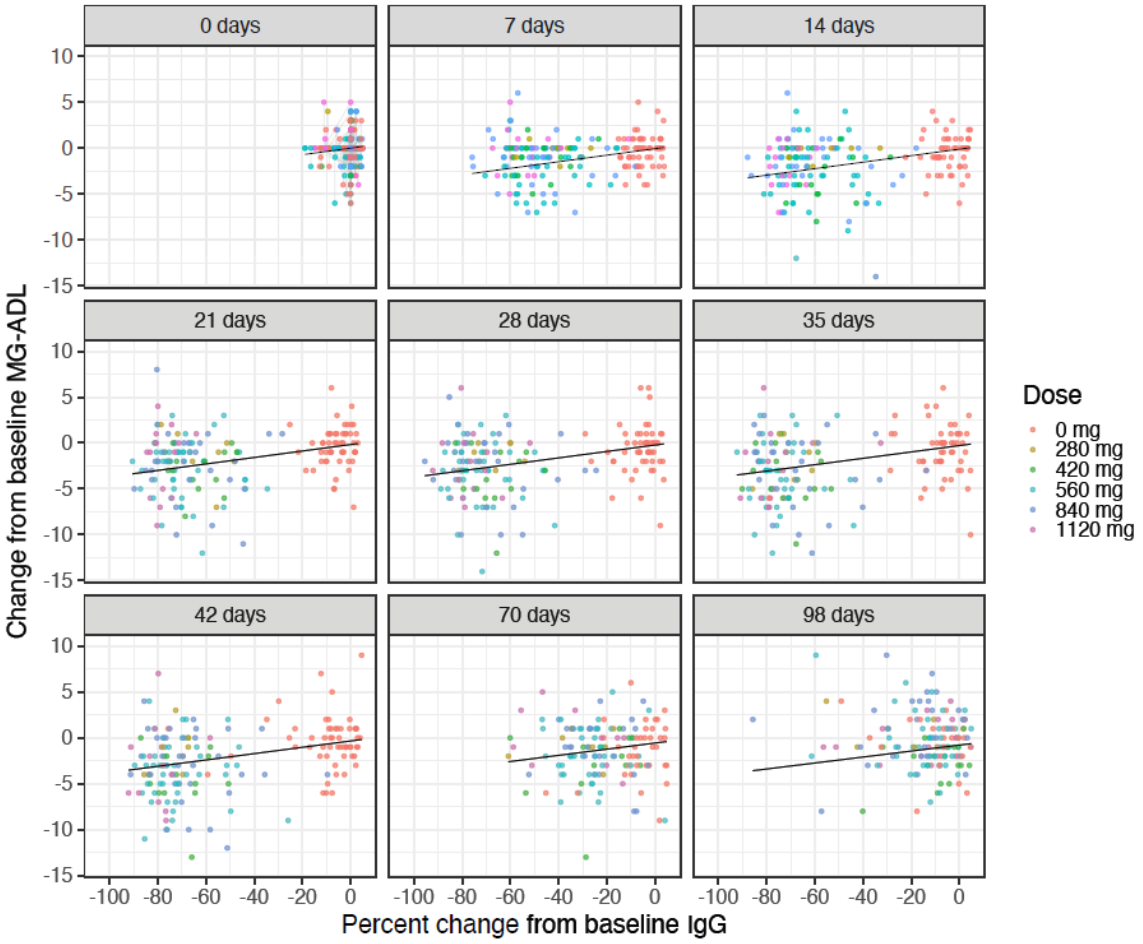
2.4.2.2.1 総 IgG が MG-ADL に及ぼす影響を推定するモデル（tIgG-MG-ADL）

総 IgG のベースラインからの変化率と MG-ADL 総スコアとの間に線形の関係が認められた（CL0534 Report Section 5.1）。最終 tIgG-MG-ADL モデルは、プラセボ効果を含む直接反応モデルであった。ロザノリキシズマブの効果は、ベースラインからの相対的な変化率で表される総 IgG の

低下によって発現すると考えられた。モデルパラメータは正確に推定され（標準相対誤差が低値）、標準適合度プロットでバイアスが最小であることが示された（CL0534 Report Appendix 6.5）。ベースラインの MG-ADL 総スコア、プラセボ反応及び総 IgG 濃度最大低下時の MG-ADL に対する最大効果（$E_{max,MGADL}$）に個体間変動を含めた。ベースラインの MG-ADL 総スコアの予測因子として、ベースラインの米国重症筋無力症研究財団臨床分類を含めた。その他の統計学的に有意な共変量［年齢、性別、地域、層別因子（抗 MuSK 抗体陽性及び抗 AChR 抗体陽性）、ベースラインの副腎皮質ステロイド使用、罹病期間、ベースラインの胸腺摘除］による MG-ADL 総スコアと総 IgG の関係への影響は認められなかった。また、ベースラインの抗 AChR 抗体濃度及び抗 MuSK 抗体濃度は、MG-ADL モデルパラメータに統計学的に有意な影響を及ぼさなかった（CL0534 Report Addendum Section 5.2）。すべてのパラメータに対して検討した結果、体重の影響は認められなかった（CL0565 Report Section 2.1）。最終母集団 PK/PD モデルパラメータの推定値を表 5-6 に示した。

MG0003 試験の来院及び用量別の IgG のベースラインからの変化率に対する MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量を、モデルによる典型的な被験者での推定値と共に図 2-10 に示した。実測データは、モデルによる推定値と合致していた。

図 2-10　来院及び用量別の IgG のベースラインからの変化率に対する MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量及びモデルによる推定値 – MG0003 試験



IgG=immunoglobulin G; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living

Unscheduled visits are not shown and incomplete doses are excluded. Each grey line represents the actual data for one subject and dots are colored by dose. The line is a model prediction for a typical individual. X-axis is cut at 5% increase in IgG.
Source: CL0565 report Figure 1.

MG0002 試験のデータを用いて、最終 tIgG-MG-ADL モデルの外部バリデーションを実施した。モデルにより、試験期間中の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は、実薬群及びプラセボ群のいずれも良好に推定された。また、本モデルにより MG0002 試験で認められた総 IgG の低下範囲における MG-ADL 総スコアに対する影響も推定された。

総 IgG と抗 AChR 抗体のベースラインからの変化率の間に高い関連性が認められたことから、抗 AChR 抗体の変化率が及ぼす影響は、総 IgG の変化率が MG-ADL 総スコアに及ぼす影響と同様であることが示唆された（CL0534 Report Figure 12）。総 IgG と抗 MuSK 抗体の変化率との間にも正の関係が認められた。

2.4.2.2.2 抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体が MG-ADL 総スコアに及ぼす影響を推定するモデル（AChR-MG-ADL 及び MuSK-MG-ADL）

AChR-MG-ADL モデル及び MuSK-MG-ADL モデルは、CL0534 解析の最終総 IgG-MG-ADL モデルを元に開発した（CL0562 Report Section 4.1）。総 IgG の代わりに、抗 MuSK 抗体陰性の被験者では抗 AChR 抗体濃度のベースラインからの変化率の推定値を、抗 MuSK 抗体陽性の被験者では抗 MuSK 抗体濃度のベースラインからの変化率の推定値を用いて推定した。

抗 AChR 抗体が MG-ADL 総スコアに及ぼす影響を推定する最終モデルは、MG-ADL 総スコアを低下させる時間依存性のプラセボ及び抗 AChR 抗体の影響の直接反応モデルであった。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相対的変化の関連性を、パワー関数を用いて説明した。ベースラインの MG-ADL 総スコア、プラセボ反応及び $E_{max,MGADL}$ に個体間変動を含めた。ベースラインの抗 AChR 抗体濃度が高いほど $E_{max,MGADL}$ は高かった。しかし、この効果は $E_{max,MGADL}$ の個体間変動と比較して小さかった。その他の共変量（年齢、性別、ベースラインの副腎皮質ステロイド使用、罹病期間、ベースラインの胸腺摘除）は、$E_{max,MGADL}$ に影響を及ぼさなかった。最終モデルパラメータを表 5-8 及び表 5-9 に示した。

抗 MuSK 抗体の MG-ADL 総スコアに対する影響の最終モデルは、ベースラインの MG-ADL 総スコアに対してロザノリキシズマブが負の効果を与える、ロジットスケールを用いた直接反応モデルであった。ベースラインの MG-ADL 総スコア及び $E_{max,MGADL}$ に個体間変動を含めた。抗 MuSK 抗体の MG-ADL 総スコアに対する影響の解析では、データが限られており個体間変動が大きいことから、プラセボ効果の MG-ADL 総スコアに対する影響を説明できず、共変量の影響を検討することができなかった。

2.4.2.3 共変量の臨床的意義

定常状態のロザノリキシズマブの曝露量に対する統計学的に有意な共変量を図 2-11 に示した。総 IgG のベースラインからの変化率プロファイルに及ぼす共変量の影響を図 2-12 に、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量のプロファイルに及ぼす共変量の影響を図 2-13 に示した。

PK-tIgG モデルで特定された共変量はロザノリキシズマブの曝露量を増加又は減少させたが、総 IgG 濃度低下への影響はわずかであり、臨床的な影響を及ぼすとは考えられなかった。以上のこと

から、未結合体の血漿中曝露量は、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。

第 III 相試験で検討した用量では、ロザノリキシズマブは標的とする FcRn に主に結合し、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速やかに高い FcRn の占有率（80%超）を達成すると予想され、投与間隔のほとんどで維持される。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。十分な FcRn の占有率が投与間隔中維持されるため、PD 又は有効性に臨床的に重要な影響を及ぼさない未結合体の血漿中曝露量に大きな差がみられる場合もある。

FcRn の占有率が効果を示すのに十分である限り、未結合の血漿中ロザノリキシズマブの曝露量に影響を及ぼす共変量（PK 解析では未結合の薬剤を測定する）は、総 IgG 及び臨床反応に重要な影響を及ぼさないと考えられた。また、総 IgG の低下率と MG-ADL 総スコアの低下との間には線形の関係が認められたが、IgG の反応の変動は MG-ADL の反応と比較して小さかったことから、総 IgG のわずかな変化による臨床アウトカムの変化はなかった。したがって、体重等の共変量がロザノリキシズマブの曝露量に大きな影響を及ぼすとしても、曝露量の差が個々の患者の臨床アウトカムに臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低い。それぞれの統計学的に有意な共変量について以下に示した。

2.4.2.3.1 体重

体重はロザノリキシズマブの曝露量への影響が最も大きいと予測され、体重 76kg の標準的な被験者と比較して、ベースラインの体重が 97.5 パーセンタイル（122kg）の被験者の $C_{max,ss}$ 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）の被験者では $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} はそれぞれ 228%及び 398%高かった。曝露量への影響は大きいものの、血清中 IgG 濃度の低下はいずれの体重でも一貫しており、560mg を週 1 回、6 週間投与後、総 IgG のベースラインからの低下率は体重 76kg の標準被験者で 73.0%と予測されたのに対し、体重 122 及び 46kg の被験者ではそれぞれ 65.3%及び 76.1%と予測された（CL0534 Report Table 17）。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た（CL0534 Report Figure 38）。この総 IgG 低下に及ぼすわずかな影響は、MG-ADL 総スコアの変化量に影響を及ぼさなかった（図 2-13）。

2.4.2.3.2 抗薬物抗体

ADA 又は NAb 陽性がロザノリキシズマブの曝露量に及ぼす影響はわずかであり、C_{max} 及び AUC 比は影響がないと考えられる基準である 0.80～1.25 の範囲内又はそれに近い値であった。臨床用量範囲のロザノリキシズマブは主に標的介在性の経路で消失するが、ADA 及び NAb は副次的な消失経路である FcRn を介さない線形の CL/F 経路のみに影響を及ぼすと考えられる。ADA 及び NAb はロザノリキシズマブの曝露量を低下させるものの、総 IgG 反応へ及ぼす影響はわずかであった。ロザノリキシズマブ 560mg を投与した時の総 IgG のベースラインからの最大低下率は、ADA 陰性の被験者の 73.0%に対して、NAb 陽性の被験者では 71.4%であった（CL0534 Report Table 17）。この総 IgG 低下率のわずかな差により、NAb 陽性被験者と ADA 陰性被験者の MG-ADL 総スコアの低下量に差は認められなかった（図 2-13）。

2.4.2.3.3 その他の薬物動態に影響を及ぼす共変量

ITP を有する被験者集団及び凍結乾燥製剤の影響により、C_{max} 及び AUC が 0.80～1.25 の範囲外に変化したが（図 2-11）、曝露量の変化の総 IgG 低下に及ぼす臨床的に意味のある影響は認められなかった。

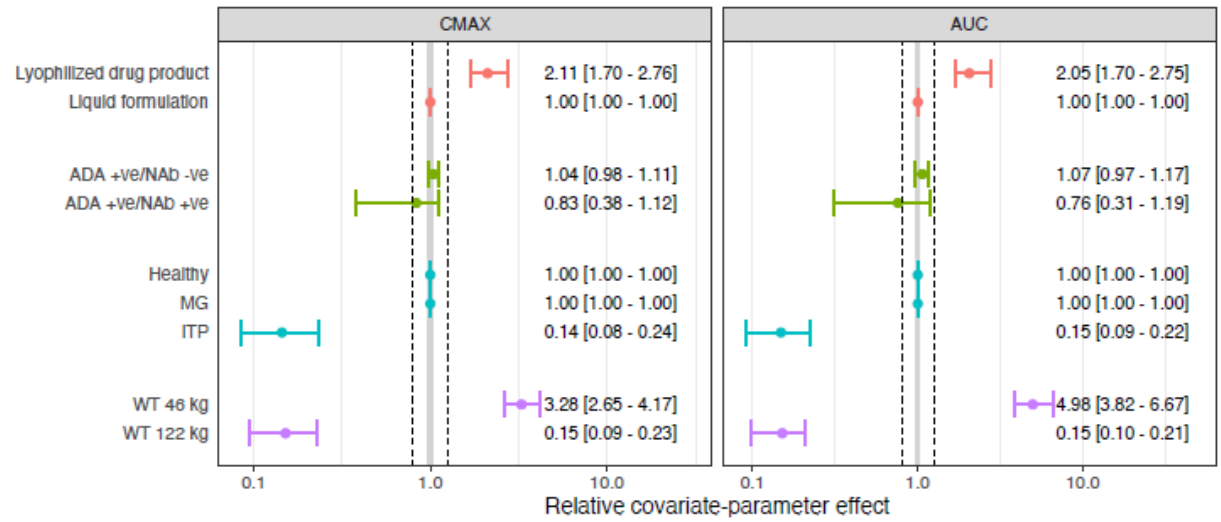
ITP を有する被験者の $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} は、健康被験者及び gMG を有する被験者の $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} のそれぞれ 86%及び 85%と低く推定され、ロザノリキシズマブ 560mg を週 1 回、6 回投与した時の総 IgG 濃度の最大低下率は、gMG を有する被験者で 73.0%と予測されたのに対し、ITP を有する被験者では 65.8%と予測された（CL0534 Report Table 17）。ITP を適応症とした評価はこれ以上行わないこととした。

MG0002 試験及び TP0001 試験で使用した凍結乾燥製剤は、液体製剤と比較して MAT が短いことが確認され、ロザノリキシズマブ 560mg を週 1 回、6 回投与した時の定常状態の C_{max} 及び AUC は、それぞれ 111%及び 105%高かった。しかし、曝露量の変化が総 IgG 低下に及ぼす臨床的に意味のある影響は認められず、総 IgG の最大低下率は凍結乾燥製剤で 72%、液体製剤で 73%と予測された（CL0534 Report Table 17）。凍結乾燥製剤の評価はこれ以上行わないこととし、液体製剤（対照製剤）を市販製剤として開発することとした。

2.4.2.3.4 ステロイド

ベースラインで副腎皮質ステロイドを使用している被験者ではベースラインの総 IgG 濃度が低く、ロザノリキシズマブ 560mg を週 1 回、6 回投与した時の総 IgG 濃度の最大低下率は、ベースラインで副腎皮質ステロイドを使用していない gMG を有する被験者では 73.0%と予測されたのに対し、使用している被験者では 77.6%と予測された（図 2-12、CL0534 Report Table 17）。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（図 2-13）。

図 2-11　標準的な被験者と比較したロザノリキシズマブの C_{max} 及び AUC 比に及ぼす共変量の影響のフォレストプロット

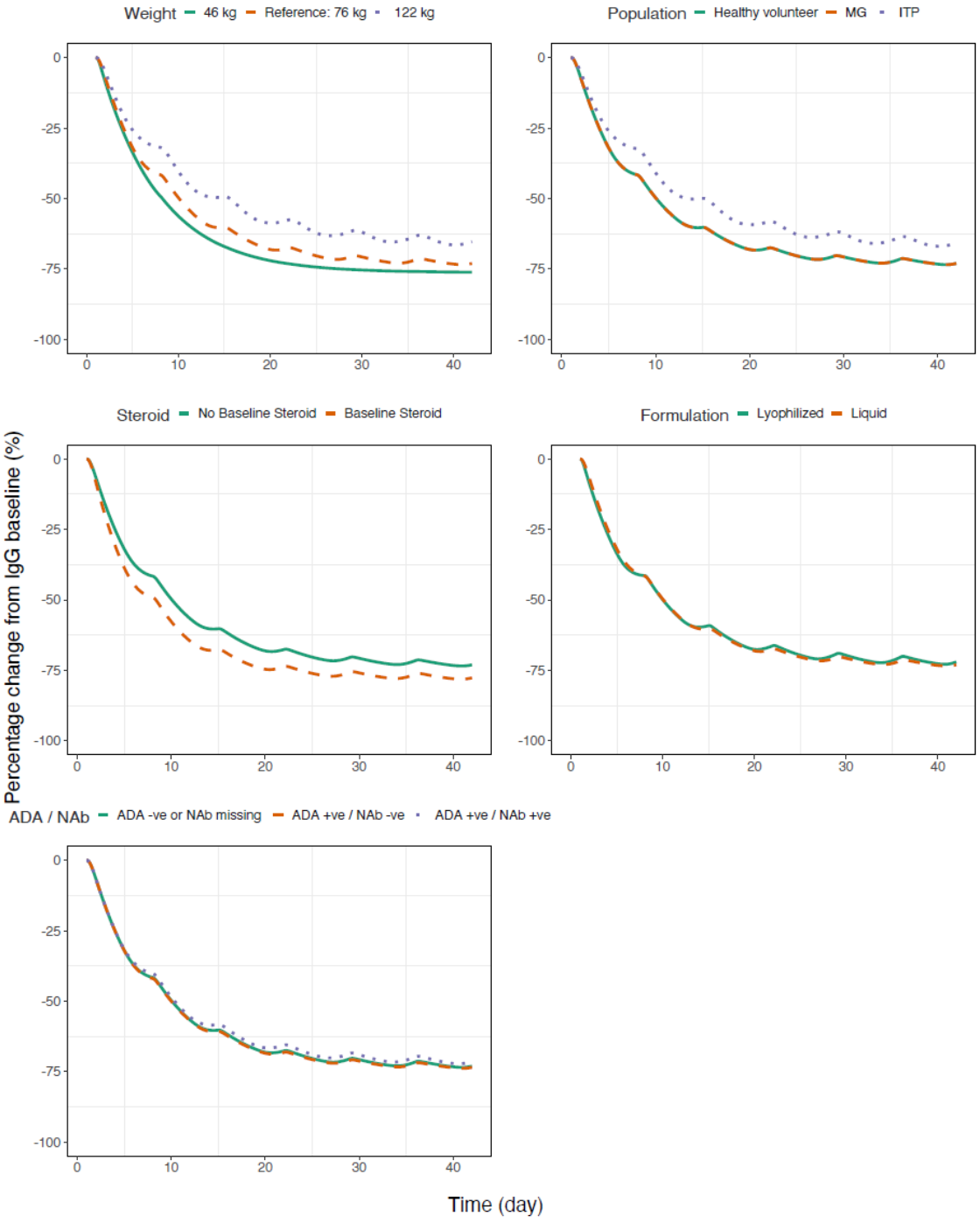


+ve=positive; −ve=negative; ADA=anti-drug antibodies; AUC=area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentration; ITP=immune thrombocytopenia; MG=myasthenia gravis; NAb=neutralizing antibodies; WT=weight

Note: The reference patient is a 76kg patient with MG, -ve ADA and who received the liquid formulation of rozanolixizumab. The closed symbols represent the point estimates and the whiskers represent the 95% CI, based on a non-parametric bootstrap of 500 samples. The vertical gray line is marking no change, and the vertical dashed lines are marking the 0.8-1.25 interval. The numbers are point estimate [95% CI] of the change in the parameter compared to the reference patient with the median estimate of each covariate. X-axis is on log scale.

Source: CL0534 Report Figure 31

図 2-12　IgG のベースラインからの変化率の予測値に及ぼす共変量の影響



+ve=positive; −ve=negative; ADA=anti-drug antibodies; IgG=immunoglobulin G; ITP=immune thrombocytopenia; MG=myasthenia gravis; NAb=neutralizing antibodies; PK=pharmacokinetic; tIgG=total immunoglobulin G

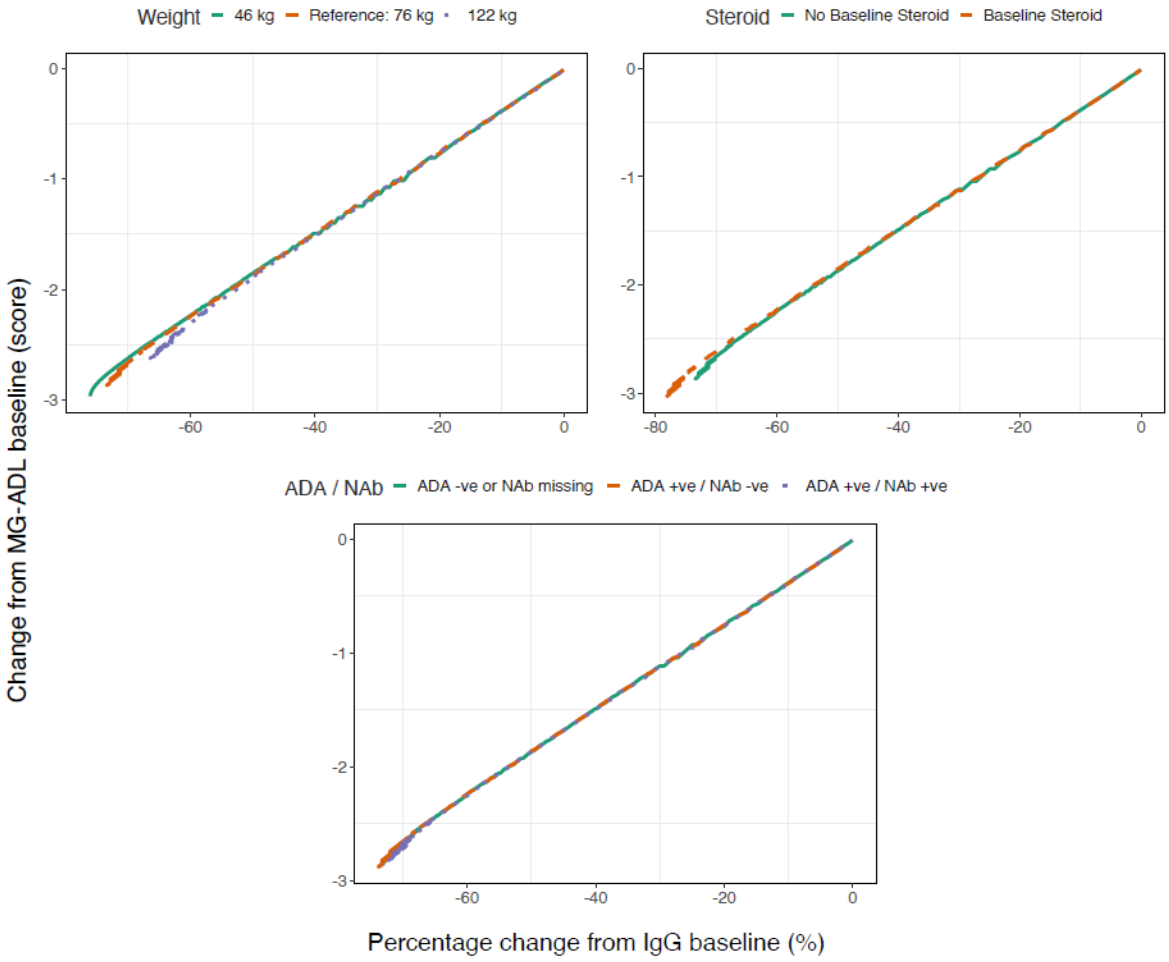
Note: The impact of patient-specific covariates on the predicted percentage change from total IgG Baseline is based on the final PK-tIgG model, following the administration of 6 doses of rozanolixizumab 560mg.

Note: The reference patient is a 76kg patient with MG, -ve ADA, and who received the liquid formulation of rozanolixizumab.

Note: For body weight-parameter relation in the final PK-total IgG model, the impact has been shown for the 2.5th and 97.5th percentile of the covariate (across the patients in the analysis data set), and in relation to the median covariate value in the analysis data set.

Source: CL0534 Report Figure 36

図 2-13 MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の予測値に及ぼす共変量の影響



+ve=positive; −ve=negative; ADA=anti-drug antibodies; IgG=immunoglobulin G; MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; NAb=neutralizing antibodies; PK=pharmacokinetic
Note: Impact of covariate-related predicted change from total IgG Baseline on the predicted percentage change from MG-ADL score Baseline, following the administration of 6 doses of 560mg of rozanolixizumab, once a week.
Note: The reference patient is a 76kg patient with MG, -ve ADA or missing NAb, and who received the liquid formulation of rozanolixizumab.
Note: For body weight-parameter relation in the final PK-IgG model, the impact has been shown for the 2.5th and 97.5th percentile of the covariate (across the patients in the analysis data set), and in relation to the median covariate value in the analysis data set.
Source: CL0534 Report Figure 37

2.4.2.4 用量-曝露-安全性解析

Focus すべき TEAE の発現状況をグラフを用いて探索的に評価した。各用量におけるすべての頭痛の発現率は、300mg 超でプラセボ及び 300mg 以下と比較して高かった（CL0534 Report Figure 15）。すべての頭痛の発現率は初回投与後で最も高く、その後の投与で低下した。この傾向は投与群間で同程度であった（CL0534 Report Figure 17）。いずれの用量でも、すべての胃腸障害の発現率に特定の傾向は認められなかった（CL0534 Report Figure 15）。MG0003 試験では、投与したいずれの用量でも focus すべき TEAE に特定の傾向は認められなかったことから、これらのエンドポイントでは正式なモデルに基づく解析を実施しなかった。

2.5 グラフを用いた追加の曝露-反応解析

曝露量と有効性（MG-ADL 及び QMG）の関係、及び曝露量と PD（IgG 低下）の関係を更に検討するため、MG0003 試験の PD 及び有効性指標について、ロザノリキシズマブの曝露量の四分位範囲別に要約し、プロットして図示することにより、潜在的な曝露-反応関係を視覚的に評価した（JPN additional figures and tables）。本解析は主に PD 及び有効性に焦点を当ててはいるが、曝露量と TEAE の潜在的な関係についても評価した。

本解析では、Day 3 の血漿中濃度を C_{max} とみなして解析に用いた。その作用機序と一致して、通常、ロザノリキシズマブの血漿中濃度は投与後 5～7 日の間に定量下限（LLOQ）に近い又はそれを下回る値となる。PK 分析では血漿中の遊離（標的に結合していない）薬剤を測定する。

Day 3 の各被験者の血漿中ロザノリキシズマブ濃度の実測値［BLQ（LLOQ/2 の値として扱う）を含む］に基づき、被験者を 4 つの部分集団［第 1 四分位数未満（最小値～Q1 未満、0.10mg/L 以上 2.88mg/L 未満）、第 1 四分位数以上第 2 四分位数未満（Q1～Q2 未満、2.88mg/L 以上 13.10mg/L 未満）、第 2 四分位数以上第 3 四分位数未満（Q2～Q3 未満、13.10mg/L 以上 29.25mg/L 未満）、第 3 四分位数以上（Q3～最大値、29.25mg/L 以上 114.00mg/L）］に分類し、PD 及び有効性の各評価項目について部分集団解析を実施した。

IgG については、ベースラインからの最大低下率及び最大低下量を探索的に評価した。有効性の評価には、Day 43 の MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量、並びに MG-ADL 及び QMG のレスポンダーの割合を含めた。

MG0003 試験の Day 3 の血漿中ロザノリキシズマブ濃度（実測値）の四分位範囲別の IgG 最大低下率、IgG 最大低下量、Day 43 の MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量、並びに TEAE 発現率を表 2-1、図 2-14 及び図 2-15 に示した。曝露量の四分位範囲の要約統計量については JPN additional Table 1.5j に示した。

TMDD 概念に基づき想定されたとおり、未結合体の血漿中曝露量と 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明らかな曝露-反応関係は認められなかった。Day 3 の未結合体の血漿中曝露量と IgG 最大低下率との間には、わずかな曝露-反応関係が認められた。曝露量の四分位範囲別の IgG 最大低下率の中央値はいずれも 70%超であり、四分位範囲別の最低曝露量［最小値～Q1 未満、0.10mg/L（LLOQ/2）以上 2.88mg/L 未満］と最高曝露量（Q3～最大値、29.25mg/L 以上 114.00mg/L）との間で IgG 最大低下率の中央値の差は小さかった。以上のことから、ロザノリキシズマブの曝露量の増加が IgG 最大低下率に意味のある上昇をもたらさないことが示唆された。

ロザノリキシズマブの未結合体の血漿中曝露量と PD（IgG 低下）及び有効性（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-反応関係が認められなかったことから、未結合体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。

表 2-1 血漿中ロザノリキシズマブ濃度の四分位範囲別の PD、有効性及び安全性の結果 – MG0003 試験（RS）

Observed Day 3 Plasma Conc.	Max %IgG reduction up to Day 43		Max IgG reduction up to Day 43		Day 43 CFB in MG-ADL		Day 43 CFB in QMG		Incidence of any TEAEs	
	n	Median	n	Median	n	Mean	n	Mean	n	%
Min – <Q1	30	70.362	30	7.410	29	−2.5	29	−4.7	22	73.3
Q1 – <Q2	30	75.232	30	6.655	28	−3.4	28	−3.3	26	86.7
Q2 – <Q3	29	78.478	29	7.160	29	−2.9	29	−5.6	26	86.7
Q3 – Max	30	81.102	30	6.890	27	−3.6	27	−4.9	25	83.3

CFB=change from baseline; Conc.=concentration; IgG=immunoglobulin G; LLOQ=lower limit of quantification; Max=maximum; MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; Min=minimum; n= number of study participants; PD=pharmacodynamic; Q=quartile; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; RLZ=rozanolixizumab; RS=Randomized Set; TEAE=treatment-emergent adverse event.

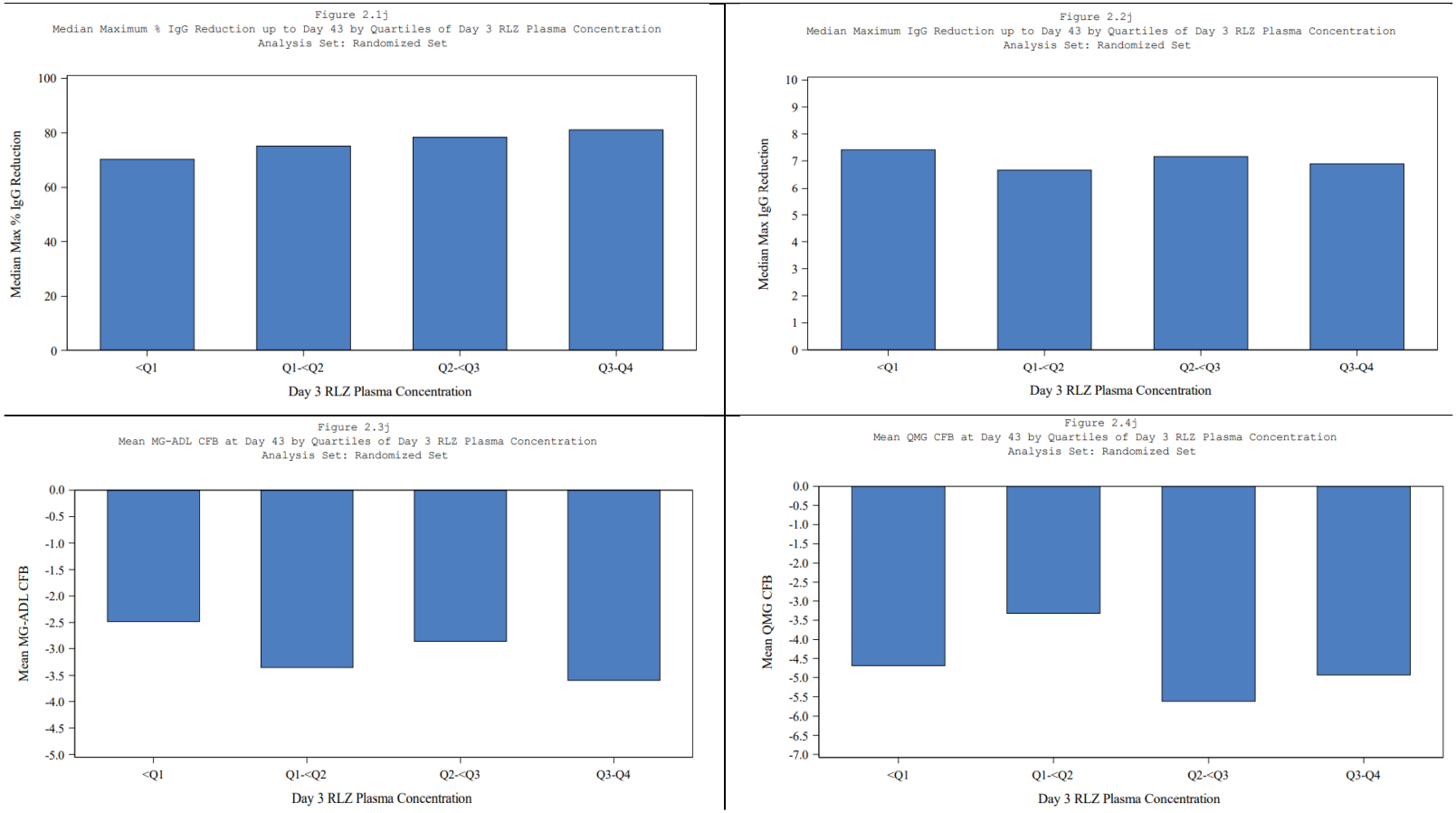
Note: The MG-ADL Total Score ranges from 0 to 24 with a higher score indicating more severe symptoms of MG. QMG scores range from 0 to 39 with a higher score indicating more severe disability.

Note: Data collected at or after the time point of rescue use are excluded from the analysis with no imputation of missing data.

Quartile values of Day 3 plasma concentration in RLZ actual treatment group: Min=0.10mg/L (LLOQ/2), Q1=2.88mg/L, Q2=13.10mg/L, Q3=29.25mg/L, Max=114.00mg/L.

Source: JPN additional Table 1.1j, Table 1.2j, Table 1.3j, Table 1.4j, Table 2j.

図 2-14　血漿中ロザノリキシズマブ濃度の四分位範囲別の PD 及び有効性評価項目 – MG0003 試験（RS）



CFB=change from Baseline; IgG=immunoglobulin G; LLOQ=lower limit of quantification; Max=maximum; MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; Min=minimum; PD=pharmacodynamic; Q=quartile; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; RLZ=Rozanolixizumab; RS=Randomized Set

Note: The MG-ADL Total Score ranges from 0 to 24 with a higher score indicating more severe symptoms of MG. QMG scores range from 0 to 39 with a higher score indicating more severe disability.

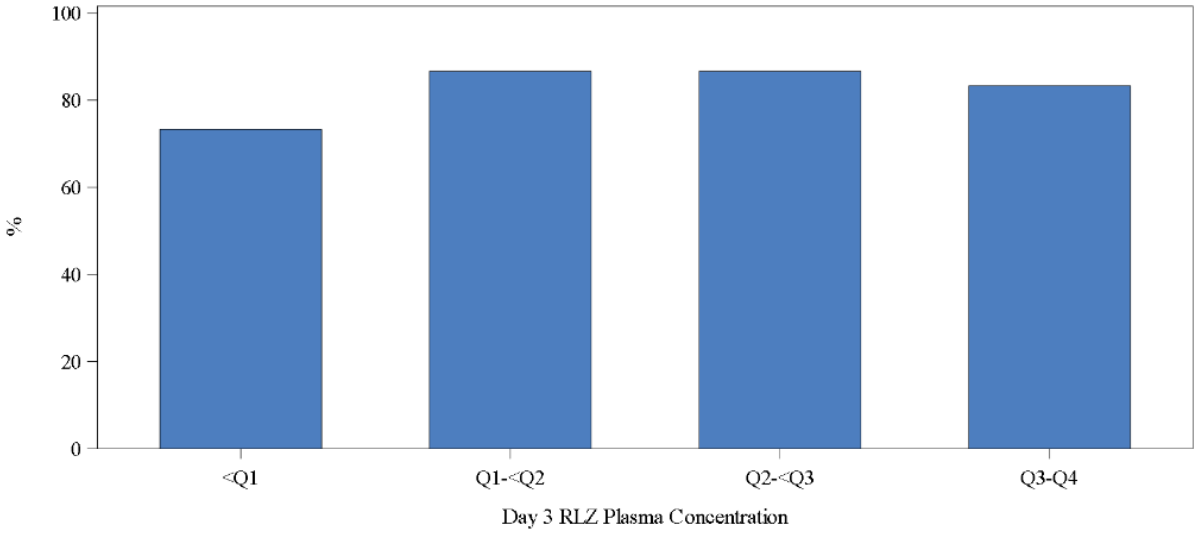
Note: Data collected at or after the time point of rescue use are excluded from the analysis with no imputation of missing data.

Quartile values of Day 3 plasma concentration in RLZ actual treatment group: Min=0.10mg/L (LLOQ/2), Q1=2.88mg/L, Q2=13.10mg/L, Q3=29.25mg/L, Max=114.00mg/L.

Source: JPN additional Figure 2.1j, Figure 2.2j, Figure 2.3j, Figure 2.4j.

MG0003 試験で、Day 3 のロザノリキシズマブの曝露量の四分位範囲と全 TEAE 発現率との間に意味のある関連は認められなかった（図 2-15、表 2-1）。その他の TEAE の各カテゴリでは事象の発現数が少なく、血漿中ロザノリキシズマブの曝露量との間に明らかな曝露-反応関係は認められなかった。

図 2-15　血漿中ロザノリキシズマブ濃度の四分位範囲別の全 TEAE 発現率 – MG0003 試験



LLOQ=lower limit of quantification; Max=maximum; Min=minimum; Q=quartile; RLZ=Rozanolixizumab; TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event
Quartile values of Day 3 plasma concentration in RLZ actual treatment group: Min=0.10mg/L (LLOQ/2), Q1=2.88mg/L, Q2=13.10mg/L, Q3=29.25mg/L, Max=114.00mg/L.
Source: JPN additional Figure 6.1j

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　薬物動態

ロザノリキシズマブの PK は、健康被験者を対象としたノンコンパートメント解析、及び健康被験者、gMG 又は ITP を有する被験者を対象とした母集団モデリングアプローチにより解析した。第 I 相試験の PK パラメータ並びに第 II 相及び第 III 相試験の投与後の血漿中濃度を表 5-1 に示した。PK に用量比例性は認められず、TMDD の特性を示した。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。その結果、ロザノリキシズマブの半減期は低下し、ほとんどの患者で C_{trough}（投与後 1 週間）の血漿中濃度は BLQ 又はそれに近い値となるため、週 1 回の投与での蓄積はわずかである。血漿中ロザノリキシズマブ濃度は、特に SC 投与後で、投与群内及び投与群間で大きく変動した。母集団 PK 解析の結果、健康被験者と gMG を有する被験者との間でロザノリキシズマブの CL/F 及び V/F に統計学的に有意な差は認められなかった（2.4.2.1 項）。

3.1.1 吸収

臨床開発プログラムでは、シリンジポンプを用いてロザノリキシズマブを右又は左下腹部へ SC 投与した。健康被験者の血漿中ロザノリキシズマブ濃度は SC 投与後約 2 日（中央値 1.5～3 日）に C_{max} に達した（表 5-1）。健康被験者及び ITP を有する被験者のデータを統合した母集団 PK 解析の結果、絶対的バイオアベイラビリティは 67%と推定された（2.4.1 項）。

3.1.2 分布

母集団 PK 解析の結果、体重 76kg の標準的な gMG 患者の V/F は 6.6L と推定された。体重は V/F に対する統計学的に有意な共変量であった（2.4.2.1 項）。

3.1.3 排泄

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 BLQ であった。これは、ロザノリキシズマブの作用機序と一致している（M 2.6.2.2 項）。

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、1）すべての Ig に共通する典型的な蛋白質分解である FcRn を介さない線形消失経路と、2）標的とする FcRn へのロザノリキシズマブの結合による非線形消失経路の 2 つの消失経路が示された。ロザノリキシズマブは FcRn に速やかに結合するため、臨床用量である 7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当の投与では、それぞれ 91%及び 81%が FcRn との結合により排泄され、FcRn を介さない線形消失経路からの排泄はわずかであると考えられた（2.4.2.1 項）。

ロザノリキシズマブの FcRn への結合により、内因性及び病原性 IgG のクリアランスが促進され、FcRn に結合しない遊離（未結合）ロザノリキシズマブのクリアランスも促進されることから、投与間隔を通じて血漿中の曝露量は低く、持続性ではない。

母集団解析の結果、体重 76kg の標準的な gMG 患者の FcRn を介さない CL/F は 0.89L/day と推定された。体重及び ADA/NAb 陽性は CL/F に対する統計学的に有意な共変量であった（2.4.2.1 項）。これらの共変量が臨床反応に及ぼす影響はわずかであり、臨床的に重要ではなかった（3.3.1 項、4.1 項）。ロザノリキシズマブは主に標的介在性の消失を示すため、薬剤消失の決定因子として、標的に対するロザノリキシズマブの結合親和性及び標的の発現量が、体重と比較してより重要であると考えられた。

3.2 薬力学

薬力学の評価には、総 IgG、IgG サブクラス及び MG 特異的自己抗体（抗 AChR 抗体陽性被験者では抗 AChR 抗体、抗 MuSK 抗体陽性被験者では抗 MuSK 抗体）を含めた。縦断的定量解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（ベースラインの血清反応陽性／陰性の判定以上の解釈）は限定的であった（1.3.2 項）。

3.2.1 血清中総 IgG 及び IgG サブクラス

健康被験者及び、gMG 又は ITP を有する被験者を対象とした試験を通じて、血清中総 IgG 濃度は用量比例的に低下した。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（2.5 項）。以上のことから、未結合体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-tIgG モデル（2.4.2.1.1 項）により、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-tIgG 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 試験の gMG を有する被験者では、初回投与後 7 日で、血清中総 IgG 濃度のベースラインからの低下率（中央値）が 7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当投与時でそれぞれ約 45%及び約 53%に達した。週 1 回、6 週間の投与後に更に低下し、それぞれ約 73%及び約 79%となった。概して、6 週間の治療サイクル開始後 21～28 日に血清中総 IgG 濃度は最低値に達した。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、試験を通じてベースラインを超える値への明らかなリバウンドは認められなかった。この回復期間は、母集団 PK-tIgG モデルで推定された IgG の半減期 18.8 日と一貫しており（表 5-5）、総 IgG 濃度は半減期の約 4 倍以内でベースライン付近まで回復することが予測された。総 IgG 濃度の半減期の推定値は、既知の総 IgG 濃度の半減期とおおむね一致していた（Lobo et al, 2004）。

MG0003 試験及び MG0004 試験の総 IgG データ並びに MG0007 試験の中間データを統合し、ロザノリキシズマブの治療サイクルが PD プロファイルに及ぼす影響を評価した（Pool S2、統合解析の詳細は M 2.7.4.1.1.3 項参照）。MG0003 試験、MG0004 試験及び MG0007 試験で治療サイクルによる投与を 1 回以上受けた gMG を有する被験者（Pool S2）におけるロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当を SC 投与した時の総 IgG 濃度のベースラインからの最大変化率（中央値）を表 3-2 に示した。

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の減弱のエビデンスは認められなかった。ロザノリキシズマブ全体（7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当の合計）の総 IgG 濃度の最大低下率（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%及びサイクル 4 で 67%であった。

MG0003 試験での 6 週間の二重盲検治療期間、MG0004 試験での 52 週間までの週 1 回投与及び MG0007 試験での反復治療サイクル投与後の IgG サブクラス 1、2、3 及び 4 の濃度は、血清中総 IgG 濃度と同様に、ベースラインから速やかに、かつ大きく低下し、低下したまま推移した（MG0003 CSR Section 9.2.1、MG0004 CSR Section 10.2.1、MG0007 Interim CSR Section 10.2.1）。すべての IgG サブクラス濃度のベースラインからの低下率は総 IgG 濃度の低下率とおおむね同様であり、MG0003 試験で 7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当を投与した時のベースラインからの最大低下率（中央値）は、それぞれ IgG1 で 75.3%及び 80.6%、IgG2 で 66.8%及び 72.9%、IgG3 で 78.4%及び 85.1%、IgG4 で 60.7%及び 67.6%であった。

3.2.1.1 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（中央値及び被験者別）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（図 3-1 及び図 3-2）。日本人被験者に

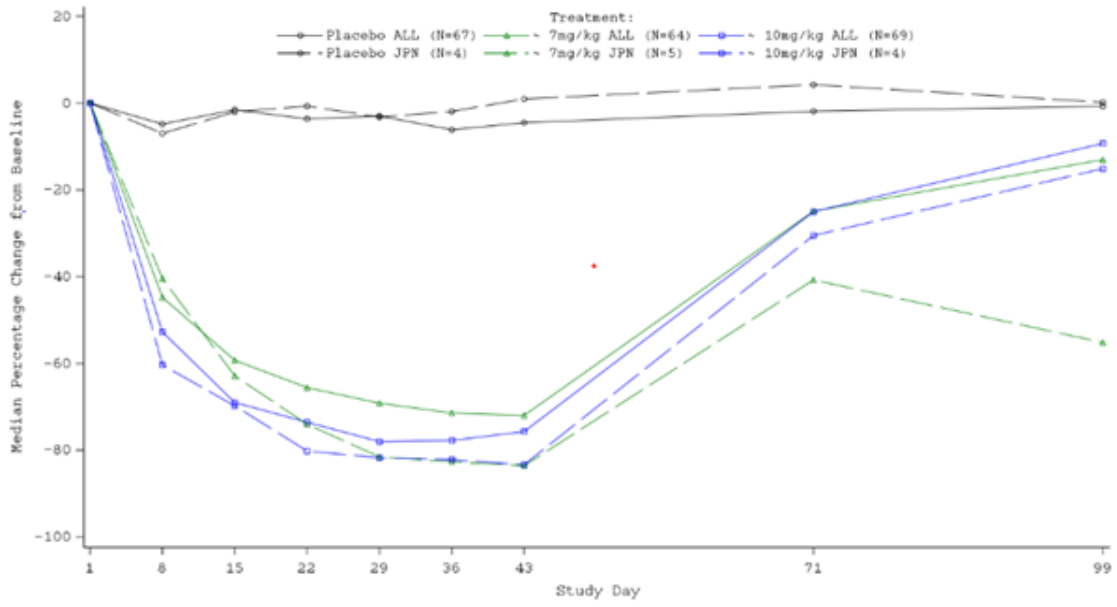
ロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当を投与した時の総 IgG 濃度のベースラインからの最大低下率（中央値）はそれぞれ 84%及び 79%であり、全体集団の結果（それぞれ 73%及び 79%）と同程度であった（表 3-1）。

gMG を有する日本人集団で、すべての IgG サブクラス濃度のベースラインからの低下率（表 3-1）は総 IgG 濃度の低下率（図 3-1 及び図 3-2）とおおむね同程度であった。MG0003 試験の日本人集団で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ベースラインからの最大低下率（中央値）は、それぞれ IgG1 で 83%及び 83%、IgG2 で 86%及び 78%、IgG3 で 84%及び 85%、IgG4 で 70%及び 75%であった。これらの結果は、全体集団での各 IgG サブクラス濃度のベースラインからの低下率と同程度であった（表 3-1）。

全体集団及び日本人集団共に、プラセボを投与された被験者での総 IgG 濃度（図 3-1 及び図 3-2）及び IgG サブクラス濃度（JPN add2 Figure 4.3.7j、Figure 4.3.8j、Figure 4.3.9j、Figure 4.3.10j）にベースラインからの明らかな変化は認められなかった。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、全体集団で 9.0%、日本人集団で 7.1%であった（表 3-1）。

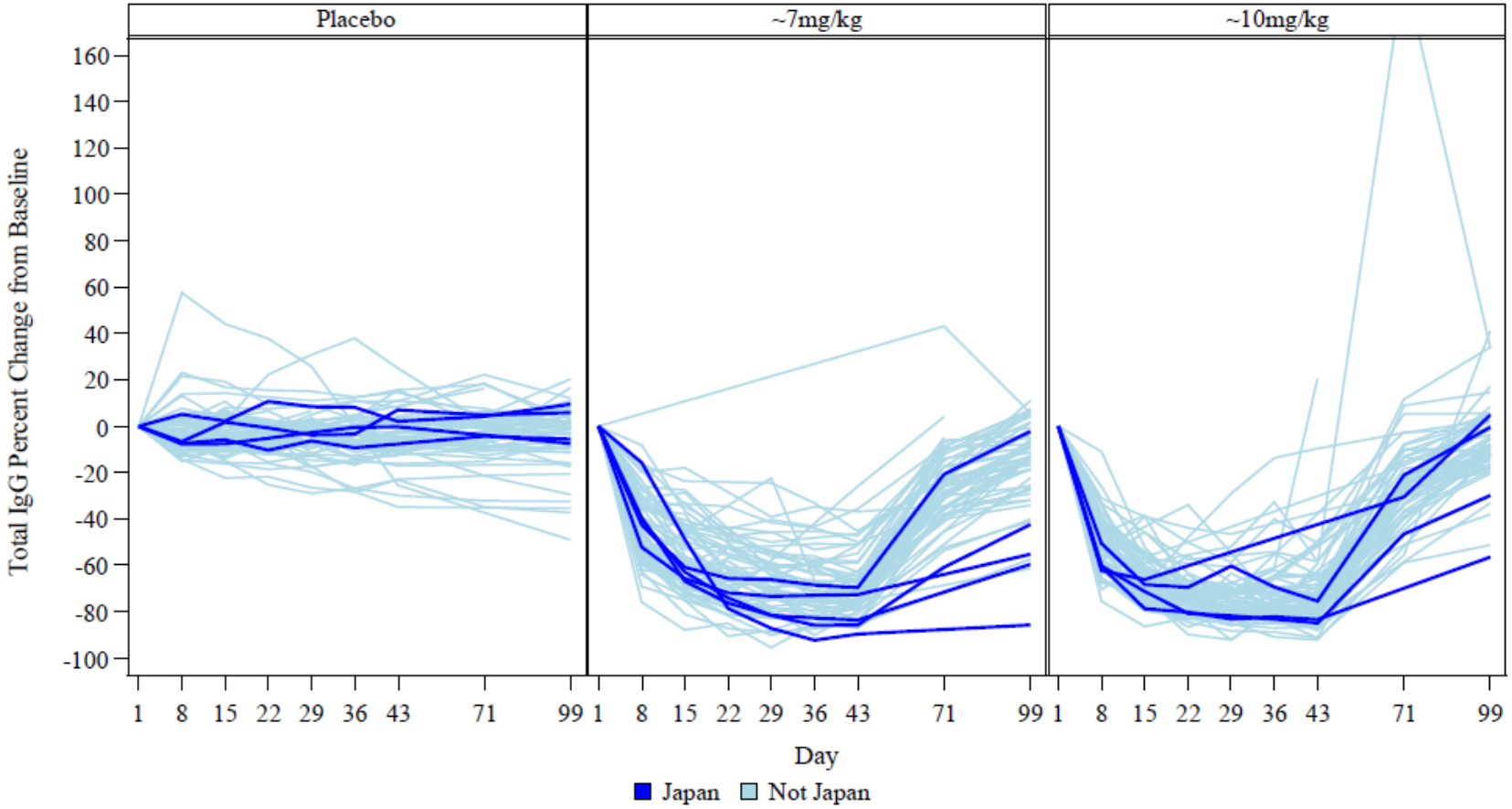
ロザノリキシズマブの総 IgG 濃度及びすべての IgG サブクラス濃度低下作用は、MG0003 試験の全体集団と日本人集団で同程度であった。ロザノリキシズマブの作用機序を踏まえると、総 IgG 濃度の低下は、ロザノリキシズマブの有効性を反映する高感度の客観的指標であると言える。

図 3-1　gMG を有する全体集団と日本人集団の投与群別血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率（中央値）の推移 – MG0003 試験



gMG=generalized myasthenia gravis; IgG=immunoglobulin G
Source: JPN additional Figure 4.1.1j

図 3-2　gMG を有する全体集団と日本人集団の投与群別血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率（被験者別）の推移 – MG0003 試験



~=approximate dose; gMG=generalized myasthenia gravis; IgG=immunoglobulin G
Note: Datapoint outside the scale is 196.8%
Source: JPN add2 Figure 4.3.6j

表 3-1　gMG を有する全体集団と日本人集団にロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当を SC 投与した時の投与群別血清中総 IgG 濃度及び IgG サブクラス濃度のベースラインからの最大変化率（中央値） – MG0003 試験

	Japanese participants						Overall population					
	Placebo (N=4)		RLZ ≈7mg/kg (N=5)		RLZ ≈10mg/kg (N=4)		Placebo (N=67)[a]		RLZ ≈7mg/kg (N=64)[a]		RLZ ≈10mg/kg (N=69)	
Parameter (g/L)	Baseline	Max % change from Baseline	Baseline	Max % change from Baseline	Baseline	Max % change from Baseline	Baseline	Max % change from Baseline	Baseline	Max % change from Baseline	Baseline	Max % change from Baseline
Total IgG	9.650	−7.145	10.240	−83.580	8.985	−79.365	10.360	−8.990	9.665	−73.210	9.270	−78.880
IgG1	4.640	−7.620	5.020	−83.090	4.020	−83.185	5.085	−10.525	4.880	−76.525	4.470	−81.460
IgG2	3.555	−10.625	3.880	−85.710	3.720	−77.535	3.430	−10.365	3.275	−66.545	3.190	−75.040
IgG3	0.2350	−8.830	0.2200	−84.290	0.4800	−84.750	0.5000	−12.060	0.4700	−80.140	0.5700	−85.290
IgG4	0.155	−2.900	0.120	−70.370	0.210	−74.760	0.245	−9.235	0.245	−65.155	0.290	−69.230

≈=approximate dose; gMG=generalized myasthenia gravis; IgG=immunoglobulin G; Max=maximum; RLZ=rozanolixizumab; sc=subcutaneous

a For IgG1, IgG2, IgG3, and IgG4 levels in the overall population, n=66 for placebo and n=58 for RLZ ≈7mg/kg

Note: Each value represents the median.

Source: JPN add2 Table 8.2.5j and Table 8.2.7j, and MG0003 CSR Table 8.2.5 and Table 8.2.7

3.2.2 MG 特異的自己抗体

総 IgG 濃度と同様に、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、MG 特異的自己抗体濃度はベースラインから低下した。MG0003 試験、MG0004 試験及び MG0007 試験で治療サイクルによる投与を 1 回以上受けた gMG を有する被験者（Pool S2）におけるロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当を SC 投与した時の抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体濃度のベースラインからの最大変化率（中央値）を表 3-2 に示した。

ロザノリキシズマブ全体（7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当の合計）の抗 AChR 抗体濃度の最大低下率（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%及びサイクル 4 で 55%であった。ロザノリキシズマブ全体（7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当の合計）の抗 MuSK 抗体濃度の最大低下率（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%及びサイクル 4 で 47%であった。

母集団 PK-tIgG 解析では、抗 AChR 抗体について、MG 特異的自己抗体濃度のベースラインからの変化率と総 IgG 濃度のベースラインからの変化率のプロットは高い関連性を示し、総 IgG 濃度のベースラインからの変化率が MG-ADL 総スコアに与えるものと同様の影響が、抗 AChR 抗体濃度のベースラインからの変化率でも予想されることが示唆された（CL0534 Report Figure 11）。総 IgG 濃度と抗 MuSK 抗体濃度との関連性は弱かった。ベースラインの MG 特異的 IgG 濃度は PK-tIgG モデルの統計学的に有意な共変量ではなかった（CL0534 Report Addendum Section 5.2）。

ロザノリキシズマブ曝露量と抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体濃度低下との 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 MG 特異的自己抗体の分解が促進される間接反応モデルにより表された。最終 PK-tIgG-AChR モデルにより、抗 MuSK 抗体陰性被験者で縦断的な血漿中ロザノリキシズマブ濃度、血清中総 IgG 濃度及び抗 AChR 抗体濃度が十分に説明された（2.4.2.1.2 項）。PK-tIgG-AChR-MuSK モデルは、限られた抗 MuSK 抗体データに基づいて開発され、抗 MuSK 抗体濃度に関連するパラメータの推定は不確実性が高かった。

表 3-2　gMG を有する被験者にロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当を SC 投与した時の総 IgG 濃度、抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体濃度のベースラインからの最大変化率（Pool S2）

Treatment Timepoint	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3		Cycle 4	
	Baseline	Max % change from Baseline	Baseline	Max % change from Baseline	Baseline	Max % change from Baseline	Baseline	Max % change from Baseline
RLZ ≈7mg/kg (N=94)								
Total IgG (g/L), Median [N]	9.660 [91]	−70.87 [89]	8.295 [66]	−68.63 [64]	8.490 [47]	−66.91 [45]	8.005 [40]	−67.58 [38]
Anti-AChR autoantibodies (nmol/L), Median [N]	5.030 [77]	−72.81 [72]	6.620 [50]	−63.26 [42]	11.100 [33]	−52.21 [28]	11.650 [22]	−56.00 [15]
Anti-MuSK autoantibodies (nmol/L), Median [N]	15.400 [7]	−28.88 [7]	53.750 [6]	−46.11 [6]	74.300 [4]	−61.91 [4]	—	—
RLZ ≈10mg/kg (N=94)								
Total IgG (g/L), Median [N]	9.140 [91]	−78.14 [90]	7.630 [70]	−71.17 [69]	8.345 [62]	−72.56 [60]	8.080 [50]	−67.13 [47]
Anti-AChR autoantibodies (nmol/L), Median [N]	9.160 [75]	−75.00 [73]	14.400 [55]	−69.44 [47]	13.200 [44]	−67.11 [33]	15.150 [36]	−53.45 [30]
Anti-MuSK autoantibodies (nmol/L), Median [N]	40.200 [5]	−57.76 [4]	—	—	—	—	—	—
RLZ Total (N=188)								
Total IgG (g/L), Median [N]	9.445 [182]	−75.06 [179]	8.000 [136]	−70.05 [133]	8.470 [109]	−70.03 [105]	8.080 [90]	−67.20 [85]
Anti-AChR autoantibodies (nmol/L), Median [N]	6.935 [152]	−73.29 [145]	8.370 [105]	−67.33 [89]	12.200 [77]	−62.95 [61]	14.600 [58]	−54.57 [45]
Anti-MuSK autoantibodies (nmol/L), Median [N]	24.250 [12]	−44.32 [11]	33.650 [8]	−51.49 [7]	37.600 [5]	−58.12 [5]	90.300 [3]	−47.00 [3]

≈=approximate dose; AChR=acetylcholine receptor; gMG=generalized myasthenia gravis; IgG=immunoglobulin G; Max=maximum; MuSK=muscle-specific receptor tyrosine kinase; RLZ=rozanolixizumab; sc=subcutaneous

Note: N is the number of the study participants in the respective dose group.

Source: ISS Table 8.1.2, ISS Table 8.2.2

3.2.3 有効性スコアとの関連性

総 IgG 濃度及び MG 特異的自己抗体濃度と有効性スコアの推移をグラフにより分析し、M 2.7.3.3.2.8 項に示した。全体的に、総 IgG 濃度低下と抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体濃度の低下は、有効性スコアの改善と関連性が認められた。

母集団 PK/PD 解析では、総 IgG 濃度又は抗 AChR 抗体濃度と MG-ADL 総スコアとの関係は、直接反応モデルで最もよく表され、時間依存性のプラセボ効果及び総 IgG 濃度又は抗 AChR 抗体濃度の影響により MG-ADL 総スコアの改善が阻害されることが示された（2.4.2.2 項）。MG-ADL 総スコアに対するロザノリキシズマブの効果は、ベースラインからの相対的な変化率で表される総 IgG 又は抗 AChR 抗体濃度の低下によって発現すると考えられた。抗 MuSK 抗体濃度と MG-ADL 総スコアとの関係も直接反応モデルで表されたが、抗 MuSK 抗体陽性被験者が少なく、個体間変動が大きいことから、プラセボ効果を説明できず、共変量の影響を検討することができなかった。

3.3 内因性要因

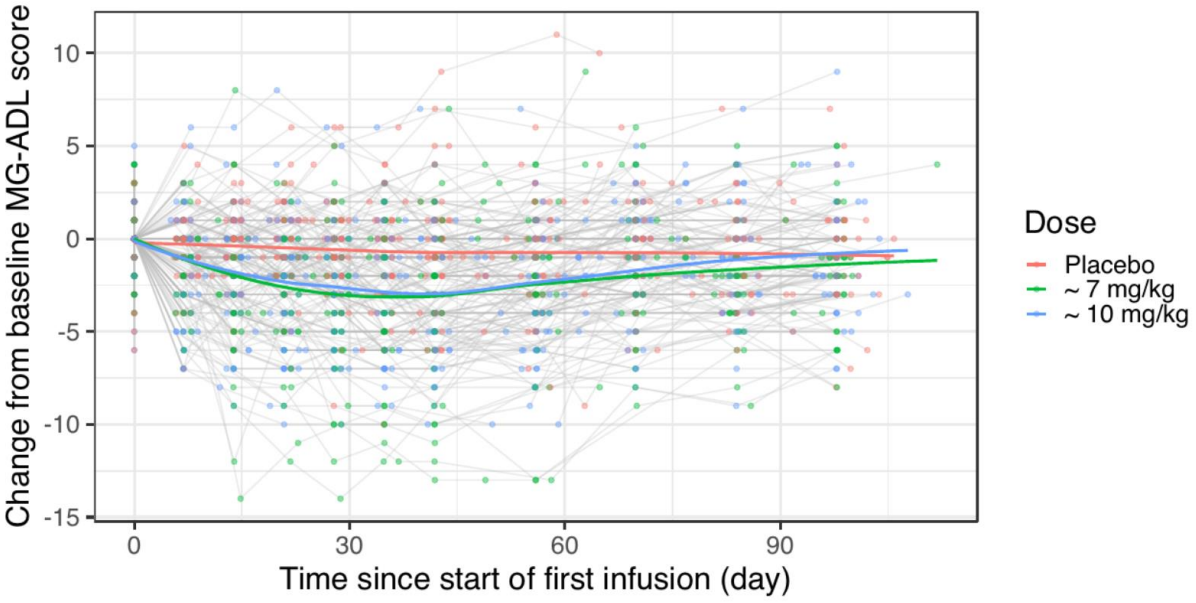
3.3.1 体重

母集団 PK/PD 解析で（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総 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が曝露量にも影響を及ぼしたものの、総 IgG 及び臨床アウトカムへの体重の影響は最小限であった（2.4.2.3 項）。

体重 76kg の標準被験者と比較して、体重 122kg の被験者の $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} はいずれも 85%低いと推定された。体重 46kg の被験者では、体重 76kg の標準被験者と比較して C_{max} は 228%、AUC は 398%高いと推定された。また、総 IgG 濃度低下及び MG-ADL 総スコアへの影響のシミュレーションでは、体重は総 IgG 濃度に意味のある影響を与えず、臨床反応への影響も認められなかった。これは、いずれの体重でも投与間隔を通じて FcRn の占有率が十分維持されたためと考えられ（図 2-12 及び図 2-13）、未結合体の血漿中曝露量は 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。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 の対照被験者で 73.0%と予測されたのに対し、体重 122kg 及び 46kg の被験者ではそれぞれ 65.3%及び 76.1%と予測された（CL0534 Report Table 17）。本モデルでは、総 IgG 濃度の低下と MG-ADL 総スコアの減少の間に線形の関係が認められたが、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（図 2-13）。総 IgG 反応の変動は MG-ADL 総スコアの変動と比較して小さかった（CL0534 Report Figure 42）。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（図 3-3）。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。

図 3-3 MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移 – MG0003 試験



~=approximate dose; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living
Each grey line represents the data for one subject and dots are colored by dose group. The line is the smooth over all observations by treatment group.
Source: CL0534 report Figure 8.

3.3.2 年齢及び性別

母集団 PK/PD 解析の結果（2.4.2.1 項）、年齢（範囲：18～89 歳）及び性別（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/PD モデルの総 IgG 又は抗 AChR 抗体パラメータへの影響は認められなかった。

3.3.3 人種及び民族

第 I 相試験で、健康白人、中国人及び日本人被験者を対象に、ロザノリキシズマブ 4mg/kg、7mg/kg 又は 10mg/kg を単回投与後の PK 及び PD を比較した（UP0060 試験、2.1.2 項）。本試験では、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 7mg/kg 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。探索的母集団 PK/PD 解析では、中国人、日本人及び白人被験者間の体重の差を考慮した結果、民族は PK 及び PD モデルパラメータに対する共変量ではないと考えられた（2.4.1 項）。

その後の健康被験者と gMG 及び ITP を有する被験者を対象とした試験の母集団 PK/PD 解析では（2.4.2.1 項）、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。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。

3.3.3.1　民族的要因の影響度

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。

表 3-3 及び本概要を通して示されたとおり、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 3-3　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（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%（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（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。蛋白結合率が高い薬剤、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（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

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。軽度から中等度の腎障害を有する患者は臨床プログラムへの組入れが可能であった。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（2.4.2 項）、eGFR（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。

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モノクローナル抗体であり、主に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（2.4.2 項）、肝生化学検査及び肝機能検査値（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。

3.4 外因性要因

In vitro ヒト生体試料試験及び薬物間相互作用試験は実施しなかった。

3.4.1 ロザノリキシズマブの他剤への影響

3.4.1.1 IgG 治療用抗体、Ig 製剤及び Fc 融合蛋白

ロザノリキシズマブは、IgG の異化を促進することから、適量投与により総 IgG 及び病原性 IgG の両方が約 60%～70%低下する（Bril et al, 2021、Robak et al, 2020、Kiessling et al, 2017）。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。

治療間の投与間隔が相互作用に影響を与える可能性がある。ロザノリキシズマブ投与後 2 週間以降に、IgG 製剤及び Fc-ペプチド融合蛋白の PK に臨床的に重要な影響を及ぼす可能性は低い。SC 投与時の血漿中ロザノリキシズマブ曝露期間は短く、7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当の投与後 7 日の血漿中濃度はおおむね BLQ である。最終投与後 14 日以内に、新たに形成された FcRn に結合可能な IgG の産生によって、IgG 濃度がベースラインに向かって大きく回復した。FcRn のターンオーバー速度及びロザノリキシズマブが形成する複合体の分解は、ヒト in-vitro 系（末梢血単核細胞及び臍帯）で報告されている 10～15 時間（Fan et al, 2019、Li et al, 2018）及び母集団 PK/PD モデルで予測された 1.26 日と比較して速やかであった（K_{deg}～0.55day^{-1}）（表 5-5）。したがって、薬力学的半減期の 7～10 倍の範囲で、投与後約 10～14 日に、新たに産生された IgG 又は投与された IgG 製剤を異化速度及び程度に影響を及ぼすことなく効率的にリサイクルする FcRn の能力が完全に回復すると考えられる。

IgG 抗体製剤及び Fc-ペプチド融合蛋白の併用については、症状の管理のためにこれらの薬剤が必要な患者は試験から除外したため、いずれの gMG 試験でも評価していない。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投与後 2 週間に投与を開始し、効果減弱をモニタリングすることが推奨される。

3.4.1.2 蛋白結合率の高い薬剤

アルブミンは FcRn を介する PK であることが知られている。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 PK 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）。

3.4.1.3 CYP 系で代謝される薬剤

ロザノリキシズマブの作用機序及び MG に関する現在の病態生理学的知見から、CYP 系で代謝される薬剤の曝露量に対する影響はわずかであると予測される。

治療用蛋白質と低分子薬との直接的な薬物相互作用の報告はないが、サイトカイン又はサイトカインモジュレーターが CYP 及びトランスポーターの基質である低分子薬の代謝を間接的に改変する可能性がある（Schmitt et al, 2011、Huang et al, 2010）。疾患に伴う炎症性サイトカインの過剰発現は、CYP を含む薬物代謝酵素の産生を減少させ、活性を抑制することが知られている。

MG の病態生理は、神経筋接合部を標的とする自己抗体に対する影響に注目されることが多い。補体依存性細胞溶解は自己抗体が神経筋接合部の構造を損傷する特異的な機序の 1 つである一方、MG の病態生理には、その他の一般的な炎症性及びサイトカイン依存性の作用は関与していないと考えられる。血中等の特定のサイトカイン濃度の変化は MG と関連している可能性があるが、現時点では FcRn 阻害又は IgG 濃度低下がこれらの反応に影響を及ぼすことを示唆するエビデンス又は理論は明らかになっていない。

ロザノリキシズマブの作用機序から、サイトカインの除去は予想されず、MG での抗サイトカイン（自己）抗体のエビデンスはない。これは、MG0003 試験で認められたサイトカイン濃度のベースラインからの変化量がわずかであったことからも確認された（MG0003 CSR Table 8.5.1）。プラセボと比較して、10mg/kg 相当の投与時に CRP がベースラインからわずかに変動（増加）したが、臨床的に重要とは考えられなかった（MG0003 CSR Table 10.1.2）。広範囲の vitro 免疫細胞フォーマットにおいて、ロザノリキシズマブがサイトカイン産生に影響を及ぼす可能性を評価した公表データでは、いずれの状況下でもサイトカインが誘導されないことが示された。

ロザノリキシズマブは gMG 患者のサイトカイン濃度に影響を及ぼさないと考えられ、ロザノリキシズマブの併用投与による 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。

3.4.1.4 ワクチン

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。

血清中抗破傷風トキソイド抗体価の低下の程度は、総 IgG 濃度の低下とおおむね一致していた。血清中抗破傷風トキソイド抗体価は、観察期間終了時にベースライン付近まで回復した。

3.4.2 他剤のロザノリキシズマブへの影響

3.4.2.1 CYP 又はトランスポーターを介した薬物相互作用

ロザノリキシズマブは、ヒト化 IgG4 完全長抗体であり、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、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。ロザノリキシズマブは分子量が大きく、CYP 等の細胞内酵素が作用しないため、CYP による

代謝を受けず、トランスポーターを介さない PK である。以上のことから、CYP 又はトランスポーターを介した薬物相互作用は予想されない。

3.4.2.2 副腎皮質ステロイド

gMG を対象とした第 III 相プログラムでは、副腎皮質ステロイドの使用を可能とし、多く使用された（M 2.7.3.3.1 項）。様々な臨床環境で、高用量の副腎皮質ステロイドの経口投与は、IgG の産生の減少による IgG 濃度の低下を誘発する可能性がある。副腎皮質ステロイドは、T 細胞及び食細胞（好中球、マクロファージ等）の増殖又は作用の抑制等、様々な機序で免疫反応を「減弱」することがある。IgG 産生に関しては、B 細胞の機能に対する副腎皮質ステロイドの影響が最も重要と考えられる（Kovacs, 2014、Coutinho and Chapman, 2011）。副腎皮質ステロイドの併用による影響を、母集団 PK/PD 解析で評価した（2.4.2.1 項）。ベースラインの副腎皮質ステロイド使用は、ベースラインの総 IgG 濃度及び E_{max} に対する統計学的に有意な共変量と確認された。gMG を有する被験者の総 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る被験者では 77.6%、使用していない被験者では 73.0%と予想されたが、この差は、臨床的に重要ではないと判断された。MG-ADL 総スコアモデルでもベースラインの副腎皮質ステロイド使用を共変量として評価したが、いずれのモデルパラメータにも影響は認められなかった。

3.4.2.3 Ig 製剤

IV 又は SC 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 未投与／投与遅延時の推奨投与方法

PK-tIgG モデルを用いて、未投与又は投与遅延がロザノリキシズマブの血漿中濃度プロファイル及び総 IgG 反応に及ぼす影響を予測した（CL0534 Report Addendum Section 5.3）。ロザノリキシズマブ 560mg を週 1 回、6 週間の投与を対照用量とし、1 回の投与（2、4 又は 6 回目）が 1～4 日間遅延した場合又は未投与となった場合を想定した。その他の投与は予定どおりとしたため、遅延期間が長いほど次の投与との間隔は短かった。

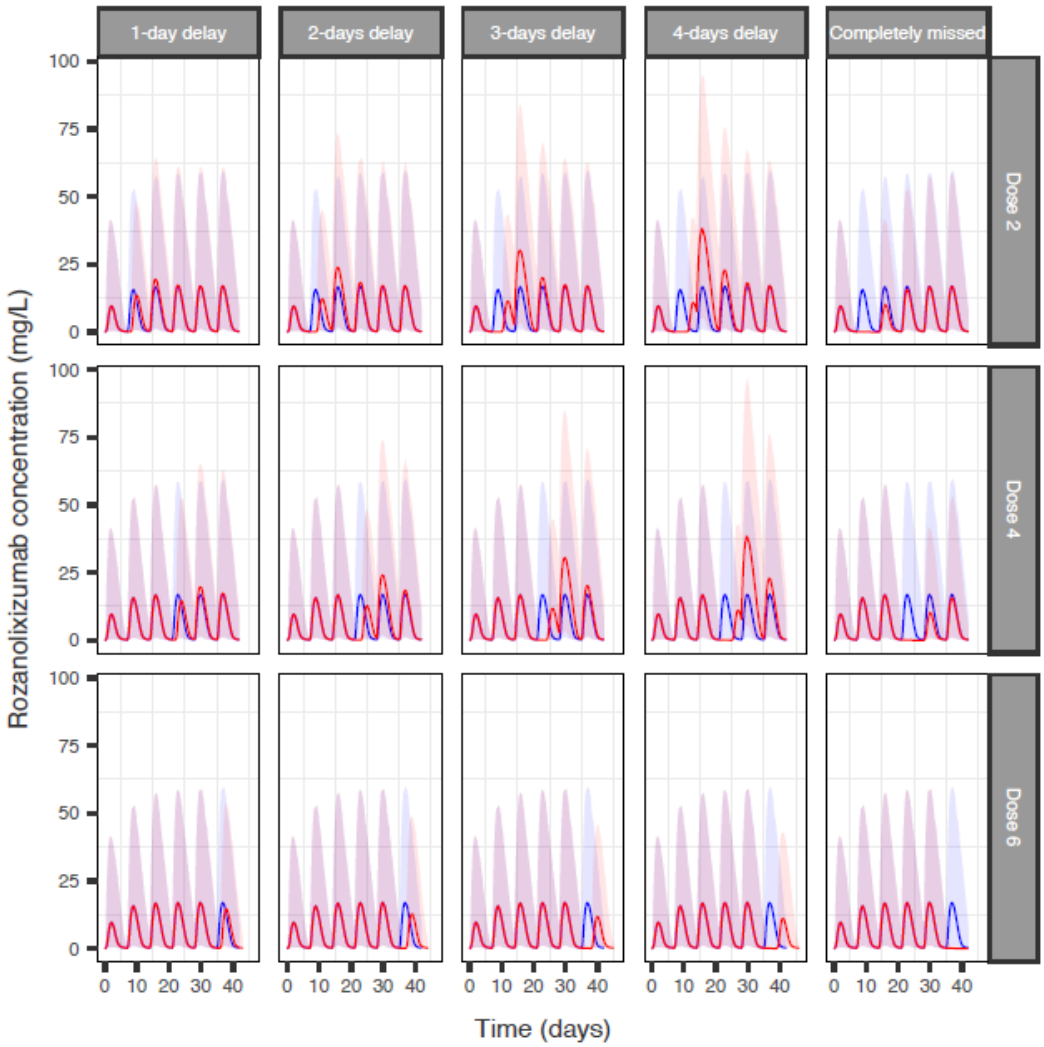
2、4 又は 6 回目の未投与若しくは 1、2、3 及び 4 日間の投与遅延がロザノリキシズマブ濃度及び総 IgG 濃度に及ぼす影響をそれぞれ図 3-4 及び図 3-5 に示した。C_{max}、総 IgG 濃度のベースラインからの最大変化率、投与遅延前の総 IgG 濃度のベースラインからの最大変化率、及び遅延投与後 7 日の総 IgG 濃度のベースラインからの最大変化率への影響をそれぞれ CL0534 Report Addendum Table 7、CL0534 Report Addendum Table 8、CL0534 Report Addendum Table 9 及び CL0534 Report Addendum Table 10 に示した。

シミュレーションの結果、Week 2 又は 4 に予定どおり投与した時と比較して、予定より 1、2、3 又は 4 日間遅延して投与した時のロザノリキシズマブの C_{max} は、遅延期間の延長に伴って上昇すると考えられた。C_{max} の推定値（中央値）は、4 日間遅延して投与した場合に最も高く、予定どおりの投与では 17mg/L であるのに対し 39mg/L であった。しかし、未結合体の血漿中曝露量がロザノリキシズマブの PD に重要な影響を及ぼさないことから、下記のとおり、IgG 濃度の低下に対して C_{max} の差による臨床的に重要な影響はなかった。予定された投与を実施しなかった時の C_{max} は一時的に低下したが、その後予定どおり 2 回投与した後に定常状態に戻った。

4 日間までの投与遅延では、予定どおり投与した時と比較して、総 IgG 濃度の低下量が一時的に減少したが、その後予定どおり 2 回投与した後に回復した。これらの総 IgG 濃度の低下量の一時的な変動による有効性の低下は予測されない。総 IgG 濃度低下に対する未投与の影響は、投与遅延より大きいと予測された。

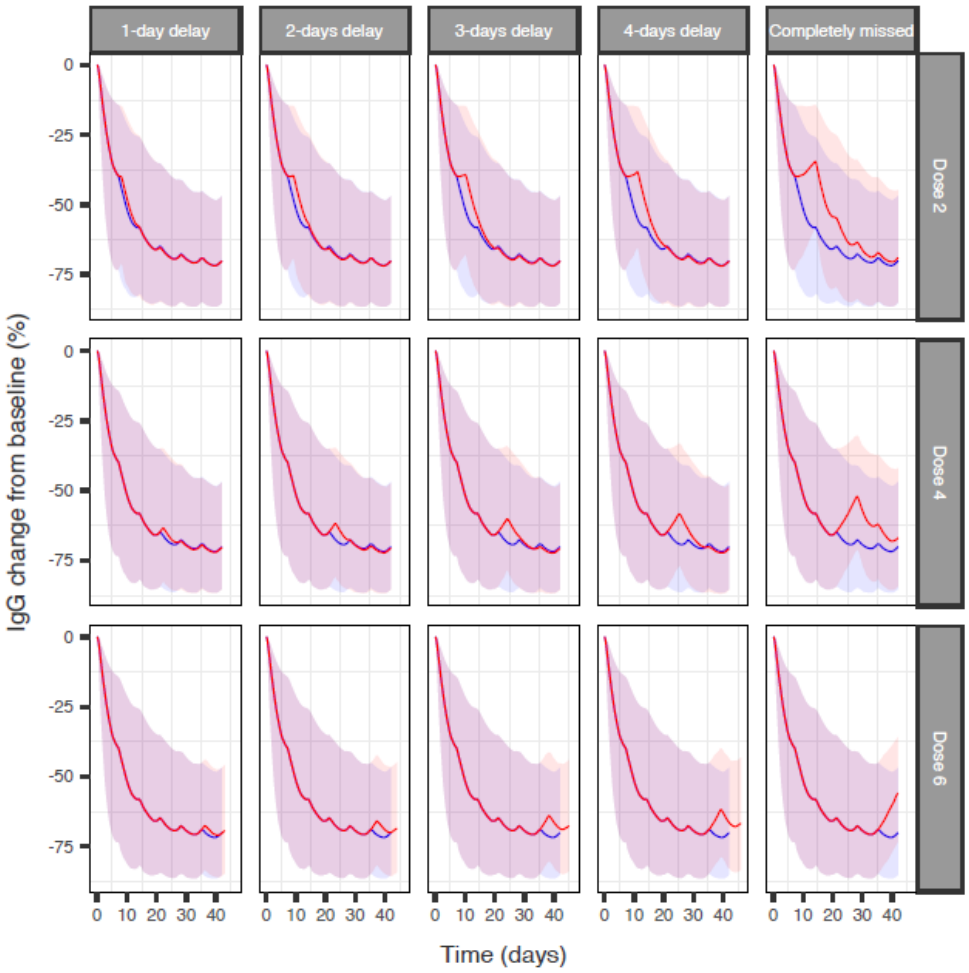
以上のシミュレーションにより、投与遅延が 4 日間までで、かつ次の投与が予定どおり実施された場合、臨床的に重要な血漿中濃度の上昇又は IgG 濃度低下量の減少が有効性に影響を及ぼすリスクは低いと予測された。予定された投与を実施しなかった場合、ロザノリキシズマブは予定の 4 日後まで投与可能であり、その後は治療サイクルが完了するまで当初の予定どおりに投与を継続することができる。

図 3-4　ロザノリキシズマブ 560mg を週 1 回、6 週間投与時に未投与又は投与遅延時の血漿中ロザノリキシズマブ濃度のシミュレーション



Note: Stratification by the number of delayed days is done on the X-axis and by the dose number affected by the delay on the Y-axis.
Note: The reference scenario (administering all doses as scheduled) is colored in blue and scenarios exploring missed or delayed doses are in red in each stratification. The dose following a delayed dose is taken as originally planned, making the time shorter between the delayed dose and the next.
Note: Solid lines represent medians and shaded areas represent the 95th prediction intervals.
Source: CL0534 Report Addendum Figure 10

図 3-5 ロザノリキシズマブ 560mg を週 1 回、6 週間投与時に未投与又は投与遅延時の総 IgG 濃度のベースラインからの変化率のシミュレーション



IgG=immunoglobulin G
Note: Stratification by the number of delayed days is done on the X-axis and by the dose number affected by the delay on the Y-axis.
Note: The reference scenario (administering all doses as scheduled) is colored in blue and scenarios exploring missed or delayed doses are in red in each stratification. The dose following a delayed dose is taken as originally planned, making the time shorter between the delayed dose and the next.
Note: Solid lines represent medians and shaded areas represent the 95th prediction intervals.
Source: CL0534 Report Addendum Figure 11

4. 特別な試験

4.1 免疫原性

非臨床開発プログラムを通じて、多くの動物で ADA 発現が認められたが、ADA によりロザノリキシズマブの PD に影響が認められた動物は少なく、最高用量を投与した時、試験期間を通じて PD 効果が維持された。非臨床試験で認められた免疫原性は、一般的にヒトに適用することはできず、予測性は低いと考えられる。また、カニクイザルを用いた薬理試験では、ADA に関連する有害作用は認められなかった。

製剤、患者及び治療に関連する因子等、いくつかの因子はモノクローナル抗体の免疫原性に影響を及ぼす。ロザノリキシズマブは、ヒト化 IgG4P であること、非天然物を含まず、かつ非天然

物と結合していないこと、標的である FcRn と多量体を形成しないことから、免疫原性リスクが低い化合物であると考えられる。単独又はロザノリキシズマブと結合した FcRn は、免疫の活性化又は抑制を媒介しない。標的以外の内因性因子との結合が認められないこと及び上述の標的との関係を考慮すると、ADA が安全性に影響を及ぼす生化学的プロセスを媒介する機構の論理的根拠は認められなかった。開発プログラムの期間中に原薬及び製剤の製造工程が変更されたが、多くの製造工程で同等性が確認されており、臨床試験を通じて、免疫原性の結果に製剤の変更による差は認められなかった。

現時点で、患者又は治療に関連する因子の多くでは、ロザノリキシズマブに対する免疫反応のリスク上昇は認められていない。gMG を適応症として反復治療サイクルで SC 投与した時、ADA 発現率が上昇した（MG0003 試験及び MG0007 試験の統合データに基づく）。また、MG0003 試験では、低用量で ADA 発現率がより高かった（7mg/kg 相当と 10mg/kg 相当の比較）。

プラセボ対照試験である MG0003 試験及び長期継続投与試験である MG0007 試験の統合データでは、ロザノリキシズマブ投与前に ADA 陽性であった被験者の割合は低かった（1.2%）。ロザノリキシズマブ初回投与 14 日後（ADA 検体初回採取時点）に ADA 陽性が確認され、累計件数は経時的に増加した。ロザノリキシズマブの週 1 回、6 回投与による 1 治療サイクル後、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。治療を再開した時、被験者の 44.4%（40/90 例）及び 26.7%（24/90 例）でサイクル 2 の投与終了時（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治療を再開した時、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。MG0004 試験でロザノリキシズマブを週 1 回 52 週間投与した時、最終来院まで（最長 52 週間の投与期間）にロザノリキシズマブ投与後に ADA 陽性となった被験者の割合は全被験者の 53.6%であった。

gMG を対象とした 3 つの第 III 相試験のデータを用いて、ADA による臨床アウトカムへの影響を評価した。母集団 PK/PD 解析の結果、NAb はロザノリキシズマブの PK に影響を及ぼすと予測され、ADA 陰性の被験者と比較して、NAb 陽性の被験者の C_{max} は 17%、全体の曝露量（AUC）は 24%低かった。ロザノリキシズマブの PK の変化により、総 IgG 反応にわずかな変化が認められたが臨床的に重要ではなく、同様の結果は MG0003 試験と MG0007 試験の統合解析でも認められた。5 サイクルを通して、免疫原性はロザノリキシズマブの有効性（MG-ADL 総スコア）及び安全性（免疫原性に関連する反応を含む）に影響を及ぼさなかった。

以上より、現時点で得られる非臨床試験、gMG を有する被験者を対象とした第 III 相試験、健康被験者を対象とした第 I 相試験及び gMG 及びその他の適応症を有する被験者を対象とした第 II 相試験データにより、ロザノリキシズマブの免疫原性リスクは低いことが裏付けられた。

5. 付録

5.1 本文中に含めなかった図表

表 5-1　健康被験者並びに gMG 及び ITP を有する被験者を対象としたロザノリキシズマブの薬物動態の要約

Study identifier	Study title	RLZ treatment	N	Parameter		
Healthy participants						
UP0018	A Subject-blind, Investigator-blind, Randomized, Placebo-controlled, First-in-Human Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single Ascending Intravenous and Subcutaneous Doses of UCB7665 in Healthy Subjects			C_{max} (µg/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (h.µg/mL)	t_{max} (h)
		Single dose (PK-PPS)		GeoMean (GeoCV%)	GeoMean (GeoCV%)	Median (min, max)
		1mg/kg iv	6	11.11 (17.0)	55.21 (54.8)	1.02 (0.98, 1.03)
		4mg/kg iv	6	89.33 (16.7)	2213 (21.3)	2.52 (1.02, 4.12)
		7mg/kg iv	6	154.5 (19.7)	5753 (20.5)	1.01 (1.00, 6.03)
		1mg/kg sc	6	NC	NC	NC
		4mg/kg sc	6	NC	NC	NC
		7mg/kg sc	6	12.41 (72.2)	643.3 (75.6)	48.15 (36.0, 71.9)
UP0060	A Randomized, Participant-blind, Investigator-blind, Placebo-controlled Study Comparing Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single Ascending Subcutaneous Doses of Rozanolixizumab in Japanese, Chinese and Caucasian Healthy Volunteer Study Participants			C_{max} (µg/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (day.µg/mL)	t_{max} (day)
		Single dose (PK-PPS)		GeoMean (min, max)	GeoMean (min, max)	Median (min, max)
		Caucasian 4mg/kg sc	4	2.428 (1.08, 4.27)	2.890 (0.826, 7.35)	1.500 (1.50, 2.00)
		Caucasian 7mg/kg sc	6	9.405 (2.57, 15.9)	21.62 (4.19, 50.8)	2.004 (1.50, 3.00)
		Caucasian 10mg/kg sc	6	19.74 (9.62, 37.5)	52.37 (16.4, 128)	3.000 (1.50, 3.00)
		Japanese 4mg/kg sc	4	0.5669 (0, 1.03)	0.4111 (0, 0.821)	NC (1.50, 1.50) [a]
		Japanese 7mg/kg sc	6	7.077 (1.67, 9.81)	16.79 (5.48, 23.9)	1.502 (1.50, 3.00)
		Japanese 10mg/kg sc	6	13.88 (1.63, 25.2)	44.78 (4.88, 86.5)	3.000 (1.50, 4.00)
		Chinese 7mg/kg sc	8	5.164 (0.444, 36.6)	10.80 (1.04, 86.4)	2.001 (1.50, 4.00)
		Chinese 10mg/kg sc	8	13.09 (4.16, 21.3)	39.64 (6.89, 72.2)	3.000 (2.00, 4.00)
Participants with generalized myasthenia gravis						
MG0003	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Adult Patients with Generalized Myasthenia Gravis			Observed plasma concentrations (µg/mL)		
				GeoMean (GeoCV%) [N]		
		Repeated dose Q1W (PK-PPS Set)		Day 3	Day 24	Day 38 [b]
		≈7mg/kg	64	3.8882 (775.4) [58]	6.8059 (478.1) [52]	5.3167 (3906.1) [4]
		≈10mg/kg	69	10.6200 (524.4) [62]	14.6544 (724.6) [62]	17.9867 (203.1) [5]
MG0007	An Open-label Extension Study to Evaluate Rozanolixizumab in Study Participants with Generalized Myasthenia Gravis			Observed plasma concentrations (µg/mL)		
				GeoMean (GeoCV%) [N]		
		Repeated dose Q1W (SS)		Cycle 1 Day 3		
		≈7mg/kg	79	2.3446 (932.9) [39]		
		≈10mg/kg	78	4.7888 (1366.7) [49]		

表 5-1 健康被験者並びに gMG 及び ITP を有する被験者を対象としたロザノリキシズマブの薬物動態の要約（続き）

Study identifier	Study title	RLZ treatment	N	Parameter	
Participants with immune thrombocytopenia					
TP0001	A Multicenter, Open-label, Multiple-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of UCB7665 in Subjects with Primary Immune Thrombocytopenia	Repeated dose Q1W (PK-PPS)		Observed peak concentration (µg/mL) [c]	
				GeoMean (GeoCV%)	Median (min, max)
		5x4mg/kg	4	NC	NC (BLQ, 8.36)
		3x7mg/kg	8	NC	NC (BLQ, 25.1)
		2x10mg/kg	10	12.80 (288.2)	24.55 (0.74, 54.4)
		Single dose (PK-PPS)			
		1x15mg/kg	11	29.06 (107.2)	25.29 (7.49, 94.5)
		1x20mg/kg	12	68.97 (43.4)	67.75 (40.1, 175)

≈=approximate dose; $AUC_{(0\text{-}t)}$=area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; BLQ=below the limit of quantification; C_{max}=maximum plasma concentration; geoCV=geometric coefficient of variation; geoMean=geometric mean; gMG=generalized myasthenia gravis; ITP=immune thrombocytopenia; iv=intravenous; max=maximum; min=minimum; N=number of participants; NC=not calculated; PK=pharmacokinetic; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set; Q1W=once weekly; RLZ=rozanolixizumab; sc=subcutaneous; SS=Safety Set; t_{max}=time to maximum plasma concentration

a n=2

b PK substudy sampling

c Peak concentration was defined as observed concentration 3 days after the final dose within a treatment group

Source: MG0003 CSR Table 9-1, MG0007 CSR Table 7.1.1, TP0001 CSR Table 3.1, UP0018 CSR Table 3.3, UP0060 CSR Table 3.2.1

表 5-2 健康被験者並びに gMG 及び ITP を有する被験者の総 IgG パラメータの要約

Study identifier	Study title	Treatment	N	Parameter	
Healthy participants					
UP0018	A Subject-blind, Investigator-blind, Randomized, Placebo-controlled, First-in-Human Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single Ascending Intravenous and Subcutaneous Doses of UCB7665 in Healthy Subjects			Baseline IgG (g/L)	Max decrease from Baseline (%)
		Single dose (FAS)		Mean (SD)	Mean (SD)
		Placebo	13	9.305 (1.266)	−8.78 (5.33)
		RLZ 1mg/kg iv	6	10.068 (2.056)	−17.16 (3.25)
		RLZ 4mg/kg iv	6	9.562 (1.110)	−38.49 (3.37)
		RLZ 7mg/kg iv	6	10.405 (1.822)	−49.31 (4.54)
		RLZ 1mg/kg sc	6	10.350 (2.247)	−17.05 (7.32)
		RLZ 4mg/kg sc	6	9.107 (1.862)	−27.46 (6.94)
		RLZ 7mg/kg sc	6	11.183 (2.226)	−43.79 (3.97)

表 5-2　健康被験者並びに gMG 及び ITP を有する被験者の総 IgG パラメータの要約（続き）

Study identifier	Study title	Treatment	N	Parameter					
UP0060	A Randomized, Participant-blind, Investigator-blind, Placebo-controlled Study Comparing Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single Ascending Subcutaneous Doses of Rozanolixizumab in Japanese, Chinese and Caucasian Healthy Volunteer Study Participants			Baseline IgG (g/L)			Max decrease from Baseline (%)		
		Single dose (PD-PPS)		Mean (SD)			Mean (SD)		
		Caucasian placebo sc	6	10.848 (1.308)			−6.164 (4.014)		
		Caucasian RLZ 4mg/kg sc	4	9.148 (2.012)			−39.92 (3.849)		
		Caucasian RLZ 7mg/kg sc	6	9.662 (2.191)			−46.41 (13.60)		
		Caucasian RLZ 10mg/kg sc	6	9.363 (1.963)			−56.34 (7.331)		
		Caucasian RLZ sc total	16	9.421 (1.933)			−48.51 (11.34)		
		Japanese placebo sc	6	11.460 (0.837)			−7.155 (4.282)		
		Japanese RLZ 4mg/kg sc	4	10.978 (1.824)			−26.12 (6.799)		
		Japanese RLZ 7mg/kg sc	6	11.642 (0.683)			−39.43 (5.173)		
		Japanese RLZ 10mg/kg sc	6	10.577 (1.533)			−52.00 (3.295)		
		Japanese RLZ sc total	16	11.076 (1.354)			−40.82 (11.41)		
		Chinese placebo sc	4	10.938 (1.067)			−16.33 (5.900)		
		Chinese RLZ 7mg/kg sc	8	12.626 (0.745)			−39.88 (7.400)		
		Chinese RLZ 10mg/kg sc	8 [a]	11.740 (1.714)			−47.39 (5.703)		
		Chinese RLZ sc total	16 [a]	12.183 (1.356)			−43.64 (7.469)		
Participants with generalized myasthenia gravis									
MG0002	A Multicenter, Randomized, Investigator- and Subject-blind, Placebo-controlled, Treatment Sequence Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of UCB7665 in Subjects with Moderate to Severe Myasthenia Gravis			Baseline IgG (g/L)	Percentage change from Baseline				
					Dosing Period 1 (Day 8)		Dosing Period 2 [a] (Day 29)		Max decrease from Baseline
		Repeated dose Q1W (PD-PPS)		Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
		Placebo	20	10.042 (3.710) [b]	20	−3.20 (4.801)	20	−3.54 (9.177)	20	−9.24 (6.919)
		RLZ 7mg/kg	20	10.122 (1.880) [b]	20	−40.86 (10.568)	20	−51.83 (8.397)	20	−63.35 (8.974)
		Placebo – RLZ 7mg/kg	11	8.969 (2.044) [c]	11	−4.25 (4.598)	11	−6.69 (10.675)	11	−58.88 (19.287)
		Placebo – RLZ 4mg/kg	9	11.353 (4.894) [c]	9	−1.91 (4.990)	9	0.31 (5.223)	9	−48.78 (15.125)
		RLZ 7mg/kg – RLZ 7mg/kg	9	10.522 (1.964) [c]	9	−39.50 (10.936)	9	−50.92 (9.931)	9	−69.11 (8.071)
		RLZ 7mg/kg – RLZ 4mg/kg	10	9.956 (1.850) [c]	10	−40.40 (9.792)	10	−51.60 (6.930)	10	−63.91 (8.304)

表 5-2　健康被験者並びに gMG 及び ITP を有する被験者の総 IgG パラメータの要約（続き）

Study identifier	Study title	Treatment	N	Parameter				
MG0003	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Adult Patients with Generalized Myasthenia Gravis			Baseline IgG (g/L)	Percentage change from Baseline			
		Repeated dose Q1W (Safety Set)		Mean (SD) [N]	Day 8 Mean (SD) [N]	Day 43 Mean (SD) [N]	Day 99 Mean (SD) [N]	Max decrease from Baseline Mean (SD) [N]
		Placebo	67	10.204 (2.609) [67]	−2.136 (10.793) [67]	−4.231 (10.852) [60]	−3.846 (13.368) [56]	−10.610 (9.630) [67]
		≈7mg/kg	64	10.098 (3.109) [64]	−43.650 (14.833) [61]	−69.119 (13.727) [62]	−17.554 (19.780) [55]	−71.070 (16.010) [64]
		≈10mg/kg	69	9.746 (2.722) [69]	−51.743 (11.269) [67]	−71.407 (17.709) [62]	−8.007 (15.971) [62]	−77.744 (8.515) [69]
MG0004	A Randomized, Open-label Extension Study to Investigate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Rozanolixizumab in Adult Patients with Generalized Myasthenia Gravis			Baseline IgG (g/L)	Percentage change from Baseline			
		Repeated dose Q1W (Safety Set)		Mean (SD) [N]	Week 2 Mean (SD) [N]	Week 7 Mean (SD) [N]	Max decrease from Baseline Mean (SD) [N]	
		≈7mg/kg	35	9.056 (3.155) [32]	−47.208 (10.890) [29]	−67.385 (12.924) [31]	−74.666 (9.241) [32]	
		≈10mg/kg	35	8.775 (2.624) [33]	−47.311 (15.883) [32]	−66.864 (37.172) [31]	−78.351 (12.387) [33]	
MG0007	An Open-label Extension Study to Evaluate Rozanolixizumab in Study Participants with Generalized Myasthenia Gravis			Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3	
		Repeated dose Q1W (Safety Set)		Baseline IgG (g/L) Median [N]	Max decrease from Baseline (%) Median [N]	Baseline IgG (g/L) Median [N]	Max decrease from Baseline (%) Median [N]	Baseline IgG (g/L) Median [N]	Max decrease from Baseline (%) Median [N]
		≈7mg/kg	79	8.7300 [76]	−68.1704 [75]	8.2650 [54]	−67.0308 [53]	8.2600 [41]	−65.0879 [39]
		≈10mg/kg	78	7.8750 [72]	−73.4581 [71]	8.1300 [67]	−71.7996 [65]	7.9150 [54]	−68.0741 [50]

表 5-2　健康被験者並びに gMG 及び ITP を有する被験者の総 IgG パラメータの要約（続き）

Study identifier	Study title	Treatment	N	Parameter	
Participants with immune thrombocytopenia					
TP0001	A Multicenter, Open-label, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of UCB7665 in Subjects with Primary Immune Thrombocytopenia			Baseline IgG (g/L)	Max decrease from Baseline (%)
		Repeated dose Q1W (PD-PPS)		Mean (SD)	Mean (SD)
		RLZ 5x4mg/kg	14	9.596 (2.189)	−47.03 (11.49)
		RLZ 3x7mg/kg	15	11.101 (2.394)	−51.33 (9.24)
		RLZ 2x10mg/kg	11	11.253 (4.648)	−63.68 (9.82)
		Single dose (PD-PPS)			
		RLZ 1x15mg/kg	12	10.182 (3.126)	−53.25 (11.53)
		RLZ 1x20mg/kg	12	9.874 (2.589)	−61.54 (3.21)

≈=approximate dose; FAS=Full Analysis Set; gMG=generalized myasthenia gravis; IgG=immunoglobulin G; ITP=immune thrombocytopenia; iv=intravenous; max=maximum; n/N=number of participants; PD-PPS=Pharmacodynamic Per-Protocol Set; Q1W=once weekly; RLZ=rozanolixizumab; R_{min}=maximum decrease in total serum IgG; sc=subcutaneous; SD=standard deviation; t_{min}=The time to occurrence of R_{min}

Note: For UP0018, placebo total included all study participants across routes of administration.

Note: For UP0018, if the time to max decrease from Baseline occurred at more than 1 time point, then the earliest time point was used.

Note: For UP0060, SDs were only calculated if at least two-thirds of the parameters were properly determined parameters (ie, noncalculated and nonflagged).

Note: For UP0060, if max decrease from Baseline occurred at more than 1 time point, then the earliest time point was reported and used in calculating the t_{min}.

Note: For MG0002, Baseline was defined as the predose Dosing Period 1/Day 1 result or, if missing, the Screening result.

Note: For MG0002, if no decrease post-Baseline was found, the minimum increase was displayed.

Note: For TP0001, Baseline was defined as the predose Day 1 result or, if missing, the Screening result.

a Dosing Period 2 refers to the treatment groups (ie, after rerandomization on Day 29); the table presents data from Dosing Period 1 and Dosing Period 2 for study participants in these treatment groups.

b Baseline value up to Day 29.

c Baseline value across Dosing Period 1 and Dosing Period 2.

Source: MG0002 CSR Table 4.1 and MG0002 CSR Table 4.3, MG0003 CSR Table 9-2, MG0004 CSR Table 10-1, MG0007 CSR Table 7.2.4, TP0001 CSR Table 5.2.1 and TP0001 CSR Table 5.2.2, UP0018 CSR Table 4.1 and UP0018 CSR Table 4.6, UP0060 CSR Table 4.1.1 and UP0060 CSR Table 4.2

表 5-3　gMG を有する被験者の抗 AChR 抗体濃度のベースラインからの変化率の要約

Study identifier	**Study title**	**RLZ treatment**	**Parameter**							
Participants with generalized myasthenia gravis										
MG0002	A Multicenter, Randomized, Investigator- and Subject-blind, Placebo-controlled, Treatment Sequence Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of UCB7665 in Subjects with Moderate to Severe Myasthenia Gravis		Baseline (nmol/L)	Percentage change from Baseline						
				Dosing Period 1 (Day 8)		Dosing Period 2 [a] (Day 29)		Max decrease from Baseline		
		Repeated dose Q1W (FAS)	Median	n	Median	n	Median	n	Median	
		Placebo (N=22)	6.370	19	−6.35	21	−15.05	21	−17.73	
		RLZ 7mg/kg (N=21)	6.270	18	−37.49	18	−45.05	19	−51.67	
		Placebo – RLZ 7mg/kg (N=11)	6.060	10	−13.80	11	−14.38	11	−75.68	
		Placebo – RLZ 4mg/kg (N=11)	6.680	9	−6.35	10	−16.43	10	−66.66	
		RLZ 7mg/kg – RLZ 7mg/kg (N=10)	9.690	9	−41.21	9	−44.88	9	−75.06	
		RLZ 7mg/kg – RLZ 4mg/kg (N=10)	3.710	8	−28.38	8	−43.17	9	−66.67	
MG0003	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Adult Patients with Generalized Myasthenia Gravis		Baseline (nmol/L)	Percentage change from Baseline								
				Day 15		Day 43		Day 99		Max decrease from Baseline		
		Repeated dose Q1W (Safety Set)	Median	n	Median	n	Median	n	Median	n	Median	
		Placebo (N=67)	7.720	49	−2.270	48	−5.785	44	−6.565	53	−24.930	
		≈7mg/kg (N=64)	6.710	45	−53.040	49	−62.550	46	−7.215	53	−72.990	
		≈10mg/kg (N=69)	8.580	46	−69.930	53	−68.490	50	−10.510	58	−81.390	
MG0004	A Randomized, Open-label Extension Study to Investigate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Rozanolixizumab in Adult Patients with Generalized Myasthenia Gravis		Baseline (nmol/L)	Percentage change from Baseline								
				Week 5		Week 9		Max decrease from Baseline				
		Repeated dose Q1W (Safety Set)	Median	n	Median	n	Median	n	Median			
		≈7mg/kg (N=35)	4.590	3	−10.310	18	−60.100	22	−71.420			
		≈10mg/kg (N=35)	8.310	3	−87.690	17	−61.490	20	−56.750			

表 5-3　gMG を有する被験者の抗 AChR 抗体濃度のベースラインからの変化率の要約（続き）

Study identifier	Study title	RLZ treatment	Parameter					
			Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3	
			Baseline (nmol/L) Median [n]	Median percentage change from Baseline [n]	Baseline (nmol/L) Median [n]	Median percentage change from Baseline [n]	Baseline (nmol/L) Median [n]	Median percentage change from Baseline [n]
MG0007	An Open-label Extension Study to Evaluate Rozanolixizumab in Study Participants with Generalized Myasthenia Gravis	Repeated dose Q1W (Safety Set)						
		≈7mg/kg (N=66)	4.930 [61]	−65.662 [54]	6.900 [40]	−46.235 [34]	10.000 [25]	−55.172 [18]
		≈10mg/kg (N=66)	11.850 [56]	−65.070 [50]	13.250 [52]	−69.442 [41]	14.700 [38]	−53.642 [32]

≈=approximate dose; AChR=acetylcholine receptor; FAS=Full Analysis Set; gMG=generalized myasthenia gravis; max=maximum; n/N=number of participants; Q1W=once weekly; RLZ=rozanolixizumab

Note: Baseline was defined as the predose Day 1 result or, if missing, the Screening result.

Note: If no decrease post-Baseline was found, the minimum increase is displayed.

a Dosing Period 2 refers to the treatment groups (ie, after rerandomization on Day 29); the table presents data from Dosing Period 1 and Dosing Period 2 for study participants in these treatment groups.

Source: MG0002 CSR Table 4.7 and MG0002 CSR Table 4.9, MG0003 CSR Table 9-3 and MG0003 CSR Table 8.2.2, MG0004 CSR Table 10-2 and MG0004 CSR Table 7.2.2, MG0007 CSR Table 7.2.2

表 5-4 CL0460 母集団 PK/PD 解析による PK/PD パラメータの予測値

Parameter		Value	RSE%
PK (TMDD)	[FcRn] (nM)	225	4.6
	KD (nM)	1.79	8.8
	Typical value of CL (L/day)	1.11	9.8
	Exponent for BW on CL	0.75	Fixed
	F1	0.673	6.1
	K_A (1/day)	0.44	8.6
	K_{DEG} (1/day)	0.539	7.8
	Exponent for BW on V	1	Fixed
	Cov1 DOSE on V	0.192	15.3
	Cov2 DOSE on V (L)	1.61	9.6
	Proportional Residual (SD)	0.155	3.5
	Additive Residual (SD)	0.324	9.1
	IIV CL (CV%)	19	104.8
	IIV V (CV%)	10	50.4
	IIV K_{DEG} (CV%)	31.6	20.7
	IIV K_A (CV%)	35.5	20.0
PD	K_{OUT} (1/day)	0.043	2.6
	Typical value of E_{max}	3.42	1.5
	EC_{50} (mg/L)	0.377	9.2
	IgSS (mg/L)	10.2	2.3
	Cov BIGGT on E_{max}	0.525	9.1
	Proportional Residual (SD)	0.056	1.1
	IIV IgSS (CV%)	24.1	18.8
	IIV K_{OUT} (CV%)	24.3	15.0
	IIV EC_{50} (CV%)	68.6	17.2

[FcRn]= neonatal Fc receptor concentration; BIGGT=individual Baseline IgG level; BW=body weight; CL=clearance of free drug; CV=coefficient of variation; EC_{50}=the concentration of rozanolixizumab that initialize 50% of the maximum effect; E_{max}=maximum increased fold of immunoglobulin G elimination; F1=Bioavailability; IgSS=population Baseline IgG concentration in plasma; IIV=interindividual variability; K_A=first order absorption rate; KD=the equilibrium binding constant; K_{DEG}=degradation rate of FcRn receptor; K_{OUT}=the first order catabolic rate constant of IgG under normal conditions; PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetic; RSE=relative standard error; SD=standard deviation; TMDD=target-mediated drug disposition; V=volume of distribution

Source: CL0460 Report Table 4

表 5-5 CL0534 最終母集団 PK-IgG 解析による IgG パラメータ予測値

Parameter	Unit	Value	RSE%	SHR (%)
FcRn independent CL/F	L/day	0.888	12.5	—
V/F	L	6.64	4.90	—
MAT	day	1.84	6.59	—
IgG Baseline	g/L	10.7	1.72	—
$FcRn_{tot}$	nM	163	5.06	—
K_d	nM	2.07	9.12	—
K_{deg}	day^{-1}	0.550	4.34	—
IgG half-life	day	18.8	4.01	—
E_{max}	—	3.24	4.49	—
PK Prop. RUV	(CV)	0.368	3.12	—
PK Add. RUV	nmol/L	1.91	3.53	—
PD Prop. RUV	(CV)	0.113	0.283	—
Weight on FcRn independent CL/F	—	1.32	21.8	—
Weight on V/F	—	0.819	8.11	—
Weight on IgG Baseline	—	−0.155	31.7	—
Formulation on MAT	—	−0.448	16.4	—
ADA positive/ NAb negative effect on FcRn independent CL/F	—	−0.322	23.8	—
ADA positive/ NAb positive effect on FcRn independent CL/F	—	1.64	20.8	—
Steroids on IgG Baseline	—	−0.165	12.8	—
Steroids on E_{max}	—	0.271	25.4	—
ITP on V/F	—	0.455	13.7	—
IIV CL/F	(CV)	0.546	19.3	63.1
IIV V/F	(CV)	0.247	5.79	23.5
IIV MAT	(CV)	0.485	7.37	31.8
IIV IgG Baseline	(CV)	0.233	3.96	2.13
IIV IgG half-life	(CV)	0.441	4.03	12.0
IIV E_{max}	(CV)	0.387	5.53	15.5

ADA=anti-drug antibodies; Add.=additive; CL/F=apparent clearance; CV=coefficient of variation; E_{max}=maximum effect; F=bioavailability; FcRn=neonatal Fc receptor; $FcRn_{tot}$=estimated total neonatal Fc receptor; IgG=immunoglobulin G; IIV=interindividual variability; ITP=immune thrombocytopenia; K_d=dissociation constant; K_{deg}=receptor degradation rate constant; MAT=mean absorption time; NAb=neutralizing antibodies; PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetic; Prop.=proportional; RSE=relative standard error; RUV=residual unexplained variability; SHR=shrinkage; V/F=apparent volume of distribution
Note: The RSE for IIV and RUV parameters are reported on the approximate standard deviation scale.
Note: Formulation effect on MAT is for the lyophilized formulation.
Source: CL0534 Report Table 14

表 5-6 CL0534 最終母集団 PK/PD 解析による MG-ADL 総スコアの予測値

Parameter	Unit	Value	RSE%	SHR (%)
MG-ADL score Baseline	score	8.26	3.83	—
$E_{max,MG}$	—	0.436	19.8	—
Placebo	/day	0.000976	14.9	—
γ	—	0.180	30.2	—
IIV MG-ADL score Baseline	(CV)	0.380	6.13	7.93
IIV $E_{max,MG}$	(CV)	3.23	10.4	33.9
IIV Placebo	(CV)	1.30	11.6	27.1
RUV	—	1.65	0.844	8.18

γ=the effect of Myasthenia Gravis Foundation of America disease class at Baseline on Baseline MG-ADL; CV=coefficient of variation; $E_{max,MG}$=maximum effect at an immunoglobulin G change from Baseline of −100%, constrained between 0 and 1; IIV=interindividual variability; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetic; RSE=relative standard error; RUV=residual unexplained variability; SHR=shrinkage
Note: The RSE for IIV and RUV parameters are reported on the approximate standard deviation scale.
Source: CL0534 Report Table 20

表 5-7 CL0562 最終母集団 PK-tIgG-AChR-MuSK 解析による予測値

Parameter	Unit	Value	RSE%	SHR (%)
MAT	day	1.84	6.73	—
FcRn independent CL/F	L/day	0.893	13.2	—
V/F	L	6.49	4.91	—
$FcRn_{tot}$	nmol/L	164	5.26	—
K_{deg}	day^{-1}	0.551	4.34	—
K_d	nmol/L	2.04	9.49	—
Total IgG Baseline	g/L	10.8	1.74	—
Total IgG half-life	day	18.4	4.10	—
Total IgG E_{max}	—	3.29	4.45	—
Anti-AChR Baseline	nmol/L	5.20	17.4	—
Anti-AChR half-life	day	9.65	8.69	—
Anti-AChR E_{max}	—	2.06	11.3	—
Anti-MuSK Baseline	nmol/L	15.7	110	—
Anti-MuSK E_{max}	—	0.585	75.8	—
Formulation on MAT	—	−0.445	16.8	—
Weight on CL/F[a]	—	1.42	20.0	—
Weight on V/F	—	0.774	9.18	—
Weight on total IgG Baseline	—	−0.145	35.0	—
ADA positive/NAb negative on CL/F[a]	—	−0.310	23.4	—
ADA positive/NAb positive on CL/F[a]	—	1.41	25.2	—
Steroids on total IgG Baseline	—	−0.168	12.8	—
Steroids on total IgG E_{max}	—	0.214	30.1	—
ITP on V/F	—	0.482	13.5	—
IIV MAT	(CV)	0.492	7.41	31.3
IIV FcRn independent CL/F	(CV)	0.534	21.1	64.0
IIV V/F	(CV)	0.250	5.99	23.5
IIV total IgG Baseline	(CV)	0.233	4.02	2.15
IIV total IgG half-life	(CV)	0.435	4.18	11.5
IIV total IgG E_{max}	(CV)	0.379	5.51	14.0
IIV anti-AChR Baseline	(CV)	1.85	6.05	0
IIV anti-AChR E_{max}	(CV)	1.09	6.46	13.0
IIV RUV anti-AChR prop.	(CV)	0.232	13.5	32.8
IIV anti-MuSK Baseline	(CV)	1.88	18.5	0
IIV anti-MuSK E_{max}	(CV)	1.09	89.9	26.1
RUV PK prop.	(CV)	0.366	3.23	9.95
RUV PK add.	nmol/L	1.92	3.58	9.95
RUV total IgG prop.	(CV)	0.113	0.297	9.95
RUV anti-AChR prop.	(CV)	0.278	3.68	9.95
RUV anti-AChR add.	nmol/L	0.0260	10.6	9.95
RUV anti-MuSK prop.	(CV)	0.403	15.5	9.95

AChR=acetylcholine receptor; ADA=anti-drug antibodies; add.=additive; CL/F=apparent clearance; CV=coefficient of variation; E_{max}=maximum effect; F=bioavailability; FcRn=neonatal Fc receptor; $FcRn_{tot}$=estimated total neonatal Fc receptor; IgG=immunoglobulin G; IIV=interindividual variability; ITP=immune thrombocytopenia; K_d=dissociation constant; K_{deg}=receptor degradation rate constant; MAT=mean absorption time; MuSK=muscle-specific receptor tyrosine kinase; NAb=neutralizing antibodies; PK=pharmacokinetic; prop.=proportional; RSE=relative standard error; RUV=residual unexplained variability; SHR=shrinkage; tIgG= total immunoglobulin G; V/F=apparent volume of distribution

Note: F was fixed to 1.

Note: The RSE for IIV and RUV parameters are reported on the approximate standard deviation scale.

Note: Formulation effect on MAT is for the lyophilized formulation relative to the liquid formulation.

a CL/F here refers to FcRn independent CL/F.

Source: CL0562 Report Table 11

表 5-8 CL0562 最終母集団 PK/PD 解析による AChR-MG-ADL モデル予測値

Parameter	Unit	Value	RSE%	SHR (%)
MG-ADL score Baseline	score	8.11	4.34	—
$E_{max,MG}$	—	0.256	24.9	—
Placebo	/day	0.000974	18.6	—
Shape parameter for $AChR_{PCFB}$ and $E_{maxMG-ADL}$ relationship	—	0.460	4.48	—
MGFA disease class on MG-ADL Baseline	—	0.143	44.2	—
Baseline anti-AChR on $E_{maxMG-ADL}$	—	0.0941	27.1	—
IIV MG-ADL score Baseline	(CV)	0.384	6.80	9.16
IIV $E_{max,MG}$	(CV)	2.53	11.9	29.7
IIV Placebo	(CV)	1.41	14.9	27.6
RUV	—	1.69	0.934	8.33

AChR=acetylcholine receptor; CV=coefficient of variation; $E_{max,MG}$=maximum effect at an anti-AChR change from Baseline of −100%, constrained between 0 and 1; IIV=interindividual variability; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGFA=Myasthenia Gravis Foundation of America; PCFB=percentage change from Baseline; PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetic; RSE=relative standard error; RUV=residual unexplained variability; SHR=shrinkage

Note: The RSE for IIV and RUV parameters are reported on the approximate standard deviation scale.

Source: CL0562 Report Table 14

表 5-9 CL0562 最終母集団 PK/PD 解析による MuSK-MG-ADL モデル予測値

Parameter	Unit	Value	RSE%	SHR (%)
MG-ADL score Baseline	score	8.70	14.8	—
$E_{max,MG}$	—	−4.09	28.7	—
IIV MG-ADL score Baseline	(CV)	0.661	26.5	0.260
IIV $E_{max,MG}$	(CV)	2.79	36.3	6.82
RUV	—	0.447	2.74	5.76

CV=coefficient of variation; $E_{max,MG}$=maximum effect at an anti-MuSK change from Baseline of −100%, constrained between 0 and 1; IIV=interindividual variability; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MuSK=muscle-specific receptor tyrosine kinase; PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetic; RSE=relative standard error; RUV=residual unexplained variability; SHR=shrinkage

Note: The RSE for IIV and RUV parameters are reported on the approximate standard deviation scale.

Source: CL0562 Report Table 15