目次

1. 背景及び概観 11
1.1 緒言 11
1.2 臨床試験の概要 12
1.2.1 gMG を対象とした開発プログラムでの用法及び用量選択 12
1.2.2 第 III 相プラセボ対照試験（MG0003 試験） 13
1.2.3 その他の臨床試験 14
1.2.3.1 MG0007 試験 15
1.2.3.2 MG0004 試験 16
1.2.3.3 MG0002 試験 16
1.2.4 第 III 相試験の被験者 17
1.2.5 有効性データの解析 17
1.2.5.1 有効性評価項目 17
1.2.5.2 プラセボ対照試験（MG0003 試験）の統計学的考察 21
1.2.5.3 その他の臨床試験（MG0007 試験、MG0004 試験及び MG0002 試験）の統計学的考察 22
1.3 有効性データの統合戦略及び解析方法の概要 22
1.3.1 臨床試験の統合 22
1.3.2 有効性データの統合の定義 23
1.3.3 反復治療サイクルの有効性統合解析 24
2. 個々の試験結果の要約 25
2.1 第 III 相プラセボ対照試験（MG0003 試験）［MG0003 CSR］ 26
2.1.1 被験者の内訳及びベースラインの疾患特性 26
2.1.2 主要評価項目 28
2.1.3 順次階層的検定手順 31
2.1.4 副次評価項目 31
2.1.4.1 Day 43 の副次評価項目のベースラインからの変化量（順次階層的検定手順） 31
2.1.4.2 Day 43 の MG-ADL レスポンダーの割合（ベースラインから 2.0 ポイント以上の改善） 32
2.1.5 その他の評価項目 33
2.1.5.1 MG 悪化によるレスキュー治療の実施 33
2.1.5.2 レスポンダーの割合 34
2.1.5.3 MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコア並びに MG 症状 PRO スコアの推移 39
2.1.5.4 Minimal symptom expression（治療期間中及び観察期間中のいずれかの時点） 42
2.1.5.5 MG-QOL15r 42
2.1.6 薬力学評価項目と有効性評価項目の関係 42
2.1.7 部分集団解析 50
2.1.7.1 主要評価項目及び副次評価項目 50
2.1.7.2 体重 53
2.1.7.3 過去の記録に基づく抗 MuSK 抗体陽性被験者のレスポンダーの割合 54
2.1.8 結論 57
2.2 その他の臨床試験 59
2.2.1 MG0007 試験［MG0007 CSR］ 59

2.2.1.1 被験者の内訳及びベースラインの疾患特性 59
2.2.1.2 MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコア並びに有効性のその他の評価項目 59
2.2.1.3 薬力学評価項目と有効性評価項目の関係 60
2.2.1.4 部分集団解析 61
2.2.1.5 結論 62
2.2.2 MG0004 試験［MG0004 CSR］ 62
2.2.2.1 被験者の内訳、ベースラインの疾患特性及び曝露状況 62
2.2.2.2 MG-ADL、MG-C、QMG 及び有効性のその他の評価項目 62
2.2.2.3 薬力学評価項目と有効性評価項目の関係 63
2.2.2.4 部分集団解析 63
2.2.2.5 結論 64
2.2.3 MG0002 試験［MG0002 CSR］ 64
2.2.3.1 被験者の内訳、ベースラインの疾患特性及び曝露状況 64
2.2.3.2 有効性の結果 64
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 67
3.1 試験対象集団 67
3.1.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 70
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 73
3.2.1 MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量 73
3.2.1.1 MG-ADL 総スコア 73
3.2.1.2 MG-C 総スコア 76
3.2.1.3 QMG 総スコア 78
3.2.2 MG 症状 PRO スコアのベースラインからの変化量 80
3.2.2.1 MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコア 80
3.2.2.2 MG 症状 PRO 身体疲労スコア 82
3.2.2.3 MG 症状 PRO 球筋力低下スコア 84
3.2.3 MG-ADL、MG-C、QMG レスポンダー 86
3.2.4 MG 症状 PRO レスポンダーの割合 88
3.2.5 Minimal symptom expression 88
3.2.6 投与早期の MG-ADL レスポンダー及び MG-ADL 奏効までの期間 88
3.2.7 無治療間隔（臨床症状に基づく治療サイクルまでの期間） 91
3.2.8 薬力学評価項目と有効性評価項目の関係 94
3.2.9 結論 99
3.3 部分集団における結果の比較 99
3.3.1 MG 特異的自己抗体 100
3.3.2 ベースラインの罹病期間 102
3.3.3 ベースラインの胸腺摘出の手術歴 103
3.3.4 ベースラインの MG-ADL カテゴリ 104
3.3.5 高齢者（65 歳以上） 105
3.3.6 結論 107
3.4 日本人集団の有効性 107
3.4.1 被験者の内訳及びベースラインの疾患特性 107
3.4.2 有効性（MG0003 試験） 109
3.4.2.1 主要評価項目（MG0003 試験） 109

3.4.2.2 副次評価項目及びその他の評価項目（MG0003 試験） 110
3.4.3 日本人集団の有効性を裏付ける追加解析 114
3.4.3.1 部分集団解析 114
3.4.3.2 主要な臨床アウトカム評価のサブスコア解析 117
3.4.4 有効性（非盲検継続投与試験：MG0007 試験） 118
3.4.4.1 Day 43 の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコア並びに MG 症状 PRO スコアのベースラインからの変化量（MG0007 試験） 118
3.4.5 有効性（OLE 試験：MG0004 試験） 121
3.4.6 日本人集団を対象とした試験全体の結果の解析 121
3.4.6.1 個々の日本人被験者データ 121
3.4.6.2 統合解析 133
3.4.7 日本人を除くアジア人集団を対象とした試験全体の結果の解析 133
3.4.8 結論 134
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 135
4.1 申請用量 135
5. 効果の持続、耐薬性 136
5.1 効果の持続 136
5.1.1 被験者集団レベルの効果の一貫性及び持続性 136
5.1.2 被験者レベルの効果の一貫性及び持続性 137
5.2 有効性プロファイルに対する ADA の影響 137
6. 全体の要約及び結論 138
7. 付録 141
7.1 試験デザイン及び目的に関する補完情報 141
7.2 統合解析に関する補完情報 144
7.2.1 固定用量サイクル及び臨床症状に基づく治療サイクルの定義 144
7.2.2 有効性統合解析の定義 145
7.3 MG 症状 PRO データの解釈 148
7.3.1 スコアの個々の患者における変化の解釈 148
7.3.1.1 MG 症状 PRO の個々の患者における臨床的に意味のある変化を確認するために用いた方法 148
7.3.1.2 MG 症状 PRO スコアの個々の患者における臨床的に意味のある変化 149
7.3.2 スコアの投与群間差の解釈 155
7.3.2.1 MG 症状 PRO スコアの変化量で臨床的に意味のある投与群間差を確認するために用いた方法 155
7.3.2.2 臨床的に意味のある MG 症状 PRO スコアの変化量の投与群間差 155
7.4 追加の日本人被験者データ 158
7.4.1 臨床アウトカム評価 158
7.4.2 個々の日本人被験者データ 162
7.4.3 個々の日本人被験者のプロファイル 167

表

表 1-1 体重カテゴリ別のロザノリキシズマブ投与量 – MG0003 試験、MG0004 試験及び MG0007 試験 13

表 1-2 gMG を対象としたロザノリキシズマブの開発プログラムでの有効性主要評価項目及び副次評価項目 19
表 1-3 ロザノリキシズマブの開発プログラムで主要な評価項目として用いた臨床アウトカム評価指標 20
表 1-4 有効性統合解析の概要 24
表 2-1 ベースラインの疾患特性 – MG0003 試験（RS） 27
表 2-2 Day 43 の有効性主要評価項目及び副次評価項目のベースラインからの変化量 – MG0003 試験（仮想及び治療方針ストラテジー、RS） 30
表 2-3 Day 43 の有効性主要評価項目及び副次評価項目 – MG0003 試験 （順次階層的検定手順、RS） 31
表 2-4 Day 43 の MG-ADL レスポンダーの割合（ベースラインから 2.0 ポイント以上の改善） – MG0003 試験（複合ストラテジー、RS） 33
表 2-5 MG-ADL、MG-C、QMG レスポンダーの割合の推移（測定値、RS） 37
表 2-6 MG 症状 PRO レスポンダーの割合の推移（測定値、RS） 38
表 2-7 MG-QOL15r のベースラインからの変化量 – MG0003 試験（RS） 42
表 2-8 年齢別 Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 – MG0003 試験（RS） 53
表 2-9 試験期間別最初の 5 サイクルの主要な臨床スコアのベースラインからの平均変化量（範囲）（SS） 60
表 2-10 Day 29 の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量 – MG0002 試験（FAS） 65
表 3-1 有効性の統合解析の概要 67
表 3-2 中止理由の内訳（Pool E1 及び E2） 68
表 3-3 人口統計学的特性（Pool E1） 71
表 3-4 ベースラインの疾患特性（Pool E1） 72
表 3-5 Day 43 の MG-ADL 総スコア及びベースラインからの変化量（Pool E1、臨床症状に基づく治療サイクル 1～6） 74
表 3-6 Day 43 の MG-C 総スコア及びベースラインからの変化量（Pool E1、臨床症状に基づく治療サイクル 1～6） 77
表 3-7 Day 43 の QMG 総スコア及びベースラインからの変化量（Pool E1、臨床症状に基づく治療サイクル 1～6） 79
表 3-8 Day 43 の MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコア及びベースラインからの変化量（Pool E1、臨床症状に基づく治療サイクル 1～6） 81
表 3-9 Day 43 の MG 症状 PRO 身体疲労スコア及びベースラインからの変化量（Pool E1、臨床症状に基づく治療サイクル 1～6） 83
表 3-10 Day 43 の MG 症状 PRO 球筋力低下スコア及びベースラインからの変化量（Pool E1、臨床症状に基づく治療サイクル 1～6） 85
表 3-11 サイクル別の MG 症状 PRO のレスポンダーの割合（測定データ、Pool E1） 88
表 3-12 サイクル別の MG-ADL 奏効までの期間（Pool E1） 89
表 3-13 臨床症状に基づく治療サイクルまでの期間の中央値（Kaplan-Meier による推定値）（ロザノリキシズマブ合計、Pool E2） 94
表 3-14 臨床症状に基づく治療サイクルまでの期間別の被験者の割合（ロザノリキシズマブ合計、Pool E2） 94

表 3-15 過去の記録に基づく MG 特異的自己抗体陽性被験者のベースラインの MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコア及び Day 43 のベースラインからの変化量（Pool E1、臨床症状に基づく治療サイクル 1～4） 101
表 3-16 過去の記録に基づく MG 特異的自己抗体陽性被験者のベースラインの MG 症状 PRO スコア及び Day 43 のベースラインからの変化量（Pool E1、 臨床症状に基づく治療サイクル 1～4） 102
表 3-17 罹病期間別（中央値未満／以上）主要な臨床スコアの最初の 5 サイクルのベースラインからの平均変化量（範囲）（Pool E1） 103
表 3-18 罹病期間別（中央値未満／以上）ベースラインの MG-ADL 総スコア及び Day 43 のベースラインからの変化量（Pool E1） 103
表 3-19 胸腺摘出の手術歴の有無別主要な臨床スコアの最初の 5 サイクルの Day 43 のベースラインからの平均変化量（範囲）（Pool E1） 104
表 3-20 MG0003 試験のベースラインの MG-ADL 総スコア別主要な臨床スコアの最初の 4 サイクルの Day 43 のベースラインからの平均変化量（範囲）（Pool E1） 105
表 3-21 年齢別（65 歳未満／以上）ベースラインの MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコア及び Day 43 のベースラインからの変化量（Pool E1、臨床症状に基づく治療サイクル 1～4） 106
表 3-22 年齢別（65 歳未満／以上）ベースラインの MG 症状 PRO スコア及び Day 43 のベースラインからの変化量（Pool E1、臨床症状に基づく治療サイクル 1～4） 107
表 3-23 日本人集団の Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 – MG0003 試験（仮想及び治療方針ストラテジー、RS） 109
表 3-24 日本人集団及び全体集団の Day 43 の MG-ADL、MG-C 及び QMG レスポンダーの割合（測定値、RS） 114
表 3-25 臨床アウトカム評価のサブスコア分類 118
表 3-26 Day 43 の MG-ADL、MG-C 及び QMG サブスコア別のベースラインからの変化量 118
表 3-27 治療サイクル 1～4 の Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 – MG0007 試験（SS） 119
表 3-28 治療サイクル 1～4 の Day 43 の MG-C 総スコアのベースラインからの変化量 – MG0007 試験（SS） 120
表 3-29 治療サイクル 1～4 の Day 43 の QMG 総スコアのベースラインからの変化量 – MG0007 試験（SS） 121
表 3-30 被験者の地域別の分布 – MG0003 試験 134
表 4-1 申請用量 135
表 5-1 エフェクトが認められた連続サイクル数（Pool E1） 137
表 5-2 ADA カテゴリ別 Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量 （Pool S3） 138
表 7-1 gMG を対象としたロザノリキシズマブの開発プログラムでの有効性のその他の評価項目 142
表 7-2 試験目的に関連する有効性評価項目 154
表 7-3 3 つの臨床アウトカム評価指標である MG-ADL、MG-C 及び QMG の比較 158
表 7-4 gMG を対象としたロザノリキシズマブの臨床試験における主要な評価項目の裏付けに用いた評価内容の概要 159
表 7-5 日本人被験者のベースライン特性 – MG0003 試験 162
表 7-6 日本人被験者の曝露量、MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量及び血清中 IgG 濃度の最大変化率 – MG0003 試験 163

表 7-7 日本人被験者の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 – MG0003 試験 164
表 7-8 日本人被験者の MG-C 総スコアのベースラインからの変化量 – MG0003 試験 164
表 7-9 日本人被験者の QMG 総スコアのベースラインからの変化量 – MG0003 試験 165
表 7-10 日本人被験者の血清中 IgG 濃度のベースラインからの変化率 – MG0003 試験 165
表 7-11 日本人被験者の MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアのベースラインからの変化量 – MG0003 試験 166
表 7-12 日本人被験者の MG 症状 PRO 身体疲労スコアのベースラインからの変化量 – MG0003 試験 166
表 7-13 日本人被験者の MG 症状 PRO 球筋力低下スコアのベースラインからの変化量 – MG0003 試験 167

図

図 1-1 試験デザインの概要 – MG0003 試験 14
図 1-2 試験デザインの概要 – MG0007 試験 15
図 1-3 MG0007 試験への登録の概略 16
図 1-4 試験デザインの概要 – MG0004 試験 16
図 1-5 第 III 相試験の被験者のフロー 17
図 2-1 Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の箱ひげ図 – MG0003 試験（RS） 29
図 2-2 Day 43 における MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの改善点数別のレスポンダーの割合 – MG0003 試験（RS） 35
図 2-3 Day 43 の MG-ADL 奏効までの期間の Kaplan-Meier 図 – MG0003 試験（RS） 39
図 2-4 投与群別の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコア並びに MG 症状 PRO スコアのベースラインからの平均変化量の推移 – MG0003 試験（RS） 40
図 2-5 抗 AChR 抗体濃度及び総 IgG 濃度のベースラインからの変化率並びに MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移 – MG0003 試験（SS、ベースライン時に抗 AChR 抗体陽性の被験者） 44
図 2-6 抗 MuSK 抗体濃度及び総 IgG 濃度のベースラインからの変化率並びに MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移 – MG0003 試験（SS、ベースライン時に抗 MuSK 抗体陽性の被験者） 47
図 2-7 部分集団別 Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量のフォレストプロット – MG0003 試験（RS） 51
図 2-8 個々の被験者の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（過去の記録に基づく抗 MuSK 抗体陽性被験者） 55
図 2-9 個々の被験者の MG-C 総スコアのベースラインからの変化量（過去の記録に基づく抗 MuSK 抗体陽性被験者） 56
図 2-10 個々の被験者の QMG 総スコアのベースラインからの変化量（過去の記録に基づく抗 MuSK 抗体陽性被験者） 57
図 2-11 Day 22 又は Day 29 の MG-ADL、MG-C 及び QMG 各総スコアの改善点数別のレスポンダーの割合 – MG0002 試験（FAS） 66
図 3-1 第 III 相試験の被験者のフロー（Pool E1） 69
図 3-2 第 III 相試験の被験者のフロー（Pool E2） 70
図 3-3 サイクル別 MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量（Pool E1） 75

図 3-4　サイクル別 MG-C 総スコアのベースラインからの平均変化量（Pool E1、全ロザノリキシズマブ群）……78
図 3-5　サイクル別 QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量（Pool E1、全ロザノリキシズマブ群）……80
図 3-6　サイクル別 MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアのベースラインからの平均変化量（Pool E1、全ロザノリキシズマブ群）……82
図 3-7　サイクル別 MG 症状 PRO 身体疲労スコアのベースラインからの平均変化量（Pool E1、全ロザノリキシズマブ群）……84
図 3-8　サイクル別 MG 症状 PRO 球筋力低下スコアのベースラインからの平均変化量（Pool E1、全ロザノリキシズマブ群）……86
図 3-9　サイクル別の Day 43 の MG-ADL、MG-C 及び QMG レスポンダーの割合（Pool E1）……87
図 3-10　サイクル別の MG-ADL 奏効までの期間（Pool E1）……90
図 3-11　臨床症状に基づく治療サイクルまでの期間（Kaplan Meier 曲線、Pool E2）……92
図 3-12　サイクル別総 IgG 濃度のベースラインからの変化率（中央値）並びに MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量（サイクル 1～4、Pool E1）……96
図 3-13　総 IgG 濃度及び抗 AChR 抗体濃度のベースラインからの変化率（中央値）並びに臨床スコアのベースラインからの平均変化量（サイクル 1 及びサイクル 2、ロザノリキシズマブ合計、Pool E1）……98
図 3-14　総 IgG 濃度及び抗 MuSK 抗体濃度のベースラインからの変化率（中央値）並びに臨床スコアのベースラインからの平均変化量（サイクル 1 及びサイクル 2、ロザノリキシズマブ合計、Pool E1）……98
図 3-15　Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の箱ひげ図 – MG0003 試験（RS）……110
図 3-16　Day 43 の MG-C 総スコアのベースラインからの変化量の箱ひげ図 – MG0003 試験（RS）……111
図 3-17　Day 43 の QMG 総スコアのベースラインからの変化量の箱ひげ図 – MG0003 試験（RS）……112
図 3-18　注目すべき部分集団別の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量……115
図 3-19　被験者番号 [redacted] の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの推移……124
図 3-20　被験者番号 [redacted] の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの推移……126
図 3-21　被験者番号 [redacted] の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの推移……128
図 3-22　被験者番号 [redacted] の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの推移……130
図 3-23　被験者番号 [redacted] の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの推移……132
図 4-1　Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量 – MG0003 試験（RS）……136
図 7-1　試験デザインの概要 – MG0002 試験……141
図 7-2　固定用量サイクル及び臨床症状に基づく治療サイクルの定義……144
図 7-3　有効性統合解析 Pool E1……145
図 7-4　有効性統合解析 Pool E2……146
図 7-5　有効性統合解析 Pool E3……147
図 7-6　Day 29 の PGI-S のベースラインからの変化量別 MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアのベースラインからの変化量の eCDF……150
図 7-7　Day 29 の PGI-S のベースラインからの変化量別 MG 症状 PRO 身体疲労スコアのベースラインからの変化量の eCDF……151

図 7-8 Day 29 の PGI-S のベースラインからの変化量別 MG 症状 PRO 球筋力低下スコアのベースラインからの変化量の eCDF 153
図 7-9 被験者番号 [redacted] の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの推移 168
図 7-10 被験者番号 [redacted] の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの推移 169
図 7-11 被験者番号 [redacted] の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの推移 170
図 7-12 被験者番号 [redacted] の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの推移 171
図 7-13 被験者番号 [redacted] の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの推移 172
図 7-14 被験者番号 [redacted] の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの推移 173
図 7-15 被験者番号 [redacted] の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの推移 174
図 7-16 被験者番号 [redacted] の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの推移 175

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
CI	Confidence Interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
eCDF	Empirical cumulative distribution function	経験的累積分布関数
EQ-5D-5L	5-level Euro Quality of Life 5 Dimension	—
gMG	Generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
ISAP	Integrated statistical analysis plan	統合統計解析計画書
ISE	Integrated Summary of Efficacy	有効性に関する統合概要
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	免疫原性に関する統合概要
ISS	Integrated Summary of Safety	安全性に関する統合概要
IVIg	Intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注療法
MG	Myasthenia gravis	重症筋無力症
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living	重症筋無力症-日常生活動作
MG-C	Myasthenia Gravis Composite	—
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	米国重症筋無力症研究財団
MGII	Myasthenia Gravis Impairment Index	—
MG-QOL15r	Revised 15 item Myasthenia Gravis Quality of Life	—
MSE	Minimal symptom expression	—
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
OLE	Open-label extension	非盲検継続投与
P10	10th percentile	10 パーセンタイル
P90	90th percentile	90 パーセンタイル
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PLEX	Plasma exchange	血漿交換療法
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PGI-C	Patient Global Impression of Change	患者による全般的改善度判定
PGI-S	Patient Global Impression of Severity	患者による全般的重症度判定
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PRO	Patient-reported outcome	患者報告アウトカム
Q1	First quartile	第 1 四分位点
Q3	Third quartile	第 3 四分位点
QMG	Quantitative myasthenia gravis	定量的重症筋無力症
QOL	Quality of life	生活の質
RS	Randomized Set	無作為化解析対象集団
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
SC	Subcutaneous(ly)	皮下
SS	Safety Set	安全性解析対象集団
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象

用語の定義

用語	定義
臨床症状に基づく治療サイクル	MG0003 試験の治療サイクル 非盲検継続投与試験で MG 症状の悪化に基づき、治験責任医師の判断で開始される追加の治療サイクル
固定用量サイクル	治験実施計画書で規定された治療サイクルで、治験責任医師の判断による症状の悪化に従わない（MG0003 試験の治療サイクルを除く）
治療サイクル	最長 6 週間の治療期間で、週 1 回、最大 6 回の投与で構成される
治療期間	初回投与から最終投与後 1 週間までの期間
無治療間隔	ロザノリキシズマブの最終投与から次の臨床症状に基づく治療サイクルの初回投与までの期間
持続	連続するサイクルで、被験者に再度エフェクト（臨床アウトカム評価項目である Day 43 の MG-ADL、MG-C 又は QMG のいずれか 1 項目以上でレスポンダーとなった場合と定義）が認められた場合

1. 背景及び概観

1.1 緒言

ロザノリキシズマブは、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 受容体活性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）患者及び他の適応症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。重症筋無力症（MG）は希少で長期にわたる消耗性疾患で、すべての部分集団に対してアンメットメディカルニーズがあり、新たな治療法が求められている。ロザノリキシズマブの臨床開発プログラムで実施したすべての臨床試験の一覧を M 5.2 項に示した。gMG を適応症とした以下の臨床試験でロザノリキシズマブを評価した。

- 完了した第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（MG0003 試験）
- 実施中の第 III 相、無作為化、MG0003 試験の非盲検継続投与（OLE）試験（MG0007 試験）
- 完了して MG0007 試験に置き換えられた OLE 試験（MG0004 試験）
- 完了した第 IIa 相試験（MG0002 試験）

第 II 相及び第 III 相試験を通して、これまでに合計 239 例の gMG を有する被験者にロザノリキシズマブが投与されている。

本概要は、gMG の治療に対するロザノリキシズマブの使用を支持するものである。

主要な有効性は、第 III 相プラセボ対照試験である MG0003 試験に加え、MG 症状の悪化に基づき、ロザノリキシズマブの 6 週間の反復治療サイクルでの長期有効性を評価するため、MG0003 試験とその OLE 試験である 2 試験（MG0007 試験及び MG0004 試験）の統合解析に基づき評価した。MG0003 試験では、gMG の治療に対するロザノリキシズマブの有効性（プラセボとの比較）に関して、以下のエビデンスが示された。

- Day 43 における順次階層的検定手順を適用したすべての主要評価項目及び副次評価項目に、プラセボ群と比較して体重カテゴリごとに規定したロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群で、統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるベースラインからの改善が認められた（2.1.2 項、表 2-2、2.1.4 項）
- 評価時点の早期である Day 8（ベースライン後の最初の評価）に重症筋無力症-日常生活動作（MG-ADL）に対する奏効を達成した被験者（レスポンダー）の割合は、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で高かった。Myasthenia Gravis Composite（MG-C）及び定量的重症筋無力症（QMG）も同様の傾向が認められた。最初の MG-ADL 奏効までの期間の推定値（中央値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 16 日、10mg/kg 群で 22 日であった（2.1.5.2 項）
- 試験期間中のいずれかの時点で minimal symptom expression（MSE）を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で高かった（2.1.5.4 項）
- 過去の記録に基づく抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性被験者の部分集団解析で認められた Day 43 のベースラインからの改善は、全体集団の結果と同様であった（2.1.7 項）

- 過去の記録に基づく抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ（MuSK）抗体陽性被験者のロザノリキシズマブ両群に部分集団解析で認められた Day 43 のベースラインからの改善は、全体集団と比較して数値的に大きかった（2.1.7 項）
- 部分集団解析の結果、高齢者集団（65 歳以上）では、主要評価項目（プラセボで調整した Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量）に、65 歳未満の被験者集団と比較して顕著な差は認められなかった（2.1.7 項）

統合解析の結果、サイクルを通して一貫した改善が認められ、ロザノリキシズマブの反復治療サイクルのベネフィットを支持するものであった。

- ロザノリキシズマブの反復治療サイクルを通して、包括的な患者及び医師報告アウトカムに基づくすべての有効性評価項目で一貫したベースラインからの臨床的改善が認められた（3.2 項）
- ロザノリキシズマブの反復治療サイクルにより、25%超の被験者が MSE を達成した（3.2.5 項）
- ロザノリキシズマブの無治療間隔の推定値（中央値）は、ロザノリキシズマブ投与後の臨床症状に基づく最初の 2 サイクル間で一貫して約 9 週間であった。被験者が 15 週間（105 日）以上の無治療間隔を達成する確率は 25%超であり、これはロザノリキシズマブ投与による効果の持続性を反映している。治療サイクル数が多い被験者では、無治療間隔は安定したまま推移した（5～7 週間）（3.2.7 項）

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の助言を踏まえ、ピボタル試験である MG0003 試験で有効性が示された体重カテゴリごとに規定したロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当を、本邦の gMG 患者に対する推奨用量として申請することとした。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ず、臨床的有効性及び安全性データから、申請する 7mg/kg 相当の良好なベネフィット・リスクプロファイルが総合的に示された。

1.2 臨床試験の概要

1.2.1 gMG を対象とした開発プログラムでの用法及び用量選択

gMG を対象とした開発プログラム中にロザノリキシズマブの用法及び用量を変更している。無作為化二重盲検試験の MG0003 試験及び OLE 試験の MG0007 試験では、各治療サイクルの治療期間が最長 6 週間（Day 1 の初回投与から最終投与後 1 週間までと定義）で構成される治療サイクル法を用いてロザノリキシズマブ（又は MG0003 試験ではプラセボ）を投与した。治療期間中、ロザノリキシズマブ（又は MG0003 試験ではプラセボ）を週 1 回、最長 6 週間投与した。MG0003 試験で被験者に 1 回の治療サイクルを実施し、その後は MG0004 試験又は MG0007 試験に移行できることとした。MG0007 試験では、ロザノリキシズマブの治療サイクルを継続し、それに続く最長 16 週間の観察期間（最終投与後 1 週間から開始）、及び MG 症状の悪化を評価するロザノリキシズマブ無治療の間欠的期間を実施した（1.2.3.1 項）。後続のロザノリキシズマブの治療サイクルは、評価時点間の MG 症状の悪化（MG-ADL 総スコアの 2.0 ポイントの増加又は QMG 総スコアの 3.0 ポイントの増加等）に基づき、治験責任医師の判断で開始された。

一方、OLE 試験である MG0004 試験に組み入れられた被験者には、ロザノリキシズマブを週 1 回、最長 52 週間の長期投与と、それに続く最終投与から 8 週間の観察期間で構成される長期投与法を用いてロザノリキシズマブを投与した。第 IIa 相試験である MG0002 試験では、2 つの投与期間でそれぞれロザノリキシズマブ（又はプラセボ）を週 1 回、3 週間投与し、その後、最終投与から 8 週間の観察期間を設けた。

第 IIa 相試験である MG0002 試験では、体重当たりの用量（mg/kg）を用いてロザノリキシズマブ 4 及び 7mg/kg を皮下（SC）投与した。MG0003 試験、MG0004 試験及び MG0007 試験では、4 つの体重カテゴリ別に 5 つの固定用量に基づきロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当を投与した（表 1-1）。MG0002 試験で達成された MG-ADL の臨床的改善を再現及び確認するため 7mg/kg 相当を選択し、より大きな効果又はより短時間での臨床効果の発現等、更なる利益が得られる可能性を評価するため 10mg/kg 相当も用量に含めた（用量選択に関する詳細は M 2.7.2.1.4 項参照）。

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

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

≈=approximate dose; RLZ=rozanolixizumab

1.2.2　第 III 相プラセボ対照試験（MG0003 試験）

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）又は血漿交換療法（PLEX）等による追加治療が検討されている gMG 成人患者を対象に、ロザノリキシズマブの 2 用量の有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3 群の反復投与試験であった。本試験は、6 週間の治療期間及び治験薬の最終投与 1 週間後から開始される 8 週間の観察期間で構成された。81 の実施医療機関（北米、欧州及びアジア）から合計 200 例の被験者が、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当（66 例）、10mg/kg 相当（67 例）又はプラセボ（67 例）を週 1 回、6 週間 SC 投与する群に無作為に割り付けられた。被験者ごとの試験期間は最長 18 週間であった（図 1-1）。

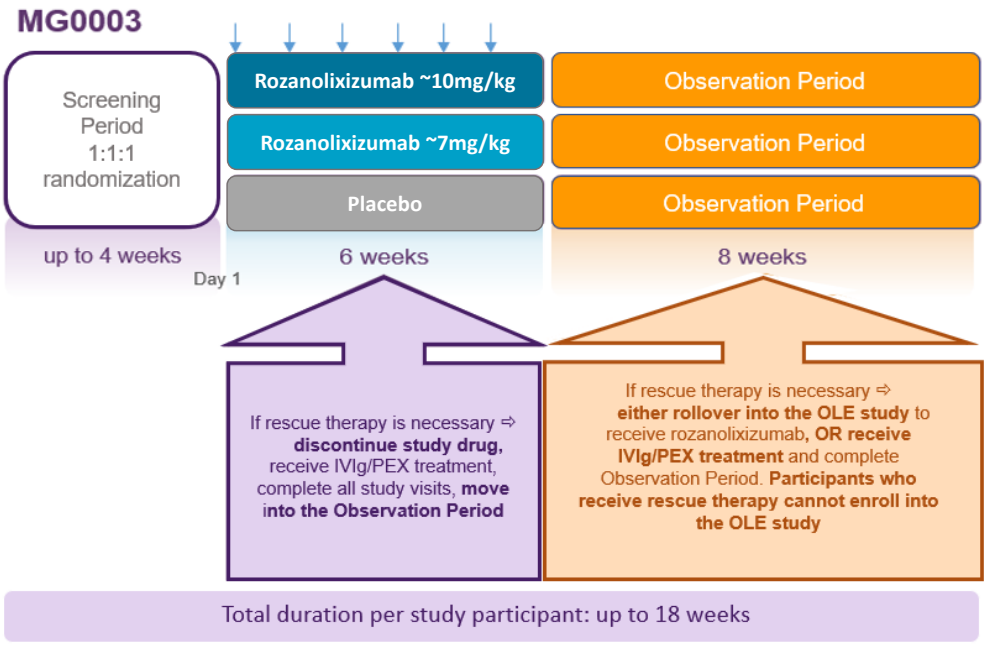
MG0003 試験を完了した被験者は、無作為化、長期（52 週間）OLE 試験の MG0004 試験（1.2.3.2 項）又はその置換え OLE 試験である MG0007 試験（1.2.3.1 項）に移行できることとした。試験の順序及び被験者の試験移行の要約を以下に示し、詳細を MG0003 治験総括報告書（CSR）Section 3.1.2 に記載した。

- 6 週間の治療期間を完了した被験者は、8 週間の観察期間に移行した。観察期間を完了した被験者は、OLE 試験（MG0004 試験及び MG0007 試験）に参加可能であり、いずれかの投与量のロザノリキシズマブ群に再度無作為化された

- 6 週間の治療期間中にレスキュー治療が必要となった被験者は IVIg 又は PLEX を受け、その後の来院を完了する。レスキュー治療開始後はロザノリキシズマブを投与せず、被験者は早期終了来院完了後に 8 週間の観察期間に移行した
- レスキュー治療が必要となったため 6 週間の治療期間を完了せず、8 週間の観察期間中に 2 回目のレスキュー治療開始が必要となった被験者は、最後の IVIg 又は PLEX を完了後 2 週間以上が経過している場合には、OLE 試験に移行できることとした
- 治療期間を完了し、8 週間の観察期間開始後にレスキュー治療の開始が必要となった被験者は、ロザノリキシズマブを投与するため、すぐに OLE 試験に移行できることとした。IVIg 及び PLEX を受けることを選択した被験者は、観察期間の残りの来院を完了し、OLE 試験には参加できないこととした
- レスキュー治療が必要となった以外の理由で治験薬投与を中止した被験者は、OLE 試験への登録不適格とした

主要評価項目、副次評価項目及び主要なその他の評価項目を 1.2.5 項（表 1-2）及び 7.1 項（表 7-1）に示した。試験デザイン及び解析内容の詳細を、MG0003 CSR に記載した。

図 1-1　試験デザインの概要 – MG0003 試験



~=approximate dose; IVIg=intravenous immunoglobulin G; OLE=open-label extension; PEX=plasma exchange

1.2.3　その他の臨床試験

第 III 相プラセボ対照試験の有効性評価は、2 つの OLE 試験（MG0007 試験及び MG0004 試験）に加え、第 IIa 相試験（MG0002 試験）のデータにより支持された。主要評価項目及び副次評価項目を 1.2.5 項（表 1-2）に、主要なその他の評価項目を 7.1 項（表 7-1）に示した。試験デザイン及び解析内容の詳細を、各試験の CSR に記載した。

1.2.3.1　MG0007 試験

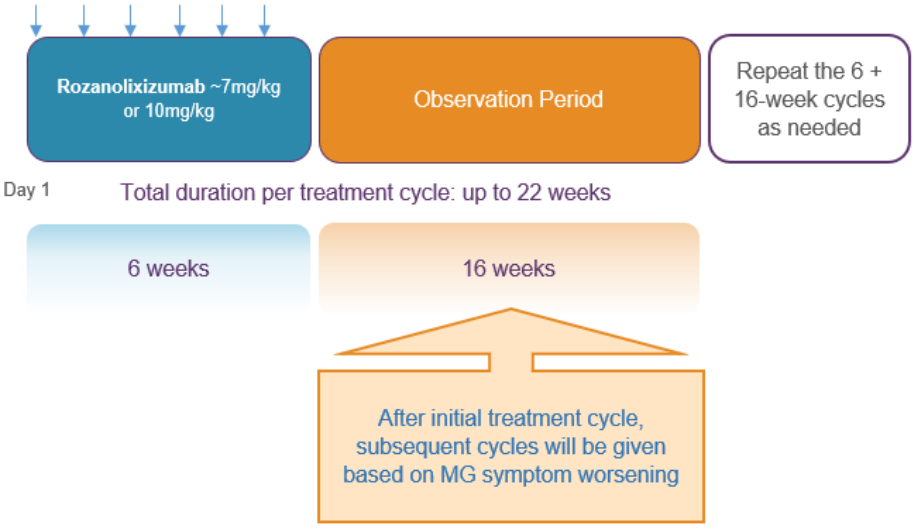
MG0007 試験は実施中の第 III 相、無作為化、MG0003 試験及び MG0004 試験からの OLE 試験である。主要目的は gMG を有する被験者を対象に、ロザノリキシズマブの治療サイクルを追加した時の安全性及び忍容性の評価とし、副次目的はロザノリキシズマブの後続の治療サイクルの臨床的有効性（有効性反応を含む）、及びサイクル間の期間を評価することとした。

MG0007 試験は、ロザノリキシズマブを週 1 回、最大 6 回投与する治療期間（初回投与から最終投与後 1 週間までと定義）、それに続く治療サイクルの最終投与 1 週間後から開始される 16 週間の観察期間及びロザノリキシズマブ無治療期間（期間不定）で構成された（図 1-2）。観察期間及びロザノリキシズマブ無治療期間中、4 週間ごとに定期的に MG 症状の悪化を評価した。これらの期間中、治験責任医師の判断で症状の悪化（MG-ADL 総スコアの 2.0 ポイントの増加又は QMG 総スコアの 3.0 ポイントの増加等）に基づき、被験者は新たに 6 週間の治療サイクルを開始できることとした。IgG 濃度が 2g/L 以上に戻っていなければ各治療期間の間隔は 4 週間を維持し、IgG 濃度が 2g/L 以上の場合は、4 週間よりも早く治療サイクルを開始できることとした。ロザノリキシズマブ 7 又は 10mg/kg 相当の用量調節は各治療サイクルの開始時に行えることとし、体重に基づく用量調節は、本試験期間中 6 ヵ月に 1 回までに制限した。

MG0004 試験（1.2.3.2 項）の治療期間に規定来院を 6 回以上実施して MG0007 試験の適格性を満たした MG0004 試験の被験者は、MG0007 試験の初回固定用量サイクルの観察期間に直接移行できることとした（図 1-3）。MG0007 試験のロザノリキシズマブの初回投与では、MG0004 試験の最終投与量で投与を継続し、後続の治療サイクル開始時に用量調節できることとした。

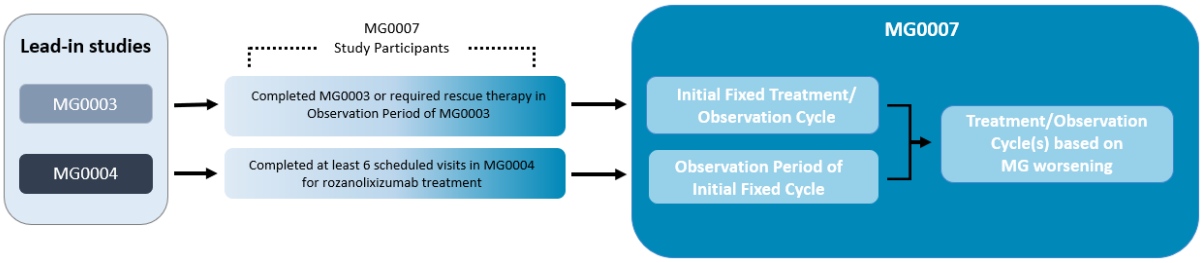
申請用データベースカットオフ日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。カットオフ時点で完了した来院はすべてデータベースに含めて解析した。

図 1-2　試験デザインの概要 – MG0007 試験



~=approximate dose; MG=myasthenia gravis

図 1-3　MG0007 試験への登録の概略



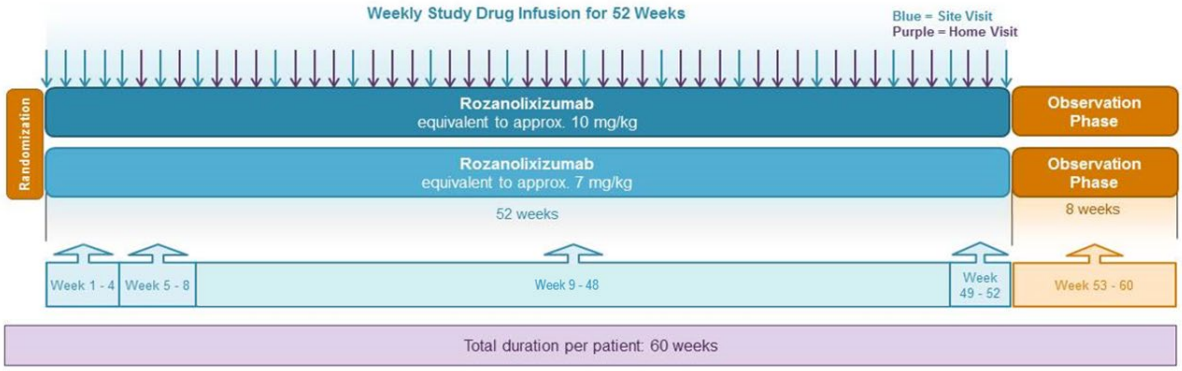
MG=myasthenia gravis

1.2.3.2　MG0004 試験

MG0004 試験は第 III 相、無作為化、OLE 試験であった。本試験の主要目的は、MG0003 試験を完了した、又は MG0003 試験の観察期間中にレスキュー治療を必要とした被験者を対象に、ロザノリキシズマブを長期投与した時の安全性、忍容性及び有効性を評価することである。適格と判断された被験者は、ロザノリキシズマブの 2 用量（7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当）のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付けられ、週 1 回 SC 投与する最長 52 週間の治療期間及びそれに続く最終投与から 8 週間の観察期間を実施した（図 1-4）。

OLE 試験の MG0007 試験が開始され次第（1.2.3.1 項）、MG0004 試験の登録は締め切り、MG0004 試験を継続中の被験者は、治療期間に 6 回以上の来院を完了後に、MG0007 試験に移行できることとした。

図 1-4　試験デザインの概要 – MG0004 試験



approx.=approximately

1.2.3.3　MG0002 試験

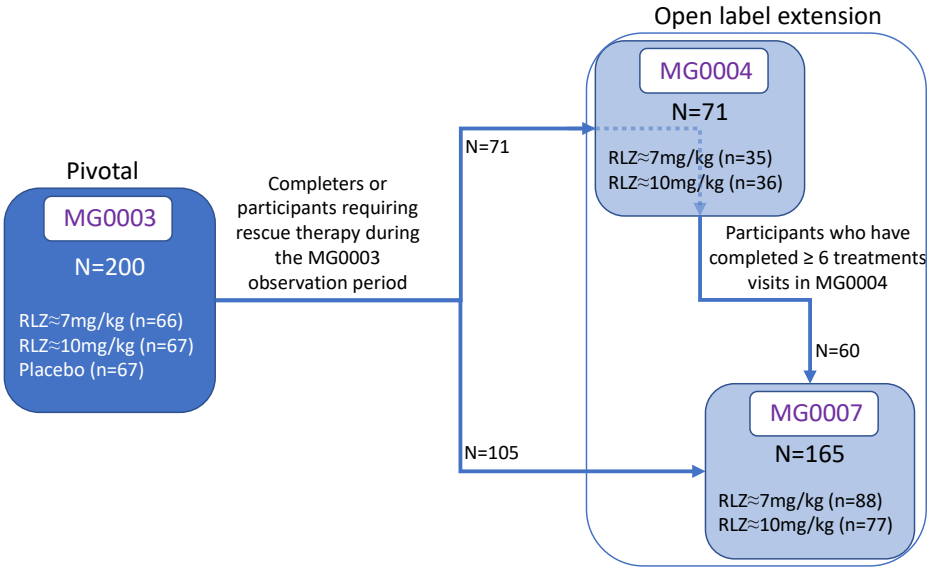
MG0002 試験は、中等度から重度の gMG 患者を対象に、ロザノリキシズマブを反復投与した時の安全性及び有効性を評価する第 IIa 相、多施設共同、無作為化、被験者及び治験責任医師盲検、プラセボ対照、2 期、連続投与試験である。本試験では 2 つの投与期間を設定した。投与期間 1 で、被験者はロザノリキシズマブ 7mg/kg（21 例）又はプラセボ（22 例）を 1 週間ごとに 3 回投与する群に無作為に割り付けられた。投与期間 2 で、被験者はロザノリキシズマブ 4 又は 7mg/kg を

1 週間ごとに 3 回投与する群に再度無作為に割り付けられた。投与期間 2 に続き、ロザノリキシズマブの最終投与後から 8 週間の観察期間を設けた（図 7-1）。

1.2.4　第 III 相試験の被験者

MG0003 試験の被験者 200 例のうち、合計 165 例が MG0007 試験に移行した（図 1-5）。165 例のうち 105 例は MG0003 試験から直接 MG0007 試験に移行し、6 週間の初回固定用量サイクルにおいて、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当を週 1 回 SC 投与する群に無作為に割り付けられた。60 例は MG0004 試験の治療期間に 6 回以上の来院を完了後、直接 MG0007 試験の観察期間に移行した（MG0007 Interim CSR Section 7.1）。

図 1-5　第 III 相試験の被験者のフロー



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

1.2.5　有効性データの解析

1.2.5.1　有効性評価項目

第 III 相プラセボ対照試験である MG0003 試験並びにそれを支持する MG0007 試験、MG0004 試験及び MG0002 試験の主要評価項目及び副次評価項目を表 1-2 に、その他の評価項目を表 7-1 に示した。

ロザノリキシズマブの開発プログラムでは、4 つの臨床アウトカム評価指標である MG-ADL、MG-C、QMG 及び MG 症状患者報告アウトカム（PRO）より、主要評価項目及び主要な副次評価項目を評価した（表 1-3）。これらの臨床アウトカム評価指標は、十分に確立された相補的な概念である「全体の」MG 症状の重症度（MG-ADL、MG-C、QMG）の改善及び「個々の」MG 症状（MG 症状 PRO）の改善を評価する。適切に規定された信頼性のある新規の MG 症状 PRO スコアは、MG の中核症状（筋力低下疲労、身体疲労及び球筋力低下）に対するロザノリキシズマブのベネフィットを患者の観点からより細かく評価できるよう、追加された。MG0003 試験では、gMG

全体の重症度及び gMG の中核症状に対するベネフィットを主要評価項目及び副次評価項目により評価し、順次階層的検定手順を用いて解析した（1.2.5.2 項）。

主要なその他の評価項目には、表 7-1 に示した主要な臨床アウトカム（MG-ADL、MG-C 及び QMG レスポンダーの割合、MG-ADL 奏効までの期間並びに MSE）、並びに個々の MG 症状及び健康関連の生活の質（QOL）の改善を更に評価するために追加した MG 症状 PRO 及び Revised 15 item Myasthenia Gravis Quality of Life（MG-QOL15r）が含まれる。その他の評価項目の詳細を各試験の CSR に記載した。

表 1-2　gMG を対象としたロザノリキシズマブの開発プログラムでの有効性主要評価項目及び副次評価項目

ピボタル試験	**その他の臨床試験**		
第 III 相プラセボ対照試験（MG0003 試験）	**第 III 相 OLE 試験（MG0007 試験）**	**第 III 相 OLE 試験（MG0004 試験）**	**第 II 相 MG0002 試験**
主要評価項目			
D43 の MG-ADL 総スコアの BL からの変化量	該当せず	該当せず	D29 の QMG 総スコアの BL からの変化量[c]
副次評価項目			
・ D43 の BL からの変化量： ・ MG-C 総スコア ・ QMG 総スコア ・ MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコア ・ MG 症状 PRO 身体疲労スコア ・ MG 症状 PRO 球筋力低下スコア ・ D43 の MG-ADL レスポンダーの割合[a]	最初の 3 回の 6 週間治療サイクルの各治療サイクル内の D43 の BL からの変化量： ・ MG-ADL 総スコア ・ QMG 総スコア ・ MG-C 総スコア ・ MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコア ・ MG 症状 PRO 身体疲労スコア ・ MG 症状 PRO 球筋力低下スコア 最初の 3 回の 6 週間治療サイクルの ・ D43 の MG-ADL レスポンダーの割合[a] ・ MG-ADL の奏効までの期間（ベースラインから 2.0 ポイント以上の改善） 連続治療サイクル ・ 連続治療サイクル間の期間	・ 各評価時点[b]の MG-ADL 総スコアの BL からの変化量 ・ 各評価時点[b]の MG-C 総スコアの BL からの変化量 ・ 各評価時点[b]の QMG 総スコアの BL からの変化量 ・ MG 症状悪化によるレスキュー治療の実施（IVIg 又は PLEX）	・ D29 の BL からの変化量[c]： ・ MG-C 総スコア ・ MG-ADL 総スコア

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

a MG-ADL responder defined as ≥2.0 points improvement from Baseline.

b During Treatment and Observation periods

c Prior to the first infusion of IMP in Dosing Period 2

表 1-3　ロザノリキシズマブの開発プログラムで主要な評価項目として用いた臨床アウトカム評価指標

測定の概念	COA	COA のタイプ	COA の説明
全体の MG 症状の重症度の改善	MG-ADL	PRO	眼、球、呼吸器及び体幹症状にわたる 8 項目の症状及び障害を対象とし、個々の項目への回答を合計することで得られる MG-ADL 総スコアは 0～24 ポイントであり、スコアが高いほど障害の程度が重いことを示す（Wolfe et al, 1999）。MG-ADL の 2 ポイントの改善は臨床的改善を示し（Muppidi et al, 2011）、レスポンダーの定義に用いた。 MSE は、MG-ADL 総スコア 0 又は 1 ポイントを達成することで、MG 症状がなくなった、又は実質的になくなった被験者数を評価する。
	MG-C	ClinRo/PRO	医師による検査及び患者の病歴に基づく 10 項目の MG 症状及び徴候の評価指標である。総スコアは 0～50 ポイントとなり、スコアが高いほど疾患の重症度が高いことを示し、3 ポイントの変化が臨床的に意味のある変化となる（Burns et al, 2010）。
	QMG	ClinRo/PerfO	眼、顔面筋力、嚥下、発話、四肢筋力、FVC 等の 13 項目を検査し、機能及び構造の障害に基づき疾患の重症度を定量化する（Barnett et al, 2012; Barohn et al, 1998）。総スコアは 0～39 ポイントであり、スコアが高いほど疾患の重症度が高いことを示す。3 ポイントの変化を臨床的に意味があると判断し、レスポンダーの定義として用いた（Barnett et al, 2018; Thomsen and Andersen 2020）。
個々の MG 症状の改善	MG 症状 PRO[a]	PRO	筋力低下疲労、球筋力低下、身体疲労、眼筋力低下及び呼吸筋力低下の 5 分類にわたる 42 項目から成る gMG の重症度の評価指標である。各スケールのスコアは 0～100 ポイントであり、スコアが高いほど症状の重症度が高いことを示す（Cleanthous et al, 2021）。最初の 3 つのスケールのみを副次評価項目とした。
	MG 症状 PRO – 筋力低下疲労		筋力低下疲労スケール（項目 34～42）では、近位筋、球筋、眼筋及び呼吸筋の使用による機能低下を評価する。スコアが 16.67 ポイント以上減少した場合、個々の患者における臨床的に意味のある改善を示し、レスポンダーの定義に用いた。[b]
	MG 症状 PRO – 身体疲労		身体疲労スケール（項目 19～33）では、身体及び四肢の筋力低下、エネルギー及び筋力の不足、並びに重感を含む身体疲労の症状／徴候を評価する。スコアが 20 ポイント以上減少した場合、個々の患者における臨床的に意味のある改善を示し、レスポンダーの定義に用いた。[b]
	MG 症状 PRO – 球筋力低下		球筋力低下スケール（項目 6～15）では、口辺の垂れ下がり、咀嚼困難、嚥下困難、発話及び声の問題を含む球筋力低下に関連する症状／徴候を評価する。スコアが 20 ポイント以上減少した場合、個々の患者における臨床的に意味のある改善を示し、レスポンダーの定義に用いた。[b]
健康関連の QOL の改善	MG-QOL15r	PRO	MG-QOL15r は被験者が実施する簡易調査であり、gMG に特異的な障害の心理的及び社会的影響を調査する。MG-QOL15r は 3 段階のリッカート尺度から、15 項目のスコアを記入する。全体として、MG-QOL15r のスコアは 0～30 ポイントとなり、スコアが高いほど健康関連の QOL が悪化していることを示す。

ClinRo=医療者報告アウトカム、COA=臨床アウトカム評価、FVC=努力肺活量、gMG=全身型重症筋無力症、MG=重症筋無力症、MG-ADL=重症筋無力症-日常生活動作、MG-C=Myasthenia Gravis Composite、MG-QOL15r=Revised 15 item Myasthenia Gravis Quality of Life、MSE=minimal symptom expression、PerfO=パフォーマンスアウトカム、PRO=患者報告アウトカム、QMG=定量的重症筋無力症、QOL=生活の質

a Details on MG Symptoms PRO scales development and validation are provided in the PRO dossier.

b Details on the interpretation of the MG Symptoms PRO score for within-patient changes and for between-group difference is provided in Appendix (7.3 項).

臨床アウトカム評価指標である MG-ADL、MG-C 及び QMG の比較

MG-ADL、MG-C 及び QMG は、MG の臨床試験の主要評価項目及び副次評価項目として、本邦のみならず世界的に広く受け入れられている評価項目である。QMG や MG-C のような、訓練を受けた臨床医によって実施される標準的なアウトカム評価は、臨床における徴候や障害の観察によって評価できる MG の徴候や症状の全範囲にわたる、MG の重症度を評価することを目的としている。MG-ADL は、これらの評価から得られた所見を補完し、臨床医による 1 回限りの臨床徴候の評価に加えて、患者の現在の病状を確実に捉えることができる評価項目である。

3 つのアウトカム評価指標各スケールの詳細、特性、共通点、利点及び欠点の比較を 7.4 項の表 7-3 に示し、これら 3 つの評価項目の裏付けに用いた評価内容の概要の比較を 7.4 項の表 7-4 に示した。

眼及び全身の筋力低下は、異なる種類の治療（de Meel et al. 2018）に対して異なる反応を示すとされている（Muppidi et al. 2011、Muppidi, 2012）。gMG 患者を対象としたエクリズマブの有効性に関する試験では、MG-ADL の変化は有意ではなかったが、QMG は有意に改善した（Howard et al. 2017）。プレドニゾンでは眼症状に対する最大のベネフィットが認められ、IVIg 又は PLEX は全身症状に対する最大のベネフィットと関連していた。QMG と MG-ADL の不一致は、種々の筋肉群の反応の差、QMG と MG-ADL における眼及び全身の筋力低下の異なる定量的表現によって説明されている（de Meel et al. 2018）。

QMG は、四肢や体幹の筋力低下の変化に対する感受性が高い可能性がある（Barnett et al. 2013）。QMG の 13 項目中 8 項目（62%）が全身の筋力低下に関するものである。MG-ADL では、8 項目中 3 項目（38%）のみが全身の筋力低下に関するもので（de Meel et al. 2019）、全身の筋力低下に対する感受性が低いとされている。また、四肢の筋力低下疲労は上下肢、肩及び腰の筋力低下により影響を受ける可能性のある少数の活動（Thomsen and Andersen, 2020）に限定されている。

1.2.5.2　プラセボ対照試験（MG0003 試験）の統計学的考察

MG0003 試験は 2 つのステージから成るアダプティブデザインを用いて、ステージ 1 終了時に中間解析を実施し（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、主要評価項目が評価可能な 92 例の適格被験者）、1 用量群若しくは両用量群の無益性による早期試験中止、又は試験を継続する場合、ステージ 2 の予定症例数を増加できることとした。独立データモニタリング委員会がデータレビューを実施し、サンプルサイズを増やすことなく、3 つの投与群（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群、10mg/kg 群及びプラセボ群）で試験を継続することを推奨した。

主要評価項目である Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は、投与群、ベースラインの MG-ADL 総スコア、地域、層別因子［抗 AChR 抗体（+/–）又は抗 MuSK 抗体（+/–）］、評価時期と投与群との交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、ステージごとの反復測定混合効果モデルを用いた共分散分析により解析した。本試験は、2 つのステージの検証的アダプティブデザインに基づき、各ステージの独立した p 値を等しい重み付けで組み合わせる逆正規法に基づく統合検定を用いた。主要解析は、仮想及び治療方針ストラテジーを用いた無作為化解析対象集団（RS）に基づき、レスキュー治療実施の中間事象が発生した被験者では、中間事象発生時及び中間事象後は欠測として取り扱った。Day 43 の前に治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）又は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）若しくは COVID-19 関連以外の事象による投与中止又は試験中止の中間事象が発生した被験者のデータは使用した。MG-ADL 総スコアの欠測は、「ランダムな欠測」の仮定に基づいて対応した。中間事象の取扱いに対する異なるストラテ

ジー（仮想及び治療方針ストラテジー又は複合ストラテジー）を用いた追加解析については、MG0003 統計解析計画書（SAP）Amendment 3 Section 8.1 に示した。

副次評価項目も同様の方法で解析した。主要解析、感度分析及び補足的解析の詳細を MG0003 SAP Amendment 3 Section 8.2 に示した。欠測データの異なる補完方法（最尤推定、jump to reference、最も悪いスコア及び非奏効として補完）を用いて解析を繰り返した（MG0003 SAP Amendment 3 Section 4.2.1）。

評価項目及び投与群の多重性に対して全体有意水準を保持するため、truncated Hochberg 検定による並列ゲートキーピング法を用いて、順次階層的検定手順を適用した。多重性の考慮及び第一種の過誤率の制御について MG0003 SAP Amendment 3 Section 4.6 に示した。主要評価項目及び主要な副次評価項目の検定の順序は、1）Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量、2）Day 43 の MG-C 総スコアのベースラインからの変化量、3）Day 43 の QMG 総スコアのベースラインからの変化量、4）Day 43 の MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアのベースラインからの変化量、5）Day 43 の MG 症状 PRO 身体疲労スコアのベースラインからの変化量、6）Day 43 の MG 症状 PRO 球筋力低下スコアのベースラインからの変化量とした。主要評価項目及び最初の 2 つの副次評価項目（MG-ADL、MG-C 及び QMG）はバリデートされた臨床アウトカム評価指標であり、gMG の治療効果を評価する臨床試験で一般的に用いられている。階層的手順に含まれたその他の 3 つの副次評価項目（MG 症状 PRO）では、他のスコアで評価されない治療反応の側面を評価する（詳細は PRO dossier 参照）。

1.2.5.2.1 部分集団解析

主要評価項目及び一連の副次評価項目を年齢、性別、地域及び MG 特異的自己抗体（ベースライン及び過去の記録に基づく抗 AChR 抗体又は抗 MuSK 抗体）別の部分集団で評価した。また、MG-ADL 総スコア及びベースラインからの変化量はベースラインの罹病期間（中央値未満／以上）、ベースラインの胸腺摘出の手術歴の有無、ベースラインの MG-ADL 総スコアのカテゴリ（5 ポイント未満／以上）及びベースラインの米国重症筋無力症研究財団（MGFA）分類別の部分集団でも評価した。

1.2.5.3 その他の臨床試験（MG0007 試験、MG0004 試験及び MG0002 試験）の統計学的考察

その他の臨床試験で実施した解析に関しては、各試験の CSR に添付した SAP（MG0007 SAP Amendment 1、MG0004 SAP Amendment 1 及び MG0002 SAP Amendment 1）に記載した。

1.3 有効性データの統合戦略及び解析方法の概要

1.3.1 臨床試験の統合

反復治療サイクルの長期有効性を評価するため、完了した MG0003 試験及び MG0004 試験、並びに実施中の MG0007 試験［データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で完了したすべての来院］データを統合した。統合解析については、統合統計解析計画書（ISAP）Amendment 1 に示した。MG0002 試験は、異なる試験デザイン（プラセボ対照期間が第 III 相試験の 14 週間に対して、4 週間）、投与レジメン（第 III 相試験の 6 回 SC 投与に対して、二重盲検期間のみ 3 回 SC 投与）及び投与法（第 III 相試験の体重カテゴリごと規定した投与量に対して体重当たりの投与量）のた

め、有効性解析のために第 III 相試験と統合されなかった。これらの相違に加えて、MG0002 試験は継続投与試験を伴わない短期試験であり、反復治療サイクルの影響を評価できないことから、長期有効性解析には用いなかった。

統合解析は以下を目的として実施した。

1. MG 症状の悪化に基づいて各治療サイクルを開始する場合の、各治療サイクル後の奏効を評価する（以降、本文書では臨床症状に基づく治療サイクルと表記する）
2. 症状が悪化する（新たな治療サイクルが必要となる）までの期間又は無治療間隔を評価する

1.3.2 有効性データの統合の定義

MG 症状の悪化後に治療サイクルを受けた被験者に基づき、3 つの有効性データの統合を定義した（表 1-4）。MG 症状の悪化については、ガイダンス（MG-ADL 総スコアの 2.0 ポイントの増加又は QMG 総スコアの 3.0 ポイントの増加）を考慮し、治験責任医師が評価した。MG 症状の悪化後に開始される治療サイクルを臨床症状に基づく治療サイクルと定義した。

解析では臨床症状に基づく治療サイクルとして以下を考慮した（臨床症状に基づく治療サイクル及び固定用量サイクルについては、用語の定義及び図 7-2 参照）。

- MG0003 試験のロザノリキシズマブの治療サイクルを臨床症状に基づくと定義した
- MG0007 試験
  - MG0003 試験から参加した被験者
    - 治験責任医師が治療を必要とすると評価した MG 症状の悪化を伴う MG0007 試験の初回治療サイクルでは臨床症状に基づくと判断した
    - MG0003 試験の観察期間中にレスキュー治療が必要となった被験者の場合、MG0007 試験の初回治療サイクルでは臨床症状に基づくと判断した
    - 2 サイクル目及びそれ以降の治療サイクルでは臨床症状に基づくと判断した
  - MG0004 試験から参加した被験者では、すべての治療サイクルを臨床症状に基づくと判断した
- MG0004 試験では、観察期間中にレスキュー治療が必要となり、早期に MG0003 試験から MG0004 試験に移行した被験者の場合、MG0004 試験の最初の 6 週間を臨床症状に基づくと判断した

有効性統合解析の定義の詳細を ISAP Amendment 1 Section 3.1.1 に示し、各統合解析対象集団を 7 項［図 7-3（Pool E1）、図 7-4（Pool E2）及び図 7-5（Pool E3）］に示した。

治験薬投与後に発現した抗薬物抗体（ADA）の影響を検討するため、治療サイクルで投与された被験者のみの集団（Pool S3、詳細を M 2.7.4.1.1.3 項及び ISAP Amendment 1 Section 3.1.2 で定義）及び臨床症状に基づく治療サイクルを 2 回以上受けた被験者集団（Pool E1）を対象に解析を実施した。これらの解析結果の概要を 5.2 項に示した。

表 1-4　有効性統合解析の概要

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

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

1.3.3　反復治療サイクルの有効性統合解析

実施した統合データの解析について、ISAP Amendment 1 Section 4.3 に示した。

反復治療サイクルの有効性解析は、個々の治療サイクルの解析結果に基づく。すべての解析は測定データに基づき、欠測データの補完はしなかった。

主要な有効性評価項目を以下に示した。

- 6 週間の各治療サイクル及び観察期間の各評価時点の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコア並びに主要な MG 症状 PRO（筋力低下疲労、身体疲労及び球筋力低下）スコアのベースラインからの変化量
- 6 週間の各治療サイクル及び観察期間の各評価時点の MG-ADL、MG-C、QMG 及び MG 症状 PRO レスポンダーの数
- 6 週間の各治療サイクルの MG-ADL 奏効までの期間（2.0 ポイント以上の改善）
- 6 週間の各治療サイクル及び観察期間の MSE（MG-ADL 総スコア 0 又は 1 ポイントを達成することで、MG 症状がなくなった、又は実質的になくなった被験者数を評価するために設定した）
- 全試験期間を通してエフェクト（用語の定義参照）が認められた連続サイクル数

- 治療サイクル間の投与再開までの期間

投与再開までの期間を除く有効性評価項目は、主に Pool E1（臨床症状に基づく治療サイクルを 2 回以上受けた被験者）で解析し、その後補足的解析として Pool E3（臨床症状に基づく治療サイクルを連続して 2 回以上受けた被験者）で解析した。投与再開までの期間は Pool E2 のみで解析した。

奏効までの期間は、イベントが発生するまでの期間（Kaplan-Meier 法）を用いて Pool E1 及び Pool E3 で解析した。Day 43 の前にレスキュー治療を実施した被験者、又は最初の MG-ADL の奏効を達成する前に TEAE のため治験薬の投与／試験を中止した被験者では、イベント発生時に打ち切りとした。Day 43 までに奏効を達成しなかった被験者では、MG-ADL の最終評価日で打ち切りとした。

2 値変数の「1 つのサイクル内でのエフェクト」を、効果の持続性を評価するため定義した。被験者が臨床アウトカム評価（Day 43 の MG-ADL、MG-C 及び QMG）の 1 項目以上でレスポンダーとなった場合、エフェクトと判断した。連続したサイクルで被験者が臨床アウトカム評価の 1 項目以上で再びレスポンダーとなった場合、エフェクトの持続と判断した。Pool E1 及び Pool E3 を対象に、全ロザノリキシズマブ群で連続したサイクルでエフェクトの持続が認められた被験者の割合をカテゴリごとに解析した。

投与再開までの期間は、イベントが発生するまでの期間（Kaplan-Meier 法）を用いて Pool E2 で解析した。ロザノリキシズマブ投与後に臨床症状に基づく治療サイクルを受けてない（臨床症状に基づく治療サイクルを受けるため待機している）被験者では、脱落時、データカットオフ日又は試験終了時（MG0003 試験又は MG0007 試験）に打ち切りとした。この解析では、最初の臨床症状に基づく治療サイクルの前に直近で投与したロザノリキシズマブの投与群を用いた。臨床症状に基づく各治療サイクル間（サイクル 1～2、サイクル 2～3 及びサイクル 3～4）の投与再開までの期間の類似性を評価するため、Pool E2 を対象に同様の解析を実施した。これらの解析を、最初の臨床症状に基づく治療サイクルのロザノリキシズマブ投与群別に実施した。

また、Pool E1、Pool E2 及び Pool E3 を対象に、MG 特異的自己抗体（ベースライン及び過去の記録に基づく抗 MuSK 抗体陽性及び抗 AChR 抗体陽性）、MG0003 試験のベースラインの罹病期間（中央値未満／以上）、MG0003 試験のベースラインの胸腺摘出の手術歴の有無、及び MG0003 試験のベースラインの MG-ADL 総スコアのカテゴリ（5 ポイント未満／以上）別の部分集団解析を実施した（各評価項目で規定した Day 43 のデータのみ）。

2. 個々の試験結果の要約

第 III 相プラセボ対照試験（MG0003 試験）及び OLE 試験（MG0007 試験及び MG0004 試験）に加え、第 IIa 相試験（MG0002 試験）の有効性の結果の概要を以下に示し、詳細を各試験の CSR に示した。第 III 相試験（プラセボ対照試験及び OLE 試験）に組み入れられたほとんどの被験者が COVID-19 パンデミック期間中に試験を開始し、完了又は中止した。COVID-19 パンデミックに関する評価を各試験の CSR に示した。

2.1 第 III 相プラセボ対照試験（MG0003 試験）［MG0003 CSR］

2.1.1 被験者の内訳及びベースラインの疾患特性

MG0003 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、2 つのステージを通して合計 200 例の被験者がプラセボ群（67 例）、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（66 例）又は 10mg/kg 群（67 例）のいずれかに無作為に割り付けられ、全被験者が治験薬の投与を 1 回以上受けた。128 例（64.0%）が試験を完了し、72 例（36.0%）が試験を中止した。試験を中止した被験者の割合は、3 つの投与群間で同程度であった。主な中止理由は、MG0004 試験（21 例、10.5%）又は MG0007 試験（25 例、12.5%）への移行であった（MG0003 CSR Section 7.1）。

女性（60.5%）の被験者の割合が高く、全被験者の平均年齢（標準偏差）は、51.8（16.3）歳であった。女性の被験者の割合は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（39 例、59.1%）及び 10mg/kg 群（35 例、52.2%）と比較してプラセボ群（47 例、70.1%）で高かった。また、体重 50kg 未満の被験者は少なく、特にロザノリキシズマブ 10mg/kg 群で少なかった［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 7 例（10.6%）、10mg/kg 群 1 例（1.5%）、プラセボ群 4 例（6.0%）］。それらを除き、人口統計学的特性は投与群間で同様であった。また、少数の日本人被験者及びアジア人被験者が含まれた［全被験者のうちそれぞれ、13 例（6.5%）及び 21 例（10.5%）］。抗 MuSK 抗体陽性被験者の割合 10.5%は一般的な gMG 患者集団の割合と同程度であった（MG0003 CSR Table 7-5）。

胸腺摘出の手術歴を有していた被験者の割合が、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（32 例、48.5%）及びプラセボ群（31 例、46.3%）と比較して 10mg/kg 群（20 例、29.9%）で低かったことを除き（表 2-1）、ベースラインの疾患特性は投与群間でおおむね同様であった。ベースラインで MGFA 分類クラス III 以上の被験者が多く、MG-ADL 総スコアの平均値は 8.3 ポイント、QMG 総スコアの平均値は 15.6 ポイント及び罹病期間の平均値（中央値）は 8.6（5.8）年であり、被験者集団は中等度から重度の gMG 患者を代表する集団であった（表 2-1）。

表 2-1 ベースラインの疾患特性 – MG0003 試験（RS）

Variable Statistic	Placebo N=67	RLZ ≈7mg/kg N=66	RLZ ≈10mg/kg N=67	RLZ Total N=133	All Participants N=200
MGFA Disease Class at Baseline, n (%)					
Class IIa	11 (16.4)	13 (19.7)	13 (19.4)	26 (19.5)	37 (18.5)
Class IIb	12 (17.9)	16 (24.2)	13 (19.4)	29 (21.8)	41 (20.5)
Class IIIa	28 (41.8)	21 (31.8)	26 (38.8)	47 (35.3)	75 (37.5)
Class IIIb	13 (19.4)	13 (19.7)	13 (19.4)	26 (19.5)	39 (19.5)
Class IVa	2 (3.0)	3 (4.5)	2 (3.0)	5 (3.8)	7 (3.5)
Class IVb	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)
Thymectomy, n (%)					
Yes	31 (46.3)	32 (48.5)	20 (29.9)	52 (39.1)	83 (41.5)
MG-ADL score					
Mean (SD)	8.4 (3.4)	8.4 (3.8)	8.1 (2.9)	8.3 (3.4)	8.3 (3.4)
Median (min, max)	8.0 (3, 16)	8.0 (3, 18)	8.0 (3, 16)	8.0 (3, 18)	8.0 (3, 18)
Score ≥5, n (%)	57 (85.1)	55 (83.3)	61 (91.0)	116 (87.2)	173 (86.5)
QMG score					
Mean (SD)	15.8 (3.5)	15.4 (3.7)	15.6 (3.7)	15.5 (3.7)	15.6 (3.6)
Median (min, max)	15.0 (11, 23)	15.0 (9, 27)	15.0 (11, 27)	15.0 (9, 27)	15.0 (9, 27)
Myasthenia Crisis in the past, n (%)					
Yes	23 (34.3)	19 (28.8)	17 (25.4)	36 (27.1)	59 (29.5)
No	44 (65.7)	46 (69.7)	49 (73.1)	95 (71.4)	139 (69.5)
Missing	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)	2 (1.0)
Duration of disease (years)					
Mean (SD)	9.418 (9.348)	6.877 (6.799)	9.561 (9.895)	8.229 (8.575)	8.627 (8.836)
Median (min, max)	6.790 (0.14, 48.94)	5.280 (0.14, 33.09)	5.703 (0.25, 46.44)	5.536 (0.14, 46.44)	5.799 (0.14, 48.94)
Age at initial MG diagnosis (years)					
Mean (SD)	41.4 (19.1)	46.6 (16.0)	42.6 (19.1)	44.6 (17.7)	43.5 (18.2)
Median (min, max)	38.0 (12, 79)	46.0 (13, 83)	40.0 (11, 76)	45.0 (11, 83)	44.0 (11, 83)
Historical MG-specific autoantibody, n (%) [a]					
AChR+	59 (88.1)	60 (90.9)	60 (89.6)	120 (90.2)	179 (89.5)
MuSK+	8 (11.9)	5 (7.6)	8 (11.9)	13 (9.8)	21 (10.5)
Baseline MG-specific autoantibody status, n (%) [b]					
AChR+	53 (79.1)	56 (84.8)	56 (83.6)	112 (84.2)	165 (82.5)
MuSK+	8 (11.9)	4 (6.1)	4 (6.0)	8 (6.0)	16 (8.0)
Total IgG (g/L)					
Mean (SD)	10.20 (2.61)	10.16 (3.18)	9.67 (2.61)	9.91 (2.91)	10.01 (2.81)
Median (min, max)	10.36 (5.9, 16.5)	9.67 (5.3, 21.3)	9.27 (5.9, 17.0)	9.47 (5.3, 21.3)	9.56 (5.3, 21.3)

≈=approximate dose; AChR=acetylcholine receptor; CRF=case report form; IgG=immunoglobulin G; Max=maximum; MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGFA=Myasthenia Gravis Foundation of America; Min=minimum; MuSK=muscle-specific receptor tyrosine kinase; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; RLZ=rozanolixizumab; RS=randomized set; SD=standard deviation

Note: Combined data are shown (ie, from all study participants, including Stage 1 and Stage 2); the CSR included all data for the dichotomous variables which are provided here.

a AChR and MuSK autoantibody status are captured from "Confirmatory (Historical) Diagnostic Tests for Primary Condition" CRF.

b AChR and MuSK autoantibody status are captured from Baseline Visit.

Source: MG0003 CSR Table 3.1.3

既往歴及び合併症並びに前治療薬／療法及び併用薬／療法を MG0003 CSR Table 4.1.1 及び Table 5.1.1 にそれぞれ示した。全被験者（200 例、100%）が 1 つ以上の既往歴及び合併症を有していた。多く報告された既往歴及び合併症（基本語別、重症筋無力症以外）は、高血圧（全被験者のうち 59 例、29.5%）、甲状腺機能低下症（25 例、12.5%）、骨粗鬆症（21 例、10.5%）並びに白内障、頭痛、胃食道逆流性疾患及び 2 型糖尿病（各 20 例、各 10.0%）であった。

ベースライン時に使用していた gMG に対する治療薬は投与群間でおおむね同様であった。多く使用されていた薬剤は、副交感神経刺激剤（172 例、86.0%）、副腎皮質ステロイド（129 例、64.5%）及び免疫抑制剤（106 例、51.5%）であった（MG0003 CSR Table 5.3.1）。

MG0003 試験の治験薬の曝露状況を M 2.7.4.1.2 項及び MG0003 CSR Section 11.1 に示した。平均投与期間及び平均投与回数は、プラセボ群とロザノリキシズマブ両群でおおむね同程度であった。

主要評価項目及び副次評価項目は、多重性を考慮し、順次階層的検定手順を用いて評価した（1.2.5.2 項）。主要評価項目、副次評価項目及び主要なその他の評価項目の結果の概要を以下に示した。

2.1.2 主要評価項目

Day 43 の MG-ADL 総スコアに、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるベースラインからの改善が認められた（いずれも $p<0.001$）。Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）のロザノリキシズマブ両群とプラセボ群との群間差はいずれも約−2.6 ポイントであった（表 2-2）。

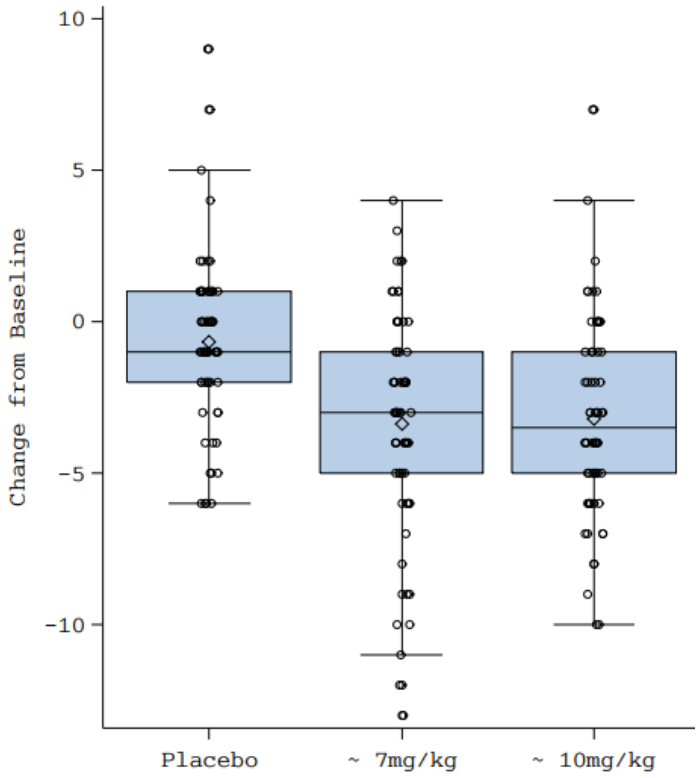
主要評価項目の多重検定の α 調整を表 2-3 に示した。

複数の感度分析、補助的解析及び追加解析を実施した結果、いずれも主要解析と一貫した結果が得られ、主要解析の結果が支持された（MG0003 CSR Section 8.1.2）。

Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の経験的累積分布関数（eCDF）曲線を MG0003 CSR Figure 1.2.1 に示した。MG-ADL 総スコアの eCDF 曲線で示されたとおり、ロザノリキシズマブ群の約 70%の被験者で、臨床的に意味のある改善として定義したベースラインから 2 ポイントの改善（Muppidi et al, 2011）が認められた。また、本曲線より、MG-ADL 総スコアの臨床的に意味のある改善の定義としてより厳しい閾値を適用した場合でも、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ群でより大きな改善が認められた被験者の割合が一貫して高かったことが示された。MG-ADL のレスポンダーの割合を副次評価項目として規定し、2.1.4.2 項に示した。

Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の箱ひげ図を図 2-1 に示した。

図 2-1　Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の箱ひげ図 – MG0003 試験（RS）



~=approximate dose; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; RS=randomized set
Source: MG0003 CSR Figure 1.4.1

表 2-2 Day 43 の有効性主要評価項目及び副次評価項目のベースラインからの変化量 – MG0003 試験（仮想及び治療方針ストラテジー、RS）

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

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

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

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

b All outputs are from the combined MMRM, except CIs and p-values (2-sided), which are based on stage-wise inverse normal combination using the Lehmacher and Wassmer method.

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

2.1.3 順次階層的検定手順

主要評価項目及び副次評価項目を順次階層的検定手順を用いて評価した（表 2-3）。Truncated Hochberg 検定による並列ゲートキーピング法を用いて、両側有意水準（α=0.05）でファミリーワイズ第一種の過誤率を制御した。

順次階層的検定手順で解析した全副次評価項目で、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で統計学的に有意なベースラインからの改善が認められ（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の MG 症状 PRO 身体疲労スコアで p=0.012、それ以外はすべて p<0.001）、主要評価項目の結果と一貫していた。主要評価項目の結果が支持され、プラセボに対するロザノリキシズマブの頑健な臨床的有効性が示された。

表 2-3 Day 43 の有効性主要評価項目及び副次評価項目 – MG0003 試験（順次階層的検定手順、RS）

	RLZ ≈7mg/kg N=66			RLZ ≈10mg/kg N=67		
Ordered Sequential Procedure	**P-value**	**Alpha level**	**Statistically significant**	**P-value**	**Alpha level**	**Statistically significant**
1. Change from Baseline in MG-ADL score	<0.001	0.025	Yes	<0.001	0.025	Yes
2. Change from Baseline in MG-C score	<0.001	0.030	Yes	<0.001	0.030	Yes
3. Change from Baseline in QMG score	<0.001	0.030	Yes	<0.001	0.030	Yes
4. Change from Baseline in MG Symptoms PRO Muscle Weakness Fatigability score	<0.001	0.030	Yes	<0.001	0.030	Yes
5. Change from Baseline in MG Symptoms PRO Physical Fatigue score	0.012	0.030	Yes	<0.001	0.030	Yes
6. Change from Baseline in MG Symptoms PRO Bulbar Muscle Weakness score	<0.001	0.050	Yes	<0.001	0.050	Yes

≈=approximate dose; MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; N=total number of study participants in treatment group; PRO=patient-reported outcome; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; RLZ=rozanolixizumab; RS=randomized set
Source: MG0003 CSR Table 7.1.1

2.1.4 副次評価項目

2.1.4.1 Day 43 の副次評価項目のベースラインからの変化量（順次階層的検定手順）

順次階層的検定手順（1.2.5.2 項）を用いた Day 43 の副次評価項目のベースラインからの変化量の要約を表 2-2 に示した。各評価項目のスコアの最小二乗平均値に、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で統計学的に有意な減少（改善）が認められた（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の MG 症状 PRO 身体疲労スコアで p=0.012、それ以外はすべて p<0.001）。

Day 43 の MG-C 総スコアのベースラインからの変化量（MG0003 CSR Figure 1.2.2）及び Day 43 の QMG 総スコアのベースラインからの変化量（MG0003 CSR Figure 1.2.3）の eCDF 曲線より、ロザノリキシズマブ群の 50%超の被験者（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群では MG-C 総スコアで約 55%、QMG 総スコアで約 60%、10mg/kg 群では MG-C 総スコア及び QMG 総スコア共に約 75%）で

ベースラインから 3 ポイント以上の改善が認められた。3 ポイントの改善は、これらの 2 項目の臨床アウトカム評価で臨床的に意味がある改善と定義されている（Burns et al, 2010、Barnett et al, 2018、Thomsen and Andersen 2020）。MG-ADL、MG-C 及び QMG レスポンダーの割合の解析結果については 2.1.4.2 項、2.1.5.2 項及び図 2-2 に示した。

MG 症状 PRO スコア（筋力低下疲労、身体疲労及び球筋力低下）の eCDF 曲線より、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ群で、改善が認められた被験者の割合が、いずれの改善レベルにおいても一貫して高かった（MG0003 CSR Figure 1.2.4）。分布に基づく解析により裏付けられたアンカーに基づく解析により、個々の患者における臨床的に意味のある改善を示す閾値は、MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアでは 16.67 ポイント以上の減少、MG 症状 PRO 身体疲労及び球筋力低下スコアでは 20 ポイント以上の減少であることが確認された（7.3 項）。これらの閾値に基づき、MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアでロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群のそれぞれ約 47%及び約 57%、MG 症状 PRO 身体疲労スコアで約 31%及び約 48%、MG 症状 PRO 球筋力低下スコアで約 27%及び約 32%に臨床的に意味のある改善が認められた。MG 症状 PRO スコアのレスポンダーの解析結果については 2.1.5.2 項に示した。

MG 症状 PRO の妥当性及び心理測定特性（臨床的に意味のあるベースラインからの改善の閾値を含む）に関するエビデンスは、PRO dossier 及び付録の technical report で確認できる。

2.1.4.2 Day 43 の MG-ADL レスポンダーの割合（ベースラインから 2.0 ポイント以上の改善）

Day 43 の MG-ADL レスポンダーの割合は、プラセボ群（19 例、28.4%）と比較してロザノリキシズマブ両群［7mg/kg 群 45 例（68.2%）及び 10mg/kg 群 41 例（61.2%）］で高かった。プラセボに対するオッズ比から、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ群でレスポンダーとなる確率が約 4～6 倍高いことが示された（表 2-4）。更なるレスポンダー解析及び Day 43 における MG-ADL 総スコアの改善点数別のレスポンダーの割合を 2.1.5.2 項図 2-2 に示した。

感度分析及び補足的解析の結果を MG0003 CSR Section 8.1.2 に、副次評価項目の部分集団解析結果の詳細を MG0003 CSR Section 8.2.7 に示した。

表 2-4 Day 43 の MG-ADL レスポンダーの割合（ベースラインから 2.0 ポイント以上の改善）– MG0003 試験（複合ストラテジー、RS）

Statistic	Placebo N=67	RLZ≈7mg/kg N=66	RLZ≈10mg/kg N=67
n	67	66	67
Responder, n (%)	19 (28.4)	45 (68.2)	41 (61.2)
Non responder, n (%)	48 (71.6)	21 (31.8)	26 (38.8)
Odd Ratio vs Placebo [a]	—	5.765	4.273
95%CI for Odds Ratio [b]		2.100; 14.882	1.653;11.791
Wald p-value [b]		<0.001	<0.001

≈=approximate dose; AChR=acetylcholine receptor; CI=confidence interval; IMP=investigational medicinal product; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MuSK=muscle-specific receptor tyrosine kinase; n=number of study participants included in the analysis; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; RS=randomized set; TEAE=treatment-emergent adverse event

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

The analysis was based on the composite strategy, where study participants who received rescue therapy prior to Day 43 or discontinued from treatment or from the study due to TEAEs were treated as non-responders. Any missing data due to other reasons was imputed as non-responders.

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

Percentages are based on the number of participants with data at Day 43 in the RS.

a The odds ratios of the responder rates at Day 43 are estimated and tested between treatment groups (each RLZ dose vs placebo) using logistic regression model with factors of treatment group, Baseline MG-ADL score, and stratification factor (anti-MuSK+ or anti-AChR+). An odds ratio >1 indicates a greater likelihood of response on RLZ compared to placebo.

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

Source: MG0003 CSR Table 7.2.21

2.1.5 その他の評価項目

すべてのその他の評価項目で主要な解析と一貫した結果が得られ、主要な解析の結果が支持されたことから、プラセボに対するロザノリキシズマブの頑健な臨床的有効性が示された。主要なその他の評価項目の結果を以下に示し、患者による全般的重症度判定（PGI-S）及び患者による全般的改善度判定（PGI-C）、5-level Euro Quality of Life 5 Dimension（EQ-5D-5L）並びに Myasthenia Gravis Impairment Index（MGII）スコアについては、それぞれ MG0003 CSR Section 8.3.7、Section 8.3.9 及び Section 8.3.10 に示した。

2.1.5.1 MG 悪化によるレスキュー治療の実施

治療期間のロザノリキシズマブ投与中に、レスキュー治療（IVIg 又は PLEX）を必要とした被験者はいなかった。治療期間中に 3 例（4.5%）がレスキュー治療を必要としたが、いずれの被験者もプラセボを投与されていた。

観察期間中に 4 例がレスキュー治療を受け、内訳はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 1 例（1.5%）、10mg/kg 群 2 例（3.0%）、及び治療期間中にもレスキュー治療を受けたプラセボ群 1 例（1.5%）であった（MG0003 CSR Table 7.3.1 及び Table 7-9）。

59 例（29.5%）［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 20 例（33.9%）、10mg/kg 群 16 例（27.1%）、プラセボ群 23 例（39.0%）］が治療期間完了後、観察期間終了前に MG0004 試験又は MG0007 試験への移行を選択した（MG0003 CSR Table 7-1）。これらの被験者は許容されたレスキュー治療（IVIg 又は PLEX）を選択する代わりにロザノリキシズマブの投与を受けた。

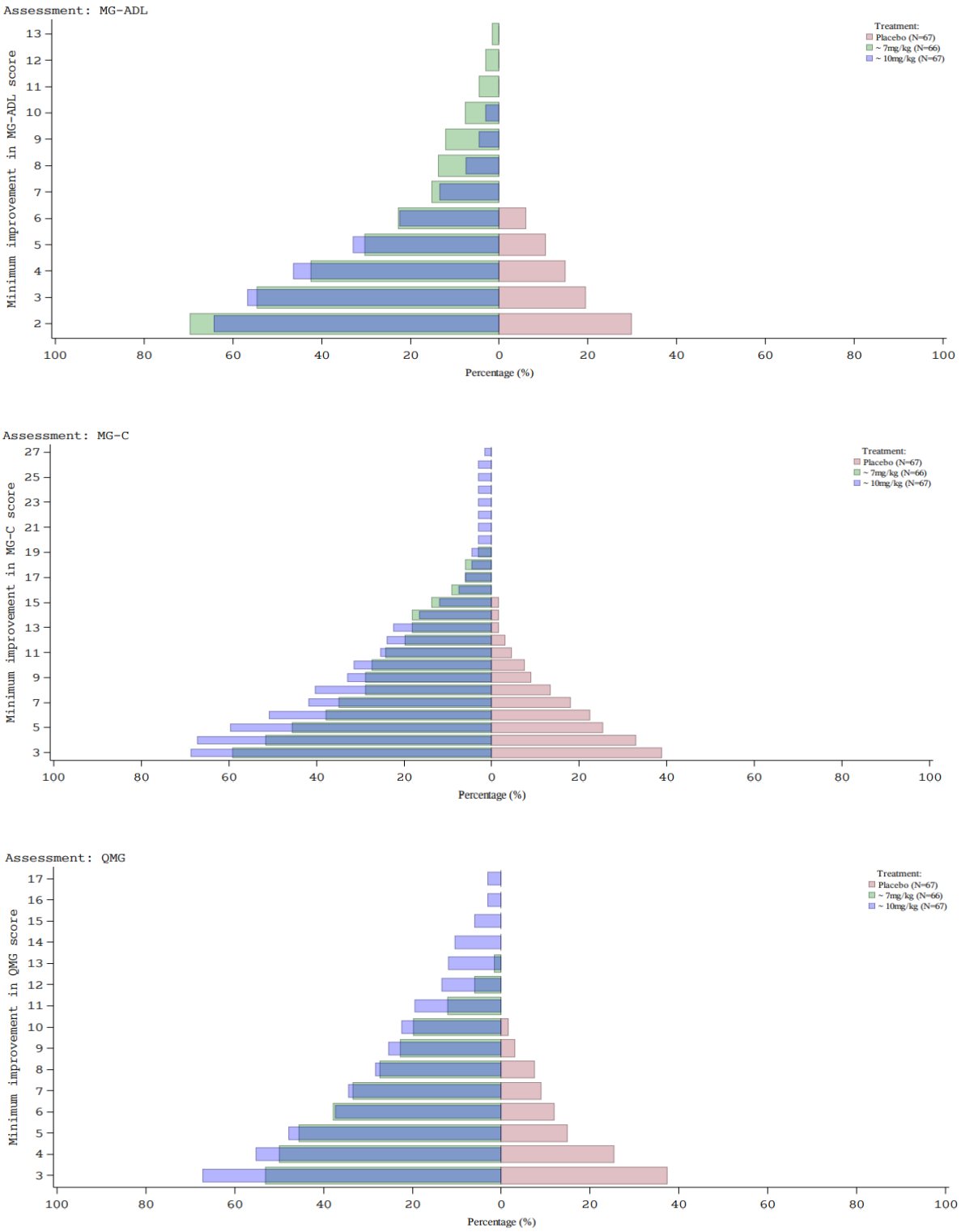
レスキュー治療を受けた被験者数が少ないため、レスキュー治療の実施までの期間（中央値）を算出しなかった。

2.1.5.2 レスポンダーの割合

2.1.5.2.1 MG-ADL、MG-C、QMG の Day 43 のレスポンダーの割合

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

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



~=approximate dose; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; N=total number of study participants in treatment group; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; RS=randomized set
Note: MG-ADL responder was defined as participants with ≥2.0 points improvement from Baseline; MG-C responder and QMG responder were defined as study participants with ≥3.0 points improvement from Baseline.
Source: MG0003 CSR Figure 1.6.1

2.1.5.2.2 MG 症状 PRO の Day 43 のレスポンダーの割合

事後解析の結果、Day 43 の MG 症状 PRO で奏効基準（1.2.5.1 項及び 7.3 項）を満たした被験者の割合は、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で高かった。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群のレスポンダーの割合はそれぞれ以下のとおりであった。

- MG 症状 PRO 筋力低下疲労でプラセボ群の 28.1%と比較して、46.9%及び 56.5%の被験者に臨床的に意味のある改善が認められた（表 2-6）
- MG 症状 PRO 身体疲労でプラセボ群の 26.6%と比較して、31.3%及び 48.4%の被験者に臨床的に意味のある改善が認められた（表 2-6）
- MG 症状 PRO 球筋力低下でプラセボ群の 10.9%と比較して、26.6%及び 32.3%の被験者に臨床的に意味のある改善が認められた（表 2-6）

2.1.5.2.3 MG-ADL、MG-C、QMG 及び MG 症状 PRO のレスポンダーの割合の推移

MG-ADL のレスポンダーの割合は、Day 8（ベースライン後の最初の測定日）から、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で高かった。ロザノリキシズマブ両群でレスポンダーの割合が最も高かったのは、Day 43（治療期間の最後の測定日）であった。MG-C 及び QMG も同様の傾向が認められたが、レスポンダーの割合が最も高かったのは、ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群の MG-C で Day 43 であったことを除き、すべて Day 36 であった（表 2-5）。

治療期間全体として、以下の点を除き、MG 症状 PRO について同様のパターンが認められた 1）10mg/kg 群の筋力低下疲労スコアでは、Day 22 でレスポンダーの割合が最高値に達した、2）Day 8 の身体疲労のレスポンダーの割合では、7mg/kg 群及び 10mg/kg 群でプラセボ群（16.4%）よりも低いか、同程度であった（それぞれ 9.1%と 16.7%）（表 2-6）。

各スコアで欠測値に対して nonresponse imputation 法を用いて解析を繰り返した結果、測定値を用いた結果とおおむね同様であった［MG-ADL、MG-C 及び QMG：MG0003 CSR Section 8.3.2、Table 7.3.5.1、Table 7.3.10.2 及び Table 7.3.8.2、MG 症状 PRO：有効性に関する統合概要（ISE）Table 3.4.4.2、Table 3.5.4.2、Table 3.6.4.2］。

表 2-5　MG-ADL、MG-C、QMG レスポンダーの割合の推移（測定値、RS）

	MG-ADL responder rates			MG-C responder rates			QMG responder rates		
Period/Visit	**Placebo N=67**	**RLZ ≈7mg/kg N=66**	**RLZ ≈10mg/kg N=67**	**Placebo N=67**	**RLZ ≈7mg/kg N=66**	**RLZ ≈10mg/kg N=67**	**Placebo N=67**	**RLZ ≈7mg/kg N=66**	**RLZ ≈10mg/kg N=67**
Treatment/D8, n	67	66	66	67	66	66	67	66	66
Responder, n (%)	16 (23.9)	23 (34.8)	25 (37.9)	19 (28.4)	29 (43.9)	35 (53.0)	12 (17.9)	24 (36.4)	25 (37.9)
Treatment/D15, n	66	62	64	66	62	64	66	62	64
Responder, n (%)	14 (21.2)	31 (50.0)	30 (46.9)	16 (24.2)	34 (54.8)	41 (64.1)	10 (15.2)	35 (56.5)	37 (57.8)
Treatment/D22, n	65	62	64	65	62	64	65	62	64
Responder, n (%)	17 (26.2)	38 (61.3)	35 (54.7)	23 (35.4)	37 (59.7)	44 (68.8)	20 (30.8)	33 (53.2)	41 (64.1)
Treatment/D36, n	61	63	60	60	63	59	59	63	59
Responder, n (%)	22 (36.1)	40 (63.5)	39 (65.0)	22 (36.7)	40 (63.5)	42 (71.2)	23 (39.0)	42 (66.7)	43 (72.9)
Treatment/D43, n	64	64	62	64	64	62	64	64	62
Responder, n (%)	20 (31.3)	46 (71.9)	43 (69.4)	26 (40.6)	39 (60.9)	46 (74.2)	25 (39.1)	35 (54.7)	45 (72.6)
Observation/D71, n	49	52	59	47	52	58	47	51	58
Responder, n (%)	19 (38.8)	30 (57.7)	25 (42.4)	22 (46.8)	28 (53.8)	33 (56.9)	17 (36.2)	26 (51.0)	25 (43.1)
Observation/D99, n	64	64	64	63	64	63	63	64	63
Responder, n (%)	19 (29.7)	25 (39.1)	27 (42.2)	20 (31.7)	23 (35.9)	28 (44.4)	21 (33.3)	20 (31.3)	24 (38.1)

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

Notes:

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

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

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

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

D43 is the end of the Treatment Period; D99 is during the Observation Period.

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

表 2-6　MG 症状 PRO レスポンダーの割合の推移（測定値、RS）

	Muscle Weakness fatigability responder rates			Physical Fatigue responder rates			Bulbar Muscle Weakness responder rates		
Period/Visit	**Placebo N=67**	**RLZ ≈7mg/kg N=66**	**RLZ ≈10mg/kg N=67**	**Placebo N=67**	**RLZ ≈7mg/kg N=66**	**RLZ ≈10mg/kg N=67**	**Placebo N=67**	**RLZ ≈7mg/kg N=66**	**RLZ ≈10mg/kg N=67**
Treatment/D8, Nsub	67	66	66	67	66	66	67	66	66
Responder, n (%)	12 (17.9)	14 (21.2)	19 (28.8)	11 (16.4)	6 (9.1)	11 (16.7)	3 (4.5)	6 (9.1)	13 (19.7)
Treatment/D15, Nsub	66	62	64	66	62	64	66	62	64
Responder, n (%)	12 (18.2)	17 (27.4)	27 (42.2)	10 (15.2)	13 (21.0)	19 (29.7)	3 (4.5)	10 (16.1)	14 (21.9)
Treatment/D22, Nsub	29	30	28	29	30	28	29	30	28
Responder, n (%)	4 (13.8)	10 (33.3)	16 (57.1)	4 (13.8)	6 (20.0)	13 (46.4)	1 (3.4)	6 (20.0)	8 (28.6)
Treatment/D36, Nsub	28	31	28	28	31	28	28	31	28
Responder, n (%)	6 (21.4)	14 (45.2)	16 (57.1)	7 (25.0)	7 (22.6)	15 (53.6)	3 (10.7)	7 (22.6)	10 (35.7)
Treatment/D43, Nsub	64	64	62	64	64	62	64	64	62
Responder, n (%)	18 (28.1)	30 (46.9)	35 (56.5)	17 (26.6)	20 (31.3)	30 (48.4)	7 (10.9)	17 (26.6)	20 (32.3)
Observation/D71, Nsub	49	52	59	48	52	59	49	52	59
Responder, n (%)	12 (24.5)	12 (23.1)	20 (33.9)	11 (22.9)	9 (17.3)	18 (30.5)	6 (12.2)	7 (13.5)	13 (22.0)
Observation/D99, Nsub	63	64	64	64	64	64	64	64	64
Responder, n (%)	12 (19.0)	13 (20.3)	17 (26.6)	13 (20.3)	13 (20.3)	14 (21.9)	3 (4.7)	8 (12.5)	13 (20.3)

≈=approximate dose; D=day; MG=myasthenia gravis; n=number of study participants included in the analysis; N=total number of study participants in treatment group; Nsub= number of participants who have completed the individual timepoint MG Symptoms PRO; PRO=patient-reported outcome; RLZ=rozanolixizumab; RS=randomized set

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

Percentages are based on Nsub.

MG Symptom PRO Muscle Weakness Fatigability responder was defined as participants with a ≥16.67-point improvement from Baseline. MG Symptom PRO Physical Fatigue and Bulbar Muscle Weakness responder were both defined as study participants with a ≥20 points improvement from Baseline.

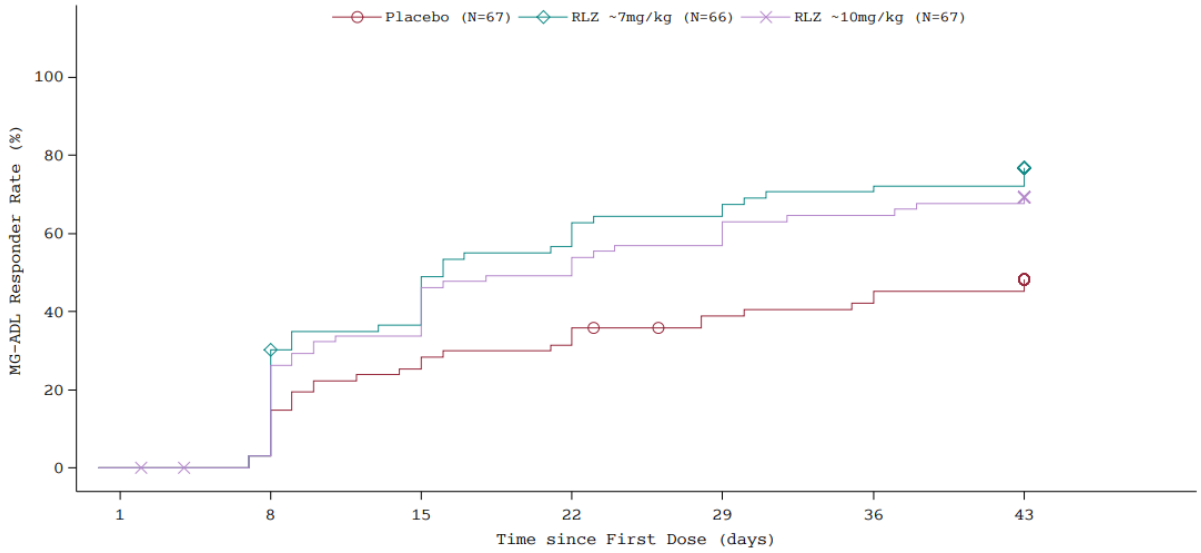
Day 43 is the end of the Treatment Period; Day 99 is during the Observation Period.

Source: ISE Table 3.4.4.1, Table 3.5.4.1, Table 3.6.4.1

2.1.5.2.4　MG-ADL 奏効までの期間

最初の MG-ADL 奏効までの期間の推定値（中央値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 16 日間、10mg/kg 群で 22 日間であり、プラセボ群では Kaplan-Meier プロットが 50%に到達しなかったため、推定できなかった（図 2-3）。プラセボ群と比較した MG-ADL 奏効までの期間のハザード比は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群で、それぞれ 2.114［95%信頼区間（CI）：1.181～4.234、p=0.004］及び 1.772（95%CI：0.989～3.558、p=0.010）であり、ロザノリキシズマブ両群で優れていた（MG0003 CSR Table 7.3.6）。

図 2-3　Day 43 の MG-ADL 奏効までの期間の Kaplan-Meier 図 – MG0003 試験（RS）



~=approximate dose; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; RS=randomized set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Notes:
MG-ADL response is defined as ≥2-point improvement (decrease) from Baseline.
Study participants who used rescue therapy prior to Day 43 or who were withdrawn from the treatment/study due to TEAEs before achieving first MG-ADL response were censored at time of event. Study participants who never achieved a response by Day 43 were censored at the date of their last MG-ADL assessment.
Source: MG0003 CSR Figure 1.1.1

2.1.5.3　MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコア並びに MG 症状 PRO スコアの推移

MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコア並びに MG 症状 PRO 筋力低下疲労、身体疲労及び球筋力低下スコアは、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の身体疲労スコアを除き、いずれも Day 8 からプラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群でベースラインから改善した。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の MG 症状 PRO 身体疲労スコアでは、Day 15 からプラセボ群と比較してベースラインから改善した（図 2-4）。

図 2-4　投与群別の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコア並びに MG 症状 PRO スコアのベースラインからの平均変化量の推移 – MG0003 試験（RS）

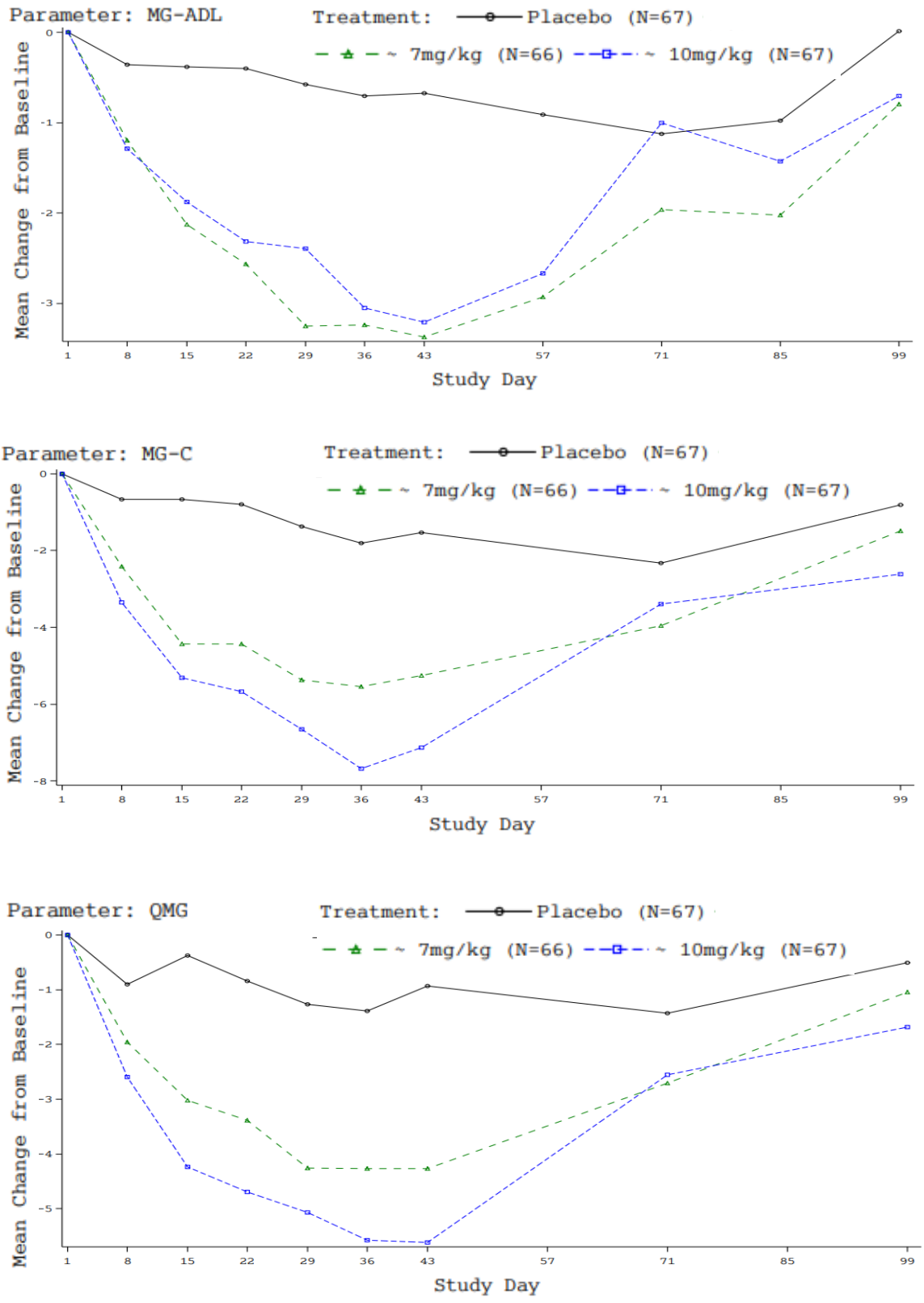
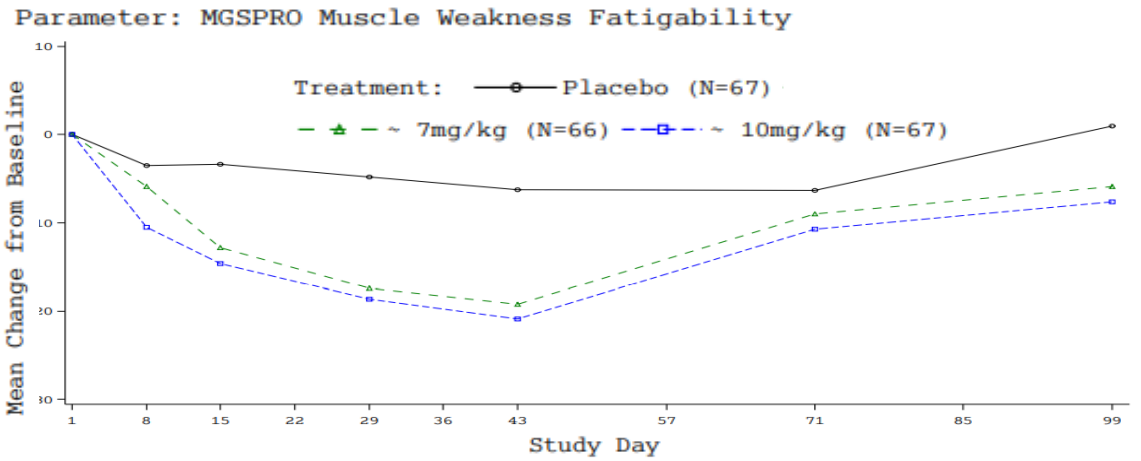
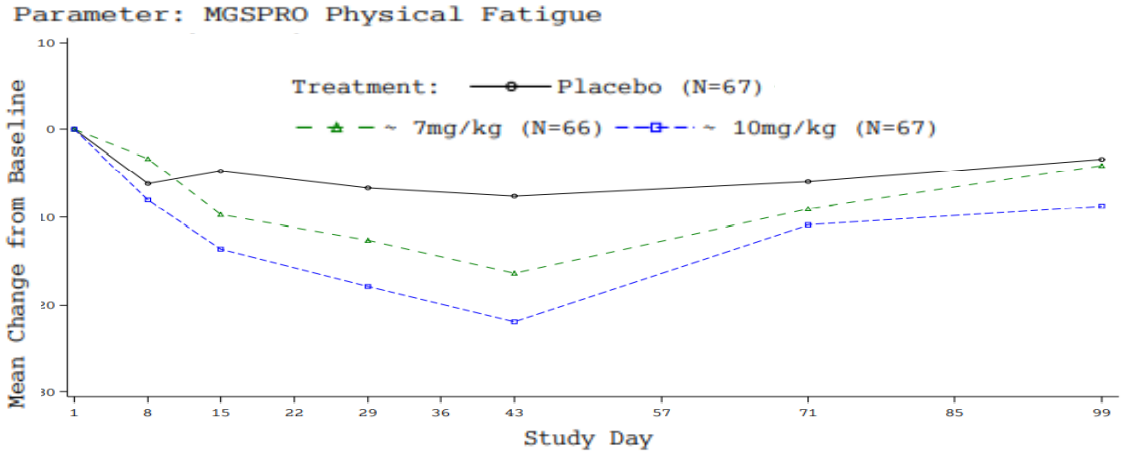
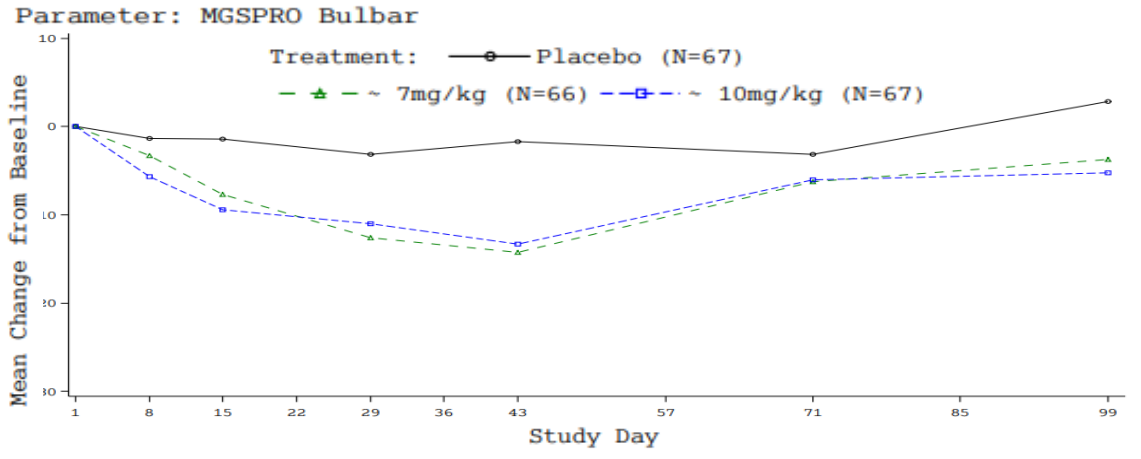


図 2-4　投与群別の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコア並びに MG 症状 PRO スコアのベースラインからの平均変化量の推移 – MG0003 試験（RS）（続き）







~=approximate dose; MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; MGSPRO=MG Symptoms PRO; MGSPRO Bulbar=MG Symptoms PRO 'Bulbar Muscle Weakness'; N=total number of study participants in treatment group; PRO=patient-reported outcome; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; RS=randomized set

Source: MG0003 CSR Figure 1.5.1

眼項目を除いた MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの解析結果と全項目を含めた解析結果でおおむね一貫した結果が得られた（MG0003 CSR Table 7.3.3.3、Table 7.3.9.3 及び Table 7.3.7.3）。

MG 症状 PRO 呼吸筋力低下及び眼筋力低下スコア（測定値、RS）の解析の結果、それぞれ Day 8 及び Day 15 からプラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群でベースラインからの改善が認められた（MG0003 CSR Table 7.3.14、Table 7.3.15 及び Figure 1.5.1）。

2.1.5.4　Minimal symptom expression（治療期間中及び観察期間中のいずれかの時点）

試験期間中のいずれかの時点で MSE（MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 ポイント）を達成した被験者の割合は、プラセボ群（2 例、3.0%）と比較して、ロザノリキシズマブ両群で高かった［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 17 例（25.8%）、10mg/kg 群 19 例（28.4%）］（MG0003 CSR Table 7.3.22）。

2.1.5.5　MG-QOL15r

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

表 2-7　MG-QOL15r のベースラインからの変化量 – MG0003 試験（RS）

Treatment group/ Timepoint	Placebo (N=67)				RLZ ≈7mg/kg (N=66)				RLZ ≈10mg/kg (N=67)			
	n	mean (SD)	me-dian	min; max	n	mean (SD)	me-dian	min; max	n	mean (SD)	me-dian	min; max
Baseline (Obs.)	67	15.0 (6.4)	15.0	3;30	66	15.7 (7.7)	16.5	0;30	66	15.5 (6.6)	16.0	1;26
Day 43 (CFB)	65	−1.3 (4.3)	−1.0	−12;9	65	−4.0 (6.1)	−3.0	−21;12	66	−5.3 (5.9)	−4.0	−25;3

≈=approximate dose; CFB=change from Baseline; IMP=investigational medicinal product; Max=maximum; Min=minimum; MG-QOL15r=Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; Obs=observed values; RLZ=rozanolixizumab; RS=randomized set; SD=standard deviation
Notes: Baseline is defined as last available predose value prior to the first infusion of IMP in the Treatment Period, or if missing, the Screening value. MG-QOL15r range from 0 to 30 with a higher score indicating more severe disability.
Source: MG0003 CSR Table 7.3.19

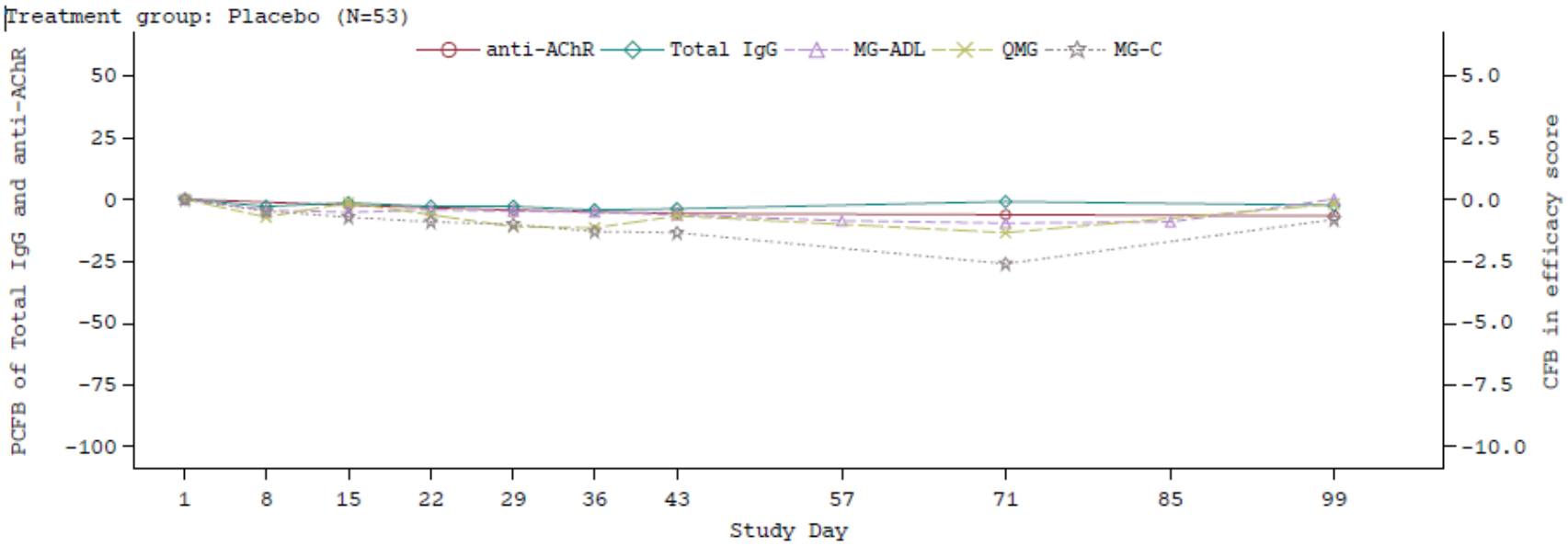
2.1.6　薬力学評価項目と有効性評価項目の関係

投与量別の血清中総 IgG 濃度及びすべての IgG サブクラス濃度は、ベースラインから速やかに、かつ大きく持続的に低下して推移した。同様に、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（MG0003 CSR Section 9.2.2）。中央値の 50%以上の低下は、初回投与後 6 週間以上（治療期間終了時まで）維持された。ベースライン時の抗 MuSK 抗体血清反応陽性／陰性の判定以外の抗 MuSK 抗体データの解釈は、探索的性質（抗 MuSK 抗体の縦断的定性分析へのアッセイの適用）により限定的である。

ベースライン時に抗 AChR 抗体陽性の被験者で、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で示された臨床スコア（MG-ADL、MG-C 及び QMG）のベースラインからの改善は、血清中総 IgG 濃度及び抗 AChR 抗体濃度のベースラインからの低下率と関連していた（図 2-5）。一方、ベースライン時に抗 MuSK 抗体陽性の被験者では、ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群で抗 MuSK 抗体

濃度及び IgG 濃度と MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアに抗 AChR 抗体と同様の関係が認められた。探索的解析のために抗 MuSK 抗体アッセイを用いた結果、抗 MuSK 抗体濃度（中央値）は 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群のいずれも、治療期間を通して上昇しなかった。10mg/kg 群では治療期間中、抗 MuSK 抗体濃度（中央値）はベースラインより低値で推移した（図 2-6）。

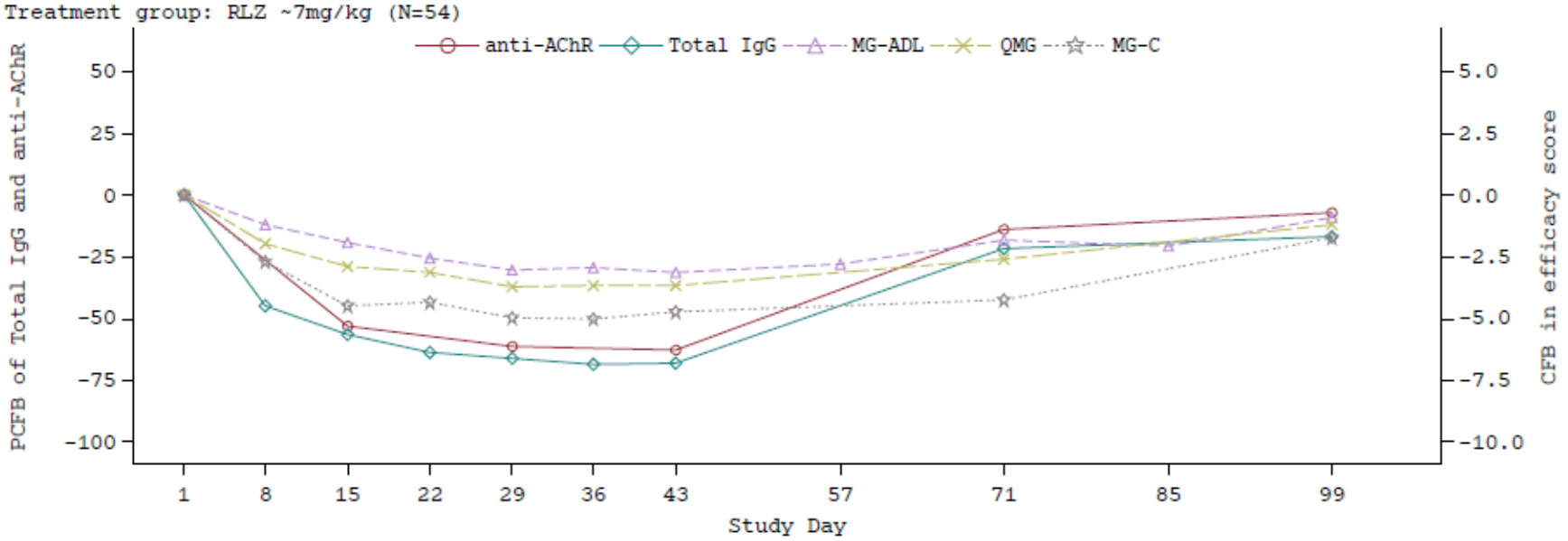
図 2-5　抗 AChR 抗体濃度及び総 IgG 濃度のベースラインからの変化率並びに MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移 – MG0003 試験（SS、ベースライン時に抗 AChR 抗体陽性の被験者）



Number of subjects at visit

anti-AChR	53		49		50		48		37		44
Total IgG	53	53	51	47	49	45	47		33		43
MG-ADL	53	53	52	51	50	49	51	43	38	37	51
QMG	53	53	52	51	50	47	51		36		50
MG-C	53	53	52	51	50	48	51		36		50

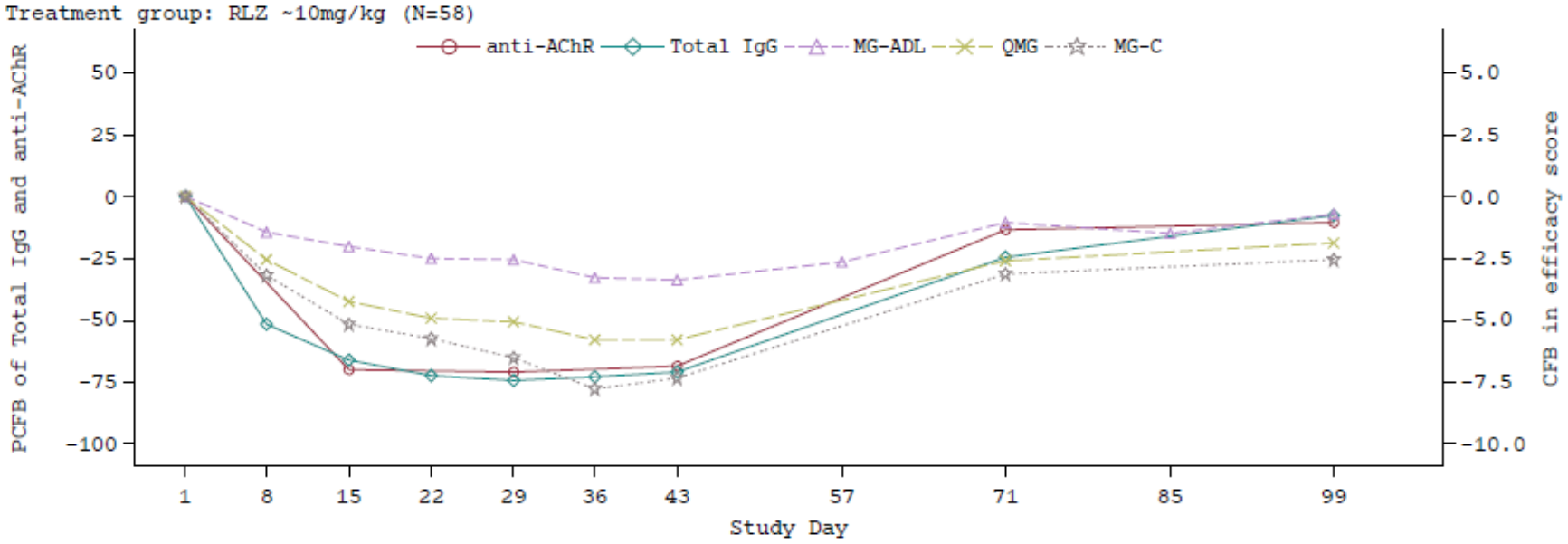
図 2-5　抗 AChR 抗体濃度及び総 IgG 濃度のベースラインからの変化率並びに MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移 – MG0003 試験（SS、ベースライン時に抗 AChR 抗体陽性の被験者）（続き）



Number of subjects at visit

anti-AChR	54		45		51		49		40		46	
Total IgG	54	51	47	48	49	48	52		41		47	
MG-ADL	54	54	50	50	51	51	52	45	42	35	52	
QMG	54	54	50	50	51	51	52		42		52	
MG-C	54	54	50	50	51	51	52		42		52	

図 2-5　抗 AChR 抗体濃度及び総 IgG 濃度のベースラインからの変化率並びに MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移 – MG0003 試験（SS、ベースライン時に抗 AChR 抗体陽性の被験者）（続き）



Number of subjects at visit

anti-AChR	58		46		47		53		48		50
Total IgG	58	56	52	56	52	49	52		47		51
MG-ADL	58	57	55	56	54	52	54	54	51	40	55
QMG	58	57	55	56	53	51	54		50		54
MG-C	58	57	55	56	53	51	54		50		54

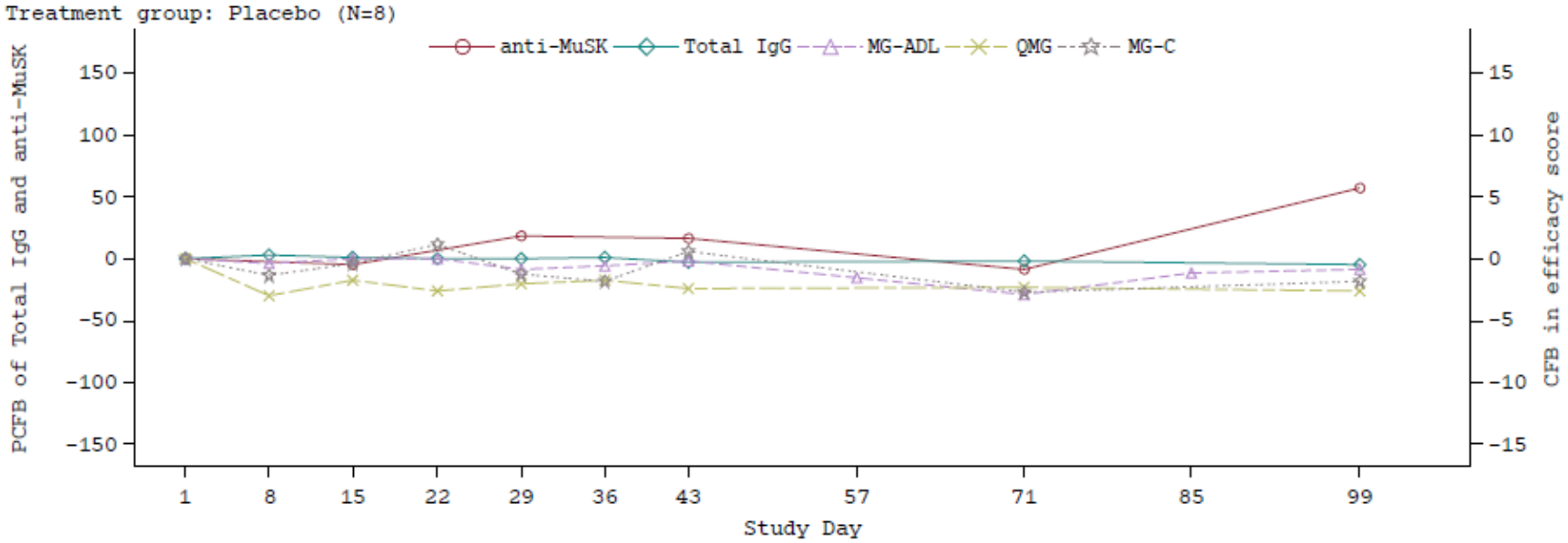
~=approximate dose; AChR=acetylcholine receptor; CFB=change from Baseline; IgG=immunoglobulin G; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; N=total number of study participants; PCFB=percentage change from Baseline; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set

Notes: IgG values after receiving rescue medication have been removed.

Mean is provided for changes from Baseline in total IgG and in clinical score; median is provided for changes from Baseline in anti-AChR+.

Source: MG0003 CSR Figure 3.1.3

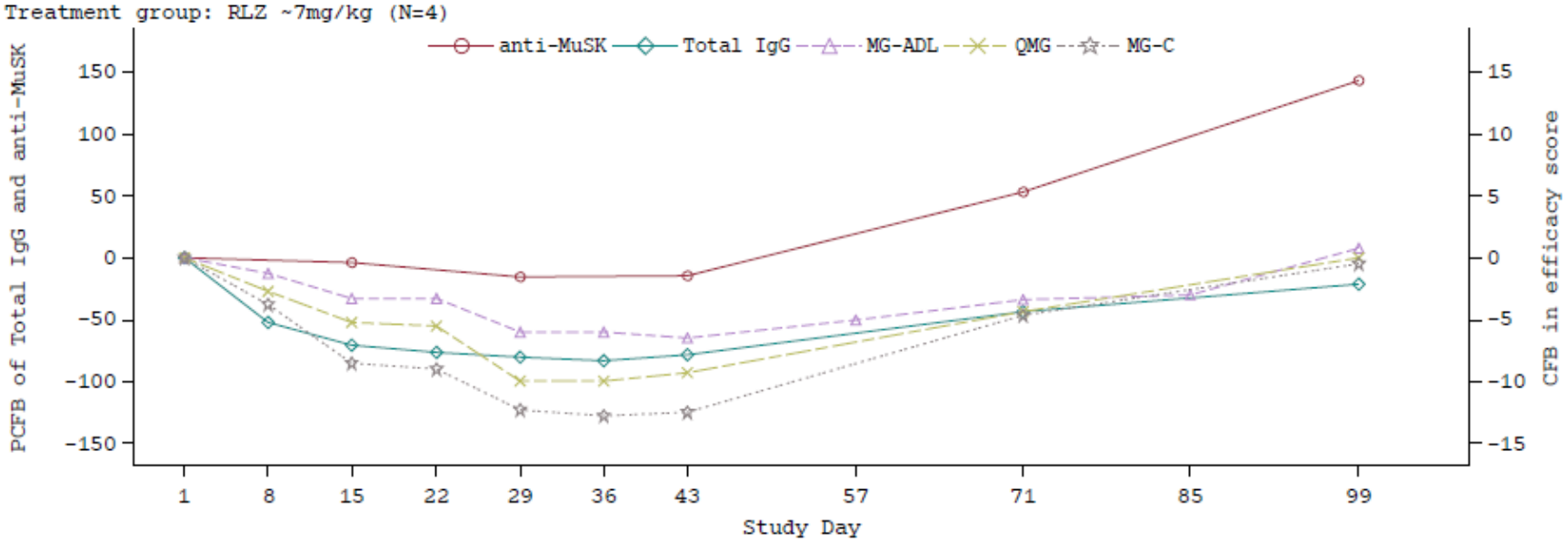
図 2-6　抗 MuSK 抗体濃度及び総 IgG 濃度のベースラインからの変化率並びに MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移 – MG0003 試験（SS、ベースライン時に抗 MuSK 抗体陽性の被験者）



Number of subjects at visit

anti-MuSK	8		8		8		6		5			5
Total IgG	8	8	7	8	8	7	7		6			7
MG-ADL	8	8	8	8	8	7	7	7	7	6		7
QMG	8	8	8	8	8	7	7		7			7
MG-C	8	8	8	8	8	7	7		7			7

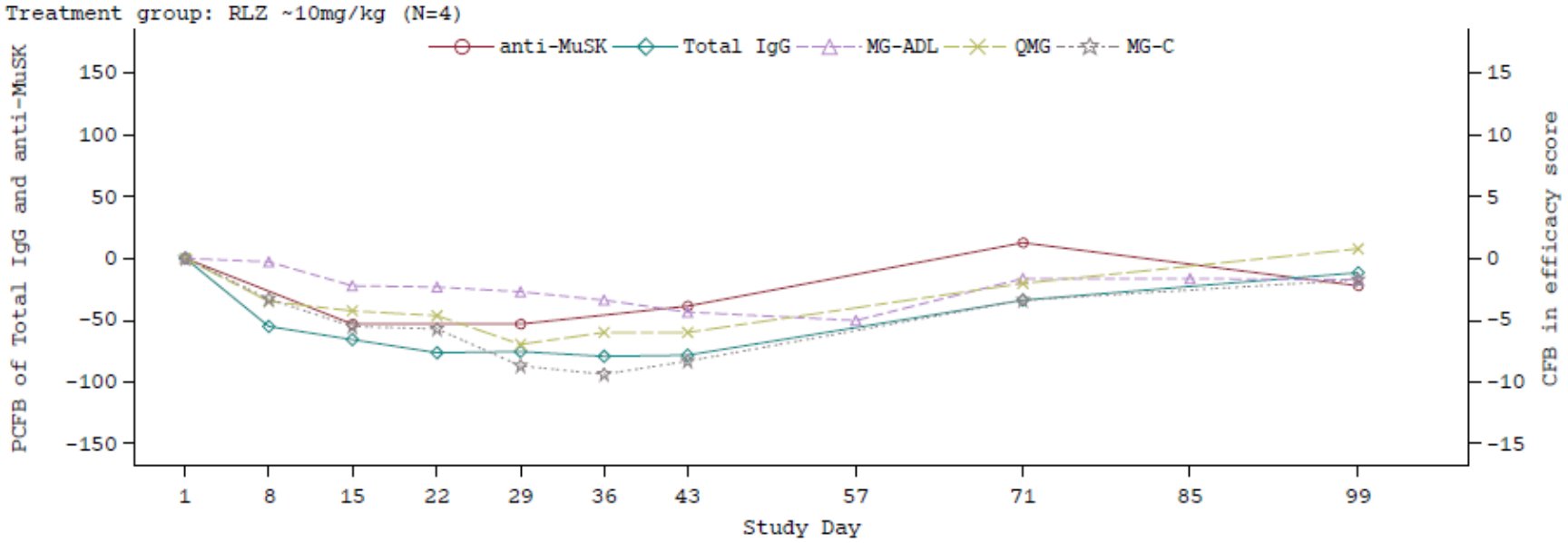
図 2-6　抗 MuSK 抗体濃度及び総 IgG 濃度のベースラインからの変化率並びに MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移 – MG0003 試験（SS、ベースライン時に抗 MuSK 抗体陽性の被験者）（続き）



Number of subjects at visit

anti-MuSK	4		3		4		4		3		3
Total IgG	4	4	4	4	4	4	4		3		4
MG-ADL	4	4	4	4	4	4	4	3	3	2	4
QMG	4	4	4	4	4	4	4		3		4
MG-C	4	4	4	4	4	4	4		3		4

図 2-6　抗 MuSK 抗体濃度及び総 IgG 濃度のベースラインからの変化率並びに MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移 – MG0003 試験（SS、ベースライン時に抗 MuSK 抗体陽性の被験者）（続き）



Number of subjects at visit

anti-MuSK	4		4		3		3		3		4
Total IgG	4	4	4	2	3	3	3		3		4
MG-ADL	4	4	4	3	3	3	3	4	3	3	4
QMG	4	4	4	3	3	3	3		3		4
MG-C	4	4	4	3	3	3	3		3		4

~=approximate dose; CFB=change from Baseline; IgG=immunoglobulin G; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; MuSK=muscle-specific receptor tyrosine kinase; N=total number of study participants; PCFB=percentage change from Baseline; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set
Notes: IgG values after receiving rescue medication have been removed.
Mean is provided for changes from Baseline in total IgG and in clinical score; median is provided for changes from Baseline in anti-MuSK+.
Source: MG0003 CSR Figure 3.1.2

2.1.7 部分集団解析

2.1.7.1 主要評価項目及び副次評価項目

全体として、ほとんどの部分集団の Day 43 における主要評価項目（MG-ADL 総スコア）（図 2-7）及び副次評価項目［MG-C 及び QMG 総スコア並びに MG 症状 PRO（筋力低下疲労、身体疲労及び球筋力低下）スコア］のベースラインからの変化量は全体集団の結果と同様であり、全体集団の解析結果を強固に支持するものであった（MG0003 CSR Section 8.1.3 及び Section 8.2.7）。被験者数が少ない一部の部分集団［日本人被験者 13 例、アジア人（日本人を除く）被験者 7 例、及び体重 50kg 未満の被験者 12 例］で差が認められた。

2.1.7.1.1 MG 特異的自己抗体

過去の記録に基づく抗 AChR 抗体陽性被験者（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 60 例、10mg/kg 群で 60 例及びプラセボ群で 59 例）の部分集団解析で認められた Day 43 のベースラインからの改善は、全体集団の結果と同様であった。

過去の記録に基づく抗 MuSK 抗体陽性被験者（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 5 例、10mg/kg 群で 8 例及びプラセボ群で 8 例）の部分集団解析で認められた MG-ADL 総スコアの Day 43 のベースラインからの変化量は、プラセボ群よりもロザノリキシズマブ両群で優れていた［プラセボ群との群間差の最小二乗平均値（97.5%CI）：ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−9.558（−15.246～−3.870）ポイント、10mg/kg 群で−6.446（−11.030～−1.862）ポイント］（図 2-7）。MG-ADL 総スコアの Day 43 のベースラインからの平均変化量（標準誤差）は、全体の RS と比較して抗 MuSK 抗体陽性のロザノリキシズマブ両群で数値的に大きかった［抗 MuSK 抗体陽性被験者の 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群でそれぞれ−7.80（1.530）及び−4.00（0.627）ポイント、全体集団の 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群でそれぞれ−3.22（0.480）及び−3.20（0.403）ポイント］であった（MG0003 CSR Table 7.4.1）。また、MG-C 及び QMG 総スコア並びに MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアの Day 43 のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で優れていた（MG-C 総スコア及び MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアでは、プラセボ群との群間差の最小二乗平均値はいずれも 0 未満、かつ 97.5%CI が 0 を含まなかった）（MG0003 CSR Table 7.4.2、Table 7.4.3、Table 7.4.4 及び Table 7.4.6）。

2.1.7.1.2 ベースラインの MG-ADL 総スコアのカテゴリ

ベースラインの MG-ADL 総スコアが 5 ポイント未満（疾患の重症度が低い）の被験者は約 30 例であった（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 11 例、10mg/kg 群で 6 例及びプラセボ群で 10 例）。ベースラインの総スコアが低い被験者では、MG-ADL 総スコアの改善の余地は少ないものの、ベースラインからの平均改善量は、プラセボ群（0.3 ポイント）と比較してロザノリキシズマブ両群（7mg/kg 群で−1.5 ポイント、10mg/kg 群で 0 ポイント）でいずれも大きかった。

図 2-7　部分集団別 Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量のフォレストプロット – MG0003 試験（RS）

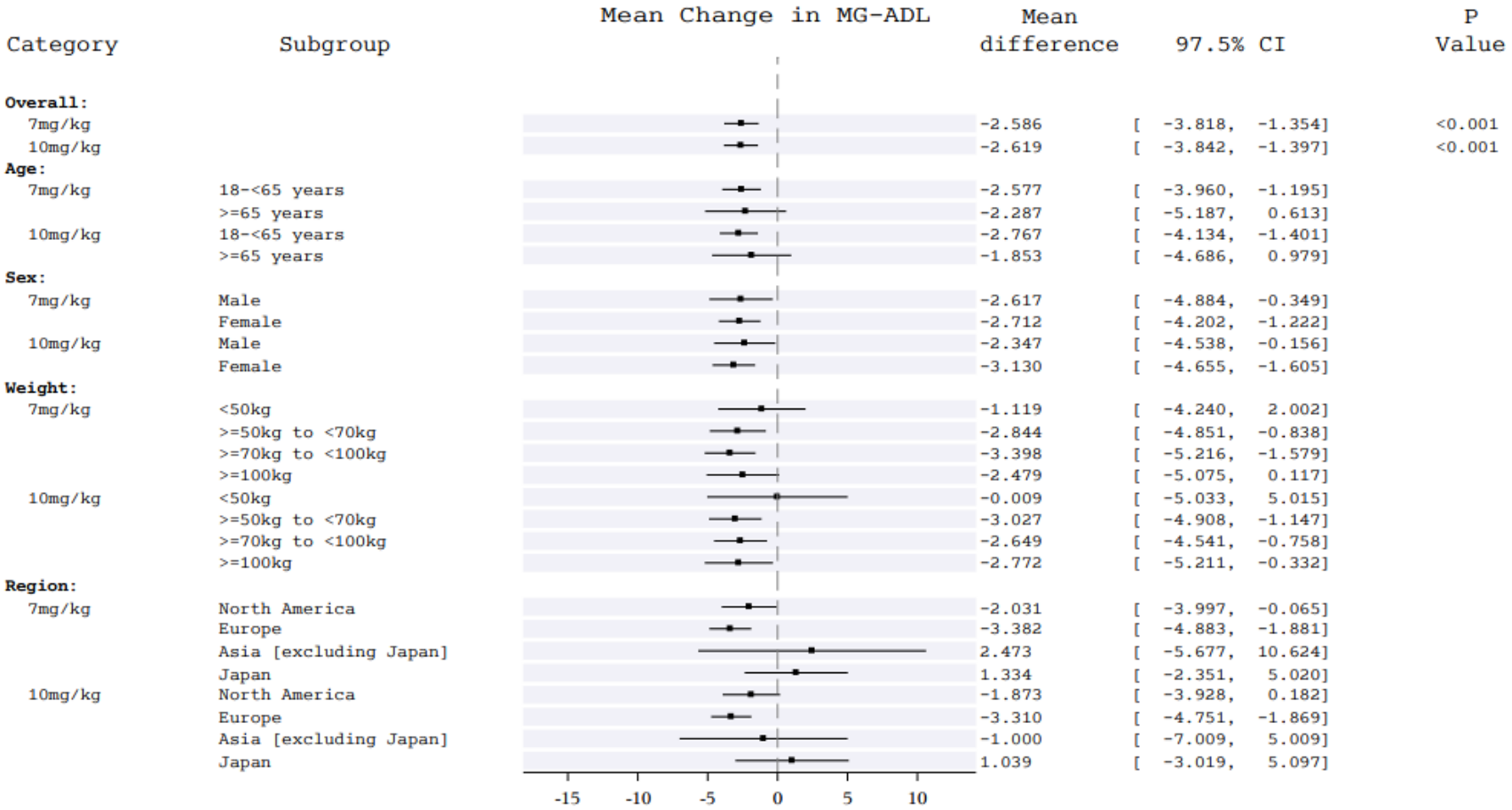
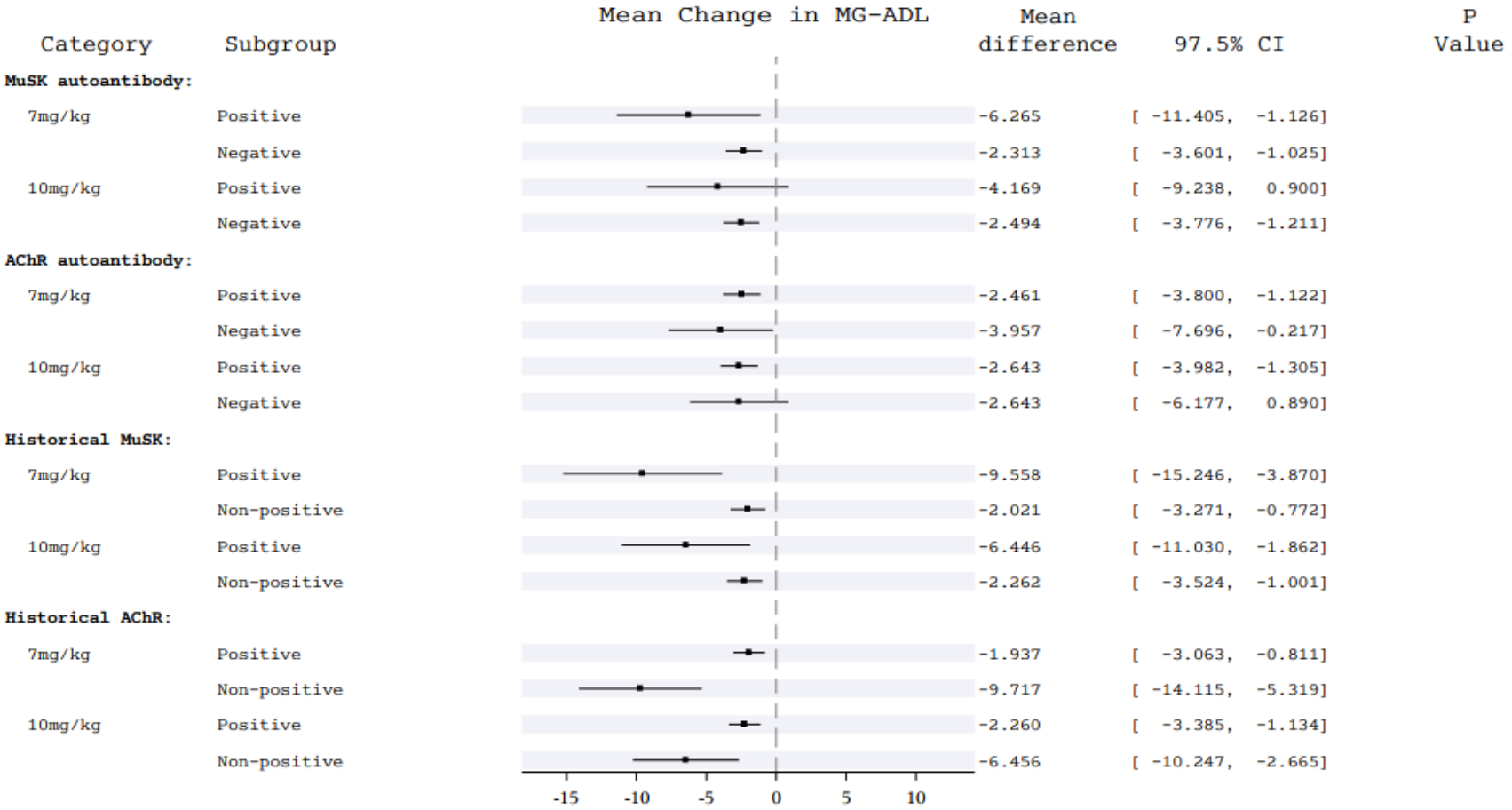


図 2-7　部分集団別 Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量のフォレストプロット – MG0003 試験（RS）（続き）



AChR=acetylcholine receptor; CI=confidence interval; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MuSK=muscle-specific receptor tyrosine kinase; RS=randomized set
Note: A change to the left favors rozanolixizumab.
Source: MG0003 CSR Figure 1.3.1

2.1.7.1.3　高齢者（65 歳以上）

65 歳以上の被験者集団は、臨床試験で過小評価されることがあり（Howard et al, 2017、Howard et al, 2021）、MG0003 試験で 65 歳以上の被験者（組み入れられた全被験者の約 25%）を含めることにより、実臨床の患者集団を代表する被験者集団が確保された（Carr et al, 2010、Cutter et al, 2019、Petersson et al, 2021）。

主要評価項目（Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量）の部分集団解析では、ロザノリキシズマブ両群の 65 歳以上の被験者と 65 歳未満の被験者との間に顕著な差は認められなかった［7mg/kg 群のプラセボ群との群間差：−2.287（97.5%CI：−5.187～0.613）ポイントに対し、−2.577（97.5%CI：−3.960～−1.195）ポイント、10mg/kg 群のプラセボ群との群間差：−1.853（97.5%CI：−4.686～0.979）ポイントに対し、−2.767（97.5%CI：−4.134～−1.401）ポイント］（図 2-7）。

注目すべき点として、高齢者集団（65 歳以上）ではプラセボ投与下で MG-ADL 総スコアが悪化したが（プラセボ群のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 0.776 ポイント）、非高齢者集団（65 歳未満）ではプラセボ投与下で MG-ADL 総スコアが改善した（プラセボ群のベースラインからの変化量の最小二乗平均値−0.988 ポイント）（表 2-8）。以上より、ロザノリキシズマブは gMG を有する高齢者集団に対して有効であった。

表 2-8　年齢別 Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 – MG0003 試験（RS）

Statistic	MG-ADL change from baseline to Day 43					
	<65 years			≥65 years		
	Placebo N=51	RLZ ≈7mg/kg N=49	RLZ ≈10mg/kg N=51	Placebo N=16	RLZ ≈7mg/kg N=17	RLZ ≈10mg/kg N=16
n	47	48	49	15	17	16
LS Mean (SE)	−0.988 (0.530)	−3.565 (0.524)	−3.755 (0.536)	0.776 (1.130)	−1.511 (1.257)	−1.078 (1.224)
Difference vs Placebo [a]		−2.577	−2.767		−2.287	−1.853
97.5% CI for difference [b]		−3.960, −1.195	−4.134, −1.401		−5.187, 0.613	−4.686, 0.979

≈=approximate dose; AChR=acetylcholine receptor; ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; ICE=intercurrent event; LS=least square; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MAR=missing at random; MMRM=mixed model repeated measures; MuSK=muscle-specific receptor tyrosine kinase; RLZ=rozanolixizumab; RS=randomized set; SE=standard error; TEAE=treatment-emergent adverse event
Notes: Baseline is defined as last available value prior to or on the same date (and same time if time is collected for the individual assessment) of the first infusion of treatment in the Treatment Period, or if missing, the Screening value. The analysis is based on the Hypothetical & Treatment Policy strategy, where participants who experience ICEs regarding use of rescue therapy were treated as missing at and after the point of the ICE for the purpose of analysis.
Participants who had treatment discontinuation (or withdrawal from study) due to TEAEs or COVID-19 infection or non-COVID-19 infection related issues prior to Day 43 were used regardless of whether ICEs occurred. Any missing scores (including missing data after the ICEs) were handled based on maximum likelihood estimation under MAR assumption.
a The differences presented is RLZ (≈7mg/kg or ≈10 mg/kg) minus placebo.
b MMRM ANCOVA model includes treatment group, Baseline score, region, stratification factor (anti-MuSK+ or anti-AChR+) and treatment group by day (interaction term) as fixed factors and participant as a random effect.
Source: MG0003 CSR Table 7.4.1

2.1.7.2　体重

主要評価項目（MG-ADL 総スコア）（図 2-7）及び副次評価項目［MG-C 及び QMG 総スコア並びに MG 症状 PRO スコア（筋力低下疲労、身体疲労及び球筋力低下）］（MG0003 CSR Figure 1.3.2、Figure 1.3.3、Figure 1.3.4、Figure 1.3.5 及び Figure 1.3.6）の Day 43 のベースラインから

の変化量は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群共に体重カテゴリ別の部分集団を通して一貫していた。ロザノリキシズマブ両群で体重 50kg 未満の被験者（8 例）の有効性が低かった。

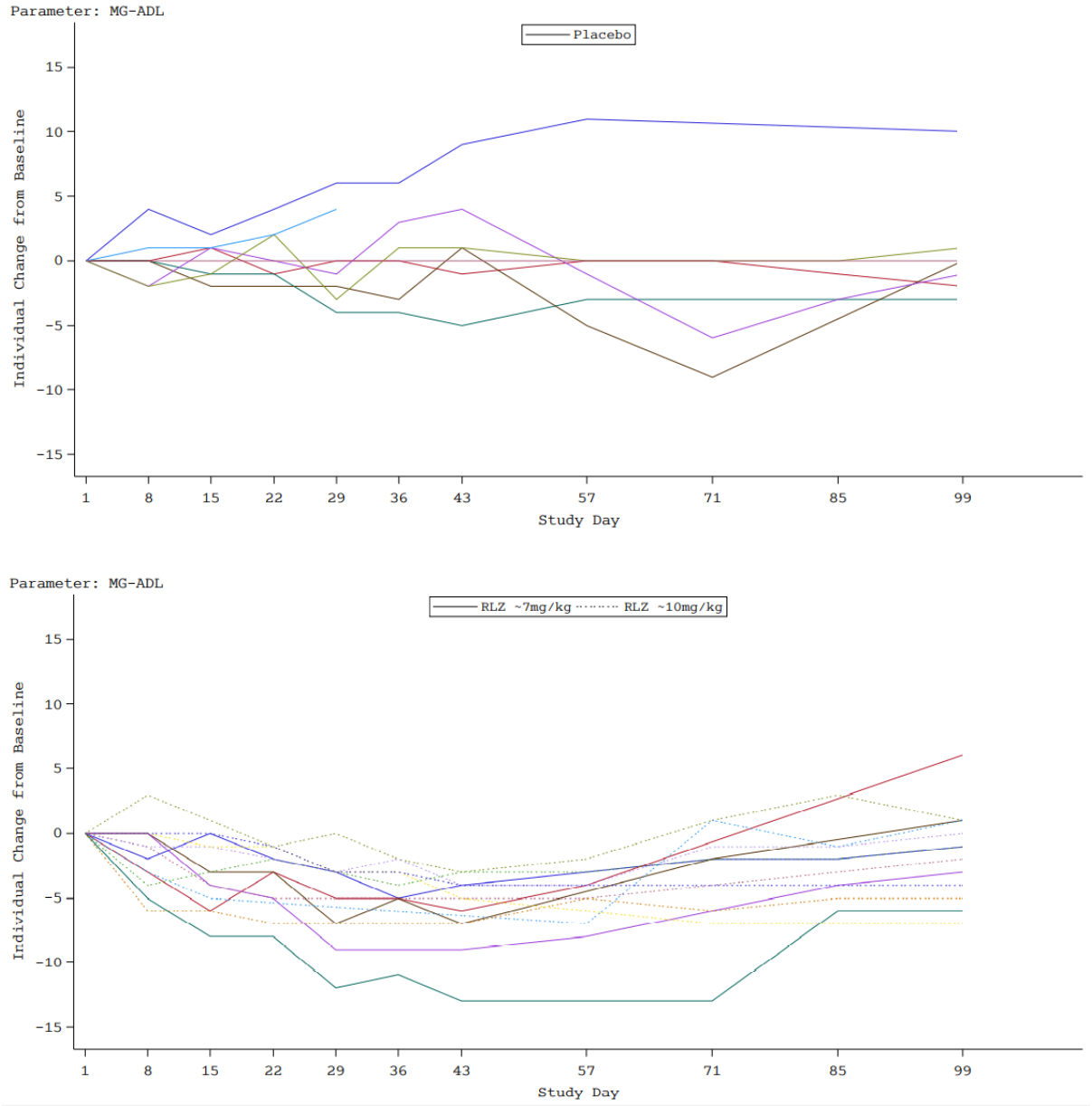
2.1.7.3 過去の記録に基づく抗 MuSK 抗体陽性被験者のレスポンダーの割合

より被験者数が少ない部分集団である抗 MuSK 抗体陽性被験者について、より多くの情報を提供するため、事後解析を実施し MG0003 CSR Section 8.3.2.4 に示した。21 例が過去のデータに基づいた抗 MuSK 抗体陽性であり、内訳はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 5 例（7.6%）、10mg/kg 群 8 例（11.9%）及びプラセボ群 8 例（11.9%）であった（表 2-1）。これら 21 例のうち 19 例が評価可能な Day 43 のデータを有していた。10mg/kg 群の 1 例が TEAE のため、7 日間の投与後に治験薬の投与を中止し、プラセボ群の 1 例が効果不十分のため、22 日間の投与後に治験薬の投与を中止した。

評価可能なロザノリキシズマブ群の抗 MuSK 抗体陽性被験者 12 例は、Day 43 ですべての被験者が MG-ADL レスポンダー及び MG-C レスポンダーであり、1 例を除くすべての被験者が QMG レスポンダーであった。これに対し、評価可能なプラセボ群の抗 MuSK 抗体陽性被験者 7 例では、MG-ADL、MG-C 及び QMG レスポンダーはそれぞれ 1 例、0 例及び 2 例であった（MG0003 CSR Post-hoc Table 7.3.23）。

抗 MuSK 抗体陽性被験者のデータの解釈を補助するため、個々の被験者の MG-ADL（図 2-8）、MG-C（図 2-9）及び QMG（図 2-10）総スコアのベースラインからの変化量の推移図を作成した。

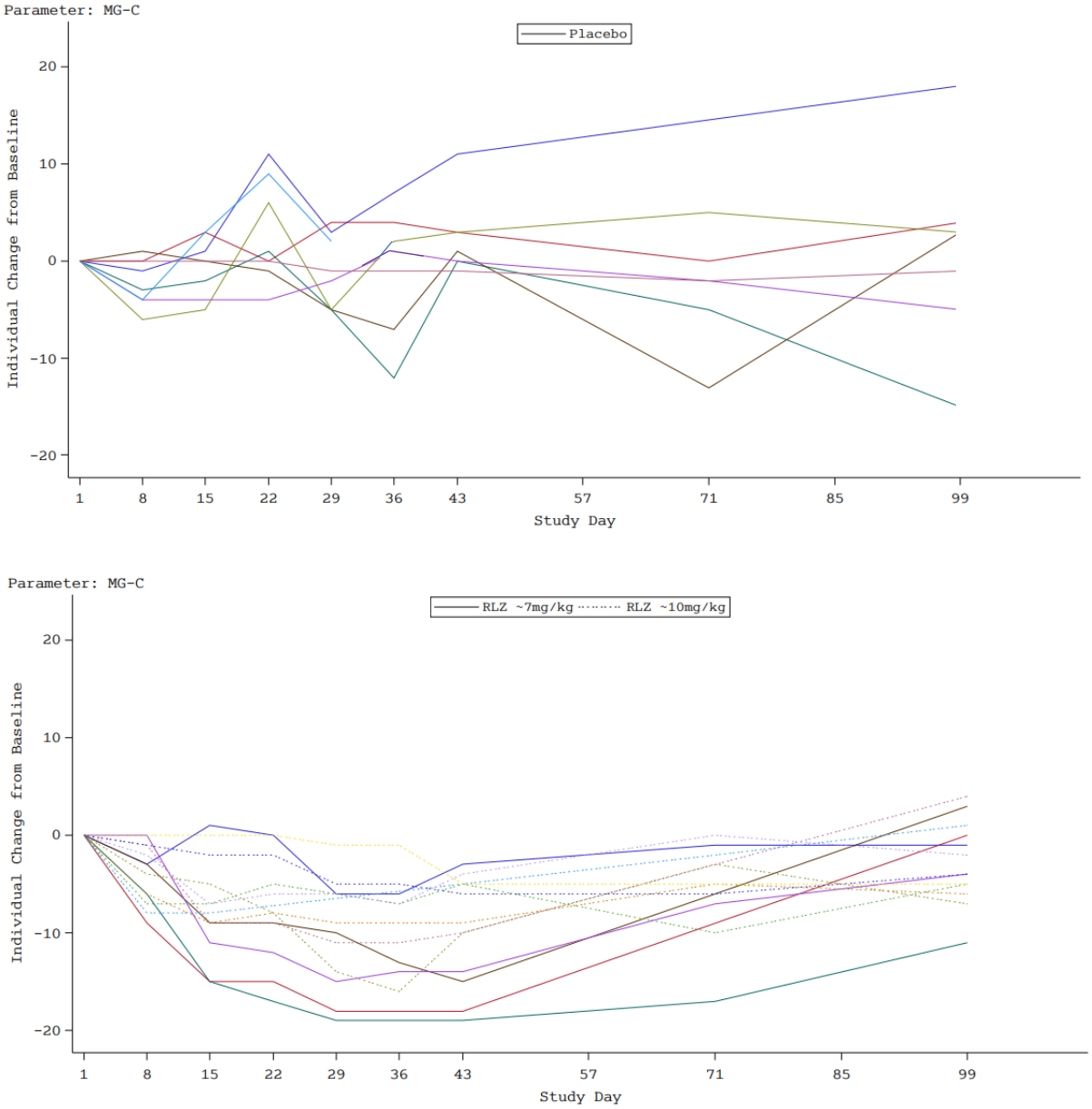
図 2-8　個々の被験者の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（過去の記録に基づく抗 MuSK 抗体陽性被験者）



~=approximate dose; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MuSK=muscle-specific receptor tyrosine kinase; RLZ=rozanolixizumab

Source: MG0003 CSR Figure 3.1.7

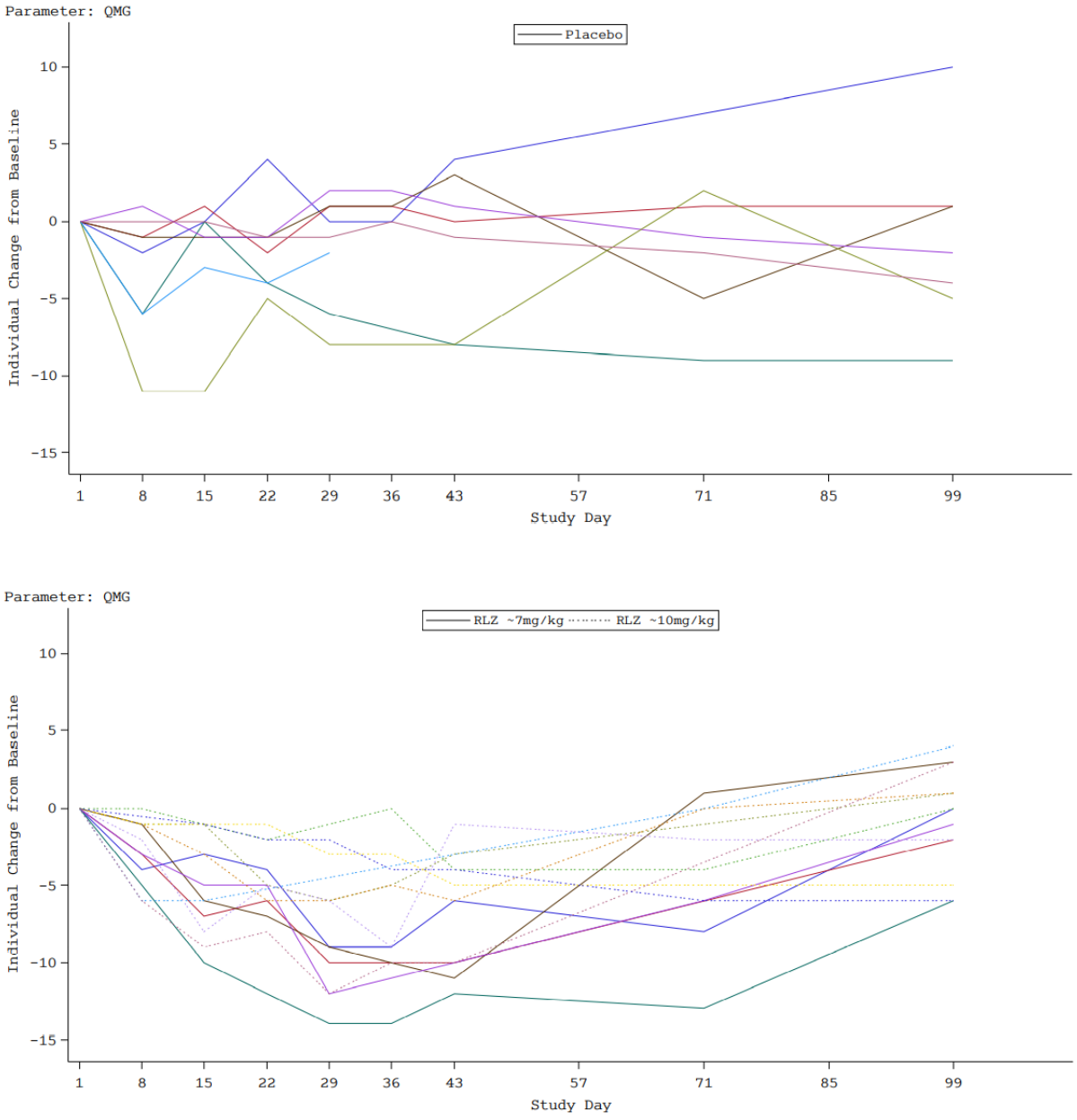
図 2-9　個々の被験者の MG-C 総スコアのベースラインからの変化量（過去の記録に基づく抗 MuSK 抗体陽性被験者）



~=approximate dose; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; MuSK=muscle-specific receptor tyrosine kinase; RLZ=rozanolixizumab

Source: MG0003 CSR Figure 3.1.7

図 2-10　個々の被験者の QMG 総スコアのベースラインからの変化量（過去の記録に基づく抗 MuSK 抗体陽性被験者）



~=approximate dose; MuSK=muscle-specific receptor tyrosine kinase; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; RLZ=rozanolixizumab
Source: MG0003 CSR Figure 3.1.7

2.1.8　結論

MG0003 試験では、ロザノリキシズマブを投与した時の臨床的ベネフィットの頑健性が確認された。主要評価項目にプラセボと比較してロザノリキシズマブで統計学的に有意、かつ臨床的に意味のある改善が認められ、すべての感度分析で一貫性のある結果が得られたことから、本試験の主要目的は達成された。順次階層的検定手順を適用した評価項目を含むすべての副次評価項目の結果においても、統計学的に有意な改善が認められた。また、評価したその他の評価項目の結果にも一貫性が認められ、主要評価項目の結果が支持された。

- MG0003 試験では、主要評価項目に、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた（いずれも p<0.001）。Day 43 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）のロザノリキシズマブ両群とプラセボ群との群間差は、いずれも約−2.6（95%CI：−4.1～−1.2）ポイントであった
- Day 43 における MG-C 及び QMG 総スコア並びに MG 症状 PRO（筋力低下疲労、身体疲労及び球筋力低下）スコアに、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるベースラインからの改善が認められた（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の MG 症状 PRO 身体疲労スコアで p=0.012、それ以外はすべて p<0.001）
- Day 43 の MG-ADL レスポンダーの割合は、プラセボ群（28.4%）と比較してロザノリキシズマブ両群で高かった（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 68.2%、10mg/kg 群 61.2%）。プラセボ群に対するロザノリキシズマブ両群のオッズ比から、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ群でレスポンダーとなる確率が約 4～6 倍高いことが示された。MG-ADL の奏効の基準を満たした改善点数別のレスポンダーの割合は、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ群でいずれも高かった。MG-ADL 総スコアの 6 ポイントを上回る改善は、ロザノリキシズマブ群のみで認められた
- 試験期間中のいずれかの時点で、MSE を達成した被験者の割合は、プラセボ群（2 例、3.0%）と比較して、ロザノリキシズマブ両群で高かった［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 17 例（25.8%）、10mg/kg 群 19 例（28.4%）］
- 評価時点の早期である Day 8（ベースライン後の最初の評価日）に MG-ADL に対する奏効を達成した被験者（レスポンダー）の割合は、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で高かった。臨床アウトカム評価の MG-C 及び QMG も同様の傾向が認められた。MG-ADL 奏効までの期間の推定値（中央値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 16 日間、10mg/kg 群で 22 日間であった（プラセボ群では推定できなかった）
- ロザノリキシズマブ 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
- 年齢、性別、体重及び地域別の部分集団の主要評価項目及び副次評価項目の結果は、全体集団の解析結果を強固に支持するものであった。被験者数が少ない一部の部分集団［日本人被験者、アジア人（日本人を除く）被験者及び体重 50kg 未満の被験者］で差が認められた
- 部分集団解析で認められた Day 43 のベースラインからの改善は、抗 AChR 抗体陽性被験者（過去の記録に基づく）と全体集団でおおむね同様であった。抗 MuSK 抗体陽性被験者（過去の記録に基づく）では、全体集団と比較してベースラインから数値的に大きく改善した
- gMG 患者集団の臨床試験で 65 歳以上の被験者は過小評価されることがあることから、MG0003 試験には 65 歳以上の被験者を含めた。主要評価項目（Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差）の部分集団解析では、ロザノリキシズマブ両群の 65 歳以上の被験者と 65 歳未満の被験者との間に顕著な差は認められなかった
- 評価したすべてのその他の評価項目［健康関連の QOL（MG-QOL15r）、EQ-5D-5L、MGII］は、主要評価項目及び副次評価項目の結果を支持するものであった
（MG0003 CSR Section 8.3）

2.2 その他の臨床試験

2.2.1 MG0007 試験［MG0007 CSR］

2.2.1.1 被験者の内訳及びベースラインの疾患特性

MG0003 試験及び MG0004 試験の合計 165 例が MG0007 試験に移行した（MG0003 試験のプラセボ群のうち 35 例が直接 MG0007 試験に移行した、図 3-2）。88 例がロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に、77 例が 10mg/kg 群に割り付けられた。データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で 157 例が MG0007 試験でロザノリキシズマブの初回サイクル投与を受けた［安全性解析対象集団（SS）］。ほとんどの被験者（123 例）が試験を継続中で、34 例が試験を中止した。最も多かった中止理由は TEAE（20 例）であった（MG0007 Interim CSR Section 7.1）。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、投与群間でおおむね同様であった（MG0007 Interim CSR Section 7.4）。MG0007 試験のベースラインの MG-ADL 総スコアの平均値（標準偏差）は 8.2（4.1）ポイント、MG-C 総スコアの平均値（標準偏差）は 15.0（7.5）ポイント及び QMG 総スコアの平均値（標準偏差）は 14.9（4.9）ポイントであり、組み入れられた被験者集団は中等度から重度の gMG 患者を代表する集団であった。また MG0003 試験のベースライン時に、MG0007 試験の被験者 139 例（88.5%）が抗 AChR 抗体陽性であり、10 例（6.4%）が抗 MuSK 抗体陽性であった（MG0007 Interim CSR Table 3.1.2）。

データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で、SS に合計 545 サイクルが投与された。被験者ごとの総治療サイクル数の中央値（範囲）は、3.0（1～8）であり、118 例が 1 サイクル（サイクル 1 で 6 回の投与を受けた）、91 例が 2 サイクル、59 例が 3 サイクル、45 例が 4 サイクル及び 28 例が 5 サイクルを完了した（MG0007 Interim CSR Section 8.1 及び Table 5.1.4）。

MG0007 試験では、各治療サイクル開始時に治験責任医師の判断で投与群の変更を許容したが、123 例（78.3%）がロザノリキシズマブの投与量を変更しなかった（MG0007 Interim CSR Section 8.1）。

2.2.1.2 MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコア並びに有効性のその他の評価項目

ロザノリキシズマブ両群で、MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコア並びに MG 症状 PRO スコアに臨床的に意味のある改善（ベースラインからの減少）が認められ、反復治療サイクルを通して一貫した傾向が認められた（MG0007 Interim CSR Section 9.1）。各治療サイクルで認められた改善は、先行試験である MG0003 試験と同様であった（表 2-9 及び 2.1.5.3 項）。

表 2-9　試験期間別最初の 5 サイクルの主要な臨床スコアのベースラインからの平均変化量（範囲）（SS）

	RLZ ≈7mg/kg	RLZ ≈10mg/kg
Clinical score	Range of the CFB at D43	
MG-ADL	−3.0 to −4.2	−3.2 to −4.9
MG-C	−6.1 to −7.4	−5.1 to −8.4
QMG	−4.1 to −5.9	−4.3 to −6.4
MG Symptoms PRO Muscle Weakness Fatigability	−15.0 to −20.8	−11.6 to −22.9
MG Symptoms PRO Physical Fatigue	−15.2 to −20.2	−12.1 to −16.7
MG Symptom PRO Bulbar Muscle Weakness	−11.5 to −15.4	−12.4 to −20.1

≈=approximate dose; CFB=change from Baseline; D=day; MG=myasthenia gravis; PRO=patient-reported outcome; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set
Source: MG0007 Interim CSR Table 6.1.1, Table 6.2.1, Table 6.3.1, Table 6.4.3, Table 6.4.1, Table 6.4.5

ロザノリキシズマブ両群で Day 43 の MG-ADL レスポンダーの割合（60%超～86%）は、最初の 5 サイクルを通して一貫していた（MG0007 Interim CSR Table 6.7.1）。MG-ADL レスポンダーの割合は、すべてのサイクルで評価時点の早期である Day 8 に高値（全体集団の 40%超）が認められた。これらの結果も、MG0003 試験と同様であった（2.1.4.2 項）。

MSE を達成した被験者の割合は、最初の 5 サイクルを通しておおむね一貫しており、MG0003 試験の結果と同様であった（2.1.5.4 項及び MG0007 Interim CSR Section 9.2.3）。

MG-ADL 奏効までの期間の推定値（Kaplan-Meier 解析）は、治療サイクルのほとんどで 15 日間であったが、最初の治療サイクルでは 2 つの投与群間で差が認められた（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の 10 日間に対し、10mg/kg 群は 23 日間）（MG0007 Interim CSR Section 9.1.8）。

ロザノリキシズマブ両群で、最初の 2 サイクル間の無治療間隔（ロザノリキシズマブの最終投与から次の臨床症状に基づく治療サイクルの初回投与までの期間）は約 9 週間、サイクル 2 と 3 の間の無治療間隔は約 7～8 週間であった。治療サイクル数がより多い被験者集団では、ロザノリキシズマブの無治療間隔が約 5 週間とより短かった（MG0007 Interim CSR Section 9.1.9）。

MG0007 試験期間中に合計 14 例（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 6 例、10mg/kg 群 8 例）がレスキュー治療（IVIg 又は PLEX）を必要とした（MG0007 Interim CSR Table 9.5.1 及び Table 9.6.1）。各投与群でレスキュー治療を受けた被験者数が少なく、レスキュー治療実施までの期間（中央値）を算出できなかった。

2.2.1.3　薬力学評価項目と有効性評価項目の関係

投与別の血清中総 IgG 濃度は、ベースラインから速やかにかつ、大きく持続的に低下した（MG0007 Interim CSR Section 10.2.1）。同様に、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（MG0007 Interim CSR Section 10.2.2）。サイクル 1 で、抗 AChR 抗体濃度のベースラインからの低下率（中央値）は、初回投与後 6 週間以上（治療期間終了時まで）ロザノリキシズマブ両群で 60%以上を維持した。ベースライン時の抗 MuSK 抗体血清反応陽性／陰性の判定以外の抗 MuSK 抗体データの解釈は、探索的性質（抗 MuSK 抗体の縦断的定性分析へのアッセイの適用）により限定的である。ベースライン時に抗 AChR 抗体陽性の被験者（120 例）では、すべての治療サイクルを通して、ベースラインから Day 43 までの血清中総 IgG 濃度、抗 AChR 抗体濃度並びに MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの有効性評価項目に一貫した時間プロファイルが認められた（MG0007 Interim CSR Section 10.2.3 及び Figure 3.1.3）。

ベースライン時に抗 MuSK 抗体陽性の被験者（9 例、そのうち 8 例が 7mg/kg 群に割り付けられた）では、抗 MuSK 抗体濃度（中央値）（探索的手法による抗 MuSK 抗体アッセイにより測定）は治療期間中に低下傾向であった（MG0007 Interim CSR Section 10.2.3 及び Figure 3.1.2）。

2.2.1.4 部分集団解析

検討した部分集団は、年齢、性別、地域、体重、MG 特異的自己抗体（MG0003 試験のベースラインで抗自己抗体が陽性であった被験者）、ベースラインの罹病期間、ベースラインの MGFA 分類、ベースラインの胸腺摘出の手術歴及びベースラインの MG-ADL 総スコアのカテゴリであった（MG0007 Interim CSR Section 9.1.1.1）。被験者数が少ないため、年齢 85 歳以上（サイクル当たり 1 例以下）、日本人（12 例以下）、日本人を除くアジア人（3 例以下）、体重 50kg 未満（10 例以下）、MG0003 試験ベースライン時の MGFA 分類（クラス IVa）（5 例以下）のデータの解釈は限定的である。部分集団の臨床評価スコアの改善の推移は、以下の部分集団を除き全体集団と同様であった。

- 全体集団と比較して抗 MuSK 抗体陽性被験者（10 例）で Day 43 の MG-ADL 総スコアの改善がより大きい傾向が認められた（サイクル 1：−3.4 に対し−5.1 ポイント、サイクル 2：−3.5 に対し−5.0 ポイント、サイクル 3：−3.4 に対し−3.8 ポイント、サイクル 4：−3.7 に対し−3.0 ポイント）。MG-C 及び QMG 総スコア並びに MG 症状 PRO スコアにおいても同様の傾向が認められた（MG0007 Interim CSR Table 6.1.2）
- 全体として、MG0007 試験の非高齢者集団（18 歳以上 65 歳未満）と比較して高齢者集団（65 歳以上）で Day 43 の MG-ADL 総スコアの改善が数値的に小さかった（サイクル 1：−3.6 に対し−2.8 ポイント、サイクル 2：−3.9 に対し−2.0 ポイント、サイクル 3：−3.9 に対し−1.6 ポイント、サイクル 4：−4.0 に対し−2.2 ポイント）（MG0007 Interim CSR Table 6.1.2）。プラセボ対照試験の MG0003 試験のデータから、高齢者集団（65 歳以上）ではプラセボ投与下で MG-ADL 総スコアが悪化したが（Day 43 のプラセボ群のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 0.776 ポイント）、非高齢者集団（65 歳未満）ではプラセボ投与下で MG-ADL 総スコアが改善した（Day 43 のプラセボ群のベースラインからの変化量の最小二乗平均値−0.988 ポイント）（2.1.7.1 項及び表 2-8）。このことを考慮すると、MG0007 試験の高齢者と非高齢者集団の間でロザノリキシズマブの効果に顕著な差は認められなかった
- 罹病期間が長い（5.7 年以上）被験者集団と比較して罹病期間が短い（5.7 年未満）被験者集団で反復治療サイクルを通して Day 43 の MG-ADL 総スコアの臨床的改善が大きかった（サイクル 1：−4.0 に対し−2.9 ポイント、サイクル 2：−3.5 に対し−3.4 ポイント、サイクル 3：−2.8 に対し−4.1 ポイント、サイクル 4：−3.1 に対し−4.3 ポイント、サイクル 5：−3.2 に対し−6.2 ポイント）（MG0007 Interim CSR Section 9.1.1.1）
- 全体として、ベースラインの MG-ADL 総スコアが 5 ポイント以上の被験者集団と比較して 5 ポイント未満の被験者集団で反復治療サイクルを通して Day 43 の MG-ADL 総スコアの臨床的改善が大きかった（サイクル 1：−4.0 に対し−0.9 ポイント、サイクル 2：−3.5 に対し−2.9 ポイント、サイクル 3：−3.2 に対し−5.4 ポイント、サイクル 4：−3.4 に対し−8.5 ポイント）。サイクル 3 以降、MG-ADL 総スコアが 5 ポイント未満の部分集団の被験者が少なかった（1 サイクル当たり 7 例以下）ことから、慎重に結論を導く必要がある。ロザノリキシズマブ投与後、MG-ADL 総スコアが 5 ポイント未満の部分集団の MG-ADL 総スコアは 5 ポイント以上の部分集団と比較して一貫して低かった

2.2.1.5 結論

ロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当の反復治療サイクル後にすべての有効性評価項目で改善が認められ、MG0003 試験で示されたロザノリキシズマブの臨床的有効性が MG0007 試験でも同様に確認された。MG0007 試験の副次評価項目を通して、改善の大きさは MG0003 試験の結果とおおむね同程度であった。MG0007 試験のレスポンダーの割合も同様に、反復治療サイクルを通して一貫して高かった。MG-ADL の奏効は各治療サイクルの評価時点の早期である Day 8 に認められ、MG-ADL 奏効までの期間（中央値）は、最初の各 5 サイクルのほとんどで 15 日間であった。ロザノリキシズマブ両群で、最初の 2 サイクル間の無治療間隔は約 9 週間、サイクル 2 と 3 の間の無治療間隔は約 7〜8 週間であった。治療サイクル数がより多い被験者集団では、ロザノリキシズマブの無治療間隔が約 5 週間とより短かった。

2.2.2 MG0004 試験［MG0004 CSR］

2.2.2.1 被験者の内訳、ベースラインの疾患特性及び曝露状況

合計 71 例［このうち 28 例は MG0003 試験でプラセボを投与された、安全性に関する統合概要（ISS）Table 1.2.3.2］が MG0003 試験から MG0004 試験に移行した。全被験者がロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（35 例）又は 10mg/kg 群（36 例）に無作為に割り付けられ、1 例を除き治験薬を 1 回以上投与された。8 例（11.3%）が試験を完了し、ほとんどの被験者が試験を中止して主に MG0007 試験へ移行した（53 例、74.6%）。3 例（4.2%）が TEAE のため試験を中止し、2 例（2.8%）が被験者希望で試験を中止した。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は投与群間でおおむね同様であった（MG0004 CSR Section 7.4.1 及び Section 7.4.2）。本試験のベースラインの MG-ADL 総スコアの平均値（標準偏差）は 8.4（3.6）ポイント、MG-C 総スコアの平均値（標準偏差）は 15.4（7.3）ポイント及び QMG 総スコアの平均値（標準偏差）は 15.3（5.3）ポイントであり、組み入れられた被験者集団は中等度から重度の gMG 患者を代表する集団であった。また、80%超の被験者が抗 AChR 抗体陽性、約 10%の被験者が抗 MuSK 抗体陽性であった（MG0003 試験のベースライン評価）（MG0004 CSR Table3.1.2）。

両投与群でほとんどの被験者（75%超）が 3 ヵ月以上、約 1/3 の被験者が 6 ヵ月以上治験薬を投与された（MG0004 CSR Section 8.1 及び Table 5.1.2）。

2.2.2.2 MG-ADL、MG-C、QMG 及び有効性のその他の評価項目

ロザノリキシズマブ両群で、MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアに臨床的に意味のある改善（ベースラインからの減少）が認められ、Week 33 まで一貫した傾向が認められた。それ以降は試験を継続した被験者数が少なく、いずれの評価時点も各投与群で 10 例以下であった。最初の 5 週間の投与期間中に、先行試験である MG0003 試験と同様の改善が認められた（2.1.5.3 項）。Week 33 までの有効性評価項目のベースラインからの平均変化量の範囲は以下のとおりであった。

- MG-ADL 総スコア：ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群−3.1〜−2.7 ポイント、10mg/kg 群−3.9〜−3.2 ポイント（MG0004 CSR Section 9.1.1）
- MG-C 総スコア：ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群−6.1〜−4.6 ポイント、10mg/kg 群−9.1〜−5.5 ポイント（MG0004 CSR Section 9.1.2）

- QMG 総スコア：ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群−5.4～−2.6 ポイント、10mg/kg 群−6.2～−4.5 ポイント（MG0004 CSR Section 9.1.3）

ロザノリキシズマブ両群で MG 症状 PRO 評価に基づく MG の中核症状が改善し、Week 33 頃まで一貫した傾向が認められたが、それ以降は試験を継続する被験者数が減少した。レスポンダーの割合及び MSE の結果も、ロザノリキシズマブの臨床的ベネフィットを支持するものであった（MG0004 CSR Section 9.2.3）。

レスキュー治療の実施は少なかった［全被験者の 4 例（5.7%）、ロザノリキシズマブ治療期間中の実施は 2 例のみ］（MG0004 CSR Section 9.1.4）。

先行試験の MG0003 試験の観察期間中にレスキュー治療が必要となり、その後 MG0004 試験に移行した被験者では、Week 45 までの各評価時点で、評価可能なデータを有するほとんどの被験者が MG-ADL、MG-C 及び QMG レスポンダーであった（MG0004 CSR Section 9.2.1.1）。

2.2.2.3 薬力学評価項目と有効性評価項目の関係

投与量別の血清中総 IgG 濃度及びすべての IgG サブクラス濃度は、ベースラインから速やかに、かつ大きく持続的に低下して推移した。同様に、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。ベースライン時の抗 MuSK 抗体血清反応陽性／陰性の判定以外の抗 MuSK 抗体データの解釈は、探索的性質（抗 MuSK 抗体の縦断的定性分析へのアッセイの適用）により限定的である。ベースライン時に 8 例（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 5 例、10mg/kg 群 3 例）に抗 MuSK 抗体が検出された。

ベースライン時に抗 AChR 抗体陽性であった被験者（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 29 例、10mg/kg 群で 27 例）で示されたすべての総スコア（MG-ADL、MG-C 及び QMG）のベースラインからの改善は、血清中総 IgG 及び抗 AChR 抗体濃度のベースラインからの減少率と関連していた（MG0004 CSR Figure 3.1.3）。

ベースライン時に抗 MuSK 抗体陽性であった部分集団では、ロザノリキシズマブ両群で、血清中総 IgG 濃度並びに MG-ADL、MG-C 及び QMG の臨床スコアが一貫した時間プロファイルを示した。しかし、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の抗 MuSK 抗体濃度（中央値）に明らかな変動は認められず、10mg/kg 群では抗 MuSK 抗体陽性被験者 3 例のうち MG0004 試験のベースライン値が得られたのは 1 例のみのため、結論は得られなかった（MG0004 CSR Figure 3.1.2）。

2.2.2.4 部分集団解析

検討した部分集団は、年齢、性別、地域、MG 特異的自己抗体、ベースライン時の罹病期間、MGFA 分類、ベースライン時の胸腺摘出の手術歴及びベースライン時の MG-ADL 総スコアのカテゴリであった。全体として、各部分集団の MG-ADL 総スコアのベースラインからの改善（減少）の推移は、全体集団の結果と同様であったが、一部の部分集団で被験者数が少なかった［65 歳以上（15 例以下）、85 歳以上（2 例以下）、日本人（6 例以下）、日本人を除くアジア人（2 例以下）、抗 MuSK 抗体陽性（8 例以下）及び MG-ADL 総スコア 5 ポイント未満（10 例以下）］（MG0004 CSR Table 6.1.2）。

MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は、抗 AChR 抗体陽性被験者と全体集団で同様の傾向であり、ほとんどの抗 MuSK 抗体陽性被験者で MG-ADL 総スコアがベースラインから改善した。また、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量は、抗 AChR 抗体陽性被験者及び抗 MuSK 抗体陽性被験者と全体集団で同様の傾向であった。

2.2.2.5 結論

ロザノリキシズマブ両群で副次評価項目である MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコア（平均値）は、ベースラインから臨床的に意味のある改善を示したまま推移した。MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量は、抗 AChR 抗体陽性被験者及び抗 MuSK 抗体陽性被験者と全体集団で同様の傾向であった。

先行試験の観察期間中にレスキュー治療が必要となった被験者を対象とした MG 症状 PRO スコア、MSE 及びレスポンダーの割合を含むすべてのその他の評価項目に一貫した傾向が認められ、ロザノリキシズマブ 7 及び 10mg/kg 両用量の臨床的ベネフィットが支持された。

MG0004 試験に移行する前に症状が悪化したほとんどの被験者は、Week 45 まで MG-ADL、MG-C 及び QMG レスポンダーであった。

2.2.3 MG0002 試験［MG0002 CSR］

2.2.3.1 被験者の内訳、ベースラインの疾患特性及び曝露状況

MG0002 試験で合計 43 例が無作為化された。被験者は、投与期間 1 でロザノリキシズマブ 7mg/kg（21 例）又はプラセボ（22 例）を 1 週間ごとに 3 回投与する群に無作為に割り付けられた。被験者は、投与期間 2 でロザノリキシズマブ 4 又は 7mg/kg を 1 週間ごとに 3 回投与する群に再度無作為に割り付けられた。その結果、4 つの投与群（プラセボ-ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 11 例、プラセボ-ロザノリキシズマブ 4mg/kg 群 11 例、ロザノリキシズマブ 7mg/kg-7mg/kg 群 10 例及びロザノリキシズマブ 7mg/kg-4mg/kg 群 10 例）で構成された。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、薬力学（PD）及び免疫原性を評価することである。

ベースラインの疾患特性は、投与群間でおおむね同様であった。MG-ADL 及び MG-C 総スコアのベースライン値に加え、治験実施計画書の選択基準で規定した QMG 総スコア 11 ポイント以上、及び IVIg 又は PLEX への適格性を満たすことから、中等度から重度の MG を有する被験者集団であることが示された（MG0002 CSR Section 7.4）。

2.2.3.2 有効性の結果

ロザノリキシズマブを 6 回投与された被験者では、投与期間 2 のロザノリキシズマブ再開後 21 日に QMG 及び MG-ADL 総スコアがベースラインから最も大きく低下した（MG0002 CSR Table 4.16 及び Table 4.18）。MG-C 総スコアは、ロザノリキシズマブ 7mg/kg-4mg/kg 群では投与期間 2 のロザノリキシズマブ再開後 21 日にベースラインから最も大きく低下したのに対し、ロザノリキシズマブ 7mg/kg-7mg/kg 群では再開後 14 日にベースラインから最も大きく低下した（MG0002 CSR Table 4.17）。

プラセボ対照投与期間 1 の最終投与後 2 週間（Day 29）の QMG、MG-C 及び MG-ADL 総スコアはプラセボ群と比較してロザノリキシズマブ群でベースラインから低下し、MG-ADL 総スコアで

は p<0.05 を達成したが、QMG 総スコア（主要評価項目）及び MG-C 総スコアでは達成しなかった（表 2-10）。

Day 29（主要評価項目の評価時点）及び Day 22（投与期間 1 の最終投与後 1 週間）のレスポンダーの割合を解析した（図 2-11）。MG-ADL では、スペクトル全体の改善を通してプラセボに対してロザノリキシズマブでよりレスポンダーの割合が高かった Day 29 のみ解析した。Day 29 の QMG 総スコアは、プラセボ群と比較して明らかな改善は認められなかったものの、Day 22 ではロザノリキシズマブを投与された被験者のみで 6 ポイント以上の改善が認められた。同様に、Day 22 の MG-C 総スコアもロザノリキシズマブを投与された被験者のみで 6 ポイント以上の改善が認められた。QMG 及び MG-C 総スコアは、Day 29（最終投与後 2 週間）よりも Day 22（最終投与後 1 週間）でより顕著な治療効果を示しており、最終投与後 1 週間で最大の効果が認められることが示唆された。

表 2-10　Day 29 の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量 – MG0002 試験（FAS）

Score Statistic	Placebo N=22	RLZ 7mg/kg N=21	Placebo N=22	RLZ 7mg/kg N=21	Placebo N=22	RLZ 7mg/kg N=21
	QMG		MG-C		MG-ADL	
LS Mean (SE)	−1.2 (0.6)	−1.8 (0.6)	−1.2 (0.9)	−3.1 (0.9)	−0.4 (0.5)	−1.8 (0.5)
Difference vs placebo [a]	—	−0.7	—	−1.8	—	−1.4
95% Upper CI for difference [b]	—	0.8	—	0.4	—	−0.4
p-value for difference [c]	—	0.221	—	0.089	—	0.036

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; FAS=full analysis set; LS=least square; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; MMRM=mixed model repeated measures; N=total number of study participants in treatment group; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; RLZ=rozanolixizumab; SE=standard error

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

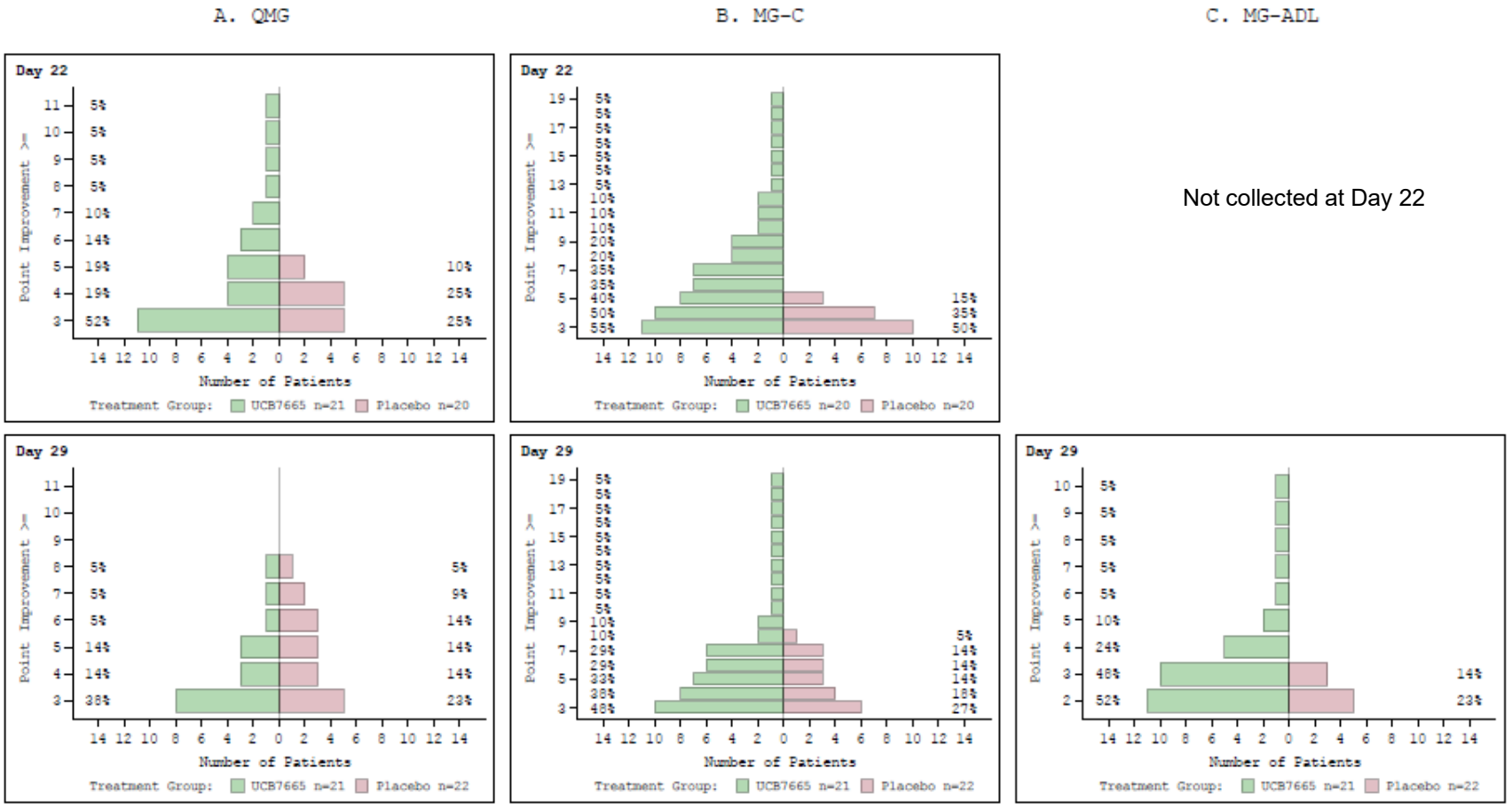
a The difference presented is 'rozanolixizumab 7mg/kg minus placebo'.

b Estimate included treatment and treatment by visit interaction effects.

c MMRM ANCOVA model included fixed terms for treatment group, visit, interaction between treatment group and visit, covariate of baseline QMG score, and random effect for participant. One-sided p-value is presented for difference.

Source: MG0002 CSR Table 4.22, Table 4.25, Table 4.26

図 2-11　Day 22 又は Day 29 の MG-ADL、MG-C 及び QMG 各総スコアの改善点数別のレスポンダーの割合 – MG0002 試験（FAS）



FAS=full analysis set; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; UCB7665=rozanolixizumab
Source: MG0002 CSR Figure 2.4, Adhoc Figure 2.4.2, and Adhoc Figure 2.4.3

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

gMG 治療薬としてのロザノリキシズマブの有効性のエビデンスは第 III 相試験である MG0003 試験に基づく。反復治療サイクル後の gMG 患者に対する臨床効果を検討するため、MG0003 試験データに OLE 試験である MG0007 試験及び MG0004 試験のデータを統合した（1.3.2 項）。

Pool S1 は、治療サイクルを 1 回以上受けた被験者と定義し（ISAP Amendment 1 Section 3.1.2）、196 例（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 95 例、10mg/kg 群 101 例）が含まれた（ISS Table 1）。Pool S1 の全体集団で合計 748 サイクルの投与を受け、このうち 662 サイクルが臨床症状に基づく治療サイクルに該当した（ISS Table 1.3）。Pool E2 は、ロザノリキシズマブを投与後に、最初の臨床症状に基づく治療サイクルを実施中又は待機している被験者からなり、全体の統合集団の約 85%がこの統合集団に含まれた（表 3-1）。受けた臨床症状に基づく治療サイクルが 1 回のみの被験者は Pool E1 から除外した。臨床症状に基づく治療サイクルでの主要評価項目データが欠測（MG-ADL のベースライン及び／又は Day 43 の欠測）の場合、Pool E1 から除外した。よって、有効性の統合解析の主要な解析対象集団である Pool E1 に 127 例（約 65%）が含まれ、533 サイクル投与された。Pool E3（臨床症状に基づく治療サイクルを連続して 2 回以上受けた被験者）は、データの感度分析を可能にするため、Pool E1 から臨床症状に基づく治療サイクル間に固定用量サイクル又は長期治療を受けた被験者を除外した部分集団である。

表 3-1 有効性の統合解析の概要

Pool	RLZ ≈7mg/kg N=95 n (%)	RLZ ≈10mg/kg N=101 n (%)	RLZ Total N=196 n (%)
S1 (at least 1 treatment cycle)	95 (100)	101 (100)	196 (100)
E1 (at least 2 symptom-driven cycles)	69 (72.6)	58 (57.4)	127 (64.8)
E2 (having/waiting first symptom-driven cycle after RLZ treatment)	91 (95.8)	76 (75.2)	167 (85.2)
E3 (at least 2 consecutives symptom-driven cycles)	59 (62.1)	51 (50.5)	110 (56.1)

≈=approximate dose; RLZ=rozanolixizumab
Note: N is the number of the study participants within the first RLZ cycle treatment group of Pool S1.
Source: ISS Table 1

2022 年 7 月 8 日時点で、Pool E1 に含まれた 127 例のうち、18 例（MG0004 試験期間中：2 例、MG0007 試験期間中：16 例）がロザノリキシズマブの投与を中止した。最も多かった中止理由は TEAE（8 例）であった（表 3-2）。

Pool E2（ロザノリキシズマブ投与後に最初の臨床症状に基づく治療サイクルを実施中又は待機している被験者）に含まれた 167 例のうち、40 例がロザノリキシズマブの投与を中止し、127 例が MG0007 試験を継続中である。中止理由の内訳は MG0004 試験期間中の 2 例は TEAE が 1 例、その他の理由が 1 例、MG0007 試験期間中の 38 例は TEAE が 21 例、効果不十分が 3 例、追跡不能が 1 例、同意撤回が 10 例、その他の理由が 3 例であった（表 3-2）。

被験者は、治験実施計画書に従い（MG0003 試験では初回無作為化、MG0004 試験又は MG0007 試験では再無作為化）、又は治験責任医師の判断により、治療の過程で投与量を複数回変更する場合があった。統合解析では、被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に関して割り付けられた投与群は、最初の臨床症状に基づく治療サイクル中に受けた最高用量とした。

表 3-2　中止理由の内訳（Pool E1 及び E2）

Disposition	Pool E1			Pool E2		
	RLZ ≈7mg/kg N=69 n (%)	RLZ ≈10mg/kg N=58 n (%)	RLZ Total N=127 n (%)	RLZ ≈7mg/kg N=91 n (%)	RLZ ≈10mg/kg N=76 n (%)	RLZ Total N=167 n (%)
Permanently discontinued	10 (14.5)	8 (13.8)	18 (14.2)	21 (23.1)	19 (25.0)	40 (24.0)
Primary reason						
Adverse event	6 (8.7)	2 (3.4)	8 (6.3)	13 (14.3)	9 (11.8)	22 (13.2)
Lack of efficacy	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (1.6)	2 (2.2)	1 (1.3)	3 (1.8)
Lost to follow-up	1 (1.4)	0	1 (0.8)	1 (1.1)	0	1 (0.6)
Consent withdrawal	0	4 (6.9)	4 (3.1)	3 (3.3)	7 (9.2)	10 (6.0)
Other	2 (2.9)	1 (1.7)	3 (2.4)	2 (2.2)	2 (2.6)	4 (2.4)

≈= approximate dose; AE=adverse event; gMG=generalized myasthenia gravis; RLZ=rozanolixizumab; N=number of the study participants in the first symptom-driven RLZ cycle treatment group

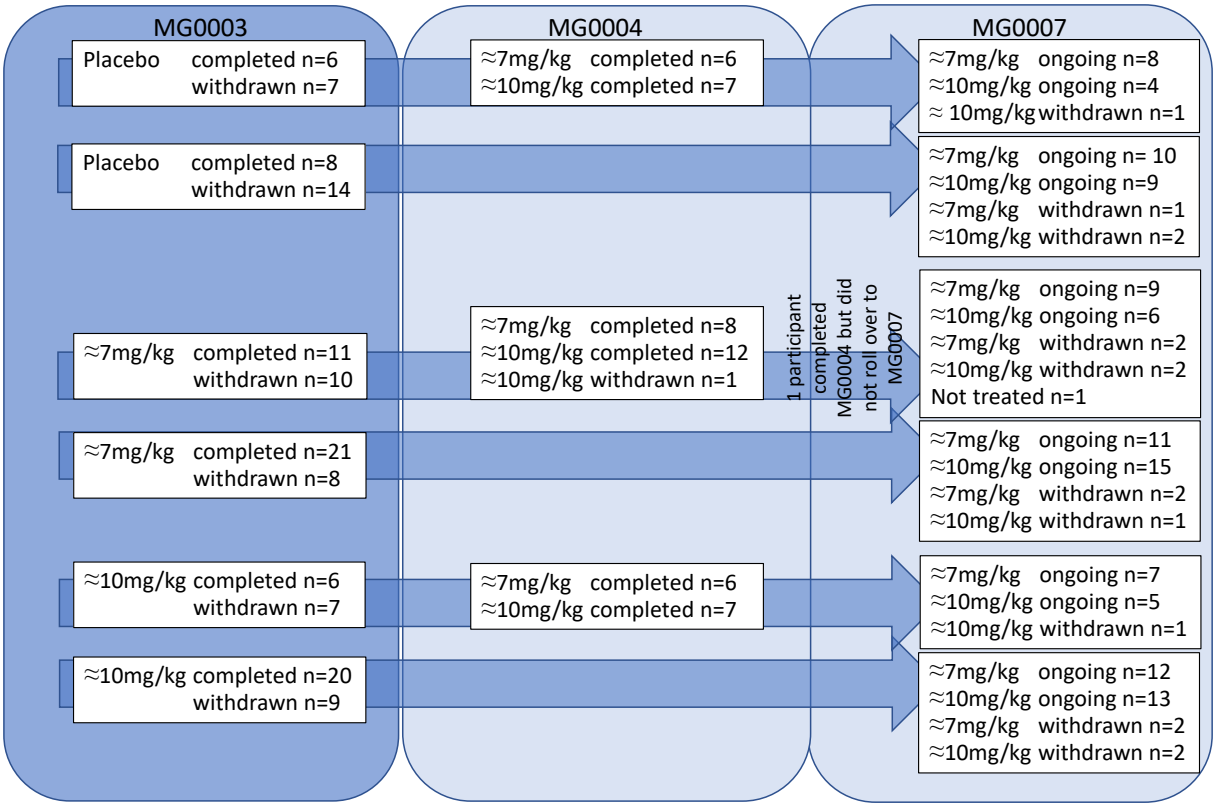
Notes:

Per pool definition, no study participants included in the Pool analyses were discontinued from MG0003. Two of the study participants included in the pooled analysis discontinued during MG0004 (primary reason: AE [worsening of gMG] and other [personal surgery]), the other participants were discontinued during MG0007.

Source: ISE Table 1.1.1, Table 1.1.2; MG0004 CSR Listing 1.1.1

MG0003 試験、MG0004 試験及び MG0007 試験の完了状態については、Pool E1 は ISE Table 1.2.1.1、Table 1.2.1.2 及び Table 1.2.1.3、並びに Pool E2 は ISE Table 1.2.2.1、Table 1.2.2.2 及び Table 1.2.2.3 に示した。第 III 相試験の被験者のフローを図 3-1 及び図 3-2 に示した。

図 3-1 第 III 相試験の被験者のフロー（Pool E1）



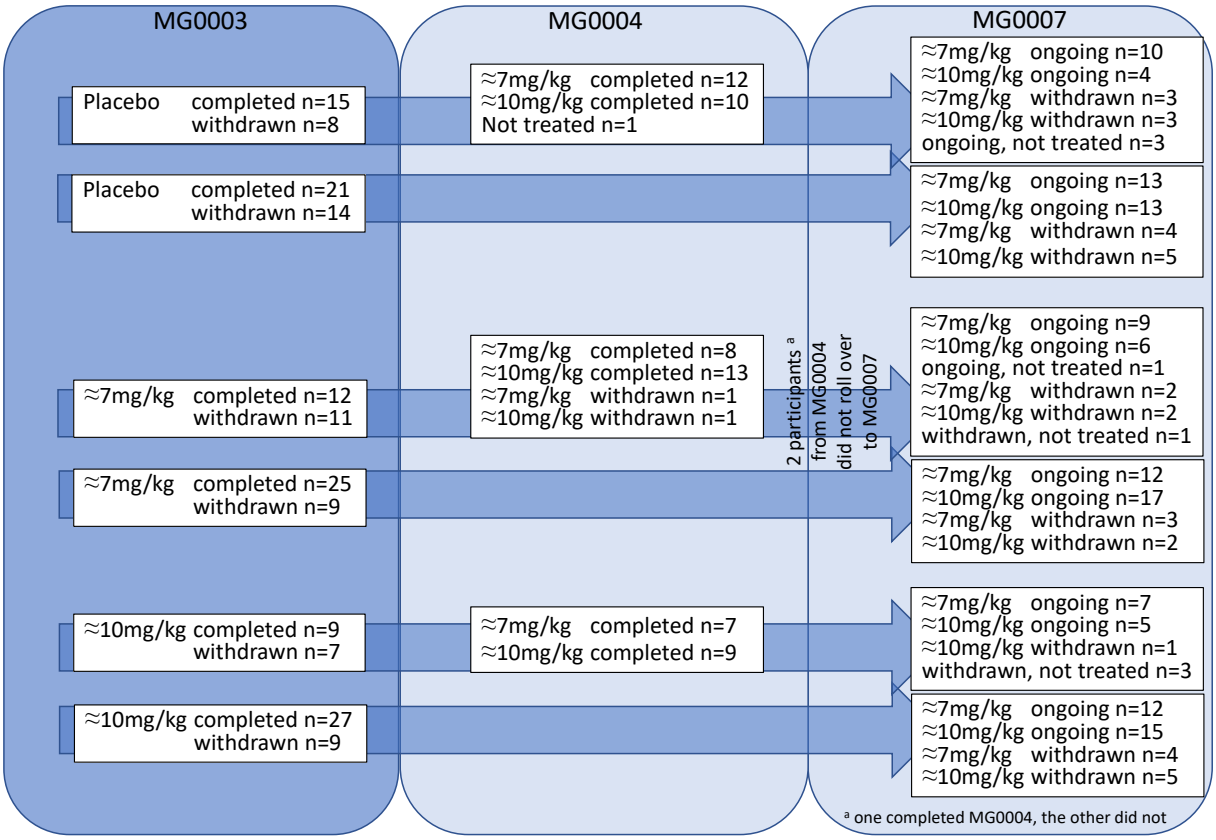
≈=approximate dose

Notes: The treatment group in MG0003 is the maximum dose received during the MG0003 cycle; the treatment group in MG0004 is the maximum dose received during the first 6-week cycle in MG0004; the treatment group in MG0007 is the maximum dose received during the first symptom-driven cycle in MG0007.

Withdraw during MG0003 means, that participants have early rolled over to MG0004 or MG0007. For MG0004 withdraw means, that participant didn't complete the 6-week period. Participants who withdraw during MG0007 permanently discontinued study treatment.

Source: ISE Table 1.2.1.1, Table 1.2.1.2, Table 1.2.1.3

図 3-2 第 III 相試験の被験者のフロー（Pool E2）



≈=approximate dose

Notes:

The treatment group in MG0003 is the maximum dose received during the MG0003 cycle; the treatment group in MG0004 is the maximum dose received during the first 6-week cycle in MG0004; the treatment group in MG0007 is the maximum dose received during the first symptom-driven cycle in MG0007.

Withdraw during MG0003 means, that participants have early rolled over to MG0004 or MG0007. For MG0004, withdraw means that participant didn't complete the 6-week period. Participant discontinuing during MG0003 or MG0004 might have rolled over to MG0004 or MG0007. Participants who withdrawn during MG0007 permanently discontinued study treatment.

Source: ISE Table 1.2.2.1, Table 1.2.2.2, Table 1.2.2.3

3.1.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

Pool E1 の被験者集団は、女性（59.8%）及び 18～65 歳未満（79.5%）の被験者が多く、体重 50kg 未満は被験者集団の 10%未満であった。白人の被験者が多く（65.4%）、主に欧州（66.1%）又は北米（22.0%）で組み入れられた（表 3-3）。Pool E1 と Pool E2 の人口統計学的特性は同様であった（ISE Table 2.1.2）。

表 3-3 人口統計学的特性（Pool E1）

Variable	RLZ ≈7mg/kg N=69	RLZ ≈10mg/kg N=58	RLZ Total N=127
Age (years)[a]			
Mean (SD)	52.0 (14.3)	48.9 (18.3)	50.6 (16.2)
Median (min, max)	52.0 (20, 83)	47.5 (18, 85)	50.0 (18, 85)
Age category (years)[a], n (%)			
18-<65	54 (78.3)	47 (81.0)	101 (79.5)
65-<85	15 (21.7)	10 (17.2)	25 (19.7)
≥85	0	1 (1.7)	1 (0.8)
Age category (years)[a], n (%)			
≤18	0	1 (1.7)	1 (0.8)
19-<65	54 (78.3)	46 (79.3)	100 (78.7)
≥65	15 (21.7)	11 (19.0)	26 (20.5)
Sex, n (%)			
Male	29 (42.0)	22 (37.9)	51 (40.2)
Female	40 (58.0)	36 (62.1)	76 (59.8)
Weight (kg)			
Mean (SD)	79.32 (24.76)	79.63 (22.78)	79.46 (23.78)
Median (min, max)	80.00 (37.7, 154.2)	74.10 (42.8, 155.6)	76.00 (37.7, 155.6)
Bodyweight categories (kg), n (%)			
<50	8 (11.6)	2 (3.4)	10 (7.9)
50 to <70	16 (23.2)	24 (41.4)	40 (31.5)
70 to <100	32 (46.4)	20 (34.5)	52 (40.9)
≥100	13 (18.8)	12 (20.7)	25 (19.7)
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	27.22 (6.72)	27.46 (6.25)	27.33 (6.48)
Median (min, max)	26.56 (13.7, 47.6)	26.76 (15.3, 45.5)	26.60 (13.7, 47.6)
eGFR ($mL/min/1.73m^2$)			
Mean (SD)	97.51 (17.24)	99.89 (21.41)	98.6 (19.23)
Median (min, max)	98.46 (53.0, 135.2)	99.43 (44.9, 143.1)	98.65 (44.9, 143.1)
eGFR ($mL/min/1.73m^2$) categories, n (%)			
≥90	47 (68.1)	41 (70.7)	88 (69.3)
60 to <90	19 (27.5)	15 (25.9)	34 (26.8)
30 to <60	2 (2.9)	2 (3.4)	4 (3.1)
15 to <30	0	0	0
<15	0	0	0
missing	1 (1.4)	0	1 (0.8)
Race [b], n (%)			
Asian	10 (14.5)	5 (8.6)	15 (11.8)
Black	0	1 (1.7)	1 (0.8)
White	41 (59.4)	42 (72.4)	83 (65.4)
Missing	18 (26.1)	10 (17.2)	28 (22.0)
Region, n (%)			
North America	19 (27.5)	9 (15.5)	28 (22.0)
Europe	40 (58.0)	44 (75.9)	84 (66.1)
Asia [excluding Japan]	2 (2.9)	1 (1.7)	3 (2.4)
Japan	8 (11.6)	4 (6.9)	12 (9.4)

≈=approximate dose; BMI=body mass index; eGFR=estimated glomerular filtration rate; max=maximum; min=minimum; n=number of study participants; N=total number of study participants in the first symptom-driven RLZ cycle treatment group; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation

a Missing age was calculated as year of informed consent signed − year of birth.

b Race is prohibited to collect in France and Canada. None of the study participants were American Indian/Alaska native, native Hawaiian/other Pacific Islander, or other/mixed.

Source: ISE Table 2.1.1

試験対象集団（Pool E1）のベースラインの疾患特性は、中等度から重度の gMG を有する集団を示すものであり（表 3-4）、Pool E2 のベースラインの疾患特性も同様であった（ISE Table 2.2.2）。

表 3-4 ベースラインの疾患特性（Pool E1）

Variable Statistic	RLZ ≈7mg/kg N=69	RLZ ≈10mg/kg N=58	RLZ Total N=127
MGFA Disease Class at Baseline, n (%)			
Class IIa	13 (18.8)	11 (19.0)	24 (18.9)
Class IIb	20 (29.0)	8 (13.8)	28 (22.0)
Class IIIa	19 (27.5)	24 (41.4)	43 (33.9)
Class IIIb	14 (20.3)	13 (22.4)	27 (21.3)
Class IVa	3 (4.3)	2 (3.4)	5 (3.9)
Myasthenia Crisis, n (%) [a]			
Yes	18 (26.1)	13 (22.4)	31 (24.4)
No	50 (72.5)	44 (75.9)	94 (74.0)
Missing	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (1.6)
Thymectomy, n (%) [b]			
Yes	33 (47.8)	22 (37.9)	55 (43.3)
Historical MG-specific autoantibody, n (%) [b]			
Anti-AChR+	61 (88.4)[d]	54 (93.1)	115 (90.6)
Anti-MuSK+	9 (13.0)[d]	3 (5.2)	12 (9.4)
Baseline MG-specific autoantibody, n (%) [c]			
Anti-AChR+	55 (79.7)	48 (82.8)	103 (81.1)
Anti-MuSK+	7 (10.1)	2 (3.4)	9 (7.1)
Baseline MG-ADL score			
Mean (SD)	9.1 (3.8)	8.4 (2.9)	8.8 (3.4)
Median (Min, max)	9 (3, 18)	8.0 (3, 16)	8.0 (3, 18)
Score ≥5, n (%)	60 (87.0)	54 (93.1)	114 (89.8)
Baseline QMG score			
Mean (SD)	16.0 (3.8)	16.0 (3.7)	16.0 (3.8)
Median (Min, max)	15.0 (9, 27)	15.0 (11, 27)	15.0 (9, 27)
Total IgG (g/L)			
Mean (SD)	10.2 (2.7)	10.0 (2.7)	10.1 (2.7)
Median (Min, max)	9.8 (5, 19)	9.4 (6, 17)	9.7 (5, 19)
Duration of disease (years)			
Mean (SD)	7.899 (8.356)	8.493 (8.865)	8.170 (8.563)
Median (Min, max)	5.407 (0.37, 48.94)	5.458 (0.14, 35.64)	5.407 (0.14, 48.94)
Age at initial gMG diagnosis (years)			
Mean (SD)	44.4 (15.7)	40.8 (19.9)	42.7 (17.7)
Median (Min, max)	45.0 (12, 77)	35.0 (12, 79)	43.0 (12, 79)

≈=approximate dose; AChR=acetylcholine receptor; CRF=case report form; gMG=generalized myasthenia gravis; IgG=immunoglobulin G; max=maximum; MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGFA=Myasthenia Gravis Foundation of America; min=minimum; MuSK=muscle-specific receptor tyrosine kinase; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation

a Captured from the MG CRF page (past medical history).

b Captured from the historical data CRF page

c Captured from baseline visit

d One participant was both anti-AChR+ and anti-MuSK+

Source: ISE Table 2.2.1

予測どおり、ほとんどの被験者がベースライン時にアセチルコリンエステラーゼ阻害剤（111例、87.4%）及び副腎皮質ステロイド又は免疫抑制剤（98例、77.2%）を使用していた（Pool E1：ISE Table 2.2.1及びPool E2：ISE Table 2.2.2）。

Pool E1及びPool E2の既往歴及び合併症、gMGに対する前治療薬をISE Table 2.3.1、Table 2.4.1、Table 2.3.2及びTable 2.4.2にそれぞれ示した。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

有効性の主要評価として、第 III 相、二重盲検プラセボ対照試験である MG0003 試験を 1 試験実施した。MG0003 試験を完了後、MG0004 試験又は MG0007 試験に移行できることとした（MG0004 試験に移行後に MG0007 試験又は直接 MG0007 試験に移行）（1.2 項）。個々の臨床試験の結果の概要で示されているように、OLE 試験の結果は MG0003 試験の結果を支持するものであった。MG0003 試験、MG0007 試験及び MG0004 試験の有効性データを統合し、統合解析を実施して反復治療サイクルによる長期有効性を探索的に検討した。

有効性の統合解析

Pool E1 を対象に有効性解析を実施し、Pool E3 を対象に感度分析を実施した。Pool E3 は、Pool E1 から臨床症状に基づく治療サイクル間に固定用量サイクル又は長期治療を受けた被験者を除いた部分集団であり、データの感度分析に用いた。Pool E1 のほとんどの被験者（85%超）が Pool E3 に含まれた。投与量別（7 及び 10mg/kg）並びにロザノリキシズマブ合計（7 及び 10mg/kg の合計、以下、図表中は「rozanolixizumab total」と表記）で解析を実施した。

Pool E1 の被験者はロザノリキシズマブの臨床症状に基づく治療サイクルを 2 回以上受けた。データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で、追加のサイクルを受けた被験者数は後続のサイクルごとに減少し、サイクル 6 以降の被験者数は限られていた（Pool E1 の 25%未満）。しかし、ロザノリキシズマブの反復治療サイクル後、すべての有効性評価項目を通して一貫した臨床的改善が認められ、サイクルを通して効果の消失は認められなかった。

3.2.1 MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量

3.2.1.1 MG-ADL 総スコア

MG-ADL 総スコアは、最初の臨床症状に基づく治療サイクルの終了時（Day 43）に減少し、臨床的に意味のあるベースラインからの改善が認められた。反復治療サイクル後に Day 43 で一貫した臨床的改善が認められ、ロザノリキシズマブ各群及び全体で同様の傾向が認められた（表 3-5）。

ベースラインからの変化量は、後続の各サイクルにわたって一貫したプロファイル（Day 8 で早期低下が認められ、Day 29 から Day 43 の間に最大に達する）を示し、同様のプロファイルがロザノリキシズマブ各群及び全体で認められた（図 3-3 及び ISE Table 3.1.1.2）。

Pool E3 を対象に解析を繰り返し、これらを支持する結果が示された（ISE Table 3.1.2.1、Table 3.1.2.2 及び Figure 1.1.2）。

表 3-5　Day 43 の MG-ADL 総スコア及びベースラインからの変化量（Pool E1、臨床症状に基づく治療サイクル 1～6）

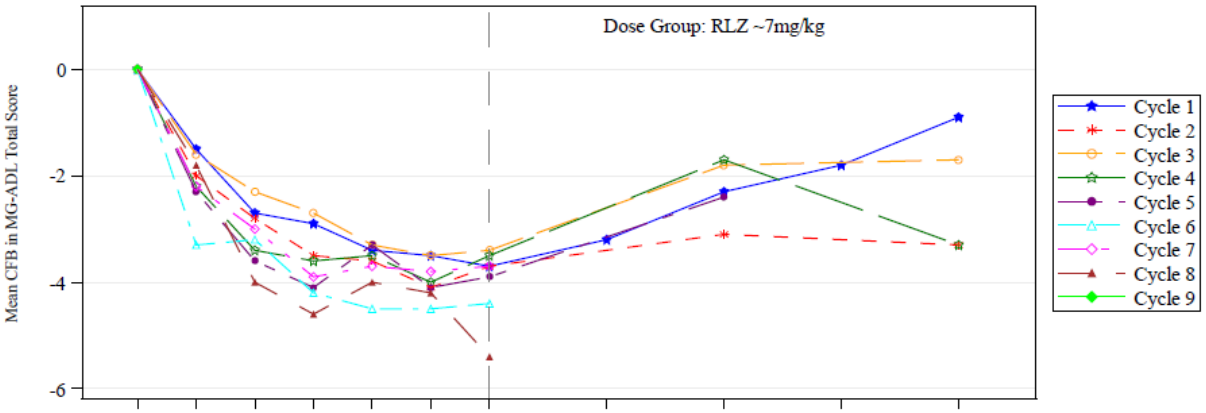
Treatment group/	RLZ ≈7mg/kg (N=69)				RLZ ≈10mg/kg (N=58)				RLZ Total (N=127)			
Timepoint	n	mean (SD)	median	min, max	n	mean (SD)	median	min, max	n	mean (SD)	median	min, max
Cycle 1												
Baseline (Obs.)	69	9.2 (4.0)	8.0	3, 19	58	8.7 (3.3)	8.0	3, 16	127	8.9 (3.7)	8.0	3, 19
Day 43 (CFB)	69	−3.7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

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

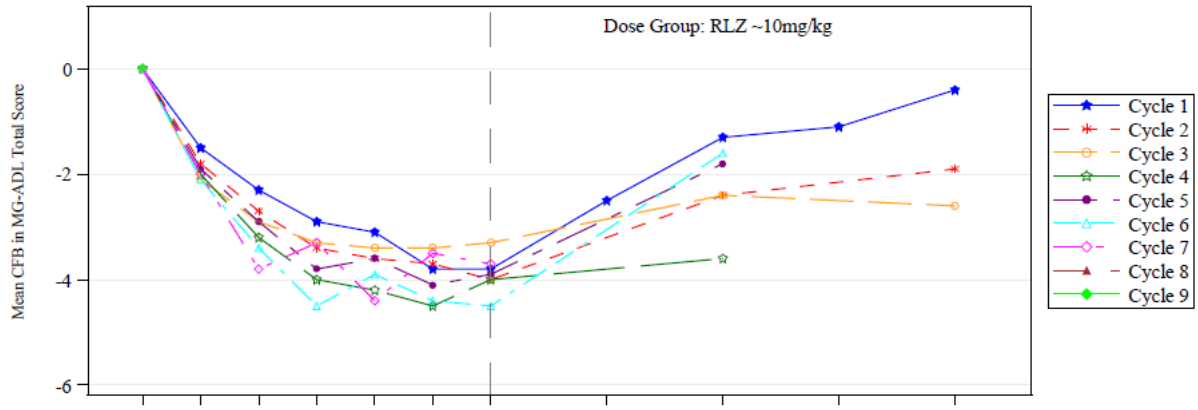
Note: Only the first 6 cycles are presented here; data for additional cycles can be found in ISE Table 3.1.1.1.

Source: ISE Table 3.1.1.1

図 3-3　サイクル別 MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量（Pool E1）

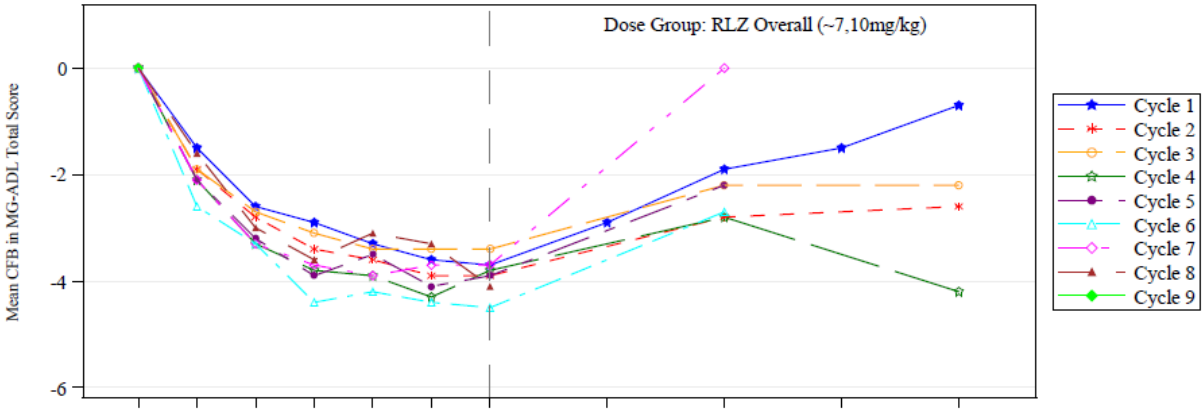


Day	1	8	15	22	29	36	43	57	71	85	99
Number of Participants at Visit											
Cycle 1	69	66	65	64	68	66	69	42	47	31	53
Cycle 2	62	55	56	55	61	57	62		37		20
Cycle 3	40	38	38	39	40	40	40		21		10
Cycle 4	32	32	32	32	31	31	32		12		3
Cycle 5	19	19	18	19	17	19	19		8		1
Cycle 6	13	12	13	13	13	13	13		2		
Cycle 7	9	9	9	9	9	9	9		2		1
Cycle 8	5	5	5	5	5	5	5				
Cycle 9	1	1	1	1	1	1	1				



Day	1	8	15	22	29	36	43	57	71	85	99
Number of Participants at Visit											
Cycle 1	58	54	52	54	55	51	58	38	38	26	41
Cycle 2	65	53	56	55	64	55	65		29		19
Cycle 3	58	56	57	58	57	55	58		27		11
Cycle 4	43	43	42	38	41	42	43		18		2
Cycle 5	32	29	31	31	31	29	32		5		
Cycle 6	19	18	19	17	19	19	19		5		
Cycle 7	6	6	5	6	5	6	6		2		
Cycle 8	2	2	2	2	2	2	2				
Cycle 9											

図 3-3　サイクル別 MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量（Pool E1）（続き）



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

~/≈=approximate dose; CFB=change from Baseline; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; RLZ=rozanolixizumab; RLZ overall=rozanolixizumab ≈7mg/kg and ≈10mg/kg combined
Source: ISE Figure 1.1.1

3.2.1.2　MG-C 総スコア

MG-C 総スコアは、最初の臨床症状に基づく治療サイクルの終了時（Day 43）に減少し、臨床的に意味のあるベースラインからの改善が認められた。反復治療サイクル後に Day 43 で一貫した臨床的改善が認められ、ロザノリキシズマブ各群及び全体で同様の傾向が認められた（表 3-6）。

ベースラインからの変化量は、後続の各サイクルにわたって一貫したプロファイル（早期低下が認められ、Day 29 から Day 43 の間に最大に達する）を示し（図 3-4）、同様のプロファイルがロザノリキシズマブ各群及び全体で認められた（ISE Table 3.2.1.2 及び Figure 1.2.1）。

Pool E3 を対象に解析を繰り返し、これらを支持する結果が示された（ISE Table 3.2.2.1、Table 3.2.2.2 及び Figure 1.2.2）。

表 3-6　Day 43 の MG-C 総スコア及びベースラインからの変化量（Pool E1、臨床症状に基づく治療サイクル 1～6）

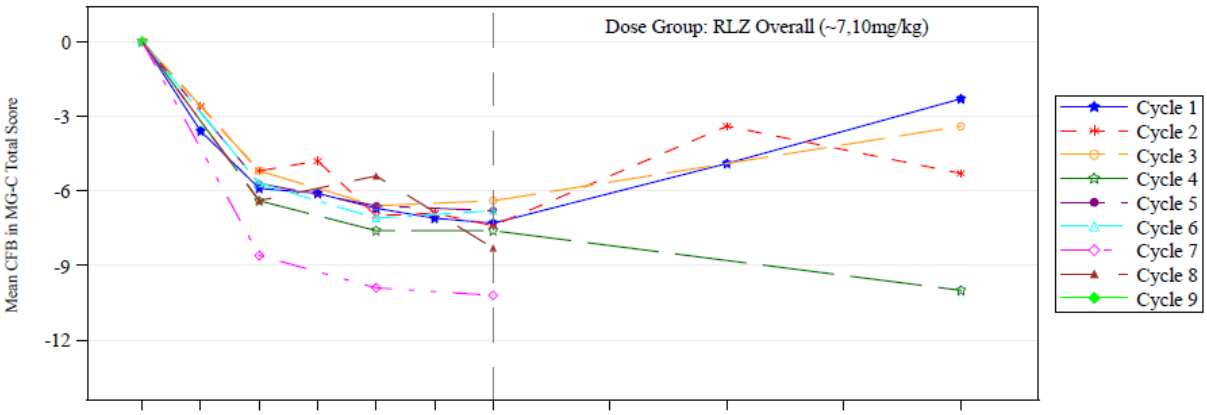
Treatment group/	RLZ ≈7mg/kg (N=69)				RLZ ≈10mg/kg (N=58)				RLZ Total (N=127)			
Timepoint	n	mean (SD)	median	min, max	n	mean (SD)	median	min, max	n	mean (SD)	median	min, max
Cycle 1												
Baseline (Obs.)	69	18.0 (6.7)	17.0	5, 34	58	16.7 (6.3)	16.0	4, 31	127	17.4 (6.5)	17.0	4, 34
Day 43 (CFB)	69	−7.0 (6.9)	−6.0	−28, 4	58	−7.7 (6.6)	−6.0	−27, 3	127	−7.3 (6.7)	−6.0	−28, 4
Cycle 2												
Baseline (Obs.)	62	15.8 (6.8)	15.5	1, 33	65	17.5 (7.3)	17.0	3, 36	127	16.7 (7.1)	16.0	1, 36
Day 43 (CFB)	61	−7.0 (6.3)	−7.0	−23, 7	65	−7.7 (6.9)	−7.0	−30, 2	126	−7.4 (6.6)	−7.0	−30, 7
Cycle 3												
Baseline (Obs.)	40	16.1 (7.3)	15.0	5, 42	58	16.6 (7.1)	15.5	4, 34	98	16.4 (7.1)	15.0	4, 42
Day 43 (CFB)	40	−6.8 (5.6)	−6.0	−19, 4	57	−6.1 (7.0)	−5.0	−26, 5	97	−6.4 (6.5)	−5.0	−26, 5
Cycle 4												
Baseline (Obs.)	32	15.3 (7.0)	14.0	6, 31	43	18.6 (7.1)	18.0	7, 34	75	17.2 (7.2)	16.0	6, 34
Day 43 (CFB)	32	−7.5 (6.4)	−7.0	−27, 2	43	−7.6 (8.2)	−7.0	−28, 6	75	−7.6 (7.4)	−7.0	−28, 6
Cycle 5												
Baseline (Obs.)	19	12.5 (6.0)	10.0	5, 25	31	18.0 (7.2)	17.0	4, 36	50	15.9 (7.2)	15.0	4, 36
Day 43 (CFB)	19	−6.5 (6.8)	−6.0	−24, 5	30	−7.0 (6.9)	−5.5	−22, 4	49	−6.8 (6.8)	−6.0	−24, 5
Cycle 6												
Baseline (Obs.)	13	14.5 (4.4)	16.0	5, 20	19	14.7 (8.7)	15.0	5, 35	32	14.7 (7.2)	15.0	5, 35
Day 43 (CFB)	13	−6.2 (6.9)	−10.0	−14, 6	18	−7.2 (8.9)	−5.5	−28, 7	31	−6.8 (8.0)	−6.0	−28, 7

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

Notes: Only the first 6 cycles are presented here; data for additional cycles can be found in ISE Table 3.2.1.1. Efficacy data collected at or after the time point of rescue use are excluded from the analysis with no imputation of missing data.

Source: ISE Table 3.2.1.1

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



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

~/≈=approximate dose; CFB=change from Baseline; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; RLZ=rozanolixizumab; RLZ overall=rozanolixizumab ≈7mg/kg and ≈10mg/kg combined
Note: Only graphical representation for RLZ total group is presented here; graphs by dose can be found in ISE Figure 1.2.1.
Source: ISE Figure 1.2.1

3.2.1.3　QMG 総スコア

MG-ADL 及び MG-C 総スコアと同様に、QMG 総スコアは最初の臨床症状に基づく治療サイクルの終了時（Day 43）に減少し、臨床的に意味のあるベースラインからの改善が認められた。反復治療サイクル後に Day 43 で一貫した臨床的改善が認められ、ロザノリキシズマブ各群及び全体で同様の傾向が認められた（表 3-7）。

ベースラインからの変化量は、後続の各サイクルにわたって一貫したプロファイル（早期低下が認められ、Day 29 から Day 43 の間に最大に達する）を示し（図 3-5）、同様のプロファイルがロザノリキシズマブ各群及び全体で認められた（ISE Table 3.3.1.2 及び Figure 1.3.1）。

Pool E3 を対象に解析を繰り返し、これらを支持する結果が示された（ISE Table 3.3.2.1、Table 3.3.2.2 及び Figure 1.3.2）。

表 3-7　Day 43 の QMG 総スコア及びベースラインからの変化量（Pool E1、臨床症状に基づく治療サイクル 1～6）

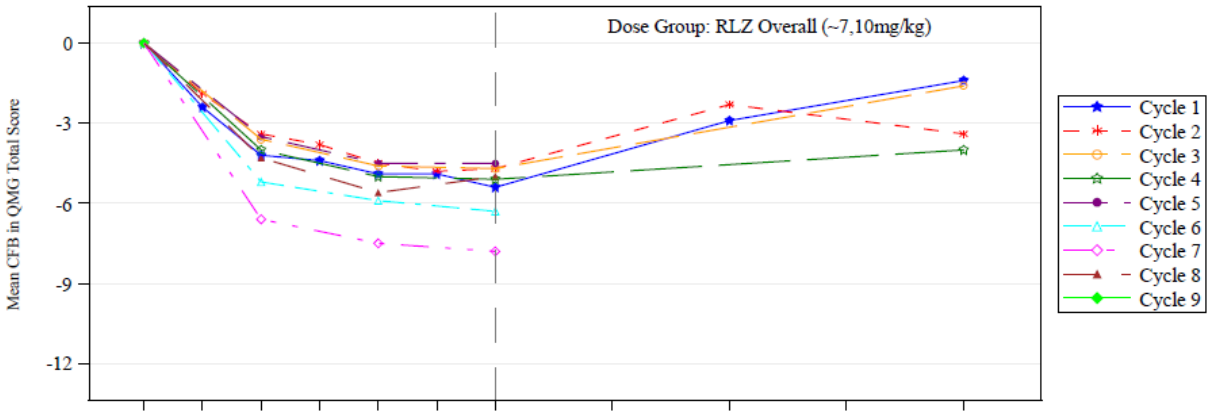
Treatment group/	RLZ ≈7mg/kg (N=69)				RLZ ≈10mg/kg (N=58)				RLZ Total (N=127)			
Timepoint	n	mean (SD)	median	min, max	n	mean (SD)	median	min, max	n	mean (SD)	median	min, max
Cycle 1												
Baseline (Obs.)	69	16.4 (4.1)	16.0	7, 27	58	16.0 (4.2)	15.0	8, 27	127	16.2 (4.1)	16.0	7, 27
Day 43 (CFB)	69	−4.9 (4.7)	−4.0	−18, 4	58	−5.9 (4.8)	−5.0	−18, 5	127	−5.4 (4.8)	−5.0	−18, 5
Cycle 2												
Baseline (Obs.)	61	14.8 (4.7)	14.0	5, 27	65	16.6 (4.5)	16.0	8, 28	126	15.7 (4.7)	15.0	5, 28
Day 43 (CFB)	61	−4.1 (4.6)	−4.0	−18, 7	64	−5.2 (4.7)	−4.0	−17, 6	125	−4.7 (4.7)	−4.0	−18, 7
Cycle 3												
Baseline (Obs.)	40	15.3 (6.0)	15.0	5, 39	58	16.1 (4.9)	16.0	4, 26	98	15.8 (5.4)	16.0	4, 39
Day 43 (CFB)	40	−5.3 (5.0)	−3.5	−19, 3	57	−4.3 (4.8)	−4.0	−16, 5	97	−4.7 (4.9)	−4.0	−19, 5
Cycle 4												
Baseline (Obs.)	32	14.1 (5.2)	13.5	3, 25	43	16.8 (5.1)	17.0	5, 30	75	15.7 (5.3)	16.0	3, 30
Day 43 (CFB)	31	−5.0 (4.7)	−4.0	−17, 1	43	−5.1 (5.4)	−4.0	−25, 3	74	−5.1 (5.1)	−4.0	−25, 3
Cycle 5												
Baseline (Obs.)	19	12.9 (5.1)	11.0	4, 21	32	16.5 (5.9)	15.0	4, 29	51	15.2 (5.8)	15.0	4, 29
Day 43 (CFB)	19	−4.4 (5.9)	−3.0	−17, 4	32	−4.6 (4.6)	−3.5	−17, 3	51	−4.5 (5.1)	−3.0	−17, 4
Cycle 6												
Baseline (Obs.)	13	15.3 (5.5)	17.0	5, 21	19	16.4 (7.6)	15.0	5, 31	32	15.9 (6.8)	17.0	5, 31
Day 43 (CFB)	13	−5.8 (5.6)	−5.0	−15, 3	19	−6.7 (6.9)	−6.0	−21, 3	32	−6.3 (6.4)	−5.5	−21, 3

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

Notes: Only the first 6 cycles are presented here; data for additional cycles can be found in ISE Table 3.3.1.1. Efficacy data collected at or after the time point of rescue use are excluded from the analysis with no imputation of missing data.

Source: ISE Table 3.3.1.1

図 3-5　サイクル別 QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量（Pool E1、全ロザノリキシズマブ群）



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

~/≈=approximate dose; CFB=change from Baseline; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; RLZ=rozanolixizumab; RLZ overall=rozanolixizumab ≈7mg/kg and ≈10mg/kg combined.
Note: Only representation for RLZ total groups is presented here; graphs by dose can be found in ISE Figure 1.3.1.
Source: ISE Figure 1.3.1

3.2.2　MG 症状 PRO スコアのベースラインからの変化量

3.2.2.1　MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコア

MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアは、最初の臨床症状に基づく治療サイクルの終了時（Day 43）に減少し、ベースラインから改善した。サイクル間で多少のばらつきが認められたものの、反復治療サイクル後に、MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアに一貫した改善が認められ、ロザノリキシズマブ各群及び全体で同様の傾向が認められた（表 3-8 及び図 3-6）。

ベースラインからの変化量は、後続の各サイクルにわたって一貫したプロファイルを示し（図 3-6）、同様のプロファイルがロザノリキシズマブ各群及び全体で認められた（ISE Table 3.4.1.2 及び Figure 1.4.1）。

Pool E3 を対象に解析を繰り返し、これらを支持する結果が示された（ISE Table 3.4.2.1、Table 3.4.2.2 及び Figure 1.4.2）。

表 3-8　Day 43 の MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコア及びベースラインからの変化量（Pool E1、臨床症状に基づく治療サイクル 1～6）

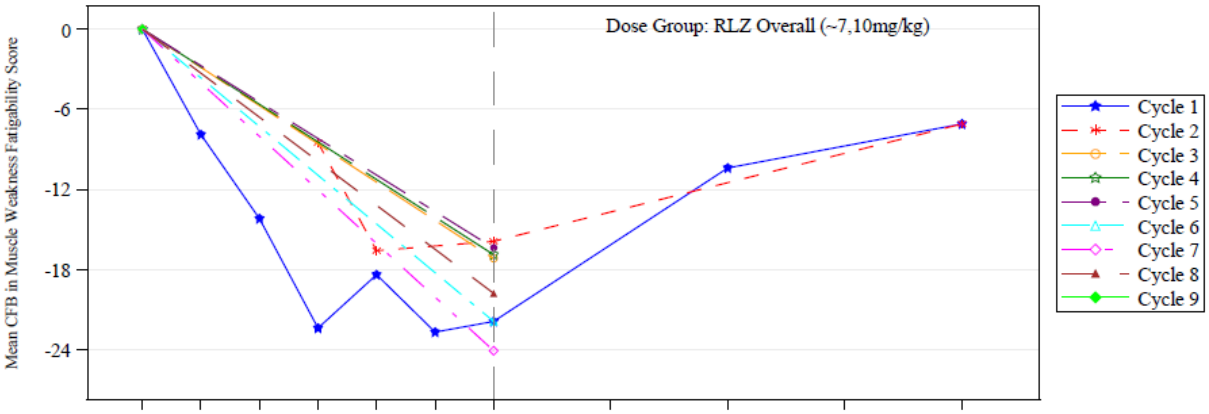
Treatment group/	RLZ ≈7mg/kg (N=69)				RLZ ≈10mg/kg (N=58)				RLZ Total (N=127)			
Timepoint	n	mean (SD)	median	min, max	n	mean (SD)	median	min, max	n	mean (SD)	median	min, max
Cycle 1												
Baseline (Obs.)	69	50.8 (26.9)	47.2	6, 100	58	48.2 (22.5)	48.6	6, 100	127	49.6 (24.9)	47.2	6, 100
Day 43 (CFB)	69	−20.2 (25.1)	−16.7	−100, 25	56	−24.0 (20.8)	−20.8	−69, 25	125	−21.9 (23.3)	−16.7	−100, 25
Cycle 2												
Baseline (Obs.)	62	45.7 (22.7)	47.2	0, 100	64	42.7 (24.8)	38.9	3, 100	126	44.2 (23.7)	43.1	0, 100
Day 43 (CFB)	61	−14.4 (19.3)	−11.1	−67, 33	62	−17.4 (20.5)	−13.9	−81, 33	123	−15.9 (19.9)	−13.9	−81, 33
Cycle 3												
Baseline (Obs.)	40	45.7 (24.4)	47.2	6, 100	58	46.2 (23.1)	43.1	6, 100	98	46.0 (23.5)	44.4	6, 100
Day 43 (CFB)	40	−17.0 (15.9)	−13.9	−56, 22	58	−17.4 (21.8)	−13.9	−75, 19	98	−17.2 (19.5)	−13.9	−75, 22
Cycle 4												
Baseline (Obs.)	32	45.7 (22.5)	45.8	14, 97	43	47.9 (23.3)	52.8	8, 94	75	47.0 (22.8)	47.2	8, 97
Day 43 (CFB)	31	−18.2 (19.1)	−16.7	−69, 8	43	−16.0 (18.4)	−13.9	−61, 14	74	−16.9 (18.6)	−13.9	−69, 14
Cycle 5												
Baseline (Obs.)	19	37.6 (19.8)	30.6	8, 86	32	47.9 (22.0)	50.0	8, 94	51	44.1 (21.6)	41.7	8, 94
Day 43 (CFB)	19	−15.5 (16.2)	−13.9	−47, 11	32	−16.9 (19.1)	−11.1	−78, 14	51	−16.4 (17.9)	−11.1	−78, 14
Cycle 6												
Baseline (Obs.)	12	50.2 (23.4)	55.6	19, 100	19	42.8 (23.1)	36.1	14, 89	31	45.7 (23.2)	38.9	14, 100
Day 43 (CFB)	12	−20.6 (18.5)	−19.4	−61, −6	19	−22.7 (20.9)	−16.7	−83, 6	31	−21.9 (19.7)	−16.7	−83, 6

≈=approximate dose; CFB=change from Baseline; max=maximum; min=minimum; MG=myasthenia gravis; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; Obs=observed values; PRO=patient-reported outcome; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation

Notes: Only the first 6 cycles are presented here; data for additional cycles can be found in ISE Table 3.4.1.1. Efficacy data collected at or after the time point of rescue use are excluded from the analysis with no imputation of missing data.

Source: ISE Table 3.4.1.1

図 3-6　サイクル別 MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアのベースラインからの平均変化量（Pool E1、全ロザノリキシズマブ群）



Day	1	8	15	22	29	36	43	57	71	85	99
Number of Participants at Visit											
Cycle 1	127	91	88	59	94	43	125		73		92
Cycle 2	126			37	14	1	123				16
Cycle 3	98						98				
Cycle 4	75						74				
Cycle 5	51						51				
Cycle 6	31						31				
Cycle 7	15						15				
Cycle 8	7						7				
Cycle 9	1						1				

~/≈=approximate dose; CFB=change from Baseline; MG=myasthenia gravis; PRO=patient-reported outcome; RLZ=rozanolixizumab; RLZ overall=rozanolixizumab ≈7mg/kg and ≈10mg/kg combined
Note: Only representation for RLZ total group is presented here; graphs by dose can be found in ISE Figure 1.4.1.
Source: ISE Figure 1.4.1

3.2.2.2　MG 症状 PRO 身体疲労スコア

MG 症状 PRO 身体疲労スコアは、最初の臨床症状に基づく治療サイクルの終了時（Day 43）に減少し、ベースラインから改善した。サイクル間で多少のばらつきが認められたものの、反復治療サイクル後に、MG 症状 PRO 身体疲労スコアに一貫した臨床的改善が認められ、ロザノリキシズマブ各群及び全体で同様の傾向が認められた（表 3-9 及び図 3-7）。

ベースラインからの変化量は、後続の各サイクルにわたって一貫したプロファイルを示し（図 3-7）、同様のプロファイルがロザノリキシズマブ各群及び全体で認められた（ISE Table 3.5.1.2 及び Figure 1.5.1）。

Pool E3 を対象に解析を繰り返し、これらを支持する結果が示された（ISE Table 3.5.2.1、Table 3.5.2.2 及び Figure 1.5.2）。

表 3-9　Day 43 の MG 症状 PRO 身体疲労スコア及びベースラインからの変化量（Pool E1、臨床症状に基づく治療サイクル 1～6）

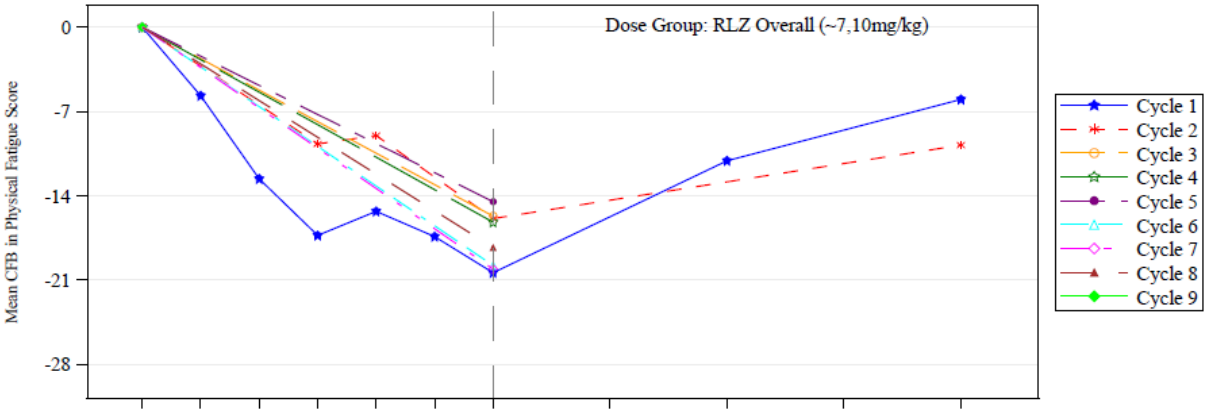
Treatment group/	RLZ ≈7mg/kg (N=69)				RLZ ≈10mg/kg (N=58)				RLZ Total (N=127)			
Timepoint	n	mean (SD)	median	min, max	n	mean (SD)	median	min, max	n	mean (SD)	median	min, max
Cycle 1												
Baseline (Obs.)	69	53.2 (28.0)	50.0	5, 100	58	52.3 (25.6)	49.2	2, 100	127	52.3 (26.9)	50.0	2, 100
Day 43 (CFB)	69	−17.5 (20.4)	−13.3	−87, 20	56	−23.9 (21.0)	−21.7	−93, 13	125	−20.4 (20.9)	−16.7	−93, 20
Cycle 2												
Baseline (Obs.)	62	49.1 (26.4)	48.3	0, 100	64	45.5 (24.6)	43.3	5, 100	126	47.3 (25.5)	44.2	0, 100
Day 43 (CFB)	61	−14.5 (19.5)	−13.3	−70, 50	63	−17.4 (18.8)	−13.3	−73, 15	123	−15.9 (19.1)	−13.3	−73, 50
Cycle 3												
Baseline (Obs.)	40	48.8 (26.9)	49.2	7, 100	58	49.9 (26.1)	48.3	2, 100	98	49.4 (26.3)	48.3	2, 100
Day 43 (CFB)	40	−15.5 (18.2)	−13.3	−72, 23	58	−15.8 (19.5)	−12.5	−77, 13	98	−15.7 (18.9)	−13.3	−77, 23
Cycle 4												
Baseline (Obs.)	32	50.1 (24.4)	52.5	8, 100	43	49.9 (23.9)	50.0	8, 95	75	50.0 (24.0)	50.0	8, 100
Day 43 (CFB)	31	−17.1 (20.2)	−15.0	−70, 8	43	−15.5 (21.1)	−8.3	−80, 12	74	−16.2 (20.6)	−10.0	−80, 12
Cycle 5												
Baseline (Obs.)	19	42.0 (22.9)	38.3	10, 100	32	50.7 (23.1)	50.8	10, 88	51	47.5 (23.1)	46.7	10, 100
Day 43 (CFB)	19	−15.2 (23.8)	−13.3	−58, 25	32	−14.2 (18.1)	−8.3	−77, 13	51	−14.5 (20.2)	−10.0	−77, 25
Cycle 6												
Baseline (Obs.)	12	48.5 (25.7)	45.8	18, 100	19	48.6 (24.8)	51.7	7, 90	31	48.5 (24.8)	48.3	7, 100
Day 43 (CFB)	12	−20.8 (17.7)	−20.8	−53, 7	19	−19.2 (26.2)	−11.7	−88, 10	31	−19.8 (22.9)	−15.0	−88, 10

≈=approximate dose; CFB=change from Baseline; max=maximum; min=minimum; MG=myasthenia gravis; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; Obs=observed values; PRO=patient-reported outcome; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation

Notes: Only the first 6 cycles are presented here; data for additional cycles can be found in ISE Table 3.5.1.1. Efficacy data collected at or after the time point of rescue use are excluded from the analysis with no imputation of missing data.

Source: ISE Table 3.5.1.1

図 3-7　サイクル別 MG 症状 PRO 身体疲労スコアのベースラインからの平均変化量（Pool E1、全ロザノリキシズマブ群）



Day	1	8	15	22	29	36	43	57	71	85	99
Number of Participants at Visit											
Cycle 1	127	91	88	59	94	43	125		73		92
Cycle 2	126			37	13	1	123				16
Cycle 3	98						98				
Cycle 4	75						74				
Cycle 5	51						51				
Cycle 6	31						31				
Cycle 7	15						15				
Cycle 8	7						7				
Cycle 9	1						1				

~/≈=approximate dose; CFB=change from Baseline; MG=myasthenia gravis; PRO=patient-reported outcome; RLZ=rozanolixizumab; RLZ overall=rozanolixizumab ≈7mg/kg and ≈10mg/kg combined
Note: Only representation for RLZ total groups is presented here; graphs by dose can be found in ISE Figure 1.5.1.
Source: ISE Figure 1.5.1

3.2.2.3　MG 症状 PRO 球筋力低下スコア

MG 症状 PRO 球筋力低下スコアは、最初の臨床症状に基づく治療サイクルの終了時（Day 43）に減少し、ベースラインから改善した。サイクル間で多少のばらつきが認められたものの、反復治療サイクル後に、Day 43 で一貫した臨床的改善が認められ、ロザノリキシズマブ各群及び全体で同様の傾向が認められた（表 3-10 及び図 3-8）。

ベースラインからの変化量は、後続の各サイクルにわたって一貫したプロファイルを示し（図 3-8）、同様のプロファイルがロザノリキシズマブ各群及び全体で認められた（ISE Table 3.6.1.2 及び Figure 1.6.1）。

Pool E3 を対象に解析を繰り返し、これらを支持する結果が示された（ISE Table 3.6.2.1、Table 3.6.2.2 及び Figure 1.6.2）。

表 3-10　Day 43 の MG 症状 PRO 球筋力低下スコア及びベースラインからの変化量（Pool E1、臨床症状に基づく治療サイクル 1～6）

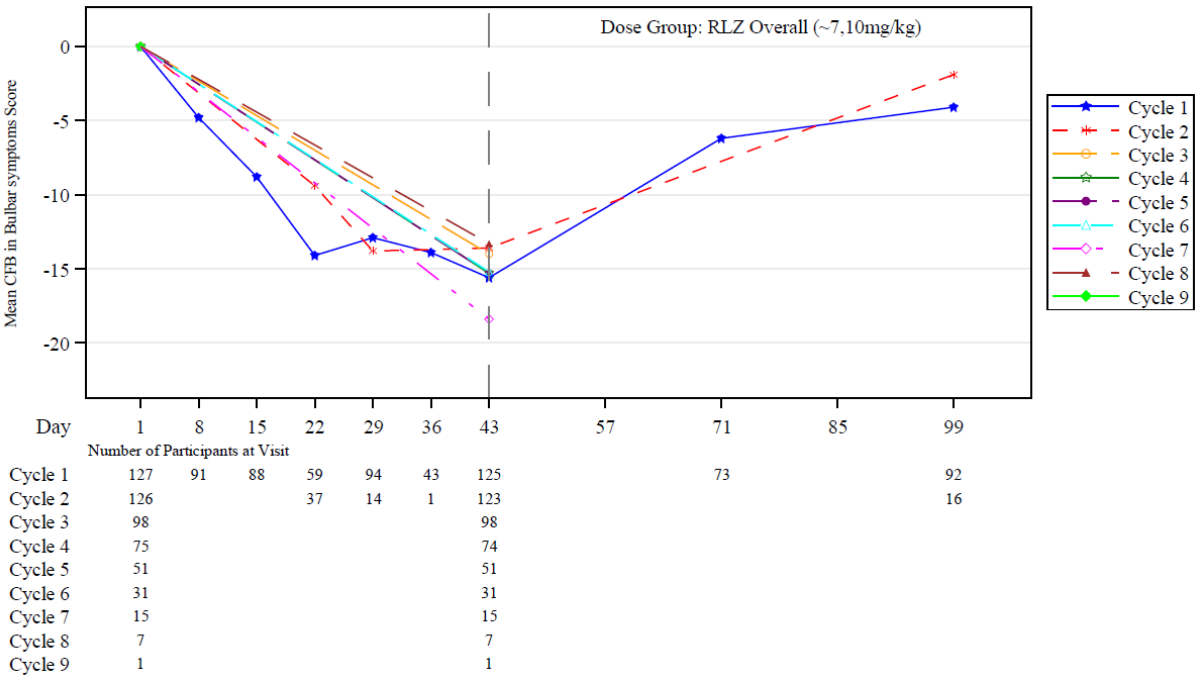
Treatment group/	RLZ ≈7mg/kg (N=69)				RLZ ≈10mg/kg (N=58)				RLZ Total (N=127)			
Timepoint	n	mean (SD)	median	min, max	n	mean (SD)	median	min, max	n	mean (SD)	median	min, max
Cycle 1												
Baseline (Obs.)	69	30.6 (24.3)	26.7	0, 83	58	27.1 (20.1)	26.7	0, 80	127	29.0 (22.5)	26.7	0, 83
Day 43 (CFB)	69	−16.5 (19.7)	−10.0	−83, 13	56	−14.5 (18.4)	−10.0	−70, 33	125	−15.6 (19.1)	−10.0	−83, 33
Cycle 2												
Baseline (Obs.)	62	28.9 (23.7)	23.3	0, 93	64	26.4 (22.1)	20.0	0, 83	126	27.6 (22.8)	20.0	0, 93
Day 43 (CFB)	61	−11.9 (19.8)	−6.7	−87, 33	62	−15.3 (19.6)	−6.7	−70, 13	123	−13.6 (19.7)	−6.7	−87, 33
Cycle 3												
Baseline (Obs.)	40	28.0 (26.8)	21.7	0, 100	58	28.2 (20.8)	25.0	0, 83	98	28.1 (23.3)	23.3	0, 100
Day 43 (CFB)	40	−13.8 (17.5)	−6.7	−60, 13	58	−14.2 (16.4)	−6.7	−60, 3	98	−14.0 (16.8)	−6.7	−60, 13
Cycle 4												
Baseline (Obs.)	32	27.3 (22.8)	26.7	0, 77	43	32.2 (22.9)	30.0	3, 83	75	30.1 (22.8)	26.7	0, 83
Day 43 (CFB)	31	−14.5 (18.2)	−10.0	−60, 17	43	−15.9 (21.1)	−10.0	−73, 10	74	−15.3 (19.8)	−10.0	−73, 17
Cycle 5												
Baseline (Obs.)	19	21.1 (27.3)	10.0	0, 100	32	33.9 (24.4)	30.0	0, 97	51	29.1 (26.0)	20.0	0, 100
Day 43 (CFB)	19	−9.1 (17.0)	−3.3	−53, 13	32	−19.0 (23.0)	−10.0	−90, 7	51	−15.3 (21.4)	−6.7	−90, 13
Cycle 6												
Baseline (Obs.)	12	31.4 (25.0)	23.3	0, 80	19	23.9 (21.5)	16.7	0, 77	31	26.8 (22.8)	20.0	0, 80
Day 43 (CFB)	12	−15.6 (15.3)	−15.0	−37, 3	19	−14.9 (21.5)	−10.0	−77, 17	31	−15.2 (19.1)	−13.3	−77, 17

≈=approximate dose; CFB=change from Baseline; max=maximum; min=minimum; MG=myasthenia gravis; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; Obs=observed values; PRO=patient-reported outcome; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation

Notes: Only the first 6 cycles are presented here; data for additional cycles can be found in ISE Table 3.6.1.1. Efficacy data collected at or after the time point of rescue use are excluded from the analysis with no imputation of missing data.

Source: ISE Table 3.6.1.1

図 3-8　サイクル別 MG 症状 PRO 球筋力低下スコアのベースラインからの平均変化量（Pool E1、全ロザノリキシズマブ群）



Day	1	8	15	22	29	36	43	57	71	85	99
Number of Participants at Visit											
Cycle 1	127	91	88	59	94	43	125		73		92
Cycle 2	126			37	14	1	123				16
Cycle 3	98						98				
Cycle 4	75						74				
Cycle 5	51						51				
Cycle 6	31						31				
Cycle 7	15						15				
Cycle 8	7						7				
Cycle 9	1						1				

~/≈=approximate dose; CFB=change from Baseline; MG=myasthenia gravis; PRO=patient-reported outcome; RLZ=rozanolixizumab; RLZ overall=rozanolixizumab ≈7mg/kg and ≈10mg/kg combined
Note: Only representation for RLZ total groups is presented here; graphs by dose can be found in ISE Figure 1.6.1.
Source: ISE Figure 1.6.1

3.2.3　MG-ADL、MG-C、QMG レスポンダー

Pool E1 及び Pool E3 を対象に、Day 43 及び各評価時点の MG-ADL、MG-C 及び QMG レスポンダーの割合を以下に示した。

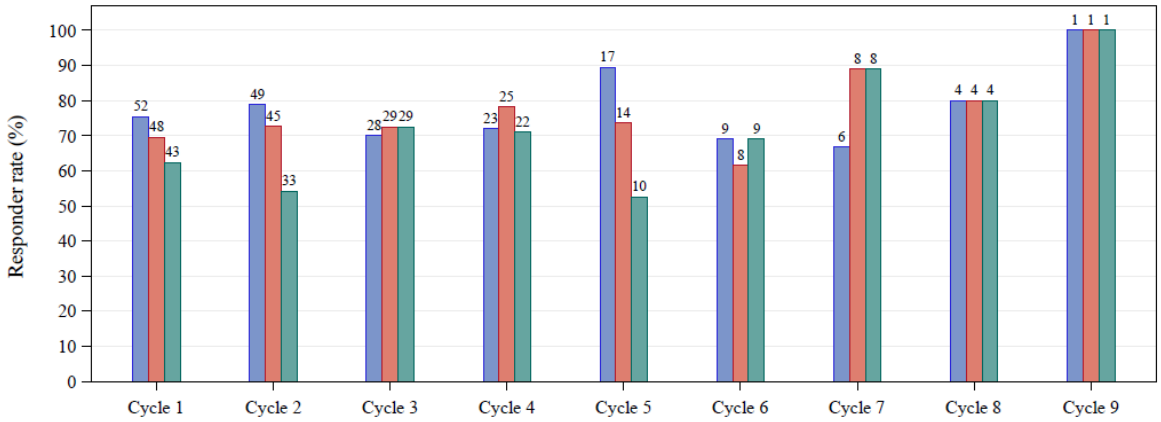
	Pool E1		Pool E3	
	at Day 43	at each schedule assessment	at Day 43	at each schedule assessment
MG-ADL	ISE Table 3.7.1.1	ISE Table 3.7.1.2	ISE Table 3.7.2.1	ISE Table 3.7.2.2
MG-C	ISE Table 3.8.1.1	ISE Table 3.8.1.2	ISE Table 3.8.2.1	ISE Table 3.8.2.2
QMG	ISE Table 3.9.1.1	ISE Table 3.9.1.2	ISE Table 3.9.2.1	ISE Table 3.9.2.2

サイクル 1 で評価した各スコアで Day 43 のレスポンダーの割合が高かった（全体集団で MG-ADL のレスポンダーの割合が 74.0%、MG-C が 73.2%及び QMG が 68.5%）。投与群間及びサイクル間でわずかにばらつきが認められたものの、レスポンダーの割合は反復治療サイクル後も一貫して高かった（図 3-9）。

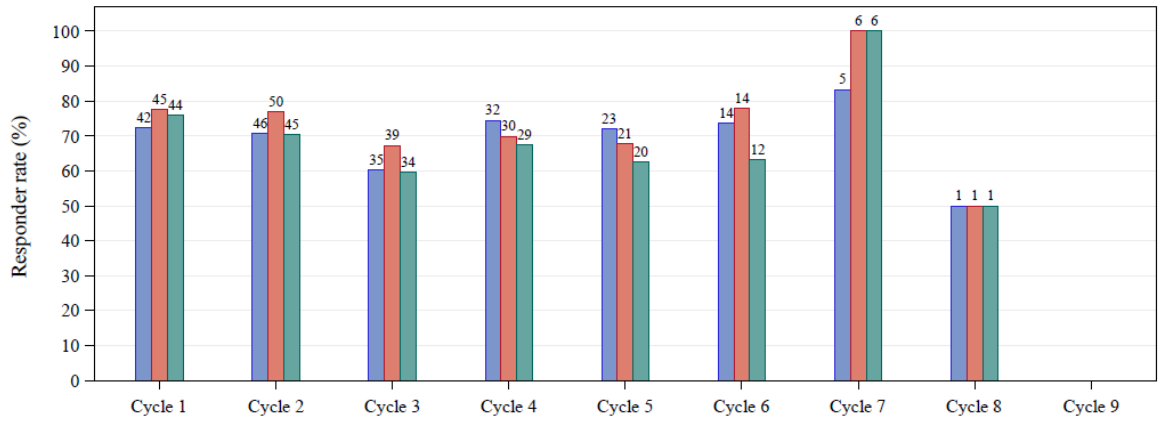
Pool E3 を対象に解析を繰り返し、これらを支持する結果が示された（ISE Figure 2.1.2）。

図 3-9　サイクル別の Day 43 の MG-ADL、MG-C 及び QMG レスポンダーの割合（Pool E1）

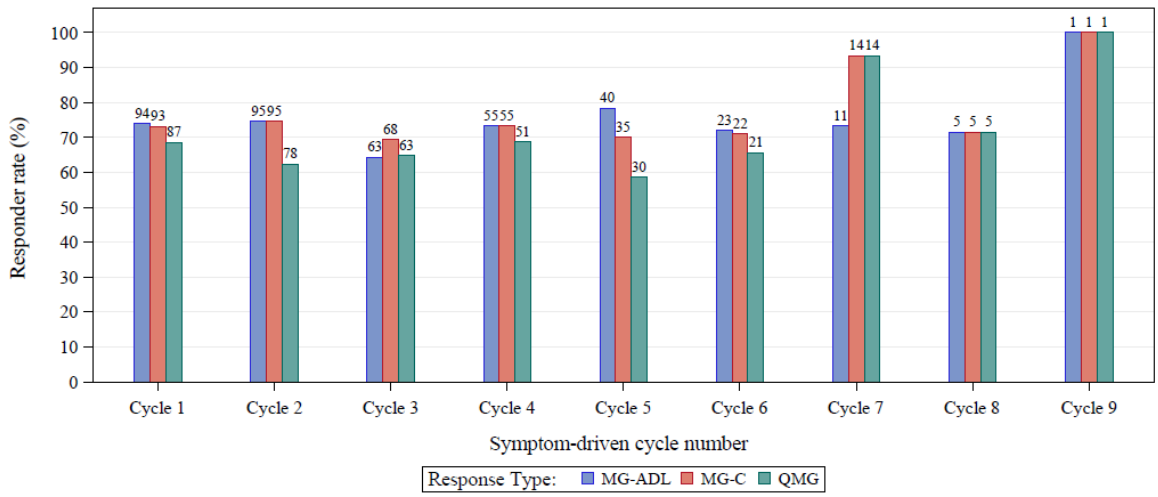
ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群



ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群



全ロザノリキシズマブ群



MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis

Note: Numbers on top of bar represents the number of study participants with a response.

Source: ISE Figure 2.1.1

3.2.4 MG 症状 PRO レスポンダーの割合

サイクル 1 の Day 43 に認められた各 MG 症状 PRO スコアのレスポンダーの割合は、投与群間及びサイクル間で多少のばらつきが認められたものの、反復治療サイクルを通して一貫性が認められた（表 3-11）。欠測データを有する被験者をノンレスポンダーとして解析を繰り返し、これらを支持する結果が示された（ISE Table 3.4.3.2、Table 3.5.3.2 及び Table 3.6.3.2）。

表 3-11 サイクル別の MG 症状 PRO のレスポンダーの割合（測定データ、Pool E1）

	Muscle Weakness fatigability			Physical Fatigue			Bulbar Muscle Weakness		
	RLZ ≈7mg/kg	RLZ ≈10mg/kg	RLZ total	RLZ ≈7mg/kg	RLZ ≈10mg/kg	RLZ total	RLZ ≈7mg/kg	RLZ ≈10mg/kg	RLZ total
Symptom-driven cycle	n/Nsub (%)	n/Nsub (%)	n/Nsub (%)	n/Nsub (%)	n/Nsub (%)	n/Nsub (%)	n/Nsub (%)	n/Nsub (%)	n/Nsub (%)
Cycle 1	37/69 (53.6)	35/56 (62.5)	72/125 (57.6)	24/69 (34.8)	31/56 (55.4)	55/125 (44.0)	22/69 (31.9)	18/56 (32.1)	40/125 (32.0)
Cycle 2	20/61 (32.8)	28/62 (45.2)	48/123 (39.0)	22/61 (36.1)	26/62 (41.9)	48/123 (39.0)	16/61 (26.2)	21/62 (33.9)	37/123 (30.1)
Cycle 3	19/40 (47.5)	25/58 (43.1)	44/98 (44.9)	12/40 (30.0)	19/58 (32.8)	31/98 (31.6)	14/40 (35.0)	14/58 (24.1)	28/98 (28.6)
Cycle 4	16/31 (51.6)	19/43 (44.2)	35/74 (47.3)	12/31 (38.7)	13/43 (30.2)	25/74 (33.8)	12/31 (38.7)	15/43 (34.9)	27/74 (36.5)
Cycle 5	8/19 (42.1)	13/32 (40.6)	21/51 (41.2)	8/19 (42.1)	12/32 (37.5)	20/51 (39.2)	5/19 (26.3)	13/32 (40.6)	18/51 (35.3)
Cycle 6	7/12 (58.3)	11/19 (57.9)	18/31 (58.1)	6/12 (50.0)	8/19 (42.1)	14/31 (45.2)	5/12 (41.7)	5/19 (26.3)	10/31 (32.3)

≈=approximate dose; MG=myasthenia gravis; n=number of study participants included in the analysis; Nsub=number of participants who have completed the individual timepoint MG Symptoms PRO; PRO=patient-reported outcome; RLZ=rozanolixizumab

Notes:

MG Symptom PRO Muscle Weakness Fatigability responder was defined as participants with a ≥16.67-point improvement from Baseline. MG Symptom PRO Physical Fatigue and Bulbar Muscle Weakness responder were both defined as study participants with a ≥20 points improvement from Baseline.

Percentages are based on Nsub.

Only the first 6 cycles are presented here; data for additional cycles can be found in ISE Tables.

Source: ISE Table 3.4.3.1; Table 3.5.3.1; Table 3.6.3.1

3.2.5 Minimal symptom expression

最初のサイクル期間中に、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の 18 例（26.1%）及び 10mg/kg 群の 17 例（29.3%）が MSE（いずれかの評価時点で MG-ADL 総スコア 0 又は 1 ポイント）を達成した。サイクル 2～6 のロザノリキシズマブの投与期間中、一貫して被験者（全体集団）の 25%～41%が MSE を達成した（ISE Table 3.10.1）。

Pool E3 を対象に解析を繰り返し、これらを支持する結果が示された（ISE Table 3.10.2）。

3.2.6 投与早期の MG-ADL レスポンダー及び MG-ADL 奏効までの期間

最初のサイクルで、ロザノリキシズマブの初回投与後早期（Day 8）に 39.2%の被験者で奏効が認められた。反復治療サイクルを通して投与後早期に一貫して奏効が認められた（サイクル 2：49.1%、サイクル 3：44.7%、サイクル 4：52.0%、サイクル 5：50.0%、サイクル 6：50.0%）（ISE Table 3.7.1.2）。Pool E3 を対象とした解析結果も、Pool E1 の結果と同様であった（ISE Table 3.7.2.2）。

最初の臨床症状に基づく治療サイクルにおける、MG-ADL 奏効までの期間の推定値（中央値）は約 2 週間であり、2 週間後に奏効が認められる確率が 50%であることが示された。この期間はロザノリキシズマブの 2 回の投与と同一である（表 3-12 及び図 3-10）。サイクル 6 までに認められた奏効までの期間の推定値（中央値）も同様に約 2 週間であった（サイクル 4 で期間がわずかに短かった）。MG-ADL 奏効までの期間の推定値（中央値）は、ロザノリキシズマブ各群と全体集団で同程度であった（表 3-12 及び ISE Figure 3.1.1）。

Pool E3 を対象に解析を繰り返し、これらを支持する結果が示された（ISE Table 3.7.2.2 及び Figure 3.1.2）。

表 3-12　サイクル別の MG-ADL 奏効までの期間（Pool E1）

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

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

a Kaplan-Meier estimate.

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

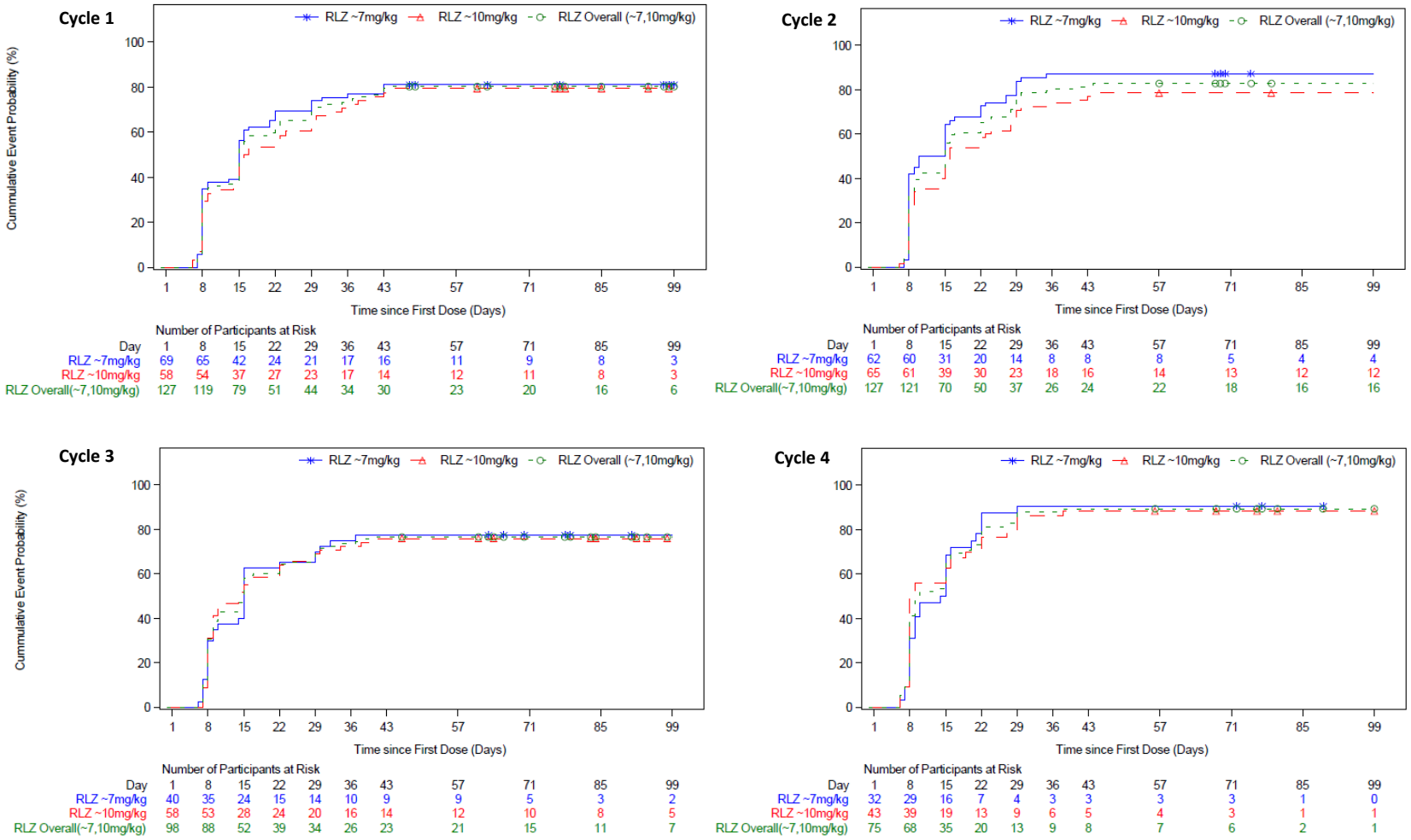
Note:

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

Cycles subsequent to Cycle 6 are presented in ISE Table 3.11.1.

Source: ISE Table 3.11.1

図 3-10　サイクル別の MG-ADL 奏効までの期間（Pool E1）



~/≈=approximate dose; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; RLZ=rozanolixizumab; RLZ overall=rozanolixizumab ≈7mg/kg and ≈10mg/kg combined

Notes: A responder is defined as a participant with at least 2.0-point improvement in MG-ADL from Baseline at the given visit without the use of rescue therapy. Symbols represent censored participants. Cycles subsequent to Cycle 4 are presented in ISE Figure 3.1.1.

Source: ISE Figure 3.1.1

3.2.7 無治療間隔（臨床症状に基づく治療サイクルまでの期間）

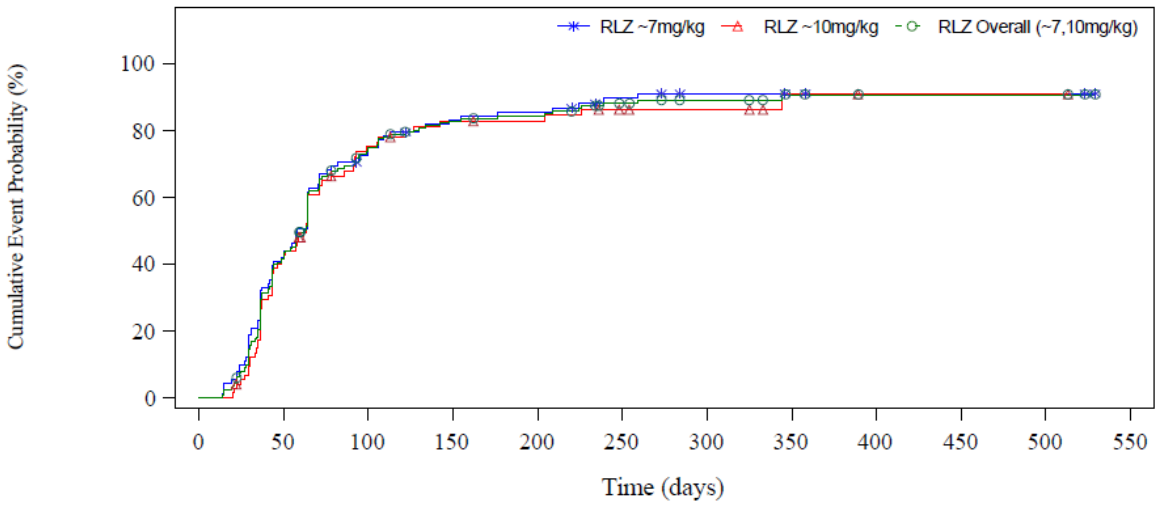
ロザノリキシズマブの無治療間隔（ロザノリキシズマブの最終投与から次の臨床症状に基づく治療サイクルの初回投与までの期間）を検討するため、Pool E2 を対象に Kaplan Meier 解析を実施した。最初の臨床症状に基づく治療サイクルまでのロザノリキシズマブの無治療間隔の推定値（中央値）は約 9 週間（63 日間）であった。ロザノリキシズマブの無治療間隔は、次のサイクル（2 回目の臨床症状に基づく治療サイクル）（表 3-13 及び図 3-11）でも 9 週間を維持した。被験者が 15 週間（105 日間）以上の無治療間隔を達成する確率は 25%超であり（表 3-13）、これはロザノリキシズマブ投与による効果の持続性を反映している。治療サイクル数が多い被験者では、無治療間隔は安定したまま推移した（5～7 週間）。

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

サイクル期間の中央値（サイクル 1 開始からサイクル 2 開始まで）は 14 週間（98 日間）であり、無治療間隔約 9 週間に相当する（Pool S1、M 2.7.4.1.2.2 項及び ISS Table 4.7.1.1）。後続の治療サイクルにおいても同様の結果が一貫して認められた。

図 3-11　臨床症状に基づく治療サイクルまでの期間（Kaplan Meier 曲線、Pool E2）

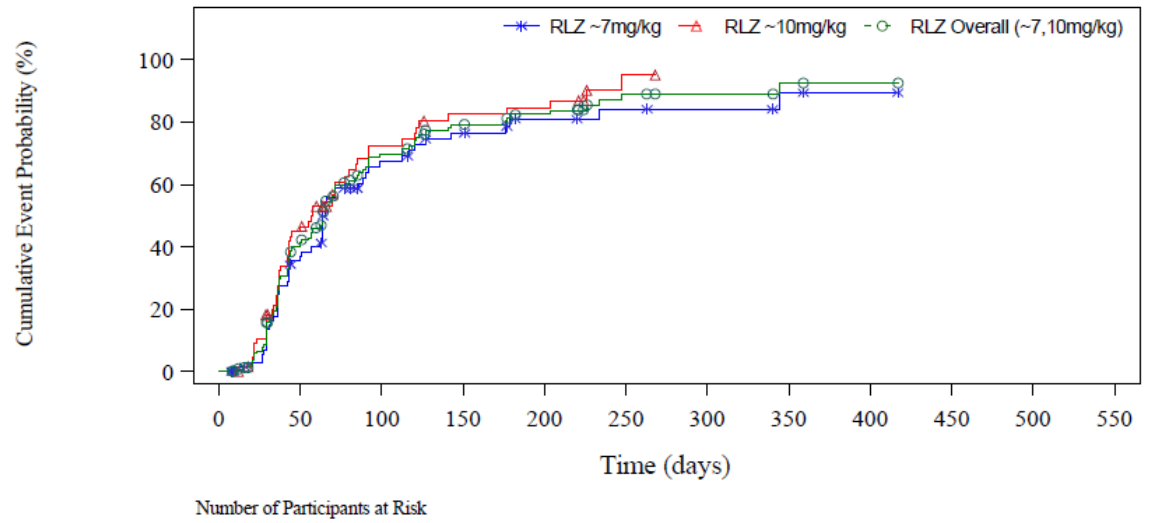
- 最初の臨床症状に基づく治療サイクルまでの期間



Number of Participants at Risk

Day	1	28	50	100	150	180	200	250	300	350	400	450	500	550
~7mg/kg	91	81	53	24	14	12	12	7	4	3	2	2	2	0
~10mg/kg	76	70	44	17	11	10	10	6	5	2	1	1	1	0
Overall (~7,10mg/kg)	167	151	97	41	25	22	22	13	9	5	3	3	3	0

- 最初と 2 回目の間の臨床症状に基づく治療サイクルまでの期間 – 2 回目の治療サイクルを実施中／待機している被験者

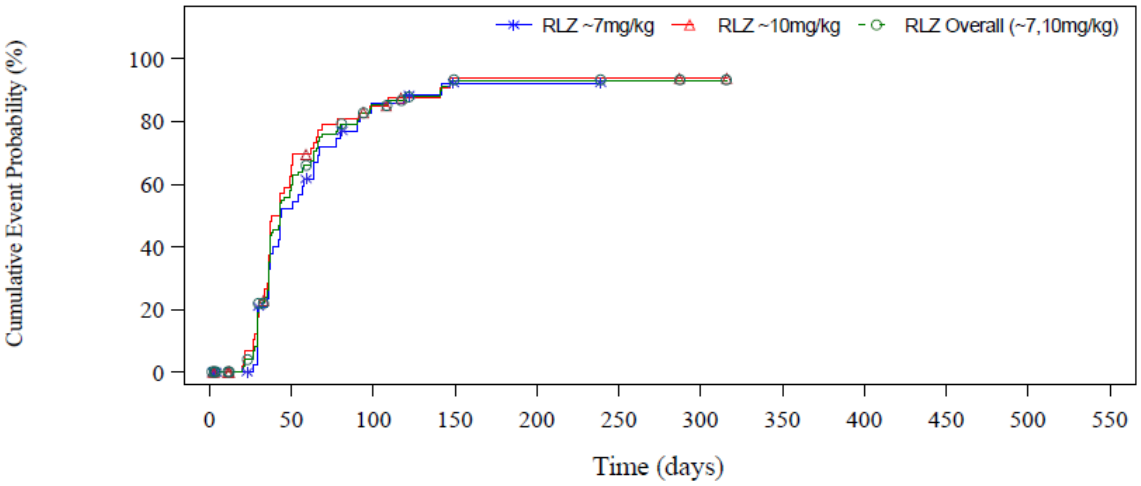


Number of Participants at Risk

Day	1	28	50	100	150	180	200	250	300	350	400	450	500	550
~7mg/kg	76	69	46	19	12	8	7	5	4	2	1	0	0	0
~10mg/kg	68	59	35	14	8	7	7	1	0	0	0	0	0	0
Overall (~7,10mg/kg)	144	128	81	33	20	15	14	6	4	2	1	0	0	0

図 3-11　臨床症状に基づく治療サイクルまでの期間（Kaplan Meier 曲線、Pool E2）（続き）

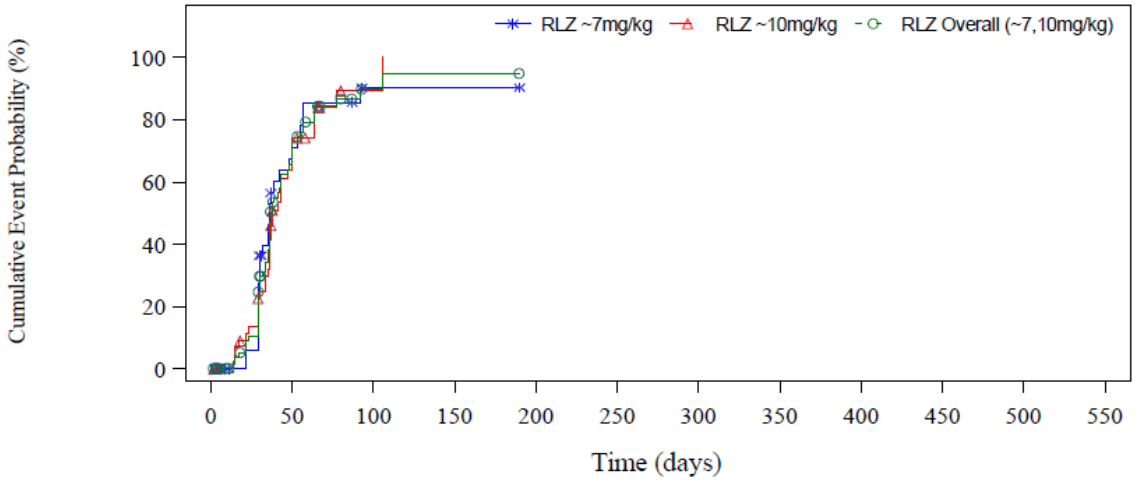
- 2 回目と 3 回目の間の臨床症状に基づく治療サイクルまでの期間 – 3 回目の治療サイクルを実施中／待機している被験者



Number of Participants at Risk

Day	1	28	50	100	150	180	200	250	300	350	400	450	500	550
~7mg/kg	47	42	20	5	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
~10mg/kg	62	51	21	7	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0
Overall (~7,10mg/kg)	109	93	41	12	3	3	3	2	1	0	0	0	0	0

- 3 回目と 4 回目の間の臨床症状に基づく治療サイクルまでの期間 – 4 回目の治療サイクルを実施中／待機している被験者



Number of Participants at Risk

Day	1	28	50	100	150	180	200	250	300	350	400	450	500	550
~7mg/kg	38	31	9	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
~10mg/kg	49	38	14	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Overall (~7,10mg/kg)	87	69	23	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0

~/≈=approximate dose; RLZ=rozanolixizumab; RLZ overall=rozanolixizumab ≈7mg/kg and ≈10mg/kg combined
The treatment group is the last one before 1st/2nd symptom-driven cycle. Participants without a symptom-driven cycle after rozanolixizumab are censored at time of dropping-out, data cutoff date, or end of the study (MG0003 or MG0007). Symbols represent censored participants.
Source: ISE Figure 3.2.1, Figure 3.2.2, Figure 3.2.3, Figure 3.2.4

表 3-13 臨床症状に基づく治療サイクルまでの期間の中央値（Kaplan-Meier による推定値）（ロザノリキシズマブ合計、Pool E2）

	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4
First cycle				
n	167	—	—	—
Median[a] (Q1,Q3)	63 (36, 105)	—	—	—
censored[b]	23	—	—	—
Participants had 1st cycle and having/waiting 2nd cycle				
N	144	144	—	—
Median[a] (Q1,Q3)	51 (36, 72)	64 (36, 121)	—	—
censored[b]	—	35	—	—
Participants had 2nd cycle and having/waiting 3rd cycle				
n	109	109	109	—
Median[a] (Q1,Q3)	44 (36, 64)	45 (35, 80)	43 (35, 69)	—
censored[b]	—	—	22	—
Participants had 3rd cycle and having/waiting 4th cycle				
n	87	87	87	87
Median[a] (Q1,Q3)	43 (35, 64)	43 (32, 65)	38 (30, 62)	37 (30, 55)
censored[b]	—	—	—	24

n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; Q=quartile; RLZ=rozanolixizumab
a Kaplan-Meier estimate (days)
b Participants without a symptom-driven cycle (Cycle 1) or subsequent symptom-driven cycles (Cycles 2, 3, 4) after RLZ treatment (waiting for a 2nd, 3rd, or a 4th symptom-driven cycle, respectively) are censored at time of dropping-out, data cutoff date, or end of MG0007; the participants who had a previous cycle already censored are not included.
Notes: The time of retreatment is defined as date of first RLZ infusion in consecutive cycle minus date of last infusion before new cycle +1 (or date of censoring minus date of last infusion before potential new cycle +1).
Data for additional cycles and by rozanolixizumab treatment group can be found in ISE Tables.
Source: ISE Table 3.12.1, Table 3.12.2.1, Table 3.12.2.2, Table 3.12.2.3

表 3-14 臨床症状に基づく治療サイクルまでの期間別の被験者の割合（ロザノリキシズマブ合計、Pool E2）

Category (weeks)	Time to Cycle 1 n (%)	Time between Cycles 1 and 2 n (%)	Time between Cycles 2 and 3 n (%)	Time between Cycles 3 and 4 n (%)
<4[a]	15 (9.0)	11 (7.6)	7 (6.4)	8 (9.2)
≥4 to <13	99 (59.3)	76 (52.8)	71 (65.1)	53 (60.9)
≥13 to <26	23 (13.8)	17 (11.8)	9 (8.3)	2 (2.3)
≥26 to <39	6 (3.6)	4 (2.8)	0	0
≥39 to <52	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0
≥52	0	0	0	0
Censored[b]	23 (13.8)	35 (24.3)	22 (20.2)	24 (27.6)

N=study participants within the respective RLZ treatment group before symptom-driven cycle; RLZ=rozanolixizumab
a Interval below the recommended interval between 2 cycles (4 cycles). Descriptive statistics for interval <4 weeks are provided ISE Table 3.12.5.1, interval ranged between 10 and 27 days with the shortest interval observed between the 1st and 2nd symptom-driven cycles.
b Participants without a 1st symptom-driven cycle after RLZ treatment (time to Cycle 1), 2nd symptom-driven (time between Cycle 1 and Cycle 2), 3rd symptom-driven (time between Cycle 2 and Cycle 3) or 4th symptom-driven (time between Cycle 3 and Cycle 4) were censored at time of dropping-out, data cutoff date, or end of the study (MG0003 or MG0007).
Notes:
The time to retreatment is defined as date of first RLZ infusion in consecutive cycle minus date of last infusion before new cycle +1 (or date of censoring minus date of last infusion before potential new cycle +1).
Data for additional cycles and by rozanolixizumab treatment group can be found in ISE Tables.
Source: ISE Table 3.12.3, Table 3.12.4.1, Table 3.12.4.2, Table 3.12.4.3

3.2.8 薬力学評価項目と有効性評価項目の関係

血清中総 IgG 濃度（平均値）は、Pool E1 で最初の臨床症状に基づく治療サイクルにわたって、速やかに、かつ大きく持続的に低下した（ISE Table 8.1.1）。後続の各治療サイクルで、効果消失のエビデンスは認められなかった。総 IgG 濃度の低下は、すべての臨床スコア（MG-ADL、MG-C

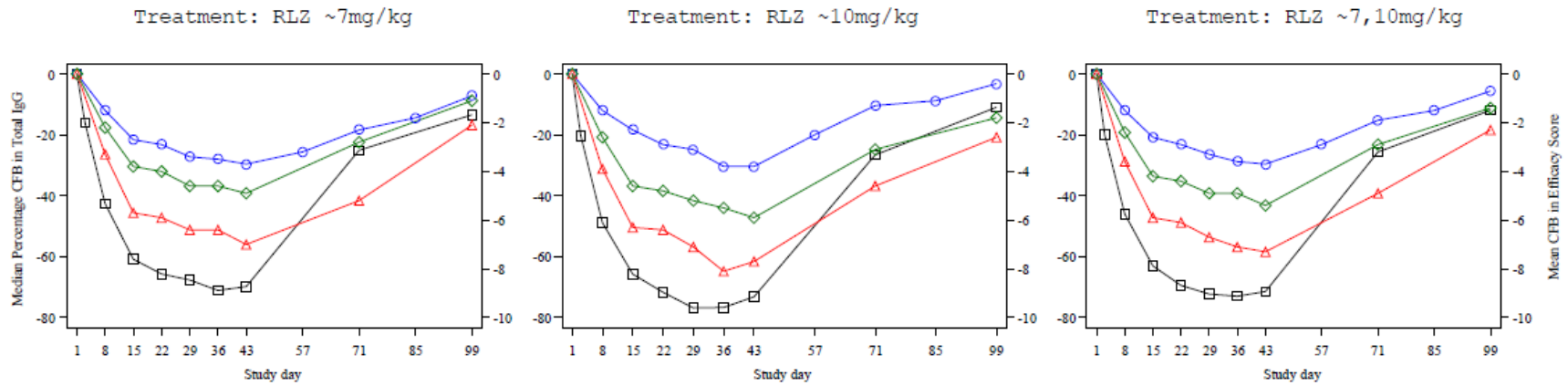
及び QMG）の改善と関連していた。同様の傾向がロザノリキシズマブ各群及び全体で認められた（図 3-12）。

ベースライン時に抗 AChR 抗体陽性の被験者（Pool E1 の 103 例）において、抗 AChR 抗体濃度は総 IgG 濃度で認められたベースラインからの変化量と同様に低下した（ISE Table 8.2.1）。また、抗 AChR 抗体濃度の低下は、すべての総スコア（MG-ADL、MG-C 及び QMG）のベースラインからの変化量によって示された臨床的改善と関連していた（図 3-13）。

ベースライン時に抗 MuSK 抗体陽性の被験者（Pool E1 の 9 例）において、抗 MuSK 抗体濃度は総 IgG 濃度で認められたベースラインからの変化量と同様に低下した（ISE Table 8.2.1）。また、抗 MuSK 抗体濃度の低下は、すべての総スコア（MG-ADL、MG-C 及び QMG）のベースラインからの変化量によって示された臨床的改善と関連していた（図 3-14）。

図 3-12　サイクル別総 IgG 濃度のベースラインからの変化率（中央値）並びに MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量（サイクル 1～4、Pool E1）

サイクル 1



サイクル 2

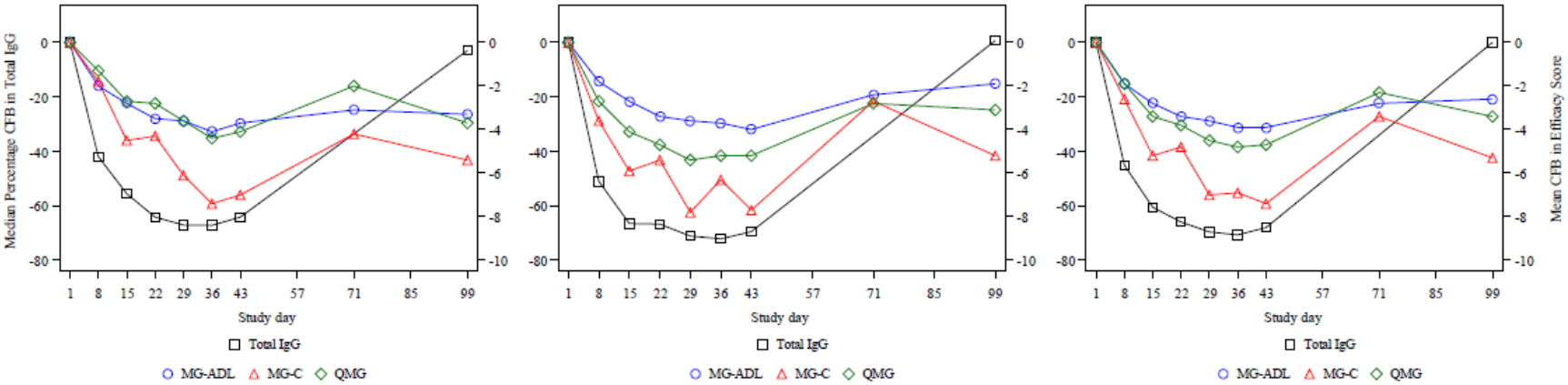
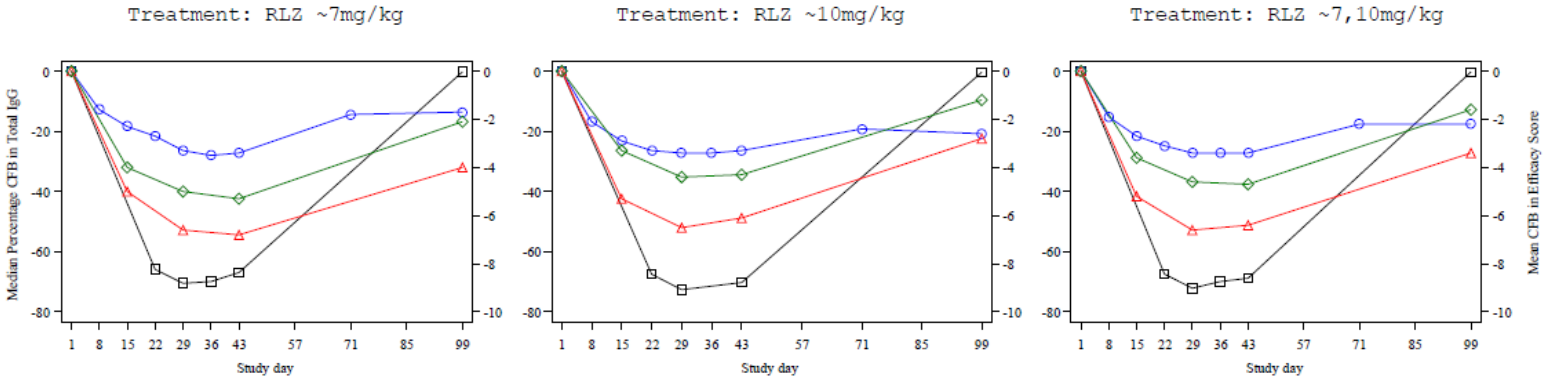
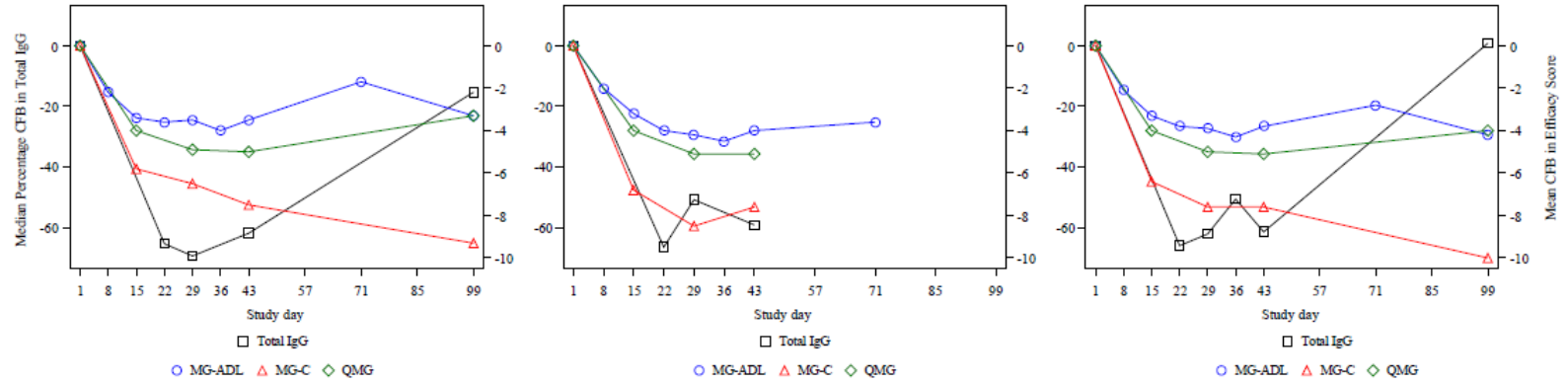


図 3-12　サイクル別総 IgG 濃度のベースラインからの変化率（中央値）並びに MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量（サイクル 1～4、Pool E1）（続き）

サイクル 3



サイクル 4

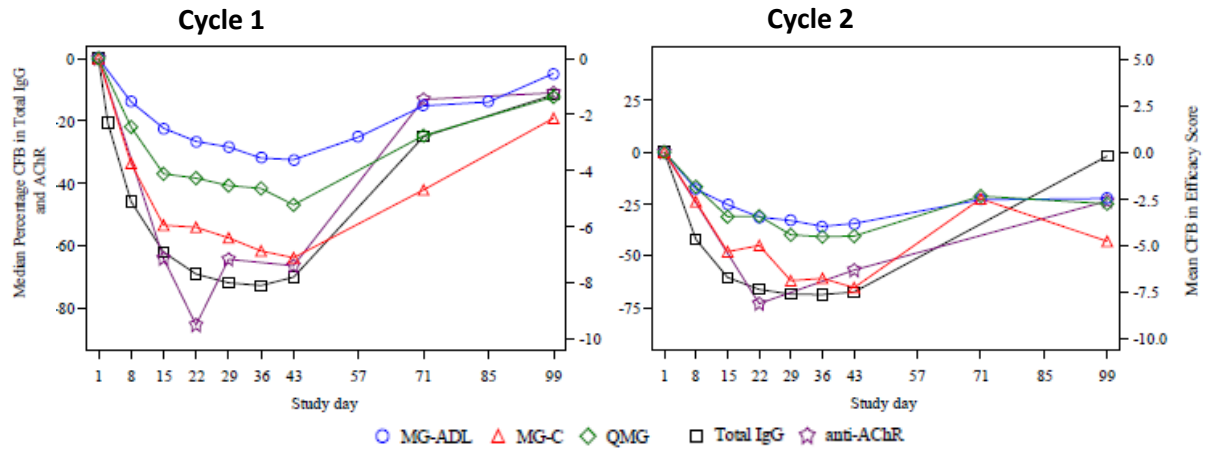


~/≈=approximate dose; CFB=change from Baseline; IgG=immunoglobulin G; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; RLZ=rozanolixizumab; RLZ overall=rozanolixizumab ≈7mg/kg and ≈10mg/kg combined

Data for additional cycles can be found in ISE Figure 7.7.1.

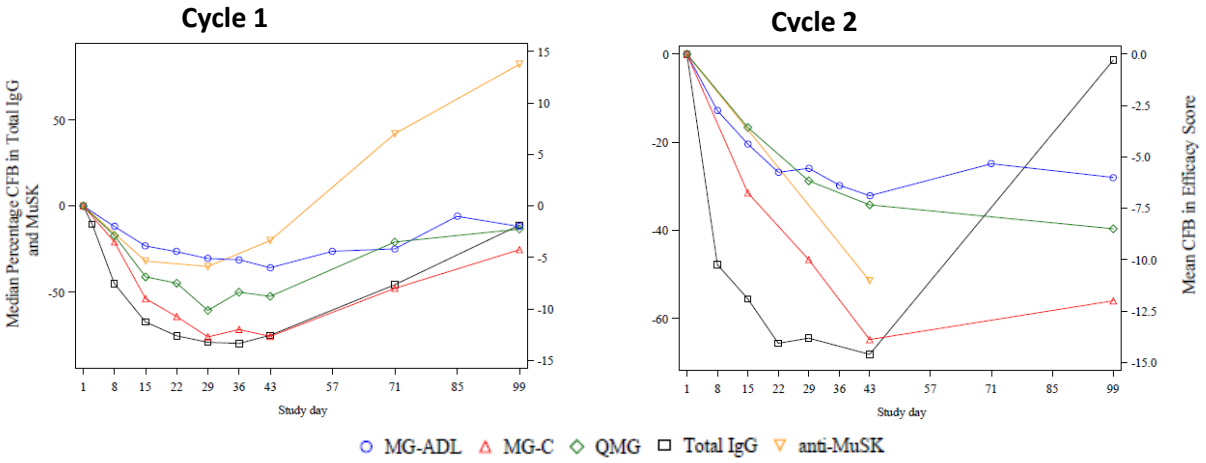
Source: ISE Figure 7.7.1

図 3-13　総 IgG 濃度及び抗 AChR 抗体濃度のベースラインからの変化率（中央値）並びに臨床スコアのベースラインからの平均変化量（サイクル 1 及びサイクル 2、ロザノリキシズマブ合計、Pool E1）



AChR=acetylcholine receptor; CFB=change from Baseline; IgG=immunoglobulin G; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis
Data for additional cycles and by rozanolixizumab treatment group can be found in ISE Figure 7.8.1.
Source: ISE Figure 7.8.1

図 3-14　総 IgG 濃度及び抗 MuSK 抗体濃度のベースラインからの変化率（中央値）並びに臨床スコアのベースラインからの平均変化量（サイクル 1 及びサイクル 2、ロザノリキシズマブ合計、Pool E1）



CFB=change from Baseline; IgG=immunoglobulin G; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living, MG-C=Myasthenia Gravis Composite; MuSK=muscle-specific receptor tyrosine kinase; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis
Data for additional cycles and by rozanolixizumab treatment group can be found in ISE Figure 7.9.1.
Source: ISE Figure 7.9.1

3.2.9 結論

ロザノリキシズマブの反復治療サイクル後の臨床的有効性を評価するため、MG0003 試験、MG0007 試験（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点）及び MG0004 試験のデータから統合解析を実施し、以下の結果が示された。

- ロザノリキシズマブの反復治療サイクルを通して MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコア並びに MG 症状 PRO スコアに一貫した臨床的改善が認められた
- 反復治療サイクルを通して MG-ADL、MG-C、QMG レスポンダーの割合が一貫して高く（約 60%超）、サイクルを通して MG 症状 PRO スコアに一貫した奏効が認められた
- 反復治療サイクルを通して 25%超の被験者が一貫して MSE を達成した
- 評価時点の早期である Day 8 に MG-ADL 奏効が認められ、反復治療サイクル（最初の 3 サイクル）を通して約 40%～50%の被験者に一貫して奏効が認められた。反復治療サイクルを通して奏効までの期間の推定値（中央値）は、約 2 週間であった
- ロザノリキシズマブの無治療間隔の推定値（中央値）は、ロザノリキシズマブ投与後の臨床症状に基づく最初の 2 サイクル間で一貫して約 9 週間であった。被験者が 15 週間（105 日間）以上の無治療間隔を達成する確率は 25%超であり、これはロザノリキシズマブ投与による効果の持続性を反映している。治療サイクル数が多い被験者では、無治療間隔は安定したまま推移した（5～7 週間）
- 約 40%以上の被験者にすべてのサイクルで奏効が認められ、効果の持続が確認された（5.1 項）

3.3 部分集団における結果の比較

部分集団内の被験者数（胸腺摘出の手術歴、罹病期間）が同程度の部分集団では最初の 5 サイクル、部分集団内の被験者数に差がある部分集団（MG 特異的自己抗体、ベースラインの MG-ADL カテゴリ、年齢）では最初の 4 サイクルを対象として、Pool E1 の全体集団（7 及び 10mg/kg の合計）から部分集団の解析結果を示した。ロザノリキシズマブ各群別の後続のサイクル及び Pool E3 を対象に実施した解析の詳細な結果については ISE の table に示した。

各統合解析対象集団における各部分集団（ベースラインの抗 MuSK 抗体、ベースラインの抗 AChR 抗体、過去の記録に基づく抗 MuSK 抗体、過去の記録に基づく抗 AChR 抗体、MG0003 試験のベースラインの罹病期間、胸腺摘出の手術歴、ベースラインの MG-ADL 総スコアのカテゴリ及び年齢）について、各サイクル及び投与群の解析結果を以下の ISE の table に示した。

Variables	Pool E1	Pool E3	Pool E2
MG-ADL: Observed results and CFB at Day 43 Responder rate	ISE Table 3.1.1.1 ISE Table 3.7.1.1	ISE Table 3.1.2.1 ISE Table 3.7.2.1	
MG-C: Observed results and CFB at Day 43 Responder rate	ISE Table 3.2.1.1 ISE Table 3.8.1.1	ISE Table 3.2.2.1 ISE Table 3.8.2.1	
QMG: Observed results and CFB at Day 43 Responder rate	ISE Table 3.3.1.1 ISE Table 3.9.1.1	ISE Table 3.3.2.1 ISE Table 3.9.2.1	
MG Symptom PRO Muscle Weakness Fatigability: Observed results and CFB at Day 43	ISE Table 3.4.1.1	ISE Table 3.4.2.1	
MG Symptom PRO Physical Fatigue: Observed results and CFB at Day 43	ISE Table 3.5.1.1	ISE Table 3.5.2.1	
MG Symptom PRO Bulbar Muscle Weakness: Observed results and CFB at Day 43	ISE Table 3.6.1.1	ISE Table 3.6.2.1	
MSE by Cycle	ISE Table 3.10.1	ISE Table 3.10.2	
Time to 1st Symptom-driven Cycle			ISE Table 3.12.1

全体として、同様の傾向及びパターンが認められ、Pool E1 の全体集団の解析結果を支持する結果が示された。

3.3.1 MG 特異的自己抗体

過去の記録に基づく抗 MuSK 抗体陽性又は抗 AChR 抗体陽性被験者、及びベースラインの抗 MuSK 抗体陽性又は抗 AChR 抗体陽性被験者の部分集団間の臨床的有効性を比較した。全体として、部分集団間で同様の結果が認められ、過去の記録に基づく抗 MuSK 抗体陽性又は抗 AChR 抗体陽性被験者の結果のみを以下に示す。ベースラインの抗 MuSK 抗体陽性又は抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした解析結果を ISE の table に示した（詳細は前述の表を参照）。

抗 AChR 抗体陽性被験者では、Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量及びレスポンダーの割合は全体集団と同程度であり、高いレスポンダーの割合が認められた。MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコア並びに MG 症状 PRO スコア（Day 43）に反復治療サイクルを通して一貫した臨床的改善が認められた。

抗 MuSK 抗体陽性被験者では、抗 AChR 抗体陽性被験者と比較して、MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコア並びに MG 症状 PRO スコア（Day 43）が反復治療サイクルを通して数値的に大きく改善したが、後続のサイクルになるにつれて差は小さくなった（表 3-15 及び表 3-16）。

抗 MuSK 抗体陽性被験者及び抗 AChR 抗体陽性被験者のいずれも、サイクル 1～4 を通して Day 43 のレスポンダーの割合は高かった（ISE Table 3.7.1.1、Table 3.8.1.1 及び Table 3.9.1.1）。

- MG-ADL：抗 MuSK 抗体陽性被験者 83%以上及び抗 AChR 抗体陽性被験者 64%以上（以下同順）
- MG-C：71%以上及び 69%以上
- QMG： 83%以上及び 61%以上

全体のレスポンダーの割合と同様に、反復治療サイクル後、最初の 4 サイクルを通して MSE を達成した被験者の割合は高く、抗 MuSK 抗体陽性被験者で最大 42%（サイクル 3 及び 4 で MSE を達成した被験者の割合はより低値であった）、抗 AChR 抗体陽性被験者で最大 33%であった（ISE Table 3.10.1）。

ロザノリキシズマブ投与後の最初の臨床症状に基づく治療サイクルまでの期間の推定値（中央値）［第 1 四分位点（Q1）、第 3 四分位点（Q3）］は、抗 AChR 抗体陽性被験者と比較して抗 MuSK 抗体陽性被験者で長かった［62（36、100）日間に対し 75（36、209）日間］（ISE Table 3.12.1）。

表 3-15　過去の記録に基づく MG 特異的自己抗体陽性被験者のベースラインの MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコア及び Day 43 のベースラインからの変化量（Pool E1、臨床症状に基づく治療サイクル 1～4）

	MG-ADL				MG-C				QMG			
Subgroup	**Anti-MuSK+ N=12**		**Anti-AChR+ N=115**		**Anti-MuSK+ N=12**		**Anti-AChR+ N=115**		**Anti-MuSK+ N=12**		**Anti-AChR+ N=115**	
Timepoint	**n**	**mean (SD)**	**n**	**mean (SD)**	**n**	**mean (SD)**	**n**	**mean (SD)**	**n**	**mean (SD)**	**n**	**mean (SD)**
Cycle 1												
BL (Obs.)	12	10.9 (3.4)	115	8.7 (3.6)	12	21.0 (7.4)	115	17.0 (6.3)	12	17.3 (4.9)	115	16.1 (4.0)
D43 (CFB)	12	−7.0 (3.5)	115	−3.4 (3.3)	12	−13.8 (6.6)	115	−6.7 (6.4)	12	−9.4 (3.9)	115	−5.0 (4.7)
Cycle 2												
BL (Obs.)	12	10.8 (3.1)	115	8.8 (3.8)	12	19.8 (5.6)	115	16.4 (7.1)	12	16.6 (4.3)	114	15.7 (4.7)
D43 (CFB)	12	−5.7 (3.9)	115	−3.7 (3.4)	12	−10.8 (8.1)	114	−7.1 (6.4)	12	−7.0 (3.6)	113	−4.5 (4.7)
Cycle 3												
BL (Obs.)	7	10.6 (5.3)	91	8.8 (3.4)	7	19.7 (10.5)	91	16.2 (6.8)	7	19.7 (10.0)	91	15.4 (4.8)
D43 (CFB)	7	−4.7 (3.3)	91	−3.3 (3.3)	7	−8.0 (5.7)	90	−6.3 (6.5)	7	−10.0 (6.1)	90	−4.3 (4.6)
Cycle 4												
BL (Obs.)	6	9.8 (3.3)	69	8.8 (3.5)	6	15.8 (5.5)	69	17.5 (7.3)	6	16.0 (4.7)	69	15.8 (5.4)
D43 (CFB)	6	−4.2 (2.4)	69	−3.8 (3.5)	6	−6.5 (5.6)	69	−7.8 (7.6)	6	−6.7 (5.4)	68	−5.1 (5.3)

AChR=acetylcholine receptor; BL=Baseline; CFB=change from Baseline; D=day; MG=Myasthenia Gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; MuSK=muscle-specific receptor tyrosine kinase; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; Obs=observed values; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SD=standard deviation

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

Only the first 4 cycles for the overall population are presented here; data for additional cycles and by dose group can be found in ISE Tables.

Source: ISE Table 3.1.1.1, Table 3.2.1.1, Table 3.3.1.1

表 3-16　過去の記録に基づく MG 特異的自己抗体陽性被験者のベースラインの MG 症状 PRO スコア及び Day 43 のベースラインからの変化量（Pool E1、臨床症状に基づく治療サイクル 1～4）

	Muscle Weakness Fatigability				Physical Fatigue				Bulbar Muscle Weakness			
Subgroup	**Anti-MuSK+ N=12**		**Anti-AChR+ N=115**		**Anti-MuSK+ N=12**		**Anti-AChR+ N=115**		**Anti-MuSK+ N=12**		**Anti-AChR+ N=115**	
Timepoint	**n**	**mean (SD)**	**n**	**mean (SD)**	**n**	**mean (SD)**	**n**	**mean (SD)**	**n**	**mean (SD)**	**n**	**mean (SD)**
Cycle 1												
BL (Obs.)	12	69.4 (21.6)	115	47.6 (24.4)	12	60.3 (21.4)	115	51.1 (27.0)	12	49.7 (25.0)	115	27.1 (21.1)
D43 (CFB)	12	−44.0 (22.2)	114	−19.7 (22.2)	12	−36.9 (19.4)	114	−18.8 (20.3)	12	−33.1 (20.9)	114	−13.9 (18.0)
Cycle 2												
BL (Obs.)	12	59.0 (23.0)	114	42.8 (23.4)	12	51.0 (25.1)	114	46.6 (25.3)	12	45.8 (27.1)	114	26.1 (21.5)
D43 (CFB)	12	−29.4 (30.5)	111	−14.9 (18.4)	12	−21.3 (29.9)	111	−15.6 (18.0)	12	−29.7 (26.8)	111	−12.3 (18.3)
Cycle 3												
BL (Obs.)	7	59.1 (26.6)	91	44.8 (23.2)	7	59.3 (22.2)	91	48.3 (26.5)	7	48.1 (28.9)	91	26.9 (22.1)
D43 (CFB)	7	−25.8 (17.4)	91	−16.7 (19.6)	7	−31.7 (17.6)	91	−14.7 (18.5)	7	−25.7 (23.6)	91	−13.4 (16.0)
Cycle 4												
BL (Obs.)	6	54.2 (18.9)	69	46.5 (23.1)	6	53.6 (19.2)	69	49.1 (24.4)	6	46.7 (20.4)	69	29.0 (22.3)
D43 (CFB)	6	−21.8 (15.5)	68	−17.0 (18.9)	6	−17.2 (14.6)	68	−16.3 (21.1)	6	−21.7 (22.1)	68	−15.1 (19.6)

AChR=acetylcholine receptor; BL=Baseline; CFB=change from Baseline; D=day; MG=myasthenia gravis; MuSK=muscle-specific receptor tyrosine kinase; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; Obs=observed values; PRO=patient-reported outcome; SD=standard deviation

Notes:

Efficacy data collected at or after the time point of rescue use are excluded from the analysis with no imputation of missing data. Only the first 4 cycles for the overall population are presented here; data for additional cycles and by dose group can be found in ISE Tables.

Source: ISE Table 3.4.1.1, Table 3.5.1.1, Table 3.6.1.1

3.3.2　ベースラインの罹病期間

MG0003 試験のベースラインの罹病期間（中央値である 5.4 年未満／以上）に基づき部分集団を規定した。全体として、罹病期間はロザノリキシズマブの治療効果に影響を及ぼさなかった。

全体として、両部分集団で臨床スコアは改善した（表 3-17）。罹病期間が 5.4 年未満の部分集団では、後続のサイクルになるにつれてより効果が大きくなった（表 3-18）。

罹病期間 5.4 年未満及び 5.4 年以上の被験者のいずれも、サイクル 1～5 を通して Day 43 のレスポンダーの割合は高値を維持し、それぞれ MG-ADL で 61%以上及び 60%以上、MG-C で 69%以上及び 60%以上、QMG で 60%超及び 55%以上であった（ISE Table 3.7.1.1、Table 3.8.1.1 及び Table 3.9.1.1）。

反復治療サイクル後、両部分集団で MSE を達成した被験者の割合は高値を維持し、サイクル 1～3 では 20%～30%、サイクル 4 及び 5 では 25%～40%であった（ISE Table 3.10.1）。

ロザノリキシズマブ投与後の最初の臨床症状に基づく治療サイクルまでの期間の推定値（中央値）（Q1、Q3）は、罹病期間 5.4 年未満と 5.4 年以上の被験者で同程度であった［64（36、106）日間及び 55（34、100）日間］（ISE Table 3.12.1）。

表 3-17　罹病期間別（中央値未満／以上）主要な臨床スコアの最初の 5 サイクルのベースラインからの平均変化量（範囲）（Pool E1）

	Disease duration <5.4 years	Disease duration ≥5.4 years
Clinical score	**Range of the CFB at D43**	
MG-ADL	−3.1 to −5.1	−2.9 to −4.1
MG-C	−6.2 to −10.5	−5.3 to −7.9
QMG	−3.9 to −6.8	−3.8 to −5.6
MG Symptoms PRO Muscle Weakness Fatigability	−14.1 to −21.0	−13.4 to −24.3
MG Symptoms PRO Physical Fatigue	−12.8 to −19.4	−13.7 to −22.7
MG Symptoms PRO Bulbar Muscle Weakness	−11.0 to −25.2	−8.9 to −16.8

CFB=change from Baseline; D=day; MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; PRO=patient-reported outcome; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis
Source: ISE Table 3.1.1.1, Table 3.2.1.1, Table 3.3.1.1, Table 3.4.1.1, Table 3.5.1.1, Table 3.6.1.1

表 3-18　罹病期間別（中央値未満／以上）ベースラインの MG-ADL 総スコア及び Day 43 のベースラインからの変化量（Pool E1）

	Disease duration <5.4 years			Disease duration ≥5.4 years		
	MG-ADL			MG-ADL		
		BL	CFB (D43)		BL	CFB (D43)
Cycle	**n**	**mean (SD)**	**mean (SD)**	**n**	**mean (SD)**	**mean (SD)**
Cycle 1	63	8.6 (3.7)	−3.4 (3.0)	64	9.3 (3.6)	−4.0 (3.9)
Cycle 2	63	8.5 (4.1)	−3.6 (3.5)	64	9.4 (3.5)	−4.1 (3.4)
Cycle 3	44	9.0 (4.1)	−3.1 (2.8)	54	8.8 (3.2)	−3.6 (3.7)
Cycle 4	32	9.5 (3.4)	−5.0 (3.7)	43	8.4 (3.5)	−2.9 (2.9)
Cycle 5	20	9.5 (3.4)	−5.1 (3.3)	31	8.0 (3.3)	−3.2 (3.1)

BL=Baseline; CFB=change from Baseline; D=day; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; SD=standard deviation
Source: ISE Table 3.1.1.1

3.3.3　ベースラインの胸腺摘出の手術歴

MG0003 試験のベースラインの胸腺摘出の手術歴の有無に基づき部分集団を規定した。全体として、胸腺摘出の手術歴は、ロザノリキシズマブの治療効果に影響を及ぼさなかった。

両部分集団で全体集団と同様に臨床スコアが改善した。最初の 5 サイクルを通しておおむね一貫した改善が認められた（表 3-19）。

胸腺摘出の手術歴なしの被験者及びありの被験者のいずれも、最初の 5 サイクルを通して Day 43 のレスポンダーの割合は高値を維持し、それぞれ MG-ADL で 59%以上及び 70%以上、MG-C で 69%以上及び 70%以上、QMG で 61%以上及び 57%超であった（ISE Table 3.7.1.1、Table 3.8.1.1 及び Table 3.9.1.1）。

最初の 5 サイクルを通して両部分集団で MSE を達成した被験者の割合は高値（それぞれ 28%～38%及び 22%～30%）を維持した（ISE Table 3.10.1）。

ロザノリキシズマブ投与後の最初の臨床症状に基づく治療サイクルまでの期間の推定値（中央値）（Q1、Q3）は、胸腺摘出の手術歴なしの被験者とありの被験者で同程度であった［64（36、106）日及び 57（36、92）日］（ISE Table 3.12.1）。

表 3-19 胸腺摘出の手術歴の有無別主要な臨床スコアの最初の 5 サイクルの Day 43 のベースラインからの平均変化量（範囲）（Pool E1）

	Non-thymectomized	Thymectomized
Clinical score	**Range of the CFB at D43**	
MG-ADL	−3.2 to −4.0	−3.3 to −4.0
MG-C	−6.4 to −7.3	−6.2 to −8.0
QMG	−4.7 to −5.5	−4.0 to −5.2
MG Symptoms PRO Muscle Weakness Fatigability	−15.7 to −25.2	−15.1 to −19.1
MG Symptoms PRO Physical Fatigue	−14.9 to −23.2	−14.1 to −16.7
MG Symptoms PRO Bulbar Muscle Weakness	−12.8 to −17.9	−11.9 to −15.5

CFB=change from Baseline; D=day; MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; PRO=patient-reported outcome; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis
Source: ISE Table 3.1.1.1, Table 3.2.1.1, Table 3.3.1.1, Table 3.4.1.1, Table 3.5.1.1, Table 3.6.1.1

3.3.4 ベースラインの MG-ADL カテゴリ

MG0003 試験のベースラインの MG-ADL 総スコア（5 ポイント未満／以上）に基づき部分集団を規定した。各サイクル開始時に本カテゴリの再評価はせず、MG-ADL 総スコア 5 ポイント未満の部分集団は少なかった（10 例以下）。全体として、ベースラインの MG-ADL 総スコアが 5 ポイント未満（より重症度が低い）の被験者においても、ロザノリキシズマブ反復治療サイクルによるベネフィットが得られた。

ベースライン時の MG-ADL 総スコアが 5 ポイント未満の部分集団では、最初のサイクルの MG-ADL 総スコアの改善が小さかった。注目すべき点として、ベースラインの MG-ADL 総スコアが 5 ポイント未満の部分集団では、ベースライン時に既にスコアが低かったため、サイクル 1 での改善が限定的である可能性がある（ISE Table 3.1.1.1）。ベースラインの MG-ADL 総スコアが 5 ポイント未満の部分集団で Day 43 の MG-ADL 総スコアは反復治療サイクルを通してより大きく改善した。その他の臨床スコアは、反復治療サイクルを通して両部分集団でおおむね同様であった（表 3-20）。

両部分集団で、最初の 4 サイクルを通して Day 43 のレスポンダーの割合は高値を維持し、それぞれ MG-ADL で 50%以上及び 65%以上、MG-C で 50%以上及び 71%以上、QMG で 46%以上及び 64%以上であった（ISE Table 3.7.1.1、Table 3.8.1.1 及び Table 3.9.1.1）。

反復治療サイクル後、サイクル 4 まで MSE を達成した被験者の割合は高値を維持し、ベースラインの MG-ADL 総スコアが 5 ポイント未満の被験者で 50%以上、5 ポイント以上の被験者で 23%～31%を維持した（ISE Table 3.10.1）。

ロザノリキシズマブ投与後の最初の臨床症状に基づく治療サイクルまでの期間の推定値（中央値）（Q1、Q3）は、ベースラインの MG-ADL 総スコアが 5 ポイント以上の被験者と比較して 5 ポイント未満の被験者で長かった［55（36、93）日間に対し 89（64、239）日間］（ISE Table 3.12.1）。

表 3-20　MG0003 試験のベースラインの MG-ADL 総スコア別主要な臨床スコアの最初の 4 サイクルの Day 43 のベースラインからの平均変化量（範囲）（Pool E1）

	MG-ADL score <5	MG-ADL score ≥5
Clinical score	**Range of the CFB at D43**	
MG-ADL	−2.2 to −4.0	−3.3 to −4.0
MG-C	−4.8 to −7.8	−6.5 to −7.5
QMG	−2.9 to −6.8	−4.7 to −5.2
MG Symptoms PRO Muscle Weakness Fatigability	−6.2 to −13.9	−17.1 to −23.5
MG Symptoms PRO Physical Fatigue	−4.4 to −13.3	−16.3 to −21.5
MG Symptoms PRO Bulbar Muscle Weakness	−5.1 to −12.2	−14.1 to −16.8

CFB=change from Baseline; D=day; MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; PRO=patient-reported outcome; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis
Source: ISE Table 3.1.1.1, Table 3.2.1.1, Table 3.3.1.1, Table 3.4.1.1, Table 3.5.1.1, Table 3.6.1.1

3.3.5　高齢者（65 歳以上）

65 歳未満と 65 歳以上の被験者の部分集団解析を実施した。両部分集団で Day 43 の 3 つの臨床スコア（MG-ADL、MG-C 及び QMG）がベースラインから改善した。

全体として、高齢者集団（65 歳以上）で反復治療サイクルを通して Day 43 の MG-ADL 総スコアに一貫した改善が認められた。この改善は非高齢者集団と比較して高齢者集団で数値的に小さかった（表 3-21）。プラセボ対照試験である MG0003 試験のデータから、高齢者集団（65 歳以上）ではプラセボ投与下で MG-ADL 総スコアが悪化したが（Day 43 のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 0.776）、非高齢者集団ではプラセボ投与下で MG-ADL 総スコアが改善した（Day 43 のベースラインからの変化量の最小二乗平均値−0.988）（2.1.7 項及び表 2-8）。このことを考慮すると、MG0007 試験の高齢者と非高齢者集団の間でロザノリキシズマブの効果に顕著な差は認められなかった。

また、Day 43 の MG 症状 PRO スコアがベースラインから改善した。両部分集団でサイクル 1 に同様の効果が認められ、サイクル 2 以降では非高齢者集団と比較して高齢者集団で効果が小さかった（表 3-22）。

非高齢者集団（65 歳未満）及び高齢者集団（65 歳以上）のいずれも、サイクル 1～4 を通して Day 43 のレスポンダーの割合は高かった（ISE Table 3.7.1.1、Table 3.8.1.1 及び Table 3.9.1.1）。

- MG-ADL：非高齢者 72%以上及び高齢者 36%～58%（以下同順）
- MG-C：72%以上及び 50%以上
- QMG：64%以上及び 41%以上

全体のレスポンダーの割合と同様に、反復治療サイクル後、最初の 4 サイクルを通して MSE を達成した被験者の割合は高く、非高齢者集団（65 歳未満）で 26%以上、高齢者集団（65 歳以上）で 23%以上であった（ISE Table 3.10.1）。

ロザノリキシズマブ投与後の最初の臨床症状に基づく治療サイクルまでの期間の推定値（中央値）（Q1、Q3）は、非高齢者集団（65 歳未満）と高齢者集団（65 歳以上）で同程度であった［59（36、105）日間及び 64（36、100）日間］（ISE Table 3.12.1）。

表 3-21 年齢別（65 歳未満／以上）ベースラインの MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコア及び Day 43 のベースラインからの変化量（Pool E1、臨床症状に基づく治療サイクル 1～4）

	MG-ADL				MG-C				QMG			
Subgroup	**<65 years N=101**		**≥65 years N=26**		**<65 years N=101**		**≥65 years N=26**		**<65 years N=101**		**≥65 years N=26**	
Timepoint	**n**	**mean (SD)**	**n**	**mean (SD)**	**n**	**mean (SD)**	**n**	**mean (SD)**	**n**	**mean (SD)**	**n**	**mean (SD)**
Cycle 1												
BL (Obs.)	101	9.0 (3.7)	26	8.7 (3.3)	101	17.7 (6.8)	26	16.2 (5.2)	101	16.4 (4.1)	26	15.3 (4.0)
D43 (CFB)	101	−4.0 (3.3)	26	−2.6 (3.9)	101	−8.1 (6.5)	26	−4.4 (6.9)	101	−5.7 (4.7)	26	−4.3 (5.0)
Cycle 2												
BL (Obs.)	101	9.1 (3.9)	26	8.6 (3.4)	101	16.9 (7.3)	26	15.9 (6.2)	100	16.1 (4.6)	26	14.2 (4.5)
D43 (CFB)	101	−4.2 (3.4)	26	−2.7 (3.4)	100	−7.9 (6.8)	26	−5.5 (5.5)	99	−5.1 (4.6)	26	−3.2 (4.5)
Cycle 3												
BL (Obs.)	76	9.2 (3.7)	22	8.0 (3.1)	76	16.6 (7.4)	22	15.7 (6.2)	76	16.2 (5.5)	22	14.4 (4.9)
D43 (CFB)	76	−3.8 (3.1)	22	−1.9 (3.9)	75	−7.0 (6.5)	22	−4.2 (6.1)	75	−5.1 (4.9)	22	−3.2 (4.7)
Cycle 4												
BL (Obs.)	57	9.1 (3.6)	18	8.2 (3.2)	57	17.2 (7.5)	18	16.9 (6.6)	57	15.9 (5.3)	18	14.7 (5.2)
D43 (CFB)	57	−4.4 (3.4)	18	−2.0 (3.0)	57	−8.6 (7.4)	18	−4.3 (6.7)	56	−5.9 (5.1)	18	−2.7 (4.4)

BL=Baseline; CFB=change from Baseline; D=day; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; Obs=observed values; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SD=standard deviation

Notes:

Efficacy data collected at or after the time point of rescue use are excluded from the analysis with no imputation of missing data. Only the first 4 cycles for the overall population are presented here; data for additional cycles and by dose group can be found in ISE Tables.

Source: ISE Table 3.1.1.1, Table 3.2.1.1, Table 3.3.1.1

表 3-22 年齢別（65 歳未満／以上）ベースラインの MG 症状 PRO スコア及び Day 43 のベースラインからの変化量（Pool E1、臨床症状に基づく治療サイクル 1～4）

	Muscle Weakness Fatigability				Physical Fatigue				Bulbar Muscle Weakness			
Subgroup	**<65 years N=101**		**≥65 years N=26**		**<65 years N=101**		**≥65 years N=26**		**<65 years N=101**		**≥65 years N=26**	
Timepoint	**n**	**mean (SD)**	**n**	**mean (SD)**	**n**	**mean (SD)**	**n**	**mean (SD)**	**n**	**mean (SD)**	**n**	**mean (SD)**
Cycle 1												
BL (Obs.)	101	48.9 (25.4)	26	52.2 (23.1)	101	50.7 (27.0)	26	58.5 (26.0)	101	28.8 (23.2)	26	29.6 (19.6)
D43 (CFB)	100	−22.2 (23.8)	25	−20.8 (21.6)	100	−20.4 (21.3)	25	−20.1 (19.5)	100	−16.1 (18.7)	25	−13.6 (20.7)
Cycle 2												
BL (Obs.)	101	44.2 (24.3)	25	44.3 (21.9)	101	46.5 (25.3)	25	50.3 (26.2)	101	28.2 (23.7)	25	25.2 (19.1)
D43 (CFB)	98	−17.7 (20.9)	25	−8.8 (13.6)	98	−17.8 (19.6)	25	−8.7 (15.3)	98	−15.5 (20.0)	25	−6.4 (16.7)
Cycle 3												
BL (Obs.)	76	46.4 (23.1)	22	44.7 (25.4)	76	48.7 (25.7)	22	52.1 (28.9)	76	29.0 (24.3)	22	25.2 (19.9)
D43 (CFB)	76	−18.9 (19.2)	22	−11.6 (20.2)	76	−17.4 (18.1)	22	−9.6 (20.5)	76	−15.3 (17.4)	22	−9.7 (14.3)
Cycle 4												
BL (Obs.)	57	46.8 (22.8)	18	47.7 (23.4)	57	50.3 (22.7)	18	49.1 (28.3)	57	31.6 (23.3)	18	25.2 (20.9)
D43 (CFB)	57	−18.8 (19.2)	17	−10.6 (15.1)	57	−18.9 (20.7)	18	−7.0 (18.2)	57	−17.8 (19.7)	17	−7.1 (18.3)

BL=Baseline; CFB=change from Baseline; D=day; MG=myasthenia gravis; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; Obs=observed values; PRO=patient-reported outcome; SD=standard deviation
Notes: Only the first 4 cycles for the overall subgroup are presented here; data for additional cycles and by dose group can be found in ISE Tables 3.4.1.1, 3.5.1.1, and 3.6.1.1.
Efficacy data collected at or after the time point of rescue use are excluded from the analysis with no imputation of missing data.
Source: ISE Table 3.4.1.1, Table 3.5.1.1, Table 3.6.1.1

3.3.6 結論

部分集団解析を実施し、反復治療サイクルを通して以下の結果が示された。

- 抗 AChR 抗体陽性被験者では、全体集団と同程度の臨床的改善が認められた
- 抗 MuSK 抗体陽性被験者では、全体集団と比較して Day 43 のベースラインからの改善が数値的に大きかった
- 高齢者（65 歳以上）集団で Day 43 の MG-ADL 総スコアに一貫した改善が認められた
- 重症度がより低い MG-ADL 総スコアが 5 ポイント未満の被験者（MG0003 試験のベースライン）でロザノリキシズマブの反復治療サイクルによるベネフィットが得られた
- 胸腺摘出の手術歴なし及びありの被験者、並びに罹病期間が短い及び長い被験者間で同程度の臨床的有効性が認められた

3.4 日本人集団の有効性

3.4.1 被験者の内訳及びベースラインの疾患特性

MG0003 試験では、13 例の日本人被験者がロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（5 例）、10mg/kg 群（4 例）又はプラセボ群（4 例）に無作為に割り付けられた。12 例が最終的に MG0007 試験に移行

した。ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群の 1 例が TEAE（非致死性）のため試験を中止した（MG0003 CSR Table 1.3.1.1）。

日本人集団の試験組入れ時の平均年齢（標準偏差）は 52.8（10.3）歳で、ほとんどの被験者が 65 歳未満（11 例、84.6%）であった。女性の被験者（10 例、76.9%）が多かった。ベースラインで MGFA 分類クラス II の被験者が多く、MG-ADL 総スコアの平均値（中央値）は 9.5（9.0）ポイント、QMG 総スコアの平均値（中央値）は 14.8（15.0）ポイント、及び罹病期間の平均値（中央値）は 10.2（7.9）年であった（MG0003 CSR Table 3.1.3.1）。日本人集団の人口統計学的特性は、ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群で体重（中央値）が大きかったこと（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 47.50kg、10mg/kg 群 61.95kg 及びプラセボ群 52.35kg）及びプラセボ群で全例が女性であったことを除き、投与群間で同様であった（MG0003 CSR Table 3.1.1.1）。

ベースライン時に胸腺摘出の手術歴を有していた被験者の割合が、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（3 例、60.0%）及びプラセボ群（3 例、75.0%）と比較してロザノリキシズマブ 10mg/kg 群（1 例、25.0%）で低かったことを除き［全体集団でも同様の傾向が認められた（2.1.1 項）］、日本人集団のベースラインの疾患特性は投与群間で同様であった。

以下の項目で明らかな差が認められたことを除き、日本人集団と全体集団の人口統計学的特性及びベースライン特性はおおむね同様であった。

- ベースラインで体重 50kg 未満の被験者の割合（日本人集団 30.8%に対し全体集団 6.0%、以下同順）（MG0003 CSR Table 3.1.1 及び Table 3.1.1.1）
- ベースラインで副腎皮質ステロイドを使用していた被験者の割合（92.3%に対し 64.0%）（MG0003 CSR Table 3.1.3 及び Table 3.1.3.1）
- ベースラインで免疫抑制剤を使用していた被験者の割合（100%に対し 50.0%）（MG0003 CSR Table 3.1.3 及び Table 3.1.3.1）
- ベースラインの MGFA 分類別被験者の割合（クラス IIa：38.5%に対し 18.5%、クラス IIb：23.1%に対し 20.5%、クラス IIIa：23.1%に対し 37.5%、クラス IIIb：15.4%に対し 19.5%）（MG0003 CSR Table 3.1.3 及び Table 3.1.3.1）
- 過去に重症筋無力症クリーゼが認められた被験者の割合（7.7%に対し 29.5%）（MG0003 CSR Table 3.1.3 及び Table 3.1.3.1）

日本人集団と全体集団の既往歴及び合併症はおおむね同様であった（MG0003 CSR Section 7.6.6）。

OLE 試験である MG0004 試験に 6 例の日本人被験者（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 4 例、10mg/kg 群 2 例）が参加し、6 例全例が試験を中止し、MG0007 試験に移行した。被験者数は少ないものの、人口統計学的特性は投与群間で同様であった。平均年齢（標準偏差）は 50.2（5.4）歳で、2 例が男性であった（MG0004 CSR Table 3.1.1.1）。

12 例の日本人被験者（各投与群 6 例）が MG0003 試験から直接又は MG0004 試験から MG0007 試験に移行した。データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で、1 例が TEAE のため試験を中止した（MG0007 Interim CSR Section 7.6.1）。

3.4.2 有効性（MG0003 試験）

3.4.2.1 主要評価項目（MG0003 試験）

Day 43 の MG-ADL 総スコア（最小二乗平均値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群の日本人集団で、ベースラインから数値的に改善した。しかし、全体集団と異なりロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群のベースラインからの改善（−1.251 及び−1.547）は、プラセボ群（−2.586）と比較して小さかった。これらのデータは、投与群ごとの被験者数が少なく（5 例以下）、データのばらつきが大きかった（表 3-23）。詳細を MG0003 CSR Section 8.4.1 に示した。

表 3-23 日本人集団の Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 – MG0003 試験（仮想及び治療方針ストラテジー、RS）

Statistic	Placebo N=4	RLZ ≈7mg/kg N=5	RLZ ≈10mg/kg N=4
n	4	5	4
Mean (SE)	−2.25 (1.109)	−0.80 (1.772)	−1.75 (0.479)
Median	−2.0	−3.0	−1.5
Min, max	−5.0, 0.0	−4.0, 4.0	−3.0, −1.0
LS Mean (SE)	−2.586 (1.277)	−1.251 (1.049)	−1.547 (1.113)
Difference vs Placebo [a]	—	1.334	1.039
97.5% CI for difference [b]	—	−2.351, 5.020	−3.019, 5.097
p-value for difference [b]	—	0.392	0.542

≈=approximate dose; AChR=acetylcholine receptor; ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; ICE=intercurrent event; IMP=investigational medicinal product; LS=Least Square; MAR=missing at random; Max=maximum; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; Min=minimum; MMRM=mixed model repeated measures; MuSK=muscle-specific receptor tyrosine kinase; n=number of Japanese study participants with data; N=total number of Japanese study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; RS=randomized set; SE=standard error; TEAE=treatment-emergent adverse event

Notes:

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

The total MG-ADL score ranges from 0 to 24 with a higher score indicating more severe disability.

The analysis was based on the Hypothetical & Treatment Policy Strategy, where participants who experienced ICEs regarding use of rescue therapy were treated as missing at and after the point of the ICE for the purpose of analysis. Data from study participants who discontinued treatment or the study due to TEAEs or COVID-19 infection or non-COVID-19 infection related issues before Day 43 were used regardless of whether ICEs occurred. Any missing MG-ADL scores (including missing data after the ICEs) were handled based on maximum likelihood estimation under MAR assumption.

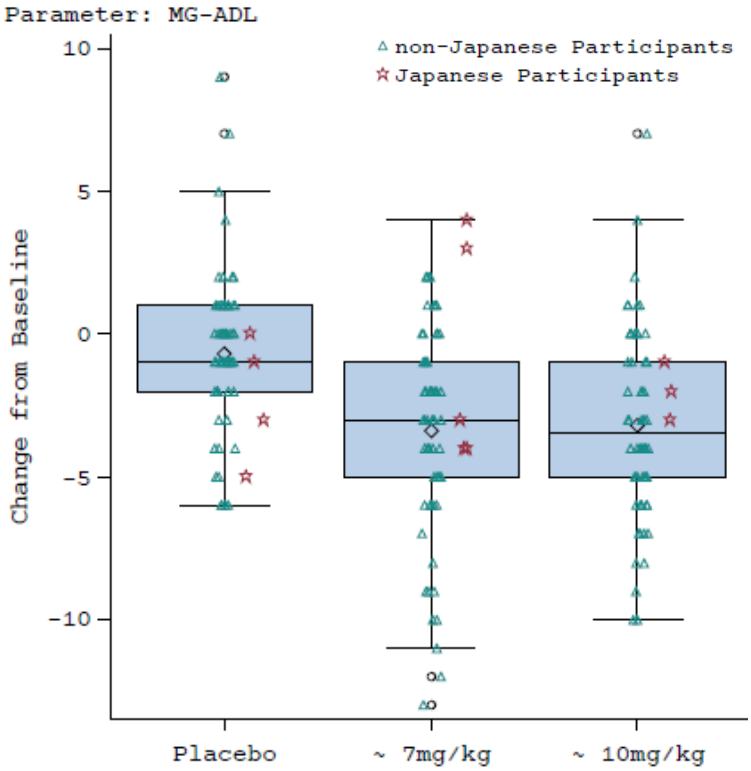
Baseline was defined as the last available value before or on the same date (and same time if time is collected for the individual assessment) of the first infusion of IMP in the Treatment Period, or if missing, the Screening value.

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

b MMRM ANCOVA model included treatment group, Baseline MG-ADL score, region, stratification factor (anti-AChR+ or anti-MuSK+), and treatment group by day (interaction term) as fixed factors and participant as a random effect. The p-value is presented for the difference from placebo, and it is unadjusted for multiple testing.

Source: MG0003 CSR Table 7.1.3.1

図 3-15 Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の箱ひげ図 – MG0003 試験（RS）



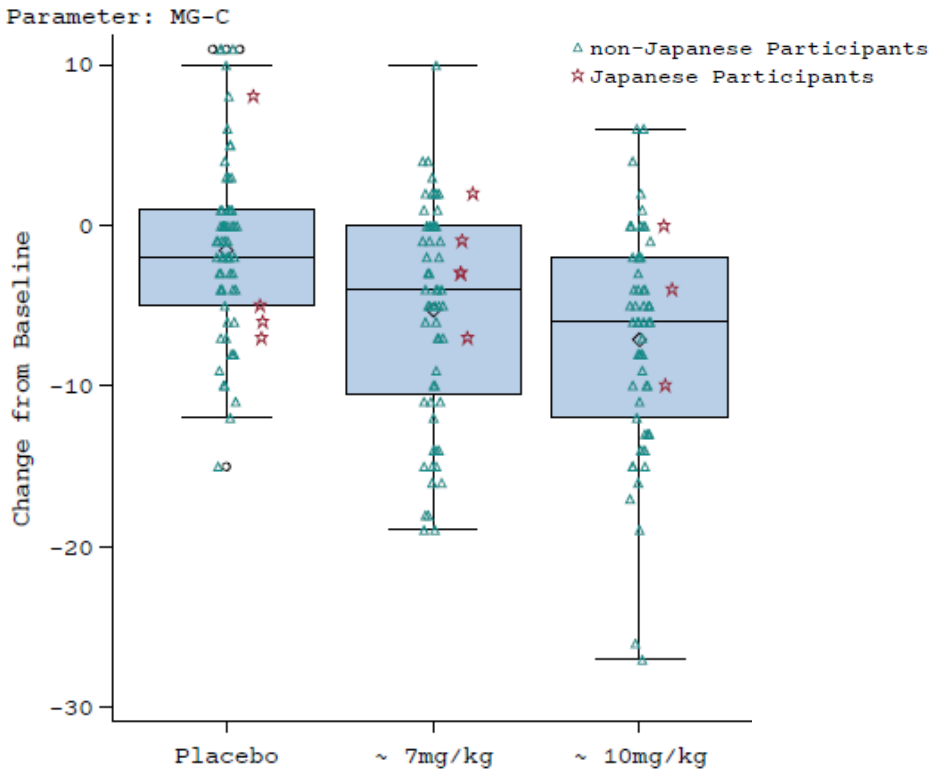
~=approximate dose, MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; RS=randomized set
Source: MG0003 CSR Figure 1.4.2

3.4.2.2 副次評価項目及びその他の評価項目（MG0003 試験）

3.4.2.2.1 Day 43 の MG-C 及び QMG 総スコア並びに MG 症状 PRO スコアのベースラインからの変化量

Day 43 の MG-C 総スコア（最小二乗平均値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群の日本人集団で、ベースラインから数値的に改善した。しかし、全体集団と異なりロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群のベースラインからの改善（−2.832 及び−3.897 ポイント）は、プラセボ群（−4.789 ポイント）と比較して小さかった。これらのデータは、投与群ごとの被験者数が少なく（5 例以下）、データのばらつきが大きかった［図 3-16、MG0003 CSR Table 7.2.1.1 及び Table 7.3.9.1（測定値の結果）］。

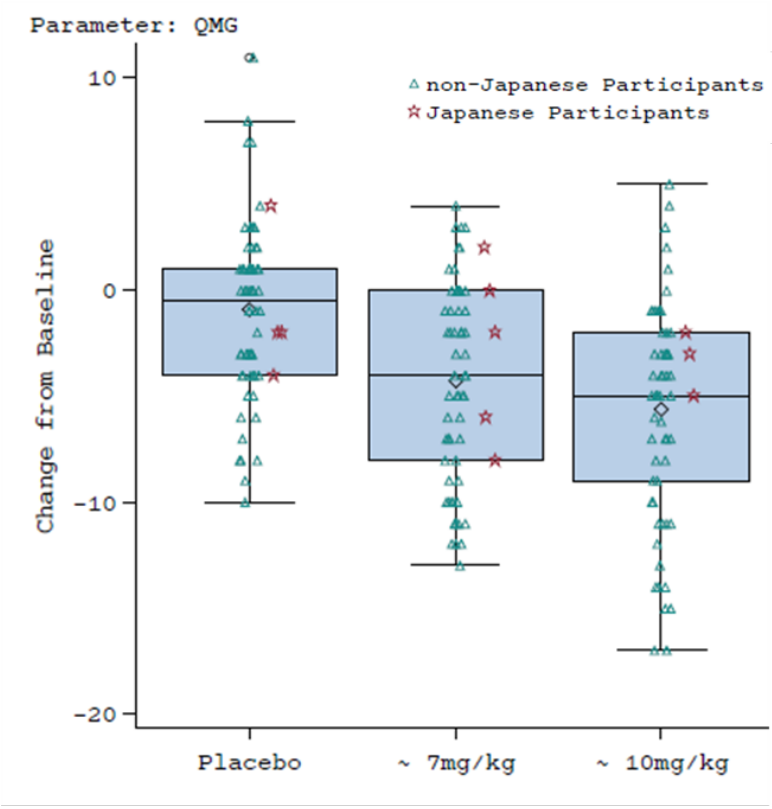
図 3-16　Day 43 の MG-C 総スコアのベースラインからの変化量の箱ひげ図 – MG0003 試験（RS）



~=approximate dose, MG-C=Myasthenia Gravis Composite; RS=randomized set
Source: MG0003 CSR Figure 1.4.2

投与群ごとの日本人被験者数が少なかったものの（5 例以下）、Day 43 の QMG 総スコア（最小二乗平均値）は、プラセボ群（−1.983 ポイント）と比較してロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（−3.375 ポイント）及び 10mg/kg 群（−2.904 ポイント）でベースラインから数値的に改善した［図 3-17、MG0003 CSR Table 7.2.5.1 及び Table 7.3.7.1（測定値の結果）］。

図 3-17　Day 43 の QMG 総スコアのベースラインからの変化量の箱ひげ図 – MG0003 試験（RS）



~=approximate dose, QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; RS=randomized set
Source: MG0003 CSR Figure 1.4.2

日本人集団の MG 症状 PRO スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均値（測定値の平均値）］は、以下のとおりであった。

- 筋力低下疲労：ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−22.298（−22.22）ポイント、10mg/kg 群で−17.217（−24.07）ポイント、プラセボ群で−18.320（−7.64）ポイント（MG0003 CSR Table 7.2.9.1 及び Figure 1.4.2）
- 身体疲労：ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−19.231（−18.00）ポイント、10mg/kg 群で−13.711（−11.67）ポイント、プラセボ群で−12.357（−5.83）ポイント（MG0003 CSR Table 7.2.13.1 及び Figure 1.4.2）
- 球筋力低下：ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−16.810（−24.00）ポイント、10mg/kg 群で−7.108（−12.22）ポイント、プラセボ群で−10.899（−5.83）ポイント（MG0003 CSR Table 7.2.17.1 及び Figure 1.4.2）

3.4.2.2.2 Day 43 の MG-ADL レスポンダーの割合（ベースラインから 2.0 ポイント以上の改善）

日本人集団では、複合ストラテジーを用いた解析の結果、Day 43 の MG-ADL レスポンダーの割合は、ロザノリキシズマブ両群とプラセボ群で差が認められなかった（MG0003 CSR Table 7.2.21.1）。

3.4.2.2.3 レスキュー治療の実施

日本人集団では、レスキュー治療を必要とした被験者はいなかった（MG0003 CSR Table 5.6.1.1）。

3.4.2.2.4 Day 43 の MG-ADL、MG-C、QMG レスポンダーの割合

日本人集団の Day 36 及び Day 43 の MG-ADL レスポンダーの割合（測定値）は、プラセボを投与された被験者と比較してロザノリキシズマブを投与された被験者で数値的に高かった［Day 36：プラセボ群 1 例（25.0%）に対し、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 2 例（40.0%）、10mg/kg 群で 2 例（66.7%）、Day 43：プラセボ群 2 例（50.0%）に対し、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 3 例（60.0%）、10mg/kg 群で 2 例（66.7%）］（MG0003 CSR Table 7.3.5.2）。

日本人集団の Day 36 の MG-C レスポンダーの割合は、プラセボを投与された被験者と比較してロザノリキシズマブを投与された被験者で数値的に高かった［プラセボ群 2 例（50.0%）に対し、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 4 例（80.0%）、10mg/kg 群で 2 例（66.7%）］（MG0003 CSR Table 7.3.10.1.2）。この数値の差は、Day 43 では認められなかった。

日本人集団の Day 8 から Day 43 までの QMG レスポンダーの割合は、プラセボを投与された被験者と比較してロザノリキシズマブを投与された被験者で数値的に高かった［Day 8：プラセボ群 0 例に対し、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 2 例（40.0%）、10mg/kg 群で 1 例（25.0%）、Day 43：プラセボ群 1 例（25.0%）に対し、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 2 例（40.0%）、10mg/kg 群で 2 例（66.7%）］（MG0003 CSR Table 7.3.8.3）。

日本人集団及び全体集団の Day 43 の MG-ADL、MG-C 及び QMG レスポンダーの割合を表 3-24 に要約した。ロザノリキシズマブ群の MG-ADL、MG-C 及び QMG レスポンダーの割合、並びにプラセボ群の QMG レスポンダーの割合は、日本人集団と全体集団で同程度であり、日本人集団におけるロザノリキシズマブの良好な治療効果が示唆された。2 つの集団間の主な違いは、MG-ADL と MG-C で、全体集団のプラセボ群と比較して日本人集団のプラセボ群で高いレスポンダーの割合が得られたことであった。しかしながら、日本人集団の被験者数が少ないため、これらの結果は慎重に検討すべきである。

表 3-24　日本人集団及び全体集団の Day 43 の MG-ADL、MG-C 及び QMG レスポンダーの割合（測定値、RS）

	Japanese population			Overall population		
	Placebo N=4	RLZ ≈7mg/kg N=5	RLZ ≈10mg/kg N=4	Placebo N=67	RLZ ≈7mg/kg N=66	RLZ ≈10mg/kg N=67
MG-ADL, n	4	5	3	64	64	62
n (%)	2 (50.0)	3 (60.0)	2 (66.7)	20 (31.3)	46 (71.9)	43 (69.4)
MG-C, n	4	5	3	64	64	62
n (%)	3 (75.0)	3 (60.0)	2 (66.7)	26 (40.6)	39 (60.9)	46 (74.2)
QMG, n	4	5	3	64	64	62
n (%)	1 (25.0)	2 (40.0)	2 (66.7)	25 (39.1)	35 (54.7)	45 (72.6)

≈=approximate dose; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; RLZ=rozanolixizumab
Source: MG0003 CSR Table 7.3.5, Table 7.3.5.2, Table 7.3.8.1, Table 7.3.8.3; Table 7.3.10.1, Table 7.3.10.1.2

3.4.3　日本人集団の有効性を裏付ける追加解析

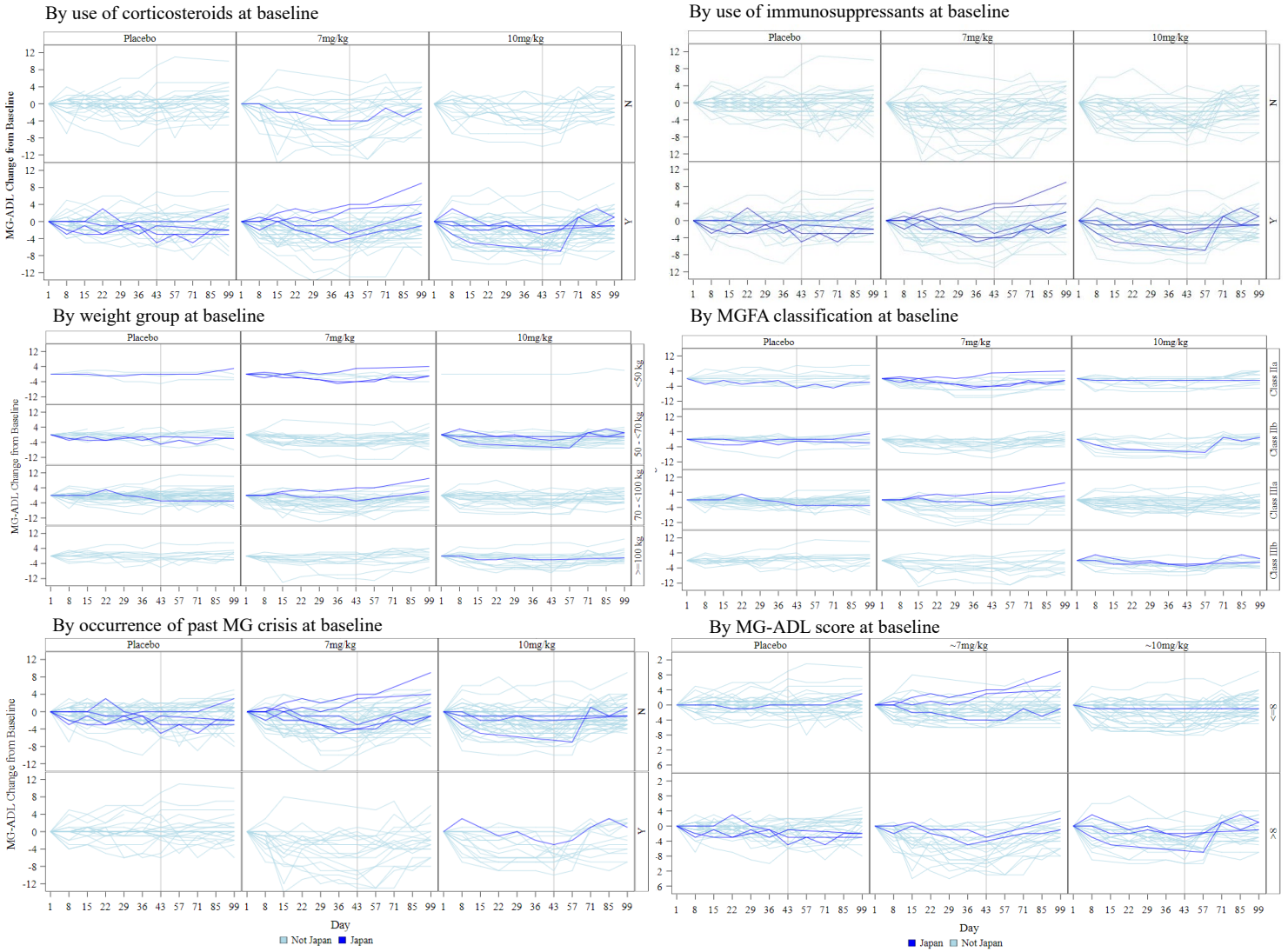
3.4.3.1　部分集団解析

全体集団と比較して日本人集団でベースラインの MGFA 分類がわずかに低く（クラス IIa：18.5%に対して 38.5%、クラス IIb：20.5%に対して 23.1%、クラス IIIa：37.5%に対して 23.1%、クラス III：19.5%に対して 15.4%）、過去の重症筋無力症クリーゼの発現割合が低かった（29.5%に対して 7.7%）ことから、MG0003 試験には軽度の日本人 gMG 患者が組み入れられた可能性がある。更に、全体集団と比較して日本人集団では過去／ベースラインに副腎皮質ステロイド及び免疫抑制剤等の gMG 治療薬を使用していた割合が高いことを考慮すると、日本人集団においてロザノリキシズマブの臨床的有効性が不明確となる潜在的要因があった可能性が示唆された。

MG0003 試験に組み入れられた日本人集団の被験者数は少ないことから、日本人被験者と外国人被験者の潜在的な違いを解析するため、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量について、要約表ではなく、個々の被験者のスパゲティプロットを作成した［JPN additional Figure 1.1j 及び JPN add2 Figure 7j］。本項の結果は、全体集団と日本人集団の間に認められた人口統計学的特性及びベースライン特性の違い［ベースライン時に使用していた gMG に対する治療薬（免疫抑制剤及び副腎皮質ステロイド）、ベースライン時に体重 50kg 未満、ベースライン時の MGFA 分類及び過去の重症筋無力症クリーゼ（詳細は 3.4.1 項参照）］に焦点を当てている。更に、これらの包括的な解析を補完するために、ベースラインの MG-ADL 総スコアのカテゴリ別の解析も行った。ベースライン時の MG-ADL 総スコアが 5 ポイント未満の日本人被験者はいなかったため（MG0003 CSR Table 3.1.3.1）、カテゴリを 8 以下及び 8 超［8 は全体集団のベースライン時の MG-ADL 総スコアの中央値（表 2-1）］に設定した。

これらの結果から（図 3-18）、日本人集団と全体集団との間に認められた有効性の違いを説明するベースラインの背景要因を明確に特定することはできなかった。7mg/kg 群の日本人ノンレスポンダー2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]、詳細は 3.4.6.1 項の個々の日本人被験者の叙述を参照）を除き、MG-ADL スコアの経時変化は、プラセボ群及びロザノリキシズマブ群共に、日本人集団と全体集団で同様の傾向が認められた。

図 3-18　注目すべき部分集団別の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量



MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGFA=Myasthenia Gravis Foundation of America; MG=myasthenia gravis
Note: for the MGFA plot, class IVa and IVb are not provided due to low number in these 2 classes.
Source: JPN additional Figure 1.1j and JPN add2 Figure 7j

ベースラインで明らかな差が認められた上記の患者背景要因に加え、以下の部分集団について、全体集団及び日本人集団の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量における個々の被験者のスパゲティプロットを作成した（JPN additional Figure 1.1j）。

- ベースライン時の胸腺摘出術の有無
- ベースライン時の副交感神経刺激剤の使用の有無
- 年齢カテゴリ［18～65 歳未満／65 歳以上、及び中央値（52 歳）未満／以上］
- 性別（男性／女性）
- 体重［中央値（78kg）未満／以上］
- 診断時年齢［中央値（44 歳）未満／以上］
- ベースライン時の層別因子（抗 MuSK 抗体陽性／抗 AChR 抗体陽性）
- ベースライン時の MG-ADL 総スコア（ポイントが 5 未満、5～7、8～9、10 以上）
- 罹病期間［中央値（5.8 年）未満／以上］

日本人被験者数が少ないため、包括的な部分集団解析及び個々の被験者の部分集団プロットから、全体集団と日本人集団との間で認められた有効性の結果の違い（プラセボ群との差）を説明する要因を明確に特定することはできなかった。しかしながら、主要評価項目及びレスポンダーの割合を含めた副次評価項目の結果全体（3.4.2.1 項及び 3.4.2.2 項）を考慮すると、ピボタルな第 III 相試験である MG0003 試験において日本人集団に対するロザノリキシズマブの治療効果は良好であったと解釈できる。

3.4.3.2 主要な臨床アウトカム評価のサブスコア解析

日本人集団では、MG-ADL 総スコアと対照的に、Day 43 の QMG 総スコアのベースラインからの変化量において、プラセボを投与された被験者と比較してロザノリキシズマブを投与された被験者で有効性が認められた（3.4.2.2 項）。

QMG の方が粗大運動の変化を検出する感度が高いことから（1.2.5.1 項及び表 7-3）、QMG と MG-ADL の結果の差は、粗大運動の差に起因するとの仮説を立て、サブスコアのグルーピング解析を実施した［表 3-25、更なる詳細は JPN additional Figure 3.2.1j～Figure 3.2.15j 及び Table 7.3.3.1j 参照］。

表 3-25 臨床アウトカム評価のサブスコア分類

MG-ADL	MG-C	QMG
Ocular muscles	Ocular	Ocular muscles
		Facial muscles (Severity of resistance to lid closure)
Bulbar symptoms	Bulbar	Bulbar symptoms
Gross motor or limb impairment	Limb	Gross motor (Hand grip in kg and leg stretch in seconds)
	Neck	Axial muscles (head lift in seconds)
Respiratory muscles	Respiratory	Respiratory muscles

MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis
MG-C grouping is based on Burns, 2012

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

表 3-26 Day 43 の MG-ADL、MG-C 及び QMG サブスコア別のベースラインからの変化量

	Japanese population			Overall population		
	PBO	≈7 mg/kg	≈10 mg/kg	PBO	≈7 mg/kg	≈10 mg/kg
Gross Motor/limb						
MG-ADL (Motor/Limb Impairment)						
n	4	5	3	64	64	62
Mean (SD)	−0.8 (0.5)	−0.4 (1.5)	0 (—)	−0.3 (1.0)	−1.0 (1.3)	−0.7 (1.1)
MG-C (Limb)						
n	4	5	3	64	64	62
Mean (SD)	0.8 (4.3)	−0.6 (0.9)	−1.3 (—)	−0.5 (2.4)	−1.5 (2.2)	−1.8 (2.6)
QMG (Gross Motor)						
n	4	5	3	64	64	62
Mean (SD)	0 (2.2)	−1.8 (2.7)	−2 (—)	−0.4 (2.1)	−2.0 (2.6)	−2.4 (2.7)

≈=approximate dose; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; PBO=placebo; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SD=standard deviation
Note: for N=3, SD is not calculated
Source: JPN additional Table 7.3.3.1j

3.4.4 有効性（非盲検継続投与試験：MG0007 試験）

3.4.4.1 Day 43 の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコア並びに MG 症状 PRO スコアのベースラインからの変化量（MG0007 試験）

ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群では、6 例全例が 3 サイクル以上、5 例が 4 サイクル以上の投与を受け、10mg/kg 群では、6 例全例が 2 サイクル以上、4 例が 3 サイクル以上、3 例が 4 サイクル以上の投与を受けた（MG0007 Interim CSR Table 1.3.3.1）。

全体集団で MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアに臨床的に意味のある改善（ベースラインからの減少）が反復治療サイクルを通して一貫して認められた。各治療サイクルの改善は、先行試験である MG0003 試験と同程度であった。日本人集団でも全体集団と同様に、ロザノリキシズマブ両群で MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアに改善（Day 43 のベースラインからの平均減少量）が認

められ、最初の 4 サイクルの反復治療サイクルを通して一貫した傾向が認められた（表 3-27、表 3-28 及び表 3-29）。

その他の評価項目である MG 症状 PRO（MG0007 Interim CSR Section 9.4.1.6）及びレスポンダーの割合（MG0007 Interim CSR Section 9.4.1.7）は、全体集団と同程度であり、反復治療サイクルを通して一貫した傾向が認められた。

表 3-27　治療サイクル 1～4 の Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 – MG0007 試験（SS）

Treatment group	Statistic	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3		Cycle 4	
		Baseline observed result	Change from baseline	Baseline observed result	Change from baseline	Baseline observed result	Change from baseline	Baseline observed result	Change from baseline
All participants									
RLZ ≈7mg/kg	n	79	73	54	50	41	35	31	29
	Mean	8.4	−3.6	7.9	−3.0	8.0	−3.4	7.6	−4.2
	SD	4.2	3.4	3.6	3.1	4.0	2.7	3.1	2.9
	Median	8.0	−3.0	7.0	−3.0	6.0	−3.0	7.0	−3.0
	Min, Max	0, 17	−14, 4	1, 19	−12, 5	2, 20	−10, 1	3, 14	−12, 1
RLZ ≈10mg/kg	n	76	67	67	63	55	48	39	36
	Mean	8.0	−3.2	9.1	−3.8	9.0	−3.4	9.2	−3.3
	SD	4.0	3.2	4.0	3.9	3.0	3.3	3.5	3.2
	Median	8.0	−2.0	8.0	−3.0	9.0	−3.0	9.0	−3.0
	Min, Max	0, 18	−14, 2	2, 19	−15, 3	3, 15	−11, 4	1, 16	−12, 1
Japanese participants									
RLZ ≈7mg/kg	n	6	6	6	6	6	6	5	5
	Mean	9.7	−3.8	9.2	−4.0	8.2	−2.8	7.8	−3.8
	SD	2.9	2.9	3.5	2.8	3.8	2.7	3.5	2.5
	Median	9.5	−3.5	7.5	−4.0	6.0	−2.5	6.0	−4.0
	Min, Max	7, 13	−8, 0	6, 15	−8, −1	5, 13	−6, 0	6, 14	−6, 0
RLZ ≈10mg/kg	n	6	6	6	6	5	4	3	3
	Mean	9.2	−2.7	8.2	−2.2	8.4	−1.5	9.7	−1.3
	SD	2.7	2.7	4.1	1.5	3.6	2.4	—	—
	Median	10.0	−1.5	7.0	−2.5	7.0	−1.5	8.0	−1.0
	Min, Max	5, 12	−7, 0	4, 15	−4, 0	5, 14	−4, 1	6, 15	−3, 0

≈=approximate dose; IMP=investigational medicinal product; max=maximum; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; min=minimum; n=number of study participants; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation; SS=Safety Set
Note: Study participants were grouped according to the actual dose level received within the study cycle.
Note: Baseline values were defined as the last available value prior to or on the same date of first administration of IMP at each cycle (ie, baseline [Day 1]) value for that cycle.
Note: The total MG-ADL score ranges from 0 to 24 with a higher score indicating more severe disability.
Note: For n = 3, SD will not be calculated, for n < 3 only n, minimum and maximum will be present
Source: MG0007 interim CSR Table 6.1.1 and Table 6.1.1.1

表 3-28 治療サイクル 1～4 の Day 43 の MG-C 総スコアのベースラインからの変化量 – MG0007 試験（SS）

Treatment group	Statistic	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3		Cycle 4	
		Baseline observed result	Change from baseline	Baseline observed result	Change from baseline	Baseline observed result	Change from baseline	Baseline observed result	Change from baseline
All participants									
RLZ ≈7mg/kg	n	79	72	54	50	40	35	31	29
	Mean	15.4	−7.3	14.7	−6.1	15.4	−7.0	14.1	−7.4
	SD	7.6	6.8	6.6	5.5	8.0	5.6	6.1	6.7
	Median	15.0	−6.5	13.0	−7.0	15.0	−7.0	14.0	−6.0
	Min, Max	2, 34	−28, 11	1, 34	−15, 7	5, 42	−24, 2	5, 29	−27, 5
RLZ ≈10mg/kg	n	75	67	67	63	55	47	39	35
	Mean	14.5	−5.1	16.9	−7.4	17.5	−6.5	17.3	−5.6
	SD	7.4	6.5	6.9	7.1	6.9	7.2	8.0	7.6
	Median	13.0	−3.0	16.0	−6.0	16.0	−6.0	17.0	−4.0
	Min, Max	0, 36	−30, 3	5, 34	−26, 5	4, 34	−28, 6	2, 36	−24, 6
Japanese participants									
RLZ ≈7mg/kg	n	6	6	6	6	6	6	5	5
	Mean	15.0	−8.5	12.5	−6.2	9.7	−3.7	10.4	−5.6
	SD	6.1	4.7	5.5	4.6	3.7	3.0	6.0	4.0
	Median	14.0	−9.0	13.0	−5.5	10.0	−4.5	8.0	−6.0
	Min, Max	7, 25	−15, −2	6, 21	−12, −1	5, 16	−6, 2	7, 21	−11, 0
RLZ ≈10mg/kg	n	6	6	6	6	5	4	3	3
	Mean	14.2	−3.8	16.3	−6.8	17.8	−4.3	19.0	−5.0
	SD	5.1	5.1	6.4	3.3	5.6	6.7	—	—
	Median	13.5	−4.0	13.5	−8.0	16.0	−5.0	17.0	−4.0
	Min, Max	8, 23	−11, 3	10, 27	−11, −2	13, 26	−11, 4	10, 30	−7, −4

≈=approximate dose; IMP=investigational medicinal product; max=maximum; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; min=minimum; n=number of study participants; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation; SS=Safety Set
Note: Study participants were grouped according to the actual dose level received within the study cycle.
Note: Baseline values were defined as the last available value prior to or on the same date of first administration of IMP at each cycle (ie, baseline [Day 1]) value for that cycle.
Note: MG-C scores range from 0 to 50, with a higher score indicating more severe disease.
Note: For n = 3, SD will not be calculated, for n < 3 only n, minimum and maximum will be present
Source: MG0007 interim CSR Table 6.1.1 and Table 6.2.1.1

表 3-29 治療サイクル 1～4 の Day 43 の QMG 総スコアのベースラインからの変化量 – MG0007 試験（SS）

Treatment group	Statistic	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3		Cycle 4	
		Baseline observed result	Change from baseline	Baseline observed result	Change from baseline	Baseline observed result	Change from baseline	Baseline observed result	Change from baseline
All participants									
RLZ ≈7mg/kg	n	79	72	54	49	40	35	31	29
	Mean	14.4	−4.4	14.7	−4.1	14.8	−5.1	15.0	−5.9
	SD	5.1	4.8	4.5	4.2	6.2	4.7	5.3	5.9
	Median	14.0	−3.5	14.0	−3.0	14.5	−4.0	16.0	−5.0
	Min, Max	3, 24	−18, 7	6, 27	−16, 3	3, 39	−19, 2	4, 25	−17, 4
RLZ ≈10mg/kg	n	75	65	67	62	55	48	39	36
	Mean	15.3	−4.3	16.2	−4.8	16.5	−4.5	16.4	−4.3
	SD	4.7	4.5	5.2	5.6	4.8	4.6	6.3	5.3
	Median	15.0	−4.0	16.0	−4.0	16.0	−4.0	15.0	−3.0
	Min, Max	2, 25	−17, 5	4, 30	−25, 6	4, 29	−17, 3	2, 31	−19, 5
Japanese participants									
RLZ ≈7mg/kg	n	6	6	6	6	6	6	5	5
	Mean	14.0	−6.2	13.8	−6.2	11.7	−3.3	12.6	−4.8
	SD	6.4	4.9	6.9	6.4	3.6	4.3	5.7	4.3
	Median	11.5	−5.0	10.5	−4.0	11.5	−3.5	9.0	−6.0
	Min, Max	7, 23	−13, −1	9, 26	−16, 0	7, 16	−9, 2	8, 21	−10, 1
RLZ ≈10mg/kg	n	6	6	6	6	5	4	3	3
	Mean	15.8	−4.7	15.5	−4.2	17.6	−2.5	16.3	−1.7
	SD	4.5	2.7	7.6	3.8	7.3	4.4	—	—
	Median	16.5	−4.5	13.5	−2.5	16.0	−3.4	13.0	−2.0
	Min, Max	8, 20	−9, −1	9, 29	−11, −1	9, 29	−6, 3	5, 31	−2, −1

≈=approximate dose; IMP=investigational medicinal product; max=maximum; min=minimum; n=number of study participants; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation; SS=Safety Set
Note: Study participants were grouped according to the actual dose level received within the study cycle.
Note: Baseline values were defined as the last available value prior to or on the same date of first administration of IMP at each cycle (ie, baseline [Day 1]) value for that cycle.
Note: QMG scores range from 0 to 39 with a higher score indicating more severe disability.
Note: For n = 3, SD will not be calculated, for n < 3 only n, minimum and maximum will be present
Source: MG0007 interim CSR Table 6.1.1 and Table 6.3.1.1

3.4.5 有効性（OLE 試験：MG0004 試験）

日本人被験者数は極めて限られるものの、全体集団（MG0004 CSR Section 9.1.1）と同様に、ロザノリキシズマブ両群で MG-ADL 総スコアが以下のとおり改善（ベースラインから減少）した。

- ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（4 例以下）では、ベースラインからの平均最大変化量は、−4.3 ポイント（Week 25、3 例）であった（MG0004 CSR Table 6.1.1.1）
- 10mg/kg 群（2 例以下）では、ベースラインからの変化量は Week 25 まで−6～−3 ポイントを維持した（MG0004 CSR Table 6.1.1.1）

3.4.6 日本人集団を対象とした試験全体の結果の解析

3.4.6.1 個々の日本人被験者データ

日本人被験者は少数であり（13 例）、データの解釈は限定的である。また、包括的な部分集団解析を実施したが、全体集団と日本人集団との間で認められた有効性の違いを説明する要因は特定されなかった。これらの違いは、MG0003 試験の日本人被験者においてプラセボ群の 2 例がレスポンダーであったこと、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の 2 例で奏効基準を満たさなかったこと、及び 10mg/kg 群の 1 例が早期レスポンダーであったものの、Day 43 の評価前に TEAE により試験を中

止したことに主に起因する。図 2-7 で日本人データが全体集団のデータと異なる傾向を示したのはこれらのためであった。MG0003 試験からの個々の被験者データを 7.4.2 項に示した。

MG0003 試験でロザノリキシズマブ群の日本人被験者 9 例中 6 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）が奏効基準を満たし、更に OLE 試験である MG0007 試験で 2 例（被験者番号[redacted] 及び[redacted]）にロザノリキシズマブ継続投与によるベネフィットが得られた。MG0003 試験ではプラセボ群の日本人被験者 2 例（被験者番号[redacted] 及び[redacted]）がレスポンダーであり、そのうち 1 例（被験者番号[redacted]）に MG0003 試験で意味のある臨床的変動が認められた一方、OLE 試験期間中にロザノリキシズマブの投与による明らかな反復治療効果が一貫して認められた。MG0003 試験のプラセボ群の日本人被験者 4 例中 3 例（被験者番号[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）で OLE 試験期間中にロザノリキシズマブの投与による明らかな反復治療効果が一貫して認められた。

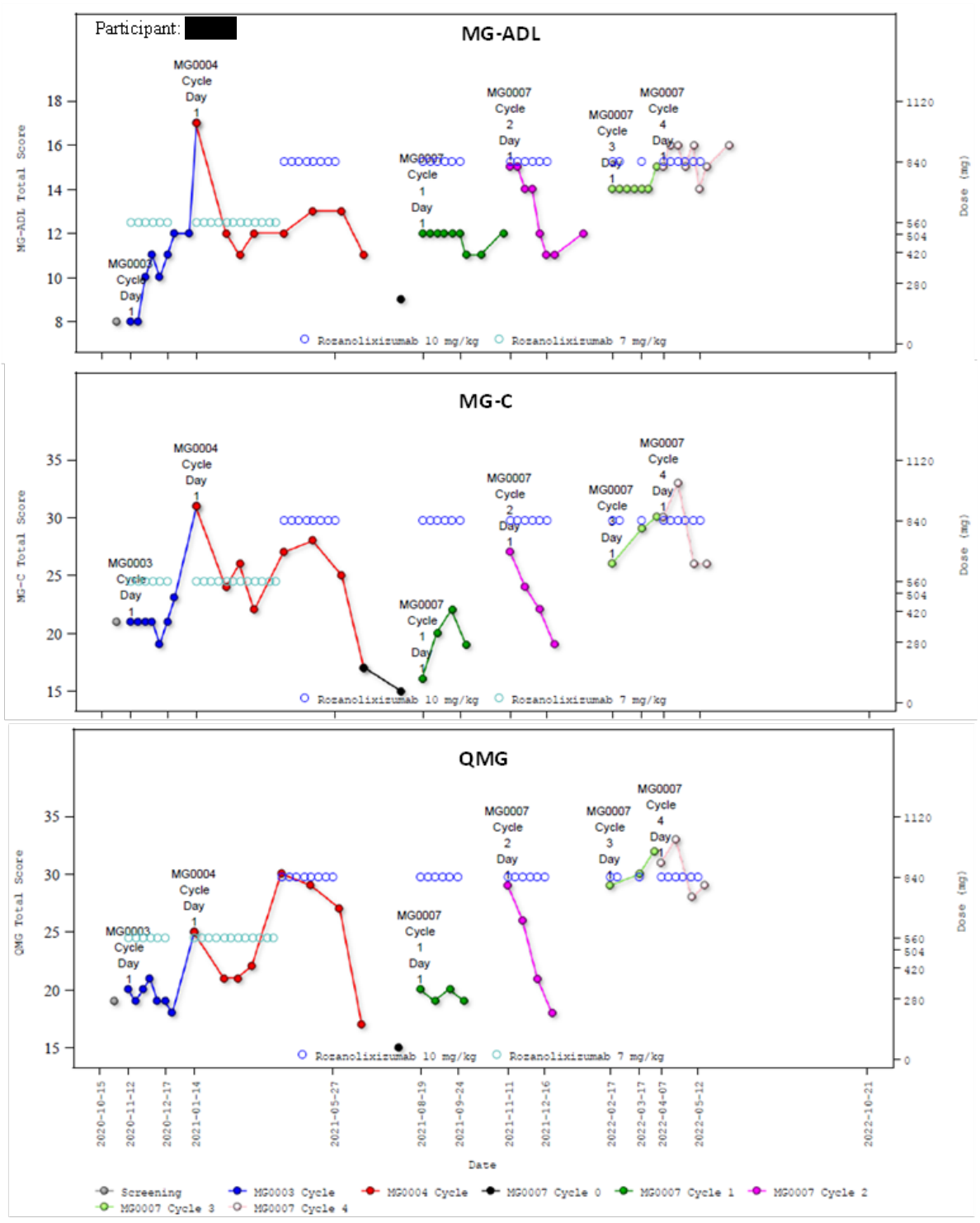
以上より、ロザノリキシズマブの第 III 相開発プログラムにおいて、被験者番号[redacted] 及び[redacted] の 2 例を除き、日本人被験者合計 13 例中 11 例でロザノリキシズマブ投与によるベネフィットが得られた。

7mg/kg 群の MG-ADL ノンレスポンダー2 例（被験者番号[redacted] 及び[redacted]）、プラセボ群のレスポンダー2 例（被験者番号[redacted] 及び[redacted]）及び TEAE のため早期に試験を中止したレスポンダー（被験者番号[redacted]）の叙述を以下に示し、各被験者の有効性プロットを図 3-19、図 3-20、図 3-21、図 3-22 及び図 3-23 に示した。それ以外のすべての日本人被験者の個々の有効性データ及びプロットを 7.4.2 項及び 7.4.3 項にそれぞれ示した。

- 被験者番号[redacted]（MG-ADL ノンレスポンダー、7mg/kg 群）：
  本被験者は 4[redacted] 歳の男性で抗 AChR 抗体陽性であり、MG0003 試験ベースライン時の MG-ADL 総スコアは 8 ポイント、MGFA 分類はクラス IIIa であった。MG0003 試験組入れ時にステロイド及びタクロリムスを使用していた。MG0003 試験組入れの 3 ヵ月前まで、エクリズマブによる治療を受けていた。MG0003 試験期間中に 7mg/kg 相当（560mg）を投与された。
  Day43 で MG-ADL 総スコアは悪化していたが、QMG 総スコアは 2 ポイント改善していた。血清中 IgG 濃度（総 IgG 及び IgG サブクラス）のベースラインからの低下率は、Day 8 から大きくなり、Day 43 で 80%超であった。また、治療期間中に抗 AChR 抗体濃度が低下した（ベースラインの 0.71nmol/L から Day 43 で 0.17nmol/L に低下）。
  MG0004 試験へ移行後、最初の 6 回のロザノリキシズマブ投与後に MG-ADL 総スコアが 6 ポイント改善した。その後、840mg に増量し、MG0007 試験に移行前にレスキュー治療が実施された。MG0007 試験で 4 回の治療サイクル（10mg/kg 相当、840mg）を受けた後、MG-ADL 総スコアがサイクル 1 と 4 では 1 ポイント改善、サイクル 2 で 4 ポイント改善し、サイクル 3 では改善が認められなかった（サイクル 3 では、家族が COVID-19 に罹患し、濃厚接触者となり COVID-19 の感染が疑われたため、治験実施計画書に基づき、ロザノリキシズマブの投与が中断となり、ロザノリキシズマブの投与が 3 回見送られた）。被験者は MG0007 試験を中止した。
  本被験者は、本邦で免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な gMG に対する適応を有し、本邦の重症筋無力症診療ガイドラインで難治性 MG への使用が推奨されているエクリズマブの投与を過去に受けていた。このことは、被験者がロザノリキシズマブの臨床試験に参加する前から難治性と判断されていたことを示している。また、MG0003 試験組入れ時にステロイド及びタクロリムスによる治療も受けていた。MG0003 試

験では Day 43 までに MG-ADL 総スコアは改善せず、QMG 総スコアは改善した。被験者は MG0004 試験に移行し、24 週間にわたるロザノリキシズマブの治療期間中、最初は改善し、その後ロザノリキシズマブが増量されたが、TEAE である重症筋無力症の悪化のためレスキュー治療を受けた。MG0007 試験に移行後、ロザノリキシズマブ 4 サイクル中 3 サイクルの治療に対して様々な効果を示した。

図 3-19 被験者番号[redacted] の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの推移



MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis
Source: JPN additional Figure 1.4j

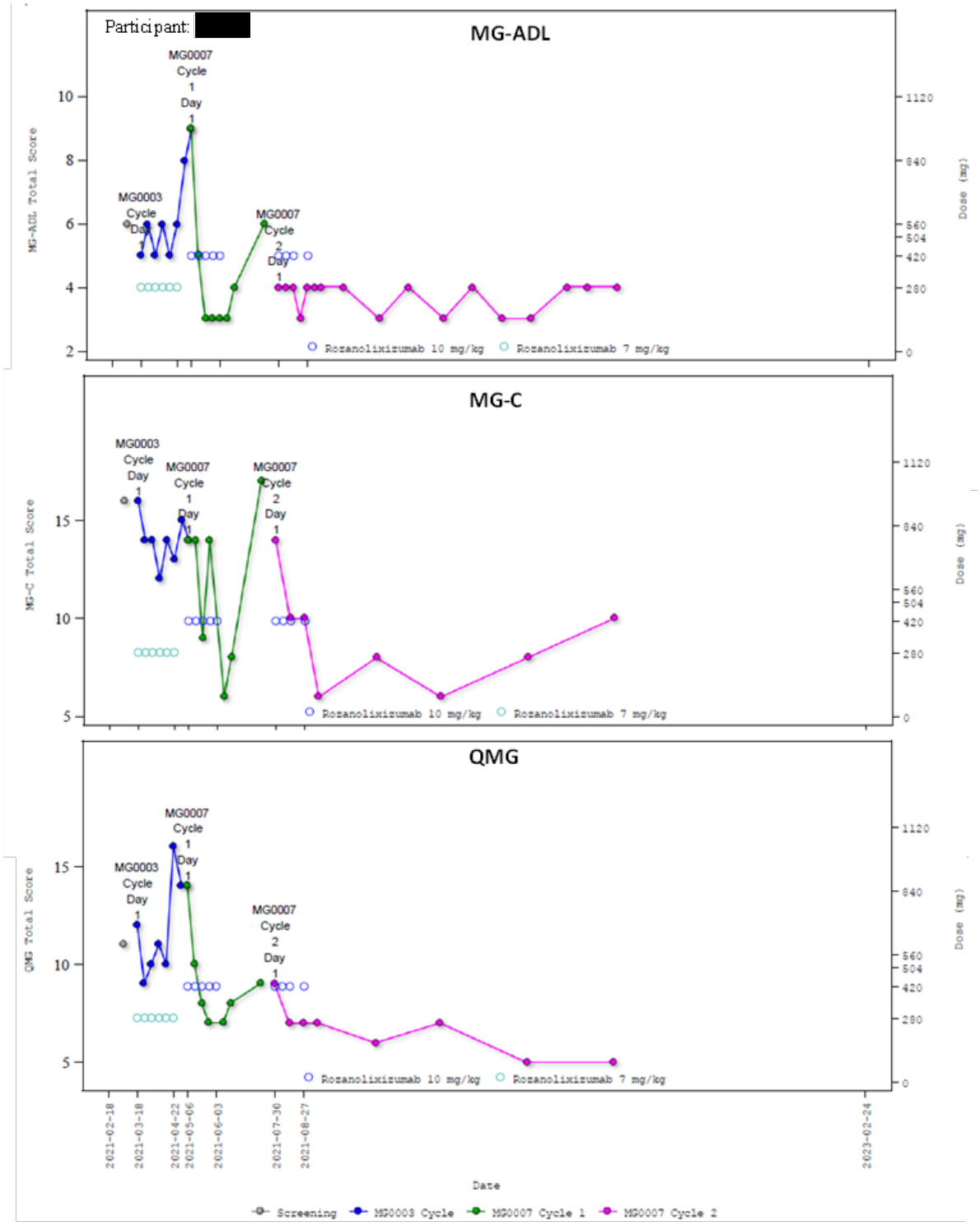
- 被験者番号[redacted]（MG-ADL ノンレスポンダー、7mg/kg 群）：
  本被験者は 7[redacted] 歳の女性で抗 AChR 抗体陽性であり、MG0003 試験ベースライン時の MG-ADL 総スコアは 5 ポイント、MGFA 分類はクラス IIa であった。MG0003 試験組入れ時にステロイ

ド及びシクロスポリンを使用していた。MG0003 試験組入れ時に最低用量である 7mg/kg 相当（280mg）が投与された。MG-ADL 及び QMG 総スコアの結果から、本用量に対する反応は認められなかった。MG0003 試験の治療期間終了時に TEAE である重症筋無力症の悪化を発現した。血清中 IgG 濃度（総 IgG 及び IgG サブクラス）のベースラインからの低下率は、Day 8 から大きくなり、Day 43 で 70%超であった（IgG4 のデータはなし）。また、治療期間中に抗 AChR 抗体濃度が低下した（ベースラインの 32.3nmol/L から Day 43 で 19.3nmol/L に低下）。

MG0007 試験に移行し、10mg/kg 相当（420mg）に増量したところ、Day 8 で早期の奏効が認められ、MG-ADL 総スコアが 4 ポイント改善し、初回治療サイクルでは最高 6 ポイントの意味のある改善を示した。MG0007 試験に移行時に、併用ステロイドが 7.5mg/日から 10mg/日に増量され、その後も数回の用量調節が行われた。MG0007 試験の 2 回目の治療サイクル開始時は MG-ADL 総スコアが低値（4 ポイント）であり、被験者はその後の試験期間を通して MG-ADL 総スコアが 3～4 ポイントで推移した（MG0007 試験参加中に QMG 総スコアは 5 ポイントに改善した）。被験者は現在 MG0007 試験を継続中である。

以上より、本被験者では、MG0003 試験でのロザノリキシズマブ 280mg 投与で改善は認められなかったが、MG0007 試験への移行時に 420mg に増量し、有効性スコアに顕著な改善が認められた。その後も MG0007 試験を継続し、臨床的に良好にコントロールされている。

図 3-20 被験者番号[redacted] の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの推移

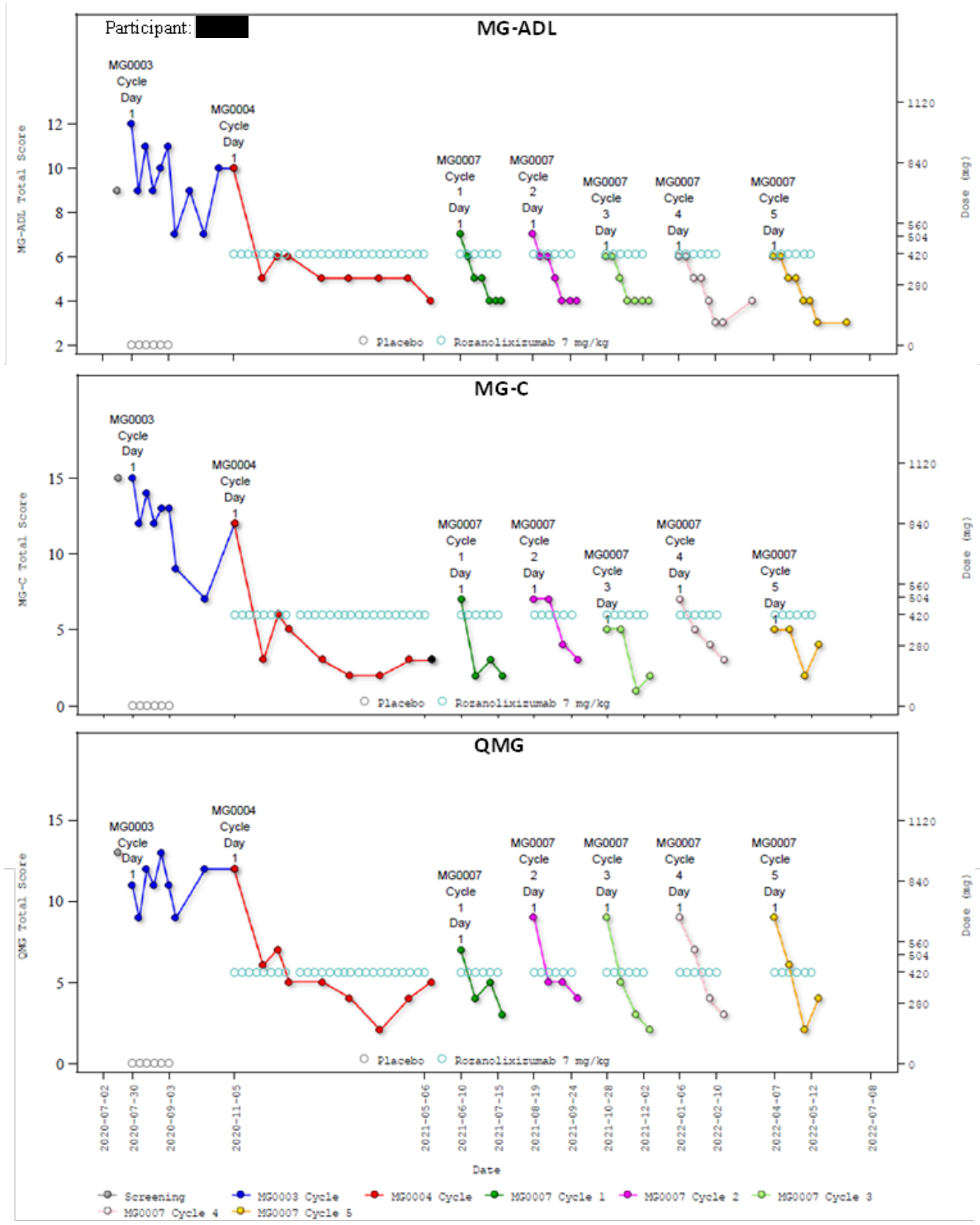


MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis
Source: JPN additional Figure 1.4j

- 被験者番号[redacted]（レスポンダー、プラセボ群）：
  本被験者は 4[redacted] 歳の女性で、抗 AChR 抗体陽性であった。MG0003 試験ベースライン時の MG-ADL 総スコアは 12 ポイント、MGFA 分類はクラス IIa であった。MG0003 試験組入れ時にス

テロイド、タクロリムス及びメスチノンを使用していた。
MG0003 試験スクリーニング時の MG-ADL 総スコアは 9 ポイントであった。MG-ADL 総スコアは Day 36 まで変動し、Day 43 で Day 36 から 4 ポイントの顕著な改善（ベースラインから 5 ポイントの改善）が認められた。QMG 総スコアの改善（Day 43 のベースラインからの変化量）は 2 ポイントであった。MG0003 試験期間中に達成した MG-ADL 及び QMG 総スコアの最小値はそれぞれ 7 及び 9 ポイントであった。血清中 IgG 濃度（総 IgG 及び IgG サブクラス）のベースラインからの変化率は、治療期間中±18%の範囲内であった。治療期間を通して抗 AChR 抗体濃度は 0.1nmol/L を下回ったまま推移した。
MG0004 試験におけるロザノリキシズマブ（7mg/kg 相当）による継続的な治療下で、MG-ADL 及び QMG 総スコアは、顕著な臨床的改善を示し、初回投与後にそれぞれ 5 及び 6 ポイントに減少した。MG0007 試験において（7mg/kg 相当、420mg）、3 回目の治療サイクル（2 ポイント改善）を除き、後続の 5 回すべての治療サイクルで各サイクル期間中 3 ポイントの改善が認められた。MG0007 試験参加中に達成した MG-ADL 及び QMG の総スコアの最小値は、それぞれ 3 及び 2 ポイントであった。被験者は現在 MG0007 試験を継続中である。
以上より、本被験者では MG0003 試験期間中（特に Day 36 から Day 43 の間）にプラセボ投与下で MG-ADL 総スコアに改善が認められた。しかし、MG0004 試験及び MG0007 試験でロザノリキシズマブの投与を受けた時の被験者の臨床状態ははるかに良好であり、このことは、本被験者におけるロザノリキシズマブの臨床的影響を反映している。また、本被験者は併用薬であるタクロリムスの減量が可能であった。プラセボ投与下での最初の奏効は、本被験者における臨床症状の変動が大きいことによるものと考えられる。

図 3-21 被験者番号[redacted] の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの推移



MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis
Source: JPN additional Figure 1.4j

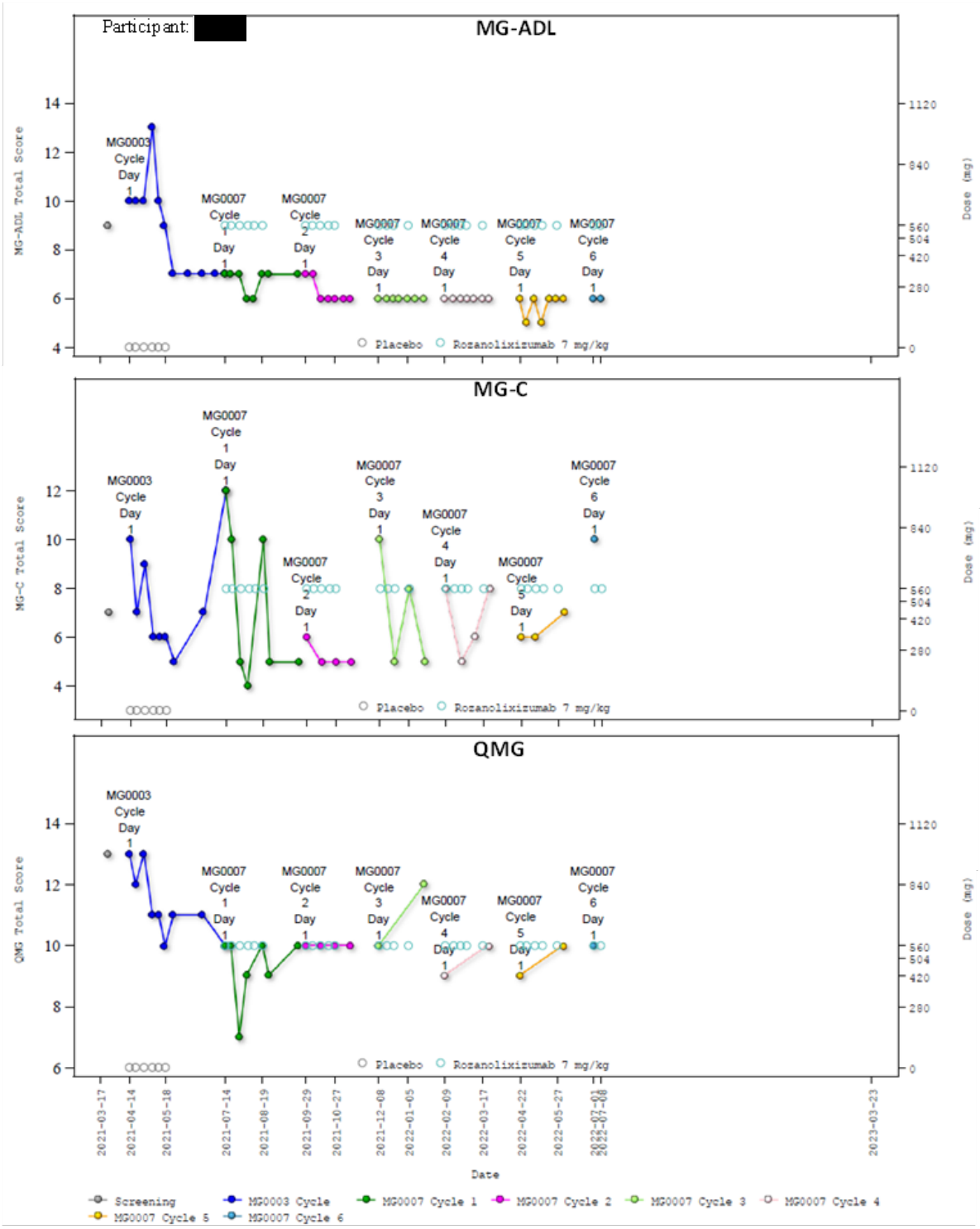
- 被験者番号[redacted]（レスポンダー、プラセボ群）：
  本被験者は 5[redacted] 歳の女性で抗 AChR 抗体陽性であった。MG0003 試験ベースライン時の MG-ADL 総スコアは 10 ポイント、MGFA 分類はクラス IIIa であった。MG0003 試験組入れ時にス

テロイド及びタクロリムスを使用していた。MG0003 試験に組入れ後、Day 22 まで MG-ADL 総スコアが悪化（3 ポイント増加）したが、その後 Day 43 にかけて改善した。Day 43 の QMG 総スコアのベースラインからの変化量は 2 ポイントであった。MG0003 試験で達成した MG-ADL 及び QMG 総スコアの最小値は、それぞれ 7 及び 9 ポイントであった。MG0003 試験期間中の治験薬投与により、傾眠及び倦怠感の TEAE が認められた。Day 43 までの治療期間を通して血清中 IgG 濃度（総 IgG 及び IgG サブクラス）のベースラインからの変化率は、−2%～33%であった。治療期間中、抗 AChR 抗体濃度は、ベースライン（6.19nmol/L）から Day 43（4.77nmol/L）の間で変動した（最小値は Day 15 の 2.53nmol/L、最大値は Day 29 の 6.55nmol/L）。

MG0007 試験（7mg/kg 相当、560mg）の治療サイクルにおいて、MG-ADL 総スコアは、5～7 ポイントの間で推移し、QMG 総スコアのほとんどが 9～10 ポイントの間で安定していた。被験者は現在 MG0007 試験を継続中である。

以上より、MG0003 試験に組入れ後、Day 22 までプラセボ投与下で臨床的悪化が認められ、その後 Day 43 まで改善が認められた。全体的な改善（Day 43 のベースラインからの変化量）は、被験者の臨床的変動による可能性が考えられる。プラセボを投与していたにも関わらず、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された傾眠及び倦怠感の TEAE が治験薬の各投与日に認められた。MG0007 試験参加中、MG-ADL 総スコアでは原疾患は安定していた。MG-ADL 総スコアが全期間にわたって安定していたにも関わらず、反復治療サイクルが開始された。

図 3-22 被験者番号[redacted]の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの推移



MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis

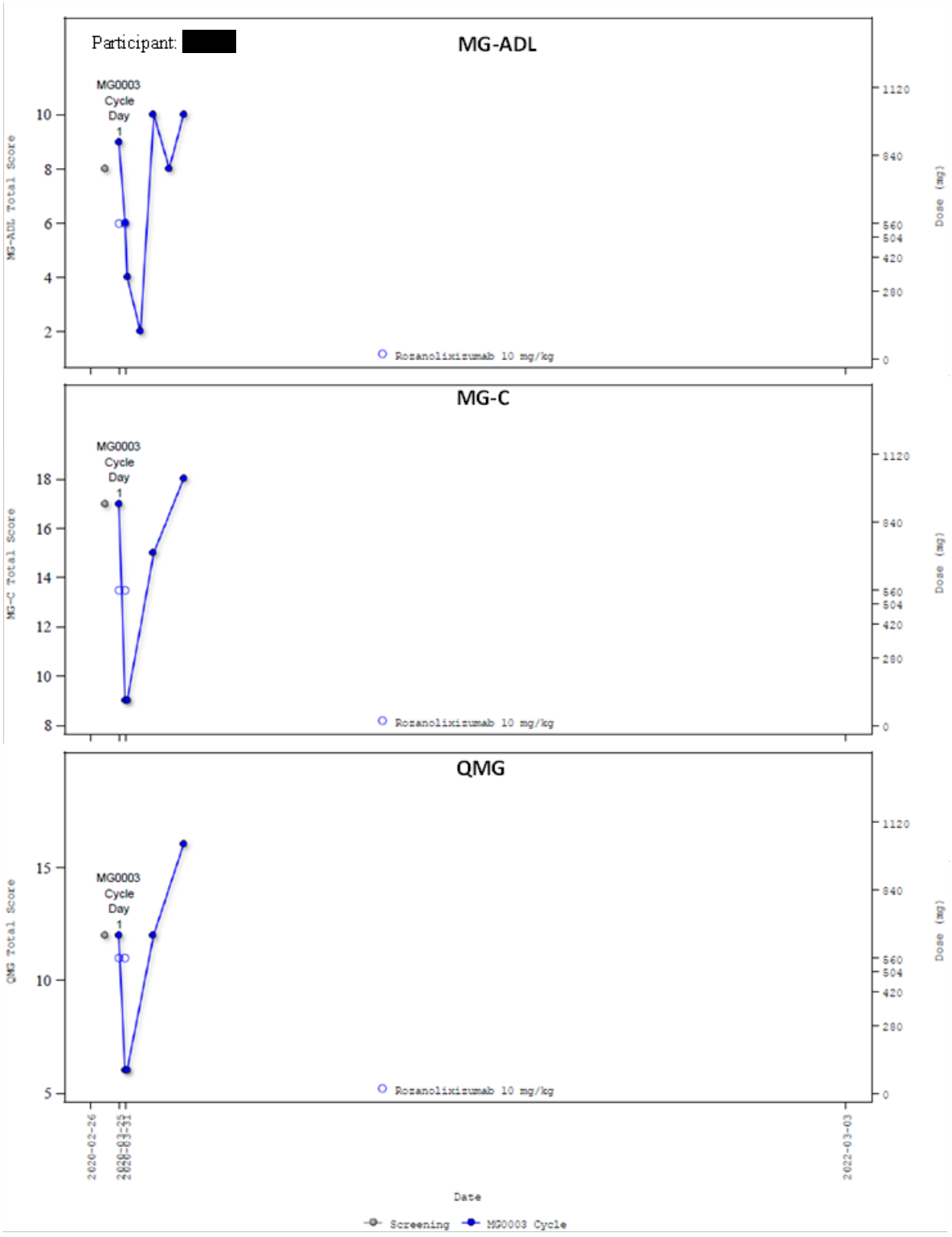
Source: JPN additional Figure 1.4j

- 被験者番号[redacted]（早期レスポンダー、10mg/kg 群、MG0003 試験中止例）：
  本被験者は 4[redacted] 歳の女性であり、抗 MuSK 抗体陽性であった。MG0003 試験ベースライン時の MG-ADL 総スコアは 9 ポイント、MGFA 分類はクラス IIb であった。MG0003 試験組入れ時

にステロイド及びタクロリムスを使用していた。本被験者は、MG0003 試験でロザノリキシズマブ 10mg/kg 相当（560mg）を 2 回のみ投与された。被験者は速やかな臨床的改善を示し、Day 8 時点で MG-ADL レスポンダーであり（3 ポイント減少）、Day 15 には更に改善（5 ポイント減少）が認められた。Day 15 は本被験者の治療期間の最終来院であり、試験中止前には最大 7 ポイント減少した。QMG 総スコアにおいても同様に顕著な減少が認められ、ロザノリキシズマブ投与後に速やかでかつ意味のある改善が認められた。顕著な臨床効果は、全体集団において他の抗 MuSK 陽性被験者で認められている結果と同様であった。しかしながら、本被験者は治療期間中に腹痛及び嘔吐の TEAE を発現し、ロザノリキシズマブの投与を早期に中止したため、主要評価項目の評価には含まれなかった。

以上より、本被験者は他の抗 MuSK 抗体陽性被験者で認められた結果と同様に、MG0003 試験でロザノリキシズマブ投与後に速やかでかつ顕著な臨床的改善を示した。血清中 IgG 濃度（総 IgG 及び IgG サブクラス）のベースラインからの低下率は、Day 8 で 50%超であった。抗 MuSK 抗体濃度は、ベースラインの 49nmol/L から試験中止時に 21.4nmol/L まで低下した。TEAE の発現により試験を中止したため、主要評価項目及び副次評価項目の評価には含まれなかった。

図 3-23 被験者番号 [redacted] の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの推移



MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis

Source: JPN additional Figure 1.4j

以上より、個々の被験者の結果から、日本人集団の有効性は全体集団で認められた有効性とおおむね同様であると考えられた。MG0003 試験及び OLE 試験において、日本人被験者合計 13 例中 11 例でロザノリキシズマブの投与による臨床的ベネフィットが得られた。日本人の gMG 患者におけるプラセボ効果については、他の臨床試験でも日本人の gMG 患者において大きいことが指摘されている（Murai et al. 2019）。これは、MG0003 試験でプラセボを投与された 4 例中 2 例で MG-ADL 総スコアが改善し、奏効基準を満たした結果と一致している（被験者番号[redacted]及び[redacted]）。なお、これら 2 例中 1 例（被験者番号[redacted]）で OLE 試験に移行後、ロザノリキシズマブ投与により、MG0003 試験期間中の gMG の変動範囲を明らかに上回る臨床的改善を示した。7mg/kg 群の 2 例（被験者番号[redacted]及び[redacted]）は、MG0003 試験期間中に MG 症状の悪化が認められた。このうち 1 例（被験者番号[redacted]）は OLE 試験に移行後、ロザノリキシズマブを 280mg から 420mg に増量すると効果を示した。10mg/kg 群の 1 例（被験者番号[redacted]）は、早期に MG-ADL 総スコアの顕著な改善が認められたものの、TEAE の発現により Day 43 の評価前に試験を中止した。全体としてこれらの結果は、日本人の gMG 患者に対してもロザノリキシズマブが有効であることを支持するものである。

3.4.6.2 統合解析

統合解析において、日本人集団では、データの可視化を最適化するため、全サイクルで投与群別に個々の被験者の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコア並びに総 IgG 濃度、抗 AChR 抗体濃度及び抗 MuSK 抗体濃度のベースラインからの推移をグラフで示す時、ベースラインからの変化量や変化率ではなく、測定値を用いた（ISAP Amendment 1 Section 4.3.3.5）。個々のデータを解析した結果、日本人集団のほとんどで、総 IgG 濃度の低下（ISE Figure 3.6.1）に加え、MG-ADL（ISE Figure 3.3.1）、MG-C（ISE Figure 3.4.1）及び QMG（ISE Figure 3.5.1）総スコアの減少（改善）が認められ、反復治療サイクルによるベネフィットが日本人集団においても示された。抗 AChR 抗体陽性被験者及び抗 MuSK 抗体陽性被験者のデータを、ISE Figure 3.7.1 及び Figure 3.8.1 に示したが、各部分集団の被験者数が少ないため（それぞれ 10 例及び 2 例）、結論は得られていない。

3.4.7 日本人を除くアジア人集団を対象とした試験全体の結果の解析

米国（60 例）及び欧州（120 例）の被験者と比較して日本（13 例）及び日本を除くアジア（7 例）の被験者数が少ないことから、データの解釈は限定的である（表 3-30）。特に、日本人を除くアジア人集団では、プラセボを投与されたのは 1 例（被験者番号[redacted]）のみで、本被験者の MG-ADL 総スコアが 6 ポイント減少（改善）したため、プラセボとの比較は意味のある結果とはなり得ない。図 2-7 で日本人を除くアジア人のデータが全体集団のデータと異なる傾向を示したのはこのためであった。また、このことは日本人を除くアジア人集団 6 例で認められたロザノリキシズマブに対する意味のある臨床効果（MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量：−8.0〜−3.0）をマスクしている。MG0003 試験においてプラセボ投与下で Day 43 の MG-ADL 総スコアが 3 ポイントまで改善していた被験者番号[redacted]は、MG0007 試験において 3 回の治療サイクルを通して一貫して MSE（MG-ADL 総スコア 0 又は 1）を達成した。以上より、ロザノリキシズマブの第 III 相開発プログラムでは、日本人を除くアジア人集団の全 7 例でロザノリキシズマブによるベネフィットが得られた。したがって、日本人を除くアジア人集団におけるロザノリキシズマブの有効性は、全体集団で認められた有効性の結果と同様であると考えられる。

表 3-30　被験者の地域別の分布 – MG0003 試験

Variable Statistic	Placebo N=67	RLZ ≈7mg/kg N=66	RLZ ≈10mg/kg N=67	All Participants N=200
Region, n (%)				
North America	21 (31.3)	21 (31.8)	18 (26.9)	60 (30.0)
Europe	41 (61.2)	36 (54.5)	43 (64.2)	120 (60.0)
Asia (excluding Japan)	1 (1.5)	4 (6.1)	2 (3.0)	7 (3.5)
Japan	4 (6.0)	5 (7.6)	4 (6.0)	13 (6.5)

n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab
Source: MG0003 CSR Table 7-5

3.4.8　結論

MG0003 試験において、gMG を有する全体集団に対してロザノリキシズマブの頑健な有効性が認められている。日本人集団においては QMG スコア（Day 43 のベースラインからの変化量及びレスポンダーの割合）を除き、被験者集団レベルの解析で有効性評価項目を通してプラセボを投与された被験者とロザノリキシズマブを投与された被験者との間に全体集団と同程度の差は認められなかった。日本人被験者数が少なく（各投与群 5 例以下）、包括的な部分集団解析及び個々の被験者の部分集団プロットから、全体集団と日本人集団との間で認められた有効性の結果の違い（プラセボ群との差）を説明する要因を明確に特定することはできなかったが、MG0003 試験のデータ全体及び個々の日本人被験者データの詳細な解析結果を考慮すると、ロザノリキシズマブを投与された gMG を有する日本人被験者に対して臨床的ベネフィットが示されたと解釈できる。この臨床的ベネフィットは総 IgG 濃度及びすべての IgG サブクラス濃度の顕著な低下に関連している（M 2.7.2 表 3-1）。これはロザノリキシズマブの作用機序に基づくものであり、日本人集団と全体集団で同程度であった（M 2.7.2.3.2.1.1 項）。

有効性の結果の違いは、MG0003 試験の日本人被験者においてプラセボ群の 2 例がレスポンダーであったこと、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の 2 例で奏効基準を満たさなかったこと、及び 10mg/kg 群の 1 例が早期レスポンダーであったものの、Day 43 の評価前に TEAE により試験を中止したことに主に起因する。

ロザノリキシズマブ群の MG-ADL、MG-C、及び QMG の各レスポンダーの割合、並びにプラセボ群の QMG レスポンダーの割合が日本人集団と全体集団で同程度であったことから、日本人集団に対するロザノリキシズマブの良好な治療効果が示唆される。

MG0003 試験において、ロザノリキシズマブ群の日本人被験者 9 例中 6 例が奏効基準を満たした［5 例が MG-ADL、MG-C 及び QMG レスポンダー（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）、1 例が MG-ADL 及び MG-C レスポンダー（被験者番号[redacted]）］。

OLE 試験を有効性の参考試験とみなした場合であっても、MG0007 試験において、更に 2 例（被験者番号[redacted] 及び[redacted]）でロザノリキシズマブの継続投与によるベネフィットが得られた。MG0003 試験のプラセボ群の日本人被験者 4 例中 3 例（被験者番号[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）で OLE 試験期間中にロザノリキシズマブの投与による明らかな反復治療効果が一貫して認められた。

ロザノリキシズマブの PK は民族（アジア人とアジア人以外）による影響を受けなかった（M 2.7.2.3.3.3 項）。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（M 2.7.2.3.2.1.1 項）。また、第 I 相試験である UP0060 試験の結果から、日本人集団と全体集団間、及び民族群別（日本人、中国人及び白人）で PK 及び PD に臨床的に重要な差は認められず、探索的母集団 PK/PD 解析において民族

（日本人、中国人及び白人）は有意な共変量として特定されなかった。PK 特性及び PD 特性を総合的に考慮すると、ロザノリキシズマブは、民族的要因による影響を受けにくいと考えられた（M 2.7.2.3.3.3.1 項）。

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

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

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1 申請用量

ピボタル試験である MG0003 試験において、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当の両用量で有効性評価項目を通して示された頑健な臨床的有効性（2.1 項）、及び許容可能な安全性プロファイル（M 2.7.4 項）に基づき、本邦の gMG 患者に対して 7mg/kg 相当を申請用量とした（表 4-1）。

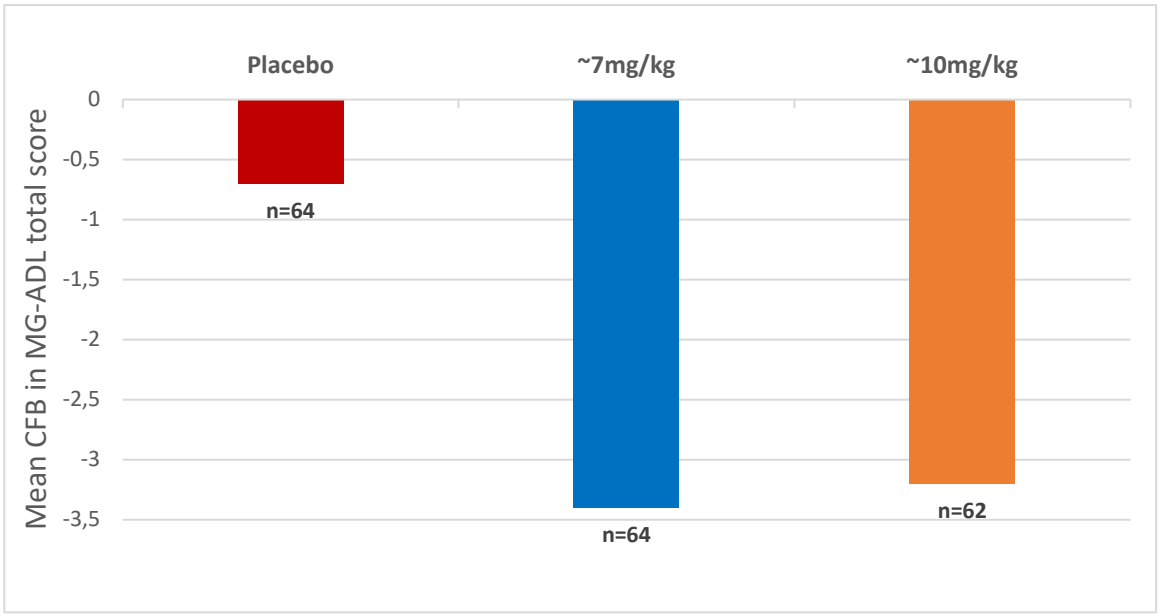
表 4-1 申請用量

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

≈=approximate dose

主要評価項目で特に示されたように（図 4-1）、7mg/kg 相当と比較して 10mg/kg 相当でベネフィットの増加が認められなかったため、最適なベネフィット・リスクの投与量は 7mg/kg 相当である。

図 4-1 Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量 – MG0003 試験（RS）



~=approximate dose; CFB=change from Baseline; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; RS=randomized set.
Source: MG0003 CSR Table7.3.3

5. 効果の持続、耐薬性

5.1 効果の持続

反復治療サイクル後の効果の一貫性及び持続性を、Pool E1 を対象に評価した。最初に、前項で記載した解析で（反復治療サイクル後の疾患重症度スコアのベースラインからの変化量、レスポンダーの割合及び奏効までの期間）、被験者集団レベルでの効果の一貫性及び持続性を評価した。次に、被験者レベルで個々の被験者でエフェクト（用語の定義）が認められた後続のサイクル数を解析することにより、効果の一貫性及び持続性を評価した。

MG0007 試験のデータカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で、Pool E1 では臨床症状に基づく治療サイクルによる投与を最大 9 サイクル受けていた。Pool E1 で 111 例が MG0007 試験を継続中で、18 例がロザノリキシズマブの投与を中止した（3.1 項）。

5.1.1 被験者集団レベルの効果の一貫性及び持続性

全体として、有効性の結果からロザノリキシズマブの反復治療サイクル後の効果の一貫性及び持続性が支持された。最大 8 サイクル（1 例のみ 9 サイクル投与された）投与後も効果の消失は認められなかった。最大 6 サイクル（全 Pool E1 集団の 25%超の被験者が受けたサイクル数）の反復治療サイクル後の結果を以下に示した。

- MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコア並びに MG 症状 PRO スコアに一貫した改善が認められた（3.2.1 項及び 3.2.2 項）
- MG-ADL、MG-C、QMG レスポンダーの割合（60%超）が一貫して高かった（3.2.3 項）。MG 症状 PRO レスポンダーの割合も反復治療サイクルを通して一貫性が認められた（3.2.4 項）

- 最初の 4 サイクルでロザノリキシズマブ初回投与後早期（Day 8）に 40%超の被験者に奏効が認められた
- MG-ADL 奏効までの期間の推定値（中央値）は、最初の 6 サイクルで一貫して約 2 週間であった（3.2.6 項）
- ロザノリキシズマブの無治療間隔の推定値（中央値）は、ロザノリキシズマブ投与後の臨床症状に基づく最初の 2 サイクル間で一貫して約 9 週間であった（3.2.7 項）。被験者が 15 週間（105 日間）以上の無治療間隔を達成する確率は 25%超であり、これはロザノリキシズマブの投与に対する効果の持続性を反映している。治療サイクル数が多い被験者では、無治療間隔は安定したまま推移した（5～7 週間）

5.1.2　被験者レベルの効果の一貫性及び持続性

エフェクト（1.3.3 項及び用語の定義）が認められた後続のサイクル数を評価するため、Pool E1 を対象に追加の解析を実施した。結果を全体及びエフェクトが認められた連続サイクル数別に示した（表 5-1）。最初の 2 サイクルでは、両サイクルでほとんどの被験者（約 90%）にエフェクトが認められ、すべての治療サイクルで約 40%以上の被験者に奏効（エフェクト）が認められた。

また、Pool E3 を対象に解析を繰り返し、これらを支持する結果が示された（ISE Table 3.13.2）。

表 5-1　エフェクトが認められた連続サイクル数（Pool E1）

Participants	Overall N=127	with 2 Cycles Nsub=29	with 3 Cycles Nsub=23	with 4 Cycles Nsub=24	with 5 Cycles Nsub=19	with 6 Cycles Nsub=17	with 7 Cycles Nsub=8	with 8 Cycles Nsub=6	with 9 Cycles Nsub=1
Number of consecutive cycles with maintained effect, n(%)									
No consecutive cycles with effect	17 (13.4)	3 (10.3)	8 (34.8)	3 (12.5)	1 (5.3)	2 (11.8)	0	0	0
≥2	110 (86.6)	26 (89.7)	15 (65.2)	21 (87.5)	18 (94.7)	15 (88.2)	8 (100)	6 (100)	1 (100)
≥3	67 (52.8)		9 (39.1)	15 (62.5)	14 (73.7)	14 (82.4)	8 (100)	6 (100)	1 (100)
≥4	51 (40.2)			14 (58.3)	12 (63.2)	11 (64.7)	8 (100)	5 (83.3)	1 (100)
≥5	33 (26.0)				10 (52.6)	9 (52.9)	8 (100)	5 (83.3)	1 (100)
≥6	21 (16.5)					9 (52.9)	6 (75.0)	5 (83.3)	1 (100)
≥7	11 (8.7)						6 (75.0)	4 (66.7)	1 (100)
≥8	4 (3.1)							3 (50.0)	1 (100)
≥9	1 (0.8)								1 (100)

MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; Nsub=number of participants in the subgroup; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis
Notes: A study participant has an effect in a cycle if he is a responder for at least one of the scales, MG-ADL, MG-C, or QMG at Day 43. The effect is maintained, if in the consecutive cycle(s) the participant responded again at least to one of the scales (could be different from the previous cycle) at day 43, until in a cycle he was non-responder based on all scales.
Source: ISE Table 3.13.1

5.2　有効性プロファイルに対する ADA の影響

gMG を有する被験者で反復治療サイクル後に、中和抗体（NAb）を含む ADA の発現率が上昇した［免疫原性に関する統合概要（ISI）Section 6.2.5.1］。しかし、ADA 又は NAb は、Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量に影響を及ぼさなかった（表 5-2 及び ISI Section 6.2.5.4）。サイクル 1～4 で、治験薬投与後に発現した ADA 陽性被験者及び NAb 陽性被験者に、ADA 陰性被験者と同程度又はそれ以上の MG-ADL 奏効（平均値）が認められた。

表 5-2　ADA カテゴリ別 Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量（Pool S3）

	Cycle 1 N=168		Cycle 2 N=98		Cycle 3 N=73		Cycle 4 N=56	
	Nsub	Mean CFB	Nsub	Mean CFB	Nsub	Mean CFB	Nsub	Mean CFB
ADA Category[a]								
ADA-NEG	77	−3.70	35	−3.34	29	−2.62	14	−1.93
Inconclusive								
TE-POS, NAb-POS	13	−3.54	15	−4.40	21	−3.05	16	−3.87
TE-POS, NAb-NEG	14	−3.50	8	−3.88	8	−1.75	5	−4.80

ADA=anti-drug antibodies; CFB=change from Baseline; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; N=study participants in each cycle; NAb=neutralizing antibody; NEG=negative; Nsub=number of study participants within ADA category; POS=positive; TE=treatment emergent

a ADA category definition is provided in ISI Section 6.2.1.2. None of the participant was categorized as Non-TE-POS, Nab-POS, or Nab-NEG.

Note: Pool S3 and E1 is utilizing MG-ADL data from participants from pool E1 who are in both pools.

Source: ISS Table 11.1

6.　全体の要約及び結論

作用機序に由来するロザノリキシズマブの主要な臨床的ベネフィットは、血清中 IgG 濃度（すべてのサブクラス）の速やかで大きな持続的低下、抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体濃度の低下、並びに gMG 患者に対する包括的な患者及び医師報告アウトカムにより評価される、関連するすべての疾患の側面に対する臨床的に意味のある改善である。

gMG 患者集団に対する有効性

MG0003 試験では、MG の臨床的スペクトル全体を網羅した主要評価項目及び順次階層的検定手順による副次評価項目に、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で統計学的に有意、かつ臨床的に意味のあるベースラインからの改善が認められた。有効性評価項目は適切に規定された信頼性のある新規の MG 症状 PRO を含む包括的な患者及び医師報告アウトカムに基づいている。Day 43 で MG-ADL の奏効の基準を満たした改善点数別のレスポンダーの割合は、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群でいずれも高く、ロザノリキシズマブ両群のみで MG-ADL 総スコアに 6 ポイントを上回る改善が認められた。評価時点の早期である Day 8（ベースライン後の最初の評価日）に奏効が認められた。同様の傾向が MG-C 及び QMG 総スコアで認められた。MSE を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で高かった。MG-ADL 奏効までの期間（中央値）は、ロザノリキシズマブ両群で 2〜3 週間と推定された。すべてのその他の評価項目で主要な解析を支持する一貫した結果が得られ、プラセボに対するロザノリキシズマブの頑健な臨床的有効性が示された。

反復治療サイクル後の効果の一貫性及び持続性を、MG0003 試験、MG0007 試験及び MG0004 試験の統合解析に基づき評価した。統合解析の結果、評価したすべての有効性評価項目及び治療サイクルを通して一貫したベースラインからの改善及び高いレスポンダーの割合が維持された。約 40%以上の被験者にすべてのサイクルで奏効が認められ、効果の持続が確認された。反復治療サイクルを通して一貫して評価時点の早期である Day 8 に奏効が認められ、奏効までの期間の推定値（中央値）は、約 2 週間であった。反復治療サイクルを通して 25%超の被験者が一貫して MSE を達成した。ロザノリキシズマブの無治療間隔の推定値（中央値）は、ロザノリキシズマブ投与後の臨床症状に基づく最初の 2 サイクル間で一貫して約 9 週間であった。被験者が 15 週間（105 日間）以上の無治療間隔を達成する確率は 25%超であり、これはロザノリキシズマブ投与による効果の

持続性を反映している。治療サイクル数が多い被験者では、無治療間隔は安定したまま推移した（5～7 週間）。

免疫原性はロザノリキシズマブの有効性に対して影響を及ぼさなかった。

日本人集団

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

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

以上より、データ全体では日本人集団に対するロザノリキシズマブの有益な結果が示され、全体集団と比較して日本人集団でプラセボ群との差という点で有効性に一貫性がみられなかったことを説明する背景因子は特定されなかった。したがって、全体集団で認められた結果が日本人集団でも認められると考え、日本人の gMG 患者集団に対してロザノリキシズマブの有効性が期待されると結論した。

部分集団に対する有効性

ロザノリキシズマブは抗 AChR 抗体陽性及び抗 MuSK 抗体陽性被験者のいずれにも有効であった。MG0003 試験で、AChR 抗体陽性被験者に全体集団と同程度の Day 43 のベースラインからの改善が認められた。抗 MuSK 抗体陽性被験者では、全体集団と比較して Day 43 のベースラインからの改善が数値的に大きかった。反復治療サイクルを通して一貫した結果が得られた。

高齢者（65 歳以上）集団で Day 43 の MG-ADL 総スコアに一貫した改善が認められた。MG0003 試験の高齢者（65 歳以上）の被験者では、プラセボで調整した Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量に、65 歳未満の被験者と比較して顕著な差は認められなかった。ロザノリキシズマブの反復治療サイクルを通して一貫した治療効果が認められた。

MG0003 試験で実施したその他の部分集団解析（地域、性別、体重）並びに MG0003 試験及び統合解析で実施した部分集団解析（ベースラインの MG-ADL 総スコア、ベースラインの胸腺摘出術、ベースラインの罹病期間）の結果、部分集団間で顕著な差は認められなかった。

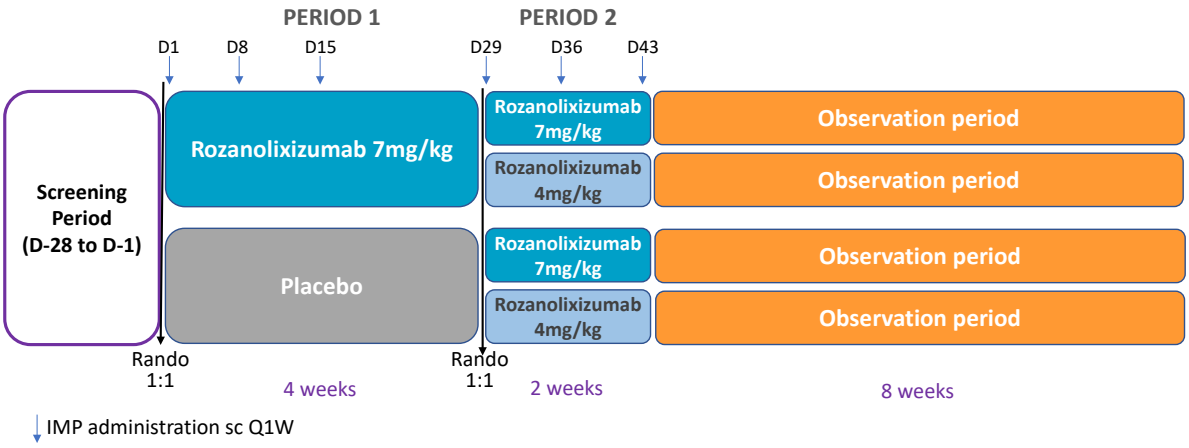
本邦での申請用量

PMDA の助言を踏まえ、ピボタル試験である MG0003 試験でロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当と比較して 10mg/kg 相当で一貫したベネフィットの増加が認められなかったことから、7mg/kg 相当を本邦の gMG 患者に対する申請用量とした。臨床的有効性及び安全性データから、申請する 7mg/kg 相当の良好なベネフィット・リスクプロファイルが総合的に示された。

7. 付録

7.1 試験デザイン及び目的に関する補完情報

図 7-1 試験デザインの概要 – MG0002 試験



D=day; rando=randomization; IMP= investigational medicinal product; Q1W=once weekly; sc=subcutaneous

表 7-1　gMG を対象としたロザノリキシズマブの開発プログラムでの有効性のその他の評価項目

ピボタル試験	その他の臨床試験		
第 III 相プラセボ対照試験（MG0003 試験）	**第 III 相 OLE 試験（MG0007 試験）**	**第 III 相 OLE 試験（MG0004 試験）**	**第 II 相 MG0002 試験**
その他の評価項目			
・ MG 症状悪化によるレスキュー治療の実施（IVIg 又は PLEX） ・ 初回レスキュー治療までの期間 ・ MG-ADL の奏効[a]までの期間 ・ 各評価時点[b]の QMG 総スコアの BL からの変化量 ・ 各評価時点[b]の QMG レスポンダー[d] ・ 各評価時点[b]の MG-C 総スコアの BL からの変化量 各評価時点[b]の MG-C レスポンダー[e] ・ 各評価時点[b]の MG-ADL 総スコアの BL からの変化量 ・ 各評価時点[b]の MG-ADL レスポンダー[a] ・ 各評価時点[b]の以下の MG 症状 PRO スコアの BL からの変化量： ・筋力低下疲労 ・身体疲労 ・球筋力低下 ・呼吸筋力低下 ・眼筋力低下 ・ 各評価時点[b]の PGI-S の BL からの変化量 ・ 各評価時点[b]の PGI-C ・ 各評価時点[b]の以下のスコアの BL からの変化量 ・MG-ADL（眼項目を除く） ・QMG（眼項目を除く） ・MG-C（眼項目を除く） ・ D43 の MG-QOL15r スコアの BL からの変化量 ・ D43 の EQ-5D-5L の BL からの変化量	各 6 週間治療サイクル及び観察期間（該当する場合）において、各評価時点の以下の BL からの改善： ・ 1 つの治療サイクル内での MG-ADL レスポンダーの割合[a] ・ 1 つの治療サイクル内での QMG レスポンダーの割合[d] ・ 1 つの治療サイクル内での MG-C レスポンダーの割合[e] ・ 1 つの治療サイクル内での MG-ADL の奏効[a]までの期間 ・ D155 までのいずれかの時点の MSE[h] 各 6 週間治療サイクル及び観察期間（該当する場合）において、各評価時点、各治療サイクル内の以下の BL からの変化量： ・ MG-ADL 総スコア ・ QMG 総スコア ・ MG-C 総スコア 各評価時点の以下の MG 症状 PRO スコアの BL からの変化量： ・ 筋力低下疲労 ・ 身体疲労 ・ 球筋力低下 各 6 週間治療サイクル及び観察期間（該当する場合）において、D43 の各治療サイクル内の以下の BL からの変化量： ・ EQ-5D-5L ・ MG-QOL15r	・ 各評価時点[b]の MGII 総スコアの BL からの変化量 ・ 各評価時点[b]の MGII（眼）サブスコアの BL からの変化量 ・ 各評価時点[b]の MGII（全般）サブスコアの BL からの変化量 ・ 各評価時点[b]の以下の MG 症状 PRO スコアの BL からの変化量： ・筋力低下疲労 ・身体疲労 ・球筋力低下 ・呼吸筋力低下 ・眼筋力低下 ・ 各評価時点[b]の MG-QOL15r スコアの BL からの変化量 ・ 各評価時点[b]の EQ-D5-5L スコアの BL からの変化量 MG0003 試験の観察期間中にレスキュー治療が必要となり、その後、本試験に移行した被験者における治療期間開始後 6 週間の各評価時点の ・ QMG レスポンダーの割合[d] ・ MG-C レスポンダーの割合[e] ・ MG-ADL レスポンダーの割合[a]	・ 投与期間及び観察期間の各評価時点の以下の BL からの変化量： ・QMG 総スコア ・MG-C 総スコア ・MG-ADL 総スコア ・ 投与期間及び観察期間の各評価時点の MGFA 分類 ・ 投与期間及び観察期間の各評価時点の以下の測定値及び BL からの変化量 ・QMG 総スコア ・MG-C 総スコア ・MG-ADL 総スコア ・MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコア ・MG 症状 PRO 身体疲労スコア ・MGII スコア ・MGII（眼）サブスコア ・MGII（全般）サブスコア ・ 本測定に同意した被験者のみ、D29 の以下の BL からの変化量 ・ジッター（SFEMG）における normal fiber pair の割合 ・臨床的に意味のある改善と定義したジッター（SFEMG）における mean consecutive difference の 9μs 以上の減少

表 7-1　gMG を対象としたロザノリキシズマブの開発プログラムでの有効性のその他の評価項目（続き）

ピボタル試験	その他の臨床試験		
第 III 相プラセボ対照試験（MG0003 試験）	第 III 相 OLE 試験（MG0007 試験）	第 III 相 OLE 試験（MG0004 試験）	第 II 相 MG0002 試験
・ D99 までのいずれかの時点の MSE [f] ・ 治療期間中の各評価時点の以下のスコア/サブスコアの BL からの変化量： ・MGII スコア ・MGII（眼）サブスコア ・MGII（全般）サブスコア		・	・

BL=ベースライン、D=Day、EQ-D5-5L=5-level Euro Quality of Life 5 Dimension、gMG=全身型重症筋無力症、IVIg=免疫グロブリン静注療法、MG-ADL=重症筋無力症-日常生活動作、MG-C=Myasthenia Gravis Composite、MGFA=米国重症筋無力症研究財団、MGII=Myasthenia Gravis Impairment Index、MG-QOL15r=Revised 15 item Myasthenia Gravis Quality of Life、MSE=minimal symptom expression、OLE=非盲検継続投与、PGI-C=患者による全般的改善度判定、PGI-S=患者による全般的重症度判定、PLEX=血漿交換療法、PRO=患者報告アウトカム、QMG=定量的重症筋無力症、SFEMG=単線維筋電図

a MG-ADL responder defined as ≥2.0 points improvement from Baseline

b during Treatment and Observation periods

c prior to the first infusion of IMP in Dosing Period 2

d QMG responder defined as ≥3.0 points improvement from Baseline

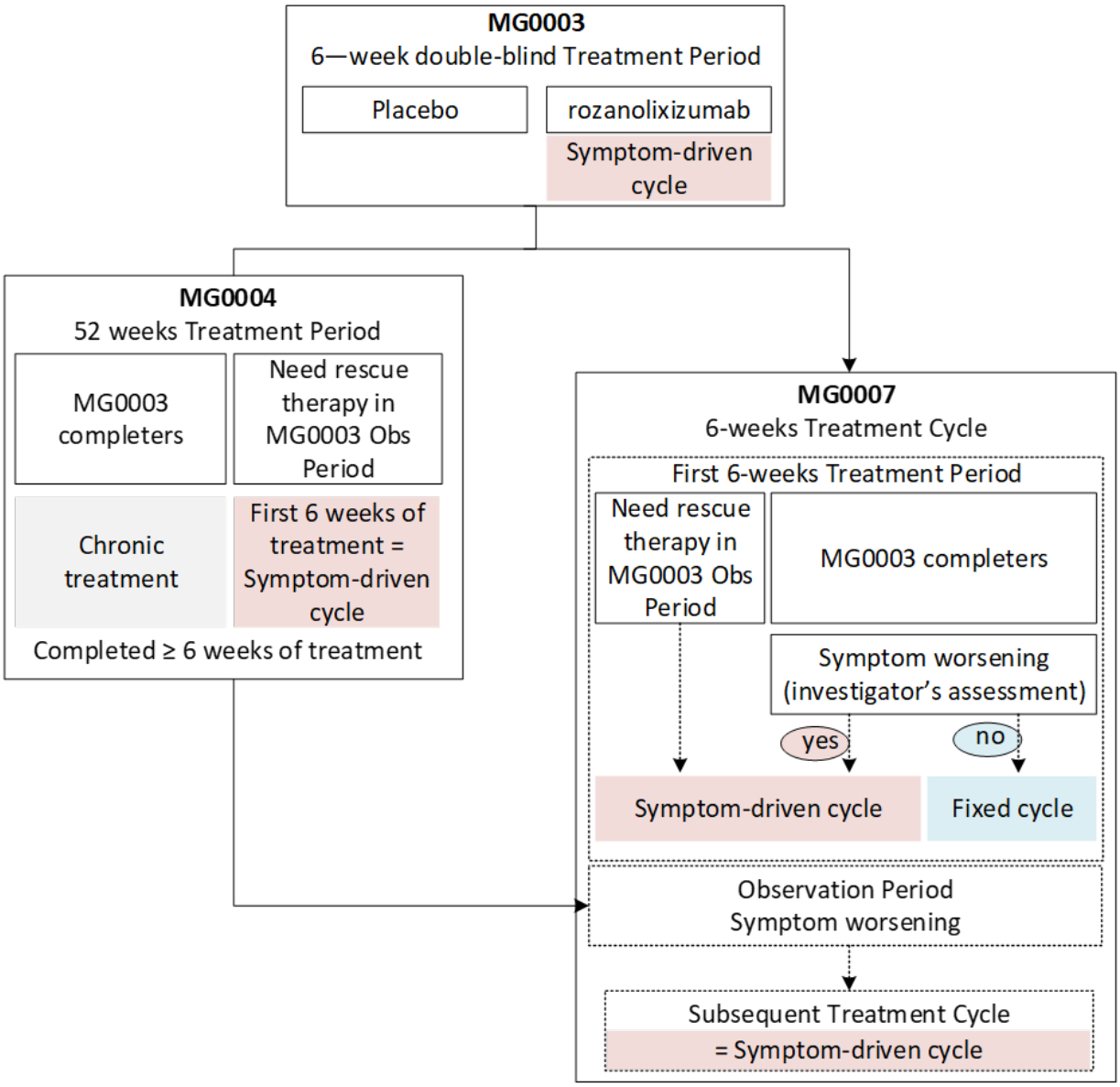
e MG-C responder defined as ≥3.0 points improvement from Baseline (initially defined as ≥5.0 points improvement from Baseline in the study documents but was updated during the MG0003 analysis to reflect usual practice [Bruns et al, 2010])

f MG-ADL score of 0 or 1

7.2 統合解析に関する補完情報

7.2.1 固定用量サイクル及び臨床症状に基づく治療サイクルの定義

図 7-2 固定用量サイクル及び臨床症状に基づく治療サイクルの定義



7.2.2 有効性統合解析の定義

図 7-3 有効性統合解析 Pool E1

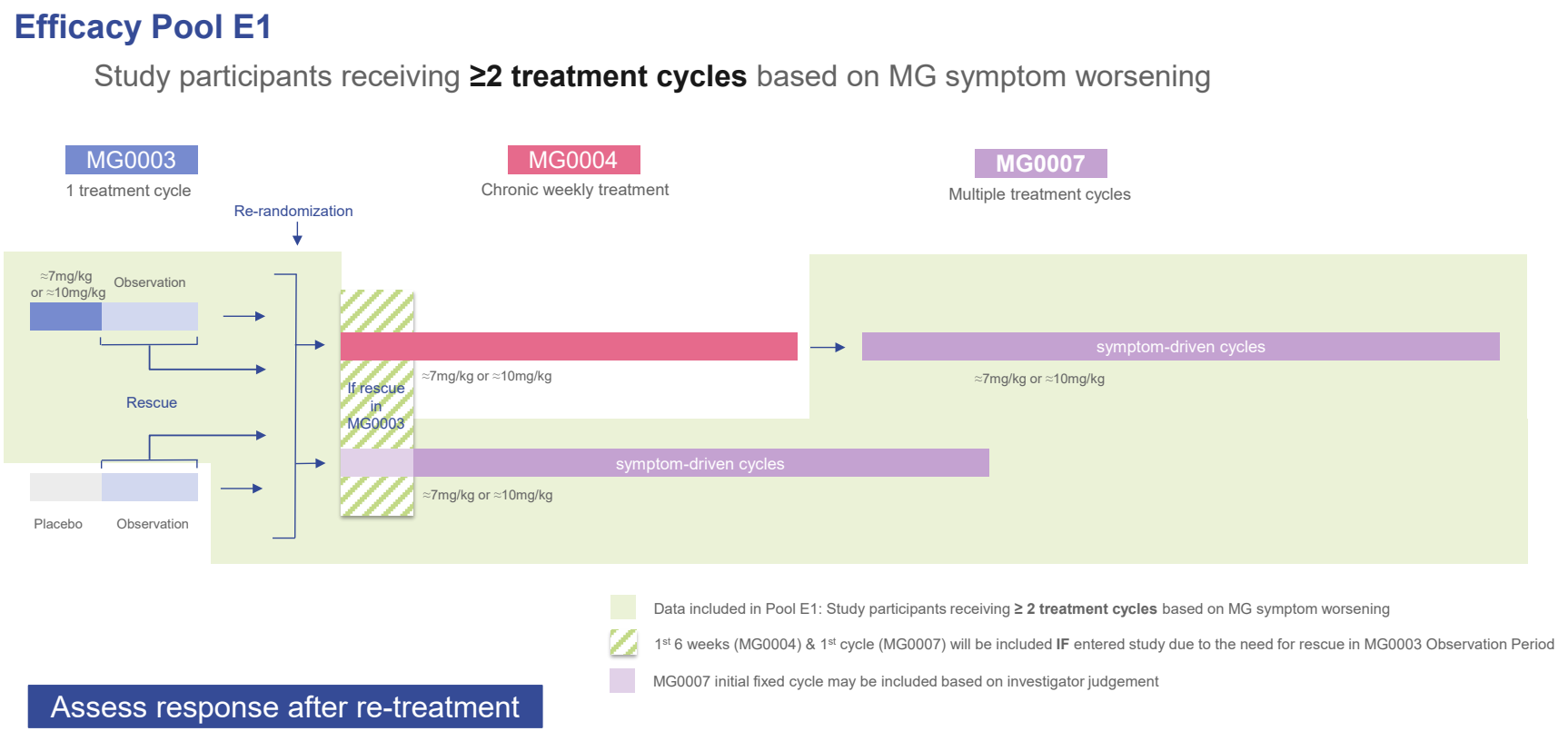


図 7-4　有効性統合解析 Pool E2

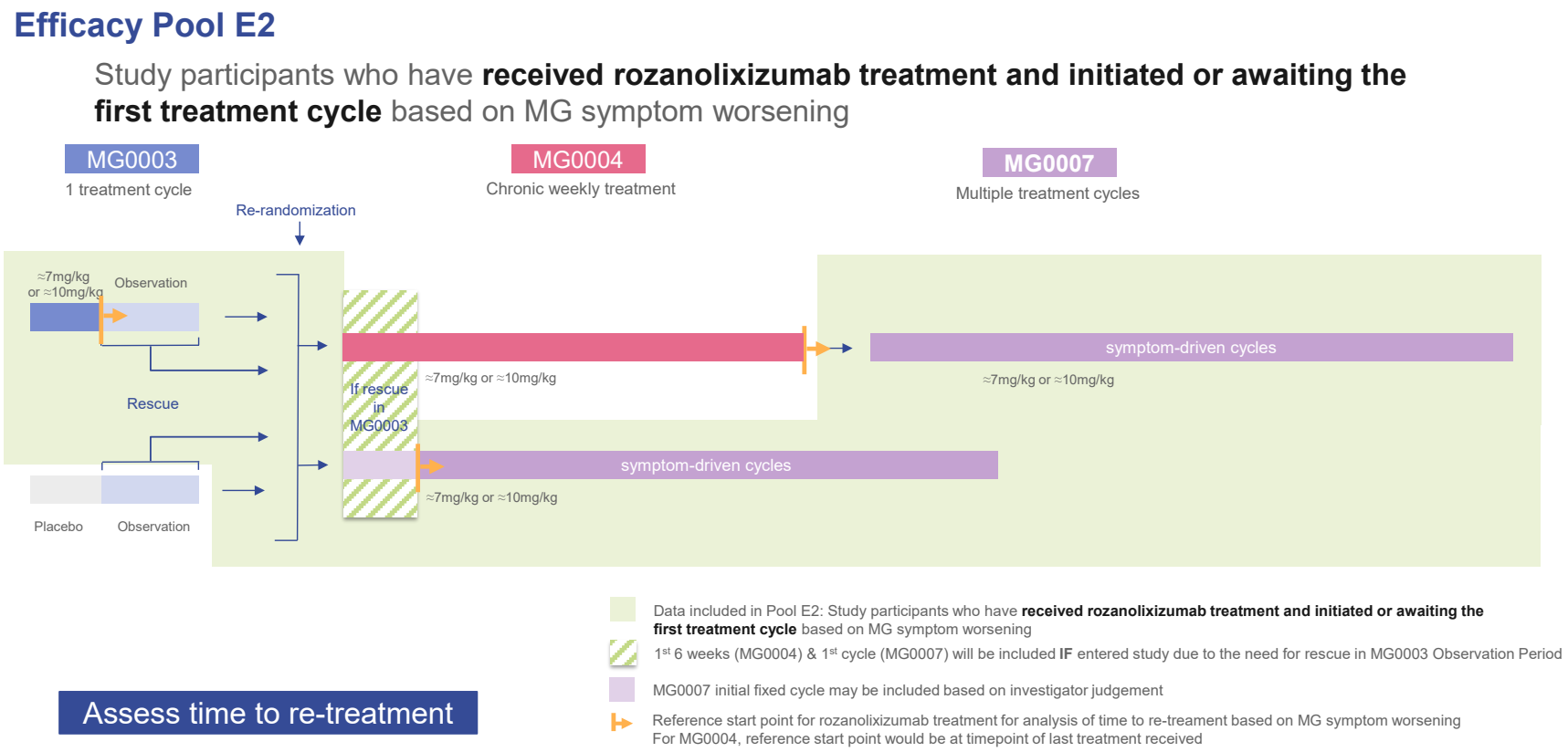
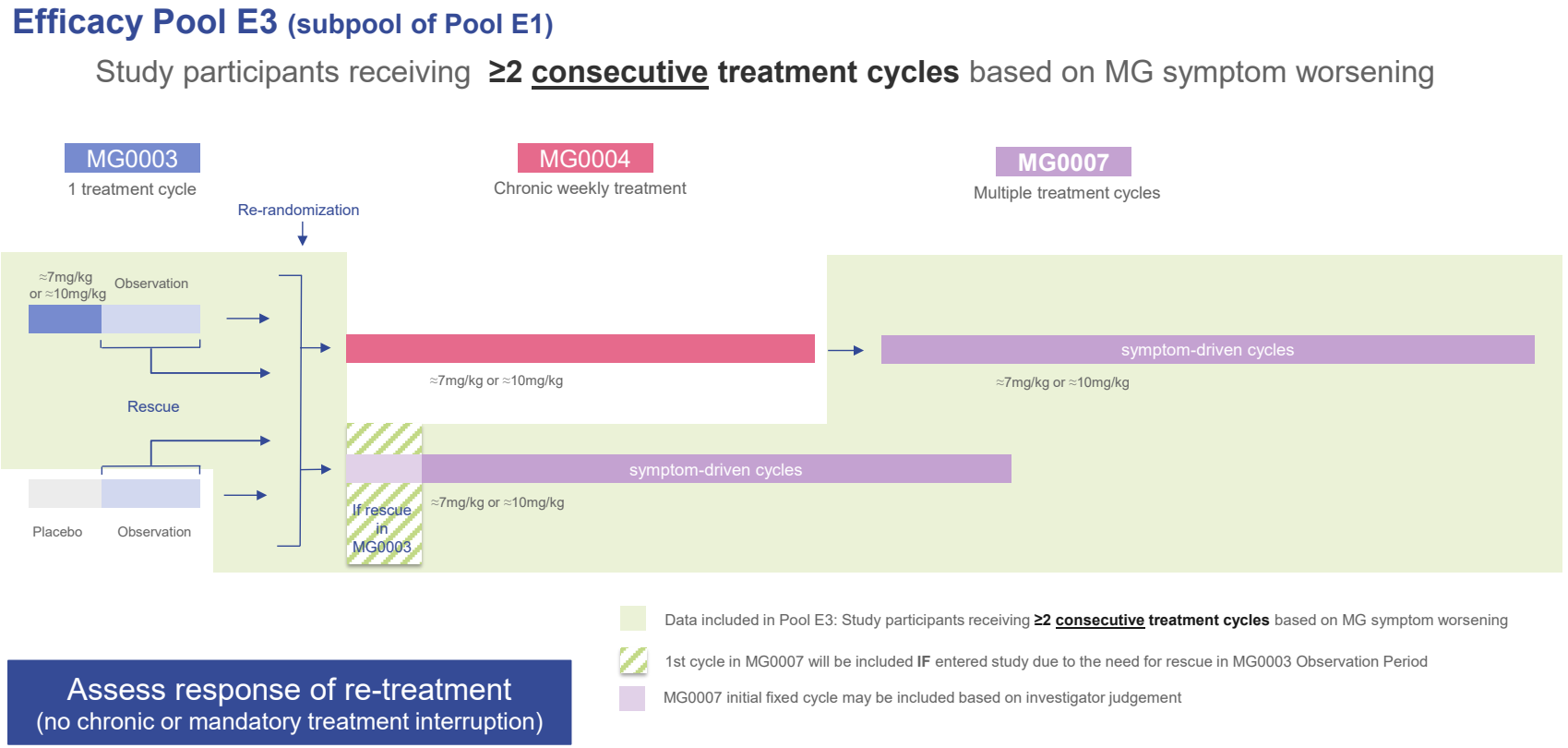


図 7-5　有効性統合解析 Pool E3



7.3 MG 症状 PRO データの解釈

7.3.1 スコアの個々の患者における変化の解釈

MG0003 試験の副次評価項目に用いた 3 つの MG 症状 PRO スコア（筋力低下疲労、身体疲労及び球筋力低下）について、個々の患者における臨床的に意味のある変化を探索的に評価した。

7.3.1.1 MG 症状 PRO の個々の患者における臨床的に意味のある変化を確認するために用いた方法

MG0003 試験では、アンカーに基づく手法及び分布に基づく手法を用いて 3 つの MG 症状 PRO スコアの個々の患者における臨床的に意味のある変化を確認した。アンカーに基づく解析では、MG 症状の PGI-S 及び MG 症状の重症度の PGI-C の 2 つのアンカーを用いた。MG0003 試験で用いた PGI-S は、「この 1 週間の MG 症状をどう表しますか（なし／軽度／中程度／重度／非常に重度）」であった。MG0003 試験で用いた PGI-C は、「臨床試験の治療を開始する前と比較して現在の MG 症状をどう表しますか（非常に悪化した／かなり悪化した／少し悪化した／変化なし／少し改善した／かなり改善した／非常に改善した）」であった。

MG 症状 PRO 筋力低下疲労、身体疲労及び球筋力低下スコアと想定されるアンカーとの関連の強さを検討するため、以下の相関を推定した。

- ベースライン及び Day 29 の MG 症状 PRO スコアと PGI-S との相関
- Day 29 の MG 症状 PRO スコアのベースラインからの変化量と PGI-S のベースラインからの変化量との相関
- Day 29 の MG 症状 PRO スコアのベースラインからの変化量と Day 29 の PGI-C との相関

ベースラインから Day 29 の MG 症状 PRO 筋力低下疲労、身体疲労及び球筋力低下スコアのベースラインからの変化量を、同じ時間枠での MG 症状の PGI-S の変化と Day 29 の PGI-C に基づき記載した。MG 症状の PGI-S の変化（2 ポイント改善、1 ポイント改善、変化なし、1 ポイント悪化）に従って定義された各部分集団において、MG 症状 PRO スコアの変化量を記述した［平均値、中央値、Q1、Q3、10 パーセンタイル（P10）、90 パーセンタイル（P90）］。

MG 症状 PRO 筋力低下疲労、身体疲労及び球筋力低下スコアの変化量の eCDF 及び確率密度関数を、前述したアンカー（PGI-S 及び PGI-C の変化）によって定義された部分集団に従って、ベースラインから Day 29 までプロットした。アンカーの種々の二分法を用いて補助的な Receiver Operating Characteristic 曲線解析を実施した。追加情報を得るためにエフェクトサイズ及び測定の標準誤差による分布に基づく手法も実施した。

臨床的に意味のある変化量として最も適切な閾値を確認するために、前述した種々の解析結果を triangulation 法のステップで統合した。MG 症状 PRO スコアの個々の患者における臨床的に意味のある変化の決定では、MG 症状の PGI-S を用いたアンカーに基づく解析を最も重要な解析とした。MG0003 試験で、ベースラインから Day 29 までの MG 症状の PGI-S に変化がなかった 93 例の分布（中央値、Q1、Q3、P10、P90）を、MG 症状の PGI-S が 1 ポイント改善した 59 例、2 ポイント改善した 19 例の分布と比較した。また、この目的のために、これら 3 つの部分集団の eCDF を用いた。これにより、変化がなかった被験者と改善した被験者を最もよく分離するスコアの変化量を特定することができた。

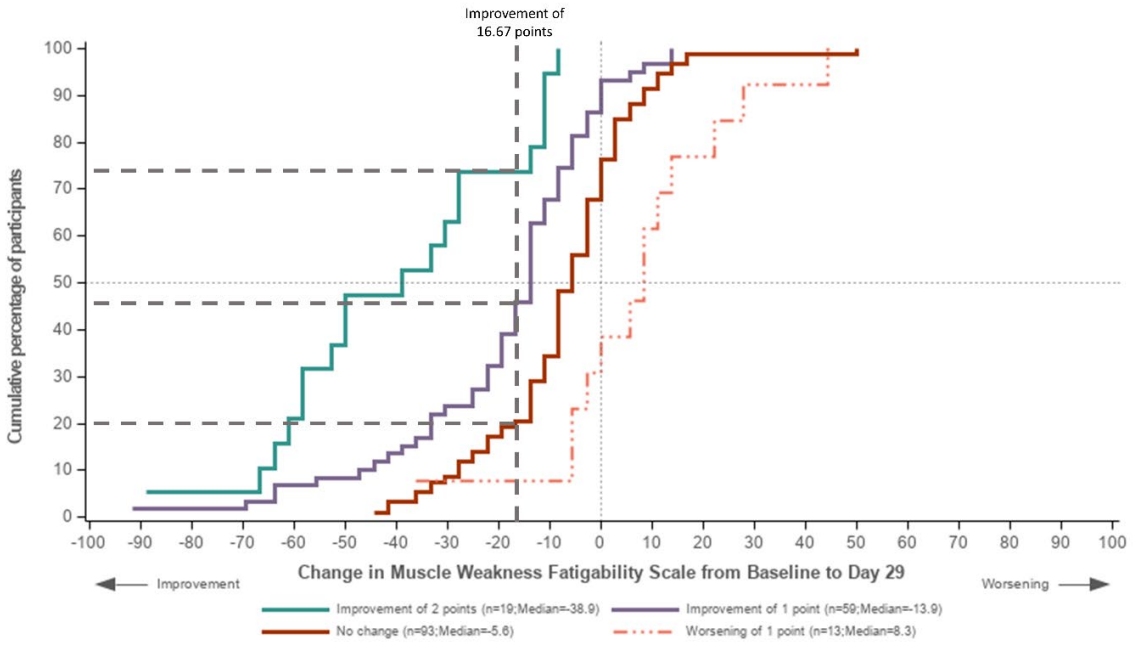
7.3.1.2 MG 症状 PRO スコアの個々の患者における臨床的に意味のある変化

7.3.1.2.1 筋力低下疲労

MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアは、横断的にも、Day 29 のベースラインからの変化量に関しても、両アンカーで相関係数は 0.5 以上であった。このことから、PGI-S 及び PGI-C がこのスコアのアンカーとして適切であることが確認された。

主に MG 症状の PGI-S が変化なし、1 ポイント改善、2 ポイント改善の被験者におけるスコア変化量の分布の比較に基づき、前述した解析結果を triangulation 法で解析したところ、MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアが 16.67 ポイント以上減少すれば、個々の患者における臨床的に意味のある改善となることが示唆された。最終的な MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアの 16.67 ポイントの減少は、0～100 ポイントのスコアを得るために線形変換される生スコアの 6 ポイントの減少に相当する。したがって、16.67 ポイントのスコア変化量を達成するためには、9 項目中 6 項目で 1 カテゴリ以上の改善（又はより少ない項目で 2 カテゴリ以上の改善）が必要である。MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアが 16.67 ポイント以上減少した被験者の割合は、ベースラインから Day 29 までに PGI-S に変化がなかった MG0003 試験の被験者では、20.4%（19/93 例）のみであったが、PGI-S で 1 カテゴリの改善が認められた被験者では 45.8%（27/59 例）及び PGI-S で 2 カテゴリの改善が認められた被験者の 73.7%（14/19 例）であった。図 7-6 の eCDF にこれらの割合を示した。また、MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアが 16.67 ポイント以上減少した被験者の割合は、PGI-C で MG 症状が「変化なし」と報告した被験者では 22.0%のみ、及び「少し改善」と報告した被験者では 32.7%であったのに対し、MG 症状が「非常に改善」と報告した被験者では 56.8%であった。最終的に MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアの 16.67 ポイントの変化量は、分布に基づく手法（標準偏差の半値及び標準誤差）により推定された変化量よりも大きく、スコアの典型的な統計学的変動よりも大きいことが示唆された。

図 7-6　Day 29 の PGI-S のベースラインからの変化量別 MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアのベースラインからの変化量の eCDF



eCDF=empirical cumulative distribution function; MG=myasthenia gravis; PGI-S=Patient Global Impressions of Severity; PRO=patient-reported outcome

triangulation 法による解析の結果、MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアの個々の患者における臨床的に意味のある改善に関する適切な値の範囲が作成され、主な推定値に付随させた。その結果、13.89 ポイントの減少（生スコアで 5 ポイントの減少に相当）は、臨床的に意味があると考えられることが示唆された。MG0003 試験で MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアが 13.89 ポイント以上減少した被験者の割合は、PGI-S が変化しなかった 93 例では 29.0%であったのに対し、PGI-S で 1 カテゴリの改善が認められた 59 例では 62.7%及び 2 カテゴリの改善が認められた 19 例では 78.9%であり、明らかに高かった。

最終的に解析の結果得られた範囲の上限は、MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアの 27.78 ポイントの減少であった（生スコアで 10 ポイントの減少に相当）。MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアが 27.78 ポイント以上減少した被験者の割合は、PGI-S が変化しなかった 93 例では 11.8%、PGI-S で 1 カテゴリの改善が認められた 59 例では 23.7%のみであったが、2 カテゴリの改善が認められた被験者では 73.7%であった。

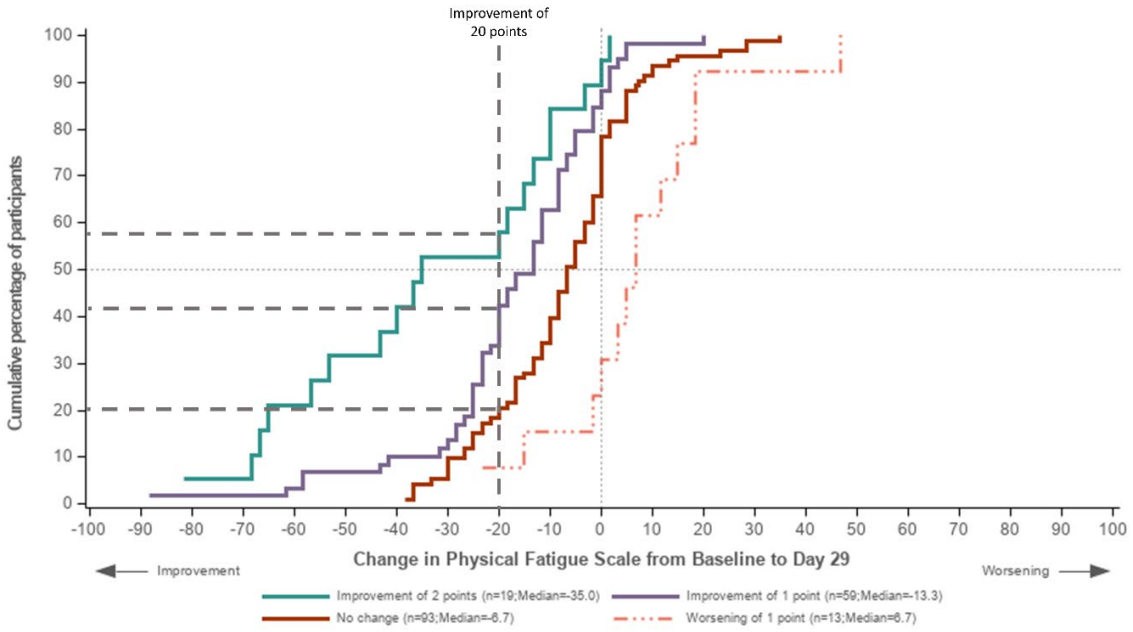
最終的に MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアの変化量を、ベースラインの MG 症状の重症度（PGI-S による評価）に応じて、PGI-S で 1 カテゴリの改善及び 2 カテゴリの改善を報告した被験者の部分集団ごとに記述した。この分布に顕著な差は認められず、ベースラインの症状の重症度に関わらず、前述した個々の患者における改善の推定値が適用できることが示された。

7.3.1.2.2　身体疲労

MG 症状 PRO 身体疲労スコアは、横断的にも、Day 29 のベースラインからの変化量に関しても、両アンカーで相関係数は 0.4 以上であった。このことから、PGI-S 及び PGI-C がこのスコアのアンカーとして適切であることが確認された。

主に MG 症状の PGI-S が変化なし、1 ポイント改善、2 ポイント改善の被験者におけるスコア変化量の分布の比較に基づき、前述した解析結果を triangulation 法で解析したところ、MG 症状 PRO 身体疲労スコアが 20 ポイント以上減少すれば、個々の患者における臨床的に意味のある改善となることが示唆された。MG 症状 PRO 身体疲労スコアの 20 ポイントの減少は、0～100 ポイントのスコアを得るために線形変換される生スコアの 12 ポイントの減少に相当する。したがって、20 ポイントのスコア変化量を達成するためには、15 項目中 12 項目で 1 カテゴリ以上の改善（又はより少ない項目で 2 カテゴリ以上の改善）が必要である。MG 症状 PRO 身体疲労スコアが 20 ポイント以上減少した被験者の割合は、ベースラインから Day 29 までに PGI-S に変化がなかった MG0003 試験の被験者では、20.4%（19/93 例）のみであったが、PGI-S で 1 カテゴリの改善が認められた被験者では 42.4%（25/59 例）及び PGI-S で 2 カテゴリの改善が認められた被験者では 57.9%（11/19 例）であった。図 7-7 の eCDF にこれらの割合を示した。また、MG 症状 PRO 身体疲労スコアが 20 ポイント以上減少した被験者の割合は、PGI-C で MG 症状が「変化なし」と報告した被験者では 18.6%、及び「少し改善」と報告した被験者では 34.6%であったのに対し、MG 症状が「非常に改善」と報告した被験者では 51.4%であった。最終的に MG 症状 PRO 身体疲労スコアの 20 ポイントの変化量は、分布に基づく手法（標準偏差の半値及び標準誤差）により推定された変化量よりも大きく、スコアの典型的な統計学的変動よりも大きいことが示唆された。

図 7-7　Day 29 の PGI-S のベースラインからの変化量別 MG 症状 PRO 身体疲労スコアのベースラインからの変化量の eCDF



eCDF=empirical cumulative distribution function; MG=myasthenia gravis; PGI-S=Patient Global Impressions of Severity; PRO=patient-reported outcome

triangulation 法による解析の結果、MG 症状 PRO 身体疲労スコアの個々の患者における臨床的に意味のある改善に関する適切な値の範囲が作成され、主な推定値に付随させた。その結果、16.67 ポイントの減少（生スコアで 10 ポイントの減少に相当）は、臨床的に意味があると考えられることが示唆された。MG0003 試験で MG 症状 PRO 身体疲労スコアが 16.67 ポイント以上減少した被験者の割合は、PGI-S が変化しなかった被験者では 26.8%（25/93 例）のみであったのに対し、PGI-S で 1 カテゴリの改善が認められた被験者では 49.2%（29/59 例）及び 2 カテゴリの改善が認められた被験者では 63.2%（12/19 例）であった。

最終的に解析の結果得られた範囲の上限は、MG 症状 PRO 身体疲労スコアの 26.67 ポイントの減少であった（生スコアで 16 ポイントの減少に相当）。MG 症状 PRO 身体疲労スコアが 26.67 ポイント以上減少した被験者の割合は、PGI-S が変化しなかった被験者では 11.8%（11/93 例）、PGI-S で 1 カテゴリの改善が認められた被験者では 18.6%（11/59 例）のみであったが、2 カテゴリの改善が認められた被験者では 52.6%（10/19 例）であった。

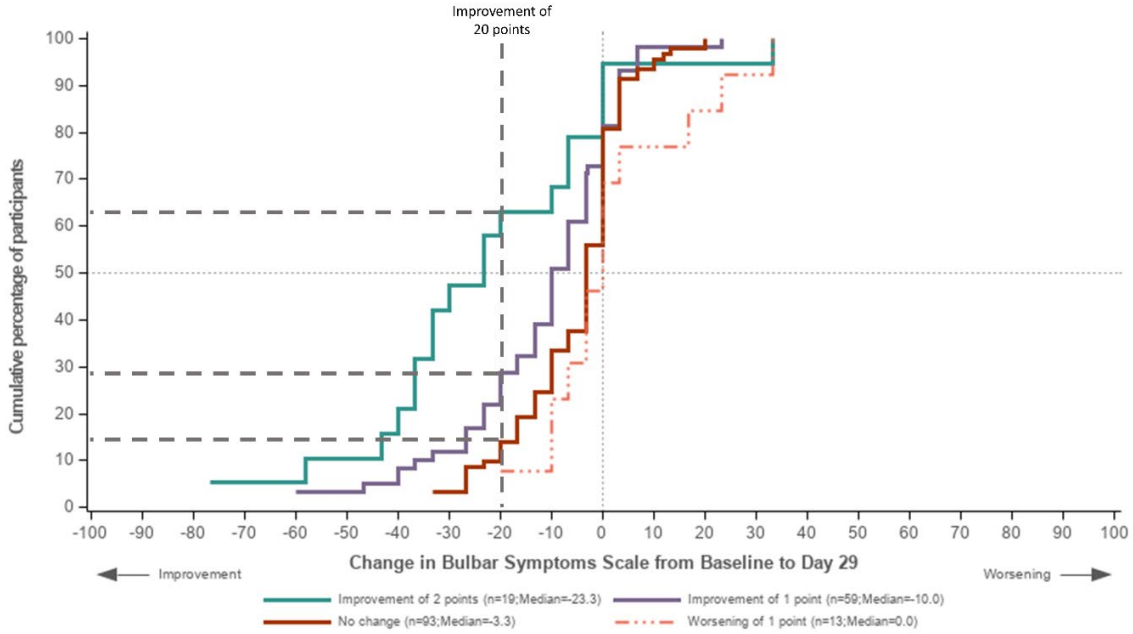
最終的に MG 症状 PRO 身体疲労スコアの変化量を、ベースラインの MG 症状の重症度（PGI-S による評価）に応じて、PGI-S で 1 カテゴリの改善及び 2 カテゴリの改善を報告した被験者の部分集団ごとに記述した。この分布に顕著な差は認められず、ベースラインの症状の重症度に関わらず、前述した個々の患者における改善の推定値が適用できることが示された。

7.3.1.2.3 球筋力低下

MG 症状 PRO 球筋力低下スコアは、横断的にも、Day 29 のベースラインからの変化量に関しても、両アンカーで相関係数は 0.35 以上（相関係数が 0.26 であったベースラインを除く）であった。このことから、PGI-S 及び PGI-C がこのスコアのアンカーとして適切であることが確認された。

主に MG 症状の PGI-S が変化なし、1 ポイント改善、2 ポイント改善の被験者におけるスコア変化量の分布の比較に基づき、前述した解析結果を triangulation 法で解析したところ、MG 症状 PRO 球筋力低下スコアが 20 ポイント以上減少すれば、個々の患者における臨床的に意味のある改善となることが示唆された。最終的な MG 症状 PRO 球筋力低下スコアの 20 ポイントの減少は、0～100 ポイントのスコアを得るために線形変換される生スコアの 6 ポイントの減少に相当する。したがって、20 ポイントのスコア変化量を達成するためには、10 項目中 6 項目で 1 カテゴリ以上の改善（又はより少ない項目で 2 カテゴリ以上の改善）が必要である。MG 症状 PRO 球筋力低下スコアが 20 ポイント以上減少した被験者の割合は、ベースラインから Day 29 までに PGI-S に変化がなかった MG0003 試験の被験者では、14.0%（13/93 例）のみであったが、PGI-S で 1 カテゴリの改善が認められた被験者では 28.8%（17/59 例）及び PGI-S で 2 カテゴリの改善が認められた被験者では 63.2%（12/19 例）であった。図 7-8 の eCDF にこれらの割合を示した。また、MG 症状 PRO 球筋力低下スコアが 20 ポイント以上減少した被験者の割合は、PGI-C で MG 症状が「変化なし」と報告した被験者では 11.9%、及び「少し改善」と報告した被験者では 17.3%であったのに対し、MG 症状が「非常に改善」と報告した被験者では 48.3%であった。最終的に MG 症状 PRO 球筋力低下スコアの 20 ポイントの変化量は、分布に基づく手法（標準偏差の半値及び標準誤差）により推定された変化量よりも大きく、スコアの典型的な統計学的変動よりも大きいことが示唆された。

図 7-8　Day 29 の PGI-S のベースラインからの変化量別 MG 症状 PRO 球筋力低下スコアのベースラインからの変化量の eCDF



eCDF=empirical cumulative distribution function; MG=myasthenia gravis; PGI-S=Patient Global Impressions of Severity; PRO=patient-reported outcome

triangulation 法による解析の結果、MG 症状 PRO 球筋力低下スコアの個々の患者における臨床的に意味のある改善に関する適切な値の範囲が作成され、主な推定値に付随させた。その結果、16.67 ポイントの減少（生スコアで 5 ポイントの減少に相当）は、臨床的に意味があると考えられることが示唆された。MG0003 試験で 16.67 ポイント以上の MG 症状 PRO 球筋力低下スコアの減少が認められた被験者の割合は、PGI-S が変化しなかった 93 例では 19.4%のみであったのに対し、PGI-S で 1 カテゴリの改善が認められた 59 例では 32.2%及び 2 カテゴリの改善が認められた 19 例では 63.2%であった。

最終的に解析の結果得られた範囲の上限は、MG 症状 PRO 球筋力低下スコアの 26.67 ポイントの減少であった（生スコアで 8 ポイントの減少に相当）。MG 症状 PRO 球筋力低下スコアが 26.67 ポイント以上減少した被験者の割合は、PGI-S が変化しなかった 93 例では 8.6%、PGI-S で 1 カテゴリの改善が認められた 59 例では 17.0%のみであったが、2 カテゴリの改善が認められた被験者では 47.4%であった。

最終的に MG 症状 PRO 球筋力低下スコアの変化量を、ベースラインの MG 症状の重症度（PGI-S による評価）に応じて、PGI-S で 1 カテゴリの改善及び 2 カテゴリの改善を報告した被験者の部分集団ごとに記述した。この分布に顕著な差は認められず、ベースラインの症状の重症度に関わらず、前述した個々の患者における改善の推定値が適用できることが示された。

臨床試験の解析の一環として、MG0003 試験における副次評価項目の MG 症状 PRO（表 7-2）の主な結果には、投与群ごとの各 MG 症状 PRO スコア（MG 症状 PRO 筋力低下疲労、身体疲労及び球筋力低下）の主要評価時点（Day 29）までのベースラインからの変化量の eCDF が添付されてい

る。これらの eCDF により、MG 症状 PRO スコアの個々の患者における臨床的に意味のある変化の考えられる様々な定義を考慮して、投与群間の差を解釈することが可能である。

表 7-2　試験目的に関連する有効性評価項目

評価項目
主要評価項目
・　Day 43（Visit 10）の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量
副次評価項目
・　Day 43（Visit 10）の MG-C 総スコアのベースラインからの変化量
・　Day 43（Visit 10）の QMG 総スコアのベースラインからの変化量
・　Day 43（Visit 10）の MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアのベースラインからの変化量
・　Day 43（Visit 10）の MG 症状 PRO 身体疲労スコアのベースラインからの変化量
・　Day 43（Visit 10）の MG 症状 PRO 球症状（現在は「球筋力低下」と表示）スコアのベースラインからの変化量
・　Day 43（Visit 10）の MG-ADL レスポンダーの割合（ベースラインから 2.0 ポイント以上の改善）
その他の評価項目
・　MG 症状の悪化によるレスキュー治療（IVIg 又は PLEX）の実施
・　初回レスキュー治療までの期間
・　MG-ADL の奏効までの期間（ベースラインから 2.0 ポイント以上の改善）
・　治療期間及び観察期間の各評価時点の QMG 総スコアのベースラインからの変化量
・　治療期間及び観察期間の各評価時点の QMG レスポンダーの割合（ベースラインから 3.0 ポイント以上の改善）
・　治療期間及び観察期間の各評価時点の MG-C 総スコアのベースラインからの変化量
・　治療期間及び観察期間の各評価時点の MG-C レスポンダーの割合（ベースラインから 3.0 ポイント以上の改善）
・　治療期間及び観察期間の各評価時点の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量
・　治療期間及び観察期間の各評価時点の MG-ADL レスポンダーの割合（ベースラインから 2.0 ポイント以上の改善）
・　治療期間及び観察期間の各評価時点の MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアのベースラインからの変化量
・　治療期間及び観察期間の各評価時点の MG 症状 PRO 身体疲労スコアのベースラインからの変化量
・　治療期間及び観察期間の各評価時点の MG 症状 PRO 球症状（現在は「球筋力低下」と表示）スコアのベースラインからの変化量
・　治療期間及び観察期間の各評価時点の MG 症状 PRO 呼吸器症状（現在は「呼吸筋力低下」と表示）スコアのベースラインからの変化量
・　治療期間及び観察期間の各評価時点の MG 症状 PRO 眼症状（現在は「眼筋力低下」と表示）スコアのベースラインからの変化量
・　治療期間及び観察期間の各評価時点の PGI-S のベースラインからの変化量
・　治療期間及び観察期間の各評価時点の PGI-C
・　治療期間及び観察期間の各評価時点の MGII スコアのベースラインからの変化量
・　治療期間及び観察期間の各評価時点の MGII スコアの眼サブスコアのベースラインからの変化量
・　治療期間及び観察期間の各評価時点の MGII スコアの全般サブスコアのベースラインからの変化量
・　治療期間及び観察期間の各評価時点の QMG 総スコア（眼項目を除く）のベースラインからの変化量
・　治療期間及び観察期間の各評価時点の MG-C 総スコア（眼項目を除く）のベースラインからの変化量
・　Day 43（Visit 10）の MG-QOL15r スコアのベースラインからの変化量
・　Day 43（Visit 10）の EQ-5D-5L スコアのベースラインからの変化量

EQ-5D-5L=5-level Euro Quality of Life 5 Dimension、IVIg=免疫グロブリン静注療法、MG=重症筋無力症、MG-ADL=重症筋無力症-日常生活動作、MG-C=Myasthenia Gravis Composite、MGII=Myasthenia Gravis Impairment Index、MG-QOL15r=Revised 15 item Myasthenia Gravis Quality of Life、PGI-C=患者による全般的改善度判定、PGI-S=患者による全般的重症度判定、PLEX=血漿交換療法、PRO=患者報告アウトカム、QMG=定量的重症筋無力症

7.3.2 スコアの投与群間差の解釈

MG0003 試験の副次評価項目に用いた 3 つの MG 症状 PRO スコア（筋力低下疲労、身体疲労及び球筋力低下）について、臨床的に意味のある投与群間差を探索的に評価した。これらの解析の目的は、2 群で認められたスコアの平均変化量の差がどの程度であれば臨床的に意味があるかを明らかにすることであった。

7.3.2.1 MG 症状 PRO スコアの変化量で臨床的に意味のある投与群間差を確認するために用いた方法

MG0003 試験では、アンカーに基づく手法及び分布に基づく手法を用いて 3 つの MG 症状 PRO スコアの臨床的に意味のある投与群間差を確認した。アンカーに基づく解析では、患者による MG 症状の PGI-S 及び MG 症状の重症度の PGI-C の 2 つのアンカーを用いた。MG0003 試験で用いた PGI-S は、「この 1 週間の MG 症状をどう表しますか（なし／軽度／中程度／重度／非常に重度）」であった。MG0003 試験で用いた PGI-C は、「臨床試験の治療を開始する前と比較して現在の MG 症状をどう表しますか（非常に悪化した／かなり悪化した／少し悪化した／変化なし／少し改善した／かなり改善した／非常に改善した）」であった。

MG 症状 PRO 筋力低下疲労、身体疲労及び球筋力低下スコアと想定されるアンカーとの関連の強さを検討するため、以下の相関を推定した。

- ベースライン及び Day 29 の MG 症状 PRO スコアと PGI-S との相関
- Day 29 の MG 症状 PRO スコアのベースラインからの変化量と PGI-S のベースラインからの変化量との相関
- Day 29 の MG 症状 PRO スコアのベースラインからの変化量と Day 29 の PGI-C との相関

Day 29 の MG 症状 PRO 筋力低下疲労、身体疲労及び球筋力低下スコアのベースラインからの平均変化量を算出し、アンカーの評価項目に対する応答に従って分類した部分集団間で比較した。注目した部分集団は、アンカーの最小の改善（PGI-S で MG 症状が 1 カテゴリ改善、PGI-C で MG 症状が「少し改善」）を報告した被験者、アンカーの中等度の改善（PGI-S で MG 症状が 2 カテゴリ改善、PGI-C で MG 症状が「かなり改善」）を報告した被験者、及び同じ時間枠を通してアンカーの評価項目に変化がなかった被験者であった。これらの部分集団間のスコアの平均変化量の差から、MG 症状の全体的な重症度において異なる経過を報告する個々の被験者の集団間で認められると予想されるスコアの典型的な変化を明らかにすることができる。追加情報を提供するためにエフェクトサイズ及び測定の標準誤差による分布に基づく手法も実施した。

3 つの MG 症状 PRO スコアの変化量で臨床的に意味のある投与群間差を明らかにするために、前述した種々の解析結果を triangulation 法のステップで統合した。

7.3.2.2 臨床的に意味のある MG 症状 PRO スコアの変化量の投与群間差

7.3.2.2.1 筋力低下疲労

MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアは、横断的にも、Day 29 のベースラインからの変化量に関しても、両アンカーで相関係数は 0.5 以上であった。このことから、PGI-S 及び PGI-C がこのスコアのアンカーとして適切であることが確認された。

MG 症状の PGI-S が変化なし、1 ポイント改善、2 ポイント改善の被験者における Day 29 の MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアのベースラインからの平均変化量は、それぞれ−7.41、−19.30 及び −40.20 ポイントであった。よって、Day 29 の MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアのベースラインからの平均変化量の差は、PGI-S で 1 ポイント改善した被験者と変化がなかった被験者の間で 11.90 ポイントであり、PGI-S で 1 又は 2 ポイント改善した被験者と変化がなかった被験者の間で 16.99 ポイントであった。

また、PGI-C で MG 症状が「変化なし」、「少し改善」及び「非常に改善」と報告した被験者における Day 29 の MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアのベースラインからの平均変化量は、それぞれ −6.07、−11.86 及び−30.71 ポイントであった。よって、Day 29 の MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアのベースラインからの平均変化量の差は、PGI-C で「少し改善」の被験者と「変化なし」の被験者の間で 5.79 ポイントであり、PGI-C で「少し改善」又は「非常に改善」の被験者と「変化なし」の被験者の間で 13.62 ポイントであった。

分布に基づく解析では、MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアの標準偏差の半値は 11.87 ポイント、標準誤差（信頼性係数推定として Cronbach の α を使用）は 7.11 ポイントであることが示された。

これらの結果から、MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアの平均変化量を 2 群間で比較する場合、11.90 ポイントは、PGI-S で 1 カテゴリの改善を報告した群と変化がなかった群との間で認められた差であり、ベースラインスコアの標準偏差の半値より大きいため、臨床的に意味のある差として適切であると考えられる。

7.3.2.2.2 身体疲労

MG 症状 PRO 身体疲労スコアは、横断的にも、Day 29 のベースラインからの変化量に関しても、両アンカーで相関係数は 0.4 以上であった。このことから、PGI-S 及び PGI-C がこのスコアのアンカーとして適切であることが確認された。

MG 症状の PGI-S が変化なし、1 ポイント改善、2 ポイント改善の被験者における Day 29 の MG 症状 PRO 身体疲労スコアのベースラインからの平均変化量は、それぞれ−7.41、−19.30 及び−40.20 ポイントであった。よって、Day 29 の MG 症状 PRO 身体疲労スコアのベースラインからの平均変化量の差は、PGI-S で 1 ポイント改善した被験者と変化がなかった被験者の間で 9.94 ポイントであり、PGI-S で 1 又は 2 ポイント改善した被験者と変化がなかった被験者の間で 13.87 ポイントであった。

また、PGI-C で MG 症状が「変化なし」、「少し改善」及び「非常に改善」と報告した被験者における Day 29 の MG 症状 PRO 身体疲労スコアのベースラインからの平均変化量は、それぞれ −6.07、−14.09 及び−26.85 ポイントであった。よって、Day 29 の MG 症状 PRO 身体疲労スコアのベースラインからの平均変化量の差は、PGI-C で「少し改善」の被験者と「変化なし」の被験者の間で 8.02 ポイントであり、PGI-C で「少し改善」又は「非常に改善」の被験者と「変化なし」の被験者の間で 13.32 ポイントであった。

分布に基づく解析では、MG 症状 PRO 身体疲労スコアの標準偏差の半値は 12.68 ポイント、標準誤差（信頼性係数推定として Cronbach の α を使用）は 4.35 ポイントであることが示された。

これらの結果から、MG 症状 PRO 身体疲労スコアの平均変化量を 2 群間で比較する場合、12.68 ポイントは、PGI-S で 1 カテゴリの改善を報告した群と変化がなかった群との間で認められた差よ

りも大きく、ベースラインスコアの標準偏差の半値に相当するため、臨床的に意味のある差として適切であると考えられる。

7.3.2.2.3 球筋力低下

MG 症状 PRO 球筋力低下スコアは、横断的にも、Day 29 のベースラインからの変化量に関しても、両アンカーで相関係数は 0.35 以上（相関係数が 0.26 であったベースラインを除く）であった。このことから、PGI-S 及び PGI-C がこのスコアのアンカーとして適切であることが確認された。

MG 症状の PGI-S が変化なし、1 ポイント改善、2 ポイント改善の被験者における Day 29 の MG 症状 PRO 球筋力低下スコアのベースラインからの平均変化量は、それぞれ−5.57、−11.86 及び −23.41 ポイントであった。よって、Day 29 の MG 症状 PRO 球筋力低下スコアのベースラインからの平均変化量の差は、PGI-S で 1 ポイント改善した被験者と変化がなかった被験者の間で 6.29 ポイントであり、PGI-S で 1 又は 2 ポイント改善した被験者と変化がなかった被験者の間で 9.10 ポイントであった。

また、PGI-C で MG 症状が「変化なし」、「少し改善」及び「非常に改善」と報告した被験者における Day 29 の MG 症状 PRO 球筋力低下スコアのベースラインからの平均変化量は、それぞれ −3.24、−8.01 及び−20.40 ポイントであった。よって、Day 29 の MG 症状 PRO 球筋力低下スコアのベースラインからの平均変化量の差は、PGI-C で「少し改善」の被験者と「変化なし」の被験者の間で 4.77 ポイントであり、PGI-C で「少し改善」又は「非常に改善」の被験者と「変化なし」の被験者の間で 9.92 ポイントであった。

分布に基づく解析では、MG 症状 PRO 球筋力低下スコアの標準偏差の半値は 10.39 ポイント、標準誤差（信頼性係数推定として Cronbach の α を使用）は 6.88 ポイントであることが示された。

これらの結果から、MG 症状 PRO 球筋力低下スコアの平均変化量を 2 群間で比較する場合、10.39 ポイントは、PGI-S で 1 カテゴリの改善を報告した群と変化がなかった群との間で認められた差よりも大きく、ベースラインスコアの標準偏差の半値に相当するため、臨床的に意味のある差として適切であると考えられる。

7.4 追加の日本人被験者データ

7.4.1 臨床アウトカム評価

表 7-3 3 つの臨床アウトカム評価指標である MG-ADL、MG-C 及び QMG の比較

	QMG	MG-C	MG-ADL
目的	臨床医の評価 標準的な検査での動作遂行における徴候及び機能障害の重症度	臨床医の評価 徴候の重症度及び患者の会話、咀嚼、嚥下困難の病歴	患者の自己評価 現在の症状及び機能障害の頻度
開発	13 項目 臨床試験に使用するために臨床医が開発	10 項目 2 つの臨床試験における MG アウトカム評価の性能に基づいて選択された項目で、臨床試験に使用するために開発	8 項目 QMG+日常生活動作障害 2 項目に基づき、患者報告のための臨床試験用に開発
サブスコアのグルーピング [a]	眼筋 [b]、球症状、呼吸筋、粗大運動 [b]、体幹筋 [b]、顔面筋（閉眼）	眼筋、**球症状、**呼吸筋、四肢筋、頚部筋	**眼筋、球症状、呼吸筋、粗大運動又は四肢筋**
スコアリング	スコア（0～3 ポイント）、総スコアの推定に用いる	重み付けが異なるスコア（0～9 ポイント）、総スコアの推定に用いる。臨床的判断に基づき重み付けを開発	スコア（0～3 ポイント）、総スコアの推定に用いる
利点	・ 客観的評価 ・ MG における筋肉の疲労性-主症状（日本神経学会 2022）を、客観的評価（例：ダイナモメーターとスパイロメトリー）を用いて評価する	・ MG-ADL スコアと QMG スコアの欠点（下記参照）に対処する ・ 患者由来の重み付けに基づき、徴候ごとに異なる重み付けを含む ・ 臨床判断、特に四肢及び体幹の筋力低下評価を可能にする ・ 球症状の病歴についての患者報告に基づく評価を含む	・ 患者の現在の状態を把握する：臨床医による徴候の評価を補完する ・ 重症度スコアとして患者の自己申告により容易に評価
欠点	・ 時間がかかり（約 25 分）、評価者の信頼性を確保するためのトレーニングが必要 ・ ダイナモメーター、スパイロメトリーの使用が必要 ・ 健康成人でも 0 ポイントにならないことが多い（日本神経学会 2022）	・ スコアリングと解釈はより困難な場合がある ・ 評価者間の信頼性を確保するために臨床医の評価（訓練）を標準化する必要性が大きくなる	・ より軽症例での使用を制限する床効果（de Meel et al. 2020） ・ スコアの重み付けがない（例えば、人工呼吸器依存及び一定の眼瞼下垂が同じ重症度スコア 3）
総スコアの範囲と解釈	0～39 ポイント スコアが高いほど重度の疾患	0～50 ポイント スコアが高いほど重度の疾患	0～24 ポイント スコアが高いほど、重度の障害／重度の症状
レスポンダーの閾値	総スコアの 3 ポイント改善	総スコアの 3 ポイント改善（Muppidi 2012; Muppidi et al 2011）	総スコアの 2 ポイント改善（Muppidi 2012; Muppidi et al 2011）

MG-ADL=重症筋無力症-日常生活動作、MG-C=Myasthenia Gravis Composite、QMG=定量的重症筋無力症
a 太字・下線の項目=患者報告
b timed items on clinical examination in the QMG for ptosis, arms, legs, and head flexion endurance (Barnett et al, 2018)

表 7-4　gMG を対象としたロザノリキシズマブの臨床試験における主要な評価項目の裏付けに用いた評価内容の概要

QMG	MG-C	MG-ADL	文献のコメント
スコア（範囲）			
0～3 正常（0）～重度（3）	0～9 （重み付け／徴候ごとに異なる）	0～3 正常（0）～重度（3）	
眼筋			・ QMG 及び MG-ADL は眼筋力低下の変化に感受性がある（Barnett et al. 2013、de Meel et al. 2019） ・ MG-C は眼筋症状に対する重みが低い（Burns et al. 2008）
右方視、左方視時の複視出現までの時間 [a]	側方視時の複視出現までの時間 [b]（0, 1, 3, 4）	**複視（頻度）[c]**	
上方視時の眼瞼下垂出現までの時間 [a]	上方視時の眼瞼下垂出現までの時間 [d]（0, 1, 2, 3）	**眼瞼下垂（頻度）[c]**	
顔面筋			
顔面筋力（閉眼抵抗の重症度）[e]	閉眼の筋力 [f]（0, 0, 1, 2）		
球症状			・ MG-ADL は球症状の感度が高い可能性がある（de Meel et al. 2019） ・ MG-C には、経鼻胃管の必要性に対して高い重み付けが含まれる（Burns et al. 2008）
特定課題での嚥下困難レベル：100cc の水の嚥下（標準的な課題の遂行に基づく評価）[g]	**嚥下困難、食事変更の必要を伴う嚥下障害の頻度、栄養チューブの必要性 [h]（0, 2, 5, 6）**	**嚥下困難、食事変更の必要を伴う嚥下障害の頻度、栄養チューブの必要性 [i]**	
	咬む動作上の困難さ、栄養チューブの必要性 [j]（0, 2, 4, 6）	**咬む動作上の困難さ、栄養チューブの必要性 [k]**	
特定課題での構語障害発現までの発話（数）：1～50 まで数える（標準的な課題の遂行に基づく評価）[l]	**ろれつが回らない、理解しにくい鼻声での会話 [m]（0, 2, 4, 6）**	**ろれつが回らない、理解しにくい鼻声での会話 [n]**	
呼吸器			・ MG-C には、人工呼吸器の必要性に対して高い重み付けが含まれる（Burns et al,. 2008）
%FCV（努力肺活量／予測肺活量×100）（肺活量測定に基づく評価）[o]	MG による呼吸困難：活動時、安静時、呼吸補助装置の必要性 [p]（0, 2, 4, 9）	**息切れを引き起こす際の努力レベル：体動時、安静時、人工呼吸器の必要性 [q]**	

表 7-4　gMG を対象としたロザノリキシズマブの臨床試験における主要な評価項目の裏付けに用いた評価内容の概要（続き）

QMG	MG-C	MG-ADL	文献のコメント
粗大運動／四肢			・ QMG は四肢及び体幹の筋力低下の変化に対して感受性が高い可能性がある（Barnett et al. 2013）；13 項目中 8 項目（62%）が全身の筋力低下に関するものである ・ MG-ADL は全身の筋力低下に対する感度が低い。MG-ADL の 8 項目中 3 項目（38%）のみが全身の筋力低下に関連しており（de Meel et al. 2019）、四肢の筋力低下疲労は上下肢、肩、腰の筋力低下により影響を受ける可能性のある少数の活動（Thomsen and Andersen 2020）に限定されている ・ MG-C には筋力低下の臨床的判断のためのより良いガイダンスが含まれる
利き手握力（kg）[r] 反対側の手握力（kg）[s]			
座位で上肢 90°挙上が可能な時間（秒） 右腕の挙上（秒）[v] 左腕の挙上（秒）[v]	上肢の挙上[t]（0, 2, 4, 5）	**努力レベル-歯磨き又は櫛使用能力の障害**[u]	
仰臥位で下肢 45°挙上 右脚の挙上（秒）[w] 左脚の挙上（秒）[w]	下肢の挙上[t]（0, 2, 4, 5）	**重症度-椅子から立ち上がる能力の障害**[x]	
体幹筋			・ MG-C には筋力低下の臨床的判断のためのより良いガイダンスが含まれる ・ QMG スコアは体幹筋力の低下の変化に感受性が高い可能性がある。頸部筋力低下は、MG-ADL では評価されない症例もある
仰臥位で頭部 45°挙上（秒）[y]	頚部の前屈又は背屈（筋力低下）[z]（0, 1, 3, 4）		

MG=重症筋無力症、MG-ADL=重症筋無力症-日常生活動作、MG-C=Myasthenia Gravis Composite、QMG=定量的重症筋無力症
a 0：なし～61 秒、1：軽度 11～60 秒、2；中等度 1～10 秒、3：重度 常時
b 0：>45 秒、1：11～45 秒、2：1～10 秒、3；常時
c 0：なし、1：起こるが毎日ではない、2：毎日起こるが持続的でない、3：常にある
d 0：>45 秒、1：11～45 秒、2：1～10 秒、3；常時
e 0：正常 閉眼できる、1：軽度-完全に閉じることができるが少し弱い、2：中等度-完全に閉じることができるが抵抗を加えると容易に眼球結膜が露出する、3：完全に閉じることができない
f 0：正常、0：軽度低下（閉眼持続可能）、1：中等度低下（閉眼持続困難）、2：重度低下（閉眼持続不能）
g 0：正常、1：軽度の誤嚥、咳払い、2：強い誤嚥、むせ、鼻への逆流、3：飲めない
h 0：正常、2：まれにむせる、5：頻回にむせるため食事に工夫を要す、6：栄養チューブ使用
i 0：正常、1：まれにむせる、2：頻回にむせるため食事の変更が必要、3：経管栄養
j 0：正常、2：固い食物で疲労、4：柔らかい食物でも疲労、6：栄養チューブ使用
k 0：正常、1：固形物で疲労、2：柔らかい食物で疲労、3：経管栄養
l 正常：50 まで言える、軽度：30～49、中等度：10～29、重度：1～9
m 0：正常、2：時に不明瞭又は鼻声、4：常に不明瞭又は鼻声だが理解可能、6：不明瞭で理解が困難
n 0：正常、1：間欠的に不明瞭若しくは鼻声、2：常に不明瞭若しくは鼻声、しかし聞いて理解可能、3：聞いて理解するのが困難

o 正常：≥80、軽度：65～79、中等度：50～64、重度：<50
p 0：正常、2：活動時息切れ、4：安静時息切れ、9：呼吸補助装置使用
q 0：正常、1：体動時の息切れ、2：安息時の息切れ、3：人口呼吸を要する
r 男性 正常：≥45、軽度：15～44、中等度：5～14、重度：0～4／女性 正常：≥30、軽度：10～29、中等度：5～9、重度：0～4
s 男性 正常：≥35、軽度：15～34、中等度：5～14、重度：0～4／女性 正常：≥25、軽度：10～24、中等度：5～9、重度：0～4
t 0；正常、2；軽度低下、4；中等度低下（おおよそ半減）、5；重度低下
「中等度低下」は、期待される正常筋力の約 50%±15%の程度までの低下と解釈すること。軽度と分類されるよりも軽度の筋力低下は「軽度」、重度と分類されるよりも重度の筋力低下は「重度」と分類する。
u 0：なし、1：努力を要するが休息を要しない、2：休息を要する、3：できない
v 正常：240 秒、軽度：90～239 秒、中等度：10～89 秒、重度：0～9 秒
w 正常：100 秒、軽度：31～99 秒、中等度：1～30 秒、重度：0 秒
x 0：なし、1：軽度-時々腕を使う、2：中等度-常に腕を使う、3：重度-介助を要する
y 正常：120 秒、軽度：30～119 秒、中等度：1～29 秒、重度：0 秒
z 0：正常、1：軽度低下、3：中等度低下（おおよそ半減）、4：重度低下
「中等度低下」は、期待される正常筋力の約 50%±15%の程度までの低下と解釈すること。軽度と分類されるよりも軽度の筋力低下は「軽度」、重度と分類されるよりも重度の筋力低下は「重度」と分類する。

7.4.2 個々の日本人被験者データ

表 7-5 日本人被験者のベースライン特性 – MG0003 試験

Unique Participant Identifier	Treat-ment group ≈mg/kg	Age (year)	Age category (year)	Sex	Weight (kg)	Treat-ment Dose (mg)	MGFA Class	Time Since MG diagnosis (years)	Age at 1st diagnosis	Histo-rical AChR Status	Histo-rical MuSK Status	Thymec-tomy	Oral cortico-steroid	Immuno-suppressant	Para-sympat	MG-ADL score	Past MG crisis
[redacted]	PBO	4[redacted]	18 - <65	F	5[redacted].8	0	IIa	1[redacted].2	3[redacted]	Pos	Neg	Y	Y	Y	Y	12	N
[redacted]	PBO	4[redacted]	18 - <65	F	5[redacted].9	0	IIb	[redacted].9	3[redacted]	Pos	Neg	N	Y	Y	Y	9	N
[redacted]	PBO	5[redacted]	18 - <65	F	8[redacted].5	0	IIIa	[redacted].3	5[redacted]	Pos	Neg	Y	Y	Y	N	10	N
[redacted]	PBO	7[redacted]	65 - <85	F	4[redacted].8	0	IIb	[redacted].9	6[redacted]	Pos	Neg	Y	Y	Y	Y	8	N
[redacted]	7	4[redacted]	18 - <65	M	7[redacted].0	560	IIIa	[redacted].1	4[redacted]	Pos	Neg	Y	Y	Y	Y	8	N
[redacted]	7	7[redacted]	65 - <85	F	4[redacted].7	280	IIa	2[redacted].2	4[redacted]	Pos	Neg	Y	Y	Y	N	5	N
[redacted]	7	5[redacted]	18 - <65	M	7[redacted].3	560	IIIa	[redacted].3	4[redacted]	Pos	Neg	N	Y	Y	Y	11	N
[redacted]	7	4[redacted]	18 - <65	F	4[redacted].5	280	IIa	[redacted].7	4[redacted]	Pos	Neg	Y	N	Y	Y	7	N
[redacted]	7	6[redacted]	18 - <65	F	4[redacted].1	280	IIa	1[redacted]	4[redacted]	Neg	Pos	N	Y	Y	Y	13	N
[redacted]	10	5[redacted]	18 - <65	F	5[redacted].8	560	IIa	3[redacted].6	2[redacted]	Pos	Neg	Y	Y	Y	Y	8	N
[redacted]	10	4[redacted]	18 - <65	M	10[redacted].7	1120	IIIb	[redacted]	4[redacted]	Pos	Neg	N	Y	Y	Y	13	N
[redacted]	10	5[redacted]	18 - <65	F	6[redacted].1	560	IIIb	1[redacted].7	4[redacted]	Neg	Pos	N	Y	Y	N	11	Y
[redacted]	10	4[redacted]	18 - <65	F	5[redacted].0	560	IIb	[redacted].1	3[redacted]	Neg	Pos	N	Y	Y	N	9	N

≈=approximate dose; AChR=acetylcholine receptor; F:female; MG=myasthenia gravis; M=male; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGFA=Myasthenia Gravis Foundation of America; MuSK=muscle-specific kinase; N=no; Neg=negative; PBO=Placebo; Pos=positive; Y=yes

Source: MG0003 CSR Listing 2.1.1, Listing 2.1.4, Listing 2.2.2, Listing 2.3.1, Listing 5.1.1, Listing 5.4.1, Listing 6.1.2

表 7-6　日本人被験者の曝露量、MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量及び血清中 IgG 濃度の最大変化率 – MG0003 試験

	Planned and administered Treatment			MG-ADL		MG-C		QMG		%IgG	
Unique Participant Identifier	Planned Treatment (≈mg/kg)	Administered dose (mg)	Cumulative dose received (mg) in MG0003	BL	D43 (CFB)	BL	D43 (CFB)	BL	D43 (CFB)	BL	% max reduction during treatment period
[redacted]	PBO	0	0	12	−5	15	−6	11	−2	11.19	−6.6
[redacted]	PBO	0	0	9	−1	9	8	15	4	8.85	−7.7
[redacted]	PBO	0	0	10	−3	10	−5	13	−2	6.62	−2.1
[redacted]	PBO	0	0	8	0	17	−7	11	−4	10.45	−10.3
[redacted]	7	560	6*560=3360	8	4	21	2	20	−2	13.09	−83.6
[redacted]	7	280	6*280=1680	5	3	16	−1	12	2	10.84	−73.3
[redacted]	7	560	6*560=3360	11	−3	24	−3	19	0	9.43	−92.3
[redacted]	7	280	6*280=1680	7	−4	15	−7	17	−8	10.24	−69.6
[redacted]	7	280	6*280=1680	13	−4	19	−3	17	−6	9.47	−85.9
[redacted]	10	560	5*560=2800	8	−1	13	0	17	−2	9.39	−75.4
[redacted]	10	1120	6*1120=6720	13	−2	20	−4	16	−5	8.58	−83.3
[redacted]	10	560	6*560=3360	11	−3	18	−10	13	−3	8.32	−84.9
[redacted] [a]	10	560	2*560=1120	9	−5 [a]	17	−8 [a]	12	−6 [a]	10.06	−66.1

≈=approximate dose; BL=Baseline; CFB=change from Baseline; D=day; IgG=immunoglobulin G; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living ; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; PBO=placebo; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis

a Premature end of treatment visit (last observation in Treatment Period), 2 days post-last infusion

Source: MG0003 CSR Listing 6.1.2, Listing 6.2.2, Listing 5.3.1

表 7-7 日本人被験者の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 – MG0003 試験

Unique Participant Identifier	Planned Treatment	Baseline Value	Day 8	Day 15	Day 22	Day 29	Day 36	Day 43
[redacted]	Placebo	12	−3	−1	−3	−2	−1	−5
	Placebo	9	−2	−3	−3	−1	−3	−1
	Placebo	10	0	0	3	0	−1	−3
	Placebo	8	0	0	−1	−1	0	0
	7mg/kg	8	0	2	3	2	3	4
	7mg/kg	5	1	0	1	0	1	3
	7mg/kg	11	0	1	−1	−1	−1	−3
	7mg/kg	7	0	−2	−2	−3	−4	−4
	7mg/kg	13	−2	0	−2	−3	−5	−4
	10mg/kg	8	−1	−1	−1	−1	−1	−1
	10mg/kg	13	0	−2	−2	−1	−2	−2
	10mg/kg	11	3	1	−1	0	−2	−3
	10mg/kg	9	−3	−5 [a]	—	—	—	—

MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living
a Premature end of treatment visit (last observation in Treatment Period), 2 days post-last infusion
Change from Baseline used for descriptive analysis
Source: MG0003 CSR Listing 6.1.2

表 7-8 日本人被験者の MG-C 総スコアのベースラインからの変化量 – MG0003 試験

Unique Participant Identifier	Planned Treatment	Baseline Value	Day 8	Day 15	Day 22	Day 29	Day 36	Day 43
[redacted]	Placebo	15	−3	−1	−3	−2	−2	−6
	Placebo	9	−4	3	3	5	−1	8
	Placebo	10	−3	−1	−4	−4	−4	−5
	Placebo	17	−2	−4	−7	−7	−7	−7
	7mg/kg	21	0	0	0	−2	0	2
	7mg/kg	16	−2	−2	−4	−2	−3	−1
	7mg/kg	24	4	−1	−5	−2	−4	−3
	7mg/kg	15	−1	−5	−3	−6	−6	−7
	7mg/kg	19	−3	1	0	−6	−6	−3
	10mg/kg	13	0	0	0	0	0	0
	10mg/kg	20	−3	−4	−6	−4	−4	−4
	10mg/kg	18	−4	−5	−8	−14	−16	−10
	10mg/kg	17	−8	−8 [a]	—	—	—	—

MG-C=Myasthenia Gravis Composite
Change from Baseline used for descriptive analysis
a Premature end of treatment visit (last observation in Treatment Period), 2 days post-last infusion
Source: MG0003 CSR Listing 6.2.2

表 7-9 日本人被験者の QMG 総スコアのベースラインからの変化量 – MG0003 試験

Unique Participant Identifier	Planned Treatment	Baseline Value	Day 8	Day 15	Day 22	Day 29	Day 36	Day 43
[redacted]	Placebo	11	−2	1	0	2	0	−2
[redacted]	Placebo	15	−1	2	1	−1	0	4
[redacted]	Placebo	13	−1	0	−2	−2	−3	−2
[redacted]	Placebo	11	−1	−2	−4	−4	−4	−4
[redacted]	7mg/kg	20	−1	0	1	−1	−1	−2
[redacted]	7mg/kg	12	−3	−2	−1	−2	4	2
[redacted]	7mg/kg	19	−1	−3	−4	1	−6	0
[redacted]	7mg/kg	17	−2	−5	−4	−6	−5	−8
[redacted]	7mg/kg	17	−4	−3	−4	−9	−9	−6
[redacted]	10mg/kg	17	1	−3	−2	−2	−1	−2
[redacted]	10mg/kg	16	−2	−5	−6	−4	−6	−5
[redacted]	10mg/kg	13	−1	−1	−5	−6	−5	−3
[redacted]	10mg/kg	12	−6	−6 [a]	—	—	—	—

QMG=Quantitative Myasthenia Gravis
Change from Baseline used for descriptive analysis
a Premature end of treatment visit (last observation in Treatment Period), 2 days post-last infusion
Source: MG0003 CSR Listing 6.3.2

表 7-10 日本人被験者の血清中 IgG 濃度のベースラインからの変化率 – MG0003 試験

Unique Participant Identifier	Planned Treat-ment	Baseline Value	Day 3	Day 8	Day 15	Day 22	Day 29	Day 36	Day 43
[redacted]	Placebo	11.19	−4.9	**−6.6**	1.8	−0.7	−3.8	−3.4	7.1
[redacted]	Placebo	8.85	—	**−7.7**	−7.6	—	−2.7	−0.5	−0.2
[redacted]	Placebo	6.62	—	5.1	2.3	10.7	8.5	8.2	**2.1**
[redacted]	Placebo	10.45	—	−7.4	−5.8	**−10.3**	−6.3	−9.3	−7.7
[redacted]	7mg/kg	13.09	−7.3	−40.4	−62.9	−74.0	−81.6	−82.7	**−83.6**
[redacted]	7mg/kg	10.84	—	−52.1	−65.7	−71.8	**−73.3**	−72.9	−72.6
[redacted]	7mg/kg	9.43	—	−15.7	−48.8	−78.6	−87.2	**−92.3**	−89.6
[redacted]	7mg/kg	10.24	−14.0	−42.6	−60.8	−65.6	−66.1	−68.5	**−69.6**
[redacted]	7mg/kg	9.47	−9.8	−39.4	−66.8	−76.2	−81.5	**−85.9**	−85.7
[redacted]	10mg/kg	9.39	—	−50.6	−68.3	−69.4	−60.3	−69.3	**−75.4**
[redacted]	10mg/kg	8.58	—	−60.5	−78.7	−80.2	−83.1	−82.2	**−83.3**
[redacted]	10mg/kg	8.32	−17.5	−60.2	−71.3	−80.6	−81.7	−83.2	**−84.9**
[redacted]	10mg/kg	10.06	−29.5	−62.2	**−66.1** [a]	—	—	—	—

IgG=immunoglobulin G
Underline bold: maximum reduction of %change over time
a Premature end of treatment visit (last observation in Treatment Period), 2 days post-last infusion
Source: MG0003 CSR Listing 5.3.1

表 7-11 日本人被験者の MG 症状 PRO 筋力低下疲労スコアのベースラインからの変化量 – MG0003 試験

Unique Participant Identifier	Planned Treatment	Baseline Value	Day 8	Day 15	Day 22	Day 29	Day 36	Day 43
[redacted]	Placebo	36.1	5.6	11.1	2.8	0	0	0
	Placebo	16.7	−13.9	−13.9	—	−5.6	—	−16.7
	Placebo	61.1	−11.1	8.3	—	−13.9	—	−16.7
	Placebo	22.2	13. 9	8.3	—	8.3	—	2.8
	7mg/kg	25.0	2.8	27.8	—	27.8	—	22.2
	7mg/kg	58.3	2.8	0	—	−11.1	—	−11.1
	7mg/kg	83.3	−19.4	−11.1	—	−30.6	—	−58.3
	7mg/kg	27.8	−5.6	−2.8	−13.9	−13.9	−16.7	−16.7
	7mg/kg	83.3	−22.2	−22.2	−30.6	−38.9	−33.3	−47.2
	10mg/kg	52.8	−19.4	−30.6	—	−36.1	—	−25.0
	10mg/kg	58.3	0	−5.6	—	−5.6	—	−5.6
	10mg/kg	88.9	−19.4	−30.6	−30.6	−33.3	−33.3	−41.7
	10mg/kg	36.1	−13.9	−22.2 [a]	—	—	—	—

Change from Baseline used for descriptive analysis
MG=myasthenia gravis; PRO=patient-reported outcome
a premature end of treatment
Source: MG0003 CSR Listing 6.4.2

表 7-12 日本人被験者の MG 症状 PRO 身体疲労スコアのベースラインからの変化量 – MG0003 試験

Unique Participant Identifier	Planned Treatment	Baseline Value	Day 8	Day 15	Day 22	Day 29	Day 36	Day 43
[redacted]	Placebo	55.0	−5.0	−3.3	−1.7	−3.3	−1.7	−1.7
	Placebo	13.3	−8.3	1.7	—	−6.7	—	−3.3
	Placebo	61.7	−8.3	3.3	—	−8.3	—	−15.0
	Placebo	16.7	10.0	10.0	—	−1.7	—	−3.3
	7mg/kg	43.3	−10.0	6.7	—	18.3	—	20.0
	7mg/kg	93.3	6.7	3.3	—	6.7	—	0
	7mg/kg	85.0	−30.0	−28.3	—	−13.3	—	−43.3
	7mg/kg	50.0	−13.3	−16.7	−18.3	−28.3	−16.7	−28.3
	7mg/kg	78.3	−15.0	−21.7	−25.0	−25.0	−28.3	−38.3
	10mg/kg	36.7	23.3	−15.0	—	−23.3	—	−28.3
	10mg/kg	53.3	0	1.7	—	1.7	—	0
	10mg/kg	58.3	−5.0	0	−3.3	−11.7	0	−6.7
	10mg/kg	35.0	−8.3	−13.3 [a]	—	—	—	—

MG=myasthenia gravis; PRO=patient-reported outcome
Change from Baseline used for descriptive analysis
a Premature end of treatment visit (last observation in Treatment Period), 2 days post-last infusion
Source: MG0003 CSR Listing 6.4.4

表 7-13　日本人被験者の MG 症状 PRO 球筋力低下スコアのベースラインからの変化量 – MG0003 試験

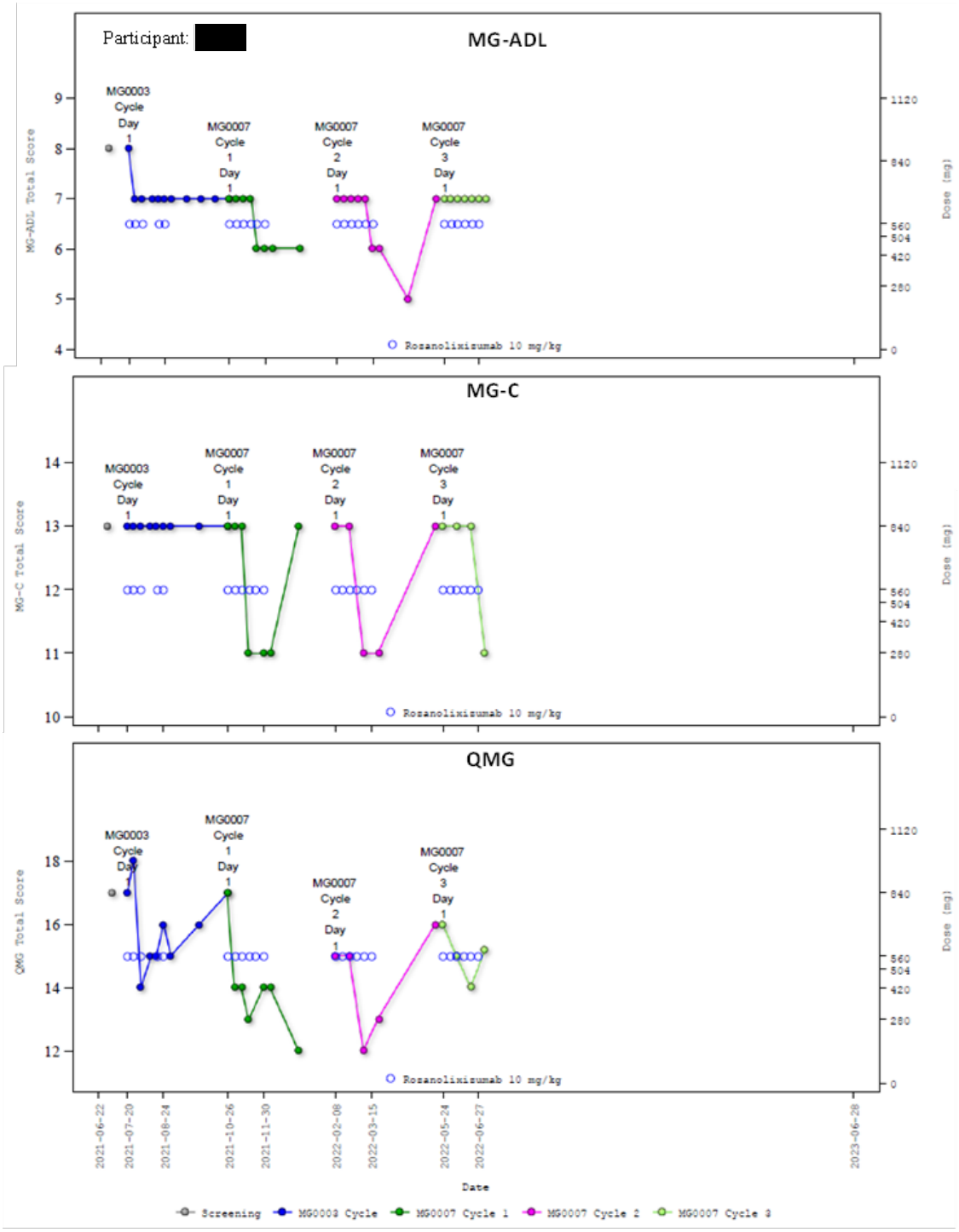
Unique Participant Identifier	Planned Treatment	Baseline Value	Day 8	Day 15	Day 22	Day 29	Day 36	Day 43
[redacted]	Placebo	20.0	−3.3	3.3	−13.3	−13.3	−10.0	−13.3
	Placebo	3.3	−3.3	−3.3	—	0	—	0
	Placebo	16.7	−10.0	−6.7	—	−3.3	—	−3.3
	Placebo	23.3	0	0	—	0	—	−6.7
	7mg/kg	33.3	−3.3	−3.3	—	−3.3	—	−3.3
	7mg/kg	33.3	−10.0	−3.3	—	−23.3	—	−30.0
	7mg/kg	50.0	−30.0	−33.3	—	−33.3	—	−33.3
	7mg/kg	16.7	0	−3.3	−3.3	−13.3	−16.7	−16.7
	7mg/kg	63.3	−16.7	−16.7	−23.3	−26.7	−30.0	−36.7
	10mg/kg	30.0	−16.7	−20.0	—	−20.0	—	−20.0
	10mg/kg	26.7	0	0	—	0	—	0
	10mg/kg	60.0	10.0	−3.3	3.3	−13.3	−16.7	−16.7
	10mg/kg	63.3	−33.3	−43.3 [a]	—	—	—	—

MG=myasthenia gravis; PRO=patient-reported outcome
Change from Baseline used for descriptive analysis
a Premature end of treatment visit (last observation in Treatment Period), 2 days post-last infusion
Source: MG0003 CSR Listing 6.4.6

7.4.3　個々の日本人被験者のプロファイル

3.4.6 項で示さなかった個々の日本人被験者の有効性プロファイルを以下に示した。

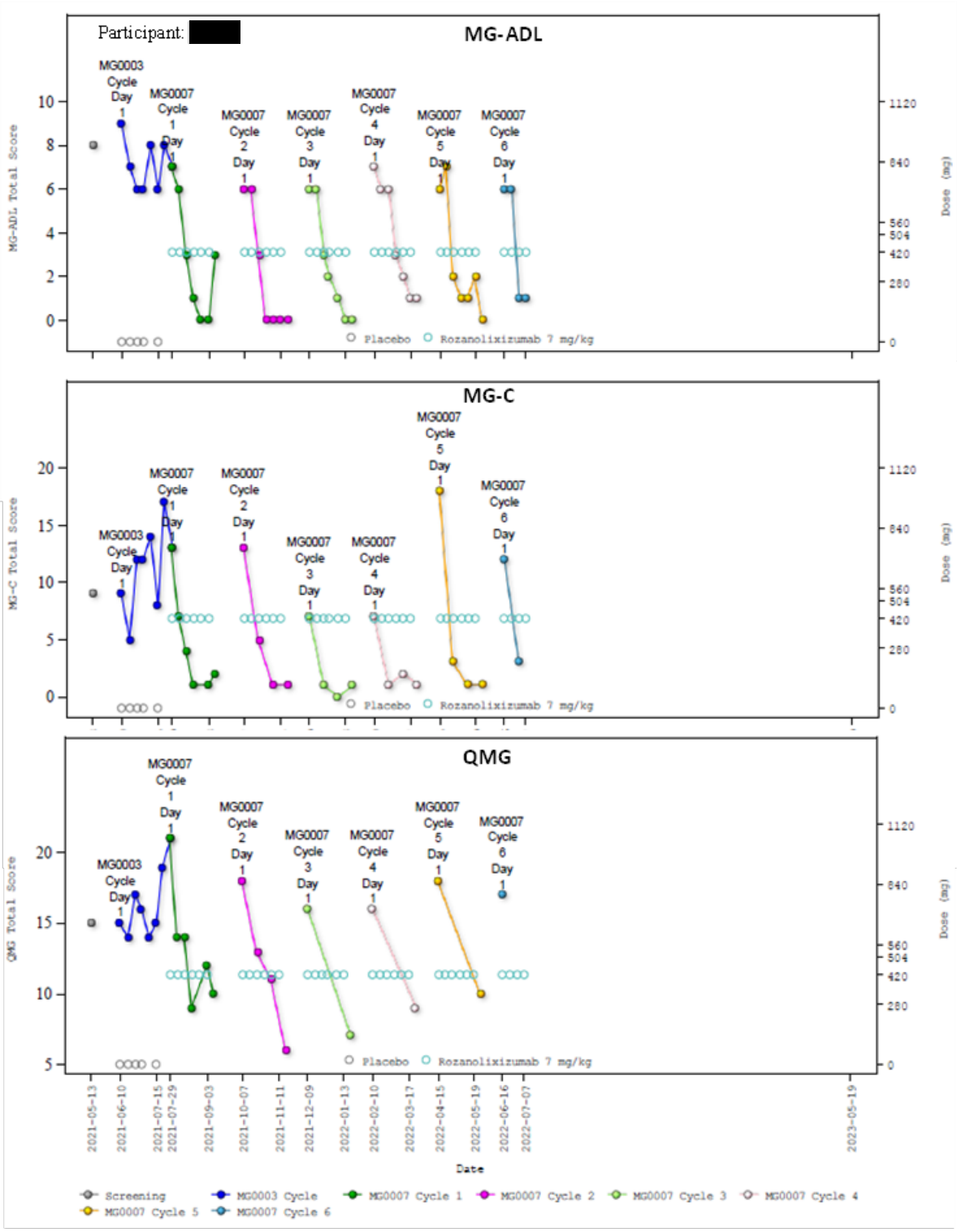
図 7-9 被験者番号 [redacted] の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの推移



MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis

Source: JPN additional Figure 1.4j

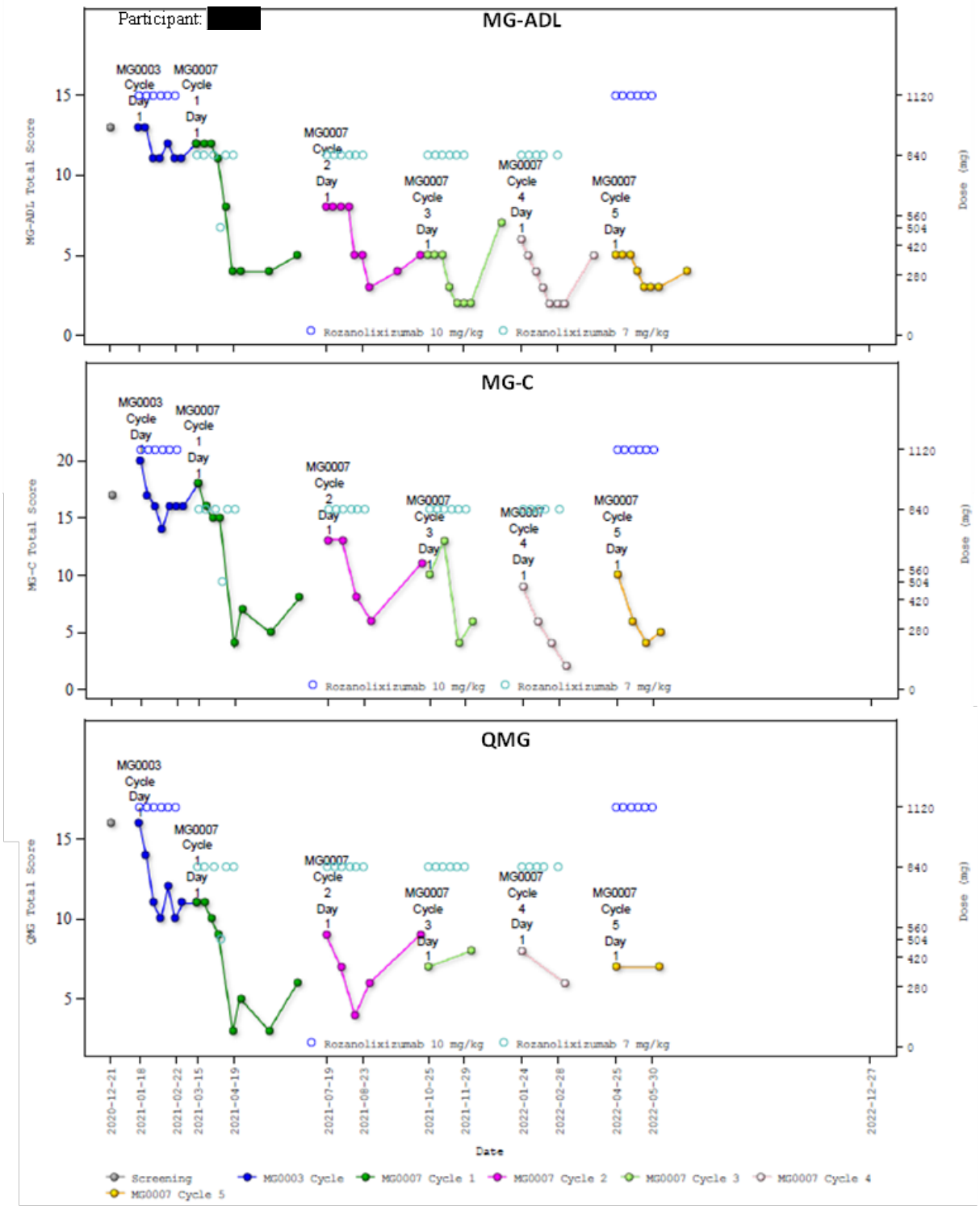
図 7-10 被験者番号 [redacted] の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの推移



MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis

Source: JPN additional Figure 1.4j

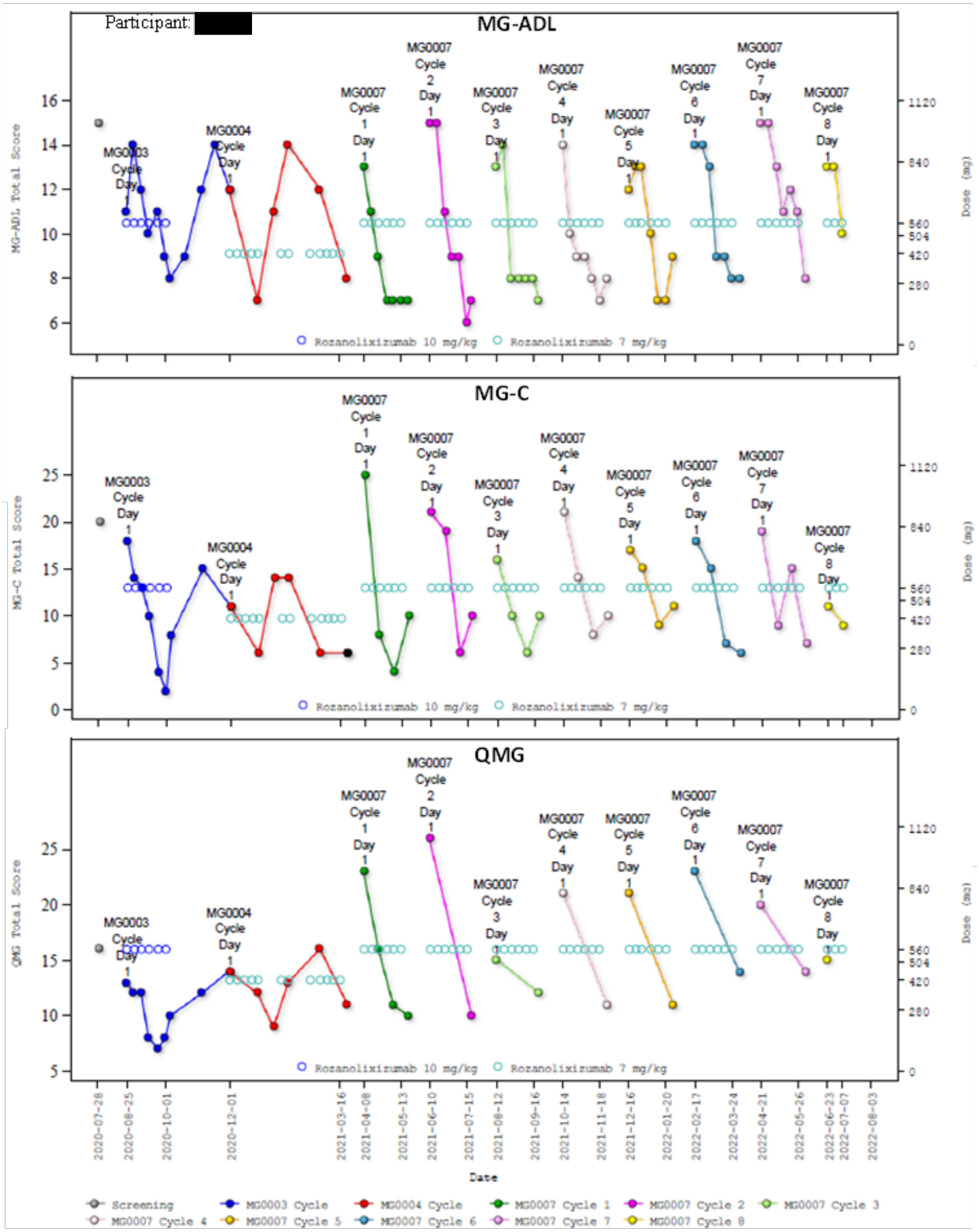
図 7-11 被験者番号 [redacted] の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの推移



MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis

Source: JPN additional Figure 1.4j

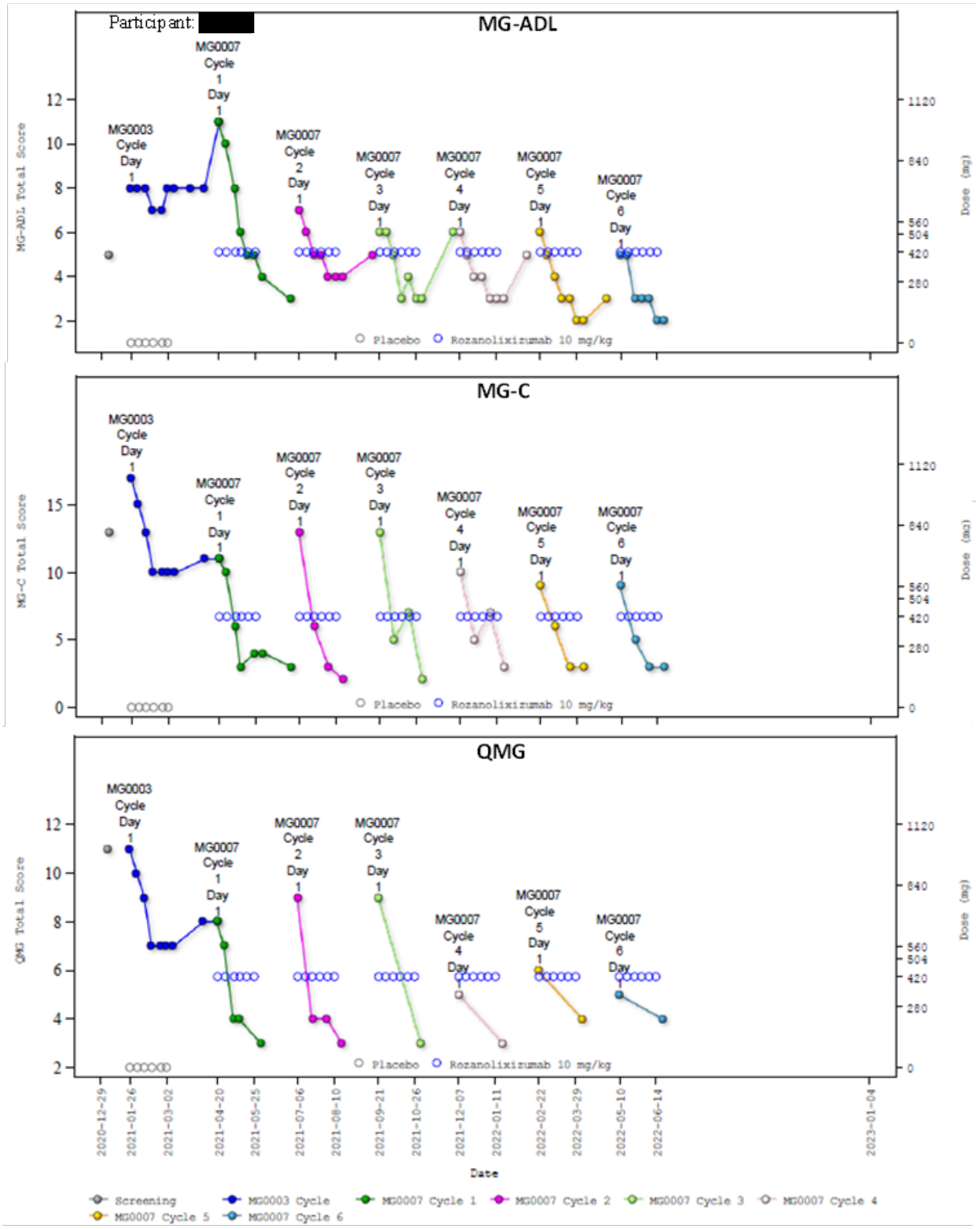
図 7-12 被験者番号 [redacted] の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの推移



MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis

Source: JPN additional Figure 1.4j

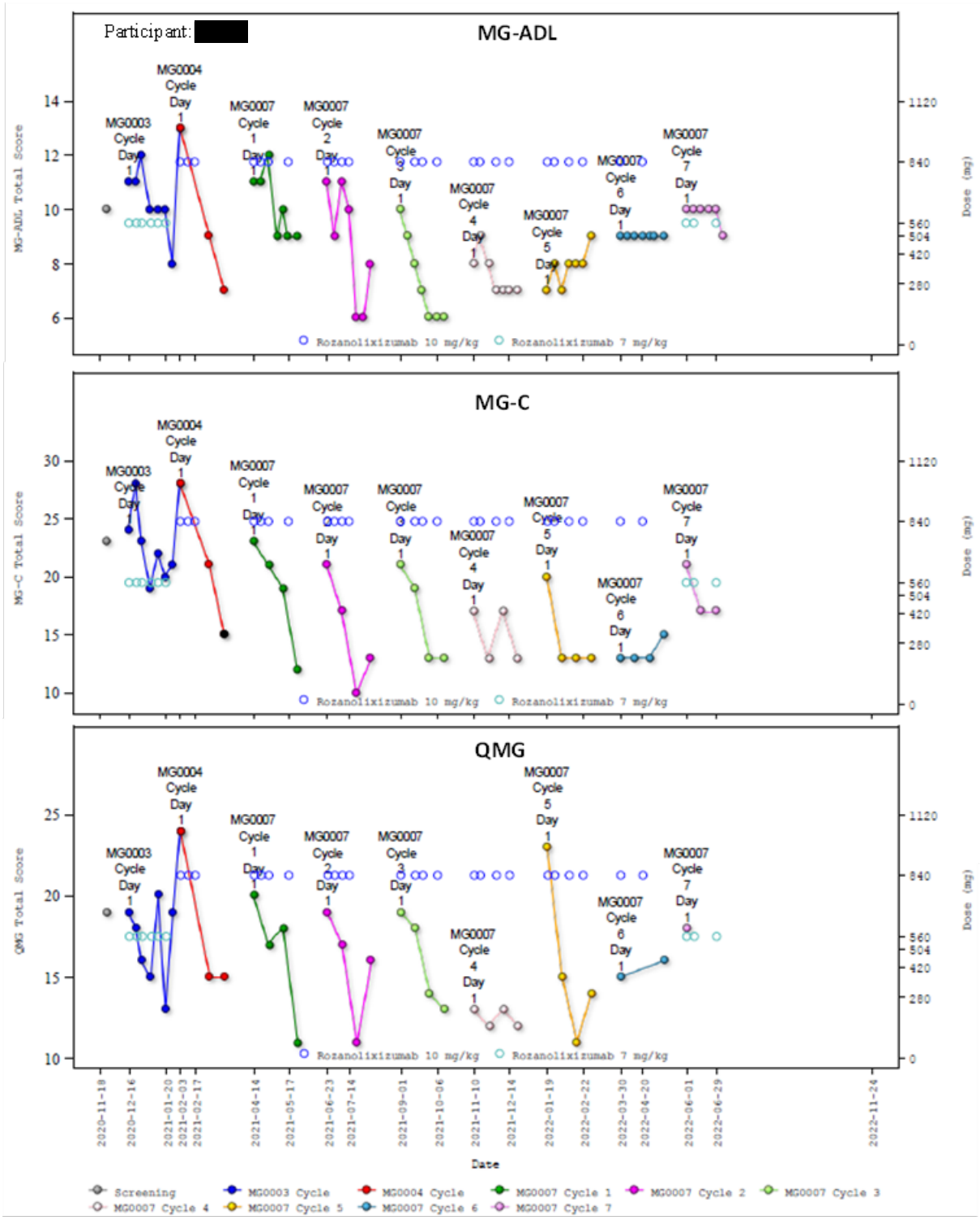
図 7-13 被験者番号 [redacted] の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの推移



MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis

Source: JPN additional Figure 1.4j

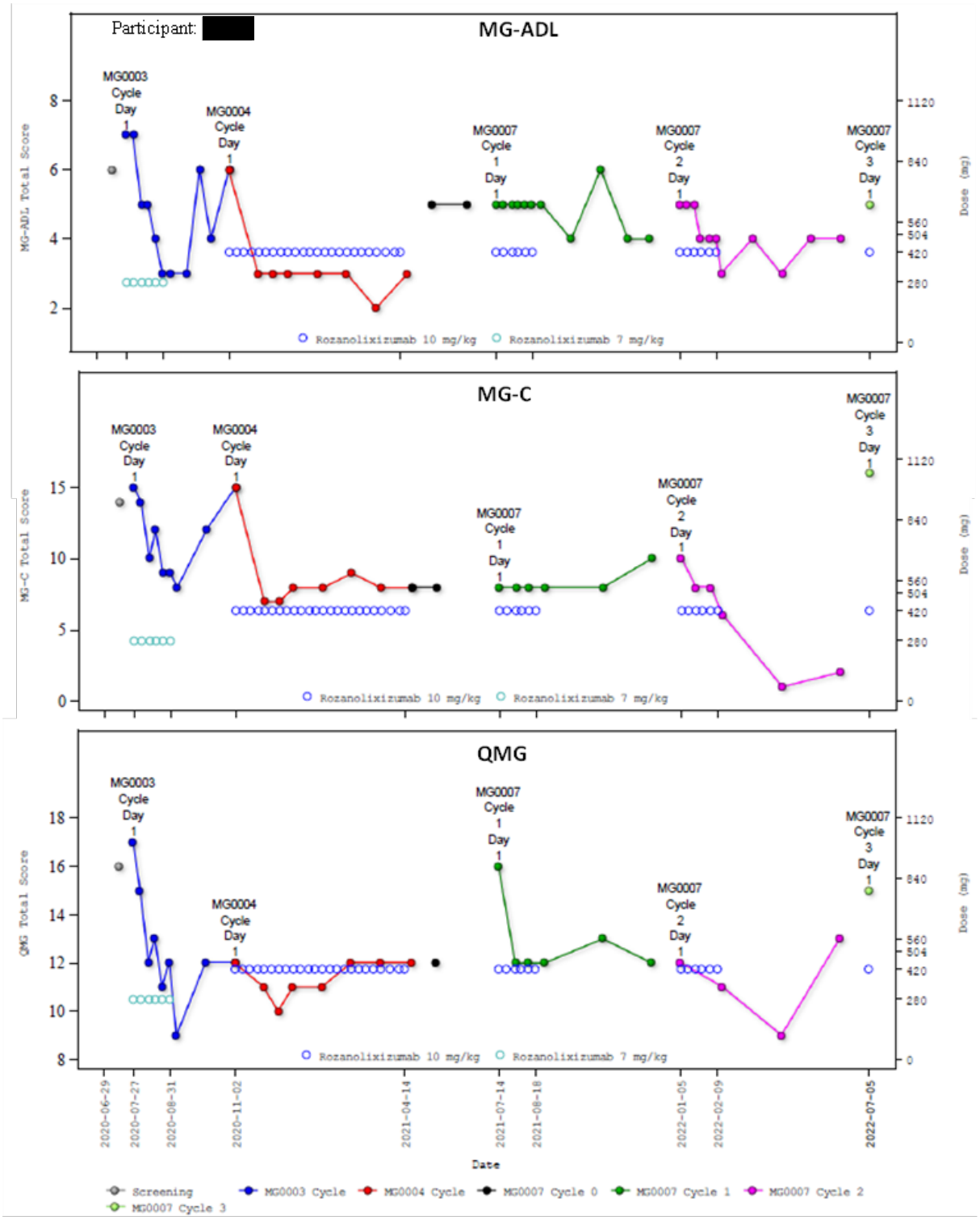
図 7-14 被験者番号 [redacted] の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの推移



MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis

Source: JPN additional Figure 1.4j

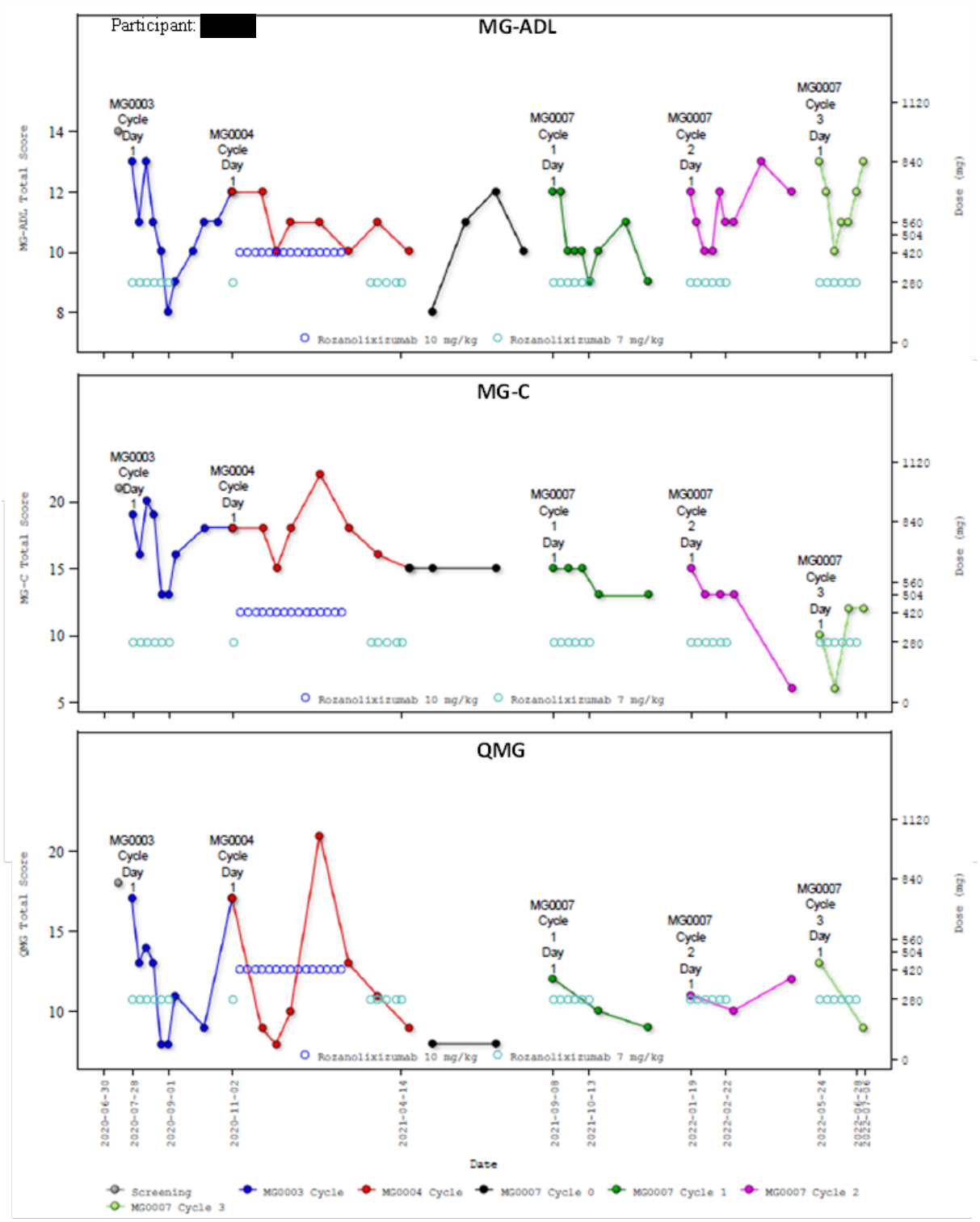
図 7-15 被験者番号 [redacted] の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの推移



MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis

Source: JPN additional Figure 1.4j

図 7-16 被験者番号 [redacted] の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの推移



MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis

Source: JPN additional Figure 1.4j