目次

臨床的安全性（要旨） 9
1. 医薬品への曝露 12
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 12
1.1.1 非臨床開発プログラム 12
1.1.2 臨床開発の概要 13
1.1.2.1 gMG を対象とした臨床試験の概要 13
1.1.2.2 gMG を対象としたプラセボ対照試験（MG0003 試験） 15
1.1.2.3 gMG を対象としたその他の安全性データ 16
1.1.2.4 その他の適応症の臨床試験 17
1.1.3 安全性データの統合及び解析対象期間 20
1.1.4 安全性評価項目 21
1.1.4.1 曝露状況 21
1.1.4.2 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 22
1.1.4.3 有害事象 22
1.1.4.4 臨床検査 25
1.1.4.5 バイタルサイン 25
1.1.4.6 12 誘導心電図 25
1.1.4.7 身体検査 26
1.1.4.8 自殺傾向の評価 26
1.1.4.9 結核の評価 26
1.1.4.10 その他の安全性評価項目 26
1.2 全般的な曝露状況 26
1.2.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験） 27
1.2.2 Pool S1 28
1.2.3 Pool S2 31
1.2.4 被験者の内訳 33
1.2.4.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験） 33
1.2.4.2 Pool S1 35
1.2.4.3 Pool S2 37
1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 39
1.3.1 gMG を対象とした 6 週間の治療サイクルによる第 III 相試験の選択基準及び除外基準 39
1.3.2 被験者集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 39
1.3.2.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験） 39
1.3.2.2 Pool S1 44
1.3.2.3 Pool S2 44
1.3.3 その他の安全性データ 48
1.3.3.1 gMG を対象とした他の用法及び用量 50
1.3.3.2 他の適応症を対象とした完了した第 II 相試験 50
1.3.3.3 完了した第 I 相単回投与試験 51
2. 有害事象 52
2.1 有害事象の解析 52
2.1.1 有害事象の概要 52

2.1.1.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験） 52
2.1.1.2 統合データ 53
2.1.2 比較的よくみられる有害事象 56
2.1.2.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験） 56
2.1.2.2 統合データ 57
2.1.3 高度の有害事象 65
2.1.3.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験） 65
2.1.3.2 統合データ 65
2.1.4 副作用 67
2.1.5 死亡 69
2.1.6 その他の重篤な有害事象 72
2.1.6.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験） 72
2.1.6.2 統合データ 73
2.1.7 その他の重要な有害事象 76
2.1.7.1 中止に至った有害事象 76
2.1.7.2 Focus すべき有害事象 78
2.1.8 安全性に対する COVID-19 の影響 91
2.1.9 器官別又は症候群別有害事象の解析 91
2.1.10 安全性プロファイルに対する抗薬物抗体の影響 91
2.1.11 その他の安全性データによる有害事象の解析 92
2.1.11.1 gMG を対象とした他の用法及び用量 92
2.1.11.2 他の適応症を対象とした完了した第 II 相試験 93
2.1.11.3 完了した第 I 相単回投与試験 95
2.2 個別有害事象の文章による説明 96
3. 臨床検査値の評価 97
3.1 血液学的検査 97
3.1.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験） 97
3.1.2 非盲検継続投与試験（MG0007 試験） 97
3.1.3 治験薬投与後の顕著な異常値 97
3.1.4 個々の被験者の臨床的に重要な異常 98
3.1.5 血小板数のベースラインからの変化量 98
3.2 血液生化学検査 99
3.2.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験） 99
3.2.2 非盲検継続投与試験（MG0007 試験） 99
3.2.3 治験薬投与後の顕著な異常 99
3.2.4 肝機能検査の評価 100
3.2.5 脂質パネルのベースラインからの変化量 101
3.2.6 アルブミン及び総蛋白 101
3.3 尿検査 102
3.3.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験） 102
3.3.2 非盲検継続投与試験（MG0007 試験） 102
3.4 その他の安全性データによる臨床検査値の評価 103
3.4.1 gMG を対象とした他の用法及び用量 103
3.4.1.1 MG0002 試験 103

3.4.1.2 MG0004 試験 103
3.4.2 他の適応症を対象とした完了した第 II 相試験 103
3.4.3 完了した第 I 相単回投与試験 104
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 104
4.1 バイタルサイン及び心電図 104
4.1.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験） 104
4.1.2 非盲検継続投与試験（MG0007 試験） 105
4.1.3 治験薬投与後の顕著な異常 105
4.1.4 個々の被験者の臨床的に重要な異常 106
4.2 身体検査所見 106
4.3 自殺傾向の評価 106
4.3.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験） 106
4.3.2 非盲検継続投与試験（MG0007 試験） 106
4.4 結核の徴候及び症状／インターフェロン-γ 遊離試験 106
4.4.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験） 106
4.4.2 非盲検継続投与試験（MG0007 試験） 106
4.5 血清中及び血漿中補体並びに血清中サイトカイン 106
4.6 その他の安全性データによるバイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目の解析 107
4.6.1 gMG を対象とした他の用法及び用量 107
4.6.1.1 MG0004 試験 107
4.6.1.2 MG0002 試験 107
4.6.2 他の適応症を対象とした完了した第 II 相試験 107
4.6.3 完了した第 I 相単回投与試験 108
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 108
5.1 gMG を有する日本人集団の安全性 108
5.1.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験）：gMG を有する日本人集団 108
5.1.1.1 曝露状況 108
5.1.1.2 被験者の内訳 108
5.1.1.3 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 109
5.1.1.4 有害事象の概要 109
5.1.1.5 比較的よくみられる有害事象 110
5.1.1.6 高度の有害事象 110
5.1.1.7 死亡 110
5.1.1.8 その他の重篤な有害事象 110
5.1.1.9 中止に至った有害事象 110
5.1.2 治療サイクルによる非盲検継続投与試験（MG0007 試験）：gMG を有する日本人集団 110
5.1.3 週 1 回長期投与による非盲検継続投与試験（MG0004 試験）：gMG を有する日本人集団 111
5.2 内因性要因 112
5.2.1 性別 112
5.2.2 年齢 113
5.2.3 体重 114
5.2.4 BMI 117

5.2.5 人種 120
5.2.6 腎機能障害 122
5.3 外因性要因 124
5.4 薬物相互作用 126
5.5 妊娠及び授乳時の使用 126
5.6 過量投与 127
5.7 薬物乱用 127
5.8 離脱症状及び反跳現象 127
5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 127
6. 市販後データ 127
7. 付録 128
7.1 完了した臨床試験で有害事象のコーディングに用いた辞書 128
7.2 各試験の概要図並びに試験別及び統合解析対象集団別の有害事象の分類 129
7.3 安全性統合解析 131
7.4 gMG 治療に対するロザノリキシズマブの申請を支持する安全性評価に用いた臨床試験の概要 134
7.5 個別有害事象の経過の詳細の参照先 137
7.6 治療期間及び追跡調査期間別のすべての有害事象 138
7.7 本概要で引用していない図表 154

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 15
表 1-2 安全性統合解析 21
表 1-3 治験薬の投与期間 – MG0003 試験（SS） 27
表 1-4 治験薬の投与回数 – MG0003 試験（SS） 28
表 1-5 試験参加期間（Pool S1） 28
表 1-6 試験参加期間別のサイクル数（Pool S1） 29
表 1-7 サイクル数（Pool S1） 30
表 1-8 各治療サイクルの期間（Pool S1） 31
表 1-9 試験参加期間（Pool S2） 32
表 1-10 治療期間及び観察期間のリスク曝露期間（Pool S2） 32
表 1-11 中止被験者及び中止理由の内訳 – MG0003 試験（RS） 34
表 1-12 中止被験者及び中止理由の内訳（Pool S1） 35
表 1-13 人口統計学的特性 – MG0003 試験（RS） 40
表 1-14 ベースラインの疾患特性 – MG0003 試験（RS） 42
表 1-15 ベースライン時に使用していた gMG 治療薬 – MG0003 試験（RS） 44
表 1-16 人口統計学的特性（Pool S2） 45
表 1-17 ベースラインの疾患特性（Pool S2） 46
表 1-18 完了した試験及び実施中の MG0007 試験のロザノリキシズマブ投与量別の被験者数 49
表 2-1 有害事象発現例数の概要 – MG0003 試験（SS） 52
表 2-2 有害事象発現例数の概要（Pool S2） 53
表 2-3 試験参加期間別の有害事象発現例数の概要（Pool S2） 55

表 2-4　SOC 及び PT 別の有害事象（ロザノリキシズマブ群又はプラセボ群で発現例数 3 例以上）– MG0003 試験（SS）……57
表 2-5　直近の投与量別のいずれかのロザノリキシズマブ群で発現率 5%以上の SOC 及び PT 別の有害事象並びにサイクルで調整した有害事象の発現率（Pool S2）……58
表 2-6　サイクル別、PT 別の有害事象（全ロザノリキシズマブ群、いずれかのサイクルで発現率 5%以上）（Pool S2）……60
表 2-7　試験参加期間別の SOC 及び PT 別有害事象（試験参加期間全体で発現率 2%以上）（Pool S2）……62
表 2-8　PT 別の高度の有害事象（全ロザノリキシズマブ群で発現例数 2 例以上、サイクルで調整した有害事象発現率）（Pool S2）……66
表 2-9　副作用 – MG0003 試験（SS）……68
表 2-10　死亡に至った有害事象の一覧……70
表 2-11　SOC 及び PT 別の重篤な有害事象 – MG0003 試験（SS）……73
表 2-12　治療サイクル別及び PT 別の重篤な有害事象（全ロザノリキシズマブ群で 2 例以上）並びにサイクルで調整した有害事象の発現率（Pool S2）……75
表 2-13　重症度別の PT 別の有害事象（HLGT の頭痛）– MG0003 試験（SS）……79
表 2-14　全ロザノリキシズマブ群の PT 及び治療サイクル別の頭痛並びにサイクルで調整した有害事象の発現率（Pool S2）……80
表 2-15　PT 及び治療サイクル別の SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象（全ロザノリキシズマブ群で発現例数 2 例以上）並びにサイクルで調整した有害事象の発現率（Pool S2）……83
表 2-16　ADA カテゴリ別の過敏症反応及び注射部位反応の有害事象発現例数の概要（Pool S3）……92
表 5-1　有害事象発現例数の概要 – MG0003 試験（SS、日本人集団）……109
表 5-2　直近の投与量別の有害事象発現例数の概要 – MG0007 試験（SS、日本人集団）……111
表 5-3　性別の有害事象発現例数の概要 – MG0003 試験（SS）及び Pool S2……113
表 5-4　年齢別の有害事象発現例数の概要 – MG0003 試験（SS）及び Pool S2……114
表 5-5　体重カテゴリ別の有害事象発現例数の概要 – MG0003 試験及び MG0007 試験（SS）……116
表 5-6　BMI カテゴリ別の有害事象発現例数の概要 – MG0003 試験（SS）及び Pool S2……118
表 5-7　人種別の有害事象発現例数の概要 – MG0003 試験（SS）及び Pool S2……121
表 5-8　eGFR カテゴリ別の有害事象発現例数の概要 – MG0003 試験（SS）及び Pool S2……123
表 5-9　地域別の有害事象発現例数の概要 – MG0003 試験（SS）及び Pool S2……125
表 7-1　完了した臨床試験で有害事象のコーディングに用いた元の MedDRA バージョン……128
表 7-2　完了及び実施中の臨床試験の概要……134
表 7-3　個別有害事象の経過の詳細……137
表 7-4　個別有害事象の経過を作成したモニタリングのために特定された有害事象……137
表 7-5　直近の投与量別のすべての有害事象（治療期間及び追跡調査期間別、Pool S2）……139
表 7-6　本概要で引用していない安全性の図表……154

図

図 1-1　Pool S1 に含まれる被験者の第 III 相試験ごとの被験者の内訳……36
図 1-2　Pool S2 に含まれる被験者の第 III 相試験ごとの被験者の内訳……38
図 7-1　Pool S1……131
図 7-2　Pool S2……132
図 7-3　Pool S3……133

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AE	Adverse event	有害事象
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index	体格指数
CIDP	Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences	国際医学団体協議会
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DBP	Diastolic blood pressure	拡張期血圧
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過率
ePPND	Enhanced peri and postnatal development	拡充型出生前及び出生後の発生毒性
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
gMG	Generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
HLGT	High Level Group Term	高位グループ語
HLT	High Level Term	高位語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
ISAP	Integrated statistical analysis plan	統合統計解析計画書
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	免疫原性に関する統合概要
ISS	Integrated Summary of Safety	安全性に関する統合概要
ITP	Immune thrombocytopenia	免疫性血小板減少症
IV	Intravenous	静脈内
IVIg	Intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注療法
LDL	Low density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LGI1 AIE	Leucine-rich glioma inactivated 1 autoimmune encephalitis	抗ロイシンリッチグリオーマ不活性化 1 蛋白質抗体陽性辺縁系脳炎
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
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
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	米国重症筋無力症研究財団
MOG-AD	Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease	抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質抗体関連疾患
OLE	Open-label extension	非盲検継続投与

略語（略称）	内容	
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PLEX	Plasma exchange	血漿交換療法
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PT	Preferred Term	基本語
QMG	Quantitative myasthenia gravis	定量的重症筋無力症
QRS	—	心電図上の Q 波と S 波の間の時間
QT	—	心電図上の Q 波と T 波の間の時間
QTcF	QT interval corrected for heart rate using the Fridericia method	Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
RS	Randomized Set	無作為化解析対象集団
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
SC	Subcutaneous(ly)	皮下
SCLE	Subacute cutaneous lupus erythematosus	亜急性皮膚エリテマトーデス
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SS	Safety Set	安全性解析対象集団
SUSAR	Suspected unexpected serious adverse reaction	未知で重篤な副作用の疑い
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
個々のサイクル期間	1 つの治療サイクルの初回投与日から次の治療サイクルの初回投与日又はデータカットオフ日のいずれか早い日まで
間欠的期間	追跡調査期間完了から次の治療サイクル開始までの期間
追跡調査期間	各治療サイクルの最終投与 7 日後から 7 週間、又は次の治療サイクル開始（7 週間未満で次の治療サイクルを開始する場合）まで継続する
ロザノリキシズマブ無治療期間	16 週間の観察期間完了から次の治療サイクル開始まで（期間不定）（MG0007 試験のみ）
Non-TEAE	治験薬の最終投与 8 週間後から次の治療サイクル開始までの間欠的期間に発現した有害事象
観察期間	治療期間の最終投与 1 週間後から開始される最長 8 週間（MG0003 試験）又は最長 16 週間（MG0007 試験）
治療サイクル	最長 6 週間の治療期間で、週 1 回最大 6 回の投与で構成される
治療期間	治験薬の初回投与日から最終投与後 7 日間まで

臨床的安全性（要旨）

全身型重症筋無力症（gMG）を対象としたロザノリキシズマブの安全性評価は主に、ピボタルな第 III 相無作為化二重盲検試験である MG0003 試験でロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当（64 例）、10mg/kg 相当（69 例）又はプラセボ（67 例）を投与された 200 例のデータの比較に基づいている。ロザノリキシズマブを投与された被験者を対象とした MG0003 試験及び非盲検継続投与（OLE）試験［MG0007 試験（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点まで）及び MG0004 試験］の統合解析の結果から、ロザノリキシズマブの反復治療サイクルでの曝露状況及び安全性のエビデンスが得られている。

曝露状況及び被験者集団

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

2022 年 7 月 8 日時点で、196 例がロザノリキシズマブを 1 サイクル以上投与され、合計サイクル数は 748 サイクル（被験者当たり中央値 3 サイクル、最大 10 サイクル）で、188.56 人年に相当した。試験参加期間は 6 ヵ月超が 152 例であり、1 年超が 109 例であった。試験に 1 年超参加した被験者のうち 64 例（58.7%）が 5 サイクル以上開始し、45 例（41.3%）が 6 サイクル以上開始した。試験に 1 年超参加した被験者における 1 年当たりのサイクル数及び投与回数の平均値（中央値）は、それぞれ 4.1（4.0）及び 22.3（23.0）回であった。ロザノリキシズマブを 1 サイクル以上投与された被験者における初回サイクル期間（1 サイクルの初回投与から次のサイクルの初回投与まで）の中央値は 14 週間、5 及び 6 サイクル目のサイクル期間（中央値）は 9 週間であった。

109 例で 12 ヵ月以上追跡調査を実施しており、医薬品規制調和国際会議（ICH）E1 の長期安全性の要件を満たしていることから、安全性データベースとして十分であると考えられた。よって、UCB は約 1 年間ロザノリキシズマブを投与された gMG 患者約 100 例の安全性データベースを提供する。曝露状況の更なる詳細を本概要に示した。

全体として、Pool S1 及び S2 の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、MG0003 試験の被験者集団と同様であり、gMG の患者集団を反映していた。

有害事象の概要

gMG を有する被験者にロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当を投与した時の忍容性は良好で、安全性プロファイルは許容可能であり、反復治療サイクルを通して一貫していた。サイクル別の治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の発現率は反復治療サイクルを通して上昇しなかった。ほとんどの TEAE は非重篤で軽度から中等度であり、試験中止に至らなかった。

比較的よくみられる有害事象

- MG0003 試験の TEAE の発現率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（52 例、81.3%）と 10mg/kg 群（57 例、82.6%）で同程度であり、プラセボ群（45 例、67.2%）で低かった。統合解析では、全 TEAE の発現率はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（103 例、77.4%）と比較して 10mg/kg 群（120 例、91.6%）で高かったが、この差は特定の器官別大分類（SOC）で発現した TEAE によるものではなかった。いずれの TEAE の発現率も反復治療サイクルを通しておおむね上昇しなかった

- SOC 及び基本語（PT）別の TEAE に基づく安全性プロファイルは、MG0003 試験と統合解析で同様であった。多く認められた TEAE（PT）は、頭痛、下痢及び発熱であった。統合解析の投与群間で認められた発現率の差は特定の SOC で発現した TEAE によるものではなかった

高度の有害事象

- 高度の TEAE の発現率は、MG0003 試験のロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（3 例、4.7%）及びプラセボ群（3 例、4.5%）と比較して 10mg/kg 群（13 例、18.8%）で高く、この傾向は反復治療サイクルの Pool S2 のロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群でも認められた［12 例（9.0%）に対し 39 例（29.8%）］。高度の TEAE の発現率は SOC「感染症および寄生虫症」に該当する TEAE を含め、反復治療サイクルを通して上昇しなかった。多く認められた高度の TEAE は重症筋無力症及び頭痛であった

死亡及びその他の重篤な有害事象

- 死亡に至った TEAE（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点）は 3 件認められた。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）及び COVID-19 肺炎が各 1 例（治験責任医師及び治験依頼者の評価はいずれもロザノリキシズマブと関連なし）、並びに肺炎が 1 例（治験責任医師の評価はロザノリキシズマブと関連なし、治験依頼者の評価はロザノリキシズマブが要因となった可能性が除外できないため、関連あり）であった。データカットオフ日の後に追加で循環虚脱による死亡が報告された（治験責任医師及び治験依頼者の評価はいずれもロザノリキシズマブと関連なし）

- MG0003 試験の重篤な TEAE の発現率は低く、投与群間で同程度であった［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 5 例（7.8%）、10mg/kg 群 7 例（10.1%）及びプラセボ群 6 例（9.0%）］。サイクル別の重篤な TEAE の発現率も低値を維持し、サイクル 1 で約 10%であり、後続のサイクルを通して上昇しなかった

試験中止に至った有害事象

- MG0003 試験の試験中止に至った TEAE の発現率は低く、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 2 例（3.1%）、10mg/kg 群で 5 例（7.2%）、及びプラセボ群で 2 例（3.0%）であった。反復治療サイクルを通して試験中止に至った TEAE の発現率は一貫して低値を維持した（1 サイクル当たり 7%未満）

特別な患者集団に対する安全性

- 合計 13 例の日本人被験者が MG0003 試験に組み入れられた。このうち 6 例が MG0004 試験及びその後、MG0007 試験に移行し、6 例が MG0003 試験から直接 MG0007 試験に移行した。日本人集団は少数であったものの、ロザノリキシズマブの安全性プロファイルに全体集団と比較して意味のある差は認められなかった

- 性別、年齢、体重、体格指数（BMI）、人種及び腎機能障害のカテゴリを通して TEAE のプロファイルに特定の傾向は認められなかった

- MG0003 試験では、地域別の TEAE の発現率に明らかな傾向は認められなかった。Pool S2 では、北米の部分集団と比較して欧州の部分集団で TEAE の発現率が高い傾向が認められた。MG0003 試験及び Pool S2 の両方で、SOC レベルの TEAE の発現率に欧州と北米の部分集団間で差が認められたが、一方の部分集団で一貫して他方の部分集団よりも発現率が高かったわけではなかった。日本人及びアジア人の部分集団は少数であったが、他の地域と比較してロザノリキシズマブの安全性プロファイルに明らかな差は認められなかった

安全性プロファイルに対する抗薬物抗体の影響

- 反復治療サイクルデータ（Pool S3、MG0003 試験及び MG0007 試験のみ）の統合解析より、免疫原性は 5 サイクルを通してロザノリキシズマブの安全性プロファイルに影響を及ぼさなかった

選択された focus すべき有害事象

頭痛

頭痛は、gMG の治療に用いられる免疫グロブリン静注療法（IVIg）等の薬剤でよく認められる副作用である。重篤な頭痛（0.5%）及び高度の頭痛（4.3%）の発現率は低かった。高度の頭痛はロザノリキシズマブ 10mg/kg 群でより多く認められたが、試験中止に至った頭痛は 7mg/kg 群で 1 件のみ認められた。高度の頭痛が再発した 1 例は試験を継続した。高度の頭痛は主にサイクル 1 で発現し、多くは非オピオイド系鎮痛薬で管理可能であった。サイクル別の頭痛の発現率は上昇しなかった。

感染症（重篤な感染症及び日和見感染を含む）

ロザノリキシズマブは選択的に血漿中免疫グロブリン（Ig）G を減少させることから、ロザノリキシズマブの投与は、IgG を減少させる療法［血漿交換療法（PLEX）等］と同様に、感染症のリスク増加と関連がある可能性がある。ロザノリキシズマブは、IgG 及び他の Ig アイソタイプの質、並びに他の自然免疫系及び適応免疫系の細胞に影響を及ぼさないと予測される。

- 全体として、感染症の発現率は全ロザノリキシズマブ群とプラセボ群で同程度であったが、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ 10mg/kg 群で高かった。多く認められ、かつプラセボ群と比較してロザノリキシズマブ群で発現率が高かった感染症は、上咽頭炎、口腔ヘルペス及び上気道感染であった。反復治療サイクルでは、COVID-19 が加わった以外は同様の TEAE プロファイルが認められた。多くの感染症が非重篤で、軽度から中等度であり、発現率は反復治療サイクルにより上昇しなかった。重篤及び高度の感染症の発現率は低く（各 5%未満）、主に COVID-19 に関連していた
- gMG を対象とした MG0007 試験で、薬剤性無菌性髄膜炎が 1 例に 1 件認められた（gMG を対象とした第 II 相及び第 III 相試験でロザノリキシズマブを投与された 239 例中 1 例）。更に、抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質抗体関連疾患（MOG-AD）を対象として実施中の二重盲検、プラセボ対照試験である MOG001 試験において、2 件の薬剤性無菌性髄膜炎が報告された（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で無作為化された被験者 6 例中 2 例）。3 件の薬剤性無菌性髄膜炎はいずれも後遺症もなく回復した

過敏症反応、アナフィラキシー反応及び注射部位反応

- gMG の開発プログラムでは、アナフィラキシー反応、重篤な過敏症反応及び重篤な注射部位反応は認められなかった。過敏症関連事象及び注射部位反応の多くは軽度から中等度であった。試験中止に至った過敏症関連事象及び注射部位反応は認められなかった。サイクル別の過敏症関連事象及び注射部位反応の発現率は低く（いずれも 7%以下）、反復治療サイクルを通して上昇しなかった。多く認められた TEAE は、発疹、注射部位紅斑、注射部位内出血及び注射部位発疹であった

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の結果

リンパ球、好中球、アルブミン及び脂質を含む、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果に試験期間を通して臨床的に重要な変動は認められなかった。臨床転帰を伴わない血小板数減少が認められた。MG0003 試験で血液学的検査、血液生化学検査及びバイタルサインの治験薬投与後の顕著な異常値の発現率は低く、治験薬投与後の顕著な異常値の追跡調査を実施した被験者で、後続の治療サイクルを通して特定の傾向は認められなかった。gMG の開発プログラムで薬物性肝障害及び Hy's Law の可能性がある事象は認められなかった。

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

ロザノリキシズマブは、IgG 自己抗体介在性疾患患者の病原性 IgG 濃度を低下させることを目的とする、胎児性 Fc 受容体（FcRn）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。

gMG 患者に対する治療薬としてロザノリキシズマブを開発中である。

本概要は、治療サイクル法（MG0003 試験及び MG0007 試験）を用いた gMG 成人患者の治療に対するロザノリキシズマブの使用を支持するための全体的な安全性プロファイルの解析結果を示した。追加の安全性データとして、gMG を有する被験者を対象としたロザノリキシズマブの週 1 回の完了した長期投与試験（MG0004 試験）及び他の適応症を対象とした臨床開発プログラムで実施中の臨床試験データを示した。

MOG-AD 及び抗ロイシンリッチグリオーマ不活性化 1 蛋白質抗体陽性辺縁系脳炎（LGI1 AIE）患者を対象とした臨床開発プログラムも並行して実施中である。UCB は、ロザノリキシズマブの安全性及び忍容性とは関連のない経営上の判断により、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（CIDP）開発プログラム、及び 2 試験（TP0003 試験及び TP0006 試験）の免疫性血小板減少症（ITP）開発プログラムを終了した。これまでに実施した臨床試験の概要を表 7-2 に示した。

1.1.1 非臨床開発プログラム

包括的な非臨床開発プログラムが完了し、ロザノリキシズマブに関して以下が示された。

- ヒト FcRn に高い親和性で特異的に結合し、その結合親和性はヒト IgG と比較して顕著に高い
- FcRn に対する IgG の結合を競合的に遮断し、IgG のリサイクリング及びトランスサイトーシスを阻害する
- 用量依存的に血漿中 IgG のクリアランスを促進した

カニクイザルにロザノリキシズマブを静脈内（IV）投与及び皮下（SC）投与で単回及び反復投与した時、有害作用は認められず、血漿中 IgG 濃度は明らかに用量依存的及び曝露量依存的な低下を示し、5～150mg/kg の用量範囲で 45%～90%低下した。カニクイザルを用いた最長 26 週間の毒性試験の結果、血漿中総 IgG 濃度はロザノリキシズマブの高用量で 60%～90%低下した。ロザノリキシズマブ 150mg/kg を SC 投与で長期投与した時の忍容性は良好であった。カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生毒性（ePPND）試験の結果、妊娠転帰、胎児及び出生後の発育に対

するロザノリキシズマブの影響は認められなかった。ロザノリキシズマブの薬理作用機序から予測されるとおり、ロザノリキシズマブを投与された母動物から産まれた新生児の IgG 濃度は極めて低かった。T 細胞依存性抗体応答アッセイは、13 週間及び 26 週間（休薬回復期間を含む）毒性試験、並びに ePPND 試験（生後 126 日の乳児を対象）で実施された。その結果、キーホールリンペットヘモシアニン抗原の 2 回目の接種後にキーホールリンペットヘモシアニン抗原に対する IgG 反応は抑制されたが、ロザノリキシズマブを投与中止後にキーホールリンペットヘモシアニン抗原を再接種すると正常な IgG 反応が得られることが示された。また、ePPND 試験でロザノリキシズマブを投与された母動物から産まれた乳児の T 細胞依存性抗体応答に影響は認められなかった。

組織交差反応性試験で、ヒトとカニクイザル組織へのロザノリキシズマブの結合性は類似性が高く、非特異的又は予測外のロザノリキシズマブの結合は認められなかった。また、ロザノリキシズマブが、in vitro でヒト血液中のサイトカインの放出を誘導する可能性は認められなかった。動物及びヒトの発がんリスクに関連する生物学的な FcRn 作用に関する広範な文献調査を利用した発がん性リスク評価を実施した。ロザノリキシズマブに対して標準的なげっ歯類に対する発がん性試験は有用ではなく、実施する意義はない。

詳細を M 2.4 項に示した。

1.1.2 臨床開発の概要

これまでに完了した 8 試験及び実施中の 7 試験の臨床試験で、広範な適応症並びに用法及び用量に対してロザノリキシズマブの安全性が検討されている（表 7-2）。IV 投与と SC 投与を評価したヒト初回投与試験（UP0018 試験、1.1.2.4.2 項）を除き、完了及び実施中のすべての臨床試験でロザノリキシズマブ（及びプラセボ）を SC 投与した。第 I 相試験（UP0018 試験及び UP0060 試験）、gMG（MG0002 試験）、ITP（TP0001 試験）及び CIDP（CIDP01 試験及び CIDP04 試験）を対象とした第 II 相試験では体重当たりの用量（mg/kg）を検討し、AIE001 試験及び MOG001 試験では固定用量を検討した。MG0003 試験、MG0004 試験及び MG0007 試験では、体重カテゴリ別のアプローチに基づき、4 つの体重カテゴリで異なるロザノリキシズマブの固定用量を設定した（表 1-1）。ITP を対象とした第 III 相試験（TP0003 試験、TP0006 試験及び TP0004 試験）においても、体重カテゴリごとに規定した投与量を用いた。

gMG を対象とした臨床試験の詳細を 1.1.2.1 項に示した。ロザノリキシズマブの安全性を支持する臨床データである他の適応症を対象とした完了した第 II 相試験、完了した第 I 相試験、及び他の適応症を対象とした実施中の臨床試験の概要を 1.1.2.4 項に示した。

1.1.2.1 gMG を対象とした臨床試験の概要

gMG の適応症に対して、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の完了した第 III 相試験（MG0003 試験）、MG0003 試験の OLE 試験であり、実施中の無作為化された第 III 相試験（MG0007 試験）、MG0007 試験に置き換えられた完了した OLE 試験（MG0004 試験）及び proof-of-concept の完了した第 IIa 相試験（MG0002 試験）でロザノリキシズマブを評価した。

gMG の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複数回変更している。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、各サイクルの投与期間が最長 6 週間の治療期間（初回投与日から最終投与後 7 日間までと定義）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（MG0003 試験ではロザノリキシズマブ又はプラセボ）を投与した。治

療期間中、ロザノリキシズマブ（MG0003 試験ではロザノリキシズマブ又はプラセボ）を週 1 回、最長 6 週間投与した（7.2 項）。MG0003 試験では、被験者は治療サイクルを 1 回受け、最終投与後 1 週間から開始される 8 週間の観察期間を実施した。MG0003 試験の被験者は、最初に MG0004 試験に移行できることとし、その後 MG0007 試験が開始された時点で、MG0007 試験に移行できることとした。当初、MG0004 試験と MG0007 試験を同時並行で実施し、被験者は MG0004 試験で 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。MG0004 試験から MG0007 試験に移行しないことを選択した被験者は、MG0004 試験を中止又は完了するまで継続できることとした。

MG0007 試験で被験者はロザノリキシズマブの治療サイクルを継続して受け、それに続く最長 16 週間の観察期間（最終投与後 1 週間から開始）、並びに有害事象（AE）の記録及び重症筋無力症（MG）症状の悪化（症状の悪化の詳細は M 2.7.3.1.2.3.1 項参照）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。MG0007 試験で MG 症状の悪化の基準を満たした被験者は、後続のロザノリキシズマブの治療サイクルを実施できることとした。

一方、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 週間投与する長期投与と、それに続く最終投与の翌日から 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。

gMG を対象としたすべての第 III 相試験で、COVID-19 が確認されたか、血清中総 IgG 濃度が 1g/L 未満となった場合、ロザノリキシズマブ（MG0003 試験ではロザノリキシズマブ又はプラセボ）の投与を中断することとした。また、COVID-19 が疑われる又は非重篤な持続性又は再発性の感染症が発現し、血清中総 IgG 濃度が 1g/L 以上かつ 2g/L 未満である場合、ロザノリキシズマブ（MG0003 試験ではロザノリキシズマブ又はプラセボ）の投与を中断できることとした。MG0003 試験の盲検性を維持するため、感染症の有無に関わらず、IgG 濃度が低いためにロザノリキシズマブ（又はプラセボ）の投与を中断した被験者にプラセボを投与することとした。治験薬の投与中止基準に関する詳細については、MG0003 Protocol Amendment 4 Section 7.1、MG0004 Protocol Amendment 2 Section 7.1 及び MG0007 Protocol Amendment 1 Section 7.1 に示した。

gMG を対象とした第 III 相試験に組み入れられた被験者は、疾患の悪化及び治験責任医師の判断に基づき、レスキュー治療を検討される可能性があった。MG0003 試験の治療期間中及び MG0007 試験のいずれかの時点で、レスキュー治療を必要とした被験者はロザノリキシズマブの投与を中止、観察期間を終了し、試験を中止した。MG0003 試験の観察期間中にレスキュー治療を受けた被験者は、MG0004 試験又は MG0007 試験への速やかな移行も選択できることとした。MG0004 試験ではレスキュー治療を必要とした被験者は 2～6 週間の期間、ロザノリキシズマブの投与を中断した（MG0003 Protocol Amendment 4 Section 4.1、MG0007 Protocol Amendment 1 Section 4.1、及び MG0004 Protocol Amendment 2 Section 6.5.3）。

Proof-of-concept の第 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（又は投与期間 1 ではプラセボ）を週 1 回、3 週間投与し、その後最終投与の翌日から 8 週間の観察期間を設けた。

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 を投与した（表 7-2）。

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

本概要では、以下の反復治療サイクルを用いて投与した第 III 相試験のロザノリキシズマブ両用量レベルの安全性データを中心に結果を記載した。

- MG0003 試験の 6 週間の二重盲検治療期間及び最終投与から 8 週間の観察期間終了後のプラセボとロザノリキシズマブの安全性データの比較（統合解析では、MG0003 試験の治療期間をロザノリキシズマブ群に割り付けられた被験者の初回治療サイクルとみなした）
- ロザノリキシズマブの治療サイクル法による MG0003 試験及び MG0007 試験（2022 年 7 月 8 日までの中間データ）のデータ、並びに週 1 回の長期投与法による MG0004 試験の最初の 6 週間のデータを統合した安全性解析（Pool S1）
- MG0003 試験及び MG0007 試験（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの中間データ）のデータを統合したロザノリキシズマブ治療サイクルの安全性解析（Pool S2）

実施中の MG0007 試験の中間データ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで）、並びに他の用法及び用量を検討した完了した臨床試験（MG0002 試験及び MG0004 試験）のデータを、その他の安全性データとして 1.1.2.3 項に示した。

1.1.2.2　gMG を対象としたプラセボ対照試験（MG0003 試験）

MG0003 試験は、中等度から重度の症状を有し、IVIg 又は PLEX 等による追加治療が検討されている gMG 成人患者を対象に、ロザノリキシズマブの有効性及び安全性を評価する第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。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 週間投与する 3 群に無作為に割り付けられた。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に割り付けられた 2 例は、ベースライン時に誤って 10mg/kg が投与され、安全性解析対象集団（SS）では 10mg/kg 群として集計された（MG0003 CSR Table 1.2.2）。本試験の全体集団 200 例中 13 例が日本人集団で、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当（5 例）、10mg/kg 相当（4 例）又はプラセボ（4 例）を週 1 回 6 週間投与する群に無作為に割り付けられた（日本人集団の情報に関する詳細は 5.1 項参照）。本試験で用いた体重カテゴリごとに規定した投与量及び投与群を表 1-1 に示した。

被験者ごとの試験期間は最長 18 週間であり、最長 4 週間のスクリーニング期間、6 週間の二重盲検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 週間の盲検下の観察期間で構成された（M 2.7.3 図 1-1）。治験薬最終投与後 8 週間より後に発現した AE（すなわち、観察期間の最終週に発現した AE）を non-TEAE と判断した（MG0003 統計解析計画書 Amendment 3 Section 10.2.1）。MG0003 試験の概要図及び試験期間別の AE の分類を 7.2 項に示した。

MG0003 試験を完了した被験者は、無作為化された長期（52 週間）OLE 試験の MG0004 試験（1.1.2.3.2 項）又はその置き換え OLE 試験である MG0007 試験（1.1.2.3.1 項）に移行できることとした。

試験デザイン及び実施した解析に関する詳細を MG0003 CSR Section 3 及び Section 6 に示した。有効性データを M 2.7.3.2.1 項に示した。薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び免疫学的評価の結果を M 2.7.2.2.3.1 項に示した。MG0003 試験の AE データについては、安全性統合解析の Pool S1、S2 及び S3 に含めた（1.1.3 項）。

1.1.2.3 gMG を対象としたその他の安全性データ

1.1.2.3.1 gMG を対象とした反復治療サイクル（MG0007 試験）

MG0007 試験は、MG0003 試験及び MG0004 試験の OLE 試験であり、実施中の無作為化された第 III 相試験である。本試験の主要目的は gMG 患者を対象に、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臨床的有効性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 6 回目の投与後 7 日間までと定義）、それに続く 16 週間の観察期間（治療サイクルの最終投与 1 週間後から開始）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。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（M 2.7.3.1.2.3.1 項）。各治療サイクルの開始時にロザノリキシズマブ 7 又は 10mg/kg 相当の用量調節を実施できることとした。治療サイクルの開始は、IgG 濃度が 2g/L 以上に戻っていなければ前回の治療サイクルの最終投与から 4 週間以上経過後とし、IgG 濃度が 2g/L 以上の場合は、治療サイクルを 4 週間よりも早く開始できることとした。よって、本概要には最終投与後 4 週間未満に後続の治療サイクルを開始した被験者のデータも含まれる（10%未満の被験者）（有効性に関する統合概要 Table 3.12.3、Table 3.12.4.1、Table 3.12.4.2 及び Table 3.12.4.3）。

MG0003 試験から移行した MG0007 試験の適格性を満たした 105 例は、6 週間の初回固定用量治療サイクルにおいて、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（MG0007 Interim CSR Table 3.1.1）。MG0004 試験の治療期間に 6 回以上の規定来院を完了した MG0007 試験の適格性を満たした 60 例は、直接 MG0007 試験の観察期間に移行した（MG0007 Interim CSR Table 3.1.1）。MG0004 試験から移行した被験者の MG0007 試験のロザノリキシズマブ初回治療サイクルは、MG0004 試験の最終投与と同一用量を投与した。

MG0007 試験（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで）の AE データは、安全性統合解析 Pool S1、S2、S3（1.1.3 項）に含まれており、本概要で別途結果を示して検討しなかった。MG0007 試験は治療サイクル法を用いた実施中の試験であり、データカットオフの時点で全被験者が同数の治療サイクルを受けておらず、被験者により治療期間、観察期間又はロザノリキシズマブ無治療期間の途中である可能性がある。MG0007 試験の概要図及び試験期間別の AE の分類を 7.2 項に示した。

有効性の結果を M 2.7.3.2.2.1 項に示した。PK、PD 及び免疫学的評価の結果を M 2.7.2.2.3.3 項に示した。MG0007 試験のデザイン及び実施した解析の詳細を MG0007 Interim CSR に示した。

1.1.2.3.2 gMG に対する他の用法及び用量

1.1.2.3.2.1 MG0004 試験

MG0004 試験は無作為化された第 III 相 OLE 試験である。本試験の主要目的は、MG0003 試験を完了した、又は MG0003 試験の観察期間中にレスキュー治療を必要とした被験者を対象に、ロザノリキシズマブを長期投与した時の安全性、忍容性及び有効性を評価することである。71 例が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（35 例）又は 10mg/kg 相当（36 例）を週 1 回最長 52 週間 SC 投与する群に 1：1 の比で無作為に割り付けられた（MG0004 CSR Table 3.1.1）。

MG0004 試験は週 1 回の長期投与法を用いており、用量調節（7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当のいずれか）は随時可能とした。MG0004 試験を実施中であったが、治療サイクル法を適用した MG0007 試験が開始された（1.1.2.3.1 項）。MG0004 試験の更なる被験者募集は中止し、適格と判断された被験者は MG0003 試験から直接 MG0007 試験に移行できることとした。MG0004 試験を継続中の被験者も、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。MG0004 試験でロザノリキシズマブを最初の 6 週間投与した時の AE データは、安全性統合解析 Pool S1（7.2 項及び 1.1.3 項）に含めた。週 1 回の長期投与法を用いた本試験の安全性データをその他の安全性データとして簡潔に要約した。有効性データを M 2.7.3.2.2.2 項に示した。PK、PD 及び免疫学的評価の結果を M 2.7.2.2.3.2 項に示した。

1.1.2.3.2.2 MG0002 試験

MG0002 試験は、中等度から重度の gMG 患者 43 例を対象とした第 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。本試験は、2 つの投与期間を設定し、投与期間 1 の最終投与から投与期間 2 の初回投与の間に 2 週間の投与間隔をおいた。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）を週 1 回、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 を週 1 回、3 回投与する群に再度無作為に割り付けられ、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、PD 及び免疫原性を評価することである。本試験の安全性データをその他の安全性データとして簡潔に要約した。PK、PD 及び免疫学的評価の結果を M 2.7.2.2.2.1 項に要約した。有効性データを M 2.7.3.2.2.3 項に示した。

1.1.2.4 その他の適応症の臨床試験

本申請のその他の安全性データとして、完了した他の適応症を対象とした第 II/IIa 相試験（TP0001 試験、CIDP01 試験、CIDP04 試験）及び第 I 相単回投与試験（UP0018 試験、UP0060 試験）、並びに実施中の第 I 相試験（UP0106 試験）、他の適応症を対象とした第 II 相試験（AIE001 試験）及び第 III 相試験（TP0003 試験、TP0006 試験、TP0004 試験、MOG001 試験）のデータを含めた。

本概要では完了した臨床試験の安全性の結果を簡潔に要約した。

その他の安全性データが提供されたすべての臨床試験で集積された重篤な TEAE［未知で重篤な副作用の疑い（SUSAR）にフラグを付した］のラインリストを M 5.3.5.3 項に含めた。完了した臨

床試験では、死亡、中止に至った TEAE、重篤な TEAE、妊娠及びモニタリングのために特定された TEAE の臨床的安全性に関する個別の経過は、最終データに基づき記載した。実施中の臨床試験では、死亡、その他の重篤な TEAE、妊娠及びモニタリングのために特定された TEAE の臨床的安全性に関する個別の経過を国際医学団体協議会（CIOMS）データに基づき M 5.3.5.3 項に示した（2.2 項も参照）。

1.1.2.4.1 完了した第 II 相試験

1.1.2.4.1.1 TP0001 試験

TP0001 試験は、一次性 ITP 成人患者を対象とした第 II 相、多施設共同、非盲検、ロザノリキシズマブ反復投与試験である。合計 66 例がロザノリキシズマブを SC 投与で、週 1 回反復投与（4mg/kg×5 群 15 例、7mg/kg×3 群 15 例若しくは 10mg/kg×2 群 12 例）、又は単回投与（15mg/kg×1 群 12 例若しくは 20mg/kg×1 群 12 例）された。本試験の目的はロザノリキシズマブの安全性、忍容性、有効性、PK、PD 及び免疫原性を評価することである。PK、PD 及び免疫学的評価の結果を M 2.7.2.2.2.2 項に要約した。試験デザイン及び実施した解析の詳細を TP0001 CSR に示した。

1.1.2.4.1.2 CIDP01 試験及び CIDP04 試験

CIDP01 試験は、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、プラセボ対照並行群間試験である。本試験の主要目的は CIDP 患者 34 例を対象に、ロザノリキシズマブ 10mg/kg を週 1 回 SC 投与した時の臨床的有効性を評価することである。個々の被験者の忍容性に基づき、10mg/kg の用量から 7mg/kg（又は対応するプラセボ）に減量できることとした。CIDP01 試験を完了した被験者は、OLE 試験である CIDP04 試験に移行できることとした。CIDP を有する被験者に対するロザノリキシズマブの安全性及び忍容性とは関連のない経営上の判断により、CIDP04 試験は 21 例の被験者を組入れ後に終了となった。PK 及び PD データ並びに試験デザイン及び実施した解析に関する詳細を CIDP01 CSR 及び CIDP04 CSR に示した。

1.1.2.4.2 完了した第 I 相単回投与試験

1.1.2.4.2.1 UP0018 試験

UP0018 試験は、男性及び女性の健康被験者 49 例を対象としたロザノリキシズマブのヒト初回投与、無作為化、被験者及び治験責任医師盲検、プラセボ対照、用量漸増、単回投与試験である。各被験者は 1～6 のコホートに無作為に割り付けられ、それぞれプラセボ（各コホート 2 例）又はロザノリキシズマブ 1、4 若しくは 7mg/kg（各コホート 6 例）を 1 時間かけて IV 投与又は SC 投与された。本試験のロザノリキシズマブの用量漸増デザインは、先行用量での安全性及び忍容性プロファイル、PK データ並びに血漿中 IgG 濃度の低下量に基づいていた。本試験の目的はロザノリキシズマブの安全性、忍容性、PK、PD 及び免疫原性を評価することである。PK、PD 及び免疫学的評価の結果を M 2.7.2.2.1.1 項に要約した。

UP0018 試験で認められたロザノリキシズマブ IV 投与に対する SC 投与の安全性プロファイルより（2.1.11.3.1 項）、SC 投与の忍容性は良好で許容可能な安全性プロファイルが示されたことから、その後 SC 投与で臨床開発プログラムを進めることを決定した。

1.1.2.4.2.2 UP0060 試験

UP0060 試験は健康被験者 65 例を対象に実施した、第 I 相、無作為化、被験者及び治験責任医師盲検、プラセボ対照試験である。各コホート（コホート 1：4mg/kg、コホート 2：7mg/kg、コホート 3：10mg/kg）は、民族群 A（白人被験者 23 例）、民族群 B（日本人被験者 22 例）及び民族群 C（中国人被験者 20 例）で構成された。各民族群の中で、被験者はロザノリキシズマブ又はプラセボの 2 つの投与群に無作為に割り付けられた。本試験の目的はロザノリキシズマブの安全性、忍容性、PK、PD 及び免疫原性を評価することである。PK、PD 及び免疫学的評価の結果を M 2.7.2.2.1.2 項に要約した。

1.1.2.4.3 健康被験者及び他の適応症を対象とした実施中の臨床試験

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で、他の適応症を対象としたロザノリキシズマブの臨床開発プログラムには、ロザノリキシズマブの長期投与を検討する ITP（TP0003 試験、TP0006 試験、TP0004 試験）、MOG-AD（MOG001 試験）、LGI1 AIE（AIE001 試験）及び健康被験者（UP0106 試験）を対象とした実施中の臨床試験が含まれる。これらの実施中の臨床試験の詳細を表 7-2 に示した。

1.1.2.4.3.1 UP0106 試験

UP0106 試験は、第 I 相、無作為化、被験者及び治験責任医師盲検、プラセボ対照試験である。本試験の主要目的は健康被験者を対象に、ロザノリキシズマブを手動又はシリンジポンプで単回 SC 投与した時の安全性及び忍容性を評価することである。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で、UP0106 試験の試験期間は終了しており、試験結果の解析を実施中である。

1.1.2.4.3.2 TP0003 試験、TP0006 試験及び TP0004 試験

TP0003 試験及び TP0006 試験は第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験であり、ITP を有する被験者 90 例を対象に、ロザノリキシズマブを 24 週間投与した時の有効性、安全性及び忍容性を検討することとした。ITP を有する被験者に対するロザノリキシズマブの安全性及び忍容性とは関連のない経営上の判断により、TP0003 試験及び TP0006 試験は、それぞれ 33 例及び 30 例の被験者を無作為割付け後に終了となった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で、TP0003 試験及び TP0006 試験の試験期間は終了しており、試験結果の解析を実施中である。TP0003 試験及び TP0006 試験で適格と判断された合計 43 例が TP0004 試験に移行した。これらの試験デザイン並びに用法及び用量の詳細を表 7-2 に示した。

1.1.2.4.3.3 MOG001 試験

MOG001 試験は、MOG-AD 成人患者 104 例を対象に、ロザノリキシズマブの有効性及び安全性を評価する実施中の第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、OLE 試験である。二重盲検治療期間中、被験者にロザノリキシズマブ 560mg 又はプラセボを週 1 回、最長 32 ヵ月間投与することとした。OLE 治療期間中、全被験者にロザノリキシズマブ 560mg を週 1 回、最長 12 ヵ月間投与することとした。

1.1.2.4.3.4 AIE001 試験

AIE001 試験は、LGI1 AIE 患者約 68 例を対象に、ロザノリキシズマブの有効性及び安全性を評価する実施中の第 II 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験である。24 週間の治療期間を通して被験者にロザノリキシズマブ 560mg 又はプラセボを週 1 回投与することとした。

1.1.3 安全性データの統合及び解析対象期間

本概要では、MG0003 試験の 6 週間の二重盲検治療期間後におけるロザノリキシズマブの安全性をプラセボと比較した。また、MG0003 試験（MG0003 CSR）、MG0004 試験（MG0004 CSR）、MG0007 試験（MG0007 Interim CSR）のデータを統合し、反復治療サイクル後のロザノリキシズマブの安全性プロファイルを検討した。これらの安全性統合解析では、AE の発現時期に応じて以下の定義に従って治療期間、追跡調査期間又は間欠的期間の AE のいずれかに分類した。

- 治療期間：治験薬の初回投与日から最終投与後 7 日間までと定義した
- 追跡調査期間：各治療サイクルの最終投与 7 日後から開始し、7 週間又は次の治療サイクル開始（7 週間未満で次の治療サイクルを開始する場合）までと定義した
- 間欠的期間：追跡調査期間の完了から次の治療サイクル開始までと定義した

AE を要約するため、以下 2 つの統合解析対象集団を定義した（表 1-2）。

- Pool S1：ロザノリキシズマブの治療サイクルを 1 回以上受けた（6 週間の治療期間にロザノリキシズマブの投与を 1 回以上受けたと定義）すべての被験者で構成される。Pool S1 の目的は、ロザノリキシズマブの総曝露期間及び治療期間中の安全性プロファイルを評価することである。Pool S1 には、MG0003 試験（ロザノリキシズマブ群のみ）、MG0007 試験（中間データカットオフ日まで）及び MG0004 試験の最初の 6 週間（治療サイクル 1 回を表す）のデータが含まれる（図 7-1）。Pool S1 には、MG0003 試験、MG0004 試験又は MG0007 試験で初めてロザノリキシズマブの投与を受けた（サイクル 1）被験者が含まれる。MG0004 試験では最初の 6 週間の投与終了直後に無治療の追跡調査期間を設定していないため、Pool S1 に基づく TEAE の解析は治療期間のみに限定される
- Pool S2：Pool S1 の部分集団であり、ロザノリキシズマブの治療サイクルを 1 回以上受け（6 週間の治療期間にロザノリキシズマブの投与を 1 回以上受けたと定義）、かつ治療サイクルに続き最終投与から最長 8 週間の追跡調査期間を実施したすべての被験者で構成される。Pool S2 は主要な安全性統合解析対象集団であり、目的は各治療期間及び追跡調査期間中のロザノリキシズマブの安全性プロファイルを評価することである。MG0004 試験のデザインで 6 週間の治療サイクル後に追跡調査を設定していないことを踏まえ、Pool S2 では MG0004 試験のデータを用いなかった（図 7-2）

免疫原性を解析するため、以下の統合解析対象集団を定義した（表 1-2）。

- Pool S3：治療サイクルによる投与が週 1 回の長期投与で中断されていない被験者データで構成される。この統合解析では、MG0004 試験のデータ（週 1 回の長期投与）を除外し、MG0004 試験で長期投与を受けた被験者の MG0007 試験のデータ（反復治療サイクル）も除外した（図 7-3）。Pool S3 の目的は、ロザノリキシズマブの免疫原性が PK、PD、有効性及

び安全性に及ぼす影響を評価することである。この統合解析の結果を免疫原性に関する統合概要（ISI）に示し、安全性に対する抗薬物抗体（ADA）の影響に関する結論を 2.1.10 項に示した。また、Pool S3 の TEAE 及び TEAE の発現率の概要を 2.1.1 項に示した

これらの統合解析の詳細を統合統計解析計画書（ISAP）Amendment 1 Section 4.4 及び ISAP Amendment 1 Section 3.1.2 にそれぞれ示した。

表 1-2　安全性統合解析

統合解析対象集団／定義	統合した試験 （使用したデータ）	解析対象集団のサイズ	統合解析の目的
Pool S1/ISAP Amendment 1 Section 3.1.2.1 ロザノリキシズマブの治療サイクルを 1 回以上受けた被験者（6 週間の治療期間にロザノリキシズマブの投与を 1 回以上受けたと定義）（図 7-1）	MG0003 試験（ロザノリキシズマブのデータのみ） MG0007 試験 MG0004 試験（最初の 6 週間のみ）	196 例	曝露量を算出する 6 週間の治療期間のロザノリキシズマブの安全性を評価する
Pool S2/ISAP Amendment 1 Section 3.1.2.2 追跡調査期間を含むロザノリキシズマブの治療サイクルを 1 回以上受けた被験者（6 週間の治療期間にロザノリキシズマブの投与を 1 回以上受けたと定義）（図 7-2）	MG0003 試験（ロザノリキシズマブのデータのみ） MG0007 試験	188 例	ロザノリキシズマブの治療サイクルの安全性を評価する（治療期間及び追跡調査期間）
Pool S3/ISAP Amendment 1 Section 3.1.2.3 ロザノリキシズマブの治療サイクルのみを受けた被験者（図 7-3）	MG0003 試験（ロザノリキシズマブのデータのみ） MG0007 試験（MG0004 試験から移行した被験者のデータを除く）	168 例（2 サイクル以上の投与を受けた被験者 98 例）	免疫原性を評価する（データを ISI に示した）

ISAP=統合統計解析計画書、ISI=免疫原性に関する統合概要
Note: Treatment Cycle is defined as at least 1 dose of rozanolixizumab in a 6-week Treatment Period and an (up to) 8-week Follow-up Period starting from the last infusion.
Source: ISS Table 1 and Table 9.1.1

1.1.4　安全性評価項目

1.1.4.1　曝露状況

曝露状況の算出の詳細を ISAP Amendment 1 Section 4.4.2.2 に示した。個々の臨床試験で、治験薬の曝露期間を最終投与日−初回投与日+1 として算出した。

統合解析では、ロザノリキシズマブの曝露状況として、サイクル数、投与回数及び試験参加期間（Pool S1 及び S2）、リスク曝露期間（Pool S2）を要約した。Pool S1 の曝露量の算出には、MG0004 試験の最初の 6 週間（治療サイクル 1 回を表す）を含めた。MG0004 試験のデザインでは、6 週間の治療サイクル後に追跡調査を設定していないことから、Pool S2 の曝露量の算出には MG0004 試験のデータを用いなかった。

投与回数別の曝露量を除き、曝露量をサイクル別に要約し、被験者（及び曝露量データ）を、それぞれの治療サイクル中に受けた最高用量に基づいて集計した。

治療サイクル数及び投与回数別の曝露量

Pool S1 及び S2 を対象に、完了した総治療サイクル数（1 サイクル当たり 6 回の投与）、未完了の総治療サイクル数（1 サイクル当たり 1 回以上 6 回未満の投与）及び総投与回数を要約し、各投与群（7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当）及び両投与群の合計別に示した。サイクル間で用量を変更した被験者は、両投与群でカウントされた。

試験参加期間

Pool S1 及び S2 では、試験参加期間別の曝露量の要約に、ロザノリキシズマブの初回投与から試験終了又は申請データカットオフ日までの期間を含めた。Pool S1 及び S2 で MG0004 試験から MG0007 試験に移行した被験者における、MG0007 試験の初回治療サイクルまでの待機期間（間欠的期間）では、MG0004 試験の投与群として集計した。Pool S1 では MG0004 試験の最初の 6 週間のデータを用いたが、Pool S2 では用いなかった。

投与群（7mg/kg 群及び 10mg/kg 群）及び両投与群の合計別に試験参加期間を解析した。先行の治療サイクルの投与群として治療サイクル後の曝露期間（追跡調査期間及び間欠的期間を含む）を集計した。追加解析を実施し、試験参加期間が 6 ヵ月超及び 12 ヵ月超の被験者の治療サイクル数を算出した。

リスク曝露期間

Pool S2 のみを対象にリスク曝露期間を算出した。各治療サイクルの治療期間及び追跡調査期間の合計をリスク曝露期間と定義した。投与量別の解析では、追跡調査期間の曝露を前の治療期間の投与量に含めた。治療期間又は追跡調査期間中に投与量を変更した場合は、変更時点で前の投与量の曝露を終了とした。新たな治療サイクルが最終投与後 8 週間よりも早く開始された場合、前のサイクルの曝露を新たな治療サイクルの初回投与日に終了とした。

1.1.4.2 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

各臨床試験の被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を要約するため、被験者は各試験内で最初に無作為割り付けされた用量で集計された。

MG0003 試験から移行した被験者は、MG0007 試験又は MG0004 試験のいずれかで再度無作為化された。また、両 OLE 試験で各治療期間の開始時（MG0007 試験、1.1.2.3.1 項）又は随時（MG0004 試験、1.1.2.3.2.1 項）用量調節（7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当）を可能とした。この用量切替えの結果、統合解析のため、被験者（及び関連する内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性）を最初のサイクルで投与された最高用量に基づく投与群で集計した。

Pool S1 及び S2 に含まれる個々の被験者の試験完了状況（gMG を対象とした第 III 相試験の被験者のフロー）を表す要約では、被験者を MG0003 試験で投与されたロザノリキシズマブ（又はプラセボ）の最高用量、MG0004 試験の最初の 6 週間で投与されたロザノリキシズマブの最高用量、及び MG0007 試験の最初のサイクルで投与されたロザノリキシズマブの最高用量で集計した。

1.1.4.3 有害事象

個々の臨床試験の治験実施計画書で規定した来院時に AE を収集した。

1.1.4.3.1 有害事象の定義

安全性統合解析集団別の AE の分類の概要を 7.2 項に示した。

MG0003 試験では、治験薬の初回投与日以降、最終投与後 8 週間までに発現した AE を TEAE と定義した。統合解析の目的で、各治療サイクルでのロザノリキシズマブ初回投与前には認められなかった AE の発現、又はロザノリキシズマブ初回投与前から認められていた未回復の AE の悪化が、各治療サイクルの最終投与後 1 週間まで（Pool S1）又は最終投与後 8 週間まで（Pool S2）に認められた場合、TEAE と定義した。治験薬の最終投与 8 週間後から次の治療サイクル開始までの間欠的期間に発現した AE を non-TEAE と定義した。

MG0003 試験及び統合解析で治療期間（各治療サイクルの治験薬の初回投与日以降最終投与後 7 日までに発現した AE）又は追跡調査期間（各治療サイクルの治験薬の最終投与 7 日後から 7 週間までに発現した AE）に発現した事象として TEAE を更に評価した。

1.1.4.3.2 その他の重要な有害事象

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

- 注目すべき AE：Hy's Law（MG0003 Protocol Amendment 4 Section 8.3.6 で定義）に該当する可能性がある事象は、UCB のすべての臨床試験で注目すべき AE と判断される。ロザノリキシズマブに特異的な注目すべき AE は特定されていない
- モニタリングすべき AE：治験依頼者への迅速な報告（重篤度に関わらず 24 時間以内）を必要とする AE で、高度の頭痛、高度の胃腸障害（腹痛、下痢、嘔吐）及び日和見感染が該当する
- Focus すべき AE：生物学的免疫調節剤又はロザノリキシズマブの作用機序に一般的に関連する潜在的リスクに加え、現時点までに非臨床及び臨床開発プログラムで得られた所見に基づき選択した AE である。Focus すべき AE を特定するための検索基準及びプロセスは、ISAP Amendment 1 Section 6.1 で概説した。Focus すべき AE は頭痛、感染症、日和見感染、過敏症反応、アナフィラキシー反応、注射部位反応、胃腸障害、薬物性肝障害、腎機能への影響（すべて 2.1.7.2 項に記載）、脂質への影響（3.2.5 項に記載）並びにアルブミン及び総蛋白の減少（3.2.6 項に記載）で構成される

モニタリングすべき AE と focus すべき AE のカテゴリ（頭痛、胃腸障害、日和見感染）が重複していることから、本概要ではモニタリングすべき AE の基準に該当する高度の事象を focus すべき有害事象（2.1.7.2 項）で要約した。

1.1.4.3.3 有害事象の解析

概要として、AE の発現率をすべての AE、重篤、高度又は治験薬と関連のある AE 及び試験中止、治験薬の投与中止、治験薬の投与中断又は死亡に至った AE から成る 8 カテゴリごとに要約した。また、AE を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）でコーディングした用語［SOC、高位語（HLT）及び PT］に基づいて要約した。ロザノリキシズマブの臨床開発プログラムでは、個々の臨床試験の AE のコーディングに異なる MedDRA バージョンが用いられた。表 7-1 に各臨床試験でコーディングに用いた元の MedDRA バージョンを示した。Pool S1 及び S2 に含まれた臨床試験（MG0003 試験、

MG0004 試験、MG0007 試験）のすべての AE、並びに統合解析に含まれた AE は MedDRA Version 24.0 を用いた。

安全性統合解析で、TEAE、高度の TEAE、重篤な TEAE、試験中止に至った TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、治験薬の投与中断に至った TEAE 及び focus すべき TEAE の発現率及び発現件数を要約した。

間欠的期間に発現した AE を non-TEAE と定義した。Pool S2 のみ、non-TEAE、高度の non-TEAE、重篤な non-TEAE、試験中止に至った non-TEAE の発現率及び発現件数を要約した。

Pool S1 及び S2 では、TEAE をサイクルに関わらず、治療サイクル別及び直近の投与量別に要約した。Pool S3 では、TEAE の概要及び選択された focus すべき TEAE を治療サイクル別及び ADA カテゴリ別に要約した（ISI Section 6.2.5.5 参照）。

統合解析対象集団別の AE の分類の概要を 7.2 項に示した。

1.1.4.3.3.1 サイクル別の治験薬投与後に発現した有害事象

治療サイクル別の解析では、TEAE をサイクル別（サイクル 1、2、3 等）及び投与群別（7mg/kg 群、10mg/kg 群及び 7mg/kg 群と 10mg/kg 群の合計）に要約した。サイクル別に解析する投与群は、被験者（及びその TEAE データ）を治療サイクル中の最大 6 回の投与における最高用量に基づいて集計した。

Pool S1（治療期間の TEAE のみ）並びに Pool S2 及び S3（治療期間及び追跡調査期間に発現した TEAE の要約）の治療サイクル別の解析結果を示した。Pool S2 では、治療期間及び追跡調査期間に発現した TEAE を評価した。また、サイクル別の解析は、週 1 回の長期投与（MG0004 試験のロザノリキシズマブ投与）が後続のサイクルの TEAE 発現に及ぼす影響を要約するためにも用いられた。治療サイクル別の解析の詳細を ISAP Amendment 1 Section 4.4.3.2.1 に示した。

1.1.4.3.3.2 直近の投与量別の治験薬投与後に発現した有害事象

直近の投与量別の解析では、治療サイクルに関わらず、TEAE を TEAE 発現時のロザノリキシズマブの投与量別に要約した。この解析では、いずれかのサイクルでロザノリキシズマブ 7 及び 10mg/kg の両用量を投与された被験者は両投与群に含まれ、TEAE は当該 TEAE 発現時の投与量（7 又は 10mg/kg）で集計された。全体（7 及び 10mg/kg の合計）の TEAE 発現件数も要約した。

直近の投与量別の解析は、Pool S1（治療期間の TEAE のみ）、Pool S2（治療期間及び追跡調査期間の TEAE の要約）を対象に実施し、Pool S1 及び S2 を対象に部分集団解析も実施した。また、直近の投与量別の解析により non-TEAE を要約して一覧に示し、Pool S2 の TEAE の発現率に対する COVID-19 の影響についても検討した。直近の投与量別の解析の詳細を ISAP Amendment 1 Section 4.4.3.2.2 に示した。

1.1.4.3.3.3 サイクルで調整した有害事象発現率

治療サイクル別に曝露量を調整した。各用量で発現した TEAE の発現例数を、それぞれの用量を投与された全被験者の治療サイクルの合計で除した。サイクルで調整した TEAE 発現率の解析では、TEAE を TEAE 発現時の投与量（1.1.4.3.3.2 項）に基づき、各用量レベル（7 及び 10mg/kg）で集計

した。1.1.4.3.3.1 項で記載したとおり、最高用量に基づいてサイクル数の合計を算出した。サイクルで調整した AE 発現率を 100 人サイクル別に示した。

Pool S1（治療期間の TEAE のみ）、Pool S2（治療期間及び追跡調査期間に発現した TEAE）を対象にサイクルで調整した TEAE 発現率の解析結果を示した。サイクルで調整した TEAE 発現率の算出に関する詳細を ISAP Amendment 1 Section 4.4.3.2.3 に示した。

1.1.4.4 臨床検査

すべての臨床試験で、個々の治験実施計画書で規定した来院時に臨床検査用（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）及び妊娠検査用の血液検体及び尿検体を採取した。MG0003 試験、MG0004 試験、MG0007 試験では、中央検査機関で検体を測定した。血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の所見をそれぞれ、3.1 項、3.2 項及び 3.3 項（MG0003 試験及び MG0007 試験）、並びに 3.4 項（その他の臨床試験）で検討した。臨床検査データの統合解析は実施しなかった。ただし、MG0003 試験で治験薬投与後に臨床検査値の顕著な異常が認められたロザノリキシズマブを投与された被験者については、Pool S1 で血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査データを更に評価した。

1.1.4.5 バイタルサイン

収縮期血圧（SBP）及び拡張期血圧（DBP）、脈拍数並びに体温を採血前及び投与前（該当する場合）に坐位で測定した。SBP 及び DBP の顕著な異常値の定義については ISAP Amendment 1 Section 4.4.6.1 に示した。4.1.1 項（MG0003 試験）、4.1.2 項（MG0007 試験）及び 4.6 項（その他の臨床試験）でバイタルサインデータを検討した。バイタルサインデータの統合解析は実施しなかった。ただし、MG0003 試験で治験薬投与後にバイタルサインデータの顕著な異常が認められたロザノリキシズマブを投与された被験者については、Pool S1 で更に評価した（4.1.3 項）。

1.1.4.6 12 誘導心電図

ロザノリキシズマブの臨床試験を通して標準 12 誘導心電図を測定した。第 III 相試験では、すべての心電図を実施医療機関で 3 回測定し、中央機関で判読した。gMG を対象とした臨床試験では、以下の時点で心電図検査を実施する計画とした。

- MG0003 試験：スクリーニング、ベースライン、Day 8、Day 43［治験薬最終（予定）投与後 1 週間］及び Day 99（最終来院）
- MG0007 試験：スクリーニング、ベースライン、Day 8（各サイクル）及び最終来院
- MG0004 試験：スクリーニング／ベースライン、Week 5、3 ヵ月ごと、Week 52 及び Week 60（最終来院）

心電図の異常値の基準を ISAP Amendment 1 Section 4.4.5.1 に示した。4.1.1 項（MG0003 試験）、4.1.2 項（MG0007 試験）及び 4.6 項（その他の臨床試験）で心電図データを検討した。心電図データの統合解析は実施しなかった。ただし、MG0003 試験で治験薬投与後に心電図データの顕著な異常が認められたロザノリキシズマブを投与された被験者については、Pool S1 で更に評価した（4.1.3 項）。

1.1.4.7 身体検査

治験実施計画書で規定した来院時に総合的又は簡易的な身体検査を実施した。臨床的に重要な所見は AE として記録した。体重は MG0003 試験のスクリーニング時及びベースライン時に測定した。

1.1.4.8 自殺傾向の評価

ロザノリキシズマブの特徴を踏まえると、本剤による自殺念慮及び自殺行為のリスク増加を示唆するエビデンスはないが、米国食品医薬品局の要求事項に従って本評価を MG0003 試験、MG0004 試験、MG0007 試験及び MG0002 試験で実施した。MG0003 試験及び MG0007 試験では、ベースラインでコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）の全評価を実施した。これらの臨床試験の実施期間中、治療期間（Day 1～Day 43）に週 1 回、それに続く観察期間中に 4 週間に 1 回又は 8 週間に 1 回、ロザノリキシズマブ無治療期間／間欠的期間に 12 週間に 1 回の頻度で自殺念慮を評価した。被験者が自殺念慮に関する質問 1 に「はい」と回答した場合は、C-SSRS の全評価を実施した。自殺傾向の評価結果を 4.3.1 項（MG0003 試験）、4.3.2 項（MG0007 試験）、4.6.1.1 項（MG0004 試験）及び 4.6.1.2 項（MG0002 試験）に要約した。

1.1.4.9 結核の評価

治験実施計画書で規定した来院時に、インターフェロンγ遊離試験並びに結核の徴候及び症状に関する質問票による調査を実施した。スクリーニング時の胸部 X 線検査は、結核のリスクが高い国の実施医療機関のみ実施した。

1.1.4.10 その他の安全性評価項目

妊娠検査

妊娠の可能性があるすべての女性被験者に対する妊娠検査として、避妊法の使用に関わらず、スクリーニング時の血清検査と、個々の治験実施計画書で規定されている他のすべての来院時の血清検査又は尿検査を実施した。妊娠について、完了した臨床試験では個々の臨床試験の治験総括報告書（CSR）に示し、実施中のすべての臨床試験では UCB Global Safety Database からの安全性カットオフデータに含めた。

探索的安全性バイオマーカー用の検体採取

MG0003 試験、MG0004 試験及び MG0007 試験で高度の頭痛、インフュージョンリアクション又は過敏症反応の TEAE が認められた場合は、治験薬投与後 2 時間及び 4 時間又は次の治験薬投与前のできるだけ早い時点で安全性解析用検体（血清中及び血漿中補体、血清中サイトカイン）を採取した。

1.2 全般的な曝露状況

gMG を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床開発プログラムを通して、239 例がロザノリキシズマブの投与を 1 回以上受けた（表 1-18）。

ロザノリキシズマブを週 1 回最長 6 週間の治療サイクルで投与し、MG 症状が悪化した時点で追加の治療サイクルを開始することとした。曝露状況は主に、第 III 相試験のデータに基づく Pool S1（1.1.3 項）を対象に評価した。

Pool S1 の 196 例のうち、160 例がロザノリキシズマブの治療サイクルを 2 回以上受けている［安全性に関する統合概要（ISS）Table 4.1.1］。試験参加期間は 6 ヵ月超が 152 例であり、1 年超が 109 例であった。データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までの治療期間、追跡調査期間及び間欠的期間の合計を試験参加期間と定義した（表 1-5）。

また、MG0004 試験ではロザノリキシズマブを週 1 回の長期投与法で投与した。全被験者 70 例にロザノリキシズマブを週 1 回最長 52 週間投与し、27 例が 6 ヵ月以上、8 例が 1 年以上の長期投与を受けた（MG0004 CSR Table 5.1.2）。

治験薬の曝露状況を、1.2.1 項（プラセボ対照試験の MG0003 試験）、1.2.2 項（Pool S1、主な曝露状況の統合）及び 1.2.3 項（Pool S2）に要約した。

1.2.1　プラセボ対照試験（MG0003 試験）

治験薬の投与期間（日）は、ロザノリキシズマブ両群とプラセボ群で同程度であった（表 1-3）。治験薬の投与期間の中央値は、すべての投与群で 36.0 日間であった。

表 1-3　治験薬の投与期間 – MG0003 試験（SS）

	Placebo N=67	RLZ ≈7mg/kg N=64	RLZ ≈10mg/kg N=69	RLZ Total N=133	All participants N=200
Study medication duration (days)					
Mean (SD)	35.1 (4.1)	35.0 (5.8)	34.8 (6.4)	34.9 (6.1)	35.0 (5.5)
Median (min, max)	36.0 (16, 41)	36.0 (1, 43)	36.0 (1, 43)	36.0 (1, 43)	36.0 (1, 43)

≈=approximate dose; max=maximum; min=minimum; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation; SS=safety set
Note: Study medication duration=[(Date of Last Dose Received)−(Date of First Dose Received)]+1.
Source: MG0003 CSR Table 6.1.1

全被験者が治験薬の投与を 1 回以上受けた。平均投与回数はロザノリキシズマブ両群とプラセボ群で同程度であった（表 1-4）。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の 52 例（81.3%）、10mg/kg 群の 48 例（69.6%）及びプラセボ群の 56 例（83.6%）が全 6 回の投与を受けた。

表 1-4 治験薬の投与回数 – MG0003 試験（SS）

	Placebo N=67	RLZ ≈7mg/kg N=64	RLZ ≈10mg/kg N=69	RLZ Total N=133	All participants N=200
Number of infusions					
Mean (SD)	5.7 (0.6)	5.7 (0.9)	5.5 (1.0)	5.6 (1.0)	5.6 (0.9)
Median (min, max)	6.0 (3, 6)	6.0 (1, 6)	6.0 (1, 6)	6.0 (1, 6)	6.0 (1, 6)
Number of infusions, n (%)					
1	0	1 (1.6)	1 (1.4)	2 (1.5)	2 (1.0)
2	0	1 (1.6)	1 (1.4)	2 (1.5)	2 (1.0)
3	1 (1.5)	0	1 (1.4)	1 (0.8)	2 (1.0)
4	4 (6.0)	3 (4.7)	7 (10.1)	10 (7.5)	14 (7.0)
5	6 (9.0)	7 (10.9)	11 (15.9)	18 (13.5)	24 (12.0)
6	56 (83.6)	52 (81.3)	48 (69.6)	100 (75.2)	156 (78.0)

≈=approximate dose; IMP=investigational medicinal product; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; max=maximum; min=minimum; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation; SS=safety set
Note: To reduce the potential for unblinding in the event a study participant met protocol-defined criteria for temporary discontinuation of IMP, the participant received a mock infusion.
Source: MG0003 CSR Table 6.2.2

MG0003 試験の曝露状況に関する詳細な情報を MG0003 CSR Section 11.1 に示した。

1.2.2 Pool S1

試験参加期間

gMG を対象とした第 III 相試験の総試験参加期間（治療期間、追跡調査期間及び間欠的期間）は、Pool S1 の 196 例で 188.56 人年であった。データカットオフ時点で、Pool S1 の 196 例中 109 例（55.6%）が gMG を対象とした第 III 相試験に 1 年超参加し（治療期間、追跡調査期間及び間欠的期間を含む。MG0004 試験は最初の 6 週間のみ）、曝露量は 140.57 人年であった（表 1-5）。152 例（77.6%）が試験に半年超参加し、176.15 人年に相当した。

表 1-5 試験参加期間（Pool S1）

Category Statistic	RLZ ≈7mg/kg N=136	RLZ ≈10mg/kg N=145	RLZ Total N=196
Time in study (days) (continuous)			
Sum	33065	35759	68824
Mean (SD)	243.1 (163.7)	246.6 (147.1)	351.1 (161.7)
Median (min, max)	211.5 (24, 639)	246.0 (20, 550)	388.0 (20, 639)
Time in study (categorical), n (%) PY			
>0 years (0 days)	136 (100) 90.59	145 (100) 97.97	196 (100) 188.56
>1/2 year (182 days)	70 (51.5) 73.01	82 (56.6) 80.17	152 (77.6) 176.15
>1 year (365 days)	37 (27.2) 47.15	39 (26.9) 47.19	109 (55.6) 140.57

≈=approximate dose; n=number of study participants with respective time in studies; N=number of study participants who received at least 1 Cycle in the respective treatment group; max=maximum; min=minimum; PY=participant-years; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation
Note: Time in study is defined as Treatment Period plus any Observation Period (Follow-up and Intermittent Period).
Note: Participant-years (PY) of therapy are defined as the sum of the time in studies in days for all study participants in the respective dose group divided by 365.
Source: ISS Table 4.4.1

MG0007 試験のロザノリキシズマブ投与レジメンでは、1 サイクル当たりの治療期間を 6 週間（週 1 回投与）とした。前サイクルの最終投与から次のサイクルの投与開始の間の追跡調査期間を

4 週間以上（1 サイクル 9 週間以上、1.1.2.3.1 項参照）としていたことから、理論上、1 年間で 9 週間のサイクルを完了できる最大サイクル数は 5、開始できる最大サイクル数は 6 となる。

試験参加期間 12 ヵ月超の 109 例中 64 例（58.7%）が全試験期間を通して 5 サイクル以上開始し、45 例（41.3%）が 6 サイクル以上開始した（表 1-6）。試験参加期間 12 ヵ月超の 109 例における最初の 12 ヵ月以内に開始した 1 年当たりのサイクル数の平均値（中央値）は、4.1（4.0、範囲：1～7）であった（ISS ad hoc Table 4.6.1.1j）。

試験参加期間が 6 ヵ月超及び 12 ヵ月超の被験者の完了したサイクル数（ロザノリキシズマブの投与を全 6 回受けた場合、完了サイクルと定義した）を ISS Table 4.5.1.2 及び Table 4.6.1.2 にそれぞれ示した。

表 1-6　試験参加期間別のサイクル数（Pool S1）

	Participants with >6 months' time in studies		Participants with >12 months' time in studies	
	RLZ Total N=152 n (%)		RLZ Total N=109 n (%)	
	Number of initiated Cycles throughout:		Number of initiated Cycles throughout:	
	The total time in studies	The first 6 months	The total time in studies	The first 12 months
≥1	152 (100)	152 (100)	109 (100)	109 (100)
≥2	145 (95.4)	142 (93.4)	105 (96.3)	105 (96.3)
≥3	117 (77.0)	68 (44.7)	90 (82.6)	84 (77.1)
≥4	96 (63.2)	9 (5.9)	76 (69.7)	65 (59.6)
≥5	73 (48.0)	0	64 (58.7)	50 (45.9)
≥6	50 (32.9)	0	45 (41.3)	29 (26.6)
≥7	32 (21.1)	0	31 (28.4)	5 (4.6)
≥8	15 (9.9)	0	15 (13.8)	0
≥9	6 (3.9)	0	6 (5.5)	0
≥10	2 (1.3)	0	2 (1.8)	0

n=number of study participants with respective number of cycles; N=number of study participants with time in studies; RLZ=rozanolixizumab
Note: The 6 months period is equivalent of 182 days. The 12 months period is equivalent of 365 days.
Note: Time in study is defined as Treatment Period plus any Observation Period (Follow-up and Intermittent Period).
Source: ISS Table 4.5.1.2 and Table 4.6.1.2

サイクル数

データカットオフ時点で、Pool S1 の 196 例が 748 サイクルのロザノリキシズマブ治療サイクルを開始した（表 1-7）。被験者当たりの開始したサイクル数の平均値（標準偏差）は 3.8（2.3）であり、投与群間で同程度であった。データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに、15 例（7.6%）が 8 サイクル以上開始し、2 例（1.0%）が 10 サイクル開始した（表 1-7）。完了したサイクル数を ISS Table 4.1.1 に示した。

196 例の 748 サイクルのうち、86 例の 86 サイクルが固定用量サイクル、182 例の 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）。

表 1-7　サイクル数（Pool S1）

Variable Statistic	RLZ ≈7mg/kg N=136	RLZ ≈10mg/kg N=145	RLZ Total N=196
Number of cycles (continuous)			
Sum	348	400	748
Mean (SD)	2.6 (2.0)	2.8 (2.0)	3.8 (2.3)
Median (min, max)	2.0 (1, 9)	2.0 (1, 8)	3.0 (1, 10)
Number of cycles (categorical), n (%)			
1 cycle	59 (43.4)	55 (37.9)	36 (18.4)
2 cycles	29 (21.3)	33 (22.8)	42 (21.4)
3 cycles	15 (11.0)	14 (9.7)	22 (11.2)
4 cycles	9 (6.6)	14 (9.7)	23 (11.7)
5 cycles	7 (5.1)	8 (5.5)	23 (11.7)
6 cycles	11 (8.1)	9 (6.2)	18 (9.2)
7 cycles	2 (1.5)	9 (6.2)	17 (8.7)
8 cycles	1 (0.7)	3 (2.1)	9 (4.6)
9 cycles	3 (2.2)	0	4 (2.0)
10 cycles	0	0	2 (1.0)

≈=approximate dose; max=maximum; min=minimum; n=number of study participants with respective number of cycles; N=number of study participants who received at least 1 Cycle in the respective treatment group; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation

Note: Participants switching RLZ dose between cycles are allocated to both dose groups.

Source: ISS Table 4.1.1

Pool S1 の 196 例で、サイクル期間（1 つのサイクルの初回投与から次のサイクルの初回投与までの日数と定義した）の中央値は、初回サイクルで 14 週間（98 日間）であった（表 1-8）。以降のサイクル期間（中央値）は、サイクル 2～4 で 10 週間（70 日間）以上、サイクル 5～8 で 7 週間（49 日間）以上であった。5 サイクル以上投与された 73 例では、5 サイクル目のサイクル期間（中央値）は 9 週間（63 日間）であった。6 サイクル以上投与された 50 例も、6 サイクル目のサイクル期間（中央値）は 9 週間（63 日間）であった。

5 サイクル以上投与された被験者及び 6 サイクル以上投与された被験者の、それぞれ 5 サイクルまで及び 6 サイクルまでの平均サイクル期間（当該サイクルまでの全試験参加日数の中央値をサイクル数で除した日数）は、約 12.5 週間（87.2 日間）及び約 10 週間（72.2 日間）であった（表 1-8）。

データカットオフ（MG0007 試験）により、個々の被験者の最終サイクル期間が集計上短くなった可能性がある。Pool S1 に MG0004 試験の最初の 6 週間のみを含めることも、各サイクルの期間が短くなる一因となる。

表 1-8 各治療サイクルの期間（Pool S1）

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

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

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

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

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

Source: ISS Table 4.7.1.1 and Table 4.7.1.2

投与回数

Pool S1 の 142 例がロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当を合計 1932 回、145 例が 10mg/kg 相当を合計 2058 回投与された（ISS Table 4.2.1）。全 196 例がロザノリキシズマブのいずれかの用量を 3990（被験者当たり平均値 20.4、標準偏差 12.9、中央値 18.0、範囲：1～56）回投与されており、1 サイクル当たり平均 5.3 回の投与に相当した。試験参加期間 12 ヵ月超の 109 例における最初の 12 ヵ月以内の 1 年当たりの投与回数の平均値（中央値）は、22.3（23.0、範囲：6～40）回であった（ISS ad hoc Table 4.2.1j）。

1.2.3 Pool S2

試験参加期間

データカットオフ時点で、Pool S2 の 188 例中 97 例（51.6%）が MG0003 試験又は MG0007 試験に 1 年超参加し（治療期間、追跡調査期間及び間欠的期間を含む）、曝露量は 121.10 人年であった（表 1-9）。148 例（78.7%）が試験に半年超参加し、163.47 人年に相当した。

表 1-9 試験参加期間（Pool S2）

Category Statistic	RLZ ≈7mg/kg N=128	RLZ ≈10mg/kg N=131	RLZ Total N=188
Time in study (days) (continuous)			
Sum	30802	32968	63770
Mean (SD)	240.6 (157.8)	251.7 (131.2)	339.2 (150.2)
Median (min, max)	211.5 (24, 597)	263.0 (29, 508)	368.0 (44, 599)
Time in study (categorical), n (%) PY			
>0 years (0 days)	128 (100) 84.39	131 (100) 90.32	188 (100) 174.71
>1/2 year (182 days)	70 (54.7) 68.96	80 (61.1) 74.91	148 (78.7) 163.47
>1 year (365 days)	32 (25.0) 40.76	30 (22.9) 35.12	97 (51.6) 121.10

≈=approximate dose; n=number of study participants with respective time in studies; N=number of study participants who received at least 1 Cycle in the respective treatment group; max=maximum; min=minimum; PY=participant-years; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation
Note: Time in study is defined as Treatment Period plus any Observation Period (Follow-up and Intermittent Period).
Note: Participant-years (PY) of therapy are defined as the sum of the time in studies in days for all study participants in the respective dose group divided by 365.
Source: ISS Table 4.4.2

試験参加期間 12 ヵ月超の 97 例中 51 例（52.6%）が全試験期間を通して 5 サイクル以上開始し、37 例（38.1%）が 6 サイクル以上開始した（ISS Table 4.6.2.2）。試験参加期間 12 ヵ月超の 97 例における最初の 12 ヵ月以内に開始した 1 年当たりのサイクル数の平均値（中央値）は 4.0（4.0、範囲：1～7）であり（ISS ad hoc Table 4.6.2.1j）、Pool S1 と同様であった（1.2.2 項）。

試験参加期間が 6 ヵ月超及び 12 ヵ月超の被験者の完了したサイクル数を ISS Table 4.5.2.2 及び Table 4.6.2.2 にそれぞれ示した。

リスク曝露期間

データカットオフ時点で、188 例のリスク曝露期間の平均値（標準偏差）は、260.1（138.8）日間であった。治療期間及び最終投与後最長 8 週間の追跡調査期間の合計をリスク曝露期間と定義した（表 1-10）。

表 1-10 治療期間及び観察期間のリスク曝露期間（Pool S2）

Category Statistic	RLZ ≈7mg/kg N=128	RLZ ≈10mg/kg N=131	RLZ Total N=188
Time at risk (days) (continuous)			
Sum	23136	25771	48907
Mean (SD)	180.8 (124.3)	196.7 (116.8)	260.1 (138.8)
Median (min, max)	136.0 (24, 522)	170.0 (29, 474)	276.0 (44, 551)
Time at risk (categorical), n (%)			
<3 months (90 days)	26 (20.3)	16 (12.2)	19 (10.1)
≥3 to <6 months (180 days)	50 (39.1)	53 (40.5)	44 (23.4)
≥6 to <9 months (270 days)	19 (14.8)	21 (16.0)	28 (14.9)
≥9 to <12 months (360 days)	20 (15.6)	28 (21.4)	44 (23.4)
≥12 months	13 (10.2)	13 (9.9)	53 (28.2)

≈=approximate dose; max=maximum; min=minimum; N=number of study participants who received at least 1 Cycle in the respective treatment group; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation
Source: ISS Table 4.3

サイクル数

データカットオフ時点で、Pool S2 の 188 例が 678 サイクルのロザノリキシズマブ治療サイクルを開始した（ISS Table 4.1.2）。被験者当たりの開始したサイクル数（完了及び未完了を含む）の

平均値（標準偏差）は 3.6（2.2）であり、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群［2.5（1.9）］と 10mg/kg 群［2.8（1.9）］で同程度であった。データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに、24 例（12.8%）が 7 サイクル以上開始し、3 例（1.6%）が 9 サイクル開始した（ISS Table 4.1.2）。完了したサイクル数を ISS Table 4.1.2 に示した。

投与回数

Pool S2 の 133 例がロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当を合計 1732 回、131 例が 10mg/kg 相当を合計 1868 回投与された（ISS Table 4.2.2）。全 188 例がロザノリキシズマブのいずれかの用量を 3600（被験者当たり平均値 19.1、標準偏差 12.2、中央値 18.0、範囲：1～51）回投与され、1 サイクル当たり平均 5.3 回の投与に相当し、Pool S1 と同様であった。試験参加期間 12 ヵ月超の 97 例における最初の 12 ヵ月以内の 1 年当たりの投与回数の平均値（中央値）は、21.6（21.0、範囲：6～39）回であった（ISS ad hoc Table 4.2.2j）。

1.2.4 被験者の内訳

プラセボ対照試験（MG0003 試験）で試験を中止した被験者数及び中止理由を 1.2.4.1 項に要約した。Pool S1 及び S2 を対象に、被験者の内訳の統合解析を実施し、結果を 1.2.4.2 項及び 1.2.4.3 項に示した。MG0004 試験及び MG0007 試験の被験者の内訳を MG0004 CSR Section 7.1 及び MG0007 Interim CSR Section 7.1 にそれぞれ示した。

1.2.4.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験）

合計 200 例が MG0003 試験に組み入れられ、ロザノリキシズマブ又はプラセボの投与を 1 回以上受け、無作為化解析対象集団（RS）及び SS に含まれた（MG0003 CSR Table 1.2.2）。

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。試験を中止した被験者の割合は、投与群間で同程度であり、すべて COVID-19 パンデミック期間中に中止した。TEAE のため試験を中止した被験者の割合は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 3.0%、10mg/kg 群で 7.5%、プラセボ群で 3.0%であり、いずれも非致死性の TEAE であった（表 1-11）。

表 1-11　中止被験者及び中止理由の内訳 – MG0003 試験（RS）

Disposition	Placebo N=67 n (%)	RLZ ≈7mg/kg N=66 n (%)	RLZ ≈10mg/kg N=67 n (%)	RLZ Total N=133 n (%)	All participants N=200 n (%)
Started study	67 (100)	66 (100)	67 (100)	133 (100)	200 (100)
Pre COVID-19	6 (9.0)	5 (7.6)	6 (9.0)	11 (8.3)	17 (8.5)
During COVID-19	61 (91.0)	61 (92.4)	61 (91.0)	122 (91.7)	183 (91.5)
Completed study	42 (62.7)	43 (65.2)	43 (64.2)	86 (64.7)	128 (64.0)
Pre COVID-19	3 (4.5)	3 (4.5)	3 (4.5)	6 (4.5)	9 (4.5)
During COVID-19	39 (58.2)	40 (60.6)	40 (59.7)	80 (60.2)	119 (59.5)
Permanently discontinued from study	25 (37.3)	23 (34.8)	24 (35.8)	47 (35.3)	72 (36.0)
Primary reason for study discontinuation					
Pre COVID-19	0	0	0	0	0
During COVID-19	25 (37.3)	23 (34.8)	24 (35.8)	47 (35.3)	72 (36.0)
Adverse event	2 (3.0)	2 (3.0)	5 (7.5)	7 (5.3)	9 (4.5)
Lack of efficacy	5 (7.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)	7 (3.5)
Lost to follow-up	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)	1 (0.5)
Other	18 (26.9)	19 (28.8)	18 (26.9)	37 (27.8)	55 (27.5)
Due to COVID-19 pandemic	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)	2 (1.0)
Mandatory withdrawal and roll over to MG0004	7 (10.4)	8 (12.1)	6 (9.0)	14 (10.5)	21 (10.5)
Mandatory withdrawal and roll over to MG0007	10 (14.9)	6 (9.1)	9 (13.4)	15 (11.3)	25 (12.5)

≈=approximate dose; COVID-19=coronavirus disease 2019; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; RS=randomized set

Note: Started study is defined as signing informed consent. Completed Study is defined as having completed the Treatment and Observation Period.

Note: The COVID-19 period is based on the start, completed, and discontinuation date relative to the pandemic cut-off date (start date: [redacted] 20[redacted]). This study extended from pre COVID-19 to during COVID-19 period. Post COVID-19 period does not apply.

Note: Mandatory discontinuation and rollover to MG0004 or MG0007 referring to participants requiring rescue therapy in the MG0003 Observation Period. Another 13 study participants rolled over to MG0004 (6 study participants) or MG0007 (n=7) after completion of the Treatment Period and during the Observation Period (data on file); the reasons provided for discontinuation for these study participants are “lack of efficacy” (6 study participants), “worsening of symptoms” (n=5), “adverse event” (n=1), and “other” (n=1).

Note: Two participants randomized to the rozanolixizumab ≈7mg/kg group received rozanolixizumab ≈10mg/kg at the Baseline visit and were analyzed as part of the rozanolixizumab ≈10mg/kg group for the Safety Set (MG0003 CSR Table 1.2.2).

Source: MG0003 CSR Table 1.3.1

MG0003 試験の被験者の内訳に関する詳細を MG0003 CSR Section 7.1 に示した。

1.2.4.2　Pool S1

ロザノリキシズマブの治療サイクルを 1 回以上受けたすべての被験者を Pool S1 と定義し（1.1.3 項）、Pool S1 に 196 例が含まれた。Pool S1 の中止被験者及び中止理由の内訳について表 1-12 に要約した。中止イベントは後続の治療サイクルで用量を切り替えた時に発生した可能性があるが、ロザノリキシズマブの最初の治療サイクルで受けた最高用量で集計されている（1.1.4.2 項）。

ロザノリキシズマブの最初の治療サイクルで受けた最高用量に基づき、95 例がロザノリキシズマブ 7mg/kg 群、101 例が 10mg/kg 群に含まれた。Pool S1 の 196 例のうち、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 23 例（24.2%）及び 10mg/kg 群 36 例（35.6%）の計 59 例（30.1%）が試験を中止した（表 1-12）。Pool S1 では、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 14 例（14.7%）及び 10mg/kg 群 18 例（17.8%）の計 32 例（16.3%）が TEAE のため試験を中止した（表 1-12）。

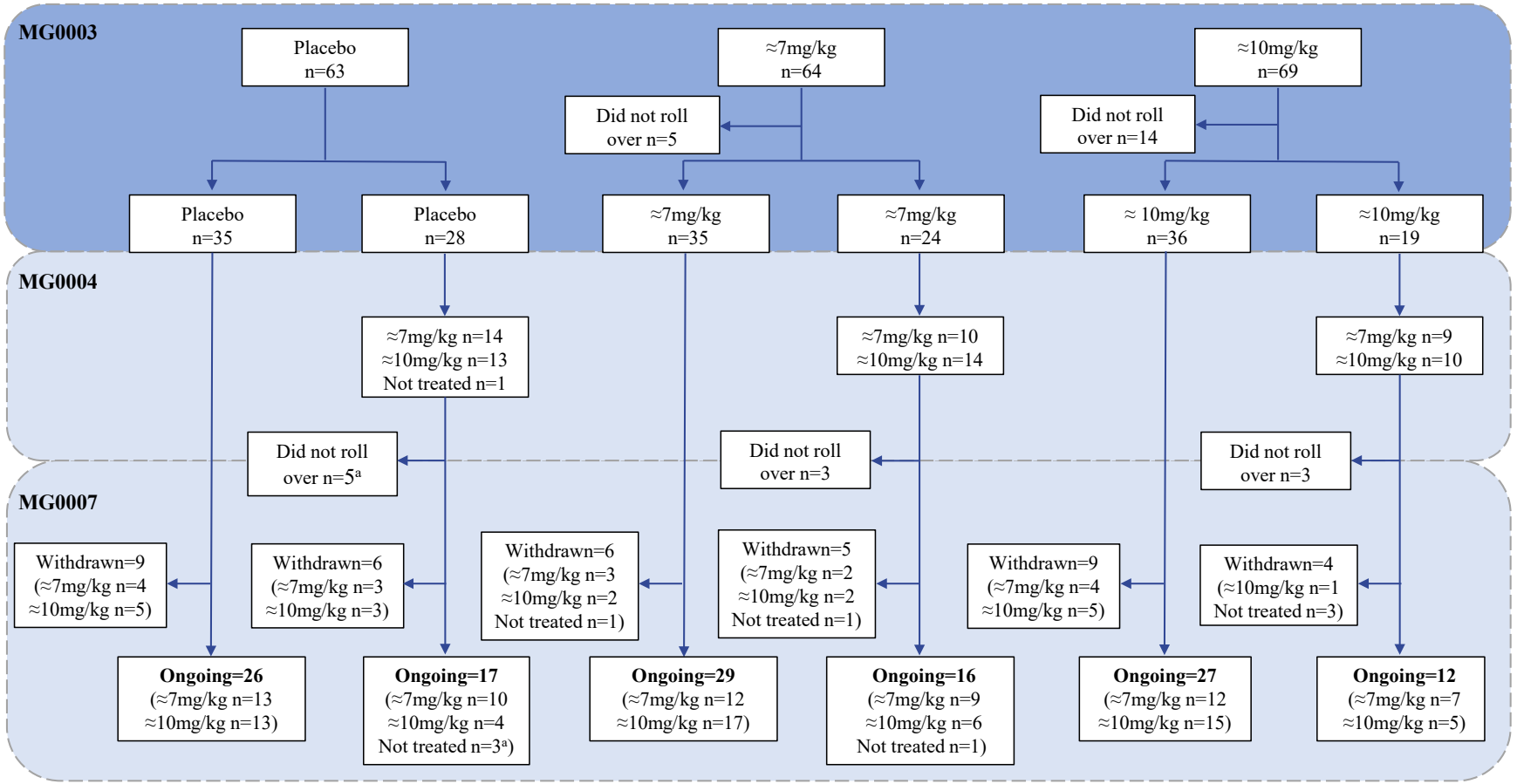
表 1-12　中止被験者及び中止理由の内訳（Pool S1）

Disposition	RLZ ≈7mg/kg N=95 n (%)	RLZ ≈10mg/kg N=101 n (%)	RLZ Total N=196 n (%)
Permanently discontinued	23 (24.2)	36 (35.6)	59 (30.1)
Primary reason for discontinuation			
Adverse event	14 (14.7)	18 (17.8)	32 (16.3)
Lack of efficacy	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.5)
Protocol violation	0	0	0
Lost to follow-up	2 (2.1)	0	2 (1.0)
Withdrawal by study participant	2 (2.1)	10 (9.9)	12 (6.1)
COVID-19 pandemic	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Other	3 (3.2)	6 (5.9)	9 (4.6)

≈=approximate dose; COVID-19=coronavirus disease 2019; n=number of study participants; N=number of study participants randomized to the respective treatment group for their first RLZ cycle; RLZ=rozanolixizumab
Source: ISS Table 1.1.3

MG0003 試験、MG0004 試験及び MG0007 試験の完了状態を ISS Table 1.2.3.1、Table 1.2.3.2 及び Table 1.2.3.3 にそれぞれ示した。Pool S1 に含まれる被験者の第 III 相試験ごとの被験者の内訳を図 1-1 に示した。

図 1-1　Pool S1 に含まれる被験者の第 III 相試験ごとの被験者の内訳



≈=approximate dose

Note: The treatment group in MG0003 is the maximum dose received in the MG0003 cycle. The treatment group in MG0004 is the maximum dose received in the first 6 weeks of treatment in MG0004. The treatment group in MG0007 is the maximum dose in the first MG0007 cycle.

a Eight study participants who received placebo in MG0003 are not included in Pool S2, including 5 participants in MG0004 who did not rollover into MG0007 and 3 participants who rolled over to MG0007 but have not yet initiated a Treatment Cycle in MG0007.

Source: ISS Table 1.2.3.1, Table 1.2.3.2, and Table 1.2.3.3

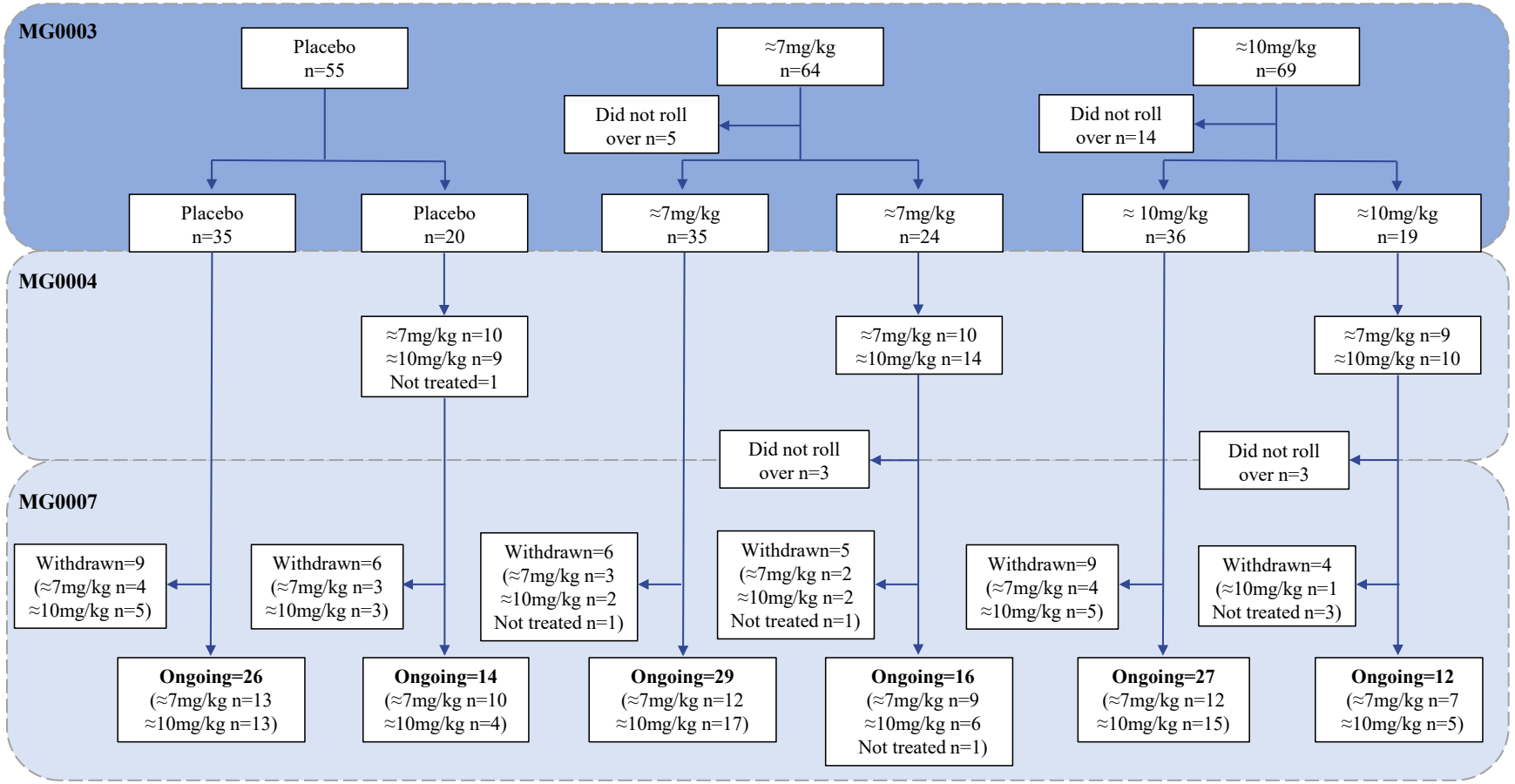
1.2.4.3 Pool S2

Pool S2 は Pool S1 の部分集団であり、ロザノリキシズマブの治療サイクルを 1 回以上受け、かつ治療サイクルに続き最終投与から最長 8 週間の追跡調査期間を実施した（1.1.3 項）188 例で構成された。ISS Table 1.1.4 に Pool S2 の中止被験者及び中止理由を要約した。中止イベントは後続の治療サイクルで用量を切り替えた時に発生した可能性があるが、ロザノリキシズマブの最初の治療サイクルで受けた最高用量で集計されている（1.1.4.2 項）。

ロザノリキシズマブの最初の治療サイクルで受けた最高用量に基づき、94 例がロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に、94 例が 10mg/kg 群に含まれた（ISS Table 1.1.4）。Pool S2 の 188 例のうち、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 23 例（24.5%）及び 10mg/kg 群 32 例（34.0%）の計 55 例（29.3%）が試験を中止した。Pool S2 でロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 14 例（14.9%）及び 10mg/kg 群 18 例（19.1%）の計 32 例（17.0%）が TEAE のため試験を中止した（ISS Table 1.1.4）。

MG0003 試験、MG0004 試験及び MG0007 試験の完了状態を ISS Table 1.2.4.1、Table 1.2.4.2 及び Table 1.2.4.3 にそれぞれ示した。Pool S2 に含まれる被験者の第 III 相試験ごとの被験者の内訳を図 1-2 に示した。

図 1-2　Pool S2 に含まれる被験者の第 III 相試験ごとの被験者の内訳



≈=approximate dose

Note: Pool S2 is a subset of Pool S1 and consists of all rozanolixizumab-treated study participants who have undergone at least 1 Treatment Cycle that was followed by an (up to) 8-week Follow-up Period. Given that the study design of MG0004 did not employ a 6-week cyclic treatment regimen with follow-up, Pool S2 does not utilize data from MG0004 (1.1.3 項).

Note: The treatment group in MG0003 is the maximum dose received in the MG0003 cycle. The treatment group in MG0004 is the maximum dose received in the first 6 weeks of treatment in MG0004. The treatment group in MG0007 is the maximum dose in the first MG0007 cycle.

Source: ISS Table 1.2.4.1, Table 1.2.4.2, and Table 1.2.4.3

1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

日本人集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性については 5.1 項に示した。

1.3.1 gMG を対象とした 6 週間の治療サイクルによる第 III 相試験の選択基準及び除外基準

MG0003 試験の選択基準及び除外基準、それに続く OLE 試験である MG0007 試験の選択基準は、治療目標集団である、gMG を有する成人患者（18 歳以上）を反映していた。スクリーニング時に被験者の既往歴又は過去の検査結果に裏付けられた gMG の診断を示す文書記録を有し、抗アセチルコリン受容体又は抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体が陽性であることが確認され、米国重症筋無力症研究財団（MGFA）分類でクラス II～IVa に該当することとした。スクリーニング時及びベースライン時に、重症筋無力症-日常生活動作（MG-ADL）総スコアが 3 ポイント以上（眼症状以外の項目で 3 以上）、定量的重症筋無力症（QMG）総スコアが 11 ポイント以上である被験者を対象とした。すべての被験者が、IVIg 又は PLEX 等の追加治療を検討中であった。スクリーニング時又はベースライン時に、口腔咽頭筋若しくは呼吸筋に影響を及ぼす重度の筋力低下（MG-ADL スケールの Grade 3）又は MG クリーゼ若しくは切迫クリーゼを有する被験者は除外した。臨床的に重要な活動性感染症を有するか若しくは治験薬の初回投与前 6 週間以内に重篤な感染症の既往を有する被験者、スクリーニング前の過去 6 ヵ月以内に胸腺摘出術を受けた被験者又は化学療法若しくは放射線療法を必要とする胸腺腫（時期を問わない）の既往を有する被験者、ベースライン前の 6 ヵ月間にリツキシマブの投与を受けた被験者若しくはベースライン前の 12 ヵ月間にリツキシマブの投与を受けて B 細胞が基準範囲に戻っていない被験者、又は規定した無治療期間内（禁止期間）に他の免疫抑制剤若しくは生物学的製剤の投与を受けた被験者も除外した。MG0003 試験の選択基準及び除外基準に関する詳細を MG0003 Protocol Amendment 4 Section 5 に示した。

1.3.2 被験者集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

1.3.2.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験）

女性（121 例、60.5%）及び白人（136 例、68.0%）が多かった。全被験者の平均年齢（標準偏差）は、51.8（16.3）歳（中央値：52.0 歳、範囲：18～89 歳）であった。女性の割合は、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 未満の被験者数がロザノリキシズマブ 10mg/kg 群で少なかった［プラセボ群 4 例（6.0%）、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 7 例（10.6%）、10mg/kg 群 1 例（1.5%）］。それらを除き、人口統計学的特性は投与群間で同様であった（表 1-13）。

表 1-13 人口統計学的特性 – 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
Age (years)[a]					
Mean (SD)	50.4 (17.7)	53.2 (14.7)	51.9 (16.5)	52.5 (15.6)	51.8 (16.3)
Median (min, max)	51.0 (18, 85)	52.0 (22, 89)	54.0 (19, 81)	52.0 (19, 89)	52.0 (18, 89)
Age category (years), n (%)[b]					
18 to <65	51 (76.1)	49 (74.2)	51 (76.1)	100 (75.2)	151 (75.5)
65 to <85	15 (22.4)	16 (24.2)	16 (23.9)	32 (24.1)	47 (23.5)
≥85	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.8)	2 (1.0)
Age category (years), n (%)[c]					
≤18	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)
19 to <65	50 (74.6)	49 (74.2)	51 (76.1)	100 (75.2)	150 (75.0)
≥65	16 (23.9)	17 (25.8)	16 (23.9)	33 (24.8)	49 (24.5)
Sex, n (%)					
Male	20 (29.9)	27 (40.9)	32 (47.8)	59 (44.4)	79 (39.5)
Female	47 (70.1)	39 (59.1)	35 (52.2)	74 (55.6)	121 (60.5)
Weight (kg)					
Mean (SD)	80.80 (22.57)	79.56 (25.52)	83.06 (23.73)	81.32 (24.60)	81.15 (23.88)
Median (min, max)	80.00 (39.7, 150.5)	78.00 (37.7, 154.2)	76.60 (46.9, 155.6)	78.00 (37.7, 155.6)	78.00 (37.7, 155.6)
Height (cm)					
Mean (SD)	168.98 (9.86)	169.00 (9.98)	171.07 (9.70)	170.04 (9.86)	169.69 (9.85)
Median (min, max)	168.00 (149.0, 193.0)	170.00 (148.9, 193.0)	170.00 (155.0, 198.1)	170.00 (148.9, 198.1)	169.75 (148.9, 198.1)
BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	28.03 (6.19)	27.38 (6.86)	28.07 (6.28)	27.73 (6.56)	27.83 (6.42)
Median (min, max)	28.12 (13.7, 41.7)	26.43 (14.2, 47.6)	26.98 (15.3, 45.5)	26.73 (14.2, 47.6)	27.16 (13.7, 47.6)
BMI category (kg/m^2), n (%)					
<30	42 (62.7)	45 (68.2)	41 (61.2)	86 (64.7)	128 (64.0)
≥30	25 (37.3)	21 (31.8)	26 (38.8)	47 (35.3)	72 (36.0)
Body weight category (kg), n (%)					
<50	4 (6.0)	7 (10.6)	1 (1.5)	8 (6.0)	12 (6.0)
50 to <70	16 (23.9)	19 (28.8)	26 (38.8)	45 (33.8)	61 (30.5)
70 to <100	35 (52.2)	26 (39.4)	22 (32.8)	48 (36.1)	83 (41.5)
≥100	12 (17.9)	14 (21.2)	18 (26.9)	32 (24.1)	44 (22.0)
Race, n (%)[d]					
Asian	5 (7.5)	9 (13.6)	7 (10.4)	16 (12.0)	21 (10.5)
Black	1 (1.5)	0	4 (6.0)	4 (3.0)	5 (2.5)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)
White	46 (68.7)	41 (62.1)	49 (73.1)	90 (67.7)	136 (68.0)
Missing	14 (20.9)	16 (24.2)	7 (10.4)	23 (17.3)	37 (18.5)
Ethnicity, n (%)[d]					
Hispanic or Latino	5 (7.5)	5 (7.6)	3 (4.5)	8 (6.0)	13 (6.5)
Not Hispanic or Latino	48 (71.6)	47 (71.2)	58 (86.6)	105 (78.9)	153 (76.5)
Missing	14 (20.9)	14 (21.2)	6 (9.0)	20 (15.0)	34 (17.0)
Region, n (%)					
North America	21 (31.3)	21 (31.8)	18 (26.9)	39 (29.3)	60 (30.0)
Europe	41 (61.2)	36 (54.5)	43 (64.2)	79 (59.4)	120 (60.0)
Asia (excluding Japan)	1 (1.5)	4 (6.1)	2 (3.0)	6 (4.5)	7 (3.5)
Japan	4 (6.0)	5 (7.6)	4 (6.0)	9 (6.8)	13 (6.5)

表 1-13　人口統計学的特性 – MG0003 試験（RS）（続き）

Variable Statistic	Placebo N=67	RLZ ≈7mg/kg N=66	RLZ ≈10mg/kg N=67	RLZ Total N=133	All Participants N=200
Country, n (%)					
United States	16 (23.9)	11 (16.7)	14 (20.9)	25 (18.8)	41 (20.5)
Poland	9 (13.4)	10 (15.2)	8 (11.9)	18 (13.5)	27 (13.5)
Canada	5 (7.5)	10 (15.2)	4 (6.0)	14 (10.5)	19 (9.5)
France	9 (13.4)	6 (9.1)	3 (4.5)	9 (6.8)	18 (9.0)
Russian Federation	5 (7.5)	3 (4.5)	6 (9.0)	9 (6.8)	14 (7.0)
Georgia	4 (6.0)	4 (6.1)	5 (7.5)	9 (6.8)	13 (6.5)
Italy	4 (6.0)	3 (4.5)	6 (9.0)	9 (6.8)	13 (6.5)
Japan	4 (6.0)	5 (7.6)	4 (6.0)	9 (6.8)	13 (6.5)
Germany	5 (7.5)	1 (1.5)	3 (4.5)	4 (3.0)	9 (4.5)
Spain	1 (1.5)	5 (7.6)	2 (3.0)	7 (5.3)	8 (4.0)
Taiwan	1 (1.5)	4 (6.1)	2 (3.0)	6 (4.5)	7 (3.5)
Denmark	1 (1.5)	0	4 (6.0)	4 (3.0)	5 (2.5)
Czech Republic	0	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)	3 (1.5)
Hungary	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.5)

≈=approximate dose; BMI=body mass index; EudraCT=European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; max=maximum; min=minimum; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; RS=randomized set; SD=standard deviation

Note: Two participants randomized to the rozanolixizumab ≈7mg/kg group received rozanolixizumab ≈10mg/kg at the Baseline visit and were analyzed as part of the rozanolixizumab ≈10mg/kg group for the Safety Set (MG0003 CSR Table 1.2.2)

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

b EudraCT age categories

c Clinicaltrial.gov age categories

d Race and ethnicity were prohibited to collect in France and Canada

Source: MG0003 CSR Table 3.1.1

全体として、被験者集団は中等度から重度の症状を有する gMG 患者を反映していた。ベースラインの疾患特性は、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は 8.6 年であった（表 1-14）。胸腺摘出の手術歴を有していた被験者の割合が、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（32 例、48.5%）及びプラセボ群（31 例、46.3%）と比較して 10mg/kg 群（20 例、29.9%）で低かったことを除き、ベースラインの疾患特性は投与群間で同様であった。

表 1-14　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)
No	36 (53.7)	34 (51.5)	47 (70.1)	81 (60.9)	117 (58.5)
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)
MG-ADL group, n (%)					
≥5	57 (85.1)	55 (83.3)	61 (91.0)	116 (87.2)	173 (86.5)
<5	10 (14.9)	11 (16.7)	6 (9.0)	17 (12.8)	27 (13.5)
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 autoantibody status, 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 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; min=minimum; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGFA=Myasthenia Gravis Foundation of America; 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: Two participants randomized to the rozanolixizumab ≈7mg/kg group received rozanolixizumab ≈10mg/kg at the Baseline visit and were analyzed as part of the rozanolixizumab ≈10mg/kg group for the Safety Set (MG0003 CSR Table 1.2.2).

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

多く報告された既往歴及び合併症（SOC）は、「神経系障害」（200 例、100%）、「代謝および栄養障害」（77 例、38.5%）、「血管障害」（68 例、34.0%）、「筋骨格系および結合組織障害」（66 例、33.0%）及び「胃腸障害」（63 例、31.5%）であった（MG0003 CSR Table 4.1.1）。多く報告された既往歴及び合併症（PT、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（MG0003 CSR Table 4.1.1）。

全被験者のうち 89 例（44.5%）が前治療薬（治験薬の初回投与前に使用を開始し、かつ中止した薬剤と定義）を 1 剤以上使用していた（MG0003 CSR Table 5.1.1）。前治療薬を使用していた被験者の割合は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（28 例、42.4%）及びプラセボ群（24 例、35.8%）と比較して 10mg/kg 群（37 例、55.2%）で高かった。解剖学的メイングループ別の多く使用された前治療薬は、「全身用抗感染薬」（全被験者のうち 47 例、23.5%）、「全身ホルモン製剤（性ホルモンとインスリンを除く）」（38 例、19.0%）及び「神経系」（30 例、15.0%）であった。

gMG に対する前治療薬は、副腎皮質ステロイド（単独）（全被験者のうち 37 例、18.5%）、免疫抑制剤（24 例、12.0%）及び副交感神経刺激剤（18 例、9.0%）であった。副腎皮質ステロイド（単独）がロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（9 例、13.6%）及びプラセボ群（10 例、14.9%）と比較して 10mg/kg 群（18 例、26.9%）で多く使用されていたことを除き、gMG に対する前治療薬は投与群間でおおむね同様であった（MG0003 CSR Table 5.1.1 及び Section 7.4.4）。

ほとんどすべての被験者（197 例、98.5%）がベースライン時に薬剤を 1 剤以上使用していた。治験薬の初回投与前から使用を開始し、初回投与後も継続した薬剤をベースライン時に使用していた薬剤と定義した（治験薬の初回投与前から使用を開始した薬剤及び併用薬の両方に該当する）。解剖学的メイングループ別のベースライン時に使用していた薬剤の多くは、「神経系」（全被験者のうち 180 例、90.0%）、「全身ホルモン製剤（性ホルモンとインスリンを除く）」（147 例、73.5%）及び「消化管と代謝作用」（141 例、70.5%）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（表 1-15）。ロザノリキシズマブを投与された 110 例（82.7%）、プラセボを投与された 49 例（73.1%）が、ベースライン時に副腎皮質ステロイド及び／又は免疫抑制剤を併用していた（ISS Table 2.5.1）。

治験薬の初回投与前から使用を開始した薬剤、及び併用薬（治験薬の初回投与後、治療期間及び／又は観察期間中に 1 回以上使用した薬剤と定義）を MG0003 CSR Section 7.4.4 に要約した。

表 1-15　ベースライン時に使用していた gMG 治療薬 – MG0003 試験（RS）

Pharmacological Subgroup Preferred Term	Placebo N=67 n (%)	RLZ ≈7mg/kg N=66 n (%)	RLZ ≈10mg/kg N=67 n (%)	RLZ Total N=133 n (%)	All Participants N=200 n (%)
Corticosteroids for Systemic Use, Plain	38 (56.7)	43 (65.2)	48 (71.6)	91 (68.4)	129 (64.5)
Prednisone	19 (28.4)	28 (42.4)	25 (37.3)	53 (39.8)	72 (36.0)
Prednisolone	13 (19.4)	11 (16.7)	16 (23.9)	27 (20.3)	40 (20.0)
Methylprednisolone	4 (6.0)	4 (6.1)	7 (10.4)	11 (8.3)	15 (7.5)
Deflazacort	2 (3.0)	0	0	0	2 (1.0)
Immunosuppressants	33 (49.3)	32 (48.5)	38 (56.7)	70 (52.6)	103 (51.5)
Azathioprine	19 (28.4)	17 (25.8)	20 (29.9)	37 (27.8)	56 (28.0)
Mycophenolate mofetil	7 (10.4)	8 (12.1)	5 (7.5)	13 (9.8)	20 (10.0)
Tacrolimus	4 (6.0)	4 (6.1)	6 (9.0)	10 (7.5)	14 (7.0)
Ciclosporin	3 (4.5)	2 (3.0)	4 (6.0)	6 (4.5)	9 (4.5)
Methotrexate	0	0	2 (3.0)	2 (1.5)	2 (1.0)
Mycophenolic acid	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)	2 (1.0)
Leflunomide	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)	1 (0.5)
Parasympathomimetics	60 (89.6)	55 (83.3)	57 (85.1)	112 (84.2)	172 (86.0)
Pyridostigmine bromide	43 (64.2)	39 (59.1)	41 (61.2)	80 (60.2)	123 (61.5)
Pyridostigmine	14 (20.9)	13 (19.7)	15 (22.4)	28 (21.1)	42 (21.0)
Ambenonium chloride	4 (6.0)	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)	7 (3.5)
Ambenonium	0	2 (3.0)	0	2 (1.5)	2 (1.0)
Distigmine	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)	1 (0.5)
Distigmine bromide	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)

≈=approximate dose; gMG=generalized myasthenia gravis; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; RS=randomized set

Note: Baseline medications include any medications that started prior to dosing and continued after (classified as prior and concomitant medications).

Source: MG0003 CSR Table 5.3.1

1.3.2.2　Pool S1

全体として、Pool S1（196 例）の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、MG0003 試験の被験者集団（1.3.2.1 項）及び Pool S2（1.3.2.3 項）と同様であり、gMG 患者集団を反映していた。

1.3.2.3　Pool S2

Pool S2 は主要な安全性統合解析対象集団であり、目的は各治療期間及び追跡調査期間のロザノリキシズマブの安全性プロファイルを評価することである。

1.1.4.2 項に記載したとおり、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性データの統合解析では、被験者が後続の治療サイクルで用量を切り替えている可能性があるが、最初の治療サイクル期間中に投与された最高用量に基づき集計した。

MG0003 試験の被験者集団（1.3.2.1 項）と同様に、Pool S2 の被験者は女性（111 例、59.0%）及び白人（127 例、67.6%）が多かった。全体の平均年齢（標準偏差）は 52.5（16.3）歳（中央値 54.5 歳、範囲：18～89 歳）であった。人口統計学的特性は投与群間でおおむね同様であった。体重 50kg 未満の被験者の割合は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（9.6%）と比較して 10mg/kg 群（2.1%）で低かった（表 1-16）。

表 1-16 人口統計学的特性（Pool S2）

Variable Statistic	RLZ ≈7mg/kg N=94	RLZ ≈10mg/kg N=94	RLZ Total N=188
Age (years)[a]			
Mean (SD)	53.1 (14.9)	52.0 (17.6)	52.5 (16.3)
Median (min, max)	54.0 (20, 89)	54.5 (18, 85)	54.5 (18, 89)
Age category (years), n (%)[b]			
18 to <65	71 (75.5)	69 (73.4)	140 (74.5)
65 to <85	22 (23.4)	24 (25.5)	46 (24.5)
≥85 years	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Age category (years), n (%)[c]			
≤18	0	1 (1.1)	1 (0.5)
19 to <65	71 (75.5)	68 (72.3)	139 (73.9)
≥65	23 (24.5)	25 (26.6)	48 (25.5)
Sex, n (%)			
Male	38 (40.4)	39 (41.5)	77 (41.0)
Female	56 (59.6)	55 (58.5)	111 (59.0)
Height (cm)			
Mean (SD)	169.49 (9.69)	170.01 (10.07)	169.75 (9.86)
Median (min, max)	170.00 (148.9, 193.0)	168.50 (149.0, 198.1)	170.00 (148.9, 198.1)
Weight (kg)			
Mean (SD)	80.23 (23.90)	82.18 (24.44)	81.21 (24.13)
Median (min, max)	80.00 (37.7, 154.2)	75.40 (42.8, 155.6)	77.80 (37.7, 155.6)
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	27.54 (6.51)	28.10 (6.43)	27.82 (6.46)
Median (min, max)	26.80 (13.7, 47.6)	27.48 (15.3, 45.5)	27.16 (13.7, 47.6)
BMI category (kg/m^2), n (%)			
<18.5	5 (5.3)	3 (3.2)	8 (4.3)
18.5 to <25	30 (31.9)	35 (37.2)	65 (34.6)
25 to <30	28 (29.8)	19 (20.2)	47 (25.0)
≥30	31 (33.0)	37 (39.4)	68 (36.2)
Weight category (kg), n (%)			
<50	9 (9.6)	2 (2.1)	11 (5.9)
≥50 to <70	22 (23.4)	37 (39.4)	59 (31.4)
≥70 to <100	44 (46.8)	32 (34.0)	76 (40.4)
≥100	19 (20.2)	23 (24.5)	42 (22.3)
Race, n (%)[d]			
White	58 (61.7)	69 (73.4)	127 (67.6)
Asian	12 (12.8)	9 (9.6)	21 (11.2)
Black	0	4 (4.3)	4 (2.1)
Native Hawaiian/Other Pacific Islander	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Missing	24 (25.5)	11 (11.7)	35 (18.6)
Ethnicity, n (%)[d]			
Not Hispanic or Latino	66 (70.2)	80 (85.1)	146 (77.7)
Hispanic or Latino	6 (6.4)	4 (4.3)	10 (5.3)
Missing	22 (23.4)	10 (10.6)	32 (17.0)
Region, n (%)			
Europe	52 (55.3)	62 (66.0)	114 (60.6)
North America	30 (31.9)	24 (25.5)	54 (28.7)
Asia (excluding Japan)	4 (4.3)	3 (3.2)	7 (3.7)
Japan	8 (8.5)	5 (5.3)	13 (6.9)
Country, n (%)			
United States	16 (17.0)	19 (20.2)	35 (18.6)
Poland	14 (14.9)	13 (13.8)	27 (14.4)
Canada	14 (14.9)	5 (5.3)	19 (10.1)
France	10 (10.6)	6 (6.4)	16 (8.5)
Russian Federation	6 (6.4)	7 (7.4)	13 (6.9)
Georgia	5 (5.3)	8 (8.5)	13 (6.9)
Japan	8 (8.5)	5 (5.3)	13 (6.9)
Italy	3 (3.2)	9 (9.6)	12 (6.4)
Germany	3 (3.2)	6 (6.4)	9 (4.8)
Serbia	3 (3.2)	5 (5.3)	8 (4.3)

表 1-16 人口統計学的特性（Pool S2）（続き）

Variable Statistic	RLZ ≈7mg/kg N=94	RLZ ≈10mg/kg N=94	RLZ Total N=188
Spain	5 (5.3)	2 (2.1)	7 (3.7)
Taiwan	4 (4.3)	3 (3.2)	7 (3.7)
Denmark	1 (1.1)	4 (4.3)	5 (2.7)
Czech Republic	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (1.6)
Hungary	0	1 (1.1)	1 (0.5)

≈=approximate dose; BMI=body mass index; EudraCT=European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; max=maximum; min=minimum; n=number of study participants; N=number of study participants within the first RLZ cycle treatment group; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation

a Missing age is calculated as year of informed consent signed–year of birth.

b EudraCT age categories.

c Clinicaltrials.gov age categories.

d Race and ethnicity are prohibited to collect in France and Canada.

Source: ISS Table 2.1.4

全体として、Pool S2 の被験者のベースラインの疾患特性は、gMG 患者集団を反映していた。ほとんどの被験者は MGFA 分類クラス III 以上であり、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、平均罹病期間は 8.5 年であった（表 1-17）。ほとんどすべての被験者（181 例、96.3%）が gMG に対する治療として、ベースライン時に副腎皮質ステロイド（単独）及び／若しくは免疫抑制剤（78.7%）、又は副交感神経刺激剤（86.2%）を 1 剤以上使用していた。ベースライン時に使用していた gMG に対する治療薬は、投与群間で同様であった。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群と比較して 10mg/kg 群で MGFA 分類クラス IIIa 並びに副腎皮質ステロイド及び／又は免疫抑制剤を使用していた被験者の割合が高かった（それぞれ、29.8%に対し 43.6%、及び 72.3%に対し 85.1%）。また、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群と比較して 10mg/kg 群で胸腺摘出の手術歴を有していた被験者の割合が低かった（45.7%に対し 34.0%）。それらを除きベースラインの疾患特性は、投与群間でおおむね同様であった（表 1-17）。

表 1-17 ベースラインの疾患特性（Pool S2）

Variable Statistic	RLZ ≈7mg/kg N=94	RLZ ≈10mg/kg N=94	RLZ Total N=188
MGFA Disease Class at Baseline, n (%)			
Class IIa	20 (21.3)	16 (17.0)	36 (19.1)
Class IIb	25 (26.6)	14 (14.9)	39 (20.7)
Class IIIa	28 (29.8)	41 (43.6)	69 (36.7)
Class IIIb	17 (18.1)	21 (22.3)	38 (20.2)
Class IVa	4 (4.3)	2 (2.1)	6 (3.2)
Baseline gMG medication, n (%)	91 (96.8)	90 (95.7)	181 (96.3)
Corticosteroids for systemic use, plain, n (%)	56 (59.6)	64 (68.1)	120 (63.8)
Prednisone	36 (38.3)	30 (31.9)	66 (35.1)
Prednisolone	14 (14.9)	24 (25.5)	38 (20.2)
Methylprednisolone	6 (6.4)	8 (8.5)	14 (7.4)
Deflazacort	0	2 (2.1)	2 (1.1)
Immunosuppressants, n (%)	45 (47.9)	52 (55.3)	97 (51.6)
Azathioprine	24 (25.5)	29 (30.9)	53 (28.2)
Mycophenolate mofetil	10 (10.6)	8 (8.5)	18 (9.6)
Tacrolimus	7 (7.4)	7 (7.4)	14 (7.4)
Ciclosporin	4 (4.3)	5 (5.3)	9 (4.8)
Methotrexate	0	2 (2.1)	2 (1.1)
Mycophenolic acid	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)

表 1-17 ベースラインの疾患特性（Pool S2）（続き）

Variable Statistic	RLZ ≈7mg/kg N=94	RLZ ≈10mg/kg N=94	RLZ Total N=188
Parasympathomimetics, n (%)	80 (85.1)	82 (87.2)	162 (86.2)
Pyridostigmine bromide	58 (61.7)	56 (59.6)	114 (60.6)
Pyridostigmine	17 (18.1)	24 (25.5)	41 (21.8)
Ambenonium chloride	4 (4.3)	3 (3.2)	7 (3.7)
Ambenonium	2 (2.1)	0	2 (1.1)
Distigmine	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Distigmine bromide	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Corticosteroids for systemic use, plain and/or immunosuppressants, n (%)	68 (72.3)	80 (85.1)	148 (78.7)
Myasthenic crisis (yes/no), n (%)[a]			
Yes	25 (26.6)	28 (29.8)	53 (28.2)
No	68 (72.3)	65 (69.1)	133 (70.7)
Missing	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Thymectomy, n (%)[b]			
Yes	43 (45.7)	32 (34.0)	75 (39.9)
No	51 (54.3)	62 (66.0)	113 (60.1)
Baseline MuSK antibody status, n (%)[c]			
Positive	8 (8.5)	5 (5.3)	13 (6.9)
Baseline AChR autoantibody status, n (%)[c]			
Positive	78 (83.0)	79 (84.0)	157 (83.5)
Historic MuSK antibody status, n (%)[d]			
Positive	9 (9.6)	9 (9.6)	18 (9.6)
Historic AChR autoantibody status, n (%)[d]			
Positive	84 (89.4)	86 (91.5)	170 (90.4)
Baseline MG-ADL score			
Mean (SD)	8.3 (3.7)	8.4 (2.9)	8.3 (3.4)
Median (min, max)	8.0 (3, 18)	8.0 (3, 16)	8.0 (3, 18)
Baseline MG-ADL score, n (%)			
<5	17 (18.1)	7 (7.4)	24 (12.8)
≥5	77 (81.9)	87 (92.6)	164 (87.2)
Baseline QMG score			
Mean (SD)	15.4 (3.6)	15.8 (3.6)	15.6 (3.6)
Median (min, max)	15.0 (9, 27)	15.0 (11, 27)	15.0 (9, 27)
Baseline total IgG (g/L)			
Mean (SD)	10.2 (2.9)	9.8 (2.7)	10.0 (2.8)
Median (min, max)	10.0 (5, 21)	9.4 (6, 17)	9.6 (5, 21)
Duration of disease (years)			
Mean (SD)	7.947 (7.873)	9.005 (9.226)	8.476 (8.570)
Median (min, max)	5.822 (0.37, 48.94)	5.659 (0.14, 46.44)	5.747 (0.14, 48.94)
Age at initial gMG diagnosis (years)			
Mean (SD)	45.5 (16.2)	43.2 (19.8)	44.3 (18.0)
Median (min, max)	46.0 (12, 83)	43.0 (11, 79)	45.0 (11, 83)

≈=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=number of study participants within the first RLZ cycle treatment group; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation

a Myasthenic crisis as captured on History of MG CRF.

b Thymectomy as captured on Medical History CRF and procedure history CRF.

c MuSK autoantibody status and AChR autoantibody status are captured from Baseline visit.

d Historic MuSK antibody status and historic AChR antibody status are captured from historical data CRF.

Source: ISS Table 2.2.4

Pool S2 の 175 例（93.1%）が 1 つ以上の既往歴及び合併症を有していた（ISS Table 2.3.4）。多く報告された既往歴及び合併症（SOC 及び PT）は、MG0003 試験とおおむね同様であり（1.3.2.1 項）、投与群間で同様であった（ISS Table 2.3.4）。

Pool S2 の 48 例（25.5%）が gMG に対する前治療薬を使用しており（ISS Table 2.4.4）、内訳は副腎皮質ステロイド（単独）（34 例、18.1%）、免疫抑制剤（22 例、11.7%）及び副交感神経刺激剤（17 例、9.0%）であった。gMG に対する前治療薬を使用していた被験者の割合は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群と 10mg/kg 群で同様であった［22 例（23.4%）及び 26 例（27.7%）］。

1.3.3 その他の安全性データ

完了した臨床試験及び実施中の MG0007 試験から得られたロザノリキシズマブの曝露量データの概要を表 1-18 に示した。

表 1-18　完了した試験及び実施中の MG0007 試験のロザノリキシズマブ投与量別の被験者数

Study	Study population	Number of participants exposed (at least once)									Total exposed in study
		1mg/kg sc	4mg/kg sc	7mg/kg sc	10mg/kg sc	15mg/kg sc	20mg/kg sc	1mg/kg iv	4mg/kg iv	7mg/kg iv	
MG0002[a]	gMG	0	21	32	0	0	0	N/A	N/A	N/A	43
MG0003[a,b]	gMG	N/A	N/A	66	69	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	133
MG0004[a,b]	gMG	N/A	N/A	50	42	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	70
MG0007[a,b]	gMG	N/A	N/A	98	96	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	157
MG Total[c]		0	21	174	145	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	239
CIDP01	CIDP	N/A	N/A	N/A	17	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	17
CIDP04	CIDP	N/A	N/A	N/A	21	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	21
CIDP Total[c]		N/A	N/A	N/A	28	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	28
TP0001	ITP	0	15	15	12	12	12	N/A	N/A	N/A	66
UP0018	Healthy participants	6	6	6	0	0	0	6	6	6	36
UP0060	Healthy participants	N/A	9	20	20	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	49
Total exposed	N/A	6	51	215	205	12	12	6	6	6	418

CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; gMG=generalized myasthenia gravis; ITP=immune thrombocytopenia; iv=intravenous; MG=Myasthenia Gravis; N/A=not applicable; sc=subcutaneous

Note: The “Total exposed in study” column refers to the total number of study participants who received at least 1 dose of rozanolixizumab at any dose level.

a Study participants exposed to 2 different dose levels are included in both dose columns.

b Dose levels used in the gMG Phase 3 studies are based on a weight-tiered approach resulting in 5 different fixed doses from 4 body weight tiers, which approximate doses of 7mg/kg or 10mg/kg (表 1-1).

c Study participants in feeder and open-label extension studies for the MG and CIDP indications are counted only once within a respective dose column.

1.3.3.1 gMG を対象とした他の用法及び用量

1.3.3.1.1 MG0004 試験

合計 71 例が MG0003 試験から OLE 試験である MG0004 試験に移行し、このうち 70 例がロザノリキシズマブを週 1 回、最長 52 週間投与され、SS に含まれた。27 例が 24 週間以上、8 例が 48 週間以上ロザノリキシズマブの長期投与を受けた（MG0004 CSR Table 5.1.2）。SS の約半数が女性（37 例、52.9%）で、平均年齢は 51.8 歳（範囲：19～89 歳）、平均体重は 83.52kg（範囲：38～151kg）、平均 BMI は 27.91kg/m^2（範囲：14.3～43.3kg/m^2）であった。RS（71 例）の被験者は、MGFA 分類のクラス IIa 若しくは IIb（各 12 例、各 16.9%）、IIIa（29 例、40.8%）、IIIb（15 例、21.1%）又は IVa（3 例、4.2%）に該当した。MG0004 試験で無作為化された 71 例の被験者の内訳、曝露状況、並びに人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性のデータを MG0004 CSR Section 7.1、Section 8.1 及び Section 7.4 にそれぞれ示した。

1.3.3.1.2 MG0002 試験

合計 43 例の gMG を有する被験者がロザノリキシズマブ 4 又は 7mg/kg の投与を 1 回以上受け、SS に含まれた。女性（27 例、62.8%）が多く、全被験者の平均年齢は 51.9 歳（範囲：25～81 歳）、平均体重は 87.13kg（範囲：42.5～135.95kg）、平均 BMI は 31.32kg/m^2（範囲：18.4～47.1kg/m^2）であった。被験者は MGFA 分類のクラス II（19 例、44.2%）、III（21 例、48.8%）又は IV（3 例、7.0%）に該当し、胸腺摘出の手術歴を有していた（21 例、48.8%）。MG0002 試験に組み入れられた 43 例の被験者の内訳、曝露状況、並びに人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性のデータを MG0002 CSR Section 7.1、Section 9.1 及び Section 7.4 にそれぞれ示した。

1.3.3.2 他の適応症を対象とした完了した第 II 相試験

1.3.3.2.1 TP0001 試験

合計 66 例の ITP を有する被験者がロザノリキシズマブ 4、7、10、15 又は 20mg/kg の投与を 1 回以上受け、SS に含まれた。女性（42 例、63.6%）が多く、全被験者の平均年齢は 50.8 歳（範囲：20～86 歳）、平均体重は 76.85kg（範囲：51.4～121.8kg）及び平均 BMI は 27.54kg/m^2（範囲：18.2～42.0kg/m^2）であった。ITP の罹病期間（中央値）は 5.76 年（範囲：0.33～36.20 年）、ベースラインの血小板数の平均値（標準偏差）は 17.7（10.2）×10^9/L であった。TP0001 試験に組み入れられた 66 例の被験者の内訳、曝露状況、並びに人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性のデータを TP0001 CSR Section 7.1、Section 8.1 及び Section 7.4 にそれぞれ示した。

1.3.3.2.2 CIDP01 試験

合計 34 例の CIDP を有する被験者が、ロザノリキシズマブ 10mg/kg（17 例）又はプラセボ（17 例）を週 1 回、12 週間 SC 投与する群に無作為に割り付けられ、SS に含まれた。男性が 18 例（52.9%）及び女性が 16 例（47.1%）で、全被験者の平均年齢は 56.8 歳（範囲：23～77 歳）、平均体重は 88.09kg（範囲：51.2～140.8kg）及び平均 BMI は 28.97kg/m^2（範囲：20.6～49.3kg/m^2）であった。CIDP の罹病期間（中央値）は 5.50 年（範囲：0.9～49.0 年）であった。CIDP01 試験に組み入れられた 34 例の被験者の内訳、曝露状況、並びに人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性のデータを CIDP01 CSR Section 7.1、Section 8.1 及び Section 7.4 にそれぞれ示した。

1.3.3.2.3 CIDP04 試験

合計 21 例が CIDP01 試験から CIDP04 試験に移行し、SS に含まれた。男性が 11 例（52.4%）及び女性が 10 例（47.6%）で、全被験者の平均年齢は 59.5 歳（範囲：24～79 歳）、平均体重は 91.73kg（範囲：55.7～118.2kg）、平均 BMI は 30.33kg/m^2（範囲：21.4～40.1kg/m^2）であった。ロザノリキシズマブを新規で投与された被験者が 11 例、先行試験でロザノリキシズマブを投与された被験者が 10 例であった。CIDP04 試験に組み入れられた 21 例の被験者の内訳、曝露状況、並びに人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性のデータを CIDP04 CSR Section 7.1、Section 8.1 及び Section 7.4 にそれぞれ示した。

1.3.3.3 完了した第 I 相単回投与試験

1.3.3.3.1 UP0018 試験

合計 49 例の健康被験者が無作為化され、プラセボの IV 投与（7 例）若しくは SC 投与（6 例）、又はロザノリキシズマブの IV 投与（1mg/kg：6 例、4mg/kg：6 例、7mg/kg：6 例）若しくは SC 投与（1mg/kg：6 例、4mg/kg：6 例、7mg/kg：6 例）を受け、最大の解析対象集団に含まれた。ほとんどの被験者が男性（42 例、85.7%）で、全被験者の平均年齢は 44.0 歳（範囲：22～65 歳）、平均体重は 75.95kg（範囲：59.4～97.6kg）、平均 BMI は 25.08kg/m^2（範囲：19.3～30.7kg/m^2）であった。UP0018 試験に組み入れられた 49 例の被験者の内訳、曝露状況、並びに人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性のデータを UP0018 CSR Section 7.1、Section 8.1 及び Section 7.4 にそれぞれ示した。

1.3.3.3.2 UP0060 試験

65 例の健康被験者（日本人 22 例、中国人 20 例、白人 23 例）の平均年齢は 36.5 歳（範囲：20～60 歳）、平均体重、平均身長及び平均 BMI はそれぞれ、66.52kg、167.95cm 及び 23.40kg/m^2 であった。女性は 35 例（53.8%）であった。日本人被験者 16 例、中国人被験者 16 例及び白人被験者 17 例がロザノリキシズマブを単回投与、並びに日本人被験者 6 例、中国人被験者 4 例及び白人被験者 6 例がプラセボを単回投与され、SS に含まれた（UP0060 CSR Table 2.1）。

平均年齢は、日本人、中国人及び白人被験者でそれぞれ 34.1 歳（範囲：22～59 歳）、34.1 歳（範囲：20～49 歳）及び 40.9 歳（範囲：20～60 歳）であった。平均体重は白人被験者（77.23kg）と比較して日本人被験者（56.96kg）及び中国人被験者（64.73kg）で低かった。平均 BMI も日本人、中国人及び白人被験者でそれぞれ 21.55kg/m^2、22.82kg/m^2 及び 25.66kg/m^2 であり、白人被験者と比較して日本人及び中国人被験者で低かった。女性の割合は、日本人、中国人及び白人被験者でそれぞれ 77.3%、45.0%及び 39.1%であった。ロザノリキシズマブ 4mg/kg 群及び 7mg/kg 群のすべての日本人被験者が女性であり、ロザノリキシズマブ 4mg/kg 群のすべての白人被験者が男性であった。人口統計学的特性は投与群間及び民族群間でおおむね同様であった（UP0060 CSR Section 7.4）。

UP0060 試験に組み入れられた 65 例の被験者の内訳、曝露状況、並びに人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性のデータを UP0060 CSR Section 7.1、Section 8.1 及び Section 7.4 にそれぞれ示した。

2. 有害事象

2.1 有害事象の解析

gMG を対象としたロザノリキシズマブの開発プログラムの安全性解析には、プラセボ対照試験（MG0003 試験）及び安全性統合解析対象集団の安全性データのレビューが含まれた。

統合解析に関する詳細については 1.1.3 項に記載した。Pool S2 は主要な統合解析対象集団であり、Pool S2 の目的は各治療期間及び追跡調査期間のロザノリキシズマブの安全性プロファイルを評価することである。Pool S1 は補助的な統合解析対象集団であり、Pool S2 に MG0004 試験の最初の 6 週間データも追加で含めた（治療期間のデータのみに限定）。Pool S2 と Pool S1 の差について要約した。

安全性解析を実施したその他の臨床試験の概要を 2.1.11 項に示した。

2.1.1 有害事象の概要

2.1.1.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験）

TEAE の発現率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（81.3%）と 10mg/kg 群（82.6%）で同程度であり、プラセボ群（67.2%）で低かった（表 2-1）。本試験期間中に死亡は認められず、重篤な TEAE の発現率は投与群間で同程度であった（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 7.8%、10mg/kg 群 10.1%、プラセボ群 9.0%）。高度の TEAE の発現率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（4.7%）及びプラセボ群（4.5%）と比較して 10mg/kg 群（18.8%）で高かった。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（50.0%）と 10mg/kg 群（56.5%）で同程度であり、プラセボ群（32.8%）で低かった。

表 2-1 有害事象発現例数の概要 – MG0003 試験（SS）

Category	Placebo N=67 n (%) [#]	RLZ ≈7mg/kg N=64 n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg N=69 n (%) [#]	RLZ Total N=133 n (%) [#]
Any TEAEs	45 (67.2) [191]	52 (81.3) [208]	57 (82.6) [266]	109 (82.0) [474]
Serious TEAEs	6 (9.0) [6]	5 (7.8) [7]	7 (10.1) [8]	12 (9.0) [15]
Participant discontinuation from study due to TEAEs	2 (3.0) [2]	2 (3.1) [2]	5 (7.2) [6]	7 (5.3) [8]
Permanent discontinuation of IMP due to TEAEs	2 (3.0) [2]	2 (3.1) [2]	4 (5.8) [7]	6 (4.5) [9]
Temporary discontinuation of IMP due to TEAEs	1 (1.5) [1]	3 (4.7) [3]	6 (8.7) [7]	9 (6.8) [10]
Treatment-related TEAEs [a]	22 (32.8) [94]	32 (50.0) [90]	39 (56.5) [139]	71 (53.4) [229]
Severe TEAEs [b]	3 (4.5) [3]	3 (4.7) [4]	13 (18.8) [16]	16 (12.0) [20]
All deaths (AEs leading to death)	0	0	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0	0

≈=approximate dose; [#]=number of individual occurrences of the TEAE in that category; AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP=investigational medicinal product; n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: “All deaths” is based on all study participants screened and refers to all deaths occurring on study.

a Based on investigator assessment.

b Severe TEAEs are those with CTCAE Grade 3 or above, or those with “severe” intensity as assessed by the investigator.

Source: MG0003 CSR Table 9.1.1

2.1.1.2 統合データ

Pool S2

Pool S2 の 169 例（89.9%）に TEAE が認められた。すべてのカテゴリで TEAE の発現率はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群と比較して 10mg/kg 群で高かった（表 2-2）。

概して、すべてのカテゴリで TEAE の発現率はサイクル 1 から反復治療サイクルを通して上昇しなかった（表 2-2）。

表 2-2 有害事象発現例数の概要（Pool S2）

Category	Cycle	Statistic	RLZ ≈7mg/kg N=133 N1=94; N2=69; N3=48; N4=40; N5=28; N6=17; N7=9 Sum of cycles=315	RLZ ≈10mg/kg N=131 N1=94; N2=74; N3=65; N4=52; N5=35; N6=26; N7=15 Sum of cycles=363	RLZ Total N=188 N1=188; N2=143; N3=113; N4=92; N5=63; N6=43; N7=24 Sum of cycles=678
Any TEAE	All Cycles	n (%) [#] {100ER}	103 (77.4) [631] {196.8}	120 (91.6) [895] {249.6}	169 (89.9) [1526] {225.1}
	Cycle 1	n (%) [#]	68 (72.3) [263]	79 (84.0) [339]	147 (78.2) [602]
	Cycle 2	n (%) [#]	44 (63.8) [153]	56 (75.7) [155]	100 (69.9) [308]
	Cycle 3	n (%) [#]	25 (52.1) [54]	42 (64.6) [131]	67 (59.3) [185]
	Cycle 4	n (%) [#]	19 (47.5) [70]	34 (65.4) [123]	53 (57.6) [193]
	Cycle 5	n (%) [#]	15 (53.6) [45]	31 (88.6) [78]	46 (73.0) [123]
	Cycle 6	n (%) [#]	9 (52.9) [18]	19 (73.1) [55]	28 (65.1) [73]
	Cycle 7	n (%) [#]	5 (55.6) [11]	11 (73.3) [23]	16 (66.7) [34]
Serious TEAEs	All Cycles	n (%) [#] {100ER}	14 (10.5) [20] {6.3}	29 (22.1) [36] {9.9}	42 (22.3) [56] {8.3}
	Cycle 1	n (%) [#]	7 (7.4) [9]	13 (13.8) [15]	20 (10.6) [24]
	Cycle 2	n (%) [#]	3 (4.3) [5]	6 (8.1) [8]	9 (6.3) [13]
	Cycle 3	n (%) [#]	1 (2.1) [1]	4 (6.2) [5]	5 (4.4) [6]
	Cycle 4	n (%) [#]	2 (5.0) [2]	3 (5.8) [4]	5 (5.4) [6]
	Cycle 5	n (%) [#]	2 (7.1) [3]	4 (11.4) [4]	6 (9.5) [7]
Participant discontinuation due to TEAEs	All Cycles	n (%) [#] {100ER}	8 (6.0) [11] {3.5}	21 (16.0) [22] {6.1}	29 (15.4) [33] {4.9}
	Cycle 1	n (%) [#]	3 (3.2) [3]	10 (10.6) [11]	13 (6.9) [14]
	Cycle 2	n (%) [#]	3 (4.3) [5]	5 (6.8) [5]	8 (5.6) [10]
	Cycle 3	n (%) [#]	1 (2.1) [2]	2 (3.1) [2]	3 (2.7) [4]
	Cycle 4	n (%) [#]	1 (2.5) [1]	3 (5.8) [3]	4 (4.3) [4]
	Cycle 5	n (%) [#]	0	1 (2.9) [1]	1 (1.6) [1]
Permanent discontinuation of IMP due to TEAEs	All Cycles	n (%) [#] {100ER}	8 (6.0) [11] {3.5}	19 (14.5) [22] {6.1}	27 (14.4) [33] {4.9}
	Cycle 1	n (%) [#]	3 (3.2) [3]	9 (9.6) [12]	12 (6.4) [15]
	Cycle 2	n (%) [#]	3 (4.3) [5]	5 (6.8) [5]	8 (5.6) [10]
	Cycle 3	n (%) [#]	1 (2.1) [2]	1 (1.5) [1]	2 (1.8) [3]
	Cycle 4	n (%) [#]	1 (2.5) [1]	3 (5.8) [3]	4 (4.3) [4]
	Cycle 5	n (%) [#]	0	1 (2.9) [1]	1 (1.6) [1]
Temporary discontinuation of IMP due to TEAEs	All Cycles	n (%) [#] {100ER}	16 (12.0) [27] {8.6}	20 (15.3) [39] {10.7}	32 (17.0) [66] {9.7}
	Cycle 1	n (%) [#]	7 (7.4) [9]	7 (7.4) [8]	14 (7.4) [17]
	Cycle 2	n (%) [#]	4 (5.8) [4]	5 (6.8) [6]	9 (6.3) [10]
	Cycle 3	n (%) [#]	2 (4.2) [4]	6 (9.2) [7]	8 (7.1) [11]
	Cycle 4	n (%) [#]	3 (7.5) [3]	5 (9.6) [10]	8 (8.7) [13]
	Cycle 5	n (%) [#]	4 (14.3) [4]	1 (2.9) [2]	5 (7.9) [6]
	Cycle 6	n (%) [#]	1 (5.9) [1]	3 (11.5) [4]	4 (9.3) [5]
	Cycle 7	n (%) [#]	0	1 (6.7) [2]	1 (4.2) [2]

表 2-2　有害事象発現例数の概要（Pool S2）（続き）

Category	Cycle	Statistic	RLZ ≈7mg/kg N=133 N1=94; N2=69; N3=48; N4=40; N5=28; N6=17; N7=9 Sum of cycles=315	RLZ ≈10mg/kg N=131 N1=94; N2=74; N3=65; N4=52; N5=35; N6=26; N7=15 Sum of cycles=363	RLZ Total N=188 N1=188; N2=143; N3=113; N4=92; N5=63; N6=43; N7=24 Sum of cycles=678
Treatment-related TEAEs	All Cycles	n (%) [#] {100ER}	57 (42.9) [248] {77.5}	81 (61.8) [424] {117.9}	111 (59.0) [672] {99.1}
	Cycle 1	n (%) [#]	38 (40.4) [113]	56 (59.6) [185]	94 (50.0) [298]
	Cycle 2	n (%) [#]	18 (26.1) [57]	33 (44.6) [83]	51 (35.7) [140]
	Cycle 3	n (%) [#]	8 (16.7) [14]	18 (27.7) [45]	26 (23.0) [59]
	Cycle 4	n (%) [#]	10 (25.0) [32]	18 (34.6) [53]	28 (30.4) [85]
	Cycle 5	n (%) [#]	7 (25.0) [16]	15 (42.9) [28]	22 (34.9) [44]
	Cycle 6	n (%) [#]	6 (35.3) [7]	12 (46.2) [25]	18 (41.9) [32]
	Cycle 7	n (%) [#]	2 (22.2) [2]	6 (40.0) [9]	8 (33.3) [11]
Severe TEAEs	All Cycles	n (%) [#] {100ER}	12 (9.0) [21] {6.7}	39 (29.8) [55] {15.2}	50 (26.6) [76] {11.2}
	Cycle 1	n (%) [#]	4 (4.3) [5]	19 (20.2) [22]	23 (12.2) [27]
	Cycle 2	n (%) [#]	2 (2.9) [2]	7 (9.5) [8]	9 (6.3) [10]
	Cycle 3	n (%) [#]	1 (2.1) [1]	5 (7.7) [8]	6 (5.3) [9]
	Cycle 4	n (%) [#]	3 (7.5) [9]	5 (9.6) [9]	8 (8.7) [18]
	Cycle 5	n (%) [#]	2 (7.1) [3]	6 (17.1) [7]	8 (12.7) [10]
	Cycle 6	n (%) [#]	1 (5.9) [1]	1 (3.8) [1]	2 (4.7) [2]
TEAEs leading to death	All Cycles	n (%) [#] {100ER}	1 (0.8) [1] {0.3}	2 (1.5) [2] {0.6}	3 (1.6) [3] {0.4}
	Cycle 2	n (%) [#]	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	2 (1.4) [2]
	Cycle 3	n (%) [#]	0	1 (1.5) [1]	1 (0.9) [1]

≈=approximate dose; [#]=number of individual occurrences of the TEAE within the category and cycle; 100ER=number of TEAEs occurring in the respective cycle treatment group divided by the sum of cycles from all study participants in the respective cycle treatment group and multiplied by 100; IMP=investigational medicinal product; n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within the category and cycle; N=number of study participants with exposure to the respective dose; Ni=number of study participants in each Cycle i=1,2,… in the respective dose group; RLZ=rozanolixizumab; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Summaries by Cycle are displayed if the total number of study participants undergoing the Cycle in RLZ Total was ≥10.
Note: Summary data and the 100ER in the 'All Cycles' rows are derived from a 'most recent dose' analysis. Data for each individual Cycle are derived from a 'by Cycle' analysis. Therefore, the number of events presented by Cycle may not equal the number of events occurring in All Cycles (see 1.1.4.3.3 項 for further description of these analyses).
Source: ISS Table 5.1.2 and Table 6.1.2

ロザノリキシズマブの減量に至った TEAE は、治療期間中 10mg/kg 群の 1 例にのみ認められた（高度かつ重篤な TEAE である出血性十二指腸潰瘍）（MG0007 Interim CSR Table 8.1.17 及び Listing 7.1.2）。

すべてのカテゴリで TEAE の発現率は最初の 3 ヵ月以降安定しており、試験参加期間（治療期間、追跡調査期間及び間欠的期間）の延長により変化は認められなかった（表 2-3）。

表 2-3　試験参加期間別の有害事象発現例数の概要（Pool S2）

Category	RLZ Total n (%) [#]					
	Entire period (Total) N=188	**<3 months (<90 days) N=188**	**≥3 to <6 months (≥90 days to <180 days) N=176**	**≥6 to <9 months (≥180 days to <270 days) N=148**	**≥9 to <12 months (≥270 days to <360 days) N=135**	**≥12 months (≥360 days) N=101**
Any TEAEs	169 (89.9) [1526]	150 (79.8) [670]	79 (44.9) [240]	65 (43.9) [193]	62 (45.9) [224]	50 (49.5) [199]
Serious TEAEs	42 (22.3) [56]	20 (10.6) [24]	7 (4.0) [7]	5 (3.4) [8]	7 (5.2) [11]	5 (5.0) [6]
Participant discontinuation due to TEAEs	29 (15.4) [33]	14 (7.4) [15]	6 (3.4) [7]	4 (2.7) [6]	3 (2.2) [3]	2 (2.0) [2]
Permanent discontinuation of IMP due to TEAEs	27 (14.4) [33]	13 (6.9) [16]	5 (2.8) [6]	4 (2.7) [6]	3 (2.2) [3]	2 (2.0) [2]
Temporary discontinuation of IMP due to TEAEs	32 (17.0) [66]	16 (8.5) [19]	8 (4.5) [12]	7 (4.7) [9]	9 (6.7) [15]	6 (5.9) [11]
Treatment-related TEAEs	111 (59.0) [672]	98 (52.1) [338]	42 (23.9) [104]	32 (21.6) [80]	30 (22.2) [92]	24 (23.8) [58]
Severe TEAEs	50 (26.6) [76]	23 (12.2) [27]	10 (5.7) [11]	6 (4.1) [8]	9 (6.7) [20]	7 (6.9) [10]
TEAEs leading to death	3 (1.6) [3]	0	2 (1.1) [2]	1 (0.7) [1]	0	0

[#]=number of individual occurrences of the TEAE within the category occurring during the time in studies interval; IMP=investigational medicinal product; n=number of study participants at risk within a particular time in study interval reporting at least 1 TEAE within the adverse event category during the time in studies interval; N=number of study participants at risk within a particular time in study interval; RLZ=rozanolixizumab; TEAE=treatment-emergent adverse event.

Note: Exposure by time in studies is described in 1.1.4.1 項.

Source: ISS Table 6.3.3.1

Pool S1

Pool S1（196 例）の 176 例（89.8%）に TEAE が認められ、発現率はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（116 例、81.7%）と 10mg/kg 群（120 例、82.8%）で同程度であった。「治験薬の投与中断に至った TEAE」を除くすべてのカテゴリで TEAE の発現率はロザノリキシズマブ 10mg/kg 群で高い傾向であった（ISS Table 6.1.1）。治験薬の投与中断に至った TEAE の発現率はサイクル 1 と比較して反復治療サイクルを通して明らかな傾向は認められず、それ以外のカテゴリの TEAE の発現率は反復治療サイクルを通しておおむね上昇しなかった（ISS Table 5.1.1）。概して、Pool S1 の各 TEAE カテゴリの発現率は、Pool S2 の治療期間中の TEAE の発現率と同程度であった（ISS Table 6.1.1 及び Table 6.1.2）。

Pool S3

Pool S2 と同様に、Pool S3 にも治療期間及び追跡調査期間のデータが含まれており、MG0004 試験のデータ（週 1 回の長期投与）が除外されているが、MG0004 試験から移行した被験者データも MG0007 試験のデータ（反復治療サイクル）から除外した。

全体として、Pool S3 の各カテゴリの安全性プロファイルは Pool S2 と同様であった（ISS Table 5.1.3 及び Table 5.2.3.1）。

間欠的期間に発現した non-TEAE の概要

Pool S2 の 188 例中 57 例（30.3%）に non-TEAE が 133 件認められた。このうち重篤な non-TEAE は 6 例に 11 件認められた（ISS Table 6.4.1）。

間欠的期間中に発現した死亡に至った事象は 2 例に発現した。このうち 1 例には、死亡に至った肺炎が治療期間中に発現し、死亡に至った non-TEAE がその後追加で発現した（2.1.5 項）。

2.1.2 比較的よくみられる有害事象

2.1.2.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験）

ロザノリキシズマブ群又はプラセボ群で 3 例以上に発現した TEAE（SS）を SOC 及び PT 別に表 2-4 に示した。多く認められた TEAE（SOC）は、「神経系障害」（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 57.8%、10mg/kg 群 47.8%及びプラセボ群 31.3%、以下同順）、「胃腸障害」（32.8%、30.4%及び 23.9%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（25.0%、39.1%及び 19.4%）、「感染症および寄生虫症」（15.6%、30.4%及び 19.4%）及び「筋骨格系および結合組織障害」（23.4%、18.8%及び 13.4%）であった。

ロザノリキシズマブ両群で多く認められた TEAE は、頭痛、下痢、発熱、悪心及び関節痛であった（表 2-4）。頭痛はすべての投与群で最も多く認められ、発現率はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 45.3%、10mg/kg 群で 37.7%及びプラセボ群で 19.4%であった。いずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められたそれ以外の TEAE は、筋肉痛、嘔吐、高血圧、上咽頭炎（いずれかのロザノリキシズマブ群）及び尿路感染（プラセボ群）であった。

多く認められた治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE の概要を MG0003 CSR Section 11.2.3 に示した。

表 2-4　SOC 及び PT 別の有害事象（ロザノリキシズマブ群又はプラセボ群で発現例数 3 例以上）－MG0003 試験（SS）

MedDRA (version 24.0) SOC PT	Placebo N=67 n (%) [#]	RLZ ≈7mg/kg N=64 n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg N=69 n (%) [#]	RLZ Total N=133 n (%) [#]
Any TEAE	45 (67.2) [191]	52 (81.3) [208]	57 (82.6) [266]	109 (82.0) [474]
胃腸障害	16 (23.9) [39]	21 (32.8) [40]	21 (30.4) [39]	42 (31.6) [79]
下痢	9 (13.4) [14]	16 (25.0) [18]	11 (15.9) [18]	27 (20.3) [36]
悪心	5 (7.5) [12]	5 (7.8) [7]	8 (11.6) [8]	13 (9.8) [15]
嘔吐	1 (1.5) [4]	2 (3.1) [4]	4 (5.8) [4]	6 (4.5) [8]
上腹部痛	2 (3.0) [4]	3 (4.7) [3]	2 (2.9) [2]	5 (3.8) [5]
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (19.4) [24]	16 (25.0) [24]	27 (39.1) [52]	43 (32.3) [76]
発熱	1 (1.5) [1]	8 (12.5) [10]	14 (20.3) [25]	22 (16.5) [35]
胸痛	0	2 (3.1) [2]	3 (4.3) [4]	5 (3.8) [6]
感染症および寄生虫症	13 (19.4) [16]	10 (15.6) [10]	21 (30.4) [24]	31 (23.3) [34]
上咽頭炎	3 (4.5) [4]	1 (1.6) [1]	5 (7.2) [5]	6 (4.5) [6]
尿路感染	4 (6.0) [4]	2 (3.1) [2]	2 (2.9) [2]	4 (3.0) [4]
口腔ヘルペス	0	0	3 (4.3) [3]	3 (2.3) [3]
傷害、中毒および処置合併症	5 (7.5) [10]	5 (7.8) [5]	4 (5.8) [6]	9 (6.8) [11]
転倒	3 (4.5) [3]	0	2 (2.9) [4]	2 (1.5) [4]
筋骨格系および結合組織障害	9 (13.4) [13]	15 (23.4) [30]	13 (18.8) [19]	28 (21.1) [49]
関節痛	2 (3.0) [2]	4 (6.3) [6]	5 (7.2) [5]	9 (6.8) [11]
筋肉痛	1 (1.5) [1]	2 (3.1) [9]	4 (5.8) [4]	6 (4.5) [13]
筋痙縮	1 (1.5) [1]	3 (4.7) [4]	0	3 (2.3) [4]
神経系障害	21 (31.3) [52]	37 (57.8) [70]	33 (47.8) [65]	70 (52.6) [135]
頭痛	13 (19.4) [31]	29 (45.3) [54]	26 (37.7) [52]	55 (41.4) [106]
重症筋無力症	3 (4.5) [3]	3 (4.7) [3]	3 (4.3) [3]	6 (4.5) [6]
傾眠	3 (4.5) [8]	1 (1.6) [1]	0	1 (0.8) [1]
腎および尿路障害	2 (3.0) [2]	1 (1.6) [2]	4 (5.8) [6]	5 (3.8) [8]
腎機能障害	0	0	3 (4.3) [3]	3 (2.3) [3]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (6.0) [6]	4 (6.3) [6]	7 (10.1) [7]	11 (8.3) [13]
口腔咽頭痛	1 (1.5) [1]	0	3 (4.3) [3]	3 (2.3) [3]
皮膚および皮下組織障害	4 (6.0) [4]	6 (9.4) [6]	11 (15.9) [12]	17 (12.8) [18]
発疹	0	3 (4.7) [3]	3 (4.3) [3]	6 (4.5) [6]
血管障害	1 (1.5) [1]	7 (10.9) [7]	6 (8.7) [8]	13 (9.8) [15]
高血圧	0	5 (7.8) [5]	0	5 (3.8) [5]

≈=approximate dose; [#]=number of individual occurrences of the TEAE; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT; N=total number of study participants in treatment group; PT=preferred term; RLZ=rozanolixizumab; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

Source: MG0003 CSR Table 9.1.2.1

2.1.2.2　統合データ

Pool S2

Pool S2 の 169 例（89.9%）に 1526 件の TEAE が認められた。TEAE の発現率はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（77.4%）と比較して 10mg/kg 群（91.6%）で高かったが、この差は特定の SOC で発現した TEAE によるものではなかった（表 2-5）。

全被験者で多く認められた TEAE（SOC）は、「神経系障害」（59.6%）、「感染症および寄生虫症」（45.2%）、「胃腸障害」（42.6%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（42.6%）であった（表 2-5）。ロザノリキシズマブ両群で多く認められた TEAE（PT）は、頭痛（全被験者

の 46.3%）、下痢（28.7%）、発熱（18.1%）、悪心（14.9%）、COVID-19（13.8%）、関節痛（11.2%）及び血中免疫グロブリン G 減少（10.6%）であった。

表 2-5　直近の投与量別のいずれかのロザノリキシズマブ群で発現率 5%以上の SOC 及び PT 別の有害事象並びにサイクルで調整した有害事象の発現率（Pool S2）

MedDRA (version 24.0) SOC PT	Statistic	RLZ ≈7mg/kg N=133 Sum of all cycles=315	RLZ ≈10mg/kg N=131 Sum of all cycles=363	RLZ Total N=188 Sum of all cycles=678
Any TEAE	n (%) [#] {100ER}	103 (77.4) [631] {196.8}	120 (91.6) [895] {249.6}	169 (89.9) [1526] {225.1}
胃腸障害	n (%) [#] {100ER}	41 (30.8) [105] {33.3}	54 (41.2) [142] {39.1}	80 (42.6) [247] {36.4}
下痢	n (%) [#] {100ER}	30 (22.6) [47] {14.9}	30 (22.9) [52] {14.3}	54 (28.7) [99] {14.6}
腹痛	n (%) [#] {100ER}	8 (6.0) [8] {2.5}	7 (5.3) [10] {2.8}	15 (8.0) [18] {2.7}
上腹部痛	n (%) [#] {100ER}	4 (3.0) [4] {1.3}	7 (5.3) [9] {2.5}	10 (5.3) [13] {1.9}
悪心	n (%) [#] {100ER}	13 (9.8) [21] {6.7}	19 (14.5) [26] {7.2}	28 (14.9) [47] {6.9}
嘔吐	n (%) [#] {100ER}	4 (3.0) [7] {2.2}	10 (7.6) [10] {2.8}	13 (6.9) [17] {2.5}
一般・全身障害および投与部位の状態	n (%) [#] {100ER}	39 (29.3) [82] {26.0}	56 (42.7) [114] {31.4}	80 (42.6) [196] {28.9}
無力症	n (%) [#] {100ER}	4 (3.0) [5] {1.6}	6 (4.6) [7] {1.9}	10 (5.3) [12] {1.8}
発熱	n (%) [#] {100ER}	14 (10.5) [24] {7.6}	24 (18.3) [41] {11.3}	34 (18.1) [65] {9.6}
インフルエンザ様疾患	n (%) [#] {100ER}	3 (2.3) [3] {1.0}	7 (5.3) [7] {1.9}	9 (4.8) [10] {1.5}
末梢性浮腫	n (%) [#] {100ER}	2 (1.5) [3] {1.0}	7 (5.3) [8] {2.2}	9 (4.8) [11] {1.6}
胸痛	n (%) [#] {100ER}	3 (2.3) [3] {1.0}	7 (5.3) [8] {2.2}	9 (4.8) [11] {1.6}
感染症および寄生虫症	n (%) [#] {100ER}	43 (32.3) [73] {22.5}	54 (41.2) [94] {26.4}	85 (45.2) [167] {24.6}
ＣＯＶＩＤ－１９	n (%) [#] {100ER}	11 (8.3) [12] {3.8}	15 (11.5) [16] {4.4}	26 (13.8) [28] {4.1}
口腔ヘルペス	n (%) [#] {100ER}	1 (0.8) [1] {0.3}	8 (6.1) [10] {2.8}	9 (4.8) [11] {1.6}
上咽頭炎	n (%) [#] {100ER}	6 (4.5) [11] {3.2}	8 (6.1) [8] {2.5}	13 (6.9) [19] {2.8}
上気道感染	n (%) [#] {100ER}	5 (3.8) [7] {2.2}	8 (6.1) [11] {3.0}	13 (6.9) [18] {2.7}
傷害、中毒および処置合併症	n (%) [#] {100ER}	13 (9.8) [17] {5.4}	18 (13.7) [26] {7.2}	28 (14.9) [43] {6.3}
転倒	n (%) [#] {100ER}	3 (2.3) [3] {1.0}	7 (5.3) [10] {2.8}	9 (4.8) [13] {1.9}
臨床検査	n (%) [#] {100ER}	14 (10.5) [23] {7.3}	35 (26.7) [67] {18.5}	47 (25.0) [90] {13.3}
血中免疫グロブリンG減少	n (%) [#] {100ER}	6 (4.5) [12] {3.8}	14 (10.7) [21] {5.8}	20 (10.6) [33] {4.9}
筋骨格系および結合組織障害	n (%) [#] {100ER}	33 (24.8) [57] {17.8}	33 (25.2) [56] {15.7}	59 (31.4) [113] {16.7}
関節痛	n (%) [#] {100ER}	9 (6.8) [12] {3.8}	12 (9.2) [14] {3.9}	21 (11.2) [26] {3.8}
筋肉痛	n (%) [#] {100ER}	2 (1.5) [9] {2.9}	8 (6.1) [8] {2.2}	10 (5.3) [17] {2.5}

表 2-5 直近の投与量別のいずれかのロザノリキシズマブ群で発現率 5%以上の SOC 及び PT 別の有害事象並びにサイクルで調整した有害事象の発現率（Pool S2）（続き）

MedDRA (version 24.0) SOC PT	Statistic	RLZ ≈7mg/kg N=133 Sum of all cycles=315	RLZ ≈10mg/kg N=131 Sum of all cycles=363	RLZ Total N=188 Sum of all cycles=678
神経系障害	n (%) [#] {100ER}	65 (48.9) [152] {46.3}	73 (55.7) [231] {65.3}	112 (59.6) [383] {56.5}
頭痛	n (%) [#] {100ER}	54 (40.6) [116] {35.9}	55 (42.0) [181] {50.7}	87 (46.3) [297] {43.8}
浮動性めまい	n (%) [#] {100ER}	1 (0.8) [1] {0.3}	9 (6.9) [9] {2.5}	10 (5.3) [10] {1.5}
重症筋無力症	n (%) [#] {100ER}	7 (5.3) [9] {2.9}	11 (8.4) [13] {3.6}	18 (9.6) [22] {3.2}
皮膚および皮下組織障害	n (%) [#] {100ER}	19 (14.3) [31] {9.8}	20 (15.3) [29] {8.0}	35 (18.6) [60] {8.8}
発疹	n (%) [#] {100ER}	5 (3.8) [9] {2.9}	6 (4.6) [8] {2.2}	11 (5.9) [17] {2.5}
血管障害	n (%) [#] {100ER}	8 (6.0) [8] {2.5}	19 (14.5) [25] {6.9}	26 (13.8) [33] {4.9}
高血圧	n (%) [#] {100ER}	5 (3.8) [5] {1.6}	7 (5.3) [9] {2.5}	12 (6.4) [14] {2.1}

≈=approximate dose; [#]=number of individual occurrences of the TEAE within the SOC/PT category for most recent dose; 100ER=number of TEAEs occurring in the respective dose divided by the sum of cycles from all study participants in the respective dose and multiplied by 100; COVID-19=coronavirus disease 2019; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within the SOC/PT category; N=number of study participants treated with exposure to the respective dose; PT=preferred term; RLZ=rozanolixizumab; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: Summary data and the 100ER are derived from a 'most recent dose' analysis (see 1.1.4.3.3 項 for further description of this analysis).

Source: ISS Table 6.2.2.1

全体として、多く認められた TEAE（SOC）の「神経系障害」、「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」を含む TEAE の発現率は、反復治療サイクルを通して上昇しなかった（ISS Table 5.2.2.1）。多く認められた TEAE（PT）の頭痛、下痢、発熱、悪心及び関節痛の発現率は反復治療サイクルを通して上昇しなかったが、血中免疫グロブリン G 減少の発現率は上昇傾向であった（表 2-6）。

頭痛、感染症及び胃腸障害に関連する TEAE については、それぞれ 2.1.7.2.1 項、2.1.7.2.2 項及び 2.1.7.2.4 項で更に検討した。

表 2-6　サイクル別、PT 別の有害事象（全ロザノリキシズマブ群、いずれかのサイクルで発現率 5%以上）（Pool S2）

MedDRA (version 24.0) PT	Cycle 1 RLZ Total N=188 n (%) [#]	Cycle 2 RLZ Total N=143 n (%) [#]	Cycle 3 RLZ Total N=113 n (%) [#]	Cycle 4 RLZ Total N=92 n (%) [#]	Cycle 5 RLZ Total N=63 n (%) [#]	Cycle 6 RLZ Total N=43 n (%) [#]	Cycle 7 RLZ Total N=24 n (%) [#]
Any TEAE	147 (78.2) [602]	100 (69.9) [308]	67 (59.3) [185]	53 (57.6) [193]	46 (73.0) [123]	28 (65.1) [73]	16 (66.7) [34]
頭痛	69 (36.7) [131]	34 (23.8) [59]	21 (18.6) [36]	16 (17.4) [38]	10 (15.9) [12]	9 (20.9) [13]	5 (20.8) [7]
下痢	36 (19.1) [48]	11 (7.7) [15]	7 (6.2) [9]	9 (9.8) [14]	7 (11.1) [9]	3 (7.0) [3]	1 (4.2) [1]
発熱	25 (13.3) [38]	9 (6.3) [10]	2 (1.8) [2]	5 (5.4) [7]	2 (3.2) [4]	3 (7.0) [4]	0
悪心	15 (8.0) [18]	9 (6.3) [10]	6 (5.3) [7]	4 (4.3) [7]	4 (6.3) [4]	0	0
関節痛	10 (5.3) [12]	4 (2.8) [4]	2 (1.8) [2]	6 (6.5) [6]	0	2 (4.7) [2]	0
重症筋無力症	9 (4.8) [9]	2 (1.4) [4]	2 (1.8) [2]	2 (2.2) [2]	4 (6.3) [5]	0	0
嘔吐	6 (3.2) [8]	2 (1.4) [2]	2 (1.8) [2]	1 (1.1) [1]	1 (1.6) [1]	1 (2.3) [1]	2 (8.3) [2]
ＣＯＶＩＤ－１９	4 (2.1) [5]	10 (7.0) [10]	5 (4.4) [5]	4 (4.3) [5]	1 (1.6) [1]	2 (4.7) [2]	0
血中免疫グロブリンＧ減少	4 (2.1) [4]	7 (4.9) [7]	5 (4.4) [7]	7 (7.6) [7]	5 (7.9) [5]	3 (7.0) [3]	0
上気道感染	3 (1.6) [3]	4 (2.8) [5]	1 (0.9) [1]	1 (1.1) [1]	4 (6.3) [5]	2 (4.7) [2]	1 (4.2) [1]

[#]=number of individual occurrences of the TEAE within the PT category and cycle; COVID-19=coronavirus disease 2019; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within the PT category and cycle; N=number of study participants treated with RLZ at least once; PT=preferred term; RLZ=rozanolixizumab; TEAE=treatment-emergent adverse event

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

Note: Data for each individual Cycle are derived from a 'by Cycle' analysis (see 1.1.4.3.3 項 for further description of this analysis).

Source: ISS Table 5.2.2.1

多く認められた TEAE を含む TEAE の発現率は、最初の 3 ヵ月以降安定しており、試験参加期間（治療期間、追跡調査期間及び間欠的期間）の延長により変化は認められなかった（表 2-7）。

表 2-7　試験参加期間別の SOC 及び PT 別有害事象（試験参加期間全体で発現率 2%以上）（Pool S2）

MedDRA (version 24.0) SOC PT	RLZ Total n (%) [#]					
	Entire period (Total) N=188	<3 months (<90 days) N=188	≥3 to <6 months (≥90 days to <180 days) N=176	≥6 to <9 months (≥180 days to <270 days) N=146	≥9 to <12 months (≥270 days to <360 days) N=135	≥12 months (≥360 days) N=101
Any TEAEs	156 (83.0) [1053]	132 (70.2) [481]	72 (40.9) [167]	54 (36.5) [141]	54 (40.0) [147]	40 (39.6) [117]
耳および迷路障害	4 (2.1) [4]	1 (0.5) [1]	0	2 (1.4) [2]	0	1 (1.0) [1]
耳痛	4 (2.1) [4]	1 (0.5) [1]	0	2 (1.4) [2]	0	1 (1.0) [1]
胃腸障害	71 (37.8) [201]	53 (28.2) [100]	18 (10.2) [28]	13 (8.8) [27]	14 (10.4) [29]	12 (11.9) [17]
下痢	54 (28.7) [99]	37 (19.7) [52]	11 (6.3) [13]	7 (4.7) [10]	8 (5.9) [14]	9 (8.9) [10]
悪心	28 (14.9) [47]	17 (9.0) [21]	7 (4.0) [8]	4 (2.7) [7]	6 (4.4) [8]	3 (3.0) [3]
腹痛	15 (8.0) [18]	5 (2.7) [7]	4 (2.3) [4]	3 (2.0) [3]	3 (2.2) [3]	1 (1.0) [1]
嘔吐	13 (6.9) [17]	7 (3.7) [9]	1 (0.6) [1]	2 (1.4) [2]	3 (2.2) [3]	2 (2.0) [2]
上腹部痛	10 (5.3) [13]	6 (3.2) [6]	1 (0.6) [1]	3 (2.0) [4]	1 (0.7) [1]	1 (1.0) [1]
腹部不快感	5 (2.7) [7]	3 (1.6) [5]	1 (0.6) [1]	1 (0.7) [1]	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	75 (39.9) [151]	50 (26.6) [85]	15 (8.5) [23]	10 (6.8) [12]	12 (8.9) [12]	13 (12.9) [19]
発熱	34 (18.1) [65]	27 (14.4) [42]	5 (2.8) [5]	3 (2.0) [4]	4 (3.0) [4]	5 (5.0) [10]
無力症	10 (5.3) [12]	6 (3.2) [8]	1 (0.6) [1]	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	1 (1.0) [1]
インフルエンザ様疾患	9 (4.8) [10]	5 (2.7) [5]	2 (1.1) [2]	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	1 (1.0) [1]
末梢性浮腫	9 (4.8) [11]	3 (1.6) [4]	4 (2.3) [4]	0	2 (1.5) [2]	1 (1.0) [1]
胸痛	9 (4.8) [11]	6 (3.2) [7]	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	2 (2.0) [2]
疲労	8 (4.3) [11]	3 (1.6) [5]	1 (0.6) [2]	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	2 (2.0) [2]
注射部位紅斑	5 (2.7) [13]	5 (2.7) [6]	1 (0.6) [6]	1 (0.7) [1]	0	0
末梢腫脹	4 (2.1) [4]	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (0.7) [1]	1 (1.0) [1]
注射部位内出血	4 (2.1) [4]	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]	0	0	1 (1.0) [1]
注射部位発疹	4 (2.1) [5]	3 (1.6) [3]	0	1 (0.7) [2]	0	0
疼痛	4 (2.1) [5]	2 (1.1) [3]	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0
感染症および寄生虫症	60 (31.9) [96]	24 (12.8) [26]	22 (12.5) [24]	13 (8.8) [14]	14 (10.4) [16]	13 (12.9) [16]
ＣＯＶＩＤ－１９	26 (13.8) [28]	4 (2.1) [5]	10 (5.7) [10]	5 (3.4) [5]	2 (1.5) [3]	5 (5.0) [5]
上咽頭炎	13 (6.9) [19]	6 (3.2) [6]	2 (1.1) [2]	5 (3.4) [6]	4 (3.0) [4]	1 (1.0) [1]
上気道感染	13 (6.9) [18]	4 (2.1) [4]	5 (2.8) [5]	1 (0.7) [1]	5 (3.7) [6]	2 (2.0) [2]

表 2-7　試験参加期間別の SOC 及び PT 別有害事象（試験参加期間全体で発現率 2%以上）（Pool S2）（続き）

MedDRA (version 24.0) SOC PT	RLZ Total n (%) [#]					
	Entire period (Total) N=188	<3 months (<90 days) N=188	≥3 to <6 months (≥90 days to <180 days) N=176	≥6 to <9 months (≥180 days to <270 days) N=146	≥9 to <12 months (≥270 days to <360 days) N=135	≥12 months (≥360 days) N=101
口腔ヘルペス	9 (4.8) [11]	4 (2.1) [4]	4 (2.3) [4]	0	1 (0.7) [1]	2 (2.0) [2]
尿路感染	7 (3.7) [11]	4 (2.1) [4]	1 (0.6) [1]	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	3 (3.0) [4]
帯状疱疹	4 (2.1) [4]	3 (1.6) [3]	1 (0.6) [1]	0	0	0
気管支炎	4 (2.1) [5]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	1 (1.0) [2]
傷害、中毒および処置合併症	15 (8.0) [21]	4 (2.1) [6]	5 (2.8) [5]	4 (2.7) [5]	4 (3.0) [5]	0
転倒	9 (4.8) [13]	3 (1.6) [5]	2 (1.1) [2]	3 (2.0) [4]	1 (0.7) [2]	0
挫傷	4 (2.1) [4]	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]	0	1 (0.7) [1]	0
皮膚擦過傷	4 (2.1) [4]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.7) [1]	2 (1.5) [2]	0
臨床検査	29 (15.4) [46]	9 (4.8) [9]	8 (4.5) [10]	10 (6.8) [12]	8 (5.9) [11]	4 (4.0) [4]
血中免疫グロブリンG減少	20 (10.6) [33]	5 (2.7) [5]	7 (4.0) [9]	7 (4.7) [8]	8 (5.9) [8]	3 (3.0) [3]
リンパ球数減少	8 (4.3) [9]	1 (0.5) [1]	0	4 (2.7) [4]	2 (1.5) [3]	1 (1.0) [1]
インターフェロンγ応答測定陽性	4 (2.1) [4]	3 (1.6) [3]	1 (0.6) [1]	0	0	0
代謝および栄養障害	10 (5.3) [12]	5 (2.7) [6]	1 (0.6) [1]	2 (1.4) [2]	1 (0.7) [1]	2 (2.0) [2]
食欲減退	6 (3.2) [8]	5 (2.7) [6]	1 (0.6) [1]	0	1 (0.7) [1]	0
高コレステロール血症	4 (2.1) [4]	0	0	2 (1.4) [2]	0	2 (2.0) [2]
筋骨格系および結合組織障害	47 (25.0) [87]	29 (15.4) [46]	7 (4.0) [9]	8 (5.4) [9]	11 (8.1) [12]	9 (8.9) [11]
関節痛	21 (11.2) [26]	12 (6.4) [14]	2 (1.1) [2]	5 (3.4) [5]	3 (2.2) [3]	2 (2.0) [2]
筋肉痛	10 (5.3) [17]	7 (3.7) [14]	0	1 (0.7) [1]	0	2 (2.0) [2]
四肢痛	9 (4.8) [9]	4 (2.1) [4]	1 (0.6) [1]	1 (0.7) [1]	2 (1.5) [2]	1 (1.0) [1]
背部痛	8 (4.3) [10]	2 (1.1) [2]	3 (1.7) [4]	1 (0.7) [1]	2 (1.5) [2]	1 (1.0) [1]
頚部痛	7 (3.7) [10]	4 (2.1) [4]	1 (0.6) [1]	0	2 (1.5) [2]	2 (2.0) [3]
筋痙縮	5 (2.7) [10]	3 (1.6) [4]	1 (0.6) [1]	1 (0.7) [1]	2 (1.5) [2]	2 (2.0) [2]
筋力低下	4 (2.1) [5]	3 (1.6) [4]	0	0	1 (0.7) [1]	0
神経系障害	107 (56.9) [362]	86 (45.7) [174]	35 (19.9) [54]	25 (16.9) [48]	23 (17.0) [50]	21 (20.8) [36]
頭痛	87 (46.3) [297]	72 (38.3) [144]	30 (17.0) [47]	17 (11.5) [37]	17 (12.6) [40]	17 (16.8) [29]
重症筋無力症	18 (9.6) [22]	9 (4.8) [9]	2 (1.1) [2]	2 (1.4) [3]	3 (2.2) [5]	3 (3.0) [3]
浮動性めまい	10 (5.3) [10]	4 (2.1) [4]	1 (0.6) [1]	2 (1.4) [2]	2 (1.5) [2]	1 (1.0) [1]

表 2-7　試験参加期間別の SOC 及び PT 別有害事象（試験参加期間全体で発現率 2%以上）（Pool S2）（続き）

MedDRA (version 24.0) SOC PT	RLZ Total n (%) [#]					
	Entire period (Total) N=188	<3 months (<90 days) N=188	≥3 to <6 months (≥90 days to <180 days) N=176	≥6 to <9 months (≥180 days to <270 days) N=146	≥9 to <12 months (≥270 days to <360 days) N=135	≥12 months (≥360 days) N=101
片頭痛	5 (2.7) [8]	4 (2.1) [6]	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0
傾眠	4 (2.1) [5]	2 (1.1) [2]	0	1 (0.7) [1]	0	2 (2.0) [2]
失神	4 (2.1) [4]	1 (0.5) [1]	0	3 (2.0) [3]	0	0
坐骨神経痛	4 (2.1) [4]	0	2 (1.1) [2]	0	1 (0.7) [1]	1 (1.0) [1]
重症筋無力症クリーゼ	4 (2.1) [4]	2 (1.1) [2]	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0
感覚鈍麻	4 (2.1) [4]	3 (1.6) [3]	1 (0.6) [1]	0	0	0
錯感覚	4 (2.1) [4]	3 (1.6) [3]	1 (0.6) [1]	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (10.6) [30]	9 (4.8) [10]	7 (4.0) [7]	4 (2.7) [4]	2 (1.5) [2]	6 (5.9) [7]
咳嗽	8 (4.3) [8]	2 (1.1) [2]	3 (1.7) [3]	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	1 (1.0) [1]
口腔咽頭痛	8 (4.3) [13]	4 (2.1) [4]	3 (1.7) [3]	2 (1.4) [2]	0	4 (4.0) [4]
呼吸困難	7 (3.7) [9]	3 (1.6) [4]	1 (0.6) [1]	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	1 (1.0) [2]
皮膚および皮下組織障害	19 (10.1) [29]	10 (5.3) [12]	4 (2.3) [4]	4 (2.7) [6]	2 (1.5) [5]	2 (2.0) [2]
発疹	11 (5.9) [17]	6 (3.2) [6]	1 (0.6) [1]	3 (2.0) [5]	1 (0.7) [4]	1 (1.0) [1]
そう痒症	5 (2.7) [5]	2 (1.1) [2]	2 (1.1) [2]	0	0	1 (1.0) [1]
紅斑	4 (2.1) [7]	2 (1.1) [4]	1 (0.6) [1]	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	0
血管障害	12 (6.4) [14]	6 (3.2) [6]	2 (1.1) [2]	0	3 (2.2) [4]	2 (2.0) [2]
高血圧	12 (6.4) [14]	6 (3.2) [6]	2 (1.1) [2]	0	3 (2.2) [4]	2 (2.0) [2]

[#]=number of individual occurrences of the TEAE within the category occurring during the time in studies interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of study participants at risk within a particular time in study interval reporting at least 1 TEAE within the adverse events category during the time in studies interval; N=number of study participants at risk within a particular time in study interval; PT=preferred term; RLZ=rozanolixizumab; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: Exposure by time in studies is described in 1.1.4.1 項.

Source: ISS Table 6.3.3.2

Pool S1

Pool S1（196 例）の 176 例（89.8%）に 1394 件の TEAE が認められた（ISS Table 6.2.1.1）。Pool S1 の安全性プロファイルは Pool S2 と同様であった。Pool S1 の全被験者で多く認められた TEAE（SOC）は、「神経系障害」（108 例、55.1%）、「胃腸障害」（86 例、43.9%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（85 例、43.4%）及び「感染症および寄生虫症」（73 例、37.2%）であった。Pool S1 の全被験者で多く認められた TEAE（PT）は、頭痛（94 例、48.0%）、下痢（57 例、29.1%）、発熱（35 例、17.9%）、悪心（30 例、15.3%）及び血中免疫グロブリン G 減少（24 例、12.2%）であり、Pool S2 での発現率と同程度であった。

多く認められた TEAE（SOC）並びに頭痛、下痢、発熱及び悪心の発現率は、反復治療サイクルを通して上昇しなかったが、血中免疫グロブリン G 減少の発現率は上昇傾向であった（ISS Table 5.2.1.1）。

間欠的期間に発現した non-TEAE

Pool S2 の 188 例中 57 例（30.3%）に non-TEAE が 133 件認められた。これらの事象を ISS Table 6.4.2.1 に要約した。

2.1.3 高度の有害事象

2.1.3.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験）

MG0003 試験のすべての投与群で認められたほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった（MG0003 CSR Table 9.1.4）。高度の TEAE の発現率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（3 例、4.7%）及びプラセボ群（3 例、4.5%）と比較して 10mg/kg 群（13 例、18.8%）で高かった（表 2-1）。最も多く認められた高度の TEAE（SOC）は「神経系障害」であった。この SOC に該当する高度の TEAE で最も多く認められた頭痛の発現率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（1 例、1.6%）と比較して 10mg/kg 群（6 例、8.7%）で高かった。プラセボ群では高度の頭痛は認められなかった。頭痛以外でロザノリキシズマブ 7mg/kg 群又は 10mg/kg 群に 2 例以上に認められた高度の TEAE は、下痢［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 0 例、10mg/kg 群 2 例（2.9%）及びプラセボ群 0 例、以下同順］及び重症筋無力症［1 例（1.6%）、2 例（2.9%）及び 1 例（1.5%）］であった。高度の TEAE を MG0003 CSR Table 9.1.3 に要約した。

2.1.3.2 統合データ

Pool S2

Pool S2 で 50 例（26.6%）に高度の TEAE が認められた（表 2-8）。高度の TEAE の発現率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（12 例、9.0%）と比較して 10mg/kg 群（39 例、29.8%）で高かった。全被験者で多く認められた高度の TEAE は重症筋無力症（5.9%）及び頭痛（4.3%）であった。ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群と 7mg/kg 群の差は、主に TEAE（SOC）の「神経系障害」［19 例（14.5%）に対し 5 例（3.8%）］、特に頭痛［7 例（5.3%）に対し 1 例（0.8%）］並びに MG の悪化関連事象である重症筋無力症［7 例（5.3%）に対し 4 例（3.0%）］及び重症筋無力症クリーゼ［4 例（3.1%）に対し 0 例］によるものであった。

高度の TEAE の発現率は SOC「感染症および寄生虫症」に該当する TEAE を含め（ISS Table 5.2.2.2）、反復治療サイクルを通して上昇しなかった（表 2-8）。

表 2-8　PT 別の高度の有害事象（全ロザノリキシズマブ群で発現例数 2 例以上、サイクルで調整した有害事象発現率）（Pool S2）

MedDRA (version 24.0) PT	All Cycles Sum of cycles=678 RLZ Total N=188 n (%) [#] {100ER}	Cycle 1 RLZ Total N=188 n (%) [#]	Cycle 2 RLZ Total N=143 n (%) [#]	Cycle 3 RLZ Total N=113 n (%) [#]	Cycle 4 RLZ Total N=92 n (%) [#]	Cycle 5 RLZ Total N=63 n (%) [#]	Cycle 6 RLZ Total N=43 n (%) [#]	Cycle 7 RLZ Total N=24 n (%) [#]
Any severe TEAE	50 (26.6) [76] {11.2}	23 (12.2) [27]	9 (6.3) [10]	6 (5.3) [9]	8 (8.7) [18]	8 (12.7) [10]	2 (4.7) [2]	0
頭痛	8 (4.3) [8] {1.2}	7 (3.7) [7]	0	0	0	0	1 (2.3) [1]	0
重症筋無力症	11 (5.9) [13] {1.9}	5 (2.7) [5]	1 (0.7) [1]	2 (1.8) [2]	1 (1.1) [1]	3 (4.8) [4]	0	0
下痢	2 (1.1) [2] {0.3}	2 (1.1) [2]	0	0	0	0	0	0
重症筋無力症クリーゼ	4 (2.1) [4] {0.6}	1 (0.5) [1]	2 (1.4) [2]	1 (0.9) [1]	0	0	0	0
リンパ球減少症	2 (1.1) [3] {0.4}	1 (0.5) [1]	1 (0.7) [2]	0	0	0	0	0
腎結石症	2 (1.1) [2] {0.3}	1 (0.5) [1]	0	0	0	0	1 (2.3) [1]	0
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (1.1) [2] {0.3}	0	1 (0.7) [1]	0	1 (1.1) [1]	0	0	0
血中免疫グロブリンＧ減少	4 (2.1) [5] {0.7}	0	0	1 (0.9) [1]	3 (3.3) [3]	1 (1.6) [1]	0	0

[#]=number of individual occurrences of the severe TEAE within the PT category and cycle; 100ER=number of severe TEAEs occurring in the respective cycle treatment group divided by the sum of cycles from all study participants in the respective cycle treatment group and multiplied by 100; COVID-19=coronavirus disease 2019; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of study participants reporting at least 1 severe TEAE within the PT category and cycle; N=number of study participants treated with RLZ at least once; PT=preferred term; RLZ=rozanolixizumab; TEAE=treatment-emergent adverse event

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

Note: Summary data and the 100ER in the ‘Sum of Cycles’ column are derived from a ‘most recent dose’ analysis. Data for each individual Cycle are derived from a ‘by Cycle’ analysis. Therefore, the number of events presented by Cycle may not equal the number of events occurring in All Cycles (see 1.1.4.3.3 項 for further description of these analyses).

Source: ISS Table 5.2.2.2 and Table 6.2.2.2

Pool S1

Pool S1（196 例）で高度の TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（142 例）の 13 例（9.2%）及び 10mg/kg 群（145 例）の 29 例（20.0%）を含む 41 例（20.9%）に認められた（ISS Table 6.2.1.2）。Pool S2 と同様に、Pool S1 で多く認められた高度の TEAE は頭痛（12 例、6.1%）及び重症筋無力症（5 例、2.6%）であった。高度の TEAE の発現率はサイクル 1 と比較して反復治療サイクルを通して上昇しなかった（ISS Table 5.2.1.2）。

間欠的期間に発現した高度の non-TEAE

全体として、高度の non-TEAE は少なかった（Pool S2 の 188 例中 6 例、3.2%）。高度の non-TEAE を ISS Table 6.4.2.2 に要約した。

2.1.4 副作用

ロザノリキシズマブとの関連に合理的な可能性があり、副作用と考えられる TEAE を特定するため、二重盲検プラセボ対照試験の MG0003 試験（MG0003 CSR Table 9.2.1 及び Table 9.1.2.1）で認められた TEAE について、以下のパラメータを考慮したメディカルレビューを実施した。

- ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群又は 10mg/kg 群で発現率 5%以上かつ、プラセボ群と比較して発現率が 2%以上高い TEAE
- PT レベルでは上記の基準を満たさなかったが、HLT レベルではプラセボと比較して明らかに発現率が高い TEAE（同義語及び関連用語を考慮）

また、Pool S1 及び S2 を用いて、1 サイクル以上の治療サイクルによるロザノリキシズマブの潜在的な副作用を特定した。以下の戦略に従って TEAE のメディカルレビューを実施した。

- 作用機序若しくはクラスエフェクトに基づき生物学的に妥当性がある TEAE、又は非臨床データに基づき予測できる TEAE
- 二重盲検プラセボ対照試験で治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された最も発現率が高い事象かつ、上記の検索アルゴリズムで特定されなかった TEAE

また、TEAE と共に、MG を対象とした第 III 相試験で収集された他の安全性データ（臨床検査値、バイタルサイン、心電図結果、免疫原性及び身体検査）も解析し、潜在的な副作用を特定した。この詳細なレビューの一環として、ロザノリキシズマブの薬理学的特徴、作用機序及び非臨床の安全性データに加え、同様の作用機序を有する他の化合物から得られたエビデンス及び一般的に薬物誘発性である医学的に重要な事象についても検討した。また、他の適応症を対象としたロザノリキシズマブのデータも検討した。

表 2-9 に示した副作用の発現率は、二重盲検プラセボ対照試験の MG0003 試験のデータセットに基づいている。個々の PT に加え、以下のグループ用語を用いた。

- 「頭痛」：MedDRA 高位グループ語（HLGT）の「頭痛」に基づき、PT の頭痛及び片頭痛を含む

- 「上気道感染」：MedDRA HLT の「上気道感染」に基づき、PT の上咽頭炎、上気道感染、鼻炎及び副鼻腔炎を含む
- 「単純ヘルペス感染」：MedDRA PT の単純ヘルペス及び口腔ヘルペスを含む
- 「発疹」：MedDRA HLT の「発疹および皮疹 NEC（他に分類されない）」に基づき、PT の発疹、丘疹性皮疹及び紅斑性皮疹を含む
- 「注射部位反応」：MedDRA HLT の「注射部位反応」及び「注入部位反応」に基づき、PT の注射部位発疹、注射部位反応、注射部位紅斑、注射部位炎症、注射部位不快感、注入部位紅斑、注入部位疼痛及び注射部位蕁麻疹を含む（PT の注入部位内出血は除外）

表 2-9　副作用 – MG0003 試験（SS）

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

≈=approximate dose; ADR=adverse drug reaction; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of study participants reporting at least 1 ADR Term; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; SOC=system organ class; SS=Safety Set
a Injection site reactions include: Injection site rash, injection site reaction, injection site erythema, injection site inflammation, injection site discomfort, infusion site erythema, infusion site pain, and injection site urticaria.
b Upper respiratory tract infections include: Nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, rhinitis, and sinusitis.
c Herpes simplex infections includes: Herpes simplex and oral herpes
d Headache includes: Headache and migraine.
e Rash includes: Rash, rash papular, and rash erythematous.
Source: ISS Table 7.5.1

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

- 無菌性髄膜炎（2.1.7.2.2 項）

副作用の基準に該当するが副作用としなかった有害事象

高血圧（PT）

高血圧の TEAE がロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 5 例（7.8%）に認められ、10mg/kg 群及びプラセボ群では認められなかった（MG0003 CSR Table 9.1.2.1）。これら 5 例の TEAE は、メディカルレビューの結果、副作用と判断されなかった。副作用としなかった理由は、1 例でいずれの評価時点においても血圧が 120/70mmHg を超えていなかった、1 例で高血圧の既往歴が確認された、2 例でスクリーニング時及び／又はベースライン時の血圧が 140/90mmHg 以上、1 例（ベースライン時の血圧 128/78mmHg）で TEAE 発現時の血圧のピーク値が 131/86mmHg であり、3 例では治験薬投与前から高血圧を有していたことが示唆されたためであった（MG0003 CSR Listing 7.2.1、Listing 9.1.1 及び Listing 2.2.1）。

2.1.5 死亡

死亡に至った AE の個別の詳細な経過の参照先を 7.5 項に示した。

全体で 5 例の死亡が報告され、4 例はデータカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）前、1 例はデータカットオフ後に死亡した。データカットオフ前に死亡した 4 例のうち、2 例に死亡に至った TEAE、1 例に死亡に至った TEAE 及び死亡に至った non-TEAE、1 例に死亡に至った non-TEAE が認められた（ISS Table 6.1.2 及び Table 6.4.1）。すべての死亡は MG0007 試験で認められた。

これらの死亡に至った AE の概要を表 2-10 に示した。

表 2-10　死亡に至った有害事象の一覧

Study/ Narrative ID	MG0007 treatment at time of death	Days since 1st RLZ infusion[a]/ Days since most recent RLZ infusion[b]	Preferred term	Comment
TEAEs with a fatal outcome occurring during the Treatment or Follow-up Periods				
MG0007/ MG0007-[redacted] study narrative	Cycle 1 ≈10mg/kg/ Treatment Period	103 days/ 5 days	ＣＯＶＩＤ－１９ (TEAE)	4[redacted]-year-old female study participant not vaccinated against COVID-19 and with a BMI of 35kg/m^2. MG0003 treatment group: RLZ 10mg/kg In MG0007: study participant was hospitalized and subsequently died 18 days after the first dose of RLZ. It was unknown if an autopsy was performed. The investigator and sponsor assessed the event as not related to RLZ.
MG0007/ MG0007-[redacted] study narrative	Cycle 3 ≈10mg/kg/ Treatment Period	145 days/ 2 days	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎 (TEAE) 呼吸不全 (TEAE)	5[redacted]-year-old male study participant with relevant medical history of lung disease, hypertension and a BMI of 36.7kg/m^2, was not vaccinated against COVID-19. MG0003 treatment group: placebo In MG0007: study participant was hospitalized with COVID-19 pneumonia, developed respiratory failure due to COVID-19 pneumonia and died. An autopsy was not performed. The investigator and sponsor assessed the event as not related to RLZ.
MG0007/ MG0007-[redacted] study narrative	Cycle 2 ≈7mg/kg/ Follow-up Period (TEAE) and Intermittent (non-TEAEs)	210 days/ 57 days	肺炎 (TEAE) 急性腎障害 (non-TEAE) 急性呼吸不全 (non-TEAE) 心不全 (non-TEAE) 急性呼吸窮迫症候群 (non-TEAE)	6[redacted]-year-old male study participant with relevant medical history of diabetes, atrial fibrillation, obesity (BMI of 31.4 kg/m^2) ex-smoker. Relevant concomitant medications included prednisolone, mycophenolate mofetil, and amiodarone. MG0003 treatment group: placebo. In MG0007: study participant was hospitalized for serious TEAE of multifocal pneumonia (amiodarone-induced lung toxicity was mentioned as differential diagnosis for the possible pulmonary fibrosis noted on CT scan). Subsequently participant developed acute respiratory failure, acute kidney injury, heart failure, and acute respiratory distress syndrome (all serious non-TEAEs). All events were considered fatal by the investigator. With the exception of acute respiratory failure, the investigator assessed all SAEs as unrelated to RLZ. The investigator assessed the event of acute respiratory failure as related to amiodarone. The sponsor could not exclude a causal association between pneumonia and RLZ, and assessed other events as not related to RLZ
Non-TEAE with a fatal outcome occurring during the Intermittent Periods				
MG0007/ MG0007-[redacted] study narrative	Intermittent Period	428 days/ 326 days	心筋梗塞 (non-TEAE)	6[redacted]-year-old male study participant with relevant medical history of type 2 diabetes mellitus and morbid obesity (BMI of 33.6kg/m^2) MG0003 treatment group: RLZ 10mg/kg MG0004 treatment group: RLZ 10mg/kg (~15 weeks in MG0004.) In MG0007: Participant enrolled in MG0007 but withdrew from the study due to lack of efficacy. 326 days after the last dose, the participant died due to myocardial infarction. An autopsy was not performed. The investigator and the sponsor assessed the event of myocardial infarction as not related to treatment with RLZ.

表 2-10　死亡に至った有害事象の一覧（続き）

Study/ Narrative ID	MG0007 treatment at time of death	Days since 1st RLZ infusion[a]/ Days since most recent RLZ infusion[b]	Preferred term	Comment
TEAEs with a fatal outcome after data cut-off (08 Jul 2022)				
MG0007/ MG0007-[redacted] additional study narrative	≈10mg/kg Follow-up Period (TEAE)	478 days/ 51 days	循環虚脱 (TEAE)	8[redacted]-year-old male study participant with relevant medical history of poorly controlled type 2 diabetes mellitus, myocardial infarction, arrythmia, hypercholesterolemia, aortic aneurysm, and with a BMI of 28.1 kg/m^2. MG0003 treatment group: RLZ ≈10mg/kg. MG0007: based on the information provided in CIOMS, the study participant developed fatal circulatory failure (reported as circulatory arrest) while being admitted to hospital for breathing difficulties and chest pain. It is currently unknown if an autopsy was performed. The investigator and sponsor assessed the event of circulatory failure as not related to RLZ. Previously, the study participant was hospitalized with severe endocarditis (reported as infective endocarditis with Enterococcus faecalis growing in a blood culture). The participant was also diagnosed with COVID-19. The outcome of endocarditis and COVID-19 was recovered.

≈=approximate dose; BMI=body mass index; CIOMS=Council for International Organizations of Medical Sciences; COVID-19=coronavirus disease 2019; CT=computed tomography; non-TEAE=any adverse events occurring ≥8 weeks after the last infusion and prior to the next Treatment Cycle (the Intermittent Period); RLZ=rozanolixizumab; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event

a The number of days between the first RLZ infusion in MG0003 or MG0007 and the event onset date +1 day

b The number of days between the most recent RLZ infusion in MG0007 (or MG0004 for participant [redacted]) and the event onset date +1 day

Data sources: MG0003 CSR Listing 5.1.1 and Listing 8.1.2, MG0007 Interim CSR Section 8.3, Listing 5.1.1, Listing 5.3.1, and Listing 7.1.7

2.1.6 その他の重篤な有害事象

個別の重篤な TEAE の詳細な経過の参照先を 7.5 項に示した。

2.1.6.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験）

重篤な TEAE の発現率は低く、投与群間で同程度であった［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 5 例（7.8%）、10mg/kg 群 7 例（10.1%）及びプラセボ群 6 例（9.0%）、以下同順］（表 2-11）。多く認められた重篤な TEAE は、MG の悪化に関連する事象であり、重症筋無力症［1 例（1.6%）、2 例（2.9%）及び 1 例（1.5%）］及び重症筋無力症クリーゼ［0 例、0 例及び 2 例（3.0%）］であった。

治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な TEAE の発現率は、投与群間で同程度であった［3 例（4.7%）、2 例（2.9%）及び 1 例（1.5%）］（MG0003 CSR Table 9.1.12）。これらの事象を MG0003 CSR Section 11.4 に示した。

表 2-11　SOC 及び PT 別の重篤な有害事象 – MG0003 試験（SS）

MedDRA (version 24.0) SOC PT	Placebo N=67 n (%) [#]	RLZ ≈7mg/kg N=64 n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg N=69 n (%) [#]	RLZ Total N=133 n (%) [#]
Any serious TEAE	6 (9.0) [6]	5 (7.8) [7]	7 (10.1) [8]	12 (9.0) [15]
胃腸障害	0	2 (3.1) [2]	0	2 (1.5) [2]
胃炎	0	1 (1.6) [1]	0	1 (0.8) [1]
嘔吐	0	1 (1.6) [1]	0	1 (0.8) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.8) [1]
胸痛	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.8) [1]
感染症および寄生虫症	1 (1.5) [1]	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (1.5) [1]	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.5) [1]	0	0	0
胸椎骨折	1 (1.5) [1]	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.5) [1]	1 (1.6) [2]	0	1 (0.8) [2]
関節痛	0	1 (1.6) [2]	0	1 (0.8) [2]
筋力低下	1 (1.5) [1]	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.8) [1]
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.8) [1]
神経系障害	3 (4.5) [3]	2 (3.1) [2]	3 (4.3) [3]	5 (3.8) [5]
頭痛	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.8) [1]
重症筋無力症	1 (1.5) [1]	1 (1.6) [1]	2 (2.9) [2]	3 (2.3) [3]
重症筋無力症クリーゼ	2 (3.0) [2]	0	0	0
痙攣発作	0	1 (1.6) [1]	0	1 (0.8) [1]
製品の問題	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.8) [1]
医療機器位置異常	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.8) [1]
腎および尿路障害	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.8) [1]
腎結石症	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.8) [1]
生殖系および乳房障害	0	1 (1.6) [1]	0	1 (0.8) [1]
子宮頚部上皮異形成	0	1 (1.6) [1]	0	1 (0.8) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.8) [1]
急性呼吸不全	0	0	1 (1.4) [1]	1 (0.8) [1]

≈=approximate dose; [#]=number of individual occurrences of the TEAE; COVID-19=coronavirus disease 2019; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of study participants reporting at least 1 serious TEAE within SOC/PT; N=total number of study participants in treatment group; PT=preferred term; RLZ=rozanolixizumab; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Source: MG0003 CSR Table 9.1.11

2.1.6.2　統合データ

Pool S2

Pool S2 で 42 例（22.3%）に 56 件の重篤な TEAE が認められた（表 2-12）。全被験者で多く認められた重篤な TEAE（SOC）は、「神経系障害」（19 例、10.1%）、「感染症および寄生虫症」（8 例、4.3%）及び「胃腸障害」（5 例、2.7%）であった。2 例以上に認められた重篤な TEAE（PT）は、重症筋無力症（12 例、6.4%）、重症筋無力症クリーゼ（4 例、2.1%）及び COVID-19（3 例、1.6%）のみであった。重篤な TEAE の発現率はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（14 例、10.5%）と比較して、10mg/kg 群（29 例、22.1%）で高かったが、この差は主に重篤な TEAE の重症筋無力症［4 例（3.0%）に対し 8 例（6.1%）］、重症筋無力症クリーゼ［0 例に対し 4 例（3.1%）］及び 1 件のみ発現した重篤な TEAE が高用量群でより多かったことによるものであった。

亜急性皮膚エリテマトーデス（SCLE）が 1 件認められた。本被験者は、MG0003 試験及び MG0004 試験の両試験でロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当を投与され、関節リウマチの既往歴、並

びに皮膚病変及びエリテマトーデスの評価を有していた。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当の最終投与後 30 日に、重篤及び高度の SCLE を発現した。MG0003 試験で非重篤な軽度の発疹が認められ、発疹は MG0004 試験で更に軽度で間欠的な TEAE であるそう痒症が報告された時点で継続中であった。MG0007 試験で被験者は、発疹の悪化（複数件の TEAE が報告された）が認められ、サイクル 3 の期間中、ロザノリキシズマブ最終投与後 11 日に、SCLE と診断された。被験者は重篤な TEAE から回復し、本事象は治験責任医師によりロザノリキシズマブと関連ありと判断された。ロザノリキシズマブの投与は中止され、被験者は試験を中止した（MG0007-40155-01416 study narrative）。

重篤な TEAE の発現率はサイクル 1 と比較して、反復治療サイクルを通して上昇しなかった。データカットオフ時点で、サイクル 6 及び 7 で重篤な TEAE は認められなかった（表 2-12）。

表 2-12　治療サイクル別及び PT 別の重篤な有害事象（全ロザノリキシズマブ群で 2 例以上）並びにサイクルで調整した有害事象の発現率（Pool S2）

MedDRA (version 24.0) PT	All Cycles Sum of cycles=678 RLZ Total N=188 n (%) [#] {100ER}	Cycle 1 RLZ Total N=188 n (%) [#]	Cycle 2 RLZ Total N=143 n (%) [#]	Cycle 3 RLZ Total N=113 n (%) [#]	Cycle 4 RLZ Total N=92 n (%) [#]	Cycle 5 RLZ Total N=63 n (%) [#]	Cycle 6 RLZ Total N=43 n (%) [#]	Cycle 7 RLZ Total N=24 n (%) [#]
Any serious TEAE	42 (22.3) [56] {8.3}	20 (10.6) [24]	9 (6.3) [13]	5 (4.4) [6]	5 (5.4) [6]	6 (9.5) [7]	0	0
重症筋無力症	12 (6.4) [16] {2.4}	5 (2.7) [5]	2 (1.4) [4]	2 (1.8) [2]	1 (1.1) [1]	3 (4.8) [4]	0	0
重症筋無力症クリーゼ	4 (2.1) [4] {0.6}	1 (0.5) [1]	2 (1.4) [2]	1 (0.9) [1]	0	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (1.6) [3] {0.4}	1 (0.5) [1]	1 (0.7) [1]	0	1 (1.1) [1]	0	0	0

[#]=number of individual occurrences of the serious TEAE within PT category and cycle; 100ER=number of serious TEAEs occurring in the respective cycle treatment group divided by the sum of cycles from all study participants in the respective cycle treatment group and multiplied by 100; COVID-19=coronavirus disease 2019; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of study participants reporting at least 1 serious TEAE within the PT category and cycle; N=number of study participants treated with RLZ at least once; PT=preferred term; RLZ=rozanolixizumab; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: Summary data and the 100ER in the in the ‘Sum of Cycles’ column are derived from a ‘most recent dose’ analysis. Data for each individual Cycle are derived from a ‘by Cycle’ analysis. Therefore, the number of events presented by Cycle may not equal the number of events occurring in All Cycles (see 1.1.4.3.3 項 for further description of these analyses).

Source: ISS Table 5.2.2.3 and Table 6.2.2.3

Pool S1

Pool S1（196 例）で重篤な TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 142 例中 8 例（5.6%）及び 10mg/kg 群 145 例中 14 例（9.7%）の計 22 例（11.2%）に 27 件認められた（ISS Table 6.2.1.3）。Pool S2 と同様に、Pool S1 で多く認められた重篤な TEAE は重症筋無力症（5 例、2.6%）及び COVID-19（3 例、1.5%）であった。重症筋無力症クリーゼが 1 例（0.5%）に認められた。また、Pool S1 で心膜炎が 1 例（0.5%）に認められた（本事象は Pool S2 には含まれていない）。重篤な TEAE の発現率は、サイクル 1 と比較して、反復治療サイクルにより上昇しなかった（ISS Table 5.2.1.3）。

間欠的期間に発現した重篤な non-TEAE

Pool S2 の 6 例（3.2%）に重篤な non-TEAE が認められた。重篤な non-TEAE は、2 例（1.1%）に認められた重症筋無力症を除き、すべて 1 例のみの発現であった（ISS Table 6.4.2.3）。

2.1.7 その他の重要な有害事象

2.1.7.1 中止に至った有害事象

2.1.7.1.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験）

試験中止及び治験薬の投与中止に至った有害事象

試験中止及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は低かった（表 2-1）。試験中止に至った TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の 2 例（3.1%）に関節痛及び頭痛、10mg/kg 群の 5 例（7.2%）に 6 件の TEAE［下痢、上腹部痛、嘔吐、医療機器（気管プロテーゼ）位置異常、そう痒症及び遠隔転移を伴う扁平上皮癌］、並びにプラセボ群の 2 例（3.0%）に重症筋無力症及び重症筋無力症クリーゼが認められた（MG0003 CSR Table 9.1.13 及び Listing 7.1.2）。

試験中止に至った TEAE には治験薬の投与中止に至った TEAE が含まれる（MG0003 CSR Table 9.1.14）。

治験薬の投与中断に至った有害事象

治験薬の投与中断に至った TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の 3 例（4.7%）、10mg/kg 群の 6 例（8.7%）に 7 件、及びプラセボ群の 1 例（1.5%）に認められた。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群で最も多く認められた治験薬の投与中断に至った TEAE（SOC）は「感染症および寄生虫症」であった［それぞれ、2 例（3.1%）及び 4 例（5.8%）］。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中断に至った TEAE（PT）はなかった（MG0003 CSR Table 9.1.15）。

2.1.7.1.2 統合データ

Pool S2

試験中止及び治験薬の投与中止に至った有害事象

Pool S2 で試験中止に至った TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 8 例（6.0%）及び 10mg/kg 群 21 例（16.0%）の計 29 例（15.4%）に認められた（表 2-2）。試験中止に至った TEAE の発現率の群間差は、TEAE（SOC）「臨床検査」及び「感染症および寄生虫症」の発現率がロザノリキシズマブ 7mg/kg 群［それぞれ 0%及び 1 例（0.8%）］と比較して 10mg/kg 群（いずれも 5 例、3.8%）

で高かったこと、並びに 1 件のみ発現した種々の PT が高用量群でより多かったことによるものであった（ISS Table 6.2.2.4）。試験中止に至った TEAE（SOC）の発現率で最も高かったのは、「神経系障害」（8 例、4.3%）であり、この SOC に該当する多く認められた TEAE（PT）は、重症筋無力症（5 例、2.7%）及び重症筋無力症クリーゼ（2 例、1.1%）であった。MG の悪化に関連する TEAE が認められた被験者は、レスキュー治療（MG0007 Interim CSR Listing 2.3.2）を受けたため、治験実施計画書で規定された中止基準に該当した（1.1.2.1 項）。

Pool S2 で、試験中止に至った TEAE の発現率は、反復治療サイクルを通して低値のままであり、サイクル当たり 7%未満であった（ISS Table 5.2.2.4）。

試験中止に至った TEAE には、試験中止前に治験薬の投与中止に至った TEAE が含まれる（表 2-2）。治験薬の投与中止に至った TEAE を ISS Table 6.2.2.5 及び Table 5.2.2.5 に要約した。

治験薬の投与中断に至った有害事象

Pool S2（188 例）で治験薬の投与中断に至った TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 16 例（12.0%）及び 10mg/kg 群 20 例（15.3%）を含む 32 例（17.0%）に認められた（表 2-2）。治験薬の投与中断に至った主な TEAE（SOC）は、「感染症および寄生虫症」（16 例、8.5%）及び「臨床検査」（12 例、6.4%）であった。全体として、多く認められた治験薬の投与中断に至った TEAE は、血中免疫グロブリン G 減少（10 例、5.3%）及び COVID-19（8 例、4.3%）であり（ISS Table 6.2.2.6）、これは治験実施計画書で規定された IgG 濃度の低下及び COVID-19 に関連する投与中断基準を反映していた（1.1.2.1 項）。

サイクル別の治験薬の投与中断に至った TEAE の発現率に明らかな傾向は認められなかった（ISS Table 5.2.2.6）。

Pool S1

Pool S1（196 例）で試験中止に至った TEAE 及び治験薬の投与中断に至った TEAE はそれぞれ、20 例（10.2%）及び 40 例（20.4%）に認められた（ISS Table 6.2.1.4 及び Table 6.2.1.6）。

Pool S1 で試験中止に至った TEAE の発現率は、反復治療サイクルを通して低値のままであり、治療サイクル当たり 1%～5%であった（ISS Table 5.2.1.4）。Pool S2 と同様に、サイクル別の治験薬の投与中断に至った TEAE の発現率に明らかな傾向は認められなかった（ISS Table 5.2.1.6）。Pool S2 と同様に、治験実施計画書で規定された投与中断基準により、治験薬の投与中断に至った TEAE は血中免疫グロブリン G 減少及び COVID-19 が多かった（1.1.2.1 項）。

試験中止に至った TEAE には、試験中止前に治験薬の投与中止に至った TEAE が含まれる。治験薬の投与中止に至った TEAE を ISS Table 6.2.1.5 及び Table 5.2.1.5 に要約した。

間欠的期間に発現した試験中止に至った non-TEAE

Pool S2（188 例）の 2 例（1.1%）に試験中止に至った non-TEAE が認められた（ISS Table 6.4.2.4）。試験中止に至った non-TEAE の内訳は、1 例に認められた重症筋無力症及び重症筋無力症クリーゼ、もう 1 例に認められた死亡に至った non-TEAE である急性腎障害、急性呼吸不全、心不全、急性呼吸窮迫症候群及び敗血症であった（これらの死亡に至った non-TEAE の詳細は 2.1.5 項参照）。

2.1.7.2 Focus すべき有害事象

1.1.4.3.2 項で記載したとおり、ロザノリキシズマブの臨床開発プログラム中に、注目すべき AE、モニタリングすべき AE 及び focus すべき AE を特定した。これらの報告カテゴリの複数に該当する AE もあることから、本概要ではこれらの AE を focus すべき AE として集約し、これまでの非臨床及び臨床開発プログラムから得られた所見、並びに生物学的免疫調節剤又はロザノリキシズマブの作用機序に一般的に関連する潜在的リスクに基づいて選択した。本項では、focus すべき AE の頭痛、日和見感染を含む感染症、アナフィラキシー反応及び注射部位反応を含む過敏症反応、胃腸障害、薬物性肝障害、腎機能への影響、並びに脂質への影響について記載する。アルブミン及び血漿蛋白に対するロザノリキシズマブの影響については、3.2.6 項で検討した。

2.1.7.2.1 頭痛

背景情報

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

MG0003 試験で頭痛は初回投与後早期に最も多く発現し、後遺症もなく完全に回復した（MG0003 CSR Listing 7.1.8.1）。頭痛は gMG を対象とした第 III 相試験で最も多く認められた TEAE で、そのほとんどが軽度から中等度であり、反復治療サイクルを通して増加しなかった。高度及び重篤な頭痛の発現率は低かった。高度の頭痛により試験中止に至ったのは 1 例のみで、高度の頭痛の再発はまれであった。高度の頭痛が再発した 1 例は試験を継続した。高度の頭痛は主にサイクル 1 で発現し、多くは非オピオイド系鎮痛薬で管理可能であった。

頭痛に関連するすべての TEAE を特定するために MedDRA HLGT の頭痛を用いた。

高度及び重篤な頭痛について、個別の詳細な経過の参照先を 7.5 項に示した。

2.1.7.2.1.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験）

頭痛の基準に該当する TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 31 例（48.4%）、10mg/kg 群で 27 例（39.1%）及びプラセボ群で 13 例（19.4%）に認められた（MG0003 CSR Table 9.3.1.1）。ほとんどの頭痛が軽度又は中等度であった（表 2-13）。高度の頭痛はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 1 例（1.6%）、10mg/kg 群で 6 例（8.7%）に認められ、7mg/kg 群の被験者が高度の頭痛のため試験を中止した。プラセボ群では高度の頭痛は認められなかった。重篤な頭痛が 1 件、ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群の 1 例（1.4%）に認められた。本被験者は管理上の理由で一晩入院したため、重篤な TEAE と判定された。本被験者は試験を継続した（MG0003 CSR Section 11.8.1）。高度及び重篤な頭痛の簡潔な経過を MG0003 CSR Section 11.8.1 に示した。

表 2-13 重症度別の PT 別の有害事象（HLGT の頭痛）– MG0003 試験（SS）

Preferred term Intensity	Placebo N=67 n (%)	RLZ ≈7mg/kg N=64 n (%)	RLZ ≈10mg/kg N=69 n (%)
頭痛（all intensities）	13 (19.4)	29 (45.3)	26 (37.7)
Mild	10 (14.9)	17 (26.6)	9 (13.0)
Moderate	3 (4.5)	11 (17.2)	11 (15.9)
Severe	0	1 (1.6)	6 (8.7)
片頭痛（all intensities）	0	2 (3.1)	2 (2.9)
Mild	0	1 (1.6)	1 (1.4)
Moderate	0	1 (1.6)	1 (1.4)
Severe	0	0	0

≈=approximate dose; HLGT=high-level group term; n=number of study participants with at least 1 TEAE within the HLGT; n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category;N=total number of study participants in treatment group; PT=preferred term; RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Each study participant was counted once within the preferred term according to the maximum intensity for all TEAEs.
Source: MG0003 CSR Table 9.3.4.1

2.1.7.2.1.2 統合データ

Pool S2

Pool S2 で 89 例（47.3%）に頭痛が発現し（表 2-14）、発現率はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群と 10mg/kg 群で同程度であり、追跡調査期間と比較して治療期間で高かった（ISS Table 6.2.2.7）。頭痛の発現率はサイクル 1 と比較して、反復治療サイクルを通して上昇しなかった（表 2-14）。MG0003 試験の期間中に重篤な頭痛を発現したロザノリキシズマブ 10mg/kg 群の 1 例を除き、重篤な頭痛が認められた被験者はいなかった（MG0003 CSR Section 11.8.1 及び ISS Table 6.2.2.8）。ほとんどの頭痛は軽度から中等度であり、高度の頭痛はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の 1 例（0.8%）及び 10mg/kg 群の 7 例（5.3%）の計 8 例（4.3%）で認められた（ISS Table 6.2.2.9）。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の 1 例が頭痛のため試験を中止した（ISS Table 6.2.2.4）。1 件を除き高度の頭痛はすべてサイクル 1 で発現した（ISS Table 5.2.2.9）。

表 2-14　全ロザノリキシズマブ群の PT 及び治療サイクル別の頭痛並びにサイクルで調整した有害事象の発現率（Pool S2）

MedDRA (version 24.0) PT	All Cycles Sum of cycles=678 RLZ Total N=188 n (%) [#] {100ER}	Cycle 1 RLZ Total N=188 n (%) [#]	Cycle 2 RLZ Total N=143 n (%) [#]	Cycle 3 RLZ Total N=113 n (%) [#]	Cycle 4 RLZ Total N=92 n (%) [#]	Cycle 5 RLZ Total N=63 n (%) [#]	Cycle 6 RLZ Total N=43 n (%) [#]	Cycle 7 RLZ Total N=24 n (%) [#]
Any headache	89 (47.3) [306] {45.1}	72 (38.3) [137]	34 (23.8) [59]	21 (18.6) [37]	17 (18.5) [40]	10 (15.9) [12]	9 (20.9) [13]	5 (20.8) [7]
頭痛	87 (46.3) [297] {43.8}	69 (36.7) [131]	34 (23.8) [59]	21 (18.6) [36]	16 (17.4) [38]	10 (15.9) [12]	9 (20.9) [13]	5 (20.8) [7]
片頭痛	5 (2.7) [8] {1.2}	4 (2.1) [6]	0	0	1 (1.1) [2]	0	0	0
前兆を伴う片頭痛	1 (0.5) [1] {0.1}	0	0	1 (0.9) [1]	0	0	0	0

[#]=number of individual occurrences of the TEAEOF within the PT category and cycle; 100ER=number of TEAEOF occurring in the respective cycle treatment group divided by the sum of cycles from all study participants in the respective cycle treatment group and multiplied by 100; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of study participants reporting at least 1 TEAEOF within the PT category and cycle; N=number of study participants treated with the dose at least once; PT=preferred term; RLZ=rozanolixizumab; TEAE=treatment-emergent adverse event; TEAEOF=treatment-emergent adverse event of focus

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

Note: Summary data and the 100ER in the in the ‘Sum of Cycles’ column are derived from a ‘most recent dose’ analysis. Data for each individual Cycle are derived from a ‘by Cycle’ analysis. Therefore, the number of events presented by Cycle may not equal the number of events occurring in All Cycles (see 1.1.4.3.3 項 for further description of these analyses).

Source: ISS Table 5.2.2.7 and Table 6.2.2.7

Pool S1

Pool S1（196 例）で、頭痛はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 142 例中 62 例（43.7%）、10mg/kg 群 145 例中 60 例（41.4%）を含む 96 例（49.0%）に認められた（ISS Table 6.2.1.7）。頭痛の発現率はサイクル 1 と比較して、反復治療サイクルを通して上昇しなかった（ISS Table 5.2.1.7）。重篤事象の 1 件を除き、すべての頭痛が非重篤であった（ISS Table 6.2.1.8）。Pool S1 で 12 例（6.1%）に高度の頭痛が認められ、そのほとんど（10 件）はサイクル 1 に発現した。高度の頭痛の再発は 1 例のみに認められた（ISS Table 6.2.1.9）。重篤な頭痛を発現した被験者及び高度の頭痛を再発した被験者のいずれも試験を継続した（MG0003 CSR Listing 7.2.2、Listing 7.2.3、MG0004 CSR Listing 7.1.2）。

2.1.7.2.2 日和見感染を含む感染症

背景情報

気道、尿路、軟部組織／皮膚感染症を含む（ただし、これらに限定されない）高度又は重篤な感染症のリスクは、一般集団と比較して MG 患者で全体的に高い（Kassardjian et al, 2020、Sipila et al, 2019）。MG 患者の感染の素因となる危険因子には、筋力低下、自己免疫疾患の機序及び長期の免疫抑制療法等がある（Kassardjian et al, 2020、Gilhus et al, 2018）。

ロザノリキシズマブの投与により、IgG 又は他の Ig アイソタイプの質に影響を及ぼすことなく、選択的に血漿中 IgG のクリアランスが加速する。対照的に、原発性免疫不全症候群の患者では、細胞性免疫の潜在的欠陥に加えて、複数の IgG アイソタイプの産生に障害がある可能性がある。原発性免疫不全症候群の患者では、IgG 低値の長期曝露は感染症、特に細菌性気道感染症のリスク増加と関連があるが、ロザノリキシズマブ投与による選択的かつ可逆的な IgG 減少は、PLEX 又は免疫吸着療法と同様の感染リスクを有することが予測される。ロザノリキシズマブの投与を受けた患者と同様に、PLEX 又は免疫吸着療法を受けた患者は IgG が減少するものの、抗体の産生及び質は変わらないままである（Peter et al, 2020）。ロザノリキシズマブは、シグナル伝達受容体とは考えられていない FcRn に高い特異性と親和性で結合するため（M 2.4 項）、ロザノリキシズマブによる FcRn の阻害は、IgG 及び他の Ig アイソタイプの質、並びに他の自然免疫系及び適応免疫系の細胞に影響を及ぼさないと予測される。

ロザノリキシズマブ投与時の感染症の発現状況を検討するため、以下の検索基準を用いた。

- MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」
- MedDRA 標準検索式（SMQ）「日和見感染（狭域検索）」

2.1.7.2.2.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験）

SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE は、ロザノリキシズマブを投与された被験者で 31 例（23.3%）、プラセボを投与された被験者で 13 例（19.4%）に認められた（表 2-4）。全体として、感染症の発現率は全ロザノリキシズマブ群とプラセボ群で同程度であったが、プラセボ群（13 例、19.4%）と比較して 10mg/kg 群（21 例、30.4%）で高かった。

多く認められ、かつプラセボ群と比較していずれかのロザノリキシズマブ群で発現率が高かった感染症（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）は、上咽頭炎、口腔ヘルペス及び上気道感染であった（MG0003 CSR Table 9.1.2.1）。尿路感染も多く認められたが、発現率は投与群間で同程度

であった。ほとんどの感染症は軽度であった。ロザノリキシズマブ群では高度、重篤及び試験中止に至った感染症は認められなかった（MG0003 CSR Table 9.1.4、Table 9.1.11 及び Table 9.1.13）。ロザノリキシズマブ群では日和見感染は認められなかった（MG0003 CSR Section 11.8.6 及び Section 11.8.7）。

2.1.7.2.2.2 統合データ

Pool S2

感染症

Pool S2 で SOC「感染症および寄生虫症」に該当する TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の 43 例（32.3%）及び 10mg/kg 群の 54 例（41.2%）を含む 85 例（45.2%）に発現した（表 2-15 及び ISS Table 6.2.2.1）。多く認められた本 SOC に該当する TEAE（PT）は、COVID-19、上気道感染、上咽頭炎及び口腔ヘルペスであった（表 2-5）。本 SOC に該当する TEAE の発現率は反復治療サイクルを通して上昇しなかった（ISS Table 5.2.2.1）。試験中止及び／又は治験薬投与中止に至った本 SOC に該当する TEAE の発現率はいずれも 5%未満であった（いずれも 6 例、3.2%）（ISS Table 6.2.2.4 及び Table 6.2.2.5）。

ほとんどの感染症は軽度から中等度であった。SOC「感染症および寄生虫症」の高度の TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 1 例（0.8%）及び 10mg/kg 群 6 例（4.6%）の計 7 例（3.7%）に認められた。最も多く認められた高度の TEAE は COVID-19（2 例、1.1%）であった（ISS Table 6.2.2.2）。

表 2-15　PT 及び治療サイクル別の SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象（全ロザノリキシズマブ群で発現例数 2 例以上）並びにサイクルで調整した有害事象の発現率（Pool S2）

MedDRA (version 24.0) PT	All Cycles Sum of cycles=572 RLZ Total N=188 n (%) [#] {100ER}	Cycle 1 RLZ Total N=188 n (%) [#]	Cycle 2 RLZ Total N=143 n (%) [#]	Cycle 3 RLZ Total N=113 n (%) [#]	Cycle 4 RLZ Total N=92 n (%) [#]	Cycle 5 RLZ Total N=63 n (%) [#]	Cycle 6 RLZ Total N=43 n (%) [#]	Cycle 7 RLZ Total N=24 n (%) [#]
Any infection or infestations	85 (45.2) [167] {24.6}	43 (22.9) [48]	24 (16.8) [30]	25 (22.1) [27]	16 (17.4) [25]	19 (30.2) [21]	8 (18.6) [11]	3 (12.5) [3]
上咽頭炎	13 (6.9) [19] {2.8}	7 (3.7) [7]	0	5 (4.4) [5]	3 (3.3) [4]	2 (3.2) [2]	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	26 (13.8) [28] {4.1}	4 (2.1) [5]	10 (7.0) [10]	5 (4.4) [5]	4 (4.3) [5]	1 (1.6) [1]	2 (4.7) [2]	0
口腔ヘルペス	9 (4.8) [11] {1.6}	4 (2.1) [4]	3 (2.1) [3]	1 (0.9) [1]	0	2 (3.2) [2]	1 (2.3) [1]	0
尿路感染	7 (3.7) [11] {1.6}	4 (2.1) [4]	1 (0.7) [1]	1 (0.9) [1]	1 (1.1) [1]	2 (3.2) [2]	1 (2.3) [1]	0
上気道感染	13 (6.9) [18] {2.7}	3 (1.6) [3]	4 (2.8) [5]	1 (0.9) [1]	1 (1.1) [1]	4 (6.3) [5]	2 (4.7) [2]	1 (4.2) [1]
帯状疱疹	4 (2.1) [4] {0.6}	3 (1.6) [3]	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	0
結膜炎	3 (1.6) [3] {0.4}	2 (1.1) [2]	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	3 (1.6) [5] {0.7}	2 (1.1) [2]	1 (0.7) [1]	1 (0.9) [1]	0	1 (1.6) [1]	0	0
副鼻腔炎	3 (1.6) [5] {0.7}	1 (0.5) [1]	0	1 (0.9) [1]	0	1 (1.6) [1]	1 (2.3) [1]	1 (4.2) [1]
蜂巣炎	2 (1.1) [2] {0.3}	2 (1.1) [2]	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	2 (1.1) [2] {0.3}	2 (1.1) [2]	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	2 (1.1) [2] {0.3}	2 (1.1) [2]	0	0	0	0	0	0
肺炎	2 (1.1) [2] {0.3}	1 (0.5) [1]	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	0
皮膚感染	2 (1.1) [2] {0.3}	1 (0.5) [1]	0	1 (0.9) [1]	0	0	0	0
胃腸炎	2 (1.1) [2] {0.3}	0	0	1 (0.9) [1]	1 (1.1) [1]	0	0	0
感染	2 (1.1) [2] {0.3}	0	1 (0.7) [1]	1 (0.9) [1]	0	0	0	0
気管支炎	4 (2.1) [5] {0.7}	0	1 (0.7) [1]	1 (0.9) [1]	2 (2.2) [2]	0	1 (2.3) [1]	0
ウイルス感染	2 (1.1) [2] {0.3}	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (1.6) [1]	0	0
歯肉炎	2 (1.1) [3] {0.4}	0	1 (0.7) [1]	0	0	1 (1.6) [1]	1 (2.3) [1]	0
ウイルス性上気道感染	2 (1.1) [2] {0.3}	0	0	1 (0.9) [1]	0	1 (1.6) [1]	0	0

[#]=number of individual occurrences of the TEAE within the SOC/PT category and cycle; 100ER=number of TEAEs occurring in the respective cycle treatment group divided by the sum of cycles from all study participants in the respective cycle treatment group and multiplied by 100; COVID-19=coronavirus disease 2019; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within the SOC/PT category and cycle; N=number of study participants treated with the dose at least once; PT=preferred term; RLZ=rozanolixizumab; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event

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

Note: Summary data and the 100ER in the 'Sum of Cycles' column are derived from a 'most recent dose' analysis. Data for each individual Cycle are derived from a 'by Cycle' analysis. Therefore, the number of events presented by Cycle may not equal the number of events occurring in All Cycles (see 1.1.4.3.3 項 for further description of these analyses).

Source: ISS Table 5.2.2.1 and Table 6.2.2.1

重篤な感染症

Pool S2（188 例）で SOC「感染症および寄生虫症」に該当する重篤な TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 2 例（1.5%）及び 10mg/kg 群 6 例（4.6%）を含む 8 例（4.3%）に発現した（ISS Table 6.2.2.3）。最も多く認められた本 SOC に該当する重篤な TEAE は COVID-19（3 例、1.6%）であった。本 SOC に該当する重篤な TEAE の発現率は、反復治療サイクルを通して上昇しなかった（ISS Table 5.2.2.3）。重篤な感染症を発現した 8 例のうち、3 例が死亡し（2.1.5 項）、5 例（6 件）は感染症から完全に回復した（MG0007 Interim CSR Listing 7.1.4）。治験依頼者によりロザノリキシズマブと関連ありと判断されたのは、死亡に至った高度の肺炎（2.1.5 項）及び無菌性髄膜炎であった。無菌性髄膜炎について、以下に要約した。

無菌性髄膜炎

ロザノリキシズマブの開発プログラムで、無菌性髄膜炎が 3 件報告され（報告事象名は薬剤性無菌性髄膜炎）、1 件は実施中の OLE 試験である MG0007 試験、2 件は MOG-AD を対象として実施中の二重盲検試験である MOG001 試験から報告された。

- MG0007 試験では、ドイツから高度かつ重篤な無菌性髄膜炎が報告された。5[redacted] 歳の女性被験者で、特記すべき病歴を有さず（病歴は下部頚椎症及び右胸部脊椎症、頚部痛症候群並びに右頚部及び頚髄神経根障害）、ピリドスチグミン、プレドニゾロン、アザチオプリン等の併用薬を使用していた。本被験者は MG0003 試験から MG0007 試験に移行し、MG0003 試験ではプラセボを投与され、TEAE は認められなかった。ロザノリキシズマブ 10mg/kg 相当の初回投与後 1 日半に、被験者は頚部硬直、発熱（38.4℃）、下痢、悪心及び嘔吐を伴う高度の頭痛を発現し、入院した。脳脊髄液で白血球数の増加が検出され、病原体は特定されなかった。その後の頭部磁気共鳴画像で、前頭葉脳室系及び第三脳室周囲に髄膜増強が認められた。最終診断は薬剤性無菌性髄膜炎であった。関連する頭痛は、発現後 2 日に改善し、発現後 5 日に消失し、被験者は退院した。本重篤な TEAE はロザノリキシズマブと関連ありと判断され、治験薬の投与中止及び試験中止に至った（MG0007-40139-01473 study narrative）

MOG001 試験では、2 例に無菌性髄膜炎が報告された。

- 1 例目は、中等度の重篤な TEAE で、固定用量のロザノリキシズマブ 560mg 又はプラセボを投与された 2[redacted] 歳の日本人男性被験者で報告された。初回投与後 2 日に中等度の頭痛、頚部硬直、発熱（38℃）が発現し、腰椎穿刺の結果（細胞数の増加）から無菌性髄膜炎が確認された。細菌性病原体は特定されなかった。本事象はロザノリキシズマブと関連ありと判断された。被験者は入院せず、試験を中止した。頭痛及び悪心の症状は発現後 12 日に消失した。被験者は後遺症もなく本事象から回復した（MOG001-20223-03160 study narrative）
- 2 例目は、データカットオフ後に発現した中等度の重篤な TEAE で、固定用量のロザノリキシズマブ 560mg 又はプラセボを投与された 3[redacted] 歳の日本人男性被験者で報告された。初回投与後 2 日に軽度の頭痛及び発熱（最高 38.5℃）が認められ、腰椎穿刺の結果（細胞数の増加）から無菌性髄膜炎が確認された。細菌性病原体は特定されなかった。本事象はロザノリキシズマブと関連ありと判断された。被験者は入院し、試験を中止した。発現後 6 日に後遺症もなく本事象（頭痛及び発熱）から回復した（MOG001-20032-03163 study narrative）

3 件はいずれも初回投与後 72 時間以内に発現し、後遺症もなく回復した。無菌性髄膜炎、特に薬剤性無菌性髄膜炎の病態生理は完全には解明されていない。無菌性髄膜炎 3 件中 2 件は MOG001 試験で認められた。無菌性髄膜炎は MOG-AD 自体のまれな症状であるが（Nagabushana et al, 2019）、MOG-AD 患者で薬剤性無菌性髄膜炎に対する感受性が高まっているかは現時点で不明である。無菌性髄膜炎は、MOG001 試験の被験者 6 例中 2 例に発現したのに対し（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点）、gMG を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床プログラムの被験者 239 例では 1 例のみであった（表 1-18）。以上のことから、MOG-AD の被験者集団において無菌性髄膜炎に対する感受性が高い可能性がある。

日和見感染

Pool S2 で MedDRA SMQ「日和見感染（狭域検索）」に該当する事象は認められなかった（ISS Table 6.2.2.7）。

Pool S1

Pool S1（196 例）で認められた SOC「感染症および寄生虫症」に該当する TEAE は、Pool S2 と同様であった。Pool S1 で多く認められた事象は COVID-19、上気道感染及び尿路感染で、いずれも全ロザノリキシズマブ群の 8%未満に認められた。Pool S2 と比較して Pool S1 で TEAE、重篤な TEAE、試験中止及び治験薬投与中止に至った TEAE の発現率は低かった（ISS Table 6.2.1.1、Table 6.2.1.3、Table 6.2.1.4 及び Table 6.2.1.5）。本 SOC に該当する TEAE の発現率は、反復治療サイクルにより明らかな傾向は認められなかった（ISS Table 5.2.1.1）。日和見感染は認められなかった（ISS Table 6.2.1.7）。

2.1.7.2.3 過敏症反応

背景情報

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

ロザノリキシズマブの免疫原性リスクの可能性は低いと予測される。ロザノリキシズマブは非天然部分を含まず、かつ非天然部分と結合しないヒト化モノクローナル抗体である。ロザノリキシズマブの安全性に対する ADA の影響を評価し、その結果を ISI Section 6.3.5 で検討した。免疫原性リスクは低いものの、ロザノリキシズマブはモノクローナル抗体として過敏症反応を引き起こす可能性がある。ロザノリキシズマブ投与時の過敏症反応の発現状況を検討するため、以下の検索基準を用いた。

- MedDRA SMQ「過敏症（狭域検索）」
- MedDRA SMQ「アナフィラキシー反応」で特定された潜在的アナフィラキシー反応（詳細な検索手順は ISAP Amendment 1 Appendix 6 参照）
- HLT の「投与部位反応 NEC」及び「注射部位反応」を再検討した注射部位反応

これらの各検索による結果の詳細については、対応する項に示した。

2.1.7.2.3.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験）

アナフィラキシー反応

潜在的なアナフィラキシー反応の基準に該当する TEAE は認められなかった（MG0003 CSR Table 9.3.1.1）。

過敏症反応

「過敏症」の SMQ に該当する TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 7 例（10.9%）、10mg/kg 群で 4 例（5.8%）及びプラセボ群で 1 例（1.5%）に認められた（MG0003 CSR Table 9.3.1.1）。最も多く認められた事象は発疹であった（表 2-4）。すべての事象が軽度又は中等度であった（MG0003 CSR Table 9.3.4.1）。高度及び重篤な事象は認められなかった（MG0003 CSR Section 11.8.3）。

注射部位反応

全体として、治験薬の SC 投与の忍容性は良好であった。注射部位反応は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 4 例（6.3%）、10mg/kg 群で 4 例（5.8%）及びプラセボ群で 2 例（3.0%）に認められた。本カテゴリのすべての TEAE は軽度であった。重篤な注射部位反応は認められなかった（MG0003 CSR Section 11.8.5）。

2.1.7.2.3.2 統合データ

Pool S2

アナフィラキシー反応

Pool S2 でアナフィラキシー反応の検索基準に該当する事象は認められなかった（ISS Table 6.2.2.7）。

過敏症

Pool S2（188 例）で SMQ「過敏症」に該当する TEAE の発現率は低く、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 133 例中 14 例（10.5%）及び 10mg/kg 群 131 例中 11 例（8.4%）の計 25 例（13.3%）に認められた（ISS Table 6.2.2.7）。注射部位反応（後述）を除くと、多く認められた TEAE は発疹（11 例、5.9%）及び蕁麻疹（3 例、1.6%）であった。過敏症関連の TEAE はすべて非重篤で、1 例（0.5%）に発現した高度の発疹を除き、すべて軽度から中等度であった（ISS Table 6.2.2.8 及び Table 6.2.2.9）。高度の発疹が認められた本被験者は、その後 SCLE と診断された（2.1.6.2 項）。試験中止に至った過敏症の TEAE は認められなかった（MG0003 CSR Listing 7.1.8.1 及び MG0007 Interim CSR Listing 7.1.10）。全体として、サイクル別の TEAE の発現率は、反復治療サイクルを通して上昇しなかった（1 サイクル当たり 7%未満）（ISS Table 5.2.2.7）。IV 投与による過敏症反応の急性治療（副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤等）を必要とした被験者はいなかった。試験参加中のいずれかの時点で過敏症の予防治療を受けた被験者は 1 例のみであった（MG0003 CSR Listing 2.3.1 及び MG0007 Interim CSR Listing 2.3.1）。

ITP を対象として実施中のプラセボ対照二重盲検試験の TP0006 試験では、高度かつ重篤な蕁麻疹が 1 件報告された。本事象は、治験薬初回投与後 46 日及び直近の投与後 4 日に発現し、発現後 4 日に消失した。本事象は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与中止及び試験中止に至った（TP0006-20054-02257 study narrative）。

注射部位反応

Pool S2（188 例）で 23 例（12.2%）に注射部位反応が発現し、発現率はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（133 例中 13 例、9.8%）と 10mg/kg 群（131 例中 12 例、9.2%）で同程度であった（ISS Table 6.2.2.7）。4 例以上に発現した注射部位反応は、注射部位紅斑（5 例、2.7%）、注射部位内出血（4 例、2.1%）及び注射部位発疹（4 例、2.1%）であった。すべての注射部位反応は非重篤で軽度から中等度であり、試験中止に至らなかった（ISS Table 6.2.2.8、Table 6.2.2.9、MG0003 CSR Listing 7.1.8.1 及び MG0007 Interim CSR Listing 7.1.10）。サイクル別の注射部位反応の発現率は、反復治療サイクルにより上昇せず、サイクル当たり 7%以下であった（ISS Table 5.2.2.7）。

Pool S1

Pool S1（196 例）でアナフィラキシー反応の検索基準に該当する事象は認められなかった。Pool S1 で SMQ「過敏症」に該当する TEAE は 25 例（12.8%）に発現し、TEAE のプロファイル及びこれらの TEAE（PT）の発現率は、Pool S2 と同様であった（ISS Table 6.2.1.7）。Pool S1 で注射部位反応はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 14 例（9.9%）及び 10mg/kg 群 15 例（10.3%）を含む 27 例（13.8%）に認められた（ISS Table 6.2.1.7）。TEAE のプロファイル及び多く認められた注射部位反応の発現率は、Pool S2 と同様であった（ISS Table 5.1.12.7 及び Table 6.2.1.7）。

2.1.7.2.4 胃腸障害

背景情報

ロザノリキシズマブの副作用として、悪心、嘔吐、下痢等の胃腸障害が特定されている。これらの事象はロザノリキシズマブの投与でよく認められる TEAE であるが、その発症機序は不明である。

胃腸障害は、MedDRA HLT の「消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く）」、「悪心および嘔吐症状」、「下痢（感染性を除く）」、「胃炎（感染性を除く）」、及び PT の腹部不快感を用いて特定された。

2.1.7.2.4.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験）

胃腸障害の検索基準に該当する TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 20 例（31.3%）、10mg/kg 群で 19 例（27.5%）及びプラセボ群で 13 例（19.4%）に認められた（MG0003 CSR Table 9.3.1.1）。プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ群で多く認められた TEAE は、下痢、悪心及び嘔吐であった（表 2-4）。

ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の 1 例（1.6%）に認められた高度の嘔吐及び 10mg/kg 群の 2 例（2.9%）に認められた高度の下痢を除き、すべての事象が軽度又は中等度であった（MG0003 CSR Table 9.3.4.1）。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の 2 例（3.1%）に認められた胃腸障害（胃炎及び嘔吐）は重篤であった（MG0003 CSR Table 9.3.2.1）。ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群の 2 例（2.9%）が胃腸障害（嘔吐及び上腹部痛が 1 例、下痢が 1 例）のため試験を中止した（MG0003 CSR Table 9.1.1.3）。胃腸障害に関連する高度及び重篤な TEAE の簡潔な経過を MG0003 CSR Section 11.8.2 に示した。

2.1.7.2.4.2 統合データ

Pool S2

Pool S2（188 例）で胃腸障害の基準に該当する TEAE は 73 例（38.8%）に認められ、発現率はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（133 例中 38 例、28.6%）と 10mg/kg 群（131 例中 48 例、36.6%）で同程度であり、追跡調査期間と比較して治療期間で発現率が高かった（ISS Table 6.2.2.7）。多く認められた胃腸障害の基準に該当する TEAE は、下痢、悪心及び腹痛であった（表 2-5）。サイクル 1 と比較していずれの胃腸障害の発現率も、反復治療サイクルにより上昇しなかった（ISS Table 5.2.2.7）。

重篤な胃腸障害（胃炎及び嘔吐）は 2 例（1.1%）に認められ、いずれもロザノリキシズマブ 7mg/kg 群であった。高度の胃腸障害は 3 例（1.6%）に認められ、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で嘔吐が 1 例（0.8%）、10mg/kg 群で下痢が 2 例（1.5%）に認められた（ISS Table 6.2.2.8 及び Table 6.2.2.9）。

Pool S1

Pool S1（196 例）で胃腸障害はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 37 例（26.1%）及び 10mg/kg 群 50 例（34.5%）を含む 76 例（38.8%）に認められた。Pool S1 で認められた TEAE のプロファイル及び多く認められた TEAE の発現率は、Pool S2 と同様であった（ISS Table 6.2.1.7）。

2.1.7.2.5 薬物性肝障害

MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（狭域及び広域検索）」を用いて、潜在的な肝毒性の TEAE を特定した。肝機能検査値異常については 3.2.4 項に要約した。全体として、肝臓系事象及び肝機能検査値の評価（3.2.4 項）により、ロザノリキシズマブに肝毒性及び薬物性肝障害に対する特異的なリスクは示されなかった。

2.1.7.2.5.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験）

薬物性肝障害の検索基準に該当する TEAE はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 1 例（1.6%）、10mg/kg 群で 4 例（5.8%）及びプラセボ群で 1 例（1.5%）に認められた（MG0003 CSR Table 9.3.1.1）。PT 別では肝線維症、血中ビリルビン増加、プロトロンビン時間延長、トランスアミナーゼ上昇及び非アルコール性脂肪性肝疾患が認められた。ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群の 2 例（2.9%）に認められた血中ビリルビン増加を除き、いずれかの投与群で 2 例以上に発現した TEAE はなかった。

すべての事象が軽度又は中等度で（MG0003 CSR Table 9.3.4.1）、重篤（MG0003 CSR Table 9.3.2.1）及び試験中止に至った事象（MG0003 CSR Listing 7.1.8）は認められなかった。肝機能検査値の上昇については 3.2.4 項に示した。

2.1.7.2.5.2 統合データ

Pool S2

Pool S2（188 例）で薬物性肝障害の検索基準に該当する TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 2 例（1.5%）の 3 件及び 10mg/kg 群 7 例（5.3%）の 10 件を含む 9 例（4.8%）に 13 件認められた。

重篤な TEAE は認められず、高度の TEAE が 1 件認められた。2 例（1.1%）超に認められた TEAE はなかった。サイクル別のいずれの薬物性肝障害の発現率も、反復治療サイクルにより上昇しなかった（ISS Table 5.2.2.7、Table 6.2.2.7、Table 6.2.2.8 及び Table 6.2.2.9）。

ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群で認められた肝機能検査値上昇の TEAE のうち 1 件で試験中止に至った。本 TEAE は中等度であり、治験責任医師によりロザノリキシズマブと関連なしと判断された。本被験者は、MG0003 試験の Day 99（MG0007 試験の Day 1）及びロザノリキシズマブ最終投与後 64 日の両時点で、AST 及び ALT それぞれで治験薬投与後の顕著な高値（基準範囲上限値の 10 倍超）に該当した（MG0003 CSR Table 10.1.5、Listing 5.1.1 及び ISS Listing 2.2）。TEAE は 36 日以内に消失した（MG0007 Interim CSR Listing 7.1.10）。薬物性肝障害の基準に該当するその他の TEAE は、中等度のプロトロンビン時間延長（関連なし、消失）を除き、すべて軽度であった（MG0003 CSR Listing 7.1.8.1 及び MG0007 Interim CSR Listing 7.1.10）。4 例に 5 件認められた TEAE は、治験責任医師によりロザノリキシズマブと関連ありと判断され、いずれの事象も消失した。TEAE の内訳は、2 例に血中ビリルビン増加が 2 件、1 例にトランスアミナーゼ上昇が 1 件（MG0003 CSR Listing 7.1.8.1）、1 例にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 件であった（MG0007 Interim CSR Listing 7.1.10）。これらのアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の TEAE は、ロザノリキシズマブ及び併用薬 COMIRNATY（COVID-19 ワクチン）と関連ありと判断された。これらの事象を除き、治験責任医師によりロザノリキシズマブと関連ありと判断された薬物性肝障害の基準に該当する TEAE はなかった。MG0007 試験では、1 例にトランスアミナーゼ上昇（軽快）が 1 件認められ、治験責任医師によりアザチオプリンと関連ありと判断された（MG0007 Interim CSR Listing 7.1.10）。また、MG0007 試験で軽度の TEAE が 1 例に 3 件認められ、内訳はサイクル 2 に発現したアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（いずれも消失）並びにサイクル 4 に発現した肝機能検査値上昇（消失）であった（MG0007 Interim CSR Listing 7.1.10）。肝酵素上昇の既往歴を有する MG0003 試験の 1 例で、AST（基準範囲上限値の 3 倍超）及び ALP（基準範囲上限値の 1.5 倍超）に関連する肝線維症及び非アルコール性脂肪性肝疾患（いずれも未回復）が 2 件報告された。スクリーニングの時点で本被験者の ALT 及び AST は高値であり、試験期間中に変動が認められた（MG0003 CSR Listing 7.1.8.1 及び Listing 8.1.2）。

Pool S1

Pool S1（196 例）で薬物性肝障害の検索基準に該当する TEAE はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 1 例（0.7%）及び 10mg/kg 群 6 例（4.1%）を含む 7 例（3.6%）に認められた。Pool S1 で認められた TEAE のプロファイル及び多く認められた TEAE の発現率は、Pool S2 と同様であった（ISS Table 6.2.1.7）。

2.1.7.2.6 腎機能への影響

腎不全を特定するため、MedDRA SMQ「急性腎不全（狭域検索）」を用いた。

2.1.7.2.6.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験）

腎機能への影響の基準に該当する TEAE はロザノリキシズマブ 10mg/kg 群で 3 例（4.3%）に認められた。高度及び重篤な腎機能障害の TEAE は認められなかった（MG0003 CSR Table 9.3.1.1、

Table 9.3.2.1、Table 9.3.4.1）。3 例はいずれも、合併症を有するかベースライン時に推算糸球体濾過率（eGFR）が低かった。3 件の腎機能障害の簡潔な経過を MG0003 CSR Section 11.8.9 に示した。

2.1.7.2.6.2 統合データ

Pool S2（188 例）では、MG0003 試験で報告された 3 例（1.6%）以外に腎機能への影響の基準に該当する事象が認められた被験者はいなかった（ISS Table 6.2.2.7）。これらのうち 2 例（1.0%）は Pool S1（196 例）にも含まれた（ISS Table 6.2.1.7）。全体として、TEAE 及び検査データの評価より、腎毒性の可能性は示されなかった。

2.1.7.2.7 脂質への影響

背景情報

甲状腺眼疾患患者を対象に、FcRn 受容体阻害薬である IMVT-1401（バトクリマブ）を週 1 回 12 週間投与した第 II 相試験で、総コレステロール及び低比重リポ蛋白（LDL）が最大 65%、用量依存的に増加したことが報告されている（Eyewire, 2021）。脂質の非空腹時のモニタリングは、MG0003 試験の Protocol Amendment 4（2021 年 2 月 23 日）及び MG0007 試験の Protocol Amendment 1（2021 年 3 月 3 日）で導入された。

以下の MedDRA PT を用いて脂質異常に関連する TEAE を特定した。

- 血中コレステロール増加、低比重リポ蛋白増加、血中トリグリセリド増加、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高脂血症、脂質異常症及び脂質増加

全体として、脂質関連の TEAE 及び脂質パネル検査の評価（3.2.5 項）から、脂質プロファイルに対するロザノリキシズマブの影響は示されなかった。

2.1.7.2.7.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験）

上記の検索基準に該当する TEAE は認められなかった（MG0003 CSR Table 9.3.1.1）。

脂質パネル検査の評価を 3.2.5 項に示した。

2.1.7.2.7.2 統合データ

Pool S2

Pool S2（188 例）で脂質異常に関連する TEAE の基準に該当する TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 3 例（2.3%）の 3 件及び 10mg/kg 群 5 例（3.8%）の 8 件を含む 8 例（4.3%）に 11 件認められた。重篤及び高度の TEAE は認められず、治療サイクルとの関連は認められなかった（ISS Table 5.2.2.7、Table 6.2.2.7、Table 6.2.2.8 及び Table 6.2.2.9）。最も多く認められたのは高コレステロール血症が 4 例（2.1%）であり、それ以外に 2 例超に認められた TEAE はなかった。

脂質パネル検査の評価を 3.2.5 項に示した。

Pool S1

Pool 2 で認められたすべての事象が Pool S1（196 例）にも含まれた（ISS Table 6.2.1.7）。

2.1.8 安全性に対する COVID-19 の影響

COVID-19 感染期間中に同時に報告された事象のほとんどは、COVID-19 の臨床症候群と同様であった。ロザノリキシズマブの安全性プロファイルに対する COVID-19 の影響は確認されなかった（ISS Listing 1.1）。

2.1.9 器官別又は症候群別有害事象の解析

AE は、1.1.4.3.2 項に示した選定基準に従って治験実施計画書で規定した focus すべき AE として整理した。詳細を頭痛（2.1.7.2.1 項）、日和見感染を含む感染症（2.1.7.2.2 項）、アナフィラキシー反応及び注射部位反応を含む過敏症反応（2.1.7.2.3 項）、胃腸障害（2.1.7.2.4 項）、薬物性肝障害（2.1.7.2.5 項）及び腎機能への影響（2.1.7.2.6 項）に示した。脂質、アルブミン及び血漿蛋白に対するロザノリキシズマブの影響については、それぞれ 3.2.5 項及び 3.2.6 項で検討した。

2.1.10 安全性プロファイルに対する抗薬物抗体の影響

第 III 相試験で、ADA 陽性被験者にロザノリキシズマブの安全性に対する影響は認められなかった。MG0003 試験及び MG0007 試験データの統合解析（Pool S3）で、PT 別の TEAE の発現率は ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者でおおむね同様であり、ADA のカテゴリの違いによりロザノリキシズマブの安全性プロファイルに特定の傾向は認められなかった。過敏症反応及び注射部位反応の検索基準に該当する TEAE の発現率も ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者で同様であった（表 2-16）。

ロザノリキシズマブを週 1 回長期投与した MG0004 試験で、ADA のカテゴリの違いによりロザノリキシズマブの安全性プロファイルに特定の傾向は認められなかった。

完了したいずれの第 III 相試験においても、ADA の発現による影響の可能性を示唆する TEAE は認められなかった。

更なる詳細については、ISI Section 6.2.5.5 に示した。

表 2-16 ADA カテゴリ別の過敏症反応及び注射部位反応の有害事象発現例数の概要（Pool S3）

TEAE category	RLZ total (≈7mg/kg, ≈10mg/kg) (N=168) n (%) [#]		
	ADA-NEG Nsub=81	TE-POS Nsub=73	Non-TE-POS Nsub=1
Any TEAE	69 (85.2) [461]	63 (86.3) [491]	1 (100) [3]
Serious TEAEs	8 (9.9) [8]	8 (11.0) [10]	1 (100) [1]
Participant discontinuation from study due to TEAEs	7 (8.6) [8]	2 (2.7) [2]	0
Permanent discontinuation of IMP due to TEAEs	7 (8.6) [10]	1 (1.4) [1]	0
Temporary discontinuation of IMP due to TEAEs	11 (13.6) [20]	10 (13.7) [14]	0
Severe TEAEs	11 (13.6) [13]	8 (11.0) [11]	1 (100) [1]
TEAEs leading to death	0	0	0
Any hypersensitivity reactions (SMQ hypersensitivity, narrow search)	10 (12.3) [10]	10 (13.7) [14]	
Any injection site reactions	11 (13.6) [15]	9 (12.3) [14]	

≈=approximate dose; [#]=number of individual occurrences of the TEAE within the category; ADA=anti-drug (RLZ) antibody; IMP=investigational medicinal product; n=number of the study participants within the ADA category over the analysis period reporting ≥1 TEAE; N=total number of study participants; NEG=negative; Nsub=number of the study participants within the ADA category over the analysis period; POS=positive; RLZ=rozanolixizumab; SMQ=standard MedDRA Query; TE=treatment-emergent; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Definitions of ADA categories are detailed in the Integrated Summary of Immunogenicity Table 6-3
Note: The analysis period is from pretreatment Baseline to last visit with ADA measurement for each study participant. Baseline is defined as last measurement prior to receiving the very first RLZ dose.
Note: Percentages are based on Nsub.
Source: ISS Table 12.1 and Table 12.3

2.1.11 その他の安全性データによる有害事象の解析

2.1.11.1 gMG を対象とした他の用法及び用量

2.1.11.1.1 MG0004 試験

全体として、gMG を有する被験者にロザノリキシズマブを週 1 回長期投与した時の安全性プロファイルは許容可能であり、忍容性は良好であった（MG0004 CSR Section 8.13）。

本試験期間中、死亡は認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当投与時に 3 例（6.0%、重症筋無力症 2 例及びうっ血性心不全 1 例）に認められ、試験中止に至った TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当投与時に 4 例（8.0%、重症筋無力症 3 例及びうっ血性心不全 1 例）に認められた。重篤な TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当投与時に 7 例（14.0%）、10mg/kg 相当投与時に 2 例（4.8%）に認められた。最も多く認められた重篤な TEAE は、重症筋無力症（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当投与時で 6.0%、10mg/kg 相当投与時で 2.4%であった（MG0004 CSR Section 8.3、Section 8.4 及び Section 8.5）。

ロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当投与時の 50 例及び 10mg/kg 相当投与時の 42 例で多く認められた TEAE は、頭痛（7mg/kg 相当投与時 30.0%及び 10mg/kg 相当投与時 28.6%、以下同順）、下痢（12.0%及び 16.7%）、血中免疫グロブリン G 減少（12.0%及び 11.9%）、悪心（8.0%及び 11.9%）、発熱（8.0%及び 7.1%）及び尿路感染（10.0%及び 4.8%）であった（MG0004 CSR Section 8.2.2）。ロザノリキシズマブ 7 及び 10mg/kg 相当投与時に多く認められた高度の TEAE は、頭痛（6.0%及び 4.8%）及び重症筋無力症（4.0%及び 2.4%）であった（MG0004 CSR Section 8.2.4）。

ロザノリキシズマブ 7 及び 10mg/kg 相当投与時に発現した focus すべき TEAE は、頭痛（30.0%及び 31.0%）、胃腸障害（22.0%及び 28.6%）、過敏症反応（14.0%及び 11.9%）、注射部位反応

（4.0%及び 9.5%）、感染症（26.0%及び 21.4%）及び薬物性肝障害（4.0%及び 0%）であった。アナフィラキシー反応、日和見感染、アルブミン及び血漿蛋白の減少、腎機能への影響並びに脂質への影響の基準に該当する TEAE は認められなかった（MG0004 CSR Section 8.8）。MG0004 試験で頭痛と時間的に関連する（±2 日）TEAE を評価するために実施した追加解析の結果については、2.1.7.2.1 項で検討した。

治験薬の投与中止及び試験中止に至った focus すべき TEAE は認められなかった。高度の focus すべき TEAE は、頭痛がロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当投与時に 6.0%、10mg/kg 相当投与時に 4.8%、胃腸障害がロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当投与時に 2.0%認められた。重篤な感染症を含む重篤な focus すべき TEAE は認められなかった（MG0004 CSR Section 8.8）。

高度の頭痛及び胃腸障害の簡潔な経過をそれぞれ MG0004 CSR Section 8.8.1 及び Section 8.8.2 に、モニタリングすべき TEAE の基準に該当した focus すべき TEAE の詳細な経過を MG0004 CSR Section 14 にそれぞれ記載した。

2.1.11.1.2 MG0002 試験

全体として、ロザノリキシズマブ 4 及び 7mg/kg を SC 投与で反復投与した時の安全性プロファイルは許容可能であり、忍容性は良好であった（MG0002 CSR Section 9.2）。

本試験期間中、死亡は認められなかった。ロザノリキシズマブ 7mg/kg-7mg/kg 群の 1 例が重篤な TEAE（重症筋無力症クリーゼ）のため試験を中止し、プラセボ-ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の 1 例が高度及び重篤な TEAE（頭痛）のため治験薬の投与を中止した。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の 1 例及びプラセボ-ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の 1 例がそれぞれ、高度及び中等度の非重篤な TEAE（頭痛）のため治験薬の投与を中止した。重篤な TEAE は 6 例（14.0%）に 7 件認められ、プラセボ-ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の 1 例に認められた頭痛は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された（MG0002 CSR Section 9.3、Section 9.4 及び Section 9.5）。

全 43 例で多く認められた TEAE（SOC）は「神経系障害」（65.1%）、「胃腸障害」（44.2%）、「筋骨格系および結合組織障害」（37.2%）及び「感染症および寄生虫症」（37.2%）であった。ロザノリキシズマブを投与後に多く認められた TEAE（PT）は、頭痛（53.5%）、下痢（25.6%）、及び悪心（14.0%）であった。これらの TEAE のうち、1 件の頭痛が重篤（1 例、2.3%）と判断され、3 件の頭痛（3 例、7.0%）のため治験薬の投与を中止した。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した高度の TEAE（PT）はなかった（MG0002 CSR Section 9.2.2、Section 9.2.4、Section 9.4 及び Section 9.5）。

2.1.11.2 他の適応症を対象とした完了した第 II 相試験

2.1.11.2.1 TP0001 試験

全体として、ロザノリキシズマブの全投与群の安全性プロファイルは許容可能であり、忍容性はおおむね良好であった。TP0001 試験で認められた TEAE 及びその他の安全性のパラメータは、ロザノリキシズマブの既知の安全性プロファイルと同様であった（TP0001 CSR Section 8.12）。

本試験期間中、死亡、試験中止及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。重篤な TEAE は 4 例に 4 件認められた。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な TEAE はなく、いずれの事象も報告時点で消失又は軽快した（TP0001 CSR Section 8.3、Section 8.4

及び Section 8.5）。全被験者で最も多く認められた高度の TEAE は血小板減少症（2 例、3.0%）であった（TP0001 CSR Table 6.12）。

66 例で多く認められた TEAE（SOC）は、「神経系障害」（39.4%）、「胃腸障害」（28.8%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（16.7%）であった。多く認められた TEAE（PT）は、頭痛（39.4%）、下痢（12.1%）及び嘔吐（9.1%）であった。本試験期間中、重篤又は高度の頭痛、下痢及び嘔吐は認められなかった（TP0001 CSR Section 8.2.2.1 及び Section 8.2.2.2）。

2.1.11.2.2 CIDP01 試験

全体として、ロザノリキシズマブ 10mg/kg を週 1 回 SC 投与した時の安全性プロファイルは許容可能であり、忍容性はおおむね良好であった。CIDP01 試験で認められた TEAE 及びその他の安全性のパラメータは、ロザノリキシズマブの既知の安全性プロファイルと同様であった（CIDP01 CSR Section 11.13）。

本試験期間中、死亡は認められなかった。ロザノリキシズマブ群の 3 例（17.6%）及びプラセボ群の 4 例（23.5%）に試験中止に至った TEAE（CIDP の悪化／再発、筋力低下、錯感覚等）が認められた。ロザノリキシズマブ群の 2 例（11.8%）に重篤な TEAE が認められ、いずれも原疾患である CIDP の再発であった（CIDP01 CSR Section 11.3、Section 11.4 及び Section 11.5）。

ロザノリキシズマブ群及びプラセボ群で多く認められた TEAE（SOC）は、「神経系障害」（ロザノリキシズマブ群 70.6%及びプラセボ群 58.8%、以下同順）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（58.8%及び 41.2%）、「筋骨格系および結合組織障害」（29.4%及び 17.6%）及び「胃腸障害」（11.8%及び 23.5%）であった。多く認められた TEAE（PT）は、頭痛（35.3%及び 29.4%）及び慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（35.3%及び 23.5%）であった。TEAE の発現率は、注射部位反応及び注入部位反応が予想どおりプラセボ群（それぞれ 5.9%及び 0%）と比較してロザノリキシズマブ群（それぞれ 11.8%及び 23.5%）で高かったことを除き、ロザノリキシズマブ群とプラセボ群で同程度であった。高度の TEAE は慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーのみであった（ロザノリキシズマブ群で 5.9%及びプラセボ群で 11.8%）（CIDP01 CSR Table 5.12 及び Table 5.2）。

CIDP01 試験でロザノリキシズマブ群及びプラセボ群に発現した focus すべき TEAE は、頭痛（41.2%及び 29.4%）、胃腸障害（11.8%及び 23.5%）、過敏症反応（11.8%及び 23.5%）、注射部位反応（29.4%及び 5.9%）、及び注入部位反応（35.3%及び 11.8%）であった。ロザノリキシズマブ群で 41.2%に認められた focus すべき TEAE の頭痛は、PT 別では頭痛 35.3%及び眼性片頭痛 5.9%で、いずれも重症度は軽度又は中等度であった。アナフィラキシー反応、日和見感染、アルブミン及び血漿蛋白の減少、腎機能への影響並びに薬物性肝障害の基準に該当する TEAE は認められなかった（CIDP01 CSR Table 5.15.1 及び Table 5.15.3）。

2.1.11.2.3 CIDP04 試験

全体として、ロザノリキシズマブ 10mg/kg を週 1 回 SC 投与した時の安全性プロファイルは許容可能であり、忍容性はおおむね良好であった。

本試験期間中、死亡は認められず、ロザノリキシズマブを新規で投与された 2 例（18.2%）及び先行試験でロザノリキシズマブを投与された 1 例（10.0%）に試験中止に至った TEAE が認められた。試験中止に至った TEAE の内訳は、重篤な TEAE である悪性黒色腫及び CIDP の再発、並びに

非重篤な TEAE である末梢腫脹及び筋力低下であった。重篤な TEAE は、ロザノリキシズマブを新規で投与された 2 例（18.2%）及び先行試験でロザノリキシズマブを投与された 2 例（20.0%）に認められ、内訳は悪性黒色腫、感覚消失、尿路感染及び CIDP の再発であった（CIDP04 CSR Section 8.3、Section 8.4 及び Section 8.5）。

多く認められた TEAE（SOC）は「一般・全身障害および投与部位の状態」（ロザノリキシズマブを新規で投与された被験者で 54.5%及び先行試験でロザノリキシズマブを投与された被験者で 50.0%、以下同順）、「臨床検査」（45.5%及び 60.0%）、「感染症および寄生虫症」（54.5%及び 30.0%）、「筋骨格系および結合組織障害」（36.4%及び 50.0%）及び「神経系障害」（54.5%及び 30.0%）であった。

多く認められた TEAE（PT）は、血中免疫グロブリン G 減少（36.4%及び 40.0%）、疲労（27.3%及び 30.0%）及び頭痛（36.4%及び 10.0%）であった。最も多く認められた高度の TEAE は血中免疫グロブリン G 減少で、ロザノリキシズマブを新規で投与された被験者で 2 例（18.2%）及び先行試験でロザノリキシズマブを投与された被験者で 4 例（40.0%）に認められた。本試験期間中、高度の頭痛は認められなかった（CIDP04 CSR Section 8.2.2.1、Table 5.12）。

CIDP04 試験では、ロザノリキシズマブを新規で投与された被験者及び先行試験でロザノリキシズマブを投与された被験者に発現した focus すべき TEAE は頭痛（36.4%及び 20.0%）、胃腸障害（27.3%及び 10.0%）、過敏症反応（9.1%及び 40.0%）、注射部位反応（18.2%及び 20.0%）、注入部位反応（36.4%及び 30.0%）及び薬物性肝障害（0%及び 10.0%）であった。ロザノリキシズマブを新規で投与された被験者及び先行試験でロザノリキシズマブを投与された被験者に発現した focus すべき頭痛の PT 別の内訳は、頭痛（36.4%及び 20.0%）、外傷後頭痛（0%及び 20.0%）及び片頭痛（9.1%及び 0%）であった。アナフィラキシー反応、日和見感染、アルブミン及び血漿蛋白の減少並びに腎機能への影響の基準に該当した TEAE は認められなかった（CIDP04 CSR Table 5.15.1）。

2.1.11.3 完了した第 I 相単回投与試験

2.1.11.3.1 UP0018 試験

ロザノリキシズマブを 4mg/kg まで単回 IV 投与した時、及び 7mg/kg まで単回 SC 投与した時の安全性プロファイルは許容可能であり、忍容性が確認された。7mg/kg IV 投与群で多く認められた TEAE は、頭痛（3 例に高度の事象が認められた：UP0018-001-00071 additional study narrative、UP0018-001-00074 additional study narrative、UP0018-001-00076 additional study narrative）及び胃腸障害（高度の事象なし）であった。

本試験期間中、死亡、その他の重篤な TEAE 及び試験中止に至った TEAE は認められなかった（UP0018 CSR Section 8.3、Section 8.4 及び Section 8.5）。

7mg/kg IV 投与の安全性プロファイルを観察した後、当初の計画どおり、後続の投与群では IV 投与で更に増量しないこととした。その代わりに、本試験の次の用量として 1、4 及び 7mg/kg を SC 投与した。

全被験者で最も多く認められた TEAE は頭痛であった。SC 投与では、高度の頭痛は認められなかった（UP0018 CSR Section 8.2.2 及び Section 8.6.1）。

UP0018 試験で認められたロザノリキシズマブ IV 投与に対する SC 投与の安全性プロファイルより、SC 投与の忍容性は良好で許容可能な安全性プロファイルが示されたことから、その後 SC 投与で臨床開発プログラムを進めることを決定した。

2.1.11.3.2 UP0060 試験

日本人、中国人及び白人被験者を対象に、ロザノリキシズマブ 4、7 及び 10mg/kg を単回 SC 投与した時の安全性プロファイルは許容可能であり、忍容性はおおむね良好であった。新たな安全性上の問題は確認されなかった。

本試験期間中、いずれの民族群においても死亡、重篤、高度及び試験中止に至った TEAE は認められなかった（UP0060 CSR Section 8.3、Section 8.4 及び Section 8.2.4）。

ロザノリキシズマブを投与された全被験者 49 例で最も多く認められた TEAE は頭痛（32.7%）であった。ロザノリキシズマブを投与された全被験者（4mg/kg 群、7mg/kg 群及び 10mg/kg 群）で下痢、悪心及び嘔吐はそれぞれ、6.1%、8.2%及び 6.1%に認められた（UP0060 CSR Table 5.2）。高度の頭痛、下痢、悪心及び嘔吐は認められなかった（UP0060 CSR Table 5.5）。全体として、日本人及び中国人被験者で認められた TEAE の発現率の傾向は、白人被験者とおおむね同様であった（UP0060 CSR Section 8.2.2）。

2.2 個別有害事象の文章による説明

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日カットオフデータを用いて以下の情報を記載した。

- 医薬品安全性データベースに報告されたすべての重篤な TEAE のラインリスト（SUSAR にフラグを付した）
- MG0003 試験又は MG0007 試験で認められた gMG に関連する重篤な TEAE（PT）に関する個別の経過の詳細
- MG0007 Interim CSR 及び最終 CSR が作成された臨床試験で認められた死亡、その他の重篤な TEAE、中止に至った TEAE、モニタリングのために特定された TEAE 及び妊娠に関する個別の経過の詳細
- 実施中の盲検試験及び OLE 試験で認められた死亡、その他の重篤な TEAE、モニタリングのために特定された TEAE 及び妊娠に関する CIOMS データを用いた個別の経過の詳細

モニタリングの対象として特定された AE を以下に示した。

- Hy’s Law
- 高度の頭痛
- 高度の胃腸障害（腹痛、下痢、嘔吐）
- 日和見感染

本申請における個別 AE の経過の詳細について、参照先を 7.5 項に示した。

3. 臨床検査値の評価

3.1 血液学的検査

3.1.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験）

概して、血液学的検査値（平均値）は安定したまま推移した。治療期間中、好中球数（平均値及び中央値）は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減少したが、いずれも観察期間終了時点である Day 99 までにベースライン値に回復した（MG0003 CSR Table 10.1.1）。

血液学的検査値に明らかな変動は認められなかった。好中球数及びリンパ球数のベースラインの基準値から低値への変動の発現率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群とプラセボ群で同程度であった（MG0003 CSR Table 10.1.6）。

MG0003 試験では、顕著な異常に該当するリンパ球数低値（0.5×10^9/L 未満）の発現率はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（4 例、6.3%）及び 10mg/kg 群（7 例、10.1%）とプラセボ群（8 例、11.9%）で同程度であった。また、顕著な異常に該当する白血球数低値（2×10^9/L 未満）及び好中球数低値（1×10^9/L 未満）がそれぞれロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の 1 例（1.6%）及び 10mg/kg 群の 1 例（1.4%）に認められ、プラセボ群では認められなかった（MG0003 CSR Table 10.1.4）。顕著な異常に該当するヘモグロビン低値（80g/L 未満）は、ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群の 1 例（1.4%）及びプラセボ群の 1 例（1.5%）に認められた。

血小板数のベースラインからの変化量を 3.1.5 項に示した。個々の血液学的検査値の臨床的に重要な異常値を MG0003 CSR Section 11.10.1 に示した。

3.1.2 非盲検継続投与試験（MG0007 試験）

概して、血液学的検査値（平均値）は安定したまま推移した（MG0007 Interim CSR Table 9.1.1）。反復治療サイクルにより、血液学的検査データに臨床的に重要な変動は確認されなかった（MG0007 Interim CSR Table 9.1.6）。

血小板数のベースラインからの変化量については、3.1.5 項に記載した。個々の血液学的検査値の臨床的に重要な異常値を MG0007 Interim CSR Section 8.11.1 に示した。

3.1.3 治験薬投与後の顕著な異常値

血小板数の治験薬投与後の顕著な異常値を 3.1.5 項に示した。

MG0003 試験で発現した治験薬投与後の顕著な異常値の追跡調査

MG0003 試験で治験薬投与後の顕著な異常に該当するリンパ球数低値（0.5×10^9/L 未満）が認められた 7 例（ベースライン時に顕著な異常値なし）について、Pool S1 で追跡調査を実施した。これらのほとんどの被験者は、ベースライン時のリンパ球数が基準範囲（$1.2\sim4\times10^9$/L）の下限値付近又は下限値以下であった。後続の治療サイクルではリンパ球数低値の傾向は認められなかった。

MG0003 試験からの治験薬投与後の顕著な異常に該当する白血球数及び好中球数低値の各 1 件について、Pool S1 で追跡調査を実施したが、特定の傾向は認められなかった（ISS Listing 2.1）。

OLE 試験（MG0007 試験）

MG0007 試験のロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群で認められた治験薬投与後の顕著な異常値は、リンパ球数低値（0.5×10^9/L 未満）がそれぞれ 5 例（6.3%）及び 10 例（13.2%）、好中球数低値（1.0×10^9/L 未満）が 1 例（1.3%）及び 2 例（2.6%）、並びに白血球数低値が 0 例及び 2 例（2.6%）であった（MG0007 Interim CSR Table 9.1.4）。

3.1.4 個々の被験者の臨床的に重要な異常

Pool S2（188 例）で、血液学的検査異常に関連するすべての TEAE の発現率は低く（ISS Table 6.2.2.1）、リンパ球減少症（3 例、1.6%）、リンパ球数減少（8 例、4.3%）、好中球数減少及び好中球数増加（各 2 例、各 1.1%）、並びに白血球数減少（1 例、0.5%）が認められた。高度及び治験薬の投与中断に至った事象は、リンパ球減少症［それぞれ 2 例（1.1%）及び 1 例（0.5%）］及びリンパ球数減少（各 1 例、各 0.5%）であり、いずれもロザノリキシズマブ 10mg/kg 群で認められた（ISS Table 6.2.2.2 及び Table 6.2.2.6）。4 例を除く、リンパ球数関連の TEAE が認められたすべての被験者は併用薬としてアザチオプリンを使用していた（MG0003 CSR Listing 2.3.1 及び Listing 7.1.2、MG0007 Interim CSR Listing 2.3.1 及び Listing 7.1.2）。

3.1.5 血小板数のベースラインからの変化量

ロザノリキシズマブの開発プログラムを通して、ロザノリキシズマブ投与後に臨床転帰を伴わない血小板数減少が認められた。血小板数はロザノリキシズマブの投与中止後に回復し、再投与後に再度減少することが確認された。gMG を対象とした第 III 相試験での血小板数に対するロザノリキシズマブの影響について、以下に要約した。その他の臨床試験（MG0002 試験、CIDP01 試験及び CIDP04 試験）での血小板数に対するロザノリキシズマブの影響については、3.4 項に要約した。MG0003 試験では、血小板数のベースライン（基準値）から低値への変動の発現率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（2 例、3.1%）及び 10mg/kg 群（2 例、2.9%）とプラセボ群（5 例、7.5%）で同程度であった（MG0003 CSR Table 10.1.6）。治療期間の各評価時点において、血小板数のベースラインからの最大減少量（中央値）はロザノリキシズマブ両群で Day 8 に認められ［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群−16.0×10^9/L（範囲：−104～140×10^9/L）、10mg/kg 群−16.0×10^9/L（範囲：−262～202×10^9/L）］、Day 22 を除きプラセボ群［Day 8 のベースラインからの変化量（中央値）：−8.0×10^9/L（範囲：−188～69×10^9/L）］よりも大きく減少した。血小板数は観察期間終了時までにベースライン値以上に回復した（MG0003 CSR Table 10.1.1）。

MG0007 試験の反復治療サイクルを通しての血小板数のベースラインからの減少量（中央値）は、MG0003 試験とおおむね同程度であった（MG0007 Interim CSR Table 9.1.1）。

MG0004 試験の長期投与を通して、血小板数のベースラインからの最大減少量（中央値）はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（25 例）で Week 9［−37.0×10^9/L（範囲：−144～66×10^9/L）］に認められ、10mg/kg 群（7 例）で Week 29［−74.0×10^9/L（範囲：−216～29×10^9/L）］に認められた（MG0004 CSR Table 9.1.1）。

ベースライン後に血小板数低値（50×10^9/L 未満）の顕著な異常が認められた被験者はいなかった（MG0003 CSR Table 10.1.4、MG0004 CSR Table 9.1.4、MG0007 Interim CSR Table 9.1.4）。1 例にのみ、MG0003 試験の Day 10（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当を投与中）（MG0003 CSR Table 9.1.4 及び Listing 7.1.2）、及び MG0004 試験の Day 20（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当を投与中）

（MG0004 CSR Table 8.1.2 及び Listing 7.1.2）に軽度の血小板減少症が認められた。MG0007 試験で血小板減少症に関連する TEAE は認められなかった（MG0007 Interim CSR Table 8.1.2）。

3.2 血液生化学検査

3.2.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験）

概して、血液生化学検査値（平均値）は安定したまま推移した。プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ（特に 10mg/kg）群で CRP（平均値）がベースラインをわずかに上回ったまま推移したが、臨床的に重要な変動ではないと判断された（MG0003 CSR Table 10.1.2）。

蛋白のベースライン（基準値）から低値への変動の発現率は、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で高く（3.2.6 項）、CRP のベースライン（基準値）から高値への変動の発現率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（10 例、15.6%）及びプラセボ群（9 例、13.4%）と比較して 10mg/kg 群（28 例、40.6%）で高かった。それ以外は血液生化学検査値に顕著な変動は認められなかった（MG0003 CSR Table 10.1.7）。

MG0003 CSR Table 10.1.5 のとおり、MG0003 試験の Day 99（MG0004 試験の Day 1、ISS Listing 2.2）にロザノリキシズマブ 10 mg/kg 群の 1 例（1.4%）で、ナトリウム低値（125mmol/L 未満）の顕著な異常が 1 件認められた。また、グルコース高値（13.9mmol/L 超）の顕著な異常がロザノリキシズマブ 7mg/kg 群、10mg/kg 群及びプラセボ群にそれぞれ 2 例（3.1%）、5 例（7.2%）及び 3 例（4.5%）、CRP 高値（10mg/L 超）がそれぞれ 7 例（10.9%）、18 例（26.1%）及び 12 例（17.9%）に認められた。

個々の臨床的に重要な血液生化学検査値の異常値を MG0003 CSR Section 11.10.2 に示した。

3.2.2 非盲検継続投与試験（MG0007 試験）

概して、血液生化学検査値（平均値）は安定したまま推移した（MG0007 Interim CSR Table 9.1.2）。反復治療サイクルにより、血液生化学検査値の変動に臨床的に重要な傾向は確認されなかった（MG0007 Interim CSR Table 9.1.7）。

3.2.3 治験薬投与後の顕著な異常

肝機能検査値の顕著な異常変動を 3.2.4 項に示した。

MG0003 試験で発現した治験薬投与後の顕著な異常値の追跡調査

MG0003 試験で治験薬投与後の顕著な異常に該当する CRP 高値が認められた 19 例について、Pool S1 で追跡調査を実施した。これら 19 例中 5 例は、後続の治療サイクルを通して CRP 高値の顕著な異常は再発しなかった。19 例中 10 例は、後続のいずれか 1 サイクルで治験薬投与後の顕著な異常に該当する CRP 値が最大 2 回認められた［ベースラインの CRP 値が基準範囲（0～5mg/L）を上回っていた 2 例を含む］。19 例中残りの 4 例は、後続のいずれか 1 サイクルで治験薬投与後の顕著な異常に該当する CRP 値が 3 回以上認められた（ベースラインの CRP 値が基準範囲を上回っていた 2 例を含む）。治験薬投与後の顕著な異常に該当する CRP 高値について、CRP 値の経時推移に特定の傾向は確認されなかった（ISS Listing 2.2）。

MG0003 試験期間中に治験薬投与後の顕著な異常に該当するグルコース高値が認められた 5 例はいずれもベースライン時又はスクリーニング時にグルコース値が基準範囲を上回っており、MG0003 試験及び／又は OLE 試験で異常値又は顕著な異常に該当する高値が繰り返し認められた（ISS Listing 2.2）。すべての被験者が BMI 30kg/m^2 超であり、併用薬にプレドニゾロンを使用していた（MG0003 CSR Listing 2.1.1 及び Listing 2.3.1）。

IgG の減少はロザノリキシズマブの作用機序と一致している。治験実施計画書で規定した治験薬の投与中止基準に従って、IgG 低値の顕著な異常を 1g/L 未満と定義した（1.1.2.1 項）が、IgG 以外の免疫能が正常な患者に対する、感染リスクに関する本カットオフ値の意義は不明である。IgG 濃度が 1g/L 以下となった被験者は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 5 例（7.8%）、10mg/kg 群で 6 例（8.7%）であり、プラセボ群では 0 例であった（MG0003 CSR Table 10.1.5）。これら 11 例の追跡調査の結果、9 例で後続のいずれかの 1 サイクルで治験薬投与後の顕著な異常に該当する IgG 低値が最大 2 回認められた［ベースライン時に IgG 濃度が基準範囲（7～16g/L）を下回っていた 2 例を含む］（ISS Listing 2.2）。11 例中 6 例は、後続のすべての治療サイクルを通して IgG 低値の顕著な異常は再発しなかった。ベースライン時に IgG 濃度が基準範囲内であった 1 例は、開始した 9 サイクルの各サイクルで、IgG 濃度が治験薬投与後の顕著な異常に該当し、サイクル 2 から 8 まで軽度の低γグロブリン血症の TEAE を併発した（MG0007 Interim CSR Listing 7.1.2）。

OLE 試験（MG0007 試験）

ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群で認められた血液生化学検査の治験薬投与後の顕著な異常は、CRP 高値（10mg/dL 超）でそれぞれ 18 例（22.8%）及び 16 例（21.1%）、グルコース高値（13.9mmol/L 超）でそれぞれ 2 例（2.5%）及び 5 例（6.6%）、eGFR 低値（29mL/min/1.73m^2 未満）でそれぞれ 1 例（1.3%）及び 1 例（1.3%）であった。また、治験薬投与後の顕著な異常に該当する IgG 低値（1g/L 以下）はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の 5 例（6.3%）及び 10mg/kg 群の 7 例（9.2%）に認められた（MG0007 Interim CSR Table 9.1.5）。

3.2.4 肝機能検査の評価

ロザノリキシズマブの開発プログラムで Hy's Law の可能性がある事象は認められず、注目すべき TEAE の基準に該当する被験者はいなかった。またロザノリキシズマブの開発プログラムで、薬物性肝障害の可能性を示す臨床検査基準に該当する被験者はいなかった（Submission Narrative Index）。全体として、肝臓系事象（2.1.7.2.5 項）及び肝機能検査値の評価により、ロザノリキシズマブが肝毒性及び薬物性肝障害を引き起こす可能性は示されなかった。

プラセボ対照試験（MG0003 試験）

MG0003 試験で治療期間中 3 例に肝機能検査値上昇が認められた。内訳は 1 例で AST が基準範囲上限値の 3 倍超及び ALP が基準範囲上限値の 1.5 倍超（肝線維症及び非アルコール性脂肪性肝疾患の TEAE も報告された）、1 例で総ビリルビンが基準範囲上限値の 2 倍超（血中ビリルビン増加の TEAE も報告された）、並びに 1 例で総ビリルビンが基準範囲上限値の 1.5 倍超であった。これらの全被験者で上昇した肝機能検査値は、ベースラインで基準範囲を上回っていた（MG0003 CSR Table 10.1.10 及び Listing 8.1.2）。更に 2 例で MG0003 試験の観察期間の最終週（治験薬投与後の発現の期間外）に肝機能検査値上昇が認められた。1 例は総ビリルビンが基準範囲上限値の 2 倍超で、ジルベール症候群の既往歴を有し、ベースライン時に総ビリルビンが基準値を上回っていた。もう 1 例は AST が基準範囲上限値の 10 倍超及び ALT が基準範囲上限値の 10 倍超（肝機能検査値上昇の TEAE も報告された）であったが、MG0007 試験でロザノリキシズマブ 10mg/kg 相当を投与後に

AST 値及び ALT 値は低下した（ISS Listing 2.2）。肝機能検査値上昇について、MG0003 CSR Section 11.6 に更に示した。

OLE 試験（MG0007 試験）

MG0007 試験では、3 例で総ビリルビンが基準範囲上限値の 1.5 倍超であり、このうち 2 例で総ビリルビンが基準範囲上限値の 2 倍超であった。3 例はいずれも、MG0003 試験のスクリーニング時及び／又はベースライン時に総ビリルビンが高値であった。MG0003 試験のベースライン時から高値であった 1 例を含む 2 例で ALP が基準範囲上限値の 1.5 倍超で、1 例で ALT が基準範囲上限値の 3 倍超であった（MG0007 Interim CSR Table 9.1.10、Listing 8.1.2 及び MG0003 CSR Listing 8.1.2）。肝機能検査値上昇について、MG0007 Interim CSR Section 8.7 に更に示した。

3.2.5 脂質パネルのベースラインからの変化量

脂質の非空腹時のモニタリングは、MG0003 Protocol Amendment 4（2021 年 2 月 23 日）及び MG0007 Protocol Amendment 1（2021 年 3 月 3 日）で導入された。

プラセボ対照試験（MG0003 試験）

脂質検査データは、約半数の被験者の血液検体から得られた。いずれの投与群も、Day 43 又は Day 99 の非空腹時の総コレステロール、高比重リポ蛋白コレステロール、LDL コレステロール及びトリグリセリド値に、臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった（MG0003 CSR Table 10.1.2）。Day 43 の LDL コレステロール値のベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 0.023（0.481）mmol/L、10mg/kg 群で−0.190（0.907）mmol/L、プラセボ群で−0.080（0.703）mmol/L であった。MG0003 試験で脂質異常に関連する TEAE は認められなかった（2.1.7.2.7 項）。

OLE 試験（MG0007 試験）

概して、脂質検査データ（平均値）は安定して推移した（MG0007 Interim CSR Table 9.1.2）。ベースライン（基準値）から低値又は高値への個々の変動の発現率は低かった。反復治療サイクルを通して、脂質検査データに臨床的に重要な変動は認められなかった（MG0007 Interim CSR Table 9.1.7）。脂質異常に関連する TEAE については、2.1.7.2.7 項に示した。

3.2.6 アルブミン及び総蛋白

背景情報

FcRn は IgG 及びアルブミンの両方と結合し、これらの分子のリソソームでの分解を阻害する。ロザノリキシズマブは、アルブミンの FcRn への結合を阻害することなく、IgG の FcRn への結合を阻害するよう、特別に設計されている。MedDRA PT の血中アルブミン減少及び蛋白アルブミン比、並びに MedDRA 下層語の血漿蛋白異常及び血清または血漿蛋白低値を用いて、アルブミン又は血漿蛋白異常を特定した。

プラセボ対照試験（MG0003 試験）

ロザノリキシズマブ群（7mg/kg 群及び 10mg/kg 群）では、いずれの時点でも、アルブミン値がわずかに低下したが、臨床的に重要な低下ではなかった（MG0003 CSR Table 10.1.2 及び Figure 7.1.1）。ベースラインからの最大変化量（平均値）は、プラセボ群で−1.1g/L（Day 36）であ

ったのに対し、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群では、それぞれ−2.6g/L（Day 36）及び−2.4g/L（Day 36 及び Day 43）であった。

プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で総蛋白の平均値がベースライン値を下回って推移した（MG0003 CSR Table 10.1.2）。これはロザノリキシズマブの作用機序から予測される IgG 濃度の低下によるものであった。総蛋白の基準値から低値への変動の発現率は、プラセボ群（14 例、20.9%）と比較して、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（44 例、68.8%）及び 10mg/kg 群（49 例、71.0%）で高かった（MG0003 CSR Table 10.1.7）。

上記の基準に該当する TEAE は認められなかった（MG0003 CSR Section 11.8.8）。

OLE 試験（MG0007 試験）

治療期間中、ロザノリキシズマブ両群で総蛋白（平均値）がベースラインから減少した（MG0007 Interim CSR Table 9.1.2）。総蛋白のベースラインから変化量の範囲は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−8.0g/L（サイクル 1、Day 36）～−4.3g/L（サイクル 5、Day 43）、10mg/kg 群で−8.7g/L（サイクル 7、Day 15）～−4.1g/L（サイクル 5、Day 15）であった。これらの減少は、主にロザノリキシズマブの作用機序から予測される IgG 濃度の低下によるものであった。

治療期間中、ロザノリキシズマブ両群でアルブミン値がベースラインからわずかに減少（最大約 5%）したが、臨床的に重要ではないと判断された（MG0007 Interim CSR Table 9.1.2 及び Figure 6.1.3）。

統合データ

上記の基準に該当する TEAE は認められなかった（ISS Table 6.2.1.7 及び Table 6.2.2.7）。

3.3　尿検査

3.3.1　プラセボ対照試験（MG0003 試験）

概して、尿検査値（平均値）は安定して推移した（MG0003 CSR Table 10.1.3）。尿検査値は、ベースライン（基準値）から顕著な変動は認められなかった（MG0003 CSR Table 10.1.8）。個々の臨床的に重要な尿検査の異常値を MG0003 CSR Section 11.10.3 に示した。

3.3.2　非盲検継続投与試験（MG0007 試験）

概して、尿検査値（平均値）は安定して推移した（MG0007 Interim CSR Table 9.1.3）。尿検査データにベースライン（基準値）からベースライン後に顕著な高値又は低値への変動は認められなかった（MG0007 Interim CSR Table 9.1.8）。尿検査値異常に関連する 6 件の TEAE（いずれも非重篤、軽度で、ロザノリキシズマブと関連なし）が認められた。内訳はミクロアルブミン尿及び尿中アルブミンがロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の 1 例（1.0%）で、糖尿、血尿、尿中ブドウ糖陽性及び尿中蛋白陽性が 10mg/kg 群の各 1 例（1.0%）で認められた（MG0007 Interim CSR Section 8.11.3 及び Table 8.1.2）。

3.4 その他の安全性データによる臨床検査値の評価

3.4.1 gMG を対象とした他の用法及び用量

3.4.1.1 MG0002 試験

ほとんどの血液学的検査、凝固能検査、血液生化学検査及び尿検査値の平均値は、基準範囲内で推移し、ロザノリキシズマブ投与後に臨床的に重要なベースラインからの変動はほとんど認められなかった（MG0002 CSR Section 9.9）。Hy's Law に該当する可能性がある事象は認められず、薬物性肝障害の可能性を示す臨床検査基準に該当する被験者はいなかった（MG0002 CSR Table 5.13 及び Table 6.5）。

ロザノリキシズマブ 7 mg/kg 群の 1 例（4.8%）で血小板数がベースラインの基準値から投与期間 1 の終了時までに高値へと変動した。プラセボ-ロザノリキシズマブ 4mg/kg 群の 1 例（9.1%）で血小板数がベースラインの基準値から投与期間 2 及び観察期間終了時までに低値へと変動した（MG0002 CSR Table 6.4）。6 例でロザノリキシズマブの投与と血小板数のベースラインからの減少との間に時間的関連が認められたが、いずれの被験者も基準範囲（150～400×10^9/L）を下回らなかった（MG0002 CSR Listing 8.1）。

3.4.1.2 MG0004 試験

概して、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査値の平均値は安定して推移した（MG0004 CSR Table 9.1.1、Table 9.1.2 及び Table 9.1.3）。ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群で CRP（平均値）がベースラインから上昇した。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群で蛋白がベースラインの基準値から低値へと変動し［それぞれ 34 例（69.4%）及び 31 例（73.8%）］、CRP がベースラインの基準値から高値へと変動した［それぞれ 15 例（30.6%）及び 15 例（35.7%）］（MG0004 CSR Table 9.1.6 及び Table 9.1.7）。

Hy's Law に該当する可能性がある事象は認められず、薬物性肝障害の可能性を示す臨床検査基準に該当する被験者はいなかった（MG0004 CSR Table 9.1.9 及び Table 8.1.19）。尿検査値にベースラインの基準値から顕著な変動は認められなかった（MG0004 CSR Table 9.1.8）。血小板数のベースラインからの変化量を評価した結果を 3.1.5 項に記載した。

血液学的検査及び血液生化学検査で顕著な異常の発現率は低かった（MG0004 CSR Table 9.1.4 及び Table 9.1.5）。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群のいずれかで 2 例以上が顕著な異常に該当した検査項目は、リンパ球数（0.5×10^9/L 未満）がそれぞれ 7 例（14.3%）及び 2 例（4.8%）、好中球数（1×10^9/L 未満）が 3 例（6.1%）及び 3 例（7.1%）、CRP（10mg/L 超）が 10 例（20.4%）及び 11 例（26.2%）、並びに IgG（1g/L 以下）が 6 例（12.2%）及び 10 例（25.0%）であった。

3.4.2 他の適応症を対象とした完了した第 II 相試験

ITP 及び CIDP を有する被験者を対象とした完了した第 II 相試験では、臨床検査値を評価した結果、臨床的に意味のある傾向は認められなかった（TP0001 CSR Section 8.9、CIDP01 CSR Section 11.10、CIDP04 CSR Section 8.10.1.1）。Hy's Law に該当する可能性がある事象は認められず、薬物性肝障害の可能性を示す臨床検査基準に該当する被験者はいなかった（TP0001 CSR Table 6.5 及び Table 7.11、CIDP01 CSR Table 5.6 及び Table 6.3、CIDP04 CSR Table 5.6 及び Table 6.3）。

CIDP01 試験では、プラセボ群で投与期間中に血小板数（中央値）で軽度のベースラインからの減少が認められ、ロザノリキシズマブ群では Day 36 からより顕著な血小板数の減少が認められた。

投与期間の Day 50 にベースラインから最も大きく減少した（中央値：−28.5×10^9/L、範囲：−196～17×10^9/L）（CIDP01 CSR Table 6.1）。CIDP04 試験においても、血小板数（中央値）のベースラインから減少が認められ、投与後最初の 4 週間の減少量は、ロザノリキシズマブを新規で投与された被験者と比較して先行試験でロザノリキシズマブを投与された被験者で大きかった。その後 Day 225 まで血小板数の減少の程度は投与群間で同程度であった。全体として、血小板数の変化量（中央値）はロザノリキシズマブを新規で投与された被験者で大きかったが、データを利用可能な被験者数は減少した（CIDP04 CSR Table 6.1）。

CIDP01 試験及び CIDP04 試験でロザノリキシズマブを投与した時、7 例で血小板数がベースラインから減少したが、1 例を除き、血小板数は基準範囲内（150～400×10^9/L）であった（CIDP04 CSR Listing 8.1）。また、いずれの試験でも血小板数の減少による臨床的影響（出血事象等）は認められなかった（CIDP01 CSR Listing 7.1 及び CIDP04 CSR Listing 7.1）。

3.4.3 完了した第 I 相単回投与試験

完了した第 I 相単回投与試験では、臨床検査値に明らかな傾向及び臨床的に重要な異常は認められなかった（UP0018 CSR Section 8.8、UP0060 CSR Section 8.8）。

UP0018 試験では、ロザノリキシズマブ 7mg/kg を単回 IV 及び SC 投与した時、CRP（平均値）の増加が認められた。この CRP 増加は各投与群の 3 例によるものであり、TEAE、バイタルサイン又は他の臨床検査値の変動との関連はなかった（UP0018 CSR Section 8.8.1.2）。

UP0060 試験では、探索的安全性評価項目である総蛋白、アルブミン、α1 グロブリン及び β2 グロブリン（平均値）はいずれも基準範囲内であり、臨床的に重要なベースラインからの変動は認められなかった（UP0060 CSR Section 8.8.1.4）。

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

ロザノリキシズマブの臨床試験を通してバイタルサイン（脈拍数、体重、体温及び血圧）、12 誘導心電図、及び総合的又は簡易的な身体検査所見のデータが収集され、その結果を個々の CSR に要約した。

4.1 バイタルサイン及び心電図

4.1.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験）

全体として、バイタルサイン（SBP 及び DBP、脈拍数、呼吸数並びに体温）の平均値は安定して推移した（MG0003 CSR Table 10.2.1）。12 誘導心電図の結果でベースラインから、ベースライン後に臨床的に重要な異常への変動は認められなかった（MG0003 CSR Table 10.3.3）。

顕著な異常に該当するバイタルサインの発現率は低く、投与群間で差は認められなかった（MG0003 CSR Table 10.2.2）。顕著な異常に該当する心電図結果の発現率は低く、投与群間で差は認められなかった。QT 間隔又は QTcF 間隔が 500msec 以上の被験者、及び QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60msec 以上の被験者はいなかった（MG0003 CSR Table 10.3.2）。曝露期間及び評価頻度を考慮すると、異常所見は増加せずに推移した。

4.1.2 非盲検継続投与試験（MG0007 試験）

全体として、バイタルサイン（SBP 及び DBP、脈拍数並びに体温）の平均値は安定して推移した（MG0007 Interim CSR Table 9.2.1）。サイクル 1、2、3 及び 4 で SBP（平均値）がベースラインからわずかに低下し、その後回復した。用量依存的な低下ではなく、臨床的に重要ではないと判断された。

全体として、心電図データ（平均値）は安定して推移した（MG0007 Interim CSR Table 9.3.2）。ベースラインの正常から臨床的に問題となる異常への変動は認められなかった。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の 1 例に、ベースラインの異常だが臨床的に問題なしから、サイクル 2 で臨床的に問題となる異常への 1 段階の悪化が認められた（MG0007 Interim CSR Table 9.3.3）。

4.1.3 治験薬投与後の顕著な異常

MG0003 試験で発現した治験薬投与後の顕著な異常の追跡調査

MG0003 試験で治験薬投与後にバイタルサイン測定値に顕著な異常が認められた 5 例について、Pool S1 で追跡調査を実施した。ロザノリキシズマブを投与された被験者では、反復治療サイクルにより、治験薬投与後の顕著な異常に該当するバイタルサイン測定値に特定の傾向は認められなかった。高血圧の病歴を有する 1 例では、6 サイクルを通して DBP が上昇する傾向が認められ、MG0004 試験で高血圧の悪化の TEAE が 1 件認められた（ISS Listing 4.1、MG0004 CSR Listing 2.2.1 及び Listing 7.1.2）。

MG0003 試験で治験薬投与後に心電図に顕著な異常が認められた 17 例について、Pool S1 で追跡調査を実施した。治験薬投与後の顕著な異常に該当する QRS 間隔 100msec 超の 13 例は、投与期間中の QRS 間隔がいずれも 110msec 以下であった。17 例中 2 例で投与期間中の QT 間隔がベースラインから 60msec 以上延長し、治験薬投与後の顕著な異常に該当した。いずれの治験薬投与後の顕著な異常値もスクリーニング時の値と顕著な差はなかった（ISS Listing 3.1）。

OLE 試験（MG0007 試験）

全体として、治験薬投与後に認められたバイタルサイン測定値の顕著な異常に臨床的に重要な傾向は認められなかった。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群又は 10mg/kg 群のいずれかで 2 例以上に発現した治験薬投与後の顕著な異常は、脈拍数 50 拍/分以下でかつ、ベースラインから 15 拍/分以上の減少がそれぞれ 2 例（2.5%）及び 0 例であった。SBP が 90mmHg 以下でかつ、ベースラインから 20mmHg 以上の低下がそれぞれ 2 例（2.5%）及び 5 例（6.4%）、SBP が 180mmHg 以上でかつ、ベースラインから 20mmHg 以上の上昇が両群各 1 例（1.3%）、DBP が 50mmHg 以下でかつ、ベースラインから 15mmHg 以上の低下がそれぞれ 2 例（2.5%）及び 3 例（3.8%）、並びに DBP が 105mmHg 以上でかつ、ベースラインから 15mmHg 以上の上昇がそれぞれ 2 例（2.5%）及び 2 例（2.6%）であった（MG0007 Interim CSR Table 9.2.2）。

治験薬投与後の 12 誘導心電図の顕著な異常所見の発現率は低く、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。サイクル 4 で 10mg/kg 群の 1 例（2.6%）に QT 間隔 500msec 超が認められたが、QTcF の延長は認められなかった（MG0007 Interim CSR Section 8.12.2）。

4.1.4 個々の被験者の臨床的に重要な異常

Pool S2 でバイタルサインの異常値に関連する可能性のある TEAE は、高体温症（1 例、0.5%）、高血圧（12 例、6.4%）、低血圧（3 例、1.6%）、酸素飽和度低下（1 例、0.5%）、体温上昇（2 例、1.1%）及び発熱（34 例、18.1%）であった（ISS Table 6.2.2.1）。心電図の異常値（動悸、頻脈及び血圧上昇）に関連する可能性のある TEAE は、発現率が低く［いずれの TEAE も 2 例（1.1%）以下］、治療サイクルとの関連は認められなかった（ISS Table 6.2.2.1 及び Table 5.2.2.1）。

4.2 身体検査所見

臨床的に重要な身体検査の異常所見は AE として記録した。

4.3 自殺傾向の評価

4.3.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験）

MG0003 試験では、自殺傾向を評価し、被験者が自殺念慮に関する質問 1 に「はい」と回答した場合は、C-SSRS の全評価を実施した。C-SSRS で注目すべき自殺傾向を示す所見は報告されなかった（MG0003 CSR Listing 9.1.5）。

4.3.2 非盲検継続投与試験（MG0007 試験）

C-SSRS の質問 1 に「はい」と回答した 4 例のうち、治験薬投与中止基準に該当する活動性自殺念慮が認められた被験者はいなかった。これらのうち 1 例は、配偶者との死別のため、試験を中止した（MG0007 Interim CSR Section 8.12.3 及び Listing 9.1.4）。

4.4 結核の徴候及び症状／インターフェロン-γ 遊離試験

4.4.1 プラセボ対照試験（MG0003 試験）

MG0003 試験で活動性結核と診断された被験者はいなかった（MG0003 CSR Section 11.11.5 及び Listing 9.1.8）。

4.4.2 非盲検継続投与試験（MG0007 試験）

MG0007 試験で活動性結核と診断された被験者はいなかった（MG0007 Interim CSR Section 8.12.4 及び Listing 9.1.7）。

4.5 血清中及び血漿中補体並びに血清中サイトカイン

高度の頭痛、インフュージョンリアクション及び過敏症反応が認められた被験者に、血清中及び血漿中補体濃度並びに血清中サイトカイン濃度のプロファイルに臨床的に意味のある傾向は認められなかった（MG0003 CSR Table 8.4.2、Table 8.5.2 及び MG0007 Interim CSR Listing 5.8.1、Listing 5.7.1）。

4.6 その他の安全性データによるバイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目の解析

4.6.1 gMG を対象とした他の用法及び用量

4.6.1.1 MG0004 試験

全体として、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果（平均値）は安定して推移した（MG0004 CSR Table 9.2.1 及び Table 9.3.1）。バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果で治験薬投与後の顕著な異常の発現率は低く、臨床的に重要な傾向は認められなかった（MG0004 CSR Table 9.2.2 及び Table 9.3.2）。

治験薬と関連ありと判断された臨床的に重要な身体検査所見、自殺念慮若しくは自殺行動、又はうつ病関連の TEAE は認められず、活動性結核と診断された被験者はいなかった（MG0004 CSR Section 8.11.5、Listing 7.1.2、Listing 9.1.5 及び Listing 9.1.7）。

4.6.1.2 MG0002 試験

全体として、バイタルサイン（SBP 及び DBP、脈拍数、呼吸数並びに体温）及び 12 誘導心電図の結果（平均値）は基準範囲内で推移し、臨床的に重要なベースラインからの変動は認められなかった。バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果に、投与期間及び投与群間で治験薬と関連する明らかな差は認められなかった（MG0002 CSR Section 9.10.1 及び Section 9.10.2）。

ベースライン後にプラセボ-ロザノリキシズマブ 4mg/kg 群の 1 例及びロザノリキシズマブ 7mg/kg-4mg/kg 群の 1 例で身体所見に関連する臨床的に重要な異常が認められた（MG0002 CSR Section 9.10.4）。

ロザノリキシズマブ 7mg/kg-7mg/kg 群の 1 例で観察期間の来院／Day 57 前に自殺念慮が認められたが、C-SSRS の質問に対する回答はすべて「いいえ」であった（MG0002 CSR Section 9.10.5）。

いずれの投与期間においても、高度の頭痛又は中等度から高度の胃腸障害が認められた被験者で、探索的安全性バイオマーカー（S100 カルシウム結合蛋白 B、神経特異的エノラーゼ、プロスタグランジン及びその代謝物、セロトニン並びにトリプターゼ）に特定の傾向は認められなかった（MG0002 CSR Section 9.10.3）。

4.6.2 他の適応症を対象とした完了した第 II 相試験

TP0001 試験及び CIDP01 試験で、バイタルサイン（SBP 及び DBP、脈拍数、呼吸数並びに体温）及び 12 誘導心電図の結果（平均値）に、臨床的に重要なベースラインからの変動は認められなかった（TP0001 CSR Section 8.10.1、Section 8.10.2、CIDP01 CSR Section 11.11.1、Section 11.11.2）。

TP0001 試験で、臨床的に重要な身体検査の異常所見及び特記すべき神経学的検査所見は認められなかった。CIDP01 試験では、投与群間で身体検査及び神経学的検査所見に治験薬と関連する明らかな差は認められなかった（TP0001 CSR Section 8.10.3、Section 8.11、CIDP01 CSR Section 11.11.3）。

C-SSRS を評価した CIDP01 試験では、プラセボ群の 1 例が C-SSRS スケールに対し 1 回「はい」と回答したが、ロザノリキシズマブ群ではいなかった（CIDP01 CSR Section 11.12.1）。

4.6.3 完了した第 I 相単回投与試験

UP0018 試験及び UP0060 試験で、バイタルサイン（SBP 及び DBP、脈拍数、呼吸数並びに体温）、12 誘導心電図の結果、及び酸素飽和度（UP0018 試験のみ）の平均値は基準範囲内で推移し、臨床的に重要なベースラインからの変動は認められなかった（UP0018 CSR Section 8.9.1、Section 8.9.2、UP0060 CSR Section 8.9.1、Section 8.9.2）。

UP0018 試験及び UP0060 試験では、臨床的に重要な身体検査の異常所見は認められなかった（UP0018 CSR Section 8.9.3、UP0060 CSR Section 8.9.3）。

UP0060 試験では、その他の探索的安全性バイオマーカー（アルブミン、総蛋白、α1 グロブリン、及び β2 グロブリン）の平均値は基準範囲内で推移し、臨床的に重要なベースラインからの変動は認められなかった（UP0060 CSR Section 8.8.1.4）。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 gMG を有する日本人集団の安全性

合計 13 例の日本人被験者が MG0003 試験に組み入れられた。このうち 6 例が MG0004 試験及びその後、MG0007 試験に移行し、6 例が MG0003 試験から直接 MG0007 試験に移行した。

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

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

5.1.1.1 曝露状況

全投与群の日本人集団（MG0003 CSR Table 6.1.1.1）及び MG0003 試験の全体集団（表 1-3）で、治験薬の投与期間の中央値は 36 日間であった。

日本人集団では、治験薬の投与回数の中央値はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（5 例）及びプラセボ群（4 例）で 6 回、ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群（4 例）で 5.5 回であった。投与回数の平均値は、本試験の全体集団と同程度であった（MG0003 CSR Table 6.2.1.1 及び Table 6.2.1）。

5.1.1.2 被験者の内訳

合計 13 例の日本人集団が、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当（5 例）、10mg/kg 相当（4 例）又はプラセボ（4 例）を投与する群に無作為に割り付けられた。日本人集団 13 例中 12 例（92.3%）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（MG0003 CSR Table 1.3.1.1）。ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群の 1 例（11.1%）は、非致死性の TEAE により試験を中止した（MG0003 CSR Table 1.3.2.1）。

5.1.1.3　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

MG0003 試験に組み入れられた日本人集団合計 13 例が RS 及び SS に含まれた。被験者の多くは女性（10 例、76.9%）であり、年齢の中央値は 50 歳（範囲：41～72 歳）、体重の中央値は 52.90kg（範囲：40.1～101.7kg）、BMI の中央値は 21.03（範囲：17.2～36.1kg/m^2）であった。ベースラインの MGFA 分類はクラス IIa（5 例、38.5%）、IIb（3 例、23.1%）、IIIa（3 例、23.1%）又は IIIb（2 例、15.4%）であった。罹病期間の中央値は 7.945 年（範囲：0.95～35.64 年）、MG 発症年齢の中央値は 43.0 歳（範囲：22～69 歳）、胸腺摘出の手術歴を有する被験者は 53.8%であった（MG0003 CSR Table 3.1.3.1）。

MG0003 試験の日本人集団と全体集団の人口統計学的特性及びベースライン特性はおおむね同様であり、明らかな差はほとんど認められなかった（ベースライン時に体重 50kg 未満、ベースライン時の副腎皮質ステロイド使用、ベースライン時の免疫抑制剤使用、ベースライン時の MGFA 分類及び過去の重症筋無力症クリーゼを除く）（M 2.7.3.3.4.1 項）。

5.1.1.4　有害事象の概要

ロザノリキシズマブを投与されたすべての日本人被験者で 1 件以上の TEAE が認められた。ロザノリキシズマブを投与された日本人被験者 1 例が TEAE のため治験薬の投与及び試験を中止した（表 5-1）。体重の部分集団別及び固定用量別の TEAE の概要を MG0003 CSR Table 9.1.1.2.1 に示した。

表 5-1　有害事象発現例数の概要 – MG0003 試験（SS、日本人集団）

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

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

5.1.1.5 比較的よくみられる有害事象

日本人集団で多く認められた PT 別の TEAE（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）は発熱、下痢及び頭痛であり、いずれもプラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で発現率が高く（MG0003 CSR Table 9.1.2.2）、全体集団の解析結果と同様の結果であった（2.1.2.1 項）。日本人集団の体重の部分集団別及び固定用量別の TEAE の発現率を MG0003 CSR Table 9.1.2.3.1 に示した。

日本人集団で認められた TEAE はすべて軽度又は中等度であり、高度の TEAE は認められなかった（MG0003 CSR Table 9.1.3.1）。

日本人集団のロザノリキシズマブを投与された 5 例（55.6%）及びプラセボを投与された 1 例（25.0%）に、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE が発現した（MG0003 CSR Table 9.1.5.1）。

5.1.1.6 高度の有害事象

日本人集団では高度の TEAE は認められなかった（MG0003 CSR Table 9.1.3.1）。

5.1.1.7 死亡

日本人集団では、死亡は認められなかった（MG0003 CSR Table 9.1.9.1）。

5.1.1.8 その他の重篤な有害事象

日本人集団では、重篤な TEAE は認められなかった（MG0003 CSR Table 9.1.11.1）。

5.1.1.9 中止に至った有害事象

日本人集団では、治験薬の投与中断に至った TEAE は認められなかった（MG0003 CSR Table 9.1.15.1）。ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群の日本人被験者 1 例（25.0%）は、上腹部痛及び嘔吐のため、治験薬の投与及び試験を中止した（MG0003 CSR Table 9.1.14.1 及び Table 9.1.13.1）。それ以外の日本人集団で治験薬の投与及び試験中止に至った TEAE は認められなかった。

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

MG0007 試験に組み入れられた 157 例中 12 例が日本人であり、SS に含まれた（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群各 6 例）。データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で、試験を完了した被験者はおらず、11 例が継続中で、ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群の 1 例が TEAE のため試験を中止した（MG0007 Interim CSR Table 1.3.1.2）。各サイクルの Day 43 まで完了した日本人被験者の割合は、サイクル 1 及び 2 で 100%、サイクル 3 で 83.3%、サイクル 4 で 66.7%並びにサイクル 5 で 58.3%であり、それ以降のサイクルでは Day 43 まで完了した被験者は少数（25%以下）であった（MG0007 Interim CSR Table 1.3.3.1）。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、MG0007 試験の日本人集団 12 例と MG0003 試験の日本人集団 13 例で顕著な差は認められなかった（5.1.1.3 項、MG0007 Interim CSR Table 3.1.1.1 及び Table 3.1.2.1）。

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

日本人集団の 11 例（91.7%）に 139 件の TEAE が認められた。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群又は 10mg/kg 群のいずれかで 2 例以上に認められた TEAE は頭痛（両群 42.9%）、発熱（7mg/kg 群 42.9%及び 10mg/kg 群 28.6%、以下同順）、腹痛（両群 28.6%）、倦怠感（28.6%及び 0%）、下痢（14.3%及び 28.6%）及び末梢性浮腫（0%及び 28.6%）であった。ほとんどの TEAE は治療期間中に認められた。多く認められた TEAE の発現率は、反復治療サイクルにより上昇しなかった（MG0007 Interim CSR Table 8.1.3.1 及び Table 8.1.2.1）。

治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE は、日本人集団の 7 例（58.3%）に 78 件認められた。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群又は 10mg/kg 群のいずれかで 2 例以上に認められた治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE は、頭痛及び下痢（各 14.3%及び各 28.6%）、発熱（28.6%及び 14.3%）、倦怠感（28.6%及び 0%）、並びに腹痛及び末梢性浮腫（各 0%及び各 28.6%）であった（MG0007 Interim CSR Table 8.1.5.1）。

日本人集団では、本試験期間中に死亡は認められなかった（表 5-2）。高度かつ重篤な TEAE が日本人被験者 2 例（16.7%）に認められ、いずれもロザノリキシズマブ 10mg/kg 群（大腸ポリープ及び重症筋無力症）であった（MG0007 Interim CSR Table 8.1.12.1 及び Table 8.1.4.1）。この高度かつ重篤な重症筋無力症のため、試験を中止した（MG0007 Interim CSR Listing7.1.4）。

表 5-2　直近の投与量別の有害事象発現例数の概要 – MG0007 試験（SS、日本人集団）

Category	RLZ ≈7mg/kg N=7 n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg N=7 n (%) [#]	RLZ Total N=12 n (%) [#]
Any TEAEs	6 (85.7) [67]	7 (100) [72]	11 (91.7) [139]
Serious TEAEs	0	2 (28.6) [2]	2 (16.7) [2]
Study participant discontinuation due to TEAEs	0	1 (14.3) [1]	1 (8.3) [1]
Permanent withdrawal of IMP due to TEAEs	0	1 (14.3) [1]	1 (8.3) [1]
Temporary withdrawal of IMP due to TEAEs	2 (28.6) [8]	2 (28.6) [13]	3 (25.0) [21]
TEAEs requiring a dose change	0	0	0
Treatment-related TEAEs [a]	4 (57.1) [35]	5 (71.4) [43]	7 (58.3) [78]
Severe TEAEs [b]	0	2 (28.6) [2]	2 (16.7) [2]
All deaths (AEs leading to death)	0	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0

≈=approximate dose; [#]=the number of individual occurrences of the TEAE in that category; AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP=investigational medicinal product; n=number of study participant reporting at least 1 TEAE in that category; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: “All Deaths” were based on all study participants screened and refers to all deaths occurring on study.
Note: Study participants who switched doses may be counted in both RLZ doses.
a Based on investigator assessment.
b Severe TEAEs were those with CTCAE Grade 3 or above, or those with intensity classified as “severe” by the investigator.
Source: MG0007 Interim CSR Table 8.1.1.1

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

日本人集団はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（4 例）及び 10mg/kg 群（2 例）に無作為に割り付けられた。いずれの日本人被験者も治験薬を 3 回以上投与された。治験薬の投与回数の平均値（標準偏差）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 19.8（5.8）回、10mg/kg 群で 13.5（14.8）回であった

（MG0004 CSR Table 5.2.1.1）。投与量を変更した被験者を含め、被験者数は各投与時で 4 例であった（MG0004 CSR Section 8.12.2）。

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

ロザノリキシズマブを投与された日本人集団 6 例全例で 1 件以上の TEAE が発現し、合計 16 件認められた。ロザノリキシズマブ 7 又は 10mg/kg 相当投与時のいずれかで 2 例以上に認められた TEAE は、関節痛（7mg/kg 相当投与時 0/4 例及び 10mg/kg 相当投与時 2/4 例、以下同順）及び上咽頭炎（0/4 例及び 2/4 例）であった（MG0004 CSR Section 8.12.2）。

治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE は、各投与時 4 例中 3 例に合計 11 件の TEAE が認められた。ロザノリキシズマブ 7 又は 10mg/kg 相当投与時のいずれかで 2 例以上に認められた治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE は、10mg/kg 相当投与時に認められた関節痛（2/4 例）のみであった（MG0004 CSR Section 8.12.2）。

本試験期間中に、日本人集団で死亡は認められなかった。ロザノリキシズマブ 10mg/kg 相当投与時の日本人被験者 4 例中 1 例に、重篤な TEAE（重症筋無力症）が認められた。それ以外に重篤な TEAE は報告されなかった（MG0004 CSR Section 8.12.3）。ロザノリキシズマブ 10mg/kg 相当投与時の日本人被験者 4 例中 2 例に、高度の TEAE（低グロブリン血症及び重症筋無力症）が認められた。それ以外に高度の TEAE は報告されなかった（MG0004 CSR Section 8.12.2）。

日本人集団では、試験中止及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（MG0004 CSR Section 8.12.4）。

5.2 内因性要因

MG0003 試験及び Pool S2 で、内因性要因は 6 つの部分集団別（性別、年齢、体重、BMI、人種及び腎機能障害）に解析し、ロザノリキシズマブの安全性プロファイルへの影響を評価した。

全体として、TEAE プロファイルに異なる部分集団間で、特定の傾向は認められなかった。

5.2.1 性別

MG0003 試験及び Pool S2 では、性別の各 TEAE カテゴリの発現率に明らかな傾向は認められなかった（表 5-3）。MG0003 試験及び Pool S2 の両方で、顕著な差が認められたのは治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現率のみであり、男性と比較して女性で高く、MG0003 試験のロザノリキシズマブを投与された被験者でそれぞれ 45.8%及び 59.5%、Pool S2 でそれぞれ 53.2%及び 63.1%であった。

TEAE プロファイルは男性と女性でおおむね同様であった。MG0003 試験及び Pool S2 の両方で、女性及び男性共に最も多く認められた TEAE は頭痛であり、MG0003 試験でそれぞれ 37 例（50.0%）及び 18 例（30.5%）、Pool S2 でそれぞれ 59 例（53.2%）及び 28 例（36.4%）であった。女性で頭痛の発現率が高く、この傾向は MG0003 試験のプラセボ群でも同様に認められ、発現率は女性 12 例（25.5%）及び男性 1 例（5.0%）であり（ISS Table 7.2.2.1.2 及び Table 7.4.1.2.1）、一般集団で報告されている片頭痛及び緊張性頭痛の性別間の差と同様であった（GBD Headache Collaborators, 2018）。

表 5-3　性別の有害事象発現例数の概要 – MG0003 試験（SS）及び Pool S2

Category	MG0003				Pool S2	
	Placebo N=67 n (%) [#]		RLZ Total N=133 n (%) [#]		RLZ Total N=188 n (%) [#] {100ER}	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
	n=20	n=47	n=59	n=74	n=77 Sum of Cycles=271	n=111 Sum of Cycles=407
Any TEAEs	12 (60.0) [37]	33 (70.2) [154]	47 (79.7) [187]	62 (83.8) [287]	71 (92.2) [570] {210.3}	98 (88.3) [956] {234.9}
Serious TEAEs	0	6 (12.8) [6]	6 (10.2) [8]	6 (8.1) [7]	20 (26.0) [27] {10.0}	22 (19.8) [29] {7.1}
Participant discontinuation from study due to TEAEs	0	2 (4.3) [2]	2 (3.4) [2]	5 (6.8) [6]	11 (14.3) [12] {4.4}	18 (16.2) [21] {5.2}
Permanent discontinuation of IMP due to TEAEs	0	2 (4.3) [2]	1 (1.7) [1]	5 (6.8) [8]	9 (11.7) [10] {3.7}	18 (16.2) [23] {5.7}
Temporary discontinuation of IMP due to TEAEs	0	1 (2.1) [1]	7 (11.9) [8]	2 (2.7) [2]	14 (18.2) [34] {12.5}	18 (16.2) [32] {7.9}
Treatment-related TEAEs	6 (30.0) [9]	16 (34.0) [85]	27 (45.8) [72]	44 (59.5) [157]	41 (53.2) [197] {72.7}	70 (63.1) [475] {116.7}
Severe TEAEs[a]	0	3 (6.4) [3]	7 (11.9) [9]	9 (12.2) [11]	21 (27.3) [31] {11.4}	29 (26.1) [45] {11.1}
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0	0	2 (2.6) [2] {0.7}	1 (0.9) [1] {0.2}

[#]=number of individual occurrences of the TEAE in that category; 100ER=number of TEAEs occurring in the respective cycle treatment group divided by the sum of cycles from all study participants in the respective cycle treatment group and multiplied by 100; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP=investigational medicinal product; n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category; N=number of study participants with exposure to the respective dose; RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
a Severe TEAE are those with CTCAE Grade 3 or above, or those with intensity as “severe” by the investigator.
Source: ISS Table 7.3.2 and Table 7.1.2.2

5.2.2　年齢

MG0003 試験の非高齢者（18～65 歳未満）とは対照的に、高齢者（65 歳以上）では TEAE、重篤な TEAE 及び治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現率がロザノリキシズマブを投与された被験者と比較してプラセボを投与された被験者で数値的に高かった（表 5-4）。高齢者集団で特定の安全性上の懸念は認められなかった。MG0003 試験及び Pool S2 では、治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現率が高齢者と比較して非高齢者で高かったことを除き［MG0003 試験で 9 例（27.3%）に対し 62 例（62.0%）、Pool S2 で 24 例（50.0%）に対し 87 例（62.1%）］、年齢別の各カテゴリの TEAE の発現率に明らかな傾向は認められなかった（表 5-4）。

TEAE プロファイルは非高齢者と高齢者集団でおおむね同様であった。MG0003 試験では、頭痛の発現率は高齢者集団と比較して非高齢者集団で高く、ロザノリキシズマブを投与された被験者でそれぞれ 6 例（18.2%）及び 49 例（49.0%）、プラセボ群を投与された被験者でそれぞれ 2 例（12.5%）及び 11 例（21.6%）であった（ISS Table 7.4.1.1.1）。高齢者集団よりも非高齢者集団で頭痛の発現率が高い傾向は、Pool S2 の反復治療サイクルでも認められ、それぞれ 17 例（35.4%）

及び 70 例（50.0%）であり（ISS Table 7.2.2.1.1）、一般集団で報告されている片頭痛及び緊張性頭痛の年齢間の差と同様であった（GBD Headache Collaborators, 2018）。

表 5-4　年齢別の有害事象発現例数の概要 – MG0003 試験（SS）及び Pool S2

Category	MG0003				Pool S2	
	Placebo N=67 n (%) [#]		RLZ Total N=133 n (%) [#]		RLZ Total N=188 n (%) [#] {100ER}	
	18 to <65 years	≥65 years	18 to <65 years	≥65 years	18 to <65 years	≥65 years
	n=51	n=16	n=100	n=33	n=140 Sum of Cycles=522	n=48 Sum of Cycles=156
Any TEAEs	31 (60.8) [138]	14 (87.5) [53]	85 (85.0) [377]	24 (72.7) [97]	127 (90.7) [1121] {214.8}	42 (87.5) [405] {259.6}
Serious TEAEs	4 (7.8) [4]	2 (12.5) [2]	10 (10.0) [12]	2 (6.1) [3]	29 (20.7) [39] {7.5}	13 (27.1) [17] {10.9}
Participant discontinuation from study due to TEAEs	2 (3.9) [2]	0	5 (5.0) [6]	2 (6.1) [2]	20 (14.3) [24] {4.6}	9 (18.8) [9] {5.8}
Permanent discontinuation of IMP due to TEAEs	2 (3.9) [2]	0	5 (5.0) [8]	1 (3.0) [1]	19 (13.6) [25] {4.8}	8 (16.7) [8] {5.1}
Temporary discontinuation of IMP due to TEAEs	1 (2.0) [1]	0	6 (6.0) [7]	3 (9.1) [3]	21 (15.0) [47] {9.0}	11 (22.9) [19] {12.2}
Treatment-related TEAEs	16 (31.4) [81]	6 (37.5) [13]	62 (62.0) [211]	9 (27.3) [18]	87 (62.1) [527] {101.0}	24 (50.0) [145] {92.9}
Severe TEAEs[a]	3 (5.9) [3]	0	14 (14.0) [17]	2 (6.1) [3]	34 (24.3) [46] {8.8}	16 (33.3) [30] {19.2}
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0	0	2 (1.4) [2] {0.4}	1 (2.1) [1] {0.6}

[#]=number of individual occurrences of the TEAE in that category; 100ER=number of TEAEs occurring in the respective cycle treatment group divided by the sum of cycles from all study participants in the respective cycle treatment group and multiplied by 100; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP=investigational medicinal product; n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category; N=number of study participants with exposure to the respective dose; RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
a Severe TEAE are those with CTCAE Grade 3 or above, or those with intensity as “severe” by the investigator.
Source: ISS Table 7.3.1 and Table 7.1.2.1

5.2.3　体重

MG0003 試験で体重 50kg 未満の被験者数が少ないこと、及びデータのばらつきが大きいことから、解釈は限定的であるものの、体重別の各 TEAE カテゴリの発現率に明らかな傾向は認められなかった（表 5-5）。高度の有害事象の発現率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高く、ロザノリキシズマブ群の体重カテゴリ別の部分集団間では同程度であった。

MG0007 試験では、TEAE のカテゴリ全体で TEAE の発現率が体重 70～100kg の被験者集団で高かった。最も重い被験者集団（100kg 以上）では発現率の上昇は認められず、全体的には体重による発現率の上昇傾向は認められなかった。体重 70～100kg の被験者集団では、560 と 840mg の用量

群との間でサイクル別の TEAE の分布に大きなばらつきが認められた（MG0007 Interim CSR Table 8.1.1.3）。

表 5-5 体重カテゴリ別の有害事象発現例数の概要 – MG0003 試験及び MG0007 試験（SS）

Category	MG0003								MG0007			
	Placebo N=67 n (%) [#]				RLZ Total N=133 n (%) [#]				RLZ Total N=157 n (%) [#]			
	<50kg N=4	≥50kg to <70kg N=16	≥70kg to <100kg N=35	≥100kg N=12	<50kg N=8	≥50kg to <70kg N=45	≥70kg to <100kg n=48	≥100kg n=32	<50kg N=10	≥50kg to <70kg N=46	≥70kg to <100kg N=65	≥100kg N=36
Any TEAEs	2 (50.0) [3]	13 (81.3) [54]	21 (60.0) [104]	9 (75.0) [30]	7 (87.5) [20]	38 (84.4) [171]	37 (77.1) [163]	27 (84.4) [120]	8 (80.0) [60]	38 (82.6) [312]	55 (84.6) [424]	32 (88.9) [256]
Serious TEAEs	0	2 (12.5) [2]	3 (8.6) [3]	1 (8.3) [1]	0	5 (11.1) [6]	2 (4.2) [2]	5 (15.6) [7]	1 (10.0) [1]	6 (13.0) [7]	16 (24.6) [24]	7 (19.4) [9]
Participant discontinuation from study due to TEAEs	0	2 (12.5) [2]	0	0	0	4 (8.9) [5]	1 (2.1) [1]	2 (6.3) [2]	1 (10.0) [1]	4 (8.7) [4]	12 (18.5) [15]	5 (13.9) [5]
Permanent discontinuation of IMP due to TEAEs	0	2 (12.5) [2]	0	0	0	4 (8.9) [7]	1 (2.1) [1]	1 (3.1) [1]	1 (10.0) [1]	4 (8.7) [4]	12 (18.5) [15]	4 (11.1) [4]
Temporary discontinuation of IMP due to TEAEs	0	0	1 (2.9) [1]	0	0	1 (2.2) [1]	3 (6.3) [4]	5 (15.6) [5]	1 (10.0) [3]	5 (10.9) [7]	15 (23.1) [32]	4 (11.1) [14]
TEAEs requiring dose change	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	0	1 (2.2) [1]	0	0
Treatment-related TEAEs	0	5 (31.3) [31]	11 (31.4) [53]	6 (50.0) [10]	4 (50.0) [11]	27 (60.0) [86]	24 (50.0) [80]	16 (50.0) [52]	4 (40.0) [36]	22 (47.8) [138]	36 (55.4) [180]	17 (47.2) [89]
Severe TEAEs[a]	0	2 (12.5) [2]	1 (2.9) [1]	0	0	7 (15.6) [9]	5 (10.4) [5]	4 (12.5) [6]	2 (20.0) [2]	6 (13.0) [8]	19 (29.2) [34]	7 (19.4) [12]
All deaths (AEs leading to death)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5) [1]	2 (5.6) [2]
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5) [1]	2 (5.6) [2]

[#]=number of individual occurrences of the TEAE in that category; AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP=investigational medicinal product; n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category; N=total number of study participants in treatment group; NC=not calculated; RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: "All deaths" is based on all participants screened and refers to all deaths occurring on study.

a Severe TEAE are those with CTCAE Grade 3 or above, or those with intensity as “severe” by the investigator.

Source: MG0003 CSR Table 9.1.1.2 and MG0007 Interim CSR Table 8.1.1.3

5.2.4 BMI

MG0003 試験及び Pool S2 では、BMI 18.5kg/m^2 未満の被験者数が少ないことから（それぞれ 5 例及び 8 例）、解釈は限定的であるものの、BMI が低いことによる各 TEAE カテゴリの発現率への影響は認められなかった（表 5-6）。

MG0003 試験及び Pool S2 では、安全性プロファイルは BMI の部分集団間で同様であった（ISS Table 7.2.2.1.5 及び Table 7.4.1.5.1）。MG0003 試験では、30kg/m^2 以上の被験者（24 例、35.3%）と比較して BMI 18.5kg/m^2 以上 25kg/m^2 未満（36 例、55.4%）及び 25kg/m^2 以上 30kg/m^2 未満（23 例、48.9%）の被験者で、頭痛の発現率が高い傾向が認められた。同様の傾向は、Pool S2 の反復治療サイクルでも認められ、頭痛の発現率は BMI 18.5kg/m^2 以上 25kg/m^2 未満、25kg/m^2 以上 30kg/m^2 未満及び 30kg/m^2 以上でそれぞれ 36 例（55.4%）、24 例（51.1%）及び 24 例（35.3%）であった。

表 5-6　BMI カテゴリ別の有害事象発現例数の概要 – MG0003 試験（SS）及び Pool S2

Category	MG0003 (SS)								Pool S2			
	Placebo N=67 n (%) [#]				RLZ Total N=133 n (%) [#]				RLZ Total N=188 n (%) [#] {100ER}			
	<18.5kg/m^2 N=4	≥18.5 to <25kg/m^2 N=17	≥25 to <30kg/m^2 N=21	≥30kg/m^2 N=25	<18.5kg/m^2 N=5	≥18.5 to <25kg/m^2 N=50	≥25 to <30kg/m^2 N=31	≥30kg/m^2 N=47	<18.5kg/m^2 N=8 Sum of Cycles=33	≥18.5 to <25kg/m^2 N=65 Sum of Cycles=223	≥25 to <30kg/m^2 N=47 Sum of Cycles=196	≥30kg/m^2 N=68 Sum of Cycles=226
Any TEAEs	2 (50.0) [4]	14 (82.4) [68]	11 (52.4) [33]	18 (72.0) [86]	4 (80.0) [15]	40 (80.0) [143]	28 (90.3) [162]	37 (78.7) [154]	8 (100.0) [43] {130.3}	57 (87.7) [467] {209.4}	43 (91.5) [460] {234.7}	61 (89.7) [556] {246.0}
Serious TEAEs	1 (25.0) [1]	1 (5.9) [1]	1 (4.8) [1]	3 (12.0) [3]	1 (20.0) [1]	5 (10.0) [6]	3 (9.7) [3]	3 (6.4) [5]	2 (25.0) [2] {6.1}	10 (15.4) [12] {5.4}	14 (29.8) [21] {10.7}	16 (23.5) [21] {9.3}
Participant discontinuation from study due to TEAEs	1 (25.0) [1]	1 (5.9) [1]	0	0	0	4 (8.0) [5]	0	3 (6.4) [3]	0	10 (15.4) [11] {4.9}	6 (12.8) [8] {4.1}	13 (19.1) [14] {6.2}
Permanent discontinuation of IMP due to TEAEs	1 (25.0) [1]	1 (5.9) [1]	0	0	0	4 (8.0) [7]	0	2 (4.3) [2]	0	10 (15.4) [13] {5.8}	6 (12.8) [8] {4.1}	11 (16.2) [12] {5.3}
Temporary discontinuation of IMP due to TEAEs	0	0	1 (4.8) [1]	0	0	2 (4.0) [3]	4 (12.9) [4]	3 (6.4) [3]	1 (12.5) [1] {3.0}	6 (9.2) [10] {4.5}	13 (27.7) [32] {16.3}	12 (17.6) [23] {10.2}
Treatment-related TEAEs	0	7 (41.2) [47]	4 (19.0) [12]	11 (44.0) [35]	3 (60.0) [10]	29 (58.0) [80]	17 (54.8) [66]	22 (46.8) [73]	5 (62.5) [24] {72.4}	42 (64.6) [243] {109.0}	28 (59.6) [182] {92.9}	36 (52.9) [223] {98.7}
Severe TEAEs[a]	1 (25.0) [1]	1 (5.9) [1]	0	1 (4.0) [1]	1 (20.0) [1]	7 (14.0) [9]	2 (6.5) [2]	6 (12.8) [8]	2 (25.0) [2] {6.1}	16 (24.6) [21] {9.4}	11 (23.4) [22] {11.2}	21 (30.9) [31] {13.7}

表 5-6　BMI カテゴリ別の有害事象発現例数の概要 – MG0003 試験（SS）及び Pool S2（続き）

Category	MG0003 (SS)								Pool S2			
	Placebo N=67 n (%) [#]				RLZ Total N=133 n (%) [#]				RLZ Total N=188 n (%) [#] {100ER}			
	<18.5kg/m^2 N=4	≥18.5 to <25kg/m^2 N=17	≥25 to <30kg/m^2 N=21	≥30kg/m^2 N=25	<18.5kg/m^2 N=5	≥18.5 to <25kg/m^2 N=50	≥25 to <30kg/m^2 N=31	≥30kg/m^2 N=47	<18.5kg/m^2 N=8 Sum of Cycles=33	≥18.5 to <25kg/m^2 N=65 Sum of Cycles=223	≥25 to <30kg/m^2 N=47 Sum of Cycles=196	≥30kg/m^2 N=68 Sum of Cycles=226
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (4.4) [3] {1.3}

[#]=number of individual occurrences of the TEAE in that category; 100ER=number of TEAEs occurring in the respective cycle treatment group divided by the sum of cycles from all study participants in the respective cycle treatment group and multiplied by 100; BMI=body mass index; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP=investigational medicinal product; n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category; N=number of study participants with exposure to the respective dose; RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

a Severe TEAE are those with CTCAE Grade 3 or above, or those with intensity as “severe” by the investigator.

Source: ISS Table 7.3.5 and Table 7.1.2.5

5.2.5 人種

MG0003 試験及び Pool S2 で、各 TEAE カテゴリの発現率に対する人種の影響を評価した。フランス及びカナダでは規制により人種情報の収集が禁止されており、これが MG0003 試験（23 例）及び Pool S2（35 例）で人種データの欠測が比較的多いことの一因となっている。

MG0003 試験及び Pool S2 の被験者集団は白人が多く、人種の部分集団解析は限定的である。概して、人種別の各 TEAE カテゴリの発現率に明らかな傾向は認められなかった（表 5-7）。

表 5-7　人種別の有害事象発現例数の概要 – MG0003 試験（SS）及び Pool S2

Category	MG0003						Pool S2		
	Placebo N=67[a] n (%) [#]			RLZ Total N=133[a] n (%) [#]			RLZ Total N=188[a] n (%) [#] {100ER}		
	Asian	Black	White	Asian	Black	White	Asian	Black	White
	n=5	n=1	n=46	n=16	n=4	n=90	n=21 Sum of Cycles=85	n=4 Sum of Cycles=10	n=127 Sum of Cycles=450
Any TEAEs	2 (40.0) [17]	0	32 (69.6) [140]	14 (87.5) [40]	3 (75.0) [24]	72 (80.0) [333]	20 (95.2) [195] {229.4}	3 (75.0) [28] {280.0}	114 (89.8) [1007] {223.8}
Serious TEAEs	0	0	5 (10.9) [5]	0	0	10 (11.1) [12]	3 (14.3) [3] {3.5}	0	33 (26.0) [45] {10.0}
Participant discontinuation from study due to TEAEs	0	0	2 (4.3) [2]	2 (12.5) [3]	0	4 (4.4) [4]	3 (14.3) [4] {4.7}	0	21 (16.5) [23] {5.1}
Permanent discontinuation of IMP due to TEAEs	0	0	2 (4.3) [2]	2 (12.5) [3]	0	3 (3.3) [5]	3 (14.3) [4] {4.7}	0	19 (15.0) [23] {5.1}
Temporary discontinuation of IMP due to TEAEs	0	0	0	0	0	8 (8.9) [9]	3 (14.3) [21] {24.7}	0	24 (18.9) [36] {8.0}
Treatment-related TEAEs	1 (20.0) [12]	0	13 (28.3) [60]	9 (56.3) [19]	3 (75.0) [14]	49 (54.4) [163]	15 (71.4) [105] {123.5}	3 (75.0) [14] {140.0}	75 (59.1) [433] {96.2}
Severe TEAEs[b]	0	0	3 (6.5) [3]	2 (12.5) [2]	1 (25.0) [1]	12 (13.3) [16]	6 (28.6) [6] {7.1}	1 (25.0) [1] {10.0}	36 (28.3) [58] {12.9}
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.4) [3] {0.7}

[#]=number of individual occurrences of the TEAE in that category; 100ER=number of TEAEs occurring in the respective cycle treatment group divided by the sum of cycles from all study participants in the respective cycle treatment group and multiplied by 100; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP=investigational medicinal product; n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category; N=number of study participants with exposure to the respective dose; RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

a In MG0003, the total N for placebo and RLZ dose groups includes study participants in the Native Hawaiian/Other Pacific Island (N=1 and 0, respectively), and Missing (N=14 and 23, respectively) categories. In Pool S2, the total N for RLZ includes study participants in the Native Hawaiian/Other Pacific Island (N=1) and Missing (N=35) categories.

b Severe TEAE are those with CTCAE Grade 3 or above, or those with intensity as “severe” by the investigator.

Source: ISS Table 7.3.3 and Table 7.1.2.3

5.2.6 腎機能障害

MG0003 試験及び Pool S2 で、各 TEAE カテゴリの発現率に対する腎機能障害の影響を評価した。

MG0003 試験及び Pool S2 では、eGFR が 30～59mL/min/1.73m^2 の被験者数が少ないことから、解釈は限定的であるものの、eGFR 別の各 TEAE カテゴリの発現率に明らかな傾向は認められなかった（表 5-8）。

多く認められた TEAE は、MG0003 試験（頭痛、下痢及び発熱）及び Pool S2（頭痛及び下痢）の eGFR 90mL/min/1.73m^2 以上及び 60～89mL/min/1.73m^2 の部分集団間で同様であった。30～60mL/min/1.73m^2 未満の被験者で 2 例以上に認められた事象は下痢（Pool S2 のみ）、関節痛及び腎機能障害（MG0003 試験及び Pool S2）であった（ISS Table 7.4.1.4.1 及び Table 7.2.2.1.4）。

表 5-8　eGFR カテゴリ別の有害事象発現例数の概要 – MG0003 試験（SS）及び Pool S2

Category	MG0003						Pool S2		
	Placebo N=67 n (%) [#]			RLZ Total N=133[a] n (%) [#]			RLZ Total N=188[a] n (%) [#] {100ER}		
	mL/min/1.73m^2			mL/min/1.73m^2			mL/min/1.73m^2		
	≥90	60–89	30–59	≥90	60–89	30–59	≥90	60–89	30–59
	n=42	n=22	n=3	n=89	n=37	n=6	n=122 Sum of Cycles=468	n=57 Sum of Cycles=188	n=8 Sum of Cycles=19
Any TEAEs	25 (59.5) [125]	17 (77.3) [49]	3 (100.0) [17]	72 (80.9) [342]	32 (86.5) [110]	5 (83.3) [22]	111 (91.0) [1063] {227.1}	49 (86.0) [397] {211.2}	8 (100.0) [65] {342.1}
Serious TEAEs	4 (9.5) [4]	1 (4.5) [1]	1 (33.3) [1]	7 (7.9) [9]	5 (13.5) [6]	0	24 (19.7) [30] {6.4}	16 (28.1) [23] {12.2}	2 (25.0) [3] {15.8}
Participant discontinuation from study due to TEAEs	2 (4.8) [2]	0	0	4 (4.5) [5]	3 (8.1) [3]	0	18 (14.8) [20] {4.3}	10 (17.5) [12] {6.4}	1 (12.5) [1] {5.3}
Permanent discontinuation of IMP due to TEAEs	2 (4.8) [2]	0	0	4 (4.5) [5]	2 (5.4) [4]	0	17 (13.9) [19] {4.1}	9 (15.8) [13] {6.9}	1 (12.5) [1] {5.3}
Temporary discontinuation of IMP due to TEAEs	1 (2.4) [1]	0	0	5 (5.6) [6]	4 (10.8) [4]	0	17 (13.9) [33] {7.1}	13 (22.8) [31] {16.5}	2 (25.0) [2] {10.5}
Treatment-related TEAEs	14 (33.3) [79]	6 (27.3) [12]	2 (66.7) [3]	52 (58.4) [178]	17 (45.9) [37]	2 (33.3) [14]	77 (63.1) [480] {102.6}	31 (54.4) [160] {85.1}	3 (37.5) [32] {168.4}
Severe TEAEs[b]	3 (7.1) [3]	0	0	12 (13.5) [13]	4 (10.8) [7]	0	34 (27.9) [43] {9.2}	15 (26.3) [32] {17.0}	1 (12.5) [1] {5.3}
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0	0	0	0	2 (1.6) [2] {0.4}	1 (1.8) [1] {0.5}	0

[#]=number of individual occurrences of the TEAE in that category; 100ER=number of TEAEs occurring in the respective cycle treatment group divided by the sum of cycles from all study participants in the respective cycle treatment group and multiplied by 100; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; eGFR=estimated glomerular filtration rate; IMP=investigational medicinal product; n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category; N=number of study participants with exposure to the respective dose; RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

a The RLZ totals for MG0003 and Pool S2 include 1 participant with missing eGFR.

b Severe TEAE are those with CTCAE Grade 3 or above, or those with intensity as “severe” by the investigator.

Source: ISS Table 7.3.4 and Table 7.1.2.4

5.3 外因性要因

MG0003 試験及び Pool S2 で、外因性要因は 1 つの部分集団（地域）について解析し、ロザノリキシズマブの安全性プロファイルへの影響の評価として、TEAE の発現率に対する地域の影響を検討した。

MG0003 試験では、多くは北米（60 例）又は欧州（120 例）の被験者であったことから、日本（13 例）及びアジア（7 例）の部分集団での解釈は限定的であるものの、地域別の各 TEAE カテゴリの発現率に明らかな傾向は認められなかった（表 5-9）。Pool S2 では、日本人及びアジア人被験者が少数であったものの、ロザノリキシズマブの安全性プロファイルに他の地域と比較して明らかな差は認められなかった。全カテゴリを通して TEAE の発現率は欧州の被験者と比較して北米の被験者で低い傾向であった（表 5-9）。

MG0003 試験及び Pool S2 の両方で、SOC レベルの TEAE の発現率に欧州と北米の部分集団間で差が認められたが、一方の部分集団で一貫して他方の部分集団よりも発現率が高かったわけではなかった。SOC「感染症および寄生虫症」の発現率は、MG0003 試験［5 例（12.8%）に対し 22 例（27.8%）］及び Pool S2［11 例（20.4%）に対し 63 例（55.3%）］共に、北米の部分集団と比較して欧州の部分集団で高かった。一方、SOC「筋骨格系および結合組織障害」は北米の部分集団と比較して欧州の部分集団で低かった［MG0003 試験で 13 例（33.3%）に対し 11 例（13.9%）、Pool S2 で 21 例（38.9%）に対し 32 例（28.1%）］（ISS Table 7.4.1.6.3 及び Table 7.2.2.1.7）。

北米及び欧州の両方で最も多く認められた TEAE は頭痛であり、MG0003 試験［13 例（33.3%）及び 37 例（46.8%）］及び Pool S2［21 例（38.9%）及び 57 例（50.0%）］共に、北米の部分集団と比較して欧州の部分集団でより多く認められた。頭痛の発現率が高く、この傾向は MG0003 試験のプラセボ群でも同様に認められ、発現率は北米 2 例（9.5%）に対し、欧州 11 例（26.8%）であった（ISS Table 7.2.2.1.6 及び Table 7.4.1.6.1）。

表 5-9 地域別の有害事象発現例数の概要 – MG0003 試験（SS）及び Pool S2

Category	MG0003								Pool S2			
	Placebo N=67 n (%) [#]				RLZ Total N=133 n (%) [#]				RLZ Total N=188 n (%) [#] {100ER}			
	North America	EU	Asia	Japan	North America	EU	Asia	Japan	North America	EU	Asia	Japan
	N=21	N=41	N=1	N=4	N=39	N=79	N=6	N=9	N=54 Sum of Cycles=152	N=114 Sum of Cycles=443	N=7 Sum of Cycles=16	N=13 Sum of Cycles=67
Any TEAEs	14 (66.7) [36]	29 (70.7) [138]	0	2 (50.0) [17]	32 (82.1) [166]	63 (79.7) [268]	5 (83.3) [13]	9 (100.0) [27]	45 (83.3) [351] {230.9}	105 (92.1) [981] {221.4}	6 (85.7) [28] {175.0}	13 (100.0) [166] {247.8}
Serious TEAEs	2 (9.5) [2]	4 (9.8) [4]	0	0	4 (10.3) [5]	8 (10.1) [10]	0	0	10 (18.5) [11] {7.2}	30 (26.3) [43] {9.7}	0	2 (15.4) [2] {3.0}
Participant discontinuation from study due to TEAEs	1 (4.8) [1]	1 (2.4) [1]	0	0	0	5 (6.3) [5]	1 (16.7) [1]	1 (11.1) [2]	5 (9.3) [5] {3.3}	21 (18.4) [24] {5.4}	1 (14.3) [1] {6.3}	2 (15.4) [3] {4.5}
Permanent discontinuation of IMP due to TEAEs	1 (4.8) [1]	1 (2.4) [1]	0	0	0	4 (5.1) [6]	1 (16.7) [1]	1 (11.1) [2]	4 (7.4) [4] {2.6}	20 (17.5) [25] {5.6}	1 (14.3) [1] {6.3}	2 (15.4) [3] {4.5}
Temporary discontinuation of IMP due to TEAEs	1 (4.8) [1]	0	0	0	2 (5.1) [2]	7 (8.9) [8]	0	0	7 (13.0) [14] {9.2}	22 (19.3) [31] {7.0}	0	3 (23.1) [21] {31.3}
Treatment-related TEAEs	6 (28.6) [9]	15 (36.6) [73]	0	1 (25.0) [12]	16 (41.0) [57]	46 (58.2) [153]	4 (66.7) [10]	5 (55.6) [9]	25 (46.3) [105] {69.1}	71 (62.3) [462] {104.3}	5 (71.4) [18] {112.5}	10 (76.9) [87] {129.9}
Severe TEAEs[a]	1 (4.8) [1]	2 (4.9) [2]	0	0	4 (10.3) [5]	10 (12.7) [13]	2 (33.3) [2]	0	9 (16.7) [10] {6.6}	36 (31.6) [61] {13.8}	3 (42.9) [3] {18.8}	2 (15.4) [2] {3.0}
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.7) [2] {1.3}	1 (0.9) [1] {0.2}	0	0

[#]=number of individual occurrences of the TEAE in that category; 100ER=number of TEAEs occurring in the respective cycle treatment group divided by the sum of cycles from all study participants in the respective cycle treatment group and multiplied by 100; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; EU=Europe; IMP=investigational medicinal product; n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: Asia excludes Japan.

a Severe TEAE are those with CTCAE Grade 3 or above, or those with intensity as “severe” by the investigator.

Source: ISS Table 7.3.6 and Table 7.1.2.6

5.4 薬物相互作用

ロザノリキシズマブの薬物間相互作用を評価するための試験は実施しなかった。

IgG 製剤（モノクローナル抗体及び IVIg 等）及び Fc-ペプチド融合蛋白の血清中濃度は、ロザノリキシズマブとの併用時に低下すると予想される（M 2.7.2.3.4.1 項）。ロザノリキシズマブの投与後 2 週間で、ロザノリキシズマブがこれらの薬剤の PK 又は効果に臨床的に重要な影響を及ぼす可能性は低くなる。よって、ロザノリキシズマブの投与後 2 週間にこれらの薬剤を開始し、ロザノリキシズマブと併用投与する時は、これらの薬剤の効果減弱についてモニタリングすることが推奨される。

ロザノリキシズマブは、アルブミンの FcRn への結合を阻害することなく、IgG の FcRn への結合を阻害するよう特別に設計されており、蛋白結合率の高い薬剤の性質に臨床的に重要な影響を及ぼさないと予想される。gMG を対象とした第 III 相試験では、ロザノリキシズマブ投与時にアルブミン値がわずかに減少したが、臨床的に重要ではないと考えられた（3.2.6 項）。

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

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

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

母集団 PK/PD 解析では、MG を有する被験者の IgG 濃度の最大低下率は、ベースライン時に副腎皮質ステロイドを使用していない被験者と比較して、使用している被験者で高いと予測されたが（それぞれ 73.0%及び 77.6%）、この差は臨床的に重要ではないと判断された。MG-ADL 奏効に対するベースライン時の副腎皮質ステロイド使用の影響は認められなかった。

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

抗破傷風トキソイドに対するロザノリキシズマブの影響を M 2.7.2.3.4.1 項に示した。

5.5 妊娠及び授乳時の使用

妊娠可能な女性被験者は効果の高い避妊法を使用することとし、妊娠した場合は事前に既定した中止基準に従い治験薬の投与を中止したことから、ロザノリキシズマブを妊婦に使用した時のデータは限られている。MG0004 試験では、1 例が妊娠第 1 期にロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当を 4 週間投与後、正期産で健康児を出産した（MG0004 CSR Section 8.9）。

動物試験では、妊娠、胚／胎児発生、出産又は生後発育に対する直接的又は間接的な悪影響は示唆されなかった。ロザノリキシズマブの薬理学的作用機序から予測されるとおり、ロザノリキシズマブを投与された母動物から産まれた新生児の IgG 濃度は極めて低かった（1.1.1 項）。

妊婦又は授乳婦でのロザノリキシズマブの安全性を評価するための臨床試験は実施していないことから、妊婦への使用に関するデータは限られている。予防措置として、治療による母体へのベ

ネフィットが胎児への潜在的リスクを明らかに上回る場合を除き、妊娠時にはロザノリキシズマブを投与しないこととする。

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

ロザノリキシズマブがヒトの受胎能に及ぼす影響は不明である。動物試験では、受胎能に対する直接的又は間接的な悪影響は示唆されなかった（1.1.1 項）。

5.6 過量投与

過量投与関連の症状に関するデータはない。

ロザノリキシズマブの ITP を対象とした開発プログラムでのロザノリキシズマブ 20mg/kg（最大 2162mg）までの単回 SC 投与（TP0001 CSR Listing 5.2）、及び gMG を対象とした開発プログラムでの 52 週間までのロザノリキシズマブ 10mg/kg 相当（1120mg）の週 1 回 SC 投与（MG0004 CSR Listing 5.1.1）で用量制限毒性は認められず、治験実施計画書どおりに投与されている。

5.7 薬物乱用

臨床試験では、ロザノリキシズマブの乱用及び依存性の可能性について評価していない。本剤の特性及び対象集団に基づくと、薬物乱用及び誤用の可能性が示唆されるエビデンスはないと予測される。

5.8 離脱症状及び反跳現象

ロザノリキシズマブの離脱症状及び反跳現象を評価するための試験及び体系的解析は実施していない。MG0003 試験の臨床データベースを用いて、MedDRA SMQ「薬物離脱（狭域検索）」に属する PT でコーディングされた TEAE を検索した結果、該当する TEAE は特定されなかった（ISS Table 7.6.1）。

5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

6. 市販後データ

該当せず。

7. 付録

7.1 完了した臨床試験で有害事象のコーディングに用いた辞書

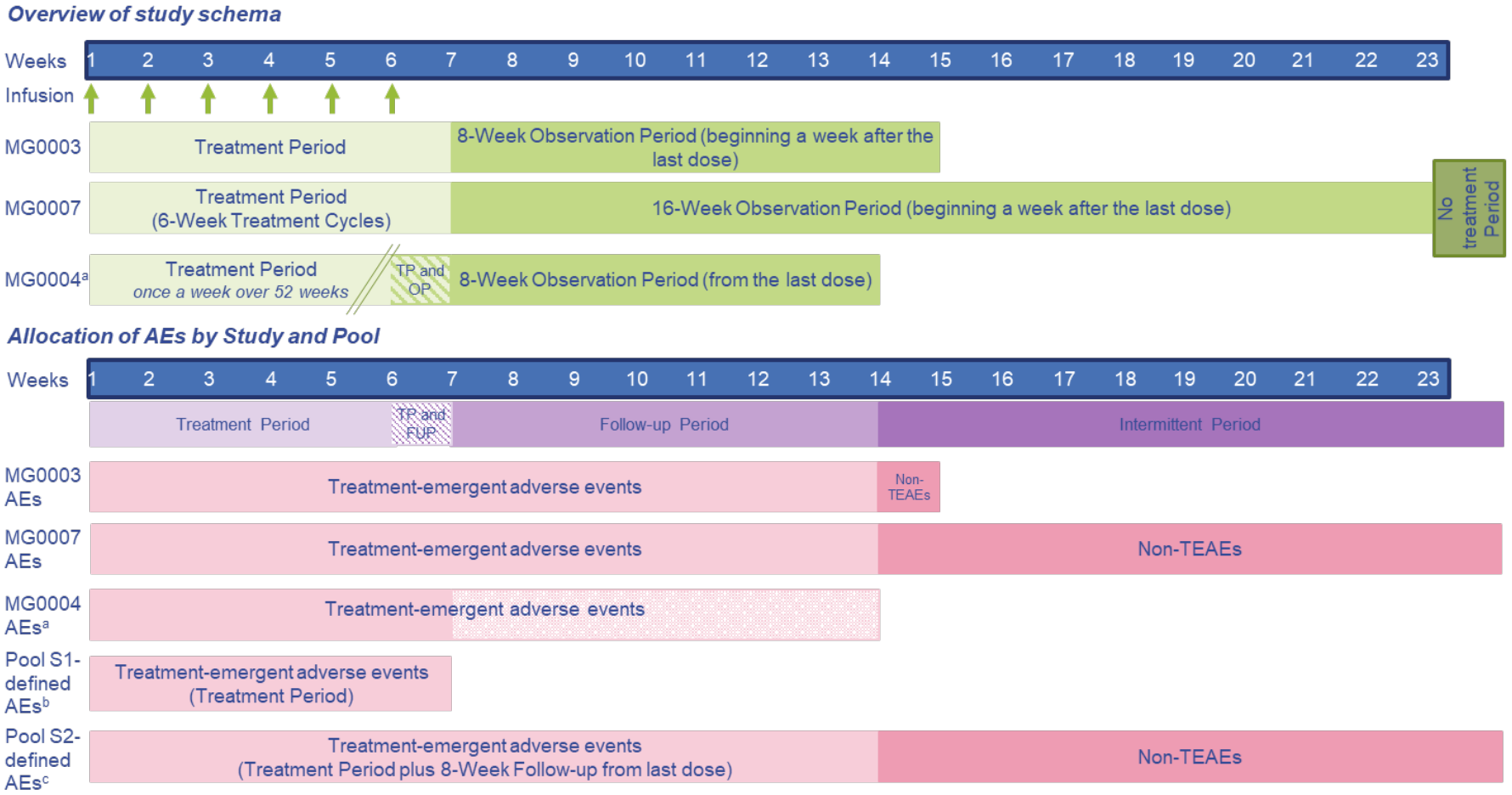
表 7-1 完了した臨床試験で有害事象のコーディングに用いた元の MedDRA バージョン

試験番号	有害事象のコーディングに用いた元の MedDRA バージョン
第 I 相試験	
UP0018 試験	MedDRA Version 18.0
UP0060 試験	MedDRA Version 23.0
第 II 相試験	
TP0001 試験	MedDRA Version 21.1
CIDP01 試験	MedDRA Version 24.0
CIDP04 試験	MedDRA Version 24.0
MG0002 試験	MedDRA Version 21.0
第 III 相、二重盲検、プラセボ対照試験	
MG0003 試験	MedDRA Version 24.0
第 III 相 OLE 試験	
MG0004 試験	MedDRA Version 24.0
MG0007 試験 [a]	MedDRA Version 24.0

MedDRA=ICH 国際医薬用語集、OLE=非盲検継続投与

a MG0007 試験は実施中である。

7.2 各試験の概要図並びに試験別及び統合解析対象集団別の有害事象の分類



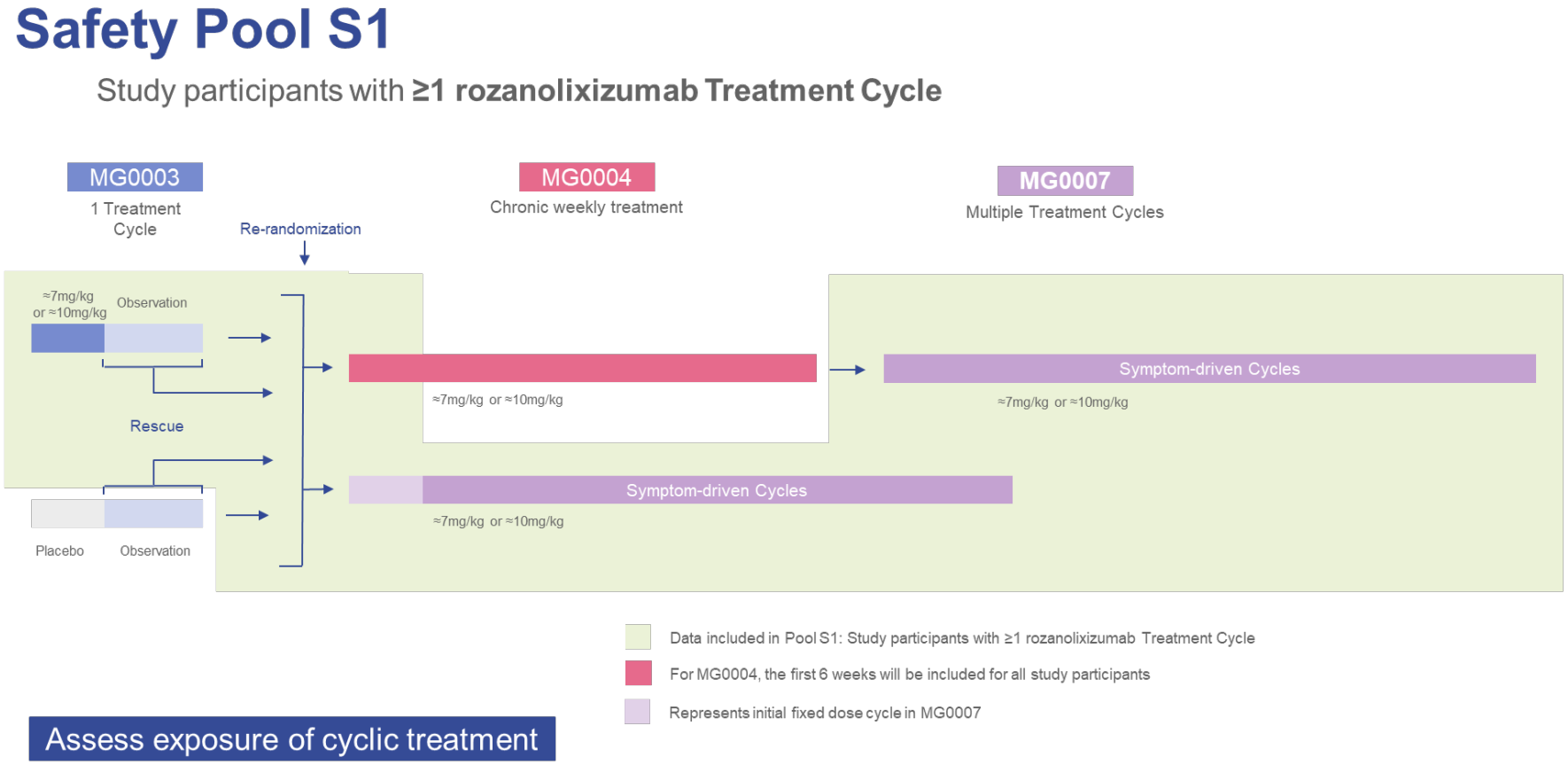
AE=adverse event; FUP=Follow-up Period; Non-TEAE=non-treatment emergent adverse event (any AEs occurring ≥8 weeks after the last infusion and prior to the next Treatment Cycle [during the Intermittent Period]); OP=Observation Period; RLZ=rozanolixizumab; TEAE=treatment-emergent adverse event; TP=Treatment Period

a MG0004 used a chronic dosing schedule where RLZ was administered once a week over a 52-week Treatment Period, followed by an 8-week Observation Period starting from the last dose. Only the first 6 weeks of the Treatment Period of MG0004 are included in Pool S1.

b Pool S1 consists of all rozanolixizumab-treated study participants who have undergone at least 1 Treatment Cycle, defined as receiving at least 1 infusion of rozanolixizumab in any 6-week Treatment Period. This Pool includes data from MG0003 and MG0007 (until data cut-off) and the first 6 weeks of data from MG0004.
c Pool S2 is the main safety pool and is a subset of Pool S1. Pool S2 consists of all rozanolixizumab-treated study participants who have undergone at least 1 Treatment Cycle (defined as at least 1 dose of rozanolixizumab in any 6-week Treatment Period) and the Treatment Cycle has been followed by an (up to) 8-week Follow-up Period starting from the last infusion. Given that the study design of MG0004 did not employ a 6-week cyclic treatment regimen with follow-up, Pool S2 does not utilize data from MG0004.

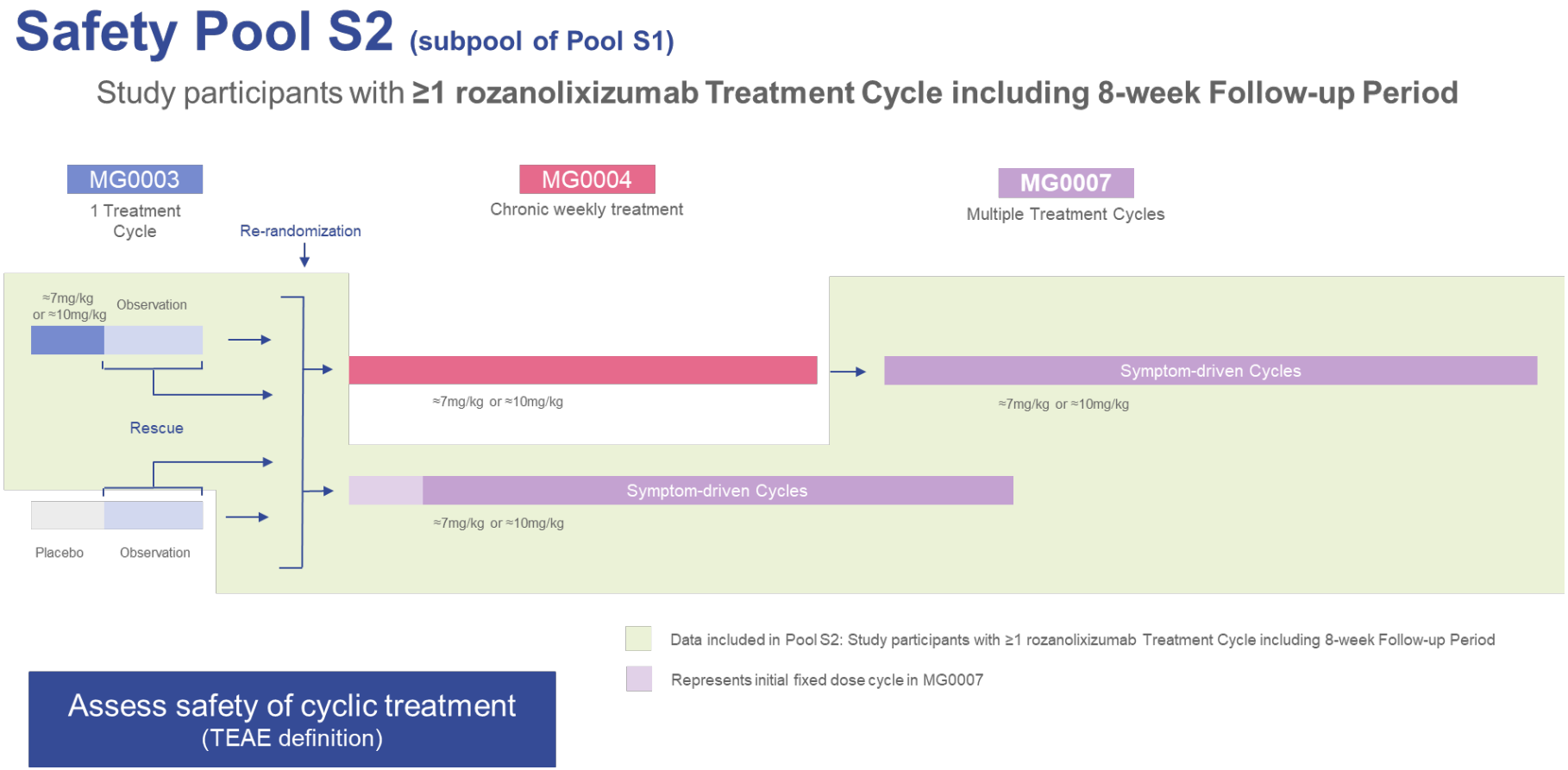
7.3 安全性統合解析

図 7-1 Pool S1



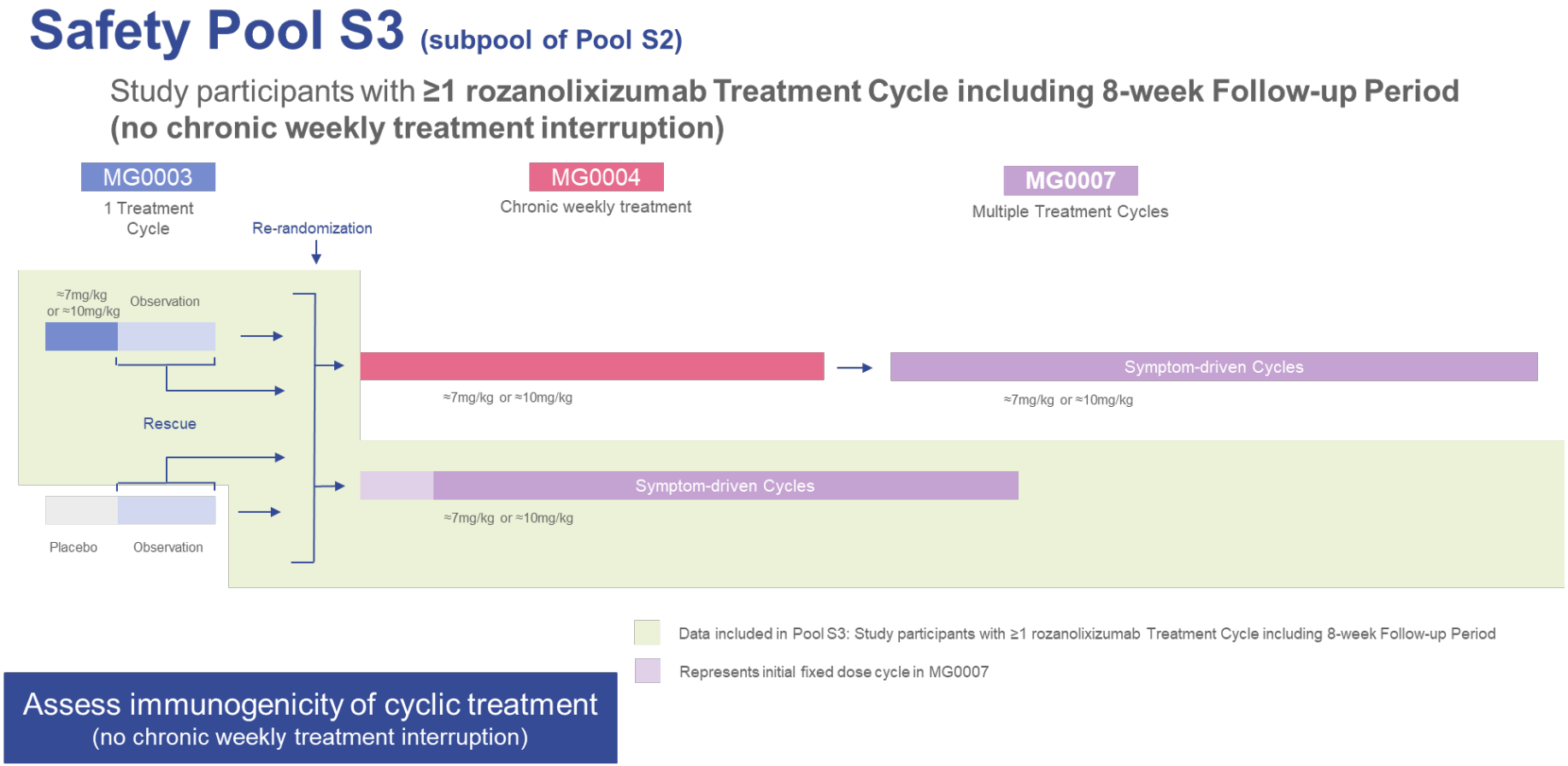
≈=approximate dose
Source: ISAP Amendment 1 Section 3.1.2

図 7-2 Pool S2



≈=approximate dose; TEAE=treatment-emergent adverse event
Source: ISAP Amendment 1 Section 3.1.2

図 7-3 Pool S3



≈=approximate dose
Source: ISAP Amendment 1 Section 3.1.2

7.4 gMG 治療に対するロザノリキシズマブの申請を支持する安全性評価に用いた臨床試験の概要

表 7-2 完了及び実施中の臨床試験の概要

試験番号/地域	試験の目的	試験デザイン	用法及び用量	被験者数	平均年齢/範囲
完了					
MG0003/アジア、カナダ、欧州及び米国	gMG 患者を対象に、ロザノリキシズマブの有効性及び安全性を評価する	第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	ロザノリキシズマブ又はプラセボ SC 投与： 体重カテゴリごとに規定した 7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当を週 1 回×6	200 例	51.8 歳/18～89 歳
MG0004/アジア、カナダ、欧州及び米国	gMG 患者を対象に、ロザノリキシズマブを長期投与した時の安全性、忍容性及び有効性を評価する	第 III 相、多施設共同、無作為化、2 期、OLE 試験	ロザノリキシズマブ SC 投与：体重カテゴリごとに規定した 7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当を週 1 回×52	70 例（本試験は MG0007 試験に置き換えられた）	52.2 歳/19～89 歳
MG0002/カナダ、欧州及び米国	gMG 患者を対象に、ロザノリキシズマブの有効性、安全性及び忍容性を評価する	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	投与期間 1 ロザノリキシズマブ又はプラセボ SC 投与： 7mg/kg を週 1 回×3 投与期間 2 ロザノリキシズマブ SC 投与： 7 又は 4mg/kg を週 1 回×3	43 例	51.9 歳/25～81 歳
TP0001/オーストラリア及び欧州	一次性 ITP 患者を対象に、ロザノリキシズマブの安全性、有効性及び忍容性を評価する	第 II 相、多施設共同、非盲検、5 群、用量漸増コホートによる反復投与試験	ロザノリキシズマブ SC 投与： 4mg/kg を週 1 回×5 7mg/kg を週 1 回×3 10mg/kg を週 1 回×2 15mg/kg を単回 20mg/kg を単回	66 例	50.8 歳/20～86 歳
CIDP01/カナダ、欧州及び米国 [a]	CIDP 患者を対象に、ロザノリキシズマブの安全性、有効性及び忍容性を評価する	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、並行群間試験	ロザノリキシズマブ又はプラセボ SC 投与： 10mg/kg を週 1 回×12	34 例	56.8 歳/23～77 歳
CIDP04/カナダ、欧州及び米国 [a]	CIDP 患者を対象に、ロザノリキシズマブを長期投与した時の安全性、忍容性及び有効性を評価する	第 IIa 相、多施設共同、単群、OLE 試験	ロザノリキシズマブ SC 投与： 体重カテゴリごとに規定した 10mg/kg 相当、7mg/kg 相当 パート 1：週 1 回×24 パート 2：週 1 回×52	21 例	59.5 歳/24～79 歳

表 7-2　完了及び実施中の臨床試験の概要（続き）

試験番号/地域	試験の目的	試験デザイン	用法及び用量	被験者数	平均年齢/範囲
UP0018/英国	健康被験者を対象に、ロザノリキシズマブを単回投与した時の安全性、PK 及び PD を評価する	第 I 相、被験者及び治験責任医師盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増でロザノリキシズマブの単回 IV 投与及び SC 投与を評価するヒト初回投与試験	ロザノリキシズマブ又はプラセボ単回投与 IV：1、4、7mg/kg SC：1、4、7mg/kg	49 例	44.0 歳/22～65 歳
UP0060/英国	日本人、中国人及び白人健康被験者を対象に、ロザノリキシズマブを用量漸増で単回投与した時の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する	第 I 相、1 医療機関、無作為化、被験者及び治験責任医師盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験	ロザノリキシズマブ又はプラセボ単回 SC 投与：4、7、10mg/kg	65 例	36.5 歳/20～60 歳
実施中					
MG0007/アジア、カナダ、欧州及び米国	gMG 患者を対象に、ロザノリキシズマブの安全性、忍容性及び有効性を評価する	第 III 相、多施設共同、MG0003 試験及び MG0004 試験の OLE 試験	ロザノリキシズマブ SC 投与： 体重カテゴリごとに規定した 7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当を週 1 回×6	165 例	52.7 歳/18～89 歳
MOG001/オーストラリア、ブラジル、欧州、日本、韓国、メキシコ、トルコ及び米国	MOG-AD 成人患者を対象に、ロザノリキシズマブの有効性、安全性及び忍容性を評価する	第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、OLE 試験	二重盲検治療期間 ロザノリキシズマブ又はプラセボ SC 投与：固定用量 560mg を週 1 回、最長 32 ヵ月間 OLE ロザノリキシズマブ SC 投与：固定用量 560mg を週 1 回×52	約 104 例（各投与群 52 例）	18 歳以上 89 歳以下（予定）
TP0003/アジア、欧州及び米国 [a,b]	持続性又は慢性の一次性 ITP 成人患者を対象に、ロザノリキシズマブの有効性、安全性及び忍容性を評価する	第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	ロザノリキシズマブ又はプラセボ SC 投与： 体重カテゴリごとに規定した 10mg/kg 相当、7mg/kg 相当又は 280mg を週 1 回×24（予定）	33 例	18 歳以上（予定）
TP0006/アジア、カナダ、欧州及び米国 [a,b]	持続性又は慢性の一次性 ITP 成人患者を対象に、ロザノリキシズマブの有効性、安全性及び忍容性を評価する	第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	ロザノリキシズマブ又はプラセボ SC 投与： 体重カテゴリごとに規定した 10mg/kg 相当、7mg/kg 相当又は 280mg を週 1 回×24（予定）	30 例	18 歳以上（予定）
TP0004/アジア、カナダ、欧州及び米国 [a]	持続性又は慢性の一次性 ITP 患者を対象に、ロザノリキシズマブを長期投与した時の安全性、忍容性及び有効性を評価する	第 III 相、多施設共同、OLE 試験	ロザノリキシズマブ SC 投与：体重カテゴリごとに規定した 10mg/kg 相当、7mg/kg 相当又は 280mg を週 1 回 [c] 合計 52 週間の治療期間（予定）	43 例	18 歳以上（予定）

表 7-2　完了及び実施中の臨床試験の概要（続き）

試験番号/地域	試験の目的	試験デザイン	用法及び用量	被験者数	平均年齢/範囲
AIE001/オーストラリア、欧州、韓国及び米国	LGI1 AIE 成人患者を対象に、ロザノリキシズマブの有効性、安全性及び忍容性を評価する	第 II 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験	ロザノリキシズマブ又はプラセボ SC 投与：固定用量 560mg を週 1 回×24	約 68 例	18 歳以上 89 歳以下（予定）
UP0106/英国 [b]	健康被験者を対象に、ロザノリキシズマブを手動又はシリンジポンプで投与した時の安全性及び忍容性を評価する	第 I 相、無作為化、被験者及び治験責任医師盲検、プラセボ対照試験	ロザノリキシズマブ又はプラセボ単回 SC 投与：560 又は 280mg シリンジポンプ又は手動で投与	32 例	18 歳以上 65 歳以下（予定）

AIE=蛋白質抗体陽性辺縁系脳炎、CIDP=慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、ITP=免疫性血小板減少症、IV=静脈内、gMG=全身型重症筋無力症、LGI1=抗ロイシンリッチグリオーマ不活性化 1、MOG-AD=抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質抗体関連疾患、OLE=非盲検継続投与、PD=薬力学、PK=薬物動態、Q2W=2 週間に 1 回、SC=皮下

a Effective [redacted] 20[redacted], the Sponsor decided to terminate the rozanolixizumab ITP and CIDP development programs. This was a business decision and not related to any concerns about the safety and tolerability of rozanolixizumab for patients with ITP or CIDP.

b The clinical investigation period has completed and the analysis of the results is ongoing.

c Initially, study participants in TP0004 received rozanolixizumab Q2W.

7.5 個別有害事象の経過の詳細の参照先

すべての個別有害事象の経過のインデックスを Submission Narrative Index に示した。

表 7-3 個別有害事象の経過の詳細

経過の詳細のカテゴリ	参照先
MG0003 試験及び MG0007 試験で認められた gMG に関連する重篤な TEAE（PT）に関する個別の臨床経過の詳細	MG0003: Module 5.3.5.1 CSR MG0003 Narratives MG0007: Module 5.3.5.2 Interim CSR MG0007 Narratives
中間 CSR 又は最終 CSR が作成された臨床試験で認められた死亡、その他の重篤な TEAE、中止に至った TEAE、モニタリングのために特定された TEAE 及び妊娠に関する個別の臨床経過の詳細	MG0003: Module 5.3.5.1 CSR MG0003 Narratives MG0007: Module 5.3.5.2 Interim CSR MG0007 Narratives MG0004: Module 5.3.5.2 CSR MG0004 Narratives MG0002: Module 5.3.5.1 CSR MG0002 Narratives TP0001: Module 5.3.5.4 CSR TP0001 Narratives CIDP01: Module 5.3.5.4 CSR CIDP01 Narratives CIDP04: Module 5.3.5.4 CSR CIDP04 Narratives UP0018: Module 5.3.3.1 CSR UP0018 Narratives UP0060: Module 5.3.3.1 CSR UP0060 Narratives
他の適応症を対象とした実施中の臨床試験で認められた死亡、その他の重篤な TEAE、モニタリングのために特定された TEAE 及び妊娠に関する CIOMS データを用いた個別の臨床経過の詳細	TP0003: Module 5.3.5.4 TP0003 Narratives TP0006: Module 5.3.5.4 TP0006 Narratives TP0004: Module 5.3.5.4 TP0004 Narratives AIE001: Module 5.3.5.4 AIE001 Narratives MOG001: Module 5.3.5.4 MOG001 Narratives

CIOMS=国際医学団体協議会、CSR=治験総括報告書、gMG=全身型重症筋無力症、PT=基本語、TEAE=治験薬投与後に発現した有害事象

特定されたモニタリングすべき有害事象を表 7-4 に示した。

表 7-4 個別有害事象の経過を作成したモニタリングのために特定された有害事象

有害事象	選定基準
頭痛	モニタリングすべき TEAE：MedDRA PT の頭痛にコーディングされたすべての非重篤な高度の TEAE
	MedDRA HLGT の頭痛に属する PT にコーディングされた重篤な TEAE
胃腸障害	モニタリングすべき TEAE：MedDRA PT の嘔吐、下痢、腹痛にコーディングされたすべての非重篤な高度の TEAE
	MedDRA HLT の以下に属する PT でコーディングされた重篤な TEAE： 「消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く）」、「悪心および嘔吐症状」、「下痢（感染性を除く）」、「胃炎（感染性を除く）」 PT の腹部不快感
感染症	MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に属する PT でコーディングされた重篤な TEAE
日和見感染	MedDRA SMQ「日和見感染（狭域検索）」に属する PT でコーディングされた、又は治験責任医師により「モニタリングすべき TEAE」と報告された TEAE
過敏症	MedDRA SMQ「過敏症（狭域検索）」に属する PT でコーディングされた重篤な TEAE
アナフィラキシー反応	MedDRA SMQ「アナフィラキシー反応」に属する PT でコーディングされた、又は事前に規定した検索基準に該当した重篤な TEAE
薬物性肝障害の可能性	MedDRA SMQ の「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」に属する PT でコーディングされた重篤な TEAE 治験実施計画書で定義された肝機能検査値上昇の中止基準に該当する肝機能検査値の変動／肝酵素上昇 Hy's Law に該当する TEAE（注目すべき TEAE）
重症筋無力症	重症筋無力症に関連するすべての重篤な AE（PT）： 重症筋無力症 重症筋無力症の悪化 重症筋無力症クリーゼ

AE=有害事象、HLGT=高位グループ語、HLT=高位語、MedDRA=ICH 国際医薬用語集、PT=基本語、SMQ=MedDRA 標準検索式、SOC=器官別大分類、TEAE=治験薬投与後に発現した有害事象

7.6 治療期間及び追跡調査期間別のすべての有害事象

Pool S2 で発現した治療期間及び追跡調査期間別のすべての有害事象を表 7-5 に示した。

表 7-5　直近の投与量別のすべての有害事象（治療期間及び追跡調査期間別、Pool S2）

MedDRA (version 24.0) SOC PT	RLZ ≈7mg/kg			RLZ ≈10mg/kg			RLZ Overall (≈7,10mg/kg)		
	Treatment N=133 n (%) [#]	Follow-up N=133 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=133 n (%) [#]	Treatment N=131 n (%) [#]	Follow-up N=131 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=131 n (%) [#]	Treatment N=188 n (%) [#]	Follow-up N=188 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=188 n (%) [#]
Any TEAE	100 (75.2) [510]	54 (40.6) [121]	103 (77.4) [631]	112 (85.5) [726]	66 (50.4) [169]	120 (91.6) [895]	163 (86.7) [1236]	103 (54.8) [290]	169 (89.9) [1526]
血液およびリンパ系障害	3 (2.3) [4]	1 (0.8) [1]	4 (3.0) [5]	6 (4.6) [7]	1 (0.8) [1]	7 (5.3) [8]	9 (4.8) [11]	2 (1.1) [2]	11 (5.9) [13]
鉄欠乏性貧血	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
貧血	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	3 (1.6) [3]	0	3 (1.6) [3]
正球性貧血	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
白血球増加症	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
リンパ球減少症	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [3]	0	2 (1.5) [3]	3 (1.6) [4]	0	3 (1.6) [4]
リンパ節症	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]
血小板減少症	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
心臓障害	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]	4 (3.1) [4]	3 (1.6) [3]	2 (1.1) [2]	5 (2.7) [5]
動悸	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
狭心症	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
頻脈	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
耳および迷路障害	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	6 (4.6) [7]	4 (3.1) [4]	8 (6.1) [11]	7 (3.7) [8]	5 (2.7) [5]	10 (5.3) [13]
耳不快感	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
耳痛	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	3 (2.3) [3]	0	3 (2.3) [3]	3 (1.6) [3]	1 (0.5) [1]	4 (2.1) [4]
耳管狭窄	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
聴力低下	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
耳鳴	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	2 (1.1) [2]	1 (0.5) [1]	3 (1.6) [3]
回転性めまい	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]
中耳の炎症	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
内分泌障害	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]
副腎障害	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
副甲状腺機能亢進症	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
眼障害	5 (3.8) [5]	2 (1.5) [2]	7 (5.3) [7]	6 (4.6) [7]	2 (1.5) [2]	7 (5.3) [9]	10 (5.3) [12]	4 (2.1) [4]	13 (6.9) [16]
白内障	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
硝子体剥離	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]

表 7-5　直近の投与量別のすべての有害事象（治療期間及び追跡調査期間別、Pool S2）（続き）

MedDRA (version 24.0) SOC PT	RLZ ≈7mg/kg			RLZ ≈10mg/kg			RLZ Overall (≈7,10mg/kg)		
	Treatment N=133 n (%) [#]	Follow-up N=133 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=133 n (%) [#]	Treatment N=131 n (%) [#]	Follow-up N=131 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=131 n (%) [#]	Treatment N=188 n (%) [#]	Follow-up N=188 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=188 n (%) [#]
結膜出血	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
眼瞼下垂	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
眼瞼炎	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
霰粒腫	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
眼瞼浮腫	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
眼精疲労	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
黄斑円孔	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
複視	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
霧視	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
視力低下	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
視力障害	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
胃腸障害	37 (27.8) [92]	10 (7.5) [13]	41 (30.8) [105]	53 (40.5) [124]	10 (7.6) [18]	54 (41.2) [142]	77 (41.0) [216]	20 (10.6) [31]	80 (42.6) [247]
十二指腸ポリープ	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
大腸ポリープ	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	2 (1.1) [2]	2 (1.1) [2]
弛緩歯	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
歯の知覚過敏	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
歯痛	0	0	0	3 (2.3) [3]	0	3 (2.3) [3]	3 (1.6) [3]	0	3 (1.6) [3]
裂孔ヘルニア	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
下痢	27 (20.3) [43]	4 (3.0) [4]	30 (22.6) [47]	28 (21.4) [48]	3 (2.3) [4]	30 (22.9) [52]	51 (27.1) [91]	7 (3.7) [8]	54 (28.7) [99]
出血性十二指腸潰瘍	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
腹部膨満	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [2]	0	1 (0.5) [2]
鼓腸	0	0	0	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
胃炎	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
腹痛	6 (4.5) [6]	2 (1.5) [2]	8 (6.0) [8]	7 (5.3) [9]	1 (0.8) [1]	7 (5.3) [10]	13 (6.9) [15]	3 (1.6) [3]	15 (8.0) [18]
下腹部痛	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
上腹部痛	3 (2.3) [3]	1 (0.8) [1]	4 (3.0) [4]	6 (4.6) [8]	1 (0.8) [1]	7 (5.3) [9]	8 (4.3) [11]	2 (1.1) [2]	10 (5.3) [13]
消化器痛	0	0	0	1 (0.8) [2]	0	1 (0.8) [2]	1 (0.5) [2]	0	1 (0.5) [2]
便秘	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]

表 7-5　直近の投与量別のすべての有害事象（治療期間及び追跡調査期間別、Pool S2）（続き）

MedDRA (version 24.0) SOC PT	RLZ ≈7mg/kg			RLZ ≈10mg/kg			RLZ Overall (≈7,10mg/kg)		
	Treatment N=133 n (%) [#]	Follow-up N=133 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=133 n (%) [#]	Treatment N=131 n (%) [#]	Follow-up N=131 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=131 n (%) [#]	Treatment N=188 n (%) [#]	Follow-up N=188 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=188 n (%) [#]
胃食道逆流性疾患	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]	3 (1.6) [3]
胃腸障害	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
胃腸粘膜充血	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
腹部不快感	2 (1.5) [4]	0	2 (1.5) [4]	2 (1.5) [2]	1 (0.8) [1]	3 (2.3) [3]	4 (2.1) [6]	1 (0.5) [1]	5 (2.7) [7]
嚥下障害	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]
食道食物嵌入	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
排便回数増加	0	0	0	2 (1.5) [3]	0	2 (1.5) [3]	2 (1.1) [3]	0	2 (1.1) [3]
痔核	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
直腸出血	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
悪心	11 (8.3) [19]	2 (1.5) [2]	13 (9.8) [21]	16 (12.2) [23]	3 (2.3) [3]	19 (14.5) [26]	24 (12.8) [42]	5 (2.7) [5]	28 (14.9) [47]
嘔吐	4 (3.0) [7]	0	4 (3.0) [7]	10 (7.6) [10]	0	10 (7.6) [10]	13 (6.9) [17]	0	13 (6.9) [17]
胃腸出血	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
血便排泄	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
メレナ	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
食道炎	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
口の感覚鈍麻	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [2]	0	1 (0.5) [2]
口腔内不快感	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
直腸炎	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
口内炎	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
舌腫脹	1 (0.8) [2]	0	1 (0.8) [2]	0	0	0	1 (0.5) [2]	0	1 (0.5) [2]
舌不快感	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	38 (28.6) [74]	8 (6.0) [8]	39 (29.3) [82]	55 (42.0) [109]	5 (3.8) [5]	56 (42.7) [114]	78 (41.5) [183]	13 (6.9) [13]	80 (42.6) [196]
投与部位出血	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [2]	0	1 (0.5) [2]
投与部位発疹	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
血管穿刺部位内出血	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
適用部位紅斑	0	0	0	1 (0.8) [2]	0	1 (0.8) [2]	1 (0.5) [2]	0	1 (0.5) [2]
適用部位そう痒感	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
無力症	4 (3.0) [5]	0	4 (3.0) [5]	6 (4.6) [7]	0	6 (4.6) [7]	10 (5.3) [12]	0	10 (5.3) [12]

表 7-5　直近の投与量別のすべての有害事象（治療期間及び追跡調査期間別、Pool S2）（続き）

MedDRA (version 24.0) SOC PT	RLZ ≈7mg/kg			RLZ ≈10mg/kg			RLZ Overall (≈7,10mg/kg)		
	Treatment N=133 n (%) [#]	Follow-up N=133 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=133 n (%) [#]	Treatment N=131 n (%) [#]	Follow-up N=131 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=131 n (%) [#]	Treatment N=188 n (%) [#]	Follow-up N=188 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=188 n (%) [#]
疲労	4 (3.0) [4]	2 (1.5) [2]	5 (3.8) [6]	2 (1.5) [4]	1 (0.8) [1]	3 (2.3) [5]	6 (3.2) [8]	3 (1.6) [3]	8 (4.3) [11]
倦怠感	2 (1.5) [10]	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [11]	0	0	0	2 (1.1) [10]	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [11]
高体温症	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
発熱	13 (9.8) [22]	2 (1.5) [2]	14 (10.5) [24]	24 (18.3) [41]	0	24 (18.3) [41]	33 (17.6) [63]	2 (1.1) [2]	34 (18.1) [65]
悪寒	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
冷感	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
熱感	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]
インフルエンザ様疾患	3 (2.3) [3]	0	3 (2.3) [3]	6 (4.6) [6]	1 (0.8) [1]	7 (5.3) [7]	8 (4.3) [9]	1 (0.5) [1]	9 (4.8) [10]
末梢腫脹	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	4 (2.1) [4]	0	4 (2.1) [4]
注入部位内出血	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
注入部位紅斑	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
注入部位出血	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
注入部位疼痛	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
注入部位発疹	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
注入部位反応	0	0	0	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
注射部位内出血	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	4 (2.1) [4]	0	4 (2.1) [4]
注射部位変色	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
注射部位不快感	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
注射部位紅斑	3 (2.3) [4]	0	3 (2.3) [4]	2 (1.5) [9]	0	2 (1.5) [9]	5 (2.7) [13]	0	5 (2.7) [13]
注射部位炎症	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
注射部位疼痛	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
注射部位そう痒感	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	0	0	0	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
注射部位発疹	3 (2.3) [4]	0	3 (2.3) [4]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	4 (2.1) [5]	0	4 (2.1) [5]
注射部位反応	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
小結節	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
末梢性浮腫	2 (1.5) [2]	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [3]	7 (5.3) [8]	0	7 (5.3) [8]	9 (4.8) [10]	1 (0.5) [1]	9 (4.8) [11]
腋窩痛	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
胸痛	2 (1.5) [2]	1 (0.8) [1]	3 (2.3) [3]	5 (3.8) [6]	2 (1.5) [2]	7 (5.3) [8]	7 (3.7) [8]	3 (1.6) [3]	9 (4.8) [11]
顔面痛	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]

表 7-5　直近の投与量別のすべての有害事象（治療期間及び追跡調査期間別、Pool S2）（続き）

MedDRA (version 24.0) SOC PT	RLZ ≈7mg/kg			RLZ ≈10mg/kg			RLZ Overall (≈7,10mg/kg)		
	Treatment N=133 n (%) [#]	Follow-up N=133 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=133 n (%) [#]	Treatment N=131 n (%) [#]	Follow-up N=131 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=131 n (%) [#]	Treatment N=188 n (%) [#]	Follow-up N=188 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=188 n (%) [#]
非心臓性胸痛	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
疼痛	1 (0.8) [2]	0	1 (0.8) [2]	3 (2.3) [3]	0	3 (2.3) [3]	4 (2.1) [5]	0	4 (2.1) [5]
肝胆道系障害	0	1 (0.8) [2]	1 (0.8) [2]	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	3 (2.3) [3]	1 (0.5) [1]	3 (1.6) [4]	4 (2.1) [5]
胆石症	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]
胆嚢破裂	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
肝線維症	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
非アルコール性脂肪性肝疾患	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
免疫系障害	2 (1.5) [3]	2 (1.5) [2]	4 (3.0) [5]	1 (0.8) [8]	2 (1.5) [3]	2 (1.5) [11]	2 (1.1) [11]	4 (2.1) [5]	5 (2.7) [16]
食物アレルギー	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
季節性アレルギー	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	3 (1.6) [3]	3 (1.6) [3]
低γグロブリン血症	1 (0.8) [2]	0	1 (0.8) [2]	1 (0.8) [8]	1 (0.8) [2]	1 (0.8) [10]	1 (0.5) [10]	1 (0.5) [2]	1 (0.5) [12]
感染症および寄生虫症	34 (25.6) [46]	19 (14.3) [27]	43 (32.3) [73]	36 (27.5) [56]	29 (22.1) [38]	54 (41.2) [94]	63 (33.5) [102]	45 (23.9) [65]	85 (45.2) [167]
合併症を伴う虫垂炎	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
憩室炎	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
胃腸炎	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]
消化管感染	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
腹膜炎	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
蜂巣炎	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
細菌性尿路感染	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
カンジダ感染	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
口腔カンジダ症	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
無菌性髄膜炎	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
ＣＯＶＩＤ－１９	9 (6.8) [10]	2 (1.5) [2]	11 (8.3) [12]	6 (4.6) [6]	9 (6.9) [10]	15 (11.5) [16]	15 (8.0) [16]	11 (5.9) [12]	26 (13.8) [28]
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
歯肉炎	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	2 (1.1) [2]	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [3]
歯膿瘍	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]

表 7-5　直近の投与量別のすべての有害事象（治療期間及び追跡調査期間別、Pool S2）（続き）

MedDRA (version 24.0) SOC PT	RLZ ≈7mg/kg			RLZ ≈10mg/kg			RLZ Overall (≈7,10mg/kg)		
	Treatment N=133 n (%) [#]	Follow-up N=133 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=133 n (%) [#]	Treatment N=131 n (%) [#]	Follow-up N=131 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=131 n (%) [#]	Treatment N=188 n (%) [#]	Follow-up N=188 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=188 n (%) [#]
歯感染	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
中耳炎	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
眼瞼膿瘍	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [2]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [2]
結膜炎	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	2 (1.1) [2]	1 (0.5) [1]	3 (1.6) [3]
麦粒腫	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [2]	0	1 (0.5) [2]
爪真菌症	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
ヘリコバクター感染	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
感染性胆嚢炎	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
肝膿瘍	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
単純ヘルペス	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
帯状疱疹	0	0	0	3 (2.3) [3]	1 (0.8) [1]	4 (3.1) [4]	3 (1.6) [3]	1 (0.5) [1]	4 (2.1) [4]
口腔ヘルペス	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	7 (5.3) [9]	1 (0.8) [1]	8 (6.1) [10]	7 (3.7) [9]	2 (1.1) [2]	9 (4.8) [11]
膿瘍	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
感染	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
限局性感染	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
インフルエンザ	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
気管支炎	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [3]	0	2 (1.5) [3]	3 (1.6) [4]	1 (0.5) [1]	4 (2.1) [5]
肺炎	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]
ロタウイルス感染	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
敗血症	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
尿路性敗血症	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
皮膚感染	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
急性副鼻腔炎	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
慢性副鼻腔炎	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
喉頭炎	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
上咽頭炎	3 (2.3) [6]	4 (3.0) [5]	6 (4.5) [11]	2 (1.5) [2]	6 (4.6) [6]	8 (6.1) [8]	5 (2.7) [8]	9 (4.8) [11]	13 (6.9) [19]

表 7-5　直近の投与量別のすべての有害事象（治療期間及び追跡調査期間別、Pool S2）（続き）

MedDRA (version 24.0) SOC PT	RLZ ≈7mg/kg			RLZ ≈10mg/kg			RLZ Overall (≈7,10mg/kg)		
	Treatment N=133 n (%) [#]	Follow-up N=133 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=133 n (%) [#]	Treatment N=131 n (%) [#]	Follow-up N=131 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=131 n (%) [#]	Treatment N=188 n (%) [#]	Follow-up N=188 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=188 n (%) [#]
咽頭炎	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
鼻炎	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
副鼻腔炎	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [3]	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]	1 (0.5) [1]	3 (1.6) [4]	3 (1.6) [5]
扁桃炎	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
上気道感染	4 (3.0) [5]	2 (1.5) [2]	5 (3.8) [7]	7 (5.3) [8]	3 (2.3) [3]	8 (6.1) [11]	11 (5.9) [13]	5 (2.7) [5]	13 (6.9) [18]
膀胱炎	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]
尿路感染	4 (3.0) [5]	2 (1.5) [4]	5 (3.8) [9]	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	5 (2.7) [6]	3 (1.6) [5]	7 (3.7) [11]
ウイルス性胃腸炎	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
ウイルス性気道感染	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [3]	0	2 (1.5) [3]	3 (1.6) [5]	0	3 (1.6) [5]
ウイルス感染	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]
傷害、中毒および処置合併症	12 (9.0) [14]	2 (1.5) [3]	13 (9.8) [17]	15 (11.5) [20]	5 (3.8) [6]	18 (13.7) [26]	25 (13.3) [34]	7 (3.7) [9]	28 (14.9) [43]
関節損傷	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
足骨折	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
股関節部骨折	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
膝蓋骨骨折	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
靭帯捻挫	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	0	0	0	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
腱断裂	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
節足動物刺傷	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
転倒	3 (2.3) [3]	0	3 (2.3) [3]	3 (2.3) [4]	5 (3.8) [6]	7 (5.3) [10]	6 (3.2) [7]	5 (2.7) [6]	9 (4.8) [13]
外傷性血腫	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
創傷	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	2 (1.1) [2]	1 (0.5) [1]	3 (1.6) [3]
処置後出血	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
過量投与	0	0	0	1 (0.8) [2]	0	1 (0.8) [2]	1 (0.5) [2]	0	1 (0.5) [2]
顔面損傷	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
頭部損傷	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
挫傷	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	3 (2.3) [3]	0	3 (2.3) [3]	4 (2.1) [4]	0	4 (2.1) [4]
皮膚擦過傷	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	3 (1.6) [3]	1 (0.5) [1]	4 (2.1) [4]
顔面骨骨折	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
ワクチン接種合併症	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	3 (1.6) [3]	0	3 (1.6) [3]

表 7-5　直近の投与量別のすべての有害事象（治療期間及び追跡調査期間別、Pool S2）（続き）

MedDRA (version 24.0) SOC PT	RLZ ≈7mg/kg			RLZ ≈10mg/kg			RLZ Overall (≈7,10mg/kg)		
	Treatment N=133 n (%) [#]	Follow-up N=133 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=133 n (%) [#]	Treatment N=131 n (%) [#]	Follow-up N=131 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=131 n (%) [#]	Treatment N=188 n (%) [#]	Follow-up N=188 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=188 n (%) [#]
臨床検査	14 (10.5) [22]	1 (0.8) [1]	14 (10.5) [23]	31 (23.7) [61]	5 (3.8) [6]	35 (26.7) [67]	43 (22.9) [83]	6 (3.2) [7]	47 (25.0) [90]
細菌検査	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
酸素飽和度低下	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
血中ブドウ糖増加	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
血中コレステロール増加	0	0	0	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
プロトロンビン時間延長	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
血中免疫グロブリンG減少	6 (4.5) [12]	0	6 (4.5) [12]	14 (10.7) [21]	0	14 (10.7) [21]	20 (10.6) [33]	0	20 (10.6) [33]
血中免疫グロブリンM減少	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]
肝機能検査値上昇	0	0	0	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
血中鉄減少	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
インターフェロンγ応答測定陽性	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	3 (2.3) [3]	2 (1.1) [2]	2 (1.1) [2]	4 (2.1) [4]
体温上昇	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [2]	2 (1.1) [2]	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [3]
体重減少	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
体重増加	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	3 (1.6) [3]	0	3 (1.6) [3]
総蛋白減少	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
前立腺生検	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
血中トリグリセリド増加	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]

表 7-5　直近の投与量別のすべての有害事象（治療期間及び追跡調査期間別、Pool S2）（続き）

MedDRA (version 24.0) SOC PT	RLZ ≈7mg/kg			RLZ ≈10mg/kg			RLZ Overall (≈7,10mg/kg)		
	Treatment N=133 n (%) [#]	Follow-up N=133 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=133 n (%) [#]	Treatment N=131 n (%) [#]	Follow-up N=131 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=131 n (%) [#]	Treatment N=188 n (%) [#]	Follow-up N=188 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=188 n (%) [#]
尿中アルブミン陽性	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
尿中蛋白陽性	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
尿検査異常	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
血圧上昇	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	0	0	0	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
リンパ球数減少	2 (1.5) [3]	0	2 (1.5) [3]	6 (4.6) [6]	0	6 (4.6) [6]	8 (4.3) [9]	0	8 (4.3) [9]
好中球数減少	0	0	0	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
好中球数増加	0	0	0	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
白血球数減少	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
代謝および栄養障害	8 (6.0) [9]	3 (2.3) [5]	11 (8.3) [14]	10 (7.6) [12]	3 (2.3) [3]	13 (9.9) [15]	16 (8.5) [21]	6 (3.2) [8]	21 (11.2) [29]
食欲障害	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [2]	0	1 (0.5) [2]
食欲減退	3 (2.3) [4]	0	3 (2.3) [4]	3 (2.3) [3]	1 (0.8) [1]	4 (3.1) [4]	5 (2.7) [7]	1 (0.5) [1]	6 (3.2) [8]
食欲亢進	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
潜伏テタニー	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
ステロイド糖尿病	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
高コレステロール血症	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	4 (2.1) [4]	0	4 (2.1) [4]
ビタミンD欠乏	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
肥満	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
高血糖	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
空腹時血中ブドウ糖不良	0	0	0	1 (0.8) [2]	0	1 (0.8) [2]	1 (0.5) [2]	0	1 (0.5) [2]
インスリン抵抗性	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
高インスリン血症	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
鉄欠乏	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
脂質異常症	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
葉酸欠乏	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
筋骨格系および結合組織障害	22 (16.5) [39]	14 (10.5) [18]	33 (24.8) [57]	25 (19.1) [41]	11 (8.4) [15]	33 (25.2) [56]	45 (23.9) [80]	23 (12.2) [33]	59 (31.4) [113]
関節炎	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]

表 7-5　直近の投与量別のすべての有害事象（治療期間及び追跡調査期間別、Pool S2）（続き）

MedDRA (version 24.0) SOC PT	RLZ ≈7mg/kg			RLZ ≈10mg/kg			RLZ Overall (≈7,10mg/kg)		
	Treatment N=133 n (%) [#]	Follow-up N=133 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=133 n (%) [#]	Treatment N=131 n (%) [#]	Follow-up N=131 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=131 n (%) [#]	Treatment N=188 n (%) [#]	Follow-up N=188 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=188 n (%) [#]
脊椎痛	0	0	0	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
滑液包炎	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]
関節痛	7 (5.3) [10]	2 (1.5) [2]	9 (6.8) [12]	9 (6.9) [11]	3 (2.3) [3]	12 (9.2) [14]	16 (8.5) [21]	5 (2.7) [5]	21 (11.2) [26]
関節硬直	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]
関節腫脹	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
骨減少症	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]
筋肉痛	1 (0.8) [6]	2 (1.5) [3]	2 (1.5) [9]	6 (4.6) [6]	2 (1.5) [2]	8 (6.1) [8]	7 (3.7) [12]	4 (2.1) [5]	10 (5.3) [17]
筋痙縮	3 (2.3) [4]	1 (0.8) [1]	4 (3.0) [5]	2 (1.5) [4]	1 (0.8) [1]	3 (2.3) [5]	4 (2.1) [8]	1 (0.5) [2]	5 (2.7) [10]
筋攣縮	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]
筋力低下	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [3]	0	2 (1.5) [3]	3 (1.6) [4]	1 (0.5) [1]	4 (2.1) [5]
筋骨格硬直	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
背部痛	1 (0.8) [3]	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [4]	6 (4.6) [6]	0	6 (4.6) [6]	7 (3.7) [9]	1 (0.5) [1]	8 (4.3) [10]
側腹部痛	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
筋骨格系胸痛	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]	3 (1.6) [3]
筋骨格痛	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
頚部痛	4 (3.0) [5]	2 (1.5) [2]	6 (4.5) [7]	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	3 (2.3) [3]	5 (2.7) [6]	4 (2.1) [4]	7 (3.7) [10]
四肢痛	3 (2.3) [3]	2 (1.5) [2]	5 (3.8) [5]	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]	4 (3.1) [4]	5 (2.7) [5]	4 (2.1) [4]	9 (4.8) [9]
変形性関節症	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	2 (1.1) [2]	2 (1.1) [2]
関節リウマチ	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
脊柱管狭窄症	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
腱障害	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
腱鞘炎	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (3.8) [6]	0	5 (3.8) [6]	2 (1.5) [2]	1 (0.8) [1]	3 (2.3) [3]	7 (3.7) [8]	1 (0.5) [1]	8 (4.3) [9]
骨腫	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
浸潤性乳管癌	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
後腹膜新生物	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
胸腺腫	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]

表 7-5　直近の投与量別のすべての有害事象（治療期間及び追跡調査期間別、Pool S2）（続き）

MedDRA (version 24.0) SOC PT	RLZ ≈7mg/kg			RLZ ≈10mg/kg			RLZ Overall (≈7,10mg/kg)		
	Treatment N=133 n (%) [#]	Follow-up N=133 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=133 n (%) [#]	Treatment N=131 n (%) [#]	Follow-up N=131 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=131 n (%) [#]	Treatment N=188 n (%) [#]	Follow-up N=188 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=188 n (%) [#]
乳頭腫	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
脂漏性角化症	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
基底細胞癌	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
脂肪腫	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
神経系障害	61 (45.9) [135]	13 (9.8) [17]	65 (48.9) [152]	64 (48.9) [198]	20 (15.3) [33]	73 (55.7) [231]	100 (53.2) [333]	30 (16.0) [50]	112 (59.6) [383]
反射減弱	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
虚血性脳小血管疾患	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
嗜眠	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
傾眠	3 (2.3) [3]	0	3 (2.3) [3]	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	4 (2.1) [5]	0	4 (2.1) [5]
失神	0	0	0	3 (2.3) [3]	1 (0.8) [1]	4 (3.1) [4]	3 (1.6) [3]	1 (0.5) [1]	4 (2.1) [4]
運動機能障害	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
顔面不全麻痺	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
頭痛	53 (39.8) [112]	4 (3.0) [4]	54 (40.6) [116]	54 (41.2) [172]	4 (3.1) [9]	55 (42.0) [181]	85 (45.2) [284]	8 (4.3) [13]	87 (46.3) [297]
坐骨神経痛	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	3 (2.3) [3]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	3 (1.6) [3]	4 (2.1) [4]
記憶障害	0	0	0	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]	0	2 (1.1) [2]	2 (1.1) [2]
一過性全健忘	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
注意力障害	0	0	0	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]	0	2 (1.1) [2]	2 (1.1) [2]
片頭痛	2 (1.5) [3]	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [4]	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]	3 (2.3) [4]	4 (2.1) [5]	3 (1.6) [3]	5 (2.7) [8]
前兆を伴う片頭痛	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
浮動性めまい	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	7 (5.3) [7]	2 (1.5) [2]	9 (6.9) [9]	8 (4.3) [8]	2 (1.1) [2]	10 (5.3) [10]
失神寸前の状態	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
重症筋無力症	5 (3.8) [5]	3 (2.3) [4]	7 (5.3) [9]	3 (2.3) [3]	8 (6.1) [10]	11 (8.4) [13]	8 (4.3) [8]	11 (5.9) [14]	18 (9.6) [22]
重症筋無力症クリーゼ	0	0	0	1 (0.8) [1]	3 (2.3) [3]	4 (3.1) [4]	1 (0.5) [1]	3 (1.6) [3]	4 (2.1) [4]
異常感覚	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
感覚鈍麻	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	4 (2.1) [4]	0	4 (2.1) [4]
錯感覚	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	4 (2.1) [4]	0	4 (2.1) [4]
不全片麻痺	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]

表 7-5　直近の投与量別のすべての有害事象（治療期間及び追跡調査期間別、Pool S2）（続き）

MedDRA (version 24.0) SOC PT	RLZ ≈7mg/kg			RLZ ≈10mg/kg			RLZ Overall (≈7,10mg/kg)		
	Treatment N=133 n (%) [#]	Follow-up N=133 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=133 n (%) [#]	Treatment N=131 n (%) [#]	Follow-up N=131 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=131 n (%) [#]	Treatment N=188 n (%) [#]	Follow-up N=188 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=188 n (%) [#]
痙攣発作	0	1 (0.8) [2]	1 (0.8) [2]	0	0	0	0	1 (0.5) [2]	1 (0.5) [2]
肋間神経痛	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
振動覚亢進	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
構語障害	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
神経根障害	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
製品の問題	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
医療機器位置異常	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
精神障害	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	1 (0.8) [1]	3 (2.3) [3]	3 (1.6) [3]	1 (0.5) [1]	4 (2.1) [4]
不安	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
不眠症	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
易刺激性	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
気分変化	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
腎および尿路障害	5 (3.8) [6]	2 (1.5) [2]	7 (5.3) [8]	5 (3.8) [7]	4 (3.1) [5]	9 (6.9) [12]	10 (5.3) [13]	5 (2.7) [7]	15 (8.0) [20]
排尿困難	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]
頻尿	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	3 (1.6) [3]	0	3 (1.6) [3]
切迫性尿失禁	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
腎機能障害	0	0	0	2 (1.5) [2]	1 (0.8) [1]	3 (2.3) [3]	2 (1.1) [2]	1 (0.5) [1]	3 (1.6) [3]
腎結石症	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	2 (1.1) [2]	2 (1.1) [2]
腎嚢胞	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
水腎症	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
糖尿	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
血尿	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
ミクロアルブミン尿	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [2]	0	1 (0.8) [2]	2 (1.1) [3]	0	2 (1.1) [3]
尿管結石症	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
多尿	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
生殖系および乳房障害	2 (1.5) [3]	2 (1.5) [2]	4 (3.0) [5]	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	3 (1.6) [4]	3 (1.6) [3]	6 (3.2) [7]
子宮頚部上皮異形成	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
不規則月経	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
良性前立腺肥大症	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]

表 7-5　直近の投与量別のすべての有害事象（治療期間及び追跡調査期間別、Pool S2）（続き）

MedDRA (version 24.0) SOC PT	RLZ ≈7mg/kg			RLZ ≈10mg/kg			RLZ Overall (≈7,10mg/kg)		
	Treatment N=133 n (%) [#]	Follow-up N=133 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=133 n (%) [#]	Treatment N=131 n (%) [#]	Follow-up N=131 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=131 n (%) [#]	Treatment N=188 n (%) [#]	Follow-up N=188 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=188 n (%) [#]
骨盤不快感	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
骨盤痛	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
腟出血	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
腟分泌物	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (8.3) [17]	5 (3.8) [6]	15 (11.3) [23]	13 (9.9) [16]	11 (8.4) [12]	21 (16.0) [28]	22 (11.7) [33]	16 (8.5) [18]	33 (17.6) [51]
呼吸困難	3 (2.3) [5]	1 (0.8) [1]	4 (3.0) [6]	2 (1.5) [2]	1 (0.8) [1]	3 (2.3) [3]	5 (2.7) [7]	2 (1.1) [2]	7 (3.7) [9]
安静時呼吸困難	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
呼吸窮迫	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
喘息	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
咳嗽	3 (2.3) [3]	1 (0.8) [1]	4 (3.0) [4]	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]	4 (3.1) [4]	5 (2.7) [5]	3 (1.6) [3]	8 (4.3) [8]
誤嚥性肺炎	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]
鼻出血	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
無気肺	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
肺うっ血	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
急性呼吸不全	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
肺障害	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
気道うっ血	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
失声症	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
息詰まり	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
発声障害	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]	3 (1.6) [3]
口腔咽頭痛	2 (1.5) [2]	1 (0.8) [1]	3 (2.3) [3]	5 (3.8) [7]	3 (2.3) [3]	6 (4.6) [10]	6 (3.2) [9]	4 (2.1) [4]	8 (4.3) [13]
鼻漏	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
咽喉刺激感	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
上気道の炎症	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	2 (1.1) [2]	2 (1.1) [2]
皮膚および皮下組織障害	17 (12.8) [25]	4 (3.0) [6]	19 (14.3) [31]	16 (12.2) [24]	5 (3.8) [5]	20 (15.3) [29]	30 (16.0) [49]	8 (4.3) [11]	35 (18.6) [60]
多汗症	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]
寝汗	0	0	0	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]

表 7-5　直近の投与量別のすべての有害事象（治療期間及び追跡調査期間別、Pool S2）（続き）

MedDRA (version 24.0) SOC PT	RLZ ≈7mg/kg			RLZ ≈10mg/kg			RLZ Overall (≈7,10mg/kg)		
	Treatment N=133 n (%) [#]	Follow-up N=133 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=133 n (%) [#]	Treatment N=131 n (%) [#]	Follow-up N=131 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=131 n (%) [#]	Treatment N=188 n (%) [#]	Follow-up N=188 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=188 n (%) [#]
水疱	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
亜急性皮膚エリテマトーデス	0	1 (0.8) [3]	1 (0.8) [3]	0	0	0	0	1 (0.5) [3]	1 (0.5) [3]
皮膚変色	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
皮膚病変	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
皮膚炎	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
アレルギー性皮膚炎	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
接触皮膚炎	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
湿疹	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
手皮膚炎	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
紅斑	2 (1.5) [4]	0	2 (1.5) [4]	2 (1.5) [2]	1 (0.8) [1]	3 (2.3) [3]	3 (1.6) [6]	1 (0.5) [1]	4 (2.1) [7]
皮膚剥脱	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
爪変色	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
爪甲剥離症	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
そう痒症	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [2]	3 (2.3) [3]	0	3 (2.3) [3]	4 (2.1) [4]	1 (0.5) [1]	5 (2.7) [5]
乾癬	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
発疹	4 (3.0) [8]	1 (0.8) [1]	5 (3.8) [9]	4 (3.1) [6]	2 (1.5) [2]	6 (4.6) [8]	8 (4.3) [14]	3 (1.6) [3]	11 (5.9) [17]
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
丘疹性皮疹	2 (1.5) [3]	0	2 (1.5) [3]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	3 (1.6) [4]	0	3 (1.6) [4]
褥瘡性潰瘍	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
蕁麻疹	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [2]	1 (0.8) [1]	2 (1.5) [3]	2 (1.1) [3]	1 (0.5) [1]	3 (1.6) [4]
社会環境	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
閉経	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
外科および内科処置	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [2]
脊椎手術	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [2]
血管障害	6 (4.5) [6]	2 (1.5) [2]	8 (6.0) [8]	14 (10.7) [19]	6 (4.6) [6]	19 (14.5) [25]	20 (10.6) [25]	8 (4.3) [8]	26 (13.8) [33]
高血圧クリーゼ	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
静脈塞栓症	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]

表 7-5　直近の投与量別のすべての有害事象（治療期間及び追跡調査期間別、Pool S2）（続き）

MedDRA (version 24.0) SOC PT	RLZ ≈7mg/kg			RLZ ≈10mg/kg			RLZ Overall (≈7,10mg/kg)		
	Treatment N=133 n (%) [#]	Follow-up N=133 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=133 n (%) [#]	Treatment N=131 n (%) [#]	Follow-up N=131 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=131 n (%) [#]	Treatment N=188 n (%) [#]	Follow-up N=188 n (%) [#]	Treatment+ Follow-up N=188 n (%) [#]
末梢静脈疾患	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
充血	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
深部静脈血栓症	0	0	0	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]	0	2 (1.1) [2]	2 (1.1) [2]
血栓性静脈炎	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
潮紅	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	2 (1.1) [2]	0	2 (1.1) [2]
ほてり	0	0	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]
末梢冷感	0	0	0	1 (0.8) [2]	0	1 (0.8) [2]	1 (0.5) [2]	0	1 (0.5) [2]
レイノー現象	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	2 (1.1) [2]
高血圧	5 (3.8) [5]	0	5 (3.8) [5]	7 (5.3) [9]	0	7 (5.3) [9]	12 (6.4) [14]	0	12 (6.4) [14]
低血圧	0	0	0	3 (2.3) [3]	0	3 (2.3) [3]	3 (1.6) [3]	0	3 (1.6) [3]
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]

≈=approximate dose; [#]=the number of individual occurrences of the TEAE within the category for most recent dose; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n; number of participants reporting at least one TEAE within the category; PT=preferred term; RLZ=rozanolixizumab; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: N for Treatment period is the number of participants with exposure to the respective dose. N for Follow-up period is the number of participants who are in the Follow-up > 7 days after the respective dose.

Source: ISS Table 6.2.2.1

7.7 本概要で引用していない図表

本概要で引用していない安全性の図表の概要を表 7-6 に示した。

表 7-6 本概要で引用していない安全性の図表

Table	Title
ISS Table 2.1.3	Demographics Analysis Set: Pool S1
ISS Table 2.2.3	Baseline Characteristics Analysis Set: Pool S1
ISS Table 2.3.3	Past and Concomitant Disease Analysis Set: Pool S1
ISS Table 2.4.3	Past MG Medication Analysis Set: Pool S1
ISS Table 4.5.1.1	Number of Cycles by Time in Studies by Subgroup: > 6 Months Analysis Set: Pool S1
ISS Table 4.5.2.1	Number of Cycles by Time in Studies by Subgroup: > 6 months Analysis Set: Pool S2
ISS Table 4.6.1.1	Number of Cycles by Time in Studies by Subgroup: > 12 Months Analysis Set: Pool S1
ISS Table 4.6.2.1	Number of Cycles by Time in Studies by Subgroup: > 12 Months Analysis Set: Pool S2
ISS Table 5.2.1.8	Incidence of Serious TEAEOFs (during treatment) by Cycle Analysis Set: Pool S1
ISS Table 5.2.1.9	Incidence of Severe TEAEOFs (during treatment) by Cycle Analysis Set: Pool S1
ISS Table 5.3.1	Overview of TEAEs (during treatment and FU) in MG0007 by Previous MG0004 Treatment Analysis Set: Pool S2
ISS Table 5.3.2	Incidence of TEAEs (during treatment and FU) in MG0007 by Previous MG0004 Treatment Analysis Set: Pool S2
ISS Table 5.3.3	Incidence of Serious TEAEs (during treatment and FU) in MG0007 by Previous MG0004 Treatment Analysis Set: Pool S2
ISS Table 6.5.1	Overview of TEAEs (during treatment and FU) in Participants with COVID-19 Infection by Most Recent Dose Analysis Set: Pool S2
ISS Table 6.5.2.1	Incidence of TEAEs (during treatment and FU) in Participants with COVID-19 Infection by Most Recent Dose Analysis Set: Pool S2
ISS Table 6.5.2.2	Incidence of Serious TEAEs (during treatment and FU) in Participants with COVID-19 Infection by Most Recent Dose Analysis Set: Pool S2
ISS Table 7.1.1.1	Overview of TEAE (during treatment) by Most Recent Dose and Cycle-Adjusted Event Rates by Age Subgroup Analysis Set: Pool S1
ISS Table 7.1.1.2	Overview of TEAE (during treatment) by Most Recent Dose and Cycle-Adjusted Event Rates by Sex Subgroup Analysis Set: Pool S1
ISS Table 7.1.1.3	Overview of TEAE (during treatment) by Most Recent Dose and Cycle-Adjusted Event Rates by Race Subgroup Analysis Set: Pool S1
ISS Table 7.1.1.4	Overview of TEAE (during treatment) by Most Recent Dose and Cycle-Adjusted Event Rates by eGFR Subgroup Analysis Set: Pool S1
ISS Table 7.1.1.5	Overview of TEAE (during treatment) by Most Recent Dose and Cycle-Adjusted Event Rates by BMI Subgroup Analysis Set: Pool S1
ISS Table 7.1.1.6	Overview of TEAE (during treatment) by Most Recent Dose and Cycle-Adjusted Event Rates by Region Subgroup Analysis Set: Pool S1
ISS Table 7.2.1.1.1	Incidence of TEAEs (during treatment) by Most Recent Dose and Cycle-Adjusted Event Rates by Age Subgroups Analysis Set: Pool S1
ISS Table 7.2.1.1.2	Incidence of TEAEs (during treatment) by Most Recent Dose and Cycle-Adjusted Event Rates and by Sex Subgroups Analysis Set: Pool S1
ISS Table 7.2.1.1.3	Incidence of TEAEs (during treatment) by Most Recent Dose and Cycle-Adjusted Event Rates by Race Subgroup Analysis Set: Pool S1
ISS Table 7.2.1.1.4	Incidence of TEAEs (during treatment) by Most Recent Dose and Cycle-Adjusted Event Rates by eGFR Subgroups Analysis Set: Pool S1
ISS Table 7.2.1.1.5	Incidence of TEAEs (during treatment) by Most Recent Dose and Cycle-Adjusted Event Rates by BMI Subgroups Analysis Set: Pool S1
ISS Table 7.2.1.1.6	Incidence of TEAEs (during treatment) by Most Recent Dose and Cycle-Adjusted Event Rates by Region Subgroup Analysis Set: Pool S1
ISS Table 7.2.1.2.1	Incidence of Serious TEAEs (during treatment) by Most Recent Dose and Cycle-Adjusted Event Rates by Age Subgroups Analysis Set: Pool S1
ISS Table 7.2.1.2.2	Incidence of Serious TEAEs (during treatment) by Most Recent Dose and Cycle-Adjusted Event Rates by Sex Subgroups Analysis Set: Pool S1
ISS Table 7.2.1.2.3	Incidence of Serious TEAEs (during treatment) by Most Recent Dose and Cycle-Adjusted Event Rates by Race Subgroups Analysis Set: Pool S1
ISS Table 7.2.1.2.4	Incidence of Serious TEAEs (during treatment) by Most Recent Dose and Cycle-Adjusted Event Rates by eGFR Subgroups Analysis Set: Pool S1

表 7-6 本概要で引用していない安全性の図表（続き）

Table	Title
ISS Table 7.2.1.2.5	Incidence of Serious TEAEs (during treatment) by Most Recent Dose and Cycle-Adjusted Event Rates by BMI Subgroups Analysis Set: Pool S1
ISS Table 7.2.1.2.6	Incidence of Serious TEAEs (during treatment) by Most Recent Dose and Cycle-Adjusted Event Rates by Region Subgroups Analysis Set: Pool S1
ISS Table 7.2.2.1.3	Incidence of TEAEs (during treatment and FU) by Most Recent Dose and Cycle-Adjusted Event Rates by Race Subgroups Analysis Set: Pool S2
ISS Table 7.2.2.2.1	Incidence of Serious TEAEs (during treatment and FU) by Most Recent Dose and Cycle-Adjusted Event Rates by Age Subgroups Analysis Set: Pool S2
ISS Table 7.2.2.2.2	Incidence of Serious TEAEs (during treatment and FU) by Most Recent Dose and Cycle-Adjusted Event Rates and by Sex Subgroups Analysis Set: Pool S2
ISS Table 7.2.2.2.3	Incidence of Serious TEAEs (during treatment and FU) by Most Recent Dose and Cycle-Adjusted Event Rates by Race Subgroups Analysis Set: Pool S2
ISS Table 7.2.2.2.4	Incidence of Serious TEAEs (during treatment and FU) by Most Recent Dose and Cycle-Adjusted Event Rates by eGFR Subgroups Analysis Set: Pool S2
ISS Table 7.2.2.2.5	Incidence of Serious TEAEs (during treatment and FU) by Most Recent Dose and Cycle-Adjusted Event Rates by BMI Subgroups Analysis Set: Pool S2
ISS Table 7.2.2.2.6	Incidence of Serious TEAEs (during treatment and FU) by Most Recent Dose and Cycle-Adjusted Event Rates by Region Subgroups Analysis Set: Pool S2
ISS Table 7.4.1.1.2	Incidence of TEAEs (during treatment) in MG0003 by Subgroup Age Analysis Set: Safety Set
ISS Table 7.4.1.2.2	Incidence of TEAEs (during treatment) in MG0003 by Subgroup Sex Analysis Set: Safety Set
ISS Table 7.4.1.3.1	Incidence of TEAEs in MG0003 by Subgroup Race Analysis Set: Safety Set
ISS Table 7.4.1.3.2	Incidence of TEAEs (during treatment) in MG0003 by Subgroup Race Analysis Set: Safety Set
ISS Table 7.4.1.4.2	Incidence of TEAEs (during treatment) in MG0003 by Subgroup eGFR Analysis Set: Safety Set
ISS Table 7.4.1.5.2	Incidence of TEAEs (during treatment) in MG0003 by Subgroup BMI Analysis Set: Safety Set
ISS Table 7.4.1.6.2	Incidence of TEAEs (during treatment) in MG0003 by Subgroup Region Analysis Set: Safety Set
ISS Table 7.4.2.1	Incidence of Serious TEAEs in MG0003 by Subgroup Age Analysis Set: Safety Set
ISS Table 7.4.2.2	Incidence of Serious TEAEs in MG0003 by Subgroup Sex Analysis Set: Safety Set
ISS Table 7.4.2.3	Incidence of Serious TEAEs in MG0003 by Subgroup Race Analysis Set: Safety Set
ISS Table 7.4.2.4	Incidence of Serious TEAEs in MG0003 by Subgroup eGFR Analysis Set: Safety Set
ISS Table 7.4.2.5	Incidence of Serious TEAEs in MG0003 by Subgroup BMI Analysis Set: Safety Set
ISS Table 7.4.2.6	Incidence of Serious TEAEs in MG0003 by Subgroup Region Analysis Set: Safety Set
ISS Table 8.1.2	Total IgG: Observed Results, Change and Percentage CFB at each Scheduled Assessment Analysis Set: Pool S2
ISS Table 8.2.2	MG-specific Autoantibodies: Observed Results, Change and Percent CFB for Positive Participants at MG0003 BL Analysis Set: Pool S2
ISS Table 9.1.2	NAb Sample Status Analysis Set: Pool S3
ISS Table 9.2.1	ADA Participant Status per Individual Categories and Combined Categories by Cycle Analysis Set: Pool S3
ISS Table 9.2.2	ADA Participant Status per Individual Categories and Combined Categories Analysis Set: Pool S3
ISS Table 9.3.1	Total Prevalence of Pre-existing ADA and NAb Analysis Set: Pool S3
ISS Table 9.3.2	Persistent ADA Positivity Analysis Set: Pool S3
ISS Table 9.4	First Occurrence of Treatment Emergent ADA Positivity Analysis Set: Pool S3
ISS Table 10.1.1	Total IgG: Median Maximum Percentage CFB in Total IgG per Cycle by ADA Participant Category Analysis Set: Pool S3
ISS Table 10.1.2	Total IgG: Median Maximum CFB in Total IgG per Cycle by ADA Participant Category Analysis Set: Pool S3
ISS Table 11.1	Total MG-ADL: Mean CFB in MG-ADL Total Score at Day 43 by ADA Participant Category Analysis Set: Pool S3
ISS Table 12.2	Incidence of Any TEAEs (during treatment and FU) by ADA Participant Category Analysis Set: Pool S3
ISS Figure 4.1.1	Spaghetti Plots of Individual Time Course of ADA Titer for ADA Positive Participants by ADA Category and Cycle Analysis Set: Pool S3
ISS Figure 4.1.2	Spaghetti Plots of Individual Time Course of NAb Titer for NAb Positive Participants by ADA Category and Cycle Analysis Set: Pool S3
ISS Figure 4.2.1	Box-and-Whisker Plot of Maximum Post-dose ADA Titer Through Day 99 of Treatment Cycle 1 by ADA Category Analysis Set: Pool S3
ISS Figure 4.2.2	Box-and-Whisker Plot of Maximum Post-dose ADA Titer Through Day 99 of Treatment Cycle 2 by ADA Category Analysis Set: Pool S3
ISS Figure 4.3.1	Box-and-Whisker Plot of Maximum Post-dose NAb Titer Through Day 99 of Treatment Cycle 1 by ADA Category Analysis Set: Pool S3

表 7-6　本概要で引用していない安全性の図表（続き）

Table	Title
ISS Figure 4.3.2	Box-and-Whisker Plot of Maximum Post-dose NAb Titer Through Day 99 of Treatment Cycle 2 by ADA Category Analysis Set: Pool S3
ISS Figure 4.4	Scatter Dot Plot of Individual RLZ Post-Dose Plasma Concentrations vs Day by ADA Category and by Cycle Analysis Set: Pool S3
ISS Figure 4.5	Individual ADA Titer, RLZ Plasma Concentrations, Percentage CFB for Total IgG and CFB MG-ADL Total Score by Cycle Analysis Set: Pool S3
ISS Figure 5.1	Spaghetti Plots of Individual Percentage CFB for Total IgG over Time by ADA Category and by Cycle Analysis Set: Pool S3
ISS Figure 5.2.1	Scatter Dot Plot of Individual Maximum Percentage CFB for Total IgG Categorized by Maximum ADA Titer Tertile by Cycle Analysis Set: Pool S3
ISS Figure 5.2.2	Scatter Dot Plot of Individual Maximum Percentage CFB for Total IgG Categorized by Maximum NAb Titer Tertile by Cycle Analysis Set: Pool S3
ISS Figure 6.1.1	Mean CFB in MG-ADL Total Score Through Day 43 by ADA Category and by Cycle Analysis Set: Pool S3
ISS Figure 6.1.2	Median CFB in Total IgG Through Day 43 by ADA Category and by Cycle Analysis Set: Pool S3
ISS Figure 6.2.1	Scatter Dot Plot of Individual Day 43 CFB in MG-ADL Total Score by Maximum ADA Titer Tertile by Cycle Analysis Set: Pool S3
ISS Figure 6.2.2	Scatter Dot Plot of Individual Day 43 CFB in MG-ADL Total Score by Maximum NAb Titer Tertile by Cycle Analysis Set: Pool S3

ADA=anti-drug antibody; BL=baseline; BMI=body mass index; CFB=change from Baseline; COVID-19=coronavirus disease 2019; eGFR=estimated glomerular filtration rate; FU=follow-up; IgG=immunoglobulin G; MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; NAb=neutralizing antibody; RLZ=rozanolixizumab; TEAE=treatment-emergent adverse events; TEAEOF=treatment-emergent adverse event of focus

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

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

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

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

Barnett C, Katzberg H, Nabavi M, Bril V. The quantitative myasthenia gravis score: comparison with clinical, electrophysiological, and laboratory markers. J Clin Neuromuscul Dis. 2012;13(4):201-5.

Barnett TC, Bril V, Davis AM. Performance of individual items of the quantitative myasthenia gravis score. Neuromuscul Disord. 2013;23(5):413-7.

Barnett C, Herbelin L, Dimachkie MM, Barohn RJ. Measuring Clinical Treatment Response in Myasthenia Gravis. Neurol Clin. 2018;36(2):339-353.

Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. Ann N Y Acad Sci. 1998;841:769-772.

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

Bril V, Benatar M, Andersen H, et al. Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: A Phase 2 Randomized Control Trial. Neurology. 2021;96(6):e853-e865.

Burns TM, Conaway M, Cutter GR, Sanders DB. Construction of an efficient evaluative instrument for myasthenia gravis: the MG composite. Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine. 2008;38(6):1553-1562.

Burns TM, Conaway M, Sanders DB; MG Composite and MG-QOL15 Study Group. The MG Composite: A valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. Neurology. 2010;74(18):1434-40.

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

Cleanthous S, Mork AC, Regnault A, Cano S, Kaminski HJ, Morel T. Development of the Myasthenia Gravis (MG) Symptoms PRO: a case study of a patient-centred outcome measure in rare disease. Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):457.

Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. Mol Cell Endocrinol. 2011;335(1):2-13.

Cutter G, Xin H, Aban I, et al. Cross-sectional analysis of the Myasthenia Gravis Patient Registry: Disability and treatment. Muscle Nerve. 2019;60(6):707-15.

de Meel RH, Barnett C, Bril V, Tannemaat MR, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis impairment index: sensitivity for change in generalized muscle weakness. Journal of Neuromuscular Diseases. 2020;7(3):297-300.

de Meel RH, Raadsheer WF, van Zwet EW, Verschuuren JJ, Tannemaat MR. Sensitivity of MG-ADL for generalized weakness in myasthenia gravis. European journal of neurology. 2019;26(6):947-950.

Elsheikh B, David Arnold W, Gharibshahi S, Reynolds J, Freimer M, Kissel JT. Correlation of single-breath count test and neck flexor muscle strength with spirometry in myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2016;53(1):134-36.

eyewire. Immunovant announces voluntary pause in clinical dosing of IMVT-1401 for thyroid eye disease. Available from: https://eyewire.news/articles/immunovant-announces-voluntary-pause-in-clinical-dosing-of-imvt-1401-for-thyroid-eye-disease/?c4src=article:infinite-scroll.

Published 03 Feb 2021. Accessed 16 Mar 2021.

Fan Y, Farrokhi V, Caiazzo T, Wang M, O'Hara DM, Neubert H. Human FcRn Tissue Expression Profile and Half-Life in PBMCs. Biomolecules. 2019;9(8);373.

Farrugia ME, Goodfellow JA. A Practical Approach to Managing Patients with Myasthenia Gravis—Opinions and a Review of the Literature. Front Neurol. 2020;11:604.

Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. Am J Clin Nutr. 2000;72(3):694-701.

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

Gilhus NE. Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 2016;375(26):2570-81.

Gilhus NE, Romi F, Hong Y, Skeie GO. Myasthenia gravis and infectious disease. J Neurol. 2018;265(6):1251-58.

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

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

Howard JF Jr, Bril V, Vu T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2021;20(7):526-36.

Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. Lancet Neurol. 2017;16(12):976-86.

Huang S-M, Zhao H, Lee J-I, et al. Therapeutic protein-drug interactions and implications for drug development. Clin Pharmacol Ther. 2010;87(4):497-503.

Imai T. Why is development of new treatments necessary for myasthenia gravis? Recent advances in clinical trials. Neurol Clin Neurosci. 2019;7:161-65.

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

Kassardjian CD, Widdifield J, Paterson JM, et al. Serious infections in patients with myasthenia gravis: population-based cohort study. Eur J Neurol. 2020;27(4):702-08.

Kiessling P, Lledo-Garcia R, Watanabe S, et al. The FcRn inhibitor rozanolixizumab reduces human serum IgG concentration: A randomized phase 1 study. Sci Transl Med. 2017;9(414):eaan1208.

Kovacs WJ. To B or not to B? Glucocorticoid impact on B lymphocyte fate and function. Endocrinology. 2014;155(2):339-42.

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

Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. Brain. 2008;131(Pt 7):1940-52.

Li T, Balthasar JP. FcRn Expression in Wildtype Mice, Transgenic Mice, and in Human Tissues. Biomolecules. 2018:8(4):115.

Lledo-Garcia R, Dixon K, Shock A, Oliver R. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the anti-FcRn monoclonal antibody rozanolixizumab: Translation from preclinical stages to the clinic. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2022; 11(1):116-28.

Lledo-Garcia R, Langdon G, Oliver R. PK/PD modelling of an anti-FcRn mAb to optimise FIM design - translation from cyno to human [abstract]. 2017 Abstracts of the Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe, Budapest Hungry; June 6-9, 2017. Abstract 7280.

Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Pharm Sci. 2004;93(11):2645-68.

Lowe PJ, Tannenbaum S, Wu K, Lloyd P, Sims J. On setting the first dose in man: quantitating biotherapeutic drug-target binding through pharmacokinetic and pharmacodynamic models. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2010;106 (3):195-209.

Meriggioli MN, Sanders DB. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? Expert Rev Clin Immunol. 2012;8(5):427-38.

Muppidi S. The myasthenia gravis-specific activities of daily living profile. Annals of the New York Academy of Sciences. 2012;1274(1): 114-119.

Muppidi S, Wolfe GI, Conaway M, Burns TM; MG composite and MG-QOL15 study group. MG-ADL: still a relevant outcome measure. Muscle Nerve. 2011;44(5):727-31.

Murai H, Uzawa A, Suzuki Y, et al. Long-term efficacy and safety of eculizumab in Japanese patients with generalized myasthenia gravis: A subgroup analysis of the REGAIN open-label extension study. Journal of the Neurological Sciences. 2019;407: 116419.

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

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

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

Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S, et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. Muscle Nerve. 2010;41(3):370-74.

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

Petersson M, Feresiadou A, Jons D, et al. Patient-Reported Symptom Severity in a Nationwide Myasthenia Gravis Cohort: Cross-sectional Analysis of the Swedish GEMG Study. Neurology. 2021;97(14):e1382-91.

Picard M, Galvão VR. Current Knowledge and Management of Hypersensitivity Reactions to Monoclonal Antibodies. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(3):600-09.

Robak T, Kaźmierczak M, Jarque I, et al. Phase 2 multiple-dose study of an FcRn inhibitor, rozanolixizumab, in patients with primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2020;4(17):4136-46.

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

Rodríguez Cruz PM, Al-Hajjar M, Huda S, et al. Clinical features and diagnostic usefulness of antibodies to clustered acetylcholine receptors in the diagnosis of seronegative myasthenia gravis. JAMA Neurol. 2015;72(6):642-9.

Salari N, Fatahi B, Bartina Y, et al. Global prevalence of myasthenia gravis and the effectiveness of common drugs in its treatment: a systematic review and meta-analysis. J Transl Med. 2021;19(1):516.

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

Schmitt C, Kuhn B, Zhang X, Kivitz AJ, Grange S. Disease-drug-drug interaction involving tocilizumab and simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. Clin Pharmacol Ther. 2011;89(5):735-40.

Shiraishi H, Motomura M, Yoshimura T, et al. Acetylcholine receptors loss and postsynaptic damage in MuSK antibody–positive myasthenia gravis. Ann Neurol. 2005;57(2):289-93.

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

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

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

Thomsen JLS, Andersen H. Outcome Measures in Clinical Trials of Patients With Myasthenia Gravis. Front Neurol. 2020;11:596382.

Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, et al. Myasthenia gravis activities of daily living profile. Neurology. 1999;52(7):1487-9.

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