臨床試験一覧表（表 1）

..... 5

1. 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験報告書

..... 9

1.1 UP0018 試験［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静脈内投与及び皮下投与した時の安全性、薬物動態及び薬力学を検討する第 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、ヒト初回投与試験］（5.3.3.1.1：参考資料）

..... 9

1.2 UP0060 試験［日本人、中国人及び白人の健康被験者を対象に、ロザノリキシズマブを用量漸増で単回皮下投与した時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を比較する第 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］（5.3.3.1.2：評価資料）

..... 30

2. 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

..... 57

2.1 MG0002 試験［中等度から重度の重症筋無力症患者を対象に、ロザノリキシズマブの安全性、忍容性及び有効性を検討する第 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、連続投与試験］（5.3.5.1.1：評価資料）

..... 57

2.2 MG0003 試験［全身型重症筋無力症成人患者を対象に、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］（5.3.5.1.2：評価資料）

..... 103

3. 非対照試験報告書

..... 175

3.1 MG0004 試験［全身型重症筋無力症成人患者を対象に、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検討する第 III 相、無作為化、非盲検、継続投与試験］（5.3.5.2.1：参考資料）

..... 175

3.2 MG0007 試験［全身型重症筋無力症成人患者を対象に、ロザノリキシズマブを評価する非盲検継続投与試験］（5.3.5.2.2：評価資料）

..... 213

4. その他の臨床試験報告書

..... 339

4.1 TP0001 試験［一次性免疫性血小板減少症患者を対象に、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 II 相、多施設共同、非盲検、反復投与試験］（5.3.5.4.1：参考資料）

..... 339

4.2 CIDP01 試験［慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー患者を対象に、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、並行群間試験］（5.3.5.4.2：参考資料）

..... 372

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
AChR	Acetylcholine receptor	アセチルコリン受容体
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AE	Adverse event	有害事象
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARDS	Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity	0～無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-t)}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration	0 時間から最終定量時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-t)}$/BW	Body weight normalized $AUC_{(0-t)}$	体重で標準化した $AUC_{(0-t)}$
$AUC_{(0-t)}$/D	Dose normalized $AUC_{(0-t)}$	用量で標準化した $AUC_{(0-t)}$
$AUC_{(0-t)}$/D/BW	Dose and body weight normalized $AUC_{(0-t)}$	用量及び体重で標準化した $AUC_{(0-t)}$
BAFF	B-cell activating factor	B 細胞活性化因子
BMI	Body mass index	体格指数
CD	Cluster of differentiation	分化抗原群
CI	Confidence interval	信頼区間
CIDP	Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{max}/BW	Body weight normalized C_{max}	体重で標準化した C_{max}
C_{max}/D	Dose normalized C_{max}	用量で標準化した C_{max}
C_{max}/D/BW	Dose and body weight normalized C_{max}	用量及び体重で標準化した C_{max}
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
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
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
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
DMC	Data Monitoring Committee	データモニタリング委員会
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
eCRF	Electronic Case Report Form	電子症例報告書
EFNS	European Federation of Neurological Societies	—
EQ-5D-5L	5-level Euro Quality of Life 5 Dimension	—
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
gMG	Generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
GP	Glycoprotein	糖蛋白質
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HLGT	High Level Group Term	高位グループ語
HLT	High Level Term	高位語
HR	Hazard ratio	ハザード比

略語（略称）	内容	
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ICU	Intensive-care unit	集中治療室
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	Interleukin	インターロイキン
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment	—
iRODS	Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale	—
ITP	Immune thrombocytopenia	免疫性血小板減少症
IV	Intravenous(ly)	静脈内
IVIg	Intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注療法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MFAS	Modified Full Analysis Set	修正最大の解析対象集団
MG	Myasthenia gravis	重症筋無力症
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living	重症筋無力症-日常生活動作
MG-C	Myasthenia Gravis Composite	—
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	米国重症筋無力症研究財団
MGII	Myasthenia Gravis Impairment Index	—
MG-QOL15r	Revised 15 item Myasthenia Gravis Quality of Life	—
MMRM	Mixed effect model repeated measures	反復測定混合効果モデル
MRC	Medical Research Council scale	—
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
MSE	Minimal symptom expression	—
MuSK	Muscle-specific receptor tyrosine kinase	筋特異的受容体型チロシンキナーゼ
NAb	Neutralizing antibody	中和抗体
NF-L	Neurofilament light chain	ニューロフィラメント軽鎖
OLE	Open-label extension	非盲検継続投与
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PD-PPS	Pharmacodynamic Per-Protocol Set	治験実施計画書に適合した薬力学解析対象集団
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PK-PPS	Pharmacokinetic Per-Protocol Set	治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
PLEX	Plasma exchange	血漿交換療法
PNS	Peripheral Nerve Society	—
PPS	Per-Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PR	—	心電図上の P 波と R 波の間の時間
PRO	Patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PT	Preferred Term	基本語
QMG	Quantitative myasthenia gravis	定量的重症筋無力症
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
QTcB	QT interval corrected for heart rate using the Bazett method	Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔

略語（略称）	内容	
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
RR	—	心電図上の R 波と R 波の間の時間
R_{min}	Maximum decrease in total serum IgG	血清中総 IgG 濃度の最大低下率
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RS	Randomized Set	無作為化解析対象集団
RT-MRC	Rasch-built, modified-interval Medical Research Council scale	—
S100B	S100 calcium-binding protein B	S100 カルシウム結合蛋白 B
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	—
SC	Subcutaneous(ly)	皮下
SCIg	Subcutaneous immunoglobulin	免疫グロブリン皮下注療法
SFEMG	Single-fiber electromyogram	単線維筋電図
SFU	Safety Follow-up	安全性追跡調査
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SS	Safety Set	安全性解析対象集団
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
t_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
t_{min}	The time to occurrence of R_{min}	R_{min} 到達時間
VAS	Visual analog scale	視覚的アナログスケール
w/v	Weight per volume	質量／容量

表 1　臨床試験一覧表

試験番号／試験の種類／実施国	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	対象被験者	治験薬／投与量／投与経路	投与期間	各投与群の被験者数／性別 [a]	被験者の平均年齢（範囲 [a]）	試験の進行状況／報告書の種類／CTD No
5.3 Clinical Study Reports								
5.3.3 Reports of Human PK Studies								
5.3.3.1 Healthy Participant PK and Initial Tolerability Study Reports								
UP0018／参考資料／英国	ロザノリキシズマブの安全性、PK 及び PD	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	健康被験者	ロザノリキシズマブ又はプラセボ／1、4、7mg/kg（用量漸増）／IV 又は SC	単回投与	合計 49 例を 6 つのコホートに 3：1 の比で無作為割付け（各コホートでロザノリキシズマブ 6 例及びプラセボ 2 例）／男性 42 例、女性 7 例	44 歳／22～65 歳	完了／総括報告書／5.3.3.1.1
UP0060／評価資料／英国	ロザノリキシズマブの安全性、忍容性、PK 及び PD	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	健康被験者	ロザノリキシズマブ又はプラセボ／ コホート 1：4mg/kg コホート 2：7mg/kg コホート 3：10mg/kg ／SC	単回投与	以下 3 民族から合計 65 例／男性 30 例、女性 35 例 日本人被験者 22 例（ロザノリキシズマブ：16 例、プラセボ：6 例） 中国人被験者 20 例（ロザノリキシズマブ：16 例、プラセボ：4 例） 白人被験者 23 例（ロザノリキシズマブ：17 例、プラセボ：6 例）	日本人被験者 34.1 歳／22～59 歳 中国人被験者 34.1 歳／20～49 歳 白人被験者 40.9 歳／20～60 歳	完了／総括報告書／5.3.3.1.2

表 1　臨床試験一覧表（続き）

試験番号／試験の種類／実施国	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	対象被験者	治験薬／投与量／投与経路	投与期間	各投与群の被験者数／性別 [a]	被験者の平均年齢（範囲 [a]）	試験の進行状況／報告書の種類／CTD No
5.3.5 Reports of Efficacy and Safety Studies								
5.3.5.1 Study reports of controlled clinical studies pertinent to gMG								
Studies with a placebo control								
MG0002／評価資料／カナダ、欧州及び米国	ロザノリキシズマブの有効性、安全性、忍容性、PK 及び PD	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	gMG 患者	投与期間 1： ロザノリキシズマブ 7mg/kg 又はプラセボを週 1 回×3 投与期間 2： ロザノリキシズマブ 7 又は 4mg/kg を週 1 回×3 ／SC	投与期間 1： 4 週間 投与期間 2： 2 週間	合計：43 例／男性 16 例、女性 27 例 投与期間 1： ロザノリキシズマブ 7mg/kg：21 例 プラセボ：22 例 投与期間 2： プラセボ-7mg/kg：11 例 プラセボ-4mg/kg：11 例 7mg/kg-7mg/kg：10 例 7mg/kg-4mg/kg：10 例	51.9 歳／25～81 歳	完了／総括報告書／5.3.5.1.1
MG0003／評価資料／アジア、カナダ、欧州及び米国	ロザノリキシズマブの有効性、安全性	第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3 群、反復投与	gMG 患者	ロザノリキシズマブ又はプラセボ／体重カテゴリごとに規定した 7mg/kg 相当若しくは 10mg/kg 相当又はプラセボを週 1 回×6／SC	6 週間	合計：200 例／男性 79 例、女性 121 例 ロザノリキシズマブ 7mg/kg：66 例 ロザノリキシズマブ 10mg/kg：67 例 プラセボ：67 例	51.8 歳／18～89 歳	完了／総括報告書／5.3.5.1.2

表 1　臨床試験一覧表（続き）

試験番号／試験の種類／実施国	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	対象被験者	治験薬／投与量／投与経路	投与期間	各投与群の被験者数／性別 [a]	被験者の平均年齢（範囲 [a]）	試験の進行状況／報告書の種類／CTD No
5.3.5.2 Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies								
MG0004／参考資料／アジア、カナダ、欧州及び米国	ロザノリキシズマブの安全性、忍容性及び有効性	第 III 相、多施設共同、無作為化、MG0003 試験の OLE 試験	gMG 患者	ロザノリキシズマブ／体重カテゴリごとに規定した 7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当を週 1 回／SC	52 週間	合計：71 例／男性 33 例、女性 38 例 ロザノリキシズマブ 7mg/kg：35 例 ロザノリキシズマブ 10mg/kg：36 例	52.2 歳／19～89 歳	完了／総括報告書／5.3.5.2.1
MG0007／評価資料／アジア、カナダ、欧州及び米国	ロザノリキシズマブの安全性、忍容性及び有効性	第 III 相、多施設共同、MG0003 試験及び MG0004 試験の OLE 試験	gMG 患者	ロザノリキシズマブ／体重カテゴリごとに規定した 7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当を週 1 回 ×6／SC	6 週間（要時）[b]	合計：165 例／男性 69 例、女性 96 例 ロザノリキシズマブ 7mg/kg：88 例 ロザノリキシズマブ 10mg/kg：77 例	52.7 歳／18～89 歳	実施中／中間報告書／5.3.5.2.2

表 1　臨床試験一覧表（続き）

試験番号／試験の種類／実施国	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	対象被験者	治験薬／投与量／投与経路	投与期間	各投与群の被験者数／性別 [a]	被験者の平均年齢（範囲 [a]）	試験の進行状況／報告書の種類／CTD No
5.3.5.4 Other Study Reports								
TP0001[c]／参考資料／オーストラリア及び欧州	ロザノリキシズマブの安全性、忍容性及び有効性	第 II 相、多施設共同、非盲検、反復投与	ITP 患者	ロザノリキシズマブ／4mg/kg を週 1 回×5 7mg/kg を週 1 回×3 10mg/kg を週 1 回×2 15mg/kg を単回 20mg/kg を単回 ／SC	最長 4 週間	合計：66 例／男性 24 例、女性 42 例 ロザノリキシズマブ 4mg/kg×5：15 例 7mg/kg×3：15 例 10mg/kg×2：12 例 15mg/kg×1：12 例 20mg/kg×1：12 例	50.8 歳／20～86 歳	完了／総括報告書／5.3.5.4.1
CIDP01[c]／参考資料／カナダ、欧州及び米国	ロザノリキシズマブの有効性、安全性、忍容性、PK 及び PD	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	CIDP 患者	ロザノリキシズマブ 10mg/kg 又はプラセボを週 1 回×12／SC	12 週間	34 例を 1：1 の比で無作為割付け（ロザノリキシズマブ：17 例、プラセボ：17 例）／男性 18 例、女性 16 例	56.8 歳／23～77 歳	完了／総括報告書／5.3.5.4.2

CIDP=慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、gMG=全身型重症筋無力症、ITP=免疫性血小板減少症、IV=静脈内、MG-ADL=重症筋無力症-日常生活動作、OLE=非盲検継続投与、PD=薬力学、PK=薬物動態、QMG=定量的重症筋無力症、SC=皮下

a For ongoing studies, the number of male and female study participants, as well as the mean age (and range) has yet to be confirmed.

b Study participants entering from MG0003 will receive an initial 6-week treatment cycle, and then enter an Observation Period. Study participants entering from MG0004 will directly enter the Observation Period. In the event of symptom worsening (eg, an increase of 2.0 points on the MG-ADL or 3.0 points on the QMG scale), study participants will undergo further 6-week treatment cycle followed by an Observation Period, based on Investigator's discretion.

c UCB has 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.

1. 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験報告書

1.1 UP0018 試験［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静脈内投与及び皮下投与した時の安全性、薬物動態及び薬力学を検討する第 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、ヒト初回投与試験］（5.3.3.1.1：参考資料）

1.1.1 試験方法の概略

本試験の試験方法の概略を表 1.1-1 に示した。

表 1.1-1　試験方法の概略：UP0018 試験

項目	内容
標題	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静脈内投与及び皮下投与した時の安全性、薬物動態及び薬力学を検討する第 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、ヒト初回投与試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ・ 健康被験者にロザノリキシズマブを用量漸増で単回静脈内（IV）投与及び皮下（SC）投与した時の安全性及び忍容性を評価する 副次目的： ・ 健康被験者にロザノリキシズマブを単回 IV 投与及び SC 投与した時の薬物動態（PK）を評価する ・ ロザノリキシズマブの単回 IV 投与及び SC 投与が血漿中総免疫グロブリン（Ig）G 濃度及び血中 IgG サブクラス濃度に及ぼす影響を評価する 探索目的： ・ ロザノリキシズマブが総蛋白、アルブミン、IgA、IgD、IgE 及び IgM、血清補体濃度、サイトカイン並びに免疫細胞サブタイプに及ぼす影響を評価する ・ ロザノリキシズマブが抗破傷風及びインフルエンザ A 型ウイルス特異的 IgG 抗体濃度に及ぼす影響を評価する ・ ロザノリキシズマブを単回 IV 投与及び SC 投与した時の免疫原性［抗薬物抗体（ADA）の発現を含む］を評価する
試験デザイン	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、ヒト初回投与試験
試験方法	本試験は、スクリーニング期間から安全性追跡調査（SFU）来院まで最長 16 週間（スクリーニング期間 4 週間、投与期間 6 日間及び 85 日目まで続く SFU 期間）で構成された。 4 週間（Day −28～−2）のスクリーニング期間中に試験参加の適格性を確認した。適格と判断された被験者は、Day −1 に治験実施医療機関に入院した。治験責任医師が被験者の状態に問題がないと判断した場合、Day 1 に被験者は無作為に割り付けられ、ロザノリキシズマブ又はプラセボを 1 時間かけて単回 IV 投与又は SC 投与された。被験者は Day 5 まで治験実施医療機関に入院した。 被験者 56 例を 7 コホートでそれぞれロザノリキシズマブとプラセボ投与に 3：1 の割合（各コホートでロザノリキシズマブ 6 例及びプラセボ 2 例）で割り付けることとした。各コホートのセンチネル被験者 2 例をロザノリキシズマブとプラセボ投与に 1：1 の割合で割り付けた。センチネル被験者 2 例の安全性が確認された場合のみ（観察期間 48 時間）、同じコホートの残り 6 例の被験者をロザノリキシズマブとプラセボ投与に 5：1 の割合で割り付けた（下表参照）。次コホートの投与は、先行用量での安全性及び忍容性プロファイル、PK データ、血漿中 IgG 濃度の低下量に基づき、Safety Review Group が決定した。ロザノリキシズマブ 7mg/kg IV 投与の安全性及び忍容性プロファイルに基づき、計画した 14mg/kg 及び 25mg/kg への用量漸増は実施しなかった。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>試験方法（続き）</td><td>
治験薬の計画用量及び実際の投与量
<table>
<tr><th rowspan="2">コホート</th><th rowspan="2">計画用量
(mg/kg 体重)
投与経路</th><th rowspan="2">実際の投与量
(mg/kg 体重)
投与経路</th><th colspan="2">治験薬を投与された被験者数</th></tr>
<tr><th>センチネル被験者</th><th>残りの被験者</th></tr>
<tr><td rowspan="2">1</td><td rowspan="2">1mg/kg
iv</td><td rowspan="2">1mg/kg
iv</td><td>ロザノリキシズマブ
(n=1)</td><td>ロザノリキシズマブ
(n=5)</td></tr>
<tr><td>プラセボ (n=1)</td><td>プラセボ (n=1)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">2</td><td rowspan="2">4mg/kg
iv</td><td rowspan="2">4mg/kg
iv</td><td>ロザノリキシズマブ
(n=1)</td><td>ロザノリキシズマブ
(n=5)</td></tr>
<tr><td>プラセボ (n=1)</td><td>プラセボ (n=1)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">3</td><td rowspan="2">7mg/kg
iv</td><td rowspan="2">7mg/kg
iv</td><td>ロザノリキシズマブ
(n=1)</td><td>ロザノリキシズマブ
(n=5)</td></tr>
<tr><td>プラセボ (n=1)</td><td>プラセボ (n=1)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">4A</td><td rowspan="2">14mg/kg
iv</td><td rowspan="2">1mg/kg
sc</td><td>ロザノリキシズマブ
(n=1)</td><td>ロザノリキシズマブ
(n=5)</td></tr>
<tr><td>プラセボ (n=1)</td><td>プラセボ (n=1)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">4B</td><td rowspan="2">4mg/kg
sc</td><td rowspan="2">4mg/kg
sc</td><td>ロザノリキシズマブ
(n=1)</td><td>ロザノリキシズマブ
(n=5)</td></tr>
<tr><td>プラセボ (n=1)</td><td>プラセボ (n=1)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">5A</td><td rowspan="2">25mg/kg
iv</td><td rowspan="2">7mg/kg
sc</td><td>ロザノリキシズマブ
(n=1)</td><td>ロザノリキシズマブ
(n=5)</td></tr>
<tr><td>プラセボ (n=1)</td><td>プラセボ (n=1)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">5B</td><td rowspan="2">25mg/kg
sc</td><td rowspan="2">—</td><td>ロザノリキシズマブ
(n=1)</td><td>ロザノリキシズマブ
(n=5)</td></tr>
<tr><td>プラセボ (n=1)</td><td>プラセボ (n=1)</td></tr>
</table>
iv=静脈内; n=被験者数; sc=皮下

ロザノリキシズマブ又はプラセボ投与後 2 週間以上、安全性評価及び PK 評価用検体を採取した。Day 6 から試験終了時（Day 85）まで、被験者は規定の来院日に治験実施医療機関に通院することとした。
</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>健康成人</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>計画例数：56 例
無作為化解析対象集団（RS）：49 例
最大の解析対象集団（FAS）：49 例
治験実施計画書に適合した薬力学解析対象集団（PD-PPS）：49 例
治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：36 例</td></tr>
<tr><td>主な選択／除外基準</td><td>選択基準：
・ 年齢が 18 歳以上 65 歳未満の男性及び女性
・ 体格指数（BMI）が 18～30kg/m^{2}かつ体重が 50kg 以上（男性）又は 45kg 以上（女性）の者
・ スクリーニング時に臨床検査、バイタルサイン、及び 12 誘導心電図の結果が基準範囲内である者

除外基準：
・ スクリーニング時に総 IgG が 7g/L 未満若しくは 16g/L 超、好中球絶対数が 1.5×10^9/L 未満又はリンパ球数が 1.0×10^9/L 未満の者
・ スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス抗体（1 型及び 2 型）、B 型肝炎表面抗原又は C 型肝炎抗体の検査結果が陽性であった者
・ 治験薬投与前 6 週間以内に感染症に罹患した者
・ 臨床的に重要な心電図所見を有する者（心電図結果のレビューに基づく）
・ スクリーニング時に結核の検査結果が陽性であった者、又は潜伏結核の徴候を有する者
・ Day 1 前 6 週間以内にワクチンの接種を受けた者、又は SFU 期間の 7 週目（Day 43）より前にワクチンの接種を受ける予定の者</td></tr>
</table>

項目		内容
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： ロザノリキシズマブ：バッチ番号[redacted] 被験薬はゴム栓で施栓し、アルミニウム製オーバーシール及びフリップオフキャップで密封した 2mL の透明なガラスバイアル入りの滅菌された[redacted]無添加の溶液（[redacted]）として供給された。単回 IV 及び SC 注射用液剤（pH 5.6）は、[redacted] mg/mL のロザノリキシズマブ、[redacted] mM[redacted]、[redacted] mM[redacted]及び[redacted] w/v%[redacted]を含有する。 対照薬： プラセボ：バッチ番号[redacted] 投与量及び投与方法： Day 1 に、各コホートで規定された用量のロザノリキシズマブ又はプラセボを被験者に 1 時間かけて単回 IV 投与又は SC 投与した。
試験期間		最長試験期間：16 週間 ・ スクリーニング期間：約 4 週間（Day −28～−2） ・ 投与期間：6 日間（Day −1～5） ・ 投与後の SFU 期間：約 11 週間（85 日間）：Day 7、10、13、16、19、22、29、43、57 及び 85
評価項目	安全性	主要評価項目 ・ 有害事象（AE）（高度の頭痛の場合、頭痛に関する質問票を含む） ・ 身体所見（神経学的評価を含む） ・ バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、酸素飽和度、口腔体温） ・ 12 誘導心電図 ・ ホルター心電図 ・ 臨床検査値［血液学的検査（凝固能検査を含む）、血液生化学検査、便検査、尿検査及び脳脊髄液分析］ ・ コンピュータ断層撮影スキャン ・ 脳脊髄液採取のための腰椎穿刺
	PK	副次評価項目として、血漿中ロザノリキシズマブ濃度から以下の PK パラメータを算出した。 C_{max}、AUC、$AUC_{(0\text{-}t)}$、t_{max}
	薬力学（PD）	副次評価項目 ・ 総 IgG（2 つの測定機関で測定）及び ADA を含まない総内因性 IgG（1 測定機関） ・ IgG サブクラス（$IgG_{1\sim4}$） 探索的評価項目 ・ 血清中総蛋白、アルブミン濃度、α グロブリン、β グロブリン、β_2マイクログロブリン
	免疫学的評価	探索的評価項目として、以下の免疫学的評価項目を評価した。 ・ ADA ・ Ig サブタイプ濃度（IgA、IgD、IgE 及び IgM） ・ 血清補体濃度（C3、C3d、C4 及び SC5b-9） ・ 単核細胞のサブタイプ［分化抗原群（CD）3、CD4、CD8、CD16、CD19、CD45 及び CD56］（蛍光活性化セルソーティング解析） ・ 抗破傷風及びインフルエンザ A 型ウイルス特異的 IgG 抗体 ・ サイトカイン及び他の探索的バイオマーカー
統計解析方法		解析対象集団の定義： RS：無作為化されたすべての被験者 FAS：RS のうち、治験薬の投与を受けた被験者 PK-PPS：FAS のうち、PK 評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者 PD-PPS：FAS のうち、PD 評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者

項目	内容
統計解析方法 （続き）	解析方法： データは、投与群及び評価時点別（必要に応じて）に要約した。また、投与群の投与経路別に一覧に示し、要約した。連続変数の要約統計量として、被験者数、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値及び Student の t 分布と仮定した 95%信頼区間（CI）を示した。PK パラメータでは、変動係数、幾何平均値及びその 95%CI も要約統計量として示した。信頼限界はその変数が取りうる値に限定した。カテゴリカル変数は、被験者数、頻度及び割合を用いて要約した。原則として、欠測値の補完は実施しなかった。 ベースライン値は、治験薬投与前の最後の評価可能な測定値とし、欠測の場合、スクリーニング検査値とした。 人口統計学的特性、安全性及び PD は FAS を対象に要約した。PK 及び ADA は PK-PPS を対象に解析した。
治験責任医師	1 名
治験実施医療機関	1 医療機関（英国）
公表文献	なし
治験実施期間	2014 年 7 月～2015 年 9 月

1.1.2　被験者の構成

1.1.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 1.1-2 に示した。

182 例がスクリーニングされた。このうち 49 例が無作為化され、各 18 例がロザノリキシズマブ IV 投与群及び SC 投与群（1mg/kg 群、4mg/kg 群、7mg/kg 群が各 6 例）、13 例がプラセボ群（IV 投与群 7 例、SC 投与群 6 例）に割り付けられた。試験を開始した 49 例のうち、48 例が試験を完了した。プラセボ IV 投与群の 1 例は、体重に基づき調整した投与量が誤っていたことが判明したため治験薬の投与を中止し、試験を中止した［UP0018 試験治験総括報告書（CSR）Table 1.3］。

表 1.1-2 被験者の内訳−RS

Disposition	Placebo iv N=7 n (%)	UCB7665 1mg/kg iv N=6 n (%)	UCB7665 4mg/kg iv N=6 n (%)	UCB7665 7mg/kg iv N=6 n (%)	Placebo sc N=6 n (%)	UCB7665 1mg/kg sc N=6 n (%)	UCB7665 4mg/kg sc N=6 n (%)	UCB7665 7mg/kg sc N=6 n (%)	Placebo Total N=13 n (%)	All Subjects N=49 n (%)
Started study	7 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	13 (100)	49 (100)
Completed study	6 (85.7)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	12 (92.3)	48 (98.0)
Discontinued	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (2.0)

iv=intravenous; RS=Randomized Set; sc=subcutaneous; UCB7665=rozanolixizumab

Note: Started study was defined as being randomized. Completed study included those subjects who had a completed status in the study termination Case Report form.

Note: Placebo total included all subjects across routes of administration.

Data source: Table 1.3

1.1.3　被験者背景

1.1.3.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性（FAS）を表 1.1-3 に示した。

平均年齢は、全ロザノリキシズマブ IV 投与群で 42.9 歳（範囲：26～63 歳）、全 SC 投与群で 44.8 歳（範囲：23～65 歳）であった。全ロザノリキシズマブ IV 投与群及び SC 投与群共に、男性がほとんどを占め［IV 投与群 16 例（88.9%）、SC 投与群 15 例（83.3%）、以下同順］、白人の割合が最も高かった［11 例（61.1%）、13 例（72.2%）］。平均体重は、全ロザノリキシズマブ IV 投与群で 75.94kg 及び全 SC 投与群で 77.82kg（以下同順）、平均身長は、172.4 及び 175.3cm、平均 BMI は 25.64 及び 25.26kg/m^2 であった。人口統計学的特性に全ロザノリキシズマブ IV 投与群及び全 SC 投与群間、並びに個々の投与群間で大きな差はなかった（UP0018 試験 CSR Table 2.1）。

スクリーニング時の平均総 IgG 濃度は、全ロザノリキシズマブ IV 投与群で 10.667g/L（範囲：8.21～13.74g/L）、全 SC 投与群で 10.992g/L（範囲：7.56～14.70g/L）であり、同程度であった（UP0018 試験 CSR Table 2.1）。

表 1.1-3 人口統計学的特性−FAS

Variable	Placebo iv N=7 n (%)	UCB7665 1mg/kg iv N=6 n (%)	UCB7665 4mg/kg iv N=6 n (%)	UCB7665 7mg/kg iv N=6 n (%)	Placebo sc N=6 n (%)	UCB7665 1mg/kg sc N=6 n (%)	UCB7665 4mg/kg sc N=6 n (%)	UCB7665 7mg/kg sc N=6 n (%)
Age (years)								
Mean (SD)	37.9 (10.8)	38.7 (12.2)	43.7 (9.6)	46.3 (10.0)	52.0 (10.8)	50.0 (13.0)	50.3 (13.5)	34.2 (11.6)
Median	34.0	38.0	46.5	42.0	55.0	52.0	50.5	33.0
Min, max	22, 53	26, 55	31, 53	38, 63	32, 63	29, 63	29, 65	23, 55
Gender, n (%)								
Male	6 (85.7)	5 (83.3)	5 (83.3)	6 (100)	5 (83.3)	5 (83.3)	4 (66.7)	6 (100)
Female	1 (14.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	0
Weight (kg)								
Mean (SD)	71.63 (6.29)	74.70 (7.69)	72.53 (4.33)	80.60 (7.17)	75.37 (8.53)	81.65 (12.80)	78.13 (14.09)	73.68 (7.49)
Median	71.20	74.45	71.10	79.40	72.75	83.10	76.05	75.80
Min, max	61.3, 80.2	64.8, 85.0	68.9, 80.8	69.6, 89.8	66.1, 90.5	59.4, 97.6	60.0, 94.8	60.3, 81.0
Height (cm)								
Mean (SD)	174.9 (9.4)	171.8 (10.7)	171.8 (11.0)	173.7 (4.1)	175.8 (9.9)	177.3 (9.9)	172.2 (11.3)	176.5 (8.3)
Median	178.0	170.0	171.5	172.5	174.5	177.5	171.5	174.0
Min, max	155, 183	161, 190	154, 186	169, 181	164, 193	163, 193	158, 187	166, 188
BMI (kg/m^2)								
Mean (SD)	23.57 (2.90)	25.38 (2.92)	24.77 (3.01)	26.78 (2.96)	24.60 (4.21)	25.92 (3.22)	26.15 (1.88)	23.70 (2.62)
Median	24.00	24.45	23.90	27.30	24.50	26.25	26.70	23.75
Min, max	19.3, 28.6	22.7, 30.7	21.7, 30.4	21.2, 29.3	19.4, 29.4	20.1, 29.7	22.9, 28.3	19.9, 27.8
Racial group, n (%)								
Asian	1 (14.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)
Black or African American	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
White	4 (57.1)	3 (50.0)	5 (83.3)	3 (50.0)	6 (100)	5 (83.3)	5 (83.3)	3 (50.0)
Mixed, other	2 (28.6)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)								
Not Hispanic or Latino	7 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)

BMI=body mass index; FAS=Full Analysis Set; iv=intravenous; max=maximum; Min=minimum; sc=subcutaneous; SD=standard deviation; UCB7665=rozanolixizumab

Data source: Table 2.1

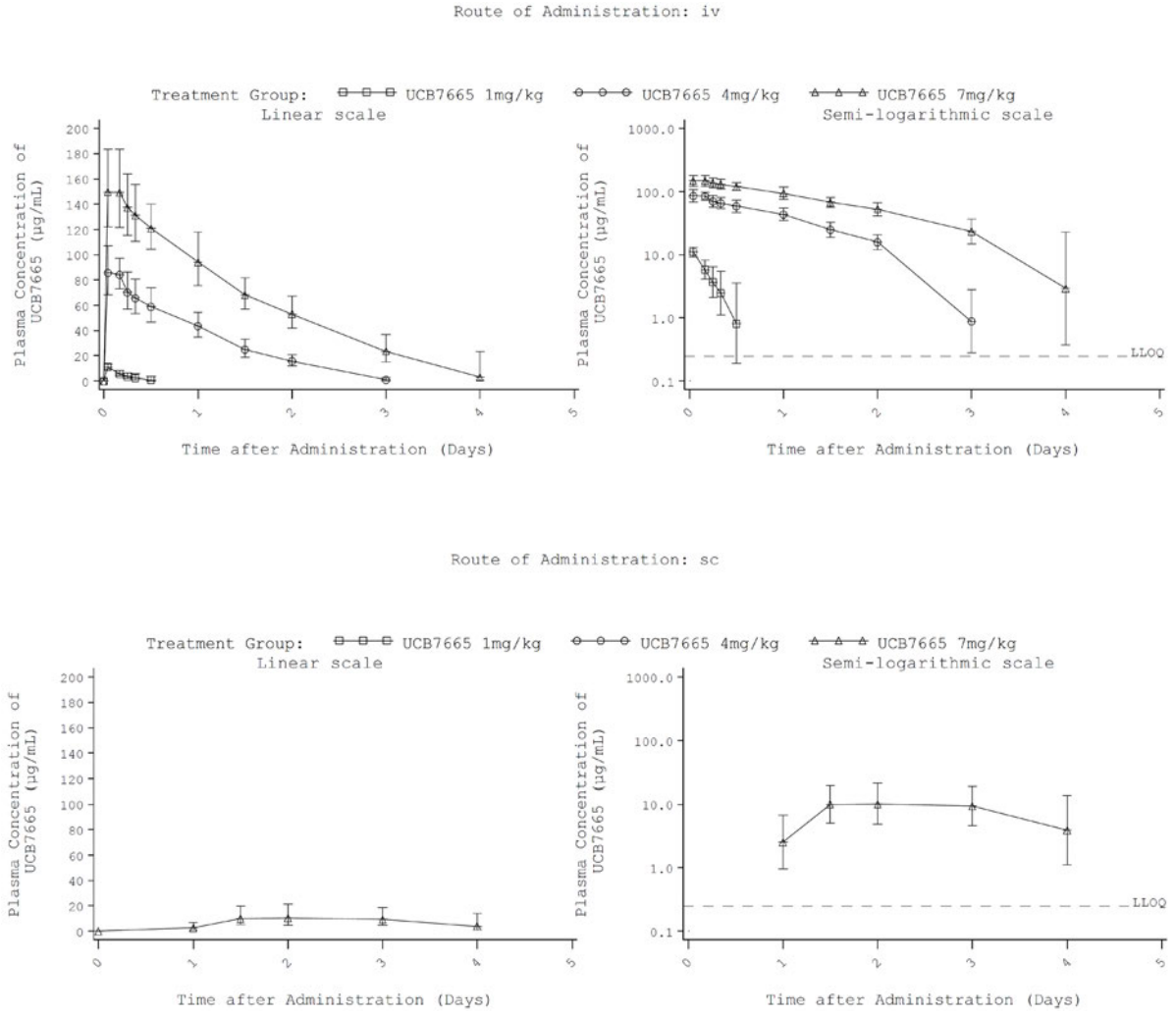
1.1.4　薬物動態

1.1.4.1　血漿中ロザノリキシズマブ濃度

血漿中ロザノリキシズマブ濃度時間推移（PK-PPS）を投与経路及び用量別に、図 1.1-1 に示した。

ロザノリキシズマブを IV 投与した時の血漿中濃度は、標的介在性の消失と一致する非線形性の上昇を示し、4 及び 7mg/kg 投与時で同様の推移を示した。ロザノリキシズマブを SC 投与した時の血漿中濃度は、最高用量の 7mg/kg 投与時のみ検出可能であった。

図 1.1-1　血漿中ロザノリキシズマブ濃度時間推移（幾何平均値及び 95%CI）−PK-PPS



BLQ=below limit of quantification; CI=confidence interval; iv=intravenous; LLOQ=lower limit of quantification; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set; sc=subcutaneous; UCB7665=rozanolixizumab
Note: LLOQ=0.25µg/mL
Note: Geometric mean and 95% CI were only calculated if at least two-thirds of the data were above LLOQ at the respective time point.
Note: Time points at 12, 72, and 96h for iv administration contained 1 or more BLQ values replaced by LLOQ/2.
Note: The x-axis was truncated to 5 days after administration due to concentrations being below the LLOQ.
Data source: Figure 1.3

1.1.4.2　ロザノリキシズマブの薬物動態パラメータ

ロザノリキシズマブの PK パラメータ（PK-PPS）を表 1.1-4 に示した。

ロザノリキシズマブを IV 投与した時の $AUC_{(0-t)}$及び C_{max} は、非線形性の上昇を示した。$AUC_{(0-t)}$ の幾何平均値は、1mg/kg 群、4mg/kg 群及び 7mg/kg 群でそれぞれ、55.21、2213 及び 5753h*μg/mL であった。C_{max} の幾何平均値は、1mg/kg 群、4mg/kg 群及び 7mg/kg 群でそれぞれ、11.11、89.33 及び 154.5μg/mL であった。

ロザノリキシズマブを SC 投与した時の $AUC_{(0-t)}$及び C_{max} は、7mg/kg 群でのみ算出可能であり、$AUC_{(0-t)}$の幾何平均値は 643.3h*μg/mL、C_{max} の幾何平均値は 12.41μg/mL であった。

表 1.1-4　ロザノリキシズマブの薬物動態パラメータ–PK-PPS

Parameter (unit)	Statistic	UCB7665 1mg/kg iv N=6	UCB7665 4mg/kg iv N=6	UCB7665 7mg/kg iv N=6	UCB7665 1mg/kg sc N=6	UCB7665 4mg/kg sc N=6	UCB7665 7mg/kg sc N=6
$AUC_{(0-t)}$ (h*μg/mL)	GeoMean	55.21	2213	5753	NC	NC	643.3
	GeoCV (%)	54.8	21.3	20.5	NC	NC	75.6
C_{max} (μg/mL)	GeoMean	11.11	89.33	154.5	NC	NC	12.41
	GeoCV (%)	17.0	16.7	19.7	NC	NC	72.2
t_{max} (h)	Median (Min, max)	1.02 (0.983, 1.03)	2.52 (1.02, 4.12)	1.01 (1.00, 6.03)	NC	NC (36.0, 36.0)	48.2 (36.0, 71.9)

$AUC_{(0-t)}$=area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; C_{max}=maximum plasma concentration; GeoCV=geometric coefficient of variation; GeoMean=geometric mean; iv=intravenous; max=maximum; Min=minimum; NC=not calculated; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set; sc=subcutaneous; t_{max}=time to C_{max}; UCB7665=rozanolixizumab

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

Data source: Table 3.3

1.1.4.3　ロザノリキシズマブの相対バイオアベイラビリティ

ロザノリキシズマブ IV 投与時に対する SC 投与時の相対バイオアベイラビリティ（PK-PPS）を表 1.1-5 に示した。

ロザノリキシズマブ IV 投与時に対する SC 投与時の相対バイオアベイラビリティは、7mg/kg でのみ算出可能であった。$AUC_{(0-t)}$に基づき推定した相対バイオアベイラビリティは、0.145 であった。ただし、ロザノリキシズマブが標的介在性の消失及び非線形性の PK を示したことから、この値の解釈には注意が必要である。

表 1.1-5　ロザノリキシズマブの相対バイオアベイラビリティ–PK-PPS

UCB7665 dose	Mean $AUC_{(0-t)}$/Dose sc (h*μg/mL/mg)	Mean $AUC_{(0-t)}$/Dose iv (h*μg/mL/mg)	UCB7665 Relative Bioavailability [a]
7mg/kg	1.49	10.3	0.145

$AUC_{(0-t)}$=area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; iv=intravenous; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set; sc=subcutaneous; UCB7665=rozanolixizumab

a Relative bioavailability was the ratio of mean $AUC_{(0-t)}$/Dose sc and mean $AUC_{(0-t)}$/Dose iv.

Data source: Table 3.4

1.1.4.4　血漿中ロザノリキシズマブ濃度と抗薬物抗体

血漿中ロザノリキシズマブ濃度に対する ADA の影響はみられなかった（UP0018 試験 CSR Table 3.1、Table 3.2）。

1.1.5　薬力学

1.1.5.1　総 IgG 及び IgG サブクラス

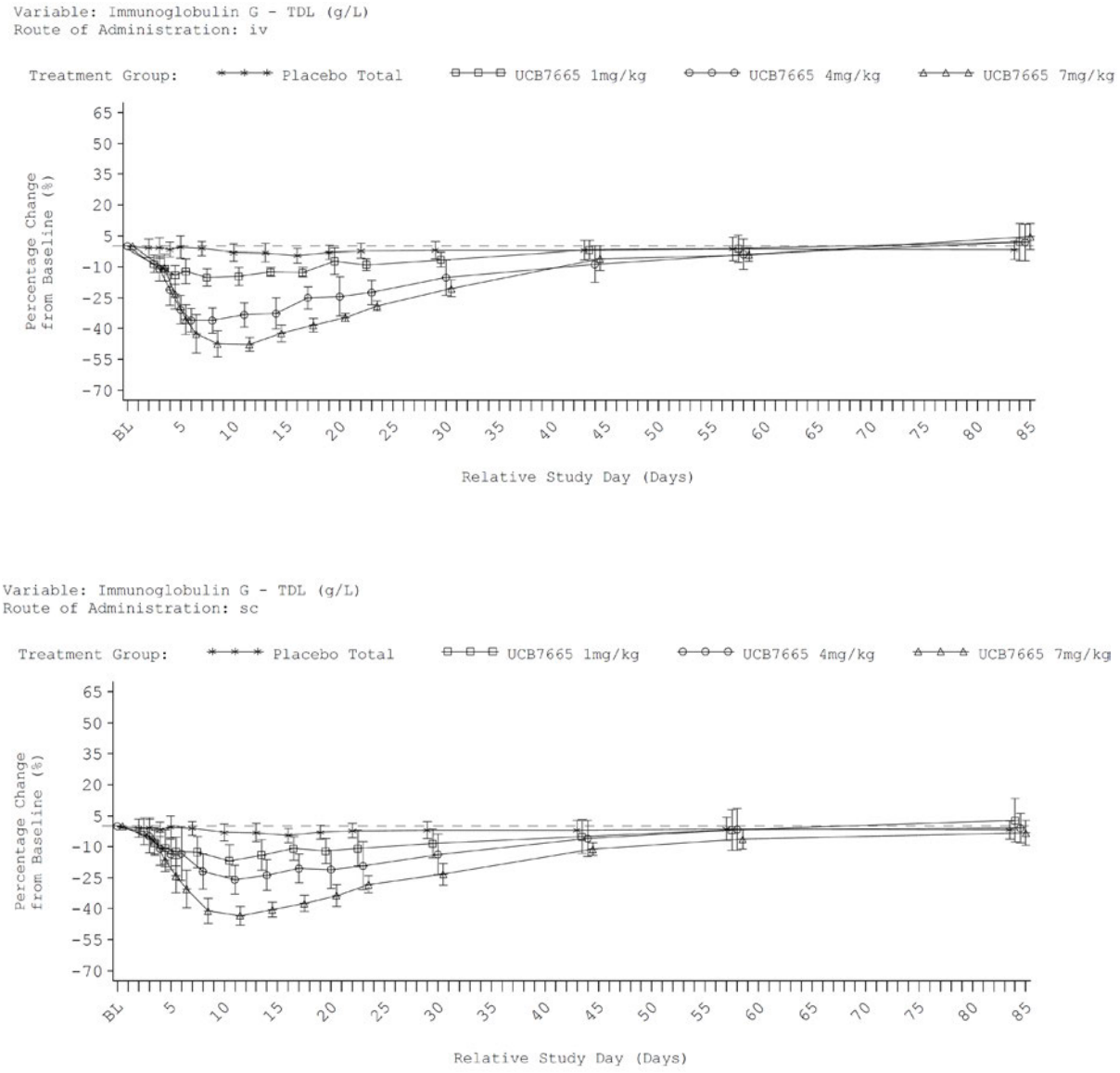
総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率の推移（FAS）を図 1.1-2 に、総 IgG 濃度及び IgG パラメータの要約を表 1.1-6 及び表 1.1-7 に示した。

平均総 IgG 濃度は、ロザノリキシズマブの IV 投与時及び SC 投与時共に、用量依存的に低下して推移した。総 IgG 濃度の最大低下率は、IV 投与時及び SC 投与時の最高用量群（7mg/kg）で同程度であった（それぞれ、49.31%及び 43.79%）。IV 投与時及び SC 投与時の最高用量群ではいずれも Day 10 までに平均 IgG 濃度が最低値に達し、Day 57 までに徐々にベースライン値まで回復した。IgG 濃度の最大低下率に達するまでの平均期間は、7mg/kg IV 投与群で 7.5 日（範囲：4～9 日）、7mg/kg SC 投与群で 8.2 日（範囲：6～12 日）であった。この結果は、他の総 IgG 濃度（異なる測定機関及び総内因性 IgG）から得られたデータと同程度であった（UP0018 試験 CSR Table 4.3、Table 4.6）。

IV 投与及び SC 投与のロザノリキシズマブ最高用量群では、総 IgG 濃度及び AUC（IgG）共に、プラセボ群と比較して低く、その差は統計学的に有意であった（$p<0.0001$）（UP0018 試験 CSR Table 4.7）。

IgG サブクラス（$IgG_{1\sim4}$）濃度は、ロザノリキシズマブの IV 投与時及び SC 投与時共に、用量依存的に低下した（UP0018 試験 CSR Table 4.1）。

図 1.1-2 血漿中総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率（95%CI）の推移–FAS



BL=Baseline; CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; Ig=immunoglobulin; iv=intravenous; sc=subcutaneous; TDL=The Doctors Laboratory; UCB7665=rozanolixizumab
Note: Placebo total included all subjects across routes of administration.
Data source: Figure 2.4

表 1.1-6 総 IgG 濃度の要約−FAS

	Statistic	Placebo Total N=13	UCB7665 1mg/kg iv N=6	UCB7665 4mg/kg iv N=6	UCB7665 7mg/kg iv N=6	UCB7665 1mg/kg sc N=6	UCB7665 4mg/kg sc N=6	UCB7665 7mg/kg sc N=6
IgG-TDL (g/L)								
Predose	Mean (SD)	9.31 (1.27)	10.07 (2.06)	9.56 (1.11)	10.41 (1.82)	10.35 (2.25)	9.11 (1.86)	11.18 (2.23)
Day 10	Mean (SD)	8.98 (1.10)	8.59 (1.70)	6.38 (0.95)	5.47 (1.12)	8.67 (2.29)	6.78 (1.71)	6.39 (1.65)
Day 57	Mean (SD)	9.43 (1.35)	10.04 (2.63)	9.22 (1.44)	9.96 (1.62)	10.24 (2.75)	8.98 (2.21)	10.43 (1.84)
IgG-LGC [a] (g/L)								
Predose	Mean (SD)	11.87 (1.93)	12.21 (2.56)	11.91 (1.39)	13.97 (2.57)	13.25 (3.45)	12.03 (2.58)	14.47 (3.32)
Day 10	Mean (SD)	12.25 (2.17)	12.41 (2.44)	8.85 (1.58)	7.60 (1.31)	11.52 (3.34)	9.35 (2.25)	8.37 (2.20)
Day 57	Mean (SD	12.51 (2.53)	12.94 (3.05)	14.15 (2.52)	15.27 (2.69)	13.93 (4.25)	12.39 (2.75)	14.02 (3.59)
Endo-IgG-LGC [a] (g/L)								
Predose	Mean (SD)	12.40 (2.24)	13.11 (2.25)	12.57 (1.19)	14.64 (2.68)	13.99 (3.63)	12.57 (2.54)	15.00 (3.73)
Day 10	Mean (SD)	12.16 (2.33)	12.29 (2.55)	8.87 (1.40)	7.64 (1.27)	11.28 (3.21)	9.18 (2.25)	8.18 (2.12)
Day 57	Mean (SD)	12.85 (2.16)	13.20 (3.04)	14.24 (2.53)	15.52 (2.87)	14.29 (4.72)	12.64 (2.80)	14.23 (3.72)

endo-IgG=total endogenous immunoglobulin G without anti-drug antibodies; FAS=Full Analysis Set; Ig=immunoglobulin; iv=intravenous; sc=subcutaneous; SD=standard deviation; TDL=The Doctors Laboratory; UCB7665=rozanolixizumab

Note: Placebo total included all subjects across routes of administration.

a [redacted] UK.

Data source: Table 4.1

表 1.1-7　IgG パラメータの要約−FAS

	Placebo Total N=13	UCB7665 1mg/kg iv N=6	UCB7665 4mg/kg iv N=6	UCB7665 7mg/kg iv N=6	UCB7665 1mg/kg sc N=6	UCB7665 4mg/kg sc N=6	UCB7665 7mg/kg sc N=6
Baseline corrected AUC(IgG) (g*day/L)							
Mean (SD)	−12.43 (45.95)	−32.77 (21.33)	−94.82 (54.25)	−126.65 (32.36)	−41.72 (56.21)	−64.62 (54.59)	−155.63 (42.03)
R_{min} [a] (%)							
Mean (SD)	−8.78 (5.33)	−17.16 (3.25)	−38.49 (3.37)	−49.31 (4.54)	−17.05 (7.32)	−27.46 (6.94)	−43.79 (3.97)
t_{min} [b] (day)							
Mean (SD)	30.6 (28.2)	7.3 (4.7)	4.5 (1.2)	7.5 (2.0)	9.9 (1.8)	11.0 (3.4)	8.2 (2.6)
Min, max	1, 83	2, 15	3, 6	4, 9	8, 12	9, 17	6, 12

AUC=area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; FAS= Full Analysis Set; Ig=immunoglobulin; iv=intravenous; max=maximum; Min=minimum; sc=subcutaneous; SD=standard deviation; UCB7665=rozanolixizumab
Note: Placebo total included all subjects across routes of administration.
Note: If R_{min} occurred at more than 1 time point then the earliest time point was reported and used for determination of t_{min}.
a R_{min} was the maximum decrease in total plasma IgG.
b t_{min} was the time to occurrence of R_{min}.
Data source: Table 4.6

1.1.5.2　探索的薬力学評価項目

平均アルブミン濃度は、ロザノリキシズマブの IV 投与及び SC 投与共に、基準範囲内でわずかに低下して推移した（UP0018 試験 CSR Table 4.8）。

1.1.5.3　プロスタグランジン E 代謝物及びトリプターゼの探索的解析

ロザノリキシズマブ投与後のプロスタグランジン E 代謝物及びトリプターゼ濃度を探索的に解析した結果、プロスタグランジン E 代謝物及びトリプターゼ濃度と本試験で発現した AE との間に関連は認められなかった（UP0018 試験 CSR 付録 up0018-research-report-add-biomarkers）。

1.1.6　免疫学的評価

以下の評価項目は、ロザノリキシズマブの投与後に臨床的に重要な変化はみられなかった（UP0018 試験 CSR Table 4.1、Table 4.11、Table 4.13、Listing 6.6）。

- Day 1 から Day 85 までの IgA、IgD、IgE 又は IgM 濃度
- Day −1 から Day 85 までの補体（C3、C4、C3d 又は SC5b-9）濃度
- Day −1 から Day 85 までの単核細胞のサブタイプ
- 抗破傷風及びインフルエンザ A 型ウイルス特異的 IgG 抗体濃度

ロザノリキシズマブの SC 投与後に一部の被験者で一過性の変動が認められたことを除き、いずれのサイトカインのプロファイルにもシグナルは認められなかった。ロザノリキシズマブ 7mg/kg の IV 投与後、インターロイキン（IL）-7、IL-8、腫瘍壊死因子-α、単球走化性タンパク質-1 及びマクロファージ炎症性タンパク質 1β の濃度が一過性のわずかな上昇を示した（UP0018 試験 CSR Table 4.15）。

ADA が検出された被験者は、ロザノリキシズマブ群の 5 例（4mg/kg IV 投与群、7mg/kg IV 投与群、1mg/kg SC 投与群、4mg/kg SC 投与群及び 7mg/kg SC 投与群の各 1 例）のみであった（UP0018 試験 CSR Table 3.5、Listing 5.3）。

1.1.7　安全性

1.1.7.1　曝露状況

合計 49 例の被験者が、ロザノリキシズマブ（36 例）又はプラセボ（13 例）の単回 IV 投与又は SC 投与を受けた（UP0018 試験 CSR Listing 5.1.1、Listing 5.1.2）。

1.1.7.2　有害事象

本試験では、ICH 国際医薬用語集 version 18.0 を用いて AE を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」又は「関連あり（Related）」の 2 段階で判断した。

1.1.7.2.1　有害事象発現例数の概要

個々の投与群別の治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）発現例数の概要（FAS）を表 1.1-8 に示した。

試験期間中に死亡、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

全ロザノリキシズマブ IV 投与群の 14 例（77.8%）、全 SC 投与群の 13 例（72.2%）に 1 件以上の TEAE が認められた。TEAE の発現件数は、全ロザノリキシズマブ SC 投与群（44 件）と比較して全 IV 投与群（105 件）で多かった。全ロザノリキシズマブ IV 投与群の 13 例（72.2%）、全 SC 投与群の 11 例（61.1%）に治験薬と関連ありと判断された TEAE が認められた（UP0018 試験 CSR Table 5.1）。

ロザノリキシズマブの個々の投与群では、7mg/kg IV 投与群及び 7mg/kg SC 投与群［各 6 例（100%）］で TEAE が最も多く認められ、次いで 4mg/kg IV 投与群［5 例（83.3%）］、1mg/kg SC 投与群［4 例（66.7%）］、1mg/kg IV 投与群及び 4mg/kg SC 投与群［各 3 例（50.0%）］であった。高度の TEAE は 4 例に認められ、いずれも 7mg/kg IV 投与群であった。

表 1.1-8 有害事象発現例数の概要：個々の投与群別−FAS

Category	Placebo iv N=7 n (%) [#]	UCB7665 1mg/kg iv N=6 n (%) [#]	UCB7665 4mg/kg iv N=6 n (%) [#]	UCB7665 7mg/kg iv N=6 n (%) [#]	Placebo sc N=6 n (%) [#]	UCB7665 1mg/kg sc N=6 n (%) [#]	UCB7665 4mg/kg sc N=6 n (%) [#]	UCB7665 7mg/kg sc N=6 n (%) [#]
Any TEAEs	6 (85.7) [24]	3 (50.0) [3]	5 (83.3) [44]	6 (100) [58]	3 (50.0) [10]	4 (66.7) [15]	3 (50.0) [7]	6 (100) [22]
Serious TEAEs	0	0	0	0	0	0	0	0
Subject discontinuations due to TEAEs	0	0	0	0	0	0	0	0
Drug-related TEAEs	5 (71.4) [17]	2 (33.3) [2]	5 (83.3) [34]	6 (100) [51]	2 (33.3) [4]	4 (66.7) [9]	1 (16.7) [3]	6 (100) [18]
Severe TEAEs	0	0	0	4 (66.7) [4]	0	0	0	0
All deaths	0	0	0	0	0	0	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0	0	0	0	0	0

FAS=Full Analysis Set; iv=intravenous; sc=subcutaneous; TEAE=treatment-emergent adverse event; UCB7665=rozanolixizumab

Note: n was the number of subjects reporting at least 1 TEAE in that category.

Note: [#] was the number of individual occurrences of the TEAE in that category.

Note: Drug-related TEAEs were those with a relationship of 'related' or those with missing relationship.

Data source: Table 5.1

1.1.7.2.2　比較的よくみられる有害事象

いずれかの投与群で 3 例以上に発現した個々の投与群別の TEAE（FAS）を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表 1.1-9 に示した。

全ロザノリキシズマブ IV 投与群で多く認められた TEAE は、頭痛［10 例（55.6%）］、鼻咽頭炎、悪心、発熱及び嘔吐［各 7 例（38.9%）］であった。全ロザノリキシズマブ SC 投与群で多く認められた TEAE は、頭痛［5 例（27.8%）］、背部痛及び下痢［各 3 例（16.7%）］であった（UP0018 試験 CSR Table 5.2）。

ロザノリキシズマブの個々の投与群では、7mg/kg IV 投与群で多く認められた TEAE は、悪心、発熱及び嘔吐［各 5 例（83.3%）］、頭痛［4 例（66.7%）］並びに咳嗽［3 例（50.0%）］であった。4mg/kg IV 投与群で最も多く認められた TEAE は、頭痛［5 例（83.3%）］であった。SC 投与群で 3 例以上に認められた TEAE は、7mg/kg 群の頭痛［3 例（50.0%）］のみであった。

表 1.1-9　SOC 及び PT 別の有害事象：個々の投与群別（いずれかの投与群で発現例数 3 例以上）−FAS

MedDRA (version 18.0) SOC PT	Placebo iv N=7 n (%)	UCB7665 1mg/kg iv N=6 n (%)	UCB7665 4mg/kg iv N=6 n (%)	UCB7665 7mg/kg iv N=6 n (%)	Placebo sc N=6 n (%)	UCB7665 1mg/kg sc N=6 n (%)	UCB7665 4mg/kg sc N=6 n (%)	UCB7665 7mg/kg sc N=6 n (%)
Any TEAEs	6 (85.7)	3 (50.0)	5 (83.3)	6 (100)	3 (50.0)	4 (66.7)	3 (50.0)	6 (100)
胃腸障害	3 (42.9)	0	3 (50.0)	5 (83.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (33.3)
嘔吐	0	0	2 (33.3)	5 (83.3)	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)
悪心	0	0	2 (33.3)	5 (83.3)	1 (16.7)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (28.6)	0	3 (50.0)	6 (100)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)
発熱	0	0	2 (33.3)	5 (83.3)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	3 (42.9)	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	0
鼻咽頭炎	3 (42.9)	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
神経系障害	3 (42.9)	1 (16.7)	5 (83.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (50.0)
頭痛	2 (28.6)	1 (16.7)	5 (83.3)	4 (66.7)	0	2 (33.3)	0	3 (50.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (28.6)	0	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
咳嗽	0	0	1 (16.7)	3 (50.0)	0	0	0	0

FAS=Full Analysis Set; iv=intravenous; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; sc=subcutaneous; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event; UCB7665=rozanolixizumab

Note: n=number of subjects reporting at least 1 TEAE in that category.

Data source: Table 5.2

1.1.7.2.3　治験薬と関連ありと判断された有害事象

いずれかの投与群で 3 例以上に発現した個々の投与群別の治験薬と関連ありと判断された TEAE（FAS）を SOC 及び PT 別に表 1.1-10 に示した。

治験薬と関連ありと判断された TEAE は、全ロザノリキシズマブ IV 投与群と全 SC 投与群で差がみられた。全ロザノリキシズマブ IV 投与群で多く認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE は、頭痛［9 例（50.0%）］、悪心、発熱及び嘔吐［各 7 例（38.9%）］で、全 SC 投与群では、頭痛［5 例（27.8%）］及び下痢［3 例（16.7%）］であった（UP0018 試験 CSR Table 5.3）。

ロザノリキシズマブの個々の投与群別では、7mg/kg IV 投与群で多く認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE は、悪心、発熱及び嘔吐［各 5 例（83.3%）］、並びに頭痛及び咳嗽［各 3 例（50.0%）］であった。4mg/kg IV 投与群で最も多く認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE は、頭痛［5 例（83.3%）］であった。SC 投与群で 3 例以上に認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE は、7mg/kg 群の頭痛［3 例（50.0%）］のみであった。

表 1.1-10　SOC 及び PT 別の治験薬と関連ありと判断された有害事象：個々の投与群別（いずれかの投与群で発現例数 3 例以上）−FAS

MedDRA (version 18.0) SOC PT	Placebo iv N=7 n (%)	UCB7665 1mg/kg iv N=6 n (%)	UCB7665 4mg/kg iv N=6 n (%)	UCB7665 7mg/kg iv N=6 n (%)	Placebo sc N=6 n (%)	UCB7665 1mg/kg sc N=6 n (%)	UCB7665 4mg/kg sc N=6 n (%)	UCB7665 7mg/kg sc N=6 n (%)
Any related TEAEs	5 (71.4)	2 (33.3)	5 (83.3)	6 (100)	2 (33.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	6 (100)
胃腸障害 [a]	3 (42.9)	0	3 (50.0)	5 (83.3)	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)
嘔吐	0	0	2 (33.3)	5 (83.3)	0	0	0	2 (33.3)
悪心	0	0	2 (33.3)	5 (83.3)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (14.3)	0	3 (50.0)	6 (100)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)
発熱	0	0	2 (33.3)	5 (83.3)	0	0	0	0
神経系障害	2 (28.6)	1 (16.7)	5 (83.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	3 (50.0)
頭痛	2 (28.6)	1 (16.7)	5 (83.3)	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0	3 (50.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (14.3)	0	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0	0
咳嗽	0	0	0	3 (50.0)	0	0	0	0

FAS=Full Analysis Set; iv=intravenous; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; sc=subcutaneous; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event; UCB7665=rozanolixizumab

Note: n is the number of subjects reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.

Note: Drug-related TEAEs were those with a relationship of 'related' or those with a missing relationship.

a Abdominal pain was reported by 2 subjects in the UCB7665 4mg/kg iv group and 1 subject each in the UCB7665 7mg/kg iv and 7mg/kg sc groups; abdominal pain lower was reported by 1 subject each in the UCB7665 4mg/kg and 7mg/kg iv groups; and abdominal pain upper was reported by 2 subjects in the UCB7665 4mg/kg iv group and 1 subject in the placebo iv group.

Data source: Table 5.3

1.1.7.2.4　重症度別の有害事象

全ロザノリキシズマブ IV 投与群で認められた TEAE の重症度は、軽度が 4 例（22.2%）、中等度が 6 例（33.3%）、高度が 4 例（22.2%）であった。全 SC 投与群で認められた TEAE の重症度は、軽度が 7 例（38.9%）、中等度が 6 例（33.3%）で、高度の TEAE は認められなかった。全ロザノリキシズマブ IV 投与群で認められた高度の TEAE は、頭痛（3 例）及び背部痛（1 例）で、いずれも 7mg/kg IV 投与群であった。いずれも Day 1 に発現し、持続期間は 1～4 日間であり、本試験の中止には至らなかった。頭痛はいずれも治験薬と関連ありと判断された（UP0018 試験 CSR Table 5.6、Listing 7.1）。

1.1.7.2.5　死亡

本試験では、死亡は認められなかった（UP0018 試験 CSR Table 5.11、Listing 7.4）。

1.1.7.2.6　重篤な有害事象

本試験では、重篤な TEAE は認められなかった（UP0018 試験 CSR Table 5.4、Table 5.9、Listing 7.2）。

1.1.7.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

本試験では、治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（UP0018 試験 CSR Table 1.4、Listing 7.3）。

1.1.7.2.8　その他の重要な有害事象

本試験の症例検討会で特定した重要な TEAE は、胃腸関連の TEAE、頭痛及び発熱であった。全ロザノリキシズマブ群で認められた重要な TEAE は、1 例の頭痛を除きすべて治験薬と関連ありと判断された。ロザノリキシズマブ 7mg/kg IV 投与群 3 例に認められた高度の頭痛を除き、すべての重要な TEAE は軽度から中等度であった。ほとんどの重要な TEAE は治験薬投与後早期に発現した。重要な TEAE の発現件数は、全ロザノリキシズマブ IV 投与群と比較して、全 SC 投与群で少なかった（UP0018 試験 CSR Table 5.2、Table 5.3、Figure 3.1、Listing 7.1）。

1.1.7.2.9　その他の安全性評価項目

1.1.7.2.9.1　臨床検査値

（1）　血液学的検査

血液学的検査値（平均値）は、試験期間を通して基準範囲内であり、ロザノリキシズマブの IV 投与又は SC 投与後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（UP0018 試験 CSR Table 6.2）。臨床検査値に関連する TEAE は、非重篤で軽度の好中球減少症 1 例のみであった（UP0018 試験 CSR Table 5.2）。

（2） 血液生化学検査

血液生化学検査値（平均値）は、CRP を除き、試験期間を通して基準範囲内であり、ロザノリキシズマブの IV 投与又は SC 投与後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。CRP（平均値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg IV 投与群及び 7mg/kg SC 投与群共に増加した。ロザノリキシズマブ IV 投与群と比較して SC 投与群で CRP は大きく増加し、CRP 増加の発現時期は IV 投与群（Day 3）と比較して SC 投与群（Day 5～7）で遅かった。CRP 増加は IV 投与群及び SC 投与群の各 3 例に牽引され、SC 投与群の 2 例は治験薬投与前の CRP 値も高かった。CRP 増加は AE、若しくはバイタルサイン又は臨床検査値の変動との関連はなかった（UP0018 試験 CSR Table 6.4）。

（3） 尿検査

尿検査値（平均値）は、試験期間を通して基準範囲内であり、ロザノリキシズマブの IV 投与又は SC 投与後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（UP0018 試験 CSR Table 6.6）。

1.1.7.2.9.2　バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、酸素飽和度及び体温）の測定値（平均値）は基準範囲内を維持し、ロザノリキシズマブの IV 投与又は SC 投与後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（UP0018 試験 CSR Table 7.1）。バイタルサインに関連する TEAE として、ロザノリキシズマブ IV 投与群で軽度又は中等度の発熱が認められた（UP0018 試験 CSR Table 5.2）。

1.1.7.2.9.3　12 誘導心電図

12 誘導心電図検査の結果（平均値）は、試験期間を通して基準範囲内を維持し、ロザノリキシズマブの IV 投与又は SC 投与後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（UP0018 試験 CSR Table 7.3、Table 7.4）。臨床的に重要と判断された心電図所見はなかった（UP0018 試験 CSR Listing 9.3）。

1.1.8　結論

本試験の目的は達成され、以下の結論が得られた。

ロザノリキシズマブの単回 IV 投与 4mg/kg まで及び単回 SC 投与 7mg/kg までの忍容性が確認され、安全性プロファイルは許容可能であった。

ロザノリキシズマブの $AUC_{(0\text{-}t)}$及び C_{max}は、標的介在性の消失と一致する非線形性の上昇を示した。

ロザノリキシズマブを IV 投与又は SC 投与した時、総 IgG 濃度は用量依存的かつ有意に低下し（$p<0.0001$）、IgG サブクラス（$IgG_{1\sim4}$）も用量依存的に低下した。

1.2　UP0060 試験［日本人、中国人及び白人の健康被験者を対象に、ロザノリキシズマブを用量漸増で単回皮下投与した時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を比較する第 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］（5.3.3.1.2：評価資料）

1.2.1　試験方法の概略

本試験の試験方法の概略を表 1.2-1 に示した。

表 1.2-1　試験方法の概略：UP0060 試験

項目	内容
標題	日本人、中国人及び白人の健康被験者を対象に、ロザノリキシズマブを用量漸増で単回皮下投与した時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を比較する第 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
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ・　日本人及び中国人の健康被験者にロザノリキシズマブを用量漸増で単回皮下（SC）投与した時の安全性及び忍容性を評価する ・　日本人及び中国人の健康被験者にロザノリキシズマブを用量漸増で単回 SC 投与した時の薬物動態（PK）を評価する 副次目的： ・　白人の健康被験者にロザノリキシズマブを用量漸増で単回 SC 投与した時の安全性及び忍容性を評価する ・　白人の健康被験者にロザノリキシズマブを用量漸増で単回 SC 投与した時の PK を評価する ・　日本人及び中国人健康被験者と白人健康被験者のロザノリキシズマブの PK を比較する 探索目的： ・　ロザノリキシズマブを用量漸増で単回 SC 投与した時の安全性を評価する ・　日本人及び中国人健康被験者と白人健康被験者のロザノリキシズマブの薬力学（PD）を比較する ・　ロザノリキシズマブの用量漸増単回 SC 投与が血清中総免疫グロブリン（Ig）G 濃度及び血清中 IgG サブクラス濃度に及ぼす影響を評価する ・　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が Ig 並びに抗破傷風及びインフルエンザ A 型ウイルス特異的 IgG 抗体濃度に及ぼす影響、並びにロザノリキシズマブの免疫原性を評価する
試験デザイン	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
試験方法	本試験は、スクリーニング期間から安全性追跡調査（SFU）来院まで最長 12 週間（スクリーニング期間 4 週間、入院期間 1 週間及び Day 56 まで続く SFU 期間）で構成された。 4 週間（Day −28～−2）のスクリーニング期間中に試験参加の適格性を確認した。適格と判断された被験者は、Day −1（又は Day −2 の夜）に治験実施医療機関に入院した。Day 1 に被験者は無作為に割り付けられ、ロザノリキシズマブ又はプラセボの単回 SC 投与を受けた。被験者は Day 5 まで入院した。 コホート 1（4mg/kg）、コホート 2（7mg/kg）及びコホート 3（10mg/kg）の各コホートで、白人被験者（民族群 A）、日本人被験者（民族群 B）及び中国人被験者（民族群 C：コホート 2 及び 3 のみ）は、ロザノリキシズマブ群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けられた。無作為化の比率は、コホート及び民族群によって異なった（下表参照）。 コホート 1 の民族群 A 及び B の用量（白人及び日本人被験者に対し 4mg/kg）は固定とした。その後、コホート 2 の民族群 A、B 及び C（7mg/kg）並びにコホート 3 の民族群 A、B 及び C（10mg/kg）では、各民族（白人、日本人及び中国人）の計画用量は、先行の全コホートで認められた安全性、忍容性、PK 及び PD プロファイルに基づいて調節できることとした。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>試験方法（続き）</td><td>
各コホートのロザノリキシズマブの用量
<table>
<tr><th rowspan="2">コホート</th><th rowspan="2">計画用量
(mg/kg 体重)[a]</th><th rowspan="2">民族群</th><th colspan="2">治験薬を投与された被験者数</th></tr>
<tr><th>センチネル被験者</th><th>残りの被験者</th></tr>
<tr><td rowspan="6">1</td><td rowspan="6">4mg/kg</td><td rowspan="2">A
(n=6)</td><td>—</td><td>ロザノリキシズマブ
(n=4)</td></tr>
<tr><td>—</td><td>プラセボ (n=2)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">B
(n=6)</td><td>ロザノリキシズマブ
(n=1)</td><td>ロザノリキシズマブ
(n=3)</td></tr>
<tr><td>プラセボ (n=1)</td><td>プラセボ (n=1)</td></tr>
<tr><td rowspan="6">2[b]</td><td rowspan="6">7mg/kg</td><td rowspan="2">A
(n=8)</td><td>—</td><td>ロザノリキシズマブ
(n=6)</td></tr>
<tr><td>—</td><td>プラセボ (n=2)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">B
(n=8)</td><td>ロザノリキシズマブ
(n=1)</td><td>ロザノリキシズマブ
(n=5)</td></tr>
<tr><td>プラセボ (n=1)</td><td>プラセボ (n=1)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">C
(n=10)</td><td>ロザノリキシズマブ
(n=1)</td><td>ロザノリキシズマブ
(n=7)</td></tr>
<tr><td>プラセボ (n=1)</td><td>プラセボ (n=1)</td></tr>
<tr><td rowspan="6">3[b]</td><td rowspan="6">10mg/kg</td><td rowspan="2">A
(n=8)</td><td>—</td><td>ロザノリキシズマブ
(n=6)</td></tr>
<tr><td>—</td><td>プラセボ (n=2)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">B
(n=8)</td><td>ロザノリキシズマブ
(n=1)</td><td>ロザノリキシズマブ
(n=5)</td></tr>
<tr><td>プラセボ (n=1)</td><td>プラセボ (n=1)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">C
(n=10)</td><td>ロザノリキシズマブ
(n=1)</td><td>ロザノリキシズマブ
(n=7)</td></tr>
<tr><td>プラセボ (n=1)</td><td>プラセボ (n=1)</td></tr>
</table>
A：白人、B：日本人、C：中国人、n：被験者数
注：民族群 A ではセンチネル被験者を置かなかった
注：全被験者が SC 投与された
a 先行用量での安全性データのレビューが行われた後で、用量調節を可能とした
b 各投与コホートに最大で白人被験者 8 例、日本人被験者 8 例、中国人被験者 10 例がロザノリキシズマブ群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けられた

入院期間に続いて、投与後の SFU 期間を Day 56 まで（薬力学的効果がベースラインに戻るまでに十分な期間）設けた。Day 6 から試験終了時（Day 56）まで、被験者は規定の来院日に治験実施医療機関に通院することとした。
</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>日本人、中国人及び白人の健康成人</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>計画例数：最大 64 例（日本人 22 例、中国人 20 例、白人 22 例）
無作為化解析対象集団（RS）：65 例（日本人 22 例、中国人 20 例、白人 23 例）
安全性解析対象集団（SS）：65 例（日本人 22 例、中国人 20 例、白人 23 例）
治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：48 例（日本人、中国人及び白人各 16 例）
治験実施計画書に適合した薬力学解析対象集団（PD-PPS）：64 例（日本人 22 例、中国人 20 例、白人 22 例）</td></tr>
<tr><td>主な選択／除外基準</td><td>選択基準：
・　年齢が 18 歳以上 65 歳以下の男性及び女性
・　体格指数（BMI）が 18～32kg/m^2 かつ体重が 50kg 以上（男性）又は 45kg 以上（女性）、100kg 以下の者
・　スクリーニング時に臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果が基準範囲内である者
・　日本人、中国人及び白人それぞれの家系である者

除外基準：
・　スクリーニング時に総 IgG が 7g/L 未満若しくは 16g/L 超、又は好中球絶対数が 1.5×10^9/L 未満及びリンパ球数が 1.0×10^9/L 未満の者
・　スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原、B 型肝炎コア抗体（IgG 及び IgM）、C 型肝炎ウイルス抗体又はヒト免疫不全ウイルス抗体（1 型及び 2 型）の検査結果が陽性であった者
・　治験薬投与前 6 週間以内に活動性感染症又は重篤な感染症（入院又は抗生物質の静脈内投与を要する）に罹患した者</td></tr>
</table>

項目		内容
主な選択／除外基準（続き）		・ 臨床的に重要な心電図所見を有する者（心電図結果のレビューに基づく） ・ スクリーニング時に結核の検査で陽性の既往を有する者、又は潜伏結核の徴候を有する者 ・ Day −1 前 8 週間以内にワクチンの接種を受けた者、又は試験期間中にワクチンの接種を受ける予定の者
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： ロザノリキシズマブ：バッチ番号[redacted] 被験薬はゴム栓で施栓し、アルミニウム製オーバーシール及びフリップオフキャップで密封した Type I ガラスバイアル入りの滅菌された[redacted]無添加の単回注射用液剤として供給された。注射用液剤（pH[redacted]）は、[redacted]mg/mL のロザノリキシズマブ、[redacted]mM [redacted]、[redacted]mM L-[redacted]及び[redacted]w/v%[redacted] を含有する。 対照薬： プラセボ：バッチ番号[redacted] 投与量及び投与方法： Day 1 に、各コホートで規定された用量のロザノリキシズマブ又はプラセボを被験者に単回 SC 投与した。
試験期間		最長試験期間：12 週間 ・ スクリーニング期間：4 週間（Day −28～−2） ・ 入院期間：1 週間（Day −1～5、治験薬の単回投与を含む） ・ SFU 期間：Day 56 まで
評価項目	安全性	主要評価項目 ・ 日本人及び中国人被験者のベースラインから SFU 期間までに認められた治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE） 副次評価項目 ・ 白人被験者のベースラインから SFU 期間までに認められた TEAE その他の評価項目（日本人及び中国人被験者：主要目的、白人被験者：副次目的） ・ バイタルサイン（脈拍数、血圧、呼吸数、体温） ・ 局所忍容性評価（注射部位反応に関する質問票を含む） ・ 臨床検査値［血液学的検査（凝固能検査を含む）、血液生化学検査、尿検査］ ・ 12 誘導心電図 ・ 身体所見 探索的評価項目 ・ 総蛋白、アルブミン、α グロブリン及び β グロブリン
	PK	日本人、中国人及び白人被験者の血漿中ロザノリキシズマブ濃度から以下の主要 PK パラメータを算出した。 C_{max}、t_{max}、$AUC_{(0-t)}$ 日本人、中国人及び白人被験者の血漿中ロザノリキシズマブ濃度から以下の副次 PK パラメータを算出した。 ・ $AUC_{(0-t)}/BW$：体重で標準化した $AUC_{(0-t)}$ ・ $AUC_{(0-t)}/D$：用量で標準化した $AUC_{(0-t)}$ ・ $AUC_{(0-t)}/D/BW$：用量及び体重で標準化した $AUC_{(0-t)}$ ・ C_{max}/BW：体重で標準化した C_{max} ・ C_{max}/D：用量で標準化した C_{max} ・ $C_{max}/D/BW$：用量及び体重で標準化した C_{max}

項目		内容
評価項目（続き）	PD	日本人、中国人及び白人被験者の総 IgG から以下の探索的 PD パラメータを算出した。 ・ 総 IgG ・ IgG サブクラス（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4） ・ ベースライン補正総 IgG AUC (g*日/L) ・ R_{min} (%)：血清中総 IgG 濃度の最大低下率 ・ t_{min} (日)：R_{min} 到達時間
	免疫学的評価	以下の探索的免疫原性のパラメータを評価した。 ・ 入院期間及び SFU 期間の各評価時点の血清中総 IgA、IgE 及び IgM 濃度並びにベースラインからの変化量 ・ ロザノリキシズマブに対する抗薬物抗体：抗薬物抗体のスクリーニングアッセイ（スクリーニング陽性又は陰性）、確認アッセイ（免疫枯渇陽性又は陰性）、並びに入院期間及び SFU 期間の各評価時点の「免疫枯渇陽性」試料のタイター ・ 入院期間及び SFU 期間の各評価時点の抗破傷風及びインフルエンザ A 型ウイルス特異的 IgG 抗体濃度並びにベースラインからの変化量
統計解析方法		解析対象集団の定義： RS：無作為化されたすべての被験者 SS：RS のうち、治験薬の投与を受けた被験者 PK-PPS：SS のうち、PK 評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、1 つ以上の PK パラメータを評価するのに十分な検体を有する被験者 PD-PPS：SS のうち、PD 評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者 解析方法： データは、必要に応じて、用量及び民族群別に要約した。すべての記録データ及び算出データを含むデータの一覧を作成した。カテゴリカル変数は、頻度及び割合を用いて用量、民族群、来院日及び評価時点別（必要に応じて）に要約した。連続変数（PK データを除く）は、被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値、及び解析計画書で規定した平均値の 95%信頼区間（CI）を用いて用量、民族群、来院日及び評価時点別（必要に応じて）に要約した。すべての出力において、信頼限界はその変数が取りうる値に限定した。 ベースライン値は、規定・規定外の測定に関わらず、治験薬投与前の最後の評価可能な測定値とした。 安全性： 安全性は SS を対象に要約した。すべての有害事象（AE）は ICH 国際医薬用語集を用いてコード化し、治験薬の用量に基づき、治験薬投与前又は投与後に発現した AE に分類した。発現日が治験薬投与開始前の AE を治験薬投与前の AE と定義し、発現日（時間）が治験薬投与開始から投与後 8 週間までの AE を TEAE と定義した。 PK： すべての PK 解析は PK-PPS を対象に実施した。血漿中薬物濃度及び主要 PK パラメータを一覧に示し、用量、民族群、検体採取時間別に要約統計量［評価可能な検体数（n）、算術平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値、幾何平均値、幾何変動係数及び幾何平均値の 95%CI（対数正規分布データと仮定）］を用いて要約した。 日本人／中国人被験者と白人被験者間の血漿中 PK パラメータの類似性の検討のため、用量別の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$を主要な比較に用いた。用量及び体重で標準化した PK パラメータ［$AUC_{(0-t)}$/D、C_{max}/D、$AUC_{(0-t)}$/BW 及び C_{max}/BW］の民族群間（日本人と白人、及び中国人と白人）の比を、分散分析モデルを用いて推定した。 PD： PD-PPS を対象に、総 IgG 及び各 IgG サブクラスの血清中濃度（測定値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率）を一覧に示し、用量及び民族群別に要約した。 総 IgG 反応曲線のパラメータ（ベースライン補正 AUC、R_{min} 及び t_{min}）は、PD-PPS を対象に用量及び民族群別に一覧を作成し、要約した。

項目	内容
治験責任医師	1 名
治験実施医療機関	1 医療機関（英国）
公表文献	なし
治験実施期間	2019 年 3 月～2020 年 4 月

1.2.2　被験者の構成

1.2.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳をそれぞれ、表 1.2-2（日本人）、表 1.2-3（中国人）及び表 1.2-4（白人）に示した。

135 例がスクリーニングされた。このうち 65 例が無作為化され、49 例がロザノリキシズマブ群（4mg/kg 群が 9 例、7mg/kg 及び 10mg/kg 群が各 20 例）、16 例がプラセボ群に割り付けられた［UP0060 試験治験総括報告書（CSR）Table 1.3］。

試験を開始した日本人被験者 22 例及び中国人被験者 20 例はすべて試験を完了した。試験を開始した白人被験者 23 例のうち、22 例が試験を完了した。白人被験者 1 例（4mg/kg 群）は、技術的な問題（閉塞）のため、計画用量の約 4%しか投与されなかったため試験を中止した。本被験者は PK-PPS 及び PD-PPS から除外された。この他に、中国人被験者 1 例（7mg/kg 群）で、閉塞のため投与量が計画用量の 89.20%であったが、本被験者は試験を完了し、すべての解析対象集団に含められた。

表 1.2-2　被験者の内訳：日本人被験者−RS

Disposition	Placebo Total N=6 n (%)	RLZ 4mg/kg N=4 n (%)	RLZ 7mg/kg N=6 n (%)	RLZ 10mg/kg N=6 n (%)	RLZ Total N=16 n (%)	All Japanese N=22 n (%)
Started study	6 (100)	4 (100)	6 (100)	6 (100)	16 (100)	22 (100)
Completed study	6 (100)	4 (100)	6 (100)	6 (100)	16 (100)	22 (100)
Discontinued	0	0	0	0	0	0

RLZ=rozanolixizumab; RS=Randomized Set
Note: Completed study includes those study participants who have a completed status in the study termination Case Report form.
Data source: Table 1.3

表 1.2-3　被験者の内訳：中国人被験者−RS

Disposition	Placebo Total N=4 n (%)	RLZ 7mg/kg N=8 n (%)	RLZ 10mg/kg N=8 n (%)	RLZ Total N=16 n (%)	All Chinese N=20 n (%)
Started study	4 (100)	8 (100)	8 (100)	16 (100)	20 (100)
Completed study	4 (100)	8 (100)	8 (100)	16 (100)	20 (100)
Discontinued	0	0	0	0	0

RLZ=rozanolixizumab; RS=Randomized Set
Note: Completed study includes those study participants who have a completed status in the study termination Case Report form.
Data source: Table 1.3

表 1.2-4　被験者の内訳：白人被験者−RS

Disposition	Placebo Total N=6 n (%)	RLZ 4mg/kg N=5 n (%)	RLZ 7mg/kg N=6 n (%)	RLZ 10mg/kg N=6 n (%)	RLZ Total N=17 n (%)	All Caucasian N=23 n (%)
Started study	6 (100)	5 (100)	6 (100)	6 (100)	17 (100)	23 (100)
Completed study	6 (100)	4 (80.0)	6 (100)	6 (100)	16 (94.1)	22 (95.7)
Discontinued	0	1 (20.0)	0	0	1 (5.9)	1 (4.3)
Primary reason for discontinuation						
Other	0	1 (20.0)	0	0	1 (5.9)	1 (4.3)

RLZ=rozanolixizumab; RS=Randomized Set

Note: Completed study includes those study participants who have a completed status in the study termination Case Report form.

Data source: Table 1.3

1.2.3　被験者背景

1.2.3.1　人口統計学的特性

各民族群の人口統計学的特性（SS）を、それぞれ表 1.2-5（日本人）、表 1.2-6（中国人）及び表 1.2-7（白人）に示した。

平均年齢は、日本人全被験者で 34.1 歳（範囲：22～59 歳）、中国人全被験者で 34.1 歳（範囲：20～49 歳）及び白人全被験者で 40.9 歳（範囲：20～60 歳）であった。性別の割合は、日本人全被験者で男性 22.7%（5 例）及び女性 77.3%（17 例）（以下同順）、中国人全被験者で 55.0%（11 例）及び 45.0%（9 例）並びに白人全被験者で 60.9%（14 例）及び 39.1%（9 例）であり、日本人被験者で女性の割合が高かった。平均身長は、日本人、中国人及び白人全被験者でそれぞれ、162.32cm、167.90cm 及び 173.39cm（以下同順）、平均体重は 56.96kg、64.73kg 及び 77.23kg、平均 BMI は 21.55kg/m^2、22.82kg/m^2 及び 25.66kg/m^2 であった。平均身長、体重及び BMI のいずれも日本人被験者で最も低かった。

表 1.2-5 人口統計学的特性：日本人被験者−SS

Variable Statistic	Placebo Total N=6	RLZ 4mg/kg N=4	RLZ 7mg/kg N=6	RLZ 10mg/kg N=6	RLZ Total N=16	All Japanese N=22
Age (years)						
Mean (SD)	34.7 (14.0)	33.3 (6.1)	35.5 (13.0)	32.8 (8.0)	33.9 (9.3)	34.1 (10.4)
Median	29.5	31.0	29.0	30.0	29.0	29.0
Min, max	22, 59	29, 42	23, 54	28, 49	23, 54	22, 59
Age, n (%)[a]						
19 to <65 years	6 (100)	4 (100)	6 (100)	6 (100)	16 (100)	22 (100)
Gender, n (%)						
Male	1 (16.7)	0	0	4 (66.7)	4 (25.0)	5 (22.7)
Female	5 (83.3)	4 (100)	6 (100)	2 (33.3)	12 (75.0)	17 (77.3)
Weight (kg)						
Mean (SD)	56.95 (9.21)	54.80 (3.91)	53.32 (5.05)	62.07 (11.98)	56.97 (8.74)	56.96 (8.65)
Median	54.55	55.45	52.65	60.60	54.75	54.75
Min, max	48.2, 73.1	49.5, 58.8	47.8, 62.3	49.4, 83.8	47.8, 83.8	47.8, 83.8
Height (cm)						
Mean (SD)	162.17 (8.95)	160.25 (5.25)	160.67 (3.44)	165.50 (8.67)	162.38 (6.39)	162.32 (6.94)
Median	166.00	158.00	161.00	166.50	160.50	162.50
Min, max	150.0, 172.0	157.0, 168.0	156.0, 164.0	154.0, 174.0	154.0, 174.0	150.0, 174.0
BMI (kg/m^2)						
Mean (SD)	21.61 (2.56)	21.38 (1.91)	20.63 (1.48)	22.54 (2.95)	21.53 (2.26)	21.55 (2.28)
Median	21.12	21.42	20.04	21.38	20.92	20.92
Min, max	19.3, 26.5	19.4, 23.3	19.3, 23.2	19.7, 27.7	19.3, 27.7	19.3, 27.7

BMI=body mass index; max=maximum; Min=minimum; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation; SS=Safety Set

a clinicaltrials.gov age category

Data source: Table 2.1

表 1.2-6 人口統計学的特性：中国人被験者−SS

Variable Statistic	Placebo Total N=4	RLZ 7mg/kg N=8	RLZ 10mg/kg N=8	RLZ Total N=16	All Chinese N=20
Age (years)					
Mean (SD)	32.3 (11.7)	34.8 (9.9)	34.4 (9.1)	34.6 (9.2)	34.1 (9.4)
Median	30.5	33.0	36.0	35.5	35.0
Min, max	21, 47	22, 49	20, 46	20, 49	20, 49
Age, n (%)[a]					
19 to <65 years	4 (100)	8 (100)	8 (100)	16 (100)	20 (100)
Gender, n (%)					
Male	3 (75.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	8 (50.0)	11 (55.0)
Female	1 (25.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	8 (50.0)	9 (45.0)
Weight (kg)					
Mean (SD)	71.15 (19.30)	62.56 (12.49)	63.68 (8.82)	63.12 (10.46)	64.73 (12.49)
Median	72.55	64.50	62.05	63.90	63.90
Min, max	51.0, 88.5	46.2, 85.4	53.4, 77.7	46.2, 85.4	46.2, 88.5
Height (cm)					
Mean (SD)	172.50 (6.35)	169.50 (10.21)	164.00 (5.93)	166.75 (8.55)	167.90 (8.35)
Median	173.50	170.50	164.00	166.00	168.00
Min, max	164.0, 179.0	155.0, 183.0	156.0, 174.0	155.0, 183.0	155.0, 183.0
BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	23.74 (5.52)	21.59 (2.45)	23.58 (1.91)	22.59 (2.36)	22.82 (3.07)
Median	23.33	21.43	23.79	22.70	22.70
Min, max	19.0, 29.3	18.6, 25.5	19.9, 25.7	18.6, 25.7	18.6, 29.3

BMI=body mass index; max=maximum; Min=minimum; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation; SS=Safety Set

a clinicaltrials.gov age category

Data source: Table 2.1

表 1.2-7　人口統計学的特性：白人被験者−SS

Variable Statistic	Placebo Total N=6	RLZ 4mg/kg N=5	RLZ 7mg/kg N=6	RLZ 10mg/kg N=6	RLZ Total N=17	All Caucasian N=23
Age (years)						
Mean (SD)	45.2 (6.4)	40.8 (15.1)	42.7 (9.8)	34.8 (12.7)	39.4 (12.2)	40.9 (11.2)
Median	45.5	45.0	41.0	33.5	37.0	42.0
Min, max	35, 54	24, 60	32, 54	20, 55	20, 60	20, 60
Age, n (%)[a]						
19 to <65 years	6 (100)	5 (100)	6 (100)	6 (100)	17 (100)	23 (100)
Gender, n (%)						
Male	3 (50.0)	5 (100)	3 (50.0)	3 (50.0)	11 (64.7)	14 (60.9)
Female	3 (50.0)	0	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (35.3)	9 (39.1)
Weight (kg)						
Mean (SD)	78.52 (5.26)	78.12 (12.44)	73.53 (11.85)	78.90 (7.89)	76.78 (10.40)	77.23 (9.25)
Median	78.45	77.70	71.90	78.20	77.70	77.70
Min, max	72.8, 85.8	59.7, 94.2	59.0, 87.0	69.1, 88.5	59.0, 94.2	59.0, 94.2
Height (cm)						
Mean (SD)	170.33 (9.69)	177.20 (4.44)	171.33 (9.93)	175.33 (6.80)	174.47 (7.52)	173.39 (8.12)
Median	170.00	179.00	171.00	176.00	176.00	175.00
Min, max	157.0, 183.0	170.0, 181.0	158.0, 183.0	168.0, 183.0	158.0, 183.0	157.0, 183.0
BMI (kg/m^2)						
Mean (SD)	27.20 (2.72)	24.77 (2.93)	24.90 (1.76)	25.64 (1.79)	25.12 (2.07)	25.66 (2.38)
Median	26.66	24.73	25.72	25.97	25.51	25.72
Min, max	23.7, 31.2	20.7, 28.8	21.9, 26.3	23.4, 28.1	20.7, 28.8	20.7, 31.2

BMI=body mass index; max=maximum; Min=minimum; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation; SS=Safety Set
a clinicaltrials.gov age category
Data source: Table 2.1

1.2.4　薬物動態

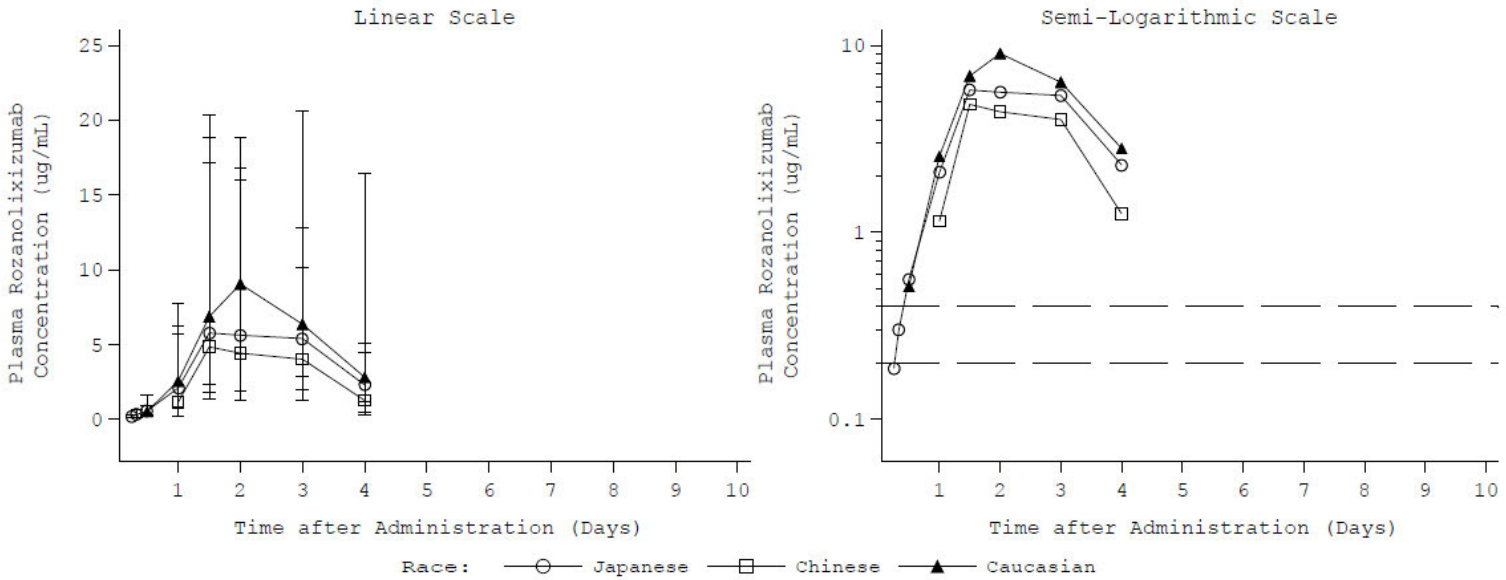
1.2.4.1　血漿中ロザノリキシズマブ濃度

血漿中ロザノリキシズマブ濃度時間推移（PK-PPS）を用量別に、それぞれ図 1.2-1（7mg/kg）及び図 1.2-2（10mg/kg）に示した。

各用量の個体間変動がいずれの民族群でも大きかったものの、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 及び 10mg/kg の血漿中濃度時間推移は、日本人と白人被験者、及び中国人と白人被験者でおおむね同様であった。ロザノリキシズマブは、非線形性の PK を示した。

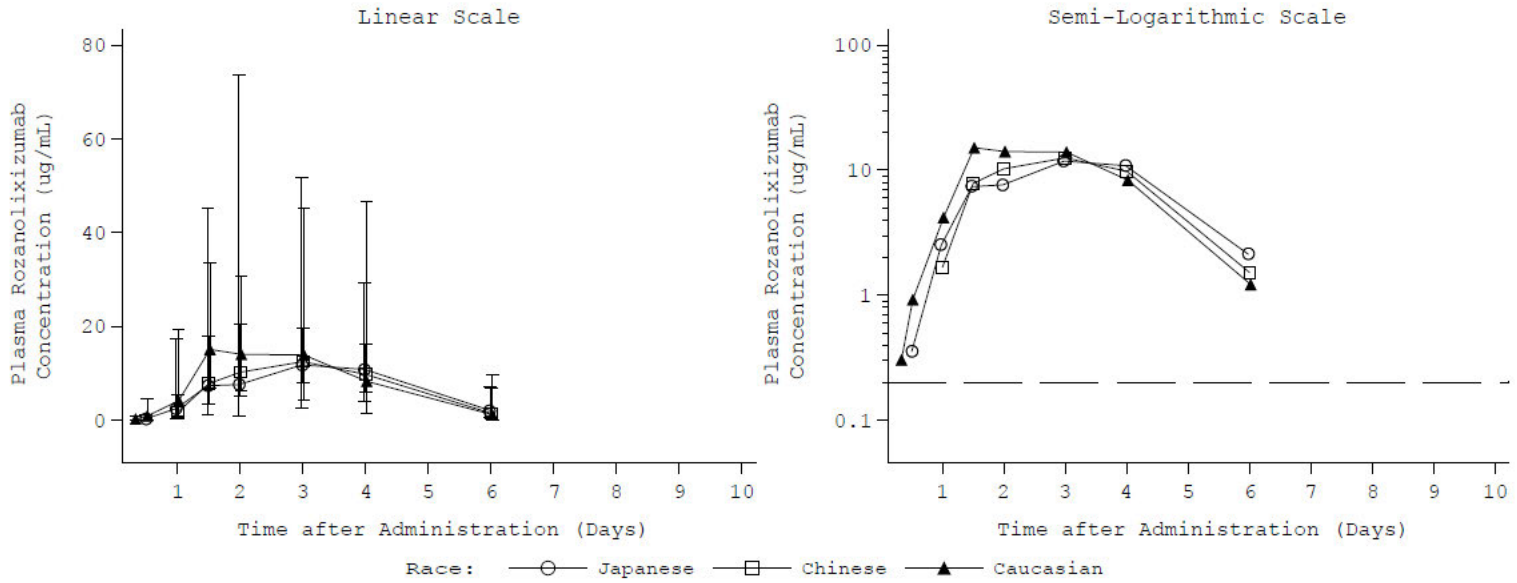
ロザノリキシズマブ 4mg/kg 群では、日本人被験者で血漿中ロザノリキシズマブ濃度の測定値が得られたのは 4 例中 2 例のみであったため、群間比較及び線形性の評価は困難であった（UP0060 試験 CSR Table 3.1.1）。

図 1.2-1　血漿中ロザノリキシズマブ濃度時間推移（幾何平均値及び 95%CI）：7mg/kg 群−PK-PPS



CI=confidence interval; CV=coefficient of variation; LLOQ=lower limit of quantification; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set; SD=standard deviation
Note: Dashed-line in semi-log plot represents LLOQ (0.2 µg/mL or 0.4µg/mL).
Note: Means, SDs, CIs, and CVs are only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective timepoint.
Data source: Figure 1.4

図 1.2-2　血漿中ロザノリキシズマブ濃度時間推移（幾何平均値及び 95%CI）：10mg/kg 群−PK-PPS



CI=confidence interval; CV=coefficient of variation; LLOQ=lower limit of quantification; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set; SD=standard deviation
Note: Dashed-line in semi-log plot represents LLOQ (0.2µg/mL)
Note: Means, SDs, CIs, and CVs are only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective timepoint.
Data source: Figure 1.4

1.2.4.2　ロザノリキシズマブの主要な薬物動態パラメータ

ロザノリキシズマブの主要な PK パラメータ（PK-PPS）を表 1.2-8 に、ロザノリキシズマブの体重又は用量で標準化した PK パラメータの統計学的比較（PK-PPS）をそれぞれ、表 1.2-9（体重）及び表 1.2-10（用量）に示した。

ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群では、白人被験者と比較して日本人及び中国人被験者で、体重の低さ及び実際の投与量を反映し、曝露量が小さかった。

体重又は用量で標準化した曝露量は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群共に、日本人と白人被験者で同程度であった。中国人及び白人被験者の曝露量は、ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群では同程度であったが、7mg/kg 群では中国人被験者で小さかった。

表 1.2-8　ロザノリキシズマブの主要な薬物動態パラメータ–PK-PPS

Parameter (unit)	Statistic	RLZ 4mg/kg	RLZ 7mg/kg	RLZ 10mg/kg
Japanese study participants				
	n	4	6	6
$AUC_{(0-t)}$ (day*µg/mL)	GeoMean	0.4111	16.79	44.78
	GeoCV (%)	126.5	60.6	154.4
C_{max} (µg/mL)	GeoMean	0.5669	7.077	13.88
	GeoCV (%)	102.0	80.7	145.6
t_{max} (day)	Median (Min, max)	NC (1.50, 1.50)	1.502 (1.50, 3.00)	3.000 (1.50, 4.00)
Chinese study participants				
	n	0	8	8
$AUC_{(0-t)}$ (day*µg/mL)	GeoMean	NA	10.80	39.64
	GeoCV (%)	NA	318.2	87.9
C_{max} (µg/mL)	GeoMean	NA	5.164	13.09
	GeoCV (%)	NA	286.5	58.0
t_{max} (day)	Median (Min, max)	NA	2.001 (1.50, 4.00)	3.000 (2.00, 4.00)
Caucasian study participants				
	n	4	6	6
$AUC_{(0-t)}$ (day*µg/mL)	GeoMean	2.890	21.62	52.37
	GeoCV (%)	117.7	123.8	102.2
C_{max} (µg/mL)	GeoMean	2.428	9.405	19.74
	GeoCV (%)	63.4	83.2	67.3
t_{max} (day)	Median (Min, max)	1.500 (1.50, 2.00)	2.004 (1.50, 3.00)	3.000 (1.50, 3.00)

CV=coefficient of variation; GeoMean=geometric mean; max=maximum; Min=minimum; NA=not applicable; NC=not calculated; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set; RLZ=rozanolixizumab

Note: GeoMeans and CVs were only calculated if at least two-thirds of the parameters were properly determined parameters (ie, calculable and nonflagged).

Data source: Table 3.2.1

表 1.2-9 体重で標準化したロザノリキシズマブの薬物動態パラメータの統計学的比較−PK-PPS

Parameter (unit)	Race	n	Geo LSMEAN	90% CI	Ratio	Estimate	90% CI	ANOVA CV[a] (%)
4 mg/kg dose group								
$AUC_{(0-t)}$/BW (day*µg/mL/kg)	Japanese	2	0.007893	0.001978, 0.03149	Japanese/Caucasian	0.2116	0.03885, 1.152	115.0
	Caucasian	4	0.03730	0.01402, 0.09924	—	—	—	—
C_{max}/BW (µg/mL/kg)	Japanese	2	0.01088	0.004012, 0.02953	Japanese/Caucasian	0.3473	0.1023, 1.179	74.2
	Caucasian	4	0.03134	0.01547, 0.06347	—	—	—	—
7 mg/kg dose group								
$AUC_{(0-t)}$/BW (day*µg/mL/kg)	Japanese	6	0.3161	0.1431, 0.6981	Japanese/Caucasian	1.063	0.3468, 3.261	157.2
	Chinese	8	0.1756	0.08840, 0.3487	Chinese/Caucasian	0.5906	0.2071, 1.685	—
	Caucasian	6	0.2973	0.1346, 0.6565	—	—	—	—
C_{max}/BW (µg/mL/kg)	Japanese	6	0.1332	0.06311, 0.2812	Japanese/Caucasian	1.030	0.3582, 2.963	142.3
	Chinese	8	0.08398	0.04397, 0.1604	Chinese/Caucasian	0.6495	0.2418, 1.745	—
	Caucasian	6	0.1293	0.06126, 0.2729	—	—	—	—
10 mg/kg dose group								
$AUC_{(0-t)}$/BW (day*µg/mL/kg)	Japanese	6	0.7319	0.3904, 1.372	Japanese/Caucasian	1.098	0.4515, 2.670	109.0
	Chinese	8	0.6277	0.3642, 1.082	Chinese/Caucasian	0.9417	0.4101, 2.162	—
	Caucasian	6	0.6665	0.3556, 1.250	—	—	—	—
C_{max}/BW (µg/mL/kg)	Japanese	6	0.2269	0.1336, 0.3854	Japanese/Caucasian	0.9032	0.4270, 1.910	86.3
	Chinese	8	0.2072	0.1310, 0.3278	Chinese/Caucasian	0.8249	0.4093, 1.662	—
	Caucasian	6	0.2512	0.1479, 0.4267	—	—	—	—

ANOVA=analysis of variance; BW=body weight; CI=confidence interval; CV=coefficient of variation; Geo=geometric, LSMEAN=least-squares mean; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set

Note: The ANOVA model included ethnic group as a fixed effect fitted to the log-transformed pharmacokinetic parameters. The natural logs were taken of the dependent variables and were back-transformed after the analysis.

a Inter-individual CV

Data source: Table 3.2.3

表 1.2-10　用量で標準化したロザノリキシズマブの薬物動態パラメータの統計学的比較−PK-PPS

Parameter (unit)	Race	n	Geo LSMEAN	90% CI	Ratio	Estimate	90% CI	ANOVA CV[a] (%)
4 mg/kg dose group								
$AUC_{(0-t)}$/D (day*µg/mL/mg)	Japanese	2	0.001980	0.0004960, 0.007903	Japanese/Caucasian	0.2120	0.03891, 1.155	115.1
	Caucasian	4	0.009340	0.003509, 0.02485	—	—	—	—
C_{max}/D (µg/mL/mg)	Japanese	2	0.002730	0.001006, 0.007412	Japanese/Caucasian	0.3480	0.1024, 1.183	74.2
	Caucasian	4	0.007846	0.003872, 0.01590	—	—	—	—
7 mg/kg dose group								
$AUC_{(0-t)}$/D (day*µg/mL/mg)	Japanese	6	0.04520	0.02029, 0.1007	Japanese/Caucasian	1.064	0.3430, 3.303	160.2
	Chinese	8	0.02545	0.01272, 0.05091	Chinese/Caucasian	0.5992	0.2077, 1.728	—
	Caucasian	6	0.04246	0.01907, 0.09458	—	—	—	—
C_{max}/D (µg/mL/mg)	Japanese	6	0.01905	0.008948, 0.04055	Japanese/Caucasian	1.031	0.3543, 3.002	144.9
	Chinese	8	0.01217	0.006327, 0.02342	Chinese/Caucasian	0.6589	0.2425, 1.790	—
	Caucasian	6	0.01847	0.008677, 0.03932	—	—	—	—
10 mg/kg dose group								
$AUC_{(0-t)}$/D (day*µg/mL/mg)	Japanese	6	0.07328	0.03909, 0.1374	Japanese/Caucasian	1.099	0.4518, 2.671	109.0
	Chinese	8	0.06283	0.03647, 0.1083	Chinese/Caucasian	0.9420	0.4103, 2.163	—
	Caucasian	6	0.06670	0.03559, 0.1250	—	—	—	—
C_{max}/D (µg/mL/mg)	Japanese	6	0.02272	0.01338, 0.03858	Japanese/Caucasian	0.9036	0.4273, 1.911	86.2
	Chinese	8	0.02074	0.01311, 0.03281	Chinese/Caucasian	0.8251	0.4095, 1.663	—
	Caucasian	6	0.02514	0.01480, 0.04269	—	—	—	—

ANOVA=analysis of variance; CI=confidence interval; CV=coefficient of variation, D=dose; Geo=geometric; LSMEAN=least-squares mean; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set

Note: The ANOVA model included ethnic group as a fixed effect fitted to the log-transformed pharmacokinetic parameters. The natural logs were taken of the dependent variables and were back-transformed after the analysis.

a Inter-individual CV

Data source: Table 3.2.4

1.2.5　薬力学

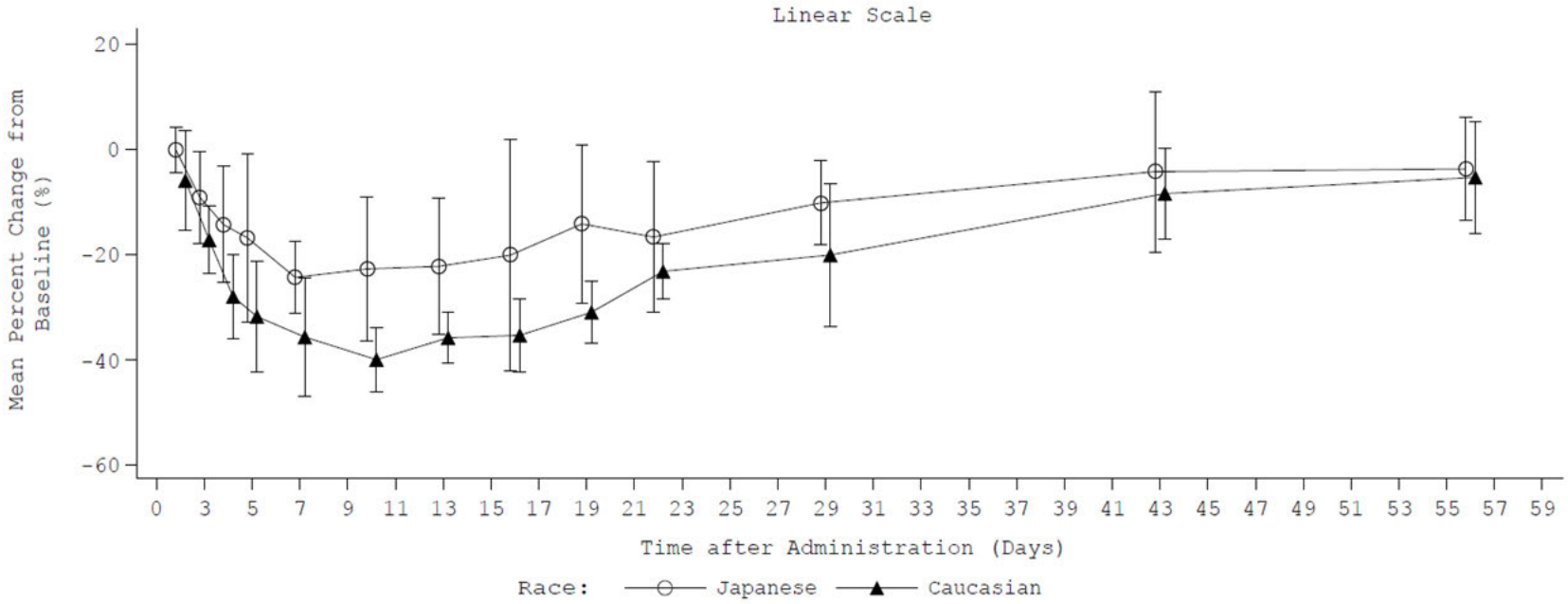
1.2.5.1　総 IgG 及び IgG サブクラス

血清中総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率の推移（PD-PPS）を用量別にそれぞれ、図 1.2-3（4mg 群）、図 1.2-4（7mg 群）、図 1.2-5（10mg 群）に、総 IgG パラメータの要約を表 1.2-11 に示した。

ロザノリキシズマブ投与の全民族群で、総 IgG 濃度は、用量依存的に低下して推移した。全民族群で、総 IgG 濃度の最大低下は平均して Day 10 までに認められ（t_{min} の中央値は約 9 日）、Day 56 までに徐々にベースライン値まで回復した。プラセボ群では、全民族群で総 IgG 濃度に明らかな変化は認められなかった。

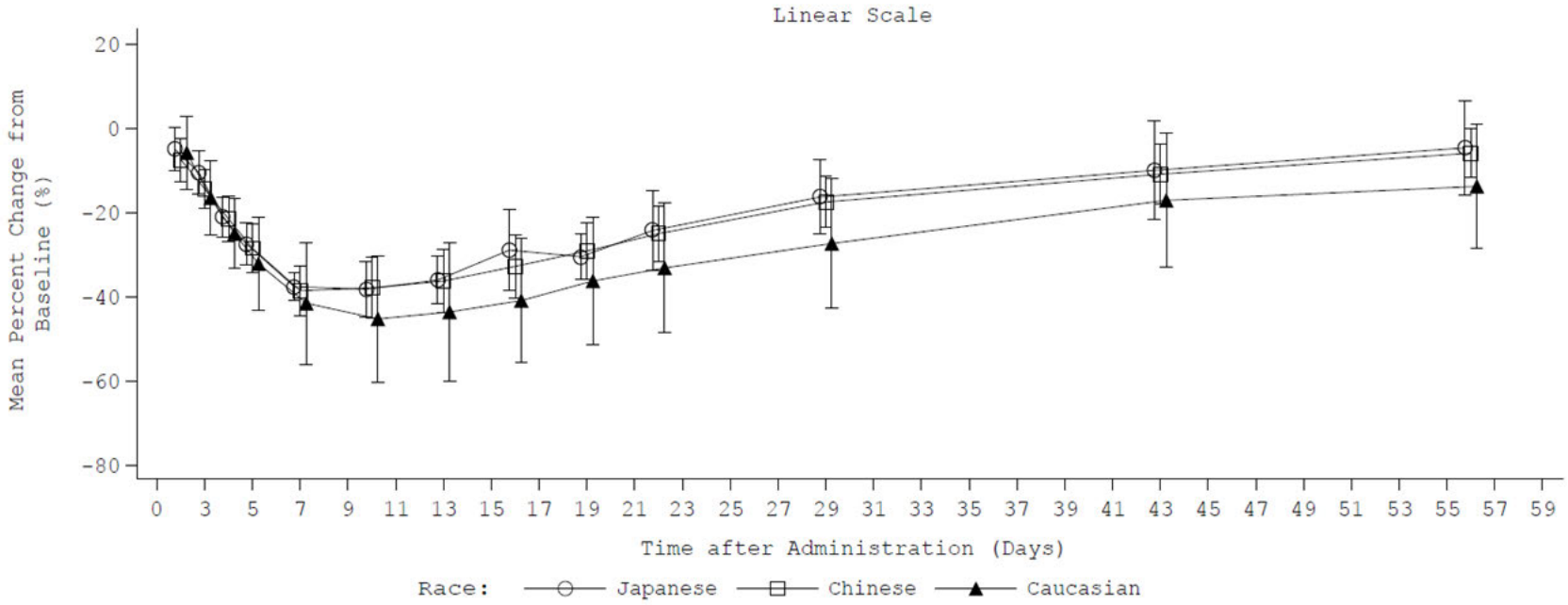
ロザノリキシズマブの用量の増加に対し、平均総 IgG 濃度（ベースライン補正 AUC）は、用量比を下回って低下した。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 及び 10mg/kg 群で、AUC（総 IgG）の平均減少率は、日本人と中国人被験者で同程度であった。また、ロザノリキシズマブを投与した時、総 IgG 濃度の平均最大低下率（R_{min}）は、用量依存的に大きくなった。ベースライン補正後の AUC（IgG）は、日本人と白人被験者、及び中国人と白人被験者の間でおおむね同程度であった。

図 1.2-3　血清中総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率の推移（95%CI）：4mg/kg 群−PD-PPS



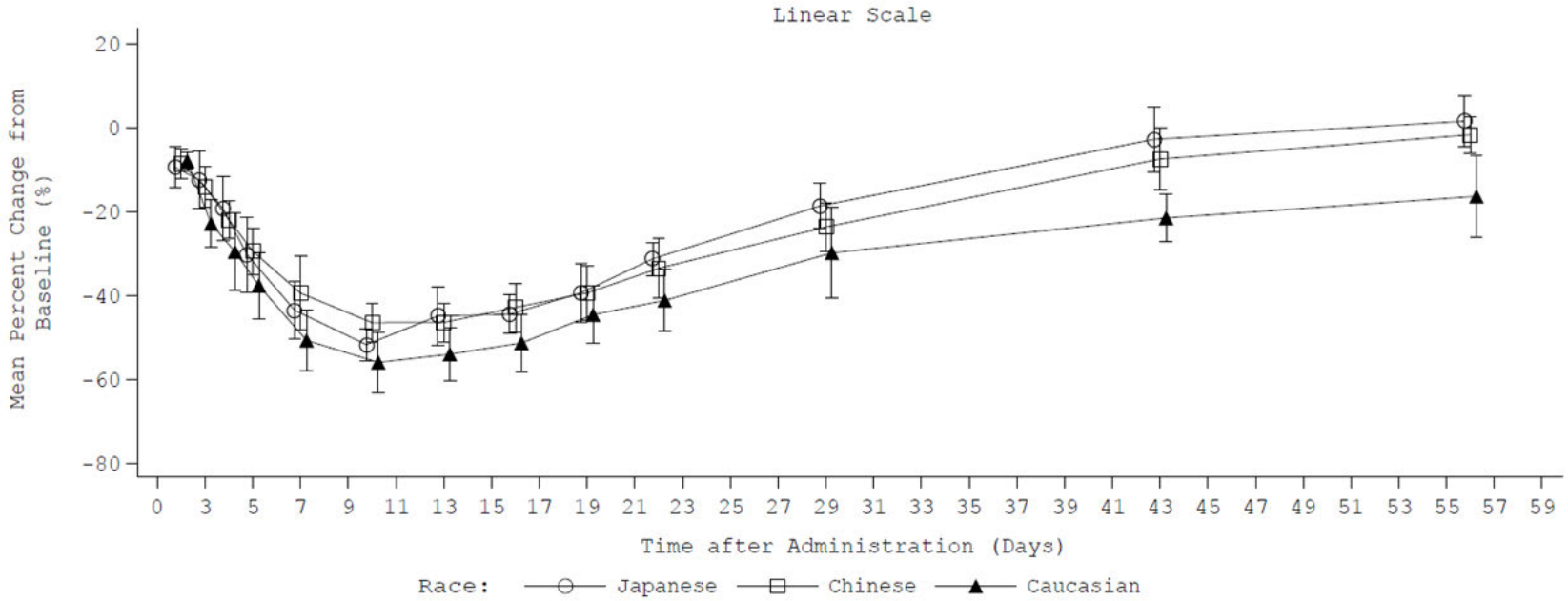
CI=confidence interval; Ig=immunoglobulin; PD-PPS=Pharmacodynamic Per-Protocol Set
Data source: Figure 2.3.3

図 1.2-4　血清中総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率の推移（95%CI）：7mg/kg 群−PD-PPS



CI=confidence interval; Ig=immunoglobulin; PD-PPS=Pharmacodynamic Per-Protocol Set
Data source: Figure 2.3.3

図 1.2-5　血清中総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率の推移（95%CI）：10mg/kg 群−PD-PPS



CI=confidence interval; Ig=immunoglobulin; PD-PPS=Pharmacodynamic Per-Protocol Set
Data source: Figure 2.3.3

表 1.2-11　総 IgG パラメータの要約−PD-PPS

	Statistic	Placebo Total	RLZ 4mg/kg	RLZ 7mg/kg	RLZ 10mg/kg	RLZ Total
Japanese study participants						
	n	6	4	6	6	16
Baseline-corrected AUC (IgG) (g*day/L)	Mean (SD)	1.800 (19.44)	−63.83 (30.72)	−123.3 (49.64)	−121.3 (29.66)	−107.7 (44.60)
R_{min} (%)	Mean (SD)	−7.155 (4.282)	−26.12 (6.799)	−39.43 (5.173)	−52.00 (3.295)	−40.82 (11.41)
t_{min} (day)	Median (Min, max)	8.483 (2.00, 55.0)	10.52 (5.98, 15.1)	7.542 (5.98, 16.0)	9.073 (9.03, 15.0)	9.032 (5.98, 16.0)
Chinese study participants						
	n	4	0	8	8	16
Baseline-corrected AUC (IgG) (g*day/L)	Mean (SD)	−22.36 (20.47)	NA	−138.6 (46.39)	−148.3 (41.99)[a]	−143.1 (43.09)[b]
R_{min} (%)	Mean (SD)	−16.33 (5.900)	NA	−39.88 (7.400)	−47.39 (5.703)	−43.64 (7.469)
t_{min} (day)	Median (Min, max)	23.03 (18.0, 40.0)	NA (NA)	9.019 (6.05, 12.1)	11.95 (8.98, 12.1)	9.064 (6.05, 12.1)
Caucasian study participants						
	n	6	4	6	6	16
Baseline-corrected AUC (IgG) (g*day/L)	Mean (SD)	15.13 (20.32)	−96.14 (21.40)	−129.3 (57.64)	−162.6 (28.27)	−133.5 (46.73)
R_{min} (%)	Mean (SD)	−6.164 (4.014)	−39.92 (3.849)	−46.41 (13.60)	−56.34 (7.331)	−48.51 (11.34)
t_{min} (day)	Median (Min, max)	8.992 (1.01, 22.1)	8.944 (8.02, 9.04)	9.028 (5.98, 15.0)	9.090 (6.04, 12.1)	9.024 (5.98, 15.0)

Ig=immunoglobulin; max=maximum; Min=minimum; NA=not applicable; PD-PPS=Pharmacodynamic Per-Protocol Set; RLZ=rozanolixizumab; R_{min} (absolute and % change from baseline)=maximum decrease in total serum IgG; SD=standard deviation; t_{min}=the time to occurrence of R_{min}

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

Note: 95% confidence intervals are calculated for the geometric mean.

Note: If R_{min} occurred more than 1 time point then the earliest time point was reported and used in calculating t_{min}.

a The number of Chinese study participants in the rozanolixizumab 10mg/kg dose group was 7 for Baseline-corrected AUC.

b The number of Chinese study participants in the total rozanolixizumab dose group was 15 for Baseline-corrected AUC.

Data source: Table 4.2

1.2.6　安全性

1.2.6.1　曝露状況

合計 65 例の被験者が、ロザノリキシズマブ（49 例）又はプラセボ（16 例）の単回 SC 投与を受けた（UP0060 試験 CSR Table 7.7）。

1.2.6.2　有害事象

本試験では、ICH 国際医薬用語集 ver. 23.0 を用いて AE を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」又は「関連あり（Related）」の 2 段階で評価した。

1.2.6.2.1　有害事象発現例数の概要

TEAE の発現例数の概要（SS）をそれぞれ、表 1.2-12（日本人）、表 1.2-13（中国人）及び表 1.2-14（白人）に示した。

全被験者で、プラセボ群［10 例（62.5%）、23 件］と比較してロザノリキシズマブ群［38 例（77.6%）、115 件］で TEAE の発現率が高かった。ロザノリキシズマブ群では、用量が高くなるにつれて TEAE の発現率が高くなる傾向が認められた（ロザノリキシズマブ 4mg/kg、7mg/kg 及び 10mg/kg 群でそれぞれ、55.6%、75.0%及び 90.0%）。治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現率にも同様の傾向が認められた（ロザノリキシズマブ 4mg/kg、7mg/kg 及び 10mg/kg 群でそれぞれ、11.1%、70.0%及び 85.0%）（UP0060 試験 CSR Table 5.1）。

日本人被験者では、ロザノリキシズマブ 4mg/kg 群［2 例（50.0%）］及びプラセボ群［4 例（66.7%）］と比較して 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群［各 5 例（83.3%）］で TEAE の発現率が高かった。

日本人と白人被験者の TEAE の発現率は、おおむね同程度であった。ロザノリキシズマブ投与の日本人被験者と白人被験者の TEAE の発現率は同程度であり［日本人：12 例（75.0%）、白人：13 例（76.5%）、以下同順］、治験薬と関連ありと判断された TEAE も同様であった［10 例（62.5%）、11 例（64.7%）］。しかし、ロザノリキシズマブ投与の白人被験者では、日本人被験者と比較して TEAE 及び治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現件数が多かった（TEAE：29 件、57 件、治験薬と関連ありと判断された TEAE：23 件、39 件）。

中国人被験者では、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群［5 例（62.5%）］及びプラセボ群［2 例（50.0%）］と比較して 10mg/kg 群［8 例（100%）］で TEAE の発現率が高かった。

中国人と白人被験者の TEAE の発現率は、おおむね同程度であった。ロザノリキシズマブ投与の中国人被験者と白人被験者の TEAE の発現率は同程度であり［各 13 例（中国人：81.3%、白人：76.5%、以下同順）］、治験薬と関連ありと判断された TEAE も同様であった［各 11 例（68.8%、64.7%）］。しかし、ロザノリキシズマブ投与の白人被験者では、中国人被験者と比較して TEAE 及び治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現件数が多かった（TEAE：29 件、57 件、治験薬と関連ありと判断された TEAE：22 件、39 件）。

本試験では、全民族群で重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、注目すべき TEAE、高度の TEAE 及び死亡に至った TEAE は認められなかった。本試験では、3 例に 4 件のモニタリングすべき TEAE が認められ、いずれもロザノリキシズマブ 10mg/kg 群であった（UP0060 試験 CSR Table 5.1）。

表 1.2-12 有害事象の概要：日本人被験者−SS

Category	Placebo Total N=6 n (%) [#]	RLZ 4mg/kg N=4 n (%) [#]	RLZ 7mg/kg N=6 n (%) [#]	RLZ 10mg/kg N=6 n (%) [#]	RLZ Total N=16 n (%) [#]
Any TEAE	4 (66.7) [10]	2 (50.0) [2]	5 (83.3) [14]	5 (83.3) [13]	12 (75.0) [29]
Serious TEAEs	0	0	0	0	0
Study participant discontinuations due to TEAEs	0	0	0	0	0
TEAEs of special interest	0	0	0	0	0
TEAEs of special monitoring	0	0	0	0	0
Drug-related TEAEs	3 (50.0) [8]	0	5 (83.3) [11]	5 (83.3) [12]	10 (62.5) [23]
Severe TEAEs	0	0	0	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0	0	0

RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category.

Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.

Data source: Table 5.1

表 1.2-13 有害事象の概要：中国人被験者−SS

Category	Placebo Total N=4 n (%) [#]	RLZ 7mg/kg N=8 n (%) [#]	RLZ 10mg/kg N=8 n (%) [#]	RLZ Total N=16 n (%) [#]
Any TEAE	2 (50.0) [6]	5 (62.5) [13]	8 (100) [16]	13 (81.3) [29]
Serious TEAEs	0	0	0	0
Study participant discontinuations due to TEAEs	0	0	0	0
TEAEs of special interest	0	0	0	0
TEAEs of special monitoring	0	0	2 (25.0) [2]	2 (12.5) [2]
Drug-related TEAEs	2 (50.0) [4]	4 (50.0) [8]	7 (87.5) [14]	11 (68.8) [22]
Severe TEAEs	0	0	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0	0

RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category.

Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.

Data source: Table 5.1

表 1.2-14　有害事象の概要：白人被験者−SS

Category	Placebo Total N=6 n (%) [#]	RLZ 4mg/kg N=5 n (%) [#]	RLZ 7mg/kg N=6 n (%) [#]	RLZ 10mg/kg N=6 n (%) [#]	RLZ Total N=17 n (%) [#]
Any TEAE	4 (66.7) [7]	3 (60.0) [3]	5 (83.3) [28]	5 (83.3) [26]	13 (76.5) [57]
Serious TEAEs	0	0	0	0	0
Study participant discontinuations due to TEAEs	0	0	0	0	0
TEAEs of special interest	0	0	0	0	0
TEAEs of special monitoring	0	0	0	1 (16.7) [2]	1 (5.9) [2]
Drug-related TEAEs	2 (33.3) [3]	1 (20.0) [1]	5 (83.3) [21]	5 (83.3) [17]	11 (64.7) [39]
Severe TEAEs	0	0	0	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0	0	0

RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Data source: Table 5.1

1.2.6.2.2　比較的よくみられる有害事象

全ロザノリキシズマブ群で 2 例以上に発現した TEAE（SS）を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に、それぞれ表 1.2-15（日本人）、表 1.2-16（中国人）及び表 1.2-17（白人）に示した。

ロザノリキシズマブ投与の全被験者で多く認められた TEAE（PT）は、頭痛［16 例（32.7%）］、注入部位紅斑［14 例（28.6%）］、上咽頭炎［6 例（12.2%）］、浮動性めまい［5 例（10.2%）］及び悪心［4 例（8.2%）］であった（UP0060 試験 CSR Table 5.2）。

ロザノリキシズマブ投与の日本人被験者で多く認められた TEAE は、注入部位紅斑、頭痛及び浮動性めまい［各 4 例（25.0%）］並びに注入部位反応［3 例（18.8%）］であった。頭痛及び注入部位紅斑はロザノリキシズマブ投与の白人被験者でも多く認められ［それぞれ 7 例（41.2%）及び 6 例（35.3%）］、発現率は日本人被験者と比較して高かった。

ロザノリキシズマブ投与の中国人被験者で多く認められた TEAE は、頭痛［5 例（31.3%）］並びに注入部位紅斑及び上咽頭炎［各 4 例（25.0%）］であった。頭痛及び注入部位紅斑は、白人被験者でも多く認められ、発現率は中国人被験者と比較して高かった。

頭痛及び注入部位紅斑は、ロザノリキシズマブ投与の各民族群のうち、7mg/kg 及び 10mg/kg 群で発現した。頭痛の発現率が最も高かったのはロザノリキシズマブ 10mg/kg 群の白人被験者であった［4 例（66.7%）］。注入部位紅斑は白人被験者（主にロザノリキシズマブ 7mg/kg 群）で最も多く認められたが、注入部位反応は日本人被験者 3 例（7mg/kg 群 1 例、10mg/kg 群 2 例）に認められ（報告事象名はそれぞれ、注入部位紅斑及びそう痒感、注入部位紅斑及び腫脹、並びに注入部位紅斑及び疼痛）、白人被験者では認められなかった（UP0060 試験 CSR Listing 7.1）。

表 1.2-15　SOC 及び PT 別の有害事象（全ロザノリキシズマブ群で発現例数 2 例以上）：日本人被験者−SS

SOC PT	Placebo Total N=6 n (%) [#]	RLZ 4mg/kg N=4 n (%) [#]	RLZ 7mg/kg N=6 n (%) [#]	RLZ 10mg/kg N=6 n (%) [#]	RLZ Total N=16 n (%) [#]
Any TEAE	4 (66.7) [10]	2 (50.0) [2]	5 (83.3) [14]	5 (83.3) [13]	12 (75.0) [29]
胃腸障害	1 (16.7) [2]	0	1 (16.7) [3]	1 (16.7) [1]	2 (12.5) [4]
悪心	1 (16.7) [1]	0	1 (16.7) [2]	1 (16.7) [1]	2 (12.5) [3]
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0) [5]	0	4 (66.7) [4]	4 (66.7) [6]	8 (50.0) [10]
注入部位紅斑	1 (16.7) [1]	0	2 (33.3) [2]	2 (33.3) [2]	4 (25.0) [4]
注入部位反応	0	0	1 (16.7) [1]	2 (33.3) [2]	3 (18.8) [3]
感染症および寄生虫症	0	1 (25.0) [1]	0	1 (16.7) [1]	2 (12.5) [2]
上咽頭炎	0	1 (25.0) [1]	0	1 (16.7) [1]	2 (12.5) [2]
神経系障害	2 (33.3) [3]	1 (25.0) [1]	4 (66.7) [5]	1 (16.7) [3]	6 (37.5) [9]
頭痛	1 (16.7) [2]	0	3 (50.0) [3]	1 (16.7) [1]	4 (25.0) [4]
浮動性めまい	1 (16.7) [1]	1 (25.0) [1]	2 (33.3) [2]	1 (16.7) [2]	4 (25.0) [5]

PT=preferred term; RLZ=rozanolixizumab; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Data source: Table 5.2

表 1.2-16　SOC 及び PT 別の有害事象（全ロザノリキシズマブ群で発現例数 2 例以上）：中国人被験者−SS

SOC PT	Placebo Total N=4 n (%) [#]	RLZ 7mg/kg N=8 n (%) [#]	RLZ 10mg/kg N=8 n (%) [#]	RLZ Total N=16 n (%) [#]
Any TEAE	2 (50.0) [6]	5 (62.5) [13]	8 (100) [16]	13 (81.3) [29]
胃腸障害	0	0	2 (25.0) [5]	2 (12.5) [5]
下痢	0	0	2 (25.0) [2]	2 (12.5) [2]
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25.0) [1]	4 (50.0) [6]	4 (50.0) [5]	8 (50.0) [11]
発熱	0	1 (12.5) [1]	1 (12.5) [1]	2 (12.5) [2]
注入部位紅斑	0	1 (12.5) [1]	3 (37.5) [3]	4 (25.0) [4]
感染症および寄生虫症	1 (25.0) [1]	2 (25.0) [2]	2 (25.0) [2]	4 (25.0) [4]
上咽頭炎	1 (25.0) [1]	2 (25.0) [2]	2 (25.0) [2]	4 (25.0) [4]
神経系障害	2 (50.0) [2]	3 (37.5) [3]	3 (37.5) [3]	6 (37.5) [6]
頭痛	2 (50.0) [2]	2 (25.0) [2]	3 (37.5) [3]	5 (31.3) [5]

PT=preferred term; RLZ=rozanolixizumab; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Data source: Table 5.2

表 1.2-17　SOC 及び PT 別の有害事象（全ロザノリキシズマブ群で発現例数 2 例以上）：白人被験者−SS

SOC PT	Placebo Total N=6 n (%) [#]	RLZ 4mg/kg N=5 n (%) [#]	RLZ 7mg/kg N=6 n (%) [#]	RLZ 10mg/kg N=6 n (%) [#]	RLZ Total N=17 n (%) [#]
Any TEAE	4 (66.7) [7]	3 (60.0) [3]	5 (83.3) [28]	5 (83.3) [26]	13 (76.5) [57]
胃腸障害	0	0	2 (33.3) [2]	1 (16.7) [4]	3 (17.6) [6]
悪心	0	0	1 (16.7) [1]	1 (16.7) [1]	2 (11.8) [2]
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	5 (83.3) [11]	3 (50.0) [5]	8 (47.1) [16]
注入部位紅斑	0	0	4 (66.7) [5]	2 (33.3) [2]	6 (35.3) [7]
疼痛	0	0	2 (33.3) [2]	0	2 (11.8) [2]
感染症および寄生虫症	1 (16.7) [1]	2 (40.0) [2]	0	1 (16.7) [1]	3 (17.6) [3]
上気道感染	0	1 (20.0) [1]	0	1 (16.7) [1]	2 (11.8) [2]
筋骨格系および結合組織障害	2 (33.3) [2]	0	1 (16.7) [1]	3 (50.0) [4]	4 (23.5) [5]
筋肉痛	0	0	0	2 (33.3) [2]	2 (11.8) [2]
神経系障害	1 (16.7) [2]	0	4 (66.7) [7]	4 (66.7) [6]	8 (47.1) [13]
頭痛	1 (16.7) [2]	0	3 (50.0) [5]	4 (66.7) [6]	7 (41.2) [11]
皮膚および皮下組織障害	0	1 (20.0) [1]	1 (16.7) [1]	1 (16.7) [1]	3 (17.6) [3]
多汗症	0	0	1 (16.7) [1]	1 (16.7) [1]	2 (11.8) [2]

PT=preferred term; RLZ=rozanolixizumab; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Data source: Table 5.2

1.2.6.2.3　治験薬と関連ありと判断された有害事象

全ロザノリキシズマブ群で 2 例以上に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE（SS）を SOC 及び PT 別に、それぞれ表 1.2-18（日本人）、表 1.2-19（中国人）及び表 1.2-20（白人）に示した。

全被験者のうち、ロザノリキシズマブ群 32 例（65.3%）、プラセボ群 7 例（43.8%）に治験薬と関連ありと判断された TEAE が発現した。多く認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE（PT）は、頭痛［15 例（30.6%）］、注入部位紅斑［14 例（28.6%）］、悪心、浮動性めまい及び上咽頭炎［各 4 例（8.2%）］であった（UP0060 試験 CSR Table 5.6）。

日本人、中国人及び白人被験者の各用量群の治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現率の傾向は、それぞれの民族群の各用量群で多く認められた TEAE の傾向と同様であった。

表 1.2-18　SOC 及び PT 別の治験薬と関連ありと判断された有害事象（全ロザノリキシズマブ群で発現例数 2 例以上）：日本人被験者−SS

SOC PT	Placebo Total N=6 n (%) [#]	RLZ 4mg/kg N=4 n (%) [#]	RLZ 7mg/kg N=6 n (%) [#]	RLZ 10mg/kg N=6 n (%) [#]	RLZ Total N=16 n (%) [#]
Any TEAE	3 (50.0) [8]	0	5 (83.3) [11]	5 (83.3) [12]	10 (62.5) [23]
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33.3) [3]	0	3 (50.0) [3]	4 (66.7) [6]	7 (43.8) [9]
注入部位紅斑	1 (16.7) [1]	0	2 (33.3) [2]	2 (33.3) [2]	4 (25.0) [4]
注入部位反応	0	0	1 (16.7) [1]	2 (33.3) [2]	3 (18.8) [3]
神経系障害	2 (33.3) [3]	0	4 (66.7) [5]	1 (16.7) [3]	5 (31.3) [8]
頭痛	1 (16.7) [2]	0	3 (50.0) [3]	1 (16.7) [1]	4 (25.0) [4]
浮動性めまい	1 (16.7) [1]	0	2 (33.3) [2]	1 (16.7) [2]	3 (18.8) [4]
胃腸障害	1 (16.7) [2]	0	1 (16.7) [1]	1 (16.7) [1]	2 (12.5) [2]
悪心	1 (16.7) [1]	0	1 (16.7) [1]	1 (16.7) [1]	2 (12.5) [2]

PT=preferred term; RLZ=rozanolixizumab; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Data source: Table 5.6

表 1.2-19　SOC 及び PT 別の治験薬と関連ありと判断された有害事象（全ロザノリキシズマブ群で発現例数 2 例以上）：中国人被験者−SS

SOC PT	Placebo Total N=4 n (%) [#]	RLZ 7mg/kg N=8 n (%) [#]	RLZ 10mg/kg N=8 n (%) [#]	RLZ Total N=16 n (%) [#]
Any TEAE	2 (50.0) [4]	4 (50.0) [8]	7 (87.5) [14]	11 (68.8) [22]
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (25.0) [2]	4 (50.0) [5]	6 (37.5) [7]
注入部位紅斑	0	1 (12.5) [1]	3 (37.5) [3]	4 (25.0) [4]
神経系障害	2 (50.0) [2]	2 (25.0) [2]	3 (37.5) [3]	5 (31.3) [5]
頭痛	2 (50.0) [2]	1 (12.5) [1]	3 (37.5) [3]	4 (25.0) [4]
感染症および寄生虫症	1 (25.0) [1]	2 (25.0) [2]	1 (12.5) [1]	3 (18.8) [3]
上咽頭炎	1 (25.0) [1]	2 (25.0) [2]	1 (12.5) [1]	3 (18.8) [3]
胃腸障害	0	0	2 (25.0) [5]	2 (12.5) [5]
下痢	0	0	2 (25.0) [2]	2 (12.5) [2]

PT=preferred term; RLZ=rozanolixizumab; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Data source: Table 5.6

表 1.2-20　SOC 及び PT 別の治験薬と関連ありと判断された有害事象（全ロザノリキシズマブ群で発現例数 2 例以上）：白人被験者−SS

SOC PT	Placebo Total N=6 n (%) [#]	RLZ 4mg/kg N=5 n (%) [#]	RLZ 7mg/kg N=6 n (%) [#]	RLZ 10mg/kg N=6 n (%) [#]	RLZ Total N=17 n (%) [#]
Any TEAE	2 (33.3) [3]	1 (20.0) [1]	5 (83.3) [21]	5 (83.3) [17]	11 (64.7) [39]
神経系障害	1 (16.7) [2]	0	4 (66.7) [5]	4 (66.7) [6]	8 (47.1) [11]
頭痛	1 (16.7) [2]	0	3 (50.0) [3]	4 (66.7) [6]	7 (41.2) [9]
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	4 (66.7) [10]	3 (50.0) [3]	7 (41.2) [13]
注入部位紅斑	0	0	4 (66.7) [5]	2 (33.3) [2]	6 (35.3) [7]
疼痛	0	0	2 (33.3) [2]	0	2 (11.8) [2]
胃腸障害	0	0	2 (33.3) [2]	1 (16.7) [4]	3 (17.6) [6]
悪心	0	0	1 (16.7) [1]	1 (16.7) [1]	2 (11.8) [2]
皮膚および皮下組織障害	0	1 (20.0) [1]	1 (16.7) [1]	1 (16.7) [1]	3 (17.6) [3]
多汗症	0	0	1 (16.7) [1]	1 (16.7) [1]	2 (11.8) [2]

PT=preferred term; RLZ=rozanolixizumab; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Data source: Table 5.6

1.2.6.2.4　重症度別の有害事象

本試験では、高度の TEAE は認められなかった（UP0060 試験 CSR Table 5.5）。

ロザノリキシズマブ投与の日本人被験者では、軽度の TEAE の割合が高かったが（中等度 12.5%に対し 62.5%）、ロザノリキシズマブ投与の白人被験者では中等度の TEAE の割合が高かった（軽度 17.6%に対し 58.8%）（UP0060 試験 CSR Table 5.5）。

ロザノリキシズマブ投与の中国人被験者では、軽度及び中等度の TEAE の割合は同程度であったが（軽度：37.5%、中等度：43.8%）、白人被験者では中等度の TEAE の割合が高かった（UP0060 試験 CSR Table 5.5）。

1.2.6.2.5　死亡

本試験では、死亡は認められなかった（UP0060 試験 CSR Table 5.9）。

1.2.6.2.6　重篤な有害事象

本試験では、重篤な TEAE は認められなかった（UP0060 試験 CSR Table 5.3、Table 5.7）。

1.2.6.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

本試験では、治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（UP0060 試験 CSR Table 5.1）。

1.2.6.2.8　注目すべき有害事象

本試験では、Hy's law に該当する可能性がある事象（ALT 又は AST が基準範囲上限値の 3 倍以上、かつ総ビリルビンが基準範囲上限値の 2 倍以上であるが ALP が基準範囲上限値の 2 倍未満で、他に生化学的異常を説明することができない場合と定義する）を注目すべき AE とした。

本試験では、注目すべき TEAE は認められなかった（UP0060 試験 CSR Table 5.10）。

1.2.6.2.9　モニタリングすべき有害事象

本試験では、高度の頭痛、中等度から高度の下痢、中等度から高度の腹痛、及び中等度から高度の嘔吐をモニタリングすべき AE として定義した。

本試験では、3 例に 4 件のモニタリングすべき TEAE が認められ、いずれもロザノリキシズマブ 10mg/kg 群であった。内訳は、嘔吐及び下痢が白人被験者に 1 例、下痢及び腹痛が中国人被験者に各 1 例で、いずれも中等度であった。発現したモニタリングすべき TEAE はいずれも消失した（UP0060 試験 CSR Table 5.11、Listing 7.1）。

1.2.6.2.10　その他の安全性評価項目

1.2.6.2.10.1　臨床検査値

（1）　血液学的検査

血液学的検査値（平均値）は、いずれの民族及び用量群でも、試験期間を通して基準範囲内であり、治験薬投与後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（UP0060 試験 CSR Table 6.1.1、Listing 8.1）。

（2）　血液生化学検査

血液生化学検査値（平均値）は、いずれの民族及び用量群でも、試験期間を通して基準範囲内であり、治験薬投与後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（UP0060 試験 CSR Table 6.1.2、Listing 8.2）。

（3）　尿検査

尿検査値は、いずれの民族及び用量群でも、治験薬投与後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（UP0060 試験 CSR Listing 8.3）。

（4）　探索的安全性評価項目

総蛋白、アルブミン、α1 グロブリン及び β2 グロブリンは、いずれの民族及び用量群でも、試験期間を通して基準範囲内であり、治験薬投与後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（UP0060 試験 CSR Table 6.1.3、Listing 8.3）。

1.2.6.2.10.2　バイタルサイン

全体で、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）の測定値（平均値）は基準範囲内を維持した。民族又は用量群間で、バイタルサインに治験薬投与に関連した差は認められなかった（UP0060 試験 CSR Table 7.1、Listing 9.1）。

1.2.6.2.10.3　12 誘導心電図

全体で、12 誘導心電図検査の結果（平均値）は、試験期間を通して基準範囲内を維持した。民族又は用量群間で、治験薬投与に関連した差は認められず、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認められなかった（UP0060 試験 CSR Table 8.1、Table 8.3）。

1.2.6.2.10.4　身体所見

本試験では、臨床的に重要な身体所見の異常は報告されなかった（UP0060 試験 CSR Listing 9.4）。

1.2.7　結論

本ブリッジング試験の目的は達成され、以下の結論が得られた。

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 4mg/kg、7mg/kg 及び 10mg/kg を単回 SC 投与した時の忍容性はおおむね良好で、安全性プロファイルは許容可能であった。

全民族群のロザノリキシズマブ 4mg/kg、7mg/kg 及び 10mg/kg で認められた PK プロファイル及び PK パラメータは予測可能であった。

ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群では、白人被験者と比較して日本人及び中国人被験者で、体重の低さ及び実際の投与量を反映し、曝露量が小さかった。ロザノリキシズマブは、非線形性の PK を示した。日本人及び白人被験者の体重又は用量で標準化した曝露量は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群共に同程度であった。中国人及び白人被験者の曝露量は、ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群では同程度であったが、7mg/kg 群では中国人被験者で小さかった。

日本人、中国人及び白人被験者にロザノリキシズマブを投与した時、総 IgG 及び各 IgG サブクラス濃度は、用量依存的に低下した。

全体として、アルブミン（平均値）は、試験期間を通して基準範囲内であり、治験薬投与後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。

2. 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

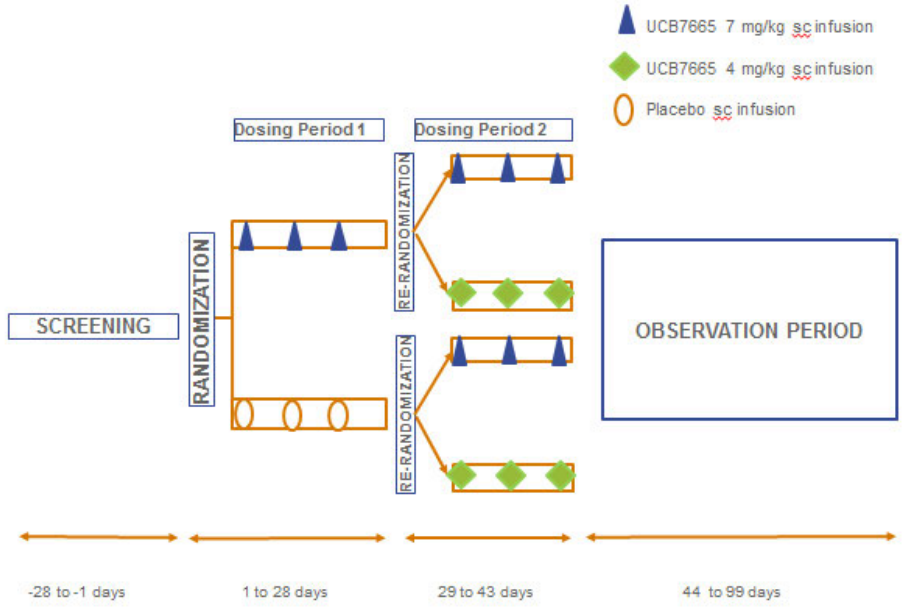
2.1 MG0002 試験［中等度から重度の重症筋無力症患者を対象に、ロザノリキシズマブの安全性、忍容性及び有効性を検討する第 IIa 相、多施設共同、無作為化、被験者及び治験責任医師盲検、プラセボ対照、連続投与試験］（5.3.5.1.1：評価資料）

2.1.1 試験方法の概略

本試験の試験方法の概略を表 2.1-1 に示した。

表 2.1-1　試験方法の概略：MG0002 試験

項目	内容
標題	中等度から重度の重症筋無力症患者を対象に、ロザノリキシズマブの安全性、忍容性及び有効性を検討する第 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、連続投与試験
開発の相	第 IIa 相
目的	主要目的： ・ 中等度から重度に分類される全身型重症筋無力症（gMG）患者に、ロザノリキシズマブを間欠投与した時の臨床的有効性を評価する 副次目的： ・ ロザノリキシズマブの gMG 患者に対する臨床効果を評価し、後続の試験で間欠投与、又はより長期間の投与のいずれかを選択するためのデータを収集する ・ 重症筋無力症（MG）患者にロザノリキシズマブを皮下（SC）投与した時の安全性及び忍容性を評価する ・ 血清中総免疫グロブリン（Ig）G 濃度を測定し、ロザノリキシズマブの効果を評価する 探索目的： ・ ロザノリキシズマブが血清中 MG 特異的自己抗体濃度［抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ（MuSK）／抗アセチルコリン受容体（AChR）］に及ぼす影響を評価する ・ ロザノリキシズマブが IgG サブクラス、IgM、IgA 及び IgE 濃度、並びに血清中及び血漿中補体濃度に及ぼす影響を評価する ・ 全被験者を対象に、ロザノリキシズマブが B 細胞活性化因子（BAFF）及びサイトカインに及ぼす影響を評価する ・ インフュージョンリアクションを発現した被験者を対象に、ロザノリキシズマブがサイトカインに及ぼす影響を評価する ・ 抗薬物抗体（ADA）の発現を、免疫原性及び薬物動態（PK）／薬力学（PD）の観点から評価する ・ 部分集団を対象に、ロザノリキシズマブが神経筋伝達の臨床電気生理学的パラメータに及ぼす影響を評価する ・ ロザノリキシズマブを SC 投与した時の血漿中ロザノリキシズマブ濃度を評価する ・ 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を対象に、ロザノリキシズマブが安全性の血中バイオマーカー［S100 カルシウム結合蛋白 B（S100B）、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、トリプターゼ、セロトニン等］に及ぼす影響を評価する ・ ロザノリキシズマブが抗破傷風及びインフルエンザ A 型ウイルス特異的 IgG 抗体価に及ぼす影響を評価する ・ 病因、疾患の進行及び治療効果に関連する末梢血中バイオマーカーを評価する ・ 分子的病因、疾患の進行及び治療法を解明するため、MG のゲノム構成要素を評価する（任意のゲノム解析サブ試験の参加に同意した被験者のみを対象とした）
試験デザイン	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

項目	内容
試験方法	試験デザインの概要を下図に示す。  sc=subcutaneous; UCB7665=rozanolixizumab 本試験は、スクリーニング期間から観察期間まで最長約 18 週間（スクリーニング期間 1～28 日間、投与期間 6 週間及び観察期間 8 週間）で構成された。試験終了日は、最後の被験者の最終来院日又は訪問診療日と定義した。 スクリーニング期間：試験期間中に使用する併用薬を検討し、選択／除外基準に基づき被験者の適格性を確認した。 投与期間：約 4 週間の投与期間 1［Day 1～Day 28（Visit 2～8）］及びその後の約 2 週間の投与期間 2［Day 29～Day 43（Visit 9～14）］で構成された。 投与期間 1 スクリーニング期間完了後に適格と判断された被験者は、無作為化のため治験実施医療機関に来院した（Visit 2）。被験者はロザノリキシズマブ 7mg/kg 又はプラセボ投与に 1：1 の割合で無作為に割り付けられ、1 週間ごとに 3 回（Visit 2、4 及び 6）、約 30 分かけて SC 投与された。 投与期間 2 Visit 9 で安全性及び有効性評価を実施後、投与期間 1 でロザノリキシズマブ 7mg/kg 又はプラセボ投与に無作為に割り付けられた被験者は、それぞれロザノリキシズマブ 7 又は 4mg/kg 投与に 1：1 の割合で無作為に割り付けられ、1 週間ごとに 3 回（Visit 9、11 及び 13）、約 30 分かけて SC 投与された。 観察期間：全被験者を対象に治験薬の最終投与後 8 週間にわたって追跡調査を実施した。
対象	中等度から重度の gMG 患者
被験者数	計画例数：約 42 例 無作為化解析対象集団（RS）：43 例 安全性解析対象集団（SS）：43 例 最大の解析対象集団（FAS）：43 例 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：43 例 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：40 例 治験実施計画書に適合した薬力学解析対象集団（PD-PPS）：40 例
主な選択／除外基準	選択基準： ・　スクリーニング時に年齢が 18 歳以上の男性及び女性 ・　スクリーニング時に文書による詳細な記録（既往歴及び過去の評価）に基づき、MG と診断された者 ・　治験責任医師により、現時点の治療として免疫療法（免疫グロブリン静注療法／血漿交換療法）の対象と判断された者 ・　スクリーニング前に抗 AChR 抗体又は抗 MuSK 抗体が文書に記録された者

項目		内容
主な選択／除外基準（続き）		除外基準： ・ 眼筋型 MG のみを有する者 ・ スクリーニング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又は筋無力症クリーゼを有する者、又はその兆候を有する者 ・ ベースライン時に定量的重症筋無力症（QMG）スコアが 11 未満の者 ・ スクリーニング時に血清総 IgG が 6g/L 以下、又は好中球絶対数が 1500cells/mm^3 未満の者
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： ロザノリキシズマブ：バッチ番号[redacted] ロザノリキシズマブは、ゴム栓で施栓し、アルミニウム製オーバーシール及びフリップオフキャップで密封した 10mL の Type I ガラスバイアル入りの[redacted]製剤として供給された。投与前に希釈液（注射用水）4mL で調整することとした。調整後のバイアルの総容量は[redacted]mL で、ロザノリキシズマブが[redacted]mg/mL の濃度で含まれた。[redacted]mg のロザノリキシズマブ、[redacted]mM[redacted]、[redacted]mM[redacted]、[redacted]%[redacted]及び[redacted]w/v%[redacted]を含有し、pH は[redacted]であった。 対照薬： プラセボ：バッチ番号[redacted] 投与量及び投与方法： 投与期間 1 ではロザノリキシズマブ 7mg/kg 又はプラセボ、投与期間 2 ではロザノリキシズマブ 4 又は 7mg/kg を、それぞれ 1 週間ごとに 3 回 SC 投与した。
試験期間		最長試験期間：約 18 週間 ・ スクリーニング期間：1～28 日間 ・ 投与期間：6 週間 ・ 観察期間：8 週間
評価項目	有効性	主要評価項目 ・ Day 29（Visit 9）の QMG スコアのベースラインからの変化量 副次評価項目 ・ Day 29（Visit 9）の Myasthenia Gravis Composite（MG-C）総スコアのベースラインからの変化量 ・ Day 29（Visit 9）の重症筋無力症-日常生活動作（MG-ADL）総スコアのベースラインからの変化量 その他の評価項目（投与期間及び観察期間の各評価時点） ・ QMG 総スコア及びベースラインからの変化量 ・ QMG 総スコアのレスポンダー（ベースラインから 3.0 ポイント以上の改善） ・ MG-C 総スコア及びベースラインからの変化量 ・ MG-C 総スコアのレスポンダー（ベースラインから 3.0 ポイント以上の改善） ・ MG-ADL 総スコア及びベースラインからの変化量 ・ MG-ADL 総スコアのレスポンダー（ベースラインから 3.0 ポイント以上の改善） ・ 米国重症筋無力症研究財団（MGFA）臨床分類 ・ MG の筋力低下及び易疲労感スコア及びベースラインからの変化量 ・ 疲労度スコア及びベースラインからの変化量 ・ Myasthenia Gravis Impairment Index（MGII）スコア及びベースラインからの変化量 ・ MGII（眼筋領域）のサブスコア及びベースラインからの変化量 ・ MGII（全身領域）のサブスコア及びベースラインからの変化量 ・ Day 29（Visit 9）のジッター［単線維筋電図（SFEMG）］における normal fiber pair の割合のベースラインからの変化量（本測定に同意した被験者のみ） ・ Day 29（Visit 9）のジッター（SFEMG）における電位間隔（interpotential interval）の mean consecutive difference のベースラインからの変化量（本測定に同意した被験者のみ） ・ 臨床的に意味のある改善と定義したジッター（SFEMG）における mean consecutive difference の 9μs 以上の減少

項目		内容
評価項目（続き）	安全性	・ 治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE） ・ 治験薬の投与中止に至った TEAE ・ 投与期間及び観察期間の各評価時点のバイタルサイン（収縮期血圧及び拡張期血圧、体温、脈拍数、呼吸数、及び体重）の測定値及びベースラインからの変化量 ・ 投与期間及び観察期間の各評価時点の 12 誘導心電図の測定値及びベースラインからの変化量 ・ 投与期間及び観察期間の各評価時点の臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）及びベースラインからの変化量 ・ 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を対象とした、探索的安全性バイオマーカーのベースラインからの変化量（S100B、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、トリプターゼ、セロトニン等）
	PK	投与期間及び観察期間の各評価時点の血漿中ロザノリキシズマブ濃度
	PD	・ 試験期間中の血清中総 IgG 濃度の最小値並びにベースラインからの低下量及び低下率の最大値 ・ 投与期間及び観察期間の各評価時点の血清中総 IgG 濃度並びにベースラインからの変化量及び変化率 ・ 投与期間及び観察期間の各評価時点の血清中 IgG サブクラス濃度並びにベースラインからの変化量及び変化率 ・ 投与期間及び観察期間の各評価時点の血清中 MG 特異的自己抗体濃度（抗 MuSK／抗 AChR）のベースラインからの変化量
	免疫学的評価	・ 投与期間及び観察期間の各評価時点の血清中 Ig（総 IgA、IgE 及び IgM）濃度のベースラインからの変化量 ・ Visit 2 の投与前並びに投与期間及び観察期間の各評価時点（投与後 4 時間）の血清中補体濃度（C3 及び C4）並びに血漿中補体濃度（C3a 及び C5a）のベースラインからの変化量 ・ ADA（抗ロザノリキシズマブ抗体）アッセイ（陰性又は陽性）、並びに投与期間及び観察期間の各評価時点の相対質量単位での ADA のベースラインからの変化量又は ADA 陽性が確認された試料のタイター ・ 血清 BAFF 値のベースラインからの変化量 ・ 投与期間及び観察期間の各評価時点の投与前及び投与後（投与後にインフュージョンリアクションを発現した被験者のみ）のサイトカインのベースラインからの変化量 ・ 抗破傷風及びインフルエンザ A 型ウイルス特異的 IgG 抗体のベースラインからの変化量 ・ 作用機序、疾患活性、治療反応及び臨床転帰に関連する探索的バイオマーカーのベースラインからの変化量
統計解析方法		解析対象集団の定義： RS：Visit 2 で無作為化されたすべての被験者 SS：RS のうち、治験薬の投与を受けたすべての被験者 FAS：SS のうち、ベースライン及び投与期間 1［Day 29（Visit 9）までの期間］のベースライン後の QMG の測定値を有する被験者 PK-PPS：FAS のうち、血漿中ロザノリキシズマブ濃度に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者 PPS：FAS のうち、有効性の主要評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者 PD-PPS：FAS のうち、血清中総 IgG 濃度及び IgG サブクラス濃度に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者 有効性： FAS を有効性の主要な解析対象集団とした。主要評価項目の解析では、PPS を対象に主解析と同様の解析を繰り返した。 <u>主要評価項目</u> Day 29（Visit 9）でのロザノリキシズマブ 7mg/kg のプラセボに対する優越性を検証するため、片側仮説検定を実施した。帰無仮説は、QMG スコアのベースラインからの変化量（平均値）がロザノリキシズマブ 7mg/kg 群≥プラセボ群、対立仮説はロザノリキシズマブ 7mg/kg<プラセボ群とした。FAS を対象とした主要評価項目の主解析は、週（カテゴリー効果）、投与群、QMG スコアのベースライン値、投与群と週の間の交互作用を含む反復測定

項目	内容
統計解析方法（続き）	混合効果モデル共分散分析を用いて解析した。本モデルは、被験者をランダム効果とした無構造の共分散パターンを用いた。Day 29（Visit 9）の QMG 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値を投与群別に、最小二乗平均値の群間差（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群−プラセボ群）、p 値及び片側 95%信頼区間（CI）と共に示した。 変数の欠測が主解析に及ぼす影響を評価するため、異なる感度分析を実施した。一方の感度分析は、主解析と同様の方法で実施したが、FAS の代わりに PPS を対象とした。更に、FAS を対象に Last Observation Carried Forward 法で欠測値をベースライン後の最後の測定値で補完したデータセットを用いて解析した。 副次評価項目 副次評価項目は、主要評価項目と同様の方法で、反復測定混合効果モデル共分散分析を用いて解析した。 中間解析 本試験では 3 回の中間解析を実施した。 1 回目の中間解析は、約 20 例の被験者が Day 29（Visit 9）を完了した時点で行い、無益性を評価した。2 回目の中間解析は、約 20 例の被験者が 6 回の SC 投与を受け、Day 57（Visit 16）を完了した時点で行い、安全性を評価した。3 回目の中間解析は、すべての被験者が Day 29（Visit 9）を完了した時点で行い、主要評価項目及び副次評価項目について解析した。 事後解析 3 回目の中間解析の結果に基づき、統計解析計画書で規定していない追加解析を実施し、特定の被験者集団での有効性を更に検討した。検討した部分集団を以下に示した。 ・ 地域：欧州、北米 ・ 罹病期間：中央値以下、中央値超 ・ ベースライン時の MGFA 臨床分類：クラス II、クラス III 及び IV ・ ベースライン時の胸腺摘出の手術歴の有無 ・ IgG 濃度低下量：小さい［中央値（−65.26g/L）以下］、大きい［中央値（−65.26g/L）超］ PD： PD 解析は FAS を対象とし、血清中総 IgG 濃度及び IgG サブクラス濃度のみ PD-PPS を対象とした。 血清中総 IgG 濃度、IgG サブクラス濃度及び血清中 MG 特異的自己抗体濃度（抗 MuSK／抗 AChR）を、ベースラインからの変化量及び変化率と共に投与群及び評価時点別に一覧に示し、要約統計量（被験者数、算術平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値）を算出した。また、血清中総 IgG 濃度のベースラインからの最大低下量及び低下率を一覧に示し、投与群別に要約した。 免疫学的評価： 免疫学的評価項目の解析は SS を対象とした。Ig（IgE、IgA 及び IgM）濃度、血清中補体濃度（C3 及び C4）及び血漿中補体濃度（C3a 及び C5a）、血清 BAFF 値、サイトカイン、並びに抗破傷風及びインフルエンザ A 型ウイルス特異的 IgG 抗体価を、ベースラインからの変化量と共に投与群及び評価時点別に一覧に示し、要約統計量（被験者数、算術平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値）を算出した。サイトカインは全被験者及びインフュージョンリアクションを発現した被験者を対象に、抗破傷風及びインフルエンザ A 型ウイルス特異的 IgG 抗体価はインフュージョンリアクションを発現した被験者を対象に集計することとした。各評価時点の抗ロザノリキシズマブ抗体のデータを要約し、ADA 陽性率を算出した。 安全性： 安全性の解析は SS を対象とした。投与期間、投与群及び被験者別に一覧に示し、投与期間及び投与群別に集計した。 同意取得時から試験終了時までの有害事象（AE）を記録した。治験薬投与開始から最終投与後 8 週間までに発現した AE を TEAE と判断した。
治験責任医師	21 名
治験実施医療機関	21 医療機関（ベルギー、チェコ、デンマーク、ドイツ、スペイン、カナダ及び米国）
公表文献	なし
治験実施期間	2017 年 5 月～2018 年 8 月

2.1.2 被験者の構成

2.1.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳（RS）を表 2.1-2 に示した。

43 例が無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた。投与期間 1 では、21 例がロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に、22 例がプラセボ群に割り付けられた。被験者は、4 週間（Day 1～Day 28）の間に治験薬を 1 週間ごとに 3 回投与された。

投与期間 1 のロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 21 例中 20 例が再度無作為化され、投与期間 2 を開始した（ロザノリキシズマブ 7mg/kg-4mg/kg 群 10 例、ロザノリキシズマブ 7mg/kg-7mg/kg 群 10 例）。投与期間 1 のプラセボ群全 22 例が再度無作為化され、投与期間 2 を開始した（プラセボ-ロザノリキシズマブ 4mg/kg 群 11 例、プラセボ-ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 11 例）。投与期間 2 では、被験者は 2 週間（Day 29～Day 43）の間に治験薬を 1 週間ごとに 3 回投与された。全被験者で治験薬最終投与後 8 週間の追跡調査が実施された。

表 2.1-2 被験者の内訳−RS

Disposition	Dosing Period 1 Treatment Groups		Dosing Period 2 Treatment Groups [a]				All Subjects N=43 n (%)
	Placebo N=22 n (%)	Rozanolixizumab 7mg/kg N=21 n (%)	Placebo - Rozanolixizumab 7mg/kg N=11 n (%)	Placebo - Rozanolixizumab 4mg/kg N=11 n (%)	Rozanolixizumab 7mg/kg-7mg/kg N=10 n (%)	Rozanolixizumab 7mg/kg-4mg/kg N=10 n (%)	
Dosing Period 1							
Started Dosing Period 1	22 (100)	21 (100)	11 (100)	11 (100)	10 (100)	10 (100)	43 (100)
Completed Dosing Period 1	22 (100)	21 (100)	11 (100)	11 (100)	10 (100)	10 (100)	43 (100)
Discontinued Dosing Period 1	0	0	0	0	0	0	0
Primary reason for discontinuation							
AE	0	0	0	0	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	0
Transition between Dosing Period 1 and Dosing Period 2							
Started Dosing Period 1	22 (100)	21 (100)	11 (100)	11 (100)	10 (100)	10 (100)	43 (100)
Completed Dosing Period 1 but did not start Dosing Period 2	0	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (2.3)
Discontinued after Dosing Period 1	0	1 (4.8) [a]	0	0	0	0	1 (2.3) [b]
Primary reason for discontinuation							
AE	0	1 (4.8) [a]	0	0	0	0	1 (2.3) [b]
Lack of efficacy	0	0	0	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	0
Dosing Period 2							
Started Dosing Period 2	22 (100)	20 (95.2)	11 (100)	11 (100)	10 (100)	10 (100)	42 (97.7)
Completed Dosing Period 2	22 (100)	20 (95.2)	8 (72.7)	11 (100)	10 (100)	10 (100)	39 (90.7)
Discontinued Dosing Period 2	0	0	3 (27.3) [a]	0	0	0	3 (7.0) [b]

表 2.1-2 被験者の内訳−RS（続き）

Disposition	Dosing Period 1 Treatment Groups		Dosing Period 2 Treatment Groups [a]				All Subjects N=43 n (%)
	Placebo N=22 n (%)	Rozanolixizumab 7mg/kg N=21 n (%)	Placebo - Rozanolixizumab 7mg/kg N=11 n (%)	Placebo - Rozanolixizumab 4mg/kg N=11 n (%)	Rozanolixizumab 7mg/kg-7mg/kg N=10 n (%)	Rozanolixizumab 7mg/kg-4mg/kg N=10 n (%)	
Primary reason for discontinuation							
AE	0	0	3 (27.3) [a]	0	0	0	3 (7.0) [b]
Lack of efficacy	0	0	0	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	0
Observation Period							
Started Observation Period	22 (100)	21 (100)	11 (100)	11 (100)	10 (100)	10 (100)	43 (100)
Completed Observation Period	22 (100)	21 (100)	11 (100)	11 (100)	9 (90.0)	10 (100)	42 (97.7)
Discontinued Observation Period	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (2.3)
Primary reason for discontinuation							
AE	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (2.3)
Lack of efficacy	0	0	0	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	0

AE=adverse event; IMP=investigational medicinal product; RS=Randomized Set

Note: Started study was defined as all subjects who received IMP. Completed study included those subjects who had a completed status in the study termination case report form.

Note: Started Dosing Period 1 was defined as all subjects who received IMP. Completed Dosing Period 1 included those subjects who had completed assessments scheduled prior to the first IMP of Dosing Period 2/Day 29.

Note: Started Dosing Period 2 was defined as having received treatment at the start of Dosing Period 2/Day 29. Completed Dosing Period 2 included those subjects who had completed assessments on Observation Period/Day 50.

Note: Started Observation Period was defined as having assessments on Observation Period/Day 50. Completed Observation Period included those subjects who had a completed status in the study termination case report form.

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

b Discontinued treatment but continued with the Observation Period.

Source: Table 1.3

2.1.3　被験者背景

2.1.3.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性（RS）を表 2.1-3 に示した。

全被験者の平均年齢（標準偏差）は、51.9（15.1）歳（中央値：51.0 歳、範囲：25～81 歳）であった。被験者のほとんどが女性［27 例（62.8%）］で、白人［39 例（90.7%）］及び非ヒスパニック又は非ラテン系［41 例（95.3%）］であった。平均体重、身長及び体格指数はそれぞれ、87.13kg、167.07cm 及び 31.32kg/m^2 であった。平均年齢（標準偏差）が、ロザノリキシズマブ 7mg/kg-7mg/kg 群で 47.9（16.0）歳（中央値 40.0 歳）と他の投与群と比較してわずかに低かったことを除き、人口統計学的特性に投与群間で大きな差はなかった。

表 2.1-3 人口統計学的特性–RS

Variable Statistic	Dosing Period 1		Dosing Period 2				All Subjects
	Placebo N=22	Rozanolixizumab 7mg/kg N=21	Placebo - Rozanolixizumab 7mg/kg N=11	Placebo - Rozanolixizumab 4mg/kg N=11	Rozanolixizumab 7mg/kg-7mg/kg N=10	Rozanolixizumab 7mg/kg-4mg/kg N=10	N=43
Age (years)							
Mean (SD)	53.3 (15.7)	50.5 (14.7)	52.1 (14.4)	54.5 (17.5)	47.9 (16.0)	52.0 (14.2)	51.9 (15.1)
Median	53.5	49.0	53.0	54.0	40.0	51.0	51.0
Min, max	25, 78	30, 81	27, 74	25, 78	30, 81	30, 72	25, 81
Gender, n (%)							
Male	8 (36.4)	8 (38.1)	5 (45.5)	3 (27.3)	4 (40.0)	4 (40.0)	16 (37.2)
Female	14 (63.6)	13 (61.9)	6 (54.5)	8 (72.7)	6 (60.0)	6 (60.0)	27 (62.8)
Weight (kg)							
Mean (SD)	86.09 (21.35)	88.21 (19.97)	85.89 (16.35)	86.28 (26.26)	85.27 (24.31)	87.94 (13.06)	87.13 (20.47)
Median	84.80	92.50	86.60	80.50	93.35	86.75	88.00
Min, max	42.5, 135.9	50.0, 120.4	62.3, 117.7	42.5, 135.9	50.0, 119.6	68.0, 109.8	42.5, 135.9
Height (cm)							
Mean (SD)	166.42 (10.33)	167.74 (8.25)	168.07 (10.97)	164.77 (9.89)	167.55 (10.73)	168.11 (5.96)	167.07 (9.28)
Median	167.50	169.00	170.00	166.00	166.50	170.00	168.00
Min, max	147.3, 187.8	155.0, 187.0	148.0, 187.8	147.3, 178.0	155.0, 187.0	160.0, 176.0	147.3, 187.8
BMI (kg/m^2)							
Mean (SD)	31.27 (8.29)	31.37 (7.13)	30.99 (8.29)	31.55 (8.70)	30.28 (8.23)	31.23 (5.20)	31.32 (7.66)
Median	29.20	30.60	28.70	29.20	30.40	30.90	30.50
Min, max	18.4, 47.1	19.3, 45.4	20.3, 44.8	18.4, 47.1	19.3, 45.4	23.5, 39.8	18.4, 47.1
Racial group, n (%)							
American Indian/ Alaskan native	0	0	0	0	0	0	0
Asian	1 (4.5)	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (2.3)
Black	1 (4.5)	1 (4.8)	0	1 (9.1)	1 (10.0)	0	2 (4.7)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0	0
White	19 (86.4)	20 (95.2)	11 (100)	8 (72.7)	9 (90.0)	10 (100)	39 (90.7)
Other/mixed	1 (4.5)	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (2.3)
Ethnicity, n (%)							
Hispanic or Latino	1 (4.5)	1 (4.8)	0	1 (9.1)	0	1 (10.0)	2 (4.7)
Not Hispanic or Latino	21 (95.5)	20 (95.2)	11 (100)	10 (90.9)	10 (100)	9 (90.0)	41 (95.3)

表 2.1-3 人口統計学的特性–RS（続き）

Variable Statistic	Dosing Period 1		Dosing Period 2				All Subjects N=43
	Placebo N=22	Rozanolixizumab 7mg/kg N=21	Placebo - Rozanolixizumab 7mg/kg N=11	Placebo - Rozanolixizumab 4mg/kg N=11	Rozanolixizumab 7mg/kg-7mg/kg N=10	Rozanolixizumab 7mg/kg-4mg/kg N=10	
Countries, n (%)							
Belgium	4 (18.2)	6 (28.6)	2 (18.2)	2 (18.2)	3 (30.0)	3 (30.0)	10 (23.3)
Czech Republic	0	2 (9.5)	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (4.7)
Denmark	6 (27.3)	1 (4.8)	2 (18.2)	4 (36.4)	0	1 (10.0)	7 (16.3)
Germany	2 (9.1)	1 (4.8)	1 (9.1)	1 (9.1)	0	1 (10.0)	3 (7.0)
Spain	1 (4.5)	0	1 (9.1)	0	0	0	1 (2.3)
Canada	6 (27.3)	5 (23.8)	3 (27.3)	3 (27.3)	3 (30.0)	2 (20.0)	11 (25.6)
USA	3 (13.6)	6 (28.6)	2 (18.2)	1 (9.1)	3 (30.0)	2 (20.0)	9 (20.9)

BMI=body mass index; max=maximum; Min=minimum; RS=Randomized Set; SD=standard deviation

Source: Table 2.1

2.1.3.2　疾患特性

ベースラインの疾患特性（RS）を表 2.1-4 に示した。

本試験に組み入れられた被験者のほとんどは、ベースライン時の MGFA 臨床分類がクラス III［21 例（48.8%）］又はクラス II［19 例（44.2%）］であり、クラス IV は 3 例（7.0%）であった。約半数の被験者がベースライン時に胸腺摘出の手術歴を有していた［21 例（48.8%）］。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が、投与期間 2 のロザノリキシズマブ 7mg/kg-7mg/kg 群で MGFA 臨床分類クラス II が 7 例（70.0%）で、他の各投与群［範囲：2 例（20.0%）～5 例（45.5%）］と比較して最も重症度が低かった。また、プラセボ-ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群では、ベースライン時に胸腺摘出の手術歴を有する被験者［4 例（36.4%）］が手術歴を有さない被験者［7 例（63.6%）］よりも少なかった。

部分集団間のベースラインの疾患特性は、MGFA 臨床分類が地域別の部分集団間で異なることを除き、おおむね均一であった。欧州ではクラス III の被験者が最も多く（60.9%）、クラス II の被験者が 26.1%、クラス IV の被験者が 13.0%であったのに対し、北米ではクラス II の被験者が最も多く（65.0%）、クラス III は 35.0%で、クラス IV の被験者はいなかった［MG0002 試験治験総括報告書（CSR）Ad-hoc Table 2.2.1～Ad-hoc Table 2.2.5］。

表 2.1-4　ベースラインの疾患特性–RS

Variable	Dosing Period 1		Dosing Period 2				All Subjects N=43 n (%)
	Placebo N=22 n (%)	Rozanolixizumab 7mg/kg N=21 n (%)	Placebo - Rozanolixizumab 7mg/kg N=11 n (%)	Placebo - Rozanolixizumab 4mg/kg N=11 n (%)	Rozanolixizumab 7mg/kg-7mg/kg N=10 n (%)	Rozanolixizumab 7mg/kg-4mg/kg N=10 n (%)	
MGFA Clinical Classification at Baseline							
Class II	9 (40.9)	10 (47.6)	4 (36.4)	5 (45.5)	7 (70.0)	2 (20.0)	19 (44.2)
Class III	12 (54.5)	9 (42.9)	7 (63.6)	5 (45.5)	3 (30.0)	6 (60.0)	21 (48.8)
Class IV	1 (4.5)	2 (9.5)	0	1 (9.1)	0	2 (20.0)	3 (7.0)
Thymectomy at Baseline							
Yes	10 (45.5)	11 (52.4)	4 (36.4)	6 (54.5)	5 (50.0)	6 (60.0)	21 (48.8)
No	12 (54.5)	10 (47.6)	7 (63.6)	5 (45.5)	5 (50.0)	4 (40.0)	22 (51.2)

MGFA=Myasthenia Gravis Foundation of America; RS=Randomized Set

Source: Table 2.2

2.1.4　有効性

本試験では被験者数が限られているため、特に事後解析では有効性の結果の解釈に注意が必要である。

2.1.4.1　主要評価項目

2.1.4.1.1　Day 29（Visit 9）の QMG 総スコアのベースラインからの変化量

Day 29（Visit 9）の QMG 総スコアのベースラインからの変化量（FAS）を表 2.1-5 に示した。

ベースライン時の QMG 総スコアの平均値（標準偏差）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 15.97（4.23）、プラセボ群で 15.36（3.63）であった（MG0002 試験 CSR Table 4.16）。

Day 29（Visit 9）の QMG 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−1.8（0.6）、プラセボ群で−1.2（0.6）であり、QMG スコアはプラセボ群と比較してロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で大きく改善したが、群間差（−0.7）は統計学的に有意ではなかった［p=0.221（95%CI 上限：0.8）］。

表 2.1-5　Day 29（Visit 9）の QMG 総スコアのベースラインからの変化量−FAS

Statistic	Placebo N=22	Rozanolixizumab 7mg/kg N=21
Dosing Period 2, Day 29		
n	22	21
Mean (SD)	−1.18 (2.91)	−1.80 (2.71)
Median	−1.00	−2.00
Min, max	−8.0, 3.0	−8.7, 3.0
LS Mean (SE)	−1.2 (0.6)	−1.8 (0.6)
Difference vs placebo [a]	—	−0.7
95% Upper CI for difference [b]	—	0.8
p-value for difference [c]	—	0.221

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; LS=least squares; max=maximum; Min=minimum; MMRM=Mixed Model Repeated Measures; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SD=standard deviation; SE=standard error

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

a The difference presented is 'Rozanolixizumab 7mg/kg minus Placebo'.

b Estimate included treatment and treatment by visit interaction effects.

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

Source: Table 4.22

2.1.4.2　副次評価項目

2.1.4.2.1　Day 29（Visit 9）の MG-C 総スコアのベースラインからの変化量

Day 29（Visit 9）の MG-C 総スコアのベースラインからの変化量（FAS）を表 2.1-6 に示した。

ベースライン時の MG-C 総スコアの平均値（標準偏差）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 17.5（6.0）、プラセボ群で 13.9（6.0）であった（MG0002 試験 CSR Table 4.17）。

Day 29（Visit 9）の MG-C 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−3.1（0.9）、プラセボ群で−1.2（0.9）であった。MG-C 総ス

コアはプラセボ群と比較してロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で大きく改善したが、群間差（−1.8）は統計学的に有意ではなかった［p=0.089（95%CI 上限：0.4）］。

表 2.1-6　Day 29（Visit 9）の MG-C 総スコアのベースラインからの変化量−FAS

Statistic	Placebo N=22	Rozanolixizumab 7mg/kg N=21
Dosing Period 2, Day 29		
n	22	21
Mean (SD)	−0.95 (3.48)	−3.3 (5.05)
Median	−1.00	−2.00
Min, max	−8.0, 5.0	−19.0, 5.0
LS Mean (SE)	−1.2 (0.9)	−3.1 (0.9)
Difference vs placebo [a]	—	−1.8
95% Upper CI for difference [b]	—	0.4
p-value for difference [c]	—	0.089

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; LS=least squares; max=maximum; MG=myasthenia gravis; Min=minimum; MMRM=Mixed Model Repeated Measures; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SD=standard deviation; SE=standard error

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

a The difference presented is 'Rozanolixizumab 7mg/kg minus Placebo'.

b Estimate included treatment and treatment by visit interaction effects.

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

Source: Table 4.25

2.1.4.2.2　Day 29（Visit 9）の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量

Day 29（Visit 9）の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（FAS）を表 2.1-7 に示した。

ベースライン時の MG-ADL 総スコアの平均値（標準偏差）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 8.19（3.31）、プラセボ群で 6.09（2.64）であった（MG0002 試験 CSR Table 4.18）。

Day 29（Visit 9）の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−1.8（0.5）、プラセボ群で−0.4（0.5）であった。MG-ADL 総スコアはプラセボ群と比較してロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で大きく改善し、群間差（−1.4）は、統計学的に有意であった［p=0.036（95%CI 上限：−0.1）］。

表 2.1-7　Day 29（Visit 9）の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量−FAS

Statistic	Placebo N=22	Rozanolixizumab 7mg/kg N=21
Dosing Period 2, Day 29		
n	22	21
Mean (SD)	−0.18 (1.94)	−2.0 (2.76)
Median	0.00	−2.00
Min, max	−3.0, 4.0	−10.0, 3.0
LS Mean (SE)	−0.4 (0.5)	−1.8 (0.5)
Differences vs placebo [a]	—	−1.4
95% Upper CI for difference [b]	—	−0.1
p-value for difference [c]	—	0.036

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; LS=least squares; max=maximum; MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; Min=minimum; SD=standard deviation; SE=standard error
Note: Baseline was defined as the Dosing Period 1/Day 1 result or, if missing, the Screening result.
a The difference presented is 'Rozanolixizumab 7mg/kg minus Placebo'.
b Estimate included treatment and treatment by visit interaction effects.
c ANCOVA model included fixed terms for treatment group, covariate of baseline MG-ADL score. One-sided p-value is presented for difference.
Source: Table 4.26

2.1.4.3　その他の評価項目

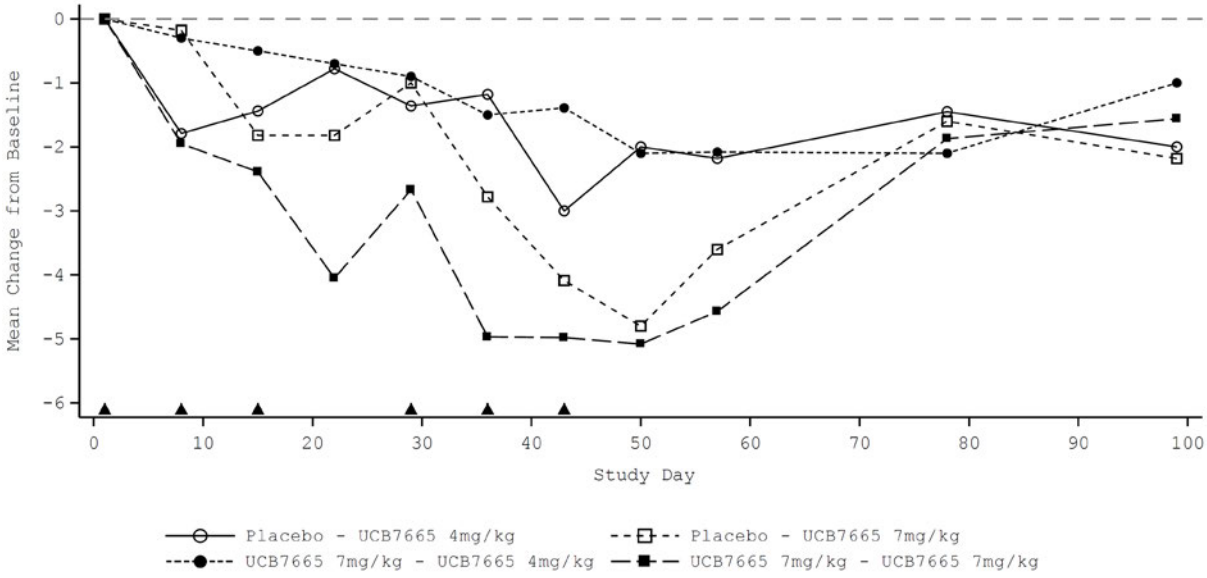
2.1.4.3.1　QMG、MG-C 及び MG-ADL 総スコア

QMG、MG-C 及び MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移（FAS）をそれぞれ、図 2.1-1、図 2.1-2 及び図 2.1-3 に示す。

Day 29（Visit 9）でプラセボ群からロザノリキシズマブ群に再割り付けされた被験者で、QMG、MG-C 及び MG-ADL 総スコアは、投与期間 2 でベースラインから低下した。

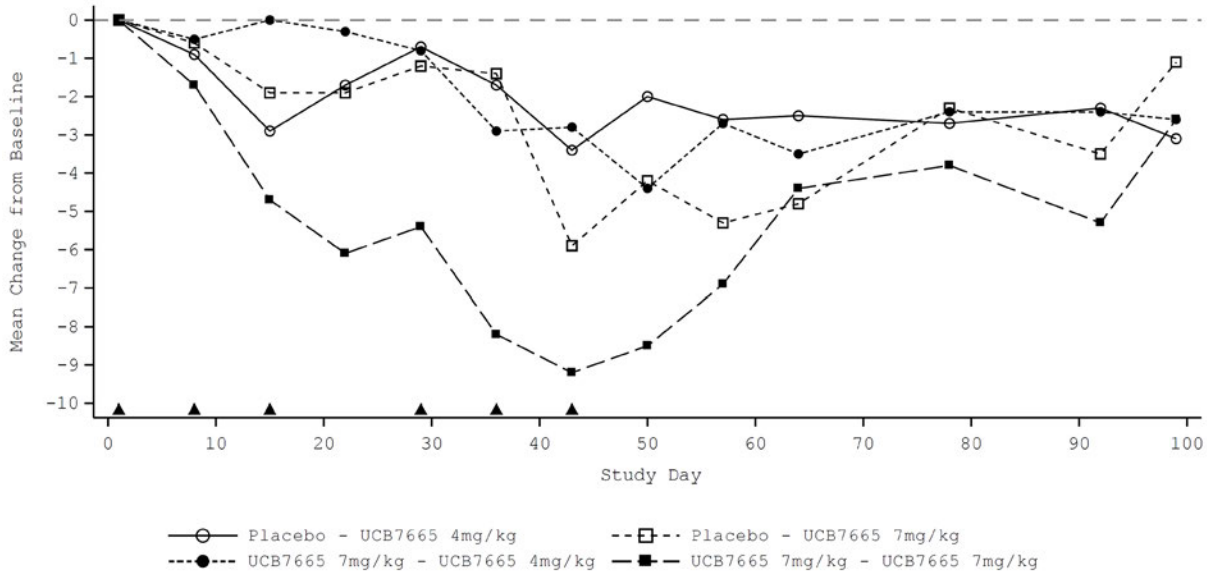
QMG、MG-C 及び MG-ADL 総スコア共に、投与期間 2 を通してベースラインから最も大きく低下したのは、ロザノリキシズマブ 7mg/kg-7mg/kg 群であった。投与期間 1 で割り付けられた投与群に関わらず、投与期間 2 のロザノリキシズマブ 7mg/kg 投与により、QMG、MG-C 及び MG-ADL 総スコアが改善した（MG0002 試験 CSR Table 4.16～Table 4.18）。

図 2.1-1 QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移–FAS



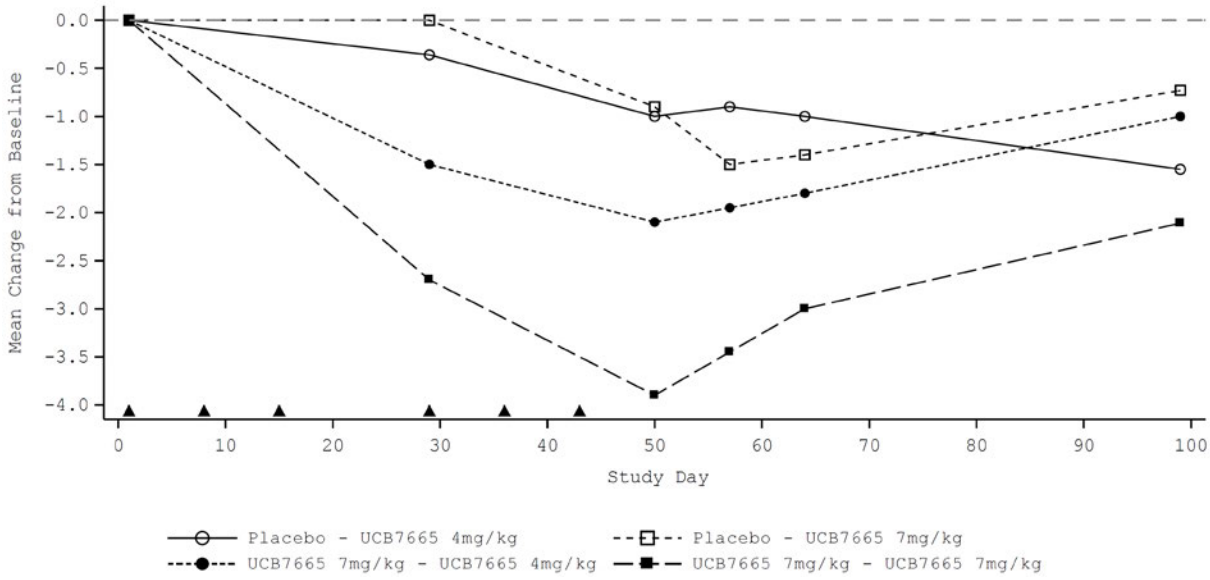
FAS=Full Analysis Set; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; UCB7665=rozanolixizumab
Source: Ad-hoc Figure 9.3

図 2.1-2 MG-C 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移–FAS



FAS=Full Analysis Set; MG=myasthenia gravis; UCB7665=rozanolixizumab
Source: Ad-hoc Figure 9.3

図 2.1-3　MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移–FAS



FAS=Full Analysis Set; MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; UCB7665=rozanolixizumab
Source: Ad-hoc Figure 9.3

2.1.4.3.1.1　QMG、MG-C 及び MG-ADL 総スコアの部分集団解析

部分集団別の Day 29（Visit 9）の QMG 総スコア（最小二乗平均値）は、罹病期間が中央値以下、ベースライン時の MGFA 臨床分類がクラス III 及び IV、並びにベースライン時に胸腺摘出の手術歴を有さない部分集団で、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ 7mg/kg 群でベースラインから大きく低下した（MG0002 試験 CSR Ad-hoc Table 4.22.1～Ad-hoc Table 4.22.5、Ad-hoc Figure 9.4.1～Ad-hoc Figure 9.4.5）。

部分集団別の Day 29（Visit 9）の MG-C 総スコア（最小二乗平均値）は、罹病期間が中央値以下、ベースライン時の MGFA 臨床分類がクラス III 及び IV、ベースライン時に胸腺摘出の手術歴を有さない部分集団で、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ 7mg/kg 群でベースラインから大きく低下した。また、IgG 濃度の低下量別では、いずれの部分集団もプラセボ群と比較してロザノリキシズマブ 7mg/kg 群でベースラインから大きく低下したが、IgG 濃度の低下量が小さい部分集団で MG-C 総スコアはより大きく低下した（MG0002 試験 CSR Ad-hoc Table 4.25.1～Ad-hoc Table 4.25.5、Ad-hoc Figure 9.4.1～Ad-hoc Figure 9.4.5）。

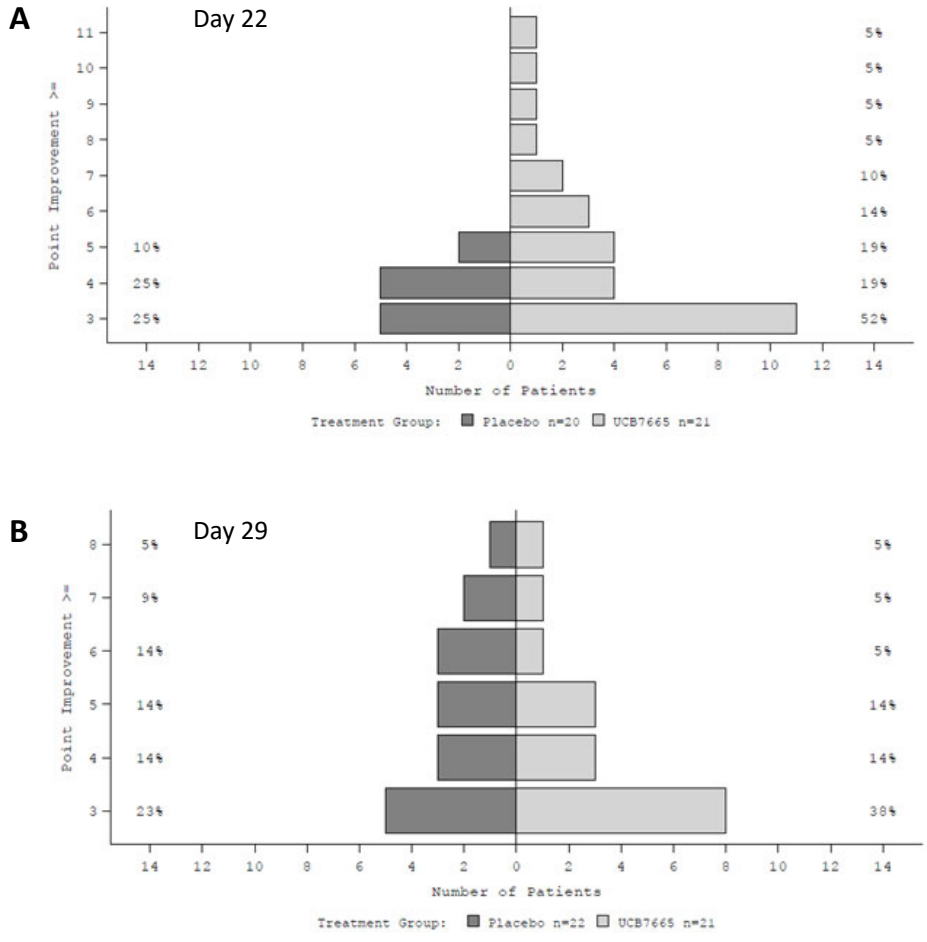
部分集団別の Day 29（Visit 9）の MG-ADL 総スコア（最小二乗平均値）は、ベースライン時の MGFA 臨床分類がクラス III 及び IV、並びに IgG 濃度の低下量が小さい部分集団で、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ 7mg/kg 群でベースラインから大きく低下した。また、地域別、罹病期間別、ベースライン時の胸腺摘出の手術歴の有無別では、いずれの部分集団もプラセボ群と比較してロザノリキシズマブ 7mg/kg 群でベースラインから大きく低下したが、それぞれ欧州、罹病期間が中央値以下、及び胸腺摘出の手術歴を有さない部分集団で低下量がより大きかった（MG0002 試験 CSR Ad-hoc Table 4.26.1～Ad-hoc Table 4.26.5、Ad-hoc Figure 9.4.1～Ad-hoc Figure 9.4.5）。

2.1.4.3.2　QMG、MG-C 及び MG-ADL 総スコアのレスポンダーの割合

Day 22（Visit 8）及び Day 29（Visit 9）の QMG 及び MG-C 総スコアのレスポンダーの割合（FAS）を図 2.1-4 及び図 2.1-5 に、Day 29（Visit 9）の MG-ADL 総スコアのレスポンダーの割合（FAS）を図 2.1-6 に示す。

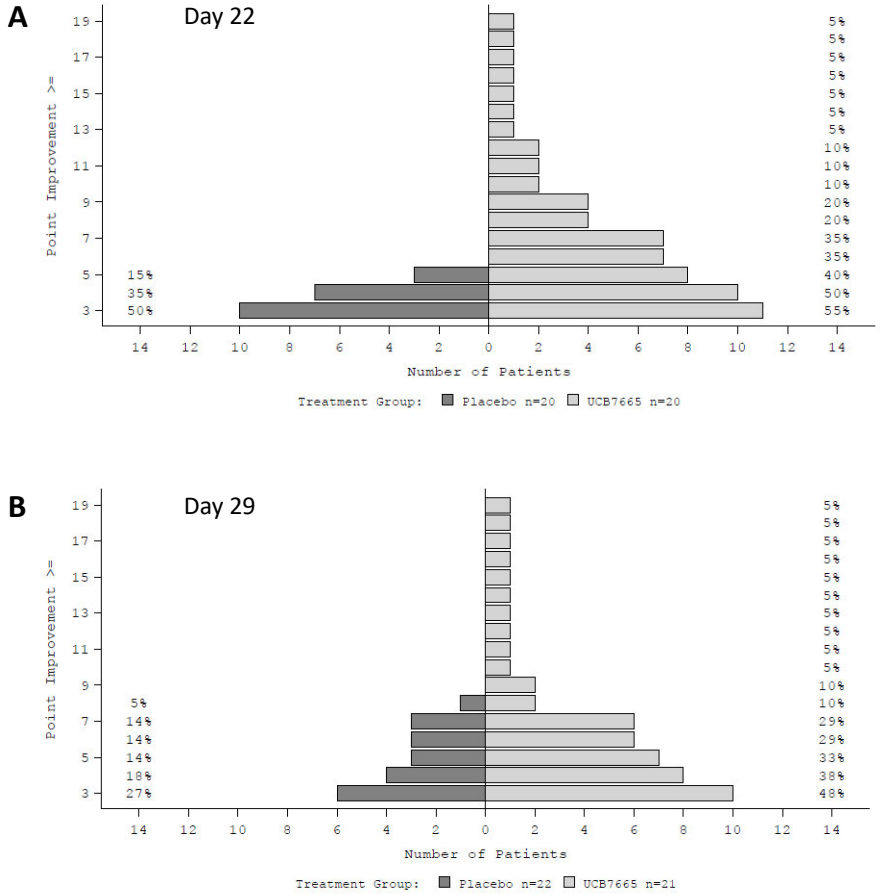
Day 22（Visit 8）及び Day 29（Visit 9）の QMG 及び MG-C 総スコアのレスポンダーの割合は、いずれもプラセボ群と比較してロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で高かったが、その差は統計学的に有意ではなかった（MG0002 試験 CSR Table 4.30、Table 4.31）。Day 29（Visit 9）の MG-ADL 総スコアのレスポンダーの割合は、プラセボ群（13.6%）と比較してロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（47.6%）で高く、群間差は統計学的に有意であった（p=0.017）（MG0002 試験 CSR Table 4.32）。

図 2.1-4　Day 22（Visit 8）及び Day 29（Visit 9）の QMG 総スコアのレスポンダーの割合 −FAS



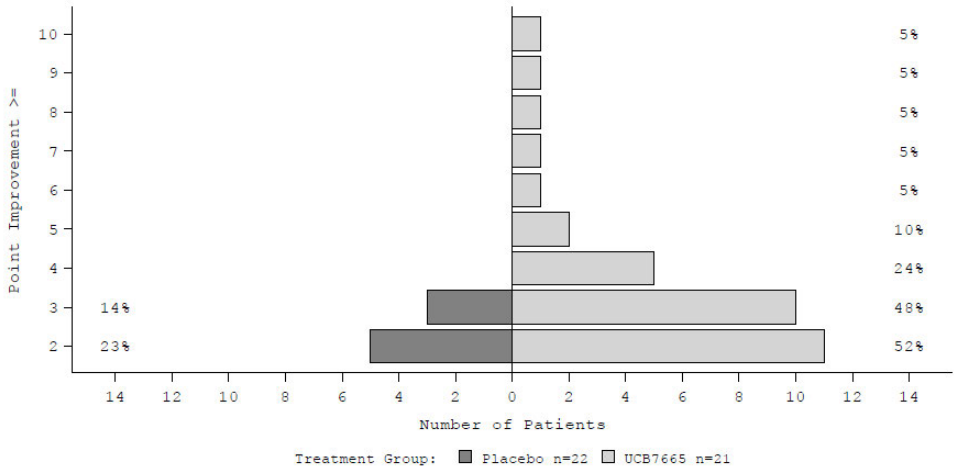
FAS=Full Analysis Set; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; UCB7665=rozanolixizumab
Note: Percentages were based on the number of subjects with data in the FAS.
Source: Figure 2.4

図 2.1-5　Day 22（Visit 8）及び Day 29（Visit 9）の MG-C 総スコアのレスポンダーの割合–FAS



FAS=Full Analysis Set; MG=myasthenia gravis; UCB7665=rozanolixizumab
Note: Percentages were based on the number of subjects with data in the FAS.
Source: Figure 2.4

図 2.1-6　Day 29（Visit 9）の MG-ADL 総スコアのレスポンダーの割合–FAS



FAS=Full Analysis Set; MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; UCB7665=rozanolixizumab
Note: Percentages were based on the number of subjects with data in the FAS.
Source: Figure 2.4

2.1.4.3.2.1　QMG、MG-C 及び MG-ADL 総スコアのレスポンダーの割合の部分集団解析

部分集団別の QMG 総スコアのレスポンダーの割合は、罹病期間が中央値以下の被験者（Day 22）及びベースライン時の MGFA 臨床分類がクラス III 及び IV の被験者（Day 29）で、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で高かった（それぞれ p=0.015 及び p=0.031）（MG0002 試験 CSR Ad-hoc Table 4.30.1～Ad-hoc Table 4.30.5）。

部分集団別の Day 29（Visit 9）の MG-C 総スコアのレスポンダーの割合は、罹病期間が中央値以下の被験者及びベースライン時に胸腺摘出の手術歴を有さない被験者で、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で高かった（それぞれ p=0.038 及び p=0.046）（MG0002 試験 CSR Ad-hoc Table 4.31.1～Ad-hoc Table 4.31.5）。

部分集団別の Day 29（Visit 9）の MG-ADL 総スコアのレスポンダーの割合は、ベースライン時の MGFA 臨床分類がクラス III 及び IV の被験者、欧州の被験者及びベースライン時に胸腺摘出の手術歴を有さない被験者で、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で高かった（それぞれ p=0.001、p=0.037 及び p=0.048）（MG0002 試験 CSR Ad-hoc Table 4.32.1～Ad-hoc Table 4.32.5）。

2.1.4.3.3　MGFA 臨床分類

MGFA 臨床分類は、多くの被験者でスクリーニングから最終来院日までの試験期間を通して安定していた（MG0002 試験 CSR Listing 6.8）。

2.1.4.3.4　MG の筋力低下及び易疲労感スコア

MG の筋力低下及び易疲労感の評価は、2 領域 27 項目（筋力低下の重症度が 18 項目、易疲労感が 9 項目）から成る。被験者は過去 7 日間の筋力低下症状を「症状なし（none）」から「極めて重症（very severe）」の 6 ポイント、及び過去 7 日間の易疲労感の頻度を「なし（none of the time）」から「いつでもある（all of the time）」の 5 ポイントのリッカート尺度からそれぞれ選択した。本評価項目の最終的なスコア化手順は決まっておらず、本試験結果の解析のため暫定的なスコア化手順を定めた。

Day 22（Visit 8）及び Day 29（Visit 9）の暫定的な MG 筋力低下スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群でそれぞれ、−6.9（2.3）及び−6.5（2.6）、プラセボ群で−1.9（2.2）及び−2.8（2.6）であった（群間差の p 値はそれぞれ p=0.447 及び p=0.356）（MG0002 試験 CSR Table 4.27）。

Day 22（Visit 8）及び Day 29（Visit 9）の暫定的な MG 易疲労感スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群でそれぞれ、−5.8（1.3）及び−6.0（1.3）、プラセボ群で−1.2（1.3）及び−1.2（1.3）であった。MG 易疲労感スコアは、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ 7mg/kg 群でベースラインから大きく低下し、その差は統計学的に有意であった（それぞれ p=0.034 及び p=0.019）（MG0002 試験 CSR Table 4.27）。

2.1.4.3.5　有効性評価項目と薬力学評価項目の相関関係

ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及びプラセボ群共に、Day 22（Visit 8）及び Day 29（Visit 9）の有効性評価項目（QMG、MG-C 及び MG-ADL 総スコア）と PD データ（IgG 濃度及び自己抗体濃度）

の間に明らかな相関は認められなかった（MG0002 試験 CSR Ad-hoc Figure 9.5～Ad-hoc Figure 9.8）。

2.1.5　薬物動態

2.1.5.1　血漿中ロザノリキシズマブ濃度

ほとんどの来院日において、採取した多くの血漿検体でロザノリキシズマブは検出されなかった（MG0002 試験 CSR Table 3.1）。

2.1.6　薬力学

2.1.6.1　総 IgG 及び IgG サブクラス

血清中総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化量及び平均変化率の推移（PD-PPS）を図 2.1-7 に、血清中総 IgG 濃度のベースラインからの最大低下量及び最大低下率（PD-PPS）を表 2.1-8 に示した。

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

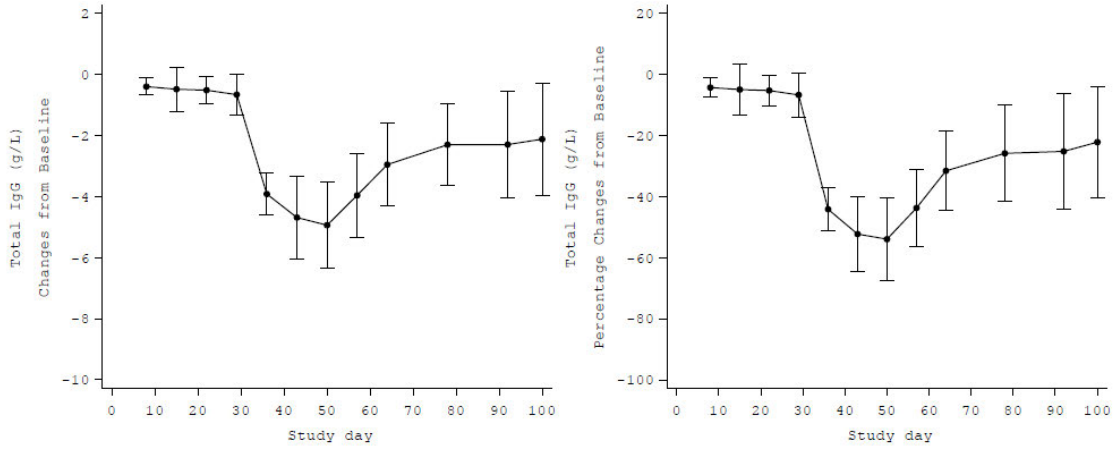
投与期間 2 の Day 36 以降、総 IgG 濃度は全投与群でベースラインから低下した。両投与期間でロザノリキシズマブを投与された被験者では、総 IgG 濃度のベースラインからの平均最大変化率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg-7mg/kg 群で−69.11%、ロザノリキシズマブ 7mg/kg-4mg/kg 群で−63.91%であった。プラセボ群からロザノリキシズマブ群に再割り付けされた被験者では、総 IgG 濃度のベースラインからの平均最大変化率は、プラセボ-ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−58.88%、プラセボ-ロザノリキシズマブ 4mg/kg 群で−48.78%であった。

総 IgG 濃度は、全投与群で観察期間の Day 57 から最終来院時までに徐々にベースライン値まで回復した。

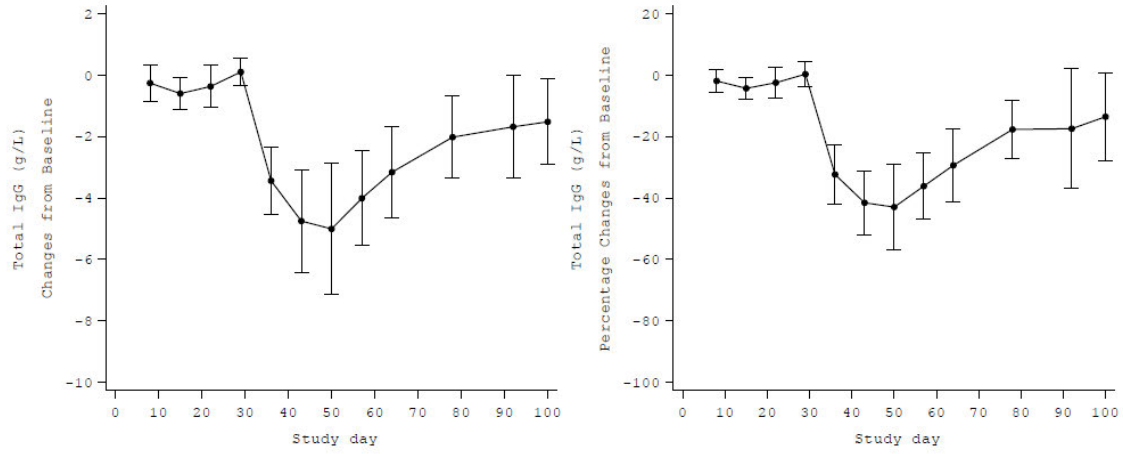
概して、IgG サブクラス（1、2、3、及び 4）濃度のベースラインからの平均変化量及び平均変化率の推移は、総 IgG 濃度の結果と同様であった（MG0002 試験 CSR Table 4.4～Table 4.6）。

図 2.1-7　血清中総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化量及び平均変化率の推移–PD-PPS

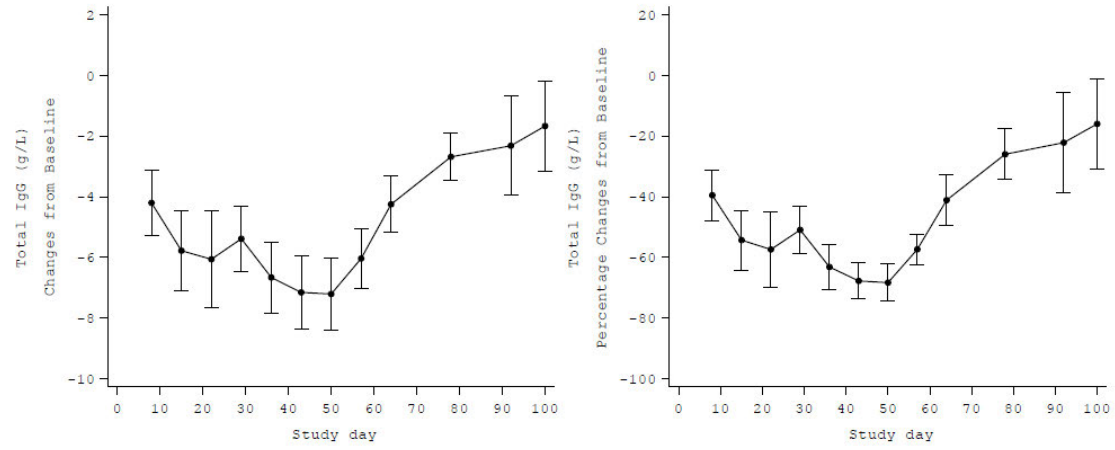
パネル A：プラセボ-ロザノリキシズマブ 7mg/kg (N=11)



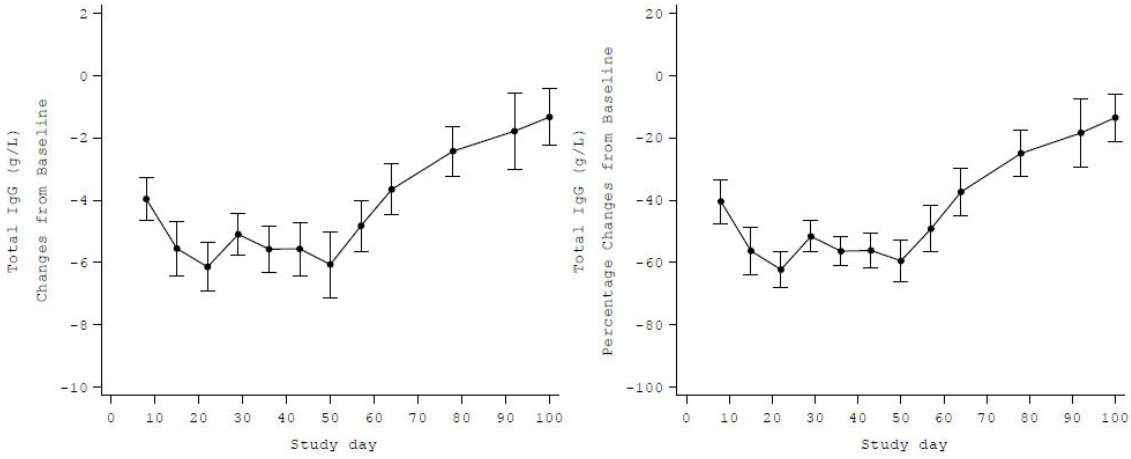
パネル B：プラセボ-ロザノリキシズマブ 4mg/kg 群 (N=9)



パネル C：ロザノリキシズマブ 7mg/kg-7mg/kg 群 (N=9)



パネル D：ロザノリキシズマブ 7mg/kg-4mg/kg 群 (N=10)



CI=confidence interval; Ig=immunoglobulin; PD-PPS=Pharmacodynamic Per-Protocol Set
Note: Vertical bars represent the 98% upper and lower CI.
Source: Figure 2.1

表 2.1-8　血清中総 IgG 濃度のベースラインからの最大低下量及び最大低下率−PD-PPS

	Dosing Period 1		Dosing Period 2			
Visit	**Placebo N=20 n (%)**	**Rozanolixizumab 7mg/kg N=20 n (%)**	**Placebo - Rozanolixizumab 7mg/kg N=11 n (%)**	**Placebo - Rozanolixizumab 4mg/kg N=9 n (%)**	**Rozanolixizumab 7mg/kg-7mg/kg N=9 n (%)**	**Rozanolixizumab 7mg/kg-4mg/kg N=10 n (%)**
Baseline						
Mean (SD)	10.042 (3.710)	10.122 (1.880)	8.969 (2.044)	11.353 (4.894)	10.522 (1.964)	9.956 (1.850)
Min, max	6.55, 19.33	7.48, 13.82	6.55, 13.64	6.59, 19.33	8.01, 13.82	7.48, 12.78
Max decrease from Baseline						
Mean (SD)	−0.979 (0.771)	−6.379 (1.270)	−5.425 (2.257)	−5.273 (2.123)	−7.291 (1.576)	−6.318 (1.212)
Min, max	−2.52, 0.44	−8.99, −3.43	−8.18, −1.24	−8.18, −1.81	−9.54, −4.13	−8.37, −4.90
Percent max decrease from Baseline						
Mean (SD)	−9.24 (6.919)	−63.35 (8.974)	−58.88 (19.287)	−48.78 (15.125)	−69.11 (8.071)	−63.91 (8.304)
Min, max	−22.4, 5.2	−78.4, −42.8	−86.0, −18.9	−65.3, −24.7	−77.3, −51.6	−76.7, −52.4

Ig=immunoglobulin; max=maximum; Min=minimum; PD-PPS=Pharmacodynamic Per-Protocol Set; SD=standard deviation

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

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

Sources: Table 4.1, Table 4.2, and Table 4.3

2.1.6.2 血清中 MG 特異的自己抗体

抗 AChR 抗体濃度のベースラインからの平均変化率（FAS）を表 2.1-9 に示した。

Day 8 及び Day 29 の抗 AChR 抗体濃度のベースラインからの平均変化率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群でそれぞれ、−39.78%及び−44.34%であったのに対し、プラセボ群では−2.25%及び 6.46%であった。

投与期間 2 の Day 36 以降、プラセボ群からロザノリキシズマブ群に再割り付けされた被験者を含む全投与群で、抗 AChR 抗体濃度はベースラインから減少した。ベースラインからの平均最大変化率は、プラセボ-ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−56.80%、プラセボ-ロザノリキシズマブ 4mg/kg 群で−60.62%であった。投与期間 2 を通して、抗 AChR 抗体濃度はロザノリキシズマブ 7mg/kg-7mg/kg 群で最も大きく減少し、ベースラインからの平均最大変化率は−72.52%であった。

全投与群で最終来院時の抗 AChR 抗体濃度は、ベースライン値と同程度であった。

ベースライン及びベースライン後の抗 MuSK 抗体濃度が得られたのは、ロザノリキシズマブ 7mg/kg-7mg/kg 群の 1 例のみであった（MG0002 試験 CSR Table 4.7）。

表 2.1-9 抗 AChR 抗体濃度のベースラインからの平均変化率–FAS

	Dosing Period 1 Treatment Groups				Dosing Period 2 Treatment Groups [a]							
	Placebo N=22		Rozanolixizumab 7mg/kg N=21		Placebo - Rozanolixizumab 7mg/kg N=11		Placebo - Rozanolixizumab 4mg/kg N=11		Rozanolixizumab 7mg/kg-7mg/kg N=10		Rozanolixizumab 7mg/kg-4mg/kg N=10	
Visit	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline (nmol/L)	22	18.425 (35.830)	21	42.566 (131.104)	11	23.946 (48.770)	11	12.905 (15.823)	10	21.148 (36.731)	10	68.233 (188.161)
Percentage change from BL												
Dosing Period 1/Day 8	19	−2.25 (37.111)	18	−39.78 (27.875)	10	−6.11 (43.401)	9	2.03 (30.688)	9	−42.46 (23.613)	8	−29.23 (24.398)
Dosing Period 2/Day 29	21	6.46 (54.379)	18	−44.34 (30.466)	11	9.21 (56.253)	10	3.44 (55.098)	9	−44.98 (25.425)	8	−38.45 (35.082)
Dosing Period 2/Day 36	0	—	0	—	9	−50.44 (41.868)	10	−41.98 (32.810)	8	−67.57 (14.865)	8	−40.73 (25.641)
Observation/Day 50	0	—	1	—	10	−44.55 (48.776)	8	−50.76 (31.640)	9	−66.80 (14.225)	8	−41.55 (27.086)
Final Visit	0	—	1	—	11	22.65 (72.279)	9	6.49 (45.479)	7	5.90 (27.664)	7	22.09 (29.672)

AChR=acetylcholine receptor; BL=Baseline; FAS=Full Analysis Set; SD=standard deviation

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

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

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

Sources: Table 4.7 and Table 4.9

2.1.7　免疫学的評価

以下の免疫学的評価項目は、ロザノリキシズマブの投与後にベースラインから明らかな又は意味のある変動はみられなかった。

- 最終来院時までの IgA、IgE 及び IgM 濃度
- 最終来院時までの補体（C3、C4、C3a 及び C5a）濃度（個々の被験者の一過性の変動を除く）
- 観察期間の Day 92 までの血清 BAFF 値
- 最終来院時までのいずれかのサイトカインプロファイル（個々の被験者の一過性の変動を除く）
- ワクチン抗体価（破傷風及びインフルエンザ A 型）

2.1.7.1　抗薬物抗体

両投与期間を終了した 42 例中 12 例（28.6%）で、治験薬投与後の ADA 陽性が認められた。投与期間 1 のプラセボ群では、予想どおり、治験薬投与後の ADA 陽性は認められなかった。全体として、ロザノリキシズマブ投与後の ADA 陽性は、主に投与期間 2 で認められた（MG0002 試験 CSR Table 4.11）。

2.1.8　安全性

2.1.8.1　曝露状況

合計 43 例の被験者が、ロザノリキシズマブの投与を 1 回以上受けた。

被験者はほとんどの来院日で、おおむね計画用量の 100%の治験薬を投与された。試験期間中に計画用量からの逸脱は 7 例に認められ、各来院日での逸脱した用量の範囲は、計画用量の 92%～120%であった（MG0002 試験 CSR Listing 5.1）。

2.1.8.2　有害事象

本試験では、ICH 国際医薬用語集 version 21.0 を用いて AE を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」又は「関連あり（Related）」の 2 段階で判断した。

2.1.8.2.1　有害事象発現例数の概要

TEAE の発現例数の概要（SS）を表 2.1-10 に示した。

全被験者のほとんどで［39 例（90.7%）］、222 件の TEAE が発現した。重篤な TEAE は 6 例（14.0%）に 7 件、高度の TEAE は 11 例（25.6%）に 16 件、治験薬と関連ありと判断された TEAE は 27 例（62.8%）に 68 件認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE は 4 例に認められ、1 例（2.3%）は TEAE（重症筋無力症クリーゼ）のため試験を中止し、残りの 3 例（頭痛）は観察期間まで試験を継続した。本試験では死亡に至った TEAE は認められなかった。TEAE、重篤な

TEAE、高度の TEAE 及び治験薬と関連ありと判断された TEAE が認められた被験者の多くは全ロザノリキシズマブ群（いずれかの投与期間にいずれかの用量のロザノリキシズマブを投与後の被験者群）であった。治験薬の投与中止に至った TEAE はすべてロザノリキシズマブ投与後の被験者［4 例（9.3%）］に認められた。

個々の投与群及び投与期間ごとの TEAE の発現率は同程度であった。

投与期間 1 では、TEAE の発現例数はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群とプラセボ群で同一であった（各 16 例）。投与期間 1 で重篤な TEAE を発現した 2 例は、いずれもプラセボ群であった。高度の TEAE の発現例数は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群とプラセボ群で同一であった（各 3 例）。治験薬と関連ありと判断された TEAE は、プラセボ群［5 例（22.7%）］と比較してロザノリキシズマブ 7mg/kg 群［10 例（47.6%）］で多く認められた。

検討したほとんどの部分集団では、TEAE の発現率が全体集団と同程度であったが、高度の TEAE は、ベースライン時の MGFA 臨床分類がクラス II の被験者［3 例（15.8%）］と比較して、クラス III 又は IV の被験者［8 例（33.3%）］で多く認められた（MG0002 試験 CSR Ad-hoc Table 5.1.3）。

表 2.1-10　有害事象発現例数の概要–SS

Category	Dosing Period 1		Dosing Period 2 + Observation Period				Total Active N=43 n (%) [#]	All Subjects N=43 n (%) [#]
	Placebo N=22 n (%) [#]	Rozanolixizumab 7mg/kg N=21 n (%) [#]	Placebo – Rozanolixizumab 7mg/kg N=11 n (%) [#]	Placebo – Rozanolixizumab 4mg/kg N=11 n (%) [#]	Rozanolixizumab 7mg/kg –7mg/kg N=10 n (%) [#]	Rozanolixizumab 7mg/kg –4mg/kg N=10 n (%) [#]		
Any TEAEs	16 (72.7) [47]	16 (76.2) [59]	7 (63.6) [33]	9 (81.8) [28]	9 (90.0) [29]	9 (90.0) [26]	36 (83.7) [175]	39 (90.7) [222]
Serious TEAEs	2 (9.1) [2]	0	3 (27.3) [3]	1 (9.1) [1]	1 (10.0) [1]	0	5 (11.6) [5]	6 (14.0) [7]
Subject discontinuations due to TEAEs	0	1 (4.8) [1]	2 (18.2) [2]	0	1 (10.0) [1]	0	4 (9.3) [4]	4 (9.3) [4]
IMP-related TEAEs	5 (22.7) [14]	10 (47.6) [21]	3 (27.3) [5]	4 (36.4) [6]	7 (70.0) [13]	7 (70.0) [9]	24 (55.8) [54]	27 (62.8) [68]
Severe TEAEs [a]	3 (13.6) [3]	3 (14.3) [4]	4 (36.4) [7]	1 (9.1) [1]	1 (10.0) [1]	0	9 (20.9) [13]	11 (25.6) [16]
All deaths (AEs leading to death)	0	0	0	0	0	0	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0	0	0	0	0	0

AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP=investigational medicinal product; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: n=number of subjects reporting at least 1 TEAE in that category.

Note: [#] was the number of individual occurrences of the TEAE in that category.

Note: The 'All Deaths' category was populated based on the period/treatment arm of death.

Note: Discontinuation refers to treatment and study discontinuations.

Note: For patients who did not receive any dosing in Dosing Period 2, AEs during the Observation Period were displayed under the column related to treatment taken during Dosing Period 1.

a Severe TEAEs were those with CTCAE Grade 3 or above, or those without a CTCAE grading classified as severe by the investigator.

Source: Table 5.1

2.1.8.2.2 比較的よくみられる有害事象

全被験者で発現率 5%以上の TEAE（SS）を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に、表 2.1-11 に示した。

全被験者で多く認められた TEAE（SOC）は、「神経系障害」［28 例（65.1%）］、「胃腸障害」［19 例（44.2%）］、並びに「筋骨格系および結合組織障害」及び「感染症および寄生虫症」［各 16 例（37.2%）］であった。「感染症および寄生虫症」の TEAE 発現例数は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群［6 例（28.6%）］とプラセボ群［6 例（27.3%）］で同一であった。全被験者で多く認められた TEAE（PT）は、頭痛［23 例（53.5%）］、下痢［11 例（25.6%）］、浮動性めまい［7 例（16.3%）］及び悪心［6 例（14.0%）］であった。頭痛以外の TEAE 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。頭痛ではプラセボ群［3 例（13.6%）］と比較して全ロザノリキシズマブ群［21 例（48.8%）］で発現率が高かった。

表 2.1-11　SOC 及び PT 別の有害事象（全被験者で発現率 5%以上）–SS

MedDRA (version 21.0) SOC PT	Dosing Period 1		Dosing Period 2 + Observation Period				Total Active N=43 n (%) [#]	All Subjects N=43 n (%) [#]
	Placebo N=22 n (%) [#]	Rozanolixizumab 7mg/kg N=21 n (%) [#]	Placebo – Rozanolixizumab 7mg/kg N=11 n (%) [#]	Placebo – Rozanolixizumab 4mg/kg N=11 n (%) [#]	Rozanolixizumab 7mg/kg–7mg/kg N=10 n (%) [#]	Rozanolixizumab 7mg/kg–4mg/kg N=10 n (%) [#]		
Any TEAEs	16 (72.7) [47]	16 (76.2) [59]	7 (63.6) [33]	9 (81.8) [28]	9 (90.0) [29]	9 (90.0) [26]	36 (83.7) [175]	39 (90.7) [222]
胃腸障害	6 (27.3) [9]	5 (23.8) [8]	1 (9.1) [1]	4 (36.4) [5]	2 (20.0) [5]	3 (30.0) [5]	15 (34.9) [24]	19 (44.2) [33]
下痢	2 (9.1) [2]	3 (14.3) [3]	1 (9.1) [1]	4 (36.4) [4]	1 (10.0) [1]	2 (20.0) [2]	11 (25.6) [11]	11 (25.6) [13]
悪心	1 (4.5) [1]	2 (9.5) [3]	0	0	1 (10.0) [2]	2 (20.0) [2]	5 (11.6) [7]	6 (14.0) [8]
嘔吐	1 (4.5) [1]	1 (4.8) [1]	0	0	2 (20.0) [2]	0	3 (7.0) [3]	4 (9.3) [4]
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (18.2) [7]	2 (9.5) [3]	2 (18.2) [5]	4 (36.4) [7]	1 (10.0) [3]	1 (10.0) [2]	9 (20.9) [20]	11 (25.6) [27]
疲労	3 (13.6) [4]	1 (4.8) [1]	1 (9.1) [1]	1 (9.1) [3]	0	0	3 (7.0) [5]	5 (11.6) [9]
感染症および寄生虫症	6 (27.3) [8]	6 (28.6) [6]	2 (18.2) [3]	2 (18.2) [3]	1 (10.0) [1]	2 (20.0) [2]	12 (27.9) [15]	16 (37.2) [23]
上咽頭炎	3 (13.6) [3]	1 (4.8) [1]	0	0	1 (10.0) [1]	0	1 (2.3) [2]	4 (9.3) [5]
上気道感染	1 (4.5) [1]	2 (9.5) [2]	1 (9.1) [1]	1 (9.1) [1]	0	0	4 (9.3) [4]	4 (9.3) [5]
筋骨格系および結合組織障害	3 (13.6) [3]	4 (19.0) [6]	4 (36.4) [6]	2 (18.2) [2]	2 (20.0) [3]	4 (40.0) [4]	14 (32.6) [21]	16 (37.2) [24]
筋痙縮	1 (4.5) [1]	1 (4.8) [1]	0	0	0	1 (10.0) [1]	2 (4.7) [2]	3 (7.0) [3]
筋力低下	0	1 (4.8) [1]	2 (18.2) [2]	0	0	1 (10.0) [1]	3 (7.0) [4]	3 (7.0) [4]
神経系障害	6 (27.3) [11]	13 (61.9) [26]	5 (45.5) [8]	3 (27.3) [3]	6 (60.0) [10]	6 (60.0) [9]	24 (55.8) [56]	28 (65.1) [67]
頭痛	3 (13.6) [5]	12 (57.1) [22]	4 (36.4) [5]	2 (18.2) [2]	4 (40.0) [5]	4 (40.0) [6]	21 (48.8) [40]	23 (53.5) [45]
浮動性めまい	3 (13.6) [3]	1 (4.8) [1]	0	0	2 (20.0) [2]	1 (10.0) [1]	4 (9.3) [4]	7 (16.3) [7]
重症筋無力症	1 (4.5) [1]	1 (4.8) [1]	1 (9.1) [1]	1 (9.1) [1]	0	0	3 (7.0) [3]	4 (9.3) [4]
筋無力症候群	0	0	0	0	2 (20.0) [2]	1 (10.0) [1]	3 (7.0) [3]	3 (7.0) [3]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.5) [2]	1 (4.8) [2]	2 (18.2) [3]	3 (27.3) [5]	2 (20.0) [3]	0	8 (18.6) [13]	8 (18.6) [15]
呼吸困難	1 (4.5) [2]	0	0	2 (18.2) [3]	1 (10.0) [1]	0	3 (7.0) [4]	3 (7.0) [6]

AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: n=number of subjects reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.

Note: [#] was the number of individual occurrences of the TEAE.

Note: For patients who did not receive any dosing in Dosing Period 2, AEs during the Observation Period have been displayed under the column related to treatment taken during the Dosing Period 1.

Source: Table 5.3

2.1.8.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象

治験薬と関連ありと判断された TEAE（SS）を SOC 及び PT 別に、表 2.1-12 に示した。

全被験者で多く認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE（SOC）は、「神経系障害」［20 例（46.5%）］、「胃腸障害」［12 例（27.9%）］、及び「一般・全身障害および投与部位の状態」［4 例（9.3%）］であった。全被験者で多く認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE（PT）は、頭痛［17 例（39.5%）］、悪心［6 例（14.0%）］、並びに下痢及び浮動性めまい［各 5 例（11.6%）］であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE は、既知の抗胎児性 Fc 受容体抗体製剤の安全性プロファイルと類似していた。

表 2.1-12 SOC 及び PT 別の治験薬と関連ありと判断された有害事象–SS

MedDRA (version 21.0) SOC PT	Dosing Period 1		Dosing Period 2 + Observation Period				Total Active N=43 n (%) [#]	All Subjects N=43 n (%) [#]
	Placebo N=22 n (%) [#]	Rozanolixizumab 7mg/kg N=21 n (%) [#]	Placebo – Rozanolixizumab 7mg/kg N=11 n (%) [#]	Placebo – Rozanolixizumab 4mg/kg N=11 n (%) [#]	Rozanolixizumab 7mg/kg–7mg/kg N=10 n (%) [#]	Rozanolixizumab 7mg/kg–4mg/kg N=10 n (%) [#]		
Any related TEAEs	5 (22.7) [14]	10 (47.6) [21]	3 (27.3) [5]	4 (36.4) [6]	7 (70.0) [13]	7 (70.0) [9]	24 (55.8) [54]	27 (62.8) [68]
血液およびリンパ系障害	0	1 (4.8) [1]	0	0	0	0	1 (2.3) [1]	1 (2.3) [1]
リンパ球減少症	0	1 (4.8) [1]	0	0	0	0	1 (2.3) [1]	1 (2.3) [1]
胃腸障害	3 (13.6) [4]	2 (9.5) [3]	0	2 (18.2) [3]	2 (20.0) [4]	3 (30.0) [3]	9 (20.9) [13]	12 (27.9) [17]
下痢	2 (9.1) [2]	0	0	2 (18.2) [2]	1 (10.0) [1]	0	3 (7.0) [3]	5 (11.6) [5]
腹痛	0	0	0	1 (9.1) [1]	0	0	1 (2.3) [1]	1 (2.3) [1]
悪心	1 (4.5) [1]	2 (9.5) [2]	0	0	1 (10.0) [2]	2 (20.0) [2]	5 (11.6) [6]	6 (14.0) [7]
嘔吐	0	1 (4.8) [1]	0	0	1 (10.0) [1]	0	2 (4.7) [2]	2 (4.7) [2]
口内乾燥	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	0	0	1 (2.3) [1]
口唇炎	0	0	0	0	0	1 (10.0) [1]	1 (2.3) [1]	1 (2.3) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (9.1) [3]	1 (4.8) [1]	0	1 (9.1) [1]	1 (10.0) [3]	0	3 (7.0) [5]	4 (9.3) [8]
疲労	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	0	0	1 (2.3) [1]
悪寒	0	1 (4.8) [1]	0	0	0	0	1 (2.3) [1]	1 (2.3) [1]
注入部位そう痒感	0	0	0	0	1 (10.0) [3]	0	1 (2.3) [3]	1 (2.3) [3]
注入部位反応	1 (4.5) [1]	0	0	1 (9.1) [1]	0	0	1 (2.3) [1]	1 (2.3) [2]
胸痛	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	0	0	1 (2.3) [1]
臨床検査	1 (4.5) [1]	0	0	1 (9.1) [1]	0	0	1 (2.3) [1]	2 (4.7) [2]
体温上昇	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	0	0	1 (2.3) [1]
リンパ球数減少	0	0	0	1 (9.1) [1]	0	0	1 (2.3) [1]	1 (2.3) [1]
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (10.0) [1]	1 (2.3) [1]	2 (4.7) [2]
筋肉痛	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	0	0	1 (2.3) [1]
筋骨格硬直	0	0	0	0	0	1 (10.0) [1]	1 (2.3) [1]	1 (2.3) [1]
神経系障害	3 (13.6) [4]	9 (42.9) [14]	3 (27.3) [4]	1 (9.1) [1]	4 (40.0) [5]	4 (40.0) [5]	18 (41.9) [29]	20 (46.5) [33]
頭痛	2 (9.1) [2]	8 (38.1) [13]	3 (27.3) [4]	1 (9.1) [1]	4 (40.0) [4]	2 (20.0) [3]	16 (37.2) [25]	17 (39.5) [27]
浮動性めまい	2 (9.1) [2]	1 (4.8) [1]	0	0	1 (10.0) [1]	1 (10.0) [1]	3 (7.0) [3]	5 (11.6) [5]
錯感覚	0	0	0	0	0	1 (10.0) [1]	1 (2.3) [1]	1 (2.3) [1]

表 2.1-12　SOC 及び PT 別の治験薬と関連ありと判断された有害事象–SS（続き）

MedDRA (version 21.0) SOC PT	Dosing Period 1		Dosing Period 2 + Observation Period				Total Active N=43 n (%) [#]	All Subjects N=43 n (%) [#]
	Placebo N=22 n (%) [#]	Rozanolixizumab 7mg/kg N=21 n (%) [#]	Placebo – Rozanolixizumab 7mg/kg N=11 n (%) [#]	Placebo – Rozanolixizumab 4mg/kg N=11 n (%) [#]	Rozanolixizumab 7mg/kg–7mg/kg N=10 n (%) [#]	Rozanolixizumab 7mg/kg–4mg/kg N=10 n (%) [#]		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (4.8) [2]	1 (9.1) [1]	0	0	0	2 (4.7) [3]	2 (4.7) [3]
喉頭の炎症	0	0	1 (9.1) [1]	0	0	0	1 (2.3) [1]	1 (2.3) [1]
発声障害	0	1 (4.8) [1]	0	0	0	0	1 (2.3) [1]	1 (2.3) [1]
鼻漏	0	1 (4.8) [1]	0	0	0	0	1 (2.3) [1]	1 (2.3) [1]
皮膚および皮下組織障害	1 (4.5) [1]	0	0	0	1 (10.0) [1]	0	1 (2.3) [1]	2 (4.7) [2]
寝汗	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	0	0	1 (2.3) [1]
発疹	0	0	0	0	1 (10.0) [1]	0	1 (2.3) [1]	1 (2.3) [1]

AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: n=number of subjects reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.

Note: [#] was the number of individual occurrences of the TEAE.

Note: A subject may have been counted more than once according to the relationship of the TEAEs.

Note: For patients who did not receive any dosing in Dosing Period 2, AEs during the Observation Period have been displayed under the column related to treatment taken during the Dosing Period 1.

Source: Table 5.7

2.1.8.2.4　重症度別の有害事象

全被験者で認められた TEAE の重症度は、軽度が 9 例（20.9%）、中等度が 19 例（44.2%）、高度が 11 例（25.6%）であった。投与期間 1 では高度の TEAE の発現例数は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群とプラセボ群で同一であった（各 3 例）。投与期間 1 で認められた高度の TEAE を以下に示した。

- 関節痛、頭痛及び下痢［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で各 1 例（4.8%）］
- 口内乾燥、低リン酸血症及び重症筋無力症［プラセボ群で各 1 例（4.5%）］

投与期間 2 及び観察期間で認められた高度の TEAE を以下に示した。

- 重症筋無力症クリーゼ［ロザノリキシズマブ 7mg/kg-7mg/kg 群で 1 例（10.0%）］
- 複視、疲労、歩行障害、低リン酸血症、四肢痛、頭痛及び重症筋無力症［プラセボ-ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で各 1 例（9.1%）］
- 下痢［プラセボ-ロザノリキシズマブ 4mg/kg 群で 1 例（9.1%）］（MG0002 試験 CSR Table 5.16）

2.1.8.2.5　死亡

本試験では、死亡は認められなかった（MG0002 試験 CSR Table 5.1、Listing 7.1）。

2.1.8.2.6　重篤な有害事象

本試験で認められた重篤な TEAE（SS）を表 2.1-13 に示した。ロザノリキシズマブ群の重篤な TEAE の詳細は 2.1.10 項に示した。

重篤な TEAE は 6 例（14.0%）に 7 件認められた。このうち、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、治験薬と関連ありと判断された（MG0002 試験 CSR Table 5.8）。尺骨骨折を除くすべての重篤な TEAE（SOC）は「神経系障害」であった。重症筋無力症（本試験の対象疾患）が 3 例（7.0%）に、重症筋無力症クリーゼが 1 例（2.3%）に認められた。

表 2.1-13　SOC 及び PT 別の重篤な有害事象–SS

MedDRA (version 21.0) SOC PT	Dosing Period 1		Dosing Period 2 + Observation Dosing				Total Active N=43 n (%) [#]	All Subjects N=43 n (%) [#]
	Placebo N=22 n (%) [#]	Rozanolixizumab 7mg/kg N=21 n (%) [#]	Placebo – Rozanolixizumab 7mg/kg N=11 n (%) [#]	Placebo – Rozanolixizumab 4mg/kg N=11 n (%) [#]	Rozanolixizumab 7mg/kg–7mg/kg N=10 n (%) [#]	Rozanolixizumab 7mg/kg–4mg/kg N=10 n (%) [#]		
Any serious TEAE	2 (9.1) [2]	0	3 (27.3) [3]	1 (9.1) [1]	1 (10.0) [1]	0	5 (11.6) [5]	6 (14.0) [7]
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (9.1) [1]	0	0	0	1 (2.3) [1]	1 (2.3) [1]
尺骨骨折	0	0	1 (9.1) [1]	0	0	0	1 (2.3) [1]	1 (2.3) [1]
神経系障害	2 (9.1) [2]	0	2 (18.2) [2]	1 (9.1) [1]	1 (10.0) [1]	0	4 (9.3) [4]	5 (11.6) [6]
頭痛	0	0	1 (9.1) [1]	0	0	0	1 (2.3) [1]	1 (2.3) [1]
失神寸前の状態	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	0	0	1 (2.3) [1]
重症筋無力症	1 (4.5) [1]	0	1 (9.1) [1]	1 (9.1) [1]	0	0	2 (4.7) [2]	3 (7.0) [3]
重症筋無力症クリーゼ	0	0	0	0	1 (10.0) [1]	0	1 (2.3) [1]	1 (2.3) [1]

AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set; TEAE=treatment emergent adverse event

Note: n=number of subjects reporting at least 1 serious TEAE within SOC/PT.

Note: [#] was the number of individual occurrences of the TEAE.

Note: A subject may be counted more than once according to the relationship of TEAEs.

Note: For patients who did not receive any dosing in Dosing Period 2, AEs during the Observation Period have been displayed under the column related to treatment taken during the Dosing Period 1.

Source: Table 5.15

2.1.8.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

本試験では、治験薬の投与中止に至った TEAE は 4 例（9.3%）に 4 件認められた。

1 例（2.3%）は TEAE（重症筋無力症クリーゼ）のため試験を中止した。本事象は重篤な TEAE で、転帰は回復であった。残りの 3 例は治験薬の投与中止に至った TEAE（頭痛）が認められたが、観察期間終了まで試験を継続した（MG0002 試験 CSR Listing 7.1）。

2.1.8.2.8　注目すべき有害事象

本試験では、Hy's law に該当する可能性がある事象（ALT 又は AST が基準範囲上限値の 3 倍以上、かつ総ビリルビンが基準範囲上限値の 2 倍以上であるが ALP が基準範囲上限値の 2 倍未満で、他に生化学的異常を説明することができない場合と定義する）を注目すべき AE とした。

本試験では、注目すべき TEAE は認められなかった（MG0002 試験 CSR Table 5.13）。

2.1.8.2.9　モニタリングすべき有害事象

本試験では、高度の頭痛、中等度から高度の下痢、中等度から高度の腹痛、及び中等度から高度の嘔吐をモニタリングすべき AE として定義した。

モニタリングすべき TEAE は 8 例（18.6%）に 8 件認められた。頭痛が 3 例に認められ、2 例は高度、1 例は中等度であったが、治験責任医師にモニタリングすべき TEAE と判断された。頭痛はすべてロザノリキシズマブ投与後に認められた。高度の頭痛の 1 例は重篤な TEAE であった。高度の頭痛に対して、脳脊髄液採取のための腰椎穿刺は実施されなかった。下痢が 5 例に認められ、このうち 1 例は軽度、別の 1 例は PT が下痢ではなく肛門失禁であったが、治験責任医師にモニタリングすべき TEAE と判断された。5 例中 4 例の下痢がロザノリキシズマブ投与後に認められた。中等度から高度の腹痛及び中等度から高度の嘔吐は認められなかった（MG0002 試験 CSR Table 5.14、Listing 7.1、Listing 9.10）。

2.1.8.2.10　その他の安全性評価項目

2.1.8.2.10.1　臨床検査値

（1）　血液学的検査

血液学的検査値（平均値）は、試験期間を通して基準範囲内であり、ロザノリキシズマブの投与後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（MG0002 試験 CSR Table 6.1、Listing 8.1）。

（2）　血液生化学検査

ほとんどの項目の血液生化学検査値（平均値）は、試験期間を通して基準範囲内であった。ロザノリキシズマブの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が、投与期間 1 のロザノリキシズマブ 7mg/kg 群では、全来院日で血清蛋白（平均値）がベースラインから低下した。投与期間 2 の Day 36、Day 43 及び Day 50 の血清蛋白のベースラインからの変化量（平均値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg-7mg/kg 群でそれぞれ、−10.5、−11.0 及び−9.6g/L、

ロザノリキシズマブ 7mg/kg-4mg/kg 群で−6.8、−5.3 及び−6.9g/L であった。最終来院日までに両群共にベースライン値付近まで回復した（MG0002 試験 CSR Table 6.2、Listing 8.2）。

（3） 尿検査

尿検査値（平均値）は、試験期間を通して基準範囲内であり、ロザノリキシズマブの投与後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（MG0002 試験 CSR Table 6.3、Listing 8.3、Listing 8.4）。

2.1.8.2.10.2 バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）の測定値（平均値）は基準範囲内を維持し、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。バイタルサインの測定値で、投与期間又は投与群間で治験薬と関連する差は認められなかった（MG0002 試験 CSR Table 7.1、Listing 9.1）。

2.1.8.2.10.3 12 誘導心電図

12 誘導心電図検査の結果（平均値）は、試験期間を通して基準範囲内を維持し、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。12 誘導心電図検査の結果で、投与期間又は投与群間で治験薬と関連する差は認められなかった（MG0002 試験 CSR Table 7.2、Listing 9.2、Listing 9.3）。

2.1.8.2.10.4 探索的安全性バイオマーカー

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において、いずれの投与期間中も探索的安全性バイオマーカー（S100B、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）に一定の傾向は認められなかった（MG0002 試験 CSR Listing 8.10）。

2.1.8.2.10.5 身体所見

ベースライン後に 2 例（プラセボ-ロザノリキシズマブ 4mg/kg 群及びロザノリキシズマブ 7mg/kg-4mg/kg 群各 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 試験 CSR Listing 9.5）。

2.1.9 結論

Day 29（Visit 9）の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）より、MG-ADL 総スコアは、プラセボと比較してロザノリキシズマブ 7mg/kg 投与で、顕著に改善した（p=0.036）。QMG 及び MG-C 総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）においても、群間差は小さいものの、プラセボと比較してロザノリキシズマブ 7mg/kg 投与で大きく改善した（それぞれ p=0.221 及び p=0.089）。

Day 29（Visit 9）でプラセボ群からロザノリキシズマブ群に再割り付けされた被験者では、QMG、MG-C 及び MG-ADL 総スコアは、投与期間 2 でベースラインから低下した。

QMG、MG-C 及び MG-ADL 総スコア（最小二乗平均値）共に、投与期間 2 を通してベースラインから最も大きく低下したのは、ロザノリキシズマブ 7mg/kg-7mg/kg 群であった。投与期間 1 で割り付けられた投与群に関わらず、投与期間 2 のロザノリキシズマブ 7mg/kg 投与により、QMG、MG-C 及び MG-ADL 総スコアが改善した。

事後の部分集団解析より、Day 29（Visit 9）の QMG、MG-C 及び MG-ADL 総スコア（最小二乗平均値）は、以下の部分集団でプラセボ群と比較してロザノリキシズマブ 7mg/kg 群でベースラインから大きく低下した。

- QMG 総スコア：罹病期間が中央値以下、ベースライン時の MGFA 臨床分類がクラス III 及び IV、ベースライン時に胸腺摘出の手術歴を有さない
- MG-C 総スコア：罹病期間が中央値以下、ベースライン時の MGFA 臨床分類がクラス III 及び IV、ベースライン時に胸腺摘出の手術歴を有さない、IgG 濃度の低下量が小さい
- MG-ADL 総スコア：ベースライン時の MGFA 臨床分類がクラス III 及び IV、IgG 濃度の低下量が小さい

また、Day 29（Visit 9）の MG-ADL 総スコア（最小二乗平均値）は、地域別、罹病期間別、ベースライン時の胸腺摘出の手術歴の有無別において、いずれの部分集団もプラセボ群と比較してロザノリキシズマブ 7mg/kg 群でベースラインから大きく低下したが、それぞれ欧州、罹病期間が中央値以下、及び胸腺摘出の手術歴を有さない部分集団で低下量がより大きかった。

Day 29（Visit 9）の QMG、MG-C 及び MG-ADL 総スコアのレスポンダーの割合（ベースラインから 3.0 ポイント以上の改善）は、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で高かったが、以下の部分集団を除き、明らかな群間差は認められなかった。

- QMG 総スコアのレスポンダーの割合：ベースライン時の MGFA 臨床分類クラス III 及び IV
- MG-C 総スコアのレスポンダーの割合：罹病期間が中央値以下、ベースライン時に胸腺摘出の手術歴を有さない
- MG-ADL 総スコアのレスポンダーの割合：ベースライン時の MGFA 臨床分類クラス III 及び IV、欧州、ベースライン時に胸腺摘出の手術歴を有さない

ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及びプラセボ群共に、Day 22（Visit 8）及び Day 29（Visit 9）の有効性評価項目（QMG、MG-C 及び MG-ADL 総スコア）と PD データ（IgG 濃度及び自己抗体濃度）の間に明らかな相関は認められなかった。

血清中総 IgG 濃度はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で速やかに低下し、投与期間 1 の終了時点のベースラインからの平均最大変化率は−63.35%であった。総 IgG 濃度は、投与期間 1 の各評価時点を通してプラセボ群と比較してロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で大きく低下した。投与期間 2 の Day 36 以降、総 IgG 濃度は全投与群でベースラインから低下した。両投与期間でロザノリキシズマブを投与された被験者では、総 IgG 濃度のベースラインからの平均最大変化率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg-7mg/kg 群で−69.11%、ロザノリキシズマブ 7mg/kg-4mg/kg 群で−63.91%であった。プ

ラセボ群からロザノリキシズマブ群に再割り付けされた被験者では、総 IgG 濃度のベースラインからの平均最大変化率は、プラセボ-ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−58.88%、プラセボ-ロザノリキシズマブ 4mg/kg 群で−48.78%であった。

両投与期間を終了した 42 例中 12 例（28.6%）で、治験薬投与後の ADA 陽性が認められた。投与期間 1 のプラセボ群では、予想どおり、治験薬投与後の ADA 陽性は認められなかった。全体として、ロザノリキシズマブ投与後の ADA 陽性は主に投与期間 2 で認められた。

本試験では死亡に至った TEAE は認められなかった。1 例が TEAE（重症筋無力症クリーゼ）のため試験を中止し、3 例が TEAE（頭痛）のため治験薬の投与を中止したが、観察期間まで試験を継続した。重篤な TEAE は 6 例に 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、治験薬と関連ありと判断された。試験期間を通しての TEAE のプロファイルは、ロザノリキシズマブ群で頭痛の発現率及び重症度が高かったことを除き、プラセボ群とロザノリキシズマブ群で類似していた。感染症の発現率に両群間で差は認められなかった。治験薬と関連ありと判断された TEAE は、既知の抗胎児性 Fc 受容体抗体製剤の安全性プロファイルと類似していた。

ロザノリキシズマブ 7 及び 4mg/kg を反復 SC 投与した時の忍容性は良好で、安全性プロファイルは許容可能であった。また、新たな安全性上の問題は認められなかった。

本試験で得られた有効性及び安全性データは、gMG に対する第 III 相の臨床開発を支持するものであった。

2.1.10　重篤な有害事象の詳細

2.1.10.1　死亡

該当なし

2.1.10.2　その他の重篤な有害事象

（1）　プラセボ-ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群

【被験者番号：[redacted]、投与群：プラセボ-ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（投与期間 1：プラセボ、投与期間 2：ロザノリキシズマブ 7mg/kg）、重篤な有害事象：尺骨骨折】

年齢、性別、人種、体重	5[redacted] 歳、男性、白人、7[redacted]kg
既往歴	扁桃摘出、智歯の抜歯（ablation 4 wisdom tooth）、足骨折（右足、右踵骨）、事故による右示指切断（2cm）、抜歯、構語障害、筋無力症候群
合併症	肝嚢胞、肺腫瘤（非特異的肺微小結節）、椎骨脱臼、変形性脊椎症、高コレステロール血症
MG の診断時期	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
併用薬（重篤な有害事象発現時に使用）	pyridostigmine bromide
重篤な有害事象（PT）	左腕の骨折（尺骨）（尺骨骨折）
重症度、治験薬の処置、転帰	軽度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	67 日、33 日
重篤な有害事象発現時の投与量	ロザノリキシズマブ 7mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし
a 治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b 発現日を 1 日とした転帰日までの日数	

処置及び経過	
投与年*9 月 15 日	MG0002 試験に組み入れられた。
20[redacted]年 10 月 9 日	投与期間 1 でプラセボ群に割り付けられ、プラセボの初回投与を受けた。
投与年*11 月 6 日	投与期間 2 でロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に割り付けられ、ロザノリキシズマブ 7mg/kg の初回投与を受けた。
投与年*12 月 14 日	尺骨骨折が発現した（治験薬投与開始 67 日目）。本事象は重篤、重症度は軽度と判断され、治験薬と関連なしと報告された。 本事象発現時、被験者はロザノリキシズマブ 7mg/kg を投与中で、本用量で 39 日間投与されていた。 CIOMS# 2018002967 被験者は足の脱力（軽度）のため落馬し、左尺骨を骨折した。家族に連れられて救急外来を受診した。左腕の X 線検査で左尺骨に骨折が認められた。スクリューを用いた外科的固定を受けた。全身麻酔は実施されなかった。治療薬として、lidocaine 及び diclofenac を投与された。同日、被験者は取り外し可能なスプリントを装着して退院した。
投与年*12 月 27 日	スプリントは装着したままであった。
翌年*　1 月 15 日	尺骨骨折に対する治験薬の措置は「用量変更なし」であった。本事象の転帰は「回復」であった（発現から 33 日目）。 最終来院。被験者は試験を完了した（治験薬最終投与日は投与年*11 月 20 日）。

【被験者番号：[redacted]、投与群：プラセボ-ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（投与期間 1：プラセボ、投与期間 2：ロザノリキシズマブ 7mg/kg）、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、その他の有害事象：頭痛】

年齢、性別、人種、体重	4[redacted]歳、女性、白人、9[redacted].3kg
既往歴	胸腺摘除、帝王切開（2 回）、膀胱癌、膀胱癌（放射線療法）、膀胱破裂（3 回）、臍ヘルニア、筋無力症候群
合併症	ジルベール症候群、頭痛、皮膚乳頭腫、骨粗鬆症、肥満、足部白癬
MG の診断時期	19[redacted]年[redacted]月
併用薬（重篤な有害事象発現時に使用）	azathioprine、pyridostigmine bromide、calcium with vitamin D、alendronate sodium、Kliogest、estradiol、diphencyprone、furosemide、magnesium hydroxide、prednisolone、ibuprofen、parcetamol
重篤な有害事象（PT）	高度の頭痛（頭痛）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、投与中止、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	29 日、1 日
重篤な有害事象発現時の投与量	ロザノリキシズマブ 7mg/kg
治験薬との因果関係	関連あり
a 治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b 発現日を 1 日とした転帰日までの日数	

処置及び経過	
投与年*1 月 26 日	MG0002 試験に組み入れられた。
20[redacted]年 2 月 21 日	投与期間 1 でプラセボ群に割り付けられ、プラセボの初回投与を受けた。
投与年*3 月 7 日	非重篤な TEAE として、上咽頭炎が発現した。上咽頭炎の治療薬として paracetamol 及び ibuprofen が投与された。
投与年*3 月 20 日	投与期間 2 でロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に割り付けられ、ロザノリキシズマブ 7mg/kg の初回投与を受けた。
投与年*3 月 21 日	頭痛が発現した（治験薬投与開始 29 日目）。本事象は重篤と判断され、治験薬と関連ありと報告された。 本事象発現時、被験者はロザノリキシズマブ 7mg/kg を投与中で、本用量で 2 日間投与されていた。 CIOMS# 2018012720 午前 7 時 30 分に高度の頭痛が発現し、午前 8 時頃に被験者は治験実施医療機関に電話した。午前 10 時 30 分に被験者は治験実施医療機関に来院した。頚部痛等の症状があり、1 時間後に悪心及び嘔吐を伴う後頭部の圧痛が発現した。被験者は、本頭痛が既知の頭痛とは異なると訴えた。治験分担医師が神経学的検査を実施した結果、体幹の障害（不安定）のみ認められた。同日、被験者は入院した。治験責任医師は、体幹不安定の臨床的特徴が、頭痛及び浮動性めまいの合併と関連していると判断し、小脳に塞栓を起こす椎骨動脈解離の可能性があると報告した。同日（投与年*3 月 21 日）、頭部コンピュータ断層撮影（CT）検査、大脳の磁気共鳴画像検査、ディジタルサブトラクション血管造影検査を実施した結果、正常であった。CT 血管造影で椎骨動脈は正常であったが、海綿静脈洞に閉塞した右内頚動脈解離が認められた。くも膜下出血の疑いはなかった。治療薬として ibuprofen、paracetamol、clopidogrel 及び aspirin を投与された。 頭痛に対する治験薬の措置は「投与中止」であった。本事象の転帰は「回復」であった（発現日と同日）。
投与年*3 月 23 日	被験者は退院した。
投与年*4 月 5 日	上咽頭炎の転帰は「回復」であった。本事象は治験薬と関連なしと報告された。
投与年*5 月 15 日	被験者は観察期間を完了した（治験薬最終投与日は投与年*3 月 20 日）。

【被験者番号：[redacted]、投与群：プラセボ-ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（投与期間 1：プラセボ、投与期間 2：ロザノリキシズマブ 7mg/kg）、重篤な有害事象：重症筋無力症】

年齢、性別、人種、体重	5[redacted]歳、女性、白人、8[redacted]kg
既往歴	帝王切開（2 回）、白内障、右眼レーザー手術（2 回）、乳腺手術（乳管切除）、胸腺摘除、子宮摘出、ポート留置（右胸）、抜歯、筋無力症候群、胆嚢摘出
合併症	季節性アレルギー、喘息、腓骨神経麻痺、カンジダ感染、末梢性浮腫、下痢、胃食道逆流性疾患、頭痛、筋痙縮、低カルシウム血症、不安、睡眠時無呼吸症候群、心的外傷後ストレス障害、歯感染、歯膿瘍、高血圧、裂孔ヘルニア、末梢性ニューロパチー、四肢痛
MG の診断時期	19[redacted]年[redacted]月
併用薬（重篤な有害事象発現時に使用）	carmellose sodium、fluconazole、loperamide hydrochloride、fluticasone propionate、omeprazole、paracetamol、Bactrim、sodium bicarbonate、zolpidem tartrate、diphenhydramine hydrochloride、potassium、furosemide、fluoxetine、metronidazole、Equate antacid、probiotics、sucralfate、alprazolam、Demazin
重篤な有害事象（PT）	重症筋無力症の悪化（重症筋無力症）
重症度、治験薬の処置、転帰	該当せず、該当せず、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	65 日、15 日
重篤な有害事象発現時の投与量	ロザノリキシズマブ 7mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし
a 治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b 発現日を 1 日とした転帰日までの日数	

処置及び経過	
前年*12 月 12 日	MG0002 試験に組み入れられた。
20[redacted]年 1 月 8 日	投与期間 1 でプラセボ群に割り付けられ、プラセボの初回投与を受けた。
投与年*2 月 6 日	投与期間 2 でロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に割り付けられ、ロザノリキシズマブ 7mg/kg の初回投与を受けた。
投与年*3 月 13 日	重症筋無力症の悪化が発現した（治験薬投与開始 65 日目）。本事象は重篤と判断され、重症度は該当せず、治験薬と関連なしと報告された。 本事象発現時、被験者はロザノリキシズマブ 7mg/kg を投与中で、本用量で 36 日間投与されていた。 CIOMS# 2018011487 被験者は脱力、全体的な眼瞼下垂、腕の筋力低下を発現した。被験者は労作時又は横になった状態で常に息切れを感じていた。高度の嚥下困難はなかった。投与年*3 月 8 日、投与年*3 月 9 日及び投与年*3 月 10 日に、微熱及びうっ血が認められた。治療薬として Tylenol を投与された。被験者は安静にして、歯科治療は行われなかった。被験者は 1 週間、1 日の大半をベッドで過ごした。その週の初めに 2 時間程外出したところ、最後には足の脱力が認められ、転倒の恐れがあった。投与年*3 月 13 日に重症筋無力症と診断された。
投与年*3 月 27 日	重症筋無力症の悪化に対する治験薬の措置は「該当せず」であった。本事象の転帰は「回復」であった（発現から 15 日目）。
投与年*4 月 17 日	最終来院。被験者は試験を完了した（治験薬最終投与日は投与年*2 月 21 日）。

（2）　プラセボ-ロザノリキシズマブ 4mg/kg 群

【被験者番号：[redacted]、投与群：プラセボ-ロザノリキシズマブ 4mg/kg 群（投与期間 1：プラセボ、投与期間 2：ロザノリキシズマブ 4mg/kg）、重篤な有害事象：失神寸前の状態、重症筋無力症】

年齢、性別、人種、体重	[redacted]歳、女性、白人、[redacted]kg
既往歴	虫垂切除、子宮摘出、静脈瘤、右肺の針生検、胸腺腫、胸腺摘除、筋無力症候群
合併症	うつ病、呼吸困難、過誤腫、トルンヴァルト嚢胞
MG の診断時期	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
併用薬（重篤な有害事象発現時に使用）	nortriptyline hydrochloride、pyridostigmine（重症筋無力症の悪化の発現時に使用）、calcium（重症筋無力症の悪化の発現日に追加）
重篤な有害事象（PT）	・　失神寸前の状態（失神寸前の状態） ・　重症筋無力症の悪化（重症筋無力症）
重症度、治験薬の処置、転帰	・　失神寸前の状態：軽度、用量変更なし、回復 ・　重症筋無力症：中等度、該当せず、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	・　失神寸前の状態：10 日、1 日 ・　重症筋無力症：77 日、3 日
重篤な有害事象発現時の投与量	・　失神寸前の状態：プラセボ ・　重症筋無力症：ロザノリキシズマブ 4mg/kg
治験薬との因果関係	・　失神寸前の状態：関連なし ・　重症筋無力症：関連なし
a 治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b 発現日を 1 日とした転帰日までの日数	

処置及び経過	
投与年*3 月 19 日	MG0002 試験に組み入れられた。
20[redacted]年 4 月 12 日	投与期間 1 でプラセボ群に割り付けられ、プラセボの初回投与を受けた。
投与年*4 月 21 日	失神寸前の状態が発現した（治験薬投与開始 10 日目）。本事象は重篤、重症度は軽度と判断され、治験薬と関連なしと報告された。 本事象発現時、被験者はプラセボを 10 日間投与されていた。 CIOMS# 2018018481 被験者は、救急救命室にバイク事故で重傷を負った夫を訪ねた時、失神寸前の状態を発現した。被験者は救急救命室に入院した。収縮期血圧は 54 で、脈拍数及び酸素飽和度は正常であった。被験者はジュースを摂取し、下肢を高くした後、速やかに回復した。その後の収縮期血圧は 105 であった。同日、経過観察なしで被験者は退院した。失神寸前の状態は、必ずしも不整脈ではないと報告された。報告者によると、被験者はスクリーニング時から左脚前枝ヘミブロックを有していた。 失神寸前の状態に対する治験薬の措置は「用量変更なし」であった。本事象の転帰は「回復」であった（発現日と同日）。
投与年*5 月 9 日	投与期間 2 でロザノリキシズマブ 4mg/kg 群に割り付けられ、ロザノリキシズマブ 4mg/kg の初回投与を受けた。
投与年*6 月 27 日	重症筋無力症の悪化が発現した（治験薬投与開始 77 日目）。本事象は重篤、重症度は中等度と判断され、治験薬と関連なしと報告された。 本事象発現時、被験者はロザノリキシズマブ 4mg/kg を投与中で、本用量で 50 日間投与されていた。 CIOMS# 2018029923 重症筋無力症が悪化した。複視、眼瞼下垂、構語障害、嚥下障害、息切れ及び light power reduction in OE も認められた。MG-C スコアは 30、QMG スコアは 24 であった。プラスマフェレシス療法のため、被験者は 3 日間入院した。治療薬として、prednisolone 及び pantoprazole を投与された。治療が奏効し、治療開始後から改善した。翌日には、被験者の容態は軽快した。
投与年*6 月 29 日	被験者は退院した。 重症筋無力症の悪化に対する治験薬の措置は「該当せず」であった。本事象の転帰は「回復」であった（発現から 3 日目）。
投与年*7 月 23 日	最終来院。被験者は試験を完了した（治験薬最終投与日は投与年*5 月 23 日）。

（3）　ロザノリキシズマブ 7mg/kg-7mg/kg 群

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 7mg/kg-7mg/kg 群（投与期間 1：ロザノリキシズマブ 7mg/kg、投与期間 2：ロザノリキシズマブ 7mg/kg）、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象：重症筋無力症クリーゼ】

年齢、性別、人種、体重	8[redacted]歳、女性、白人、7[redacted].5kg
既往歴	虫垂切除、唾液腺手術、椎間板炎、女性不妊手術（両卵管結紮）、白内障（両白内障手術）、外科的脊椎固定、膝手術、筋無力症候群
合併症	甲状腺機能低下症、左脚ブロック、両耳難聴、リンパ浮腫、椎間板変性症、変形性関節症、脊柱管狭窄症、膀胱吊り上げ術、本態性振戦、脂質異常症、失禁、高血圧、胃食道逆流性疾患、腎嚢胞
MG の診断時期	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
併用薬（重篤な有害事象発現時に使用）	ergocalciferol、cyanocobalamin、levothyroxine sodium、paracetamol、acetylsalicylic acid、atorvastatin calcium、amlodipine、pantoprazole sodium sesquihydrate、loperamide hydrochloride、pyridostigmine bromide、atorvastatin 及び salbutamol（重症筋無力症クリーゼの発現日に追加）
重篤な有害事象（PT）	重症筋無力症クリーゼ（重症筋無力症クリーゼ）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、該当せず、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	81 日、10 日
重篤な有害事象発現時の投与量	ロザノリキシズマブ 7mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし

a 治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b 発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過	
前年* 12 月 11 日	MG0002 試験に組み入れられた。
20[redacted]年 1 月 8 日	投与期間 1 でロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に割り付けられ、ロザノリキシズマブ 7mg/kg の初回投与を受けた。
投与年*2 月 5 日	投与期間 2 でロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に割り付けられ、ロザノリキシズマブ 7mg/kg の投与を受けた。
投与年*3 月 29 日	重症筋無力症クリーゼが発現した（治験薬投与開始 81 日目）。本事象は重篤、重症度は該当せずと判断され、治験薬と関連なしと報告された。 本事象発現時、被験者はロザノリキシズマブ 7mg/kg を 81 日間投与されていた。 被験者は重症筋無力症クリーゼのため、試験を中止した。最終来院は投与年*3 月 29 日であった（治験薬最終投与日は投与年*2 月 20 日）。 CIOMS# 2018018481 被験者は 2 日間の悪心、嘔吐、発熱及び悪寒の既往があった。1 日 3 回未満の息切れ及び嚥下困難を伴う進行性の筋力低下、下痢が認められた。投与年*3 月 29 日、被験者は重症筋無力症の悪化に続発した呼吸不全を発現し、入院した。重症筋無力症クリーゼは、感染症による二次的事象の可能性が高く、尿路感染又はウイルス性の胃腸疾患によるものと考えられた。被験者は、MG 治療薬の投与を避けるよう助言された。朝から動脈血ガスの二酸化炭素増加及び酸素減少の悪化（7.31/49）があり、二相性陽圧換気での呼吸窮迫が認められた。血圧は 152/69、酸素分圧は 69、静脈血ガスは 7.41/43 であった。同日、心エコー図で電気伝導遅延による中隔の dyssynergy/inferior を引き起こす可能性がある左脚ブロックが認められた。心エコー図では、区域性の運動低下に対する決定的な兆候は認められなかった。駆出率は 61%で、間欠性の低血圧が認められた。被験者は集中治療室に入院した後、挿管、換気が実施された。努力呼気量は 0.94（正常範囲は 1.2 と報告された）であった。医療フロアに移された後は安定しており、バイタルサイン 1 日あたりの酸素は 3L で 95%～97%程度であった。
投与年*3 月 30 日	被験者の症状は、頻脈が持続する重症度の低い MG まで改善した。pH7.30 以下にするため、2 段階の非侵襲的気道陽圧換気が必要であった。同日、被験者は pyridostigmine を 1 回投与された後、増量に伴い筋力が上昇し、呼吸数が減少したと報告した。
投与年*3 月 31 日	被験者の容体は改善し、熱はなく、pyridostigmine の増量に対して忍容であった。
投与年*4 月 2 日	低血圧及び徐脈が認められた。Norvasc、methylprednisolone、Triple mix cream、Synthroid、atorvastatin、piperacillin with tazobactam、pantoprazole、Levophed、potassium、magnesium、Senna syrup、acetaminophen、Fleet enema、bisacodyl、Perichlor、propofol、fentanyl、Lovenox、Asaphen、Sandoz amlodipine、Ratio irbesartan、novo-salbutamol、Atrovent HFA、novo-loperamide、Apresoline、fentanyl citrate、Ringer's lactate、hydrocortisone 1%+Clotrimazole+zinc、prednisone、sodium chloride、prevacid、ondansetron、sennosides、LAX (polyethylene glycol 3350)、aldosterone、zopiclone 及び Ventolin を投与された。
投与年*4 月 7 日	挿管、換気を中止し、酸素経鼻プロングのみ装着した。 本事象の転帰は「回復」であった（発現から 10 日目）。
投与年*4 月 8 日	右下肺の胸部 X 線検査を実施した。呼吸は両側で確認され、心血管系は正常であった。 「両足部浮腫は新規ではない。A／呼吸不全、P／リハビリ、OT/PT プロトロンビン時間の血液検査を実施した。」
投与年*4 月 13 日	被験者は退院し、リハビリテーション看護部に転院した。バイタルサインは発熱があり、酸素は 2L で 94%であった。
投与年*4 月 14 日	被験者の容態は安定しており、呼吸器系に変化は認められなかった。
投与年*4 月 15 日	傾眠が増加し、呼吸窮迫はなくバイタルサイン、神経学的所見は安定していた。血液学的検査、血液生化学検査を実施した（結果の報告なし）。pCO_2 の上昇をみるため、静脈血ガスを確認する予定であった。
投与年*4 月 17 日	被験者は安定しており、日中に影響するような睡眠困難を訴え、新たな呼吸系の訴えはなかった。バイタルサインは安定し、発熱はなかった。呼吸器検査では上気道にびまん性の低音性連続性ラ音が確認された。