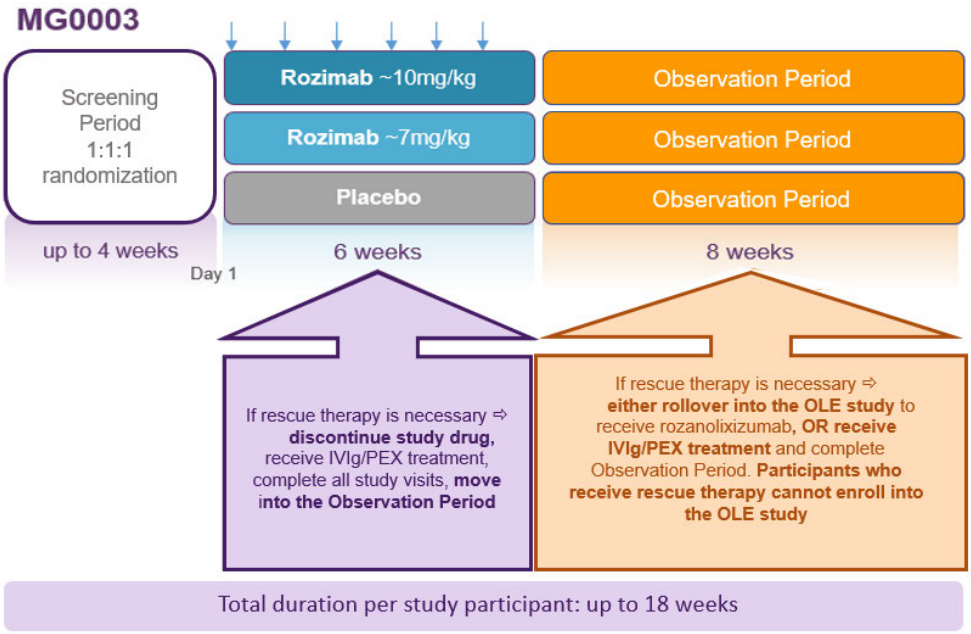
2.2　MG0003 試験［全身型重症筋無力症成人患者を対象に、ロザノリキシズマブの有効性及び安全性を評価する第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験］（5.3.5.1.2：評価資料）

2.2.1　試験方法の概略

本試験の試験方法の概略を表 2.2-1 に示した。

表 2.2-1　試験方法の概略：MG0003 試験

項目	内容
標題	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
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： ・　全身型重症筋無力症（gMG）患者を対象に、ロザノリキシズマブの臨床的有効性を評価する 副次目的： ・　gMG 患者を対象に、ロザノリキシズマブの安全性及び忍容性を評価する その他の目的： ・　ロザノリキシズマブの薬物動態（PK）特性を評価する ・　免疫グロブリン（Ig）G 濃度、重症筋無力症（MG）特異的抗体濃度により、ロザノリキシズマブの薬力学（PD）効果を評価する ・　抗薬物抗体（ADA）の発現状況及び ADA が PK 及び PD に及ぼす影響を評価する ・　ロザノリキシズマブが総蛋白、IgM、IgA 及び IgE 濃度、血清中及び血漿中補体濃度並びに血清中サイトカイン濃度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 IgG 抗体に及ぼす影響を評価する ・　ロザノリキシズマブが探索的バイオマーカー及び蛋白発現に及ぼす影響を評価し、蛋白及び代謝産物のバイオマーカーと gMG の発症、進行及び適切な治療との関連性について探索的に検討する
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3 群、並行群間比較試験

項目	内容
試験方法	試験デザインの概要を下図に示す。  ≈=equivalent dose; IVIg=intravenous immunoglobulin G; OLE=open-label extension; PEX=plasma exchange; Rozimab=rozanolixizumab 本試験は、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であり、ロザノリキシズマブ 2 用量とプラセボ群に 1：1：1 の比で無作為に割り付けられた。無作為割り付けは MG 特異的自己抗体［抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ（MuSK）抗体陽性又は抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性］別に層別化した。 独立データモニタリング委員会（IDMC）を設置し、試験実施中の安全性及び有効性をモニタリングした。IDMC は、規定の中間解析（登録被験者 92 例の主要評価項目が評価可能となるステージ 1 の終了時点で実施）での無益性判断及び被験者数調整の判断も行った。それに加えて、3 回の IDMC による定期的なデータレビューを実施した。最初のデータレビューは約 15 例の被験者が 6 週間の治療期間を完了した時点、2 回目は約 60 例の被験者が 6 週間の治療期間を完了した時点（必要に応じて特別に実施）、3 回目は約 150～180 例（中間解析の結果による）の被験者が 6 週間の治療期間を完了した時点で実施することとした。 本試験は、最長 4 週間のスクリーニング期間、6 週間の治療期間及び 8 週間の観察期間で構成され、被験者ごとの試験期間は最長 18 週間であった。ロザノリキシズマブ群には体重カテゴリ別にロザノリキシズマブを固定用量（7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当）で投与した。プラセボ群には 0.9%の塩化ナトリウム水溶液（生理食塩液）を投与した。被験者は 1 週間ごとに合計 6 回、皮下（SC）投与を受けた。 8 週間の観察期間を完了した、又は観察期間中にレスキュー治療が必要になり、試験を中止した被験者は、継続投与試験（MG0004 試験又は MG0007 試験）に移行できることとした。
対象	中等度から重度の症状［米国重症筋無力症研究財団（MGFA）分類のクラス II～IVa］を有し、免疫グロブリン静注療法（IVIg）又は血漿交換療法（PLEX）等による追加治療が検討されている gMG 患者
被験者数	計画例数：評価可能な被験者として 150～240 例（北米、欧州及びアジアの約 135 の治験実施医療機関で最大 388 例の被験者にスクリーニングを行う計画とした） 無作為化解析対象集団（RS）、安全性解析対象集団（SS）、最大の解析対象集団（FAS）：200 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）：133 例

<table>
<tr><th colspan="2">項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td colspan="2">主な選択／除外基準</td><td>選択基準：
・ 18 歳以上の男性又は女性
・ スクリーニング時（Visit 1）に既往歴又は過去の検査結果に基づく gMG の診断を示す文書記録を有する者
・ Visit 1 に抗 AChR 又は抗 MuSK 抗体陽性が既に確認されている者
・ Visit 1 に MGFA 分類のクラス II～IVa に該当する者
・ Visit 1 及びベースライン時（Visit 2）の両時点で、重症筋無力症-日常生活動作（MG-ADL）総スコアが 3 以上（眼症状以外の項目で 3 以上）かつ定量的重症筋無力症（QMG）総スコアが 11 以上の者
・ Visit 1 に体重が 35kg 以上の者
除外基準：
・ Visit 1 又は Visit 2 に、口腔咽頭筋若しくは呼吸筋に影響を及ぼす重度の筋力低下（MG-ADL スケールの Grade 3）又は重症筋無力症クリーゼ若しくは切迫クリーゼを有する者
・ 血清中総 IgG 濃度が 5.5g/L 以下の者
・ 好中球絶対数が 1500cells/mm^3 未満の者</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験薬、投与量及び投与方法</td><td>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、[redacted]mL ガラスバイアルに、[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]を含有する注射用液剤（pH[redacted]）として供給された。

対照薬：
プラセボ：バッチ番号[redacted]

投与量及び投与方法：
ロザノリキシズマブ又はプラセボを 1 週間ごとに 6 回、腹部に SC 投与した。ロザノリキシズマブは下表に従い、体重カテゴリ別に固定用量で投与した。なお、IgG 値が 1g/L を下回った場合は治験薬の投与を中断し、投与中断中は盲検性を維持するためにプラセボを投与することとした。

<table>
<tr><th rowspan="2">体重</th><th colspan="2">ロザノリキシズマブの投与量（mg）</th></tr>
<tr><th>ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群</th><th>ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群</th></tr>
<tr><td><50kg</td><td>280</td><td>420</td></tr>
<tr><td>≥50kg～<70kg</td><td>420</td><td>560</td></tr>
<tr><td>≥70kg～ <100kg</td><td>560</td><td>840</td></tr>
<tr><td>≥100kg</td><td>840</td><td>1120</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td colspan="2">試験期間</td><td>最長試験期間：18 週間
・ スクリーニング期間：最長 28 日間
・ 二重盲検下の治療期間：6 週間
・ 盲検下の観察期間：8 週間</td></tr>
<tr><td rowspan="2">評価項目</td><td>有効性</td><td>主要評価項目
・ Day 43（Visit 10）の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量

副次評価項目
・ Day 43（Visit 10）の Myasthenia Gravis Composite（MG-C）総スコアのベースラインからの変化量
・ Day 43（Visit 10）の QMG 総スコアのベースラインからの変化量
・ Day 43（Visit 10）の MG 症状患者報告アウトカム（PRO）による「筋力低下疲労」スコアのベースラインからの変化量
・ Day 43（Visit 10）の MG 症状 PRO による「身体疲労」スコアのベースラインからの変化量</td></tr>
</table>

項目		内容
評価項目（続き）		・ Day 43（Visit 10）の MG 症状 PRO による「球筋力低下」スコアのベースラインからの変化量 ・ Day 43（Visit 10）の MG-ADL レスポンダーの割合（ベースラインから 2.0 ポイント以上の改善） その他の評価項目 ・ 投与期間及び観察期間の各評価時点の gMG 症状の悪化によるレスキュー治療（IVIg 又は PLEX）の実施 ・ 初回レスキュー治療までの期間 ・ MG-ADL の奏効までの期間 ・ 治療期間及び観察期間の各評価時点の MG-ADL、MG-C 及び QMG レスポンダーの割合 ・ Day 43（Visit 10）までのいずれかの時点の minimal symptom expression（MG-ADL 総スコア 0 又は 1） ・ 治療期間及び観察期間の各評価時点の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコア（眼症状を含む全項目、及び眼症状を除く全項目）、並びに MG 症状 PRO による「筋力低下疲労」、「身体疲労」、「球筋力低下」、「呼吸筋力低下」及び「眼筋力低下」スコアのベースラインからの変化量 ・ 治療期間及び観察期間の各評価時点の患者による全般的重症度判定及び患者による全般的改善度判定のベースラインからの変化量 ・ Day 43（Visit 10）までの revised 15 item Myasthenia Gravis Quality of Life（MG-QOL15r）及び 5-level Euro Quality of Life 5 Dimension（EQ-5D-5L）スコアのベースラインからの変化量 ・ 治療期間の各評価時点の Myasthenia Gravis Impairment Index（MGII）スコアのベースラインからの変化量
	PK	・ 治療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	・ 治療期間及び観察期間の各評価時点の血清中総 IgG 濃度及び IgG サブクラス濃度のベースラインからの変化量及び変化率 ・ 治療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のベースラインからの変化量及び変化率
	免疫学的評価	・ 治療期間及び観察期間の各評価時点の ADA ・ 治療期間及び観察期間の各評価時点の血清中 Ig（IgA、IgE 及び IgM）濃度のベースラインからの変化量 ・ 治療期間及び観察期間の各評価時点の血清中補体濃度（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 ・ 高度の頭痛、インフュージョンリアクション又は過敏症反応を発現した被験者における、治療期間及び観察期間の各評価時点の血清中サイトカイン濃度のベースラインからの変化量 ・ 治療期間及び観察期間の各評価時点の血清中抗破傷風 IgG 抗体価のベースラインからの変化量
	安全性	副次評価項目 ・ 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 その他の評価項目 ・ 治療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、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）測定値のベースラインからの変化量 ・ 治療期間及び観察期間の各評価時点の 12 誘導心電図測定値のベースラインからの変化量 ・ 治療期間及び観察期間の各評価時点の臨床検査値のベースラインからの変化量（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査） ・ コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）を用いて評価した自殺傾向

項目	内容
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 1 回以上受けたすべての被験者（実際に投与された薬剤に基づき解析した） ・ FAS：RS のうち、ベースライン及び治験薬投与後の MG-ADL 総スコアを有するすべての被験者 PK-PPS：SS のうち、ロザノリキシズマブの投与を 1 回以上受け、初回投与後に 1 つ以上の評価可能な PK 測定値を有し、PK の評価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ことがデータベースロック前のデータの事前解析レビューで確認された被験者 有効性： 特に指定がない限り、すべての有効性解析は RS を対象に実施した。 <u>主要評価項目</u> 主要評価項目である Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は、投与群、ベースラインの MG-ADL 総スコア、地域、層別因子［抗 AChR（+/−）又は抗 MuSK（+/−）］、評価時期と投与群との交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、ステージごとの反復測定混合効果モデル（MMRM）により解析した。MMRM は、Day 8、15、22、29、36 及び 43 を含み、反復測定に無構造の共分散構造パターンを用いた。 各投与群（各ステージ）の t 検定統計量から未調整の p 値を算出し、これらの p 値を用いて統合検定を実施した。試験終了時に 2 用量が存在することによる多重性は、Bonferroni 法で処理した。この検定の棄却限界値は、標準正規分布の上位 1.25 パーセンタイルである（無益性基準は強制力がなく、ステージ 1 で α 消費はないため、ステージ 2 で α を 2 用量に分配した）。 有効性の主要評価項目は、仮想及び治療方針ストラテジーを用い、RS に基づく「仮想及び治療方針」estimand の下で評価した。なお、主要評価項目の estimand についての要素（並びに主要解析、感度解析、補足的解析）の詳細については、統計解析計画書 Table 8-1 及び Table 8-2 を参照。 主要評価項目の主要解析での estimand の仮定を確認するため、感度分析及び補足的解析を実施した。 <u>副次評価項目</u> 有効性の副次評価項目の連続変数は、いずれも主要解析のために定義された統合検定及びモデルを用いて解析した。評価項目の多重性に関する全体の有意水準を保持するため、順次階層的検定手順を適用した。 <u>その他の評価項目</u> すべてのその他の有効性評価項目を記述的に要約した。 また、投与量（280、420、560、840 及び 1120mg）別の解析も実施した。 安全性： 安全性解析は SS を対象に実施した。 すべての TEAE の頻度及び重症度を、器官別大分類（SOC）、高位用語、基本語（PT）［医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）］別に投与群ごとに示した。 TEAE を発現した被験者数、被験者の割合、TEAE の発現件数を示した。また、投与量（280、420、560、840 及び 1120mg）別の解析も実施した。 <u>その他の評価項目</u> 臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図データを経時的に解析した。 PK： PK 解析は PK-PPS を対象に実施した。 個々の血漿中ロザノリキシズマブ濃度を、投与群及び検体採取日別に要約統計量［検体数、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値、幾何平均値及びその 95%信頼区間（CI）、幾何変動係数（対数正規分布データと仮定）］を用いて要約した。

項目	内容
統計解析方法（続き）	PD 及び免疫学的評価： すべての PD 及び免疫学的評価項目の解析は SS を対象に実施した。 抗ロザノリキシズマブ抗体（ADA）は、全検体のスクリーニングアッセイ（カットポイント以上／以下）と、その後の確認アッセイ（陽性又は陰性の確定）により評価した。治療期間中及び観察期間中の各検体に対して ADA 陽性又は陰性の判定を行い、ADA 陽性であった検体（又はそのサブセット）のタイターを測定し、更に in vitro で中和能を検討した。
治験責任医師	81 名
治験実施医療機関	81 医療機関（カナダ、チェコ、デンマーク、フランス、ジョージア、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、ポーランド、ロシア、セルビア、スペイン、台湾及び米国）
公表文献	なし
治験実施期間	2019 年 6 月～2021 年 9 月

2.2.2　被験者の構成

2.2.2.1　被験者の内訳

本試験は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミック前に開始し、パンデミック期間中に終了した。

被験者の内訳（RS）を表 2.2-2 に示した。

無作為化された全 200 例（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 66 例、10mg/kg 群 67 例、プラセボ群 67 例）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。128 例（64.0%）が試験を完了し、72 例（36.0%）が試験を中止した。試験を中止した被験者の割合は、3 つの投与群間で同程度であった。主な中止理由は、MG0004 試験又は MG0007 試験への移行（観察期間中にレスキュー治療が必要になり、本試験を中止して MG0004 試験又は MG0007 試験に移行）であった。

ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に割り付けられた 2 例は、ベースライン時に誤って 10mg/kg が投与された。この 2 例は RS 及び FAS ではロザノリキシズマブ 7mg/kg 群として集計し、SS 及び PK-PPS では 10mg/kg 群として集計した［MG0003 試験治験総括報告書（CSR）Table 1.2.2］。

表 2.2-2　被験者の内訳−RS

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

≈=equivalent dose; COVID-19=coronavirus disease 2019; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; RS=Randomized Set

a For the 7 additional “other” reasons for study discontinuation, see Listing 1.2.1.

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

Note: The COVID-19 period is based on the start, completed and discontinuation date relative to the pandemic cutoff date (start date: 20 Mar 2020). This study extended from pre COVID-19 to during COVID-19 period. Post COVID-19 period does not apply.

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

Source: Table 1.3.1

2.2.3　被験者背景

2.2.3.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性（RS）を表 2.2-3 に示した。

全被験者の平均年齢（標準偏差）は、51.8（16.3）歳（中央値：52.0 歳、範囲：18～89 歳）であった。白人（136 例、68.0%）及び女性（121 例、60.5%）が多かった。女性の被験者の割合は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（39 例、59.1%）及び 10mg/kg 群（35 例、52.2%）と比較してプラセボ群（47 例、70.1%）で高かった。また、体重 50kg 未満の被験者数は少なく、特にロザノリキシズマブ 10mg/kg 群で少なかった［プラセボ群 4 例（6.0%）、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 7 例（10.6%）、10mg/kg 群 1 例（1.5%）］。それらを除き、人口統計学的特性は投与群間で同様であった。

表 2.2-3　人口統計学的特性−RS

Variable Statistic	Placebo N=67	RLZ ≈7mg/kg N=66	RLZ ≈10mg/kg N=67	All Participants N=200
Age (years) [a]				
Mean (SD)	50.4 (17.7)	53.2 (14.7)	51.9 (16.5)	51.8 (16.3)
Median	51.0	52.0	54.0	52.0
Min, max	18, 85	22, 89	19, 81	18, 89
Age category, n (%) [b]				
18 to <65 years	51 (76.1)	49 (74.2)	51 (76.1)	151 (75.5)
65 to <85 years	15 (22.4)	16 (24.2)	16 (23.9)	47 (23.5)
≥85 years	1 (1.5)	1 (1.5)	0	2 (1.0)
Age category, n (%) [c]				
≤18 years	1 (1.5)	0	0	1 (0.5)
19 to <65 years	50 (74.6)	49 (74.2)	51 (76.1)	150 (75.0)
≥65 years	16 (23.9)	17 (25.8)	16 (23.9)	49 (24.5)
Sex, n (%)				
Male	20 (29.9)	27 (40.9)	32 (47.8)	79 (39.5)
Female	47 (70.1)	39 (59.1)	35 (52.2)	121 (60.5)
Weight (kg)				
Mean (SD)	80.80 (22.57)	79.56 (25.52)	83.06 (23.73)	81.15 (23.88)
Median	80.00	78.00	76.60	78.00
Min, max	39.7, 150.5	37.7, 154.2	46.9, 155.6	37.7, 155.6
Height (cm)				
Mean (SD)	168.98 (9.86)	169.00 (9.98)	171.07 (9.70)	169.69 (9.85)
Median	168.00	170.00	170.00	169.75
Min, max	149.0, 193.0	148.9, 193.0	155.0, 198.1	148.9, 198.1
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	28.03 (6.19)	27.38 (6.86)	28.07 (6.28)	27.83 (6.42)
Median	28.12	26.43	26.98	27.16
Min, max	13.7, 41.7	14.2, 47.6	15.3, 45.5	13.7, 47.6
Bodyweight category (kg)				
<50	4 (6.0)	7 (10.6)	1 (1.5)	12 (6.0)
50 to <70	16 (23.9)	19 (28.8)	26 (38.8)	61 (30.5)
70 to <100	35 (52.2)	26 (39.4)	22 (32.8)	83 (41.5)
≥100	12 (17.9)	14 (21.2)	18 (26.9)	44 (22.0)
Racial group, n (%) [d]				
Asian	5 (7.5)	9 (13.6)	7 (10.4)	21 (10.5)
Black	1 (1.5)	0	4 (6.0)	5 (2.5)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (1.5)	0	0	1 (0.5)
White	46 (68.7)	41 (62.1)	49 (73.1)	136 (68.0)
Missing	14 (20.9)	16 (24.2)	7 (10.4)	37 (18.5)

表 2.2-3　人口統計学的特性−RS（続き）

Variable Statistic	Placebo N=67	RLZ ≈7mg/kg N=66	RLZ ≈10mg/kg N=67	All Participants N=200
Ethnicity, n (%) [d]				
Hispanic or Latino	5 (7.5)	5 (7.6)	3 (4.5)	13 (6.5)
Not Hispanic or Latino	48 (71.6)	47 (71.2)	58 (86.6)	153 (76.5)
Missing	14 (20.9)	14 (21.2)	6 (9.0)	34 (17.0)
Region, n (%)				
North America	21 (31.3)	21 (31.8)	18 (26.9)	60 (30.0)
Europe	41 (61.2)	36 (54.5)	43 (64.2)	120 (60.0)
Asia (excluding Japan)	1 (1.5)	4 (6.1)	2 (3.0)	7 (3.5)
Japan	4 (6.0)	5 (7.6)	4 (6.0)	13 (6.5)
Country, n (%)				
United States	16 (23.9)	11 (16.7)	14 (20.9)	41 (20.5)
Poland	9 (13.4)	10 (15.2)	8 (11.9)	27 (13.5)
Canada	5 (7.5)	10 (15.2)	4 (6.0)	19 (9.5)
France	9 (13.4)	6 (9.1)	3 (4.5)	18 (9.0)
Russian Federation	5 (7.5)	3 (4.5)	6 (9.0)	14 (7.0)
Georgia	4 (6.0)	4 (6.1)	5 (7.5)	13 (6.5)
Italy	4 (6.0)	3 (4.5)	6 (9.0)	13 (6.5)
Japan	4 (6.0)	5 (7.6)	4 (6.0)	13 (6.5)
Germany	5 (7.5)	1 (1.5)	3 (4.5)	9 (4.5)
Spain	1 (1.5)	5 (7.6)	2 (3.0)	8 (4.0)
Taiwan	1 (1.5)	4 (6.1)	2 (3.0)	7 (3.5)
Denmark	1 (1.5)	0	4 (6.0)	5 (2.5)
Czech Republic	0	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (1.5)
Hungary	0	0	1 (1.5)	1 (0.5)

≈=equivalent dose; BMI=body mass index; Max=maximum; Min=minimum; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; RS=Randomized Set; SD=standard deviation

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

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

b EudraCT age categories.

c Clinicaltrials.gov age categories.

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

Source: Table 3.1.1

2.2.3.2　疾患特性

ベースラインの疾患特性（RS）を表 2.2-4 に示した。

全被験者でのベースライン時の MGFA 分類はクラス IIIa（75 例、37.5%）が最も多く、MG-ADL 総スコアの平均値（標準偏差）は 8.3（3.4）、QMG 総スコアの平均値（標準偏差）は 15.6（3.6）であった。胸腺摘出の手術歴を有していた被験者は 83 例（41.5%）であった。胸腺摘出の手術歴を有していた被験者の割合が、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（32 例、48.5%）及びプラセボ群（31 例、46.3%）と比較してロザノリキシズマブ 10mg/kg 群（20 例、29.9%）で低かったことを除き、ベースラインの疾患特性は投与群間で同様であった。

表 2.2-4 ベースラインの疾患特性−RS

Variable Statistic	Placebo N=67	RLZ ≈7mg/kg N=66	RLZ ≈10mg/kg N=67	All Participants N=200
MGFA Disease Class at Baseline, n (%)				
Class IIa	11 (16.4)	13 (19.7)	13 (19.4)	37 (18.5)
Class IIb	12 (17.9)	16 (24.2)	13 (19.4)	41 (20.5)
Class IIIa	28 (41.8)	21 (31.8)	26 (38.8)	75 (37.5)
Class IIIb	13 (19.4)	13 (19.7)	13 (19.4)	39 (19.5)
Class IVa	2 (3.0)	3 (4.5)	2 (3.0)	7 (3.5)
Class IVb	1 (1.5)	0	0	1 (0.5)
Thymectomy, n (%)				
Yes	31 (46.3)	32 (48.5)	20 (29.9)	83 (41.5)
No	36 (53.7)	34 (51.5)	47 (70.1)	117 (58.5)
MG-ADL score				
Mean (SD)	8.4 (3.4)	8.4 (3.8)	8.1 (2.9)	8.3 (3.4)
Median	8.0	8.0	8.0	8.0
Min, max	3, 16	3, 18	3, 16	3, 18
MG-ADL group, n (%)				
≥5	57 (85.1)	55 (83.3)	61 (91.0)	173 (86.5)
<5	10 (14.9)	11 (16.7)	6 (9.0)	27 (13.5)
QMG score				
Mean (SD)	15.8 (3.5)	15.4 (3.7)	15.6 (3.7)	15.6 (3.6)
Median	15.0	15.0	15.0	15.0
Min, max	11, 23	9, 27	11, 27	9, 27
Myasthenia Crisis in the past, n (%)				
Yes	23 (34.3)	19 (28.8)	17 (25.4)	59 (29.5)
No	44 (65.7)	46 (69.7)	49 (73.1)	139 (69.5)
Missing	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.0)
Duration of disease (years)				
Mean (SD)	9.418 (9.348)	6.877 (6.799)	9.561 (9.895)	8.627 (8.836)
Median	6.790	5.280	5.703	5.799
Min, max	0.14, 48.94	0.14, 33.09	0.25, 46.44	0.14, 48.94
Age at initial MG diagnosis (years)				
Mean (SD)	41.4 (19.1)	46.6 (16.0)	42.6 (19.1)	43.5 (18.2)
Median	38.0	46.0	40.0	44.0
Min, max	12, 79	13, 83	11, 76	11, 83
Historical autoantibody status, n (%) [a]				
AChR+	59 (88.1)	60 (90.9)	60 (89.6)	179 (89.5)
MuSK+	8 (11.9)	5 (7.6)	8 (11.9)	21 (10.5)
Baseline autoantibody status, n (%) [b]				
AChR+	53 (79.1)	56 (84.8)	56 (83.6)	165 (82.5)
MuSK+	8 (11.9)	4 (6.1)	4 (6.0)	16 (8.0)
Total IgG (g/L)				
Mean (SD)	10.20 (2.61)	10.16 (3.18)	9.67 (2.61)	10.01 (2.81)
Median	10.36	9.67	9.27	9.56
Min, max	5.9, 16.5	5.3, 21.3	5.9, 17.0	5.3, 21.3

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

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

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

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

Source: Table 3.1.3

2.2.4　有効性

2.2.4.1　主要評価項目

2.2.4.1.1　Day 43（Visit 10）の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量

Day 43（Visit 10）の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（RS）を表 2.2-5 に、その箱ひげ図（RS）を図 2.2-1 に示した。

Day 43（Visit 10）の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の群間差（ロザノリキシズマブ群−プラセボ群）は以下のとおりであった。

- ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群：−2.586（95%CI：−4.091～−1.249、p<0.001）
- ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群：−2.619（95%CI：−3.994～−1.163、p<0.001）

有効性の主要評価項目である Day 43（Visit 10）の MG-ADL 総スコアに、プラセボと比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるベースラインからの減少（改善）が認められ、本試験の主要目的は達成された。

表 2.2-5　Day 43（Visit 10）の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量−RS（仮想及び治療方針ストラテジー）

Statistic	Placebo N=67	RLZ ≈7mg/kg N=66	RLZ ≈10mg/kg N=67
n	62	65	65
Mean (SE)	−0.65 (0.363)	−3.22 (0.480)	−3.20 (0.403)
Median	−1.0	−3.0	−3.0
Min, max	−6.0, 9.0	−13.0, 7.0	−10.0, 7.0
LS Mean (SE)	−0.784 (0.488)	−3.370 (0.486)	−3.403 (0.494)
Difference vs Placebo [a]	—	−2.586	−2.619
95% CI for difference [b]	—	−4.091, −1.249	−3.994, −1.163
p-value for difference [b]	—	<0.001	<0.001

≈=equivalent dose; COVID-19=coronavirus disease 2019; CI=confidence interval; ICE=intercurrent event; IMP=investigational medicinal product; LS=Least Square; MAR=missing at random; Max=maximum; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; Min=minimum; MMRM=mixed model repeated measure; n=number of study participants with data at Day 43; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; RS=Randomized Set; SE=standard error; TEAE=treatment-emergent adverse event

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

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

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

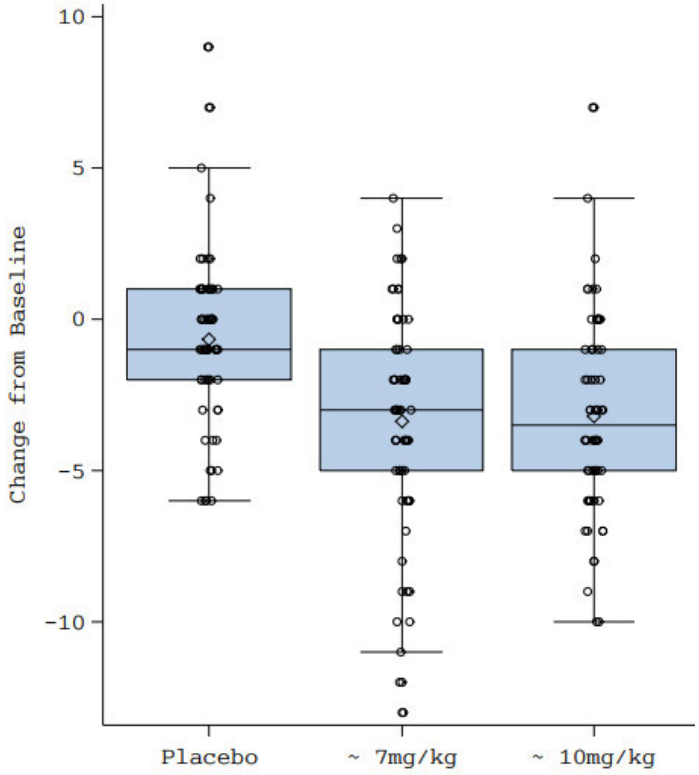
Note: Baseline is defined as the last available value before or on the same date (and same time if time is collected for the individual assessment) of the first infusion of IMP in the Treatment Period, or if missing, the Screening value.

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

b All outputs are from the combined MMRM, except CIs and p-values, which are based on stagewise inverse normal combination using the Lehmacher and Wassmer method.

Source: Table 7.1.3

図 2.2-1　Day 43（Visit 10）の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の箱ひげ図−RS



~=equivalent dose; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; RS=Randomized Set
Source: Figure 1.4.1

2.2.4.2　副次評価項目

2.2.4.2.1　Day 43（Visit 10）の MG-C 総スコアのベースラインからの変化量

Day 43（Visit 10）の MG-C 総スコアのベースラインからの変化量（RS）を表 2.2-6 に示した。

Day 43（Visit 10）の 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）の群間差（ロザノリキシズマブ群−プラセボ群）は以下のとおりであった。

- ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群：−3.901（95%CI：−6.634～−1.245、p<0.001）
- ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群：−5.525（95%CI：−8.303～−2.968、p<0.001）

MG-C 総スコアに、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるベースラインからの減少（改善）が認められた。

表 2.2-6　Day 43（Visit 10）の MG-C 総スコアのベースラインからの変化量–RS（仮想及び治療方針ストラテジー）

Statistic	Placebo N=67	RLZ ≈7mg/kg N=66	RLZ ≈10mg/kg N=67
n	62	65	62
Mean (SE)	−1.47 (0.722)	−5.23 (0.828)	−7.13 (0.857)
Median	−2.0	−4.0	−6.0
Min, max	−15.0, 11.0	−19.0, 10.0	−27.0, 6.0
LS Mean (SE)	−2.029 (0.917)	−5.930 (0.916)	−7.554 (0.934)
Difference vs Placebo [a]	—	−3.901	−5.525
95% CI for difference [b]	—	−6.634, −1.245	−8.303, −2.968
p-value for difference [b]	—	<0.001	<0.001

≈=equivalent dose; CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; ICE=intercurrent event; IMP=investigational medicinal product; LS=Least Square; MAR=missing at random; Max=maximum; MG-C=Myasthenia Gravis Composite score; Min=minimum; MMRM=mixed model repeated measure; n=number of study participants with data at Day 43; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; RS=Randomized Set; SE=standard error; TEAE=treatment-emergent adverse event

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

Note: MG-Composite scores range from 0 to 50, with a higher score indicating more severe disease.

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

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

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

b All outputs are from the combined MMRM, except CIs and p-values which are based on stagewise inverse normal combination using the Lehmacher and Wassmer method.

Source: Table 7.2.1

2.2.4.2.2　Day 43（Visit 10）の QMG 総スコアのベースラインからの変化量

Day 43（Visit 10）の QMG 総スコアのベースラインからの変化量（RS）を表 2.2-7 に示した。

Day 43（Visit 10）の QMG 総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の群間差（ロザノリキシズマブ群–プラセボ群）は以下のとおりであった。

- ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群：−3.483（95%CI：−5.614～−1.584、p<0.001）
- ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群：−4.756（95%CI：−6.821～−2.859、p<0.001）

QMG 総スコアに、プラセボ群と比較して各ロザノリキシズマブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるベースラインからの減少（改善）が認められた。

表 2.2-7　Day 43（Visit 10）の QMG 総スコアのベースラインからの変化量−RS（仮想及び治療方針ストラテジー）

Statistic	Placebo N=67	RLZ ≈7mg/kg N=66	RLZ ≈10mg/kg N=67
n	62	65	62
Mean (SE)	−0.89 (0.525)	−4.22 (0.574)	−5.62 (0.655)
Median	−0.5	−4.0	−5.0
Min, max	−10.0, 11.0	−13.0, 4.0	−17.0, 5.0
LS Mean (SE)	−1.915 (0.682)	−5.398 (0.679)	−6.672 (0.692)
Difference vs Placebo [a]	—	−3.483	−4.756
95% CI for difference [b]	—	−5.614, −1.584	−6.821, −2.859
p-value for difference [b]	—	<0.001	<0.001

≈=equivalent dose; CI=Confidence Interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; ICE=intercurrent event; IMP=investigational medicinal product; LS=Least Square; MAR=missing at random; Max=maximum; Min=minimum; MMRM=mixed model repeated measure; n=number of study participants with data at Day 43; N=total number of study participants in treatment group; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis score; RLZ=rozanolixizumab; RS=Randomized Set; SE=standard error; TEAE=treatment-emergent adverse event

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

Note: The total QMG score ranges from 0 to 39 with a higher score indicating more severe disability.

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

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

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

b All outputs are from the combined MMRM, except CIs and p-values which are based on stagewise inverse normal combination using the Lehmacher and Wassmer method.

Source: Table 7.2.5

2.2.4.2.3　Day 43（Visit 10）の MG 症状患者報告アウトカムのベースラインからの変化量

Day 43（Visit 10）の MG 症状 PRO「筋力低下疲労」、「身体疲労」及び「球筋力低下」スコアは、ロザノリキシズマブ両群でベースラインから改善し、プラセボ群との群間差は統計学的に有意であった（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の MG 症状 PRO「身体疲労」で p=0.012、それ以外はすべて p<0.001）（MG0003 試験 CSR Table 7.2.9、Table 7.2.13、Table 7.2.17）。

2.2.4.2.4　Day 43（Visit 10）の MG-ADL レスポンダーの割合

Day 43 の MG-ADL レスポンダーの割合（ベースラインから 2.0 ポイント以上の改善、RS、複合ストラテジーを用いた解析）を表 2.2-8 に示した。

MG-ADL レスポンダーの割合は、プラセボ群（28.4%）と比較してロザノリキシズマブ群で 2 倍以上高かった（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 68.2%、10mg/kg 群 61.2%）。

表 2.2-8　Day 43（Visit 10）の MG-ADL レスポンダーの割合（ベースラインから 2.0 ポイント以上の改善）−RS（複合ストラテジー）

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

≈=equivalent dose; AChR=acetylcholine receptor; CI=confidence interval; IMP=investigational medicinal product; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MuSK=muscle-specific receptor tyrosine kinase; n=number of study participants with data at Day 43; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; RS=Randomized Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

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

Note: Participants were classified as MG-ADL responders if the value was ≥2-point improvement (decrease) from Baseline.

Note: The analysis was based on the Composite Strategy, where study participants who received rescue therapy before Day 43 or discontinued from treatment or from the study due to TEAEs were treated as nonresponders. Any missing data due to other reasons was imputed as nonresponders.

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

Note: Percentages are based on the number of participants with data at Day 43 in the Randomized Set.

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

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

Source: Table 7.2.21

2.2.4.2.5　部分集団解析

主要評価項目及び副次評価項目の部分集団解析を実施した。年齢、性別、体重（50kg 未満を除く）及び地域（日本及び日本以外のアジアを除く）別の結果は、全体集団の結果とおおむね同様であった（MG0003 試験 CSR Table 7.4.1～Table 7.4.6、Figure 1.3.1～Figure 1.3.6）。

2.2.4.3　その他の評価項目

2.2.4.3.1　レスキュー治療の実施

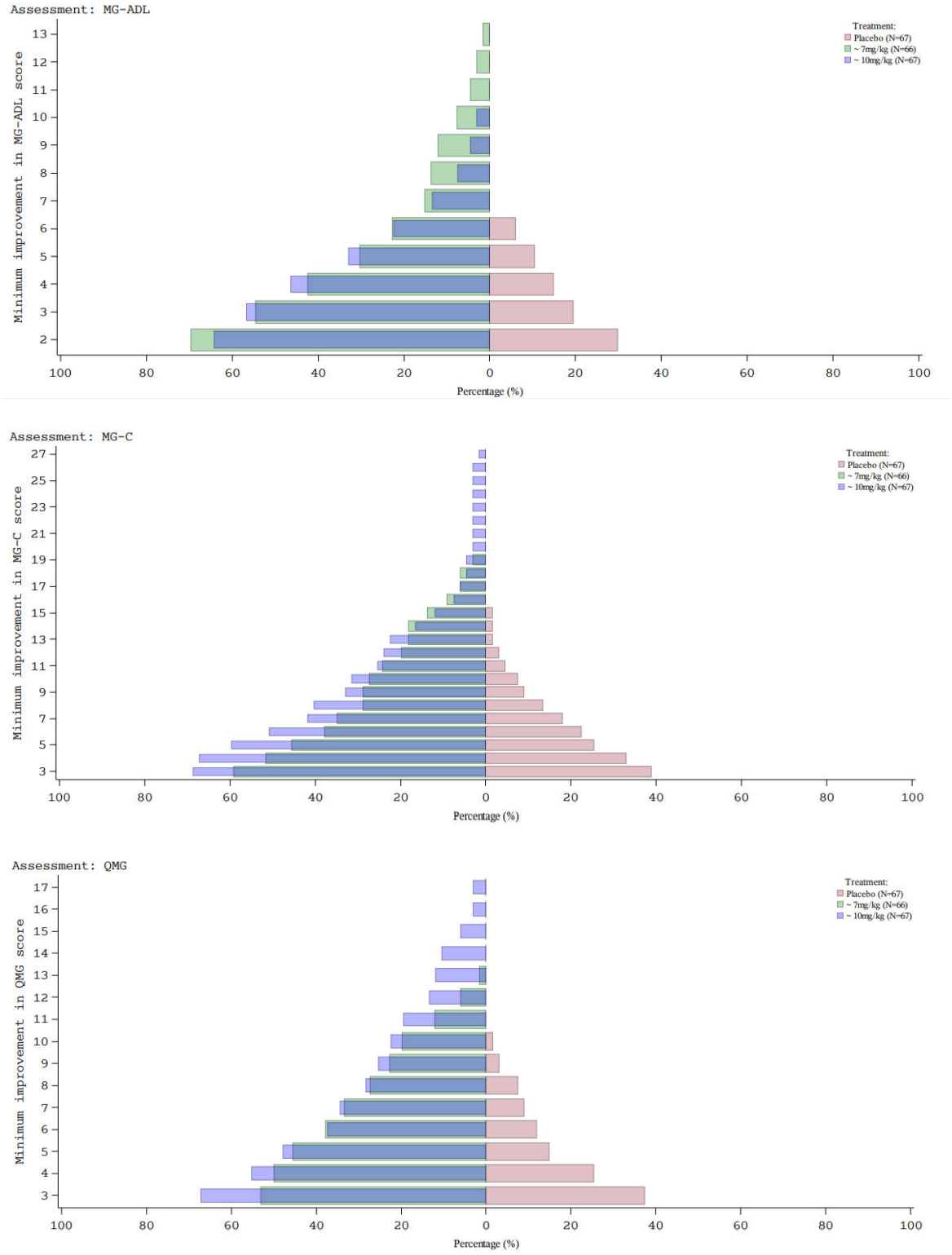
ロザノリキシズマブ投与期間中に、レスキュー治療を実施した被験者はいなかった（MG0003 試験 CSR Table 7.3.1）。

2.2.4.3.2　MG-ADL、MG-C 及び QMG レスポンダーの割合

Day 43 における MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの各スコア改善点数別のレスポンダーの割合（RS）を図 2.2-2 に示した。

いずれのスコアの改善点数別のレスポンダーにおいても、ロザノリキシズマブ群では、プラセボ群と比較して、MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのレスポンダーの割合が高く、より大きな改善が認められたレスポンダーの割合も高かった。

図 2.2-2　Day 43 における MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの各スコア改善点数別のレスポンダーの割合–RS



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

Note: MG-ADL responder was defined as participants with ≥2.0 points improvement from Baseline; QMG responder was defined as participants with ≥3.0 points improvement from Baseline; MG-C responder was defined as study participants with ≥3.0 points improvement from Baseline.

Source: Figure 1.6.1

MG-ADL、MG-C 及び QMG のレスポンダーの割合は、Day 8（ベースライン後の最初の測定）から、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で高かった（MG0003 試験 CSR Table 7.3.5、Table 7.3.10.1、Table 7.3.8.1）。

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

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

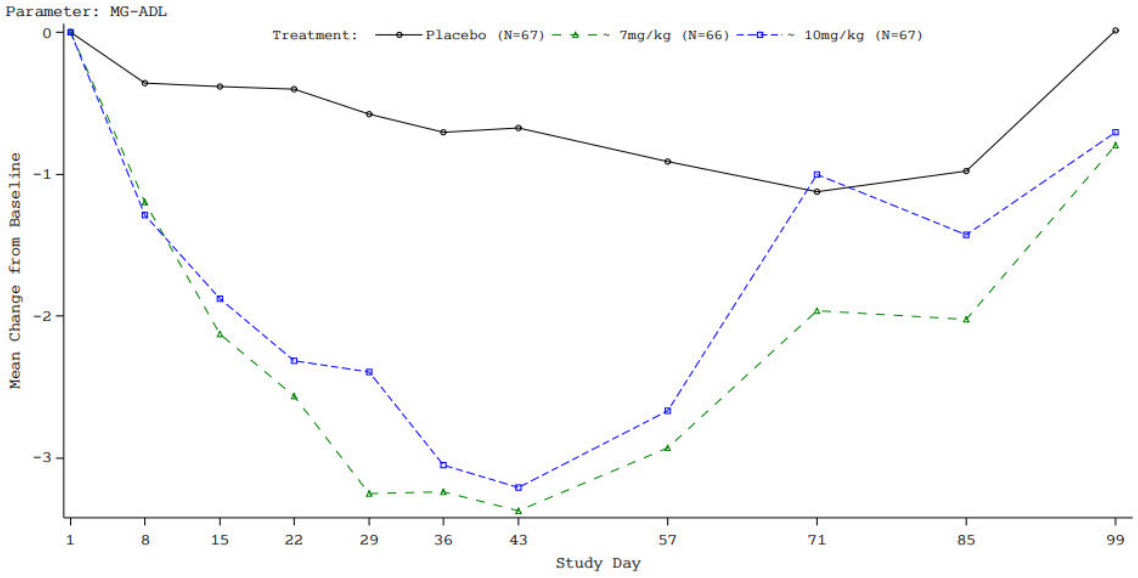
試験期間中のいずれかの時点で、minimal symptom expression（MG-ADL 総スコアが 0 又は 1）を達成した被験者の割合は、プラセボ群（2 例、3.0%）と比較して、ロザノリキシズマブ両群で高かった［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 17 例（25.8%）、10mg/kg 群 19 例（28.4%）］（MG0003 試験 CSR Table 7.3.22）。

2.2.4.3.4　主要評価項目及び副次評価項目の推移

MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移（RS）を図 2.2-3 に示した。

MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコア並びに MG 症状 PRO「筋力低下疲労」及び「球筋力低下」スコアは、Day 8 からプラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群でベースラインから改善した。MG 症状 PRO「身体疲労」は、ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群で Day 8 から、7mg/kg 群で Day 15 からプラセボ群と比較してベースラインから改善した。眼症状の項目を除いた MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアの解析結果と全項目を含めた解析結果でおおむね一貫した結果が得られた（MG0003 試験 CSR Table 7.3.3.3、Table 7.3.9.3 及び Table 7.3.7.3）。

図 2.2-3　MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移–RS



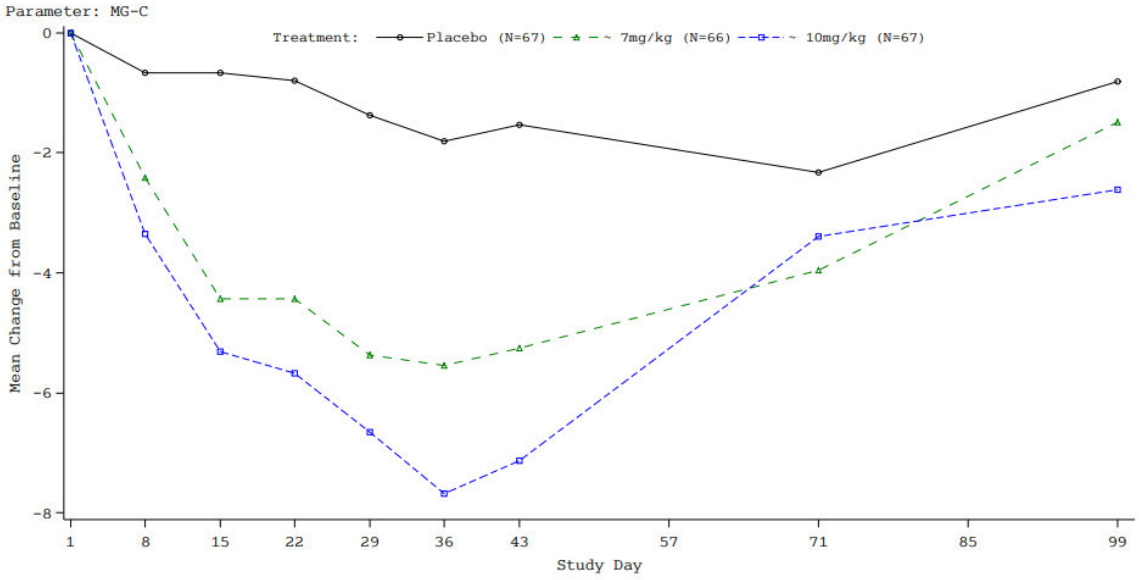
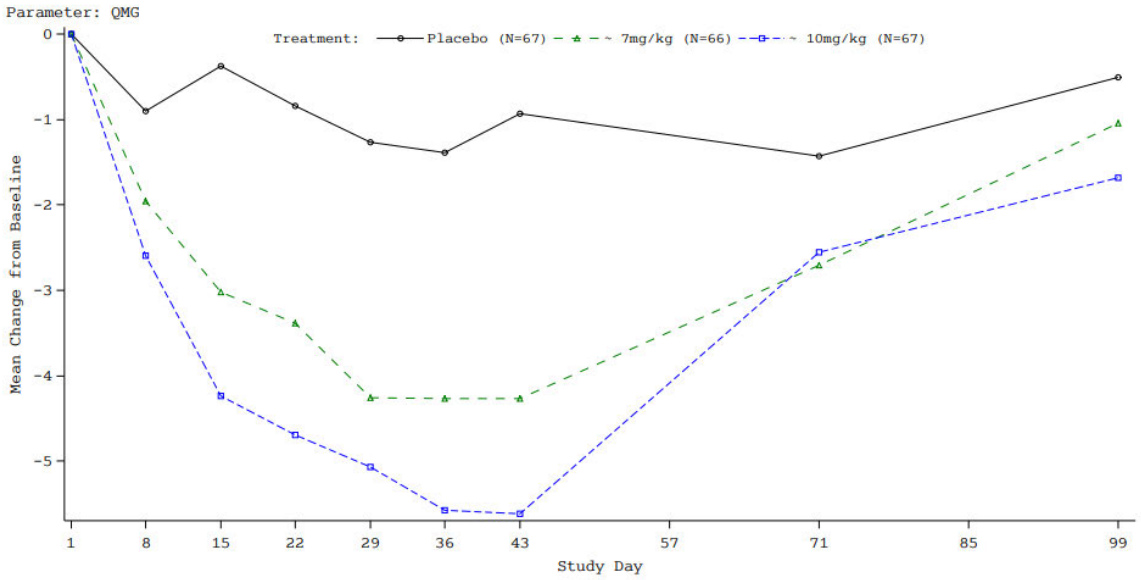


図 2.2-3　MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移–RS（続き）



~=equivalent dose; MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; RS=Randomized Set; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis
Source: Figure 1.5.1

2.2.4.3.5　MG-QOL15r

Day 43 の MG-QOL15r スコアのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群［−1.3（4.3）］と比較してロザノリキシズマブ両群でより大きくベースラインから減少（改善）した［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群−4.0（6.1）、10mg/kg 群−5.3（5.9）］（MG0003 試験 CSR Table 7.3.19）。

2.2.4.3.6　EQ-5D-5L

Day 43 の EQ-5D-5L 視覚的アナログスケール（VAS）のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群［6.1（18.2）］と比較してロザノリキシズマブ両群でより大きくベースラインから増加（改善）した［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 12.2（19.9）、10mg/kg 群 11.4（16.8）］（MG0003 試験 CSR Table 7.3.21）。

2.2.4.3.7　MGII

Day 43 の MGII 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群［−3.4（10.4）］と比較してロザノリキシズマブ両群でより大きくベースラインから減少（改善）した［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群−12.4（16.5）、10mg/kg 群−16.1（12.1）］（MG0003 試験 CSR Table 7.3.18）。

2.2.4.4　固定用量解析での有効性の結果

2.2.4.4.1　投与量別の Day 43 の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコア並びに MG 症状 PRO スコアのベースラインからの変化量

投与群別及び投与量別の Day 43 の MG-ADL、MG-C、QMG 総スコアのベースラインからの変化量の箱ひげ図を図 2.2-4 に示した。

Day 43 及び各評価時点の MG-ADL、MG-C、QMG 総スコア並びに MG 症状 PRO「筋力低下疲労」及び「身体疲労」のスコアは、ロザノリキシズマブ 280mg を除く全投与量で投与群別（7mg/kg 群及び 10mg/kg 群）の結果と同様の改善が認められた。280mg は他の投与量より有効性が低かったものの、被験者数は 7 例のみであり、他の投与量はいずれも 19 例以上に投与された。Day 43 の MG 症状 PRO「球筋力低下」のスコアは、全投与量で投与群別と同程度の改善が認められた（MG0003 試験 CSR Figure 1.4.1、Figure 1.5.2）。

図 2.2-4　投与群別及び投与量別の Day 43 の MG-ADL、MG-C、QMG 総スコアのベースラインからの変化量の箱ひげ図−RS

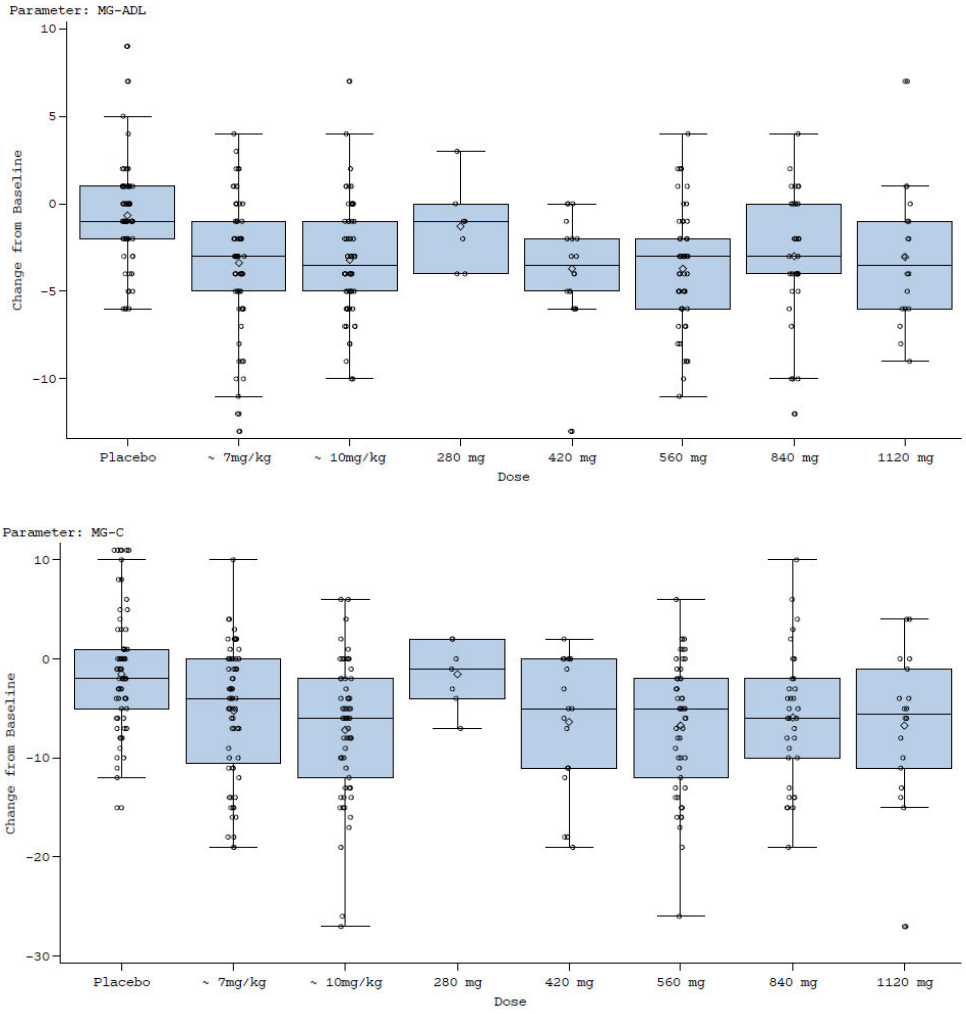
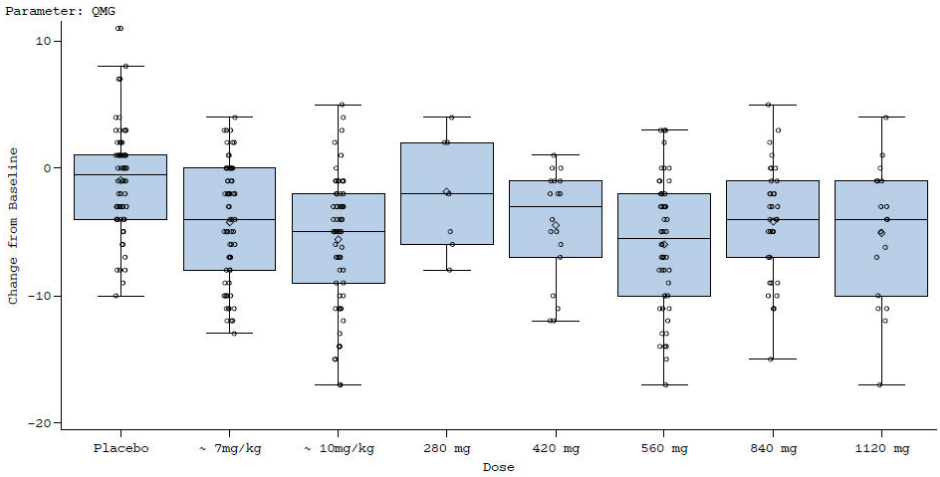


図 2.2-4　投与群別及び投与量別の Day 43 の MG-ADL、MG-C、QMG 総スコアのベースラインからの変化量の箱ひげ図−RS（続き）



~=equivalent dose; MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis
Source: Figure 1.4.1

2.2.4.4.2　投与量別の Day 43 の MG-ADL、MG-C 及び QMG レスポンダー割合

Day 43 の MG-ADL、MG-C 及び QMG レスポンダーの割合を表 2.2-9 に示した。

Day 43 の MG-ADL、MG-C 及び QMG レスポンダーの割合は、ロザノリキシズマブ 280mg を除く全投与量でプラセボ群と比較して高く、その結果は投与群別（7mg/kg 群及び 10mg/kg 群）の結果とおおむね同様であった。

表 2.2-9　投与群別及び投与量別の Day 43（Visit 10）の MG-ADL、MG-C 及び QMG レスポンダーの割合–RS

Efficacy measure	Placebo	Rozanolixizumab weight-tiered dose		Rozanolixizumab administered dose				
		≈7mg/kg	≈10mg/kg	280mg	420mg	560mg	840mg	1120mg
MG-ADL								
n	64	64	62	7	19	49	34	17
Responder, n (%)	20 (31.3)	46 (71.9)	43 (69.4)	3 (42.9)	15 (78.9)	37 (75.5)	22 (64.7)	12 (70.6)
MG-C								
n	64	64	62	7	19	49	34	17
Responder, n (%)	26 (40.6)	39 (60.9)	46 (74.2)	3 (42.9)	12 (63.2)	33 (67.3)	24 (70.6)	13 (76.5)
QMG								
n	64	64	62	7	19	49	34	17
Responder, n (%)	25 (39.1)	35 (54.7)	45 (72.6)	3 (42.9)	10 (52.6)	35 (71.4)	20 (58.8)	12 (70.6)

≈=equivalent dose; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite score; n=number of study participants with data at Day 43; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis

Note: Percentages are based on the number of study participants with nonmissing data at Visit 10 in the Randomized Set.

Note: The total MG-ADL score ranges from 0 to 24 with a higher score indicating more severe disability. MG-ADL responder at a visit is defined as having ≥2 point improvement (decrease) from Baseline.

Note: MG-C scores range from 0 to 50, with a higher score indicating more severe disease. MG-C responder at a visit is defined as having ≥3-point improvement (decrease) from Baseline.

Note: QMG scores range from 0 to 39 with a higher score indicating more severe disability. QMG responder at a visit is defined as having ≥3-point improvement (decrease) from Baseline.

Source: Table 7.3.5, Table 7.3.5.4, Table 7.3.10.1, Table 7.3.10.3.2, Table 7.3.8.1, Table 7.3.8.4.2

2.2.5　薬物動態

2.2.5.1　血漿中ロザノリキシズマブ濃度

治験薬を投与しなかった評価時点（Day 3、Day 6、Day 24、Day 38 及び Day 41）の血漿中ロザノリキシズマブ濃度（PK-PPS）をロザノリキシズマブ投与群別に表 2.2-10 に、血漿中ロザノリキシズマブ濃度（幾何平均値）の推移（PK-PPS）を投与群別及び投与量別に図 2.2-5 に示した。

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

表 2.2-10　投与群別の血漿中ロザノリキシズマブ濃度（µg/mL）−PK-PPS

Treatment Group	Variable	Day 3	Day 6 [a]	Day 24	Day 38 [a]	Day 41 [a]
Rozanolixizumab ≈7mg/kg (N=64)	n	58	3	52	4	2
	GeoMean	3.8882	—	6.8059	5.3167	—
	GeoCV (%)	775.4	—	478.1	3906.1	—
	Median	8.1850	0.1000	11.3000	17.4950	—
	Min, max	BLQ, 50.900	BLQ, 16.500	BLQ, 62.100	BLQ, 33.700	BLQ, 0.100
Rozanolixizumab ≈10mg/kg (N=69)	n	62	2	62	5	4
	GeoMean	10.6200	—	14.6544	17.9867	—
	GeoCV (%)	524.4	—	724.6	203.1	—
	Median	18.2000	—	28.1500	7.4300	17.6500
	Min, max	BLQ, 114.000	BLQ, 45.900	BLQ, 113.000	6.880, 94.900	BLQ, 74.400
Rozanolixizumab total (N=133)	n	120	5	114	9	6
	GeoMean	6.5344	—	10.3285	10.4641	—
	GeoCV (%)	710.6	—	636.9	724.2	—
	Median	13.1000	0.1000	19.7000	9.1900	0.1000
	Min, max	BLQ, 114.000	BLQ, 45.900	BLQ, 113.000	BLQ, 94.900	BLQ, 74.400

≈=equivalent dose; BLQ=below limit of quantification; CI=confidence interval; GeoMean=geometric mean; GeoCV=geometric coefficient of variation; IMP=investigational medicinal product; LLOQ=lower limit of quantification; n=number of study participants with data; Max=maximum, Min=minimum; N=total number of study participants in treatment group; PK=pharmacokinetic; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set; RLZ=Rozanolixizumab; SD=standard deviation

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

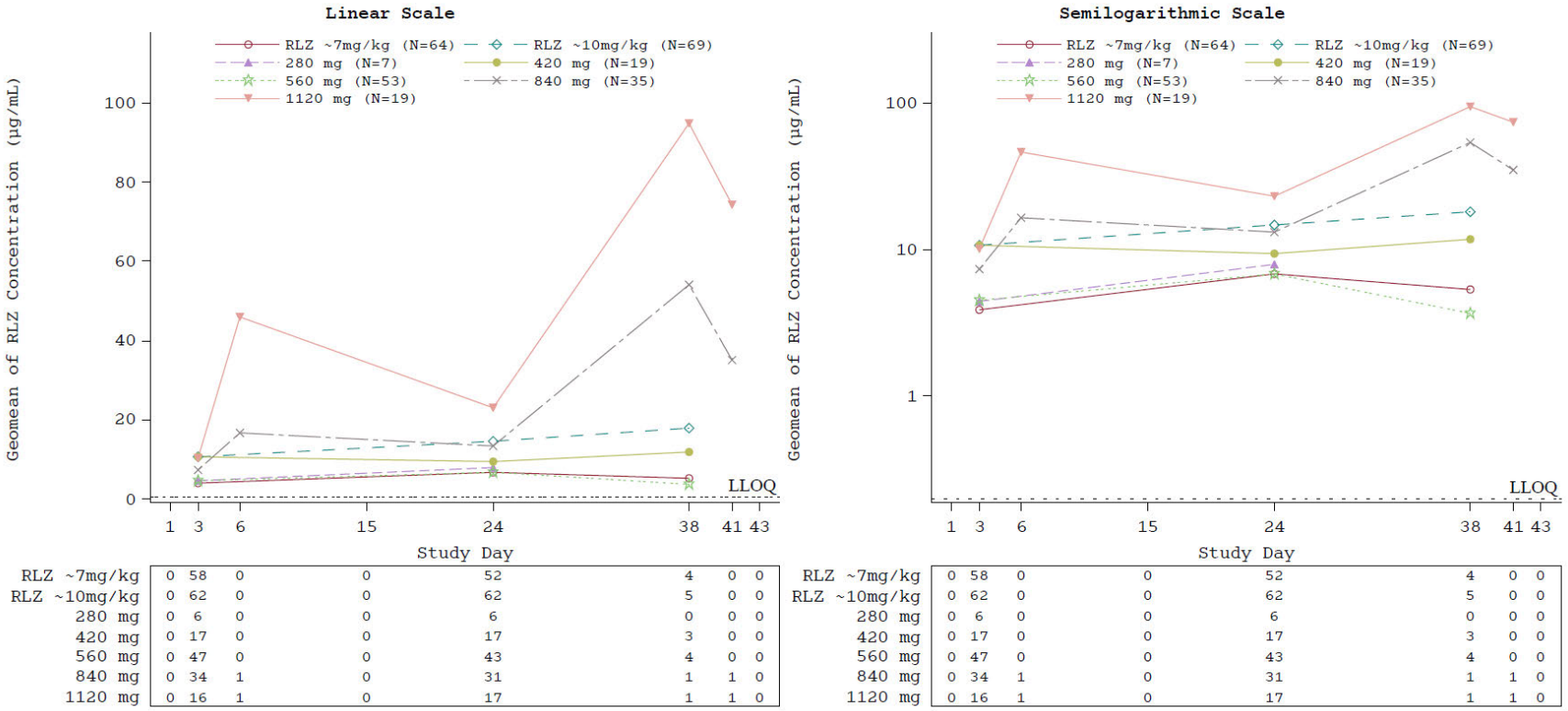
Note: Means, SDs, geoMean (95% CI) and geoCVs were only calculated if at least 2/3 of the concentrations were quantified at the respective timepoint. The 95% CI are calculated for the geometric mean. If more than 1/3 of the individual data points at a timepoint were missing or not quantifiable, then only n, minimum, median, and maximum are presented. If n<3, only the n, minimum, and maximum are presented.

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

a PK substudy sampling

Source: Table 8.1.1

図 2.2-5　投与群別及び投与量別の血漿中ロザノリキシズマブ濃度時間推移（幾何平均値）−PK-PPS



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

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

Note: Geometric mean (±95% CI) of concentrations were calculated if at least 2/3 of the concentrations were quantified at the respective timepoint; Days 1, 15, and 43 did not meet this criterion.

Source: Figure 2.1.4

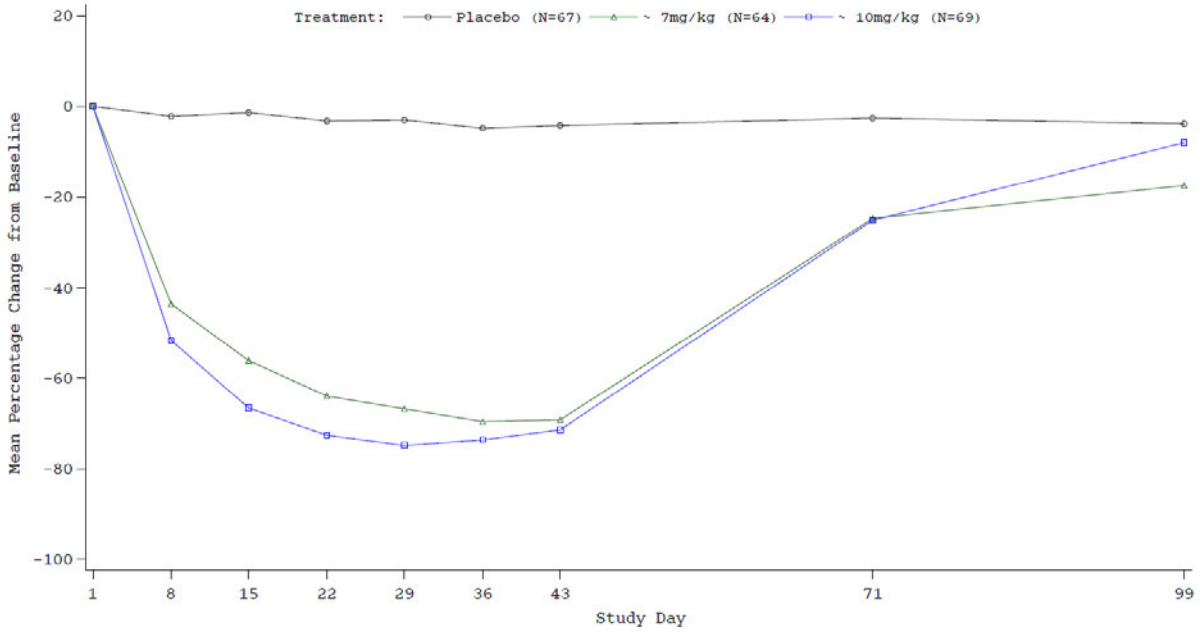
2.2.6　薬力学

2.2.6.1　総 IgG 及び IgG サブクラス

投与群別の血清中総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率（SS）を図 2.2-6 に、血清中総 IgG の測定値及びベースラインからの変化率（SS）を表 2.2-11 に示した。

血清中総 IgG 濃度は、Day 8（初回投与後 1 週間）でベースラインから速やかに低下し、平均変化率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−43.7%、10mg/kg 群で−51.7%であった。血清中総 IgG 濃度のベースラインからの平均最大変化率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−71.1%、10mg/kg 群で−77.7%であった。

図 2.2-6　投与群別の血清中総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率−SS



~=equivalent dose; Ig=immunoglobulin; N=total number of study participants in treatment group; SS=Safety Set
Source: Figure 4.1.1

表 2.2-11　投与群別の血清中総 IgG の測定値及びベースラインからの変化率–SS

Treatment Visit Day	Observed result						Percentage change from Baseline result					
	n	Mean	SD	Median	Min	Max	n	Mean	SD	Median	Min	Max
Placebo (N=67)												
Baseline	67	10.204	2.609	10.360	5.88	16.52	—	—	—	—	—	—
Day 8	67	9.905	2.386	9.930	5.69	14.94	67	−2.136	10.793	−4.840	−15.14	57.59
Day 15	65	9.957	2.442	9.980	5.98	17.14	65	−1.280	9.792	−1.550	−22.33	44.10
Day 29	63	9.686	2.307	9.770	6.17	15.96	63	−3.029	9.943	−2.980	−28.96	30.82
Day 43	60	9.516	2.308	9.300	5.92	15.25	60	−4.231	10.852	−4.525	−34.82	25.04
Day 99	56	9.593	2.384	9.210	4.23	14.95	56	−3.846	13.368	−0.740	−49.04	20.34
Maximum decrease from Baseline	—	—	—	—	—	—	67	−10.610	9.630	−8.990	−49.04	4.81
Rozanolixizumab ≈7mg/kg (N=64)												
Baseline	64	10.098	3.109	9.665	5.27	21.31	—	—	—	—	—	—
Day 8	61	5.691	2.489	5.320	1.61	12.98	61	−43.650	14.833	−44.770	−75.86	−8.21
Day 15	57	4.637	2.438	4.070	0.81	10.76	57	−56.003	15.505	−59.290	−87.86	−17.94
Day 29	59	3.316	1.843	3.140	0.30	8.59	59	−66.806	15.225	−69.160	−95.50	−22.40
Day 43	62	3.143	1.821	2.680	0.98	9.23	62	−69.119	13.727	−71.970	−89.61	−25.92
Day 99	55	8.129	3.215	7.760	1.35	20.41	55	−17.554	19.780	−13.040	−85.68	11.03
Maximum decrease from Baseline	—	—	—	—	—	—	64	−71.070	16.010	−73.210	−95.50	5.73
Rozanolixizumab ≈10mg/kg (N=69)												
Baseline	69	9.746	2.722	9.270	5.86	16.99	—	—	—	—	—	—
Day 8	67	4.808	2.065	4.010	2.25	11.08	67	−51.743	11.269	−52.760	−75.49	−10.99
Day 15	63	3.256	1.416	2.980	1.21	6.49	63	−66.581	10.434	−69.000	−86.33	−38.45
Day 29	61	2.474	1.303	2.240	0.46	6.58	61	−74.741	10.960	−78.020	−92.20	−29.00
Day 43	62	2.759	1.722	2.290	0.62	11.02	62	−71.407	17.709	−75.705	−92.13	20.57
Day 99	62	8.849	2.826	8.455	3.74	16.93	62	−8.007	15.971	−9.300	−56.41	41.08
Maximum decrease from Baseline	—	—	—	—	—	—	69	−77.744	8.515	−78.880	−92.20	−46.53

≈=equivalent dose; Ig=immunoglobulin; IMP=investigational medicinal product; Max=maximum; Min=minimum; n=number of study participants with data; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation; SS=Safety Set

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

Source: Table 8.2.5

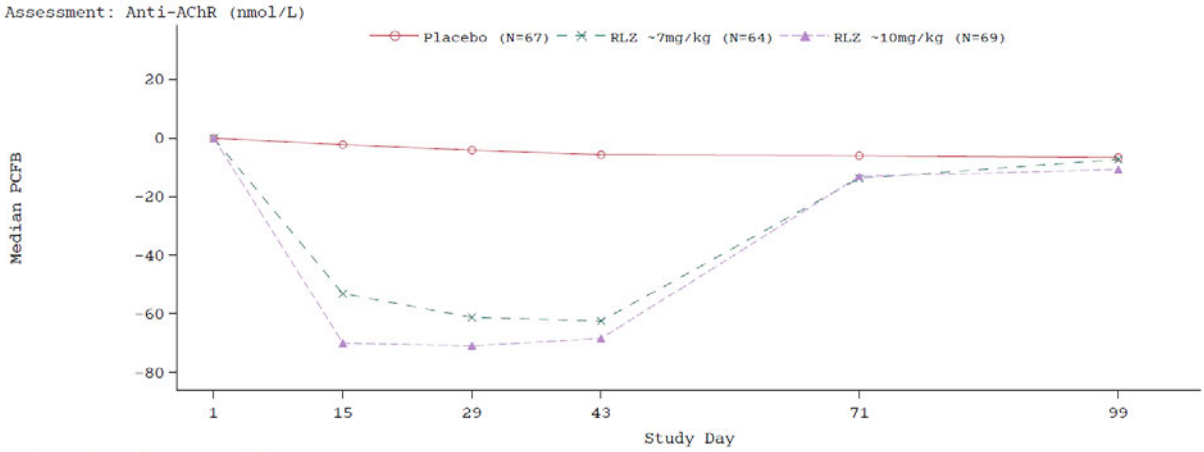
2.2.6.2　血清中 MG 特異的自己抗体

投与群別の抗 AChR 抗体濃度及び抗 MuSK 抗体濃度のベースラインからの変化率（SS）を図 2.2-7 及び表 2.2-12 に示した。

血清中 IgG 濃度と同様に、抗 AChR 抗体濃度はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群でベースラインから低下した。抗 AChR 抗体濃度のベースラインからの最大変化率（中央値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−73.0%、10mg/kg 群で−81.4%であった。

抗 MuSK 抗体濃度のベースラインからの最大変化率（中央値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−36.6%、10mg/kg 群で−57.8%であった。10mg/kg 群の低下は、主に 4 例中 3 例の抗 MuSK 抗体濃度のベースライン値がより高い（20nmol/L 超）被験者によるものであった（MG0003 試験 CSR Listing 5.4.1）。なお、本試験に用いたアッセイは探索的に用いたため、抗 MuSK 抗体データの解釈は限定的である。

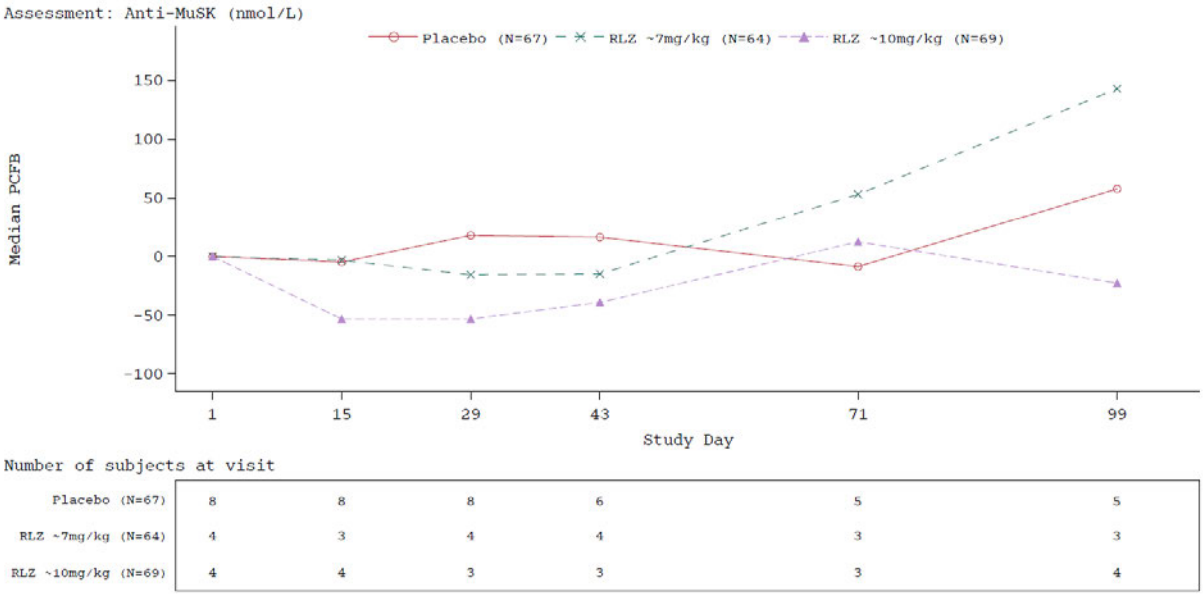
図 2.2-7　投与群別の抗 AChR 抗体濃度及び抗 MuSK 抗体濃度のベースラインからの変化率（中央値）−SS（ベースライン時に抗 AChR 抗体又は抗 MuSK 抗体陽性の被験者）



Number of subjects at visit

Placebo (N=67)	53	49	50	48	37	44
RLZ ~7mg/kg (N=64)	54	45	51	49	40	46
RLZ ~10mg/kg (N=69)	58	46	47	53	48	50

図 2.2-7　投与群別の抗 AChR 抗体濃度及び抗 MuSK 抗体濃度のベースラインからの変化率（中央値）–SS（ベースライン時に抗 AChR 抗体又は抗 MuSK 抗体陽性の被験者）（続き）



~=equivalent dose; AChR=acetylcholine receptor; MG=myasthenia gravis; MuSK=muscle-specific receptor tyrosine kinase; N=total number of study participants; PCFB=percentage change from baseline; RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set
Source: Figure 3.1.1

表 2.2-12　投与群別の抗 AChR 抗体濃度及び抗 MuSK 抗体濃度のベースラインからの変化率−SS（ベースライン時に抗 AChR 抗体又は抗 MuSK 抗体陽性の被験者）

Treatment Visit Day	Percentage change from Baseline result in anti-AChR						Percentage change from Baseline result in anti-MuSK					
	n	Mean	SD	Median	Min	Max	n	Mean	SD	Median	Min	Max
Placebo (N=67)												
Day 15	49	26.780	178.434	−2.270	−100.00	969.28	8	2.400	58.728	−4.825	−100.00	101.91
Day 29	50	19.100	151.471	−4.220	−100.00	869.88	8	18.928	32.376	18.305	−33.33	66.67
Day 43	48	26.193	159.066	−5.785	−100.00	893.98	6	13.263	25.310	16.595	−26.81	41.55
Day 99	44	44.397	198.502	−6.565	−100.00	1119.88	5	57.034	22.310	57.440	22.04	82.61
Maximum percentage change from Baseline	53	−0.834	147.526	−24.930	−100.00	869.88	8	−19.016	38.244	−16.865	−100.00	25.12
Rozanolixizumab ≈7mg/kg (N=64)												
Day 15	45	−43.662	40.790	−53.040	−100.00	91.20	3	2.430	—	−3.450	−44.32	55.06
Day 29	51	−50.267	47.350	−61.170	−100.00	167.34	4	−13.073	45.709	−15.360	−65.39	43.82
Day 43	49	−42.033	77.847	−62.550	−100.00	299.32	4	−10.725	24.737	−14.440	−33.12	19.10
Day 99	46	10.934	98.131	−7.215	−100.00	441.46	3	103.900	—	142.700	22.41	146.59
Maximum percentage change from Baseline	53	−60.705	44.510	−72.990	−100.00	167.34	4	−29.873	35.914	−36.600	−65.39	19.10
Rozanolixizumab ≈10mg/kg (N=69)												
Day 15	46	−66.303	24.541	−69.930	−100.00	1.31	4	−49.223	12.143	−52.790	−59.19	−32.12
Day 29	47	−65.326	31.590	−70.890	−100.00	71.13	3	−51.170	—	−52.700	−57.46	−43.35
Day 43	53	−61.146	33.991	−68.490	−100.00	69.46	3	6.797	—	−38.740	−61.94	121.07
Day 99	50	37.263	206.628	−10.510	−87.57	1421.74	4	112.428	285.829	−22.640	−45.77	540.76
Maximum percentage change from Baseline	58	−73.786	24.746	−81.390	−100.00	54.81	4	−56.883	10.448	−57.760	−68.66	−43.35

≈=equivalent dose; AChR=acetylcholine receptor; IMP=investigational medicinal product; Max=maximum; MG=myasthenia gravis; Min=minimum; MuSK=muscle-specific receptor tyrosine kinase; n=number of study participants with data; N=total number of study participants in treatment group; SD=standard deviation; SS=Safety Set

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

Source: Table 8.2.2

2.2.6.3　固定用量解析での薬力学の結果

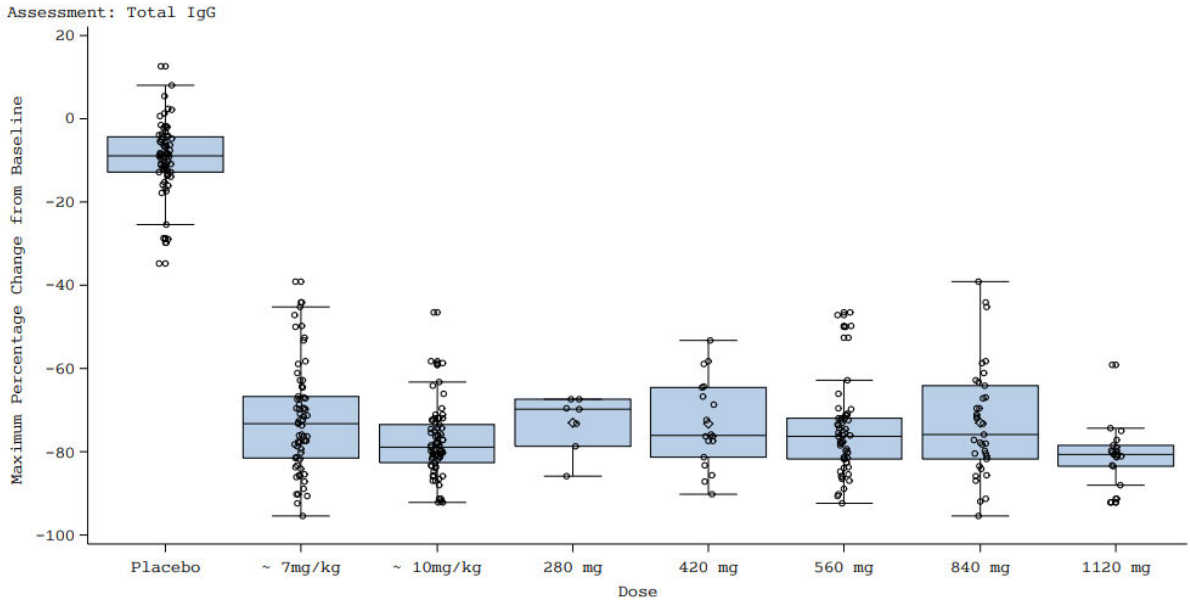
2.2.6.3.1　投与量別の総 IgG

投与群別及び投与量別の血清中総 IgG 濃度のベースラインからの最大変化率の箱ひげ図（Day 43 まで）（SS）を図 2.2-8 に示した。

血清中総 IgG 濃度（平均値）の推移は投与量間で同様であった。血清中総 IgG 濃度のベースラインからの平均最大変化率は投与量間でおおむね同程度であった。

血清中総 IgG 濃度のベースラインからの最大変化率（中央値）は、他の投与量と比較して 280mg でわずかに小さかったものの、変動が大きかった（MG0003 試験 CSR Table 8.2.5.1）。

図 2.2-8　投与群別及び投与量別の血清中総 IgG 濃度のベースラインからの最大変化率の箱ひげ図（Day 43 まで）−SS



~=equivalent dose; Ig=immunoglobulin; SS=Safety Set
Source: Figure 4.1.7

2.2.6.3.2　投与量別の血清中 MG 特異的自己抗体

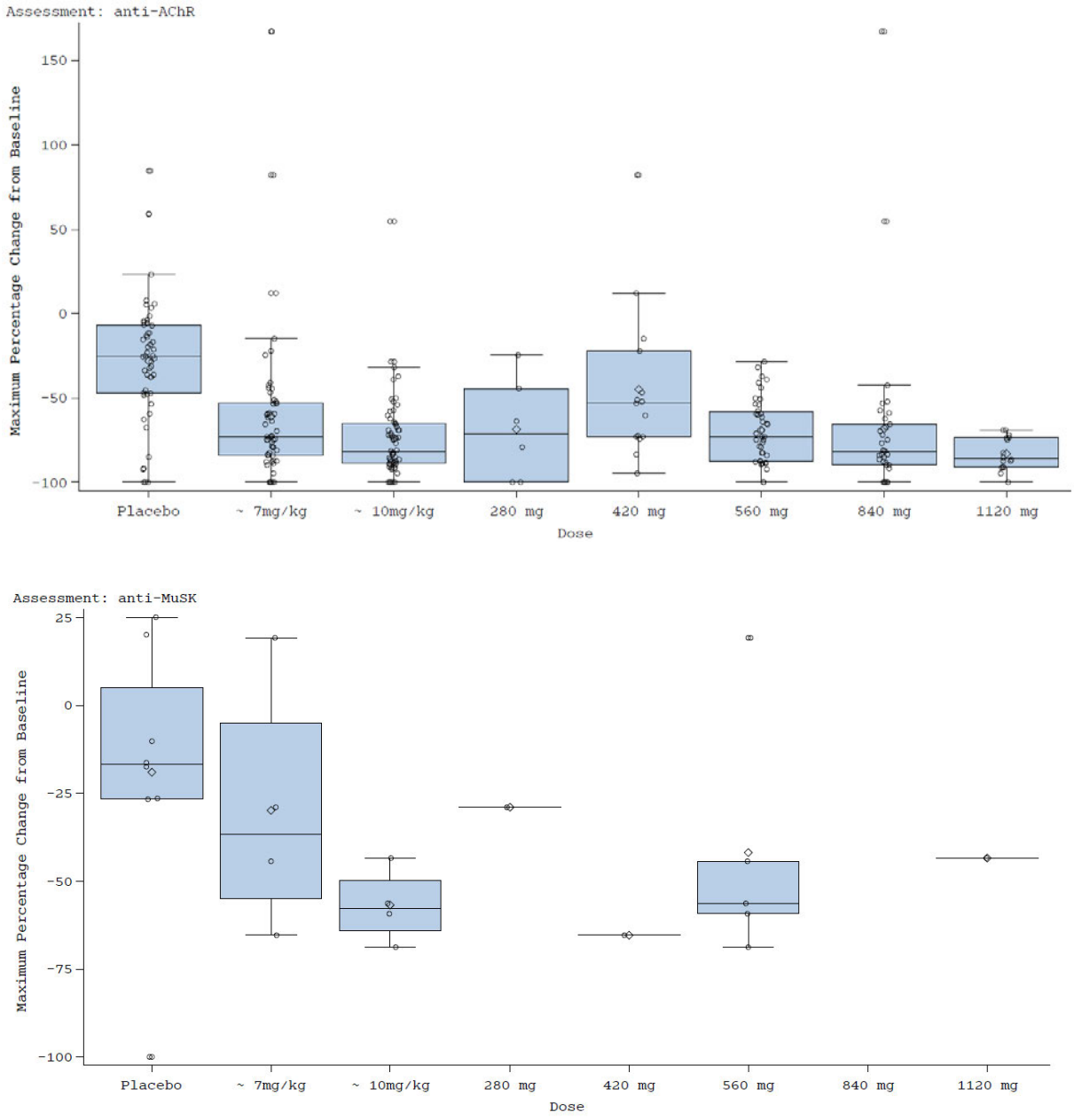
投与群別及び投与量別の抗 AChR 抗体濃度及び抗 MuSK 抗体濃度のベースラインからの最大変化率（中央値）の箱ひげ図（SS）を図 2.2-9 に示した。

抗 AChR 抗体濃度のベースラインからの変化率（中央値）の推移は、420mg を除き投与量間で同様であり、420mg ではベースラインからの変化量がより小さかった（MG0003 試験 CSR Table 8.2.2.1）。

抗 AChR 抗体濃度のベースラインからの最大変化率（中央値）は、投与量間でおおむね同程度であり、420mg では他の投与量と比較してわずかに小さかったものの、変動が大きかった。

本試験に用いたアッセイは探索的に用いたため、抗 MuSK 抗体データの解釈は限定的である。

図 2.2-9　投与群別及び投与量別の抗 AChR 抗体濃度及び抗 MuSK 抗体濃度のベースラインからの最大変化率の箱ひげ図–SS（ベースライン時に抗 AChR 抗体又は抗 MuSK 抗体陽性の被験者）



~=equivalent dose; AChR=acetylcholine receptor; MG=myasthenia gravis; MuSK=muscle-specific receptor tyrosine kinase; SS=Safety Set
Source: Figure 3.1.6

2.2.7　免疫学的評価

2.2.7.1　抗薬物抗体

ベースラインから Day 99 までの ADA 発現状況（SS）を表 2.2-13 に示す。

ベースライン時に ADA 陽性で、治験薬投与後に ADA が増加した被験者はいなかった。Day 99（試験終了時）までに、ロザノリキシズマブを投与された 129 例中 48 例（37.2%）にロザノリキシ

ズマブ誘発性の ADA が発現した。治験薬投与後に認められた ADA 陽性被験者の約半数（26/129 例、20.2%）が中和抗体（NAb）陽性であった。ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群の 1 例は、ベースライン時に ADA 陽性で、治験薬投与後に ADA 陰性となった。ロザノリキシズマブ両群で、ベースライン時に NAb 陽性であった被験者はいなかった。

表 2.2-13　ベースラインから Day 99 までの ADA 発現状況−SS

ADA classification	RLZ ≈7mg/kg N=64 n/Nsub (%)	RLZ ≈10mg/kg N=69 n/Nsub (%)	RLZ total N=133 n/Nsub (%)
Individual study participant category			
ADA-NEG [a]	35/61 (57.4)	45/68 (66.2)	80/129 (62.0)
Inconclusive [b]	0/61	0/68	0/129
TI-POS [c]	26/61 (42.6)	22/68 (32.4)	48/129 (37.2)
TB-POS [d]	0/61	0/68	0/129
TR-POS [e]	0/61	1/68 (1.5)	1/129 (0.8)
TU-POS [f]	0/61	0/68	0/129
Combined study participant category			
TE-POS [g]	26/61 (42.6)	22/68 (32.4)	48/129 (37.2)
Non-TE-POS [h]	0/61	1/68 (1.5)	1/129 (0.8)
TE-POS, NAb-POS [i]	18/61 (29.5)	8/68 (11.8)	26/129 (20.2)
TE-POS, NAb-NEG [j]	8/61 (13.1)	14/68 (20.6)	22/129 (17.1)
Non-TE-POS, NAb-POS [k]	0/61	0/68	0/129
Non-TE-POS, NAb-NEG [l]	0/61	1/68 (1.5)	1/129 (0.8)

≈=equivalent dose; ADA=anti-drug (RLZ) antibody; MSR=minimum significant ratio; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; NAb=neutralizing antibody; NEG=negative; Nsub=number of study participants with a nonmissing measurement for at least 1 postbaseline visit; POS=positive; RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set; TB=treatment-boosted; TE=treatment-emergent; TI=treatment-induced; TR=treatment-reduced; TU=treatment unaffected

Note: Percentages are calculated based on Nsub. Postbaseline timepoints where no ADA sample was collected were ignored in the categorization.

a Study participants who had an ADA negative sample at Baseline and at all sampling points postbaseline up to the timepoint of interest.

b Study participants who had an ADA positive or negative Baseline sample and who had an inconclusive ADA sample status or missing ADA sample status at, at least, 1 postbaseline timepoint where a sample was collected, while other postbaseline samples were ADA negative up to the timepoint of interest.

c Study participants who had an ADA negative sample at Baseline and had at least 1 ADA positive sample at any sampling point postbaseline up to the timepoint of interest.

d Study participants who had an ADA positive sample at Baseline and at least 1 ADA positive sample at any sampling point postbaseline up to the timepoint of interest, with increased titer values compared with Baseline (greater than a predefined fold difference increase from Baseline value which was defined within the validation of the assay, ie, MSR of the assay).

e Study participants with an ADA positive sample at Baseline, and ADA negative samples at all sampling points postbaseline up to the timepoint of interest.

f Study participants with an ADA positive sample at Baseline and an ADA positive sample at any sampling point postbaseline up to the timepoint of interest, with titer values of the same magnitude as Baseline (less than a predefined fold difference from the Baseline value which was defined within the validation of the assay, ie, MSR of the assay).

g Includes study participants who were TI-ADA positive (category 3) or TB-ADA positive (category 4).

h Includes study participants who were TR-ADA positive (category 5) or TU-ADA positive (category 6).

i Includes study participants who were TE-ADA positive (category 7) and had at least 1 NAb positive sample.

j Includes study participants who were TE-ADA positive (category 7) and had no NAb positive samples.

k Includes study participants who were non-TE-ADA positive (category 8) and had at least 1 NAb positive sample.

l Includes study participants who were non-TE-ADA emergent positive (category 8) and had no NAb positive samples.

Source: Table 8.3.2

2.2.7.1.1　抗薬物抗体が薬力学及び有効性に及ぼす影響

全体として、NAb を含む ADA は、ロザノリキシズマブの PD 効果（総 IgG 濃度）及び有効性（MG-ADL 総スコア）に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（MG0003 試験 CSR Table 8.3.5）。

2.2.7.1.2　抗薬物抗体が安全性に及ぼす影響

ADA 陰性被験者と比較して陽性被験者で安全性プロファイルに特定の傾向は認められなかった（MG0003 試験 CSR Table 9.1.1.3、Table 9.1.6）。

2.2.7.2　血清中 Ig（IgA、IgE 及び IgM）、血清中及び血漿中補体、血清中サイトカイン並びに抗破傷風 IgG 抗体価のベースラインからの変化量

血清中 IgA、IgE 及び IgM 濃度は、ロザノリキシズマブ両群でロザノリキシズマブによる影響を受けずに推移した（MG0003 試験 CSR Table 8.6.1、Table 8.6.2）。

試験期間中の血清中及び血漿中補体濃度に明らかな変動は認められなかった（MG0003 試験 CSR Table 8.4.1）。

血清中サイトカイン濃度に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（MG0003 試験 CSR Table 8.5.1）。

血清中抗破傷風 IgG 抗体価のベースラインからの低下の大きさは、総 IgG 濃度とおおむね同程度であった（MG0003 試験 CSR Table 8.7.1、Table 8.7.2）。

2.2.8　安全性

2.2.8.1　曝露状況

本試験では IgG 値が 1g/L を下回った場合は治験薬の投与を中断し、投与中断中は盲検性を維持するためにプラセボを投与することとした。

全被験者が治験薬を 1 回以上投与された（IgG 低下に伴う治験薬投与中断中のプラセボ投与を除く）。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の 52 例（81.3%）、10mg/kg 群の 48 例（69.6%）及びプラセボ群の 56 例（83.6%）で全 6 回投与された（IgG 低下に伴う治験薬投与中断中のプラセボ投与を除く）（MG0003 試験 CSR Table 6.2.2）。

2.2.8.2　有害事象

本試験では、MedDRA version 24.0 を用いて有害事象（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。

2.2.8.2.1　有害事象発現例数の概要

TEAE の発現例数の概要（SS）を表 2.2-14 に示した。

TEAE の発現率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（52 例、81.3%）と 10mg/kg 群（57 例、82.6%）で同程度であり、プラセボ群（45 例、67.2%）で低かった。治験薬と関連ありと判断された TEAE も同様の傾向が認められた［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 32 例（50.0%）、10mg/kg 群 39 例（56.5%）、プラセボ群 22 例（32.8%）］。

本試験では死亡に至った TEAE は認められず、重篤な TEAE の発現率は、投与群間で同程度であった［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 5 例（7.8%）、10mg/kg 群 7 例（10.1%）、プラセボ群 6 例（9.0%）］。

試験の中止に至った TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 2 例（3.1%）、10mg/kg 群で 5 例（7.2%）、プラセボ群で 2 例（3.0%）に認められた。

高度の TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 3 例（4.7%）、10mg/kg 群で 13 例（18.8%）、プラセボ群で 3 例（4.5%）に認められた。

表 2.2-14　有害事象発現例数の概要−SS

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

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

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

a Based on Investigator assessment.

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

Source: Table 9.1.1

2.2.8.2.2　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 TEAE（SS）を SOC 及び PT 別に表 2.2-15 に示した。

いずれかの投与群で 5%以上に認められた TEAE は、頭痛［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 29 例（45.3%）、10mg/kg 群 26 例（37.7%）、プラセボ群 13 例（19.4%）、以下同順］、下痢［16 例（25.0%）、11 例（15.9%）、9 例（13.4%）］、発熱［8 例（12.5%）、14 例（20.3%）、1 例（1.5%）］、悪心［5 例（7.8%）、8 例（11.6%）、5 例（7.5%）］、関節痛［4 例（6.3%）、5 例（7.2%）、2 例（3.0%）］、筋肉痛［2 例（3.1%）、4 例（5.8%）、1 例（1.5%）］、嘔吐［2 例（3.1%）、4 例（5.8%）、1 例（1.5%）］、高血圧［5 例（7.8%）、0 例、0 例］、上咽頭炎［1 例（1.6%）、5 例（7.2%）、3 例（4.5%）］及び尿路感染［2 例（3.1%）、2 例（2.9%）、4 例（6.0%）］であった。これらのうち、全被験者で多く認められた TEAE（PT）は、頭痛、下痢、発

熱、悪心及び関節痛であり、頭痛、発熱及び関節痛はプラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で多く認められた。

ロザノリキシズマブ群のみ、かついずれかの投与群で 3 例以上に認められた TEAE は、発疹、胸痛、口腔ヘルペス及び腎機能障害であった。

表 2.2-15　SOC 及び PT 別の有害事象（いずれかの投与群で発現例数 3 例以上）–SS

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

≈=equivalent dose; [#]=number of individual occurrences of the TEAE; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT; N=total number of study participants in treatment group; PT=preferred term; RLZ=rozanolixizumab; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Source: Table 9.1.2.1

2.2.8.2.3　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 2.2-16 に示した。

全被験者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（PT）は頭痛であり、プラセボ群（12 例、17.9%）と比較してロザノリキシズマブ両群［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 21 例（32.8%）、10mg/kg 群 22 例（31.9%）］で多かった。また、発熱［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群

5 例（7.8%）、10mg/kg 群 9 例（13.0%）］及び口腔ヘルペス［ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群 3 例（4.3%）］はロザノリキシズマブ群のみに認められた。治験薬と関連ありと判断された下痢は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 12 例（18.8%）、10mg/kg 群で 7 例（10.1%）、プラセボ群で 6 例（9.0%）に認められた。

表 2.2-16　SOC 及び PT 別の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発現例数 3 例以上）−SS

MedDRA (version 24.0) SOC PT	Placebo N=67 n (%) [#]	RLZ ≈7mg/kg N=64 n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg N=69 n (%) [#]
Any related TEAE	22 (32.8) [94]	32 (50.0) [90]	39 (56.5) [139]
胃腸障害	9 (13.4) [30]	16 (25.0) [26]	17 (24.6) [27]
下痢	6 (9.0) [11]	12 (18.8) [14]	7 (10.1) [12]
悪心	4 (6.0) [11]	3 (4.7) [4]	7 (10.1) [7]
嘔吐	1 (1.5) [4]	2 (3.1) [3]	3 (4.3) [3]
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (6.0) [12]	9 (14.1) [10]	17 (24.6) [32]
発熱	0	5 (7.8) [6]	9 (13.0) [15]
感染症および寄生虫症	0	3 (4.7) [3]	5 (7.2) [6]
口腔ヘルペス	0	0	3 (4.3) [3]
神経系障害	14 (20.9) [35]	22 (34.4) [37]	25 (36.2) [49]
頭痛	12 (17.9) [22]	21 (32.8) [35]	22 (31.9) [45]
傾眠	3 (4.5) [8]	0	0

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

Note: If a study participant reported the same event with different relationship assessments within the SOC/PT, the study participant was counted under both related and not related categories.

Source: Table 9.1.5

2.2.8.2.4　重症度別の有害事象

全被験者でほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。高度の TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（3 例、4.7%）及びプラセボ群（3 例、4.5%）と比較して 10mg/kg 群（13 例、18.8%）で多く認められた。2 例以上に認められた高度の TEAE は、頭痛（ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群 6 例）、下痢及び重症筋無力症（ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群各 2 例）であった（MG0003 試験 CSR Table 9.1.3、Table 9.1.4）。

2.2.8.2.5　死亡

本試験では、死亡は認められなかった。

2.2.8.2.6　重篤な有害事象

本試験で認められた重篤な TEAE（SS）を表 2.2-17 に示した。ロザノリキシズマブ両群で認められた重篤な TEAE の詳細は 2.2.10 項に示した。

重篤な TEAE の発現率は、投与群間で同程度であった［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 5 例（7.8%）、10mg/kg 群 7 例（10.1%）、プラセボ群 6 例（9.0%）、以下同順］。いずれかの投与群

で 2 例以上に認められた重篤な TEAE は、重症筋無力症［1 例（1.6%）、2 例（2.9%）、1 例（1.5%）］及び重症筋無力症クリーゼ［0 例、0 例、2 例（3.0%）］のみであった。治験薬と関連ありと判断された重篤な TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 3 例（4.7%）、10mg/kg 群で 2 例（2.9%）、プラセボ群で 1 例（1.5%）に認められた（MG0003 試験 CSR Table 9.1.12）。

表 2.2-17　SOC 及び PT 別の重篤な有害事象–SS

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

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

Source: Table 9.1.11

2.2.8.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 2 例（3.1%）、10mg/kg 群で 4 例（5.8%）、プラセボ群で 2 例（3.0%）に認められた。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった（MG0003 試験 CSR Table 9.1.14）。

試験の中止に至った TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 2 例（3.1%）、10mg/kg 群で 5 例（7.2%）、プラセボ群で 2 例（3.0%）に認められた。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した試験中止に至った TEAE はなかった（MG0003 試験 CSR Table 9.1.13）。10mg/kg 群の 1 例に発現した

医療機器位置異常は重篤な TEAE であり、治験薬最終投与後に発現し、本事象のため試験中止となった（MG0003 試験 CSR Listing 7.1.3）。

2.2.8.2.8　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（MG0003 試験 CSR Table 9.1.17、Listing 7.1.6）。

2.2.8.2.9　モニタリングすべき有害事象

本試験では、以下の事象をモニタリングすべき AE として定義した。

- 高度の頭痛
- 高度の胃腸障害（腹痛、下痢、嘔吐）
- 日和見感染

モニタリングすべき TEAE はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 2 例（3.1%）、10mg/kg 群で 8 例（11.6%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。高度の頭痛がロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 1 例（1.6%）、10mg/kg 群で 6 例（8.7%）、高度の下痢がロザノリキシズマブ 10mg/kg 群で 2 例（2.9%）、高度の嘔吐がロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 1 例（1.6%）に認められた（MG0003 試験 CSR Table 9.1.16）。

2.2.8.2.10　Focus すべき有害事象

本試験では、以下の分類に含まれる事象を focus すべき TEAE とした（詳細は統計解析計画書 改訂第 3 版参照）。

- 頭痛
- 胃腸障害
- 過敏症反応
- アナフィラキシー反応
- 注射部位反応
- 感染症
- 日和見感染
- アルブミン及び血漿蛋白の減少
- 腎機能への影響
- 薬物性肝障害

- 脂質への影響

頭痛（PT）は、プラセボ群（13 例、19.4%）と比較してロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（29 例、45.3%）及び 10mg/kg 群（26 例、37.7%）で多く認められた。ほとんどが軽度又は中等度で、高度の頭痛は 7 例（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 1 例、10mg/kg 群 6 例）に認められた（MG0003 試験 CSR Table 9.3.4.1）。高度の頭痛は一般用医薬品（イブプロフェン又はパラセタモール等）の服用でほぼ管理可能であり、発現期間はいずれも 4 日以内であった。すべての被験者が後遺症もなく完全に回復した。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の 1 例が高度の頭痛のため試験を中止した。ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群の 1 例で高度かつ重篤な頭痛が認められたが、本事象による治験薬の投与中断、投与量変更及び試験中止はなかった（MG0003 試験 CSR Listing 7.1.8）。

アナフィラキシー反応又は重篤な過敏症反応を示唆する TEAE は認められなかった。局所の注射部位反応の発現率は低く、ロザノリキシズマブの SC 投与の忍容性は良好であった。

ロザノリキシズマブ両群で重篤な感染症又は日和見感染症は認められなかった（MG0003 試験 CSR Table 9.1.2.1、Table 9.3.1.1、Table 9.3.2.1、Table 9.3.3.1）。

2.2.8.2.11　その他の安全性評価項目

2.2.8.2.11.1　臨床検査値

（1）　血液学的検査

ほとんどの血液学的検査値（平均値）は、安定したまま推移し、顕著な異常値の発現率は低かった。治療期間中、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で血小板数及び好中球数の平均値及び中央値がベースラインから減少したが、いずれも Day 99 までにベースライン値に戻った（MG0003 試験 CSR Table 10.1.1、Table 10.1.4）。

（2）　血液生化学検査

ほとんどの血液生化学検査値（平均値）は、安定したまま推移し、顕著な異常値の発現率は低かった。ロザノリキシズマブ両群でアルブミンの平均値がベースラインをわずかに下回ったまま推移し、ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群で CRP の平均値がベースラインをわずかに上回ったまま推移したが、いずれも臨床的に重要な変動ではないと判断された（MG0003 試験 CSR Table 10.1.2、Table 10.1.5）。

（3）　尿検査

尿検査値（平均値）は、おおむね安定したまま推移した。個々の尿検査値で、臨床的に重要な異常値は少なかった（MG0003 試験 CSR Table 10.1.3、Listing 7.1.2）。

2.2.8.2.11.2　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）は安定したまま推移した。顕著な異常値の発現率は低く、投与群間で差は認められなかった（MG0003 試験 CSR Table 10.2.1、Table 10.2.2）。

2.2.8.2.11.3　12 誘導心電図

12 誘導心電図検査の結果（平均値）は、安定したまま推移した。12 誘導心電図の顕著な異常所見の発現率は低く、投与群間で差は認められなかった（MG0003 試験 CSR Table 10.3.1、Table 10.3.2）。

2.2.8.2.11.4　身体所見

ベースライン後に身体所見に関連する臨床的に重要な異常は認められなかった（MG0003 試験 CSR Listing 9.1.4）。

2.2.8.2.11.5　コロンビア自殺評価スケール

C-SSRS での注目すべき自殺傾向を示す所見は報告されなかった（MG0003 試験 CSR Listing 9.1.5）。

2.2.8.3　固定用量解析での安全性の結果

投与量別の TEAE の発現例数の概要（SS）を表 2.2-18 に示した。

TEAE の発現率は、ロザノリキシズマブの異なる固定用量（280、420、560、840 及び 1120mg）を投与した被験者間でおおむね同程度であった。

表 2.2-18　投与量別の有害事象発現例数の概要–SS

	Rozanolixizumab administered dose					
Category	**Placebo N=67 n (%) [#]**	**280mg N=7 n (%) [#]**	**420mg N=19 n (%) [#]**	**560mg N=53 n (%) [#]**	**840mg N=35 n (%) [#]**	**1120mg N=19 n (%) [#]**
Any TEAEs	45 (67.2) [191]	6 (85.7) [15]	15 (78.9) [79]	46 (86.8) [191]	25 (71.4) [94]	17 (89.5) [95]
Serious TEAEs	6 (9.0) [6]	0	2 (10.5) [3]	4 (7.5) [4]	3 (8.6) [4]	3 (15.8) [4]
Participant discontinuation from study due to TEAEs	2 (3.0) [2]	0	1 (5.3) [1]	3 (5.7) [4]	2 (5.7) [2]	1 (5.3) [1]
Permanent discontinuation of IMP due to TEAEs	2 (3.0) [2]	0	1 (5.3) [1]	3 (5.7) [6]	2 (5.7) [2]	0
Temporary discontinuation of IMP due to TEAEs	1 (1.5) [1]	0	0	2 (3.8) [2]	4 (11.4) [5]	3 (15.8) [3]
Treatment-related TEAEs	22 (32.8) [94]	3 (42.9) [8]	10 (52.6) [36]	32 (60.4) [87]	16 (45.7) [61]	10 (52.6) [37]
Severe TEAEs [a]	3 (4.5) [3]	0	1 (5.3) [1]	6 (11.3) [8]	7 (20.0) [8]	2 (10.5) [3]

[#]=number of individual occurrences of the TEAE in that category; AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP=investigational medicinal product; n=number of participants reporting at least 1 TEAE in that category; N=total number of study participants in treatment group; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: “All deaths” is based on all study participants screened and refers to all deaths occurring on study.
Note: For subgroup categories of AEs, percentages are based on the total number of study participants in the subgroup category within each treatment group.
a Severe TEAEs are those with CTCAE Grade 3 or above, or those with “severe” intensity as assessed by the Investigator.
Source: Table 9.1.1.2

2.2.9　結論

主要評価項目にプラセボと比較してロザノリキシズマブで統計学的に有意、かつ臨床的に意味のある改善が認められ、すべての感度分析で一貫性のある結果が得られた。本試験の主要目的は達成され、ロザノリキシズマブの臨床的ベネフィットの頑健性が確認された。順次階層的検定手順を適用したすべての副次評価項目の結果においても、統計学的に有意な改善が認められた。また、検定した残りの有効性評価項目（MG-ADL レスポンダー及びすべてのその他の有効性評価項目）の結果にも一貫性が認められ、主要評価項目の結果が支持された。

有効性の主要評価項目である Day 43（Visit 10）の MG-ADL 総スコアに、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるベースラインからの改善が認められた［MG-ADL 平均総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）のロザノリキシズマブ両群とプラセボ群との群間差はいずれも約−2.6（$p<0.001$）］。

部分集団解析の結果、抗 AChR 抗体陽性被験者及び抗 MuSK 抗体陽性被験者でいずれも MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコア並びに MG 症状 PRO「筋力低下疲労」及び「身体疲労」スコアがベースラインから改善し、全体集団の結果と同様であった。

投与後早期（Day 8、治験薬初回投与後 1 週間）に奏効を達成したレスポンダーの割合がプラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で高く、PRO を含む MG に特異的な複数の評価項目で臨床的に意味のある有効性が示された。

総 IgG 濃度（平均値）は、ロザノリキシズマブを投与された被験者で Day 8 にベースラインから速やかに低下した。総 IgG 濃度のベースラインからの平均最大変化率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で約−71%、10mg/kg 群で約−78%であった。IgG 濃度と同様に、抗 AChR 抗体濃度はロザノリキシズマブ両群でベースラインから低下した。ロザノリキシズマブ 10mg/kg を投与された抗 MuSK 抗体濃度のベースライン値がより高い被験者で（20nmol/L 超、3/4 例）、Day 43 まで抗 MuSK 抗体濃度が低下した。

試験終了時までに、ロザノリキシズマブを投与された被験者の 37.2%にロザノリキシズマブに対する ADA が発現し、そのうちの約半数（20.2%）に NAb が発現した。ベースライン時に ADA 陽性の被験者の割合は低かった（ロザノリキシズマブ両群共に 1%未満）。治験薬投与後に発現した ADA 及び NAb は、ロザノリキシズマブの PK、PD、有効性及び安全性に臨床的に意味のある影響は及ぼさないと考えられた。

全体として、本試験のデータから、ロザノリキシズマブの安全性プロファイルは許容可能であり、忍容性はおおむね良好であったことが示された。TEAE の発現率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群と 10mg/kg で同程度であり、プラセボ群と比較して高かった。多く認められた TEAE は、頭痛、胃腸障害（下痢、悪心及び嘔吐）、発熱及び関節痛であった。全投与群で報告されたほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。本試験では死亡は認められず、重篤な TEAE の発現率は 3 つの投与群間で同程度であった。高度の TEAE 及び試験の中止又は治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群で最も高く、7mg/kg 群とプラセボ群で同程度であった。

頭痛は最も多く認められ、ロザノリキシズマブ両群で発現率がより高かった。頭痛は初回投与後に最も多く発現し、投与後 1～4 日間に最も多く報告された。ほとんどの頭痛が軽度又は中等度であった。高度の頭痛は一般用医薬品（イブプロフェン又はパラセタモール等）の服用でほぼ管理可能で、発現期間はいずれも 4 日以内であり、すべての被験者が後遺症もなく完全に回復した。

固定用量別及び体重カテゴリごとに規定した投与量別の有効性及び安全性の結果は、全体のロザノリキシズマブのプロファイルとおおむね同様であることが示唆された。

2.2.10　重篤な有害事象の詳細

2.2.10.1　死亡

該当なし

2.2.10.2　その他の重篤な有害事象

（1）　ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群、重篤な有害事象：関節痛（1 回目）、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象：関節痛（2 回目）】

年齢、性別、人種、体重、BMI	4[redacted] 歳、女性、―、5[redacted]kg、21.2kg/m^2
既往歴	智歯の抜歯、虫垂切除、腹腔鏡検査、試験腹腔鏡検査
合併症	子宮内膜症、甲状腺機能低下症、鉄欠乏
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、ferrous fumarate、levothyroxine
重篤な有害事象（PT）	・関節痛（関節痛） ・関節痛の悪化（関節痛）
重症度、治験薬の処置、転帰	・中等度、用量変更なし、回復 ・高度、投与中止、回復
発現までの日数 [a,b]	・4 日、4 日 ・10 日、2 日
持続期間 [c]	・5 日 ・11 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 ・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 直近の投与日を 1 日とした発現日までの日数 c 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*5 月 6 日	本試験に組み入れられた。
20[redacted]年 6 月 1 日	ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*6 月 4 日（治験薬投与開始 4 日目）	重篤な TEAE である中等度の関節痛が発現した。関節痛が発現した時点で、被験者はロザノリキシズマブ 7mg/kg の投与を合計 1 回受けていた。中等度の関節痛のため、被験者は入院した。臨床検査及び生物学的検査の結果は正常であった。仙腸骨炎の確認のため、関節の磁気共鳴画像（MRI）検査を実施した（結果は未報告）。その他の検査の結果は正常であった。naproxen、ketoprofen 及び paracetamol を投与した。経口非ステロイド系抗炎症薬により症状が改善し、被験者は退院した。被験者に関節痛の既往歴はなかった。
投与年*6 月 8 日	重篤な TEAE である関節痛に対する治験薬の処置は「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 5 日目）。

投与年*6月9日（Day 8）	ロザノリキシズマブの投与を受けた。
投与年*6月10日（治験薬投与開始10日目、2回目の投与2日目）	重篤な TEAE である関節痛の悪化が発現した。関節痛の悪化が発現した時点で、被験者はロザノリキシズマブ 7mg/kg の投与を合計 2 回受けていた。被験者に高度の関節痛の悪化が発現し、歩行が困難となった。被験者は再び入院し、車椅子での生活となった。
投与年*6月16日	治験薬の投与を中止した。重篤な TEAE である関節痛の悪化に対する治験薬の処置は「投与中止」と報告された。治験薬の投与中止後に関節痛は軽減した。
投与年*6月20日	本事象の転帰は「回復」であった（発現から 11 日目）。
投与年*7月22日	骨盤の MRI 検査で異常は認められなかった。
投与年*9月21日	最終来院。被験者は重篤な TEAE である関節痛の悪化のため、試験を中止した（治験薬の最終投与日は投与年*6月9日）。被験者は試験中止後に、非盲検の継続投与試験に移行しなかった。
治験責任医師の最終評価	重篤な TEAE である関節痛は中等度で治験薬と関連ありと判断した。本事象に対する治験薬の処置は「用量変更なし」で、転帰は「回復」と判断した。 重篤な TEAE である関節痛の悪化は高度で治験薬と関連ありと判断した。本事象に対する治験薬の処置は「投与中止」で、転帰は「回復」と判断した。
治験依頼者による因果関係評価	いずれの事象も関連あり 被験者は 2 回のロザノリキシズマブ投与のそれぞれ直後に、関節痛が 2 回発現した。関連する既往歴は報告されておらず、臨床検査及び画像検査の結果は正常と報告されたが、詳細な報告がないため、診断に至っていない疾患である可能性は除外できない。発現までの期間は、ロザノリキシズマブとの関連を示唆しており、治療薬を投与したことを考慮すると、デチャレンジ陽性を結論付けることはできないが、再チャレンジは陽性であった。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群、重篤な有害事象：子宮頚部上皮異形成】

年齢、性別、人種、体重、BMI	3[redacted]歳、女性、白人、6[redacted].4kg、22.2kg/m^2
既往歴	胸腺腫大、胸腺摘除
合併症	子宮頚部上皮異形成、ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性
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）	calcium carbonate、cholecalciferol、omeprazole、mycophenolate、prednisone
重篤な有害事象（PT）	高度扁平上皮内病変（子宮頚部上皮異形成）
重症度、治験薬の処置、転帰	中等度、該当せず、未回復
発現までの日数[a,b]	87 日[c]、52 日[c]
持続期間[d]	継続中
重篤な有害事象発現時の投与量	該当せず
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 直近の投与日を 1 日とした発現日までの日数 c 事象の発現日の一部が不明なため、治験薬投与開始日及び直近の投与日から発現までの日数は、月の初日を用いて算出した。 d 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4日	本試験に組み入れられた。
20[redacted]年4月6日	ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*5月11日	治験薬を最終投与、合計 6 回の投与を受けた。
投与年*7月（日付不明、治験薬投与開始87日目、直近の投与52日目）	重篤な TEAE である子宮頚部上皮異形成が発現した。
投与年*7月14日	試験終了時来院を実施。その後、PAP スミア検査（検査日：投与年*7月2日）の結果を受領し、中等度の高度扁平上皮内病変が判明した。院内で診断手順を繰り返し、中等度の高度扁平上皮内病変が確認された。治療法には、焼灼による高度扁平上皮内病変の破壊が含まれた。

投与年*7月 27 日	子宮頚部病変の生検の結果は、子宮頚部上皮異形成 2 であった。6 ヵ月後の PAP スミア検査が推奨された。 治験薬最終投与後に発現したため、子宮頚部上皮異形成に対する治験薬の処置は「該当せず」であった。本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で本事象の転帰は「未回復」であった。 被験者は治療期間及び 6 回の治験薬投与を完了した。被験者は観察期間を完了した（最終来院日：投与年*7 月 14 日）。被験者は非盲検の継続投与試験に移行しなかった。
治験責任医師の最終評価	子宮頚部上皮異形成は中等度で治験薬と関連なしと判断した。本事象に対する治験薬の処置は「該当せず」で、転帰は「未回復」と判断した。
治験依頼者による因果関係評価	関連なし 本被験者は子宮頚部上皮異形成を有しており、6 ヵ月後の PAP スミア検査で同様の病変が認められた。被験者に高度扁平上皮内病変が発現した。ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性もリスク因子であった。本事象の経過及び既存の疾患は、治験薬との関連がないことを強く示唆している。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群、重篤な有害事象：痙攣発作】

年齢、性別、人種、体重、BMI	7[redacted] 歳、男性、―、8[redacted].8kg、24.8kg/m^2
既往歴	右鼡径部ヘルニア修復、甲状腺摘除、ヒトのエールリッヒア症、微小血管症性梗塞
合併症	高コレステロール血症、良性前立腺肥大症
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）	ezetimibe、finasteride、pyridostigmine
重篤な有害事象（PT）	痙攣発作（痙攣発作）
重症度、治験薬の処置、転帰	軽度、該当せず、回復
発現までの日数[a,b]	64 日、29 日
持続期間[c]	4 日
重篤な有害事象発現時の投与量	該当せず
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 直近の投与日を 1 日とした発現日までの日数 c 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*5 月 11 日	本試験に組み入れられた。
20[redacted]年 6 月 8 日	ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*7 月 13 日	治験薬を最終投与、合計 6 回の投与を受けた。
投与年*8 月 7 日	観察期間中に、非重篤な TEAE である軽度の痙攣発作が自宅で発現した。被験者の妻が救急車を呼んだが、被験者は気分がよくなったため病院へ行くことを拒否した。被験者に痙攣発作及びてんかんの既往歴及び家族歴はなかった。本事象は発現日と同日に消失した。本事象は治験薬と関連なしと報告された。
投与年*8月 10日	痙攣発作のため、被験者は入院した。
投与年*8 月 11 日	頭部コンピュータ断層撮影（CT）検査の結果は正常であった。痙攣発作の原因を究明するため、脳波及び頭部 MRI 検査を計画した（結果は未報告）。MRI の再検査は実施しなかった。病院の記録は、痙攣発作が強直性発作の可能性があることを示していた。被験者に直近で発作の原因となりうる感染症、外傷、及び新たな薬物の投与はなかった。
投与年*8 月 13 日	治験薬最終投与後に発現したため、重篤な TEAE である痙攣発作に対する治験薬の処置は「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 4 日目）。
投与年*9 月 14 日	被験者は治療期間及び 6 回の治験薬投与を完了した。被験者は観察期間を完了し（最終来院日：投与年*9 月 14 日）、非盲検の継続投与試験である MG0007 試験に移行した。
治験責任医師の最終評価	重篤な TEAE である痙攣発作は軽度で治験薬と関連なしと判断した。本事象に対する治験薬の処置は「該当せず」で、転帰は「回復」と判断した。

治験依頼者による因果関係評価	関連なし 本被験者は高齢で観察期間中、治験薬最終投与後 3 週間の間に痙攣発作を 2 回発現した。被験者に痙攣発作及びてんかんの既往歴及び家族歴はなかったが、微小血管症性梗塞の既往歴及び高コレステロール血症を有していた。CT 検査は正常であったが、発作活動につながる脳血管イベントが依然として病因の可能性がある。ロザノリキシズマブ投与との関連も除外できないが、関連なしと判断した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群、重篤な有害事象、その他の有害事象：重症筋無力症、嘔吐】

年齢、性別、人種、体重、BMI	[redacted]歳、男性、白人、15[redacted]kg、47.4kg/m^2
既往歴	脂肪腫
合併症	—
MG の診断時期	20[redacted]年（日付不明）
併用薬（重篤な有害事象発現時に使用）	pyridostigmine
重篤な有害事象（PT）	・重症筋無力症の悪化（重症筋無力症） ・嘔吐（嘔吐）
重症度、治験薬の処置、転帰	・高度、用量変更なし、回復 ・高度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a,b]	・3 日、3 日 ・3 日、3 日
持続期間[c]	・2 日 ・2 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 ・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 直近の投与日を 1 日とした発現日までの日数 c 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*6 月 17 日	本試験に組み入れられた。
20[redacted]年 7 月 14 日	ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*7 月 16 日（治験薬投与開始 3 日目）	重篤な TEAE である MG の悪化及び嘔吐が発現した。本事象が発現した時点で、被験者はロザノリキシズマブ 7mg/kg の投与を合計 1 回受けていた。 20 時頃、高度の嘔吐及び軽度の下痢が発現した。22 時頃、悪心、嘔吐及び下痢に加え、高度の MG 症状の悪化（構語障害の悪化、眼瞼下垂及び息切れを含む）のため救急救命室を受診した。被験者は入院し、酸素補給を受け、更なる換気を必要としなかった。通常どおり pyridostigmine を服用していたが、嘔吐のため吐いた。入院時に発熱はなかったが、その後 39.1°C の発熱を認め、酸素飽和度は 90 台であった。同日、全血球数は白血球数［10.9（単位及び基準範囲は未報告）］を除き正常で、包括的な血液生化学検査は血清グルコース［193（単位及び基準範囲は未報告）］を除き正常であった。胸部 X 線検査の結果、非定型感染症に対して中心性間質性陰影の増強及び肺水腫が認められた。心電図の結果、洞性頻脈、左脚前枝ブロック、前壁中隔梗塞の可能性、陳旧性の最小 ST 低下及び側方誘導が認められた。過去の心電図結果を比較に用いることはできなかった。 COVID-19 抗原検査の結果は陰性であった。軽度の誤嚥性肺炎と診断された。更なる嘔吐は認められなかった。MG に対して pyridostigmine、誤嚥性肺炎に対して albuterol+ipratropium、ceftriaxone、metronidazole 及び magnesium sulfate in dextrose、肺炎／敗血症に対して metronidazole 及び cefdinir を投与した。
投与年*7 月 17 日	全血球数を再度測定した結果、白血球数が 14.7（好中球 89%）（単位及び基準範囲は未報告）に増加し、プロカルシトニン値は 0.39ng/mL（基準範囲：＜0.04ng/mL）であった。嘔吐は改善し、pyridostigmine を服用可能となり、構語障害、眼瞼下垂も改善した。酸素補給を中止し、忍容性は良好であった。酸素飽和度の最低値は 94%であった。被験者は人工呼吸器による補助を必要としなかった。被験者の状態は徐々に改善し、更なる発熱及び白血球増加症は認められなかった。被験者の会話、飲み込み動作は改善した。同日、被験者は嘔吐、下痢及び MG の悪化から回復した。

投与年*7月18日	誤嚥性肺炎は消失した。体温は低下し、胸部X線検査で、被験者の状態が改善したことが確認された。入院期間中、被験者はレスキュー治療を受けず、ベースライン時のMG治療薬の変更もなかった。
投与年*7月19日	被験者は退院し、退院時に経口のcefdinir及びmetronidazoleを処方された。
投与年*7月29日	被験者は治験薬の2回目の投与を見送り、投与年*7月29日に治験薬の投与を再開した。MGの悪化及び嘔吐に対する治験薬の処置は「用量変更なし」と報告され、転帰は投与年*7月17日（発現から2日目）に「回復」であった。
投与年*8月25日	被験者は治療期間及び5回の治験薬投与を完了した。被験者は観察期間を完了し（最終来院日：投与年*10月20日）、非盲検の継続投与試験（サイクル投与）であるMG0007試験に移行した。
治験責任医師の最終評価	MGの悪化は高度で治験薬と関連なしと判断した。本事象に対する治験薬の処置は「用量変更なし」で、転帰は「回復」と判断した。 嘔吐は高度で治験薬と関連ありと判断した。本事象に対する治験薬の処置は「用量変更なし」で、転帰は「回復」と判断した。
治験依頼者による因果関係評価	嘔吐：関連あり、MGの悪化：関連なし 本被験者は、レスキュー治療（PLEX又はその他）を要さないMG症状の悪化に加え、高度の嘔吐のため入院した。嘔吐の経過、交絡因子（合併症又は薬物療法）は、治験薬との関連を示唆している。治験薬の再投与（反復投与）後の再発は報告されていないが、ロザノリキシズマブの副作用として嘔吐が特定されていることから、保守的に治験薬と関連ありと判断する。被験者が通常1日6回のpyridostigmine投与を1回よりも多く見送ったかは報告から明らかではないが、通常の治療が欠けることで、MGが悪化する可能性がある。また、脱水及び誤嚥性肺炎はMGの悪化を引き起こす可能性がある。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 7mg/kg群、重篤な有害事象、その他の有害事象：胃炎】

年齢、性別、人種、体重、BMI	5[redacted]歳、男性、白人、10[redacted]7kg、28.5kg/m^2
既往歴	鼠径部ヘルニア修復、白内障の手術（両眼）、うつ病、胸腺摘除（2回）、呼吸困難（MGによる呼吸困難で挿管）、MGクリーゼに対する気管挿管、結腸内視鏡検査
合併症	薬物過敏症（サルファ剤に対するアレルギー）、胃食道逆流性疾患、高血圧
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）	pramipexole、colecalciferol、prednisone、pyridostigmine、mycophenolate、vitamin B12、pantoprazole、acetylsalicylic acid、paracetamol、benzonatate
重篤な有害事象（PT）	胃炎（胃炎）
重症度、治験薬の処置、転帰	軽度、投与中断、回復
発現までの日数[a,b]	24日、3日
持続期間[c]	2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 直近の投与日を1日とした発現日までの日数 c 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*　10月30日	本試験に組み入れられた。
20[redacted]年11月20日	ロザノリキシズマブ 7mg/kg群に割り付けられ、初回投与を受けた。 心電図の結果、異常が認められた（臨床的に重要でない異常）。同日、軽度のインフルエンザ様の疾患が発現し、acetylsalicylic acidによる治療を受けた。
投与年*　11月21日	インフルエンザ様の疾患は消失した。
投与年*　11月22日	中等度の頭痛が発現し、paracetamolによる治療を受けた。
投与年*　11月23日	頭痛は消失した。
投与年*12月2日	中等度の咳嗽が発現し、benzonatate、dextromethorphanによる治療を受けた。

投与年*12 月 13 日（治験薬投与開始 24 日目、直近の投与 3 日目）	重篤な TEAE である胃炎が発現した。胃炎が発現した時点で、被験者はロザノリキシズマブ 7mg/kg の投与を合計 4 回受けていた。 非特異的胸痛（胃痛）に加え、軽度の嘔吐が 1 回発現し、被験者は救急救命室に入院した。臨床検査、画像検査、心電図より、胸痛は非特異的であり、胃食道逆流性疾患によるものであることが確認された。非特異的胸痛に対して、ketorolac を投与した。治験責任医師より、被験者は治験薬投与期間中に胃食道逆流性疾患の悪化が認められたと報告された。その他には被験者に胃腸関連の TEAE は認められなかった。
投与年* 12 月 14 日	被験者は嘔吐及び胃炎から回復した。被験者は 23 時間観察下にあり、完全な入院ではなかった。胃炎は治験薬と関連あり、他の併用薬と関連なしと治験責任医師に判断された。 臨床検査の結果を下表に示した。

臨床検査結果

日付	日	検査項目	結果	基準範囲	単位
13 Dec 投与年*	Day 44	Hemoglobin	13.9	14-18	g/dL
		Red blood cell count	5	4-5.4	M/µL
		White blood cell count	10.5	4.5-11.5	k/µL
		Mean cell volume	87.8	80-100	FL
		Mean cell hemoglobin	27.8	26-32	pg
		Aspartate aminotransferase	14	17-59	IU/L
		Blood alkaline phosphatase	47	38-126	IU/L
		Alanine aminotransferase	27	21-72	IU/L
14 Dec 投与年*	Day 45	Procalcitonin	0.08	0-0.5	ng/mL
		Troponin	0.012	0-0.034	ng/mL

a The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): CIOMS# 2020003025, Listing 1.1.1

	胃炎に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。それ以前に被験者はロザノリキシズマブ 7mg/kg の週 1 回の SC 投与を投与年*11 月 20 日から 12 月 11 日まで受けていた。本事象は投与年*12 月 14 日に消失した（発現から 2 日目）。
投与年* 12 月 17 日	治験薬の投与を中断した。
投与年* 12 月 23 日	治験薬の投与を再開した。
投与年* 12 月 25 日	軽度の発熱が発現し、ibuprofen による治療を受けた。
投与年* 12 月 27 日	発熱は消失した。 被験者は治療期間及び 5 回の治験薬投与を完了した（最終投与日：投与年*12 月 23 日）。 被験者は観察期間を完了し（最終来院日：翌年*2 月 24 日）、非盲検の継続投与試験である MG0004 試験に移行した。
治験責任医師の最終評価	胃炎は軽度で治験薬と関連ありと判断した。本事象に対する治験薬の処置は「投与中断」で、転帰は「回復」と判断した。
治験依頼者による因果関係評価	関連あり 4 回目の治験薬投与 3 日目に、軽度の胃炎が発現した。合併症である胃食道逆流性疾患（治験責任医師より治験薬投与後の悪化と報告）は胃炎の交絡因子となりうる。治験薬投与再開後に同様の症状は認められなかったとしても、治験薬との関連は完全に除外できなかった。嘔吐は治験薬の特定された副作用であるため、保守的に治験薬と関連ありと判断した。

(2) ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群、重篤な有害事象：胸痛】

年齢、性別、人種、体重、BMI	6[redacted] 歳、男性、白人、10[redacted]kg、29.8kg/m^2
既往歴	—
合併症	水腎症、腎下垂症、尿路結石、慢性気管支炎
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、prednisolone

重篤な有害事象（PT）	胸痛（詳細不明）（胸痛）
重症度、治験薬の処置、転帰	中等度、投与中断、回復
発現までの日数[a,b]	15 日、2 日
持続期間[c]	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 10mg/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 直近の投与日を 1 日とした発現日までの日数 c 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*8 月 20 日	本試験に組み入れられた。
20[redacted]年 9 月 3 日	ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*9 月 4 日	悪寒が発現した。
投与年*9 月 5 日	熱感が発現した。悪寒が消失した。
投与年*9 月 6 日	熱感が消失した。caffeine、drotaverine、naproxen、paracetamol 及び pheniramine の投与を開始した。
投与年*9 月 13 日（2 回目の投与 5 日目）	中等度の胸痛が発現した。codeine、paracetamol 及び pentobarbital の配合剤 1 錠を投与し、1 時間以内に胸痛は消失した。
投与年*9 月 17 日（治験薬投与開始 15 日目、3 回目の投与 2 日目）	重篤な TEAE である胸痛が発現した。胸痛が発現した時点で、被験者はロザノリキシズマブ 10mg/kg の投与を合計 3 回受けていた。17 時に胸骨及び肺尖部の突出から始まる高度の鋭い胸痛が発現した。胸痛は鋭く、呼吸中に認められ、深呼吸で増強した。caffeine、drotaverine、naproxen、paracetamol 及び pheniramine の配合剤 4 錠を投与した。
投与年*9 月 18 日	胸痛は 34 時間持続し、15 時に減少した。症状は軽快したが、呼吸中に本質的に鋭い胸部の不快感が持続的に認められた。非ステロイド系抗炎症薬による治療は必要としなかった。
投与年*9 月 22 日	CT スキャンを実施した結果、肺実質に新鮮な限局性の変化は認められず、肺根は拡張しておらず、胸腔内に遊離液は認められなかった。心膜腔内には下壁に沿って 7.8mm までの遊離液が認められた。CT 検査の所見に基づく最初の診断は症候性心膜炎［胸骨後方の疼痛（グレード 2）］であった。同日（投与年*9 月 22 日）、CRP 値は 106mg/L［ベースライン値は 2.21mg/L（基準範囲：0～5mg/L）］であり、血液検査値及び尿検査値は基準範囲内であった。同日（投与年*9 月 22 日）に、SARS-COV-2 RNA の検査は陰性であり、トロポニン T の検査を実施した（結果は未報告）。治験薬の投与を中断した。
投与年*9 月 23 日	精査のため、被験者は入院した。発熱、感染症の徴候、皮膚の変化は認められなかった。同日、心電図の結果に異常は認められなかった。なお、Visit 1（ベースライン）及び Visit 4 で実施した心電図でも異常所見は認められなかった。心エコー（electrocardiography）で求心性左室リモデリングを認め、心膜は緻密であった。肺尖部の突出部に脂肪塊を認め、駆出率は 64%、肺動脈圧は 24mmHg であった。心筋に特記すべき所見はなく、僧帽弁閉鎖不全症 0～1 ST、心房腔及び心室腔の拡大は認められず、肺動脈弁に変化はなかった。心筋梗塞を除外するために医療機関内で急性期マーカーを確認し、基準範囲内であった。
投与年*9 月 24 日	CRP 値は 18.27mg/L で、腹部超音波検査で臓器病変は認められなかった。痛みもなく、被験者が満足できる状態であった。
投与年*9 月 25 日	被験者は退院した。最終診断は詳細不明の胸痛であった。治験責任医師より、CT 検査の結果を評価した放射線科医は、心臓の周囲に脂肪組織が過剰に蓄積しているのを心膜水腫とみなした可能性が高く、MG との関連は認められなかったと報告された。
投与年*10 月 1 日	治験薬の投与を再開した。CRP 値は基準範囲内であった。治験実施医療機関では、被験者の CRP 値が投与直後に上昇し、その後は独立して低下したことに注目した。治験薬の投与再開後に胸痛の増強は認められなかった。被験者の病理学的所見がなかったため、胸骨後方の疼痛に対する治験責任医師からの明確な説明はなかった。筋肉に発生した痛みである可能性は排除されなかった。 胸痛に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。本事象の転帰は「回復」であった（発現から 15 日目）。

バイタルサイン及び心電図の結果を下表に示した。

バイタルサインの結果

日付/来院	日	血圧 (mmHg)	脈拍数 (拍/分)
race>20 Aug 投与年*/ Screening	Day 0	130/80	74
race>03 Sep 投与年*/ Baseline	Day 14	130/80	70
race>09 Sep 投与年*/ Treatment/ Day 8	Day 20	127/80	77
race>16 Sep 投与年*/ Treatment/ Day 15	Day 27	120/80	73
24 Sep 投与年*/ Treatment/ Day 22	Day 35	120/80	67
27 Sep 投与年*/ Treatment/ Day 24	Day 38	120/76	70
01 Oct 投与年*/ Treatment/ Day 29	Day 42	120/76	71
08 Oct 投与年*/ Treatment/ Day 36	Day 49	118/78	70
15 Oct 投与年*/ Treatment/ Day 43	Day 56	120/85	73
29 Oct 投与年*/ Observation/ Day 57	Day 70	125/75	77
12 Nov 投与年*/ Observation/ Day 99	Day 84	130/80	79

a The study day is calculated form the date of informed consent
Data source(s): Listing 1.1.1, Listing 9.1.1

心電図の結果

日付/来院	試験日	心拍数 (拍/分)	RR (msec)	PR (msec)	QRS (msec)	QT (msec)	QTcB (msec)	QTcF (msec)
race>20 Aug 投与年*/ Screening	Day 0	72	835.5	167.5	86	364.5	399	387
race>03 Sep 投与年*/ Baseline	Day 14	74	811.3	166	91.7	359.3	399	385.3
race>09 Sep 投与年*/ Treatment/ Day 8	Day 20	70.3	853	167.7	85.3	368	398.7	388.3
22 Sep 投与年*/ Unscheduled Day 15.1	Day 33	72.7	828	160	88.3	360.3	396	383.7
01 Oct 投与年*/ Treatment/ Day 29	Day 42	74.3	807.7	169	83	364	405	390.7
15 Oct 投与年*/ Treatment/ Day 43	Day 56	71.7	834.7	170.3	92	369.3	404.7	392
12 Nov 投与年*/ Observation/ Day 99	Day 84	62.3	965.7	168.3	89.3	384	391	388.7

QTcB=QT corrected using Bazett's formula; QTcF=QT corrected using Fridericia's formula
a The study day is calculated form the date of informed consent
Data source(s): Listing 1.1.1, Listing 9.1.2

投与年*10月8日　治験薬の最終投与を受け、治療期間及び5回の投与を完了した。
その後、観察期間中に効果不十分のため本試験を中止し（最終来院日：投与年*11月12日）、MG0004試験に移行した。

治験責任医師の最終評価　重篤なTEAEである胸痛は中等度で治験薬と関連ありと判断した。本事象に対する治験薬の処置は「投与中断」で、転帰は「回復」と判断した。

治験依頼者による因果関係評価　関連あり
本被験者は気管支炎の既往歴を有しており、胸痛を2回発現した。1回目の胸痛は治験薬投与開始11日目、2回目の投与5日目に発現した。1回目の胸痛は中等度で、短時間持続し、鎮痛により症状が落ち着いた。2回目の胸痛は高度で、3回目の投与2日目に発現した。徴候及び症状から当初は心膜炎の診断が支持されたが、その後の調査で矛盾すると考えられ、退院時の最終診断は詳細不明の胸痛となった。リチャレンジは陰性であったが、保守的に治験薬と関連ありと判断した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群、重篤な有害事象、その他の有害事象：頭痛】

年齢、性別、人種、体重、BMI	2[redacted]歳、女性、白人、5[redacted].2kg、15.3kg/m^2
既往歴	胸腺摘除
合併症	骨減少症、脱毛症
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）	paracetamol、prednisolone、pyridostigmine、alendronate、mycophenolate、calcium+colecalciferol
重篤な有害事象（PT）	頭痛（頭痛）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a,b]	10 日、3 日
持続期間[c]	2 日
重篤な有害事象発現時の投与量	ロザノリキシズマブ 10mg/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 直近の投与日を 1 日とした発現日までの日数
c 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 4 日	本試験に組み入れられた。
20[redacted]年 3 月 22 日	ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群に割り付けられ、初回投与を受けた。被験者に片頭痛又は頭痛の既往歴はなかった。治験薬の初回投与後に悪心が発現したが、頭痛は認められなかった。
投与年*3 月 31 日（治験薬投与開始 10 日目、直近の投与 3 日目）	重篤な TEAE である頭痛が発現した。本頭痛が発現した時点で、被験者はロザノリキシズマブ 10mg/kg の投与を合計 2 回受けていた。被験者は中程度の高度の頭痛で目が覚め、頭痛は 1 日を通して徐々に悪化した。頭痛が最も悪化した時の VAS スコアは 8～9 であった。ズキズキする圧迫された頭痛と記述され、被験者は寝たきりの状態であった。光、音、動くことで悪化した。悪心も認められたが、嘔吐、頚部硬直及び発熱は認められなかった。頭痛の治療として paracetamol を投与したが効果は認められず、被験者は救急外来に搬送され、12 時間未満の入院となった。血圧は 102/69mmHg、体温は 37.1°C、呼吸数は 16、室内気の酸素飽和度は 98%であった。頭痛の治療として ibuprofen、悪心の治療として metoclopramide を投与した。被験者は ibuprofen 及び metoclopramide に良好な反応がみられた。
投与年*4 月 1 日	VAS スコアは 1 であり、頭痛及び悪心は消失した。症状はなかったが、ibuprofen 及び metoclopramide の投与を継続した。
投与年*4 月 6 日	次の治験薬の投与後に頭痛及び悪心は発現しなかった。被験者より投与年*3 月 31 日に発現した頭痛は、新しいコンタクトレンズによるものと報告された。
投与年*4 月 7 日	paracetamol を投与していたが、コンタクトレンズを装着後に再び頭痛が発現した。コンタクトレンズを外すと、頭痛は消失した。
投与年*4 月 8 日	頭痛及び悪心は認められず、被験者は治験を継続する意思があった。
投与年*4 月 15 日	Visit 7 で被験者は paracetamol の前治療を受けており、頭痛及び悪心は発現しなかった。
投与年*4 月 29 日	治験薬の最終投与を受け、治療期間及び 6 回の投与を完了した。 その後、観察期間を完了し（最終来院日：投与年*6 月 28 日）、非盲検の継続投与試験である MG0007 試験に移行した。
治験責任医師の最終評価	重篤な TEAE である頭痛は高度で治験薬と関連ありと判断した。本事象に対する治験薬の処置は「用量変更なし」で、転帰は「回復」と判断した。
治験依頼者による因果関係評価	関連あり 本被験者は、ロザノリキシズマブの 2 回目の投与 3 日目に高度の頭痛を発現した。また、救急外来での評価で頭痛は重篤と報告された。頭痛は簡便な鎮痛及び制吐剤で落ち着いた。ロザノリキシズマブの 3 回目の投与 1 日目に再び軽度の頭痛が発現したが、コンタクトレンズを抜去した時に 2 回目の頭痛が消失したため、本頭痛とそれ以前の頭痛はその後、新しいコンタクトレンズによるものと判断された。交絡因子となりうる合併症及び併用薬はなかった。両事象共にコンタクトレンズが誘因となった可能性はあるが、発現までの時間及び 1 回目の頭痛より重症度が高くなかったが、リチャレンジ陽性であったことを考慮すると、治験薬との関連は否定できない。よって、頭痛は治験薬と関連ありと判断した。ロザノリキシズマブの副作用として頭痛が特定されている。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象：遠隔転移を伴う扁平上皮癌】

年齢、性別、人種、体重、BMI	[redacted]歳、女性、白人、[redacted]kg、22.9kg/m^2
既往歴	胸腺摘除、喫煙者、子宮摘出、失神、甲状腺腫、甲状腺摘除、直腸周囲膿瘍（直腸周囲膿瘍の分離）、口唇扁平上皮癌（上唇右側の扁平上皮癌、Stage I、PT1、N0 M0 G1 R1）、皮膚有棘細胞癌（左眉の扁平上皮癌、Stage I、PT1、N0 M0 G2 R0）、大腸ポリープ、葉状腫瘍（右乳房の葉状腫瘍）、膿瘍の切開、虫垂切除、子宮外妊娠後の腹腔鏡検査、扁桃摘出
合併症	片頭痛、甲状腺機能低下症、変形性関節症、胃食道逆流性疾患
MG の診断時期	19[redacted]年
併用薬（重篤な有害事象発現時及びその他の有害事象発現時に使用）	pantoprazole、homeopathic preparation (Lymphdiaral)、magnesium、levothyroxine、metoclopramide、naloxone+oxycodone、estradiol、pyridostigmine、Curcuma longa、mycophenolate
重篤な有害事象（PT）	右鼡径部扁平上皮癌の転移（遠隔転移を伴う扁平上皮癌）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、投与中止、未回復
発現までの日数[a,b]	26 日、4 日
持続期間[c]	継続中
重篤な有害事象発現時の投与量	ロザノリキシズマブ 10mg/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 直近の投与日を 1 日とした発現日までの日数
c 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*5 月 20 日	本試験に組み入れられた。
20[redacted]年 6 月 9 日	ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*6 月 26 日（治験薬投与開始 18 日目、直近の投与 3 日目）	非重篤な高度の有害事象である頭痛が発現した。本頭痛が発現した時点で、被験者はロザノリキシズマブ 10mg/kg の投与を合計 3 回受けていた。被験者は過去 5 年間に片頭痛を含む頭痛を発現しており、頭痛の治療のため薬剤の投与が必要であった。 高度の片頭痛のような頭痛が発現した。被験者より、若い頃から片頭痛を有しているとのこと。身体活動により頭痛が悪化し、拍動性でズキズキする、頭の片側にある痛みと記載された。頭痛の経過中、悪心、不定期の嘔吐、頚部痛及び筋骨格硬直の増強、光、騒音及び嗅覚に対する感受性の増加、片側の無力症が認められ、目の前に輝く光、線、暗い斑点、その他の形や色が見えた。頭痛が高度になる前に、唇、舌、指、下肢に移動した片側の感覚鈍麻が認められ、1 時間未満持続した。浮動性めまいは認められなかった。 acetylsalicylic acid+caffeine 及び paracetamol を投与した。
投与年*6 月 27 日	頭痛に対する治験薬の処置は「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 2 日目）。
投与年*7 月 4 日（治験薬投与開始 26 日目、直近の投与 4 日目）	非重篤な中等度の TEAE である口腔ヘルペス（右上唇のヘルペス）が発現した。本事象に対して aciclovir を投与した。 重篤な TEAE である遠隔転移を伴う扁平上皮癌が発現した。本事象が発現した時点で、被験者はロザノリキシズマブ 10mg/kg の投与を合計 4 回受けていた。 被験者は右鼡径部の高度の膿瘍に気づいた。
投与年*7 月 6 日	膿瘍の最初の切開を実施した。担当医は抗生物質の投与は不要と判断した。疼痛及び発熱は認められなかった。治験薬の投与を中止した。
投与年*7 月 12 日	被験者は一般開業医を受診し、amoxicillin+clavulanate の投与を受けた。右足に腫脹を認め、ほとんど歩けなかったため、投与年*7 月 14 日の Visit 9 は中止した。
投与年*7 月 16 日	容体が改善し、被験者は再び歩行が可能となった。足はまだ腫れているものの、疼痛及び発熱は認められなかった。
投与年*7 月 21 日（Visit 10）	創傷は治癒しており、創部と大腿部の腫脹のみ認められた。
投与年*7 月 26 日	右鼡径部膿瘍の 2 回目の切開を実施した。
投与年*8 月 11 日（Visit 12）	被験者は、切開部の真上に発赤及び硬化した腫脹を報告した。発熱は認められなかったが、通常よりやや頻脈であった。同日に、被験者は一般開業医の別の診察を予約した。一般開業医は被験者を病院に送り返した。被験者は入院し、入院下で静注用抗生物質及び経口の clindamycin の投与を開始した。被験者は疼痛及び発熱を否定し、腫脹を除き、気分は良好であった。 口腔ヘルペスは消失した。本事象は治験薬と関連ありと判断された。

投与年*8 月 12 日	骨盤の CT 検査で骨盤内リンパ節の腫脹（9×5×7cm）を認めた。
投与年*8 月 18 日	CT 検査で右大腿静脈に高度の血栓症を認め、enoxaparin を投与した。
投与年*8 月 20 日	右鼡径部の腫瘤疑いの摘出術を施行した。細菌は認められなかった。
投与年*8 月 25 日	被験者は退院した。腫瘤の組織学的検査の結果、原発巣ではない左肺の病変を伴う扁平上皮癌を認めた。治験責任医師により、原発巣不明の癌と判断された。診断名は右鼡径部扁平上皮癌の転移に変更された。
投与年*9 月 10 日	胸部の陽電子放出断層撮影で左肺尖部に dignity 不明の病変を認めた。 治験薬の投与中止を決定した。 遠隔転移を伴う扁平上皮癌に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。本報告時点（データベースロック：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で転帰は「未回復」であった。
投与年*9 月 17 日	最終来院。被験者は重篤な TEAE である遠隔転移を伴う扁平上皮癌のため、試験を中止した（治験薬の最終投与日は投与年*7 月 1 日）。被験者は試験中止後に、非盲検の継続投与試験に移行しなかった。
投与年*9 月 23 日	化学療法が計画され、被験者にポートシステムを留置した。
治験責任医師の最終評価	頭痛は高度で治験薬と関連ありと判断した。本事象に対する治験薬の処置は「用量変更なし」で、転帰は「回復」と判断した。 遠隔転移を伴う扁平上皮癌は高度で治験薬と関連なしと判断した。本事象に対する治験薬の処置は「投与中止」で、転帰は「未回復」と判断した。
治験依頼者による因果関係評価	頭痛：関連あり、遠隔転移を伴う扁平上皮癌：関連なし 被験者はロザノリキシズマブ 3 回目の投与 3 日目に高度の頭痛を発現したが、4 回のうち 1 回の投与でのみ頭痛が発現し、リチャレンジ陽性の報告はなく、被験者が片頭痛の既往を有していたことから、ロザノリキシズマブとの関連は確認できなかった。しかし、発現までの期間及びロザノリキシズマブの副作用として頭痛が特定されていることから、保守的に治験薬と関連ありと判断した。 遠隔転移を伴う扁平上皮癌は治験薬と関連なしと判断した。被験者は、過去に扁平上皮癌を複数回発現しており、最後の発現は 3年前*であった。ロザノリキシズマブの 4 週間の短期治療が本事象の原因となった可能性は低いと考える。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群、重篤な有害事象、その他の有害事象：急性呼吸不全、医療機器位置異常】

年齢、性別、人種、体重、BMI	6[redacted]歳、男性、白人、10[redacted]kg、34.4kg/m^2
既往歴	喫煙者、びらん性胃炎、気管切開、胃瘻造設術、気管プロテーゼ、経皮的内視鏡下胃瘻造設術の閉鎖、気管切開の閉鎖
合併症	慢性閉塞性肺疾患、うつ病、薬物過敏症（ceftriaxone に対するアレルギー）、高血圧、気管軟化症、肥満
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及びその他の有害事象発現時に使用）	pantoprazole、pyridostigmine、mycophenolate、calcium+colecalciferol、colecalciferol、valproate、quetiapine、prednisone
重篤な有害事象（PT）	・急性呼吸不全（急性呼吸不全） ・気管プロテーゼ位置異常（医療機器位置異常）
重症度、治験薬の処置、転帰	・高度、該当せず、回復したが後遺症あり ・高度、該当せず、回復したが後遺症あり
発現までの日数[a,b]	・43 日、7 日 ・43 日、7 日
持続期間[c]	・28 日 ・28 日
重篤な有害事象発現時の投与量	ロザノリキシズマブ 10mg/kg
治験薬との因果関係	・関連なし ・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 直近の投与日を 1 日とした発現日までの日数 c 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*11 月 19 日	本試験に組み入れられた。
20[redacted]年 12 月 16 日	ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群に割り付けられ、初回投与を受けた。

投与年*12 月 19 日（治験薬投与開始 4 日目）	非重篤な TEAE である発熱（1 回目）が発現した。本事象に対して paracetamol を投与した。
投与年* 12 月 20 日	本事象は消失した。本事象は治験薬と関連ありと判断された。
翌年*1 月 13 日（治験薬投与開始 29 日目、直近の投与 7 日目）	非重篤な TEAE である発熱（2 回目）が発現した。本事象に対して paracetamol を投与した。
翌年*1 月 14 日	本事象は消失した。本事象は治験薬と関連ありと判断された。治験薬の投与を中断し、5 回目のロザノリキシズマブ投与は行わなかった。
翌年*1 月 27 日（治験薬投与開始 43 日目、直近の投与 7 日目）	重篤な TEAE である急性呼吸不全及び医療機器位置異常（気管プロテーゼ位置異常）が発現した。本重篤な有害事象が発現した時点で、被験者はロザノリキシズマブ 10mg/kg の投与を合計 5 回受けていた。 高度の急性呼吸不全（グレード 4）が発現した。室内気の酸素飽和度は 77%～80%で、心拍数は 130 拍/分であった。発熱及び特異的な症状は認められなかった。SARS-CoV-2 鼻咽頭スワブ試験の結果は陰性であった。突然の臨床的悪化のため救急救命室に搬送された。被験者は警戒心が強く、高度の呼吸困難を有していた。被験者の状態に対して、salbutamol、beclometasone、ipratropium 及び methylprednisolone を投与し、酸素療法及びエアロゾル療法を実施した。血液検査で白血球増加［11.42×10^9/L（基準範囲未報告）］、好中球数が 9.79×10^9/L と増加を認めた。CRP 値は 153mg/L（基準範囲：<5mg/L）と高値を示し、ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド N 末端プロホルモンは 1157pg/mL、リンパ球数は 0.96×10^9/L（基準範囲未報告）であった。胸部 X 線検査で軽度の間質性浮腫及び両側胸水を認めた。既往歴、合併症及び臨床検査から慢性閉塞性肺疾患の再燃が臨床的悪化の原因である可能性が高いと考えられた。
翌年*1 月 28 日	急性呼吸不全及び合併症のため、気管支鏡検査を実施した結果、気管プロテーゼの下方位置異常（グレード 3）が確認された。気管プロテーゼを抜去した。同日、胸部 X 線の再検査で左肺上葉の硬化が認められた。
翌年*1 月 29 日	頚部 CT 検査で気管狭窄を認めた。胸部 CT 検査で肺炎の徴候を認め、抗生物質の投与を開始した。
翌年*1 月 30 日	高度の倦怠感及び気管狭窄のため、気管切開を実施した。
翌年*2 月 3 日	被験者は神経科に入院し、抗生物質の投与を中止した。被験者の臨床症状は徐々に改善した。
翌年*2 月 10 日	被験者は呼吸器科医師の評価を受け、酸素療法が確認された。
翌年*2 月 23 日	急性呼吸不全及び医療機器位置異常の転帰は「回復したが後遺症あり」（気管プロテーゼ位置異常に対する気管切開）であった（発現から 28 日目）。治験責任医師は、気管切開のため、QMG 総スコアのための肺活量測定検査が実施できなかったと報告した。 急性呼吸不全に対する治験薬の処置は、本事象が治験薬の最終投与後に発現したため、「該当せず」であった。 医療機器位置異常（気管切開）のため試験中止となった（治験薬の最終投与日は翌年*1 月 21 日）。被験者は試験中止後に、非盲検の継続投与試験に移行しなかった。
翌年*2 月 24 日	被験者は退院した。本試験期間中、被験者に他の類似症状は発現しなかったが、1 日で消失した発熱が 2 回発現し、それ以外の症状はなかったことを治験責任医師が確認した。治験責任医師は、急性呼吸不全が気管プロテーゼ位置異常により直接引き起こされ、肺炎は本重篤な有害事象とおそらく関連ありと判断した。
治験責任医師の最終評価	急性呼吸不全及び医療機器位置異常はいずれの事象も高度で、治験薬と関連なしと判断した。事象に対する治験薬の処置は、急性呼吸不全及び医療機器位置異常で「該当せず」、転帰はいずれの事象も「回復したが後遺症あり」（気管プロテーゼ位置異常に対する気管切開）と判断した。
治験依頼者の因果関係評価	急性呼吸不全：関連なし、医療機器位置異常：関連なし 本被験者は、試験開始前から留置されていた気管プロテーゼの位置異常による重篤な急性呼吸不全を発現し、治験薬に起因するものではなかった。入院中、肺炎と診断され、治療に成功したが、重篤な有害事象として報告されていない。感染症の原因は合併症（慢性閉塞性肺疾患）の可能性が高いと考える。併用治療を考慮すると、デチャレンジの評価はできなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群、重篤な有害事象、その他の有害事象：重症筋無力症】

年齢、性別、人種、体重、BMI	3[redacted]歳、女性、白人、6[redacted]kg、22.3kg/m^2
既往歴	—
合併症	過敏性腸症候群
MG の診断時期	20[redacted]年（日付不明）
併用薬（重篤な有害事象発現時及びその他の有害事象発現時に使用）	pyridostigmine、potassium chloride、prednisone、chlormadinone+ethinylestradiol
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	高度、該当せず、回復
発現までの日数[a,b]	76 日、39 日
持続期間[c]	9 日
重篤な有害事象発現時の投与量	該当せず
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 直近の投与日を 1 日とした発現日までの日数
c 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 28 日	本試験に組み入れられた。
20[redacted]年 10 月 20 日	ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*11 月 26 日	治験薬を最終投与、合計 6 回の投与を受けた。
投与年*12 月（日付不明）	軽度の尿路感染が発現した。本事象に対して、nifuratel+nystatin 及び Macomir complex を投与した。
投与年*12 月 31 日	本事象は消失した。
翌年*1 月 3 日（治験薬投与開始 76 日目、直近の投与 39日目）	重篤な TEAE である MG の悪化が発現した。 高度の MG の悪化のため、被験者は入院した。
翌年*1 月 6 日	レスキュー治療（IVIg）を開始した。 治験薬最終投与後に発現したため、MG の悪化に対する治験薬の処置は「該当せず」であった。
翌年*1 月 11 日	本事象の転帰は「回復」であった（発現から 9 日目）。 被験者は治療期間及び 6 回の治験薬投与を完了した。その後、その他の理由（MG の悪化のため、レスキュー治療が必要なため）で、観察期間中に試験を中止した（最終来院日：翌年*1 月 11 日）。被験者は試験中止後に、非盲検の継続投与試験に移行しなかった。
治験責任医師の最終評価	MG の悪化は高度で、治験薬と関連なしと判断した。事象に対する治験薬の処置は「該当せず」、転帰は「回復」と判断した。
治験依頼者による因果関係評価	関連なし 観察期間中、ロザノリキシズマブの 6 回目の投与かつ最終投与 39 日目に MG の悪化が発現した。被験者の IgG 値（病原性自己抗体を含む）はベースライン値に戻っていない可能性が高かったが、治療効果を得るために必要な閾値よりも高かった。ベースライン時の IgG 値は 14.19g/L（基準範囲：7～16g/L）であった。よって、本事象は治験薬と関連なしと判断した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群、重篤な有害事象、その他の有害事象：重症筋無力症】

年齢、性別、人種、体重、BMI	6[redacted]歳、女性、白人、7[redacted]kg、28.9kg/m^2
既往歴	プラスマフェレシス、気管気管支炎
合併症	胸腺腫、副腎腺腫、高脂血症、高血圧、尿失禁
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及びその他の有害事象発現時に使用）	potassium chloride、ciclosporin、oxybutynin、captopril、methylprednisolone、perindopril、pyridostigmine
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	高度、該当せず、回復

*新薬承認情報提供時に置き換え

発現までの日数[a,b]	53 日、18 日
持続期間[c]	13 日
重篤な有害事象発現時の投与量	該当せず
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 直近の投与日を 1 日とした発現日までの日数 c 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*4月 27日	本試験に組み入れられた。
20[redacted]年 5月 25日	ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*6月 29日	治験薬を最終投与、合計 6 回の投与を受けた。
投与年*7月 16日（治験薬投与開始 53 日目、直近の投与 18 日目）	重篤な TEAE である MG の悪化が発現した。
投与年*7月 23日（規定外の Visit 2）	MG-C 総スコアは、上方視時の眼瞼下垂出現までの時間及び側方視時の複視出現までの時間が 45 秒超、閉眼の筋力が中等度低下、会話、発音が時に不明瞭又は鼻声、咬む動作が柔らかい食物でも疲労、頚部の前屈／背屈筋力が重度低下、上肢の挙上筋力が軽度低下、下肢の挙上筋力が中等度低下であった。同日、被験者は入院し、IVIg を開始した。その他の薬剤は投与しなかった。
投与年*7月 28日	治験薬最終投与後に発現したため、MG の悪化に対する治験薬の処置は「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 13 日目）。
投与年*9月 3日	被験者は投与年*6 月 29 日に治験薬の最終投与を受け、治療期間及び 6 回の治験薬投与を完了した。その後、観察期間を完了した（最終来院日：投与年*9 月 3 日）。被験者は非盲検の継続投与試験に移行しなかった。
治験責任医師の最終評価	MG の悪化は高度で、治験薬と関連なしと判断した。事象に対する治験薬の処置は「該当せず」、転帰は「回復」と判断した。
治験依頼者による因果関係評価	関連なし 被験者は治療期を完了し、観察期間中に MG の症状が悪化し始めた。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群、重篤な有害事象：腎結石症】

年齢、性別、人種、体重、BMI	5[redacted]歳、男性、白人、10[redacted] 9kg、33.5kg/m^2
既往歴	ヘルニア修復、胆嚢切除
合併症	湿疹、節足動物刺傷アレルギー（蜂刺傷アレルギー）、耳鳴（左耳）、不安、うつ病、憩室炎、下肢静止不能症候群、睡眠時無呼吸症候群、2 型糖尿病、副鼻腔炎、高血圧、片頭痛、頭痛、薬物過敏症、血尿、白内障（右眼）、腎結石症（両側腎結石）、尿路感染
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及びその他の有害事象発現時に使用）	hydrocortisone、triamcinolone、tizanidine、atorvastatin、testosterone、ropinirole、paracetamol、glipizide、metformin、acetylsalicylic acid、melatonin、lisinopril、tramadol、prednisone、pyridostigmine
重篤な有害事象（PT）	左腎結石（腎結石症）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、該当せず、未回復
発現までの日数[a,b]	92 日、57 日
持続期間[c]	継続中
重篤な有害事象発現時の投与量	該当せず
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 直近の投与日を 1 日とした発現日までの日数 c 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*2月 22日	本試験に組み入れられた。
20[redacted]年 3月 8日	ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*4月 12日	治験薬を最終投与、合計 6 回の投与を受けた。

投与年*4 月 22 日	非重篤な TEAE である軽度の膀胱炎（膀胱感染）及び軽度の副鼻腔炎が発現した。 本事象に対して、sulfamethoxazole+trimethoprim を投与した。
投与年*5 月 1 日	本事象は消失した。本事象は治験薬と関連なしと判断された。
投与年*5 月 5 日	腎結石に対して、砕石を実施した。
投与年*6 月 6 日	左側腹部痛及び発熱を伴う泌尿器の問題が発現した。
投与年*6 月 7 日（治験薬投与開始 92 日目、直近の投与 57 日目）	重篤な TEAE である腎結石症（腎結石、左腎）が発現した。 被験者は腎結石症のため入院した。同日、腎の CT 検査で左腎に 10mm の腎結石が認められた。緊急でステント留置術を受けた。入院中に被験者が症候性の腎結石及びそれに関連する尿路感染（表向きは閉塞によるもの）を有することが判明した。抗生物質を静脈内投与し、doxycycline を投与した。被験者は低血圧が認められたことも集中治療室に入院したこともなかった。 同日、腎結石症発現時に非重篤な TEAE である中等度の敗血症が発現した。敗血症に対して、doxycycline を投与した。本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で敗血症は未消失であった。本事象は治験薬と関連なしと判断された。 被験者は菌血症を有し、尿検査で細菌の増殖が確認された。治験責任医師によると、*Staphylococcus epidermidis* は尿中又は血液中で検出されたにも関わらず、通常、汚染物質として報告される。しかし、尿中又は血液中で検出された *S. epidermidis* は、菌血症を伴う実際の尿路感染を示す可能性もあるし、被験者が培養できない別の微生物を有している可能性もある。 泌尿器科的処置が速やかに奏効した。被験者は 3 日間入院し、抗生物質による治療を受けた。治験責任医師及び病院チームは、被験者の状態を、腎結石閉塞に関連した菌血症を伴う尿路感染と診断し、菌血症が速やかに治療され、生命を脅かす重篤な敗血症疾患とは判断されなかった。
投与年*6 月 9 日	全身状態良好で被験者は退院した。退院後、抗菌薬の経口投与を 1 日 2 回 21 日間継続した。治験責任医師は、被験者の臨床症状、管理及び臨床経過と本試験参加との間に関連はないと判断した。 治験薬最終投与後に発現したため、腎結石症に対する治験薬の処置は「該当せず」であった。本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で本事象の転帰は「未回復」であった。 被験者は治療期間及び 6 回の治験薬投与を完了した。その後、観察期間を完了した（最終来院日：投与年*6 月 14 日）。被験者は非盲検の継続投与試験（サイクル投与）である MG0007 試験に移行した。
治験責任医師の最終評価	腎結石症は高度で、治験薬と関連なしと判断した。事象に対する治験薬の処置は「該当せず」、転帰は「未回復」と判断した。
治験依頼者による因果関係評価	関連なし 本被験者は複数の泌尿器症状を発現し、腎結石症と関連のない膀胱炎から始まり、その後、観察期間中に腎結石症が発現した。腎結石症の経過及び同様の事象の既往歴を有することから、治験薬との関連は示唆されなかった。

2.2.11　日本人集団での結果

本試験は日本も参加した国際共同試験であり、日本人集団での試験成績を以下に要約した。

（1）　被験者の内訳

全体集団及び日本人集団の被験者の内訳（RS）を表 2.2-19 に示した。

本試験の全体集団 200 例のうち、13 例が日本人集団（COVID-19 パンデミック前に試験を開始したのは 1 例のみ）であった。内訳はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 5 例、10mg/kg 群 4 例及びプラセボ群 4 例であった。日本人被験者 5 例（38.5%）が本試験を完了し、残りの 8 例（61.5%）が試験を中止した（すべて COVID-19 パンデミック期間中）。全体集団と同様に、中止理由の多くは、MG0004 試験（2 例、15.4%）又は MG0007 試験（4 例、30.8%）への移行（観察期間中にレスキュー治療が必要になり、本試験を中止して MG0004 試験又は MG0007 試験に移行）であった。ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群の 1 例（25.0%）が TEAE のため、プラセボ群の 1 例（25.0%）が効果不十分のため試験を中止した。

表 2.2-19　全体集団及び日本人集団の被験者の内訳−RS

Disposition	Placebo n (%)	RLZ ≈7mg/kg n (%)	RLZ ≈10mg/kg n (%)	All participants n (%)
Overall population	**N=67**	**N=66**	**N=67**	**N=200**
Started study	67 (100)	66 (100)	67 (100)	200 (100)
Pre COVID-19	6 (9.0)	5 (7.6)	6 (9.0)	17 (8.5)
During COVID-19	61 (91.0)	61 (92.4)	61 (91.0)	183 (91.5)
Completed study	42 (62.7)	43 (65.2)	43 (64.2)	128 (64.0)
Pre COVID-19	3 (4.5)	3 (4.5)	3 (4.5)	9 (4.5)
During COVID-19	39 (58.2)	40 (60.6)	40 (59.7)	119 (59.5)
Permanently discontinued from the study	25 (37.3)	23 (34.8)	24 (35.8)	72 (36.0)
Primary reason for study discontinuation				
Pre COVID-19	0	0	0	0
During COVID-19	25 (37.3)	23 (34.8)	24 (35.8)	72 (36.0)
Adverse event	2 (3.0)	2 (3.0)	5 (7.5)	9 (4.5)
Lack of efficacy	5 (7.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	7 (3.5)
Lost to follow up	0	1 (1.5)	0	1 (0.5)
Other [a]	18 (26.9)	19 (28.8)	18 (26.9)	55 (27.5)
Due to COVID pandemic	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.0)
Mandatory withdrawal and roll over to MG0004	7 (10.4)	8 (12.1)	6 (9.0)	21 (10.5)
Mandatory withdrawal and roll over to MG0007	10 (14.9)	6 (9.1)	9 (13.4)	25 (12.5)
Japanese study participants	**N=4**	**N=5**	**N=4**	**N=13***
Started study	4 (100)	5 (100)	4 (100)	13 (100)
Pre COVID-19	0	0	1 (25.0)	1 (7.7)
During COVID-19	4 (100)	5 (100)	3 (75.0)	12 (92.3)
Completed study	1 (25.0)	2 (40.0)	2 (50.0)	5 (38.5)
Pre COVID-19	0	0	0	0
During COVID-19	1 (25.0)	2 (40.0)	2 (50.0)	5 (38.5)
Permanently discontinued from the study	3 (75.0)	3 (60.0)	2 (50.0)	8 (61.5)
Primary reason for study discontinuation				
Pre COVID-19	0	0	0	0
During COVID-19	3 (75.0)	3 (60.0)	2 (50.0)	8 (61.5)
Adverse event	0	0	1 (25.0)	1 (7.7)
Lack of efficacy	1 (25.0)	0	0	1 (7.7)
Other [a]	2 (50.0)	3 (60.0)	1 (25.0)	6 (46.2)
Mandatory withdrawal and roll over to MG0004	0	2 (40.0)	0	2 (15.4)
Mandatory withdrawal and roll over to MG0007	2 (50.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	4 (30.8)

≈=equivalent dose; COVID-19=coronavirus disease 2019; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; RS=Randomized Set

a For the 7 additional “other” reasons for study discontinuation, see Listing 1.2.1.

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

Note: The COVID-19 period is based on the start, completed and discontinuation date relative to the pandemic cutoff date (start date: 20 Mar 2020). This study extended from pre COVID-19 to during COVID-19 period. Post COVID-19 period does not apply.

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

Source: Table 1.3.1, Table 1.3.1.1

*目標症例数は、事前調査の結果から設定したが、COVID-19 拡大により症例登録に影響が生じた。日本のみスクリーニング期間の延長を行う等、様々な症例集積の施策（医療機関追加の打診、ニュースレター等の各種媒体を用いた症例組入れサポートツールの提供等）を講じたが、13 例の組入れの段階で試験全体の目標症例数 182 例の集積達成が見込まれたため、症例登録は終了となった。

（2） 人口統計学的特性

全体集団及び日本人集団の人口統計学的特性（RS）を表 2.2-20 に示した。

全体集団と比較して日本人集団で体重の中央値が低かったことを除き（全体集団 78.00kg、日本人集団 52.90kg）、全体集団と日本人集団の人口統計学的特性に明らかな差は認められなかった。また、日本人集団の人口統計学的特性は、ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群で体重（中央値）が重かったこと（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 47.50kg、10mg/kg 群 61.95kg 及びプラセボ群 52.35kg）及びプラセボ群で全例が女性であったことを除き、投与群間で同様であった。

表 2.2-20　全体集団及び日本人集団の人口統計学的特性−RS

Variable Statistic	Placebo	RLZ ≈7mg/kg	RLZ ≈10mg/kg	All Participants
Overall population	**N=67**	**N=66**	**N=67**	**N=200**
Age (years) [a]				
Mean (SD)	50.4 (17.7)	53.2 (14.7)	51.9 (16.5)	51.8 (16.3)
Median	51.0	52.0	54.0	52.0
Min, max	18, 85	22, 89	19, 81	18, 89
Age category, n (%) [b]				
18 to <65 years	51 (76.1)	49 (74.2)	51 (76.1)	151 (75.5)
65 to <85 years	15 (22.4)	16 (24.2)	16 (23.9)	47 (23.5)
≥85 years	1 (1.5)	1 (1.5)	0	2 (1.0)
Age category, n (%) [c]				
≤18 years	1 (1.5)	0	0	1 (0.5)
19 to <65 years	50 (74.6)	49 (74.2)	51 (76.1)	150 (75.0)
≥65 years	16 (23.9)	17 (25.8)	16 (23.9)	49 (24.5)
Sex, n (%)				
Male	20 (29.9)	27 (40.9)	32 (47.8)	79 (39.5)
Female	47 (70.1)	39 (59.1)	35 (52.2)	121 (60.5)
Weight (kg)				
Mean (SD)	80.80 (22.57)	79.56 (25.52)	83.06 (23.73)	81.15 (23.88)
Median	80.00	78.00	76.60	78.00
Min, max	39.7, 150.5	37.7, 154.2	46.9, 155.6	37.7, 155.6
Height (cm)				
Mean (SD)	168.98 (9.86)	169.00 (9.98)	171.07 (9.70)	169.69 (9.85)
Median	168.00	170.00	170.00	169.75
Min, max	149.0, 193.0	148.9, 193.0	155.0, 198.1	148.9, 198.1
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	28.03 (6.19)	27.38 (6.86)	28.07 (6.28)	27.83 (6.42)
Median	28.12	26.43	26.98	27.16
Min, max	13.7, 41.7	14.2, 47.6	15.3, 45.5	13.7, 47.6
Bodyweight category (kg)				
<50	4 (6.0)	7 (10.6)	1 (1.5)	12 (6.0)
50 to <70	16 (23.9)	19 (28.8)	26 (38.8)	61 (30.5)
70 to <100	35 (52.2)	26 (39.4)	22 (32.8)	83 (41.5)
≥100	12 (17.9)	14 (21.2)	18 (26.9)	44 (22.0)
Japanese study participants	**N=4**	**N=5**	**N=4**	**N=13**
Age (years) [a]				
Mean (SD)	55.0 (13.1)	54.8 (10.8)	48.3 (7.5)	52.8 (10.3)
Median	53.0	51.0	47.0	50.0
Min, max	42, 72	44, 71	41, 58	41, 72
Age category, n (%) [b]				
18 to <65 years	3 (75.0)	4 (80.0)	4 (100.0)	11 (84.6)
65 to <85 years	1 (25.0)	1 (20.0)	0	2 (15.4)
Age category, n (%) [c]				
19 to <65 years	3 (75.0)	4 (80.0)	4 (100)	11 (84.6)
≥65 years	1 (25.0)	1 (20.0)	0	2 (15.4)

表 2.2-20　全体集団及び日本人集団の人口統計学的特性−RS（続き）

Variable Statistic	Placebo	RLZ ≈7mg/kg	RLZ ≈10mg/kg	All Participants
Sex, n (%)				
Male	0	2 (40.0)	1 (25.0)	3 (23.1)
Female	4 (100)	3 (60.0)	3 (75.0)	10 (76.9)
Weight (kg)				
Mean (SD)	57.75 (17.75)	55.92 (17.88)	69.15 (22.56)	60.55 (18.68)
Median	52.35	47.50	61.95	52.90
Min, max	42.8, 83.5	40.1, 78.0	51.0, 101.7	40.1, 101.7
Height (cm)				
Mean (SD)	159.85 (3.68)	159.32 (11.94)	161.30 (5.53)	160.09 (7.70)
Median	160.60	152.50	160.35	158.60
Min, max	155.2, 163.0	148.9, 176.3	156.7, 167.8	148.9, 176.3
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	22.45 (6.13)	21.53 (3.79)	26.32 (7.08)	23.29 (5.60)
Median	20.31	20.70	24.20	21.03
Min, max	17.8, 31.4	17.2, 25.8	20.8, 36.1	17.2, 36.1
Bodyweight category (kg)				
<50	1 (25.0)	3 (60.0)	0	4 (30.8)
50 to <70	2 (50.0)	0	3 (75.0)	5 (38.5)
70 to <100	1 (25.0)	2 (40.0)	0	3 (23.1)
≥100	0	0	1 (25.0)	1 (7.7)

≈=equivalent dose; BMI=body mass index; Max=maximum; Min=minimum; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; RS=Randomized Set; SD=standard deviation
Note: Combined data are shown (ie, from all study participants, including Stage 1 and Stage 2).
a Missing age was calculated as year of informed consent signed – year of birth.
b EudraCT age categories.
c Clinicaltrials.gov age categories.
d Race and ethnicity are prohibited to collect in France and Canada.
Source: Table 3.1.1, Table 3.1.1.1

（3）　疾患特性

全体集団及び日本人集団の疾患特性（RS）を表 2.2-21 に示した。

日本人集団では、ベースライン時の MGFA 分類が Class IVa 又は IVb の被験者、及び MG-ADL 総スコアが 5 未満の被験者はいなかった。それ以外は全体集団と日本人集団の疾患特性に明らかな差は認められなかった。

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

表 2.2-21 全体集団及び日本人集団の疾患特性−RS

Variable Statistic	Placebo	RLZ ≈7mg/kg	RLZ ≈10mg/kg	All Participants
Overall population	**N=67**	**N=66**	**N=67**	**N=200**
MGFA Disease Class at Baseline, n (%)				
Class IIa	11 (16.4)	13 (19.7)	13 (19.4)	37 (18.5)
Class IIb	12 (17.9)	16 (24.2)	13 (19.4)	41 (20.5)
Class IIIa	28 (41.8)	21 (31.8)	26 (38.8)	75 (37.5)
Class IIIb	13 (19.4)	13 (19.7)	13 (19.4)	39 (19.5)
Class IVa	2 (3.0)	3 (4.5)	2 (3.0)	7 (3.5)
Class IVb	1 (1.5)	0	0	1 (0.5)
Thymectomy, n (%)				
Yes	31 (46.3)	32 (48.5)	20 (29.9)	83 (41.5)
No	36 (53.7)	34 (51.5)	47 (70.1)	117 (58.5)
MG-ADL score				
Mean (SD)	8.4 (3.4)	8.4 (3.8)	8.1 (2.9)	8.3 (3.4)
Median	8.0	8.0	8.0	8.0
Min, max	3, 16	3, 18	3, 16	3, 18
MG-ADL group, n (%)				
≥5	57 (85.1)	55 (83.3)	61 (91.0)	173 (86.5)
<5	10 (14.9)	11 (16.7)	6 (9.0)	27 (13.5)
QMG score				
Mean (SD)	15.8 (3.5)	15.4 (3.7)	15.6 (3.7)	15.6 (3.6)
Median	15.0	15.0	15.0	15.0
Min, max	11, 23	9, 27	11, 27	9, 27
Myasthenia Crisis in the past, n (%)				
Yes	23 (34.3)	19 (28.8)	17 (25.4)	59 (29.5)
No	44 (65.7)	46 (69.7)	49 (73.1)	139 (69.5)
Missing	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.0)
Duration of disease (years)				
Mean (SD)	9.418 (9.348)	6.877 (6.799)	9.561 (9.895)	8.627 (8.836)
Median	6.790	5.280	5.703	5.799
Min, max	0.14, 48.94	0.14, 33.09	0.25, 46.44	0.14, 48.94
Age at initial MG diagnosis (years)				
Mean (SD)	41.4 (19.1)	46.6 (16.0)	42.6 (19.1)	43.5 (18.2)
Median	38.0	46.0	40.0	44.0
Min, max	12, 79	13, 83	11, 76	11, 83
Historical autoantibody status, n (%) [a]				
AChR+	59 (88.1)	60 (90.9)	60 (89.6)	179 (89.5)
MuSK+	8 (11.9)	5 (7.6)	8 (11.9)	21 (10.5)
Baseline autoantibody status, n (%) [b]				
AChR+	53 (79.1)	56 (84.8)	56 (83.6)	165 (82.5)
MuSK+	8 (11.9)	4 (6.1)	4 (6.0)	16 (8.0)
Total IgG (g/L)				
Mean (SD)	10.20 (2.61)	10.16 (3.18)	9.67 (2.61)	10.01 (2.81)
Median	10.36	9.67	9.27	9.56
Min, max	5.9, 16.5	5.3, 21.3	5.9, 17.0	5.3, 21.3
Japanese study participants	**N=4**	**N=5**	**N=4**	**N=13**
MGFA Disease Class at Baseline, n (%)				
Class IIa	1 (25.0)	3 (60.0)	1 (25.0)	5 (38.5)
Class IIb	2 (50.0)	0	1 (25.0)	3 (23.1)
Class IIIa	1 (25.0)	2 (40.0)	0	3 (23.1)
Class IIIb	0	0	2 (50.0)	2 (15.4)
Thymectomy, n (%)				
Yes	3 (75.0)	3 (60.0)	1 (25.0)	7 (53.8)
No	1 (25.0)	2 (40.0)	3 (75.0)	6 (46.2)
MG-ADL score				
Mean (SD)	9.8 (1.7)	8.8 (3.2)	10.3 (2.2)	9.5 (2.4)
Median	9.5	8.0	10.0	9.0
Min, max	8, 12	5, 13	8, 13	5, 13
MG-ADL group, n (%)				
≥5	4 (100)	5 (100)	4 (100)	13 (100)

表 2.2-21　全体集団及び日本人集団の疾患特性−RS（続き）

Variable Statistic	Placebo	RLZ ≈7mg/kg	RLZ ≈10mg/kg	All Participants
QMG score				
Mean (SD)	12.5 (1.9)	17.0 (3.1)	14.5 (2.4)	14.8 (3.1)
Median	12.0	17.0	14.5	15.0
Min, max	11, 15	12, 20	12, 17	11, 20
Myasthenia Crisis in the past, n (%)				
Yes	0	0	1 (25.0)	1 (7.7)
No	4 (100)	5 (100)	3 (75.0)	12 (92.3)
Duration of disease (years)				
Mean (SD)	8.082 (3.056)	10.064 (7.925)	12.608 (15.910)	10.237 (9.486)
Median	8.608	7.326	6.923	7.945
Min, max	3.95, 11.16	1.66, 21.21	0.95, 35.64	0.95, 35.64
Age at initial MG diagnosis (years)				
Mean (SD)	47.8 (15.7)	45.0 (2.5)	36.0 (9.7)	43.1 (10.6)
Median	44.0	44.0	39.0	43.0
Min, max	34, 69	43, 49	22, 44	22, 69
Historical autoantibody status, n (%) [a]				
AChR+	4 (100)	4 (80.0)	2 (50.0)	10 (76.9)
MuSK+	0	1 (20.0)	2 (50.0)	3 (23.1)
Baseline autoantibody status, n (%) [b]				
AChR+	4 (100)	4 (80.0)	2 (50.0)	10 (76.9)
MuSK+	0	1 (20.0)	2 (50.0)	3 (23.1)
Total IgG (g/L)				
Mean (SD)	9.28 (2.02)	10.61 (1.50)	9.09 (0.79)	9.73 (1.57)
Median	9.65	10.24	8.99	9.47
Min, max	6.6, 11.2	9.4, 13.1	8.3, 10.1	6.6, 13.1

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

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

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

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

Source: Table 3.1.3, Table 3.1.3.1

（4）　有効性

1）　主要評価項目

全体集団及び日本人集団の Day 43（Visit 10）の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量及び箱ひげ図（RS）を表 2.2-22 及び図 2.2-10 に示した。

Day 43 の MG-ADL 総スコア（最小二乗平均値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群の日本人集団で、ベースラインから数値的に低下（改善）した。しかし、全体集団と異なりロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群のベースラインからの変化量（−1.251 及び−1.547）は、プラセボ群（−2.586）と比較して小さかった。

日本人のデータは、投与群ごとの被験者数が少なかったため（5 例以下）、図 2.2-10 に示したようにデータのばらつきが大きかった。また、プラセボ群の日本人被験者 4 例中 2 例がレスポンダーであり、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の日本人被験者 5 例中 2 例で MG-ADL 総スコアがベースラインから上昇していた（MG0003 試験 CSR Figure 8.1.1、Listing 6.1.2）。更にロザノリキシズマブ 10mg/kg 群の日本人被験者 1 例が、Day 8 の MG-ADL 総スコアがベースラインから低下していた

が、Day 43 より前に TEAE のため試験を中止した（MG0003 試験 CSR Listing 1.2.1、Listing 6.1.2）。

探索的解析として、RS を対象にベースライン値の代わりに過去の抗 AChR 抗体濃度及び抗 MuSK 抗体濃度を共変量として用いた主要評価項目の反復解析を実施した（MG0003 試験 CSR Table 7.1.10.1）。本探索的解析の結果は、ベースライン値を用いた解析結果と同様であった。

表 2.2-22　全体集団及び日本人集団の Day 43（Visit 10）の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量−RS（仮想及び治療方針ストラテジー）

Statistic	Placebo	RLZ ≈7mg/kg	RLZ ≈10mg/kg
Overall population	**N=67**	**N=66**	**N=67**
n	62	65	65
Mean (SE)	−0.65 (0.363)	−3.22 (0.480)	−3.20 (0.403)
Median	−1.0	−3.0	−3.0
Min, max	−6.0, 9.0	−13.0, 7.0	−10.0, 7.0
LS Mean (SE)	−0.784 (0.488)	−3.370 (0.486)	−3.403 (0.494)
Difference vs Placebo [a]	—	−2.586	−2.619
95% CI for difference [b]	—	−4.091, −1.249	−3.994, −1.163
p-value for difference [b]	—	<0.001	<0.001
Japanese study participants	**N=4**	**N=5**	**N=4**
n	4	5	4
Mean (SE)	−2.25 (1.109)	−0.80 (1.772)	−1.75 (0.479)
Median	−2.0	−3.0	−1.5
Min, max	−5.0, 0.0	−4.0, 4.0	−3.0, −1.0
LS Mean (SE)	−2.586 (1.277)	−1.251 (1.049)	−1.547 (1.113)
Difference vs Placebo [a]	—	1.334	1.039
97.5% CI for difference [c]	—	−2.351, 5.020	−3.019, 5.097
p-value for difference [c]	—	0.392	0.542

≈=equivalent dose; AChR=acetylcholine receptor; ANCOVA=Analysis of Covariance; CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; ICE=intercurrent event; IMP=investigational medicinal product; LS=Least Square; MAR=missing at random; Max=maximum; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; Min=minimum; MMRM=mixed model repeated measure; MuSK=muscle-specific receptor tyrosine kinase; n=number of study participants with data at Day 43; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; RS=Randomized Set; SE=standard error; TEAE=treatment-emergent adverse event

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

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

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

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

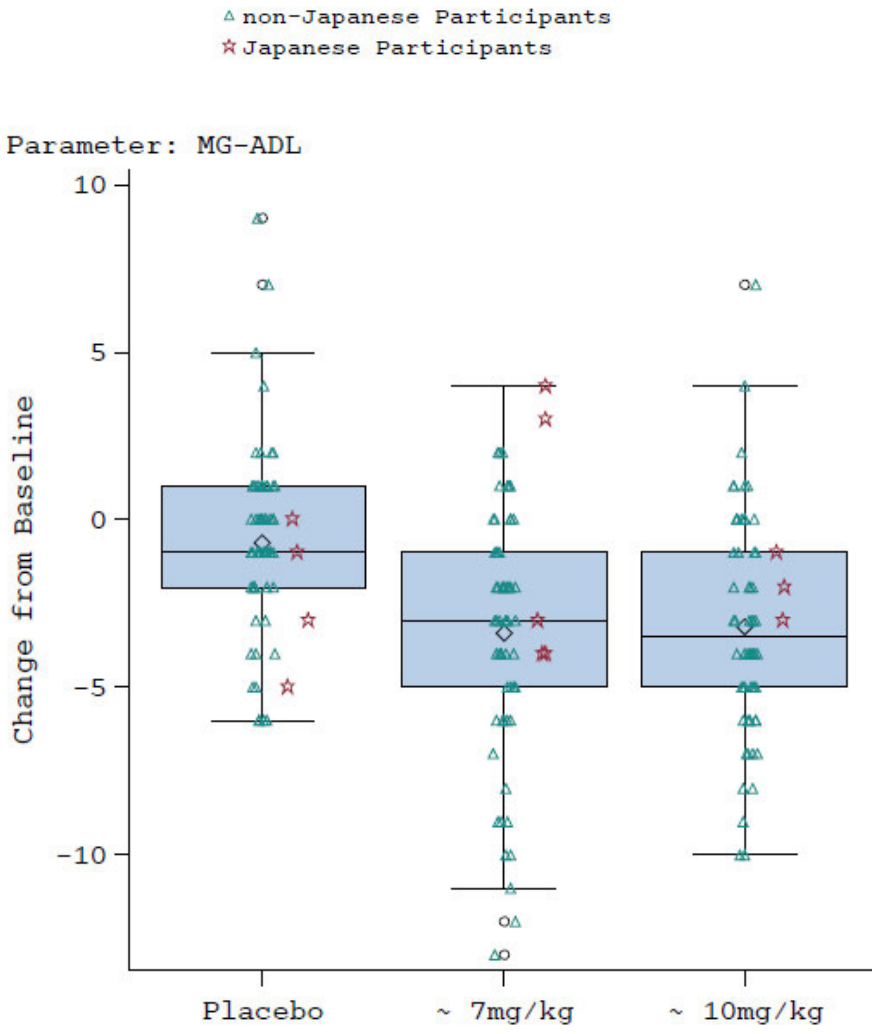
a The differences presented is RLZ (≈7mg/kg or ≈10mg/kg) minus placebo.

b All outputs are from the combined MMRM, except CIs and p-values, which are based on stagewise inverse normal combination using the Lehmacher and Wassmer method.

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

Source: Table 7.1.3, Table 7.1.3.1

図 2.2-10　Day 43（Visit 10）の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の箱ひげ図 −RS（日本人及び日本人以外の被験者）



~=equivalent dose; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; RS=Randomized Set
Source: Figure 1.4.2

2）　副次評価項目

全体集団及び日本人集団の Day 43（Visit 10）の MG-C 総スコアのベースラインからの変化量及び箱ひげ図（RS）を表 2.2-23 及び図 2.2-11 に示した。

Day 43 の MG-C 総スコア（最小二乗平均値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群の日本人集団で、ベースラインから数値的に低下（改善）した。しかし、全体集団と異なりロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群のベースラインからの変化量（−2.832 及び−3.897）は、プラセボ群（−4.789）と比較して小さかった。

日本人のデータは、投与群ごとの被験者数が少なかったため（5 例以下）、図 2.2-11 に示したようにデータのばらつきが大きかった。また、プラセボ群の日本人被験者 4 例中 3 例がレスポンダーであり、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の日本人被験者 5 例中 1 例で MG-C 総スコアがベースラインから上昇していた（MG0003 試験 CSR Figure 8.1.1、Listing 6.2.2）。さらにロザノリキシズマブ

10mg/kg 群の日本人被験者 1 例は、Day 8 の MG-C 総スコアがベースラインから低下していたが、Day 43 より前に TEAE のため試験を中止した。

過去の抗 AChR 抗体濃度及び抗 MuSK 抗体濃度を共変量として用いた MG-C 総スコアのベースラインからの変化量の探索的解析の結果は、ベースライン値を用いた解析結果と同様であった（MG0003 試験 CSR Table 7.2.4.1.1）。

表 2.2-23　全体集団及び日本人集団の Day 43（Visit 10）の MG-C 総スコアのベースラインからの変化量−RS（仮想及び治療方針ストラテジー）

Statistic	Placebo	RLZ ≈7mg/kg	RLZ ≈10mg/kg
Overall population	**N=67**	**N=66**	**N=67**
n	62	65	62
Mean (SE)	−1.47 (0.722)	−5.23 (0.828)	−7.13 (0.857)
Median	−2.0	−4.0	−6.0
Min, max	−15.0, 11.0	−19.0, 10.0	−27.0, 6.0
LS Mean (SE)	−2.029 (0.917)	−5.930 (0.916)	−7.554 (0.934)
Difference vs Placebo [a]	—	−3.901	−5.525
95% CI for difference [b]	—	−6.634, −1.245	−8.303, −2.968
p-value for difference [b]	—	<0.001	<0.001
Japanese study participants	**N=4**	**N=5**	**N=4**
n	4	5	4
Mean (SE)	−2.50 (3.524)	−2.40 (1.470)	−4.67 (2.906)
Median	−5.5	−3.0	−4.0
Min, max	−7.0, 8.0	−7.0, 2.0	−10.0, 0.0
LS Mean (SE)	−4.789 (2.317)	−2.832 (1.932)	−3.897 (2.091)
Difference vs Placebo [a]	—	1.957	0.893
97.5% CI for difference [c]	—	−5.408, 9.323	−6.697, 8.482
p-value for difference [c]	—	0.522	0.778

≈=equivalent dose; AChR=acetylcholine receptor; ANCOVA=Analysis of Covariance; CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; ICE=intercurrent event; IMP=investigational medicinal product; LS=Least Square; MAR=missing at random; Max=maximum; MG-C=Myasthenia Gravis Composite score; Min=minimum; MMRM=mixed model repeated measure; MuSK=muscle-specific receptor tyrosine kinase; n=number of study participants with data at Day 43; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; RS=Randomized Set; SE=standard error; TEAE=treatment-emergent adverse event

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

Note: MG-Composite scores range from 0 to 50, with a higher score indicating more severe disease.

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

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

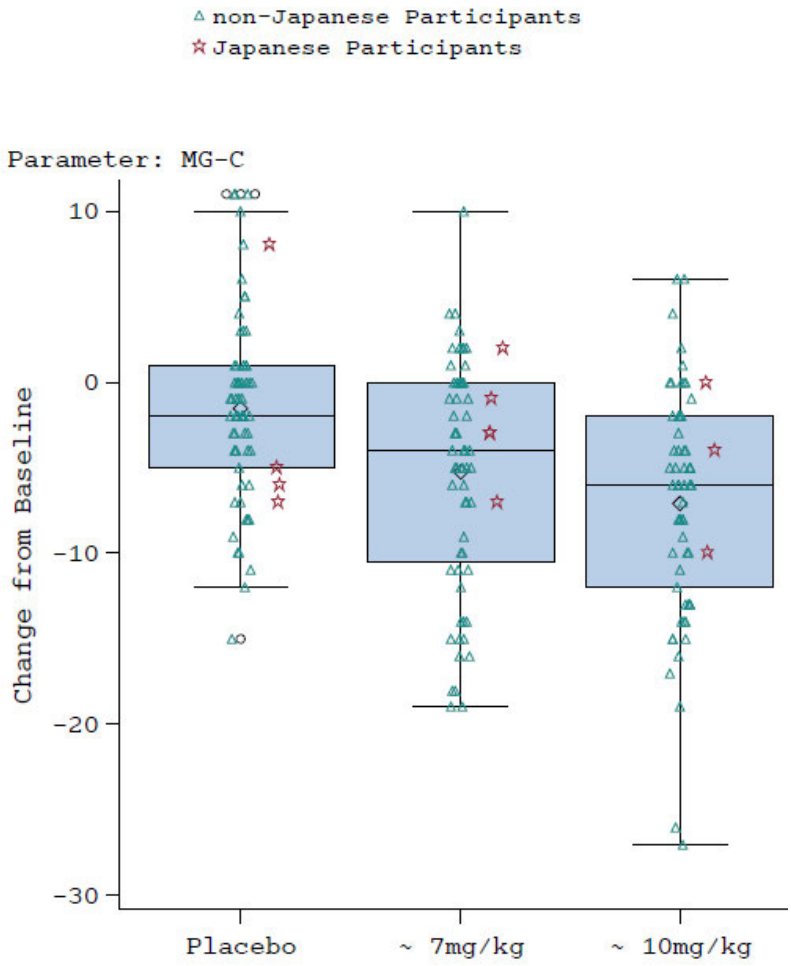
a The difference presented is RLZ (≈7mg/kg or ≈10mg/kg) minus placebo.

b All outputs are from the combined MMRM, except CIs and p-values which are based on stagewise inverse normal combination using the Lehmacher and Wassmer method.

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

Source: Table 7.2.1, Table 7.2.1.1

図 2.2-11　Day 43（Visit 10）の MG-C 総スコアのベースラインからの変化量の箱ひげ図–RS（日本人及び日本人以外の被験者）



~=equivalent dose; MG-C=Myasthenia Gravis Composite score; RS=Randomized Set
Source: Figure 1.4.2

全体集団及び日本人集団の Day 43（Visit 10）の QMG 総スコアのベースラインからの変化量及び箱ひげ図を（RS）を表 2.2-24 及び図 2.2-12 に示した。

投与群ごとの被験者数が少なかったものの（5 例以下）、Day 43 の QMG 総スコア（最小二乗平均値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群の日本人被験者で、ベースラインから数値的に低下（改善）した。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群のベースラインからの変化量（−3.375 及び−2.904）は、プラセボ群（−1.983）と比較して大きかったものの、群間差は全体集団と比較して小さかった。

過去の抗 AChR 抗体濃度及び抗 MuSK 抗体濃度を共変量として用いた QMG 総スコアのベースラインからの変化量の探索的解析の結果は、ベースライン値を用いた解析結果と同様であった（MG0003 試験 CSR Table 7.2.8.1.1）。

表 2.2-24 全体集団及び日本人集団の Day 43（Visit 10）の QMG 総スコアのベースラインからの変化量−RS（仮想及び治療方針ストラテジー）

Statistic	Placebo	RLZ ≈7mg/kg	RLZ ≈10mg/kg
Overall population	**N=67**	**N=64**	**N=67**
n	62	65	62
Mean (SE)	−0.89 (0.525)	−4.22 (0.574)	−5.62 (0.655)
Median	−0.5	−4.0	−5.0
Min, max	−10.0, 11.0	−13.0, 4.0	−17.0, 5.0
LS Mean (SE)	−1.915 (0.682)	−5.398 (0.679)	−6.672 (0.692)
Difference vs Placebo [a]	—	−3.483	−4.756
95% CI for difference [b]	—	−5.614, −1.584	−6.821, −2.859
p-value for difference [b]	—	<0.001	<0.001
Japanese study participants	**N=4**	**N=5**	**N=4**
n	4	5	4
Mean (SE)	−1.00 (1.732)	−2.80 (1.855)	−3.33 (0.882)
Median	−2.0	−2.0	−3.0
Min, max	−4.0, 4.0	−8.0, 2.0	−5.0, −2.0
LS Mean (SE)	−1.983 (1.758)	−3.375 (1.356)	−2.904 (1.564)
Difference vs Placebo [a]	—	−1.392	−0.921
97.5% CI for difference [c]	—	−6.739, 3.955	−6.394, 4.551
p-value for difference [c]	—	0.537	0.692

≈=equivalent dose; AChR=acetylcholine receptor; ANCOVA=Analysis of Covariance; CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; ICE=intercurrent event; IMP=investigational medicinal product; LS=Least Square; MAR=missing at random; Max=maximum; Min=minimum; MMRM=mixed model repeated measure; MuSK=muscle-specific receptor tyrosine kinase; n=number of study participants with data at Day 43; N=total number of study participants in treatment group; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis score; RLZ=rozanolixizumab; RS=Randomized Set; SE=standard error; TEAE=treatment-emergent adverse event

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

Note: The total QMG score ranges from 0 to 39 with a higher score indicating more severe disability.

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

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

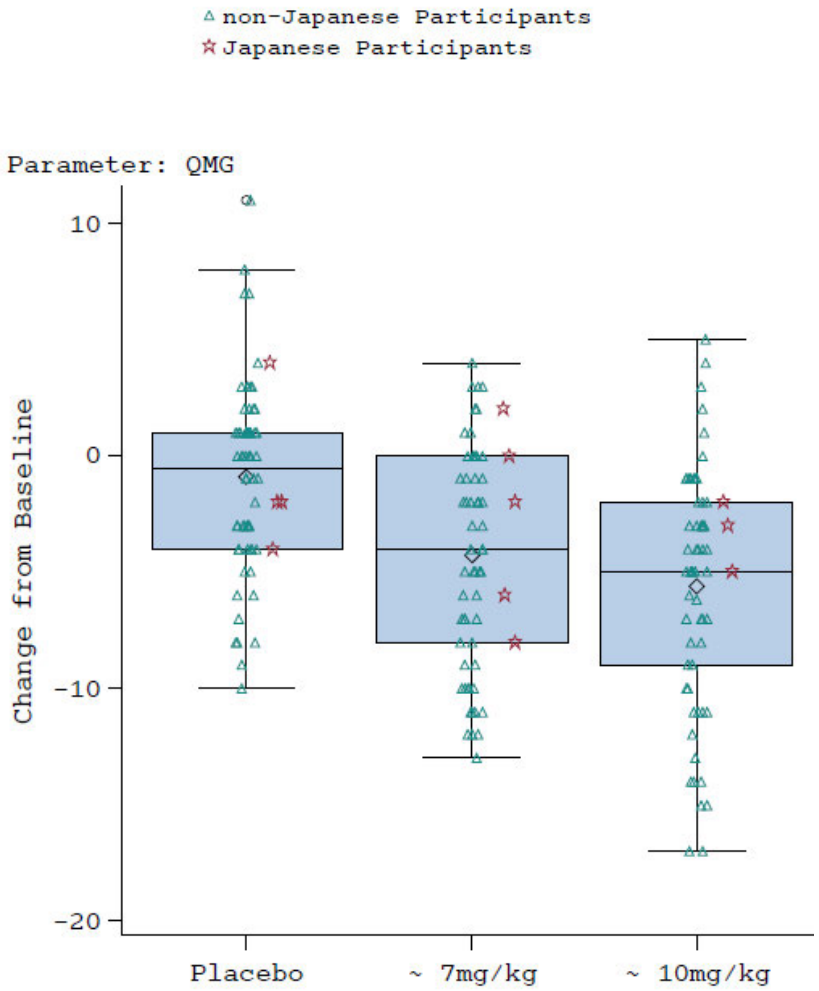
a The difference presented is RLZ (≈7mg/kg or ≈10mg/kg) minus placebo.

b All outputs are from the combined MMRM, except CIs and p-values which are based on stagewise inverse normal combination using the Lehmacher and Wassmer method.

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

Source: Table 7.2.5, Table 7.2.5.1

図 2.2-12　Day 43（Visit 10）の QMG 総スコアのベースラインからの変化量の箱ひげ図−RS（日本人及び日本人以外の被験者）



~=equivalent dose; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis score; RS=Randomized Set
Source: Figure 1.4.2

日本人集団の Day 43（Visit 10）の MG 症状 PRO スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均値（測定値の平均値）］は、以下のとおりであった（MG0003 試験 CSR Table 7.2.9.1、Table 7.2.13.1、Table 7.2.17.1）。

- 「筋力低下疲労」：ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−22.298（−22.22）、10mg/kg 群で−17.217（−24.07）、プラセボ群で−18.320（−7.64）
- 「身体疲労」：ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−19.231（−18.00）、10mg/kg 群で−13.711（−11.67）、プラセボ群で−12.357（−5.83）
- 「球筋力低下」：ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−16.810（−24.00）、10mg/kg 群で−7.108（−12.22）、プラセボ群で−10.899（−5.83）

全体集団及び日本人集団の Day 43 の MG-ADL レスポンダーの割合（ベースラインから 2.0 ポイント以上の改善）（RS）を表 2.2-25 に示した。

日本人集団の Day 43 の MG-ADL レスポンダーの割合は、全体集団と異なり、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で統計学的に有意な差は認められなかった。しかし、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の Day 43 の MG-ADL レスポンダーの割合は、プラセボ群と比較して数値的に高く、投与群ごとの被験者数が少ないにも関わらず（5 例以下）、全体集団と同程度であった。

表 2.2-25　全体集団及び日本人集団の Day 43（Visit 10）の MG-ADL レスポンダーの割合（ベースラインから 2.0 ポイント以上の改善）−RS（複合ストラテジー）

Statistic	Placebo	RLZ ≈7mg/kg	RLZ ≈10mg/kg
Overall population	**N=67**	**N=64**	**N=67**
n	67	66	67
Responder, n (%)	19 (28.4)	45 (68.2)	41 (61.2)
Nonresponder, n (%)	48 (71.6)	21 (31.8)	26 (38.8)
Odds Ratio vs Placebo [a]	—	5.765	4.273
95% CI for Odds Ratio [b]	—	2.100, 14.882	1.653, 11.791
Wald p-value [b]	—	<0.001	<0.001
Japanese study participants	**N=4**	**N=5**	**N=4**
n	4	5	4
Responder, n (%)	2 (50.0)	3 (60.0)	2 (50.0)
Nonresponder, n (%)	2 (50.0)	2 (40.0)	2 (50.0)
Odds Ratio vs Placebo [a]	—	3.526	0.747
97.5% CI for Odds Ratio [c]	—	0.066, 188.002	0.006, 90.094
Wald p-value [c]	—	0.478	0.892

≈=equivalent dose; AChR=acetylcholine receptor; CI=confidence interval; IMP=investigational medicinal product; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MuSK=muscle-specific receptor tyrosine kinase; n=number of study participants with data at Day 43; N=total number of Japanese study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: Participants were classified as MG-ADL responders if the value was ≥2-point improvement (decrease) from Baseline.

Note: Percentages are based on the number of participants with data at Day 43 in the Randomized Set.

Note: The analysis was based on the Composite Strategy, where participants who received rescue therapy before Day 43 or discontinued from treatment or from the study due to TEAEs were treated as nonresponders. Any missing data due to other reasons were imputed as nonresponders.

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

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

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

c The p-value is based on the Wald test and it is unadjusted for multiple testing.

Source: Table 7.2.21, Table 7.2.21.1

3）　その他の評価項目

日本人集団では、治療期間及び観察期間中に gMG 悪化のためレスキュー治療（IVIg 又は PLEX）を受けた被験者はいなかった（MG0003 試験 CSR Table 7.3.1.1）。

日本人集団の Day 36 及び Day 43 の MG-ADL レスポンダーの割合は、プラセボを投与された被験者と比較してロザノリキシズマブを投与された被験者で数値的に高かった［Day 36：プラセボ群

1 例（25.0%）に対し、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 2 例（40.0%）、10mg/kg 群で 2 例（66.7%）、Day 43：プラセボ群 2 例（50.0%）に対し、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 3 例（60.0%）、10mg/kg 群で 2 例（66.7%）］（MG0003 試験 CSR Table 7.3.5.2）。

日本人集団の Day 36 の MG-C レスポンダーの割合（ベースラインから 3.0 ポイント以上の改善）は、プラセボを投与された被験者と比較してロザノリキシズマブを投与された被験者で数値的に高かった［プラセボ群 2 例（50.0%）に対し、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 4 例（80.0%）、10mg/kg 群で 2 例（66.7%）］（MG0003 試験 CSR Table 7.3.10.1.2）。

投与群ごとの被験者数が少ないにも関わらず（5 例以下）、日本人集団の QMG レスポンダーの割合（ベースラインから 3.0 ポイント以上の改善）は治療期間中のすべての評価時点で、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で数値的に高かった（MG0003 試験 CSR Table 7.3.8.3）。

日本人集団の Day 43 の MG-QOL15r スコア（平均値）は、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群でベースラインから数値的に改善（低下）した（MG0003 試験 CSR Table 7.3.19.1）。

（5） 薬物動態

日本人集団も全体集団と同様に、血漿中ロザノリキシズマブ濃度は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群と比較して 10mg/kg 群で上昇したものの、被験者間変動が大きかった。Day 3 から Day 24 までにわずかな蓄積が認められた（MG0003 試験 CSR Listing 5.2.1）。

（6） 薬力学

日本人集団の血清中総 IgG 濃度は Day 8（初回投与後 1 週間）にベースラインから速やかに低下し、Day 8 の血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（5 例）で−15.7%～−52.1%、10mg/kg 群（4 例）で−50.6%～−62.2%であった。また、ベースラインからの最大変化率はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（5 例）で−69.6%～−92.3%、10mg/kg 群（4 例）で−66.1%～−84.9%であり、全体集団とおおむね同様の傾向が認められた（MG0003 試験 CSR Listing 5.3.1）。

日本人集団の抗 AChR 抗体濃度はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群でベースラインから低下した。また、日本人集団の抗 MuSK 抗体濃度はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（1 例）及び 10mg/kg 群（2 例）でベースラインから低下した（MG0003 試験 CSR Listing 5.4.1）。

（7） 免疫学的評価

日本人集団では、ロザノリキシズマブ両群で治験薬投与後の ADA 陽性被験者は 3 例（33.3%）であり、NAb はすべて陰性であった。ベースライン時に ADA 又は NAb 陽性の日本人被験者はいなかった（MG0003 試験 CSR Table Table 8.3.1.1、Table 8.3.3.1）。

日本人集団で発現した ADA は、全体集団の結果と同様に総 IgG 濃度の平均最大変化量及び MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量に明らかな影響を及ぼさなかった（MG0003 試験 CSR Table 8.3.5.1）。

（8） 安全性

全体集団及び日本人集団の TEAE の発現例数の概要（SS）を表 2.2-26 に示した。

日本人集団の TEAE の発現率は、全体集団と同様にロザノリキシズマブ 7mg/kg 群［5 例（100%）］と 10mg/kg 群［4 例（100%）］で同程度であり、プラセボ群［2 例（50.0%）］で低かった。治験薬と関連ありと判断された TEAE も同様の傾向が認められた［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 3 例（60.0%）、10mg/kg 群 2 例（50.0%）、プラセボ群 1 例（25.0%）］。

日本人集団では、本試験期間中に死亡に至った TEAE 及び重篤な TEAE は認められなかった。

試験の中止に至った TEAE は、ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群の日本人被験者 1 例（25.0%）のみに認められ、7mg/kg 群及びプラセボ群では認められなかった。

表 2.2-26　全体集団及び日本人集団の有害事象発現例数の概要–SS

Category	Placebo n (%) [#]	RLZ ≈7mg/kg n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg n (%) [#]
Overall population	**N=67**	**N=64**	**N=69**
Any TEAEs	45 (67.2) [191]	52 (81.3) [208]	57 (82.6) [266]
Serious TEAEs	6 (9.0) [6]	5 (7.8) [7]	7 (10.1) [8]
Participant discontinuation from study due to TEAEs	2 (3.0) [2]	2 (3.1) [2]	5 (7.2) [6]
Permanent discontinuation of IMP due to TEAEs	2 (3.0) [2]	2 (3.1) [2]	4 (5.8) [7]
Temporary discontinuation of IMP due to TEAEs	1 (1.5) [1]	3 (4.7) [3]	6 (8.7) [7]
Treatment-related TEAEs [a]	22 (32.8) [94]	32 (50.0) [90]	39 (56.5) [139]
Severe TEAEs [b]	3 (4.5) [3]	3 (4.7) [4]	13 (18.8) [16]
All deaths (AEs leading to death)	0	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0
Japanese study participants	**N=4**	**N=5**	**N=4**
Any TEAEs	2 (50.0) [17]	5 (100) [10]	4 (100) [17]
Serious TEAEs	0	0	0
Participant discontinuation from study due to TEAEs	0	0	1 (25.0) [2]
Permanent discontinuation of IMP due to TEAEs	0	0	1 (25.0) [2]
Temporary discontinuation of IMP due to TEAEs	0	0	0
Treatment-related TEAEs [a]	1 (25.0) [12]	3 (60.0) [3]	2 (50.0) [6]
Severe TEAEs [b]	0	0	0
All deaths (AEs leading to death)	0	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0

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

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

a Based on Investigator assessment.

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

Source: Table 9.1.1, Table 9.1.1.1

日本人集団に発現したすべての有害事象（SS）を表 2.2-27 に示した。

日本人集団のいずれかの投与群で 2 例以上に発現した TEAE（PT）は、発熱、下痢及び頭痛であり、いずれもプラセボ群と比較してロザノリキシズマブ群で多く認められ、全体集団と同様の傾向であった。

表 2.2-27　日本人集団に発現したすべての有害事象–SS

MedDRA (version 24.0) PT	Placebo N=4 n (%) [#]	RLZ ≈7mg/kg N=5 n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg N=4 n (%) [#]
発熱	0	0	3 (75.0) [5]
頭痛	0	0	2 (50.0) [2]
上腹部痛	0	0	1 (25.0) [1]
関節痛	0	0	1 (25.0) [1]
紅斑	0	0	1 (25.0) [1]
頚部痛	0	0	1 (25.0) [1]
処置後出血	0	0	1 (25.0) [1]
腎機能障害	0	0	1 (25.0) [1]
鼻炎	0	0	1 (25.0) [1]
歯痛	0	0	1 (25.0) [1]
嘔吐	0	0	1 (25.0) [1]
発疹	0	1 (20.0) [1]	1 (25.0) [1]
下痢	1 (25.0) [1]	2 (40.0) [2]	0
湿疹	0	1 (20.0) [1]	0
側腹部痛	0	1 (20.0) [1]	0
注射部位反応	0	1 (20.0) [1]	0
片頭痛	0	1 (20.0) [1]	0
重症筋無力症	0	1 (20.0) [1]	0
四肢痛	0	1 (20.0) [1]	0
レイノー現象	0	1 (20.0) [1]	0
倦怠感	1 (25.0) [6]	0	0
筋肉痛	1 (25.0) [1]	0	0
上咽頭炎	1 (25.0) [1]	0	0
歯周炎	1 (25.0) [1]	0	0
傾眠	1 (25.0) [6]	0	0
白癬感染	1 (25.0) [1]	0	0

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

Source: Table 9.1.2.2

日本人集団のいずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE は、下痢（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 2 例、40.0%）のみであった（MG0003 試験 CSR Table 9.1.5.1）。

日本人集団で認められた TEAE はすべて軽度又は中等度であり、高度の TEAE は認められなかった（MG0003 試験 CSR Table 9.1.4.1、Table 9.1.3.1）。

ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群の日本人被験者 1 例（25.0%）に認められた上腹部痛及び嘔吐のため、治験薬の投与及び試験を中止した（MG0003 試験 CSR Table 9.1.13.1、Table 9.1.14.1）。

（9） まとめ

以上のように、全体集団で確認されたロザノリキシズマブのプラセボに対する有効性は、日本人集団では再現されなかった。これは、各投与群のサンプルサイズが 5 例以下と小さく、データのばらつきが大きかったことに加え、個々の被験者のプロファイルに起因すると考えられる。ロザノリキシズマブの安全性プロファイルは日本人集団と全体集団で同様であった。