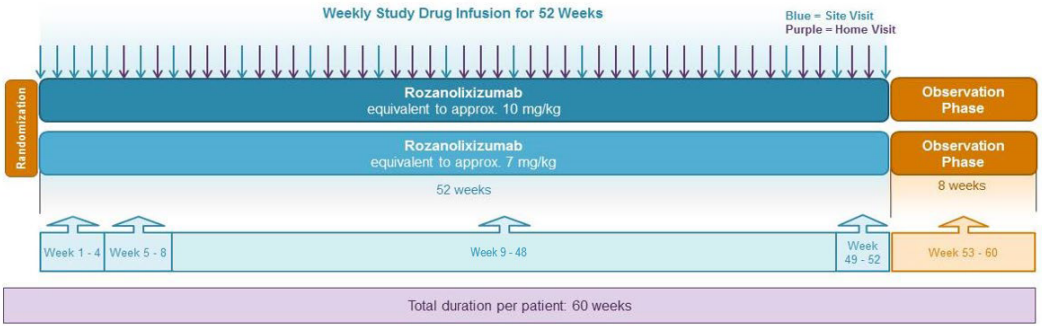
3. 非対照試験報告書

3.1 MG0004 試験［全身型重症筋無力症成人患者を対象に、ロザノリキシズマブを長期投与した時の安全性、忍容性及び有効性を検討する第 III 相、無作為化、非盲検、継続投与試験］（5.3.5.2.1：参考資料）

3.1.1 試験方法の概略

本試験の試験方法の概略を表 3.1-1 に示した。

表 3.1-1　試験方法の概略：MG0004 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を長期投与した時の安全性、忍容性及び有効性を検討する第 III 相、無作為化、非盲検、継続投与試験
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を長期投与した時の安全性及び忍容性を評価する 副次目的： ・　gMG 患者を対象に、ロザノリキシズマブを長期投与した時の有効性を評価する その他の目的： ・　ロザノリキシズマブを投与した被験者の重症筋無力症（MG）に関連する併用薬の用量変更を評価する ・　ロザノリキシズマブを皮下（SC）投与した時の血漿中ロザノリキシズマブ濃度を評価する ・　総免疫グロブリン（Ig）G、IgG サブクラス濃度、MG 特異的自己抗体濃度［抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ（MuSK）及び抗アセチルコリン受容体（AChR）］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）の発現状況を免疫原性、薬物動態（PK）及び PD の観点から評価する ・　ロザノリキシズマブが IgM、IgA、IgE、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を含むバイオマーカー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
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、継続投与試験
試験方法	試験デザインの概要を下図に示す。  本試験は、MG0003 試験に参加した中等度から重度の症状を有する gMG 成人被験者を対象に、ロザノリキシズマブを長期投与した時の安全性、忍容性及び有効性を評価する多施設共同、無作為化、非盲検、継続投与試験であった。MG0003 試験の盲検性を維持するため、本試験開始後 4 週間、治験実施医療機関及び治験依頼者に対して IgG の測定値の盲検性を維持することとした。 本試験は、52 週間の治療期間及びその後の 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 60 週間であった。 体重カテゴリ別にロザノリキシズマブを固定用量で投与した。被験者はロザノリキシズマブの 2 用量（7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当）のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付けられ、1 週間ごとに 52 週間、SC 投与を受けた。

<table>
<tr><th colspan="2">項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td colspan="2">試験方法（続き）</td><td>なお、本試験の開始後、MG 症状の悪化に基づく 6 週間の投与サイクルからなる MG0007 試験を開始して、本試験を置き換えることとした。治験実施医療機関による MG0007 試験の承認後及び規制要件が満たされた後に、本試験の治療期間で 6 回以上の来院を完了した被験者は、本試験を中止して MG0007 試験に移行できることとした。</td></tr>
<tr><td colspan="2">対象</td><td>MG0003 試験に参加した中等度から重度の症状を有する gMG 成人患者</td></tr>
<tr><td colspan="2">被験者数</td><td>計画例数：MG0003 試験の観察期間を終了した、又は観察期間中にレスキュー治療が必要となった被験者を、本試験に移行可能とした［レスキュー治療として免疫グロブリン静注療法（IVIg）又は血漿交換療法（PLEX）を選択した被験者を除く］。
無作為化解析対象集団（RS）：71 例（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群：35 例、10mg/kg 群：36 例）
安全性解析対象集団（SS）：70 例（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群：35 例、10mg/kg 群：35 例）</td></tr>
<tr><td colspan="2">主な選択／除外基準</td><td>選択基準：
・ MG0003 試験組入れ時に試験への参加が適格であり、MG0003 試験の観察期間を終了した、又は MG0003 試験の観察期間中にレスキュー治療が必要となった者（レスキュー治療に IVIg 及び PLEX を選択した者は不適格）
除外基準：
・ 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［重症筋無力症-日常生活動作（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
・ 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、140mg/mL のロザノリキシズマブ、[redacted]を含有する注射用液剤（pH[redacted]）として供給された。

対照薬：なし

投与量及び投与方法：
下表に従い、体重カテゴリ別にロザノリキシズマブを固定用量で 1 週間ごとに 52 週間、腹部に SC 投与した。なお、忍容性及び有効性上の理由、又は被験者の体重に変化があった場合、治験責任医師の判断により、投与開始後の用量変更を可とした。
<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：60 週間
・ 治療期間：52 週間
・ 観察期間：8 週間</td></tr>
<tr><td rowspan="2">評価項目</td><td>安全性</td><td>主要評価項目
・ 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
・ モニタリングすべき TEAE
・ バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）の測定値及びベースラインからの変化量
・ 各評価時点の 12 誘導心電図の測定値及びベースラインからの変化量
・ 臨床検査所見（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）</td></tr>
<tr><td>有効性</td><td>副次評価項目
・ 治療期間及び観察期間の各評価時点の MG-ADL 総スコア、Myasthenia Gravis Composite（MG-C）総スコア及び定量的重症筋無力症（QMG）総スコアのベースラインからの変化量
・ レスキュー治療（IVIg 又は PLEX）の実施状況</td></tr>
</table>

項目		内容
評価項目（続き）		その他の評価項目 ・ MG0003 試験の観察期間中にレスキュー治療が必要となり、その後、本試験に移行した被験者における、治療期間開始後 6 週間の各評価時点の MG-ADL 総スコアの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）、MG-C 総スコアのレスポンダーの割合（ベースラインから 3.0 ポイント以上の改善）、及び QMG 総スコアのレスポンダーの割合（ベースラインから 3.0 ポイント以上の改善） ・ 治療期間及び観察期間の各評価時点の MG 症状患者報告アウトカム（PRO）である「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 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 ・ 治療期間及び観察期間の各評価時点の Myasthenia Gravis Impairment Index（MGII）の総スコア及びサブスコア（眼及び全般）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 ・ 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
	免疫学的評価	・ 治療期間及び観察期間の各評価時点の ADA ・ 高度若しくは重篤な頭痛、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 ・ 高度若しくは重篤な頭痛、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 Ig（総 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抗破傷風 IgG 抗体価のベースラインからの変化量
	その他	・ 治療期間中及び観察期間中の MG に関連する併用薬の用量変更 ・ MG に関連する併用薬の平均 1 日投与量のベースラインからの変化量
統計解析方法		解析対象集団の定義： RS：登録され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 安全性、有効性、PK/PD 及びバイオマーカーの解析はすべて SS を対象に実施した。 安全性： <u>主要評価項目</u> 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 TEAE 発現時の投与量別に示した。 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。 <u>その他の評価項目</u> 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図データを経時的に解析した。 有効性： 初回投与量群別及び評価時点別に実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。 カテゴリ変数の評価項目は頻度及び割合を求めた。統計学的検定は実施しなかった。 PK： 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、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： 抗 MuSK 抗体、抗 AChR 抗体及びバイオマーカー（総 IgG、IgG サブクラス、IgA、IgE、IgM、血清中補体、血漿中補体等）の値を連続変数として示した。連続変数は、評価時点ごとに被験者数（n）、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値を含む要約統計量により要約した。カテゴリ変数は、評価時点ごとに頻度及び割合で要約した。 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、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	37 名
治験実施医療機関	37 医療機関（カナダ、チェコ、デンマーク、フランス、ドイツ、イタリア、日本、ポーランド、ロシア、スペイン、台湾及び米国）
公表文献	なし
治験実施期間	2019 年 10 月～2021 年 9 月

3.1.2　被験者の構成

3.1.2.1　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 3.1-2 に示した。

本試験には 71 例（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 35 例、10mg/kg 群 36 例）が組み入れられ、うち 70 例（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 35 例、10mg/kg 群 35 例）がロザノリキシズマブを投与された。8 例（11.3%）が試験を完了し（すべて COVID-19 パンデミック期間中）、ほとんどの被験者（63 例、88.7%、1 例を除きすべて COVID-19 パンデミック期間中）が試験を中止した。主な中止理由は、MG0007 試験への移行であった（53 例、74.6%）。COVID-19 パンデミック前に、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群の 1 例（1.4%）が TEAE のため試験を中止した。COVID-19 パンデミック期間中、3 例（4.2%）が TEAE のため試験を中止した（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 2 例、10mg/kg 群 1 例）。

80.0%以上の被験者が Week 12 までの来院（又は訪問診療）をすべて完了した［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 28 例（80.0%）、10mg/kg 群 29 例（82.9%）］。各投与群 18 例（51.4%）が Week 22 まで完了し、その後は両投与群で被験者数が徐々に減少した［MG0004 試験治験総括報告書（CSR）Table 1.3.3］。

表 3.1-2　被験者の内訳−RS

Disposition	RLZ ≈7mg/kg N=35 n (%)	RLZ ≈10mg/kg N=36 n (%)	All participants N=71 n (%)
Started study	35 (100)	36 (100)	71 (100)
Pre-COVID-19	4 (11.4)	4 (11.1)	8 (11.3)
During COVID-19	31 (88.6)	32 (88.9)	63 (88.7)
Completed study	5 (14.3)	3 (8.3)	8 (11.3)
Pre-COVID-19	0	0	0
During COVID-19	5 (14.3)	3 (8.3)	8 (11.3)
Permanently discontinued from the study	30 (85.7)	33 (91.7)	63 (88.7)
Primary reason for study discontinuation			
Pre-COVID-19	1 (2.9)	0	1 (1.4)
Adverse event	1 (2.9)	0	1 (1.4)
During COVID-19	29 (82.9)	33 (91.7)	62 (87.3)
Adverse event	2 (5.7)	1 (2.8)	3 (4.2)
Withdrawal by subject	1 (2.9)	1 (2.8)	2 (2.8)
Other	26 (74.3)	31 (86.1)	57 (80.3)
Transitioned to MG0007	25 (71.4)	28 (77.8)	53 (74.6)

≈=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

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

Note: The COVID-19 period was based on the start, completed, and discontinuation date relative to the pandemic cut-off 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.

Source: Table 1.3.1

3.1.3　被験者背景

3.1.3.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性（RS）を表 3.1-3 に示した。

全被験者の平均年齢（標準偏差）は、52.2（15.8）歳（中央値：51.0 歳、範囲：19〜89 歳）であった。被験者の約半数が女性（38 例、53.5%）で、白人（36 例、50.7%）であった。欧州の被験者の割合がロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（15 例、42.9%）と比較して 10mg/kg 群（21 例、58.3%）で高く、北米の被験者の割合がロザノリキシズマブ 10mg/kg 群（11 例、30.6%）と比較して 7mg/kg 群（16 例、45.7%）で高かったことを除き、人口統計学的特性は投与群間で同様であった。

表 3.1-3　人口統計学的特性−RS

Variable Statistic	RLZ ≈7mg/kg N=35 n (%)	RLZ ≈10mg/kg N=36 n (%)	All participants N=71 n (%)
Age (years) [a]			
Mean (SD)	50.6 (14.2)	53.7 (17.2)	52.2 (15.8)
Median	48.0	54.5	51.0
Min, max	24, 78	19, 89	19, 89
Age category, n (%) [b]			
18 to <65 years	29 (82.9)	26 (72.2)	55 (77.5)
65 to <85 years	6 (17.1)	8 (22.2)	14 (19.7)
≥85 years	0	2 (5.6)	2 (2.8)
Age category, n (%) [c]			
≤18 years	0	0	0
19 to <65 years	29 (82.9)	26 (72.2)	55 (77.5)
≥65 years	6 (17.1)	10 (27.8)	16 (22.5)

表 3.1-3 人口統計学的特性–RS（続き）

Variable Statistic	RLZ ≈7mg/kg N=35 n (%)	RLZ ≈10mg/kg N=36 n (%)	All participants N=71 n (%)
Sex, n (%)			
Male	16 (45.7)	17 (47.2)	33 (46.5)
Female	19 (54.3)	19 (52.8)	38 (53.5)
Weight (kg)			
Mean (SD)	83.14 (23.42)	84.18 (28.29)	83.66 (25.82)
Median	80.60	82.30	81.60
Min, max	38.0, 136.0	42.0, 151.0	38.0, 151.0
Height (cm) [d]			
Mean (SD)	170.59 (9.18)	172.33 (10.91)	171.47 (10.06)
Median	169.00	171.00	171.00
Min, max	152.5, 193.0	151.5, 198.1	151.5, 198.1
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	28.30 (6.80)	27.78 (7.06)	28.04 (6.89)
Median	26.60	27.44	27.44
Min, max	14.3, 43.3	14.5, 43.0	14.3, 43.3
Bodyweight category (kg)			
<50	2 (5.7)	5 (13.9)	7 (9.9)
50 to <70	8 (22.9)	5 (13.9)	13 (18.3)
70 to <100	17 (48.6)	17 (47.2)	34 (47.9)
≥100	8 (22.9)	9 (25.0)	17 (23.9)
Racial group, n (%)			
Asian	4 (11.4)	4 (11.1)	8 (11.3)
Black	2 (5.7)	3 (8.3)	5 (7.0)
White	17 (48.6)	19 (52.8)	36 (50.7)
Missing [e]	12 (34.3)	10 (27.8)	22 (31.0)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	4 (11.4)	2 (5.6)	6 (8.5)
Not Hispanic or Latino	19 (54.3)	25 (69.4)	44 (62.0)
Missing [e]	12 (34.3)	9 (25.0)	21 (29.6)
Regions, n (%)			
North America	16 (45.7)	11 (30.6)	27 (38.0)
Europe	15 (42.9)	21 (58.3)	36 (50.7)
Japan	4 (11.4)	2 (5.6)	6 (8.5)
Asia (excluding Japan)	0	2 (5.6)	2 (2.8)
Countries, n (%)			
United States	9 (25.7)	8 (22.2)	17 (23.9)
France	5 (14.3)	7 (19.4)	12 (16.9)
Canada	7 (20.0)	3 (8.3)	10 (14.1)
Poland	4 (11.4)	3 (8.3)	7 (9.9)
Japan	4 (11.4)	2 (5.6)	6 (8.5)
Russian Federation	1 (2.9)	5 (13.9)	6 (8.5)
Spain	2 (5.7)	1 (2.8)	3 (4.2)
Germany	1 (2.9)	2 (5.6)	3 (4.2)
Czech Republic	1 (2.9)	1 (2.8)	2 (2.8)
Italy	1 (2.9)	1 (2.8)	2 (2.8)
Taiwan	0	2 (5.6)	2 (2.8)
Denmark	0	1 (2.8)	1 (1.4)

≈=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

a Age was at the time of Study MG0003 entry. Missing age was calculated as: year of informed consent signed year of birth.

b EudraCT age categories.

c Clinicaltrials.gov age categories.

d Height was captured at Screening Visit from MG0003 database and used in the BMI calculation.

e Race and ethnicity were prohibited to collect in France and Canada.

Source: Table 3.1.1

3.1.3.2　疾患特性

ベースラインの疾患特性（RS）を表 3.1-4 に示した。

全被験者のうち、胸腺摘出の手術歴を有していた被験者は 29 例（40.8%）であった。ベースラインの疾患特性は投与群間で同様であった。

表 3.1-4　ベースラインの疾患特性−RS

Variable Statistic	RLZ ≈7mg/kg N=35	RLZ ≈10mg/kg N=36	All participants N=71
Thymectomy, n (%) [a]			
Yes	14 (40.0)	15 (41.7)	29 (40.8)
No	21 (60.0)	21 (58.3)	42 (59.2)
MG-specific autoantibody, n (%) [b]			
AChR+	30 (85.7)	30 (83.3)	60 (84.5)
MuSK+	5 (14.3)	3 (8.3)	8 (11.3)
MG-ADL score, n (%) [c]			
Mean (SD)	8.4 (3.6)	8.4 (3.7)	8.4 (3.6)
Median	8.0	8.0	8.0
Min, max	2, 17	2, 16	2, 17
MG-ADL group, n (%) [c]			
<5	5 (14.3)	6 (16.7)	11 (15.5)
≥5	30 (85.7)	30 (83.3)	60 (84.5)
MG-C score, n (%) [c]			
Mean (SD)	15.0 (7.3)	15.7 (7.4)	15.4 (7.3)
Median	14.0	14.0	14.0
Min, max	3, 31	3, 31	3, 31
QMG score, n (%) [c]			
Mean (SD)	15.2 (5.1)	15.4 (5.5)	15.3 (5.3)
Median	15.0	16.0	15.0
Min, max	5, 28	6, 25	5, 28
Duration of disease (years) [d]			
Mean (SD)	8.7 (9.7)	8.2 (8.4)	8.5 (9.0)
Median	6.0	5.8	5.9
Min, max	0, 49	0, 42	0, 49
Age at initial MG diagnosis (years)			
Mean (SD)	42.3 (17.4)	45.9 (20.0)	44.1 (18.7)
Median	40.0	45.0	44.0
Min, max	12, 71	12, 83	12, 83
Total IgG (g/L) [c]			
Mean (SD)	9.1 (3.2)	8.7 (2.6)	8.9 (2.9)
Median	8.7	9.0	8.8
Min, max	2, 15	1, 15	1, 15

≈=equivalent dose; AChR=acetylcholine receptor; Ig=immunoglobulin; IMP=investigational medicinal product; max=maximum; MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; 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: Baseline was defined as the last available value before first administration of IMP in MG0004.

a Data obtained at MG0003 Baseline.

b MG0003 Baseline AChR and MuSK antibody status, where 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. Refer to the MG0003 SAP for additional information.

c Data obtained at MG0004 Baseline.

d Duration of disease=(Date of Randomization in MG0003-Date of Initial MG Diagnosis+1)/365.25.

Source: Table 3.1.2

3.1.4　有効性

有効性の解析は、SS を対象に初回投与量群別に実施した。

3.1.4.1　副次評価項目

ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群で、MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアに臨床的に意味のある改善（ベースラインからの減少）が認められ、Week 33 頃まで一貫した傾向が認められた。それ以降は試験を継続した被験者数が少なく、いずれの評価時点も各投与群で 10 例以下であった。

レスキュー治療の実施が少ないことも、ロザノリキシズマブの臨床的有効性を支持するものであった。

3.1.4.1.1　MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量

各評価時点の MG-ADL 総スコア及びベースラインからの変化量（SS）を表 3.1-5 に示した。

Week 33 までの MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均最大変化量は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−3.1（Week 13、30 例）、10mg/kg 群で−4.1（Week 21、24 例）であった（MG0004 試験 CSR Table 6.1.1）。

一部のサブグループで被験者数が少なかったものの、各サブグループの MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（減少量）は、全体集団の結果とおおむね同様であった（MG0004 試験 CSR Table 6.1.2）。MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は、抗 AChR 抗体陽性被験者（図 3.1-2）と全体集団で同様の傾向であった。また、ほとんどの抗 MuSK 抗体陽性被験者で MG-ADL 総スコアがベースラインから改善した（MG0004 試験 CSR Figure 3.1.2）。

表 3.1-5 初回投与量群別の MG-ADL 総スコア及びベースラインからの変化量−SS

Treatment Group Period/Visit	Observed Result						Change from Baseline Result					
	n	Mean	SD	Median	Min	Max	n	Mean	SD	Median	Min	Max
RLZ ≈7mg/kg (N=35)												
Baseline	35	8.4	3.6	8.0	2	17	—	—	—	—	—	—
Treatment/Week 5	34	5.6	3.9	5.0	0	15	34	−2.7	3.3	−2.0	−13	2
Treatment/Week 7	35	5.6	3.7	6.0	0	12	35	−2.7	3.8	−2.0	−13	7
Treatment/Week 13	30	5.5	4.1	5.0	0	15	30	−3.1	3.4	−2.0	−12	2
Treatment/Week 25	18	4.7	3.2	4.5	0	11	18	−2.7	3.0	−2.0	−10	2
Treatment/Week 29	13	4.1	1.7	4.0	1	6	13	−2.8	2.1	−2.0	−6	0
Treatment/Week 33	10	3.7	2.2	4.0	0	7	10	−3.0	2.8	−2.0	−10	0
Treatment/Week 37	7	2.4	1.7	2.0	1	6	7	−3.9	2.5	−4.0	−7	0
Treatment/Week 52	5	3.2	1.5	3.0	1	5	5	−2.6	1.3	−2.0	−4	−1
Observation/Week 60	7	5.7	3.0	5.0	1	9	7	−0.3	2.1	−1.0	−3	3
RLZ ≈10mg/kg (N=35)												
Baseline	35	8.5	3.7	8.0	2	16	—	—	—	—	—	—
Treatment/Week 5	34	5.4	3.7	5.0	0	13	34	−3.2	3.8	−2.0	−12	4
Treatment/Week 7	32	4.8	3.2	4.5	0	13	32	−3.7	3.4	−2.0	−12	1
Treatment/Week 13	30	4.2	3.2	3.0	0	14	30	−3.9	4.0	−2.5	−12	1
Treatment/Week 25	17	3.7	3.7	2.0	0	14	17	−3.7	4.7	−2.0	−14	2
Treatment/Week 29	14	3.9	3.8	3.0	0	14	14	−3.6	4.3	−2.0	−13	1
Treatment/Week 33	12	3.9	3.6	3.5	0	13	12	−3.5	4.5	−2.5	−15	1
Treatment/Week 37	10	2.6	2.0	2.5	0	6	10	−3.6	3.6	−2.5	−13	0
Treatment/Week 52	3	2.3	—	3.0	0	4	3	−2.0	—	−3.0	−3	0
Observation/Week 60	7	6.0	3.2	5.0	1	10	7	−1.3	3.9	−3.0	−6	5

≈=equivalent dose; IMP=investigational medicinal product; max=maximum; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; min=minimum; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation; SS=Safety Set

Note: Not all timepoints are shown.

Note: Baseline was defined as the last available value before or on the same date of first administration of IMP in MG0004. Note: The total MG-ADL score ranges from 0 to 24 with a higher score indicating more severe disability.

Source: Table 6.1.1

3.1.4.1.2 MG-C 総スコアのベースラインからの変化量

各評価時点の MG-C 総スコア及びベースラインからの変化量（SS）を表 3.1-6 に示した。

Week 33 までの MG-C 総スコアのベースラインからの平均最大変化量は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−6.1（Week 25、18 例）、10mg/kg 群で−9.1（Week 29、14 例）であった。MG-C 総スコアのベースラインからの変化量は、抗 AChR 抗体陽性被験者及び抗 MuSK 抗体陽性被験者（MG0004 試験 CSR Table 6.2.2）と全体集団で同様の傾向であった。

表 3.1-6 初回投与量群別の MG-C 総スコア及びベースラインからの変化量–SS

Treatment Group Period/Visit	Observed Result						Change from Baseline Result					
	n	Mean	SD	Median	Min	Max	n	Mean	SD	Median	Min	Max
RLZ ≈7mg/kg (N=35)												
Baseline	35	15.0	7.3	14.0	3	31	—	—	—	—	—	—
Treatment/Week 5	34	10.1	6.6	7.5	0	24	34	−4.7	5.5	−5.0	−20	3
Treatment/Week 7	35	10.0	6.4	8.0	0	26	35	−5.0	5.7	−4.0	−22	3
Treatment/Week 13	30	9.9	7.2	8.0	0	27	30	−4.8	5.5	−5.0	−18	7
Treatment/Week 25	18	7.9	5.1	6.0	0	17	18	−6.1	5.8	−5.5	−21	2
Treatment/Week 29	13	8.1	5.2	7.0	1	17	13	−5.1	5.5	−3.0	−15	2
Treatment/Week 33	9	8.0	5.5	7.0	2	16	9	−4.6	5.1	−4.0	−14	2
Treatment/Week 37	7	6.1	4.6	4.0	2	14	7	−6.3	6.8	−3.0	−18	0
Treatment/Week 52	5	6.2	4.9	4.0	2	14	5	−3.8	3.1	−3.0	−7	0
Observation/Week 60	7	14.1	7.6	15.0	3	26	7	1.7	3.7	0.0	−2	9
RLZ ≈10mg/kg (N=35)												
Baseline	35	15.8	7.5	15.0	3	31	—	—	—	—	—	—
Treatment/Week 5	35	10.3	6.3	9.0	0	26	35	−5.5	7.3	−3.0	−21	7
Treatment/Week 7	33	8.8	6.4	8.0	0	26	33	−7.1	7.4	−5.0	−23	3
Treatment/Week 13	30	8.1	5.9	8.0	0	25	30	−7.0	7.8	−7.0	−22	6
Treatment/Week 25	17	6.4	6.5	5.0	0	26	17	−8.8	7.7	−7.0	−24	5
Treatment/Week 29	14	7.5	7.8	5.5	1	27	14	−9.1	9.2	−6.0	−28	3
Treatment/Week 33	12	8.9	7.6	7.5	0	26	12	−8.4	8.6	−6.5	−26	5
Treatment/Week 37	10	6.5	6.1	6.5	0	19	10	−8.6	6.9	−7.5	−21	2
Treatment/Week 52	2	—	—	—	3	12	2	—	—	—	−10	−6
Observation/Week 60	7	13.0	6.8	12.0	5	23	7	−2.3	8.5	−5.0	−14	10

≈=equivalent dose; IMP=investigational medicinal product; max=maximum; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; min=minimum; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation; SS=Safety Set

Note: Not all timepoints are shown.

Note: Baseline was defined as the last available value before or on the same date of first administration of IMP in MG0004.

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

Source: Table 6.2.1

3.1.4.1.3 QMG 総スコアのベースラインからの変化量

各評価時点の QMG 総スコア及びベースラインからの変化量（SS）を表 3.1-7 に示した。

Week 33 までの QMG 総スコアのベースラインからの平均最大変化量は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−5.4（Week 29、13 例）、10mg/kg 群で−6.2（Week 33、11 例）であった。QMG 総スコアのベースラインからの変化量は、抗 AChR 抗体陽性被験者及び抗 MuSK 抗体陽性被験者（MG0004 試験 CSR Table 6.3.2）と全体集団で同様の傾向であった。

表 3.1-7　初回投与量群別の QMG 総スコア及びベースラインからの変化量–SS

Treatment Group Period/Visit	Observed Result						Change from Baseline Result					
	n	Mean	SD	Median	Min	Max	n	Mean	SD	Median	Min	Max
RLZ ≈7mg/kg (N=35)												
Baseline	35	15.2	5.1	15.0	5	28	—	—	—	—	—	—
Treatment/Week 5	34	12.2	4.3	12.5	4	21	34	−2.9	4.7	−2.0	−18	4
Treatment/Week 7	35	11.9	4.9	12.0	4	21	35	−3.3	4.4	−2.0	−12	4
Treatment/Week 13	30	12.1	5.7	12.0	4	30	30	−2.6	4.2	−3.0	−10	5
Treatment/Week 25	18	9.5	4.0	11.0	2	17	18	−5.1	4.6	−5.5	−16	3
Treatment/Week 29	13	9.2	3.4	10.0	4	13	13	−5.4	3.6	−7.0	−10	2
Treatment/Week 33	10	9.2	4.0	8.0	5	15	10	−4.9	4.8	−5.5	−13	3
Treatment/Week 37	7	8.7	3.3	8.0	5	14	7	−5.3	3.9	−5.0	−10	0
Treatment/Week 52	5	8.2	3.3	8.0	4	12	5	−4.6	2.9	−4.2	−9	−1
Observation/Week 60	7	14.0	7.8	15.0	5	26	7	−0.9	2.4	−1.0	−4	3
RLZ ≈10mg/kg (N=35)												
Baseline	35	15.3	5.6	16.0	6	25	—	—	—	—	—	—
Treatment/Week 5	35	10.7	5.9	11.0	1	23	34	−4.5	4.4	−4.0	−15	2
Treatment/Week 7	33	10.0	5.5	9.0	0	22	32	−5.2	4.3	−5.0	−18	1
Treatment/Week 13	30	9.1	5.1	7.5	2	22	29	−5.5	4.4	−5.0	−17	1
Treatment/Week 25	17	8.8	5.8	9.0	1	23	16	−5.7	5.5	−5.0	−20	2
Treatment/Week 29	14	10.4	6.9	10.0	2	24	13	−5.5	6.3	−3.0	−20	3
Treatment/Week 33	12	10.5	6.4	9.5	3	22	11	−6.2	5.7	−4.0	−19	0
Treatment/Week 37	10	8.7	5.4	7.5	2	19	9	−6.8	5.9	−5.0	−19	−1
Treatment/Week 52	3	6.7	—	7.0	4	9	2	—	—	—	−6	−4
Observation/Week 60	7	13.9	6.1	16.0	5	20	6	−1.8	5.1	−2.5	−7	7

≈=equivalent dose; IMP=investigational medicinal product; max=maximum; min=minimum; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation; SS=Safety Set

Note: Not all timepoints are shown.

Note: Baseline was defined as the last available value before or on the same date of first administration of IMP in MG0004.

Note: QMG scores range from 0 to 39 with a higher score indicating more severe disability.

Source: Table 6.3.1

3.1.4.1.4　レスキュー治療の実施（IVIg 又は PLEX）

ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 4 例（11.4%）が、gMG 症状の悪化のためレスキュー治療を受け、10mg/kg 群でレスキュー治療を受けた被験者はいなかった。治療期間中にレスキュー治療を受けたのは 2 例のみであった（MG0004 試験 CSR Table 6.4.1、Listing 2.3.1）。

3.1.4.2　その他の評価項目

3.1.4.2.1　レスポンダーの割合

MG0003 試験の観察期間中にレスキュー治療が必要となり、その後、本試験に移行した被験者を対象にレスポンダーの割合を評価した。MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアで、Week 45 までの各評価時点のうち、該当する時点のデータを有するほとんどの被験者がレスポンダーであった（MG0004 試験 CSR Table 6.9.1、Table 6.10.1、Table 6.11.1）。

レスポンダーの割合及び minimal symptom expression（MG-ADL 総スコアが 0 又は 1）の結果は、ロザノリキシズマブの臨床的ベネフィットを支持するものであった。

3.1.4.2.2　MG 症状患者報告アウトカム

Week 33 までの MG 症状 PRO「筋力低下疲労」スコアのベースラインからの平均最大変化量は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−18.3（Week 13、30 例）、10mg/kg 群で−23.0（Week 21、24 例）であった。Week 33 までの MG 症状 PRO「身体疲労」スコアのベースラインからの平均最大変化量は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−15.9（Week 13、30 例）、10mg/kg 群で−20.8（Week 33、12 例）であった。Week 33 までの MG 症状 PRO「球筋力低下」スコアのベースラインからの平均最大変化量は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−12.0（Week 13、30 例）、10mg/kg 群で−20.1（Week 17、29 例）であった（MG0004 試験 CSR Table 6.6.1、Table 6.6.2、Table 6.6.3）。

両投与群で MG 症状 PRO 評価に基づく MG 症状が改善し、Week 33 頃まで一貫した傾向が認められたが、それ以降は試験を継続する被験者数が減少した。

3.1.4.2.3　MG-QOL15r

両投与群で MG-QOL15r に基づく健康関連の生活の質が改善した（MG0004 試験 CSR Table 6.7.1）。

3.1.4.2.4　EQ-5D-5L

治療期間の各評価時点の 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平均変化量は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 6.6～13.4、10mg/kg 群で 11.3～24.4 であり、ベースラインから改善した（MG0004 試験 CSR Table 6.8.2）。

3.1.4.2.5　MGII

両投与群で MGII の総スコア、眼及び全般のサブスコアが改善した（MG0004 試験 CSR Table 6.5.1、Table 6.5.2、Table 6.5.3）。

3.1.5　薬物動態

3.1.5.1　血漿中ロザノリキシズマブ濃度

Week 5 及び Week 52 又は早期中止来院の投与前（前回のロザノリキシズマブ投与後 7 日）の血漿中ロザノリキシズマブ濃度は、ほとんどの被験者で定量下限未満であり、ロザノリキシズマブが速やかに消失することが示唆された（MG0004 試験 CSR Table 7.1.1、Listing 5.2.1）。

3.1.6　薬力学

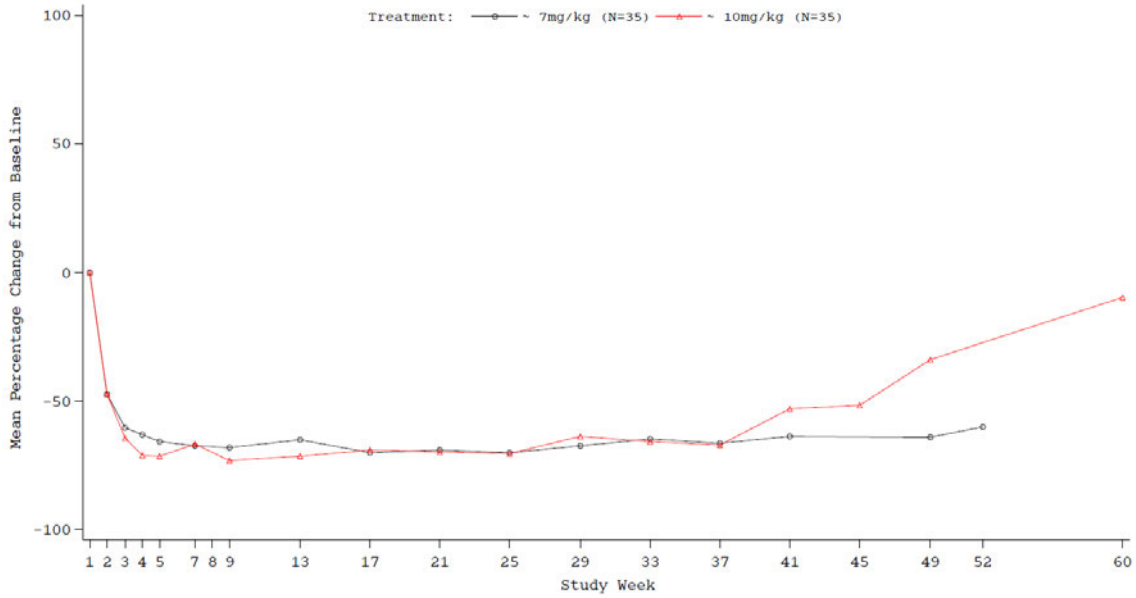
3.1.6.1　総 IgG 及び IgG サブクラス

初回投与量群別の血清中総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率の推移（SS）を図 3.1-1 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 3.1-8 に示した。

血清中総 IgG 濃度は、Week 2（初回投与後 1 週間）にベースラインから速やかに低下し、平均変化率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−47.2%、10mg/kg 群で−47.3%であった。血清中総 IgG 濃度のベースラインからの平均最大変化率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−74.7%、10mg/kg 群で−78.4%であった。血清中総 IgG 濃度は、両投与群で少なくとも Week 45 までベースラインから 50%以上低下したまま推移した（MG0004 試験 CSR Table 7.2.5）。

血清中総 IgG 濃度と同様に、すべての IgG サブクラス濃度はベースラインから速やかに、かつ大きく低下したまま推移した。IgG1 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−73.3%、10mg/kg 群で−77.9%であった。また、IgG2、IgG3 及び IgG4 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 群でそれぞれ−67.1%、−76.9%及び−59.7%、10mg/kg 群でそれぞれ−71.3%、−78.0%及び−60.2%であった（MG0004 試験 CSR Table 7.2.8）。

図 3.1-1　初回投与量群別の血清中総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率の推移−SS



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

表 3.1-8　初回投与量群別の血清中総 IgG の測定値及びベースラインからの変化率−SS

Treatment Group Period/Visit	Observed Result						Percentage Change from Baseline Result					
	n	Mean	SD	Median	Min	Max	n	Mean	SD	Median	Min	Max
RLZ ≈7mg/kg (N=35)												
Baseline	32	9.056	3.155	8.720	2.04	15.21	—	—	—	—	—	—
Treatment/Week 2	32	4.811	2.238	4.410	0.76	10.28	29	−47.208	10.890	−47.990	−64.09	−23.69
Treatment/Week 7	33	3.183	1.851	2.700	0.84	7.96	31	−67.385	12.924	−70.060	−85.45	−35.94
Maximum percentage change from Baseline	—	—	—	—	—	—	32	−74.666	9.241	−75.550	−92.31	−57.63
RLZ ≈10mg/kg (N=35)												
Baseline	33	8.775	2.624	8.970	1.35	14.95	—	—	—	—	—	—
Treatment/Week 2	34	4.595	2.211	4.695	1.08	10.35	32	−47.311	15.883	−47.870	−69.81	−5.93
Treatment/Week 7	33	2.331	0.961	2.110	0.57	5.00	31	−66.864	37.172	−73.390	−92.21	125.19
Maximum percentage change from Baseline	—	—	—	—	—	—	33	−78.351	12.387	−79.910	−93.44	−38.37

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

Note: Baseline was defined as the last available value before or on the same date of first administration of IMP in MG0004.

Source: Table 7.2.5

3.1.6.2　血清中 MG 特異的自己抗体

ロザノリキシズマブの PD 効果を評価するため、抗 AChR 抗体濃度及び抗 MuSK 抗体濃度を測定し、初回投与量群別のベースラインからの変化率（SS）を表 3.1-9 に示した。

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

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

表 3.1-9　初回投与量群別の抗 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

Treatment Group Period/Visit	Percentage change from Baseline in anti-AChR						Percentage Change from Baseline in anti-MuSK					
	n	Mean	SD	Median	Min	Max	n	Mean	SD	Median	Min	Max
RLZ ≈7mg/kg (N=35)												
Treatment/Week 5	3	−12.797	—	−10.310	−91.11	63.03	2	—	—	—	−33.31	14.84
Treatment/Week 9	18	−39.948	84.711	−60.100	−100.00	255.86	5	−26.666	22.244	−25.690	−55.30	6.45
Maximum percentage change from Baseline	22	−57.880	45.647	−71.420	−100.00	69.92	5	−38.608	26.851	−51.840	−58.12	6.45
RLZ ≈10mg/kg (N=35)												
Treatment/Week 5	3	−60.860	—	−87.690	−90.63	−4.26	0	—	—	—	—	—
Treatment/Week 9	17	−50.775	39.521	−61.490	−90.63	29.90	1	—	—	—	−33.98	−33.98
Maximum percentage change from Baseline	20	−51.420	42.182	−56.750	−100.00	42.75	1	—	—	—	−33.98	−33.98

≈=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; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation; SS=Safety Set

Note: Baseline was defined as the last available value before or on the same date of first administration of IMP in MG0004.

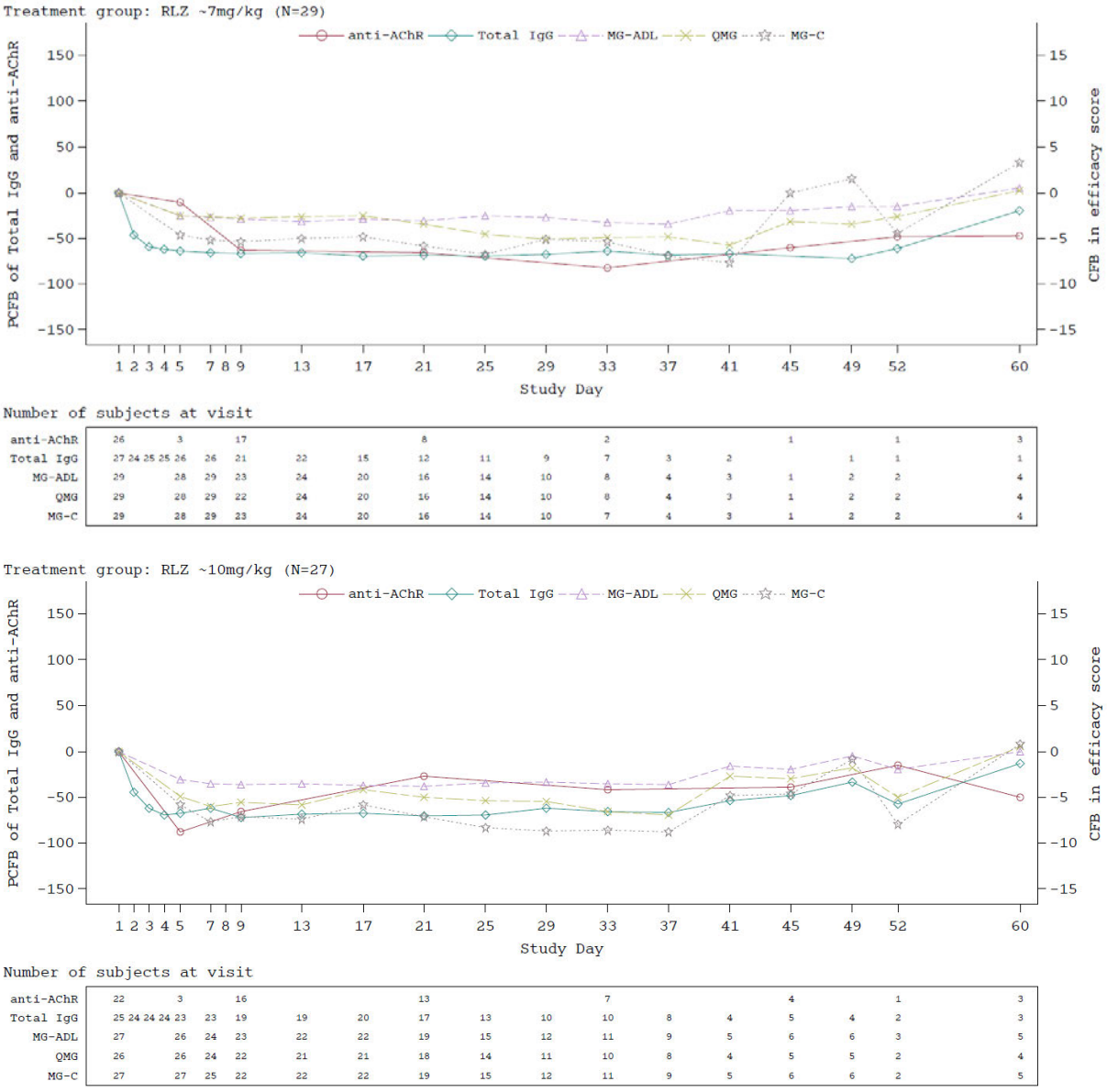
Source: Table 7.2.2

3.1.6.3　薬力学評価項目及び有効性評価項目の経時推移

抗 AChR 抗体濃度のベースラインからの変化率（中央値）、総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率並びに MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量（SS）を図 3.1-2 に示した（先行試験である MG0003 試験でベースライン時に抗 AChR 抗体陽性の被験者を対象とした）。

ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群のいずれも、抗 AChR 抗体濃度、血清中総 IgG 濃度並びに MG-ADL、MG-C 及び QMG の有効性評価項目の総スコアで一貫した時間プロファイルを示したが、7mg/kg 群の抗 MuSK 抗体濃度（中央値）に明らかな変動は認められなかった。ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群では、抗 MuSK 抗体陽性被験者 3 例のうち本試験のベースライン値が得られたのは 1 例のみのため、抗 MuSK 抗体濃度（中央値）に対する結論は得られなかった（MG0004 試験 CSR Figure 3.1.2）。

図 3.1-2　抗 AChR 抗体濃度及び総 IgG 濃度のベースラインからの変化率並びに MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移–SS（MG0003 試験でベースライン時に抗 AChR 抗体陽性の被験者）



~=equivalent dose; AChR=acetylcholine receptor; CFB=Change from Baseline; Ig=Immunoglobulin; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; N=total number of study participants in treatment group; PCFB=Percentage Change from Baseline; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set
Note: Data shown in the figures are based on median values for anti-AChR and mean values for IgG, MG-ADL, QMG, and MG-C.
Source: Figure 3.1.3

3.1.7　免疫学的評価

3.1.7.1　抗薬物抗体

ベースラインから試験終了時までの ADA 発現状況（SS）を表 3.1-10 に示す。

試験終了時までに、37 例（53.6%）にロザノリキシズマブ誘発性の ADA が発現した。ベースライン時に ADA 陽性で治験薬投与後に ADA が増加した陽性被験者、及び ADA 未確定の被験者はい

なかった。全被験者のうち 18 例（26.1%、治験薬投与後に認められた ADA 陽性被験者の約半数）が中和抗体（NAb）陽性であった。

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

表 3.1-10　ベースラインから試験終了時までの ADA 発現状況–SS

ADA study participant category	RLZ ≈7mg/kg N=35 n/Nsub (%)	RLZ ≈10mg/kg N=35 n/Nsub (%)	RLZ total N=70 n/Nsub (%)
Individual study participant category			
ADA-NEG [a]	13/35 (37.1)	19/34 (55.9)	32/69 (46.4)
Inconclusive [b]	0/35	0/34	0/69
TI-POS [c]	22/35 (62.9)	15/34 (44.1)	37/69 (53.6)
TB-POS [d]	0/35	0/34	0/69
TR-POS [e]	0/35	0/34	0/69
TU-POS [f]	0/35	0/34	0/69
Combined study participant category			
TE-POS [g]	22/35 (62.9)	15/34 (44.1)	37/69 (53.6)
Non-TE-POS [h]	0/35	0/34	0/69
TE-POS, NAb-POS [i]	11/35 (31.4)	7/34 (20.6)	18/69 (26.1)
TE-POS, NAb-NEG [j]	11/35 (31.4)	8/34 (23.5)	19/69 (27.5)
Non-TE-POS, NAb-POS [k]	0/35	0/34	0/69
Non-TE-POS, NAb-NEG [l]	0/35	0/34	0/69

≈=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.
Note: End of Study refers to the last visit for each study participant.
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 some postbaseline samples were missing or inconclusive, 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 [MSR=1.36]).
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 were defined within the validation of the assay, ie, MSR of the assay [MSR=1.36]).
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 positive (category 8) and had no NAb positive samples.
Source: Table 7.3.2

3.1.7.1.1　抗薬物抗体が薬力学及び有効性に及ぼす影響

総 IgG 濃度の低下量は、ADA 陽性被験者（NAb 陽性及び陰性被験者）と ADA 陰性被験者で同程度であった。個々の ADA 陽性被験者の IgG 濃度時間プロファイルは、ADA が検出された時点以

降、明らかな IgG 濃度の上昇又はリバウンド効果は認められなかった（MG0004 試験 CSR Figure 4.1.4）。

各カテゴリ（ADA 陽性及び陰性）の被験者数が少なく、特に Week 21 以降では、ADA の有無は MG-ADL の総スコア（平均値）の経時推移に明らかな影響を及ぼさず、NAb 陽性と MG-ADL の総スコアに対する効果の減弱との関連は一貫して認められなかった（MG0004 試験 CSR Table 6.1.4、Figure 1.1.1）。

全体として、NAb を含む抗ロザノリキシズマブ抗体（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いと考えられた。

3.1.7.1.2 抗薬物抗体が安全性に及ぼす影響

ADA の有無により、安全性プロファイルに特定の傾向は認められなかった（MG0004 試験 CSR Table 8.1.1.2、Table 8.1.6）。

3.1.7.2 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 抗体のベースラインからの変化量

血清中 IgA、IgE 及び IgM 濃度に臨床的に重要な変動は認められなかった（MG0004 試験 CSR Table 7.6.1、Table 7.6.2）。

被験者 2 例で血清中及び血漿中補体、血清中サイトカインを評価したが、いずれの被験者も MG0003 試験のベースライン時にこれらを評価していなかった（MG0004 試験 CSR Listing 5.7.1、Listing 5.8.1）。

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 濃度と同程度であった。Week 60 では、データが得られた被験者数が少なく、血清中抗破傷風 IgG 抗体価はベースライン値又はそれ以上の値まで戻った（MG0004 試験 CSR Table 7.7.1、Table 7.7.2）。

3.1.8 安全性

3.1.8.1 曝露状況

累積治験薬投与期間が 18 週間以上の被験者数は両投与群で半数を上回り、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 18 例（51.4%）、10mg/kg 群で 20 例（57.1%）であった（MG0004 試験 CSR Table 5.1.2）。

ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群では、35 例中 5 例が投与量を 10mg/kg に変更し、うち 2 例は 7mg/kg に戻した。ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群では、35 例中 14 例が投与量を 7mg/kg に変更し、うち 2 例は 10mg/kg に戻した（1 例は一時的、1 例は残りの投与すべて）（MG0004 試験 CSR Table 5.3.1、Figure 6.1.1）。

3.1.8.2 有害事象（発現時の投与量別）

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。

すべての安全性解析は、特に記載がない限り、SS を対象として、TEAE 発現時の投与量（直近の投与量）別に示す。

3.1.8.2.1　有害事象発現例数の概要

TEAE の発現例数の概要（SS）を表 3.1-11 に示した。

TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 投与時に 38 例（76.0%）に 215 件、10mg/kg 投与時に 33 例（78.6%）に 137 件認められた。治験薬と関連ありと判断された TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 投与時に 25 例（50.0%）、10mg/kg 投与時に 18 例（42.9%）に認められた。

本試験では死亡に至った TEAE は認められなかった。重篤な TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 投与時に 7 例（14.0%）、10mg/kg 投与時に 2 例（4.8%）に認められた。

試験の中止に至った TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 投与時に 4 例（8.0%）に認められ、10mg/kg 投与時には認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 投与時に 3 例（6.0%）に認められ、10mg/kg 投与時には認められなかった。

高度の TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 投与時に 12 例（24.0%）、10mg/kg 投与時に 5 例（11.9%）に認められた。

表 3.1-11　有害事象発現例数の概要–SS

Category	RLZ ≈7mg/kg N=50 n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg N=42 n (%) [#]
Any TEAEs	38 (76.0) [215]	33 (78.6) [137]
Serious TEAEs	7 (14.0) [9]	2 (4.8) [2]
Participant discontinuation from study due to TEAEs	4 (8.0) [4]	0
Permanent discontinuation of IMP due to TEAEs	3 (6.0) [3]	0
Temporary discontinuation of IMP due to TEAEs	12 (24.0) [30]	11 (26.2) [12]
TEAEs requiring dose change	0	1 (2.4) [1]
Treatment-related TEAEs [a]	25 (50.0) [87]	18 (42.9) [83]
Severe TEAEs [b]	12 (24.0) [17]	5 (11.9) [5]
All deaths (AEs leading to death)	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 study participants reporting at least 1 TEAE in that category; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: “All deaths” was based on RLZ total screened and refers to all deaths occurring on study.

Note: Study participants who switched doses may be counted in both RLZ doses.

a Based on Investigator assessment.

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

Source: Table 8.1.1

3.1.8.2.2　比較的よくみられる有害事象

いずれかの投与量で 3 例以上に発現した TEAE（SS）を SOC 及び PT 別に表 3.1-12 に示した。

PT 別の TEAE（いずれかの投与量で発現率 8%以上）は、頭痛［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 投与時 15 例（30.0%）、10mg/kg 投与時 12 例（28.6%）、以下同順］が最も多く、次いで下痢［6 例

（12.0%）、7 例（16.7%）］、血中免疫グロブリン G 減少［6 例（12.0%）、5 例（11.9%）］、悪心［4 例（8.0%）、5 例（11.9%）］、発熱［4 例（8.0%）、3 例（7.1%）］、尿路感染［5 例（10.0%）、2 例（4.8%）］、上咽頭炎［2 例（4.0%）、4 例（9.5%）］、発疹［1 例（2.0%）、4 例（9.5%）］及び嘔吐［0 例、4 例（9.5%）］であった。

ほとんどの TEAE は治療期間中に発現した（MG0004 試験 CSR Table 8.1.3）。

表 3.1-12　SOC 及び PT 別の有害事象（いずれかの投与量で発現例数 3 例以上）–SS

MedDRA (version 24.0) SOC PT	RLZ ≈7mg/kg N=50 n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg N=42 n (%) [#]
Any TEAE	38 (76.0) [215]	33 (78.6) [137]
胃腸障害	13 (26.0) [28]	12 (28.6) [26]
下痢	6 (12.0) [11]	7 (16.7) [10]
悪心	4 (8.0) [4]	5 (11.9) [8]
嘔吐	0	4 (9.5) [4]
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (22.0) [21]	8 (19.0) [14]
発熱	4 (8.0) [5]	3 (7.1) [4]
感染症および寄生虫症	13 (26.0) [17]	9 (21.4) [9]
上咽頭炎	2 (4.0) [2]	4 (9.5) [4]
尿路感染	5 (10.0) [5]	2 (4.8) [2]
臨床検査	11 (22.0) [20]	5 (11.9) [7]
血中免疫グロブリン G 減少	6 (12.0) [12]	5 (11.9) [6]
筋骨格系および結合組織障害	10 (20.0) [11]	9 (21.4) [12]
背部痛	2 (4.0) [2]	3 (7.1) [3]
筋力低下	3 (6.0) [3]	0
神経系障害	18 (36.0) [65]	14 (33.3) [43]
頭痛	15 (30.0) [55]	12 (28.6) [40]
重症筋無力症	3 (6.0) [4]	1 (2.4) [1]
皮膚および皮下組織障害	6 (12.0) [6]	4 (9.5) [7]
発疹	1 (2.0) [1]	4 (9.5) [7]
血管障害	4 (8.0) [8]	2 (4.8) [2]
高血圧	3 (6.0) [3]	1 (2.4) [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 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: Study participants who switched doses may be counted in both RLZ doses.
Source: Table 8.1.2

3.1.8.2.3　治験薬と関連ありと判断された有害事象

いずれかの投与量で 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 3.1-13 に示した。

PT 別の治験薬と関連ありと判断された TEAE（いずれかの投与量で発現率 10%以上）は、頭痛［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 投与時 12 例（24.0%）、10mg/kg 投与時 8 例（19.0%）、以下同順］が最も多く、次いで血中免疫グロブリン G 減少［6 例（12.0%）、5 例（11.9%）］及び下痢［4 例（8.0%）、6 例（14.3%）］であった。

表 3.1-13　SOC 及び PT 別の治験薬と関連ありと判断された有害事象（いずれかの投与量で発現例数 3 例以上）−SS

MedDRA (version 24.0) SOC PT	RLZ ≈7mg/kg N=50 n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg N=42 n (%) [#]
Any related TEAE	25 (50.0) [87]	18 (42.9) [83]
胃腸障害	6 (12.0) [8]	9 (21.4) [20]
下痢	4 (8.0) [5]	6 (14.3) [7]
悪心	1 (2.0) [1]	4 (9.5) [7]
嘔吐	0	3 (7.1) [3]
臨床検査	7 (14.0) [13]	5 (11.9) [6]
血中免疫グロブリン G 減少	6 (12.0) [12]	5 (11.9) [6]
神経系障害	12 (24.0) [46]	9 (21.4) [36]
頭痛	12 (24.0) [43]	8 (19.0) [35]
皮膚および皮下組織障害	3 (6.0) [3]	3 (7.1) [5]
発疹	0	3 (7.1) [5]

≈=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
Note: If a study participant reported the same event with different relationship assessments within SOC/PT, the study participant was counted under both related and not related.
Note: Study participants who switched doses may be counted in both RLZ doses.
Source: Table 8.1.5

3.1.8.2.4　重症度別の有害事象

両投与量で認められたほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。いずれかの投与量で 2 例以上に発現した高度の TEAE は、頭痛［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 投与時 3 例（6.0%）、10mg/kg 投与時 2 例（4.8%）、以下同順］及び重症筋無力症［2 例（4.0%）、1 例（2.4%）］のみであった（MG0004 試験 CSR Table 8.1.8）。

3.1.8.2.5　死亡

本試験では、死亡は認められなかった。

3.1.8.2.6　重篤な有害事象

本試験で認められた重篤な TEAE（SS）を表 3.1-14 に示した。

重篤な TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 投与時に 7 例（14.0%）、10mg/kg 投与時に 2 例（4.8%）認められ、いずれも、治験薬と関連なしと判断された（MG0004 試験 CSR Table 8.1.13）。いずれかの投与量で 2 例以上に発現した重篤な TEAE は、重症筋無力症［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 投与時 3 例（6.0%）、10mg/kg 投与時 1 例（2.4%）］のみであった。また、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 投与時の 1 例に PT では筋力低下にコーディングされたが、報告事象名は重症筋無力症クリーゼという重篤な TEAE が発現した。

表 3.1-14　SOC 及び PT 別の重篤な有害事象–SS

MedDRA (version 24.0) SOC PT	RLZ ≈7mg/kg N=50 n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg N=42 n (%) [#]
Any serious TEAE	7 (14.0) [9]	2 (4.8) [2]
心臓障害	1 (2.0) [2]	1 (2.4) [1]
心膜炎	0	1 (2.4) [1]
うっ血性心不全	1 (2.0) [2]	0
眼障害	1 (2.0) [1]	0
網膜剥離	1 (2.0) [1]	0
臨床検査	1 (2.0) [1]	0
腎生検異常	1 (2.0) [1]	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.0) [1]	0
筋力低下 [a]	1 (2.0) [1]	0
神経系障害	3 (6.0) [4]	1 (2.4) [1]
重症筋無力症	3 (6.0) [4]	1 (2.4) [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 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: Study participants who switched doses may be counted in both RLZ doses.
a Reported term was “myasthenia crisis”.
Source: Table 8.1.12

3.1.8.2.7　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 投与時に 3 例（6.0%）に認められ、10mg/kg 投与時には認められなかった。内訳は重症筋無力症が 2 例、うっ血性心不全が 1 例で、いずれも重篤な TEAE であった（MG0004 試験 CSR Table 8.1.15、Listing 7.1.6）。

試験の中止に至った TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 投与時に 4 例（8.0%）に認められ、内訳は重症筋無力症が 3 例、うっ血性心不全が 1 例であった。試験の中止に至った重症筋無力症の 1 例は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。また、試験の中止に至った重症筋無力症を発現した別の 1 例はロザノリキシズマブ 10mg/kg 群に割り付けられたが、本事象の発現前に 7mg/kg に変更しており、安全性の解析では直近の投与量に基づき 7mg/kg 投与時として集計した（被験者の内訳の項では 10mg/kg 群として集計した）（MG0004 試験 CSR Table 8.1.14、Listing 7.1.5）。

3.1.8.2.8　注目すべき有害事象

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

本試験では、注目すべき TEAE は認められなかった（MG0004 試験 CSR Table 8.1.19、Listing 7.1.8）。

3.1.8.2.9　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 投与時に 4 例（8.0%）、10mg/kg 投与時に 2 例（4.8%）に認められた。内訳は高度の頭痛がロザノリキシズマブ 7mg/kg 投与時に 3 例（6.0%）、10mg/kg 投与時に 2 例（4.8%）、高度の下痢がロザノリキシズマブ 7mg/kg 投与時に 1 例（2.0%）であった（MG0004 試験 CSR Table 8.1.18）。

3.1.8.2.10 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 AE とした（定義の詳細は統計解析計画書に記載した）。

- 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、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 投与時に 15 例（30.0%）、10mg/kg 投与時に 12 例（28.6%）に認められ、重篤又は試験中止に至った事象はなかった。ほとんどが軽度又は中等度で、高度の頭痛は 5 例［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 投与時 3 例（6.0%）、10mg/kg 投与時 2 例（4.8%）］に認められた。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あり、発現期間はいずれも 5 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。

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。高度若しくは重篤な感染症又は日和見感染症は認められなかった。「感染症および寄生虫症」（SOC）で多く認められた事象（PT）は、上咽頭炎、尿路感染及び膀胱炎であった。注射部位反応の発現率は低く、いずれかの投与量で 2 例以上に発現した TEAE（PT）はなかったことから、全体としてロザノリキシズマブの SC 投与の忍容性は良好であった（MG0004 試験 CSR Table 8.1.12、Table 8.2.1.1、Table 8.2.2.1）。

3.1.8.2.11　その他の安全性評価項目

3.1.8.2.11.1　臨床検査値

（1）　血液学的検査

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。両投与量で血小板数の平均値及び中央値はベースラインをわずかに下回ったまま推移したが、顕著な異常値は認められなかった（MG0004 試験 CSR Table 9.1.1、Table 9.1.4）。

（2）　血液生化学検査

血液生化学検査値（平均値）は、おおむね安定したまま推移した。ロザノリキシズマブ 10mg/kg 投与時では、CRP の平均値がおおむねベースラインを上回ったまま推移した。顕著な異常値の発現率は低かった。両投与量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たが、臨床的に重要な変動ではないと判断された（MG0004 試験 CSR Table 9.1.2、Table 9.1.5、Figure 7.1.1）。

（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認められなかった（MG0004 試験 CSR Table 9.1.3、Listing 7.1.2）。

3.1.8.2.11.2　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。両投与量で顕著な異常値の発現率は低かった（MG0004 試験 CSR Table 9.2.1、Table 9.2.2）。

3.1.8.2.11.3　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、臨床的に重要な傾向は認められなかった（MG0004 試験 CSR Table 9.3.1、Table 9.3.2）。

3.1.8.2.11.4　身体所見

ロザノリキシズマブと関連ありと判断された臨床的に重要な身体所見は認められなかった（MG0004 試験 CSR Listing 9.1.4）。

3.1.8.2.11.5　コロンビア自殺評価スケール

本試験では自殺念慮、自殺行動及びうつ病関連の TEAE は報告されなかった（MG0004 試験 CSR Listing 9.1.5）。

3.1.9　結論

全体として、MG0004 試験のデータから、ロザノリキシズマブを 1 週間ごとに投与した時の安全性プロファイルは許容可能であり、忍容性はおおむね良好であったことが示された。多く認められた TEAE は、頭痛、下痢、血中免疫グロブリン G 減少、悪心、発熱及び尿路感染であった。認められたほとんどの 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、最も多く認められた重篤な TEAE は重症筋無力症であった。

頭痛は最も多く認められ、そのほとんどが軽度又は中等度であった。高度の頭痛はロザノリキシズマブ 7mg/kg 投与時に 3 例（6.0%）、10mg/kg 投与時に 2 例（4.8%）に認められた。高度の頭痛はすべてロザノリキシズマブ投与後早期（初回投与後 2～3 日）に発現した。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あり、発現期間はいずれも 5 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の投与により検討したすべての有効性評価項目で臨床的に意味のある改善が認められた。

両投与群で、副次評価項目である MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコア（平均値）はベースラインから改善したまま推移した。MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は、抗 AChR 抗体陽性被験者及び抗 MuSK 抗体陽性被験者と全体集団で同様の傾向であった。

レスキュー治療の実施は少なかった［全被験者のうち 4 例（5.7%）、ロザノリキシズマブ投与期間中の実施は 2 例のみ］。

MG0003 試験の観察期間中にレスキュー治療が必要となり、その後、本試験に移行した被験者を対象に、MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのレスポンダーの割合を評価した。その結果、Week 45 までの各評価時点のうち、評価可能なデータを有するほとんどの被験者がレスポンダーであった。

解析したすべてのその他の有効性評価項目（MG 症状 PRO スコア、MGII 総スコア、minimal symptom expression、MG-QOL15r 及び EQ-5D-5L VAS 質問票スコア）が改善した。

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 Week 2（初回投与後 1 週間）にベースラインから速やかに低下した（平均変化率はいずれの投与群も約−47%）。ベースラインからの平均最大変化率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−74.7%、10mg/kg 群で−78.4%に達した。総 IgG 濃度と同様に、抗 AChR 抗体濃度は両投与群でベースラインから速やかに低下した。本試験で用いたアッセイは探索的に適用したため、抗 MuSK 抗体データの解釈は限られていた。

37 例（53.6%）にロザノリキシズマブに対する ADA が発現し、そのうちの半数［18 例（26.1%）］が NAb 陽性であった。本試験又は MG0003 試験のロザノリキシズマブ初回投与前に ADA 陽性又は NAb 陽性であった被験者はいなかった。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安全性プロファイル、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は及ぼさないと考えられた。

3.1.10　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 3.1-15 に示した。

本試験の全体集団 71 例のうち、6 例が日本人集団であった。全 6 例が COVID-19 パンデミック期間中に試験を開始し、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 4 例、10mg/kg 群 2 例であった。全 6 例（100%）が本試験を中止し、MG0007 試験に移行した。

表 3.1-15　全体集団及び日本人集団の被験者の内訳−RS

Disposition	RLZ ≈7mg/kg n (%)	RLZ ≈10mg/kg n (%)	All participants n (%)
Overall study population	**N=35**	**N=36**	**N=71**
Started study	35 (100)	36 (100)	71 (100)
Pre-COVID-19	4 (11.4)	4 (11.1)	8 (11.3)
During COVID-19	31 (88.6)	32 (88.9)	63 (88.7)
Completed study	5 (14.3)	3 (8.3)	8 (11.3)
Pre-COVID-19	0	0	0
During COVID-19	5 (14.3)	3 (8.3)	8 (11.3)
Permanently discontinued from the study	30 (85.7)	33 (91.7)	63 (88.7)
Primary reason for study discontinuation			
Pre-COVID-19	1 (2.9)	0	1 (1.4)
Adverse event	1 (2.9)	0	1 (1.4)
During COVID-19	29 (82.9)	33 (91.7)	62 (87.3)
Adverse event	2 (5.7)	1 (2.8)	3 (4.2)
Withdrawal by subject	1 (2.9)	1 (2.8)	2 (2.8)
Other	26 (74.3)	31 (86.1)	57 (80.3)
Transitioned to MG0007	25 (71.4)	28 (77.8)	53 (74.6)
Japanese study participants	**N=4**	**N=2**	**N=6**
Started study	4 (100)	2 (100)	6 (100)
Pre-COVID 19	0	0	0
During COVID 19	4 (100)	2 (100)	6 (100)
Completed study	0	0	0
Permanently discontinued from the study	4 (100)	2 (100)	6 (100)
Primary reason for study discontinuation			
Pre-COVID 19	0	0	0
During COVID 19	4 (100)	2 (100)	6 (100)
Other	4 (100)	2 (100)	6 (100)
Transitioned to Study MG0007	4 (100)	2 (100)	6 (100)

≈=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

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

Note: The COVID-19 period was based on the start, completed, and discontinuation date relative to the pandemic cut-off 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.

Source: Table 1.3.1, Table 1.3.1.1

（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 3.1-16 に示した。

日本人集団全 6 例の平均年齢（標準偏差）は、50.2（5.4）歳（中央値：49.0 歳、範囲：44～60 歳）で、全体集団と異なり 65 歳以上の高齢者はいなかった。全体集団と比較して日本人集団で平均身長（全体集団 171.47cm、日本人集団 161.17cm、以下同順）及び平均体重（83.66kg、60.22kg）が低かった。それ以外は、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。

被験者数は少ないものの、日本人集団の人口統計学的特性は投与群間で同様であった。

表 3.1-16 全体集団及び日本人集団の人口統計学的特性−RS

Variable Statistic	RLZ ≈7mg/kg n (%)	RLZ ≈10mg/kg n (%)	All participants n (%)
Overall study population	**N=35**	**N=36**	**N=71**
Age (years) [a]			
Mean (SD)	50.6 (14.2)	53.7 (17.2)	52.2 (15.8)
Median	48.0	54.5	51.0
Min, max	24, 78	19, 89	19, 89
Age category, n (%) [b]			
18 to <65 years	29 (82.9)	26 (72.2)	55 (77.5)
65 to <85 years	6 (17.1)	8 (22.2)	14 (19.7)
≥85 years	0	2 (5.6)	2 (2.8)
Age category, n (%) [c]			
≤18 years	0	0	0
19 to <65 years	29 (82.9)	26 (72.2)	55 (77.5)
≥65 years	6 (17.1)	10 (27.8)	16 (22.5)
Sex, n (%)			
Male	16 (45.7)	17 (47.2)	33 (46.5)
Female	19 (54.3)	19 (52.8)	38 (53.5)
Weight (kg)			
Mean (SD)	83.14 (23.42)	84.18 (28.29)	83.66 (25.82)
Median	80.60	82.30	81.60
Min, max	38.0, 136.0	42.0, 151.0	38.0, 151.0
Height (cm) [d]			
Mean (SD)	170.59 (9.18)	172.33 (10.91)	171.47 (10.06)
Median	169.00	171.00	171.00
Min, max	152.5, 193.0	151.5, 198.1	151.5, 198.1
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	28.30 (6.80)	27.78 (7.06)	28.04 (6.89)
Median	26.60	27.44	27.44
Min, max	14.3, 43.3	14.5, 43.0	14.3, 43.3
Bodyweight category (kg)			
<50	2 (5.7)	5 (13.9)	7 (9.9)
50 to <70	8 (22.9)	5 (13.9)	13 (18.3)
70 to <100	17 (48.6)	17 (47.2)	34 (47.9)
≥100	8 (22.9)	9 (25.0)	17 (23.9)
Japanese study participants	**N=4**	**N=2**	**N=6**
Age (years) [a]			
Mean (SD)	51.5 (5.7)	47.5 (4.9)	50.2 (5.4)
Median	49.0	47.5	49.0
Min, max	48, 60	44, 51	44, 60
Age category, n (%) [b]			
18 to <65 years	4 (100)	2 (100)	6 (100)
Age category, n (%) [c]			
19 to <65 years	4 (100)	2 (100)	6 (100)
Sex, n (%)			
Male	1 (25.0)	1 (50.0)	2 (33.3)
Female	3 (75.0)	1 (50.0)	4 (66.7)
Weight (kg)			
Mean (SD)	60.30 (17.75)	60.05 (17.75)	60.22 (15.87)
Median	60.15	60.05	60.15
Min, max	40.3, 80.6	47.5, 72.6	40.3, 80.6
Height (cm) [d]			
Mean (SD)	162.03 (10.38)	159.45 (11.24)	161.17 (9.58)
Median	159.65	159.45	159.65
Min, max	152.5, 176.3	151.5, 167.4	151.5, 176.3

表 3.1-16　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	RLZ ≈7mg/kg n (%)	RLZ ≈10mg/kg n (%)	All participants n (%)
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	22.69 (4.99)	23.30 (3.69)	22.89 (4.21)
Median	22.80	23.30	23.30
Min, max	17.3, 27.8	20.7, 25.9	17.3, 27.8
Bodyweight category (kg)			
<50	1 (25.0)	1 (50.0)	2 (33.3)
50 to <70	2 (50.0)	0	2 (33.3)
70 to <100	1 (25.0)	1 (50.0)	2 (33.3)
≥100	0	0	0

≈=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

a Age was at the time of Study MG0003 entry. Missing age was calculated as: year of informed consent signed year of birth.

b EudraCT age categories.

c Clinicaltrials.gov age categories.

d Height was captured at Screening Visit from MG0003 database and used in the BMI calculation.

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 3.1-17 に示した。

日本人集団では、ベースライン時の MG-ADL 総スコア（平均値）が全体集団と比較して高く（全体集団 8.4、日本人集団 11.7、以下同順）、MG-ADL 総スコアが 5 未満の被験者はいなかった。また、ベースライン時の MG-C 総スコア（平均値）が全体集団と比較して高かった（15.4、19.2）。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。

被験者数は少ないものの、日本人集団の疾患特性は投与群間でおおむね同様であった。

表 3.1-17 全体集団及び日本人集団の疾患特性−RS

Variable Statistic	RLZ ≈7mg/kg	RLZ ≈10mg/kg	All participants
Overall study population	**N=35**	**N=36**	**N=71**
Thymectomy, n (%) [a]			
Yes	14 (40.0)	15 (41.7)	29 (40.8)
No	21 (60.0)	21 (58.3)	42 (59.2)
MG-specific autoantibody, n (%) [b]			
AChR+	30 (85.7)	30 (83.3)	60 (84.5)
MuSK+	5 (14.3)	3 (8.3)	8 (11.3)
MG-ADL score, n (%) [c]			
Mean (SD)	8.4 (3.6)	8.4 (3.7)	8.4 (3.6)
Median	8.0	8.0	8.0
Min, max	2, 17	2, 16	2, 17
MG-ADL group, n (%) [c]			
<5	5 (14.3)	6 (16.7)	11 (15.5)
≥5	30 (85.7)	30 (83.3)	60 (84.5)
MG-C score, n (%) [c]			
Mean (SD)	15.0 (7.3)	15.7 (7.4)	15.4 (7.3)
Median	14.0	14.0	14.0
Min, max	3, 31	3, 31	3, 31
QMG score, n (%) [c]			
Mean (SD)	15.2 (5.1)	15.4 (5.5)	15.3 (5.3)
Median	15.0	16.0	15.0
Min, max	5, 28	6, 25	5, 28
Duration of disease (years) [d]			
Mean (SD)	8.7 (9.7)	8.2 (8.4)	8.5 (9.0)
Median	6.0	5.8	5.9
Min, max	0, 49	0, 42	0, 49
Age at initial MG diagnosis (years)			
Mean (SD)	42.3 (17.4)	45.9 (20.0)	44.1 (18.7)
Median	40.0	45.0	44.0
Min, max	12, 71	12, 83	12, 83
Total IgG (g/L) [c]			
Mean (SD)	9.1 (3.2)	8.7 (2.6)	8.9 (2.9)
Median	8.7	9.0	8.8
Min, max	2, 15	1, 15	1, 15
Japanese study participants	**N=4**	**N=2 [e]**	**N=6**
Thymectomy, n (%) [a]			
Yes	2 (50.0)	1 (50.0)	3 (50.0)
No	2 (50.0)	1 (50.0)	3 (50.0)
MG-specific autoantibody, n (%) [b]			
AChR+	2 (50.0)	2 (100)	4 (66.7)
MuSK+	2 (50.0)	0	2 (33.3)
MG-ADL score, n (%) [c]			
Mean (SD)	12.8 (3.0)	—	11.7 (3.6)
Median	12.0	—	12.0
Min, max	10, 17	6, 13	6, 17
MG-ADL group, n (%) [c]			
<5	0	0	0
≥5	4 (100)	2 (100)	6 (100)
MG-C score, n (%) [c]			
Mean (SD)	18.0 (9.2)	—	19.2 (8.4)
Median	15.0	—	16.5
Min, max	11, 31	15, 28	11, 31
QMG score, n (%) [c]			
Mean (SD)	17.0 (5.7)	—	17.3 (5.9)
Median	15.5	—	15.5
Min, max	12, 25	12, 24	12, 25

表 3.1-17　全体集団及び日本人集団の疾患特性−RS（続き）

Variable Statistic	RLZ ≈7mg/kg	RLZ ≈10mg/kg	All participants
Duration of disease (years) [d]			
Mean (SD)	10.5 (4.1)	—	8.5 (4.8)
Median	10.9	—	9.0
Min, max	5, 15	2, 7	2, 15
Age at initial MG diagnosis (years)			
Mean (SD)	41.8 (3.5)	—	42.3 (2.9)
Median	41.5	—	43.0
Min, max	38, 46	43, 44	38, 46
Total IgG (g/L) [c]			
Mean (SD)	7.1 (3.2)	—	6.6 (3.8)
Median	5.7	—	5.7
Min, max	5, 12	1, 10	1, 12

≈=equivalent dose; AChR=acetylcholine receptor; Ig=immunoglobulin; IMP=investigational medicinal product; max=maximum; MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; 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: Baseline was defined as the last available value before first administration of IMP in MG0004.

a Data obtained at MG0003 Baseline.

b MG0003 Baseline AChR and MuSK antibody status, where 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. Refer to the MG0003 SAP for additional information.

c Data obtained at MG0004 Baseline.

d Duration of disease=(Date of Randomization in MG0003-Date of Initial MG Diagnosis+1)/365.25.

e Only min and max are shown when n=2.

Source: Table 3.1.2, Table 3.1.2.1

（4）　有効性

全体集団及び日本人集団（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群）の各評価時点の MG-ADL 総スコア及びベースラインからの変化量（SS）を表 3.1-18 に示した。

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

日本人被験者数は極めて限られるものの、両投与群で全体集団と同様に MG-ADL 総スコアが改善した。

表 3.1-18　全体集団及び日本人集団の MG-ADL 総スコア及びベースラインからの変化量–SS（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群）

Period/Visit	Observed Result						Change from Baseline Result					
	n	Mean	SD	Median	Min	Max	n	Mean	SD	Median	Min	Max
Overall study population (N=35)												
Baseline	35	8.4	3.6	8.0	2	17	—	—	—	—	—	—
Treatment/Week 5	34	5.6	3.9	5.0	0	15	34	−2.7	3.3	−2.0	−13	2
Treatment/Week 7	35	5.6	3.7	6.0	0	12	35	−2.7	3.8	−2.0	−13	7
Treatment/Week 13	30	5.5	4.1	5.0	0	15	30	−3.1	3.4	−2.0	−12	2
Treatment/Week 25	18	4.7	3.2	4.5	0	11	18	−2.7	3.0	−2.0	−10	2
Treatment/Week 29	13	4.1	1.7	4.0	1	6	13	−2.8	2.1	−2.0	−6	0
Treatment/Week 33	10	3.7	2.2	4.0	0	7	10	−3.0	2.8	−2.0	−10	0
Treatment/Week 37	7	2.4	1.7	2.0	1	6	7	−3.9	2.5	−4.0	−7	0
Treatment/Week 52	5	3.2	1.5	3.0	1	5	5	−2.6	1.3	−2.0	−4	−1
Observation/Week 60	7	5.7	3.0	5.0	1	9	7	−0.3	2.1	−1.0	−3	3
Japanese study participants (N=4)												
Baseline	4	12.8	3.0	12.0	10	17	—	—	—	—	—	—
Treatment/Week 5	4	9.0	3.6	9.5	5	12	4	−3.8	2.5	−5.0	−5	0
Treatment/Week 7	4	9.5	2.4	10.5	6	11	4	−3.3	2.2	−3.0	−6	−1
Treatment/Week 9	4	10.8	3.4	11.5	6	14	4	−2.0	3.2	−2.5	−5	2
Treatment/Week 13	4	10.0	3.4	11.5	5	12	4	−2.8	2.6	−3.0	−5	0
Treatment/Week 17	4	9.0	3.4	9.0	5	13	4	−3.8	1.3	−4.0	−5	−2
Treatment/Week 21	3	9.7	—	11.0	5	13	3	−3.3	—	−4.0	−5	−1
Treatment/Week 25	3	8.7	—	10.0	5	11	3	−4.3	—	−5.0	−6	−2
Observation/Week 29	1	—	—	—	4	4	1	—	—	—	−6	−6

≈=equivalent dose; IMP=investigational medicinal product; max=maximum; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; min=minimum; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation; SS=Safety Set

Note: Not all timepoints are shown.

Note: Baseline was defined as the last available value before or on the same date of first administration of IMP in MG0004. Note: The total MG-ADL score ranges from 0 to 24 with a higher score indicating more severe disability.

Source: Table 6.1.1, Table 6.1.1.1

日本人集団では、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（MG0003 試験でロザノリキシズマブ 7mg/kg を投与）の 1 例（25.0%）が、本試験期間中にレスキュー治療を受けた。本被験者は Week 13（7mg/kg を 12 回投与後）にロザノリキシズマブ 10mg/kg に変更して 8 回投与し、ロザノリキシズマブ最終投与後 6 日目にレスキュー治療を受けた。本被験者は試験を中止し、MG0007 試験に移行した（MG0004 試験 CSR Table 6.4.1.1、Listing 1.2.1、Listing 2.3.1、Figure 6.1.1）。

（5） 薬物動態

Week 5 又は早期中止来院の投与前の血漿中ロザノリキシズマブ濃度は、ほとんどの日本人被験者で定量下限未満であり、全体集団と同様にロザノリキシズマブが速やかに消失することが示唆された（MG0004 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 Week 2（初回投与後 1 週間）にベースラインから速やかに低下し、Week 2 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（4 例）で−42.1%～−50.1%、10mg/kg 群（2 例）では−5.9%及び−45.9%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（4 例）で−70.8%～−92.3%、10mg/kg 群（2 例）で−40.0%及び−85.6%であり、全体集団と同様の傾向が認められた（MG0004 試験 CSR Listing 5.3.1）。

日本人集団の Week 9 の抗 AChR 抗体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（1 例）で−79.3%、10mg/kg 群（1 例）で−90.6%であった。Week 9 の抗 MuSK 抗体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（2 例）で−34.2%及び 6.5%であった（MG0004 試験 CSR Listing 5.3.1、Listing 5.4.1）。

（7） 免疫学的評価

日本人集団 6 例中 1 例（16.7%、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群）が治験薬投与後に ADA 陽性となり、NAb は陰性であった（MG0004 試験 CSR Table 7.3.2.1）。

（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 3.1-19 に示した。

TEAE は日本人集団全 6 例に 1 件以上認められた。日本人集団の TEAE の発現件数は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 投与時に 10 件、10mg/kg 投与時に 16 件であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE は各投与量で 3 例（各 75.0%）に認められ、発現件数はロザノリキシズマブ 7mg/kg 投与時に 4 件、10mg/kg 投与時に 7 件であった。

日本人集団に死亡に至った TEAE は認められなかった。重篤な TEAE は、ロザノリキシズマ 10mg/kg 投与時の 1 例（25.0%）のみに重症筋無力症（PT）が認められた（MG0004 試験 CSR Table 8.1.12.1）。

日本人集団に試験中止に至った TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

表 3.1-19　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	RLZ ≈7mg/kg n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg n (%) [#]
Overall study population	**N=50**	**N=42**
Any TEAEs	38 (76.0) [215]	33 (78.6) [137]
Serious TEAEs	7 (14.0) [9]	2 (4.8) [2]
Participant discontinuation from study due to TEAEs	4 (8.0) [4]	0
Permanent discontinuation of IMP due to TEAEs	3 (6.0) [3]	0
Temporary discontinuation of IMP due to TEAEs	12 (24.0) [30]	11 (26.2) [12]
TEAEs requiring dose change	0	1 (2.4) [1]
Treatment-related TEAEs [a]	25 (50.0) [87]	18 (42.9) [83]
Severe TEAEs [b]	12 (24.0) [17]	5 (11.9) [5]
All deaths (AEs leading to death)	0	0
Japanese study participants	**N=4**	**N=4**
Any TEAEs	4 (100) [10]	4 (100) [16]
Serious TEAEs	0	1 (25.0) [1]
Participant discontinuation from study due to TEAEs	0	0
Permanent discontinuation of IMP due to TEAEs	0	0
Temporary discontinuation of IMP due to TEAEs	1 (25.0) [2]	3 (75.0) [3]
TEAEs requiring dose change	0	0
Treatment-related TEAEs [a]	3 (75.0) [4]	3 (75.0) [7]
Severe TEAEs [b]	0	2 (50.0) [2]
All deaths (AEs leading to death)	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 study participants reporting at least 1 TEAE in that category; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: “All deaths” was based on RLZ total screened and refers to all deaths occurring on study.

Note: Study participants who switched doses may be counted in both RLZ doses.

a Based on Investigator assessment.

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

Source: Table 8.1.1, Table 8.1.1.1

日本人集団に発現したすべての有害事象（SS）を表 3.1-20 に示した。各投与量の日本人被験者数が少ないため、TEAE の明らかな発現傾向は特定できなかった。いずれかの投与量で 2 例以上に発現した TEAE は関節痛［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 投与時 0 例、10mg/kg 投与時 2 例（50.0%）、以下同順］及び上咽頭炎［0 例、2 例（50.0%）］であった。ほとんどの TEAE が治療期間に認められた（MG0004 試験 CSR Table 8.1.3.1）。

表 3.1-20　日本人集団に発現したすべての有害事象–SS

MedDRA (version 24.0) PT	RLZ ≈7mg/kg N=4 n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg N=4 n (%) [#]
関節痛	0	2 (50.0) [3]
上咽頭炎	0	2 (50.0) [2]
低γグロブリン血症	1 (25.0) [2]	1 (25.0) [1]
発疹	1 (25.0) [1]	1 (25.0) [1]
白内障	0	1 (25.0) [1]
挫傷	0	1 (25.0) [1]
異常感覚	0	1 (25.0) [1]
頭痛	0	1 (25.0) [1]
低グロブリン血症	0	1 (25.0) [1]
注射部位内出血	0	1 (25.0) [1]
筋痙縮	0	1 (25.0) [1]
重症筋無力症	0	1 (25.0) [1]
嘔吐	0	1 (25.0) [1]
結膜炎	1 (25.0) [1]	0
膀胱炎	1 (25.0) [1]	0
下痢	1 (25.0) [1]	0
ドライアイ	1 (25.0) [1]	0
高血圧	1 (25.0) [1]	0
筋肉痛	1 (25.0) [1]	0
発熱	1 (25.0) [1]	0

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

Note: Study participants who switched doses may be counted in both RLZ doses.

Source: Table 8.1.2.1

日本人集団のいずれかの投与量で 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、関節痛［ロザノリキシズマブ 10mg/kg 投与時 2 例（50.0%）］のみであった（MG0004 試験 CSR Table 8.1.5.1）。

高度の TEAE はロザノリキシズマブ 10mg/kg 投与時の 2 例に低グロブリン血症及び重症筋無力症が認められた（MG0004 試験 CSR Table 8.1.4.1）。

（9） まとめ

以上の結果から、本試験の日本人被験者数は少ないものの、全体集団と比較してロザノリキシズマブの安全性プロファイルに差は認められなかった。また、有効性の結果は、全体集団と同様の傾向が認められた。

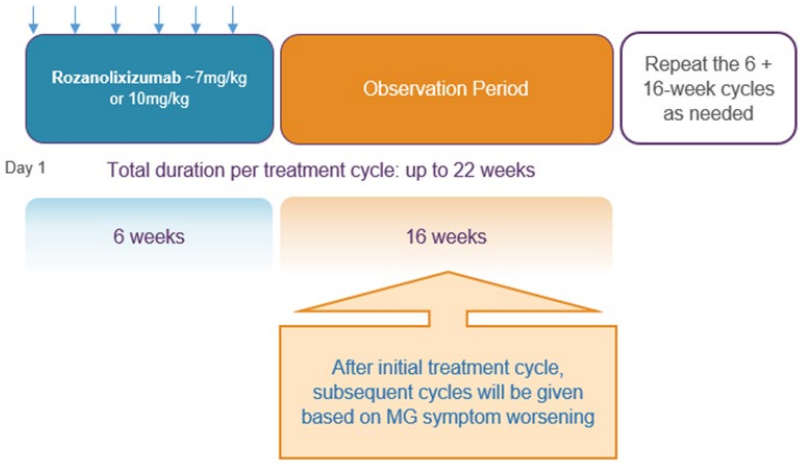
3.2　MG0007 試験［全身型重症筋無力症成人患者を対象に、ロザノリキシズマブを評価する非盲検継続投与試験］（5.3.5.2.2：評価資料）

3.2.1　試験方法の概略

本試験の試験方法の概略を表 3.2-1 に示した。

表 3.2-1　試験方法の概略：MG0007 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を評価する非盲検継続投与試験
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： ・　全身型重症筋無力症（gMG）を有する被験者を対象に、ロザノリキシズマブの 6 週間の治療サイクルを追加した時の安全性及び忍容性を評価する 副次目的： ・　gMG を有する被験者を対象に、ロザノリキシズマブの 6 週間の治療サイクルを追加した時の有効性を評価する その他の目的： ・　ロザノリキシズマブの薬物動態（PK）を評価する ・　ロザノリキシズマブの抗薬物抗体（ADA）の発現状況を評価する ・　ロザノリキシズマブの薬力学（PD）を評価する ・　ロザノリキシズマブが免疫グロブリン（Ig）M、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 ・　gMG 治療薬の必要性をその種類及び用量の変化を含めて評価する ・　新型コロナウイルス感染症（COVID-19）ワクチンの接種を受けた被験者を対象に、ロザノリキシズマブがワクチン接種後のバイオマーカーに及ぼす影響を評価する
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検継続投与（OLE）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; MG= myasthenia gravis 本試験は、MG0003 試験及び MG0004 試験に参加した gMG 成人患者を対象に、重症筋無力症（MG）症状の悪化に基づくロザノリキシズマブの 6 週間の反復治療サイクルの長期安全性、忍容性及び有効性を評価する第 III 相、多施設共同、無作為化、OLE 試験である。MG0003 試験の盲検性を維持するため、本試験開始後 4 週間、治験実施医療機関及び治験依頼者に対して IgG の測定値の盲検性を維持することとした。 MG0003 試験からの移行に適格と判断された被験者は無作為化され、初回固定用量の 6 週間の治療サイクルにおいてロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当の週 1 回皮下（SC）投与を受けた後、16 週間の観察期間に移行した。ロザノリキシズマブの治療期間に規定来院を 6 回以上実施し、治療の早期終了来院を実施した MG0004 試験からの適格被験者は、本試験の観察期間に直接移行できることとした。これらの被験者では、gMG 症状の悪化に基づく本試験のロザノリキシズマブの初回投与を、MG0004 試験の最終投与量で継続することとした。 gMG 症状が悪化し、治験責任医師が必要と判断した場合、追加の治療サイクル及びそれに続く観察期間を実施した。ロザノリキシズマブ 7 又は 10mg/kg の用量調節は治験責任医師の判断で各治療サイクルの開始時に実施できることとした。先行治療サイクルの最終投与から次の治療サイクル開始まで 4 週間以上あけることとし、治療サイクルを 4 週間よりも早く開始する必要がある場合は、先行治療サイクルの IgG 濃度を考慮することとした（総 IgG 濃度が 2g/L 以上となるまで、新たな治療サイクルの開始は不可とした）。
対象	MG0003 試験及び MG0004 試験に参加した gMG 成人患者
被験者数	計画例数：約 200 例 中間報告のデータカットオフ時点で 165 例が本試験に参加した（MG0003 試験から 105 例、MG0004 試験から 60 例） 最大の解析対象集団（FAS）：165 例（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 88 例、10mg/kg 群 77 例） 安全性解析対象集団（SS）：157 例（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 79 例、10mg/kg 群 78 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：
・ MG0003 試験を完了した者
・ MG0003 試験の観察期間中にレスキュー治療を要した者［ただし、MG0003 試験の観察期間に免疫グロブリン静注療法（IVIg）又は血漿交換療法（PLEX）を受けることを選択した被験者を除く］
・ MG0004 試験で 6 回以上の来院を完了した者
除外基準：
・ 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［重症筋無力症-日常生活動作（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
・ 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 L-ヒスチジン／ヒスチジン塩酸塩水和物、[redacted]mM L-プロリン及び[redacted]w/v%ポリソルベート 80 を含有する注射用液剤（pH[redacted]）として供給された。

対照薬：なし

投与量及び投与方法：
6 週間の治療期間中、各治療サイクルでロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当を 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。

<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>≥35kg～<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>1 治療サイクル当たり最長試験期間：22 週間
・ 治療期間：6 週間
・ 観察期間：16 週間</td></tr>
<tr><td rowspan="2">評価項目</td><td>安全性</td><td>主要評価項目
・ 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
その他の安全性評価項目
・ 重篤な TEAE
・ モニタリングすべき TEAE
・ 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、脈拍数及び体温）測定値のベースライン（Day 1）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（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）及びベースラインからの変化量</td></tr>
<tr><td>有効性</td><td>副次評価項目
最初の 3 回の 6 週間治療サイクルの各治療サイクルにおける、以下の項目のベースライン（Day 1）から Day 43 までの変化量：
・ 1 つの治療サイクル内での MG-ADL 総スコア
・ 1 つの治療サイクル内での定量的重症筋無力症（QMG）総スコア
・ 1 つの治療サイクル内での Myasthenia Gravis Composite（MG-C）総スコア
・ 1 つの治療サイクル内での 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
・ 1 つの治療サイクル内での MG 症状 PRO による「身体疲労」スコア
・ 1 つの治療サイクル内での MG 症状 PRO による「球筋力低下」スコア
・ 1 つの治療サイクル内での MG-ADL レスポンダー（2.0 ポイント以上の改善）</td></tr>
</table>

項目		内容
評価項目（続き）		・ 1 つの治療サイクル内での MG-ADL 奏効［ベースライン（Day 1）から 2.0 ポイント以上の改善］までの期間 連続治療サイクル： ・ 連続治療サイクル間の期間 その他の有効性評価項目 各 6 週間の治療サイクル及び観察期間（該当する場合）の各評価時点における、以下の項目のベースライン（Day 1）からの改善： ・ 1 つの治療サイクル内での MG-ADL レスポンダー（2.0 ポイント以上） ・ 1 つの治療サイクル内での QMG レスポンダーの割合（3.0 ポイント以上） ・ 1 つの治療サイクル内での MG-C レスポンダーの割合（3.0 ポイント以上） ・ 1 つの治療サイクル内での MG-ADL 奏効（2.0 ポイント以上）までの期間 ・ 治療期間又は観察期間までのいずれかの時点で達成された minimal symptom expression（MSE、MG-ADL 総スコア 0 又は 1） 各 6 週間の治療サイクル及び観察期間（該当する場合）の各評価時点における、以下の項目のベースライン（Day 1）からの変化量： ・ 1 つの治療サイクル内での MG-ADL 総スコア ・ 1 つの治療サイクル内での QMG 総スコア ・ 1 つの治療サイクル内での MG-C 総スコア ・ 1 つの治療サイクル内での MG 症状 PRO による「筋力低下疲労」スコア ・ 1 つの治療サイクル内での MG 症状 PRO による「身体疲労」スコア ・ 1 つの治療サイクル内での MG 症状 PRO による「球筋力低下」スコア 以下の項目について、各 6 週間の治療サイクルのベースライン（Day 1）から Day 43 までの変化量及び観察期間（該当する場合）のベースラインからの変化量 ・ 1 治療サイクル内での 5-level Euro Quality of Life 5 Dimension（EQ-5D-5L） ・ 1 治療サイクル内での Revised 15 item Myasthenia Gravis Quality of Life（MG-QOL15r）
	PK	・ 各評価時点の血漿中ロザノリキシズマブ濃度
	PD	各 6 週間の治療サイクル及び観察期間（該当する場合）で以下を評価する： ・ 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 サブクラス濃度の最低値及びベースライン（Day 1）からの最大変化（低下）率の推移 ・ 血清中 IgG サブクラス濃度のベースライン（Day 1）からの変化量の推移 ・ 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（Day 1）からの変化量及び変化率
	免疫学的評価	・ 各評価時点の ADA ・ インフュージョンリアクション及びモニタリングすべき TEAE である高度の頭痛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（Day 1）からの変化量 ・ インフュージョンリアクション及びモニタリングすべき TEAE である高度の頭痛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（Day 1）からの変化量 初回固定用量サイクルのみ以下を評価した。 ・ 治療期間及び観察期間の各評価時点の血清中 Ig 濃度（総 IgA、総 IgE 及び総 IgM）のベースライン（Day 1）からの変化量
	その他	・ レスキュー治療の実施（あり／なし） ・ レスキュー治療までの期間 ・ 入院［タイプ：集中治療室（ICU）／ICU 以外及びその期間］を含む医療資源の利用 ・ COVID-19 ワクチンの接種を受けた被験者における、ワクチン接種後のバイオマーカーの経時的変化
統計解析方法		解析対象集団の定義： ・ FAS：本試験又は MG0004 試験に登録され、無作為化されたすべての被験者 ・ SS：FAS のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者 安全性、有効性、PK/PD 及び免疫学的評価項目は SS を用いて解析した。

項目	内容
統計解析方法（続き）	安全性： SS を対象とした直近の投与量別の安全性解析では、被験者は有害事象（AE）発現前に受けた直近の用量レベルの投与群として集計した（例：被験者の AE 発現前の直近の投与量が 10mg/kg の場合、本被験者の本 AE は 10mg/kg 群で集計）。SS を対象としたサイクル別の安全性解析では、被験者は各サイクル内で被験者が受けた最高用量に基づいて集計した。被験者が 1 つのサイクル内で投与量を変更した場合、そのサイクルでは最高用量の 10mg/kg 群で集計した。また、サイクル 1 の最高用量が 10mg/kg で、サイクル 2 の最高用量が 7mg/kg の場合、本被験者はそれぞれ 10mg/kg 群と 7mg/kg 群で集計した。 主要評価項目 すべての TEAE の頻度及び重症度を、器官別大分類（SOC）、高位語（HLT）及び基本語（PT）［医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）］別に、TEAE 発現時の投与量、ロザノリキシズマブ全体及び治療サイクルごとに示した。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。 その他の評価項目 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図データを経時的に解析した。 有効性： 副次評価項目及びその他の評価項目 すべての副次評価項目及びその他の評価項目を、治療サイクル、各サイクルで実際に受けた投与量及びロザノリキシズマブ全体別に、要約統計量を用いて要約した。また、投与量（280、420、560、840 及び 1120mg）別の解析も実施した。統計学的検定は実施しなかった。 PK： 個々の血漿中ロザノリキシズマブ濃度を、治療サイクル、投与群（各サイクルで実際に受けた投与量に基づく）、実際に受けた投与量（280、420、560、840 及び 1120mg）及び検体採取日別に要約統計量を用いて要約した。 PD 及び免疫学的評価： すべての PD 評価項目の測定値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を、治療サイクル、投与群（各サイクルで実際に受けた投与量に基づく）、ロザノリキシズマブ全体、及び測定時点別に要約した。 ロザノリキシズマブの ADA は、スクリーニングアッセイ、確認アッセイ及び抗体価アッセイの 3 段階のアッセイを用いて測定した。ADA 陽性が確認された検体では、更に in vitro で中和能を検討した。また、投与量（280、420、560、840 及び 1120mg）別の解析も実施した。
治験責任医師	68 名
治験実施医療機関	68 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、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	2021 年 2 月～実施中（中間報告のデータカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

3.2.2　被験者の構成

3.2.2.1　被験者の内訳

本試験は COVID-19 のパンデミック期間中に開始し、中間報告のデータカットオフ時点で継続中である。

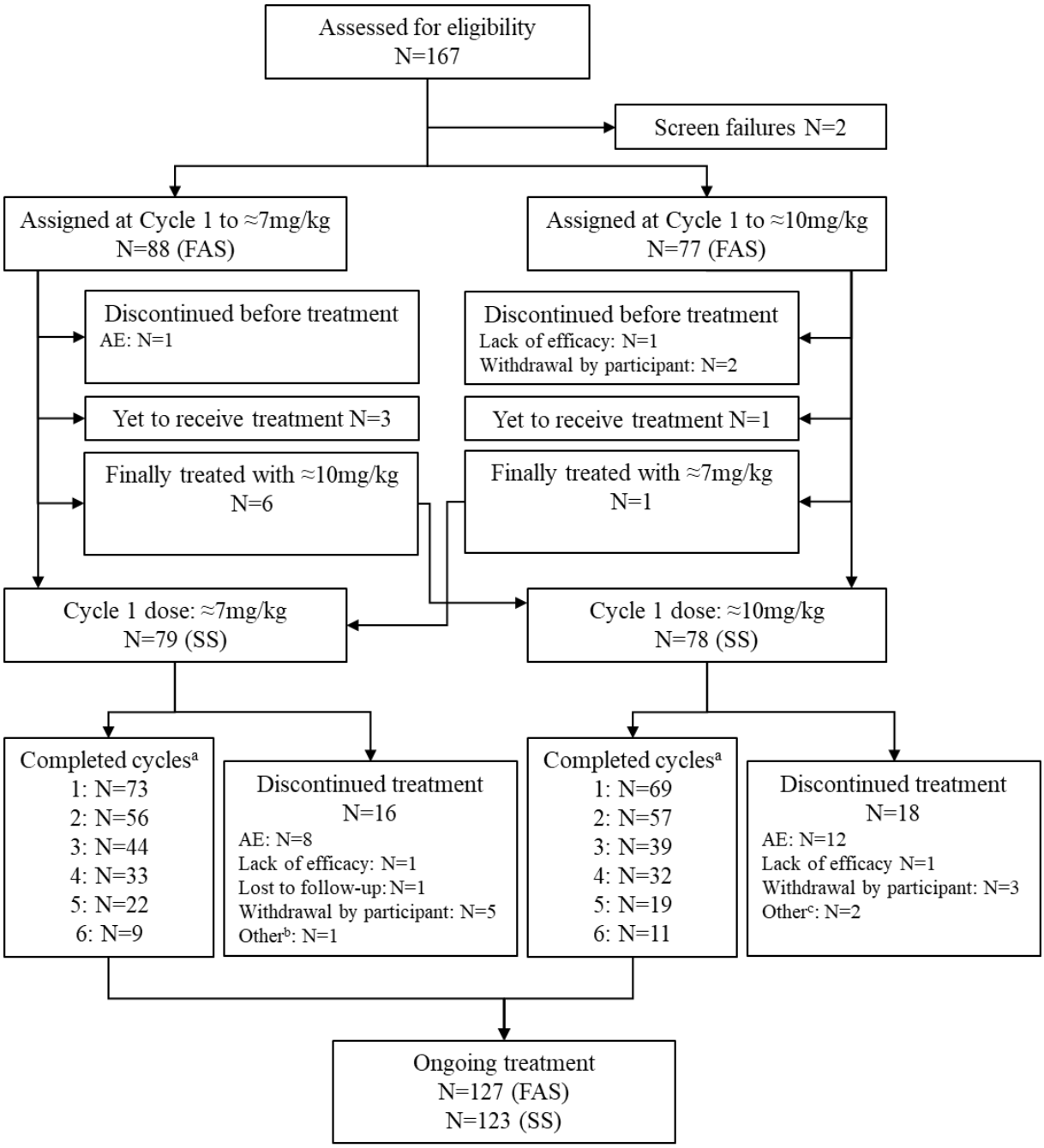
被験者の内訳を図 3.2-1 に示した。

MG0003 試験（105 例）及び MG0004 試験（60 例）から計 165 例が本試験に移行し、88 例がロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に、77 例が 10mg/kg 群に割り付けられた。そのうち 157 例（ロザノリキシズマブ 7mg/kg：79 例、10mg/kg：78 例）がロザノリキシズマブの投与を受けた。データカットオフ時点で本試験を完了した被験者はおらず、ほとんどの被験者（123 例、78.3%）が試験を継続

中であった。ロザノリキシズマブを投与された 34 例（21.7%）が本試験を中止した。中止理由は TEAE（20 例、12.7%）が最も多く、次いで被験者による中止（8 例、5.1%）であった。

全被験者のうち 142 例（90.4%）がサイクル 1 の Day 43 まで、113 例（72.0%）がサイクル 2 の Day 43 まで、83 例（52.9%）がサイクル 3 の Day 43 まで、65 例（41.4%）がサイクル 4 の Day 43 まで、41 例（26.1%）がサイクル 5 の Day 43 まで完了した。サイクル 5 以降のサイクルで Day 43 まで完了した被験者は少なかった［MG0007 試験治験総括報告書（CSR）Table 1.3.3］。

図 3.2-1 被験者の内訳



≈=equivalent dose; AE=adverse event; FAS=Full Analysis Set; N=number of study participants; SS=Safety Set

Note: Dose modifications from ≈10mg/kg to ≈7mg/kg equivalent and vice versa are permitted at the beginning of the treatment cycles at the Investigator's discretion.

a The total number of study participants for each cycle was derived from the Day 43 visit. Cycle 6 is not the final cycle and participants may continue treatment.

b Other reasons included treatment with a prohibited treatment (plasma exchange) (N=1).

c Other reasons included treatment with a prohibited treatment (plasmapheresis) (N=1) and participant wanted to start a family (N=1).

Source: Table 1.1.1, Table 1.2.2, Table 1.3.1, Table 1.3.1.1, Table 1.3.3, data on file

3.2.3　被験者背景

3.2.3.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性（SS）を表 3.2-2 に示した。

全被験者の平均年齢（標準偏差）は、52.4（16.3）歳（中央値：54.0 歳、範囲：18～85 歳）であった。白人（108 例、68.8%）及び女性（93 例、59.2%）が多かった。北米の被験者の割合は、ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群（18 例、23.1%）と比較して 7mg/kg 群（26 例、32.9%）で高く、欧州の被験者の割合はロザノリキシズマブ 10mg/kg 群（53 例、67.9%）と比較して 7mg/kg 群（45 例、57.0%）で低かった。それらを除き、人口統計学的特性は投与群間でおおむね同様であった。

表 3.2-2　人口統計学的特性–SS

Variable Statistic	RLZ ≈7mg/kg N=79	RLZ ≈10mg/kg N=78	RLZ Total N=157
Age (years) [a]			
Mean (SD)	52.7 (15.7)	52.0 (17.0)	52.4 (16.3)
Median	55.0	51.0	54.0
Min, max	20, 83	18, 85	18, 85
Age category, n (%) [b]			
18 to <65 years	60 (75.9)	58 (74.4)	118 (75.2)
65 to <85 years	19 (24.1)	19 (24.4)	38 (24.2)
≥85 years	0	1 (1.3)	1 (0.6)
Age category, n (%) [c]			
≤18 years	0	1 (1.3)	1 (0.6)
19 to <65 years	60 (75.9)	57 (73.1)	117 (74.5)
≥65 years	19 (24.1)	20 (25.6)	39 (24.8)
Sex, n (%)			
Male	35 (44.3)	29 (37.2)	64 (40.8)
Female	44 (55.7)	49 (62.8)	93 (59.2)
Weight (kg)			
Mean (SD)	82.40 (22.30)	81.07 (24.20)	81.74 (23.20)
Median	81.90	77.95	79.40
Min, max	35.7, 153.1	41.4, 156.5	35.7, 156.5
Height (cm) [d]			
Mean (SD)	170.74 (9.75)	168.50 (9.95)	169.63 (9.88)
Median	170.00	168.50	170.00
Min, max	149.0, 193.0	148.9, 193.0	148.9, 193.0
Body mass index (kg/m^2)			
Mean (SD)	27.97 (6.03)	28.20 (6.59)	28.08 (6.29)
Median	27.55	28.09	27.59
Min, max	13.4, 47.6	17.7, 48.3	13.4, 48.3
Body weight category (kg), n (%)			
<50	4 (5.1)	6 (7.7)	10 (6.4)
50 to <70	20 (25.3)	26 (33.3)	46 (29.3)
70 to <100	36 (45.6)	29 (37.2)	65 (41.4)
≥100	19 (24.1)	17 (21.8)	36 (22.9)
Racial group, n (%)			
Asian	8 (10.1)	8 (10.3)	16 (10.2)
Black	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (1.3)	1 (0.6)
White	53 (67.1)	55 (70.5)	108 (68.8)
Missing [e]	17 (21.5)	14 (17.9)	31 (19.7)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	2 (2.5)	4 (5.1)	6 (3.8)
Not Hispanic or Latino	62 (78.5)	61 (78.2)	123 (78.3)
Missing [e]	15 (19.0)	13 (16.7)	28 (17.8)

表 3.2-2　人口統計学的特性–SS（続き）

Variable Statistic	RLZ ≈7mg/kg N=79	RLZ ≈10mg/kg N=78	RLZ Total N=157
Regions, n (%)			
North America	26 (32.9)	18 (23.1)	44 (28.0)
Europe	45 (57.0)	53 (67.9)	98 (62.4)
Asia (excluding Japan)	2 (2.5)	1 (1.3)	3 (1.9)
Japan	6 (7.6)	6 (7.7)	12 (7.6)
Worsening of disease, n (%) [f]			
Yes	32 (40.5)	33 (42.3)	65 (41.4)
No	16 (20.3)	24 (30.8)	40 (25.5)
Needed additional therapies in the observation period of MG0003 and entered MG0007, n (%)			
Yes	14 (17.7)	16 (20.5)	30 (19.1)
No	65 (82.3)	62 (79.5)	127 (80.9)

≈=equivalent dose; BMI=body mass index; gMG=generalized myasthenia gravis; max=maximum; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; min=minimum; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation; SS=Safety Set

a Age was at the time of Study MG0003 entry. Missing age was calculated as year of informed consent signed – year of birth.

b EudraCT age categories.

c Clinicaltrials.gov age categories.

d Height was captured at Screening Visit from MG0003 database and used in the BMI calculation.

e Race and ethnicity were prohibited to collect in France and Canada.

f Worsening of disease refers to the initial fixed cycle in MG0007. “Yes” reflects the Investigator indicating that the initial fixed cycle was driven by disease worsening. “No” reflects the Investigator indicating that the initial fixed cycle was not driven by disease worsening. Worsening of disease was defined as the worsening of gMG symptoms (eg, an increase of 2 points on the MG-ADL or 3 points on the QMG scale) between 2 consecutive visits based on the Investigator’s discretion.

Source: Table 3.1.1.3

3.2.3.2　疾患特性

ベースラインの疾患特性（SS）を表 3.2-3 に示した。

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 10mg/kg 群（37 例、47.4%）と比較して 7mg/kg 群（28 例、35.4%）で低く、MG0003 試験のベースラインで抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ（MuSK）抗体陽性被験者の割合がロザノリキシズマブ 10mg/kg 群（2 例、2.6%）と比較して 7mg/kg 群（8 例、10.1%）で高かった。それらを除き、ベースラインの疾患特性は投与群間でおおむね同様であった。

表 3.2-3　ベースラインの疾患特性–SS

Variable Statistic	RLZ ≈7mg/kg N=79	RLZ ≈10mg/kg N=78	RLZ Total N=157
Thymectomy at MG0003 Baseline, n (%)			
Yes	28 (35.4)	37 (47.4)	65 (41.4)
No	51 (64.6)	41 (52.6)	92 (58.6)
MG-ADL score			
Mean (SD)	8.4 (4.2)	8.0 (4.0)	8.2 (4.1)
Median	8.0	8.0	8.0
Min, max	0, 17	0, 18	0, 18
MG-ADL group, n (%)			
<5	15 (19.0)	14 (17.9)	29 (18.5)
≥5	64 (81.0)	62 (79.5)	126 (80.3)
MG-C score			
Mean (SD)	15.4 (7.6)	14.5 (7.4)	15.0 (7.5)
Median	15.0	13.0	14.5
Min, max	2, 34	0, 36	0, 36

表 3.2-3　ベースラインの疾患特性–SS（続き）

Variable Statistic	RLZ ≈7mg/kg N=79	RLZ ≈10mg/kg N=78	RLZ Total N=157
QMG score			
Mean (SD)	14.4 (5.1)	15.3 (4.7)	14.9 (4.9)
Median	14.0	15.0	14.0
Min, max	3, 24	2, 25	2, 25
Duration of disease at MG0003 Baseline (years)			
Mean (SD)	9.4 (8.5)	7.4 (7.9)	8.4 (8.2)
Median	6.8	4.8	5.7
Min, max	0, 49	0, 36	0, 49
Age at initial MG diagnosis (years)			
Mean (SD)	43.8 (17.2)	44.8 (18.3)	44.3 (17.7)
Median	46.0	44.5	45.0
Min, max	12, 76	12, 79	12, 79
MG-specific autoantibody at MG0003 Baseline, n (%)			
AChR+	68 (86.1)	71 (91.0)	139 (88.5)
MuSK+	8 (10.1)	2 (2.6)	10 (6.4)
MG-specific autoantibody at MG0007 Baseline, n (%)			
AChR+	62 (78.5)	58 (74.4)	120 (76.4)
MuSK+	7 (8.9)	2 (2.6)	9 (5.7)
Total IgG (g/L)			
Mean (SD)	8.8 (2.8)	8.2 (2.5)	8.5 (2.6)
Median	8.7	7.9	8.5
Min, max	2, 17	4, 17	2, 17

≈=equivalent dose; AChR=acetylcholine receptor; IgG=immunoglobulin G; IMP=investigational medicinal product; max=maximum; MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; min=minimum; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; MGFA=Myasthenia Gravis Foundation of America; MuSK=muscle-specific receptor tyrosine kinase; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation; SS=Safety Set
Note: Baseline was defined as the last available value prior to or on the same date of first administration of IMP in MG0007, unless otherwise specified.
Note: MG0003 MuSK and AChR antibody status are based on the derived values from MG0003 model analysis.
Note: Participant is assigned to MuSK Negative if MuSK <0.05 nmol/L at MG0007 Baseline visit.
Note: MGFA disease class at MG0003 Baseline can be found in the source table.
Source: Table 3.1.2

3.2.4　有効性

3.2.4.1　副次評価項目

3.2.4.1.1　各治療サイクルにおける Day 43 までの MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量

最初の 4 サイクルにおける Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（SS）を表 3.2-4 に示した。

MG-ADL 総スコア（平均値）は、ロザノリキシズマブ両群で Day 8 から改善（ベースラインから減少）し、Day 43 まで効果が持続した。反復治療サイクルを通して MG-ADL 総スコアに一貫した臨床的に意味のある減少が認められた。サイクル 5 までのベースラインからの平均最大変化（減少）量は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で–4.4 ポイント、10mg/kg 群で–4.9 ポイントであった（MG0007 試験 CSR Table 6.1.1）。

表 3.2-4　最初の 4 サイクルにおける Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量−SS

Treatment group	Statistic	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3		Cycle 4	
		Baseline Observed Result	Change from Baseline	Baseline Observed Result	Change from Baseline	Baseline Observed Result	Change from Baseline	Baseline Observed Result	Change from Baseline
RLZ ≈7mg/kg (N=79)	n	79	73	54	50	41	35	31	29
	Mean	8.4	−3.6	7.9	−3.0	8.0	−3.4	7.6	−4.2
	SD	4.2	3.4	3.6	3.1	4.0	2.7	3.1	2.9
	Median	8.0	−3.0	7.0	−3.0	6.0	−3.0	7.0	−3.0
	Min, Max	0, 17	−14, 4	1, 19	−12, 5	2, 20	−10, 1	3, 14	−12, 1
RLZ ≈10mg/kg (N=78)	n	76	67	67	63	55	48	39	36
	Mean	8.0	−3.2	9.1	−3.8	9.0	−3.4	9.2	−3.3
	SD	4.0	3.2	4.0	3.9	3.0	3.3	3.5	3.2
	Median	8.0	−2.0	8.0	−3.0	9.0	−3.0	9.0	−3.0
	Min, Max	0, 18	−14, 2	2, 19	−15, 3	3, 15	−11, 4	1, 16	−12, 1

≈=equivalent dose; IMP=investigational medicinal product; max=maximum; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; min=minimum; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation; SS=Safety Set

Note: Study participants were grouped according to the actual dose level received within the study cycle.

Note: Baseline values were defined as the last available value prior to or on the same date of first administration of IMP at each cycle (ie, Baseline [Day 1]) value for that cycle.

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

Source: Table 6.1.1

3.2.4.1.2 各治療サイクルにおける Day 43 までの MG-C 総スコアのベースラインからの変化量

最初の 4 サイクルにおける Day 43 の MG-C 総スコアのベースラインからの変化量（SS）を表 3.2-5 に示した。

MG-C 総スコア（平均値）は、ロザノリキシズマブ両群で Day 43 までのすべての評価時点で改善（ベースラインから減少）した。反復治療サイクルを通して、MG-C 総スコアに一貫した臨床的に意味のある減少が認められた。サイクル 5 までのベースラインからの平均最大変化（減少）量は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−8.9 ポイント、10mg/kg 群で−8.4 ポイントであった（MG0007 試験 CSR Table 6.2.1）。

表 3.2-5　最初の 4 サイクルにおける Day 43 の MG-C 総スコアのベースラインからの変化量–SS

Treatment group	Statistic	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3		Cycle 4	
		Baseline Observed Result	Change from Baseline	Baseline Observed Result	Change from Baseline	Baseline Observed Result	Change from Baseline	Baseline Observed Result	Change from Baseline
RLZ ≈7mg/kg (N=79)	n	79	72	54	50	40	35	31	29
	Mean	15.4	−7.3	14.7	−6.1	15.4	−7.0	14.1	−7.4
	SD	7.6	6.8	6.6	5.5	8.0	5.6	6.1	6.7
	Median	15.0	−6.5	13.0	−7.0	15.0	−7.0	14.0	−6.0
	Min, Max	2, 34	−28, 11	1, 34	−15, 7	5, 42	−24, 2	5, 29	−27, 5
RLZ ≈10mg/kg (N=78)	n	75	67	67	63	55	47	39	35
	Mean	14.5	−5.1	16.9	−7.4	17.5	−6.5	17.3	−5.6
	SD	7.4	6.5	6.9	7.1	6.9	7.2	8.0	7.6
	Median	13.0	−3.0	16.0	−6.0	16.0	−6.0	17.0	−4.0
	Min, Max	0, 36	−30, 3	5, 34	−26, 5	4, 34	−28, 6	2, 36	−24, 6

≈=equivalent dose; IMP=investigational medicinal product; max=maximum; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; min=minimum; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation; SS=Safety Set

Note: Study participants were grouped according to the actual dose level received within the study cycle.

Note: Baseline values were defined as the last available value prior to or on the same date of first administration of IMP at each cycle (ie, Baseline [Day 1]) value for that cycle.

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

Source: Table 6.2.1

3.2.4.1.3 各治療サイクルにおける Day 43 までの QMG 総スコアのベースラインからの変化量

最初の 4 サイクルにおける Day 43 の QMG 総スコアのベースラインからの変化量（SS）を表 3.2-6 に示した。

QMG 総スコア（平均値）は、ロザノリキシズマブ両群で Day 43 までのすべての評価時点で改善（ベースラインから減少）した。反復治療サイクルを通して、QMG 総スコアに一貫した臨床的に意味のある減少が認められた。サイクル 5 までのベースラインからの平均最大変化（減少）量は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−5.9 ポイント、10mg/kg 群で−7.4 ポイントであった（MG0007 試験 CSR Table 6.3.1）。

表 3.2-6　最初の 4 サイクルにおける Day 43 の QMG 総スコアのベースラインからの変化量−SS

Treatment group	Statistic	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3		Cycle 4	
		Baseline Observed Result	Change from Baseline	Baseline Observed Result	Change from Baseline	Baseline Observed Result	Change from Baseline	Baseline Observed Result	Change from Baseline
RLZ ≈7mg/kg (N=79)	n	79	72	54	49	40	35	31	29
	Mean	14.4	−4.4	14.7	−4.1	14.8	−5.1	15.0	−5.9
	SD	5.1	4.8	4.5	4.2	6.2	4.7	5.3	5.9
	Median	14.0	−3.5	14.0	−3.0	14.5	−4.0	16.0	−5.0
	Min, Max	3, 24	−18, 7	6, 27	−16, 3	3, 39	−19, 2	4, 25	−17, 4
RLZ ≈10mg/kg (N=78)	n	75	65	67	62	55	48	39	36
	Mean	15.3	−4.3	16.2	−4.8	16.5	−4.5	16.4	−4.3
	SD	4.7	4.5	5.2	5.6	4.8	4.6	6.3	5.3
	Median	15.0	−4.0	16.0	−4.0	16.0	−4.0	15.0	−3.0
	Min, Max	2, 25	−17, 5	4, 30	−25, 6	4, 29	−17, 3	2, 31	−19, 5

≈=equivalent dose; IMP=investigational medicinal product; max=maximum; min=minimum; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation; SS=Safety Set

Note: Study participants were grouped according to the actual dose level received within the study cycle.

Note: Baseline values were defined as the last available value prior to or on the same date of first administration of IMP at each cycle (ie, Baseline [Day 1]) value for that cycle.

Note: QMG scores range from 0 to 39 with a higher score indicating more severe disability.

Source: Table 6.3.1

3.2.4.1.4 各治療サイクルにおける Day 43 までの MG 症状 PRO「筋力低下疲労」スコアのベースラインからの変化量

最初の 4 サイクルにおける Day 43 の MG 症状 PRO「筋力低下疲労」スコアのベースラインからの変化量（SS）を表 3.2-7 に示した。

MG 症状 PRO「筋力低下疲労」スコア（平均値）は、ロザノリキシズマブ両群で Day 43 までのすべての評価時点で改善（ベースラインから減少）した。反復治療サイクルを通して、MG 症状 PRO「筋力低下疲労」スコアは一貫して減少した。サイクル 5 までのベースラインからの平均最大変化（減少）量は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−20.8 ポイント、10mg/kg 群で−22.9 ポイントであった（MG0007 試験 CSR Table 6.4.3）。

表 3.2-7　最初の 4 サイクルにおける Day 43 の MG 症状 PRO「筋力低下疲労」スコアのベースラインからの変化量–SS

Treatment group	Statistic	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3		Cycle 4	
		Baseline Observed Result	Change from Baseline	Baseline Observed Result	Change from Baseline	Baseline Observed Result	Change from Baseline	Baseline Observed Result	Change from Baseline
RLZ ≈7mg/kg (N=79)	n	79	74	54	50	40	34	31	29
	Mean	43.5	−16.9	42.6	−15.0	44.2	−13.7	40.2	−18.5
	SD	24.6	20.0	24.6	19.2	25.3	14.7	17.7	15.9
	Median	44.4	−13.9	40.3	−13.9	43.1	−11.1	38.9	−16.7
	Min, Max	0, 100	−78, 22	0, 100	−69, 33	6, 100	−53, 6	14, 86	−61, 8
RLZ ≈10mg/kg (N=78)	n	75	67	67	63	55	48	39	36
	Mean	40.6	−15.5	44.7	−19.3	45.4	−15.9	44.2	−11.6
	SD	24.8	18.6	24.8	22.0	22.1	18.6	23.0	15.2
	Median	38.9	−11.1	41.7	−13.9	41.7	−11.1	44.4	−9.7
	Min, Max	0, 100	−75, 11	6, 100	−81, 33	3, 94	−75, 14	3, 94	−50, 17

≈=equivalent dose; IMP=investigational medicinal product; max=maximum; MG=myasthenia gravis; min=minimum; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; PRO=patient-reported outcome; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation; SS=Safety Set

Note: Study participants were grouped according to the actual dose level received within the study cycle.

Note: Baseline values were defined as the last available value prior to or on the same date of first administration of IMP at each cycle (ie, Baseline [Day 1]) value for that cycle.

Note: The muscle weakness fatigability scale score ranges from 0 to 100, with a higher result indicating more frequent and severe symptoms.

Source: Table 6.4.3

3.2.4.1.5 各治療サイクルにおける Day 43 までの MG 症状 PRO「身体疲労」スコアのベースラインからの変化量

最初の 4 サイクルにおける Day 43 の MG 症状 PRO「身体疲労」スコアのベースラインからの変化量（SS）を表 3.2-8 に示した。

MG 症状 PRO「身体疲労」スコア（平均値）は、ロザノリキシズマブ両群で Day 43 までのすべての評価時点で改善（ベースラインから減少）した。反復治療サイクルを通して、MG 症状 PRO「身体疲労」スコアは一貫して減少した。サイクル 5 までのベースラインからの平均最大変化（減少）量は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−20.2 ポイント、10mg/kg 群で−16.7 ポイントであった（MG0007 試験 CSR Table 6.4.1）。

表 3.2-8　最初の 4 サイクルにおける Day 43 の MG 症状 PRO「身体疲労」スコアのベースラインからの変化量−SS

Treatment group	Statistic	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3		Cycle 4	
		Baseline Observed Result	Change from Baseline	Baseline Observed Result	Change from Baseline	Baseline Observed Result	Change from Baseline	Baseline Observed Result	Change from Baseline
RLZ ≈7mg/kg (N=79)	n	79	74	54	50	40	34	31	29
	Mean	48.1	−15.9	44.5	−15.3	47.9	−17.3	43.1	−15.2
	SD	27.3	17.9	26.2	21.4	25.8	17.6	22.2	20.4
	Median	43.3	−13.3	48.3	−11.7	40.0	−14.2	43.3	−15.0
	Min, Max	3, 100	−72, 20	0, 100	−70, 50	8, 100	−58, 8	10, 100	−53, 25
RLZ ≈10mg/kg (N=78)	n	75	67	67	63	55	48	39	36
	Mean	44.2	−15.5	47.2	−16.2	48.0	−15.1	47.7	−12.1
	SD	26.7	19.2	25.0	18.5	22.8	19.8	25.3	21.2
	Median	43.3	−13.3	43.3	−13.3	48.3	−8.3	48.3	−5.8
	Min, Max	0, 100	−77, 23	2, 100	−70, 15	7, 95	−77, 12	10, 93	−88, 12

≈=equivalent dose; IMP=investigational medicinal product; max=maximum; MG=myasthenia gravis; min=minimum; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; PRO=patient-reported outcome; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation; SS=Safety Set

Note: Study participants were grouped according to the actual dose level received within the study cycle.

Note: Baseline values were defined as the last available value prior to or on the same date of first administration of IMP at each cycle (i.e. Baseline [Day 1]) value for that cycle.

Note: The physical fatigue scale score ranges from 0 to 100, with a higher result indicating more frequent and severe symptoms.

Source: Table 6.4.1

3.2.4.1.6 各治療サイクルにおける Day 43 までの MG 症状 PRO「球筋力低下」スコアのベースラインからの変化量

最初の 4 サイクルにおける Day 43 の MG 症状 PRO「球筋力低下」スコアのベースラインからの変化量（SS）を表 3.2-9 に示した。

MG 症状 PRO「球筋力低下」スコア（平均値）は、ロザノリキシズマブ両群で Day 43 までのすべての評価時点で改善（ベースラインから減少）した。反復治療サイクルを通して、MG 症状 PRO「球筋力低下」スコアは一貫して減少した。サイクル 5 までのベースラインからの平均最大変化（減少）量は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−15.4 ポイント、10mg/kg 群で−20.1 ポイントであった（MG0007 試験 CSR Table 6.4.5）。

表 3.2-9 最初の 4 サイクルにおける Day 43 の MG 症状 PRO「球筋力低下」スコアのベースラインからの変化量–SS

Treatment group	Statistic	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3		Cycle 4	
		Baseline Observed Result	Change from Baseline	Baseline Observed Result	Change from Baseline	Baseline Observed Result	Change from Baseline	Baseline Observed Result	Change from Baseline
RLZ ≈7mg/kg (N=79)	n	79	74	54	50	40	34	31	29
	Mean	25.7	−12.7	25.8	−11.5	27.8	−15.0	21.3	−12.0
	SD	24.3	18.9	24.2	16.8	25.8	18.1	23.6	15.8
	Median	16.7	−6.7	20.0	−3.3	20.0	−6.7	13.3	−6.7
	Min, Max	0, 93	−87, 33	0, 87	−60, 13	0, 100	−60, 17	0, 100	−53, 13
RLZ ≈10mg/kg (N=78)	n	75	67	67	63	55	48	39	36
	Mean	23.9	−12.4	27.7	−15.7	28.4	−14.5	29.4	−12.7
	SD	22.6	17.4	21.0	18.2	22.1	18.5	23.4	19.8
	Median	16.7	−6.7	23.3	−10.0	23.3	−6.7	23.3	−6.7
	Min, Max	0, 80	−67, 13	0, 83	−70, 13	0, 83	−73, 10	0, 97	−90, 3

≈=equivalent dose; IMP=investigational medicinal product; max=maximum; MG=myasthenia gravis; min=minimum; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; PRO=patient-reported outcome; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation; SS=Safety Set

Note: Study participants were grouped according to the actual dose level received within the study cycle.

Note: Baseline values were defined as the last available value prior to or on the same date of first administration of IMP at each cycle (i.e. Baseline [Day 1]) value for that cycle.

Note: The bulbar muscle weakness scale score ranges from 0 to 100, with a higher result indicating more frequent and severe symptoms.

Source: Table 6.4.5

3.2.4.1.7　各治療サイクルにおける 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）

最初の 4 サイクルにおける Day 43 の MG-ADL レスポンダーの割合（SS）を表 3.2-10 に示した。

最初の 5 サイクルを通して一貫した MG-ADL レスポンダーの割合が認められた。MG-ADL レスポンダーの割合は、すべてのサイクルで Day 8（ベースライン後の最初の有効性評価時点）から高値を示し、Day 43 まで持続した（MG0007 試験 CSR Table 6.7.1）。

表 3.2-10　最初の 4 サイクルにおける Day 43 の MG-ADL レスポンダーの割合–SS

	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3		Cycle 4	
Treatment group	n	Responders n (%)	n	Responders n (%)	n	Responders n (%)	n	Responders n (%)
RLZ ≈7mg/kg (N=79)	73	54 (74.0)	50	33 (66.0)	35	27 (77.1)	29	25 (86.2)
RLZ ≈10mg/kg (N=78)	67	43 (64.2)	63	43 (68.3)	48	33 (68.8)	36	22 (61.1)
RLZ Total (N=157)	140	97 (69.3)	113	76 (67.3)	83	60 (72.3)	65	47 (72.3)

≈=equivalent dose; MG-ADL=myasthenia gravis Activities of Daily Living; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set
Note: Percentages were based on the number of study participants with nonmissing data at each visit in the Safety Set.
Note: The total MG-ADL score ranges from 0 to 24 with a higher score indicating more severe disability.
Note: MG-ADL responder at a visit was defined as having at least 2-point improvement (decrease) from Baseline.
Note: Study participants were grouped according to the actual dose level received within the study cycle.
Source: Table 6.7.1

MG-ADL 奏効までの期間（中央値）は、最初の 5 サイクルのほとんどで約 2 週間であった（MG0007 試験 CSR Table 6.10.1）。

3.2.4.1.8　無治療間隔

無治療間隔（先行治療サイクルの最終投与から次のサイクルの初回投与）の中央値は、サイクル 1～2 の間で約 9 週間、サイクル 2～3 の間で約 7～8 週間であり、ロザノリキシズマブ投与群間及び全体集団で一貫していた。治療サイクル数が多い被験者では、無治療間隔が約 5 週間と短かった（MG0007 試験 CSR Table 6.11.2）。

3.2.4.1.9　部分集団解析

検討した部分集団は、年齢、性別、地域、体重、MG 特異的自己抗体、ベースライン時の罹病期間、ベースライン時の米国重症筋無力症研究財団（MGFA）分類、ベースライン時の胸腺摘出の手術歴及びベースライン時の MG-ADL 総スコアのカテゴリであった。

高齢者（65 歳以上）では非高齢者と比較して Day 43 の MG-ADL 総スコアの減少量が数値的に小さかったが、MG0003 試験でプラセボ群であった高齢者で認められた MG の悪化を考慮すると、非高齢者との間に顕著な差は認められなかった。

抗 MuSK 抗体陽性被験者では、初期のサイクルでの Day 43 の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアが全体集団と比較してベースラインから数値的に大きく減少した。

罹病期間が短い被験者では、長い被験者と比較して反復治療サイクルにより、Day 43 でより大きな臨床的改善（MG-ADL 総スコア）が認められた。

ベースライン時の MG-ADL 総スコアが 5 未満の被験者では、5 以上の被験者と比較して反復治療サイクルにより、Day 43 でより大きな臨床的改善（MG-ADL 総スコア）が認められた（MG0007 試験 CSR Table 6.1.2、Table 6.2.2、Table 6.3.2）。

3.2.4.2　その他の評価項目

3.2.4.2.1　MG-C 及び QMG レスポンダーの割合

最初の 5 サイクルを通して一貫した MG-C 及び QMG レスポンダーの割合が認められた（全ロザノリキシズマブ群でそれぞれ、64.0%～77.9%及び 60.0%～73.2%）（MG0007 試験 CSR Table 6.8.1、Table 6.9.1）。

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

いずれかの時点で MSE（MG-ADL 総スコアが 0 又は 1）を達成した被験者の割合は、最初の 5 サイクルを通しておおむね一貫しており、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 25.0%～38.7%、10mg/kg 群で 19.4%～35.7%であった（MG0007 試験 CSR Table 6.12.1）。

3.2.4.2.3　EQ-5D-5L

EQ-5D-5L 視覚的アナログスケール（VAS）のベースライン（サイクル 1）の平均スコアは、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 53.3、10mg/kg 群で 55.4 であった。最初の 5 サイクルにおける治療期間のいずれかの評価時点の EQ-5D-5L VAS（平均値）のベースラインからの変化（改善）量は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 11.9～20.8、10mg/kg 群で 16.2～23.5 であり、サイクルを通しておおむね一貫していた（MG0007 試験 CSR Table 6.6.2）。

3.2.4.2.4　MG-QOL15r

MG-QOL15r スコアのベースライン（サイクル 1）の平均スコアは、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 14.9、10mg/kg 群で 13.7 であった。反復治療サイクルを通して、Day 43 の健康関連の生活の質（MG-QOL15r）は、ロザノリキシズマブ両群で一貫してベースラインから改善した。最初の 5 サイクルにおける治療期間のいずれかの評価時点の MG-QOL15r（平均値）のベースラインからの変化（改善）量は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−4.7～−2.2、10mg/kg 群で−4.8～−3.1 であった（MG0007 試験 CSR Table 6.5.1）。

3.2.4.2.5　レスキュー治療の実施

レスキュー治療を実施した被験者は少なく、試験全体で 14 例（8.9%）、そのうち治療期間中にレスキュー治療を実施したのは 3 例のみであった（MG0007 試験 CSR Table 9.5.1、Listing 2.3.2、Listing 2.3.3）。

3.2.4.3　固定用量解析での有効性の結果

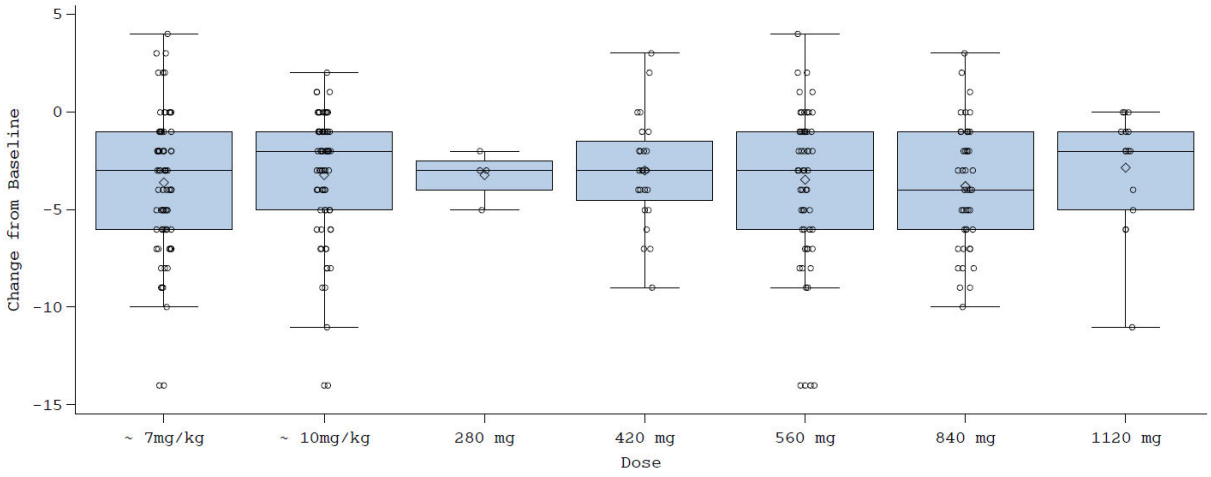
3.2.4.3.1　投与量別の Day 43 の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量

最初の 3 サイクルにおける投与群及び投与量別 Day 43 の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量の箱ひげ図を図 3.2-2 に示した。

Day 43 の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアは、ロザノリキシズマブ 280mg を除く全投与量で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、280mg を投与された被験者は 4 例のみであった（他の投与量は最初の 3 サイクルでいずれも 15 例以上に投与された）。

図 3.2-2　投与群別及び投与量別 Day 43 の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量の箱ひげ図−SS

MG-ADL – Cycle 1



MG-ADL – Cycle 2

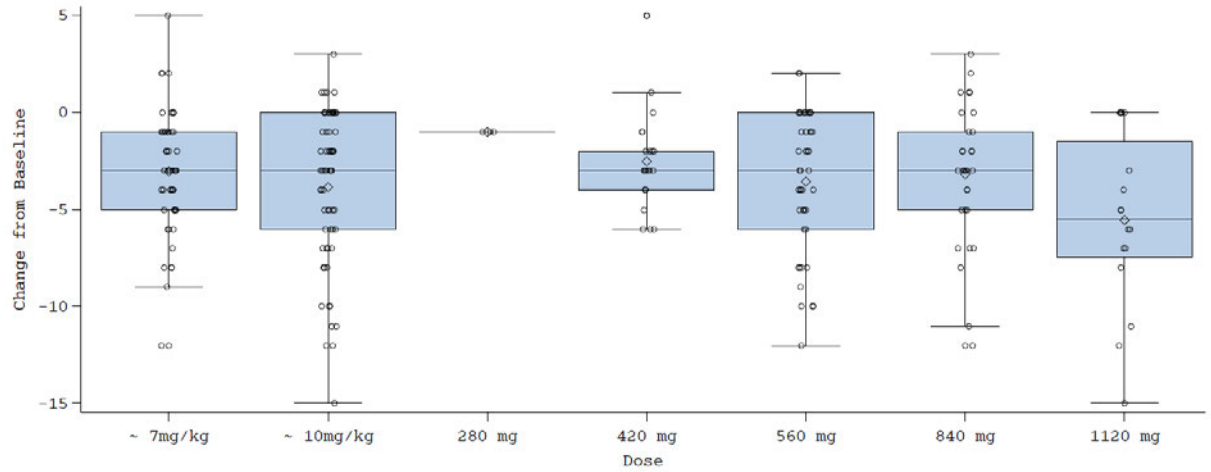
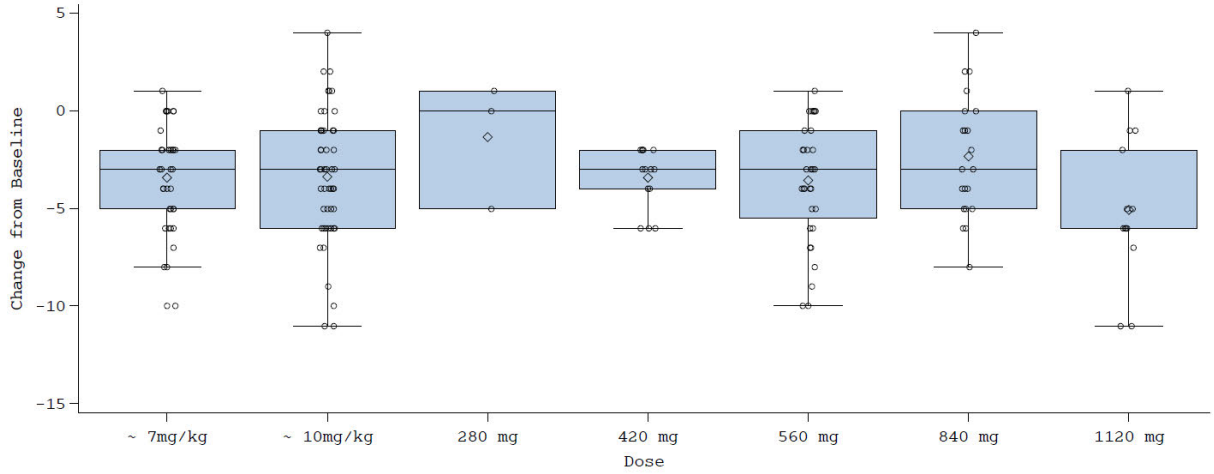
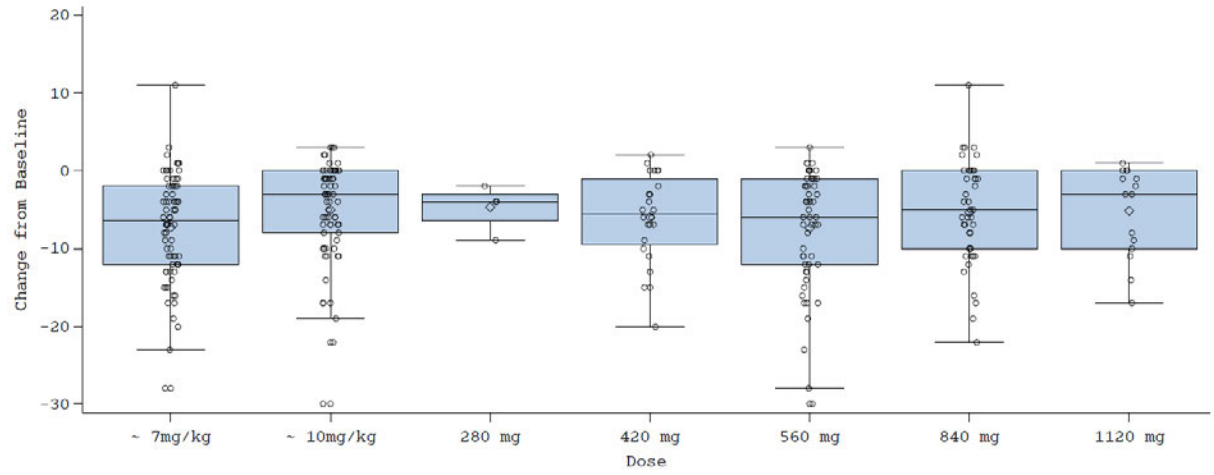


図 3.2-2　投与群別及び投与量別 Day 43 の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量の箱ひげ図–SS（続き）

MG-ADL – Cycle 3



MG-C – Cycle 1



MG-C – Cycle 2

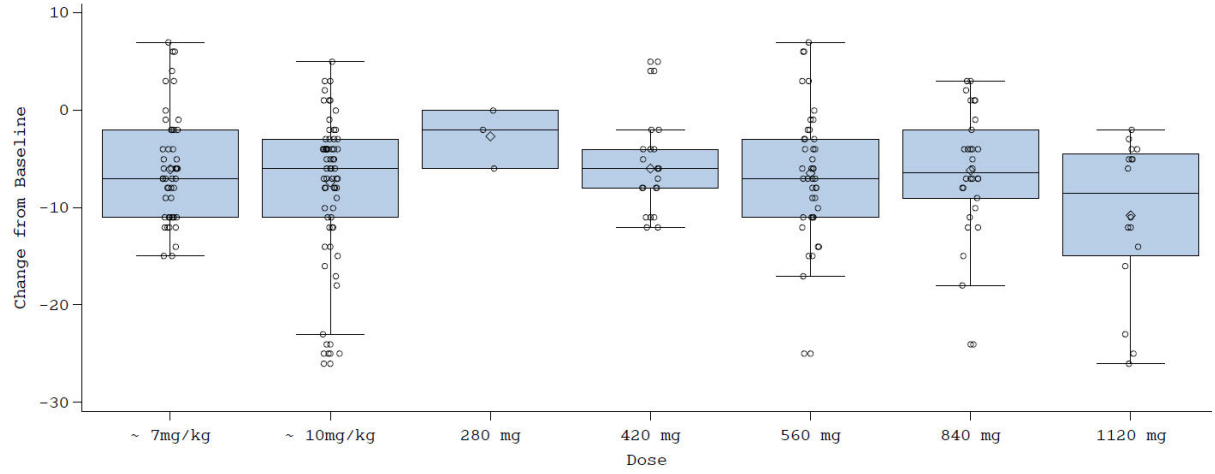
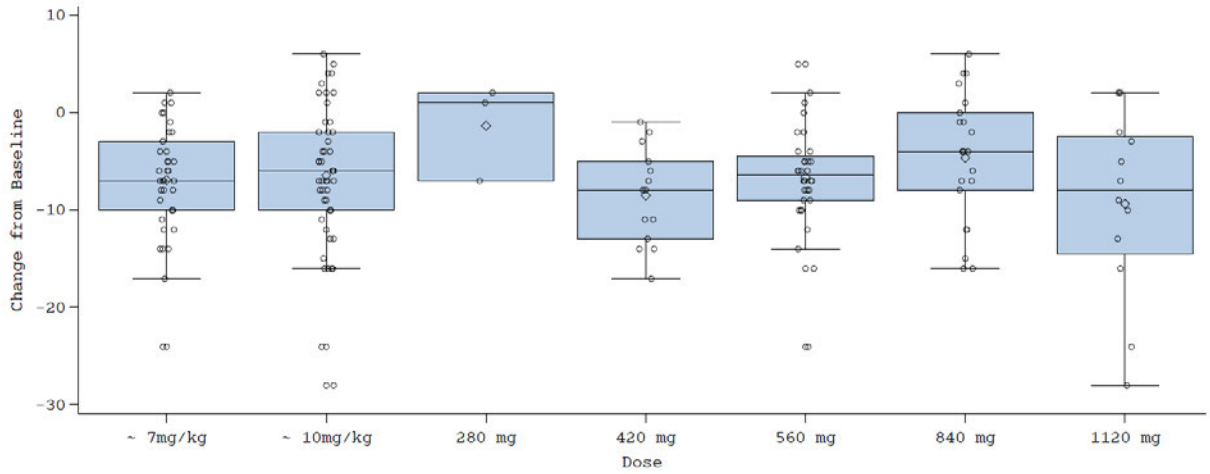
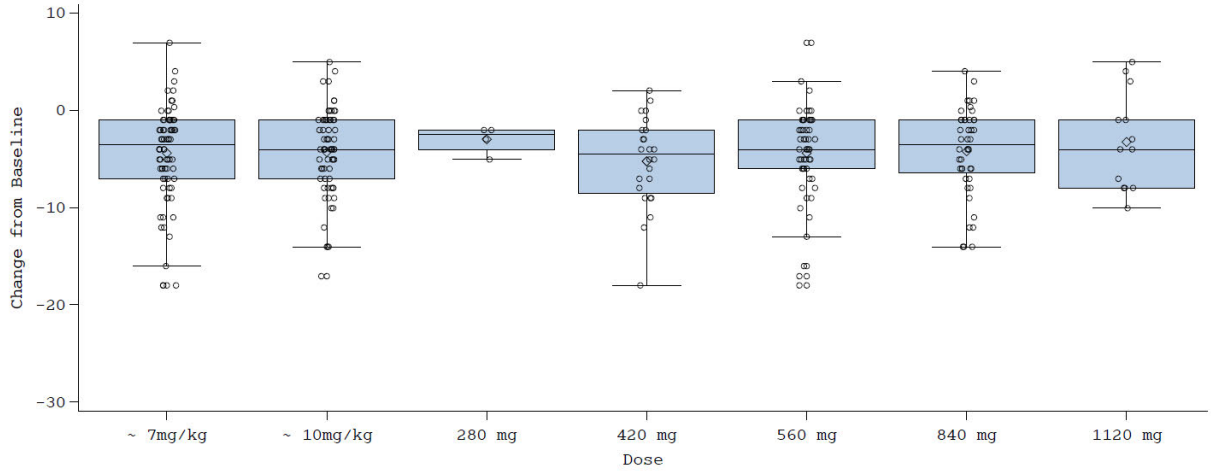


図 3.2-2　投与群別及び投与量別 Day 43 の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量の箱ひげ図–SS（続き）

MG-C – Cycle 3



QMG – Cycle 1



QMG – Cycle 2

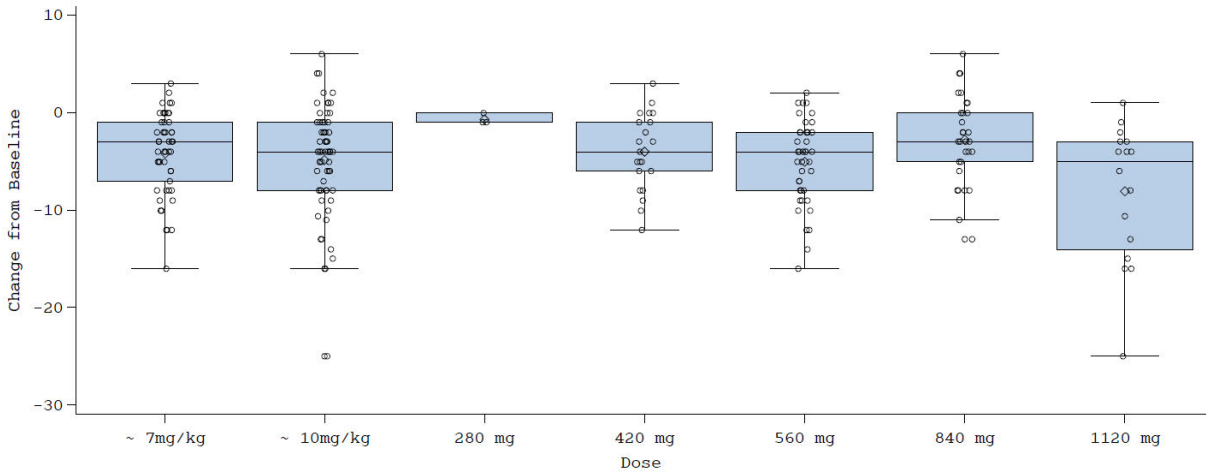
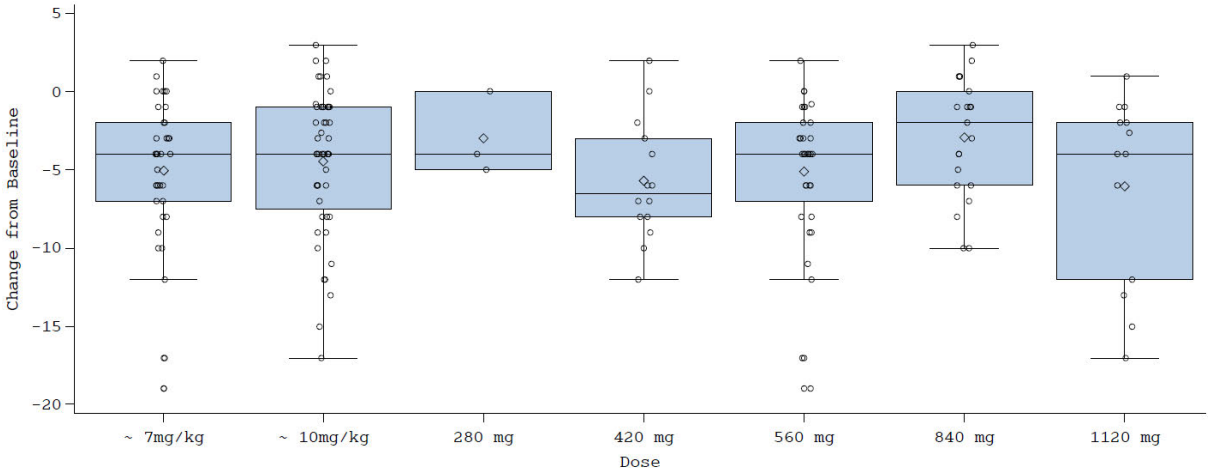


図 3.2-2　投与群別及び投与量別 Day 43 の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量の箱ひげ図–SS（続き）

QMG – Cycle 3



~=equivalent dose; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SS=Safety Set
Note: Percentages were based on the number of study participants with nonmissing data at each visit in the Safety Set.
Note: MG-ADL score ranges from 0 to 24 with a higher score indicating more severe disability.
Note: QMG scores range from 0 to 39 with a higher score indicating more severe disability.
Note: MG-C scores range from 0 to 50, with a higher score indicating more severe disease.
Note: Study participants were grouped according to the actual dose level received within the study cycle.
Source: Figure 1.3.1

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

最初の 3 サイクルにおける投与群及び投与量別 Day 43 の MG-ADL、MG-C 及び QMG レスポンダーの割合を表 3.2-11 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の全投与量（4 例のみの 280mg を除く）で投与群別（7mg/kg 群及び 10mg/kg 群）の結果とおおむね同様であった。

表 3.2-11　最初の 3 サイクルにおける投与群別及び投与量別 Day 43 の MG-ADL、MG-C 及び QMG レスポンダーの割合–SS

	Efficacy measure					
	MG-ADL		MG-C		QMG	
	n	Responder, n (%)	n	Responder, n (%)	n	Responder, n (%)
Cycle 1						
RLZ weight tiered dose						
≈7mg/kg	73	54 (74.0)	72	52 (72.2)	72	43 (59.7)
≈10mg/kg	67	43 (64.2)	67	37 (55.2)	65	41 (63.1)
RLZ administered fixed dose						
280mg	4	4 (100)	4	3 (75.0)	4	2 (50.0)
420mg	24	18 (75.0)	24	17 (70.8)	24	17 (70.8)
560mg	53	34 (64.2)	53	35 (66.0)	52	32 (61.5)
840mg	44	32 (72.7)	43	26 (60.5)	44	25 (56.8)
1120mg	15	9 (60.0)	15	8 (53.3)	13	8 (61.5)
Cycle 2						
RLZ weight tiered dose						
≈7mg/kg	50	33 (66.0)	50	37 (74.0)	49	29 (59.2)
≈10mg/kg	63	43 (68.3)	63	51 (81.0)	62	40 (64.5)
RLZ administered fixed dose						
280mg	3	0	3	1 (33.3)	3	0
420mg	21	16 (76.2)	21	17 (81.0)	21	13 (61.9)
560mg	43	27 (62.8)	43	33 (76.7)	41	27 (65.9)
840mg	30	21 (70.0)	30	22 (73.3)	30	16 (53.3)
1120mg	16	12 (75.0)	16	15 (93.8)	16	13 (81.3)
Cycle 3						
RLZ weight tiered dose						
≈7mg/kg	35	27 (77.1)	35	27 (77.1)	35	25 (71.4)
≈10mg/kg	48	33 (68.8)	47	33 (70.2)	48	28 (58.3)
RLZ administered fixed dose						
280mg	3	1 (33.3)	3	1 (33.3)	3	2 (66.7)
420mg	14	14 (100)	14	12 (85.7)	14	11 (78.6)
560mg	32	23 (71.9)	32	26 (81.3)	32	23 (71.9)
840mg	21	12 (57.1)	21	12 (57.1)	21	10 (47.6)
1120mg	13	10 (76.9)	12	9 (75.0)	13	7 (53.8)

≈=equivalent dose; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; n=number of study participants with data at Day 43; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set
Note: Percentages were based on the number of study participants with nonmissing data at each visit in the Safety 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.
Note: Study participants were grouped according to the actual dose level received within the study cycle.
Source: Table 6.7, Table 6.7.1, Table 6.8.1, and Table 6.9.1

3.2.5　薬物動態

3.2.5.1　血漿中ロザノリキシズマブ濃度

Day 22（サイクル 1）及び Day 43 の血漿中ロザノリキシズマブのトラフ濃度は、ほとんどの被験者で定量下限未満であり、ロザノリキシズマブの作用機序と一致した速やかなクリアランスが示唆された。検体は前回のロザノリキシズマブ投与から 7 日後に採取された。

サイクル 1 の Day 3（MG0007 試験でのロザノリキシズマブ初回投与後 2 日）の血漿中ロザノリキシズマブ濃度は、用量比を上回って上昇した（MG0007 試験 CSR Table 7.1.1）。

3.2.6　薬力学

3.2.6.1　総 IgG 及び IgG サブクラス

最初の 5 サイクルにおける、血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率（SS）を表 3.2-12、投与群及び体重カテゴリ別の血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率（中央値）の推移（SS）を図 3.2-3 に示した。

サイクル 1 で血清中総 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、変化率（中央値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−41.2%、10mg/kg 群で−48.0%であった。治療サイクルの追加により、効果減弱（総 IgG 濃度の低下が不十分）のエビデンスは認められなかった。サイクル 1〜5 の血清中総 IgG 濃度のベースラインからの最大変化率（中央値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群でそれぞれ−68.2%、−67.0%、−65.1%、−64.6%及び−65.3%、10mg/kg 群でそれぞれ−73.5%、−71.8%、−68.1%、−64.4%及び−61.3%であった。

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

表 3.2-12　最初の 5 サイクルにおける血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率−SS

	RLZ ≈7mg/kg (N=79)			RLZ ≈10mg/kg (N=78)			RLZ Total (N=157)		
Percentage change from Baseline result	**Day 43**	**Day 99**	**Max % change from Baseline**	**Day 43**	**Day 99**	**Max % change from Baseline**	**Day 43**	**Day 99**	**Max % change from Baseline**
Cycle 1									
n	67	28	75	63	24	71	130	52	146
Mean	−64.3638	5.6144	−65.4689	−69.2274	1.6422	−71.4524	−66.7208	3.7811	−68.3787
SD	14.8814	27.7964	16.2244	15.4949	13.8826	12.7002	15.3183	22.3598	14.8731
Median	−65.9420	−1.4223	−68.1704	−72.1591	0.3304	−73.4581	−70.3610	−0.5738	−70.7237
Min	−89.926	−24.152	−93.346	−92.575	−26.112	−92.575	−92.575	−26.112	−93.346
Max	−7.660	133.422	16.190	−13.468	43.889	−33.920	−7.660	133.422	16.190
Cycle 2									
n	49	16	53	63	15	65	112	31	118
Mean	−57.6434	−1.6492	−61.2213	−65.6489	8.4953	−70.4770	−62.1465	3.2594	−66.3198
SD	23.9170	11.9100	22.3179	13.2972	25.4107	10.8580	19.0273	19.9702	17.5283
Median	−66.5343	−3.2183	−67.0308	−66.8663	−0.3666	−71.7996	−66.7003	−1.8850	−70.0419
Min	−81.105	−16.489	−82.959	−89.165	−21.670	−89.165	−89.165	−21.670	−89.165
Max	44.601	24.357	44.601	−33.600	83.377	−35.614	44.601	83.377	44.601
Cycle 3									
n	34	4	39	48	3	50	82	7	89
Mean	−51.1377	7.0689	−62.4275	−59.3055	−4.7119	−65.4234	−55.9189	2.0200	−64.1106
SD	30.7300	23.3588	13.9294	17.1295	—	11.9312	23.9035	20.7357	12.8563
Median	−62.2256	7.1380	−65.0879	−62.5165	−13.9746	−68.0741	−62.4699	3.2072	−67.2014
Min	−82.104	−21.337	−82.893	−81.760	−17.055	−84.881	−82.104	−21.337	−84.881
Max	61.724	35.337	−23.537	−14.041	16.894	−35.559	61.724	35.337	−23.537
Cycle 4									
n	29	1	30	35	0	38	64	1	68
Mean	−56.2316	—	−60.2877	−48.1867	—	−57.3308	−51.8320	—	−58.6353
SD	19.7001	—	19.8573	31.4130	—	27.9479	26.8575	—	24.5806
Median	−60.7595	—	−64.5887	−55.3340	—	−64.4368	−58.1967	—	−64.5887
Min	−84.358	−15.330	−88.206	−78.594	—	−81.643	−84.358	−15.330	−88.206
Max	12.903	−15.330	12.903	83.000	—	83.000	83.000	−15.330	83.000

表 3.2-12　最初の 5 サイクルにおける血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率–SS（続き）

	RLZ ≈7mg/kg (N=79)			RLZ ≈10mg/kg (N=78)			RLZ Total (N=157)		
Percentage change from Baseline result	**Day 43**	**Day 99**	**Max % change from Baseline**	**Day 43**	**Day 99**	**Max % change from Baseline**	**Day 43**	**Day 99**	**Max % change from Baseline**
Cycle 5									
n	16	1	20	25	0	26	41	1	46
Mean	−52.7091	—	−62.5978	−48.9568	—	−57.0469	−50.4211	—	−59.4603
SD	19.7847	—	10.7845	25.6545	—	17.2012	23.3477	—	14.8736
Median	−56.5512	—	−65.3453	−58.6957	—	−61.2545	−58.6957	—	−61.5516
Min	−79.417	4.430	−79.417	−82.113	—	−83.433	−82.113	4.430	−83.433
Max	−2.418	4.430	−35.948	19.770	—	−14.758	19.770	4.430	−14.758

≈=equivalent dose; IgG=immunoglobulin G; IMP=investigational medicinal product; max=maximum; min=minimum; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation; SS=Safety Set

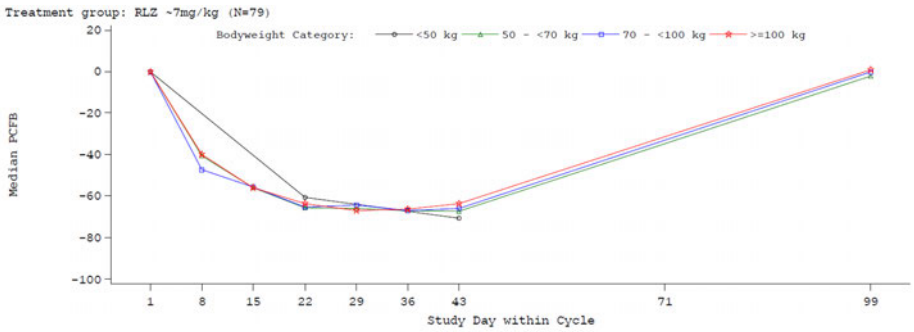
Note: Study participants were grouped according to the actual dose level received within the study cycle.

Note: Baseline values were defined as the last available value prior to or on the same date of first administration of IMP at each cycle (ie, Baseline [Day 1]) value for that cycle.

Source: Table 7.2.4

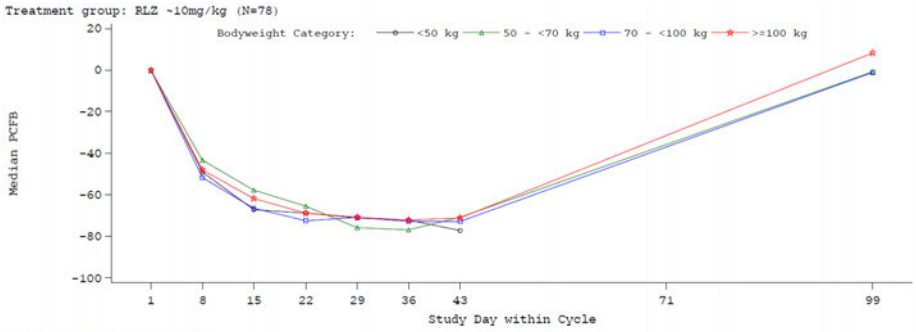
図 3.2-3　最初の 5 サイクルにおける投与群及び体重カテゴリ別血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率（中央値）の推移–SS

Cycle 1



Number of subjects at visit

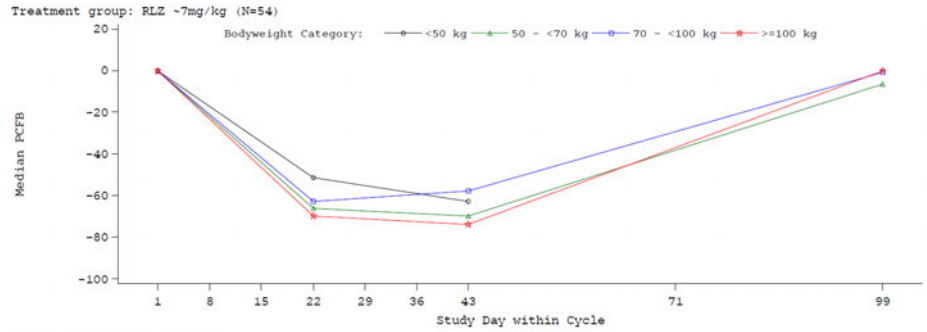
<50 kg	3	1	1	3	1	1	3		2
50 - <70 kg	20	10	11	17	13	13	17		8
70 - <100 kg	34	14	17	29	17	18	29	1	11
>=100 kg	19	11	12	17	12	13	18		7



Number of subjects at visit

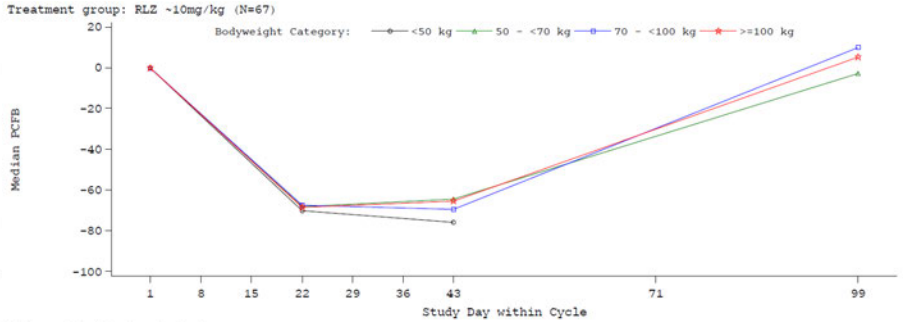
<50 kg	6	4	4	6	4	4	5		1
50 - <70 kg	24	17	19	21	15	12	19	2	8
70 - <100 kg	27	17	17	24	18	18	26	1	11
>=100 kg	15	9	10	13	10	9	13		4

Cycle 2



Number of subjects at visit

<50 kg	3	3	3	2
50 - <70 kg	18	16	15	7
70 - <100 kg	25	22	24	4
>=100 kg	8	7	7	3

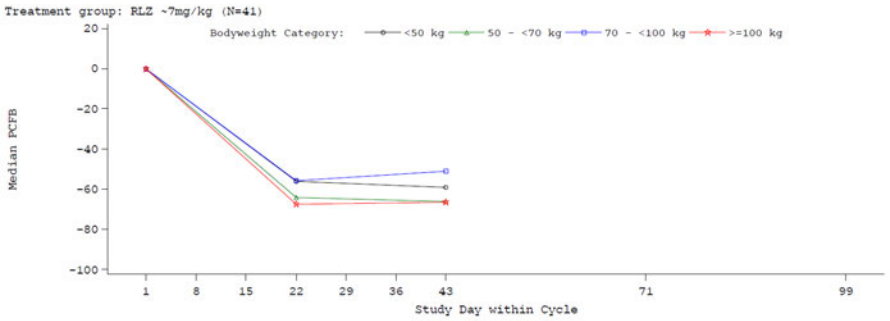


Number of subjects at visit

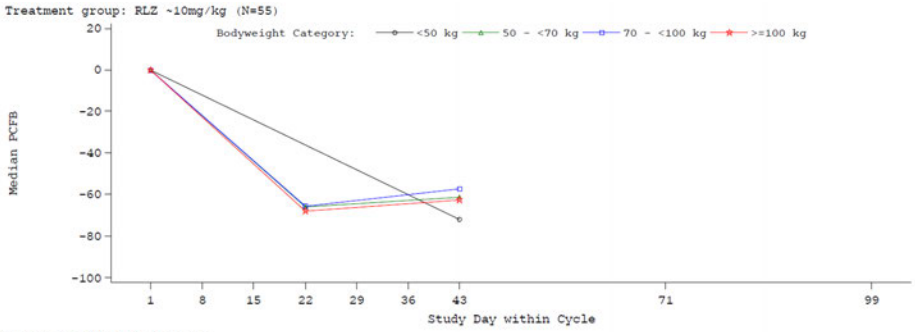
<50 kg	5	5	5	2
50 - <70 kg	20	19	19	4
70 - <100 kg	24	21	23	6
>=100 kg	18	15	16	3

図 3.2-3　最初の 5 サイクルにおける投与群及び体重カテゴリ別血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率（中央値）の推移–SS（続き）

Cycle 3

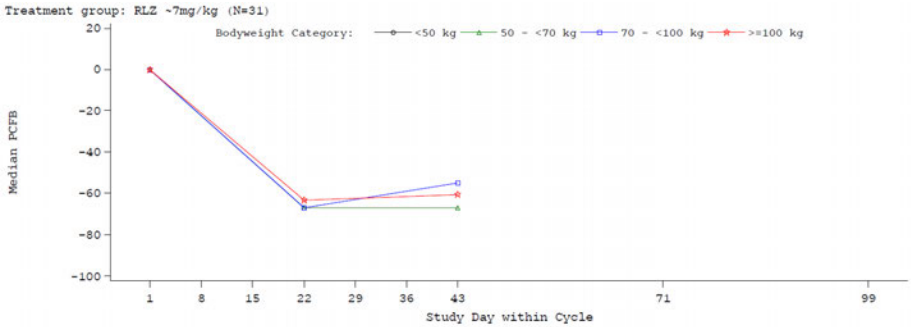


Number of subjects at visit				
<50 kg	3	3	3	
50 - <70 kg	15	13	10	2
70 - <100 kg	19	18	17	2
>=100 kg	4	4	4	

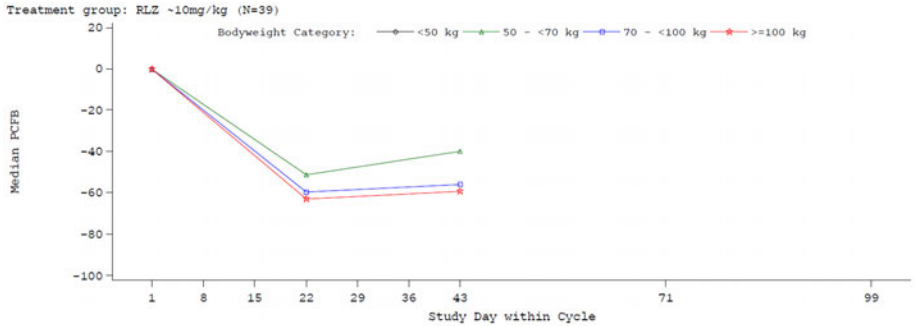


Number of subjects at visit				
<50 kg	4	2	3	
50 - <70 kg	17	13	15	
70 - <100 kg	18	15	17	2
>=100 kg	15	14	13	1

Cycle 4



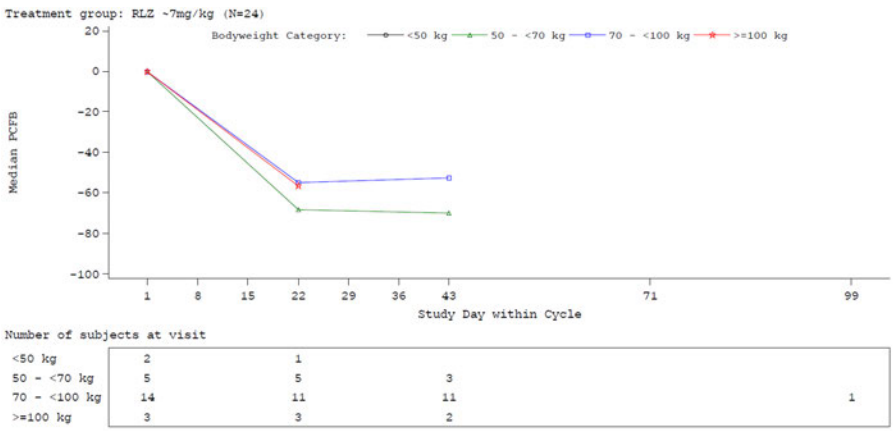
Number of subjects at visit				
<50 kg	2	2	2	
50 - <70 kg	8	7	6	1
70 - <100 kg	16	13	16	
>=100 kg	5	5	5	

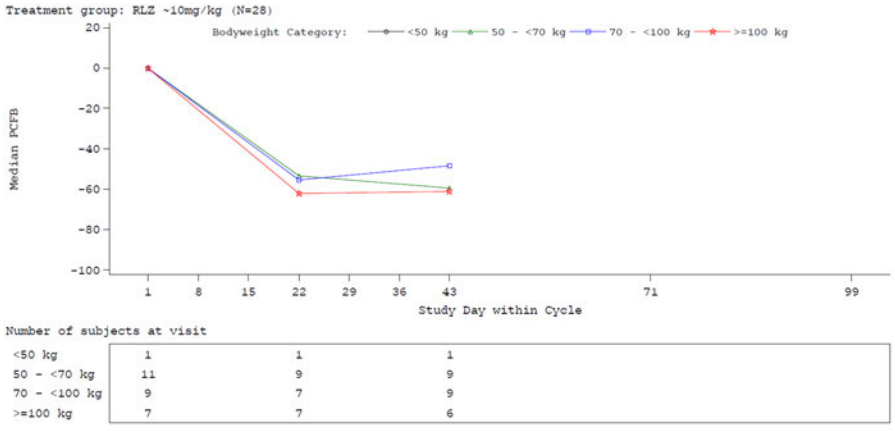


Number of subjects at visit				
<50 kg	1	1	1	
50 - <70 kg	14	13	13	
70 - <100 kg	15	11	13	
>=100 kg	9	8	8	

図 3.2-3　最初の 5 サイクルにおける投与群及び体重カテゴリ別血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率（中央値）の推移–SS（続き）

Cycle 5





~=equivalent dose; IgG=immunoglobulin G; N=total number of study participants in treatment group; PCFB=Percentage Change from Baseline; RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set
Source: Figure 4.1.1

3.2.6.2　血清中 MG 特異的自己抗体

最初の 5 サイクルにおける投与群別の抗アセチルコリン受容体（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）を表 3.2-13 に示した。

血清中総 IgG 濃度と同様に、MG 特異的自己抗体濃度（抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体）は、ベースラインから低下した。サイクル 1～5 の抗 AChR 抗体濃度のベースラインからの最大変化率（中央値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群でそれぞれ−65.7%、−46.2%、−55.2%、−65.7%及び−50.4%、10mg/kg 群でそれぞれ−65.1%、−69.4%、−53.6%、−44.1%及び−25.5%であった。ロザノリキシズマブ両群で、抗 AChR 抗体濃度（中央値）は、Day 43（ロザノリキシズマブ初回投与後 6 週間）までベースラインから 60%超の低下を維持した。

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

表 3.2-13　最初の 5 サイクルにおける投与群別の抗 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）

	Anti-AChR						Anti-MuSK					
	RLZ ≈7mg/kg (N=66)			RLZ ≈10mg/kg (N=66)			RLZ ≈7mg/kg (N=8)			RLZ ≈10mg/kg (N=2)		
Treatment Study Visit/Day	**Day 43**	**Day 99**	**Max % change from Baseline**	**Day 43**	**Day 99**	**Max % change from Baseline**	**Day 43**	**Day 99**	**Max % change from Baseline**	**Day 43**	**Day 99**	**Max % change from Baseline**
Cycle 1												
n	50	14	54	46	13	50	7	1	7	1	1	2
Mean	−30.759	88.695	−32.592	−51.870	−10.784	−51.198	−38.263	—	−38.263	—	—	—
SD	110.568	333.308	101.937	41.606	23.586	40.514	19.541	—	19.541	—	—	—
Median	−68.777	−0.582	−65.662	−67.997	−21.687	−65.070	−40.741	—	−40.741	—	—	—
Min	−100.00	−35.36	−100.00	−100.00	−36.94	−100.00	−64.15	16.35	−64.15	−84.50	−75.63	−84.50
Max	545.67	1242.52	486.61	75.00	40.22	50.00	−17.26	16.35	−17.26	−84.50	−75.63	−58.99
Cycle 2												
n	33	—	34	41	—	41	5	—	5	1	—	1
Mean	−40.652	—	−40.717	−51.491	—	−51.491	−51.701	—	−51.701	—	—	—
SD	41.008	—	40.383	43.083	—	43.083	21.863	—	21.863	—	—	—
Median	−47.120	—	−46.235	−69.442	—	−69.442	−62.815	—	−62.815	—	—	—
Min	−91.69	—	−91.69	−100.00	—	−100.00	−73.69	—	−73.69	−40.91	—	−40.91
Max	116.67	—	116.67	75.00	—	75.00	−28.14	—	−28.14	−40.91	—	−40.91
Cycle 3												
n	18	—	18	32	—	32	2	—	2	1	—	1
Mean	−45.674	—	−45.674	−46.875	—	−46.875	—	—	—	—	—	—
SD	29.624	—	29.624	38.281	—	38.281	—	—	—	—	—	—
Median	−55.172	—	−55.172	−53.642	—	−53.642	—	—	—	—	—	—
Min	−81.02	—	−81.02	−100.00	—	−100.00	−63.01	—	−63.01	−36.84	—	−36.84
Max	28.13	—	28.13	80.00	—	80.00	−58.12	—	−58.12	−36.84	—	−36.84

表 3.2-13　最初の 5 サイクルにおける投与群別の抗 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）（続き）

	Anti-AChR						Anti-MuSK					
	RLZ ≈7mg/kg (N=66)			RLZ ≈10mg/kg (N=66)			RLZ ≈7mg/kg (N=8)			RLZ ≈10mg/kg (N=2)		
Treatment Study Visit/Day	**Day 43**	**Day 99**	**Max % change from Baseline**	**Day 43**	**Day 99**	**Max % change from Baseline**	**Day 43**	**Day 99**	**Max % change from Baseline**	**Day 43**	**Day 99**	**Max % change from Baseline**
Cycle 4												
n	14	—	14	23	—	23	2	—	2	1	—	1
Mean	−46.145	—	−46.145	7.083	—	7.083	—	—	—	—	—	—
SD	39.296	—	39.296	233.010	—	233.010	—	—	—	—	—	—
Median	−65.731	—	−65.731	−44.127	—	−44.127	—	—	—	—	—	—
Min	−90.13	—	−90.13	−100.00	—	−100.00	−57.97	—	−57.97	6.17	—	6.17
Max	11.46	—	11.46	1065.80	—	1065.80	−47.00	—	−47.00	6.17	—	6.17
Cycle 5												
n	8	—	8	14	—	14	1	—	1	0	—	0
Mean	7.507	—	7.507	−24.025	—	−24.025	—	—	—	—	—	—
SD	170.971	—	170.971	44.116	—	44.116	—	—	—	—	—	—
Median	−50.433	—	−50.433	−25.541	—	−25.541	—	—	—	—	—	—
Min	−82.80	—	−82.80	−86.67	—	−86.67	−51.93	—	−51.93	—	—	—
Max	424.67	—	424.67	36.49	—	36.49	−51.93	—	−51.93	—	—	—

≈=equivalent dose; AChR=acetylcholine receptor; IMP=investigational medicinal product; max=maximum; MuSK=muscle-specific receptor tyrosine kinase; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation; SS=Safety Set

Note: Study participants were grouped according to the actual dose level received within the study cycle.

Note: Baseline values were defined as the last available value prior to or on the same date of first administration of IMP at each cycle (ie, Baseline [Day 1]) value for that cycle.

Source: Table 7.2.2

3.2.6.3　薬力学評価項目及び有効性評価項目の経時推移

最初の 2 サイクルにおける、抗 AChR 抗体濃度及び総 IgG 濃度のベースラインからの変化率（中央値）並びに MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量（SS）を図 3.2-4 に示した（先行試験である MG0003 試験でベースライン時に抗 AChR 抗体陽性の被験者を対象とした）。

ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群のいずれも、すべての治療サイクルを通して、血清中総 IgG 濃度、抗 AChR 抗体濃度並びに MG-ADL、MG-C 及び QMG の有効性スコアで Day 43 まで一貫した時間プロファイルを示した。

図 3.2-4　最初の 2 サイクルにおける抗 AChR 抗体濃度及び総 IgG 濃度のベースラインからの変化率（中央値）並びに MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移–SS（MG0003 試験でベースライン時に抗 AChR 抗体陽性の被験者）

Cycle 1

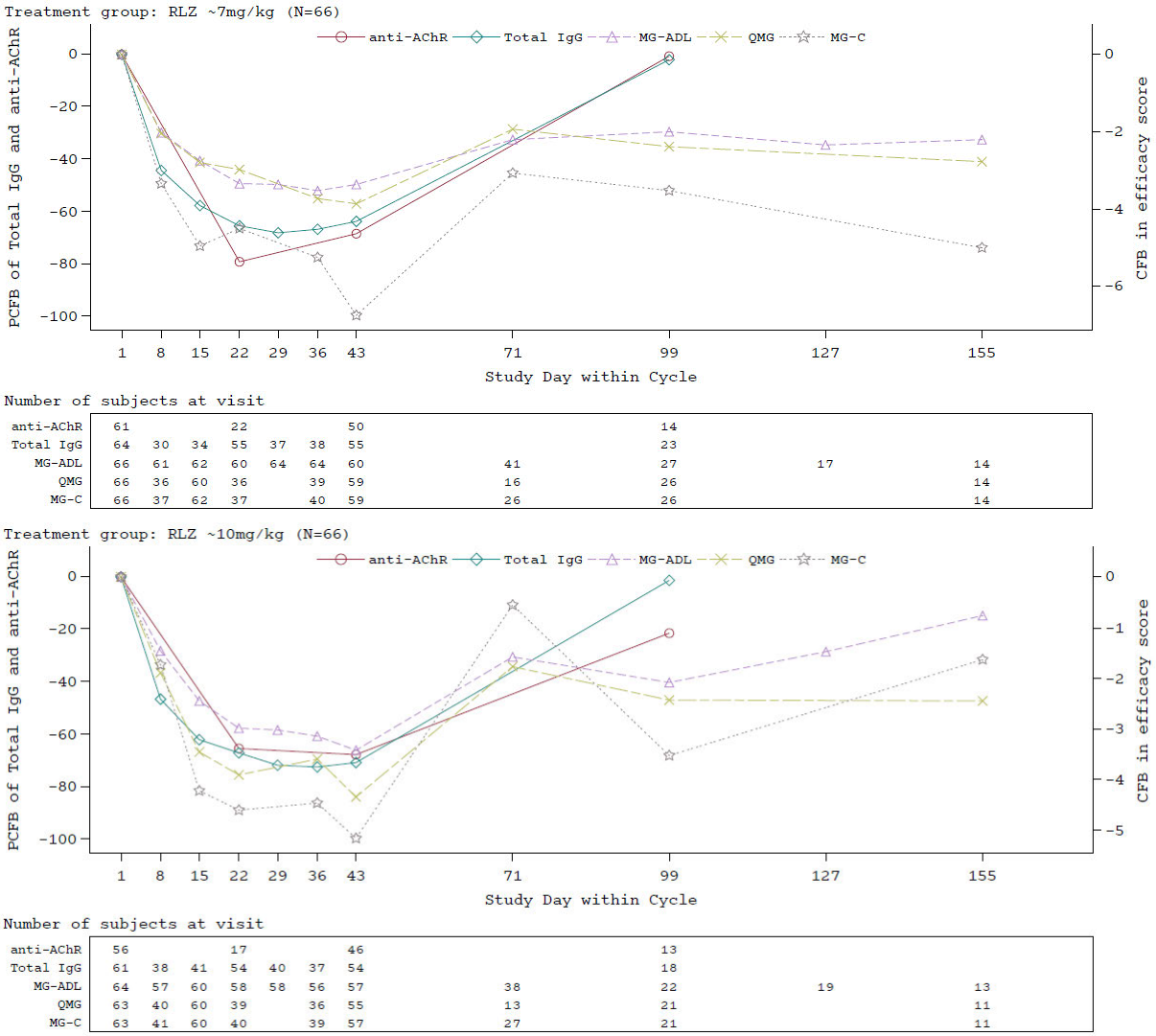
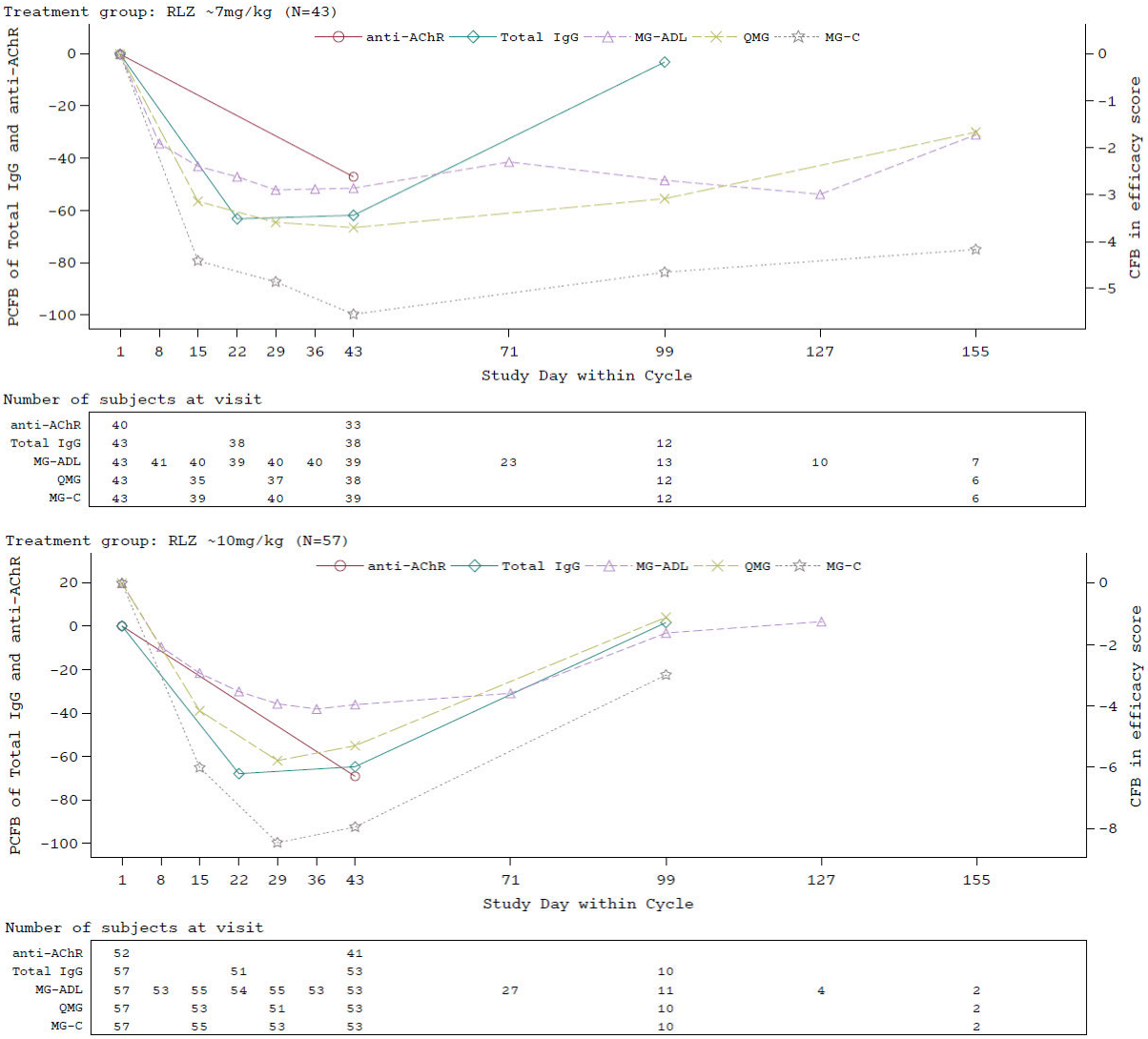


図 3.2-4　最初の 2 サイクルにおける抗 AChR 抗体濃度及び総 IgG 濃度のベースラインからの変化率（中央値）並びに MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移–SS（MG0003 試験でベースライン時に抗 AChR 抗体陽性の被験者）（続き）

Cycle 2



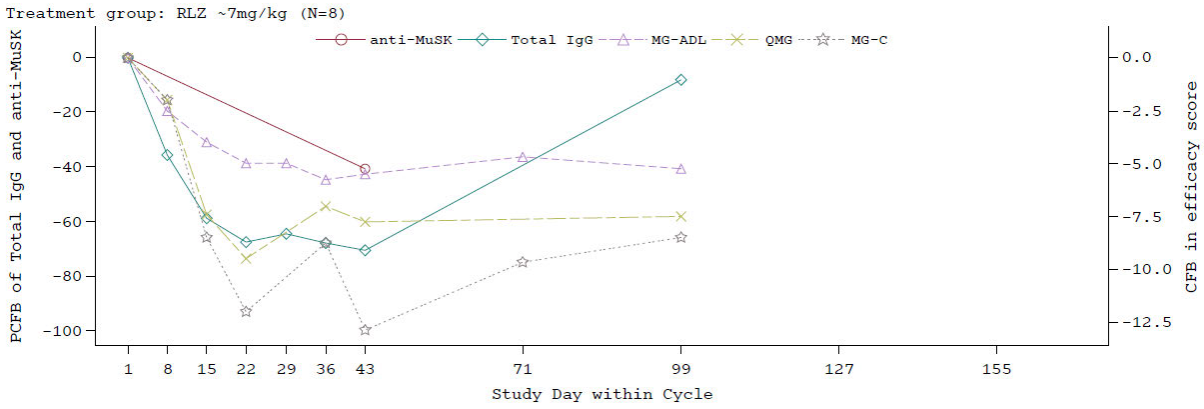
~=equivalent dose; AChR=acetylcholine receptor; CFB=Change from Baseline; IgG=Immunoglobulin G; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; N=total number of study participants in treatment group; PCFB=Percentage Change from Baseline; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set
Note: Data shown in the figures are based on median values for anti-AChR and IgG, and mean values for MG-ADL, QMG, and MG-C.
Source: Figure 3.1.3

最初の 2 サイクルにおける、抗 MuSK 抗体濃度及び総 IgG 濃度のベースラインからの変化率（中央値）並びに MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量（SS）を図 3.2-5 に示した（先行試験である MG0003 試験でベースライン時に抗 MuSK 抗体陽性の被験者を対象とした）。

ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群では、サイクル 1 及び 2（抗 MuSK 抗体の評価可能な中央値データを有するサイクル）の評価可能なデータにおいて、血清中総 IgG 濃度、抗 MuSK 抗体濃度並びに MG-ADL、MG-C 及び QMG の有効性スコアで一貫した時間プロファイルを示した。

図 3.2-5　最初の 2 サイクルにおける抗 MuSK 抗体濃度及び総 IgG 濃度のベースラインからの変化率（中央値）並びに MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移–SS（MG0003 試験でベースライン時に抗 MuSK 抗体陽性の被験者）

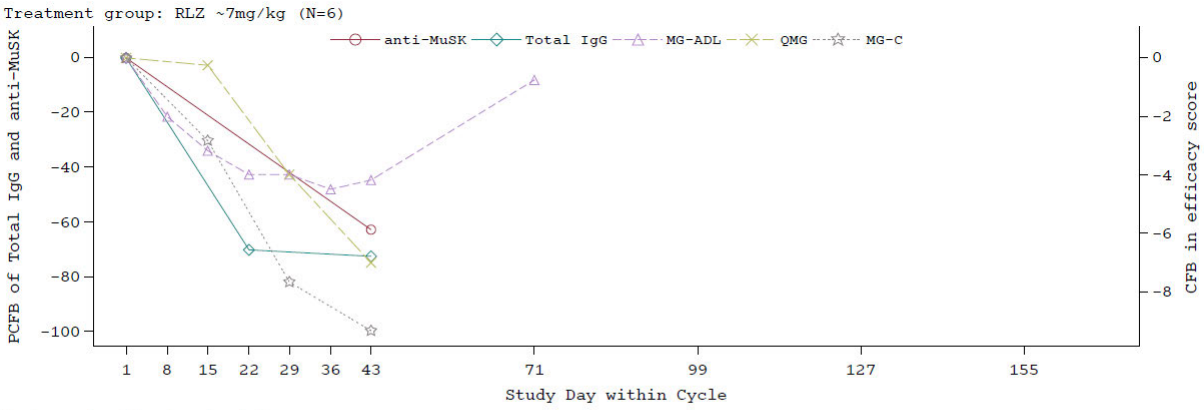
Cycle 1



Number of subjects at visit

anti-MuSK	7			1			7		1		
Total IgG	8	3	4	7	3	4	8		4		
MG-ADL	8	8	8	8	8	8	8	6	4	0	0
QMG	8	4	7	4		4	8	1	4		0
MG-C	8	4	8	4		4	8	3	4		0

Cycle 2



Number of subjects at visit

anti-MuSK	5						5				
Total IgG	6			6			6		2		
MG-ADL	6	6	6	6	6	6	6	4	2	0	0
QMG	6		4		4		6		2		0
MG-C	6		6		6		6		2		0

~=equivalent dose; CFB=Change from Baseline; IgG=Immunoglobulin G; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite; MuSK=muscle-specific receptor tyrosine kinase; N=total number of study participants in treatment group; PCFB=Percentage Change from Baseline; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set

Note: Data shown in the figures are based on median values for anti-MuSK and for IgG, and mean values for MG-ADL, QMG, and MG-C.

Source: Figure 3.1.2

3.2.6.4　固定用量解析での薬力学の結果

3.2.6.4.1　投与量別の総 IgG

最初の 5 サイクルにおける投与量別総 IgG 濃度の Day 43 までのベースラインからの最大変化率（中央値）（SS）を表 3.2-14 に示した。

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、ロザノリキシズマブの固定用量間（280、420、560、840 及び 1120mg）でおおむね同程度であり、すべての治療サイクルを通して一貫していた。

表 3.2-14　最初の 5 サイクルにおける投与量別総 IgG 濃度の Day 43 までのベースラインからの最大変化率（中央値）–SS

	Median maximum percentage change from Baseline [n]				
	RLZ 280mg N1=4 N2=3 N3=3 N4=2 N5=2	**RLZ 420mg N1=26 N2=23 N3=19 N4=9 N5=6**	**RLZ 560mg N1=62 N2=45 N3=36 N4=30 N5=25**	**RLZ 840mg N1=48 N2=32 N3=23 N4=20 N5=12**	**RLZ 1120mg N1=17 N2=18 N3=15 N4=9 N5=7**
Cycle 1	−70.79 [3]	−69.68 [25]	−68.17 [57]	−73.33 [46]	−72.00 [14]
Cycle 2	−62.78 [3]	−71.19 [23]	−64.99 [44]	−73.30 [30]	−69.88 [17]
Cycle 3	−58.95 [3]	−68.93 [16]	−62.23 [34]	−68.80 [22]	−72.42 [14]
Cycle 4	— [2]	−67.68 [8]	−59.71 [30]	−65.07 [19]	−71.45 [9]
Cycle 5	— [1]	−72.08 [6]	−59.62 [20]	−59.04 [12]	−63.42 [7]

IgG=immunoglobulin G; IMP=investigational medicinal product; n=number of study participants; Ni=number of study participants in respective cycle (i=1, 2 etc.); RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set
Note: Study participants were grouped according to the actual dose level received within the study cycle.
Note: Baseline values were defined as the last available value prior to or on the same date of first administration of IMP at each cycle (ie, Baseline [Day 1]) value for that cycle.
Source: Table 7.2.4.1

3.2.7　免疫学的評価

3.2.7.1　抗薬物抗体

サイクル別の全ロザノリキシズマブ群の ADA 発現状況（SS）を表 3.2-15 に示した。

中間報告のデータカットオフ時点までの個々の被験者の最終来院までに、ロザノリキシズマブ両群で 69 例（46.3%）に治験薬投与後のロザノリキシズマブに対する ADA が発現した（治験薬投与後に増加した ADA 陽性被験者 1 例を除き、全例がロザノリキシズマブ誘発性の ADA 陽性であった）。このうち 48 例（32.2%）が中和抗体（NAb）陽性であった。ADA 未確定の被験者はいなかった。

各治療サイクルの Day 43 までに治験薬投与後の ADA 陽性被験者の割合は、サイクル数が増加するにつれて上昇した（サイクル 1～5 で 33.1%、38.5%、42.1%、55.2%及び 69.2%）。各治療サイクルの Day 43 までに NAb 陽性被験者の割合もサイクル数が増加するにつれて上昇した（サイクル 1～5 で 22.6%、29.7%、38.6%、44.8%及び 46.2%）。

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

表 3.2-15　サイクル別の全ロザノリキシズマブ群の ADA 発現状況−SS

ADA participant category	RLZ Total N=157 n/Nsub (%)					
	Baseline up to Cycle 1 Day 43	Baseline up to Cycle 2 Day 43	Baseline up to Cycle 3 Day 43	Baseline up to Cycle 4 Day 43	Baseline up to Cycle 5 Day 43	Baseline up to last visit
Individual participant category						
ADA-NEG [a]	89/133 (66.9)	56/91 (61.5)	33/57 (57.9)	13/29 (44.8)	4/13 (30.8)	80/149 (53.7)
Inconclusive [b]	0/133	0/91	0/57	0/29	0/13	0/149
TI-POS [c]	44/133 (33.1)	35/91 (38.5)	24/57 (42.1)	16/29 (55.2)	9/13 (69.2)	68/149 (45.6)
TB-POS [d]	0/133	0/91	0/57	0/29	0/13	1/149 (0.7)
TR-POS [e]	0/133	0/91	0/57	0/29	0/13	0/149
TU-POS [f]	0/133	0/91	0/57	0/29	0/13	0/149
Combined participant category						
TE-POS [g]	44/133 (33.1)	35/91 (38.5)	24/57 (42.1)	16/29 (55.2)	9/13 (69.2)	69/149 (46.3)
Non-TE-POS [h]	0/133	0/91	0/57	0/29	0/13	0/149
TE-POS, NAb-POS [i]	30/133 (22.6)	27/91 (29.7)	22/57 (38.6)	13/29 (44.8)	6/13 (46.2)	48/149 (32.2)
TE-POS, NAb-NEG [j]	14/133 (10.5)	8/91 (8.8)	2/57 (3.5)	3/29 (10.3)	3/13 (23.1)	21/149 (14.1)
Non-TE-POS, NAb-POS [k]	0/133	0/91	0/57	0/29	0/13	0/149
Non-TE-POS, NAb-NEG [l]	0/133	0/91	0/57	0/29	0/13	0/149

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 were calculated based on Nsub.

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 some postbaseline samples were missing or inconclusive, 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 [MSR=1.36]).

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 were defined within the validation of the assay, ie, MSR of the assay [MSR=1.36]).

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 positive (category 8) and had no NAb positive samples.
Source: Table 7.3.2

3.2.7.1.1　抗薬物抗体が薬力学及び有効性に及ぼす影響

サイクルを通して、ADA 陰性被験者と比較して治験薬投与後の ADA 陽性、NAb 陽性被験者で総 IgG 濃度の最大低下率が小さい傾向が認められた。個々の治験薬投与後の ADA 陽性被験者の IgG 濃度時間プロファイルより、ADA が検出された時点又はその後の IgG に対する効果の減弱又はリバウンドのエビデンスは認められなかった。

ADA 陰性被験者と比較して治験薬投与後の ADA 陽性、NAb 陽性被験者でサイクル 1、2 及び 3 における Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量が小さくなる一貫した傾向は認められなかった。ADA 又は NAb 抗体価が高くなるにつれ、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化（低下）量が小さくなるエビデンスは認められなかった（MG0007 試験 CSR Table 7.2.5、Table 7.3.1、Figure 2.1.3）。

3.2.7.1.2　抗薬物抗体が安全性に及ぼす影響

TEAE の発現率は、治験薬投与後の ADA 陰性被験者と比較して ADA 陽性被験者で低いか同程度であった。治験薬投与後の ADA 陰性被験者と比較して陽性被験者で認められた TEAE（多く認められた頭痛、下痢、悪心、COVID-19、発熱及び血中免疫グロブリン G 減少を含む）に明らかな傾向は認められなかった（MG0007 試験 CSR Table 8.1.1.2、Table 8.1.6）。

3.2.7.2　血清中 Ig（IgA、IgE 及び IgM）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（MG0007 試験 CSR Table 7.4.1、Table 7.4.2）。

3.2.8　安全性

3.2.8.1　曝露状況

SS に含まれた全 157 例が合計 545 サイクルのロザノリキシズマブ治療サイクルを受け、被験者当たりの治療サイクル数の中央値は、3.0（範囲：1～8）であった（MG0007 試験 CSR Table 5.1.2）。

3.2.8.2　有害事象

本試験では、MedDRA version 24.0 を用いて AE を集計した。

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

3.2.8.2.1　有害事象発現例数の概要

TEAE の発現例数の概要（SS）を表 3.2-16 に示した。

全被験者のうち 133 例（84.7%）に 1052 件の TEAE が認められた。TEAE、重篤な TEAE、治験薬と関連ありと判断された TEAE（治験責任医師の評価）、高度の TEAE、試験中止及び治験薬の

投与中止に至った TEAE の発現件数は、ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群と比較して 7mg/kg 群で少なかった。

本試験期間中、死亡が 3 例（1.9%）に認められ、いずれも治験責任医師によりロザノリキシズマブと関連なしと判断された。

表 3.2-16　有害事象発現例数の概要–SS

Category	RLZ ≈7mg/kg N=98 n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg N=96 n (%) [#]	RLZ Total N=157 n (%) [#]
Any TEAEs	68 (69.4) [415]	86 (89.6) [637]	133 (84.7) [1052]
Serious TEAEs	9 (9.2) [13]	22 (22.9) [28]	30 (19.1) [41]
Study participant discontinuation from study due to TEAEs	6 (6.1) [9]	16 (16.7) [16]	22 (14.0) [25]
Permanent discontinuation of IMP due to TEAEs	6 (6.1) [9]	15 (15.6) [15]	21 (13.4) [24]
Temporary discontinuation of IMP due to TEAEs	14 (14.3) [24]	14 (14.6) [32]	25 (15.9) [56]
TEAEs requiring dose change	0	1 (1.0) [1]	1 (0.6) [1]
Treatment-related TEAEs [a]	33 (33.7) [155]	57 (59.4) [288]	79 (50.3) [443]
Severe TEAEs [b]	9 (9.2) [17]	26 (27.1) [39]	34 (21.7) [56]
All deaths (AEs leading to death)	1 (1.0) [1]	2 (2.1) [2]	3 (1.9) [3]
Deaths (TEAEs leading to death)	1 (1.0) [1]	2 (2.1) [2]	3 (1.9) [3]

≈=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 study participants reporting at least 1 TEAE in that category; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

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

Note: Study participants who switched doses may be counted in both RLZ doses.

a Based on Investigator assessment

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

Source: Table 8.1.1

3.2.8.2.2　比較的よくみられる有害事象

直近の投与量別のいずれかの投与群で 5%以上に発現した TEAE（SS）を SOC 及び PT 別に表 3.2-17 に示した。

ロザノリキシズマブ両群で最も多く認められた TEAE は頭痛で、7mg/kg 群で 31 例（31.6%）、10mg/kg 群で 36 例（37.5%）であった。また、その他のいずれかの投与群で 10%超に認められた TEAE は、下痢［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 15 例（15.3%）及び 10mg/kg 群 22 例（22.9%）、以下同順］、COVID-19［10 例（10.2%）及び 14 例（14.6%）］、血中免疫グロブリン G 減少［6 例（6.1%）及び 14 例（14.6%）］、悪心［8 例（8.2%）及び 13 例（13.5%）］並びに発熱［7 例（7.1%）及び 12 例（12.5%）］であった。

表 3.2-17　直近の投与量別の SOC 及び PT 別の有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）−SS

MedDRA (version 24.0) SOC PT	RLZ ≈7mg/kg N=98 n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg N=96 n (%) [#]	RLZ Total N=157 n (%) [#]
Any TEAE	68 (69.4) [415]	86 (89.6) [637]	133 (84.7) [1052]
胃腸障害	24 (24.5) [65]	40 (41.7) [103]	56 (35.7) [168]
下痢	15 (15.3) [29]	22 (22.9) [34]	34 (21.7) [63]
悪心	8 (8.2) [14]	13 (13.5) [18]	18 (11.5) [32]
腹痛	8 (8.2) [8]	5 (5.2) [8]	13 (8.3) [16]
嘔吐	2 (2.0) [3]	6 (6.3) [6]	7 (4.5) [9]
上腹部痛	1 (1.0) [1]	5 (5.2) [7]	5 (3.2) [8]
一般・全身障害および投与部位の状態	27 (27.6) [58]	34 (35.4) [62]	53 (33.8) [120]
発熱	7 (7.1) [14]	12 (12.5) [16]	17 (10.8) [30]
末梢性浮腫	2 (2.0) [3]	7 (7.3) [8]	9 (5.7) [11]
疲労	5 (5.1) [6]	2 (2.1) [2]	7 (4.5) [8]
インフルエンザ様疾患	1 (1.0) [1]	5 (5.2) [5]	6 (3.8) [6]
感染症および寄生虫症	34 (34.7) [62]	37 (38.5) [71]	64 (40.8) [133]
ＣＯＶＩＤ－１９	10 (10.2) [11]	14 (14.6) [15]	24 (15.3) [26]
上気道感染	3 (3.1) [5]	7 (7.3) [10]	10 (6.4) [15]
上咽頭炎	5 (5.1) [9]	4 (4.2) [4]	9 (5.7) [13]
口腔ヘルペス	1 (1.0) [1]	5 (5.2) [7]	6 (3.8) [8]
傷害、中毒および処置合併症	9 (9.2) [13]	14 (14.6) [19]	21 (13.4) [32]
転倒	3 (3.1) [3]	5 (5.2) [6]	7 (4.5) [9]
臨床検査	12 (12.2) [21]	28 (29.2) [57]	40 (25.5) [78]
血中免疫グロブリンG減少	6 (6.1) [12]	14 (14.6) [21]	20 (12.7) [33]
リンパ球数減少	2 (2.0) [3]	5 (5.2) [5]	7 (4.5) [8]
筋骨格系および結合組織障害	18 (18.4) [26]	23 (24.0) [38]	38 (24.2) [64]
関節痛	5 (5.1) [6]	8 (8.3) [9]	13 (8.3) [15]
神経系障害	36 (36.7) [76]	50 (52.1) [172]	79 (50.3) [248]
頭痛	31 (31.6) [59]	36 (37.5) [132]	60 (38.2) [191]
重症筋無力症	4 (4.1) [6]	8 (8.3) [10]	12 (7.6) [16]
浮動性めまい	1 (1.0) [1]	8 (8.3) [8]	9 (5.7) [9]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (12.2) [17]	16 (16.7) [21]	27 (17.2) [38]
口腔咽頭痛	3 (3.1) [3]	5 (5.2) [7]	7 (4.5) [10]
血管障害	1 (1.0) [1]	13 (13.5) [17]	14 (8.9) [18]
高血圧	0	7 (7.3) [9]	7 (4.5) [9]

≈=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

Note: Study participants who switched doses may be counted in both RLZ doses.

Source: Table 8.1.2

3.2.8.2.3　サイクル別の比較的よくみられる有害事象

サイクル別のいずれかのサイクルで 5%以上に発現した TEAE（SS）を PT 別に表 3.2-18 に示した。

すべての治療サイクルで最も多く認められた TEAE は頭痛であった。いずれの TEAE もサイクルごとの発現傾向に明らかな変化は認められなかった。

表 3.2-18　サイクル別の PT 別の有害事象（いずれかのサイクルで発現率 5%以上）−SS

MedDRA (version 24.0) PT	Cycle 1 RLZ Total N=157 n (%) [#]	Cycle 2 RLZ Total N=121 n (%) [#]	Cycle 3 RLZ Total N=96 n (%) [#]	Cycle 4 RLZ Total N=70 n (%) [#]	Cycle 5 RLZ Total N=52 n (%) [#]	Cycle 6 RLZ Total N=32 n (%) [#]
Any TEAE	111 (70.7) [346]	73 (60.3) [224]	57 (59.4) [175]	48 (68.6) [146]	35 (67.3) [99]	21 (65.6) [48]
頭痛	39 (24.8) [71]	26 (21.5) [45]	11 (11.5) [21]	14 (20.0) [28]	12 (23.1) [15]	5 (15.6) [8]
下痢	18 (11.5) [23]	8 (6.6) [12]	5 (5.2) [5]	9 (12.9) [14]	6 (11.5) [8]	1 (3.1) [1]
発熱	10 (6.4) [11]	3 (2.5) [3]	5 (5.2) [6]	3 (4.3) [6]	3 (5.8) [4]	0
ＣＯＶＩＤ－１９	8 (5.1) [9]	8 (6.6) [8]	3 (3.1) [4]	3 (4.3) [3]	2 (3.8) [2]	0
悪心	8 (5.1) [9]	8 (6.6) [10]	3 (3.1) [3]	5 (7.1) [8]	1 (1.9) [1]	0
血中免疫グロブリンG減少	8 (5.1) [8]	5 (4.1) [6]	5 (5.2) [6]	8 (11.4) [8]	2 (3.8) [2]	3 (9.4) [3]
関節痛	5 (3.2) [5]	1 (0.8) [1]	5 (5.2) [5]	2 (2.9) [2]	1 (1.9) [1]	1 (3.1) [1]
上気道感染	3 (1.9) [3]	1 (0.8) [2]	2 (2.1) [2]	3 (4.3) [4]	2 (3.8) [2]	2 (6.3) [2]
嘔吐	1 (0.6) [1]	3 (2.5) [3]	1 (1.0) [1]	0	2 (3.8) [2]	2 (6.3) [2]
リンパ球数減少	0	1 (0.8) [1]	4 (4.2) [4]	0	1 (1.9) [1]	2 (6.3) [2]

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

Source: Table 8.1.7

3.2.8.2.4　治験薬と関連ありと判断された有害事象

直近の投与量別の全ロザノリキシズマブ群で 3 例以上に発現した、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE（SS）を SOC 及び PT 別に表 3.2-19 に示した。

ロザノリキシズマブ両群で最も多く認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE は頭痛で、7mg/kg 群で 19 例（19.4%）、10mg/kg 群で 30 例（31.3%）であった。また、その他のいずれかの投与群で 10%超に認められ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 11 例（11.2%）及び 10mg/kg 群 17 例（17.7%）、以下同順］、血中免疫グロブリン G 減少［6 例（6.1%）及び 14 例（14.6%）］並びに発熱［3 例（3.1%）及び 10 例（10.4%）］であった。

表 3.2-19　直近の投与量別の SOC 及び PT 別の治験薬と関連ありと判断された有害事象（全ロザノリキシズマブ群で発現例数 3 例以上）−SS

MedDRA (version 24.0) SOC PT	RLZ ≈7mg/kg N=98 n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg N=96 n (%) [#]	RLZ Total N=157 n (%) [#]
Any related TEAE	33 (33.7) [155]	57 (59.4) [288]	79 (50.3) [443]
胃腸障害	16 (16.3) [45]	23 (24.0) [60]	33 (21.0) [105]
下痢	11 (11.2) [23]	17 (17.7) [28]	26 (16.6) [51]
悪心	6 (6.1) [12]	5 (5.2) [9]	9 (5.7) [21]
腹痛	4 (4.1) [4]	3 (3.1) [6]	7 (4.5) [10]
上腹部痛	1 (1.0) [1]	3 (3.1) [4]	3 (1.9) [5]
嘔吐	2 (2.0) [3]	3 (3.1) [3]	4 (2.5) [6]
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (10.2) [27]	25 (26.0) [40]	32 (20.4) [67]
発熱	3 (3.1) [7]	10 (10.4) [12]	12 (7.6) [19]
無力症	1 (1.0) [1]	3 (3.1) [3]	4 (2.5) [4]
注射部位紅斑	1 (1.0) [1]	2 (2.1) [9]	3 (1.9) [10]
末梢性浮腫	0	4 (4.2) [5]	4 (2.5) [5]
インフルエンザ様疾患	0	3 (3.1) [3]	3 (1.9) [3]
感染症および寄生虫症	3 (3.1) [4]	10 (10.4) [12]	13 (8.3) [16]
口腔ヘルペス	1 (1.0) [1]	4 (4.2) [5]	5 (3.2) [6]
臨床検査	6 (6.1) [12]	18 (18.8) [33]	24 (15.3) [45]
血中免疫グロブリンG減少	6 (6.1) [12]	14 (14.6) [21]	20 (12.7) [33]
リンパ球数減少	0	3 (3.1) [3]	3 (1.9) [3]
代謝および栄養障害	4 (4.1) [5]	5 (5.2) [5]	7 (4.5) [10]
食欲減退	2 (2.0) [3]	2 (2.1) [2]	3 (1.9) [5]
神経系障害	19 (19.4) [42]	31 (32.3) [103]	46 (29.3) [145]
頭痛	19 (19.4) [39]	30 (31.3) [101]	45 (28.7) [140]
皮膚および皮下組織障害	4 (4.1) [12]	5 (5.2) [8]	9 (5.7) [20]
発疹	2 (2.0) [5]	2 (2.1) [3]	4 (2.5) [8]

≈=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

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

Note: Study participants who switched doses may be counted in both RLZ doses.

Source: Table 8.1.5

3.2.8.2.5　重症度別の有害事象

ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた高度の TEAE は、重症筋無力症［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 3 例（3.1%）及び 10mg/kg 群 5 例（5.2%）、以下同順］、血中免疫グロブリン G 減少［1 例（1.0%）及び 3 例（3.1%）］、重症筋無力症クリーゼ［0 例及び 4 例（4.2%）］並びに COVID-19［0 例及び 2 例（2.1%）］であった（MG0007 試験 CSR Table 8.1.4）。

3.2.8.2.6　死亡

死亡及び死亡に至った TEAE の詳細は 3.2.10.1 項に示した。

本試験期間中、3 例に 3 件の死亡に至った TEAE が認められ、COVID-19 及び COVID-19 肺炎が各 1 件（いずれもロザノリキシズマブ 10mg/kg 群でワクチン未接種の被験者）、肺炎が 1 件（7mg/kg 群）であった。いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された（MG0007 試験 CSR Table 8.1.10、Table 8.1.11）。

3.2.8.2.7　重篤な有害事象

直近の投与量別の重篤な TEAE（SS）を表 3.2-20 に示した。重篤な TEAE の詳細は 3.2.10.2 項に示した。

重篤な TEAE は全被験者のうち 30 例（19.1%）に認められ、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 9 例（9.2%）、10mg/kg 群で 22 例（22.9%）であった。2 例以上に認められた重篤な TEAE（SOC）は、「神経系障害」（全被験者のうち 14 例、8.9%）、「感染症および寄生虫症」（8 例、5.1%）、「胃腸障害」（3 例、1.9%）及び「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）」（2 例、1.3%）であった。重篤な TEAE（PT）の重症筋無力症がロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 3 例（3.1%）及び 10mg/kg 群で 6 例（6.3%）に認められた。その他の 2 例以上に認められた重篤な TEAE は、重症筋無力症クリーゼ［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 0 例及び 10mg/kg 群 4 例（4.2%）、以下同順］並びに COVID-19［1 例（1.0%）及び 2 例（2.1%）］であった。

表 3.2-20　直近の投与量別の SOC 及び PT 別の重篤な有害事象–SS

MedDRA (version 24.0) SOC PT	RLZ ≈7mg/kg N=98 n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg N=96 n (%) [#]	RLZ Total N=157 n (%) [#]
Any serious TEAE	9 (9.2) [13]	22 (22.9) [28]	30 (19.1) [41]
心臓障害	0	1 (1.0) [1]	1 (0.6) [1]
心筋梗塞	0	1 (1.0) [1]	1 (0.6) [1]
内分泌障害	1 (1.0) [1]	0	1 (0.6) [1]
副腎障害	1 (1.0) [1]	0	1 (0.6) [1]
眼障害	0	1 (1.0) [1]	1 (0.6) [1]
黄斑円孔	0	1 (1.0) [1]	1 (0.6) [1]
胃腸障害	0	3 (3.1) [3]	3 (1.9) [3]
出血性十二指腸潰瘍	0	1 (1.0) [1]	1 (0.6) [1]
大腸ポリープ	0	1 (1.0) [1]	1 (0.6) [1]
食道食物嵌入	0	1 (1.0) [1]	1 (0.6) [1]
感染症および寄生虫症	2 (2.0) [2]	6 (6.3) [7]	8 (5.1) [9]
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.0) [1]	2 (2.1) [2]	3 (1.9) [3]
合併症を伴う虫垂炎	0	1 (1.0) [1]	1 (0.6) [1]
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	1 (1.0) [1]	1 (0.6) [1]
肝膿瘍	0	1 (1.0) [1]	1 (0.6) [1]
無菌性髄膜炎	0	1 (1.0) [1]	1 (0.6) [1]
肺炎	1 (1.0) [1]	0	1 (0.6) [1]
尿路性敗血症	0	1 (1.0) [1]	1 (0.6) [1]
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0) [1]	0	1 (0.6) [1]
変形性関節症	1 (1.0) [1]	0	1 (0.6) [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.0) [2]	1 (1.0) [1]	2 (1.3) [3]
浸潤性乳管癌	0	1 (1.0) [1]	1 (0.6) [1]
後腹膜新生物	1 (1.0) [1]	0	1 (0.6) [1]
胸腺腫	1 (1.0) [1]	0	1 (0.6) [1]
神経系障害	3 (3.1) [5]	11 (11.5) [13]	14 (8.9) [18]
重症筋無力症	3 (3.1) [5]	6 (6.3) [8]	9 (5.7) [13]
重症筋無力症クリーゼ	0	4 (4.2) [4]	4 (2.5) [4]
一過性全健忘	0	1 (1.0) [1]	1 (0.6) [1]
腎および尿路障害	0	1 (1.0) [1]	1 (0.6) [1]
排尿困難	0	1 (1.0) [1]	1 (0.6) [1]
皮膚および皮下組織障害	1 (1.0) [1]	0	1 (0.6) [1]
亜急性皮膚エリテマトーデス	1 (1.0) [1]	0	1 (0.6) [1]
外科および内科処置	1 (1.0) [1]	1 (1.0) [1]	1 (0.6) [2]
脊椎手術	1 (1.0) [1]	1 (1.0) [1]	1 (0.6) [2]

≈=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

Note: Study participants who switched doses may be counted in both RLZ doses.

Source: Table 8.1.12

3.2.8.2.8　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 6 例（6.1%）、10mg/kg 群で 15 例（15.6%）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、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で重症筋無力症が 2 例、10mg/kg 群で重症筋無力症が 3 例、重症筋無力症クリーゼ、インターフェロンγ応答測定陽性及び血中免疫グロブリン G 減少が各 2 例であった（MG0007 試験 CSR Table 8.1.15）。

試験中止に至った TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 6 例（6.1%）、10mg/kg 群で 16 例（16.7%）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、治験薬の投与中止に至った TEAE と同一事象であった（MG0007 試験 CSR Table 8.1.14）。10mg/kg 群の 1 例に発現した COVID-19 肺炎は重篤な TEAE であり、本事象により死亡したため試験中止となった（MG0007 試験 CSR Listing 7.1.5）。

3.2.8.2.9　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（MG0007 試験 CSR Table 8.1.19、Listing 7.1.8）。

3.2.8.2.10　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 群には認められず、10mg/kg 群の 1 例（1.0%）に高度の頭痛が認められた（MG0007 試験 CSR Table 8.1.18）。

3.2.8.2.11　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

高位グループ語（HLGT）の頭痛に該当する TEAE（PT）は、全被験者のうち 60 例（38.2%）に認められ、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 31 例（31.6%）、10mg/kg 群で 36 例（37.5%）であった。ほとんどの頭痛が軽度又は中等度であった。頭痛の発現率は、反復治療サイクルを通してほとんど変化しなかった。重篤な頭痛及び試験中止に至った頭痛は認められなかった。1 例（10mg/kg 群）で非重篤な高度の頭痛が 1 件認められた（MG0007 試験 CSR Table 8.2.1、Table 8.2.3、Table 8.2.2、Listing 7.1.5）。

SOC「感染症および寄生虫症」に該当する TEAE（PT）は、全被験者のうち 64 例（40.8%）に認められ、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 34 例（34.7%）、10mg/kg 群で 37 例（38.5%）であった。ほとんどの感染症が軽度又は中等度であり、反復治療サイクルにより特定の傾向は認められなかった。全被験者で SOC「感染症および寄生虫症」に該当する多く認められた TEAE（5%超）は、COVID-19、上気道感染及び上咽頭炎であった。重篤な感染症の発現率は低く、2 例以上に認められたのは COVID-19 のみであった。日和見感染は認められなかった（MG0007 試験 CSR Table 8.1.2、Table 8.1.4、Table 8.2.1）。

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。注射部位反応の発現率は低く、反復治療サイクルによるロザノリキシズマブの SC 投与の忍容性は良好であった（MG0007 試験 CSR Table 8.2.1）。

3.2.8.2.12　その他の安全性評価項目

3.2.8.2.12.1　臨床検査値

（1）　血液学的検査

概して血液学的検査値（平均値）は、安定したまま推移し、治験薬投与後の顕著な異常はほとんど認められなかった。治療期間中、ロザノリキシズマブ両群で血小板数（平均値）がベースラインから減少したまま推移したが、臨床的に重要な変動ではないと判断され、いずれも Day 99 までにおおむねベースライン値に戻った（MG0007 試験 CSR Table 9.1.1、Table 9.1.4）。

（2）　血液生化学検査

概して血液生化学検査値（平均値）は、安定したまま推移し、治験薬投与後の顕著な異常はほとんど認められなかった。治療期間中、ロザノリキシズマブ両群でアルブミン（平均値）がベースラインからわずかに減少して推移したが、臨床的に重要な変動ではないと判断された。また、脂質検査データ（平均値）は、おおむね安定したまま推移し、反復治療サイクルにより脂質検査データの推移に臨床的に重要な傾向は確認されなかった（MG0007 試験 CSR Table 9.1.2、Table 9.1.5、Table 9.1.7）。

（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（MG0007 試験 CSR Table 9.1.3、Listing 7.1.2）。

3.2.8.2.12.2　バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温）の測定値（平均値）は安定したまま推移した。治験薬投与後の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（MG0007 試験 CSR Table 9.2.1、Table 9.2.2）。

3.2.8.2.12.3　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 誘導心電図の治験薬投与後の顕著な異常所見の発現率は低く、臨床的に重要な傾向は認められなかった（MG0007 試験 CSR Table 9.3.1、Table 9.3.2）。

3.2.8.3　固定用量解析での安全性の結果

治療サイクル及び投与量別の TEAE 発現例数の概要（SS）を表 3.2-21 に示した。

反復治療サイクルで、ロザノリキシズマブ 420 及び 560mg と比較して 840 及び 1120mg を投与された被験者で TEAE の発現率が高い傾向が認められた。280mg を投与された被験者数は少ないため、280mg のデータの解釈は限定的である。

表 3.2-21 治療サイクル及び投与量別の有害事象発現例数の概要−SS

Category	Rozanolixizumab administered fixed dose				
	280mg N=5 N1=4 N2=3 N3=3 N4=2 N5=2	**420mg N=34 N1=27 N2=25 N3=21 N4=9 N5=6**	**560mg N=72 N1=62 N2=46 N3=36 N4=30 N5=25**	**840mg N=58 N1=48 N2=32 N3=23 N4=20 N5=12**	**1120mg N=25 N1=17 N2=18 N3=15 N4=9 N5=7**
	n (%) [#]	**n (%) [#]**	**n (%) [#]**	**n (%) [#]**	**n (%) [#]**
Any TEAEs					
All cycles	2 (40.0) [27]	23 (67.6) [122]	55 (76.4) [423]	52 (89.7) [320]	22 (88.0) [158]
Cycle 1	2 (50.0) [9]	15 (55.6) [38]	42 (67.7) [148]	39 (81.3) [118]	13 (76.5) [32]
Cycle 2	1 (33.3) [1]	14 (56.0) [50]	26 (56.5) [83]	21 (65.6) [45]	12 (66.7) [45]
Cycle 3	1 (33.3) [3]	9 (42.9) [13]	20 (55.6) [79]	17 (73.9) [40]	10 (66.7) [39]
Cycle 4	1 (50.0) [9]	5 (55.6) [9]	18 (60.0) [43]	15 (75.0) [61]	9 (100) [24]
Cycle 5	1 (50.0) [5]	3 (50.0) [9]	13 (52.0) [48]	11 (91.7) [24]	7 (100) [13]
Serious TEAEs					
All cycles	0	2 (5.9) [2]	11 (15.3) [16]	13 (22.4) [16]	5 (20.0) [7]
Cycle 1	0	1 (3.7) [1]	5 (8.1) [5]	6 (12.5) [9]	1 (5.9) [1]
Cycle 2	0	1 (4.0) [1]	2 (4.3) [5]	4 (12.5) [4]	0
Cycle 3	0	0	3 (8.3) [3]	0	4 (26.7) [5]
Cycle 4	0	0	0	2 (10.0) [2]	1 (11.1) [1]
Cycle 5	0	0	2 (8.0) [3]	1 (8.3) [1]	0
Study participant discontinuation from study due to TEAEs					
All cycles	0	1 (2.9) [1]	8 (11.1) [11]	10 (17.2) [10]	3 (12.0) [3]
Cycle 1	0	1 (3.7) [1]	5 (8.1) [5]	5 (10.4) [5]	1 (5.9) [1]
Cycle 2	0	0	1 (2.2) [3]	2 (6.3) [2]	0
Cycle 3	0	0	2 (5.6) [3]	1 (4.3) [1]	2 (13.3) [2]
Cycle 4	0	0	0	2 (10.0) [2]	0
Cycle 5	0	0	0	0	0
Permanent discontinuation of IMP due to TEAEs					
All cycles	0	1 (2.9) [1]	8 (11.1) [11]	10 (17.2) [10]	2 (8.0) [2]
Cycle 1	0	1 (3.7) [1]	5 (8.1) [5]	5 (10.4) [5]	1 (5.9) [1]
Cycle 2	0	0	1 (2.2) [3]	2 (6.3) [2]	0
Cycle 3	0	0	2 (5.6) [3]	1 (4.3) [1]	1 (6.7) [1]
Cycle 4	0	0	0	2 (10.0) [2]	0
Cycle 5	0	0	0	0	0
Temporary discontinuation of IMP due to TEAEs					
All cycles	0	4 (11.8) [7]	12 (16.7) [19]	9 (15.5) [20]	3 (12.0) [10]
Cycle 1	0	3 (11.1) [4]	4 (6.5) [4]	3 (6.3) [4]	2 (11.8) [3]
Cycle 2	0	1 (4.0) [2]	2 (4.3) [2]	3 (9.4) [3]	1 (5.6) [1]
Cycle 3	0	1 (4.8) [1]	1 (2.8) [3]	5 (21.7) [6]	2 (13.3) [6]
Cycle 4	0	0	3 (10.0) [3]	2 (10.0) [3]	0
Cycle 5	0	0	3 (12.0) [3]	1 (8.3) [2]	0
TEAEs requiring dose change					
All cycles	0	0	1 (1.4) [1]	0	0
Cycle 1	0	0	1 (1.6) [1]	0	0
Cycle 2	0	0	0	0	0
Cycle 3	0	0	0	0	0
Cycle 4	0	0	0	0	0
Cycle 5	0	0	0	0	0
Treatment-related TEAEs [a]					
All cycles	2 (40.0) [21]	7 (20.6) [39]	39 (54.2) [188]	28 (48.3) [141]	14 (56.0) [53]
Cycle 1	2 (50.0) [7]	3 (11.1) [8]	29 (46.8) [87]	20 (41.7) [56]	8 (47.1) [15]
Cycle 2	0	5 (20.0) [19]	11 (23.9) [25]	9 (28.1) [18]	6 (33.3) [20]
Cycle 3	0	2 (9.5) [4]	8 (22.2) [28]	9 (39.1) [17]	2 (13.3) [2]
Cycle 4	1 (50.0) [9]	2 (22.2) [4]	11 (36.7) [22]	8 (40.0) [29]	3 (33.3) [8]
Cycle 5	1 (50.0) [5]	2 (33.3) [3]	10 (40.0) [17]	8 (66.7) [10]	2 (28.6) [5]

表 3.2-21　治療サイクル及び投与量別の有害事象発現例数の概要–SS（続き）

Category	Rozanolixizumab administered fixed dose				
	280mg N=5 N1=4 N2=3 N3=3 N4=2 N5=2	**420mg N=34 N1=27 N2=25 N3=21 N4=9 N5=6**	**560mg N=72 N1=62 N2=46 N3=36 N4=30 N5=25**	**840mg N=58 N1=48 N2=32 N3=23 N4=20 N5=12**	**1120mg N=25 N1=17 N2=18 N3=15 N4=9 N5=7**
	n (%) [#]	**n (%) [#]**	**n (%) [#]**	**n (%) [#]**	**n (%) [#]**
Severe TEAEs [b]					
All cycles	1 (20.0) [1]	1 (2.9) [1]	12 (16.7) [22]	16 (27.6) [22]	5 (20.0) [10]
Cycle 1	0	0	6 (9.7) [6]	6 (12.5) [7]	1 (5.9) [1]
Cycle 2	0	1 (4.0) [1]	1 (2.2) [3]	3 (9.4) [3]	0
Cycle 3	0	0	3 (8.3) [9]	2 (8.7) [3]	4 (26.7) [8]
Cycle 4	1 (50.0) [1]	0	0	6 (30.0) [7]	1 (11.1) [1]
Cycle 5	0	0	3 (12.0) [4]	2 (16.7) [2]	0
All deaths (AEs leading to death)					
All cycles	0	0	0	2 (3.4) [2]	1 (4.0) [1]
Cycle 1	0	0	0	1 (2.1) [1]	0
Cycle 2	0	0	0	1 (3.1) [1]	0
Cycle 3	0	0	0	0	1 (6.7) [1]
Cycle 4	0	0	0	0	0
Cycle 5	0	0	0	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)					
All cycles	0	0	0	2 (3.4) [2]	1 (4.0) [1]
Cycle 1	0	0	0	1 (2.1) [1]	0
Cycle 2	0	0	0	1 (3.1) [1]	0
Cycle 3	0	0	0	0	1 (6.7) [1]
Cycle 4	0	0	0	0	0
Cycle 5	0	0	0	0	0

[#]=number of individual occurrences of the TEAE in that category; AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP=investigational medicinal product; n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category; N=total number of study participants in treatment group; Ni=number of study participants in respective cycle (i=1, 2 etc.); SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

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

Note: For subgroup categories of AEs, percentages were based on the total number of study participants in the subgroup category within each treatment group.

a Based on Investigator assessment.

b Severe TEAEs were those with CTCAE Grade 3 or above, or those with "severe" intensity as assessed by the Investigator.

Source: Table 8.1.1.3

3.2.9　結論

本試験のデータから、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 及び 10mg/kg を反復治療サイクルで投与した時の安全性プロファイルは許容可能であり、忍容性はおおむね良好であったことが示された。

試験中止に至った TEAE は全被験者のうち 22 例（14.0%）に認められ、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 6 例（6.1%）、10mg/kg 群で 16 例（16.7%）であった。最も多かった TEAE による中止理由は MG の悪化（7 例、4.5%）と関連しており、レスキュー治療を受けたため治験実施計画書の規定に従い試験を中止した。それ以外の試験中止に至った TEAE の発現率は低かった（15 例、9.6%）。試験中止に至った TEAE の発現率は、反復治療サイクルを通して一貫して低く、2.5%～7.6%であった。

反復治療サイクルにより、高度の TEAE、重篤な TEAE を含む TEAE の発現率は上昇せず、一貫した安全性プロファイルが認められた。ほとんどの TEAE カテゴリは、ロザノリキシズマブ

10mg/kg 群と比較して 7mg/kg 群で発現件数が少なかった。SOC 別で TEAE の発現率が 7mg/kg 群と比較して 10mg/kg 群で 10%超高かったのは、「胃腸障害」、「臨床検査」、「神経系障害」及び「血管障害」であった。多く認められた TEAE は頭痛、下痢、COVID-19、血中免疫グロブリン G 減少、悪心及び発熱であった。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。

本試験期間中、3 例に 3 件の死亡に至った TEAE が認められ、COVID-19 及び COVID-19 肺炎が各 1 件（いずれもワクチン未接種の被験者）、肺炎が 1 件であった。いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。全被験者の重篤な TEAE の発現率は、反復治療サイクルを通して一貫して低かった（各サイクルで 9%未満）。全体として、最も多く認められた重篤な TEAE 及び試験中止に至った TEAE は、対象疾患である gMG と関連しており［HLT の神経筋接合部障害に該当する TEAE がそれぞれ 13 例（8.3%）及び 7 例（4.5%）に認められた］、そのほとんどは観察期間中に認められた。

HLGT の頭痛に該当する TEAE（PT）は、全被験者のうち 60 例（38.2%）に認められ、ほとんどの頭痛が軽度又は中等度であった。頭痛の発現率は、反復治療サイクルを通して上昇しなかった。重篤な頭痛及び試験中止に至った頭痛は認められなかった。1 例（10mg/kg 群）で非重篤な高度の頭痛が 1 件認められた。

SOC の「感染症および寄生虫症」に該当する TEAE（PT）は、全被験者のうち 64 例（40.8%）に認められた。ほとんどの感染症が軽度又は中等度であり、反復治療サイクルにより特定の傾向は認められなかった。SOC「感染症および寄生虫症」に該当する多く認められた TEAE（5%超）は、COVID-19、上気道感染及び上咽頭炎であった。重篤な感染症の発現率は低く、2 例以上に認められたのは COVID-19 のみであった。重篤な無菌性髄膜炎が 1 件認められた。日和見感染は認められなかった。

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。全体として、注射部位反応の発現率は低く、反復治療サイクルによるロザノリキシズマブの SC 投与の忍容性は良好であった。

ほとんどの血液学的検査値、血液生化学検査値及び尿検査値（平均値）は安定したまま推移し、治験薬投与後の顕著な異常はほとんど認められなかった。ロザノリキシズマブ両群で血小板数（平均値）がベースラインから減少したまま推移したが、臨床的に重要な変動ではないと判断され、いずれも Day 99 までにおおむねベースライン値に戻った。血小板数で治験薬投与後の顕著な異常に該当した被験者はいなかった。ロザノリキシズマブ両群でアルブミン（平均値）がベースラインからわずかに減少して推移したが、臨床的に重要な変動ではないと判断された。

バイタルサイン及び心電図の測定値（平均値）は安定したまま推移し、治験薬投与後の顕著な異常の発現率は低く、投与群間で差は認められなかった。

ロザノリキシズマブの反復治療サイクルにより、本試験で検討したすべての有効性評価項目に一貫した改善が認められ、奏効までの期間及び程度は MG0003 試験の結果と同様であった。ロザノリキシズマブ両群で副次評価項目である MG-ADL、MG-C、QMG 及び主な MG 症状 PRO の平均総スコアにベースラインから臨床的に意味のある改善が認められ、反復治療サイクルを通して効果は一貫していた。MG-ADL の奏効は、各治療サイクルで Day 8 と早期に認められ、奏効までの期間（中央値）は、最初の 5 サイクルのほとんどで約 2 週間であった。ロザノリキシズマブの反復治療サイクル後に、19%超の被験者が一貫して MSE を達成した。

その他の有効性評価項目（MG-QOL15r 及び EQ-5D-5L VAS 質問票スコア）がベースラインから改善した。レスキュー治療を実施した被験者は少なく、試験全体で 14 例（8.9%）、そのうち治療期間中にレスキュー治療を実施したのは 3 例のみであった。

高齢者（65 歳以上）では非高齢者と比較して Day 43 の MG-ADL 総スコアの減少量が数値的に小さかったが、MG0003 試験でプラセボ群であった高齢者で認められた MG の悪化を考慮すると、非高齢者との間に顕著な差は認められなかった。

抗 AChR 抗体陽性被験者の Day 43 の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアは、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。

抗 MuSK 抗体陽性被験者では、初期のサイクルでの Day 43 の MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコアが全体集団と比較してベースラインから数値的に大きく減少した。

罹病期間が短い被験者では、長い被験者と比較して反復治療サイクルにより、Day 43 でより大きな臨床的改善（MG-ADL 総スコア）が認められた。

ベースライン時の MG-ADL 総スコアが 5 未満の被験者は、5 以上の被験者と比較して反復治療サイクルにより、Day 43 でより大きな臨床的改善（MG-ADL 総スコア）が認められた。

無治療間隔の中央値は、サイクル 1～2 の間で約 9 週間、サイクル 2～3 の間で約 7～8 週間であり、ロザノリキシズマブ投与群間及び全体集団で一貫していた。治療サイクル数が多い被験者では、無治療間隔が約 5 週間と短かった。

これまでに実施した臨床試験からの予測と一致して、ロザノリキシズマブ投与後 1 週間の血漿中ロザノリキシズマブのトラフ濃度は、ほとんどの被験者で定量下限未満であり、ロザノリキシズマブの作用機序と一致した速やかなクリアランスが示唆された。

反復治療サイクル期間中に認められた PD プロファイルは MG0003 試験の結果と同様であり、後続の各治療サイクルで効果の減弱のエビデンスは認められなかった。サイクル 1～5 の血清中総 IgG 濃度のベースラインからの最大変化率（中央値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群でそれぞれ−68.2%、−67.0%、−65.1%、−64.6%及び−65.3%、10mg/kg 群でそれぞれ−73.5%、−71.8%、−68.1%、−64.4%及び−61.3%であった。血清中総 IgG 濃度と同様に、すべての IgG サブクラス（IgG1～IgG4）濃度はベースラインから速やかに、かつ大きく低下したまま推移した。

血清中総 IgG 濃度と同様に、MG 特異的自己抗体濃度（抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体）は、ベースラインから低下した。サイクル 1 及び 2 の抗 AChR 抗体濃度のベースラインからの最大変化率（中央値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群でそれぞれ−65.7%及び−46.2%、10mg/kg 群でそれぞれ−65.1%及び−69.4%であった。サイクル 1 及び 2 の抗 MuSK 抗体濃度のベースラインからの最大変化率（中央値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で−40.7%及び−62.8%であった。

総 IgG 濃度、抗 AChR 抗体濃度及び抗 MuSK 抗体濃度のベースラインからの低下は、有効性スコアの改善と関連していた。

治験薬投与前の ADA 陽性被験者の割合は低かった（全ロザノリキシズマブ群で 1%未満）。中間報告データカットオフ時点までの個々の被験者の最終来院までに、ロザノリキシズマブ両群で 69 例（46.3%）に治験薬投与後のロザノリキシズマブに対する ADA が発現し、このうち 48 例（32.2%）が NAb 陽性であった。反復治療サイクルに伴い、治験薬投与後の ADA 陽性被験者及び

NAb 陽性被験者の割合は上昇した。治験薬投与後の ADA 陽性被験者及び NAb 陽性被験者の割合は、サイクル 1 でそれぞれ 33.1%及び 22.6%、サイクル 5 でそれぞれ 69.2%及び 46.2%であった。

ADA 及び NAb が PD 効果（総 IgG 濃度）に及ぼす影響は小さく、有効性（MG-ADL 総スコア）に影響を及ぼさなかった。また、ADA 陽性によりロザノリキシズマブの安全性プロファイルに影響は認められなかった。

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。

すべての治療サイクルを通して、ロザノリキシズマブ 420 及び 560mg と比較して 840 及び 1120mg を投与された被験者で TEAE の発現率が高い傾向が認められた。280mg を投与された被験者数は少ないため、280mg のデータの解釈は限定的である。

固定用量別の有効性解析の結果から、全体の有効性プロファイルは、ロザノリキシズマブ 420、560、840 及び 1120mg の用量間でおおむね同様であった。反復治療サイクルを通して 280mg は他の投与量より有効性が低い傾向が認められた。

総 IgG 濃度の最大低下率（中央値）は、ロザノリキシズマブの異なる用量間（280、420、560、840 及び 1120mg）でおおむね同程度であり、すべての治療サイクルを通して一貫していた。

3.2.10　重篤な有害事象の詳細

3.2.10.1　死亡

（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、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象：肺炎、急性呼吸不全、急性腎障害、心不全、急性呼吸窮迫症候群、その他の有害事象：肺炎】

年齢、性別、人種、体重、BMI	6[redacted] 歳、男性、白人、10[redacted] kg、31.4kg/m^2
既往歴	腱断裂（右肩腱板断裂）、ビタミン B12 欠乏
合併症	構語障害、高血圧、ヘルペス後神経痛（左肩帯状疱疹後神経痛）、筋力低下、手根管症候群、嚥下障害、ビタミン D 欠乏、平衡障害、心房細動、末梢性ニューロパチー、高血糖
MG の診断時期	20[redacted] 年 1 月（日付不明）
併用薬（重篤な有害事象発現時に使用）	mycophenolate、acetylsalicylic acid、melatonin、prednisone、meloxicam、cholecalciferol、lisinopril、metformin、amoxicillin、amiodarone
重篤な有害事象（PT）	・両側性肺炎（肺炎） ・急性呼吸不全［*sic*］（急性呼吸不全）[a] ・急性腎障害（急性腎障害）[a] ・心不全（心不全）[a] ・ARDS（急性呼吸窮迫症候群）[a]
重症度、治験薬の処置、転帰	・高度、投与中止、死亡 ・高度、投与中止、死亡 ・高度、投与中止、死亡 ・高度、投与中止、死亡 ・高度、投与中止、死亡
発現までの日数[b,c]	・210 日、57 日 ・214 日、61 日 ・214 日、61 日 ・216 日、63 日 ・228 日、75 日

持続期間	・29 日 ・25 日 ・25 日 ・23 日 ・11 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 ・関連なし ・関連なし ・関連なし ・関連なし
a 治験薬投与後、間欠的期間の有害事象 b 本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 c 本試験の直近の投与日を 1 日とした発現日までの日数	
処置及び経過	
	被験者は元喫煙者であり、約 44 年前に禁煙した。喫煙歴は 7.5pack/year であり、噛みたばこの使用歴はなかった。飲酒及び薬物の使用はなかった。肺障害及び薬物アレルギーの既往歴はなかった。被験者は COVID-19 ワクチンの接種を受けた（1 回目：投与年*2 月 23 日、2 回目：投与年*3 月 16 日、3 回目：投与年*8 月 23 日）。
投与年*4月 27日	MG0003 試験に組み入れられた。
20[redacted]年 5月 25日	プラセボ群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*6 月 30 日	プラセボの最終投与を受け、治療期間及び 6 回の治験薬投与を完了した。 その後被験者は観察期間を完了し、本試験に移行した。
投与年*7 月 27 日	感染歯が認められ、amoxicillin が投与された。投与年*8 月上旬に感染は管理されていた。
投与年*8 月 31 日	本試験に組み入れられた。
投与年*9 月 15 日	ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に割り付けられ、サイクル 1 の初回投与を受けた。
投与年*10 月 12 日	サイクル 1 の最終投与を受けた（5 週間の治療サイクル）。
投与年*10 月 13 日	蜂巣炎が発現し、左下肢の疼痛の増強、発赤、浮腫及び体温の上昇が認められた。足背動脈拍動は正常であった。
投与年*10月 14日	担当医師は抗生物質（詳細不明）を処方した。
投与年*11月 16日	蜂巣炎は改善したが、浮腫は持続した。
投与年*12 月 14 日	蜂巣炎の徴候は認められなかった。同日、被験者は齲歯を心配し、担当医師から歯科を受診するよう提案された。
翌年*1月 19日	サイクル 2 の投与を開始した。
翌年*2 月 15 日	データカットオフ前の最終投与（サイクル 2 の 5 週目）を受け、本試験で合計 10 回の投与を受けた。
翌年*4 月 12 日（本試験の治験薬投与開始 210 日目、直近の投与 57 日目）	重篤な TEAE である肺炎が発現した。 翌年*4 月 8 日から、被験者に経口摂取量の減少、無力症、副鼻腔痛、息切れ及び白い喀痰を伴う咳嗽等の体調不良が認められた。翌年*4 月 10 日、症状が改善しないため受診した。インフルエンザ及び COVID-19 は陰性であった。翌年*4 月 12 日、まだ症状があったため救急外来を受診し、被験者は入院した。被験者は多巣性肺炎と診断された。被験者は最近の旅行及び罹患者との接触を否定した。バイタルサインは体温 99.6、脈拍数 94、呼吸数 20、酸素飽和度 93%であった。同日（翌年*4 月 12 日）、胸部 X 線検査で多巣性浸潤／肺炎（Grade 3）に関連した左中肺野及び右下肺野に極めて顕著な両側性の斑状及び混濁した辺縁不明瞭な陰影が認められた。被験者は息切れを訴えたが、胸痛、悪心、嘔吐は否定した。ceftriaxone 及び azithromycin が投与され、その後、肺炎のため vancomycin、piperacillin+tazobactam に切り替えた。また、sulfamethoxazole+trimethoprim（翌年*4 月 13 日～5 月 10 日）、pantoprazole（翌年*4 月 13 日～5 月 10 日）、rivaroxaban（翌年*4 月 13 日～5 月 10 日）、paracetamol（翌年*4 月 13 日～5 月 10 日）及び methylprednisolone（翌年*4 月 26 日～5 月 10 日）が投与された。
翌年*4 月 14 日	敗血症の精査が実施され、翌年*4 月 14 日に被験者は他院に転院した。同日、胸部 X 線の再検査で、心原性又は非心原性浮腫（肺炎の除外は困難）の鑑別を伴う高度の両側性気腔疾患、少量の胸水が認められ、気胸は認められなかった。両下肢の静脈デュプレックス検査で、深部静脈血栓症は認められなかった。
翌年*4月 15日	中等度の低ナトリウム血症が認められた。
翌年*4 月 16 日（本試験の治験薬投与開始 214 日目、直近の投与 61 日目）	重篤な TEAE である急性呼吸不全及び急性腎障害が発現した。中等度の白血球増加症も認められた。ショック状態であったため、持続的腎代替療法が実施され、昇圧剤が投与された。呼吸不全は、多巣性細菌性肺炎及び amiodarone の薬剤誘発性肺損傷によるものと考えられた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年*4月 17日	furosemide の投与が中止された。
翌年*4 月 18 日（本試験の治験薬投与開始 216 日目、直近の投与 63 日目）	重篤な TEAE である心不全が発現した。翌年*4 月 18 日の心エコー検査では、左室収縮機能の中等度低下、左室駆出率 40%、左前下行枝領域の潅流欠損（新規の左前下行枝領域壁運動異常）、右室の中等度拡張、右室収縮機能の軽度低下、びまん性両側間質及び辺縁不明瞭な陰影、安定した少量の右胸水及び胸膜肥厚が認められ、心拡大は安定しており、臨床的に重要な弁逆流又は狭窄は認められず、心嚢液貯留も認められなかった。同日、超音波ドップラーで深部静脈血栓症は認められなかった。治験責任医師より、肺炎及び心不全（高度）を併発していると報告された。
翌年*4月 19日	心エコー検査の結果、心房細動が認められた。
翌年*4月 20日	X 線透視修正バリウム嚥下検査で食道うっ滞が確認された。
翌年*4 月 25 日	胸部コンピュータ断層撮影（CT）検査で、顕著なびまん性のすりガラス陰影と、一部の肺尖部温存を伴う間質性肥厚が認められた。これは非特異的であったが、浮腫及び／又は非定型感染を表している可能性がある。心拡大は認められたが、うっ血性心不全を更に示唆する胸水は認められなかった。
翌年*4 月 26 日	CT 肺血管造影で、すりガラス陰影を伴う肺線維症（中等度）の可能性が示された。治験責任医師より、amiodarone の投与により悪化した可能性があると報告された。被験者に肺線維症の既往歴はなかった。
翌年*4 月 30 日（本試験の治験薬投与開始 228 日目、直近の投与 75 日目）	重篤な TEAE である急性呼吸窮迫症候群が発現した。 翌年*4 月 30 日、呼吸困難があり、ICU に搬送された。体調が悪化し、高度の急性呼吸窮迫症候群が認められた。同日の血液培養で菌の発育は認められず、severe acute respiratory syndrome coronavirus 2（SARS-CoV-2）は陰性であった。
翌年*5 月 1 日	細胞診では、右中央部に気管支肺胞洗浄を示し、悪性所見はなく、ウイルス性変化は認められず、炎症細胞の混在も認められ、Grocott メテナミン銀染色は陰性であった。ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）は陰性（標的不明）であった。マイコバクテリウム検査では、1 週間後にマイコバクテリウムの発育は認められず、抗酸菌も認められなかった。同日、気管支肺胞洗浄は陰性であり、培養では 2 日目に増殖はなく、わずかに多形核白血球が認められ、微生物は認められなかった。同日（翌年*5 月 1 日）、高度の右側気胸が認められた。無脈性心停止が発現し、蘇生した。広域スペクトルの抗生物質が投与され、抗生物質の複数のコースを完了した。心臓、肺及びおそらく腎臓系が徐々に機能不全に陥った。
翌年*5 月 3 日	高度の敗血症が認められた。
翌年*5 月 10 日	15 時 49 分に、高度の敗血症の診断で被験者は症状の管理のため入院患者の分散床ホスピスに入院した。症状の管理及び軽減のために入院期間を通して薬剤を投与したが、被験者の容態は入院以降、悪化し続けた。同日（翌年*5 月 10 日）、被験者は死亡した。死因は肺炎、急性呼吸窮迫症候群、心不全、急性呼吸不全及び急性腎障害であった。剖検実施の有無は報告されなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

臨床検査の結果を下表に示した。

臨床検査の結果

日付	試験日 [a]	検査項目	結果	単位	基準範囲
19 Oct 投与年*	Day 49	Blood immunoglobulin G	1.54	g/L	7.57-19.41
01 Mar 翌年*	Day 182	Blood immunoglobulin G	2.64	g/L	7.57-19.41
		White blood cell count	9.27	x10^{3}μ/L	3.7-10.3
12 Apr 翌年*	Day 224	Blood creatinine	1	mg/dL	0.80-1.30
		Blood potassium	4.5	mmol/L	3.7-4.8
		Blood pressure	161/82	mmHg	120/80
		Blood sodium	132	mmol/L	136-145
		Blood urea	12	mg/dL	8-23
		Hemoglobin	10.9	g/dL	13.7-17.5
		Platelet count	340	x10^{3}μ/L	155-369
		White blood cell count	11	x10^{3}μ/L	3.7-10.3
18 Apr 翌年*	Day 230	Blood immunoglobulin G	476	mg/dL	757-1941
		Hematocrit	32.7	%	40-51
		Hemoglobin	10.1	g/dL	13.7-17.5
		Immature granulocyte count	0.27	x10^{3}μ/L	0-0.6
		Lymphocyte count	0.32	x10^{3}μ/L	1.2-3.9
		Mean cell hemoglobin	26.5	pg	26-32
		Mean cell hemoglobin concentration	30.9	g/dL	30.7-35.5
		Mean cell volume	86	fL	79-98
		Mean platelet volume	11.2	fL	8.8-12.5
		Monocyte count	1.04	x10^{3}μ/L	0.3-0.9
		Neutrophil count	14.68	x10^{3}μ/L	1.6-6.1
		Nucleated red cells	0.1	/100 WBC's	≤0
		Platelet count	439	x10^{3}μ/L	155-369
		Red blood cell count	3.81	x10^{6}μ/L	4.6-6.1
		Red cell distribution width	14.5	%	11.5-14.5
		White blood cell count	16.33	x10^{3}μ/L	3.7-10.3
26 Apr 翌年*	Day 238	Carbon dioxide	19	mmol/L	22-29
		Glomerular filtration rate	>60	ml/min/1.73sqm	NAV
30 Apr 翌年*	Day 242	Aspergillus test	0.038	NAV	<0.500
		C-reactive protein	14.7	mg/L	≤8
		Troponin T	301	ng/L	<19
01 May 翌年*	Day 243	Alanine aminotransferase	109	NAV	NAV
		Aspartate aminotransferase	96	NAV	NAV
		Blood albumin	3.1	g/dL	3.5-5.2
		Blood calcium	8.4	mg/dL	8.9-10.2
		Blood creatinine	1.64	mg/dL	0.80-1.30
		Blood glucose	228	mg/dL	74-99
		Blood urea	73	mg/dL	8-23
		Glomerular filtration rate	42	ml/min/1.73sqm	NAV
		Protein total	5.6	g/dL	6.3-7.9
02 May 翌年*	Day 244	Alanine aminotransferase	110	NAV	NAV
		Aspartate aminotransferase	75	NAV	NAV
		Blood albumin	2.2	g/dL	3.5-5.2
		Blood calcium	6.9	mg/dL	8.9-10.2
		Blood chloride	113	mmol/L	97-107
		Blood creatinine	2.17	mg/dL	0.80-1.30
		Blood glucose	223	mg/dL	74-99
		Blood phosphorus	5.5	mg/dL	2.5-4.5
		Blood potassium	5.2	mmol/L	3.7-4.8
		Blood sodium	146	mmol/L	136-145
		Blood urea	85	mg/dL	8-23
		Carbon dioxide	19	mmol/L	22-29
		Protein total	5.5	NAV	NAV
		Glomerular filtration rate	30	ml/min/1.73sqm	NAV
06 May 翌年*	Day 248	Hematocrit	29.5	%	40-51
		Hemoglobin	9.2	g/dL	13.7-17.5
		Nucleated red cells	1.2	/100 WBC's	≤0
		Platelet count	129	x10^{3}μ/L	155-369
		Red blood cell count	3.45	x10^{6}μ/L	4.6-6.1
		Red cell distribution width	16.3	%	11.5-14.5
		White blood cell count	21.74	x10^{3}μ/L	3.7-10.3
08 May 翌年*	Day 250	Blood calcium	10	mg/dL	8.9-10.2
		Blood chloride	104	mmol/L	97-107
		Blood creatinine	0.70	mg/dL	0.80-1.30

*新薬承認情報提供時に置き換え

		Blood glucose	262	mg/dL	74-99
		Blood potassium	4.2	mmol/L	3.7-4.8
		Blood sodium	136	mmol/L	136-145
		Blood urea	9	mg/dL	8-23
		Carbon dioxide	19	mmol/L	22-29
		Glomerular filtration rate	>60	ml/min/1.73sqm	NAV
		Hematocrit	28.7	%	40-51
		Hemoglobin	8.7	g/dL	13.7-17.5
		Mean cell hemoglobin	26.2	pg	26-32
		Mean cell hemoglobin concentration	30.2	g/dL	30.7-35.5
		Mean cell volume	87	fL	79-98
		Nucleated red cells	0.6	NAV	NAV
		Platelet count	152	$x10^3\mu/L$	155-369
		Red blood cell count	3.32	$x10^6/L$	4.6-6.1
		Red cell distribution width	16.3	%	11.5-14.5
		White blood cell count	28.19	$x10^3\mu/L$	3.7-10.3
09 May 翌年*	Day 251	Blood calcium	10.2	mg/dL	8.9-10.2
		Blood chloride	105	mmol/L	97-107
		Blood creatinine	0.53	mg/dL	0.80-1.30
		Blood glucose	251	mg/dL	74-99
		Blood potassium	3.7	mmol/L	3.7-4.8
		Blood sodium	137	mmol/L	136-145
		Blood urea	12	mg/dL	8-23
		Carbon dioxide	19	mmol/L	22-29

NAV=not available
a The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): CIOMS# 2022022029, Listing 1.1.1, Listing 5.3.1, Listing 8.1.2

肺炎、急性呼吸不全、急性腎障害、心不全及び急性呼吸窮迫症候群はいずれも観察期間中に発現したが、本事象に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。肺炎の転帰は「死亡」であった（翌年*5月10日、発現から29日目）。急性呼吸不全の転帰は「死亡」であった（翌年*5月10日、発現から25日目）。急性腎障害の転帰は「死亡」であった（翌年*5月10日、発現から25日目）。心不全の転帰は「死亡」であった（翌年*5月10日、発現から23日目）。急性呼吸窮迫症候群の転帰は「死亡」であった（翌年*5月10日、発現から11日目）。
被験者は死亡に至ったTEAE（肺炎、急性呼吸不全、急性腎障害、心不全及び急性呼吸窮迫症候群）のため、試験を中止した。

治験責任医師の最終評価

肺炎、急性呼吸不全、急性腎障害、心不全及び急性呼吸窮迫症候群はいずれも高度で、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いずれも「投与中止」で、転帰は「死亡」と判断した。

治験依頼者による因果関係評価

肺炎：関連あり
急性呼吸不全、急性腎障害、心不全及び急性呼吸窮迫症候群：関連なし
心血管リスクを有する本被験者は、病原体不明の肺炎のために入院したが、結核、インフルエンザ、COVID-19の検査結果は陰性であった。入院中に重篤な合併症を発現し、急性呼吸窮迫症候群を含む多臓器不全により死亡した。BRTは、因果関係が除外できないことから、本事象は治験薬と関連ありと判断することに以前合意した。翌年*4月18日の最新のIgG値（肺炎の発現日である翌年*4月12日の直近の値）は476mg/dLであり、被験者のベースライン値よりも低かった。よって、治験薬が肺炎の感染性病因の一因となった可能性があり、最終的に死亡に至った他の事象が発現したと考えられた。本被験者には、易感染性及び／又は肺障害の一因となった可能性のある以下の交絡因子を複数有していた。本事象発現時、被験者は免疫抑制剤（mycophenolate mofetil及びprednisone）による治療を受けていた。被験者は肥満であり、薬剤誘発性高血糖を有していた。被験者は翌年*2月3日から、amiodarone（400mg 1日2回）の治療を受けていた。翌年*4月25日の胸部CT検査で認められたすりガラス陰影と間質性肥厚を伴う肺線維症の鑑別診断として、amiodarone誘発性肺毒性が挙げられる。病原体が特定できなかったものの、事象の根底にある感染性の病因を想定すると、IgG値が肺炎の発現まで完全に回復しなかったことから、本事象との因果関係を否定することはできない。肺炎は治験薬と関連あり、それ以外の重篤事象は治験責任医師の評価と同様にいずれの事象も治験薬と関連なしと判断した。

（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、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、その他の有害事象：COVID-19】

年齢、性別、人種、体重、BMI	4[redacted]歳、女性、白人、9[redacted].2kg、35.0kg/m^2
既往歴	胸腺摘除
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）	potassium chloride、omeprazole、prednisolone
重篤な有害事象（PT）	COVID-19（COVID-19）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、投与中止、死亡
発現までの日数[a,b,c]	103 日、5 日、5 日
持続期間	14 日
重篤な有害事象発現時の投与量	10mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし
a MG0003 試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b 本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 c 本試験の直近の投与日を 1 日とした発現日までの日数	
処置及び経過	
投与年*3 月 2 日 20[redacted]年 3月 30 日	MG0003 試験に組み入れられた。 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*5 月 5 日	被験者はロザノリキシズマブ 10mg/kg 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。 その後被験者は観察期間を完了し、本試験に移行した。
投与年*7 月 6 日	本試験に組み入れられた。ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群に割り付けられ、サイクル 1 の初回投与を受けた。重篤な TEAE 発現前に本試験で治験薬の投与を 1 回受けていた。
投与年*7 月 10 日 （MG0003 試験の治験薬投与開始 103 日目、最終投与 67 日目、本試験の治験薬投与開始及び直近の投与 5 日目）	重篤な TEAE である COVID-19 が発現した。 被験者に発熱、咽喉痛及び咳嗽が認められた。
投与年*7 月 12 日	迅速検査で COVID-19 が確認された。本事象は Grade 1 と判定され、感染の症状は軽度であり、被験者は自宅で療養した。
投与年*7 月 15 日	容態が悪化し、COVID-19（Grade 4 の判定）のため ICU に入院した。被験者は COVID-19 に対するワクチン接種を受けていなかった。
投与年*7 月 23 日	被験者は COVID-19（Grade 5）のため死亡した。剖検実施の有無は不明である。 本事象に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。COVID-19 の転帰は「死亡」であった（投与年*7 月 23 日、発現から 14 日目）。 被験者は COVID-19 のため、試験を中止した。死亡前の最終来院日は投与年* 7 月 6 日であった。
治験責任医師の最終評価	COVID-19 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「死亡」と判断した。
治験依頼者による因果関係評価	関連なし 被験者は肥満及び副腎皮質ステロイドの使用等、高度の COVID-19 のリスク因子（up-to-date「COVID-19 clinical features」accessed 08 Jun 翌年*）を複数有していた。被験者は SARS-CoV-2 対するワクチン接種を受けていなかった。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、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、その他の有害事象：COVID-19 肺炎、呼吸不全】

年齢、性別、人種、体重、BMI	5[redacted]歳、男性、白人、13[redacted]2kg、36.7kg/m^2
既往歴	右膝関節再建、腎結石症（2 回）、脂肪腫切除、皮膚の扁平上皮癌切除、ポート留置
合併症	高血圧、睡眠時無呼吸症候群、呼吸困難、下痢、背部痛（間欠的な腰痛）

MG の診断時期	20[redacted] 年[redacted] 月（日付不明）
併用薬（重篤な有害事象発現時に使用）	pyridostigmine、hydrochlorothiazide、losartan、salbutamol、azathioprine、cyanocobalamin、fluticasone
重篤な有害事象（PT）	・COVID-19 肺炎（COVID-19 肺炎） ・呼吸不全（呼吸不全）
重症度、治験薬の処置、転帰	・高度、該当せず、死亡 ・高度、該当せず、死亡
発現までの日数[a,b]	・144 日、1 日 ・148 日、5 日
持続期間	・25 日 ・22 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 ・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 本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b 本試験の直近の投与日を 1 日とした発現日までの日数

処置及び経過

投与年* 6 月 21 日	MG0003 試験に組み入れられた。
20[redacted]年 7 月 1 日	プラセボ群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年* 8 月 9 日	プラセボの最終投与を受け、治療期間及び 4 回の治験薬投与を完了した。 その後被験者は観察期間中に効果不十分のため MG0003 試験を中止し、本試験に移行した。
投与年* 8 月 30 日	本試験に組み入れられた。ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群に割り付けられ、サイクル 1 の初回投与を受けた。
投与年* 10 月 4 日	サイクル 1 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
投与年* 10 月 28 日	サイクル 2 を開始し、投与年* 12 月 2 日にサイクル 2 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
投与年* 12 月 30 日	サイクル 3 の投与を開始した。
翌年* 1 月 20 日［本試験の治験薬投与開始 144 日目及び直近の投与日（サイクル 3 の Day 22）と同日］	データカットオフ前の最終投与を受け（サイクル 3 の 4 週目）、本試験で合計 16 回の投与を受けた。同日の IgG 値は 2.84g/L（基準範囲は未報告）であった。 重篤な TEAE である COVID-19 肺炎が発現した。
翌年* 1 月 21 日	発熱、筋肉痛、活力の喪失が認められた。また、被験者は 1～2 日間の呼吸困難を訴えた。
翌年* 1 月 24 日（本試験の治験薬投与開始 148 日目及び直近の投与 5 日目）	重篤な TEAE である呼吸不全が発現した。 酸素飽和度は 94%で、救命救急室に搬送された。到着時、被験者に反応はなかった。同日の検査で COVID-19 陽性であった。被験者の家族によると、被験者は自己免疫疾患のため COVID-19 に対するワクチンを接種していなかった。家族内で COVID-19 の曝露があったかは不明である。同日（翌年* 1 月 24 日）、高度の呼吸不全が発現した（生命を脅かす、Grade 5）。被験者は ICU に入院し、挿管された。IVIg（合計2g/kg を 5 日間にわたって投与）を受けた。また、cefepime、docusate、*Senna*、epoprostenol、heparin、hydrocortisone、insulin、lansoprazole、oxycodone、polyethylene glycol、quetiapine、vancomycin、vasopressin、midazolam 及び norepinephrine が投与された。治験責任医師より、肺炎の原因は COVID-19 によるものと報告され、治験コーディネーターより、呼吸不全は COVID-19 肺炎によるものと報告された。
翌年* 2 月 8 日	栄養チューブを留置した。
翌年* 2 月 10 日	気管切開を実施した。
翌年* 2 月 12 日	検査で *Pneumocystis* 陰性であった。

翌年*2 月 14 日	臨床検査の結果（基準範囲は未報告）は、白血球数 $3.7\times10^3/mm^3$、赤血球数 $2.04\times10^6/mm^3$、ヘモグロビン 7mg/dL、ヘマトクリット 20.9%、ナトリウム 143mmol/L、カリウム 4.3mmol/L、クロール 114mmol/L、二酸化炭素 20mmol/L、アニオンギャップ 9mmol/L、血中尿素窒素 81mg/dL、クレアチニン 1.85mg/dL、eGFR 40mL/min、グルコース 143mg/dL、カルシウム 8.2mg/dL、リン 5.2mg/L、動脈血 pH 7.23、動脈血二酸化炭素分圧 50mmHg、動脈血酸素分圧 59mmHg、酸素飽和度 86%、重炭酸塩 21.4mmol/L 及び活性化部分トロンボプラスチン時間は 49.4 秒であった。翌年*2 月 14 日の夕方、被験者は呼吸不全及び COVID-19 のため死亡した。剖検は実施されなかった。治験責任医師より、リスク因子は COVID-19 及び MG と報告された。 COVID-19 肺炎に対する治験薬の処置は「該当せず」で、呼吸不全に対する治験薬の処置は「該当せず」であった。COVID-19 肺炎及び呼吸不全の転帰は「死亡」であった（翌年*2 月 14 日、それぞれ発現から 25 日目及び 22 日目）。 被験者は COVID-19 肺炎及び呼吸不全のため、試験を中止した。死亡前の最終来院日は翌年*1 月 24 日であった。 COVID-19 肺炎及び呼吸不全はいずれも高度で、治験薬と関連なしと判断した。
治験責任医師の最終評価	COVID-19 肺炎に対する治験薬の処置は「該当せず」で、呼吸不全に対する治験薬の処置は「該当せず」であった。転帰はいずれの事象も「死亡」と判断した。 いずれの事象も関連なし
治験依頼者による因果関係評価	被験者は慢性肺疾患、肥満、副腎皮質ステロイドの使用、高血圧等、高度の COVID-19 のリスク因子を複数有していた。また、被験者は SARS-CoV-2 に対するワクチン接種を受けていなかった。死亡に至った呼吸器合併症は、COVID-19 の既知の転帰である。よって、COVID-19 肺炎及び後続の呼吸不全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、死亡、重篤な有害事象：心筋梗塞】

年齢、性別、人種、体重、BMI	6[redacted] 歳、男性、黒人、13[redacted] kg、33.6kg/m^2
既往歴	胸腺摘除
合併症	2 型糖尿病、睡眠時無呼吸症候群、勃起不全、頻尿、手根管症候群、病的肥満
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）	insulin glargine、analog insulin、dulaglutide
重篤な有害事象（PT）	心筋梗塞（心筋梗塞）[c]
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、該当せず、死亡
発現までの日数[a,b]	428 日、326 日
持続期間	1 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 MG0003 試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b MG0004 試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 c 本事象は本試験での投与前に発現した事象であり、MG0004 試験の初回投与後 7 ヵ月に発現した。	
処置及び経過	
	被験者は抗血栓薬を使用していなかった。
投与年*10 月 19 日	MG0003 試験に組み入れられた。
20[redacted]年 11 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*12 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。 その後被験者は観察期間を完了し、MG0004 試験に移行した。
翌年*2 月 19 日	MG0004 試験に組み入れられた。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。
翌年*6 月 3 日	MG0004 試験の最終投与を受けた。
翌年*6 月 10 日	MG0004 試験治験実施計画書改訂第 2 版に従い、MG0004 試験を中止し、本試験に組み入れられた。 被験者は本試験で治験薬の投与を受けなかった。効果不十分のため本試験を中止した。

翌年*6月24日	最終来院。バイタルサインは、血圧125/87mmHg、脈拍数70拍/分、呼吸数16回/分であった。心電図の結果、心拍数77.3拍/分、PR間隔165.7msec、RR間隔775.3msec、QRS間隔100msec、QT間隔396ms、QTcB間隔449.7msec及びQTcF間隔431msecであった。
翌々年*1月10日 （MG0003試験の初回投与428日目、MG0004試験の初回投与326日目、MG0004試験の最終投与222日目）	重篤な有害事象である心筋梗塞が発現した。 翌々年*1月10日の朝、被験者はリモートで治験分担医師の診察を受け、体調に問題はなかった。その後（同日）、被験者は救急救命室を受診し、高度の心筋梗塞（Grade 5）のため死亡した。剖検は実施されなかった。治験責任医師は、心筋梗塞は治験薬と関連なしと判断した。その他の要因として、2型糖尿病及び病的肥満が考えられた。 被験者は本試験で治験薬の投与を受けなかったことから、心筋梗塞に対する治験薬の処置は「該当せず」と報告された。本事象の転帰は「死亡」であった（翌々年*1月10日、発現日と同日）。
治験責任医師の最終評価	心筋梗塞は高度で、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「該当せず」で、転帰は「死亡」と判断した。
治験依頼者による因果関係評価	関連なし 60歳男性の本被験者は肥満であった。死亡に至った心筋梗塞は、本試験の治験薬投与前、MG0004試験の最終投与222日目に発現した。本被験者に心疾患の病歴はなく、抗凝固療法も受けていなかったが、糖尿病であった。本事象は治験薬と関連なしと判断した。

3.2.10.2　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、その他の有害事象：重症筋無力症（1回目）、重症筋無力症（2回目）、重症筋無力症（3回目）】

年齢、性別、人種、体重、BMI	5[redacted]歳、女性、白人、7[redacted]kg、28.2kg/m^2
既往歴	COVID-19、胸腺摘除、頭痛
合併症	閉経
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、methylprednisolone、omeprazole、potassium chloride、calcium carbonate+colecalciferol、azathioprine、prednisolone
重篤な有害事象（PT）	・MGの悪化（重症筋無力症） ・MGの悪化（重症筋無力症） ・MGの悪化（重症筋無力症）
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 ・高度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a,b]	・101日、1日 ・255日、10日 ・266日、21日
持続期間	・4日 ・5日 ・5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 ・関連なし ・関連なし
a 本試験の治験薬投与開始日を1日とした発現日までの日数 b 本試験の直近の投与日を1日とした発現日までの日数	
処置及び経過	
投与年*6月21日	MG0003試験に組み入れられた。
20[redacted]年7月12日	プラセボ群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*8月18日	MG0003試験の最終投与を受け、治療期間及び6回の治験薬投与を完了した。観察期間中にMG0003試験を中止し、本試験に移行した。
投与年*9月15日	本試験に組み入れられた。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に割り付けられ、サイクル1の初回投与を受けた。

投与年*10月 21日	サイクル 1 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
投与年*10 月 29 日	被験者は（規制に従い）Sputnik V COVID-19 ワクチン接種を受け（投与年*10 月 8 日及び 10 月 29 日）、状態が悪化し、MG 症状の悪化が認められた。
投与年*11 月 8 日	サイクル 2 の投与を開始した。
投与年*12 月 15 日	サイクル 2 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
投与年*12 月 21 日	サイクル 2 を完了し、問題なく観察期間へ移行した。被験者は、状態の悪化が進行しており、MG 症状が悪化していると述べた。四肢脱力が急速に悪化し、呼吸器疾患の進行が認められた。
投与年*12 月 24 日	サイクル 3 の投与を開始した。
（本試験の初回投与 101 日目、直近の投与日と同日）	重篤な TEAE である MG の悪化（1 回目）が発現した。MG の悪化（1 回目）が発現した時点で、被験者はロザノリキシズマブ 7mg/kg の投与を受けており、本試験で合計 13 回の投与を受けていた。 被験者は高度の MG の悪化（MGFA 分類 Class IVb）のため、神経科に入院した。QMG 総スコアは 39 であった。嚥下及び咀嚼が困難となり、常に「2 倍」要し、息苦しさを感じていた。治療のため pyridostigmine 及び methylprednisolone が投与された。omeprazole、potassium chloride 及び calcium carbonate+cholecalciferol も投与された。
投与年*12 月 27 日	状態が改善したことを自覚し、眼瞼下垂の重症度が低下し、四肢の筋力も改善したため、被験者は退院した。治験責任医師は、本事象は COVID-19 ワクチンにより誘発されたものと判断した。MG の悪化（1 回目）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 4 日目）。
翌年*1月 13日	サイクル 3 の最終投与を受けた（4 週間の治療サイクル）。
翌年*2月 10日	サイクル 4 の投与を開始した。
翌年*3月 17日	サイクル 4 の最終投与を受けた（5 週間の治療サイクル）。
翌年*4月 14日	サイクル 5 の投与を開始した。
翌年*5月 18日	サイクル 5 の最終投与を受けた（5 週間の治療サイクル）。
翌年*5 月 27 日	重篤な TEAE である MG の悪化（2 回目）が発現した。MG の悪化（2 回目）が発現した時点で、被験者はロザノリキシズマブ 7mg/kg の投与を受けており、本試験で合計 26 回の投与を受けていた。被験者は観察期間中であった。直近の治療サイクルで、治験薬を 6 回ではなく 5 回投与しており、理由は不明であるが、予定されていた 3 回目の投与を受けていなかった。 被験者は、全身脱力及び呼吸器疾患の著明な悪化を伴う高度の MG の悪化のため、入院した。臨床検査の結果は、ヘマトクリット 41.7%（基準範囲：36%～42%）、ヘモグロビン 129g/L（基準範囲：120～140g/L）、血小板数 412×10^9/L（基準範囲：180～320×10^9/L）、赤血球数 4.86×10^{12}/L（基準範囲：3.9～4.7×10^{12}/L）、白血球数 8.01×10^9/L（基準範囲：4～9×10^9/L）、総蛋白 53.9g/L（基準範囲：65～85g/L）、クレアチニン 75μmol/L（基準範囲：44～80μmol/L）、グルコース 5.62mmol/L（基準範囲：4～6.1mmol/L）、高感度 CRP 4.57mg/L（基準範囲：0～5mg/L）及び総 IgG 1.93g/L（基準範囲：7～16g/L）であった。methylprednisolone 及び azathioprine を投与した。退院の詳細は報告されなかった。
翌年*5 月 31 日	観察期間中であったため、MG の悪化（2 回目）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）。
翌年*6 月 7 日（本試験の治験薬投与開始 266 日目、直近の投与 21 日目）	重篤な TEAE である MG の悪化（3 回目）が発現した。2 回目の事象と同様、観察期間中に発現した。MG の悪化（3 回目）が発現した時点で、被験者はロザノリキシズマブ 7mg/kg の投与を受けており、本試験で合計 26 回の投与を受けていた。顔面筋、咀嚼筋力低下及び呼吸障害を伴う高度の MG の悪化のため、被験者は再入院した。臨床検査の結果は、ヘマトクリット 40.6%、ヘモグロビン 126g/L、血小板数 481×10^9/L、赤血球数 4.68×10^{12}/L、白血球数 12.73×10^9/L、リンパ球 8.6%（基準範囲：19%～37%）、好中球 89.6%（基準範囲：48%～78%）、総蛋白 54.3g/L、クレアチニン 72μmol/L、グルコース 9.45mmol/L、高感度 CRP 1.37mg/L 及び総 IgG 5.12g/L であった。 同日、非重篤な TEAE である高血糖及び白血球増加症が発現した。
翌年*6 月 8 日	心電図の結果、異常は認められなかった。治験責任医師より、MG の悪化（3 回目）を誘発した要因は認められなかったと報告された。退院の詳細は報告されなかった。
翌年*6 月 9 日	高血糖は消失した。本事象は治験薬と関連なしと判断された。 MG の悪化（3 回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。同日、サイクル 6 の投与を開始した。
翌年*6 月 11 日	本事象の転帰は「回復」であった（発現から 5 日目）。 被験者は試験を継続した。
翌年*6月 24日	白血球増加症は消失した。本事象は治験薬と関連なしと判断された。
翌年*6 月 28 日	データカットオフ前の最終投与を受けた（サイクル 6 の 4 週目）。

治験責任医師の最終評価	MG の悪化（1、2 及び 3 回目）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。
治験依頼者による因果関係評価	いずれの事象も関連なし MG は再発と寛解を繰り返す疾患である。本試験期間中に 3 回の MG の悪化が発現した。1 回目の事象の誘因は、治験責任医師が考えるように COVID-19 ワクチンの可能性がある。2 回目はサイクル 5 の後の観察期間中に発現した。サイクル 5 ではロザノリキシズマブが 1 回投与されていなかった。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断されており、治験責任医師の評価に合意する。

【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：COVID-19】

年齢、性別、人種、体重、BMI	5[redacted] 歳、女性、白人、10[redacted].5kg、34.8kg/m^2
既往歴	胸腺腫、胸腺摘除（2 回）、肛門静脈瘤除去手術、左眼白内障手術、眼内炎（左眼内炎）、白内障（両眼白内障）、右眼白内障手術
合併症	腹圧性尿失禁、外骨腫、前兆を伴う片頭痛、弱視（左眼弱視）、近視（両眼近視）、近視性網脈絡膜変性（左眼近視性黄斑変性）、関節リウマチ、椎間板障害（第 4、5、6 頚椎椎間板症）
MG の診断時期	19[redacted] 年（日付不明）
併用薬（重篤な有害事象発現時に使用）	leflunomide、topiramate、etoricoxib、pyridostigmine、tocopherol、propranolol、ibuprofen
重篤な有害事象（PT）	COVID-19（入院）（COVID-19）
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,c	302 日、225 日、37 日
持続期間	3 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

a MG0003 試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b 本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
c 本試験の直近の投与日を 1 日とした発現日までの日数

処置及び経過	
投与年*3 月 11 日	MG0003 試験に組み入れられた。
20[redacted]年 3月 31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 5 日	MG0003 試験の最終投与を受け、治療期間及び 6 回の治験薬投与を完了した。観察期間中に MG0003 試験を中止し、本試験に移行した。
投与年*6 月 16 日	本試験に組み入れられた。ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群に割り付けられ、サイクル 1 の初回投与を受けた。
投与年*7 月 20 日	サイクル 1 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
投与年*9 月 7 日	サイクル 2 の投与を開始した。
投与年*10 月 12 日	サイクル 2 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
投与年*11 月 16 日	サイクル 3 の投与を開始した。
投与年*12 月 7 日	tozinameran COVID-19 ワクチン接種を受けた。
投与年*12 月 21 日	サイクル 3 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
翌年*1 月 18 日	非重篤な TEAE である中等度の COVID-19 及び中等度の片頭痛が発現した。
翌年*1 月 24 日	COVID-19 に対し、azithromycin 及び amoxicillin+clavulanic acid の投与を開始し、翌年*1 月 26 日まで継続した。片頭痛に対し、ibuprofen 及び proranolol を投与した。
翌年*1 月 26 日（MG0003 試験の初回投与 302 日目、本試験の初回投与 225 日目、直近の投与 37 日目）	中等度の COVID-19 が重篤となり、被験者は入院した。COVID-19 が発現した時点で、被験者はロザノリキシズマブ 10mg/kg の投与を受けており、本試験で合計 18 回の投与を受けていた。臨床検査（基準範囲は未報告）の結果は、白血球数 7.9×10^9/L、リンパ球数 1.89×10^9/L、赤血球数 4.18×10^{12}/L、ヘモグロビン 7.7mmol/L、ヘマトクリット 0.36L/L、血小板数 272×10^9/L、アルブミン 36g/L、アラニントランスアミナーゼ 28U/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 23U/L、総蛋白 66g/L、総ビリルビン 5.7μmol/L、総コレステロール 4.68mmol/L、グルコース 4.9mmol/L、クレアチニン 84μmol/L、トリグリセリド 1.68mmol/L、カリウム 4mmol/L、ナトリウム 145mmol/L、活性化部分トロンボプラスチン時間 36.1 秒、プロトロンビン時間 11.8 秒、国際標準比 1.02、D ダイマー214ng/mL、CRP <4mg/L、トロポニン 0.002ng/mL 未満、プロカルシトニン<0.03ng/mL 及びインターロイキン 1.4pg/mL であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年*1 月 27 日	IgG 濃度は 7.9g/L であった。同日、心電図及び胸部 X 線を実施した（結果は未報告）。COVID-19 に対し、ステロイド及び対症療法として budesonide、enoxaparin、octenidine 及び codeine+sulfogaiacol を投与した。入院期間中、酸素療法は必要としなかった。
翌年*1 月 28 日	被験者は安定した臨床状態で退院した。重篤な COVID-19 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 3 日目）。
翌年*2 月 8 日	サイクル 4 の投与を開始した。
翌年*2 月 20 日	片頭痛は消失した。本事象は治験薬と関連なしと判断された。
翌年*3 月 1 日	サイクル 4 の最終投与を受けた（4 週間の治療サイクル）。 非重篤な TEAE である軽度の背部痛、軽度の上腹部痛及び軽度の全身性疼痛（訴え）が発現した。本報告時点（中間データベースロック日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で転帰は「軽快」であった。いずれの事象も治験薬と関連ありと報告された。
翌年*3 月 31 日	サイクル 5 の投与を開始した。
翌年*5 月 5 日	サイクル 5 の最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
翌年*5 月 26 日	サイクル 6 の投与を開始した。
翌年*6 月 21 日	サイクル 6 のデータカットオフ前の最終投与を受けた（サイクル 6 の 5 週目）。

臨床検査の結果を下表に示した。

日付/来院	試験日 [a]	ロザノリキシズマブ 投与量 (mg/kg)	IgG (7.57-19.41g/L)
race>16 Jun 投与年*/ Cycle 1 Treatment/Day 1	Day 0	7	9.01 (7-16)
race>25 Jun 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 8	Day 9	7	5.9
race>30 Jun 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 15	Day 14	7	4.8
race>08 Jul 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 22	Day 22	7	3.86
race>13 Jul 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 29	Day 27	7	3.61
race>20 Jul 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 36	Day 34	7	3.33
race>29 Jul 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 43	Day 43	7	3.66
07 Sep 投与年*/ Cycle 2 Treatment/ Day 1	Day 83	10	8.2
28 Sep 投与年*/ Cycle 2 Treatment/ Day 22	Day 104	10	2.47
16 Nov 投与年*/ Cycle 3 Treatment/ Day 1	Day 153	10	6.98
07 Dec 投与年*/ Cycle 3 Treatment/ Day 22	Day 174	10	4.08
28 Dec 投与年*/ Cycle 3 Treatment/ Day 43	Day 195	10	2.61
08 Feb 翌年*/ Cycle 4 Treatment/ Day 1	Day 237	10	9.16
01 Mar 翌年*/ Cycle 4 Treatment/ Day 22	Day 258	10	2.47
08 Mar 翌年*/ Cycle 4 Treatment/ Day 29	Day 265	N/A	2.85
24 Mar 翌年*/ Cycle 4 Treatment/ Day 43	Day 281	N/A	5.93
31 Mar 翌年*/ Cycle 5 Treatment/ Day 1	Day 288	7	7.91
21 Apr 翌年*/ Cycle 5 Treatment/ Day 22	Day 309	7	3.41
19 May 翌年*/ Cycle 5 Treatment/ Unscheduled Day 36.1	Day 337	N/A	5.25
26 May 翌年*/ Cycle 6 Treatment/ Day 1	Day 344	10	6.78
14 Jun 翌年*/ Cycle 6 Treatment/ Day 22	Day 363	10	2.68
06 Jul 翌年*/ Cycle 6 Treatment/ Day 43	Day 385	N/A	3.96

N/A=not applicable, RLZ=Rozanolixizumab
a The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): MG0007 Listing 1.1.1, MG0007 Listing 1.4.1, MG0007 Listing 8.1.2

被験者は試験を継続した。

治験責任医師の最終評価　重篤な TEAE である COVID-19 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。

治験依頼者による因果関係評価　関連なし
被験者は COVID 感染を発現し、悪化して短期間の入院を要し、標準治療を受けた。治験薬と関連なしと判断した。