【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群、治験薬の投与中止に至った有害事象：インターフェロンγ応答測定陽性、重篤な有害事象、その他の有害事象：重症筋無力症】

年齢、性別、人種、体重、BMI	6[redacted] 歳、女性、白人、5[redacted].5kg、25.4kg/m^2
既往歴	詳細不明の卵管処置、子宮摘出、外反母趾手術、胸腺摘除、頭痛
合併症	高血圧
MG の診断時期	20[redacted] 年（日付不明）
併用薬（重篤な有害事象発現時及び治験薬の投与中止に至った有害事象発現時に使用）	amlodipine、ezetimibe、olmesartan、pantoprazole、azathioprine、prednisone、bisoprolol、paroxetine
重篤な有害事象（PT）	・クォンティフェロン検査：陽性（インターフェロンγ応答測定陽性） ・入院を伴う MG の悪化（重症筋無力症）
重症度、治験薬の処置、転帰	・中等度、投与中止、回復 ・高度、該当せず、回復
発現までの日数[a,b]	・15 日、15 日 ・43 日、43 日
持続期間	・64 日 ・20 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 ・該当せず
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*2 月 25 日	MG0003 試験に組み入れられた。
20[redacted]年 3 月 11 日	プラセボ群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*4 月 15 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。
投与年*6 月 24 日	MG0003 試験の観察期間を完了し、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。被験者は治験薬の投与を合計 1 回受けた。
投与年*7 月 8 日（本試験の初回投与及び直近の投与 15 日目）	非重篤な TEAE であるインターフェロンγ遊離試験陽性が発現した。
投与年*8 月 5 日（本試験の初回投与及び直近の投与 43 日目）	重篤な TEAE である入院を伴う MG の悪化が発現した。被験者は MG の悪化のため入院した。同日、低酸素血症が認められ、酸素分圧 55mmHg、炭酸ガス分圧 73mmHg であった。右顔面、上腕、下肢の不全片麻痺及び非代償性 MG が認められた。治験責任医師は、悪化の判断に評価スケールを用いなかった。
投与年*8 月 6 日	PLEX 及び酸素療法（2L/分）による治療を実施した。
投与年*8 月 24 日	非侵襲的換気を実施した。同日、被験者は退院した。 入院を伴う MG の悪化は治験薬の最終投与後に発現したことから、本事象に対する治験薬の処置は「該当せず」であった。本事象の転帰は「回復」であった（発現から 20 日目）。
投与年*8 月 30 日	tozinameran COVID-19 ワクチンの接種を受けた。
投与年*9 月 9 日	インターフェロンγ遊離試験陽性に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。本事象の転帰は「回復」であった（発現から 64 日目）。同日、クォンティフェロン TB ゴールドプラスの結果は陰性であった。インターフェロンγ遊離試験陽性のため試験を中止した。同日、最終来院を実施した。
治験責任医師の最終評価	インターフェロンγ遊離試験陽性は中等度で、治験薬と関連なしと判断した。本事象に対する治験薬の処置は「投与中止」、転帰は「回復」と判断した。 入院を伴う MG の悪化は高度で、治験薬と関連なしと判断した。本事象に対する治験薬の処置は「該当せず」、転帰は「回復」と判断した。

治験依頼者による因果関係評価	いずれの事象も関連なし 本被験者は、本試験への組入れ時にインターフェロンγ遊離試験陽性となったため、治験薬の投与を中止した。被験者はMG0003試験でプラセボを投与されており、ロザノリキシズマブの投与は1回のみであったことから、MGの悪化は原疾患によるものと考えられる。治験責任医師の評価と同様に、治験薬と関連なしと判断した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ10mg/kg群、重篤な有害事象、その他の有害事象：重症筋無力症（1回目）、重症筋無力症（2回目）、重篤な有害事象、その他の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象：重症筋無力症（3回目）】

年齢、性別、人種、体重、BMI	6[redacted]歳、男性、白人、9[redacted]kg、30.8kg/m^2
既往歴	—
合併症	喘息、双極性障害、高血圧、脂質異常症、心筋虚血
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）	fenoterol、formoterol、pyridostigmine、perindopril、sertraline、clopidogrel、ezetimibe、azathioprine
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	・中等度、該当せず、回復 ・中等度、該当せず、回復 ・中等度、該当せず、回復
発現までの日数[a,b,c,d]	・288日、191日、53日、17日 ・310日、213日、75日、39日 ・327日、230日、92日、56日
持続期間	・5日 ・6日 ・5日
重篤な有害事象発現時の投与量	・該当せず ・該当せず ・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

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
d 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*9月28日	MG0003試験に組み入れられた。
20[redacted]年10月15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*11月19日	MG0003試験の最終投与を受け、治療期間及び5回の治験薬投与を完了した。
翌年*1月20日	MG0003試験の観察期間を完了し、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*5月19日	MG0004試験の最終投与を受け、MG0004試験治験実施計画書改訂第2版に従い、試験を中止した。
翌年*5月26日	本試験に組み入れられた。
翌年*6月7日	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。
翌年*7月13日	サイクル1のデータカットオフ前の最終投与を受けた（サイクル1の6週目）。被験者は治験薬の投与を合計6回受けた。
翌年*7月29日（MG0003試験の初回投与288日目、MG0004試験の初回投与191日目、本試験の初回投与53日目、直近の投与17日目）	重篤なTEAEであるMGの悪化（1回目）（視覚障害、会話障害及び食物咀嚼障害）が発現した。被験者は入院した。臨床検査の結果は、CRP 10.277mg/L（基準範囲：0～5mg/L）及び血中カリウム6.1mmol/L（基準範囲：3.5～5.1mmol/L）であった。

翌年*7月30日	臨床検査の結果は、CRP 12.87mg/L、総蛋白 6g/dL（基準範囲：6.4～8.3g/dL）、血中ビリルビン 2.7mg/dL（基準範囲：0.3～1.2mg/dL）、総コレステロール／高比重リポ蛋白比 255mg/dL（基準範囲：155～190mg/dL）、血中グルコース 101mg/dL（基準範囲：70～99mg/dL）、血中 IgG 318mg/dL（基準範囲：650～1600mg/dL）、血中 IgM 21mg/dL（基準範囲：40～350mg/dL）、血中 IgA 749mg/dL（基準範囲：40～350mg/dL）及び血中尿素 8.8mg/dL（基準範囲は未報告）。本事象に対し、IVIg を実施した。退院の詳細は報告されなかった。
翌年*8月2日	被験者はサイクル 1 の観察期間中であったことから、MG の悪化（1 回目）に対する治験薬の処置は「該当せず」であった。本事象の転帰は「回復」であった（発現から 5 日目）。
翌年*8月20日（MG0003 試験の初回投与 310 日目、MG0004 試験の初回投与 213 日目、本試験の初回投与 75 日目、直近の投与 39 日目）	重篤な TEAE である MG の悪化（2 回目）（筋力低下、複視、嚥下障害及び呼吸困難）が発現し、再入院した。臨床検査の結果は、活性化部分トロンボプラスチン時間 45.6 秒（基準範囲：27～40 秒）、プロトロンビン時間 16.4 秒（基準範囲：10.8～16.2 秒）、CRP 3.8mg/L、グルコース 113.7mg/dL（基準範囲：70～99mg/dL）、クレアチンキナーゼ 285.9U/L（基準範囲上限：190U/L）、クレアチニン 0.68mg/dL（基準範囲：0.7～1.2mg/dL）、国際標準比 1.43（基準範囲：0.8～1.2）であった。本事象に対し、IVIg を実施した。
翌年*8月21日	グルコースは 93.1mg/dL であった。退院の詳細は報告されなかった。
翌年*8月25日	被験者はサイクル 1 の観察期間中であったことから、MG の悪化（2 回目）に対する治験薬の処置は「該当せず」であった。本事象の転帰は「回復」であった（発現から 6 日目）。
翌年*8月26日	MG の悪化に対し methylprednisolone の投与が開始され、翌年*9 月 6 日まで継続された。
翌年*9月6日（MG0003 試験の初回投与 327 日目、MG0004 試験の初回投与 230 日目、本試験の初回投与 92 日目、直近の投与 56 日目）	重篤な TEAE である MG の悪化（3 回目）が発現し、再入院した。本事象に対し、IVIg を実施した。退院の詳細は報告されなかった。 MG の悪化に対し、pyridostigmine 360mg/日の投与を開始した。
翌年*9月10日	被験者はサイクル 1 の観察期間中であったことから、MG の悪化（3 回目）に対する治験薬の処置は「該当せず」であった。本事象の転帰は「回復」であった（発現から 5 日目）。
翌年*9月14日	最終来院。MG の悪化（3 回目）のため試験を中止した（3 回目の MG の悪化発現から 9 日目）。治験薬の最終投与は翌年*7 月 13 日であった。
治験責任医師の最終評価	MG の悪化（1、2 及び 3 回目）は中等度で治験薬と関連なしと判断した。本事象に対する治験薬の処置は「該当せず」で、転帰は「回復」と判断した。
治験依頼者による因果関係評価	関連なし 本被験者は、本試験のサイクル 1 の観察期間中に MG の悪化を 3 回発現し、いずれの事象も IVIg により消失した。3 回目の事象により試験を中止した。治験実施計画書に従い、最終投与後 4 週（1 回目と 2 回目の事象の間）で治療を再開することが可能であったが、ロザノリキシズマブの投与は再開されず、その後事象が 2 回発現し、試験中止となった。MG0003 試験及び MG0004 試験のロザノリキシズマブ投与期間中に MG の悪化はなかった。よって、治験薬と関連なしと判断した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群、重篤な有害事象：出血性十二指腸潰瘍】

年齢、性別、人種、体重、BMI	3[redacted]歳、女性、白人、6[redacted].5kg、21.2kg/m^2
既往歴	上室性不整脈、両手首手術、右肩関節鏡検査、左肩関節鏡検査、嚢切開、右股関節鏡検査、胆嚢切除、機械的換気、プラスマフェレシス、尺骨神経手術、敗血症、穿孔性胃潰瘍、腹膜炎、穿孔性胃潰瘍の開腹-縫合術、血管ポート挿入、右尺骨静脈末梢穿刺中心静脈カテーテル留置

合併症	高血圧、片頭痛、三尖弁閉鎖不全症、エーラース・ダンロス症候群、抗リン脂質抗体症候群、腎結石症、小脳血管腫（左小脳半球の静脈血管腫）、うつ病、甲状腺腫、甲状腺機能低下症、腹部ヘルニア、十二指腸狭窄、副腎機能不全、全身性エリテマトーデス、マラスムス
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）	furosemide、deflazacort、mycophenolate、nadroparin、pyridostigmine、levothyroxine、pregabalin、venlafaxine、aciclovir
重篤な有害事象（PT）	出血性十二指腸潰瘍（出血性十二指腸潰瘍）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、減量、回復
発現までの日数[a,b]	29 日、3 日
持続期間	9 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 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*3 月 30 日	MG0003 試験に組み入れられた。
20[redacted]年 4 月 20 日	プラセボ群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*5 月 25 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。
投与年*7 月 8 日	MG0003 試験の観察期間を中止し、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。 非重篤な TEAE である中等度の下痢が発現した。
投与年*7 月 9 日	本事象は消失した。本事象は治験薬と関連ありと判断された。
投与年*8 月 3 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*8 月 4 日	夕方、嘔吐及び下痢が発現した（有害事象の報告なし）。嘔吐の頻度は 1 日約 10～11 回、下痢の頻度は 1 日約 9～10 回であった。吐物及び便に血液は認められなかった。
投与年*8 月 5 日（本試験の初回投与 29 日目、直近の投与 3 日目）	重篤な TEAE である出血性十二指腸潰瘍が発現した。出血性十二指腸潰瘍が発現した時点で、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 5 回の投与を受けていた。 被験者は下痢及び嘔吐による脱水及び電解質異常のため、消化器科に入院した。腹部 X 線及び腹部超音波検査の結果、異常は認められなかった。
投与年*8 月 6 日	胃内視鏡検査の結果、出血を伴う十二指腸潰瘍（Grade 3）と診断された。活動性の胃潰瘍は認められなかった。消化器外科医は、嘔吐及び下痢は治験薬との関連はなく、非活動性であった十二指腸潰瘍が十二指腸壁からの継続的な圧力により偶発的に出血したことに関連したものであると判断した。
投与年*8 月 7 日	鼻腔スワブのメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* 検査の結果は陰性であった。同日、下痢及び嘔吐は消失した。
投与年*8 月 8 日	直腸スワブのバンコマイシン耐性 *Enterococcus* 及びカルバペネマーゼ（KPC、NDM-1 及び OXA-18）検査の結果は陰性であった。貧血に対し、濃厚赤血球 4 単位の輸血を受けた。治療のため Olimel N4、Cernevit、Nutryelt、enoxaparin、omeprazolum、cyclonamine、neostigmine、phytomenadion、ondansetron、tietylperazine、hydroxyzine、itopride、ketotifen、cetirizine、potassium chloride、paracetamol 及び静脈内補液も投与された。

臨床検査の結果を下表に示した。

臨床検査結果

日付	日 [a]	RLZ 投与量 (mg/kg)	検査項目	結果	基準範囲
05 Aug 投与年*	Day 28	10	Neutrophil percentage	83%	42-77
			Blood glucose	104mg/dL	70-99
			Procalcitonin	0.03ng/mL	0.50-2
			Eosinophil percentage	0.1%	0.5-5.5
			Lymphocyte percentage	14%	20-44
06 Aug 投与年*	Day 29	10	Blood phosphorus	2.63mg/dL	2.7-4.5
			Blood thyroid stimulating hormone	"0.09uu/mL"	0.27-4.2
			Blood triglycerides	172mg/dL	65-150
			Blood osmolarity	273mOsm/kg H_2O	275-295
08 Aug 投与年*	Day 31	10	Hemoglobin	8g/dL	12-15.6
			Red blood cell count	$2.51x10^6/\mu L$	3.5-5.2
			Blood fibrinogen	138mg/dL	200-393
			International normalized ratio	1.23	0.86-1.14
			Prothrombin time	13.4s	9.4-12.5
			Blood potassium	3.32mmol/L	3.5-5.1
			Aspartate aminotransferase	39U/L	10-31
			Blood albumin	3.25g/dL	3.5-5.2
			Total protein	4.22g/dL	6.4-8.3
			Blood calcium	8.22mg/dL	8.8-10.2
			Hematocrit	22.7%	33-46
			Blood chloride	108mmol/L	98-107
10 Aug 投与年*	Day 33	10	Platelet count	$93x10^3/\mu l$	130-400
11 Aug 投与年*	Day 34	10	Procalcitonin	0.04ng/mL	0.5-2
			Blood fibrinogen	156mg/dL	200-393
			Protein total	4.65g/dL	6.4-8.3
			Blood uric acid	2.30mg/dL	2.4-5.7
			Blood urea	16mg/dL	17-50
12 Aug 投与年*	Day 35	10	Platelet count	$108x10^3/\mu L$	130-400
13 Aug 投与年*	Day 36	10	Red blood cell count	$2.92x10^6/\mu L$	3.5-5.2
			Hemoglobin	9.3g/dL	12-15.6

RLZ=rozanolixizumab
a Study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): CIOMS# 2021038095, MG0007 Listing 1.1.1

投与年*8 月 13 日　胃内視鏡検査（十二指腸への adrenaline 投与後の検査）を実施した。同日、被験者は退院した。臨床状態は安定していた。
本事象の転帰は「回復」であった（発現から 9 日目）。

投与年*9 月 6 日　サイクル 2 の投与を開始した。治験薬の投与量は 10mg/kg から 7mg/kg に減量された。
出血性十二指腸潰瘍に対する治験薬の処置は「減量」であった。

投与年*10 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*10 月 18 日　経過観察のための胃内視鏡検査のため、消化器科へ再入院した。計画された本入院期間中、栄養検査パネル、腹部超音波及び胃内視鏡検査を実施した。病歴、理学的検査、専門家による更なる検査に基づき、ロサンゼルス分類 Grade A の逆流性食道炎（胃食道逆流性疾患）、紅斑性潰瘍性胃疾患及び出血を伴わない慢性潰瘍を伴う十二指腸狭窄と診断された。治験責任医師は、出血の原因は潰瘍に対する十二指腸壁からの圧力であり、その他に出血の原因となった要因はないと判断した。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、胃食道逆流性疾患の転帰は「軽快」であった。
被験者は試験を継続した。

投与年*11 月 3 日　サイクル 3 の投与を開始した。

投与年*12 月 9 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）。

*新薬承認情報提供時に置き換え

翌年*1月4日	サイクル4の投与を開始した。
翌年*2月2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*3月10日	サイクル5の投与を開始した。
翌年*4月14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12日	サイクル6の投与を開始した。
翌年*6月14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6週目）。
治験責任医師の最終評価	出血性十二指腸潰瘍は高度で、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「減量」、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 穿孔性胃潰瘍及び十二指腸狭窄の病歴を有し、病歴として報告されていないが、国際医学団体協議会の症例経過によると非活動性の十二指腸潰瘍の病歴も有する本被験者は、潰瘍に対する腹壁からの圧力に起因する偶発的な出血を発現した。高度の嘔吐及び下痢による脱水のために入院し、胃内視鏡検査が実施され診断された。急性の事象発現時に実施した1回目と経過観察のために計画的に実施した2回目の、合計2回の胃内視鏡検査により、出血は潰瘍に対する十二指腸壁からの圧力が原因であると確認された。下痢及び嘔吐等の高度の胃腸障害はロザノリキシズマブのモニタリングすべきAEであるが、これらの事象の発現は1回のみであり、サイクル1の最終投与後すぐに、このような重症度で発現し、その後のロザノリキシズマブの治療サイクルでは発現しなかったことから、治験薬との関連性はおそらく否定できると考える。治験責任医師の評価と同様に、治験薬と関連なしと判断した。特記すべき事項として、本被験者はロザノリキシズマブの初回投与日に中等度の下痢を発現しており、治験責任医師により関連ありと判断された。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群、重篤な有害事象：一過性全健忘】

年齢、性別、人種、体重、BMI	8[redacted]歳、男性、白人、8[redacted]kg、28.1kg/m^2
既往歴	心筋梗塞、血管形成、右顎下腺切除、唾液腺結石（右顎下唾石症）、コロノグラフィー
合併症	老視、変形性脊椎症、良性前立腺肥大症、不整脈、高コレステロール血症、高血圧、2型糖尿病、ビタミンB12欠乏性貧血、大動脈瘤、うつ病
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）	finasteride、pyridostigmine、atorvastatin、insulin human injection (isophane)、metformin、pantoprazole、hydroxyzine、prednisone、duloxetine、ramipril、dapagliflozin、eplerenone、ezetimibe+rosuvastatin、sotalol、iron succinyl protein complex、aceclofenac
重篤な有害事象（PT）	一過性全健忘（一過性全健忘）
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]	337日、261日、7日
持続期間	7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*4月12日	MG0003試験に組み入れられた。
20[redacted]年5月5日	ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*6月2日	MG0003試験の最終投与を受け、治療期間及び5回の治験薬投与を完了した。MG0003試験の観察期間を中止し、本試験に移行した。
投与年*7月20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*8月24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7日	サイクル2の投与を開始した。
投与年*11月10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22日	サイクル3の投与を開始した。

翌年*1月26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*3月4日　サイクル4の投与を開始した。
翌年*3月25日　非重篤なTEAEである軽度の頚椎疼痛症候群が発現した。
翌年*3月31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6日（MG0003試験の初回投与337日目、本試験の初回投与261日目、直近の投与7日目）　重篤なTEAEである一過性全健忘が発現した。一過性全健忘が発現した時点で、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23回の投与を受けていた。同日の午後、（14:00頃）、浮動性めまい、耳鳴並びに時間及び空間の失見当識が発現した。意識消失、会話障害及び単肢不全麻痺は認められなかった。これらの症状から、一過性脳虚血が示唆された。同日（夕方）、神経科に入院した。頭部CT検査、頚動脈及び椎骨動脈超音波検査並びに経頭蓋超音波検査を実施した。葉酸を投与した。
翌年*4月7日　頭部MRI検査の結果、新たな虚血性変化は認められず（虚血性脳損傷は否定された）、脳波で発作性の活動は認められなかった（てんかん性の病因は否定された）。入院期間中、心電図も実施した。最終診断は一過性全健忘であった。本事象のリスク因子は特定されず、入院期間中に習慣的に服用していた薬剤を除く薬剤は投与されなかった。
翌年*4月12日　被験者は良好な臨床状態で退院した。退院時の診断は一過性全健忘であった。
一過性全健忘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7日目）。
被験者は試験を継続した。
翌年*4月21日　頚椎疼痛症候群は消失した。
翌年*4月28日　サイクル5の投与を開始した。
翌年*5月19日　サイクル5の最終投与を受けた（4週間の治療サイクル）。
翌年*6月14日　サイクル6の投与を開始した。
翌年*7月6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4週目）。
臨床検査の結果を下表に示した。

臨床検査結果

日付	日[a]	検査項目	結果	基準範囲
06 Apr 翌年*	Day 260	Basophil count	0x10^9/L	0.02-0.1
		Blood creatinine	1.31mg/dL	0.72-1.25
		Blood glucose	141mg/dL	70-99
		C-reactive protein	2.6mg/L	NAV
		Estimated glomerular filtration rate	55.68mL/min/1.73^2	NAV
		Lymphocyte count	1.14x10^9/L	1.5-3.5
		Neutrophil count	71.2%	45-70
		Platelet count	110x10^9/L	150-450
		Platelet distribution width	14.9%	18.1-22.2
		Procalcitonin	0.10%	0.12-0.36
		Red cell distribution width	23%	11.5-14.5
10 Apr 翌年*	Day 264	Basophil count	0.02x10^9/L	0.02-0.1
		Blood creatinine	0.99mg/dL	0.72-1.25
		Blood glucose	120mg/dL	70-99
		C-reactive protein	1.4mg/L	NAV
		Estimated glomerular filtration rate	60mL/min/1.73^2	NAV
		Lymphocyte count	0.78X10^9/L	1.5-3.5
		Neutrophil count	76.8%	45-70
		Platelet count	133x10^9/L	150-450
		Platelet distribution width	13.8%	18.1-22.2
		Procalcitonin	0.11%	0.12-0.36
		Red cell distribution width	22.6%	11.5-14.5

NAV=not available
a Study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): CIOMS# 2022020861, MG0007 Listing 1.1.1

バイタルサイン及び心電図の結果を下表に示した。

バイタルサインの結果

日付/来院	日 [a]	血圧 (mmHg)	脈拍数 (拍/分)
20 Jul 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 1	Day 0	119/73	55
21 Jul 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 3	Day 1	131/90	79
27 Jul 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 8	Day 7	109/65	63
05 Aug 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 15	Day 16	126/76	69
10 Aug 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 22	Day 21	129/72	59
17 Aug 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 29	Day 28	138/73	66
24 Aug 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 36	Day 35	133/77	68
01 Sep 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 43	Day 43	146/85	78
28 Sep 投与年*/ Cycle 1 Observation/ Day 71	Day 70	147/85	64
07 Oct 投与年*/ Cycle 2 Treatment/ Day 1	Day 79	137/73	61
14 Oct 投与年*/ Cycle 2 Treatment/ Day 8	Day 86	115/62	64
20 Oct 投与年*/ Cycle 2 Treatment/ Day 15	Day 92	134/77	62
26 Oct 投与年*/ Cycle 2 Treatment/ Day 22	Day 98	106/61	54
16 Nov 投与年*/ Cycle 2 Treatment/ Day 43	Day 119	119/64	58
22 Dec 投与年*/ Cycle 3 Treatment/ Day 1	Day 155	127/66	59
28 Dec 投与年*/ Cycle 3 Treatment/ Day 8	Day 161	131/80	66
20 Jan 翌年*/ Cycle 3 Treatment/ Day 29	Day 184	135/78	65
26 Jan 翌年*/ Cycle 3 Treatment/ Day 36	Day 190	128/79	70
02 Feb 翌年*/ Cycle 3 Treatment/ Day 43	Day 197	126/72	53
04 Mar 翌年*/ Cycle 4 Treatment/ Day 1	Day 227	141/81	68
10 Mar 翌年*/ Cycle 4 Treatment/ Day 8	Day 233	141/84	67
17 Mar 翌年*/ Cycle 4 Treatment/ Day 15	Day 240	128/80	62
24 Mar 翌年*/ Cycle 4 Treatment/ Day 22	Day 247	152/91	64
31 Mar 翌年*/ Cycle 4 Treatment/ Day 29	Day 254	130/61	56
21 Apr 翌年*/ Cycle 4 Treatment/ Unscheduled Day 29.1	Day 275	131/80	66
28 Apr 翌年*/ Cycle 5 Treatment/ Day 1	Day 282	144/84	56
12 May 翌年*/ Cycle 5 Treatment/ Day 15	Day 296	135/80	56
26 May 翌年*/ Cycle 5 Treatment/ Day 29	Day 310	139/87	78
08 Jun 翌年*/ Cycle 5 Treatment/ Day 43	Day 323	158/83	64

a 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 9.1.1

心電図の結果

日付/来院	日 [a]	心拍数 (拍/分)	RR (msec)	PR (msec)	QRS (msec)	QT (msec)	QTcB (msec)	QTcF (msec)
20 Jul 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 1	Day 0	57	1052	190	88	413	404.3	407
27 Jul 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 8	Day 7	57	1051.7	188.3	94.3	407	402.3	403
07 Oct 投与年*/ Cycle 2 Treatment/ Day 1	Day 79	57.7	1037.3	191	95.7	421.3	413.7	416.3
16 Nov 投与年*/ Cycle 2 Treatment/ Day 43	Day 119	52	1152	136.7	92.3	427.7	398.7	408
22 Dec 投与年*/ Cycle 3 Treatment/ Day 1	Day 155	53.7	1116	204.3	93	421	398.7	406
02 Feb 翌年*/ Cycle 3 Treatment/ Day 43	Day 197	55	1087.7	204.3	98.7	427.7	410.3	416
04 Mar 翌年*/ Cycle 4 Treatment/ Day 1	Day 227	54.3	1107.7	186	94.3	422.7	402	408.7
21 Apr 翌年*/ Cycle 4 Treatment/ Unscheduled Day 29.1	Day 275	55	1093.7	185	94	436.3	417.3	424
28 Apr 翌年*/ Cycle 5 Treatment/ Day 1	Day 282	55.3	1080.7	196	95	414.3	398.3	404
08 Jun 翌年*/ Cycle 5 Treatment/ Day 43	Day 323	58.7	1023	193.7	96.3	422.3	418.7	420.3

NAV=not available; QTcB=QT corrected using Bazett's formula; QTcF=QT corrected using Fridericia's formula
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 9.1.2

日付/来院	日 [a]	結果
20 Jul 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 1	Day 0	Not clinically significant
27 Jul 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 8	Day 7	Septal myocardial infarction, atrial bigeminy, premature atrial complexes
07 Oct 投与年*/ Cycle 2 Treatment/ Day 1	Day 79	Septal myocardial infarction, premature ventricular complex
16 Nov 投与年*/ Cycle 2 Treatment/ Day 43	Day 119	Premature atrial complexes, septal myocardial infarction (not clinically significant)
22 Dec 投与年*/ Cycle 3 Treatment/ Day 1	Day 155	First degree atrioventricular block, septal myocardial infarction (not clinically significant)
02 Feb 翌年*/ Cycle 3 Treatment/ Day 43	Day 197	First degree atrioventricular block, septal myocardial infarction, premature atrial complexes (not clinically significant)
04 Mar 翌年*/ Cycle 4 Treatment/ Day 1	Day 227	Septal myocardial infarction, premature atrial complexes (not clinically significant)
21 Apr 翌年*/ Cycle 4 Treatment/ Unscheduled Day 29.1	Day 275	Septal myocardial infarction (not clinically significant)
28 Apr 翌年*/ Cycle 5 Treatment/ Day 1	Day 282	First degree atrioventricular block, septal myocardial infarction (not clinically significant)
08 Jun 翌年*/ Cycle 5 Treatment/ Day 43	Day 323	Septal myocardial infarction (not clinically significant)

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 9.1.3

治験責任医師の最終評価　一過性全健忘は高度で、治験薬と関連なしと判断した。事象に対する治験薬の処置は「用量変更なし」、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 不整脈、心筋梗塞、高血圧及び糖尿病等の複数のリスク因子を有する本被験者は、一過性全健忘を示唆する症状を示したが、画像では新たな虚血性病変は認められなかった。MG の悪化を示唆する症状ではなく、本事象の直後の血糖値から、低血糖による症状と示唆されなかった。既存の頚部脊椎関節炎に起因すると予想される既存の頚部痛も、一過性全健忘の原因となった可能性がある。よって、治験薬と関連なしと判断した。

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

年齢、性別、人種、体重、BMI	7[redacted] 歳、男性、白人、6[redacted]kg、23.7kg/m^2
既往歴	骨粗鬆症、椎間板突出（胸椎椎間板すべり症）、胸椎椎間板切除、心臓バイパス手術、心臓ステント植込み、前立腺癌、根治的前立腺摘除、肺炎、誤嚥性肺炎、冠動脈バイパス、白内障
合併症	喘息、高脂血症、冠動脈疾患、胃障害、甲状腺機能低下症、ビタミン D 欠乏、睡眠障害、神経痛、閉塞性気道障害
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）	simvastatin、budesonide、formoterol、salbutamol、omeprazole、levothyroxine、colecalciferol、acetylsalicylic acid、fentanyl、mirtazapine、azathioprine、pyridostigmine、pregabalin、cyanocobalamin、folic acid、clemastine、eculizumab、paracetamol、penicillin
重篤な有害事象（PT）	・筋無力症クリーゼ（重症筋無力症クリーゼ） ・食物塊による食道閉塞（食道食物嵌入）
重症度、治験薬の処置、転帰	・高度、該当せず、回復 ・高度、該当せず、回復
発現までの日数 [a,b,c,d]	・317 日、219 日、114 日、20 日 ・317 日、219 日、114 日、20 日
持続期間	・9 日 ・9 日
重篤な有害事象発現時の投与量	・該当せず ・該当せず
治験薬との因果関係	・関連なし ・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
d 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*8 月 13 日	MG0003 試験に組み入れられた。
20[redacted]年 9 月 8 日	ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*10 月 13 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。
投与年*12 月 15 日	MG0003 試験の観察期間を完了し、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*2 月 23 日	MG0004 試験の最終投与を受け、試験を中止した。
翌年*3 月 2 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。
翌年*3 月 30 日	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。
翌年*5 月 5 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）。
翌年*5 月 26 日	サイクル 2 の投与を開始した。
翌年*7 月 2 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）。被験者は合計 11 回の投与を受けた。

翌年*7月21日（MG0003試験の初回投与317日目、MG0004試験の初回投与219日目、本試験の初回投与114日目、直近の投与20日目）	非重篤なTEAEである軽度の食道炎が発現した。本事象は治験薬と関連なしと判断された。 同日、重篤なTEAEである筋無力症クリーゼ及び食道食物嵌入が発現した。正午に小さな肉を一口食べ、食塊が食道に詰まった（Grade 3）。飲水、氷の摂取等を試みたが奏効せず、嚥下障害が悪化した。救急救命室を受診し、食塊による食道閉塞及び筋無力症クリーゼ（Grade 3）のため入院した。同日、食道胃十二指腸内視鏡検査／軟性内視鏡による嚥下検査の結果、（前歯列から）20cmの位置の肉塊、分散したカンジダ性食道炎が認められ、悪性炎症性狭窄は認められなかった。食塊は内視鏡で除去された。
翌年*7月23日	軽度の悪心が発現した。言語学的（logopedic）検査及びファイバー内視鏡（fiberendoscopic）検査の結果、異常は認められなかった。悪心に対し、metoclopramide及びondansetronを投与した。
翌年*7月27日	食道胃十二指腸内視鏡検査及び食道内圧測定を実施した。
翌年*7月28日	食道cinematographyを実施した。食塊による食道閉塞及び筋無力症クリーゼに対し、prednisoloneを投与した。
翌年*7月29日	被験者は退院した。同日、悪心は消失した。治験責任医師は、食塊による食道閉塞は筋無力症クリーゼと関連しており、筋無力症クリーゼが原因となった可能性があると判断した。治験薬の最終投与後に発現したことから、筋無力症クリーゼ及び食道食物嵌入に対する治験薬の処置は「該当せず」であった。本事象の転帰は「回復」であった（発現から9日目）。
翌年*8月31日	効果不十分のため本試験を中止した。
翌々年*4月14日	最終来院。同日、食道炎は消失した。
治験責任医師の最終評価	筋無力症クリーゼ及び食道食物嵌入は高度で、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」、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 高齢の本被験者は、サイクル2の観察期間中に筋無力症クリーゼを発現し、食道食物嵌入が併発した。MG0003試験又はMG0004試験では、原疾患の悪化又は同様の症状の併発は報告されなかった。治験責任医師の評価と同様に、いずれの事象も関連なしと判断した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ10mg/kg群、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、その他の有害事象：重症筋無力症クリーゼ】

年齢、性別、人種、体重、BMI	[redacted]歳、女性、—、[redacted]kg、22.9kg/m^2
既往歴	甲状腺結節の切除、子宮摘出、癒着による甲状腺瘢痕の回復、静脈瘤手術、裂肛の手術、バセドウ病、外反母趾の手術、胸腺摘除、肺塞栓症
合併症	自己免疫性甲状腺炎、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、肺高血圧症、多発ニューロパチー
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）	amitriptyline、levothyroxine、pyridostigmine、azathioprine、colecalciferol、warfarin、amoxicillin、chlorhexidine、*Saccharomyces boulardii*
重篤な有害事象（PT）	高度のMGクリーゼ（歩行障害）（重症筋無力症クリーゼ）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、投与中止、未回復
発現までの日数[a,b,c]	75日、19日、19日
持続期間	継続中
重篤な有害事象発現時の投与量	ロザノリキシズマブ10mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし
a 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*5月17日	MG0003試験に組み入れられた。
20[redacted]年6月10日	ロザノリキシズマブ7mg/kg群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*7月15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。その後被験者は観察期間中にその他の理由（悪化）のためMG0003試験を中止し、本試験に移行した。

投与年*8 月 5 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*8 月 12 日	被験者は実施医療機関に来院し、治験薬が入手できないと知らされた。そのため、Visit 3 を実施せず、治験薬を投与しなかった。被験者は 2 回の治験薬投与を逃した。投与年*8 月 19 日時点で被験者の体調はよくなかった。
投与年*8 月 23 日 （MG0003 試験の治験薬投与開始 75 日目、本試験の治験薬投与開始及び直近の投与 19 日目）	重篤な TEAE である高度の MG クリーゼ（歩行障害）が発現した。 構語障害、胸部圧迫感、嚥下障害、四肢の運動障害、四肢の易疲労性、前頚部の障害（生命を脅かす）が発現した。被験者は ICU に入院し、IVIg を受けた。
投与年*8 月 24 日	飽和度低下及び多呼吸を伴わない呼吸困難が発現した。後に、被験者は誤った方法で嚥下し、酸素飽和度の低下が発現した。急激な飽和度低下のため蘇生科に搬送され、非侵襲的換気による酸素療法（最初 5L、その後 1L）、その後気管内挿管及び機械的換気を実施した。
投与年*8 月 26 日	呼吸補助を必要としたため、人工的昏睡が続いた。
投与年*8 月 30 日	抜管した。
投与年*9 月 1 日	呼吸窮迫が認められ、15L の酸素療法（2 回）及びその後気管内挿管を実施した。
投与年*9 月 2 日	プラスマフェレシスを実施した。
投与年*9 月 3 日	抜管した。
投与年*9 月 14 日	横隔膜不全麻痺により再び呼吸窮迫が認められ、気管内挿管を実施した。
投与年*9 月 20 日	再び抜管した。
投与年*9 月 23 日	被験者の状態が悪化し、気管内挿管を実施した。
投与年*10 月 4 日	再び抜管した。
投与年*10 月 11 日～10 月 14 日	被験者は観察下にあった。投与年*10 月 14 日、被験者の状態が悪化し、蘇生科に搬送され、気管切開術を受けた。rituximab 及び corticosteroid（詳細不明）が投与された。換気は不要となり、被験者は時々歩けたが、被験者の状態は、現行の治療下では十分にコントロールされておらず、改善しなかった。治験責任医師により、悪化の因果関係は不明であり、MG のリバウンド又は自然増悪の可能性があると判断された。本事象の情報から、治験薬の投与中止が高度の MG の悪化の原因であることが示唆された。 高度の MG クリーゼ（歩行障害）に対する治験薬の処置は「投与中止」、本報告時点（中間データベースロック日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で本事象の転帰は「未回復」であった。 高度の MG クリーゼ（歩行障害）のため被験者は試験を中止し、最終来院日は投与年*9 月 2 日であった。
治験責任医師の最終評価	高度の MG クリーゼ（歩行障害）は、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」、転帰は「未回復」と判断した。 関連なし
治験依頼者による因果関係評価	高度の MG の悪化が発現した。MG の悪化を誘発したと考えられる既往歴や報告事象はなかった。被験者は feeder 試験の観察期間中に既に悪化していたため、原因は自然経過又は治験薬入手困難によるリバウンドの可能性があり、治験責任医師の評価と同様であった。よって本事象は治験薬と関連なしと判断した。また、治験薬が入手困難となった問題は 1 医療機関のみで発生した。

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

年齢、性別、人種、体重、BMI	7[redacted]歳、男性、―、9[redacted].4kg、33kg/m^2
既往歴	智歯の抜歯、網膜剥離（右網膜剥離）、右網膜剥離の再建術、左腎ステント挿入
合併症	甲状腺機能低下症、高血圧、黄斑変性（両眼性黄斑変性）、腎結石症、睡眠時無呼吸症候群
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）	levothyroxine、calcium、cyanocobalamin、vitamin D、azathioprine、prednisone、pyridostigmine、sulfamethoxazole with trimethoprim、lansoprazole、fluoxetine
重篤な有害事象（PT）	・心筋梗塞（心筋梗塞） ・胸痛（胸痛）

重症度、治験薬の処置、転帰	・中等度、投与中断、回復 ・中等度、用量変更なし、軽快
発現までの日数 a,b,c	・328 日、230 日、55 日 ・352 日、254 日、3 日
持続期間	・1 日 ・継続中
重篤な有害事象発現時の投与量	・ロザノリキシズマブ 10mg/kg ・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 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*6月 16日	MG0003 試験に組み入れられた。
20[redacted]年 7月 13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*8 月 17 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。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*10 月 19 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*11 月 23 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）。
翌年*3 月 8 日	サイクル 2 の投与を開始し、翌年*4 月 12 日に最終投与を受けた（6 週間の治療サイクル）。
翌年*6 月 5 日 （MG0003 試験の治験薬投与開始 328 日目、本試験の治験薬投与開始 230 日目、直近の投与 55 日目）	重篤な TEAE である心筋梗塞が発現した。 中等度の心筋梗塞のため被験者は入院した。血管形成術を伴う血管造影を実施し、3 本のステントを留置した。入院期間中、薬物治療（詳細不明）を実施した。 心筋梗塞に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。本事象は発現日と同日に消失した。
翌年*6 月 7 日	被験者は退院した。治験薬の投与を中断した（日付不明）。3 ヵ月後に外来で冠動脈バイパス手術が予定された。
翌年*6 月 20 日	治験薬を再開した（サイクル 3 の投与を開始した）。
翌年*6 月 27 日	データカットオフ前の最終投与を受けた（サイクル 3 の 2 週目）。
翌年*6 月 29 日 （MG0003 試験の治験薬投与開始 352 日目、本試験の治験薬投与開始 254 日目、直近の投与 3 日目）	重篤な TEAE である胸痛が発現した。 被験者は中等度の胸痛により経過観察のため入院した。
翌年*7 月 6 日	ステントを留置する予定であったが、同日、院内で鮮赤色便が認められた。
翌年*7 月 7 日	大腸内視鏡検査で憩室炎が確認され、クリップを留置した。
翌年*7 月 8 日	血管造影を実施し、3 個のステントを左冠動脈に留置した。
翌年*7 月 9 日	被験者は退院した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

バイタルサイン及び心電図の結果を下表に示す。

バイタルサインの結果

日付/来院	試験日 [a]	血圧 (mmHg)	脈拍数 (拍/分)
race>19 Oct投与年*/ Baseline	Day 0	130/84	71
race>21 Oct 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 3	Day 2	141/91	84
race>26 Oct 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 8	Day 7	137/84	67
race>02 Nov 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 15	Day 14	138/82	80
09 Nov 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 22	Day 21	136/88	78
16 Nov 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 29	Day 28	130/82	81
23 Nov 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 36	Day 35	138/89	81
30 Nov 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 43	Day 42	139/88	73
29 Dec 投与年*/ Cycle 1 Observation/ Day 71	Day 71	143/91	73
25 Jan 翌年*/ Cycle 1 Observation/ Day 99	Day 98	144/87	68
08 Mar 翌年*/ Cycle 2 Treatment/ Day 1	Day 140	148/83	74
15 Mar 翌年*/ Cycle 2 Treatment/ Day 8	Day 147	132/78	71
22 Mar 翌年*/ Cycle 2 Treatment/ Day 15	Day 154	130/79	73
29 Mar 翌年*/ Cycle 2 Treatment/ Day 22	Day 161	130/74	68
05 Apr 翌年*/ Cycle 2 Treatment/ Day 29	Day 168	137/82	73
12 Apr 翌年*/ Cycle 2 Treatment/ Day 36	Day 175	130/75	71
19 Apr 翌年*/ Cycle 2 Treatment/ Day 43	Day 182	135/82	78
14 Jun 翌年*/ Cycle 2 Observation/ Day 99	Day 238	108/70	53
20 Jun 翌年*/ Cycle 3 Treatment/ Day 1	Day 244	145/86	59
27 Jun 翌年*/ Cycle 3 Treatment/ Day 8	Day 251	106/84	53

a The study day is calculated form the date of informed consent.
Data source(s): MG0007 Listing 1.1.1, MG0007 Listing 1.4.1, MG0007 Listing 9.1.1

心電図の結果

日付/来院	試験日[a]	心拍数 (拍/分)	RR (msec)	PR (msec)	QRS (msec)	QT (msec)	QTcB (msec)	QTcF (msec)
race>19 Oct 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 1	Day 0	70.3	853.3	131.3	82	391	423.3	412.3
26 Oct 投与年*/ Cycle 1 Treatment/ Day 8	Day 7	80	748.7	133.7	81.3	375.7	434.3	413.7
08 Mar 翌年*/ Cycle 2 Treatment/ Day 1	Day 140	73.7	815.3	127.3	78.3	389.3	431.7	417
19 Apr 翌年*/ Cycle 2 Treatment/ Day 43	Day 182	72.3	829	133.3	75.3	379.7	417	404

QTcB=QT corrected using Bazett's formula; QTcF=QT corrected using Fridericia's formula
a The study day is calculated form the date of informed consent.
Data source(s): MG0007 Listing 1.1.1, MG0007 Listing 1.4.1, MG0007 Listing 9.1.2

	胸痛に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点（中間データベースロック日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で本事象の転帰は「軽快」であった。被験者は試験を継続した。
治験責任医師の最終評価	心筋梗塞及び胸痛はいずれも中等度で、治験薬と関連なしと判断した。心筋梗塞に対する治験薬の処置は「投与中断」で転帰は「回復」、胸痛に対する治験薬の処置は「用量変更なし」、転帰は「軽快」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 高血圧を有し、BMI 33kg/m^{2}の 78 歳の男性被験者に心筋梗塞及び胸痛が発現した。治験責任医師の評価に合意し、いずれの事象もロザノリキシズマブと関連なしと判断した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、その他の有害事象：重症筋無力症クリーゼ】

年齢、性別、人種、体重、BMI	4[redacted] 歳、男性、―、15[redacted]kg、41.8kg/m^2
既往歴	脳振盪、胸腺摘除
合併症	喘息、脂肪肝、腎嚢胞、鼻炎、頭痛、不眠症、末梢性浮腫（時々発現する両下肢浮腫）、睡眠時無呼吸症候群、回転性めまい
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）	mometasone、budesonide、formoterol、salbutamol、lorazepam、calcium、pantoprazole、vitamin D、naproxen、alendronate
重篤な有害事象（PT）	重症筋無力症クリーゼ［*sic*］（重症筋無力症クリーゼ）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、投与中止、回復
発現までの日数[a,b,c]	72 日、2 日、2 日
持続期間	63 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 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
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 19 日	MG0003 試験に組み入れられた。
20[redacted]年 4 月 7 日	プラセボ群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*5 月 13 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。その後被験者は観察期間中に MG0003 試験を中止し、MG0004 試験に移行した。
投与年*5 月 31 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。
投与年*7 月 20 日	治験薬の最終投与を受け（合計 7 回）、MG0004 試験を中止した。
投与年*7 月 23 日	MG0004 試験の治験実施計画書改訂第 2 版に基づき、被験者は MG0004 試験を中止し、本試験に移行した。
投与年*8 月 9 日	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*8月 10 日（MG0004 試験の治験薬投与開始 72 日目、本試験の治験薬投与開始及び直近の投与 2 日目）	重篤な TEAE である重症筋無力症クリーゼが発現した。 嚥下障害、構語障害、呼吸困難、脱力及び複視の症状があり、救命救急室を受診した。 MG クリーゼのため被験者は入院した。同日、IVIg を受け、栄養摂取及び薬剤投与のため経鼻胃管が挿入された。免疫グロブリン及びプラスマフェレシス（週 2 回）による MG クリーゼの治療のため入院期間を延長した。MG に対して mycophenolate、prednisone 及び pyridostigmine が投与された。また、入院期間中に誤嚥性肺炎が発現し、ceftriaxone 及び piperacillin が投与された。治験責任医師は、誤嚥性肺炎が入院期間の延長には至らず、重篤性の基準に該当しないことを確認した。 eculizumab を 2 回投与した後に被験者は退院した。
投与年*10 月 11 日	MG クリーゼに対する治験薬の処置は「投与中止」であった。本事象は消失した（発現から 63 日目）。 被験者は MG クリーゼのため（レスキュー治療として IVIg 及びプラスマフェレシスを実施したため）試験を中止した。最終来院を実施した。
治験責任医師の最終評価	MG クリーゼ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「回復」と判断した。 関連なし
治験依頼者による因果関係評価	本試験でロザノリキシズマブを 1 回投与後に IVIg 及び摂食措置（経鼻胃管）のために入院を必要とする重篤な MG クリーゼを発現した。MG0004 試験の最終投与から本試験の初回投与までの間に約 3 週間の空白期間があったが、MG0003 試験ではプラセボの投与を受けており、筋無力症の悪化の報告はなかった。本事象の要因となるような報告事項はなかった。治験責任医師の評価と同様に治験薬と関連なしと判断した。

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

年齢、性別、人種、体重、BMI	7[redacted] 歳、男性、アジア人、8[redacted].4kg、32.5kg/m^2
既往歴	心臓ペースメーカー装着
合併症	高血圧、補助人工心臓使用者、洞結節機能不全、動悸
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）	hydrochlorothiazide with irbesartan、bisoprolol、pyridostigmine
重篤な有害事象（PT）	筋無力症クリーゼ（重症筋無力症クリーゼ）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、該当せず、回復
発現までの日数[a,b,c]	188 日、64 日、23 日
持続期間	22 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 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*4月 19日	MG0003 試験に組み入れられた。
20[redacted]年 5月 13日	ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群に割り付けられ、初回投与を受けた。
投与年*6月 22 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。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*9月 14 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 25 日	データカットオフ前の最終投与（サイクル 1）を受け、本試験で合計 6 回の投与を受けた。
投与年*11 月 16 日（MG0003 試験の治験薬投与開始 188 日目、本試験の治験薬投与開始 64 日目、直近の投与 23 日目）	重篤な TEAE である筋無力症クリーゼが発現した。 被験者は入院した。広範囲の脱力、頻呼吸及び咳嗽が認められた。
投与年*11 月 26 日	diltiazem の投与及びプラスマフェレシスが実施され、被験者は退院した。治験責任医師より、筋無力症クリーゼは本試験の対象疾患である gMG の悪化と報告された。

投与年*12 月 7 日	重症筋無力症クリーゼに対する治験薬の処置は、本事象が治験薬の最終投与後に発現したため、「該当せず」であった。本事象は消失した（発現から 22 日目）。 被験者はレスキュー治療（プラスマフェレシス）を実施し、中止基準に該当したため、本試験を中止した。
投与年*12 月 22 日	最終来院を実施した。
治験責任医師の最終評価	重症筋無力症クリーゼ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「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 筋無力症状の増加は、観察期間の最初の 4 週間以内に発現した。MG の経過には変動がある。治験責任医師の評価と同様に治験薬と関連なしと判断した。

3.2.11　日本人集団での結果

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

（1）　被験者の内訳

全体集団及び日本人集団の被験者の内訳（SS）を表 3.2-22 に示した。

本試験の全体集団 157 例のうち 12 例が日本人集団（全例が COVID-19 パンデミック期間中に試験を開始）で、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群が各 6 例であった。

中間報告のデータカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、試験を完了した日本人被験者はおらず、11 例が継続中であり、1 例が TEAE のため試験を中止した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 3.2-22　全体集団及び日本人集団の被験者の内訳−SS

Disposition	RLZ ≈7mg/kg n (%)	RLZ ≈10mg/kg n (%)	RLZ Total n (%)
Overall population	**N=79**	**N=78**	**N=157**
Started study	79 (100)	78 (100)	157 (100)
During COVID-19	79 (100)	78 (100)	157 (100)
Completed study	0	0	0
During COVID-19	0	0	0
Permanently discontinued from the study	16 (20.3)	18 (23.1)	34 (21.7)
Primary reason for discontinuation			
During COVID-19	16 (20.3)	18 (23.1)	34 (21.7)
Adverse event	8 (10.1)	12 (15.4)	20 (12.7)
Lack of efficacy	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)
Lost to follow-up	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Withdrawal by study participant	5 (6.3)	3 (3.8)	8 (5.1)
Other	1 (1.3)	2 (2.6)	3 (1.9)
Met withdrawal criteria due to being treated with prohibited treatment, plasmapheresis	0	1 (1.3)	1 (0.6)
Participant received rescue medication	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Participant wanted to start a family	0	1 (1.3)	1 (0.6)
Japanese study participants	**N=6**	**N=6**	**N=12**
Started study	6 (100)	6 (100)	12 (100)
During COVID-19	6 (100)	6 (100)	12 (100)
Completed study	0	0	0
During COVID-19	0	0	0
Permanently discontinued from the study	0	1 (16.7)	1 (8.3)

≈=equivalent dose; COVID-19=Coronavirus Disease 2019; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; SS=Safety Set

Note: Started study was defined as signing informed consent. Completed study was defined as having completed all phases of the study including the Observation Period and the End of Study Visit.

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).

Source: Table 1.3.1.1, Table 1.3.1.2

（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（SS）を表 3.2-23 に示した。

日本人集団では被験者数が少なかったものの、平均体重がロザノリキシズマブ 10mg/kg 群（57.63kg）と比較して 7mg/kg 群（67.22kg）で高かった。それ以外は全体集団と同様に、日本人集団の人口統計学的特性は投与群間でおおむね同様であった。日本人集団のロザノリキシズマブ両群で男性よりも女性が多く［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 5 例（83.3%）、10mg/kg 群で 4 例（66.7%）］、この差は、全体集団でも認められた。

表 3.2-23 全体集団及び日本人集団の人口統計学的特性−SS

Variable Statistic	RLZ ≈7mg/kg	RLZ ≈10mg/kg	RLZ Total
Overall population	**N=79**	**N=78**	**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)
Worsening of disease, n (%) [e]			
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)
Japanese study participants	**N=6**	**N=6**	**N=12**
Age (years) [a]			
Mean (SD)	50.3 (7.3)	57.3 (11.9)	53.8 (10.1)
Median	49.0	54.5	50.5
Min, max	42, 60	44, 72	42, 72
Age category, n (%) [b]			
18 to <65 years	6 (100)	4 (66.7)	10 (83.3)
65 to <85 years	0	2 (33.3)	2 (16.7)
≥85 years	0	0	0
Age category, n (%) [c]			
≤18 years	0	0	0
19 to <65 years	6 (100)	4 (66.7)	10 (83.3)
≥65 years	0	2 (33.3)	2 (16.7)
Sex, n (%)			
Male	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (25.0)
Female	5 (83.3)	4 (66.7)	9 (75.0)
Weight (kg)			
Mean (SD)	67.22 (22.98)	57.63 (15.65)	62.43 (19.40)
Median	61.75	54.40	55.85
Min, max	41.5, 102.6	41.4, 79.4	41.4, 102.6

表 3.2-23　全体集団及び日本人集団の人口統計学的特性–SS（続き）

Variable Statistic	RLZ ≈7mg/kg	RLZ ≈10mg/kg	RLZ Total
Height (cm) [d]			
Mean (SD)	160.20 (5.39)	160.55 (10.52)	160.38 (7.97)
Median	160.60	159.60	160.60
Min, max	152.5, 167.8	148.9, 176.3	148.9, 176.3
Body mass index (kg/m^2)			
Mean (SD)	25.87 (7.48)	21.97 (3.29)	23.92 (5.87)
Median	24.81	21.81	21.81
Min, max	17.8, 36.4	18.1, 25.9	17.8, 36.4
Body weight category (kg), n (%)			
<50	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (33.3)
50 to <70	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)
70 to <100	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (33.3)
≥100	1 (16.7)	0	1 (8.3)
Worsening of disease, n (%) [e]			
Yes	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (41.7)
No	0	1 (16.7)	1 (8.3)
Needed additional therapies in the observation period of MG0003 and entered MG0007, n (%)			
Yes	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (41.7)
No	3 (50.0)	4 (66.7)	7 (58.3)

≈=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 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 3.1.1.1, Table 3.1.1.3

（3）　疾患特性

全体集団及び日本人集団のベースラインの疾患特性（SS）を表 3.2-24 に示した。

ベースライン時に胸腺摘出の手術歴を有していた被験者の割合が、ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群（5 例、83.3%）と比較して 7mg/kg 群（2 例、33.3%）で低く、MG0003 試験のベースラインで抗 MuSK 抗体陽性被験者の割合がロザノリキシズマブ 10mg/kg 群（0 例）と比較して 7mg/kg 群（2 例、33.3%）で高かった。これらの差は全体集団でも認められ、全体集団と同様に日本人集団の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 3.2-24 全体集団及び日本人集団のベースラインの疾患特性–SS

Variable Statistic	RLZ ≈7mg/kg	RLZ ≈10mg/kg	RLZ Total
Overall population	**N=79**	**N=78**	**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
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
Japanese study participants	**N=6**	**N=6**	**N=12**
Thymectomy at MG0003 Baseline, n (%)			
Yes	2 (33.3)	5 (83.3)	7 (58.3)
No	4 (66.7)	1 (16.7)	5 (41.7)
MG-ADL score			
Mean (SD)	9.7 (2.9)	9.2 (2.7)	9.4 (2.7)
Median	9.5	10.0	10.0
Min, max	7, 13	5, 12	5, 13
MG-ADL group, n (%)			
<5	0	0	0
≥5	6 (100)	6 (100)	12 (100)
MG-C score			
Mean (SD)	15.0 (6.1)	14.2 (5.1)	14.6 (5.4)
Median	14.0	13.5	13.5
Min, max	7, 25	8, 23	7, 25
QMG score			
Mean (SD)	14.0 (6.4)	15.8 (4.5)	14.9 (5.4)
Median	11.5	16.5	15.0
Min, max	7, 23	8, 20	7, 23

表 3.2-24　全体集団及び日本人集団のベースラインの疾患特性–SS（続き）

Variable Statistic	RLZ ≈7mg/kg	RLZ ≈10mg/kg	RLZ Total
Duration of disease at MG0003 Baseline (years)			
Mean (SD)	9.2 (4.7)	12.5 (13.3)	10.8 (9.7)
Median	10.0	6.2	8.6
Min, max	1, 15	2, 36	1, 36
Age at initial MG diagnosis (years)			
Mean (SD)	42.0 (5.8)	45.0 (15.0)	43.5 (11.0)
Median	42.0	43.5	43.5
Min, max	34, 50	22, 69	22, 69
MG-specific autoantibody at MG0003 Baseline, n (%)			
AChR+	4 (66.7)	6 (100)	10 (83.3)
MuSK+	2 (33.3)	0	2 (16.7)
MG-specific autoantibody at MG0007 Baseline, n (%)			
AChR+	3 (50.0)	6 (100)	9 (75.0)
MuSK+	2 (33.3)	0	2 (16.7)
Total IgG (g/L)			
Mean (SD)	6.3 (1.9)	8.4 (2.9)	7.3 (2.6)
Median	7.3	9.5	7.3
Min, max	4, 8	5, 12	4, 12

≈=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, Table 3.1.2.1

（4）　有効性

1）　副次評価項目

全体集団及び日本人集団の最初の 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 3.2-25 に示した。

全体集団と同様に（3.2.4.1.1 項）、日本人集団の最初の 5 サイクルの MG-ADL 総スコアは、ロザノリキシズマブ両群でおおむね改善（ベースラインから減少）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（6 例）で–4.5 ポイント、10mg/kg 群（6 例）で–2.7 ポイントであった（MG0007 試験 CSR Table 6.1.1.1）。

表 3.2-25　全体集団及び日本人集団の最初の 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
Overall population									
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
Japanese study participants									
RLZ ≈7mg/kg (N=6)	n	6	6	6	6	6	6	5	5
	Mean	9.7	−3.8	9.2	−4.0	8.2	−2.8	7.8	−3.8
	SD	2.9	2.9	3.5	2.8	3.8	2.7	3.5	2.5
	Median	9.5	−3.5	7.5	−4.0	6.0	−2.5	6.0	−4.0
	Min, Max	7, 13	−8, 0	6, 15	−8, −1	5, 13	−6, 0	6, 14	−6, 0
RLZ ≈10mg/kg (N=6)	n	6	6	6	6	5	4	3	3
	Mean	9.2	−2.7	8.2	−2.2	8.4	−1.5	9.7	−1.3
	SD	2.7	2.7	4.1	1.5	3.6	2.4	—	—
	Median	10.0	−1.5	7.0	−2.5	7.0	−1.5	8.0	−1.0
	Min, Max	5, 12	−7, 0	4, 15	−4, 0	5, 14	−4, 1	6, 15	−3, 0

≈=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, Table 6.1.1.1

全体集団及び日本人集団の最初の 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 3.2-26 に示した。

全体集団と同様に（3.2.4.1.2 項）、日本人集団の最初の 5 サイクルの MG-C 総スコアは、ロザノリキシズマブ両群でおおむね改善（ベースラインから減少）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（3 例）で−9.3 ポイント、10mg/kg 群（6 例）で−6.8 ポイントであった（MG0007 試験 CSR Table 6.2.1.1）。

表 3.2-26　全体集団及び日本人集団の最初の 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
Overall population									
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
Japanese study participants									
RLZ ≈7mg/kg (N=6)	n	6	6	6	6	6	6	5	5
	Mean	15.0	−8.5	12.5	−6.2	9.7	−3.7	10.4	−5.6
	SD	6.1	4.7	5.5	4.6	3.7	3.0	6.0	4.0
	Median	14.0	−9.0	13.0	−5.5	10.0	−4.5	8.0	−6.0
	Min, Max	7, 25	−15, −2	6, 21	−12, −1	5, 16	−6, 2	7, 21	−11, 0
RLZ ≈10mg/kg (N=6)	n	6	6	6	6	5	4	3	3
	Mean	14.2	−3.8	16.3	−6.8	17.8	−4.3	19.0	−5.0
	SD	5.1	5.1	6.4	3.3	5.6	6.7	—	—
	Median	13.5	−4.0	13.5	−8.0	16.0	−5.0	17.0	−4.0
	Min, Max	8, 23	−11, 3	10, 27	−11, −2	13, 26	−11, 4	10, 30	−7, −4

≈=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, Table 6.2.1.1

全体集団及び日本人集団の最初の 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 3.2-27 に示した。

全体集団と同様に（3.2.4.1.3 項）、日本人集団の最初の 5 サイクルの QMG 総スコアは、ロザノリキシズマブ両群で改善（ベースラインから減少）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（6 例）で−6.2 ポイント、10mg/kg 群（5 例）で−5.2 ポイントであった（MG0007 試験 CSR Table 6.3.1.1）。

表 3.2-27　全体集団及び日本人集団の最初の 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
Overall population									
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
Japanese study participants									
RLZ ≈7mg/kg (N=6)	n	6	6	6	6	6	6	5	5
	Mean	14.0	−6.2	13.8	−6.2	11.7	−3.3	12.6	−4.8
	SD	6.4	4.9	6.9	6.4	3.6	4.3	5.7	4.3
	Median	11.5	−5.0	10.5	−4.0	11.5	−3.5	9.0	−6.0
	Min, Max	7, 23	−13, −1	9, 26	−16, 0	7, 16	−9, 2	8, 21	−10, 1
RLZ ≈10mg/kg (N=6)	n	6	6	6	6	5	4	3	3
	Mean	15.8	−4.7	15.5	−4.2	17.6	−2.5	16.3	−1.7
	SD	4.5	2.7	7.6	3.8	7.3	4.4	—	—
	Median	16.5	−4.5	13.5	−2.5	16.0	−3.4	13.0	−2.0
	Min, Max	8, 20	−9, −1	9, 29	−11, −1	9, 29	−6, 3	5, 31	−2, −1

≈=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, Table 6.3.1.1

全体集団と同様に（3.2.4.1.4 項）、日本人集団の最初の 5 サイクルの MG 症状 PRO「筋力低下疲労」平均スコアは、ロザノリキシズマブ両群で改善（ベースラインから減少）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（6 例）で −18.5 ポイント、10mg/kg 群（3 例）で−22.2 ポイントであった（MG0007 試験 CSR Table 6.4.3.1）。

全体集団と同様に（3.2.4.1.5 項）、最初の 5 サイクルのほとんどで日本人集団の MG 症状 PRO「身体疲労」の平均スコアは、ロザノリキシズマブ両群で改善（ベースラインから減少）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（6 例）で−13.9 ポイント、10mg/kg 群（3 例）で−23.9 ポイントであった（MG0007 試験 CSR Table 6.4.1.1）。

全体集団と同様に（3.2.4.1.6 項）、日本人集団の最初の 5 サイクルの MG 症状 PRO「球筋力低下」の平均スコアは、ロザノリキシズマブ両群で改善（ベースラインから減少）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（6 例）で −19.4 ポイント、10mg/kg 群（6 例）で−8.9 ポイントであった（MG0007 試験 CSR Table 6.4.5.1）。

全体集団及び日本人集団の最初の 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 3.2-28 に示した。

全体集団と同様に（3.2.4.1.7 項）、日本人集団においても反復治療サイクルにより最初の 5 サイクルを通して一貫した MG-ADL レスポンダー（ベースラインから 2.0 ポイント以上の改善）の割合が認められた。各サイクルの Day 43 のレスポンダーの割合は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 66.7%～83.3%、10mg/kg 群で 33.3%～66.7%であった。日本人集団全体で、Day 43 の MG-ADL レスポンダーの割合は反復治療サイクルを通して 60%以上であり、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。

表 3.2-28　全体集団及び日本人集団の最初の 4 サイクルにおける Day 43 の MG-ADL レスポンダーの割合–SS

Treatment group	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3		Cycle 4	
	n	Responders n (%)	n	Responders n (%)	n	Responders n (%)	n	Responders n (%)
Overall population								
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)
Japanese study participants								
RLZ ≈7mg/kg (N=6)	6	5 (83.3)	6	4 (66.7)	6	4 (66.7)	5	4 (80.0)
RLZ ≈10mg/kg (N=6)	6	3 (50.0)	6	4 (66.7)	4	2 (50.0)	3	1 (33.3)
RLZ Total (N=12)	12	8 (66.7)	12	8 (66.7)	10	6 (60.0)	8	5 (62.5)

≈=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, Table 6.7.1.1

2）　その他の評価項目

全体集団と同様に（3.2.4.2.1 項）、日本人集団においても最初の 5 サイクルを通して一貫した MG-C レスポンダー（ベースラインから 3.0 ポイント以上の改善）及び QMG レスポンダー（ベースラインから 3.0 ポイント以上の改善）の割合が認められた。各サイクルの Day 43 のレスポンダーの割合は、全ロザノリキシズマブ群でそれぞれ 66.7%～87.5%及び 37.5%～75.0%であった（MG0007 試験 CSR Table 6.8.1.1、Table 6.9.1.1）。

全体集団と同様に（3.2.4.2.3 項）、日本人集団においても反復治療サイクルを通して EQ-5D-5L スコアに一貫した改善傾向が認められた。日本人集団の EQ-5D-5L VAS のベースラインの平均スコアは、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 50.0、10mg/kg 群で 65.0 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 18.5～30.2、10mg/kg 群で 1.3～13.3 であった（MG0007 試験 CSR Table 6.6.2.1）。

全体集団と同様に（3.2.4.2.4 項）、日本人集団の健康関連の生活の質は、ロザノリキシズマブ両群ですべての治療サイクルを通して改善した。日本人集団の MG-QOL15r のベースラインの平均スコアは、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 17.7、10mg/kg 群で 16.5 であった。最初の 4 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 スコア（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–2.0～–0.3、10mg/kg 群で–3.0～–0.8 であった（MG0007 試験 CSR Table 6.5.1.1）。

（5） 薬物動態

全体集団と同様に、日本人集団の Day 22（サイクル 1）又は 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った（MG0007 試験 CSR Listing 5.2.1）。

（6） 薬力学

全体集団と同様に、日本人集団のサイクル 1 の血清中総 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、変化率は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（3 例）で−48.55%～−37.17%、10mg/kg 群（3 例）で−51.02%～−40.73%であった。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は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群でそれぞれ、−93.35%～−58.29%、−82.96%～−69.93%、−87.26%～−69.05%、−88.21%～12.9%及び−83.43%～−64.3%、10mg/kg 群でそれぞれ、−88.55%～−65.64%、−85.47%～−58.94%、−84.88%～−57.33%、−81.64%～−65.07%、並びに−82.08%及び−74%（2 例）であった（MG0007 試験 CSR Listing 5.3.1）。

全体集団と同様に、日本人集団の 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は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群でそれぞれ、−82.56%～−40.15%、−59.53%～−20.44%、−83.21%～−27.74%、−82.88%～−9.49%及び−67.16%（1 例）、10mg/kg 群でそれぞれ、−88.86%～−39.34%、−89.92%～−58%、−88.05%～25.32%、−86.1%（1 例）並びに−86.02%及び−59.02%（2 例）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は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群（各 2 例）でそれぞれ−51.49%及び−55.3%、並びに−62.23%及び−57.28%であり、ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群の日本人被験者で抗 MuSK 抗体陽性被験者はいなかった（MG0007 試験 CSR Listing 5.4.1）。

（7） 免疫学的評価

全体集団及び日本人集団の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 3.2-29 に示した。

ベースライン時に ADA 陽性の日本人被験者はいなかった。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、日本人被験者 1 例（9.1%）が治験薬投与後の ADA を発現し、NAb は陰性であった。本被験者が初めて ADA 陽性となったのは、サイクル 2 の Day 43 であった（MG0007 試験 CSR Table 7.3.4.1）。

表 3.2-29　全体集団及び日本人集団の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/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
Overall population (N=157)						
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
Japanese study participants (N=12)						
Individual participant category						
ADA-NEG [a]	11/11 (100)	8/9 (88.9)	6/6 (100)	3/3 (100)	1/1 (100)	10/11 (90.9)
Inconclusive [b]	0/11	0/9	0/6	0/3	0/1	0/11
TI-POS [c]	0/11	1/9 (11.1)	0/6	0/3	0/1	1/11 (9.1)
TB-POS [d]	0/11	0/9	0/6	0/3	0/1	0/11
TR-POS [e]	0/11	0/9	0/6	0/3	0/1	0/11
TU-POS [f]	0/11	0/9	0/6	0/3	0/1	0/11

表 3.2-29 全体集団及び日本人集団のサイクル別の全ロザノリキシズマブ群の ADA 発現状況−SS（続き）

ADA participant category	RLZ Total 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
Combined participant category						
TE-POS [g]	0/11	1/9 (11.1)	0/6	0/3	0/1	1/11 (9.1)
Non-TE-POS [h]	0/11	0/9	0/6	0/3	0/1	0/11
TE-POS, NAb-POS [i]	0/11	0/9	0/6	0/3	0/1	0/11
TE-POS, NAb-NEG [j]	0/11	1/9 (11.1)	0/6	0/3	0/1	1/11 (9.1)
Non-TE-POS, NAb-POS [k]	0/11	0/9	0/6	0/3	0/1	0/11
Non-TE-POS, NAb-NEG [l]	0/11	0/9	0/6	0/3	0/1	0/11

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, Table 7.3.2.1

（8） 安全性

全体集団及び日本人集団の TEAE 発現例数の概要（SS）を表 3.2-30 に示した。

日本人集団全体で TEAE は 11 例（91.7%）に 139 件認められ、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 6 例（85.7%）に 67 件、10mg/kg 群で 7 例（100%）に 72 件認められた。日本人集団で治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 4 例（57.1%）、10mg/kg 群で 5 例（71.4%）に認められた。日本人集団では本試験期間中に死亡は認められなかった。重篤かつ高度な TEAE はロザノリキシズマブ 10mg/kg 群の日本人被験者 2 例（28.6%）に認められ、7mg/kg 群の日本人被験者では認められなかった。試験中止及び治験薬投与中止に至った TEAE（重症筋無力症）は、ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群の日本人被験者 1 例（14.3%）に認められた。

各サイクルの被験者数が少ないため、日本人集団で反復治療サイクルによる TEAE の発現率の傾向を特定することはできなかった（MG0007 試験 CSR Table 8.1.1.1）。

表 3.2-30　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 (%) [#]	RLZ Total n (%) [#]
Overall population	**N=98**	**N=96**	**N=157**
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]
Japanese study participants	**N=7**	**N=7**	**N=12**
Any TEAEs	6 (85.7) [67]	7 (100) [72]	11 (91.7) [139]
Serious TEAEs	0	2 (28.6) [2]	2 (16.7) [2]
Study participant discontinuation from study due to TEAEs	0	1 (14.3) [1]	1 (8.3) [1]
Permanent discontinuation of IMP due to TEAEs	0	1 (14.3) [1]	1 (8.3) [1]
Temporary discontinuation of IMP due to TEAEs	2 (28.6) [8]	2 (28.6) [13]	3 (25.0) [21]
TEAEs requiring dose change	0	0	0
Treatment-related TEAEs [a]	4 (57.1) [35]	5 (71.4) [43]	7 (58.3) [78]
Severe TEAEs [b]	0	2 (28.6) [2]	2 (16.7) [2]
All deaths (AEs leading to death)	0	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0

≈=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, Table 8.1.1.1

日本人集団の全ロザノリキシズマブ群で 2 例以上に発現した TEAE（SS）を表 3.2-31 に示した。

各投与群の被験者数が少ないため、TEAE の発現状況について明らかな傾向は特定できなかった。日本人集団のいずれかのロザノリキシズマブ群で 2 例以上に発現した TEAE（PT）は、頭痛［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群 3 例（42.9%）及び 10mg/kg 群 3 例（42.9%）、以下同順］、発熱［3 例（42.9%）及び 2 例（28.6%）］、腹痛［2 例（28.6%）及び 2 例（28.6%）］、倦怠感［2 例（28.6%）及び 0 例］、下痢［1 例（14.3%）及び 2 例（28.6%）］並びに末梢性浮腫［0 例及び 2 例（28.6%）］であった。

表 3.2-31　日本人集団の全ロザノリキシズマブ群で 2 例以上に発現した有害事象–SS

MedDRA (version 24.0) PT	RLZ ≈7mg/kg N=7 n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg N=7 n (%) [#]	RLZ Total N=12 n (%) [#]
頭痛	3 (42.9) [4]	3 (42.9) [15]	6 (50.0) [19]
発熱	3 (42.9) [10]	2 (28.6) [4]	4 (33.3) [14]
腹痛	2 (28.6) [2]	2 (28.6) [5]	4 (33.3) [7]
倦怠感	2 (28.6) [11]	0	2 (16.7) [11]
血中免疫グロブリンG減少	1 (14.3) [5]	1 (14.3) [3]	2 (16.7) [8]
下痢	1 (14.3) [5]	2 (28.6) [3]	2 (16.7) [8]
上咽頭炎	1 (14.3) [5]	1 (14.3) [1]	2 (16.7) [6]
末梢性浮腫	0	2 (28.6) [3]	2 (16.7) [3]

≈=equivalent dose; [#]=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

ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群の日本人被験者 2 例（28.6%）に重篤な TEAE（大腸ポリープ及び重症筋無力症）が認められ、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（詳細は 3.2.10.2 項に示した）。

ロザノリキシズマブ 10mg/kg 群の日本人被験者 1 例（14.3%）に試験中止及び投与中止に至った TEAE（重症筋無力症）が認められた。

（9）　まとめ

以上の結果から、ロザノリキシズマブの安全性プロファイルは日本人集団と全体集団で同様であった。また、全体集団と同様に、日本人集団で反復治療サイクルを通して一貫したロザノリキシズマブの有効性（MG-ADL、MG-C 及び QMG 総スコア、並びに MG 症状 PRO「筋力低下疲労」、「身体疲労」及び「球筋力低下」スコアのベースラインからの減少）がロザノリキシズマブ 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群で認められた。本試験期間中、日本人被験者 1 例（9.1%）に治験薬投与後の ADA が発現した。

4. その他の臨床試験報告書

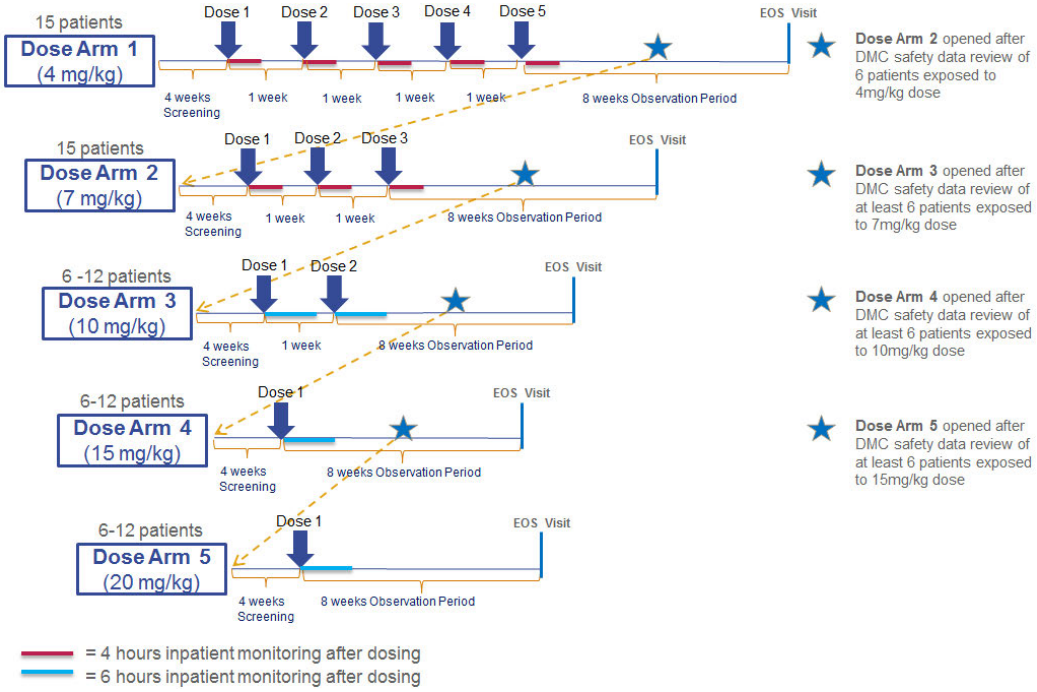
4.1 TP0001 試験［一次性免疫性血小板減少症患者を対象に、ロザノリキシズマブの安全性、忍容性及び有効性を評価する第 II 相、多施設共同、非盲検、反復投与試験］（5.3.5.4.1：参考資料）

4.1.1 試験方法の概略

本試験の試験方法の概略を表 4.1-1 に示した。

表 4.1-1　試験方法の概略：TP0001 試験

項目	内容
標題	一次性免疫性血小板減少症患者を対象に、ロザノリキシズマブの安全性、忍容性及び有効性を評価する第 II 相、多施設共同、非盲検、反復投与試験
開発の相	第 II 相
目的	主要目的： ・ 一次性免疫性血小板減少症（ITP）患者にロザノリキシズマブを皮下（SC）投与した時の安全性及び忍容性を評価する 副次目的： ・ 血小板数の変化量を指標として、ロザノリキシズマブの臨床的有効性を評価する ・ 血清中総免疫グロブリン（Ig）G 濃度の変化量を指標として、ロザノリキシズマブの薬力学（PD）効果を評価する 探索目的： ・ ロザノリキシズマブが、血清中糖蛋白質（GP）Ia/IIa、GPIIb/IIIa 及び GPIb/IX に対する ITP 特異的自己抗体に及ぼす影響を評価する ・ ITP の出血スコアの変化量を指標として、ロザノリキシズマブの臨床的有効性を評価する ・ ロザノリキシズマブが、総蛋白、アルブミン、α グロブリン、β グロブリン、IgG サブクラス、IgM、IgA、IgE 濃度、並びに血清中及び血漿中補体濃度に及ぼす影響を評価する ・ ロザノリキシズマブの免疫原性及び薬物動態（PK）／PD に関わる抗薬物抗体（ADA）の発現状況を評価する ・ 血小板数の変化量と総 IgG、IgG サブクラス及び ITP 特異的自己抗体との関連性を評価する ・ ロザノリキシズマブを SC 投与した時の血漿中ロザノリキシズマブ濃度を評価する ・ 分子的病因、疾患の進行及び治療法を解明するため、ITP のゲノム構成要素を評価する（任意のゲノム解析サブ試験の参加に同意した被験者のみを対象とした） ・ 高度の頭痛又は中等度から高度の胃腸障害が認められた被験者を対象に、ロザノリキシズマブが安全性の血中バイオマーカー［S100 カルシウム結合蛋白 B（S100B）、神経特異的エノラーゼ、プロスタグランジン及びその代謝物、トリプターゼ、セロトニン等］に及ぼす影響を評価する
試験デザイン	多施設共同、非盲検、反復投与、5 群

項目	内容
試験方法	試験デザインの概要を下図に示す。  DMC=Data Monitoring Committee; EOS=End of Study 本試験は、スクリーニング期間（最長 4 週間）、投与期間（最長約 4 週間）、及び観察期間（約 8 週間）で構成され、投与群は以下のとおりであった。 ・　投与群 1（15 例）：ロザノリキシズマブ 4mg/kg を 1 週間ごとに 5 回 SC 投与 ・　投与群 2（15 例）：ロザノリキシズマブ 7mg/kg を 1 週間ごとに 3 回 SC 投与 ・　投与群 3（12 例）：ロザノリキシズマブ 10mg/kg を 1 週間ごとに 2 回 SC 投与 ・　投与群 4（12 例）：ロザノリキシズマブ 15mg/kg を単回 SC 投与 ・　投与群 5（12 例）：ロザノリキシズマブ 20mg/kg を単回 SC 投与 スクリーニング期間：被験者の適格性を確認した。スクリーニング期間は 28 日間を超えないこととした。 投与期間：投与群 1 の最初の 6 例は、無作為化されず、ロザノリキシズマブ 4mg/kg の投与を受けた。被験者募集を継続している間に、データモニタリング委員会（DMC）は、投与群 1 の最初の 3 例の最終投与後 7 日までの安全性データをレビューした。2 回目の DMC では、カットオフ日（投与群 1 の 6 例目の最終投与後 7 日）までに入手可能なすべての安全性データをレビューした。レビュー期間中、投与群 1 の被験者募集は中止しなかった。レビュー後に、DMC は投与群 2 への組入れの可否を決定した。DMC が投与群 2 の開始を支持した時点で、以降の被験者は、投与群 1 又は投与群 2 のいずれかに 1：1 の割合で無作為に割り付けられた。投与群 1 に 15 例が組み入れられた時点で、以降の被験者は投与群 2 に組み入れられた。 投与群 2 の 6 例以上の安全性データのレビューが完了した後、DMC は投与群 3 の組入れの可否を勧告した。DMC が投与群 3 の開始を支持し、投与群 2 に 15 例が組み入れられた時点で、以降の被験者は投与群 3 に組み入れられた。 投与群 3 に 3 例組み入れられるごとに、DMC はカットオフ日（3 例目の投与後 7 日）までに入手可能なすべての安全性データをレビューした。DMC は、投与群 3 の 6 例の新たな安全性データに基づき、投与群 4 の組入れを開始するか、投与群 3 に被験者を追加するかのいずれかを勧告した。投与群 3 に被験者を追加する場合、3 例ずつ段階的に追加し、最大 12 例を投与群 3 に組み入れることとして、3 例追加されるごとに、DMC が投与群 4 の組入れ開始を判断した。 DMC が投与群 4 の開始を支持した時点で、投与群 3 の組入れを終了し、以降の被験者は投与群 4 に組み入れられた。投与群 4 に 3 例組み入れられるごとに、DMC はカットオフ日（3 例目の投与後 7 日）までに入手可能なすべての安全性データをレビューした。DMC は、投与群 4 の 6 例の新たな安全性データに基づき、投与群 4 の被験者の追加を勧告し、以降、上記と同様に、3 例ずつ最大 12 例を投与群 4 に組み入れることとして、3 例追加されるごとに、DMC が投与群 5 の組入れ開始を判断した。

項目		内容
試験方法（続き）		DMC が投与群 5 の開始を支持した時点で、投与群 4 の組入れを終了し、以降の被験者は投与群 5 に組み入れられた。投与群 5 に 3 例組み入れられるごとに、DMC はカットオフ日（3 例目の投与後 7 日）までに入手可能なすべての安全性データをレビューした。DMC は、投与群 5 の 6 例の新たな安全性データに基づき、投与群 5 の被験者の追加を勧告し、3 例ずつ最大 12 例を投与群 5 に組み入れることとして、3 例追加されるごとに被験者追加の可否を判断した。 観察期間：治験薬の最終投与後（投与群 4 及び投与群 5 は単回投与後）に、安全性及び有効性のデータを収集するため、最終投与後 3 日、その後は週 1 回、計 8 週間来院することとした。
対象		一次性 ITP 患者
被験者数		計画例数：投与群 1 及び投与群 2 各 15 例、投与群 3、投与群 4 及び投与群 5 各 6～12 例 安全性解析対象集団（SS）：計 66 例 最大の解析対象集団（FAS）：計 66 例 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：計 64 例 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：計 64 例 治験実施計画書に適合した薬力学解析対象集団（PD-PPS）：計 64 例
主な選択／除外基準		選択基準： ・ スクリーニング時に年齢が 18 歳以上の男性及び女性 ・ スクリーニング時の 3 ヵ月以上前に一次性 ITP と診断された者 ・ スクリーニング時の血小板数が 30×10^9/L 未満、かつベースライン時の血小板数が 35×10^9/L 未満の者 ・ ITP の前治療で奏効したことがある者（治験責任医師の判断に基づく） 除外基準： ・ スクリーニング時に IgG が 6g/L 以下の者 ・ スクリーニング時に部分トロンボプラスチン時間が基準範囲上限値の 1.5 倍以上、又はプロトロンビン時間国際標準比が 1.5 以上の者
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： ロザノリキシズマブ：バッチ番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted] ロザノリキシズマブは、ゴム栓で施栓し、アルミニウム製オーバーシール及びフリップオフキャップで密封した 10mL の Type I ガラスバイアル入りの[redacted]製剤として供給された。投与前に希釈液（注射用水）[redacted]mL で調整することとした。調整後のバイアルの総容量は[redacted]mL で、ロザノリキシズマブが[redacted]mg/mL の濃度で含まれた。[redacted]mg のロザノリキシズマブ、[redacted]mM[redacted]、[redacted]mM[redacted]、[redacted]%[redacted]及び[redacted]w/v%[redacted]を含有し、pH は[redacted]であった。 対照薬：なし 投与量及び投与方法： ・ 投与群 1：ロザノリキシズマブ 4mg/kg を 1 週間ごとに 5 回 SC 投与 ・ 投与群 2：ロザノリキシズマブ 7mg/kg を 1 週間ごとに 3 回 SC 投与 ・ 投与群 3：ロザノリキシズマブ 10mg/kg を 1 週間ごとに 2 回 SC 投与 ・ 投与群 4：ロザノリキシズマブ 15mg/kg を単回 SC 投与 ・ 投与群 5：ロザノリキシズマブ 20mg/kg を単回 SC 投与
試験期間		最長試験期間：約 16 週間 ・ スクリーニング期間：1～28 日 ・ 投与期間：1～4 週間 ・ 観察期間：8 週間
評価項目	安全性	主要評価項目 ・ 治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE） その他の評価項目 ・ バイタルサイン（収縮期血圧及び拡張期血圧、体温、脈拍数、呼吸数並びに体重）の測定値及びベースラインからの変化量：投与期間及び観察期間［投与群 1（4mg/kg、週 1 回）が Day 85 まで、投与群 2（7mg/kg、週 1 回）が Day 71 まで、投与群 3（10mg/kg、週 1 回）が Day 64 まで、投与群 4（15mg/kg）及び投与群 5（20mg/kg）が Day 57 まで］の各評価時点 体重はスクリーニング時及び最終来院日又は早期中止日のみ測定した。

項目		内容
評価項目（続き）	安全性	・ 12 誘導心電図の測定値及びベースラインからの変化量：投与期間の各投与日並びに観察期間の 2 回目の来院日及び試験終了日 ・ 臨床検査値［血液学的検査（凝固能検査を含む）、血液生化学検査及び尿検査］及びベースラインからの変化量：投与期間及び観察期間の試験終了日又は早期中止日までの各評価時点 ・ 総蛋白、アルブミン、α グロブリン及び β グロブリンの測定値及びベースラインからの変化量：投与期間及び観察期間の試験終了日又は早期中止日までの各評価時点 ・ 治験薬の投与中止に至った TEAE ・ 血清バイオマーカー（S100B、神経特異的エノラーゼ、プロスタグランジン及びその代謝物、トリプターゼ、セロトニン等）のベースラインからの変化量：投与期間及び観察期間の試験終了日までの各評価時点
	有効性	・ 試験期間中の血小板数 50×10^9/L 以上の達成 ・ 試験期間中の奏効：血小板数が 30×10^9/L 以上、かつベースライン値から 2 倍以上の増加 ・ 試験期間中の完全奏効：血小板数が 100×10^9/L 以上 ・ 血小板数 50×10^9/L 以上を達成するまでの時間 ・ 奏効までの時間：ロザノリキシズマブの投与開始から奏効を達成するまでの時間 ・ 完全奏効までの時間：ロザノリキシズマブの投与開始から完全奏効を達成するまでの時間 ・ 血小板数 50×10^9/L 以上の期間：血小板数 50×10^9/L 以上の達成から 50×10^9/L 未満に減少するまでの期間 ・ 奏効期間：奏効の達成から消失までの期間（奏効の消失は、血小板数 30×10^9/L 未満又はベースライン値からの増加が 2 倍未満と定義） ・ 完全奏効期間：完全奏効の達成から消失までの期間（完全奏効の消失は、血小板数 100×10^9/L 未満と定義） ・ 来院日ごとの血小板数 50×10^9/L 以上の達成 ・ 来院日ごとの奏効 ・ 来院日ごとの完全奏効 ・ 試験期間中の血小板数の最大値及びベースラインからの最大増加量 ・ 血小板数及びそのベースラインからの変化量の推移 ・ ベースラインで補正した血小板数のベースラインから試験終了時（投与群 1 が観察期間の Day 85、投与群 2 が観察期間の Day 71、投与群 3 が観察期間の Day 64、投与群 4 及び投与群 5 が観察期間の Day 57）までの効果－時間曲線下面積 ・ 臨床的奏効：血小板数 30×10^9/L 以上及びベースライン値から 2 倍以上の増加、かつ出血が認められない ・ 臨床的完全奏効：血小板数 100×10^9/L 以上、かつ出血が認められない ・ 臨床的非奏効：血小板数 30×10^9/L 未満、ベースライン値からの増加が 2 倍未満又は出血が認められる ・ 臨床的奏効までの時間：ロザノリキシズマブの投与開始から臨床的奏効を達成するまでの時間 ・ 臨床的完全奏効までの時間：ロザノリキシズマブの投与開始から臨床的完全奏効を達成するまでの時間 ・ 臨床的奏効期間：臨床的奏効の達成から消失までの期間（臨床的奏効の消失は、血小板数 30×10^9/L 未満、ベースライン値からの増加が 2 倍未満又は出血ありと定義） ・ 臨床的完全奏効期間：臨床的完全奏効の達成から消失までの期間（臨床的完全奏効の消失は、血小板数 100×10^9/L 未満又は出血ありと定義） ・ ITP 出血スコアの評価：ベースライン、投与期間の各投与日及び観察期間の規定の評価日（投与群 1 が Day 36、Day 50、Day 64 及び Day 85、投与群 2 が Day 22、Day 36、Day 50 及び Day 71、投与群 3 が Day 15、Day 29、Day 43 及び Day 64、投与群 4 及び投与群 5 が Day 8、Day 22、Day 36 及び Day 57） ・ Neurological Fatigue Index for Multiple Sclerosis スコア及びそのベースラインからの変化量：観察期間の規定の評価日 臨床的奏効を確定するため、5 日以上後に測定した 2 回目の血小板数を確認することとした。臨床的非奏効又は奏効の消失を確定するため、1～9 日後に測定した 2 回目の血小板数を確認することとした。
	PK	各投与群の投与期間の各評価時点並びにロザノリキシズマブ最終投与後 3 及び 7 日の血漿中ロザノリキシズマブ濃度

項目		内容
評価項目（続き）	PD	・ 試験期間中の血清中総 IgG 濃度の最小値並びにベースラインからの低下量及び低下率の最大値 ・ 血清中総 IgG 濃度並びにそのベースラインからの変化量及び変化率：投与期間及び観察期間の各評価時点（投与群 1 が Day 85 まで、投与群 2 が Day 71 まで、投与群 3 が Day 64 まで、投与群 4 及び投与群 5 が Day 57 まで） ・ 血清中 ITP 特異的自己抗体（抗 GPIa/IIa、GPIIb/IIIa 及び GPIb/IX）：投与群 1 が Day 1、Day 36 及び Day 85、投与群 2 が Day 1、Day 22 及び Day 71、投与群 3 が Day 1、Day 15 及び Day 64、投与群 4 及び投与群 5 が Day 1、Day 8 及び Day 57 ・ 血清中 IgG サブクラス濃度のベースラインからの変化量：投与期間及び観察期間の各評価時点（投与群 1 が Day 85 まで、投与群 2 が Day 71 まで、投与群 3 が Day 64 まで、投与群 4 及び投与群 5 が Day 57 まで）
	免疫学的評価	・ 血清中総 IgA、IgE 及び IgM 濃度のベースラインからの変化量：投与期間の最終来院日並びに観察期間の Day 36 及び Day 71（投与群 1）、Day 22 及び Day 57（投与群 2）、Day 15 及び Day 50（投与群 3）、Day 8 及び Day 43（投与群 4 及び投与群 5） ・ 血清中補体濃度（C3 及び C4）及び血漿中補体濃度（C3a 及び C5a）のベースラインからの変化量：投与期間の Day 15 並びに観察期間の Day 32 及び Day 57（投与群 1）、投与期間の Day 15 並びに観察期間の Day 18 及び Day 43（投与群 2）、観察期間の Day 11 及び Day 36（投与群 3）、観察期間の Day 4 及び Day 29（投与群 4 及び投与群 5） ・ 作用機序、疾患活性、治療反応及び臨床転帰に関連する探索的バイオマーカーのベースラインからの変化量 ・ ADA（相対質量単位）の測定値及びベースラインからの変化量：投与期間及び観察期間の各評価時点（投与群 1 が Day 32、Day 36、Day 43、Day 57、Day 71、及び Day 85、投与群 2 が Day 18、Day 22、Day 29、Day 43、Day 57 及び Day 71、投与群 3 が Day 11、Day 15、Day 22、Day 36、Day 50 及び Day 64、投与群 4 及び投与群 5 が Day 4、Day 8、Day 15、Day 29、Day 43 及び Day 57） ・ 上記の各評価時点の ADA スクリーニングアッセイ（陰性又は陽性） スクリーニングアッセイで陽性の場合、確認アッセイを行い、結果は「陽性を確認」又は「陽性が確認できない」のいずれかで報告された ・ サイトカインのベースラインからの変化量 インフュージョンリアクションを発現した被験者のみ、全投与群及び全来院日でサイトカインを測定した ・ 血清 B 細胞活性化因子のベースラインからの変化量：投与期間の各投与日並びに観察期間の Day 43 及び Day 71（投与群 1）、Day 29 及び Day 57（投与群 2）、Day 22 及び Day 50（投与群 3）、Day 15 及び Day 43（投与群 4 及び投与群 5） ・ B リンパ球及び T リンパ球濃度のベースラインからの変化量：投与期間及び観察期間の各評価時点（投与群 1 が Day 85 まで、投与群 2 が Day 71 まで、投与群 3 が Day 64 まで、投与群 4 及び投与群 5 が Day 57 まで）
統計解析方法		解析対象集団の定義： SS：ロザノリキシズマブの投与（全量又は一部のみの投与）を 1 回以上受けた被験者 FAS：ロザノリキシズマブの投与（全量の投与）を 1 回以上受け、かつベースライン及びベースライン後の血小板数の測定値を有する被験者 PPS：FAS のうち、計画されたすべてのロザノリキシズマブの投与を受け、観察期間中の血小板数の測定値を有し、データベースロック前の事前解析レビューで血小板数に影響を及ぼす可能性がある治験実施計画書からの重大な逸脱がないことが確認された被験者 PK-PPS：FAS のうち、データベースロック前の事前解析レビューで血漿中ロザノリキシズマブ濃度に影響を及ぼす可能性がある治験実施計画書からの重大な逸脱がないことが確認された被験者 PD-PPS：FAS のうち、データベースロック前の事前解析レビューで血清中総 IgG 濃度に影響を及ぼす可能性がある治験実施計画書からの重大な逸脱がないことが確認された被験者 解析方法： 安全性： 安全性解析は SS を対象に実施した。各投与群及び全被験者の TEAE 発現例数及び発現率を要約した。TEAE とは、ロザノリキシズマブの投与開始前に認められなかった事象、又はロザノリキシズマブの投与開始前に既に認められた未消失の事象で、投与後に重症度が悪化した事象と定義した。 重篤な TEAE、治験薬との因果関係別の TEAE、注目すべき有害事象（AE）、モニタリングすべき AE、及び投与中止に至った AE を要約した。

項目	内容
統計解析方法（続き）	有効性： すべての有効性解析は FAS を対象に実施した。レスキュー薬を使用した被験者では、当該レスキュー薬開始までの血小板データを要約表に用いた。PPS を対象に、同様の解析を繰り返すこととした。血小板数に影響を及ぼす可能性のある併用禁止薬を使用した被験者では、併用禁止薬の使用開始日までの血小板データを要約表に用いた。有効性解析での薬剤の割り当て（投与群）は、実際に投与された薬剤に基づいた。 有効性の主解析 すべての有効性の主要評価項目は血小板数に基づいた。すべての集計表及び平均値の図は、特に記載のない限り FAS 及び PPS の両方を示した。中央値の図及び個々の被験者の図は、FAS のみ示した。有効性データは、おおむね PPS で評価した。個々の血小板数の測定値及びベースライン（Day 1、投与前）からの変化量を、投与群及び評価時点別に一覧に示した。FAS のみを対象に、血小板数の測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量（被験者数、算術平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値）を投与群及び評価時点別に示した。血小板数の平均値及びベースラインからの平均変化量は、全投与群を同一プロットに重ねて、投与群別に経時的にプロットした。レスポンダーの割合（奏効、完全奏効、及び血小板数 50×10^9/L 以上）についても同様のプロットを作成した。血小板数の平均値、中央値、ベースラインからの平均変化量、中央値の変化量、平均変化率及び中央値の変化率と総 IgG 濃度の結果を、全投与群を同一プロットに重ねて投与群別に経時的にプロットした。 血小板数のベースラインからの最大増加量は、片側 5%の一標本 t 検定で解析した。 初回の奏効までの時間は、ログランク検定で解析し、Kaplan-Meier 曲線を用いて示した。Kaplan-Meier 曲線で、奏効までの時間、完全奏効までの時間、及び血小板数 50×10^9/L 以上に達するまでの時間を示した。 ベースライン後の各評価時点の奏効、完全奏効及び血小板数 50×10^9/L 以上に達した被験者数及び割合を投与群別に要約し、被験者の割合の 90%信頼区間（CI）を Wilson の近似式を用いて算出した。本集計には、試験期間中のいずれかの時点で奏効、完全奏効、及び血小板数 50×10^9/L 以上に達した全体の被験者数及び割合も含めた（全評価時点を対象）。集計のため、被験者の割合の 90%CI 下限値及び上限値は、それぞれ 0%及び 100%で切り捨てた。更に、ベースライン後の各来院時に、奏効、完全奏効、及び血小板数 50×10^9/L 以上を達成した被験者の割合をプロットした。奏効の種類ごとに別々のプロットを作成し、全投与群を同一プロット上に重ねて示した。 すべての臨床的奏効の評価項目（臨床的奏効及び臨床的完全奏効）を、投与群別及び被験者別に一覧に示し、投与群別及び適切な評価時点別に要約した。臨床的奏効及び臨床的完全奏効を達成した被験者の割合を集計した。更に、ベースライン後の全評価時点の出血カテゴリのベースラインからの変化を、シフトテーブルで投与群別に示した。 PK： PK-PPS を対象に、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、算術平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値、幾何平均値及び幾何平均値の 95%CI、幾何変動係数（対数正規分布データと仮定）］を用いて要約した。 PD： PD 解析は FAS を対象とし、血清中総 IgG 濃度及び IgG サブクラス濃度のみ PD-PPS を対象とした。血清中総 IgG 濃度及び IgG サブクラス濃度を、ベースラインからの変化量及び変化率と共に投与群及び評価時点別に一覧に示し、要約統計量（被験者数、算術平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値）を算出した。血清中総 IgG 濃度のベースラインからの最大低下量及び低下率を一覧に示し、投与群別に要約した。血清中 ITP 特異的自己抗体濃度を投与群及び評価時点別に一覧に示し、要約統計量を算出した。 免疫学的評価： 免疫学的評価項目の解析は FAS を対象とした。血清中 Ig（IgE、IgA 及び IgM）濃度、B リンパ球及び T リンパ球濃度、血清中補体濃度（C3 及び C4）及び血漿中補体濃度（C3a 及び C5a）、血清バイオマーカー、血清 B 細胞活性化因子並びにサイトカインを、ベースラインからの変化量と共に投与群及び評価時点別に一覧に示し、要約統計量（被験者数、算術平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値）を算出した。サイトカインはインフュージョンリアクションを発現した被験者を対象に集計することとした。各評価時点の抗ロザノリキシズマブ抗体のデータを要約し、ADA 陽性率を算出した。
治験責任医師	29 名

項目	内容
治験実施医療機関	29 医療機関（オーストラリア、ブルガリア、ジョージア、チェコ、ドイツ、イタリア、モルドバ、ポーランド、ルーマニア、スペイン及び英国）
公表文献	なし
治験実施期間	2016 年 3 月～2019 年 2 月

試験結果では、各投与群は投与スケジュールで表記した（例：投与群 1 は 4mg/kg×5 群）。

4.1.2　被験者の構成

4.1.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 4.1-2 に示した。

4mg/kg×5 群及び 7mg/kg×3 群が各 15 例、10mg/kg×2 群、15mg/kg×1 群及び 20mg/kg×1 群が各 12 例の合計 66 例が試験を開始した。65 例（98.5%）が試験を完了し、4mg/kg×5 群の 1 例が効果不十分のため、試験を中止した。

表 4.1-2 被験者の内訳−SS

Disposition	Rozanolixizumab 5x4mg/kg N=15 n (%)	Rozanolixizumab 3x7mg/kg N=15 n (%)	Rozanolixizumab 2x10mg/kg N=12 n (%)	Rozanolixizumab 1x15mg/kg N=12 n (%)	Rozanolixizumab 1x20mg/kg N=12 n (%)	All study participants N=66 n (%)
Started study	15 (100)	15 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	66 (100)
Completed study	14 (93.3)	15 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	65 (98.5)
Discontinued	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (1.5)
Primary reason for discontinuation						
Lack of efficacy	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (1.5)

SS=Safety Set

Note: Started study was defined as receiving at least 1 dose of rozanolixizumab. Completed study included those study participants who had a completed status in the study termination case report form.

Note: Only nonzero categories are shown.

Data source: Table 1.4

4.1.3　被験者背景

4.1.3.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性（SS）を表 4.1-3 に示した。

全被験者の平均年齢（標準偏差）は、50.8（17.4）歳（範囲：20～86 歳）であった。被験者の多くが女性［42 例（63.6%）］で、白人［64 例（97.0%）］及び非ヒスパニック又は非ラテン系［65 例（98.5%）］であった。被験者の割合が高かった国は（全被験者の 10%以上）、ポーランド［27 例（40.9%）］及びモルドバ［8 例（12.1%）］であった。体重、身長及び体格指数（BMI）の平均値（標準偏差）はそれぞれ、76.85（15.06）kg、167.0（8.5）cm 及び 27.54（4.85）kg/m^2 であった。

以下を除き、人口統計学的特性は投与群間でおおむね類似していた。

- 平均年齢（標準偏差）：他の投与群［45.8（14.6）～46.3（16.8）歳］と比較して、4mg/kg×5 群［59.1（18.4）歳］及び 20mg/kg×1 群［56.1（18.2）歳］で高かった
- 平均体重（標準偏差）：他の投与群［76.11（15.64）～79.10（14.91）kg］と比較して、4mg/kg×5 群［82.31（16.51）kg］で高く、7mg/kg×3 群［69.49（13.60）kg］で低かった
- 平均 BMI（標準偏差）：他の投与群［26.83（3.60）～29.31（5.98）kg/m^2］と比較して、7mg/kg×3 群［24.60（3.39）kg/m^2］で低かった
- 女性の割合：他の投与群（53.3%～58.3%）と比較して、7mg/kg×3 群（73.3%）及び 20mg/kg×1 群（75.0%）で高かった

表 4.1-3 人口統計学的特性–SS

Variable Statistic	Rozanolixizumab 5x4mg/kg N=15 n (%)	Rozanolixizumab 3x7mg/kg N=15 n (%)	Rozanolixizumab 2x10mg/kg N=12 n (%)	Rozanolixizumab 1x15mg/kg N=12 n (%)	Rozanolixizumab 1x20mg/kg N=12 n (%)	All study participants N=66 n (%)
Age (years)						
Mean (SD)	59.1 (18.4)	46.0 (15.9)	46.3 (16.8)	45.8 (14.6)	56.1 (18.2)	50.8 (17.4)
Median	66.0	54.0	46.0	49.5	60.5	54.0
Min, max	21, 86	20, 73	23, 69	23, 69	25, 78	20, 86
Gender, n (%)						
Male	7 (46.7)	4 (26.7)	5 (41.7)	5 (41.7)	3 (25.0)	24 (36.4)
Female	8 (53.3)	11 (73.3)	7 (58.3)	7 (58.3)	9 (75.0)	42 (63.6)
Weight (kg)						
Mean (SD)	82.31 (16.51)	69.49 (13.60)	77.69 (12.99)	76.11 (15.64)	79.10 (14.91)	76.85 (15.06)
Median	83.50	63.40	77.75	73.20	77.10	75.15
Min, max	51.4, 121.8	56.0, 95.0	55.0, 103.0	53.2, 104.7	60.0, 108.1	51.4, 121.8
Height (cm)						
Mean (SD)	168.4 (9.4)	167.5 (7.0)	165.8 (9.1)	167.8 (9.5)	164.7 (8.2)	167.0 (8.5)
Median	168.0	167.5	162.3	164.0	165.5	165.0
Min, max	151, 184	160, 180	156, 183	158, 183.5	152, 179	151, 184
BMI (kg/m^2)						
Mean (SD)	29.05 (5.45)	24.60 (3.39)	28.27 (4.28)	26.83 (3.60)	29.31 (5.98)	27.54 (4.85)
Median	28.22	23.57	28.36	26.83	29.31	27.65
Min, max	18.2, 40.2	20.7, 32.9	20.7, 34.0	20.7, 32.1	21.0, 42.0	18.2, 42.0
BMI ≥30kg/m^2, n (%)						
Yes	5 (33.3)	1 (6.7)	4 (33.3)	2 (16.7)	4 (33.3)	16 (24.2)
No	10 (66.7)	14 (93.3)	8 (66.7)	10 (83.3)	8 (66.7)	50 (75.8)
Racial group, n (%)						
Asian	2 (13.3)	0	0	0	0	2 (3.0)
White	13 (86.7)	15 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	64 (97.0)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (1.5)
Not Hispanic or Latino	15 (100)	15 (100)	12 (100)	11 (91.7)	12 (100)	65 (98.5)

表 4.1-3 人口統計学的特性–SS（続き）

Variable Statistic	Rozanolixizumab 5x4mg/kg N=15 n (%)	Rozanolixizumab 3x7mg/kg N=15 n (%)	Rozanolixizumab 2x10mg/kg N=12 n (%)	Rozanolixizumab 1x15mg/kg N=12 n (%)	Rozanolixizumab 1x20mg/kg N=12 n (%)	All study participants N=66 n (%)
Country, n (%)						
Bulgaria	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (1.5)
Czech Republic	0	1 (6.7)	1 (8.3)	0	0	2 (3.0)
Georgia	0	0	4 (33.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	6 (9.1)
Germany	3 (20.0)	0	2 (16.7)	0	0	5 (7.6)
Italy	0	2 (13.3)	0	2 (16.7)	0	4 (6.1)
Republic of Moldova	4 (26.7)	2 (13.3)	0	0	2 (16.7)	8 (12.1)
Poland	4 (26.7)	5 (33.3)	4 (33.3)	9 (75.0)	5 (41.7)	27 (40.9)
Romania	1 (6.7)	2 (13.3)	0	0	2 (16.7)	5 (7.6)
Spain	2 (13.3)	3 (20.0)	0	0	0	5 (7.6)
United Kingdom	1 (6.7)	0	0	0	2 (16.7)	3 (4.5)

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

Note: Only nonzero categories are shown.

Data source: Table 2.1

4.1.3.2　疾患特性

ベースラインの疾患特性（SS）を表 4.1-4 に示した。

全体として、ベースラインの疾患特性は、ITP 患者で認められる疾患特性のスペクトルを代表するものであった。

全被験者の平均罹病期間（標準偏差）は、9.15（8.84）年であった。単回投与群［15mg/kg×1 群：7.60（7.40）年、20mg/kg×1 群：5.29（3.51）年］と比較して、反復投与群（4mg/kg×5 群、7mg/kg×3 群及び 10mg/kg×2 群）で平均罹病期間が長かった［10.01（10.45）～11.15（10.89）年］。

全被験者の血小板数の平均値（標準偏差）は 17.7（10.2）×10^9/L であった。他の投与群［18.0（10.8）～21.2（9.3）×10^9/L］と比較して、7mg/kg×3 群［13.4（5.4）×10^9/L］で低かった。

血小板数のベースライン値は、36 例（54.5%）で 15×10^9/L 以上であった。ベースライン値が 15×10^9/L 以上の被験者の割合は、他の投与群（40.0%～60.0%）と比較して、15mg/kg×1 群（75.0%）で高かった。

全被験者の総 IgG の平均値（標準偏差）は 10.341（2.975）g/L、投与群間で 9.575（2.111）～11.101（2.394）g/L であった。IgG サブクラスは、投与群間でおおむね同程度であった［TP0001 試験治験総括報告書（CSR）Table 2.2］。

ITP の前治療薬（ロザノリキシズマブ投与開始前から開始し、投与開始前に中止した薬剤又は投与開始後も継続した薬剤）及び併用薬（ロザノリキシズマブ投与開始前から開始し、投与開始後も継続した薬剤又はロザノリキシズマブ投与開始後に 1 回以上使用した薬剤）は、投与群間で大きな違いはなかった。スクリーニング前の 3 ヵ月間で使用された ITP 前治療薬の数は、0、1 及び 2 が多かった［それぞれ、12 例（18.2%）、10 例（15.2%）及び 11 例（16.7%）］。ITP 前治療薬を使用していた被験者の前治療薬の数の平均値（標準偏差）は、4.6（3.5）であった。19 例（28.8%）が前治療で脾臓摘出術を受けており、1 例（1.5%）が腹腔鏡下脾臓摘出術を受けていた（TP0001 試験 CSR Table 2.2）。

表 4.1-4 ベースラインの疾患特性–SS

Variable Statistic	Rozanolixizumab 5x4mg/kg N=15	Rozanolixizumab 3x7mg/kg N=15	Rozanolixizumab 2x10mg/kg N=12	Rozanolixizumab 1x15mg/kg N=12	Rozanolixizumab 1x20mg/kg N=12	All study participants N=66
Duration of disease (years)						
Mean (SD)	11.02 (9.24)	10.01 (10.45)	11.15 (10.89)	7.60 (7.40)	5.29 (3.51)	9.15 (8.84)
Median	7.14	5.22	8.14	5.77	4.90	5.76
Min, max	1.68, 28.61	0.33, 36.20	0.38, 30.80	0.50, 24.12	0.42, 10.71	0.33, 36.20
Platelets (10^9/L) [a]						
Mean (SD)	18.4 (10.7)	13.4 (5.4)	18.4 (13.8)	21.2 (9.3)	18.0 (10.8)	17.7 (10.2)
Median	15.0	11.0	14.0	22.5	19.0	15.5
Min, max	5, 36	5, 24	6, 53	6, 38	4, 37	4, 53
Baseline platelet count ≥15x10^9/L						
Yes, n (%)	9 (60.0)	6 (40.0)	5 (41.7)	9 (75.0)	7 (58.3)	36 (54.5)
No, n (%)	6 (40.0)	9 (60.0)	7 (58.3)	3 (25.0)	5 (41.7)	30 (45.5)
Immunoglobulin G (g/L)						
Mean (SD)	9.575 (2.111)	11.101 (2.394)	10.976 (4.534)	10.182 (3.126)	9.874 (2.589)	10.341 (2.975)
Median	9.290	11.280	9.615	10.005	9.270	9.855
Min, max	6.17, 13.43	6.67, 14.71	7.22, 22.48	5.80, 15.95	7.33, 15.79	5.80, 22.48

max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation; SS=Safety Set

a Platelet count was measured by ACM Global Central Laboratory.

Data source: Table 2.2

4.1.4　有効性

4.1.4.1　レスポンダー

各レスポンダーの割合（ベースライン後に 1 回以上達成）、奏効までの時間及び奏効期間（PPS）をそれぞれ、表 4.1-5、表 4.1-6 及び表 4.1-7 に示した。

表 4.1-5　レスポンダーの割合（ベースライン後に 1 回以上達成）−PPS

Variable Category	Rozanolixizumab 5x4mg/kg N=14	Rozanolixizumab 3x7mg/kg N=15	Rozanolixizumab 2x10mg/kg N=11	Rozanolixizumab 1x15mg/kg N=12	Rozanolixizumab 1x20mg/kg N=12
Platelet count ≥50x10^9/L					
Responder, n (%)	5 (35.7)	5 (35.7)	5 (45.5)	8 (66.7)	6 (54.5)
Nonresponder, n (%)	9 (64.3)	9 (64.3)	6 (54.5)	4 (33.3)	5 (45.5)
Missing, n	0	1	0	0	1
Response					
Responder, n (%)	7 (50.0)	7 (50.0)	5 (45.5)	8 (66.7)	6 (54.5)
Nonresponder, n (%)	7 (50.0)	7 (50.0)	6 (54.5)	4 (33.3)	5 (45.5)
Missing, n	0	1	0	0	1
Complete response					
Responder, n (%)	4 (28.6)	2 (14.3)	3 (27.3)	6 (50.0)	4 (36.4)
Nonresponder, n (%)	10 (71.4)	12 (85.7)	8 (72.7)	6 (50.0)	7 (63.6)
Missing, n	0	1	0	0	1

PPS=Per Protocol Set; TPO-R=thrombopoietin receptor

Note: Response=platelet count ≥30x10^9/L and at least 2-fold increase from the Baseline count.

Note: Complete response=platelet count ≥100x10^9/L.

Note: Baseline was defined as the predose Day 1 result or, if missing, the highest of the 2 Screening results.

Note: A study participant was considered a responder if the study participant had a response at ≥1 post-Baseline visit overall.

Note: Platelet data for study participants who had taken rescue medications (based on medical review) were only utilized up to the start of the rescue medication.

Note: Platelet data for study participants who had taken prohibited medications potentially affecting platelet counts such as intravenous corticosteroids, TPO-R agonists, oral corticosteroids, and immunosuppressants (based on medical review) were only utilized up to the start of these medications.

Data source: Table 4.5.2

表 4.1-6 奏効までの時間−PPS

Variable Statistic	Rozanolixizumab 5x4mg/kg N=14	Rozanolixizumab 3x7mg/kg N=15	Rozanolixizumab 2x10mg/kg N=11	Rozanolixizumab 1x15mg/kg N=12	Rozanolixizumab 1x20mg/kg N=12
Time to platelet count ≥50x10^9/L (days)					
n	5	5	5	8	6
Mean (SD)	41.91 (41.67)	12.72 (7.13)	14.32 (18.98)	6.83 (2.81)	5.34 (1.69)
Median	14.00	14.02	7.96	6.81	4.92
Min, max	7.0, 90.9	3.9, 20.8	2.9, 47.8	3.8, 12.8	3.8, 7.8
Time to response (days)					
n	7	7	5	8	6
Mean (SD)	30.89 (28.78)	9.07 (5.64)	4.31 (1.90)	10.34 (12.40)	4.85 (1.62)
Median	13.86	6.97	2.95	6.81	3.97
Min, max	7.0, 83.8	3.8, 16.8	2.9, 6.8	3.8, 40.8	3.8, 7.8
Time to complete response (days)					
n	4	2	3	6	4
Mean (SD)	31.42 (35.40)	—	4.62 (—)	18.51 (19.62)	5.34 (1.84)
Median	17.42	—	2.95	7.37	4.92
Min, max	7.0, 83.8	15.8, 20.8	2.9, 8.0	6.8, 54.8	3.8, 7.8

PPS=Per Protocol Set; max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation; TPO-R=thrombopoietin receptor

Note: Response=platelet count ≥30x10^9/L and at least 2-fold increase from Baseline.

Note: Complete response=platelet count ≥100x10^9/L.

Note: Only responder study participants were described.

Note: Platelet data for study participants who had taken rescue medications (based on medical review) were only utilized up to the start of the rescue medication.

Note: Platelet data for study participants who had taken prohibited medications potentially affecting platelet counts such as intravenous corticosteroids, TPO-R agonists, oral corticosteroids, and immunosuppressants (based on medical review) were only utilized up to the start of these medications.

Data source: Table 4.2.2

表 4.1-7 奏効期間−PPS

Variable Statistic	Rozanolixizumab 5x4mg/kg N=14	Rozanolixizumab 3x7mg/kg N=15	Rozanolixizumab 2x10mg/kg N=11	Rozanolixizumab 1x15mg/kg N=12	Rozanolixizumab 1x20mg/kg N=12
Duration of platelet count ≥50x10^9/L (days)					
n	5	5	5	8	6
Mean (SD)	30.80 (32.22)	15.13 (15.90)	12.40 (4.74)	12.49 (6.09)	12.48 (6.69)
Median	34.91	13.86	12.00	11.96	9.99
Min, max	0.0, 76.8	3.0, 41.8	6.0, 19.0	6.0, 20.0	7.0, 23.9
Duration of response (days)					
n	7	7	5	8	6
Mean (SD)	26.99 (29.19)	18.96 (14.11)	11.78 (6.26)	11.74 (6.69)	12.97 (6.30)
Median	7.01	16.98	12.99	10.99	9.99
Min, max	0.1, 76.8	2.9, 41.8	1.9, 19.0	2.0, 20.0	7.0, 23.9
Duration of complete response (days)					
n	4	2	3	6	4
Mean (SD)	14.04 (12.72)	—	9.34 (—)	10.16 (6.94)	14.46 (7.57)
Median	14.00	—	5.00	9.99	13.50
Min, max	0.1, 28.0	7.1, 19.0	4.0, 19.0	0.0, 20.0	7.0, 23.9

PPS=Per Protocol Set; max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation; TPO-R=thrombopoietin receptor

Note: Response=platelet count ≥30x10^9/L and at least 2-fold increase from Baseline.

Note: Complete response=platelet count ≥100x10^9/L.

Note: Only responder study participants were described.

Note: Platelet data for study participants who had taken rescue medications (based on medical review) were only utilized up to the start of the rescue medication.

Note: Platelet data for study participants who had taken prohibited medications potentially affecting platelet counts such as intravenous corticosteroids, TPO-R agonists, oral corticosteroids, and immunosuppressants (based on medical review) were only utilized up to the start of these medications.

Data source: Table 4.2.2

4.1.4.1.1　血小板数 50×10^9/L 以上

個々の投与群のベースライン後の来院時に 1 回以上血小板数 50×10^9/L 以上を達成した被験者の割合は 35.7%～66.7%であり、15mg/kg×1 群で最も高かった。血小板数 50×10^9/L 以上を達成した被験者の割合は、反復投与群（4mg/kg×5 群、7mg/kg×3 群及び 10mg/kg×2 群）と比較して単回投与群（15mg/kg×1 群及び 20mg/kg×1 群）で高い傾向が認められた。

血小板数 50×10^9/L 以上を達成するまでの時間（中央値）は、反復投与群と比較して単回投与群で短い傾向が認められた。

全投与群で、ロザノリキシズマブ最終投与後おおむね 7 日以内に血小板数 50×10^9/L 以上を達成した被験者の割合が最も高くなった。

血小板数 50×10^9/L 以上の期間（中央値）は、4mg/kg×5 群で最も長く（34.91 日）、他の投与群は 9.99～13.86 日であった。血小板数 50×10^9/L 以上の期間は、投与回数の多い投与群で期間がより長い方向に偏る可能性があること、及び反復投与群全体でレスポンダーの例数が少ない傾向にあることから、個々の投与群間で比較することは困難であった。

4.1.4.1.2　奏効

個々の投与群のベースライン後に 1 回以上奏効（血小板数が 30×10^9/L 以上、かつベースライン値から 2 倍以上の増加）を達成した被験者の割合は 45.5%～66.7%であり、15mg/kg×1 群で最も高かった。反復投与群と比較して単回投与群で奏効を達成した被験者の割合が高い傾向が認められた。

奏効までの時間（中央値）は、反復投与群と比較して単回投与群で短い傾向が認められた。

全投与群で、ロザノリキシズマブ最終投与後おおむね 7 日以内に奏効を達成した被験者の割合が最も高くなった。

奏効期間（中央値）は、7mg/kg×3 群で最も長く（16.98 日）、他の投与群は 7.01～12.99 日であった。奏効期間は、投与回数の多い投与群で期間がより長い方向に偏る可能性があること、及び反復投与群全体でレスポンダーの例数が少ない傾向にあることから、個々の投与群間で比較することは困難であった。

4.1.4.1.3　完全奏効

個々の投与群のベースライン後に 1 回以上完全奏効（血小板数が 100×10^9/L 以上）を達成した被験者の割合は 14.3%～50.0%であり、15mg/kg×1 群で最も高かった。反復投与群と比較して単回投与群で完全奏効を達成した被験者の割合が高い傾向が認められた。

個々の投与群の完全奏効までの時間（中央値）は 2.95～17.42 日であった。

全投与群で、ロザノリキシズマブ最終投与後おおむね 7 日以内に完全奏効を達成した被験者の割合が最も高くなった。

完全奏効期間（中央値）は、4mg/kg×5 群（14.00 日）及び 20mg/kg×1 群（13.50 日）で長く、他の投与群は 5.00～9.99 日であった。完全奏効期間は、投与回数の多い投与群で期間がより長い方向に偏る可能性があること、及び反復投与群全体でレスポンダーの例数が少ない傾向にあることから、個々の投与群間で比較することは困難であった。

4.1.4.2　臨床的レスポンダー

臨床的レスポンダーの割合（ベースライン後に 1 回以上達成）、臨床的奏効までの期間及び臨床的奏効期間（PPS）をそれぞれ、表 4.1-8、表 4.1-9 及び表 4.1-10 に示した。

表 4.1-8　臨床的レスポンダーの割合（ベースライン後に 1 回以上達成）−PPS

Variable Category	Rozanolixizumab 5x4mg/kg N=14	Rozanolixizumab 3x7mg/kg N=15	Rozanolixizumab 2x10mg/kg N=11	Rozanolixizumab 1x15mg/kg N=12	Rozanolixizumab 1x20mg/kg N=12
Clinical response					
Responder, n (%)	4 (28.6)	5 (35.7)	2 (18.2)	4 (33.3)	3 (27.3)
Nonresponder, n (%)	10 (71.4)	9 (64.3)	9 (81.8)	8 (66.7)	8 (72.7)
Missing, n	0	1	0	0	1
Complete clinical response					
Responder, n (%)	2 (14.3)	1 (7.1)	1 (9.1)	2 (16.7)	2 (18.2)
Nonresponder, n (%)	12 (85.7)	13 (92.9)	10 (90.9)	10 (83.3)	9 (81.8)
Missing, n	0	1	0	0	1

ITP=immune thrombocytopenia; PPS=Per Protocol Set; TPO-R=thrombopoietin receptor

Note: Clinical response=platelet count ≥30x10^9/L with at least 2 fold increase from the Baseline value and absence of bleeding.

Note: Complete clinical response=platelet count ≥100x10^9/L and absence of bleeding.

Note: No clinical response or loss of clinical response=platelet count <30x10^9/L or ≥30x10^9/L without at least 2-fold increase from Baseline or presence of bleeding.

Note: Baseline was defined as the predose Day 1 result or, if missing, the highest of the 2 Screening results.

Note: The clinical response variables were assessed only for visits for which both platelet counts and the ITP bleeding score were assessed (with the exception of the confirmatory platelet).

Note: Platelet data for study participants who had taken rescue medications (based on medical review) were only utilized up to the start of the rescue medication.

Note: Platelet data for study participants who had taken prohibited medications potentially affecting platelet counts such as intravenous corticosteroids, TPO-R agonists, oral corticosteroids, and immunosuppressants (based on medical review) were only utilized up to the start of these medications.

Note: A study participant was considered a responder if the study participant had a response at ≥1 post-Baseline visit overall.

Data source: Table 4.9.1.2

表 4.1-9 臨床的奏効までの時間−PPS

Variable Statistic	Rozanolixizumab 5x4mg/kg N=14	Rozanolixizumab 3x7mg/kg N=15	Rozanolixizumab 2x10mg/kg N=11	Rozanolixizumab 1x15mg/kg N=12	Rozanolixizumab 1x20mg/kg N=12
Time to clinical response (days)					
n	4	5	2	4	3
Mean (SD)	19.16 (20.05)	13.91 (4.94)	—	6.81 (0.80)	6.51 (—)
Median	10.41	13.97	—	6.84	6.79
Min, max	7.0, 48.8	6.8, 20.8	6.0, 8.0	5.8, 7.8	5.8, 6.9
Time to complete clinical response (days)					
n	2	1	1	2	2
Mean (SD)	—	—	—	—	—
Median	—	—	—	—	—
Min, max	7.0, 20.8	20.8, 20.8	8.0, 8.0	6.8, 7.8	6.8, 6.9

ITP=immune thrombocytopenia; max=maximum; Min=minimum; PPS=Per Protocol Set; SD=standard deviation; TPO-R=thrombopoietin receptor

Note: Clinical response=platelet count ≥30x10^9/L and <100x10^9/L with at least 2-fold increase from the Baseline value and absence of bleeding.

Note: Complete clinical response=platelet count ≥100x10^9/L and absence of bleeding.

Note: Baseline for platelet count was defined as the predose Day 1 result or, if missing, the highest of the 2 Screening results.

Note: The clinical response variables were assessed only for visits for which both platelet counts and the ITP bleeding score were assessed (with the exception of the confirmatory platelet).

Note: Platelet data for study participants who had taken rescue medications (based on medical review) were only utilized up to the start of the rescue medication.

Note: Platelet data for study participants who had taken prohibited medications potentially affecting platelet counts such as intravenous corticosteroids, TPO-R agonists, oral corticosteroids, and immunosuppressants (based on medical review) were only utilized up to the start of these medications.

Data source: Table 4.8.2

表 4.1-10 臨床的奏効期間−PPS

Variable Statistic	Rozanolixizumab 5x4mg/kg N=14	Rozanolixizumab 3x7mg/kg N=15	Rozanolixizumab 2x10mg/kg N=11	Rozanolixizumab 1x15mg/kg N=12	Rozanolixizumab 1x20mg/kg N=12
Duration of clinical response (days)					
n	4	5	2	4	3
Mean (SD)	45.45 (25.82)	16.74 (11.64)	—	30.99 (20.79)	26.01 (—)
Median	45.48	13.98	—	30.99	15.98
Min, max	14.0, 76.8	7.0, 34.8	7.0, 7.0	13.0, 49.0	14.0, 48.0
Duration of complete clinical response (days)					
n	2	1	1	2	2
Mean (SD)	—	—	—	—	—
Median	—	—	—	—	—
Min, max	21.0, 28.0	14.0. 14.0	7.0, 7.0	13.0, 28.0	14.0, 28.0

ITP=immune thrombocytopenia; max=maximum; Min=minimum; PPS=Per Protocol Set; SD=standard deviation; TPO-R=thrombopoietin receptor

Note: Clinical response=platelet count ≥30x10^9/L and <100x10^9/L with at least 2-fold increase from the Baseline value and absence of bleeding.

Note: Complete clinical response=platelet count ≥100x10^9/L and absence of bleeding.

Note: Baseline for platelet count was defined as the predose Day 1 result or, if missing, the highest of the 2 Screening results.

Note: The clinical response variables were assessed only for visits for which both platelet counts and the ITP bleeding score were assessed (with the exception of the confirmatory platelet).

Note: Platelet data for study participants who had taken rescue medications (based on medical review) were only utilized up to the start of the rescue medication.

Note: Platelet data for study participants who had taken prohibited medications potentially affecting platelet counts such as intravenous corticosteroids, TPO-R agonists, oral corticosteroids, and immunosuppressants (based on medical review) were only utilized up to the start of these medications.

Data source: Table 4.8.2

4.1.4.2.1　臨床的奏効

個々の投与群のベースライン後に 1 回以上臨床的奏効（血小板数が 30×10^9/L 以上及びベースライン値から 2 倍以上の増加、かつ出血が認められない）を達成した被験者の割合は 18.2%～35.7%であった。臨床的奏効を達成した被験者の割合は、他の投与群と比較して低かった 10mg/kg×2 群を除き、投与群間でおおむね同程度であった。

投与群あたりのレスポンダーの例数が少なかったため、臨床的奏効までの時間について、意味のある解釈はできなかった。

臨床的奏効期間（中央値）は、4mg/kg×5 群で最も長く（45.48 日）、他の投与群は 13.98～30.99 日であった。投与群あたりのレスポンダーの例数が少なかったため、臨床的奏効期間について、意味のある解釈はできなかった。

4.1.4.2.2　臨床的完全奏効

個々の投与群のベースライン後に 1 回以上臨床的完全奏効（血小板数が 100×10^9/L 以上、かつ出血が認められない）を達成した被験者の割合は 7.1%～18.2%であった。反復投与群と比較して単回投与群で臨床的完全奏効を達成した被験者の割合が高い傾向が認められた。

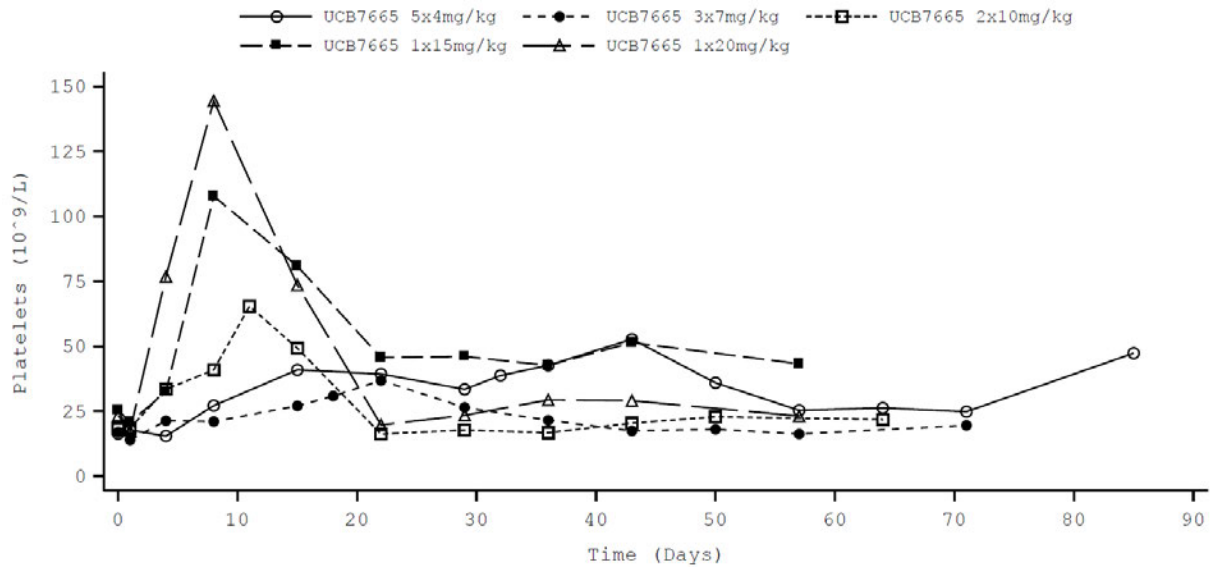
投与群あたりのレスポンダーの例数が少なかったため、臨床的完全奏効までの時間及び臨床的完全奏効期間について、意味のある解釈はできなかった。

4.1.4.3　血小板数及びそのベースラインからの変化量の推移

血小板数の平均値の推移（PPS）を図 4.1-1 に示した。

血小板数の平均値は、4mg/kg×5 群で最終投与後 14 日以内に最高値に達したことを除き、おおむね最終投与後 7 日以内に最高値に達した。

図 4.1-1　血小板数の平均値の推移–PPS



PPS=Per Protocol Set; TPO-R=thrombopoietin receptor; UCB7665=rozanolixizumab
Note: The last dose was Day 29 for the 5x4mg/kg treatment group, Day 15 for the 3x7mg/kg treatment group, Day 8 for the 2x10mg/kg treatment group, Day 1 for the 1x15mg/kg treatment group, and Day 1 for the 1x20mg/kg treatment group.
Note: Measurements obtained at Screening were plotted at Day 0.
Note: Platelet data for study participants who had taken rescue medications (based on medical review) were only utilized up to the start of the rescue medication.
Note: Platelet data for study participants who had taken prohibited medications potentially affecting platelet counts such as intravenous corticosteroids, TPO-R agonists, oral corticosteroids, and immunosuppressants (based on medical review) were only utilized up to the start of these medications.
Data source: Figure 2.1.2

4.1.4.4　血小板数の最大値及びベースラインからの最大増加量

血小板数の最大値及びベースラインからの最大増加量は、反復投与群と比較して単回投与群で高い傾向が認められた（TP0001 試験 CSR Table 4.2.2）。基準範囲を超える血小板数の増加が散発的に認められた（TP0001 試験 CSR Listing 6.2）。

4.1.4.5　ITP 出血スコア

ITP スコアがベースライン時の出血ありから Day 8 に出血なしへ移行した被験者は、反復投与群（4mg/kg×5 群、7mg/kg×3 群及び 10mg/kg×2 群でそれぞれ、1/5 例、3/6 例及び 2/4 例）と比較して単回投与群（15mg/kg×1 群で 3/3 例、20mg/kg×1 群で 3/4 例）で多い傾向が認められた（TP0001 試験 CSR Table 4.7.3）。

4.1.4.6　Neurological Fatigue Index for Multiple Sclerosis スコア

全体として、Neurological Fatigue Index for Multiple Sclerosis スコアに顕著な変化は認められなかった（TP0001 試験 CSR Figure 2.9.1～Figure 2.9.4）。

4.1.5　薬物動態

4.1.5.1　血漿中ロザノリキシズマブ濃度

血漿中ロザノリキシズマブ濃度の要約（PK-PPS）を表 4.1-11 に示した。

PK 解析の結果から、血漿中ロザノリキシズマブ濃度は、他の臨床試験 2 試験と比較して低かった。同等の SC 投与量（4 及び 7mg/kg）において、本試験の ITP 患者集団の最高血漿中ロザノリキシズマブ濃度（最終投与後 3 日に測定した濃度と定義）は、健康成人（UP0018 試験）及び重症筋無力症患者（MG0002 試験）よりも低かった。血漿中ロザノリキシズマブ濃度は、投与群内及び投与群間共に変動が大きかった。

表 4.1-11　血漿中ロザノリキシズマブ濃度の要約−PK-PPS

	Rozanolixizumab 5x4mg/kg N=14	**Rozanolixizumab 3x7mg/kg N=15**	**Rozanolixizumab 2x10mg/kg N=11**	**Rozanolixizumab 1x15mg/kg N=12**	**Rozanolixizumab 1x20mg/kg N=12**
Study participants with detectable peak concentration, n [a]	4	8	10	11	12
Observed peak concentration [a]					
GeoMean (%CV)	Not calculated	Not calculated	12.80 (288.2%)	29.06 (107.2%)	68.97 (43.4%)
Median (range)	Not calculated (BLQ – 8.36)	Not calculated (BLQ – 25.1)	24.55 (0.740 – 54.4)	25.29 (7.46 – 94.5)	67.75 (40.1 – 175)

BLQ=below limit of quantification; CI=confidence interval; CV=coefficient of variation; Geo=geometric; LLOQ=lower limit of quantitation; max=maximum; Min=minimum; PD=pharmacodynamic(s); PK=pharmacokinetic(s); PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set; SD=standard deviation

a Peak concentration was defined as observed concentration 3 days after the final dose within a treatment group.

Note: Values BLQ were replaced by value of LLOQ/2 (LLOQ=0.25µg/mL) in calculations of the GeoMean and its 95% CIs, the GeoCV, the arithmetic mean, and SD for summaries.

Note: Means, SDs, and CVs were only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point. The 95% CIs were calculated for the GeoMean.

Note: Study Participants [redacted], [redacted], [redacted] [redacted], and [redacted] participated in the early PK/PD substudy, hence they had values for 4h, 24h, 36h, and 48h post first administration of rozanolixizumab.

Data source: Table 3.1

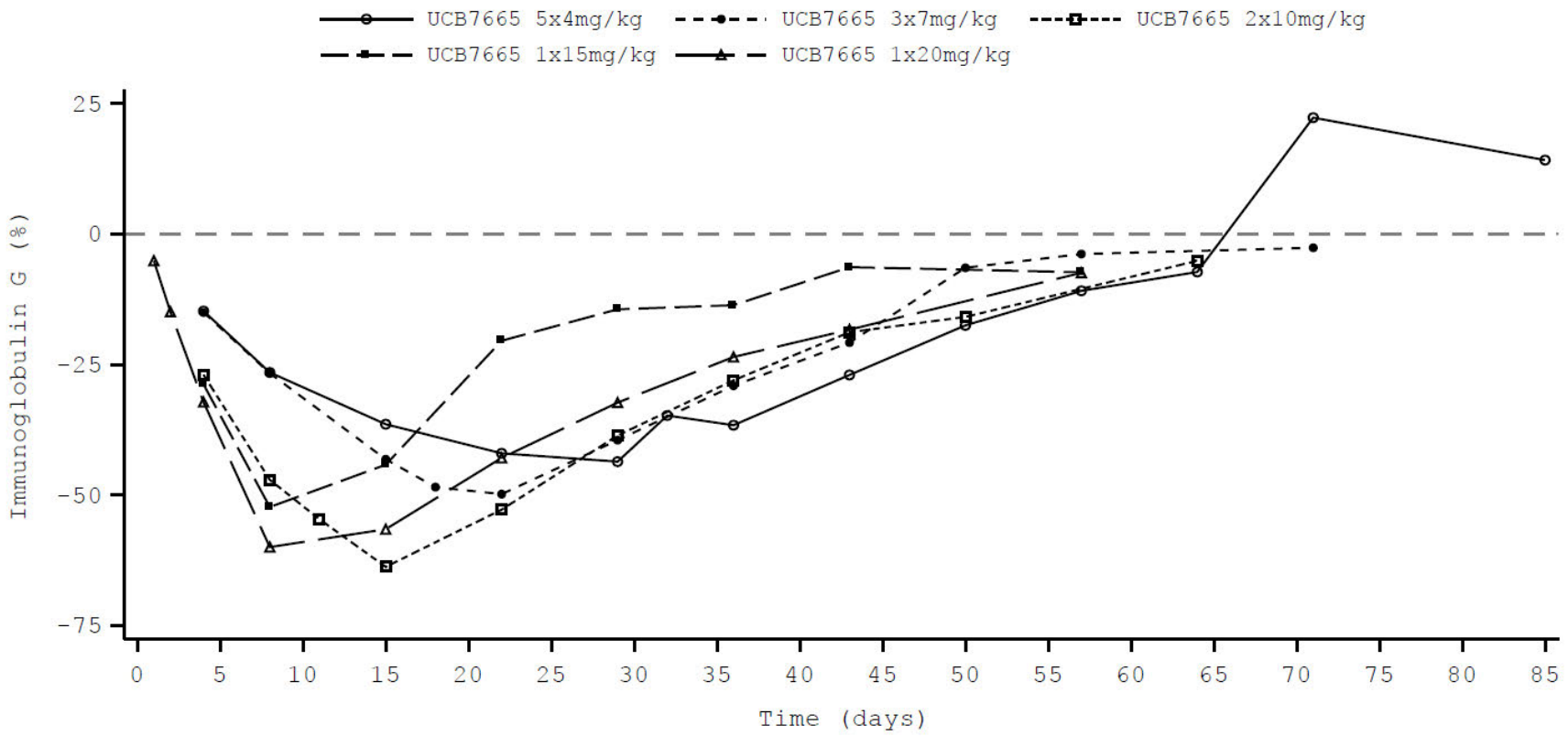
4.1.6　薬力学

4.1.6.1　総 IgG 及び IgG サブクラス

血清中総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率の推移（FAS）を図 4.1-2 に示した。

血清中総 IgG 濃度は、全投与群で速やか、かつ特異的に低下し（−43.62%～−63.79%）、IgE、IgA 及び IgM に対する影響は認められなかった（TP0001 試験 CSR Table 5.2.2、Table 5.4、Figure 3.6.1）。概して、単回投与群（15mg/kg×1 群及び 20mg/kg×1 群）では、反復投与群（4mg/kg×5 群、7mg/kg×3 群及び 10mg/kg×2 群）と比較して、血清中 IgG 濃度が顕著に低下し、速やかに最低値に達した。

図 4.1-2　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–FAS



FAS=Full Analysis Set; Ig=immunoglobulin; UCB7665=rozanolixizumab
Note: Measurements obtained at Screening were plotted at Day 0.
Data source: Figure 3.5.5

4.1.6.2 ITP 特異的自己抗体

GPIIb/IIIa、GPIa/IIa 及び GPIb/IX の平均値（光学濃度）は、全投与群でロザノリキシズマブ最終投与後 1 週間まで低下し、その後は観察期間終了時まで上昇した（TP0001 試験 CSR Figure 3.1.1、Table 5.1）。

4.1.7 免疫学的評価

全来院日を通して、ADA 陽性が確認された被験者の割合は、4mg/kg×5 群で 46.7%、7mg/kg×3 群で 46.7%、10mg/kg×2 群で 66.7%、15mg/kg×1 群で 41.7%、及び 20mg/kg×1 群で 33.3%であり、10mg/kg×2 群で最も高く［8 例（66.7%）］、20mg/kg×1 群で最も低かった［4 例（33.3%）］（TP0001 試験 CSR Table 5.9.2）。

血清中及び血漿中補体濃度、B リンパ球、T リンパ球、並びにサイトカイン濃度の平均値及びこれらのベースラインからの変化量に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（TP0001 試験 CSR Table 5.5、Table 5.6、Figure 3.7.1、Figure 3.7.2、Listing 6.14）。

4.1.8 安全性

4.1.8.1 曝露状況

合計 66 例の被験者が、ロザノリキシズマブの SC 投与（全量又は一部のみの投与）を 1 回以上受けた。

被験者はほとんどの来院日で、おおむね計画用量の 100%の治験薬を投与された。試験期間中に計画用量からの逸脱は 3 例に認められ、投与量の範囲は 80.0%～94.0%であった（TP0001 試験 CSR Listing 5.1）。2 回の投与（7mg/kg×3 群及び 10mg/kg×2 群の各 1 例）で計画用量の 90%を下回り、治験実施計画書からの重大な逸脱として報告された（TP0001 試験 CSR Table 1.3.2）。4mg/kg×5 群の 1 例は、Day 1 以降に計画用量を投与されなかった。本被験者は初回投与後に効果不十分のため、治験薬の投与を中止したが、観察期間は完了した（TP0001 試験 CSR Listing 5.1、Listing 1.1）。

4.1.8.2 有害事象

本試験では、ICH 国際医薬用語集 version 21.1 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。

4.1.8.2.1 有害事象発現例数の概要

TEAE の発現例数の概要（SS）を表 4.1-12 に示した。

51 例（77.3%）に 141 件の TEAE が認められた。重篤な TEAE は 4 例（6.1%）に 4 件認められ、そのうち 3 件は高度の TEAE であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE は 19 例（28.8%）に 40 件認められた。本試験では、死亡に至った TEAE、試験中止及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

個々の投与群では、TEAE の発現率は単回投与群で高かった（反復投与群で 58.3%～80.0%に対し、15mg/kg×1 群で 91.7%及び 20mg/kg×1 群で 100%）。反復投与群（4mg/kg×5 群、7mg/kg×3 群及び 10mg/kg×2 群）の間では、TEAE の発現率に一貫した傾向は認められなかった。治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現率は、15mg/kg×1 群（58.3%）及び 20mg/kg×1 群（75.0%）で高かった。ほとんどの治験薬と関連ありと判断された TEAE（19 例中 17 例）は、投与期間中（ロザノリキシズマブ最終投与後 7 日以内）に発現した（TP0001 試験 CSR Table 6.1.2）。

重篤な TEAE は、4mg/kg×5 群で 1 例（6.7%）、10mg/kg×2 群で 1 例（8.3%）、15mg/kg×1 群で 2 例（16.7%）に認められた。いずれの重篤な TEAE も治験薬と関連なしと判断され、原疾患である一次性 ITP によるものと判断された。

ほとんどの TEAE は軽度又は中等度で、高度の TEAE は、4mg/kg×5 群、10mg/kg×2 群及び 15mg/kg×1 群の各 1 例に認められた（TP0001 試験 CSR Table 6.12）。

表 4.1-12 有害事象発現例数の概要−SS

Category	Rozanolixizumab 5x4mg/kg N=15 n (%) [#]	Rozanolixizumab 3x7mg/kg N=15 n (%) [#]	Rozanolixizumab 2x10mg/kg N=12 n (%) [#]	Rozanolixizumab 1x15mg/kg N=12 n (%) [#]	Rozanolixizumab 1x20mg/kg N=12 n (%) [#]	All study participants N=66 n (%) [#]
Any TEAEs	12 (80.0) [45]	9 (60.0) [20]	7 (58.3) [12]	11 (91.7) [27]	12 (100) [37]	51 (77.3) [141]
Serious TEAEs	1 (6.7) [1]	0	1 (8.3) [1]	2 (16.7) [2]	0	4 (6.1) [4]
Study participant discontinuations due to TEAEs	0	0	0	0	0	0
Permanent withdrawal of IMP due to TEAEs	0	0	0	0	0	0
Drug-related TEAEs	1 (6.7) [1]	1 (6.7) [1]	1 (8.3) [2]	7 (58.3) [16]	9 (75.0) [20]	19 (28.8) [40]
Severe TEAEs [a]	1 (6.7) [1]	0	1 (8.3) [1]	1 (8.3) [1]	0	3 (4.5) [3]
AEs leading to death	0	0	0	0	0	0
TEAEs leading to death	0	0	0	0	0	0

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

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

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

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

Data source: Table 6.1.1

4.1.8.2.2　比較的よくみられる有害事象

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した TEAE（SS）を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に、表 4.1-13 に示した。

全被験者で多く認められた TEAE（SOC）は、「神経系障害」［26 例（39.4%）］、「胃腸障害」［19 例（28.8%）］及び「一般・全身障害および投与部位の状態」［11 例（16.7%）］であった。全被験者で多く認められた TEAE（PT）は、頭痛［26 例（39.4%）］、下痢［8 例（12.1%）］及び嘔吐［6 例（9.1%）］であった。

表 4.1-13　SOC 及び PT 別の有害事象（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）−SS

MedDRA (version 21.1) SOC PT	Rozanolixizumab 5x4mg/kg N=15 n (%) [#]	Rozanolixizumab 3x7mg/kg N=15 n (%) [#]	Rozanolixizumab 2x10mg/kg N=12 n (%) [#]	Rozanolixizumab 1x15mg/kg N=12 n (%) [#]	Rozanolixizumab 1x20mg/kg N=12 n (%) [#]	All study participants N=66 n (%) [#]
Any TEAEs	12 (80.0) [45]	9 (60.0) [20]	7 (58.3) [12]	11 (91.7) [27]	12 (100) [37]	51 (77.3) [141]
胃腸障害	4 (26.7) [6]	4 (26.7) [4]	2 (16.7) [2]	3 (25.0) [7]	6 (50.0) [8]	19 (28.8) [27]
下痢	1 (6.7) [1]	2 (13.3) [2]	1 (8.3) [1]	2 (16.7) [2]	2 (16.7) [2]	8 (12.1) [8]
嘔吐	0	0	0	2 (16.7) [2]	4 (33.3) [4]	6 (9.1) [6]
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (20.0) [6]	1 (6.7) [1]	1 (8.3) [1]	2 (16.7) [2]	4 (33.3) [4]	11 (16.7) [14]
発熱	0	0	1 (8.3) [1]	1 (8.3) [1]	3 (25.0) [3]	5 (7.6) [5]
傷害、中毒および処置合併症	2 (13.3) [3]	0	0	1 (8.3) [1]	2 (16.7) [4]	5 (7.6) [8]
挫傷	0	0	0	1 (8.3) [1]	2 (16.7) [4]	3 (4.5) [5]
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (6.7) [1]	0	0	2 (16.7) [4]	3 (4.5) [5]
関節腫脹	0	0	0	0	2 (16.7) [2]	2 (3.0) [2]
神経系障害	3 (20.0) [6]	6 (40.0) [7]	3 (25.0) [4]	5 (41.7) [6]	9 (75.0) [10]	26 (39.4) [33]
頭痛	3 (20.0) [6]	6 (40.0) [7]	3 (25.0) [4]	5 (41.7) [6]	9 (75.0) [9]	26 (39.4) [32]

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

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

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

Data source: Table 6.2.1

4.1.8.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象

いずれかの投与群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 4.1-14 に示した。

全被験者で治験薬と関連ありと判断された TEAE は 19 例（28.8%）に 40 件認められた。ほとんどの治験薬と関連ありと判断された TEAE は、治療を要することなく、すべて消失した（TP0001 試験 CSR Listing 7.1）。発現率が最も高かった治験薬と関連ありと判断された TEAE は頭痛であり、20mg/kg×1 群で 8 例（66.7%）、15mg/kg×1 群で 5 例（41.7%）、10mg/kg×2 群で 1 例（8.3%）及び 7mg/kg×3 群で 1 例（6.7%）に認められた。治験薬と関連ありと判断された下痢は、15mg/kg×1 群及び 20mg/kg×1 群で各 2 例（16.7%）に認められた。

表 4.1-14 SOC 及び PT 別の治験薬と関連ありと判断された有害事象–SS

MedDRA (version 21.1) SOC PT	Rozanolixizumab 5x4mg/kg N=15 n (%) [#]	Rozanolixizumab 3x7mg/kg N=15 n (%) [#]	Rozanolixizumab 2x10mg/kg N=12 n (%) [#]	Rozanolixizumab 1x15mg/kg N=12 n (%) [#]	Rozanolixizumab 1x20mg/kg N=12 n (%) [#]	All study participants N=66 n (%) [#]
Any related TEAEs	1 (6.7) [1]	1 (6.7) [1]	1 (8.3) [2]	7 (58.3) [16]	9 (75.0) [20]	19 (28.8) [40]
胃腸障害	0	0	1 (8.3) [1]	3 (25.0) [7]	5 (41.7) [5]	9 (13.6) [13]
下痢	0	0	0	2 (16.7) [2]	2 (16.7) [2]	4 (6.1) [4]
腹痛	0	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (1.5) [1]
嘔吐	0	0	0	2 (16.7) [2]	3 (25.0) [3]	5 (7.6) [5]
悪心	0	0	1 (8.3) [1]	1 (8.3) [1]	0	2 (3.0) [2]
口腔内出血	0	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (1.5) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.7) [1]	0	0	2 (16.7) [2]	3 (25.0) [3]	6 (9.1) [6]
無力症	0	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (1.5) [1]
発熱	0	0	0	1 (8.3) [1]	2 (16.7) [2]	3 (4.5) [3]
注入部位浮腫	0	0	0	0	1 (8.3) [1]	1 (1.5) [1]
注射部位反応	1 (6.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.5) [1]
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (8.3) [3]	1 (1.5) [3]
関節腫脹	0	0	0	0	1 (8.3) [1]	1 (1.5) [1]
関節痛	0	0	0	0	1 (8.3) [1]	1 (1.5) [1]
四肢痛	0	0	0	0	1 (8.3) [1]	1 (1.5) [1]
神経系障害	0	1 (6.7) [1]	1 (8.3) [1]	5 (41.7) [6]	8 (66.7) [8]	15 (22.7) [16]
頭痛	0	1 (6.7) [1]	1 (8.3) [1]	5 (41.7) [6]	8 (66.7) [8]	15 (22.7) [16]
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (1.5) [1]
そう痒症	0	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (1.5) [1]
血管障害	0	0	0	0	1 (8.3) [1]	1 (1.5) [1]
低血圧	0	0	0	0	1 (8.3) [1]	1 (1.5) [1]

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

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

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

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

Data source: Table 6.7

4.1.8.2.4 重症度別の有害事象

ほとんどの TEAE は軽度又は中等度で、高度の TEAE は、4mg/kg×5 群、10mg/kg×2 群及び 15mg/kg×1 群の各 1 例に認められた（TP0001 試験 CSR Table 6.12）。

4.1.8.2.5 死亡

本試験では、死亡は認められなかった。

4.1.8.2.6 重篤な有害事象

本試験で認められた重篤な TEAE（SS）を表 4.1-15 に示した。

重篤な TEAE は 4 例（6.1%）に 4 件認められた。内訳は、血小板減少症が 10mg/kg×2 群及び 15mg/kg×1 群で各 1 例（8.3%）、血小板数減少が 15mg/kg×1 群で 1 例（8.3%）、性器出血が 4mg/kg×5 群で 1 例（6.7%）であった。いずれの重篤な TEAE も治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復又は軽快であった（TP0001 試験 CSR Listing 7.1）。

表 4.1-15　SOC 及び PT 別の重篤な有害事象–SS

MedDRA (version 21.1) SOC PT	Rozanolixizumab 5x4mg/kg N=15 n (%) [#]	Rozanolixizumab 3x7mg/kg N=15 n (%) [#]	Rozanolixizumab 2x10mg/kg N=12 n (%) [#]	Rozanolixizumab 1x15mg/kg N=12 n (%) [#]	Rozanolixizumab 1x20mg/kg N=12 n (%) [#]	All study participants N=66 n (%) [#]
Any serious TEAE	1 (6.7) [1]	0	1 (8.3) [1]	2 (16.7) [2]	0	4 (6.1) [4]
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (8.3) [1]	1 (8.3) [1]	0	2 (3.0) [2]
血小板減少症	0	0	1 (8.3) [1]	1 (8.3) [1]	0	2 (3.0) [2]
臨床検査	0	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (1.5) [1]
血小板数減少	0	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (1.5) [1]
生殖系および乳房障害	1 (6.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.5) [1]
性器出血	1 (6.7) [1]	0	0	0	0	1 (1.5) [1]

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

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

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

Data source: Table 6.3

4.1.8.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

本試験では、治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

4.1.8.2.8　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（TP0001 試験 CSR Table 6.5）。

4.1.8.2.9　モニタリングすべき有害事象

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

本試験では、4 例に 4 件のモニタリングすべき TEAE が認められた。内訳は、中等度の下痢が 3 例（10mg/kg×2 群、15mg/kg×1 群、20mg/kg×1 群の各 1 例）、中等度の嘔吐が 1 例（20mg/kg×1 群）であり、いずれも転帰は回復であった（TP0001 試験 CSR Table 6.12、Listing 7.1）。

高度の頭痛、高度の下痢、中等度から高度の腹痛、及び高度の嘔吐は認められなかった。

4.1.8.2.10　その他の安全性評価項目

4.1.8.2.10.1　臨床検査値

（1）　血液学的検査

血液学的検査値（平均値）に特定の傾向は認められなかった。治験薬投与後に個々の被験者の臨床的に重要なベースラインからの変動はほとんど認められなかった（TP0001 試験 CSR Table 7.1、Table 7.7）。

（2）　凝固能検査

凝固能検査値（平均値）に特定の傾向は認められなかった。治験薬投与後に個々の被験者の臨床的に重要なベースラインからの変動はほとんど認められなかった（TP0001 試験 CSR Table 7.2、Table 7.8）。

（3）　血液生化学検査

血液生化学検査値（平均値）に特定の傾向は認められなかった。治験薬投与後に個々の被験者の臨床的に重要なベースラインからの変動はほとんど認められなかった。数例の被験者で CRP 増加が認められたが、観察期間中にベースライン値まで回復した（TP0001 試験 CSR Table 7.3、Table 7.9、Listing 8.3）。

（4） 尿検査

尿検査値に特定の傾向は認められず、治験薬投与後に臨床的に重要なベースラインからの変動はほとんど認められなかった（TP0001 試験 CSR Table 7.10、Listing 8.4）。

4.1.8.2.10.2 バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）の測定値（平均値）は基準範囲内を維持し、臨床的に重要なベースラインからの変動は認められなかった。バイタルサインに投与群間で治験薬投与に関連した明らかな差は認められなかった（TP0001 試験 CSR Table 8.1、Figure 4.2）。

4.1.8.2.10.3 12 誘導心電図

12 誘導心電図検査の結果（平均値）は基準範囲内を維持し、臨床的に重要なベースラインからの変動は認められなかった。12 誘導心電図検査の結果に投与群間で治験薬投与に関連した明らかな差は認められなかった（TP0001 試験 CSR Table 8.3.1、Figure 4.3.1）。

4.1.9 結論

全投与群で、ロザノリキシズマブの投与は許容可能な安全性プロファイルを示し、おおむね安全で忍容性は良好であった。また、新たな安全性上の問題は認められなかった。

全投与群で、血小板数で定義した全評価項目に対してロザノリキシズマブの有効性が認められた。反復投与群（4mg/kg×5 群、7mg/kg×3 群及び 10mg/kg×2 群）と比較して単回投与群（15mg/kg×1 群及び 20mg/kg×1 群）でより顕著な有効性が認められ、有効性が認められるまでの期間も短かった。

血清中総 IgG 濃度は、全投与群で速やか、かつ特異的に低下し（−43.62%～−63.79%）、単回投与群でより顕著に低下した。IgE、IgA 及び IgM に対する影響は認められず、血清アルブミン値は試験期間を通じて基準範囲を下回らなかった。

本データは、病原性自己抗体に起因する一次性 ITP に対して、体内の IgG リサイクル機構を標的とした新たな治療法を提供することの妥当性を支持するものであった。

安全性、有効性及び PD データは、レスポンダーの割合及び血小板数の速やかな増加と、許容可能及び管理可能な安全性プロファイルとのバランスから、オンデマンド療法としての単回 SC 投与を支持するものであった。

4.2　CIDP01 試験［慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー患者を対象に、ロザノリキシズマブの有効性、安全性及び忍容性を評価する第 IIa 相、多施設共同、無作為化、被験者及び治験責任医師盲検、プラセボ対照、並行群間試験］（5.3.5.4.2：参考資料）

4.2.1　試験方法の概略

本試験の試験方法の概略を表 4.2-1 に示した。

表 4.2-1　試験方法の概略：CIDP01 試験

項目	内容
標題	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー患者を対象に、ロザノリキシズマブの有効性、安全性及び忍容性を評価する第 IIa 相、多施設共同、無作為化、被験者及び治験責任医師盲検、プラセボ対照、並行群間試験
開発の相	第 IIa 相
目的	主要目的： ・　慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（CIDP）患者に対するロザノリキシズマブを投与した時の臨床的有効性を評価する 副次目的： ・　CIDP 患者にロザノリキシズマブを皮下（SC）投与した時の安全性及び忍容性を評価する ・　血清中総免疫グロブリン（Ig）G 濃度を指標として、ロザノリキシズマブの薬力学（PD）効果を評価する 探索目的： ・　ロザノリキシズマブが、総蛋白、アルブミン、α グロブリン、β グロブリン、IgG サブクラス、IgM、IgA、IgE 濃度、並びに血清中及び血漿中補体濃度に及ぼす影響を評価する ・　ロザノリキシズマブの免疫原性及び薬物動態（PK）／PD の観点から抗薬物抗体（ADA）の発現状況を評価する ・　ロザノリキシズマブが補体及びサイトカインに及ぼす影響を評価する ・　ロザノリキシズマブを SC 投与した時の血漿中ロザノリキシズマブ濃度を評価する ・　血清中ニューロフィラメント軽鎖（NF-L）を指標として、ロザノリキシズマブの PD 効果を評価する ・　ロザノリキシズマブが遺伝子及び蛋白質の発現に及ぼす影響を評価し、DNA、RNA、蛋白質、代謝物等のバイオマーカーと CIDP の病因、進行、適切な治療法との関連性を探索する ・　ロザノリキシズマブが CIDP 特異的自己抗体に及ぼす影響を評価する ・　ロザノリキシズマブが抗破傷風及びインフルエンザ A 型ウイルス特異的 IgG 抗体価に及ぼす影響を評価する
試験デザイン	多施設共同、無作為化、被験者及び治験責任医師盲検、プラセボ対照、並行群間
試験方法	本試験は、スクリーニング期間（2～5 週間）、投与期間（最長 11 週間）、及び観察期間（1～24 週間）で構成された。試験終了日は、最後の被験者の最終来院日又は訪問診療日と定義した。 スクリーニング期間：被験者の適格性を確認した。Ig 療法について検討し、被験者は本期間中、無作為化の前までに Ig 療法の最終投与を受けることとした。 投与期間：11 週間の投与期間は、Day 1 の無作為化の来院（Visit 2）から開始し、選択／除外基準、併用薬及び治療法を再確認した。適格と判断された被験者は、ロザノリキシズマブ 10mg/kg 又はプラセボを SC 投与する群に 1：1 の割合で無作為に割り付けられた。無作為化された全被験者は、投与期間を通して、1 週間ごとに同一の治験薬の投与を受け、Visit 16 に治験薬の最終投与を受けた。最初の 4 回は実施医療機関で治験薬の投与を行い、それ以降は、訪問診療で投与を受ける機会を設けた。 観察期間：投与期間を終了した（CIDP の再発を認めず、Visit 17 まで完了した）全被験者のうち、非盲検の継続投与試験である CIDP04 試験への参加を申し出た被験者は、CIDP04 試験でロザノリキシズマブを継続投与された。当該被験者の観察期間は 1 週間に限定した。 それ以外の全被験者を対象に、12 週間（Visit 18～21）の追跡調査を実施し、有効性及び安全性を評価した。観察期間中に再発した場合、最長 12 週間延長できることとした。

項目	内容
対象	CIDP 患者
被験者数	計画例数：スクリーニング被験者数 50 例、無作為化被験者数 34 例 スクリーニング被験者数：51 例 無作為化解析対象集団（RS）：34 例（ロザノリキシズマブ群：17 例、プラセボ群：17 例） 安全性解析対象集団（SS）：34 例（ロザノリキシズマブ群：17 例、プラセボ群：17 例） 最大の解析対象集団（FAS）：33 例（ロザノリキシズマブ群：16 例、プラセボ群：17 例） 修正最大の解析対象集団（MFAS）：29 例（ロザノリキシズマブ群：15 例、プラセボ群：14 例） 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：29 例（ロザノリキシズマブ群：15 例、プラセボ群：14 例） 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：17 例（ロザノリキシズマブ群） 治験実施計画書に適合した薬力学解析対象集団（PD-PPS）：32 例（ロザノリキシズマブ群：16 例、プラセボ群：16 例）
主な選択／除外基準	選択基準： ・ スクリーニング時に年齢が 18 歳以上の男性及び女性 ・ European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society（EFNS/PNS）診断基準（2010 年）に基づき、definite CIDP 又は probable CIDP と診断され、文書に記録された者 ・ スクリーニング前 18 ヵ月以内に、治療期間中又は治療の中断若しくは減量時に臨床検査で Ig への依存性が確認され、既往歴として文書に記録された者（すなわち、Ig の減量又は中止を試みた結果、臨床的に重要な機能低下を来した者） ・ 免疫グロブリン皮下注療法（SCIg）又は免疫グロブリン静注療法（IVIg）の投与量が安定しており（偏差が±20%以下）、いずれかの療法で 4 ヵ月以上投与間隔が固定され、投与間の効果の安定性が認められている者（例：SCIg は週 1 回±2 日、IVIg は 2～6 週に 1 回±5 日） 除外基準： ・ 1 型若しくは 2 型糖尿病を有する者又は既往歴を有する者、又は HbA1c が 6.0%超の者 ・ IgM パラプロテイン血症を有する者 ・ IgM 介在性ニューロパチー（例：多巣性運動ニューロパチー）の既往歴を有する者 ・ ニューロパチーを引き起こす可能性がある全身性疾患の臨床的エビデンス若しくは既往歴を有する者 ・ 過去 4 ヵ月間の IgG の平均投与量が 0.4g/kg/月未満であった者
治験薬、投与量及び投与方法	被験薬： ロザノリキシズマブ：バッチ番号[redacted] 被験薬はゴム栓で施栓し、アルミニウム製オーバーシール及びフリップオフキャップで密封した[redacted]mL の Type I ガラスバイアル入りの注射用液剤として供給された。[redacted]mg/mL のロザノリキシズマブ、[redacted]mM[redacted]、[redacted]mM[redacted]及び[redacted]w/v%[redacted]を含有する。 対照薬： プラセボ：バッチ番号[redacted] 投与量及び投与方法： ・ 投与群 1：ロザノリキシズマブ 10mg/kg を 1 週間ごとに 12 週間（Visit 2、4、6、8～16）SC 投与 ・ 投与群 2：プラセボを 1 週間ごとに 12 週間（Visit 2、4、6、8～16）SC 投与
試験期間	最長試験期間：約 40 週間 ・ スクリーニング期間：2～5 週間 ・ 投与期間：11 週間 ・ 観察期間：1～24 週間

項目		内容
評価項目	有効性	主要評価項目 ・ Week 13（Day 85）の inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale（iRODS）スコアのベースラインからの変化量 再発の評価に関連する予備的な定義 ・ CIDP 再発（iRODS）：iRODS スコアのベースラインからの臨床的に重要な悪化（個々の被験者の標準誤差を用いた臨床的に重要な最小の差が−1.96 以下） ・ CIDP 再発［調整 Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment（INCAT）］：調整 INCAT スコアのベースラインからの 1 ポイント以上の増加 調整スコアは、上肢機能の変化が 0（正常）から 1（軽微な症状）又は 1 から 0 の場合を除き、INCAT 障害スコアと同一である ・ CIDP 再発（医師評価による最大握力）：医師が評価した臨床的に重要なベースラインからの握力の低下（14kPa 超の低下） その他の有効性評価項目 ・ 投与期間及び観察期間の各評価時点の iRODS スコア及びベースラインからの変化量 ・ 投与期間及び観察期間の各評価時点の調整 INCAT スコア及びベースラインからの変化量 ・ 投与期間及び観察期間の各評価日の同時刻に医師が評価した最大握力（3 回の評価の最大値）及びベースラインからの変化量 ・ 投与期間及び観察期間の各評価日の同時刻に被験者が評価した最大握力（3 回の評価の最大値）及びベースラインからの変化量 ・ 治験薬投与開始から Week 13（Day 85）までに CIDP 再発（iRODS）が認められた被験者数 ・ 投与期間中の CIDP 再発（iRODS）までの時間 ・ 治験薬投与開始から Week 13（Day 85）までに CIDP 再発（調整 INCAT）が認められた被験者数 ・ 投与期間中の CIDP 再発（調整 INCAT）までの時間 ・ 治験薬投与開始から Week 13（Day 85）までに CIDP 再発（医師評価による最大握力）が認められた被験者数 ・ 投与期間中の CIDP 再発（医師評価による最大握力）までの時間 ・ 投与期間中にレスキュー治療を受けた被験者数 ・ 投与期間中のレスキュー治療までの時間 ・ 投与期間及び観察期間の各評価時点の Rasch-built, modified-interval Medical Research Council scale（RT-MRC）合計スコア及びベースラインからの変化量 ・ 投与期間及び観察期間の各評価時点の疲労度スコア及びベースラインからの変化量 ・ 投与期間及び観察期間の各評価時点の CIDP 患者報告アウトカム及びベースラインからの変化量 ・ 投与期間及び観察期間の各評価時点の変化に対する患者の全般的印象 ・ 投与期間及び観察期間の各評価時点の重症度に対する患者の全般的印象及びベースラインからの変化
	PK	投与期間の各評価時点の血漿中ロザノリキシズマブ濃度
	PD	・ 試験期間中の血清中総 IgG 濃度の最小値並びにベースラインからの低下量及び低下率の最大値 ・ 投与期間及び観察期間の各評価時点の血清中総 IgG 濃度並びにベースラインからの変化量及び変化率 ・ 投与期間及び観察期間の各評価時点の血清中 IgG サブクラス濃度並びにベースラインからの変化量及び変化率 ・ 投与期間及び観察期間の各評価時点の血清中 NF-L 濃度並びにベースラインからの変化量及び変化率

項目		内容
評価項目（続き）	免疫学的評価	・ 投与期間及び観察期間の各評価時点の血清中 Ig（総 IgA、IgE 及び IgM）濃度並びにベースラインからの変化量 ・ 投与期間の各評価時点の血清中補体濃度（C3 及び C4）及び血漿中補体濃度（C3a 及び C5a）並びにベースラインからの変化量 ・ 投与期間及び観察期間の各評価時点の ADA（抗ロザノリキシズマブ抗体）アッセイ（陰性又は陽性）並びに ADA 陽性が確認された試料のタイター ・ 投与期間及び観察期間の各評価時点のサイトカインの測定値及びベースラインからの変化量 ・ 投与期間及び観察期間の各評価時点の血清中 CIDP 特異的自己抗体のベースラインからの変化量 ・ 投与期間及び観察期間の各評価時点の抗破傷風及びインフルエンザ A 型ウイルス特異的 IgG 抗体価及びベースラインからの変化量
	安全性	・ 治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE） ・ 治験薬の投与中止に至った TEAE ・ 投与期間及び観察期間の各評価時点のバイタルサイン（収縮期血圧及び拡張期血圧、体温、脈拍数並びに体重）の測定値及びベースラインからの変化量 ・ 投与期間及び観察期間の各評価時点の 12 誘導心電図の測定値及びベースラインからの変化量 ・ 投与期間及び観察期間の各評価時点の臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）及びベースラインからの変化量 ・ 投与期間及び観察期間の各評価時点の結核症状に関する質問票の結果 ・ 投与期間及び観察期間の各評価時点の総蛋白、アルブミン、αグロブリン及びβグロブリン濃度及びベースラインからの変化量
統計解析方法		解析対象集団の定義： RS：無作為化されたすべての被験者 SS：ロザノリキシズマブの投与を 1 回以上受けた被験者 FAS：SS のうち、ベースライン及びベースライン後 Visit 17／早期中止までの間に 1 回以上の評価可能な iRODS スコアを有する被験者 MFAS：FAS のうち、平均投与量が無作為化された投与量（計画用量）の±10%以内（すなわち、計画用量の 90%～110%）であった被験者 PPS：FAS のうち、盲検解除前の事前解析レビューで主要評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がないことが確認された被験者 PK-PPS：SS のうち、血漿中ロザノリキシズマブ濃度に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者 PD-PPS：FAS のうち、血清中総 IgG、IgG サブクラス又は NF-L 濃度に影響を及ぼす可能性がある治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者 解析方法： 有効性： FAS を主要な有効性の解析対象集団とした。iRODS の評価前に被験者がレスキュー薬を使用した場合、測定は無効とした。 <u>主要評価項目</u> すべての有効性解析は FAS を対象とした。必要に応じて PPS 及び MFAS を対象に、同様の解析を繰り返すこととした。有効性の主要評価項目として、iRODS スコアを logit に変換してベースラインから Week 13（Day 85）までの変化量を算出した。iRODS の合計スコア（範囲 0～48）は順序尺度であり、差を容易に解釈することができない。このため、解析計画書 13.1 項のノモグラムを使用して、順序スケールをオッズの対数（logit）スケールに変換し、被験者の推定値を同一の logit スケールに配置した。主解析及び iRODS の要約は、logit の位置にて実施した。解釈を容易にするために、個々の被験者の位置（logit）は、0（最も重度の活動及び社会参加の制限）から 100（活動及び社会参加の制限なし）まで変化するパーセンタイルスコアに変換した。 主解析は、反復測定混合効果モデル（MMRM）解析に基づいた。固定効果項は投与群、ベースラインの iRODS スコア（logit の位置）、Ig 前治療の投与経路［電子症例報告書（eCRF）の前治療薬・併用薬フォームに入力］、評価週（来院スケジュールにより事前に規定した評価時点）と投与間の交互作用、及び被験者をランダム効果とした無構造の共分散行列を用いた。

項目	内容
統計解析方法（続き）	変数の欠測が主解析に及ぼす影響を評価するため、異なる感度分析を実施し、測定結果の要約及び iRODS の MMRM に適用した。 その他の有効性評価項目 iRODS スコア、調整 INCAT スコア、医師評価による握力の CIDP 再発、MMRM 及び要約表は、FAS を対象に解析、作成し、PPS を対象に繰り返した。 PK： PK-PPS を対象に、血漿中ロザノリキシズマブ濃度を、評価時点別に評価可能な検体数、算術平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値、幾何平均値及び幾何平均値の 95%信頼区間（CI）並びに幾何変動係数（対数正規分布データと仮定）を用いて要約した。 PD： PD 解析は PD-PPS を対象とした。血清中総 IgG 濃度、IgG サブクラス濃度及び NFL 値を、ベースラインからの変化量及び変化率と共に投与群及び評価時点別に一覧に示し、要約統計量（被験者数、算術平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値）を算出した。また、血清中総 IgG 濃度のベースラインからの最大低下量及び低下率を一覧に示し、投与群別に要約した。 免疫学的評価： 免疫学的評価項目の解析は SS を対象とした。血清中 Ig（IgE、IgA 及び IgM）濃度、血清中補体濃度（C3 及び C4）及び血漿中補体濃度（C3a 及び C5a）、サイトカイン、並びに抗破傷風及びインフルエンザ A 型ウイルス特異的 IgG 抗体価を、ベースラインからの変化量と共に投与群及び評価時点別に一覧に示し、要約統計量を算出した。スクリーニングアッセイ、確認アッセイ及びタイター（該当する場合）を含む ADA の測定結果を投与群及び評価時点別に一覧に示した。 安全性： 安全性解析は SS を対象とした。同意取得時から試験終了時までの有害事象（AE）を記録した。すべての AE をコード化し、ロザノリキシズマブの因果関係別に分類した。TEAE は、治験薬の投与開始前に認められなかった事象、又は治験薬の投与開始前に既に認められた未消失の事象で、治験薬投与開始から最終投与後 8 週間までの間に重症度が悪化した事象と定義した。
治験責任医師	22 名
治験実施医療機関	22 医療機関（ベルギー、デンマーク、フランス、ドイツ、オランダ、スペイン、英国、米国）
公表文献	なし
治験実施期間	2019 年 3 月～2021 年 3 月

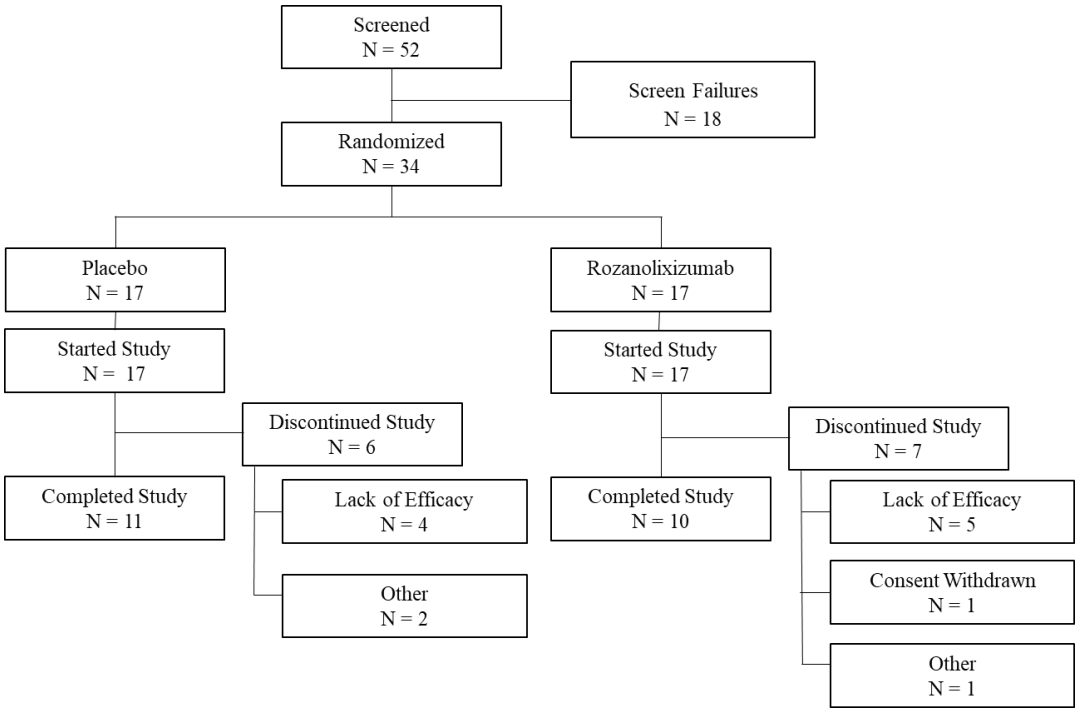
4.2.2　被験者の構成

4.2.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を図 4.2-1 に示した。

34 例の被験者がロザノリキシズマブ群（17 例）とプラセボ群（17 例）に 1：1 の割合で割り付けられた。試験を完了した被験者数［ロザノリキシズマブ群 10 例（58.8%）、プラセボ群 11 例（64.7%）、以下同順］及び中止した被験者数［7 例（41.2%）、6 例（35.3%）］は両群で同程度であった。

図 4.2-1　被験者の内訳



Screened study participants=number of study participants with signed informed consent.
This summary is based on the number of participants enrolled. In case of re-screening, the last screening event was selected.
Unexpected data case: Study participant IDs [redacted] identify the same participant with 2 re-screenings. Only [redacted] and [redacted] are linked in the data source. Therefore, the summary counts this participant as 2 separate cases ([redacted] and [redacted]).
The 2 'other' reasons for discontinuation in the placebo group included relapse and participant did not plan to participate in the CIDP04 study. The 'other' reason for discontinuation in the rozanolixizumab group was COVID-19 pandemic circumstances.
Source: Table 1.1.1, Table 1.3, Listing 1.2

4.2.3　被験者背景

4.2.3.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性（RS）を表 4.2-2 に示した。

全被験者の平均年齢（標準偏差）は、56.8（10.6）歳であった。ほとんどの被験者は、白人及び非ヒスパニック又は非ラテン系であった。地域を除き、人口統計学的特性は両群で類似していた。地域別の被験者数は、米国ではロザノリキシズマブ群が多かったのに対し、欧州ではプラセボ群が多かった。

表 4.2-2　人口統計学的特性−RS

Variable Statistic	Placebo N=17	Rozanolixizumab N=17	All participants N=34
Age (years)			
Mean (SD)	56.4 (7.4)	57.3 (13.3)	56.8 (10.6)
Median	56.0	58.0	56.5
Min, max	38, 66	23, 77	23, 77
Age category, n (%) [a]			
18 to <65 years	16 (94.1)	12 (70.6)	28 (82.4)
65 to <85 years	1 (5.9)	5 (29.4)	6 (17.6)
≥85 years	0	0	0
Age category, n (%) [b]			
≤18 years	0	0	0
19 to <65 years	16 (94.1)	12 (70.6)	28 (82.4)
≥65 years	1 (5.9)	5 (29.4)	6 (17.6)
Gender, n(%)			
Male	9 (52.9)	9 (52.9)	18 (52.9)
Female	8 (47.1)	8 (47.1)	16 (47.1)
Weight (kg)			
Mean (SD)	88.81 (19.08)	87.36 (19.39)	88.09 (18.96)
Median	93.80	85.00	89.25
Min, max	51.2, 117.1	53.5, 140.8	51.2, 140.8
Height (cm)			
Mean (SD)	173.888 (12.104)	174.919 (11.240)	174.404 (11.513)
Median	174.0	177.0	174.5
Min, max	155.0, 198.0	160.0, 192.1	155.0, 198.0
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	29.19 (4.94)	28.74 (7.16)	28.97 (6.06)
Median	29.84	26.91	28.52
Min, max	21.0, 39.8	20.6, 49.3	20.6, 49.3
Racial group, n (%)			
American Indian/Alaskan native	0	0	0
Asian	1 (5.9)	0	1 (2.9)
Black	1 (5.9)	1 (5.9)	2 (5.9)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
White	11 (64.7)	15 (88.2)	26 (76.5)
Other/mixed	4 (23.5)	1 (5.9)	5 (14.7)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	1 (5.9)	1 (5.9)	2 (5.9)
Not Hispanic or Latino	13 (76.5)	16 (94.1)	29 (85.3)
Missing	3 (17.6)	0	3 (8.8)
Regions, n (%)			
America	5 (29.4)	8 (47.1)	13 (38.2)
Europe	12 (70.6)	9 (52.9)	21 (61.8)

BMI=body mass index, max=maximum; Min=minimum; RS=Randomized Set; SD=standard deviation.
Note: n=number of participants who qualify to be placed in the category.
a EudraCT age categories.
b clinicaltrials.gov age categories.
Source: Table 2.1

4.2.3.2　疾患特性

ベースラインの疾患特性（RS）を表 4.2-3 に示した。

ベースラインの疾患特性に投与群間で明らかな差は認められなかった。罹病期間の中央値（範囲）は、ロザノリキシズマブ群で 4.84（0.9～49.0）年、プラセボ群で 5.79（1.8～22.9）年であった。iRODS スコア（logit の位置）、INCAT スコア及び医師及び被験者評価による握力で評価した疾患の重症度は、両群でおおむね類似していた。

両群のほとんどの被験者が典型的な CIDP（definite/probable）を有していた。

表 4.2-3　ベースラインの疾患特性−RS

Variable Statistic	Placebo N=17	Rozanolixizumab N=17	All participants N=34
Duration of disease (years)			
Median (Min, max)	5.79 (1.8, 22.9)	4.84 (0.9, 49.0)	5.50 (0.9, 49.0)
Disease severity, Mean (SD)			
iRODS score (logit location scale)	2.322 (2.673)	1.868 (3.075)	2.095 (2.846)
INCAT score	2.8 (1.7)	3.6 (1.8)	3.2 (1.8)
Grip strength (maximum score), Mean (SD)			
Clinician reported	77.35 (24.66)	68.24 (32.48)	72.79 (28.77)
Patient reported	75.0 (26.9)	76.0 (34.0)	75.5 (29.7)

INCAT=Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; iRODS=Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale; max=maximum; Min=minimum; RS=Randomized Set; SD=standard deviation.
Source: Table 2.2

4.2.4　有効性

4.2.4.1　主要評価項目

4.2.4.1.1　Week 13（Day 85）の iRODS スコアのベースラインからの変化量

Week 13（Day 85）の iRODS スコアのベースラインからの変化量（FAS）を表 4.2-4 に示した。

ベースライン時の iRODS スコア（logit の位置）の平均値（標準偏差）は、ロザノリキシズマブ群で 1.791（3.159）、プラセボ群で 2.322（2.673）であった［CIDP01 試験治験総括報告書（CSR）Table 4.1.3］。ロザノリキシズマブ群及びプラセボ群共に、iRODS スコアが経時的に増加し、改善が認められた。Week 13（Day 85）の iRODS スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、ロザノリキシズマブ群で 0.181（0.468）、プラセボ群で 0.234（0.379）であったが、群間差（−0.052）は意味のある差ではなかった（90%CI：−0.892～0.788）。PPS を対象とした感度分析の結果も主解析の結果と同様であった（CIDP01 試験 CSR Table 4.2.1、Table 4.2.2）。

表 4.2-4　Week 13（Day 85）の iRODS スコアのベースラインからの変化量−FAS

Variable	Placebo N=17	Rozanolixizumab N=16
	Change from Baseline	
iRODS–logit location		
Mean (SD)	0.594 (1.366)	0.603 (1.502)
90% CI	(−0.153, 1.340)	(−0.267, 1.473)
Median	0.000	0.185
Min, max	−0.72, 3.98	−0.91, 3.33
LS Mean (SE) [a]	0.234 (0.379)	0.181 (0.468)
Difference [b] estimate (90% CI) [a]		−0.052 (−0.892, 0.788)
Centile metric scores		
Mean (SD)	3.9 (8.9)	4.1 (9.8)
90% CI	(−1.0, 8.8)	(−1.6, 9.8)
Median	0.0	1.5
Min, max	−5, 26	−6, 22
LS Mean (SE) [a]	3.4 (2.6)	2.0 (3.2)
Difference [b] estimate (90% CI) [a]		−1.5 (−7.5, 4.5)

CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; iRODS=Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale; LS=least squares; max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation; SE=standard error.
Note: Baseline is defined as predose Treatment Day 1 assessment or if missing, the Screening assessment
a Mixed Model Repeated Measures analysis of covariance that includes terms for treatment group, the baseline assessment of the respective iRODS score, the prior Ig therapy, assessment week (at pre-specified levels determined by the visit schedule) and the interaction between treatment group and timepoint. The model defines subject as a random effect. The Kenward-Roger approximation is used to estimate denominator degrees of freedom.
b Difference: Rozanolixizumab−Placebo.
Source: Table 4.1.1 and Table 4.1.3

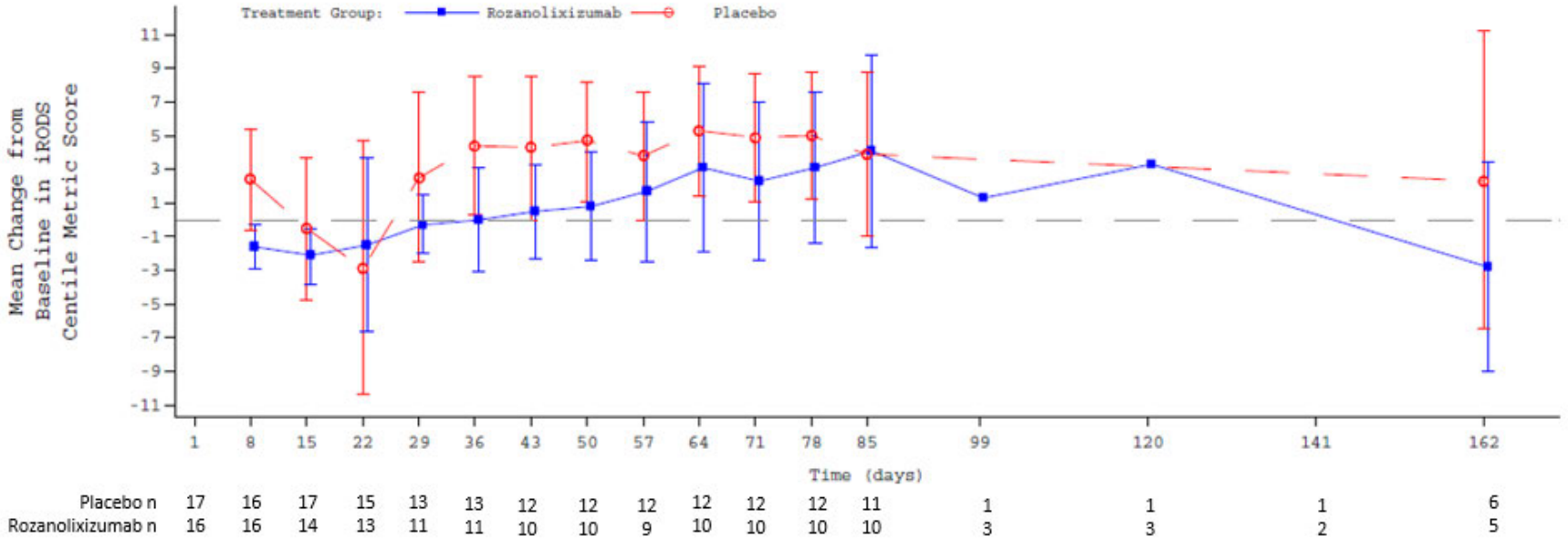
4.2.4.2　その他の評価項目

4.2.4.2.1　iRODS スコアのベースラインからの変化量の推移

iRODS パーセンタイルスコアのベースラインからの平均変化量の推移（FAS）を図 4.2-2 に示した。

ロザノリキシズマブ群及びプラセボ群共に、iRODS パーセンタイルスコア（平均値）は、ベースラインから増加し、群間差は意味のある差ではなかった。

図 4.2-2　iRODS パーセンタイルスコアのベースラインからの平均変化量の推移（90%CI）−FAS



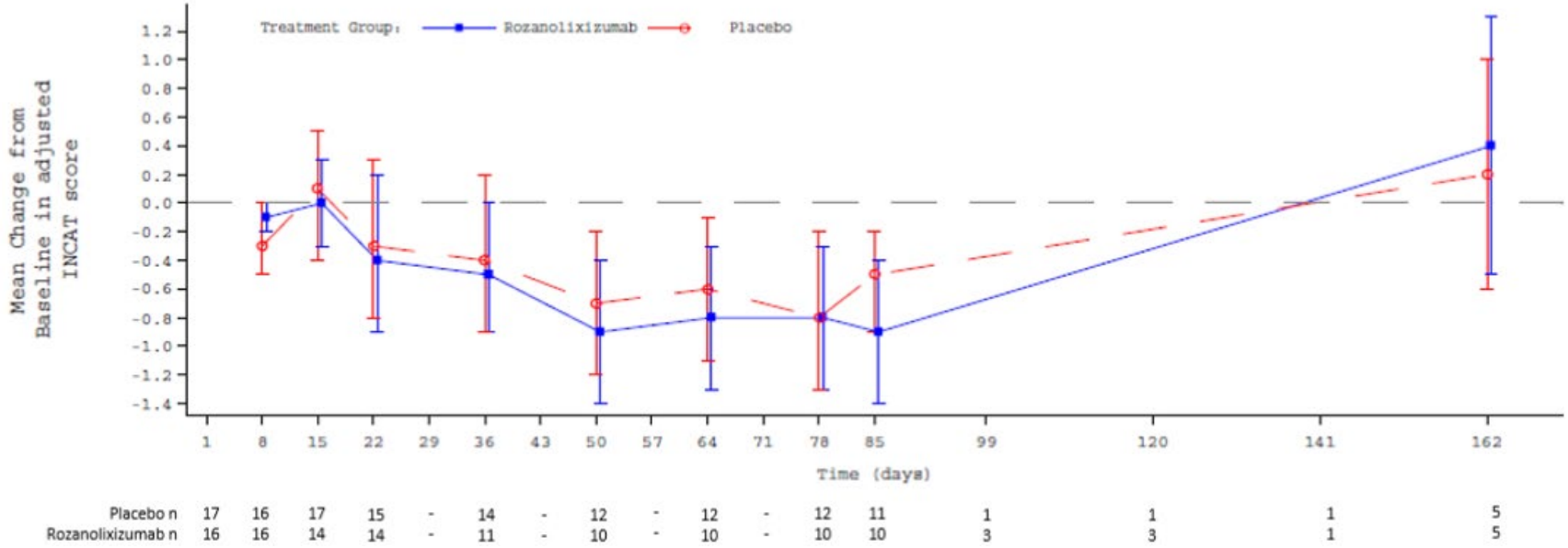
CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; iRODS=Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale.
Note: Vertical lines represent 90% confidence intervals.
Source: Figure 2.1.1
Reference: Table 4.1.3

4.2.4.2.2 調整 INCAT スコアのベースラインからの変化量

調整 INCAT スコアのベースラインからの平均変化量の推移（FAS）を図 4.2-3 に示した。

ロザノリキシズマブ群及びプラセボ群共に、調整 INCAT スコアの平均値は、投与期間を通してベースラインから減少し、改善が認められた。調整 INCAT スコアのベースラインからの平均変化量は、両群で同程度であった。PPS を対象とした感度分析の結果も同様であった（CIDP01 試験 CSR Table 4.8.2）。

図 4.2-3　調整 INCAT スコアのベースラインからの平均変化量の推移（90%CI）−FAS



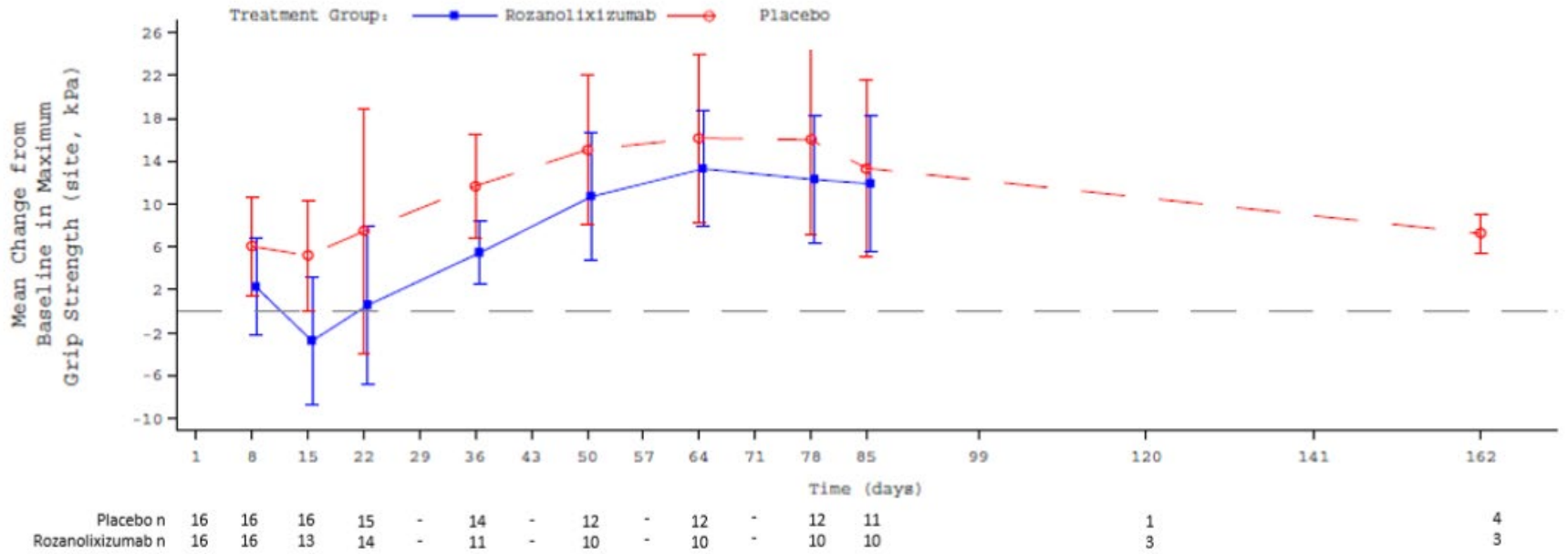
CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; INCAT=Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment.
Note: Vertical lines represent 90% confidence intervals.
Source: Figure 2.1.2
Reference: Table 4.8.1

4.2.4.2.3 医師評価による最大握力のベースラインからの変化量

医師評価による最大握力のベースラインからの平均変化量の推移（FAS）を図 4.2-4 に示した。

ロザノリキシズマブ群及びプラセボ群共に、医師評価による最大握力（kPa）は、投与期間を通して増加した。医師評価による最大握力のベースラインからの平均変化量は、両群で同程度であった。PPS を対象とした感度分析の結果も同様であった（CIDP01 試験 CSR Table 4.10.2）。

図 4.2-4　医師評価による最大握力のベースラインからの平均変化量の推移（90%CI）−FAS



CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set.
Note: Vertical lines represent 90% confidence intervals.
Source: Figure 2.1.3
Reference: Table 4.10.1

4.2.4.2.4　被験者評価による最大握力のベースラインからの変化量

ロザノリキシズマブ群及びプラセボ群共に、被験者評価による 1 日の最大握力（kPa）は、投与期間中に増加し、観察期間中も安定していた。被験者評価による 1 日の最大握力のベースラインからの平均変化量は、両群で同程度であった（CIDP01 試験 CSR Figure 2.2.2）。

4.2.4.2.5　CIDP 再発

4.2.4.2.5.1　CIDP 再発（総合評価）

Week 13（Day 85）までの総合評価に基づく CIDP 再発（FAS）を表 4.2-5 に示した。

iRODS スコア、INCAT スコア、医師評価による最大握力、又は治験責任医師が eCRF に入力した「その他」の総合評価に基づく CIDP 再発が認められた被験者数は、ロザノリキシズマブ群［8 例（50.0%）］とプラセボ群［9 例（52.9%）］で同程度であった。再発が認められた被験者の割合の群間差（−0.029）は意味のある差ではなかった（90%CI：−0.316～0.257）。

CIDP 再発のリスクは両群で同程度であった［ハザード比（HR）=0.966、90%CI：0.434～2.149］（CIDP01 試験 CSR Table 4.14.3）。

表 4.2-5　Week 13（Day 85）までの CIDP 再発（総合評価）−FAS

n (%)	Placebo N=17	Rozanolixizumab N=16
CIDP relapse up to Week 13 (Yes)	9 (52.9)	8 (50.0)
Not imputed	8 (47.1)	7 (43.8)
By definition [a]	8 (47.1)	7 (43.8)
Imputed	1 (5.9)	1 (6.3)
Rescue medication [b]	0	0
Study discontinuation [c]	1 (5.9)	1 (6.3)
Study participant did not plan to participate in the CIDP04 study	1 (5.9)	0
Withdrawal by study participant	0	1 (6.3)
CIDP relapse up to Week 13 (No)	8 (47.1)	8 (50.0)
Difference in CIDP relapse rate (Rozanolixizumab – Placebo)	—	−0.029
90% CI [d]	—	(−0.316, 0.257)

CI=confidence interval; CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; CRF=Case Report Form; eCRF=electronic Case Report Form; FAS=Full Analysis Set; INCAT=Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; iRODS=Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale.
a Participants who relapsed due to CIDP relapse, ie, any of the 4 following calculated criteria: iRODS score, INCAT score, maximum grip strength as assessed by site personnel (decline >14 kPa) or other as captured in the CRF by the investigator.
b Participants who received rescue medication but did not relapse due to any of the 4 relapse criteria.
c Participants who withdrew from the study but did not relapse due to any of the 4 relapse criteria or receipt of rescue medication.
d 2-sided 90% CI for the difference constructed using the asymptotic standard error (asymptotic Wald confidence limits).
Note: CIDP relapse is defined across the 4 following calculated criteria: iRODS, INCAT and maximum grip strength as assessed by site personnel (decline >14 kPa) or other as captured in the eCRF by the investigator.
Note: A participant withdrawing from the study for any reason before Week 13 or having missing data at Week 13 was considered relapsed. The same was true for study participants administered an Ig infusion rescue medication during this time interval.
Note: If multiple events occurred, the earliest event was counted. If multiple events shared the same date, score deterioration was prioritized.
Source: Table 4.14.1, Table 4.14.1.1 (post-hoc), and Listing 6.1

4.2.4.2.5.2　CIDP 再発（iRODS）

iRODS スコアに基づく CIDP 再発が認められた被験者数は、ロザノリキシズマブ群［7 例（43.8%）］とプラセボ群［6 例（35.3%）］で同程度であった。再発が認められた被験者の割合の群間差（0.085）は意味のある差ではなかった（90%CI：−0.195～0.364）（CIDP01 試験 CSR Table 4.7.1）。

再発のリスクは両群で同程度であった（HR=1.363、90%CI：0.546～3.404）（CIDP01 試験 CSR Table 4.7.3）。

4.2.4.2.5.3　CIDP 再発（調整 INCAT）

調整 INCAT スコアに基づく CIDP 再発が認められた被験者数は、ロザノリキシズマブ群［7 例（43.8%）］とプラセボ群［8 例（47.1%）］で同程度であった。再発が認められた被験者の割合の群間差（−0.033）は意味のある差ではなかった（90%CI：−0.318～0.252）（CIDP01 試験 CSR Table 4.9.1）。

再発のリスクは両群で同程度であった（HR=0.956、90%CI：0.408～2.241）（CIDP01 試験 CSR Table 4.9.3）。

4.2.4.2.5.4　CIDP 再発（最大握力）

最大握力（ベースラインから 14kPa 超の低下）に基づく CIDP 再発が認められた被験者数は、ロザノリキシズマブ群［6 例（37.5%）］とプラセボ群［7 例（41.2%）］で同程度であった。再発が認められた被験者の割合の群間差（−0.037）は意味のある差ではなかった（90%CI：−0.316～0.243）（CIDP01 試験 CSR Table 4.11.1）。

再発のリスクは両群で同程度であった（HR=1.044、90%CI：0.417～2.612）（CIDP01 試験 CSR Table 4.11.3）。

最大握力（ベースラインから 8kPa 超の低下）に基づく CIDP 再発が認められた被験者数は、ロザノリキシズマブ群［6 例（37.5%）］とプラセボ群［8 例（47.1%）］で同程度であった。再発が認められた被験者の割合の群間差（−0.096）は意味のある差ではなかった（90%CI：−0.377～0.186）（CIDP01 試験 CSR Table 4.12.1）。

再発のリスクは両群で同程度であった（HR=0.891、90%CI：0.366～2.172）（CIDP01 試験 CSR Table 4.12.3）。

4.2.4.2.6　レスキュー治療を受けた被験者数

レスキュー治療を受けた被験者数は、両群で同程度であった。レスキュー治療を受けた被験者の割合の群間差（0.018）は、意味のある差ではなかった（90%CI：−0.245～0.282）（CIDP01 試験 CSR Table 4.20.1）。

レスキュー治療を受けるまでの時間は、両群で同程度であった（HR=1.125、90%CI：0.397～3.185）（CIDP01 試験 CSR Table 4.20.3）。

4.2.4.2.7　RT-MRC スコアのベースラインからの変化量

RT-MRC スコア及び Medical Research Council scale（MRC）スコアは、試験期間中のいずれの時点においてもベースラインから顕著な差は認められなかった（CIDP 試験 CSR Table 4.15、Table 4.16）。

4.2.4.2.8　疲労度スコアのベースラインからの変化量

疲労度スコアは、試験期間中のいずれの時点においてもベースラインから顕著な差は認められなかった。各疲労度のサブスコアの結果も総スコアの結果と同様であった（CIDP 試験 CSR Table 4.18）。

4.2.4.2.9　CIDP 患者報告アウトカムのスコアのベースラインからの変化量

CIDP 患者報告アウトカムのスコアは、試験期間中のいずれの時点においてもベースラインから顕著な差は認められなかった（CIDP 試験 CSR Table 4.17）。

4.2.4.2.10　変化に対する患者の全般的印象

Week 13（Day 85）に、ロザノリキシズマブ群の 4 例（40.0%）及びプラセボ群の 3 例（27.3%）で症状が改善した。ロザノリキシズマブ群の 2 例（20.0%）及びプラセボ群の 3 例（27.3%）で症状に変化がみられなかった。Week 13（Day 85）で、著明に悪化又は著明に改善した被験者はいなかった（CIDP 試験 CSR Table 4.19.2）。

4.2.4.2.11　重症度に対する患者の全般的印象のベースラインからの変化

ロザノリキシズマブ群及びプラセボ群共に、CIDP 症状の重症度及び疲労の重症度の評価は、ベースラインからほぼ変化がみられなかった（CIDP 試験 CSR Table 4.19.1）。

4.2.5　薬物動態

4.2.5.1　血漿中ロザノリキシズマブ濃度

ロザノリキシズマブ投与後 48 時間の血漿中ロザノリキシズマブ濃度の要約（PK-PPS）を表 4.2-6 に示した。

ロザノリキシズマブを投与された被験者の血漿中ロザノリキシズマブ濃度は、変動が大きかった。投与前及び SC 投与後 4 時間の血漿中ロザノリキシズマブ濃度は、いずれもほとんどの被験者で定量下限未満であったことから、クリアランスが速く、吸収が遅いことが示唆された（CIDP01 試験 CSR Table 3.1）。

表 4.2-6　血漿中ロザノリキシズマブ濃度の要約−PK-PPS

Variable	Day 3 N=15	Day 10 N=14	Day 17 N=12
Rozanolixizumab concentration (µg/mL)			
GeoMean	6.23	18.8	23.6
GeoCV (%)	684.4	320.5	114.1
Min, max	BLQ, 51.8	BLQ, 79.5	3.40, 64.8

BLQ=below limit of quantification; CV=coefficient of variation; Geo=geometric; LLOQ=lower limit of quantification; max=maximum; Min=minimum; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set; SD=standard deviation.
Note: Values BLQ are replaced by value of LLOQ/2 (=0.2 ug/mL).
Note: Means, SDs and CVs are only calculated if at least 2/3 of the concentrations were quantified at the respective timepoint. 95% confidence intervals are calculated for the geometric mean.
Source: Table 3.1

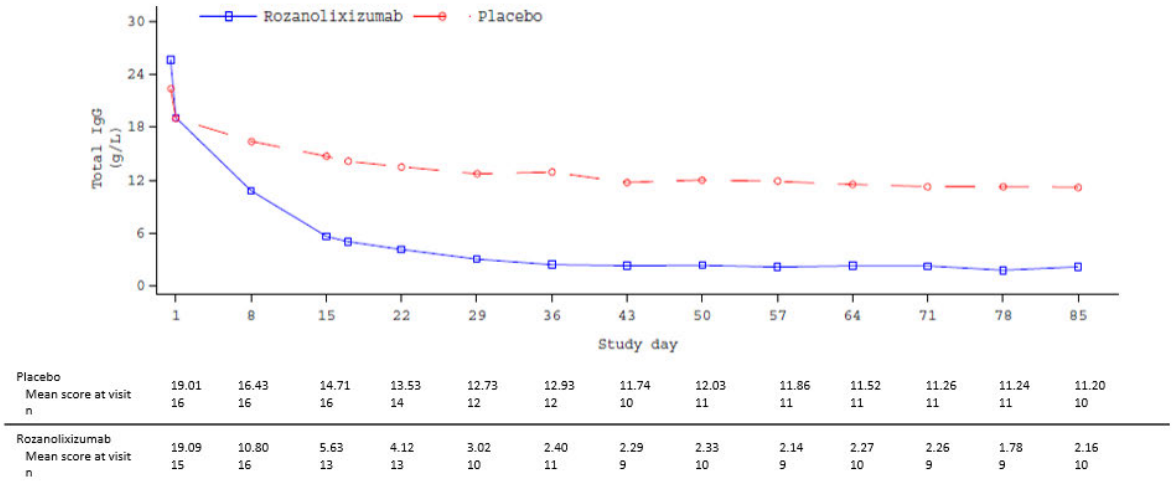
4.2.6　薬力学

4.2.6.1　総 IgG 及び IgG サブクラス

血清中総 IgG 濃度の推移及び血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率の推移（PD-PPS）を図 4.2-5 及び図 4.2-6 に示した。

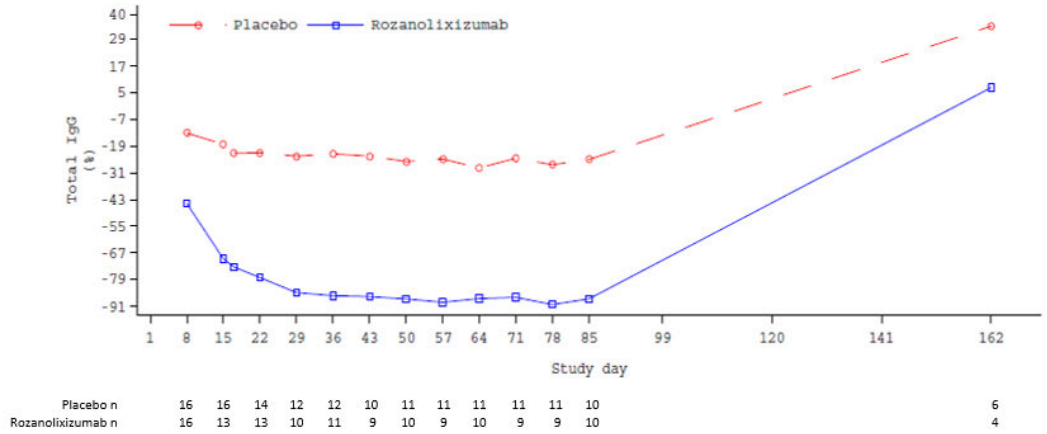
血清中総 IgG 濃度は試験期間を通して、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ群でベースラインから大きく低下した。ロザノリキシズマブは総 IgG 濃度を効果的かつ持続的にベースラインから 80%超、平均約 2g/L まで低下させた。IgG サブクラスの結果も総 IgG と同様であった（CIDP01 試験 CSR Table 4.21.5、Table 4.21.6）。

図 4.2-5　血清中総 IgG 濃度の推移−PD-PPS



Ig=immunoglobulin; PD-PPS=Pharmacodynamic Per-Protocol Set.
Source: Figure 2.5
Reference: Table 4.21.1

図 4.2-6　血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率の推移–PD-PPS



Ig=immunoglobulin; PD-PPS=Pharmacodynamic Per-Protocol Set.
Source: Figure 2.6
Reference: Table 4.21.2

4.2.6.2　NF-L

両群の個々の被験者で NF-L の高値が認められたが、血清中 NF-L の平均プロファイルに臨床的に意味のある傾向は認められなかった（CIDP01 試験 CSR Figure 2.7、Listing 6.12）。

4.2.7　免疫学的評価

個々の被験者で免疫学的評価項目［血清 Ig（IgA、IgE、IgM）、補体及びサイトカイン］がベースラインから一時的に変動したが、各項目の平均プロファイルに臨床的に意味のある傾向は認められなかった（CIDP01 試験 CSR Listing 5.3、Listing 6.15、Listing 8.6、Table 3.3、Table 4.23、Table 4.24.1）。

抗破傷風及びインフルエンザ A 型ウイルス特異的 IgG 抗体価は、予想どおりプラセボ群と比較してロザノリキシズマブ群でベースラインから大きく低下した（CIDP01 試験 CSR Table 4.25）。

ロザノリキシズマブ群の 5 例（29.4%）で治験薬投与後に ADA 陽性が認められた（CIDP01 試験 CSR Table 4.22.3）。

4.2.8　安全性

4.2.8.1　曝露状況

ロザノリキシズマブ群の全 17 例の被験者が、ロザノリキシズマブの SC 投与を 1 回以上受けた（CIDP01 試験 CSR Table 1.2）。

4.2.8.2　有害事象

本試験では、ICH 国際医薬用語集 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。

4.2.8.2.1　有害事象発現例数の概要

TEAE の発現例数の概要（SS）を表 4.2-7 に示した。

全試験期間の TEAE の発現率はロザノリキシズマブ群とプラセボ群で同程度であった。ロザノリキシズマブ群の 16 例（94.1%）、プラセボ群の 14 例（82.4%）に 1 件以上の TEAE が認められた。ロザノリキシズマブ群の 2 例（11.8%）に重篤な TEAE が認められ、いずれも CIDP の再発［基本語（PT）：慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー］であった（CIDP01 試験 CSR Table 5.4）。ロザノリキシズマブ群の 10 例（58.8%）、プラセボ群の 6 例（35.3%）に 1 件以上の治験薬と関連ありと判断された TEAE が認められた。ロザノリキシズマブ群の 1 例（5.9%）、プラセボ群の 2 例（11.8%）に高度の TEAE が認められた。ロザノリキシズマブ群の 3 例（17.6%）、プラセボ群の 4 例（23.5%）に試験の中止に至った TEAE が認められた。本試験では、死亡に至った TEAE は認められなかった。

表 4.2-7　有害事象発現例数の概要–SS

Category	Treatment Period Placebo N=17 n (%) [#]	Treatment Period Rozanolixizumab N=17 n (%) [#]	Observation Period Placebo N=17 n (%) [#]	Observation Period Rozanolixizumab N=17 n (%) [#]	Overall Placebo N=17 n (%) [#]	Overall Rozanolixizumab N=17 n (%) [#]
Any TEAEs	13 (76.5) [75]	14 (82.4) [64]	4 (23.5) [6]	3 (17.6) [6]	14 (82.4) [81]	16 (94.1) [70]
Serious TEAEs	0	2 (11.8) [2]	0	0	0	2 (11.8) [2]
Study participant discontinuations due to TEAEs	2 (11.8) [4]	1 (5.9) [1]	3 (17.6) [3]	2 (11.8) [2]	4 (23.5) [7]	3 (17.6) [3]
Drug-related TEAEs	5 (29.4) [22]	10 (58.8) [27]	1 (5.9) [1]	1 (5.9) [1]	6 (35.3) [23]	10 (58.8) [28]
Severe TEAEs [a]	0	1 (5.9) [1]	2 (11.8) [2]	0	2 (11.8) [2]	1 (5.9) [1]
All deaths (AEs leading to death)	0	0	0	0	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0	0	0	0

AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; n=number of study participants reporting at least 1 TEAE with System Organ Class/Preferred Term; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event.

a Severe TEAEs are those with CTCAE Grade 3 or above, or those without a CTCAE grading classified as ‘severe’ by the Investigator.

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

Note: The ‘All Deaths’ category was populated based on the period/treatment arm of death for all study participants screened.

Source: Table 5.1

4.2.8.2.2　比較的よくみられる有害事象

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した TEAE（SS）を器官別大分類（SOC）及び PT 別に表 4.2-8 に示した。

全試験期間で多く認められた TEAE（SOC）は、「神経系障害」［ロザノリキシズマブ群 12 例（70.6%）、プラセボ群 10 例（58.8%）、以下同順］、「一般・全身障害および投与部位の状態」［10 例（58.8%）、7 例（41.2%）］、「筋骨格系および結合組織障害」［5 例（29.4%）、3 例（17.6%）］、「感染症および寄生虫症」［3 例（17.6%）、3 例（17.6%）］及び「胃腸障害」［2 例（11.8%）、4 例（23.5%）］であった。多く認められた TEAE（PT）は、頭痛［6 例（35.3%）、5 例（29.4%）］及び慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー［6 例（35.3%）、4 例（23.5%）］であった。TEAE の発現率は、注射／注入部位反応が予想どおりロザノリキシズマブ群で高かったことを除き、ロザノリキシズマブ群とプラセボ群で同程度であった。頭痛及び胃腸関連の TEAE の発現率は、両群で同程度であった。

表 4.2-8　SOC 及び PT 別の有害事象（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）–SS

System Organ Class Preferred Term	Treatment Period Placebo N=17 n (%) [#]	Treatment Period Rozanolixizumab N=17 n (%) [#]	Observation Period Placebo N=17 n (%) [#]	Observation Period Rozanolixizumab N=17 n (%) [#]	Overall Placebo N=17 n (%) [#]	Overall Rozanolixizumab N=17 n (%) [#]
Any TEAE	13 (76.5) [75]	14 (82.4) [64]	4 (23.5) [6]	3 (17.6) [6]	14 (82.4) [81]	16 (94.1) [70]
胃腸障害	4 (23.5) [13]	2 (11.8) [3]	0	0	4 (23.5) [13]	2 (11.8) [3]
下痢	3 (17.6) [5]	2 (11.8) [2]	0	0	3 (17.6) [5]	2 (11.8) [2]
悪心	2 (11.8) [6]	1 (5.9) [1]	0	0	2 (11.8) [6]	1 (5.9) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (41.2) [20]	9 (52.9) [22]	0	1 (5.9) [1]	7 (41.2) [20]	10 (58.8) [23]
疲労	3 (17.6) [3]	1 (5.9) [1]	0	0	3 (17.6) [3]	1 (5.9) [1]
末梢腫脹	1 (5.9) [1]	3 (17.6) [3]	0	0	1 (5.9) [1]	3 (17.6) [3]
注入部位紅斑	0	3 (17.6) [4]	0	0	0	3 (17.6) [4]
疼痛	2 (11.8) [2]	0	0	0	2 (11.8) [2]	0
感染症および寄生虫症	3 (17.6) [4]	3 (17.6) [3]	1 (5.9) [1]	0	3 (17.6) [5]	3 (17.6) [3]
尿路感染	3 (17.6) [3]	1 (5.9) [1]	1 (5.9) [1]	0	3 (17.6) [4]	1 (5.9) [1]
傷害、中毒および処置合併症	3 (17.6) [5]	2 (11.8) [3]	0	0	3 (17.6) [5]	2 (11.8) [3]
転倒	2 (11.8) [2]	0	0	0	2 (11.8) [2]	0
臨床検査	1 (5.9) [2]	3 (17.6) [6]	0	0	1 (5.9) [2]	3 (17.6) [6]
細菌検査陽性	0	2 (11.8) [2]	0	0	0	2 (11.8) [2]
筋骨格系および結合組織障害	3 (17.6) [7]	5 (29.4) [5]	0	1 (5.9) [1]	3 (17.6) [7]	5 (29.4) [6]
関節痛	1 (5.9) [2]	3 (17.6) [3]	0	0	1 (5.9) [2]	3 (17.6) [3]
神経系障害	8 (47.1) [18]	10 (58.8) [13]	3 (17.6) [5]	3 (17.6) [4]	10 (58.8) [23]	12 (70.6) [17]
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1 (5.9) [1]	3 (17.6) [3]	3 (17.6) [3]	3 (17.6) [3]	4 (23.5) [4]	6 (35.3) [6]
頭痛	5 (29.4) [9]	6 (35.3) [8]	1 (5.9) [1]	1 (5.9) [1]	5 (29.4) [10]	6 (35.3) [9]
感覚鈍麻	2 (11.8) [2]	0	0	0	2 (11.8) [2]	0
皮膚および皮下組織障害	3 (17.6) [4]	2 (11.8) [2]	0	0	3 (17.6) [4]	2 (11.8) [2]
発疹	2 (11.8) [3]	0	0	0	2 (11.8) [3]	0

n=number of study participants reporting at least 1 TEAE with SOC/PT; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: [#]=number of individual occurrences of the TEAE
Source: Table 5.2

4.2.8.2.3　治験薬と関連ありと判断された有害事象

投与期間中にロザノリキシズマブ群の 10 例（58.8%）、プラセボ群の 5 例（29.4%）に 1 件以上の治験薬と関連ありと判断された TEAE が認められた。ロザノリキシズマブ群で多く認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE は、頭痛［5 例（29.4%）］及び注入部位紅斑［3 例（17.6%）］であった。観察期間中にロザノリキシズマブ群及びプラセボ群の各 1 例（5.9%）に各 1 件の治験薬と関連ありと判断された TEAE（いずれも慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー）が認められた（CIDP01 試験 CSR Table 5.8）。

4.2.8.2.4　重症度別の有害事象

ほとんどの TEAE は軽度又は中等度で、高度の TEAE は、いずれも原疾患の CIDP と関連する事象であった。投与期間中にロザノリキシズマブ群の 1 例に高度の慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーが認められ、治験薬と関連ありと判断された。観察期間中にプラセボ群の 2 例に高度の慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーが認められ、1 例は治験薬と関連ありと判断され、他の 1 例は治験薬と関連なしと判断された（CIDP01 試験 CSR Table 5.12、Listing 7.1）。

4.2.8.2.5　死亡

本試験では、死亡は認められなかった。

4.2.8.2.6　重篤な有害事象

ロザノリキシズマブ群の 2 例（11.8%）に、重篤な TEAE として、CIDP の再発（PT：慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー）が認められた。1 例は高度で治験薬と関連ありと判断され、他の 1 例は中等度で治験薬と関連なしと判断された（CIDP01 試験 CSR Table 5.4、Listing 7.1）。

4.2.8.2.7　試験の中止に至った有害事象

ロザノリキシズマブ群の 3 例（17.6%）、プラセボ群の 4 例（23.5%）に試験の中止に至った TEAE が認められた。試験の中止に至った TEAE は、CIDP の再発／悪化、筋力低下、錯感覚等であり、いずれも効果不十分又は CIDP の再発による中止としてカウントした（CIDP01 試験 CSR Listing 1.2、Listing 7.1）。

4.2.8.2.8　注目すべき有害事象

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

本試験では、注目すべき TEAE は認められなかった（CIDP01 試験 CSR Table 5.6）。

4.2.8.2.9　モニタリングすべき有害事象

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

ロザノリキシズマブ群及びプラセボ群の各 1 例にモニタリングすべき TEAE が認められた。いずれも中等度の下痢で、ロザノリキシズマブ群の 1 例は治験薬と関連なしと判断され、プラセボ群の 1 例は治験薬と関連ありと判断された。高度の頭痛、中等度から高度の腹痛、中等度から高度の嘔吐及び高度の下痢は認められなかった（CIDP01 試験 CSR Table 5.7、Table 5.10、Table 5.12、Listing 7.1）。

4.2.8.2.10　Focus すべき有害事象

Focus すべき TEAE の定義は CIDP01 試験 CSR 6.11.2 項に記載した。

Focus すべき TEAE の発現率は、ロザノリキシズマブ群とプラセボ群で同程度であった（CIDP01 試験 CSR Table 5.15.1）。

4.2.8.2.11　その他の安全性評価項目

4.2.8.2.11.1　臨床検査値

（1）　血液学的検査

血液学的検査値（平均値）は、試験期間を通して基準範囲内であり、治験薬投与後に臨床的に重要なベースラインからの変動は認められなかった（CIDP01 試験 CSR Table 6.1）。

（2）　血液生化学検査

血液生化学検査値（平均値）は、試験期間を通しておおむね基準範囲内であり、CRP を除き、治験薬投与後に臨床的に重要なベースラインからの変動は認められなかった。CRP（平均値）は、プラセボ群で試験期間を通して安定していたのに対し、ロザノリキシズマブ群でベースラインの 2.449mg/L から試験が進むにつれて増加し、Day 78 に最大 5.292mg/L となった。また、試験期間中の複数の評価時点で、ロザノリキシズマブ群の 4 例、プラセボ群の 3 例に CRP の顕著な異常値が認められたが、本異常値に関連する TEAE は報告されなかった（CIDP01 試験 CSR Table 6.2、Table 6.5、Listing 7.1、Listing 8.2）。

（3）　尿検査

試験期間中、尿検査項目に顕著な異常値は認められなかった（CIDP01 試験 CSR Listing 8.3）。

4.2.8.2.11.2　バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）の測定値（平均値）で、臨床的に重要なベースラインからの変動は認められなかった。投与期間中、ロザノリキシズマブ群及びプラセボ群の各 3 例に収縮期血圧及び拡張期血圧の顕著な異常値が認められ、ロザノリキシズマブ群の 1 例でベースラインからの顕著な体重減少が認められたが、本異常値に関連する TEAE は報告されなかった（CIDP01 試験 CSR Table 7.1、Table 7.2、Listing 7.1、Listing 9.1）。

4.2.8.2.11.3　12 誘導心電図

12 誘導心電図検査の結果（平均値）で、臨床的に重要なベースラインからの変動は認められなかった。試験期間中の複数の評価時点で、ロザノリキシズマブ群及びプラセボ群の各 6 例に 12 誘導心電図の顕著な異常値が認められたが、本異常値に関連する TEAE は報告されなかった（CIDP01 試験 CSR Table 7.3、Table 7.5、Listing 7.1、Listing 9.2）。

4.2.8.2.11.4　身体所見

身体所見に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（CIDP01 試験 CSR Listing 9.6、Listing 9.7）。

4.2.9　結論

Week 13（Day 85）の iRODS スコアのベースラインからの変化量のロザノリキシズマブ群とプラセボ群の群間差は意味のある差ではなかった（logit の位置の差の推定値−0.052、90%CI：−0.892～0.788）。CIDP 再発が認められた被験者数は両群で同程度であった。iRODS スコア、INCAT スコア及び医師評価による最大握力の総合評価に基づく CIDP 再発が認められた被験者の割合の群間差は意味のある差ではなかった。iRODS スコア、INCAT スコア及び医師評価による最大握力（個々の評価）に基づく CIDP 再発が認められた被験者の割合の群間差は意味のある差ではなかった。iRODS スコア、INCAT スコア及び医師評価による最大握力（個々の評価及び総合評価）に基づく CIDP 再発までの時間の群間差は意味のある差ではなかった。すべての感度分析の結果は、上記の結果と同様であった。

RT-MRC、疲労度、重症度に対する患者の全般的印象のスコアのベースラインからの変化量、及び変化に対する患者の全般的印象の群間差は、意味のある差ではなかった。

試験期間中にレスキュー治療を受けた被験者数は、ロザノリキシズマブ群とプラセボ群で同程度であり、Week 13（Day 85）までにレスキュー治療を受けるまでの時間の群間差は意味のある差ではなかった。

ロザノリキシズマブを投与された被験者の血漿中ロザノリキシズマブ濃度は、変動が大きかった。投与前及び SC 投与後 4 時間の血漿中ロザノリキシズマブ濃度は、いずれもほとんどの被験者で定量下限未満であったことから、クリアランスが速く、吸収が遅いことが示唆された。

血清中総 IgG 濃度は試験期間を通して、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ群でベースラインから大きく低下した。ロザノリキシズマブは総 IgG 濃度を効果的かつ持続的にベースラインから 80%超、平均約 2g/L まで低下させた。IgG サブクラスの結果も総 IgG と同様であった。

両群の個々の被験者で NF-L の高値（軸索損傷と関連）が認められたが、NF-L の平均プロファイルに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

個々の被験者で免疫学的評価項目［血清 Ig（IgA、IgE、IgM）、補体及びサイトカイン］がベースラインから一時的に変動したが、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。抗破傷風及びイ

ンフルエンザ A 型ウイルス特異的 IgG 抗体価は、予想どおりプラセボ群と比較してロザノリキシズマブ群でベースラインから大きく低下した。ロザノリキシズマブ群の数例で治験薬投与後に ADA 陽性が認められた。

本試験では、死亡は認められなかった。各 TEAE の発現率は、注射／注入部位反応が予想どおりロザノリキシズマブ群で高かったことを除き、ロザノリキシズマブ群とプラセボ群で同程度であった。頭痛及び胃腸関連の TEAE の発現率は、両群で同程度であった。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度で、高度の TEAE は、いずれも原疾患の CIDP と関連する事象であった。投与期間中にロザノリキシズマブ群の 10 例（58.8%）、プラセボ群の 5 例（29.4%）に 1 件以上の治験薬と関連ありと判断された TEAE が認められた。観察期間中にロザノリキシズマブ群及びプラセボ群の各 1 例（5.9%）に各 1 件の治験薬と関連ありと判断された TEAE が認められた。ロザノリキシズマブ群の 2 例（11.8%）に原疾患の CIDP と関連する重篤な TEAE が認められた。高度の頭痛、中等度から高度の腹痛、中等度から高度の嘔吐は認められなかった。ロザノリキシズマブ群及びプラセボ群の各 1 例に中等度の下痢が認められた。各投与群別及び試験期間別の focus すべき TEAE の発現率は同程度であった。臨床検査、バイタルサイン及び身体所見に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

全体として、ロザノリキシズマブ 10mg/kg を 1 週間ごとに SC 投与した時、おおむね安全で忍容性は良好であり、安全性プロファイルは許容可能であった。また、新たな安全性上の問題は認められなかった。