2025 年 7 月改訂（第 7 版）

日本標準商品分類番号
876399

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗FcRn モノクローナル抗体製剤
ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）製剤

リスティーゴ®皮下注280mg 皮下注420mg

RYSTIGGO® for S.C. Injection

剤形	注射剤（水性注射剤）		
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注） 注）注意－医師等の処方箋により使用すること		
規格・含量	リスティーゴ皮下注 280mg： 1 バイアル（2.0mL）中ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）280mg を含有 リスティーゴ皮下注 420mg： 1 バイアル（3.0mL）中ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）420mg を含有		
一般名	和　名：ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋　名：Rozanolixizumab（Genetical Recombination）（JAN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日		280mg	420mg
	製造販売承認年月日	2023 年 9 月 25 日	2025 年 6 月 18 日
	薬価基準収載年月日	2023 年 11 月 22 日	薬価基準未収載
	販売開始年月日	2023 年 11 月 28 日	-
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：ユーシービージャパン株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	ユーシービージャパン株式会社　ユーシービーケアーズ　コンタクトセンター TEL: 0120-093-189 受付時間: 9:00～17:30（土日・祝日・会社休日を除く） 医療関係者向けサイト https://hcp.ucbcares.jp/		

本 IF は 2025 年 7 月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

(01)04987700000324

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

1．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として，医療用医薬品添付文書（以下，添付文書）がある．医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり，製薬企業の医薬情報担当者（以下，MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，IFと略す）が誕生した．

1988 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け，IF記載様式，IF記載要領を策定し，その後 1998 年に日病薬学術第3小委員会が，2008 年，2013 年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた．

IF記載要領 2008 以降，IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった．最新版のIFは，医薬品医療機器総合機構（以下，PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009 年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している．

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，IF記載要領 2018 が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

2．IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し，医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な，医薬品の品質管理のための情報，処方設計のための情報，調剤のための情報，医薬品の適正使用のための情報，薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として，日病薬が記載要領を策定し，薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる．

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない．言い換えると，製薬企業から提供されたIFは，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている．

IFの提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

３．IFの利用にあたって

電子媒体のIFは，PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている．

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが，IFの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ，IFの利用性を高める必要がある．また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，IFが改訂されるまでの間は，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IFの使用にあたっては，最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」，「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り扱いには十分留意すべきである．

４．利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい．IFは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し,その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 2
3. 製品の製剤学的特性 3
4. 適正使用に関して周知すべき特性 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
(1)承認条件 3
(2)流通・使用上の制限事項 4
6. RMPの概要 4

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名 5
(1)和名 5
(2)洋名 5
(3)名称の由来 5
2. 一般名 5
(1)和名(命名法) 5
(2)洋名(命名法) 5
(3)ステム(stem) 5
3. 構造式又は示性式 5
4. 分子式及び分子量 6
5. 化学名(命名法)又は本質 6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 8
(1)外観・性状 8
(2)溶解性 8
(3)吸湿性 8
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点 8
(5)酸塩基解離定数 8
(6)分配係数 8
(7)その他の主な示性値 8
2. 有効成分の各種条件下における安定性 8
3. 有効成分の確認試験法、定量法 8

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形 9
(1)剤形の区別 9
(2)製剤の外観及び性状 9
(3)識別コード 9
(4)製剤の物性 9
(5)その他 9
2. 製剤の組成 9
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤 9
(2)電解質等の濃度 10
(3)熱量 10
3. 添付溶解液の組成及び容量 10
4. 力価 10
5. 混入する可能性のある夾雑物 10
6. 製剤の各種条件下における安定性 10
7. 調製法及び溶解後の安定性 11
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 11
9. 溶出性 11
10. 容器・包装 11
(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 11
(2)包装 11
(3)予備容量 11
(4)容器の材質 11
11. 別途提供される資材類 11
12. その他 11

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 12
2. 効能又は効果に関連する注意 12
3. 用法及び用量 12
(1)用法及び用量の解説 12
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠 12
4. 用法及び用量に関連する注意 13
5. 臨床成績 14
(1)臨床データパッケージ 14
(2)臨床薬理試験 16
(3)用量反応探索試験 18
(4)検証的試験 22
1)有効性検証試験 22
2)安全性試験 38
(5)患者・病態別試験 67
(6)治療的使用 68
1)使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容 68
2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要 81
(7)その他 81

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 82
2. 薬理作用 82
(1)作用部位・作用機序 82
(2)薬効を裏付ける試験成績 84
(3)作用発現時間・持続時間 94

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 95
(1)治療上有効な血中濃度 95
(2)臨床試験で確認された血中濃度 95
(3)中毒域 97
(4)食事・併用薬の影響 97
2. 薬物速度論的パラメータ 97
(1)解析方法 97
(2)吸収速度定数 97
(3)消失速度定数 97
(4)クリアランス 98
(5)分布容積 98
(6)その他 98

3. 母集団(ポピュレーション)解析 98
(1)解析方法 98
(2)パラメータ変動要因 98
4. 吸収 99
5. 分布 99
(1)血液-脳関門通過性 99
(2)血液-胎盤関門通過性 99
(3)乳汁への移行性 99
(4)髄液への移行性 99
(5)その他の組織への移行性 100
(6)血漿蛋白結合率 100
6. 代謝 100
(1)代謝部位及び代謝経路 100
(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率 100
(3)初回通過効果の有無及びその割合 100
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 100
7. 排泄 100
8. トランスポーターに関する情報 100
9. 透析等による除去率 101
10. 特定の背景を有する患者 101
11. その他 101

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由 102
2. 禁忌内容とその理由 102
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 102
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 102
5. 重要な基本的注意とその理由 102
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 103
(1)合併症・既往歴等のある患者 103
(2)腎機能障害患者 103
(3)肝機能障害患者 103
(4)生殖能を有する者 103
(5)妊婦 103
(6)授乳婦 104
(7)小児等 104
(8)高齢者 104
7. 相互作用 105
(1)併用禁忌とその理由 105
(2)併用注意とその理由 105
8. 副作用 106
(1)重大な副作用と初期症状 106
(2)その他の副作用 107
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 116
10. 過量投与 116
11. 適用上の注意 116
12. その他の注意 118
(1)臨床使用に基づく情報 118
(2)非臨床試験に基づく情報 118

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 119
(1)薬効薬理試験 119
(2)安全性薬理試験 119
(3)その他の薬理試験 119
2. 毒性試験 120
(1)単回投与毒性試験 120
(2)反復投与毒性試験 120
(3)遺伝毒性試験 120
(4)がん原性試験 121
(5)生殖発生毒性試験 121
(6)局所刺激性試験 121
(7)その他の特殊毒性 122

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 124
2. 有効期間 124
3. 包装状態での貯法 124
4. 取扱い上の注意 124
5. 患者向け資材 124
6. 同一成分・同効薬 124
7. 国際誕生年月日 125
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 125
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 125
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 125
11. 再審査期間 125
12. 投薬期間制限に関する情報 125
13. 各種コード 125
14. 保険給付上の注意 125

XI. 文献

1. 引用文献 126
2. その他の参考文献 127

XⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 128
2. 海外における臨床支援情報 129

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 132
(1)粉砕 132
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 132
2. その他の関連資料 132

略　語　表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
AChR	Acetylcholine receptor	アセチルコリン受容体
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AE	Adverse event	有害事象
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{(0-t)}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration	0 時間から最終定量時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CAS	Chemical Abstracts Service	ケミカル・アブストラクト・サービス
CD	Cluster of differentiation	分化抗原群
C_H	Constant region of Heavy chain	重鎖定常領域
CI	Confidence Interval	信頼区間
CIDP	Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー
C_L	Constant region of Light chain	軽鎖定常領域
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECG	electrocardiography	心電図検査
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過率
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EVAM	Ethylene vinyl acetate copolymer, monomaterial	エチレン酢酸ビニル共重合体
EVOH	Ethylene vinyl alcohol	エチレンビニルアルコール
Fab’	Fragment antigen binding	抗原結合フラグメント
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
Fc	fragment, crystallizable	抗体フラグメント（結晶化可能領域）
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FOCE	First-order conditional estimation with interaction method	—
FVC	forced vital capacity	努力肺活量
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
gMG	Generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓
huTg	human transgenic	ヒト遺伝子導入
IC_{50}	half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	interleukin	インターロイキン
INN	International Nonproprietary Name	国際一般名
ITP	Immune thrombocytopenia	免疫性血小板減少症
IV	Intravenous	静脈内

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
IVIg	Intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注療法
JAN	Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals	日本医薬品一般的名称
K_D	equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィーータンデム質量分析
MDCK	Madin-Darby canine kidney	Madin-Darby イヌ腎臓
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MG	Myasthenia gravis	重症筋無力症
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living	重症筋無力症-日常生活動作
MGC	Myasthenia Gravis Composite	—
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	米国重症筋無力症研究財団
MMRM	Mixed effect model repeated measures	反復測定混合効果モデル
MOG	Myelin oligodendrocyte glycoprotein	ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質
MSD	mesoscale discovery	メソスケールディスカバリー
MuSK	Muscle-specific receptor tyrosine kinase	筋特異的受容体型チロシンキナーゼ
NAb	Neutralizing antibody	中和抗体
NONMEM	nonlinear mixed effect model	非線形混合効果モデリング
PBMC	peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核細胞
PBS	phosphate-buffered saline	リン酸緩衝食塩液
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PD-PPS	Pharmacodynamic Per-Protocol Set	治験実施計画書に適合した薬力学解析対象集団
PG	prostaglandin	プロスタグランジン
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PK-PPS	Pharmacokinetic Per-Protocol Set	治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
PLEX	Plasma exchange	血漿交換療法
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PR	—	心電図上の P 波と R 波の間の時間
PRO	Patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PT	Preferred Term	基本語
QMG	Quantitative myasthenia gravis	定量的重症筋無力症
QRS	—	心電図上の Q 波と S 波の間の時間
QT	—	心電図上の Q 波と T 波の間の時間
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
RH	relative humidity	相対湿度
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画書
RR	—	心電図上の R 波と R 波の間の時間
RS	Randomized Set	無作為化解析対象集団
RSS	Randomized Safety Set	無作為化安全性解析対象集団
SC	Subcutaneous(ly)	皮下
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SIAQ	Self-injection assessment questionnaire	自己注射評価質問票
SPR	surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
SS	Safety Set	安全性解析対象集団
TDAR	T cell dependent antibody response	T 細胞依存性抗体応答
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
t_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TMDD	Target mediated drug disposition	標的介在性薬物消失
V_H	Variable region of the heavy chain	重鎖可変領域
V_L	Variable region of the light chain	軽鎖可変領域

■有効性評価指標の解説

指標	指標の種類	説明
全体の MG 症状の重症度の改善		
MG-ADL（Myasthenia Gravis Activities of Daily Living：重症筋無力症-日常生活動作）	患者報告アウトカム	重症筋無力症（MG）の眼、球、呼吸器及び体幹症状にわたる 8 項目の症状及び障害を評価する重症度指標。総スコアは0～24 点で、スコアが高いほど障害の程度が重い（Wolfe et al, 1999）。MG-ADL の総スコア 2 点の減少は臨床的改善とみなされ（Muppidi et al, 2011）、レスポンダーの定義に用いた。
MGC（Myasthenia Gravis Composite）	医療者報告アウトカム/患者報告アウトカム	医師による検査及び患者の病歴に基づく10 項目の MG 症状及び徴候の評価指標。総スコアは 0～50 点で、スコアが高いほど疾患の重症度が高い。総スコア 3 点の変化は臨床的に意味があるとみなされる（Burns et al, 2010）。
QMG（Quantitative myasthenia gravis：定量的重症筋無力症）	医療者報告アウトカム/パフォーマンスアウトカム	MG の眼、顔面筋力、嚥下、発話、四肢筋力、努力肺活量（FVC）等の 13 項目を評価し、機能及び構造の障害に基づき疾患の重症度を定量化する指標（Barnett et al, 2012; Barohn et al, 1998）。総スコアは 0～39 点で、スコアが高いほど疾患の重症度が高い。総スコア 3 点の変化は臨床的に意味があるとみなされ、レスポンダーの定義に用いた（Barnett et al, 2018; Thomsen and Andersen 2020）。
個々の MG 症状の改善		
MG 症状 PRO	患者報告アウトカム	MG の重症度の評価指標で、「筋力低下疲労」、「球筋力低下」、「身体疲労」、「眼筋力低下」及び「呼吸筋力低下」の 5 つのスケール 42 項目からなる。各スケールのスコアは 0～100 点で、スコアが高いほど症状の重症度が高い（Cleanthous et al, 2021）。
MG 症状 PRO-筋力低下疲労	患者報告アウトカム	筋力低下疲労スケール（項目 34～42）は、近位筋、球筋、眼筋及び呼吸筋の使用による機能低下を評価する。16.67 点以上のスコアの減少は臨床的に意味のある改善とみなされ、レスポンダーの定義に用いた。
MG 症状 PRO-身体疲労	患者報告アウトカム	身体疲労スケール（項目 19～33）は、身体及び四肢の筋力低下、エネルギー及び筋力の不足、並びに重感を含む身体疲労の症状/徴候を評価する。20 点以上のスコアの減少は臨床的に意味のある改善とみなされ、レスポンダーの定義に用いた。
MG 症状 PRO-球筋力低下	患者報告アウトカム	球筋力低下スケール（項目 6～15）は、口辺の垂れ下がり、咀嚼困難、嚥下困難、発話及び声の問題を含む球筋力低下に関連する症状/徴候を評価する。20 点以上のスコアの減少は臨床的に意味のある改善とみなされ、レスポンダーの定義に用いた。

Burns TM et al.: Neurology. 2010; 74(18): 1434-1440. PMID: 20439845
Barnett C et al.:J Clin Neuromuscul Dis. 2012; 13(4): 201-205. PMID: 22622164
Barnett C et al.: Neurol Clin. 2018; 36(2): 339-353. PMID: 29655453
Barohn RJ et al.: Ann N Y Acad Sci. 1998; 841: 769-772. PMID: 9668327
Cleanthous S et al.: Orphanet. J Rare Dis. 2021; 16(1): 457. PMID: 34717694
Muppidi S et al.: Muscle Nerve. 2011; 44(5): 727-731. PMID: 22006686
Thomsen JLS, Andersen H.: Front Neurol. 2020; 11: 596382. PMID: 33424747
Wolfe GI et al.: Neurology. 1999; 52(7): 1487-1489. PMID: 10227640

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

ロザノリキシズマブ［以下、ロザノリキシズマブ（成分）、又は本剤（製剤）と称する］は、UCB 社が開発した胎児性抗体フラグメント（結晶化可能領域）受容体（FcRn）に対する遺伝子組換えヒト化免疫グロブリン（Ig）G4P モノクローナル抗体製剤である。鎖交換（IgG の重鎖・軽鎖対に解離が生じた後、特異性の異なる IgG4 の同等の重鎖・軽鎖対と再会合すること）の発生を低減するため、IgG4 重鎖配列の 225 番目のセリンをプロリンに変異させ、ヒンジ領域を改変した構造をしている。本剤は、FcRn に IgG が結合するのを競合的に阻害することで、IgG の血清中濃度を低下させるとともに、同じ機序で、全身型重症筋無力症（gMG）に伴う病原性 IgG 自己抗体の濃度を低下させる。

本剤の臨床開発は海外において 2013 年 7 月より開始され、健康被験者を対象とする海外第I相試験の結果、皮下投与が適切な投与経路であり（UP0018 試験）[1,2]、日本人、中国人及び白人被験者との間で PK/PD に臨床的に重要な差は認められないことが確認された（UP0060 試験）[3,4]。また、海外第IIa 相試験（MG0002 試験）[5,6]で得られた有効性及び安全性の結果により、gMG 患者を対象とした第III相臨床試験の開発が支持された。日本人を含む中等度から重度の gMG 患者を対象とする国際共同第III相試験（MG0003 試験）[7,8]及び長期継続投与試験（MG0004 試験、MG0007 試験）[9-12]の結果、本剤の治療サイクルによる投与を支持する主な臨床データが得られたことから、米国では 2022 年 10 月に承認申請を行い、2023 年 6 月に製造販売承認を取得した。また、欧州では 2022 年 11 月に承認申請を行い、2024 年 1 月に製造販売承認を取得した。

日本では 2023 年 2 月に製造販売承認申請を行い、「全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）」を効能又は効果として 2023 年 9 月に承認を取得した。また、本剤は 2020 年 11 月 25 日に全身型重症筋無力症に対する希少疾病用医薬品の指定（指定番号：（R2 薬）第 490 号）を受けている。

さらに、より柔軟性の高い投与と患者負担を軽減する目的で従来の医療従事者によるシリンジポンプでの投与に加え、本剤の手動投与及び患者による自己投与が検討された。海外第 I 相試験（UP0106 試験）[13]及び長期継続投与試験（MG0007 試験）[11,12]において、医療従事者による手動又はシリンジポンプ（MG0007 試験：手動投与は任意）、国際共同第Ⅲ相試験（MG0020 試験）[14]において、患者による手動又はシリンジポンプを用いた自己注射を検討した結果、有効性、安全性及び薬力学的に問題がないことが確認され、2025 年 3 月より本剤の手動投与及び自己投与が可能となった。

また、全ての体重区分の投与をバイアル単位で完了できるようにするため、既に上市済みの 2mL バイアル製剤に加えて 3mL バイアル製剤を開発し、2025 年 6 月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

1. ロザノリキシズマブはアルブミンの FcRn への結合を阻害することなく、IgG と FcRn との結合を競合的に阻害することで IgG のリサイクリング及びトランスサイトーシスを阻害し、血清中総 IgG 濃度を低下させる。（「VI. 2.（1）作用部位・作用機序」の項参照）

2. 抗 AChR 抗体又は抗 MuSK 抗体が陽性の gMG 患者を対象とする第III相臨床試験（検証試験：MG0003 試験）において、
   - MG-ADL 総スコアが 3 以上（眼症状以外の項目で 3 以上）かつ、QMG 総スコアが 11 以上の gMG 患者に対する 1 サイクル後（43 日目）における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均値（SE）］は、本剤 7mg/kg 相当群で−3.370（0.486）、10mg/kg 相当群で−3.403（0.494）、プラセボ群で−0.784（0.488）であった。本剤群とプラセボ群との群間差［95%CI］は本剤 7mg/kg 相当群で−2.586［−4.091～−1.249］、10mg/kg 相当群で−2.619［−3.994～−1.163］であった（p＜0.001、MMRM を用いた共分散分析）（検証的な解析結果）。（「V. 5.（4）1）有効性検証試験」の項参照）
   - 血清中総 IgG 濃度は、8 日目（初回投与後 1 週間）でベースラインから低下し、平均変化率は、本剤 7mg/kg 相当群で−43.7%、10mg/kg 相当群で−51.7%であった。血清中総 IgG 濃度のベースラインからの平均最大変化率は、本剤 7mg/kg 相当群で−71.1%、10mg/kg 相当群で−77.7%であった。（「VI. 2.（2）3）臨床における薬力学試験」の項参照）

3. gMG 患者を対象に、本剤の自己投与を評価した第III相臨床試験（MG0020 試験）において、
   - 主要評価項目である手動又はシリンジポンプを用いた本剤の自己投与に成功した被験者の割合は 100%であった。
   - 両自己投与方法に対する被験者の評価は良好であり、投与後 SIAQ ドメインスコアの結果では、ほとんどの被験者で中程度から高い満足度を示した。最初の 6 回の自己投与のトレーニング期間完了時に、MG-ADL 総スコアの臨床的に重要な低下（ベースラインから 2 ポイント以上減少）が認められ、自己投与期間を通して低下が認められた。
   - 自己投与のトレーニング期間中の血清中総 IgG 濃度はベースラインから 1 週間で低下し、変化率（中央値）は−48%～−45%であった。トレーニング期間完了時の血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率（中央値）は約−70%であり、12 週間の自己投与期間を通してその変化率の維持が確認された。
   - 本剤の安全性及び忍容性は gMG 患者で報告されている既知の安全性プロファイルと同様であり、自己投与方法にかかわらず一貫していた。
     （「V. 5.（6）1）使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容」の項参照）

4. 1週間間隔で6回皮下注射を1サイクルとし、臨床症状等に基づき投与を繰り返す。(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

5. 重大な副作用として、重篤な感染症及び無菌性髄膜炎が報告されている。主な副作用として頭痛、下痢、発熱が報告されている。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

(注)本剤で承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下のとおりである。
効能又は効果:全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)
用法及び用量:通常、成人にはロザノリキシズマブ(遺伝子組換え)として以下に示す用量を1週間間隔で6回皮下注射する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。
体重 50kg未満:280mg、50kg以上70kg未満:420mg、70kg以上100kg未満:560mg、100kg以上:840mg

3. 製品の製剤学的特性

ロザノリキシズマブはFcRnに対する遺伝子組換えヒト化IgG4Pモノクローナル抗体製剤である。(「Ⅱ. 5. 化学名(命名法又は本質)」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材:適正使用ガイド (「XIII. 備考」の項参照) ・患者向け資材:リスティーゴ®による治療を受けられる患者さんへ」 (「XIII. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	(「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

本剤は「全身型重症筋無力症」を予定効能・効果として2020年11月25日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定(指定番号:(R2薬)第490号)を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・重篤な感染症 ・無菌性髄膜炎	なし	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 ・一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 電子添文及び患者向け医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・患者向け資材（リスティーゴ®による治療を受けられる患者さんへ）の作成と提供

※ 最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 販売名

（1）和名

リスティーゴ®皮下注 280mg、リスティーゴ®皮下注 420mg

（2）洋名

Rystiggo® for S.C. Injection

（3）名称の由来

特になし

2. 一般名

（1）和名（命名法）

ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）（JAN）

（2）洋名（命名法）

Rozanolixizumab（Genetical Recombination）（JAN）

rozanolixizumab（INN）

（3）ステム（stem）

ヒト化キメラモノクローナル抗体：-xizumab

3. 構造式又は示性式

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKSSQSLV GASGKTYLYW LFQKPGKAPK
RLIYLVSTLD SGIPSRFSGS GSGTEFTLTI SSLQPEDFAT YYCLQGTHFP
HTFGQGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
```

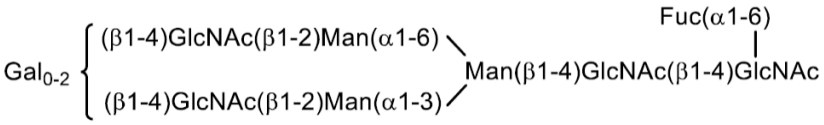
H鎖

```
EVPLVESGGG LVQPGGSLRL SCAVSGFTFS NYGMVWVRQA PGKGLEWVAY
IDSDGDNTYY RDSVKGRFTI SRDNAKSSLY LQMNSLRAED TAVYYCTTGI
VRPFLYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC
NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLMI
SRTPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV
SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP
SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS
FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK
```

H 鎖 N294：糖鎖結合；H 鎖 K444：部分的プロセシング

L 鎖 C219－H 鎖 C131,H 鎖 C223－H 鎖 C223,H 鎖 C226－H 鎖 C226：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{6462}H_{9984}N_{1704}O_{2016}S_{44}$

分子量：約 148,000

5. 化学名（命名法）又は本質

本質：ロザノリキシズマブは、遺伝子組換えヒト化及びキメラ抗ヒト新生児型 Fc 受容体（FcRn）モノクローナル抗体であり、H 鎖はラット抗 FcRn 抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG4 の定常部からなり、L 鎖はラット抗 FcRn 抗体の可変部及びヒト IgG の定常部からなる。H 鎖の 225 番目のアミノ酸残基は Pro に置換されている。ロザノリキシズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ロザノリキシズマブは、444 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質である。

Rozanolixizumab is a recombinant humanized and chimeric anti-human neonatal Fc receptor (FcRn) monoclonal antibody in which the H-chains are composed of complementarity-determining regions derived from rat anti-FcRn monoclonal antibody, human framework regions and a human IgG4 constant regions and the L-chains are composed of variable regions derived from rat anti-FcRn antibody and human IgG constant regions. The amino acid residue at position 225 in the H-chain is substituted by Pro. Rozanolixizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Rozanolixizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 444 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 219 amino acid residues each.

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

会社又は研究所コード：UCB7665、UCB004、A8A

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色、淡褐色又は淡褐黄色を呈する澄明～微濁の液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH:5.4～5.8

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試 験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-70℃(-60℃以下)	EVAM 及び EVOH からなるプラスチック製バッグ	48 ヵ月	規格内
加速試験	5℃±3℃		36 ヵ月	純度及び性状の試験は 18 ヵ月以降で規格に適合しなかった。
苛酷試験	25℃±2℃/60%±5%RH		6 ヵ月	純度及びタンパク質濃度の試験は規格に適合しなかった。
	40℃±2℃/75%±5%RH		6 ヵ月	純度、タンパク質濃度及び性状の試験は規格に適合しなかった。

試験項目:性状、確認試験、pH、純度試験、エンドトキシン、微生物限度試験、相対力価、定量法(タンパク質濃度)
EVAM=エチレン酢酸ビニル共重合体、EVOH=エチレンビニルアルコール

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法:ペプチドマップ法

定量法(タンパク質濃度):紫外可視吸光度測定法

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

外観	
色・性状	無色、淡褐色又は淡褐黄色を呈する澄明～微濁の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.6±0.2

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名		リスティーゴ 皮下注 280mg	リスティーゴ 皮下注 420mg
有効成分・含量		1 バイアル（2.0mL）中 ロザノリキシズマブ （遺伝子組換え） 280mg	1 バイアル（3.0mL）中 ロザノリキシズマブ （遺伝子組換え） 420mg
添加剤	L-ヒスチジン L-ヒスチジン塩酸塩水和物 L-プロリン ポリソルベート 80	2.10mg 9.74mg 57.56mg 0.60mg	3.15mg 14.61mg 86.34mg 0.90mg

本剤の有効成分ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞株から産生される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

リスティーゴ皮下注 280mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃±3℃	6mL ガラスバイアル及び臭化ブチルゴム栓	36 ヵ月	規格内
加速試験	25℃±2℃/60%±5%RH		12 ヵ月	純度試験では 2 ヵ月以降で規格に適合しなかった。
苛酷試験	30℃±2℃/75%±5%RH		6 ヵ月	純度試験では 1.5 ヵ月以降で規格に適合しなかった。
	40℃±2℃/75%±5%RH		6 ヵ月	純度試験で規格に適合しなかった。
光安定性試験	総照度 120 万 lux･hr 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200W･h/m^2 以上		10 日	性状、確認試験、純度試験で規格に適合しなかった。

試験項目：性状、確認試験、浸透圧、pH、純度試験、エンドトキシン、採取容量試験、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、相対力価、ポリソルベート 80、定量法（タンパク質濃度）

リスティーゴ皮下注 420mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃±3℃	6mL ガラスバイアル及び臭化ブチルゴム栓	36 ヵ月	規格内
加速試験	25℃±2℃/60%±5%RH		12 ヵ月	純度試験では 3 ヵ月以降で規格に適合しなかった。

苛酷試験	30°C±2°C/75%±5%RH		6ヵ月	純度試験では 2 ヵ月以降で規格に適合しなかった。

試験項目：性状、確認試験、浸透圧、pH、純度試験、エンドトキシン、採取容量試験、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、相対力価、ポリソルベート 80、定量法（タンパク質濃度）

7. 調製法及び溶解後の安定性

「VIII.11.適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし（他の注射剤・輸液等と混合しないこと）

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

（1）注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

（2）包装

リスティーゴ皮下注 280mg：2.0mL［1 バイアル］

リスティーゴ皮下注 420mg：3.0mL［1 バイアル］

（3）予備容量

本剤の実際の充填量は表示量より多く、表示量を吸引するに足る量である。

（4）容器の材質

バイアル：透明のホウケイ酸タイプ I ガラス

栓：フッ素樹脂コーティング済臭化ブチルゴム

オーバーシール：プラスチック製フリップオフキャップ付きアルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

1. 効能又は効果

全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）

＜設定根拠＞

全身型重症筋無力症（gMG）を有する被験者を対象とした本剤の国際共同第III相試験（MG0003 試験）[7,8]及びその長期継続投与試験（MG0004 試験、MG0007 試験）[9-12]で示された臨床的有効性、及び安全性プロファイル及び本剤の想定される臨床的位置付けに基づき設定した。（「V. 5.（4）検証的試験」の項参照）

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

通常、成人にはロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）として下表に示す用量を 1 週間間隔で 6 回皮下注射する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。

体重	投与量
50kg 未満	280mg
50kg 以上 70kg 未満	420mg
70kg 以上 100kg 未満	560mg
100kg 以上	840mg

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の投与経路は皮下投与である。ヒト初回投与試験である第I相臨床試験（UP0018 試験）[1,2]で本剤を静脈投与及び皮下投与した時に認められた安全性プロファイルに基づき、その後の臨床開発プログラムでは皮下投与製剤の開発が進められた。

本剤の全身型重症筋無力症を対象とした第III相臨床試験プログラム（MG0003 試験、MG0004 試験、MG0007 試験）[7-12]では、投与及び調製を簡便にするため 4 つの体重カテゴリ（35kg 以上 50kg 未満、50kg 以上 70kg 未満、70kg 以上 100kg 未満、100kg 以上）別に固定用量で投与した。体重カテゴリごとに規定した固定用量は、7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当とし、第I相臨床試験（UP0018 試験）[1,2]、第IIa 相臨床試験（MG0002 試験）[5,6]及び一次性免疫性血小板減少症患者を対象とした第II相臨床試験（TP0001 試験）[15]で体重の範囲を通じて認められた、体重当たりの用量（mg/kg）による有効性及び安全性データとともに、PD（IgG）に対する効果が再現されるよう選択された。

検証試験である MG0003 試験[7,8]では、検討した本剤の 2 用量（7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当）ともに臨床的有効性が確認され、TEAE の発現率は、MG0003 試験ではロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 81.3%（52/64 例）、10mg/kg 群で 82.6%（57/69 例）であり、反復治療サイクルにおける TEAE の発現率はロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 77.4%（103/133 例）、10mg/kg 群で 91.6%（120/131 例）であった。高度の TEAE の発現率は、MG0003 試験のロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 4.7%（3/64 例）、プラセボ群で 4.5%（3/67 例）であり、10mg/kg 群では 18.8%（13/69 例）であった。この傾向は反復治療サイクルでも認められた［（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 群で 9.0%（12/133 例）、10mg/kg 群で 29.8%（39/131 例））。このように、7mg/kg 相当と比較して 10mg/kg 相当でベネフィットの増加は認められなかったため、最適なベネフィット・リスクの投与量は 7mg/kg 相当と考えられた。

以上より、本剤の用法及び用量は、体重区分に基づく 7mg/kg 相当の固定用量を 1 回の投与量として 1 週間間隔で 6 回皮下注射し、これを 1 サイクルとして、投与を繰り返すこととした。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
次サイクル投与の必要性は、臨床症状等に基づき、判断すること。［17.1.1、17.1.2 参照］

＜解説＞

本剤を使用する際の注意喚起として設定した。

本剤の治療サイクルは臨床症状に基づいて開始するため、「次サイクル投与の必要性は、臨床症状等に基づき、判断すること。」と設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

	試験番号 (地域)	デザイン	試験目的	対象、症例数	投与方法・投与期間	資料
第I相	UP0018[1,2] (英国)	二重盲検、 無作為化、 プラセボ対照	安全性、 PK/PD	健康被験者:49 例 静脈投与群 本剤群:各コホート 6 例 プラセボ群:7 例 皮下投与群 本剤群:各コホート 6 例 プラセボ群:6 例	静脈投与群:本剤 1、4、7mg/kg 又はプラセボを単回静脈投与 皮下投与群:本剤 1、4、7mg/kg 又はプラセボを単回皮下投与	○
	UP0060[3,4] (英国)	二重盲検、 無作為化、 プラセボ対照	安全性、 忍容性、 PK/PD	健康被験者:65 例 日本人(22 例) 本剤群:16 例、プラセボ群:6 例 中国人(20 例) 本剤群:16 例、プラセボ群:4 例 白人(23 例) 本剤群:17 例、プラセボ群:6 例	本剤 4、7、10mg/kg 又はプラセボを単回皮下投与	◎
第II相	MG0002[5,6] (海外)	多施設共同、 二重盲検、 無作為化、 プラセボ対照、 2 期、 連続投与	有効性、 安全性、 忍容性、 PK/PD	gMG 患者:43 例 投与期間 1:本剤 7mg/kg 群:21 例、プラセボ群:22 例 投与期間 2:プラセボ-本剤 7mg/kg 群:11 例、プラセボ-本剤 4mg/kg 群:11 例、本剤 7mg/kg-7mg/kg 群:10 例、本剤 7mg/kg-4mg/kg 群:10 例	投与期間 1:本剤 7mg/kg 又はプラセボを週 1 回計 3 回皮下投与 投与期間 2:本剤 7mg/kg 又は 4mg/kg を週 1 回計 3 回皮下投与	◎
	TP0001[15] (海外)	多施設共同、 非盲検、反復投与	安全性、 忍容性、 有効性	ITP 患者:66 例 投与群 1～2:各 15 例 投与群 3～5:各 6～12 例	投与群 1:本剤 4mg/kg を週 1 回計 5 回皮下投与 投与群 2:本剤 7mg/kg を週 1 回計 3 回皮下投与 投与群 3:本剤 10mg/kg を週 1 回計 2 回皮下投与 投与群 4:本剤 15mg/kg を単回皮下投与 投与群 5:本剤 20mg/kg を単回皮下投与	○
	CIDP01[16] (海外)	多施設共同、 二重盲検、 無作為化、 プラセボ対照	有効性、 安全性、 忍容性	CIDP 患者:34 例 本剤群:17 例 プラセボ群 17 例	本剤 10mg/kg 又はプラセボを週 1 回計 12 回皮下投与	○
第III相	MG0003[7,8] (国際共同)	多施設共同、 二重盲検、 無作為化、 プラセボ対照	有効性、 安全性	gMG 成人患者:200 例(日本人 13 例) 本剤 7mg/kg 相当群:66 例 本剤 10mg/kg 相当群:67 例 プラセボ群:67 例	本剤 7、10mg/kg 相当又はプラセボを週 1 回計 6 回皮下投与	◎
長期継続投与	MG0004※[9,10] (国際共同)	多施設共同、 無作為化、 MG0003試験の継続投与	安全性、 忍容性、 有効性	MG0003 試験の観察期間を終了、又は MG0003 試験の観察期間中にレスキュー治療が必要となった gMG 患者:71 例(日本人 6 例) 本剤 7mg/kg 相当群:35 例 本剤 10mg/kg 相当群:36 例	本剤 7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当を週 1 回 52 週間皮下投与	○
	MG0007[11,12] (国際共同)	多施設共同、 MG0003試験/MG0004試験の継続投与	安全性、 忍容性、 有効性	MG0003 試験及び MG0004 試験に参加した gMG 患者:165 例(日本人 12 例) 本剤 7mg/kg 相当群:88 例 本剤 10mg/kg 相当群:77 例	本剤 7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当を週 1 回計 6 回皮下投与。その後観察期間及び無治療期間中の症状悪化に基づき、続く治療の開始を決定	◎

◎=評価資料、○=参考資料、AChR=アセチルコリン受容体、CIDP=慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、gMG=全身型重症筋無力症、IgG=免疫グロブリン G、ITP=免疫性血小板減少症、MG-ADL=重症筋無力症-日常生活動作、MuSK=筋特異的受容体型チロシンキナーゼ、PD=薬力学、PK=薬物動態

※試験開始後、MG 症状の悪化に基づく 6 週間の治療サイクルからなる MG0007 試験を開始し、本試験を置き換えた。

（注）本剤で承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下のとおりである。
効能又は効果：全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）
用法及び用量：通常、成人にはロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）として以下に示す用量を 1 週間間隔で 6 回皮下注射する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。
体重 50kg 未満：280mg、50kg 以上 70kg 未満：420mg、70kg 以上 100kg 未満：560mg、100kg 以上：840mg

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

①海外第Ⅰ相単回投与試験(UP0060 試験)(日本人データを含む)[3,4]

健康成人 65 例(日本人被験者 22 例、中国人被験者 20 例、白人被験者 23 例)を対象に、本剤 4mg/kg、7mg/kg、10mg/kg 又はプラセボを単回皮下投与した時の安全性、忍容性、薬物動態(PK)、薬力学(PD)及び免疫原性を検討した。49 例が本剤群(4mg/kg 群 9 例、7mg/kg 及び 10mg/kg 群、各 20 例)、16 例がプラセボ群に割り付けられた。

・**安全性:**本剤群の 38 例(77.6%)、プラセボ群の 10 例(62.5%)に治験薬投与後に発現した有害事象(TEAE)が認められ、本剤群では、用量が高くなるにつれて TEAE の発現率が高くなる傾向が認められた(4mg/kg、7mg/kg 及び 10mg/kg 群でそれぞれ 55.6%、75.0%及び 90.0%)。また、本剤群で多く認められた TEAE は、頭痛[16 例(32.7%)]、注入部位紅斑[14 例(28.6%)]、上咽頭炎[6 例(12.2%)]、浮動性めまい[5 例(10.2%)]及び悪心[4 例(8.2%)]であった。本剤群の日本人被験者では、12 例(75.0%)に TEAE が認められ、多く認められた TEAE は、注入部位紅斑、頭痛及び浮動性めまい(各 4 例)、注入部位反応(3 例)であった。本試験では、死亡、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

・**薬物動態:**「VII. 1. (2)1)単回投与」の項参照

・**薬力学:**「VI. 2. (2)3)臨床における薬力学試験」の項参照

・**免疫原性:**ベースラインで抗薬物抗体(ADA)陽性の被験者はいなかった。本剤 7mg/kg 群の日本人被験者 1 例が 22 日目に ADA 陽性となったが、ADA 陽性に伴う TEAE は認められなかった。中国人及び白人被験者では、本試験期間中に ADA 陽性となった被験者はいなかった。

(注) 本剤で承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下のとおりである。
効能又は効果:全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)
用法及び用量:通常、成人にはロザノリキシズマブ(遺伝子組換え)として以下に示す用量を 1 週間間隔で 6 回皮下注射する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。
体重 50kg 未満:280mg、50kg 以上 70kg 未満:420mg、70kg 以上 100kg 未満:560mg、100kg 以上:840mg

②海外第Ⅰ相単回投与試験（UP0018 試験）（外国人データ）[1,2]

健康成人 49 例を対象に、本剤 1mg/kg、4mg/kg、7mg/kg 又はプラセボを単回静脈投与又は皮下投与した時の安全性、PK、PD 及び免疫原性を検討した。各 18 例が本剤の静脈投与群及び皮下投与群（1mg/kg 群、4mg/kg 群、7mg/kg 群各 6 例）、13 例がプラセボ群（静脈投与群 7 例、皮下投与群 6 例）に割り付けられた。

・**安全性:** 本剤静脈投与群の 14 例（77.8%）、皮下投与群の 13 例（72.2%）に TEAE が認められ、TEAE の発現件数は、本剤皮下投与群（44 件）と比較して静脈投与群（105 件）で多かった。本剤の個々の投与群では、7mg/kg 静脈投与群及び 7mg/kg 皮下投与群［各 6 例（100%）］で最も多く、次いで 4mg/kg 静脈投与群［5 例（83.3%）］、1mg/kg 皮下投与群［4 例（66.7%）］、1mg/kg 静脈投与群及び 4mg/kg 皮下投与群［各 3 例（50.0%）］であった。本剤の静脈投与群で多く認められた TEAE は、頭痛［10 例（55.6%）］、上咽頭炎、悪心、発熱及び嘔吐［各 7 例（38.9%）］であり、皮下投与群で多く認められた TEAE は、頭痛［5 例（27.8%）］、背部痛及び下痢［各 3 例（16.7%）］であった。本試験では、死亡、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

・**薬物動態:** 「VII. 1. (2) 1) 単回投与」の項参照

・**薬力学:** 「VI. 2. (2) 3) 臨床における薬力学試験」の項参照

・**免疫原性:** ADA が検出された被験者は、本剤群の 5 例（4mg/kg 静脈投与群、7mg/kg 静脈投与群、1mg/kg 皮下投与群、4mg/kg 皮下投与群及び 7mg/kg 皮下投与群の各 1 例）であり、単回投与後のロザノリキシズマブの PK 及び総 IgG の低下に対する ADA の明らかな影響は認められなかった。

（注）本剤で承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下のとおりである。
効能又は効果：全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）
用法及び用量：通常、成人にはロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）として以下に示す用量を 1 週間間隔で 6 回皮下注射する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。
体重 50kg 未満：280mg、50kg 以上 70kg 未満：420mg、70kg 以上 100kg 未満：560mg、100kg 以上：840mg

2） 薬力学的試験

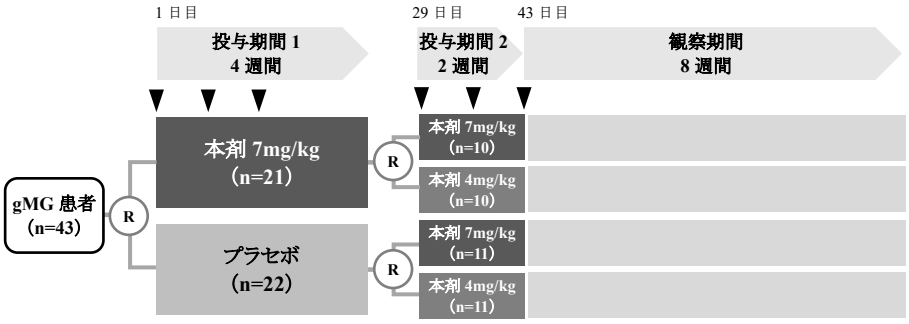
「VI. 2. (2) 3) 臨床における薬力学試験」の項参照

3） QT/QTc 評価試験

QTc 延長試験は実施しなかった。QT 間隔に対する本剤の影響は、各臨床試験で評価した。

(3) 用量反応探索試験

1) 海外第IIa 相試験(MG0002 試験:外国人データ)[5,6]

目 的	・gMG 患者における本剤の臨床的有効性、安全性及び忍容性を評価する ・gMG 患者における本剤の臨床効果を評価し、後続の試験で間欠投与、又はより長期間の投与のいずれかを選択するためのデータを収集する
試験デザイン	第IIa 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 期、連続投与試験 (21 医療機関:ベルギー、チェコ、デンマーク、ドイツ、スペイン、カナダ及び米国)
対 象	中等度から重度の成人 gMG 患者 43 例 (本剤 7mg/kg 群:21 例、プラセボ群:22 例)
主な選択基準	● 18歳以上の男性又は女性 ● スクリーニング時に既往歴及び過去の評価に基づき、MGと診断されている ● 治験責任医師により、現時点の治療として免疫療法[免疫グロブリン静注療法(IVIg)/血漿交換療法(PLEX)]の対象と判断されている ● スクリーニング前に抗AChR抗体又は抗MuSK抗体陽性が確認されている
主な除外基準	● 眼筋型MGのみを有する ● スクリーニング時に ・ 口腔咽頭筋若しくは呼吸筋に影響を及ぼす重度の筋力低下又は筋無力症クリーゼを有する、又はその兆候を有する ・ 血清総IgGが6g/L以下、又は好中球絶対数が1500cells/mm^{3}未満 ● ベースライン時にQMG総スコアが11未満
試験方法	本試験は、最長約 18 週間(スクリーニング期間 1～28 日間、投与期間 6 週間及び観察期間 8 週間)で構成され、投与期間は約 4 週間の投与期間 1(1～28 日)及びその後の約 2 週間の投与期間 2(29～43 日)で構成された。 投与期間 1:本剤 7mg/kg 又はプラセボを 1 週間ごとに合計 3 回皮下投与 投与期間 2:本剤 4 又は 7mg/kg を 1 週間ごとに合計 3 回皮下投与  R:無作為化(1:1)、▼:治験薬投与
主要評価項目	29 日目における QMG 総スコアのベースラインからの変化量(検証的な解析項目)
副次評価項目	29 日目における MGC 総スコア、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量
その他	安全性、PK、PD、免疫学的評価
解析方法	有効性の主要な解析対象集団は FAS とした。FAS は無作為化された被験者のうち、治験薬の投与を受け、ベースライン及び投与期間 1 のベースライン後の QMG の測定値を有するすべての被験者と定義した。安全性の解析は SS を対象とした。SS は無作為化された被験者のうち、治験薬の投与を受けたすべての被験者と定義した。 主要評価項目:29 日目における本剤 7mg/kg のプラセボに対する優越性を検証するため、片側仮説検定を実施した。FAS を対象とした主要評価項目の主解析は、週(カテゴリー効果)、投与群、QMG 総スコアのベースライン値、投与群と週の間の交互作用を含む反復測定混合効果モデル共分散分析(MMRM ANCOVA)を用いて解析した。本モデルは、被験者を変量効果とした無構造の共分散パターンを用いた。29 日目における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値を投与群別に、最

	小二乗平均値の群間差(本剤 7mg/kg 群−プラセボ群)、p 値及び片側 95%CI とともに示した。 副次評価項目:主要評価項目と同様の方法で解析した。

(注) 本剤で承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。
通常、成人にはロザノリキシズマブ(遺伝子組換え)として以下に示す用量を 1 週間間隔で 6 回皮下注射する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。
体重 50kg 未満:280mg、50kg 以上 70kg 未満:420mg、70kg 以上 100kg 未満:560mg、100kg 以上:840mg

■患者背景

43 例が無作為化され、投与期間 1 では 21 例が本剤 7mg/kg 群に、22 例がプラセボ群に割り付けられた。被験者は、投与期間 2 で本剤 4 又は 7mg/kg を投与する群に再度無作為に割り付けられ、その結果、4 つの投与群(プラセボ-本剤 7mg/kg 群 11 例、プラセボ-本剤 4mg/kg 群 11 例、本剤 7mg/kg-7mg/kg 群 10 例、本剤 7mg/kg-4mg/kg 群 10 例)で構成された。

全被験者の平均年齢(SD)は、51.9(15.1)歳(中央値:51.0 歳、範囲:25〜81 歳)であった。被験者のほとんどが女性[27 例(62.8%)]で、白人[39 例(90.7%)]及び非ヒスパニック又は非ラテン系[41 例(95.3%)]であった。平均体重、身長及び体格指数はそれぞれ、87.13kg、167.07cm 及び 31.32kg/m^2 であった。

疾患特性は、本試験に組み入れられた被験者のほとんどで、ベースライン時の MGFA 分類がクラスⅢ[21 例(48.8%)]又はクラスⅡ[19 例(44.2%)]であり、クラスⅣは 3 例(7.0%)であった。約半数の被験者がベースライン時に胸腺摘出の手術歴を有していた[21 例(48.8%)]。投与期間 2 の本剤 7mg/kg-7mg/kg 群では MGFA 分類クラスⅡが 7 例(70.0%)で、プラセボ-本剤 7mg/kg 群[4 例(36.4%)]、プラセボ-本剤 4mg/kg 群[5 例(45.5%)]、本剤 7mg/kg-4mg/kg 群[2 例(20%)]と比較して、重症度が低かった。また、プラセボ-本剤 7mg/kg 群では、ベースライン時に胸腺摘出の手術歴を有する被験者が 4 例(36.4%)、手術歴を有さない被験者が 7 例(63.6%)であった。

■有効性の結果(FAS)

・主要評価項目:29 日目における QMG 総スコアのベースラインからの変化量(検証的な解析項目)

ベースライン時の QMG 総スコアの平均値(SD)は、本剤 7mg/kg 群で 15.97(4.23)、プラセボ群で 15.36(3.63)であった。29 日目における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値(SE)は、本剤 7mg/kg 群で−1.8(0.6)、プラセボ群で−1.2(0.6)であり、QMG 総スコアはプラセボ群と比較して本剤 7mg/kg 群で減少したが、群間差(−0.7)は統計学的に有意ではなかった[p=0.221(95%CI 上限:0.8)、MMRM ANCOVA](検証的な解析結果)。

・副次評価項目:29 日目における MGC 総スコアのベースラインからの変化量

ベースライン時の MGC 総スコアの平均値(SD)は、本剤 7mg/kg 群で 17.5(6.0)、プラセボ群で 13.9(6.0)であった。29 日目における MGC 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値(SE)は、本剤 7mg/kg 群で−3.1(0.9)、プラセボ群で−1.2(0.9)であり、MGC 総スコアはプラセボ群と比較して本剤 7mg/kg 群で減少したが、群間差(−1.8)は統計学的に有意ではなかった[p=0.089(95%CI 上限:0.4)、MMRM ANCOVA]。

・副次評価項目:29 日目における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量

ベースライン時の MG-ADL 総スコアの平均値(SD)は、本剤 7mg/kg 群で 8.19(3.31)、プラセボ群で 6.09(2.64)であった。29 日目における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値(SE)は、本剤 7mg/kg 群で−1.8(0.5)、プラセボ群で−0.4(0.5)であり、MG-ADL 総スコアはプラセボ群と比較して本剤 7mg/kg 群で減少し、群間差(−1.4)は、統計学的に有意であった[p=0.036(95%CI 上限:−0.1)、ANCOVA]。

■免疫学的評価(SS)

・抗薬物抗体

両投与期間を終了した 42 例中 12 例(28.6%)で、治験薬投与後の ADA 陽性が認められた。投与期間 1 のプラセボ群では、治験薬投与後の ADA 陽性は認められなかった。全体として、本剤投与後の ADA 陽性は、主に投与期間 2 で認められた。

■安全性の結果(SS)

・治験薬投与後に発現した有害事象(TEAE)の概要

投与期間 1:TEAE の発現は本剤 7mg/kg 群で 16 例(76.2%)、プラセボ群で 16 例(72.7%)であった。このうち治験薬と関連ありと判断された TEAE はそれぞれ 10 例(47.6%)、5 例(22.7%)であり、主な事象(いずれかの投与群で 2 例以上に発現)は下痢、悪心、頭痛、浮動性めまいであった。重篤な TEAE はプラセボ群でのみ発現した(失神寸前の状態及び重症筋無力症、各 1 例)。治験薬の投与中止に至った TEAE は本剤 7mg/kg 群で 1 例(頭痛)報告された。死亡に至った TEAE は認められなかった。

投与期間 2+観察期間:TEAE の発現はプラセボ-本剤 7mg/kg 群で 7 例(63.6%)、プラセボ-本剤 4mg/kg 群で 9 例(81.8%)、本剤 7mg/kg-7mg/kg 群で 9 例(90.0%)、本剤 7mg/kg-4mg/kg 群で 9 例(90.0%)であった。このうち治験薬と関連ありと判断された TEAE はそれぞれ 3 例(27.3%)、4 例(36.4%)、7 例(70.0%)、7 例(70.0%)であり、主な事象(いずれかの投与群で 2 例以上に発現)は下痢、悪心、頭痛であった。重篤な TEAE はプラセボ-本剤 7mg/kg 群で 3 例(尺骨骨折、頭痛、重症筋無力症)、プラセボ-本剤 4mg/kg 群で 1 例(重症筋無力症)、本剤 7mg/kg-7mg/kg 群で 1 例(重症筋無力症クリーゼ)に発現した。重症筋無力症クリーゼの症例は本事象のために試験を中止したが、転帰は回復であった。こ

のほか治験薬の投与中止に至った TEAE はプラセボ-本剤 7mg/kg 群の 2 例に認められた（いずれも頭痛）。死亡に至った TEAE は認められなかった。

・12 誘導心電図

12 誘導心電図検査の結果（平均値）は、試験期間を通して基準範囲内であり、臨床的に重要なベースラインからの変動は認められなかった。12 誘導心電図検査の結果で、投与期間又は投与群間で治験薬と関連する差は認められなかった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第III相試験(MG0003 試験)[7,8]

目 的	gMG 患者における本剤の臨床的有効性、安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験 (81 医療機関:カナダ、チェコ、デンマーク、フランス、ジョージア、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、ポーランド、ロシア、セルビア、スペイン、台湾及び米国)
対 象	中等度から重度の症状(MGFA 分類のクラス II～IVa)を有し、IVIg 又は PLEX 等による追加治療が検討されている gMG 患者 200 例(日本人患者 13 例を含む) (本剤 7mg/kg 相当群:66 例、10mg/kg 相当群:67 例、プラセボ群:67 例)
主な選択基準	● 18歳以上の男性又は女性 ● スクリーニング時に ・ 既往歴又は過去の検査結果に基づき、gMGと診断されている ・ 抗AChR抗体又は抗MuSK抗体陽性が既に確認されている ・ MGFA分類のクラスII～IVaに該当する ・ 体重が35kg以上 ● スクリーニング時及びベースライン時の両時点で、MG-ADL総スコアが3以上(眼症状以外の項目で3以上)かつQMG総スコアが11以上
主な除外基準	● スクリーニング時又はベースライン時に、口腔咽頭筋若しくは呼吸筋に影響を及ぼす重度の筋力低下(MG-ADLスケールのGrade 3)又は重症筋無力症クリーゼ若しくは切迫クリーゼを有する ● 血清中総IgG濃度が5.5g/L以下 ● 好中球絶対数が1500cells/mm^{3}未満
試験方法	本試験は、最長 18 週間(スクリーニング期間最長 4 週間、治療期間 6 週間及び観察期間 8 週間)で構成された。対象を抗 MuSK 抗体陽性又は抗 AChR 抗体陽性別に層別化し、本剤 2 用量(下表に示す体重カテゴリ別の固定用量で 7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当)とプラセボ群に 1:1:1 の比で無作為に割り付け、1 週間ごとに合計 6 回皮下投与した。

体重	本剤の投与量(mg)	
	本剤 7mg/kg 相当群	本剤 10mg/kg 相当群
＜50kg	280	420
≧50kg～＜70kg	420	560
≧70kg～＜100kg	560	840
≧100kg	840	1120

R:無作為化(1:1:1)、▼:治験薬投与

本試験は 2 つのステージから成り、ステージ 1 終了時に中間解析を実施し(主要評

	価項目が評価可能な 92 例の適格被験者)、無益性による早期試験中止、又は試験を継続する場合、ステージ 2 の予定症例数を増加できることとした。8 週間の観察期間を完了した、又は観察期間中にレスキュー治療を受け、試験を中止した被験者は、長期継続投与試験(MG0004 試験又は MG0007 試験)に移行できることとした。
主要評価項目	43 日目における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量(検証的な解析項目)
副次評価項目	・ 以下の項目の43日目におけるベースラインからの変化量 MGC総スコア、QMG総スコア、MG症状患者報告アウトカム(PRO)による「筋力低下疲労」スコア、MG症状PROによる「身体疲労」スコア、MG症状PROによる「球筋力低下」スコア ・ 43日目におけるMG-ADLレスポンダーの割合
その他の評価項目(有効性)	・ 治療期間及び観察期間の各評価時点のMG-ADL、MGC及びQMGレスポンダーの割合 ・ 治療期間及び観察期間の各評価時点のMG-ADL、MGC及びQMG総スコア(眼症状を含む全項目、及び眼症状を除く全項目)、並びにMG症状PROによる「筋力低下疲労」、「身体疲労」、「球筋力低下」、「呼吸筋力低下」及び「眼筋力低下」スコアのベースラインからの変化量 など
その他	安全性、PK、PD、免疫学的評価
解析方法	特に指定がない限り、すべての有効性解析は RS を対象に実施した。RS は無作為化されたすべての被験者と定義した。安全性解析は SS を対象に実施した。SS は無作為化された被験者のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者と定義した。 主要評価項目:投与群、ベースラインの MG-ADL 総スコア、地域、層別因子[抗 AChR(+/−)又は抗 MuSK(+/−)]、評価時期と投与群との交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、ステージごとの反復測定混合効果モデル(MMRM)を用いた共分散分析により解析した。各投与群(各ステージ)の t 検定統計量から未調整の p 値を算出し、これらの p 値を用いて統合検定を実施した。試験終了時に 2 用量が存在することによる多重性は、Bonferroni 法で処理した(この検定の棄却限界値は、標準正規分布の上位 1.25 パーセンタイル)。レスキュー治療実施の中間事象が発生した被験者では、仮想及び治療方針ストラテジーを用いた RS に基づき、中間事象発生時は、当該ストラテジーにより中間事象に対応したデータ補填を行った。43 日目の前に治験薬投与後に発現した有害事象(TEAE)又は COVID-19 若しくは COVID-19 関連以外の事象による投与中止又は試験中止の中間事象が発生した被験者のデータは使用した。MG-ADL 総スコアの欠測は、「ランダムな欠測」の仮定に基づいて対応した。 副次評価項目:主要評価項目と同様の方法で解析した。評価項目の多重性に関する全体の有意水準を保持するため、順次階層的検定手順を適用した。主要評価項目が統計学的に有意であった場合、上記「副次評価項目」(43 日目におけるベースラインからの変化量)に記載している項目の順で評価した。 部分集団解析:主要評価項目及び一連の副次評価項目を年齢、性別、地域(カナダ、チェコ、デンマーク、フランス、ジョージア、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、ポーランド、ロシア、セルビア、スペイン、台湾及び米国)及び MG 特異的自己抗体(ベースライン及び過去の記録に基づく抗 AChR 抗体又は抗 MuSK 抗体)別の部分集団で評価した。

(注) 本剤で承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。
通常、成人にはロザノリキシズマブ(遺伝子組換え)として以下に示す用量を 1 週間間隔で 6 回皮下注射する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。
体重 50kg 未満:280mg、50kg 以上 70kg 未満:420mg、70kg 以上 100kg 未満:560mg、100kg 以上:840mg

■患者背景

全体集団

	プラセボ群 (n=67)	本剤 7mg/kg 相当群 (n=66)	本剤 10mg/kg 相当群 (n=67)	全体 (n=200)
年齢(歳)				
平均値(SD)	50.4(17.7)	53.2(14.7)	51.9(16.5)	51.8(16.3)
中央値(最小値、最大値)	51.0(18、85)	52.0(22、89)	54.0(19、81)	52.0(18、89)
年齢区分、n(%)				
18～＜65 歳	51(76.1)	49(74.2)	51(76.1)	151(75.5)
65～＜85 歳	15(22.4)	16(24.2)	16(23.9)	47(23.5)
≧85 歳	1(1.5)	1(1.5)	0	2(1.0)
年齢区分、n(%)				
≦18 歳	1(1.5)	0	0	1(0.5)
19～＜65 歳	50(74.6)	49(74.2)	51(76.1)	150(75.0)
≧65 歳	16(23.9)	17(25.8)	16(23.9)	49(24.5)
性別、n(%)				
男性	20(29.9)	27(40.9)	32(47.8)	79(39.5)
女性	47(70.1)	39(59.1)	35(52.2)	121(60.5)
体重(kg)				
平均値(SD)	80.80(22.57)	79.56(25.52)	83.06(23.73)	81.15(23.88)
中央値(最小値、最大値)	80.00(39.7、150.5)	78.00(37.7、154.2)	76.60(46.9、155.6)	78.00(37.7、155.6)
身長(cm)				
平均値(SD)	168.98(9.86)	169.00(9.98)	171.07(9.70)	169.69(9.85)
中央値(最小値、最大値)	168.00 (149.0、193.0)	170.00 (148.9、193.0)	170.00 (155.0、198.1)	169.75 (148.9、198.1)
BMI(kg/m^2)				
平均値(SD)	28.03(6.19)	27.38(6.86)	28.07(6.28)	27.83(6.42)
中央値(最小値、最大値)	28.12(13.7、41.7)	26.43(14.2、47.6)	26.98(15.3、45.5)	27.16(13.7、47.6)
体重区分(kg)、n(%)				
＜50	4(6.0)	7(10.6)	1(1.5)	12(6.0)
50～＜70	16(23.9)	19(28.8)	26(38.8)	61(30.5)
70～＜100	35(52.2)	26(39.4)	22(32.8)	83(41.5)
≧100	12(17.9)	14(21.2)	18(26.9)	44(22.0)
人種、n(%)※				
アジア人	5(7.5)	9(13.6)	7(10.4)	21(10.5)
黒色人種	1(1.5)	0	4(6.0)	5(2.5)
ハワイ先住民又は他の 太平洋諸島の島民	1(1.5)	0	0	1(0.5)
白人	46(68.7)	41(62.1)	49(73.1)	136(68.0)
不明	14(20.9)	16(24.2)	7(10.4)	37(18.5)
民族、n(%)※				
ヒスパニック系又はラテン系	5(7.5)	5(7.6)	3(4.5)	13(6.5)
非ヒスパニック系又は 非ラテン系	48(71.6)	47(71.2)	58(86.6)	153(76.5)
不明	14(20.9)	14(21.2)	6(9.0)	34(17.0)
地域、n(%)				

北米	21(31.3)	21(31.8)	18(26.9)	60(30.0)
欧州	41(61.2)	36(54.5)	43(64.2)	120(60.0)
アジア(日本を除く)	1(1.5)	4(6.1)	2(3.0)	7(3.5)
日本	4(6.0)	5(7.6)	4(6.0)	13(6.5)
ベースライン時の MGFA 分類、n(%)				
クラスIIa	11(16.4)	13(19.7)	13(19.4)	37(18.5)
クラスIIb	12(17.9)	16(24.2)	13(19.4)	41(20.5)
クラスIIIa	28(41.8)	21(31.8)	26(38.8)	75(37.5)
クラスIIIb	13(19.4)	13(19.7)	13(19.4)	39(19.5)
クラスIVa	2(3.0)	3(4.5)	2(3.0)	7(3.5)
クラスIVb	1(1.5)	0	0	1(0.5)
胸腺摘出の手術歴、n(%)				
あり	31(46.3)	32(48.5)	20(29.9)	83(41.5)
なし	36(53.7)	34(51.5)	47(70.1)	117(58.5)
MG-ADL 総スコア				
平均値(SD)	8.4(3.4)	8.4(3.8)	8.1(2.9)	8.3(3.4)
中央値(最小値、最大値)	8.0(3、16)	8.0(3、18)	8.0(3、16)	8.0(3、18)
MG-ADL 総スコア区分、n(%)				
≧5	57(85.1)	55(83.3)	61(91.0)	173(86.5)
＜5	10(14.9)	11(16.7)	6(9.0)	27(13.5)
QMG 総スコア				
平均値(SD)	15.8(3.5)	15.4(3.7)	15.6(3.7)	15.6(3.6)
中央値(最小値、最大値)	15.0(11、23)	15.0(9、27)	15.0(11、27)	15.0(9、27)
筋無力症クリーゼの既往、n(%)				
あり	23(34.3)	19(28.8)	17(25.4)	59(29.5)
なし	44(65.7)	46(69.7)	49(73.1)	139(69.5)
不明	0	1(1.5)	1(1.5)	2(1.0)
罹病期間(年)				
平均値(SD)	9.418(9.348)	6.877(6.799)	9.561(9.895)	8.627(8.836)
中央値(最小値、最大値)	6.790(0.14、48.94)	5.280(0.14、33.09)	5.703(0.25、46.44)	5.799(0.14、48.94)
初回 MG 診断時の年齢(歳)				
平均値(SD)	41.4(19.1)	46.6(16.0)	42.6(19.1)	43.5(18.2)
中央値(最小値、最大値)	38.0(12、79)	46.0(13、83)	40.0(11、76)	44.0(11、83)
過去の自己抗体の状態、n(%)				
AChR＋	59(88.1)	60(90.9)	60(89.6)	179(89.5)
MuSK＋	8(11.9)	5(7.6)	8(11.9)	21(10.5)
ベースライン時の自己抗体の状態、n(%)				
AChR＋	53(79.1)	56(84.8)	56(83.6)	165(82.5)
MuSK＋	8(11.9)	4(6.1)	4(6.0)	16(8.0)
総 IgG 濃度(g/L)				
平均値(SD)	10.20(2.61)	10.16(3.18)	9.67(2.61)	10.01(2.81)
中央値(最小値、最大値)	10.36(5.9、16.5)	9.67(5.3、21.3)	9.27(5.9、17.0)	9.56(5.3、21.3)

※フランス及びカナダでは人種及び民族についてのデータ収集が禁止されている。

日本人集団

本試験の全体集団 200 例のうち、13 例が日本人集団（本剤 7mg/kg 相当群 5 例、10mg/kg 相当群 4 例及びプラセボ群 4 例）であった。

日本人集団はプラセボ群の全例が女性であった。体重の中央値は、全体集団が 78.00kg であったのに対し、日本人集団は 52.90kg であり、日本人集団の各群では、本剤 7mg/kg 相当群が 47.50kg、10mg/kg 相当群が 61.95kg、プラセボ群が 52.35kg であった。

疾患特性は、ベースライン時の MGFA 分類でクラスIVa 又はIVb の被験者、及び MG-ADL 総スコアが 5 未満の被験者はいなかった。また、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は、本剤 7mg/kg 相当群が 3 例（60.0%）、プラセボ群が 3 例（75.0%）であったが、本剤 10mg/kg 相当群では 1 例（25.0%）であった。

	プラセボ群 （n＝4）	本剤 7mg/kg 相当群 （n＝5）	本剤 10mg/kg 相当群 （n＝4）	全体 （n＝13）
年齢（歳）				
平均値（SD）	55.0（13.1）	54.8（10.8）	48.3（7.5）	52.8（10.3）
中央値（最小値、最大値）	53.0（42、72）	51.0（44、71）	47.0（41、58）	50.0（41、72）
年齢区分、n（%）				
18～＜65 歳	3（75.0）	4（80.0）	4（100）	11（84.6）
65～＜85 歳	1（25.0）	1（20.0）	0	2（15.4）
年齢区分、n（%）				
19～＜65 歳	3（75.0）	4（80.0）	4（100）	11（84.6）
≧65 歳	1（25.0）	1（20.0）	0	2（15.4）
性別、n（%）				
男性	0	2（40.0）	1（25.0）	3（23.1）
女性	4（100）	3（60.0）	3（75.0）	10（76.9）
体重（kg）				
平均値（SD）	57.75（17.75）	55.92（17.88）	69.15（22.56）	60.55（18.68）
中央値（最小値、最大値）	52.35（42.8、83.5）	47.50（40.1、78.0）	61.95（51.0、101.7）	52.90（40.1, 101.7）
身長（cm）				
平均値（SD）	159.85（3.68）	159.32（11.94）	161.30（5.53）	160.09（7.70）
中央値（最小値、最大値）	160.60 （155.2、163.0）	152.50 （148.9、176.3）	160.35 （156.7、167.8）	158.60 （148.9、176.3）
BMI（kg/m^2）				
平均値（SD）	22.45（6.13）	21.53（3.79）	26.32（7.08）	23.29（5.60）
中央値（最小値、最大値）	20.31（17.8、31.4）	20.70（17.2、25.8）	24.20（20.8、36.1）	21.03（17.2、36.1）
体重区分（kg）、n（%）				
＜50	1（25.0）	3（60.0）	0	4（30.8）
50～＜70	2（50.0）	0	3（75.0）	5（38.5）
70～＜100	1（25.0）	2（40.0）	0	3（23.1）
≧100	0	0	1（25.0）	1（7.7）
ベースライン時の MGFA 分類、n（%）				
クラスIIa	1（25.0）	3（60.0）	1（25.0）	5（38.5）
クラスIIb	2（50.0）	0	1（25.0）	3（23.1）
クラスIIIa	1（25.0）	2（40.0）	0	3（23.1）

クラスIIIb	0	0	2(50.0)	2(15.4)
胸腺摘出の手術歴、n(%)				
あり	3(75.0)	3(60.0)	1(25.0)	7(53.8)
なし	1(25.0)	2(40.0)	3(75.0)	6(46.2)
MG-ADL 総スコア				
平均値(SD)	9.8(1.7)	8.8(3.2)	10.3(2.2)	9.5(2.4)
中央値(最小値、最大値)	9.5(8、12)	8.0(5、13)	10.0(8、13)	9.0(5、13)
MG-ADL 総スコア区分、n(%)				
≧5	4(100)	5(100)	4(100)	13(100)
QMG 総スコア				
平均値(SD)	12.5(1.9)	17.0(3.1)	14.5(2.4)	14.8(3.1)
中央値(最小値、最大値)	12.0(11、15)	17.0(12、20)	14.5(12、17)	15.0(11、20)
筋無力症クリーゼの既往、n(%)				
あり	0	0	1(25.0)	1(7.7)
なし	4(100)	5(100)	3(75.0)	12(92.3)
罹病期間(年)				
平均値(SD)	8.082(3.056)	10.064(7.925)	12.608(15.910)	10.237(9.486)
中央値(最小値、最大値)	8.608(3.95、11.16)	7.326(1.66、21.21)	6.923(0.95、35.64)	7.945(0.95、35.64)
初回 MG 診断時の年齢(歳)				
平均値(SD)	47.8(15.7)	45.0(2.5)	36.0(9.7)	43.1(10.6)
中央値(最小値、最大値)	44.0(34、69)	44.0(43、49)	39.0(22、44)	43.0(22、69)
過去の自己抗体の状態、n(%)				
AChR＋	4(100)	4(80.0)	2(50.0)	10(76.9)
MuSK＋	0	1(20.0)	2(50.0)	3(23.1)
ベースライン時の自己抗体の状態、n(%)				
AChR＋	4(100)	4(80.0)	2(50.0)	10(76.9)
MuSK＋	0	1(20.0)	2(50.0)	3(23.1)
総 IgG 濃度(g/L)				
平均値(SD)	9.28(2.02)	10.61(1.50)	9.09(0.79)	9.73(1.57)
中央値(最小値、最大値)	9.65(6.6、11.2)	10.24(9.4、13.1)	8.99(8.3、10.1)	9.47(6.6、13.1)

■有効性の結果(RS)

①主要評価項目:43 日目における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量

(検証的な解析項目)

全体集団

43 日目における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量を表に、同スコアのベースラインからの変化量の推移を図に示した。

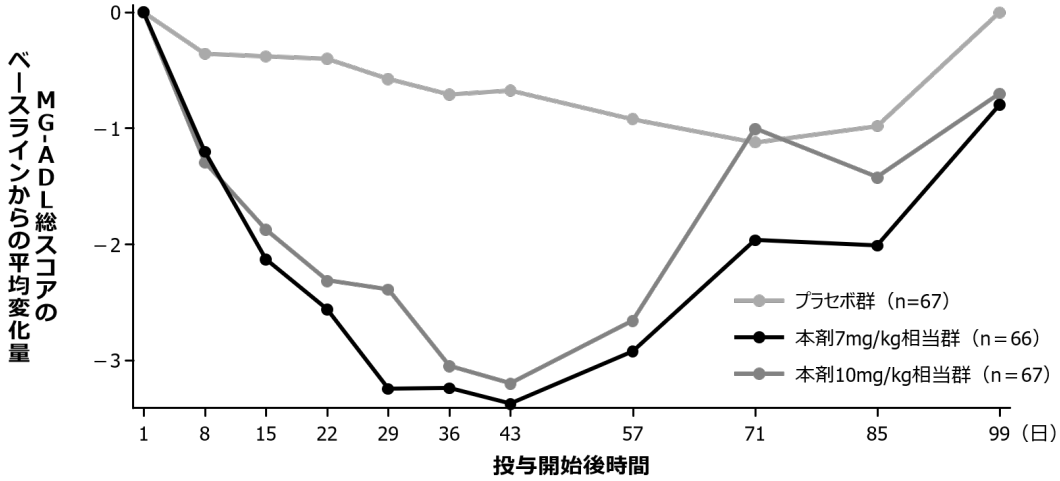
43 日目における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量[最小二乗平均値(SE)]は、本剤 7mg/kg 相当群で−3.370(0.486)、10mg/kg 相当群で−3.403(0.494)、プラセボ群で−0.784(0.488)であった。本剤群とプラセボ群との群間差[95%CI]は本剤 7mg/kg 相当群で−2.586[−4.091～−1.249](p<0.001)、10mg/kg 相当群で−2.619[−3.994～−1.163](p<0.001)であり、統計学的に有意な差が認められた(検証的な解析結果)。

43 日目における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（検証的な解析結果）

	プラセボ群 （n＝67）	本剤 7mg/kg 相当群 （n＝66）	本剤 10mg/kg 相当群 （n＝67）
最小二乗平均値（SE）	−0.784（0.488）	−3.370（0.486）	−3.403（0.494）
プラセボ群との差［95%CI］	−	−2.586 ［−4.091～−1.249］	−2.619 ［−3.994～−1.163］
p 値	−	<0.001	<0.001

投与群、ベースラインの MG-ADL 総スコア、地域、層別因子［抗 AChR（+/−）又は抗 MuSK（+/−）］、評価時期と投与群との交互作用を固定効果、被験者を変量効果とする、ステージごとの MMRM を用いた共分散分析

MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移（その他の評価項目）



日本人集団

日本人集団の 43 日目における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均値（SE）］は、本剤 7mg/kg 相当群で−1.251（1.049）、10mg/kg 相当群で−1.547（1.113）、プラセボ群で−2.586（1.277）であった。これらのデータは、投与群ごとの被験者数が 5 例以下であり、データのばらつきが大きかった。

②副次評価項目：43 日目における MGC 総スコアのベースラインからの変化量

全体集団

43 日目における MGC 総スコアのベースラインからの変化量を表に、同スコアのベースラインからの変化量の推移を図に示した。

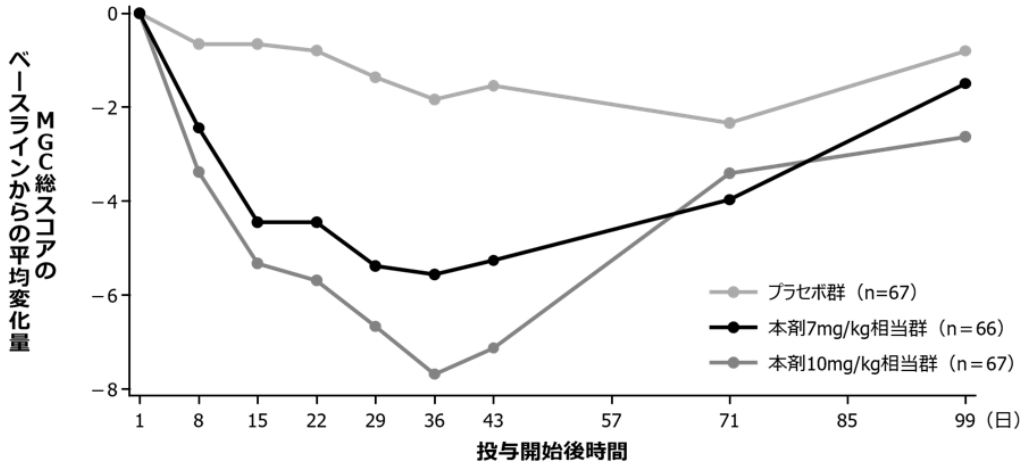
43 日目における MGC 総スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均値（SE）］は、本剤 7mg/kg 相当群で−5.930（0.916）、10mg/kg 相当群で−7.554（0.934）、プラセボ群で−2.029（0.917）であった。本剤群とプラセボ群との群間差［95%CI］は本剤 7mg/kg 相当群で−3.901［−6.634～−1.245］（p<0.001）、10mg/kg 相当群で−5.525［−8.303～−2.968］（p<0.001）であり、統計学的に有意な差が認められた。

43 日目における MGC 総スコアのベースラインからの変化量

	プラセボ群 （n＝67）	本剤 7mg/kg 相当群 （n＝66）	本剤 10mg/kg 相当群 （n＝67）
最小二乗平均値（SE）	−2.029（0.917）	−5.930（0.916）	−7.554（0.934）
プラセボ群との差［95%CI］	－	−3.901 ［−6.634～−1.245］	−5.525 ［−8.303～−2.968］
p 値	－	<0.001	<0.001

投与群、ベースラインの MGC 総スコア、地域、層別因子［抗 AChR（+/−）又は抗 MuSK（+/−）］、評価時期と投与群との交互作用を固定効果、被験者を変量効果とする、ステージごとの MMRM を用いた共分散分析

MGC 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移（その他の評価項目）



日本人集団

日本人集団の 43 日目における MGC 総スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均値（SE）］は、本剤 7mg/kg 相当群で−2.832（1.932）、10mg/kg 相当群で−3.897（2.091）、プラセボ群で−4.789（2.317）であった。これらのデータは、投与群ごとの被験者数が 5 例以下であり、データのばらつきが大きかった。

③副次評価項目：43 日目における QMG 総スコアのベースラインからの変化量

全体集団

43 日目における QMG 総スコアのベースラインからの変化量を表に、同スコアのベースラインからの変化量の推移を図に示した。

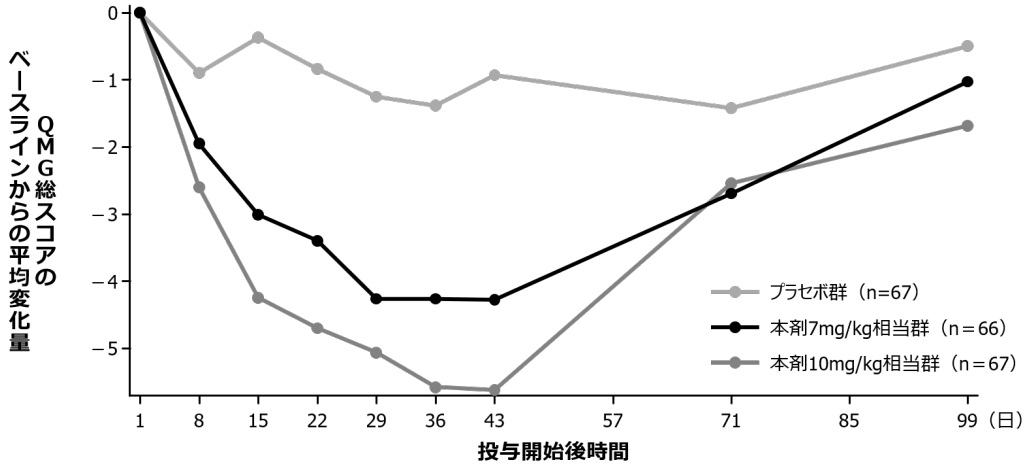
43 日目における QMG 総スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均値（SE）］は、本剤 7mg/kg 相当群で−5.398（0.679）、10mg/kg 相当群で−6.672（0.692）、プラセボ群で−1.915（0.682）であった。本剤群とプラセボ群との群間差［95%CI］は本剤 7mg/kg 相当群で−3.483［−5.614～−1.584］（p<0.001）、10mg/kg 相当群で−4.756［−6.821～−2.859］（p<0.001）であり、統計学的に有意な差が認められた。

43 日目における QMG 総スコアのベースラインからの変化量

	プラセボ群（n＝67）	本剤 7mg/kg 相当群（n＝66）	本剤 10mg/kg 相当群（n＝67）
最小二乗平均値（SE）	−1.915（0.682）	−5.398（0.679）	−6.672（0.692）
プラセボ群との差［95%CI］	−	−3.483［−5.614～−1.584］	−4.756［−6.821～−2.859］
p 値	−	<0.001	<0.001

投与群、ベースラインの QMG 総スコア、地域、層別因子［抗 AChR（+/−）又は抗 MuSK（+/−）］、評価時期と投与群との交互作用を固定効果、被験者を変量効果とする、ステージごとの MMRM を用いた共分散分析

QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移（その他の評価項目）



日本人集団

日本人集団の 43 日目における QMG 総スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均値（SE）］は、本剤 7mg/kg 相当群で−3.375（1.356）、10mg/kg 相当群で−2.904（1.564）、プラセボ群で−1.983（1.758）であった。投与群ごとの被験者数は 5 例以下であった。

④副次評価項目:43 日目における MG 症状 PRO のベースラインからの変化量

全体集団

43 日目における 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変化量を表に、同スコアのベースラインからの変化量の推移を図に示した。

筋力低下疲労:43 日目におけるベースラインからの変化量[最小二乗平均値(SE)]は、本剤 7mg/kg 相当群で−23.029(3.034)、10mg/kg 相当群で−25.751(3.095)、プラセボ群で−10.588(3.034)であった。本剤群とプラセボ群との群間差[95%CI]は本剤 7mg/kg 相当群で−12.441[−21.804〜−4.089](p<0.001)、10mg/kg 相当群で−15.163[−23.596〜−6.450](p<0.001)であり、統計学的に有意であった。

身体疲労:43 日目におけるベースラインからの変化量[最小二乗平均値(SE)]は、本剤 7mg/kg 相当群で−19.287(3.046)、10mg/kg 相当群で−25.459(3.107)、プラセボ群で−10.637(3.051)であった。本剤群とプラセボ群との群間差[95%CI]は本剤 7mg/kg 相当群で−8.650[−18.058〜−0.134](p=0.012)、10mg/kg 相当群で−14.822[−23.759〜−5.936](p<0.001)であり、統計学的に有意であった。

球筋力低下:43 日目におけるベースラインからの変化量[最小二乗平均値(SE)]は、本剤 7mg/kg 相当群で−14.839(2.406)、10mg/kg 相当群で−14.224(2.464)、プラセボ群で−3.519(2.397)であった。本剤群とプラセボ群との群間差[95%CI]は本剤 7mg/kg 相当群で−11.320[−18.958〜−4.998](p<0.001)、10mg/kg 相当群で−10.705[−17.787〜−3.998](p<0.001)であり、統計学的に有意であった。

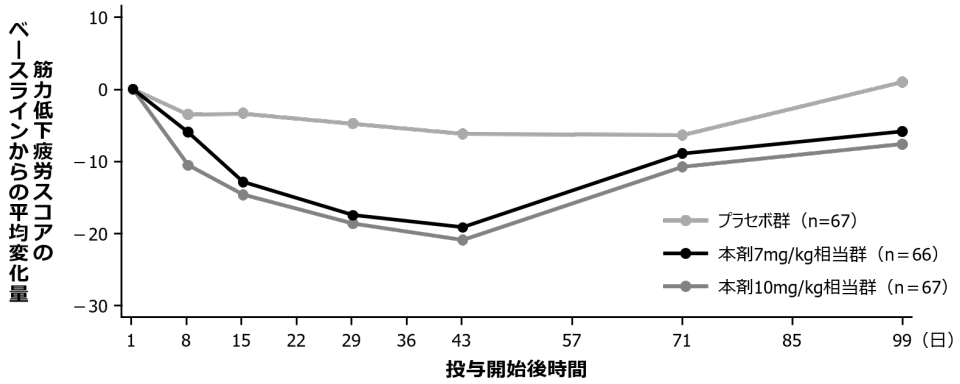
43 日目における MG 症状 PRO 各スコアのベースラインからの変化量

	プラセボ群 (n=67)	本剤 7mg/kg 相当群 (n=66)	本剤 10mg/kg 相当群 (n=67)
筋力低下疲労スコア			
最小二乗平均値(SE)	−10.588(3.034)	−23.029(3.034)	−25.751(3.095)
プラセボ群との差[95%CI]	−	−12.441 [−21.804〜−4.089]	−15.163 [−23.596〜−6.450]
p 値	−	<0.001	<0.001
身体疲労スコア			
最小二乗平均値(SE)	−10.637(3.051)	−19.287(3.046)	−25.459(3.107)
プラセボ群との差[95%CI]	−	−8.650 [−18.058〜−0.134]	−14.822 [−23.759〜−5.936]
p 値	−	0.012	<0.001
球筋力低下スコア			
最小二乗平均値(SE)	−3.519(2.397)	−14.839(2.406)	−14.224(2.464)
プラセボ群との差[95%CI]	−	−11.320 [−18.958〜−4.998]	−10.705 [−17.787〜−3.998]
p 値	−	<0.001	<0.001

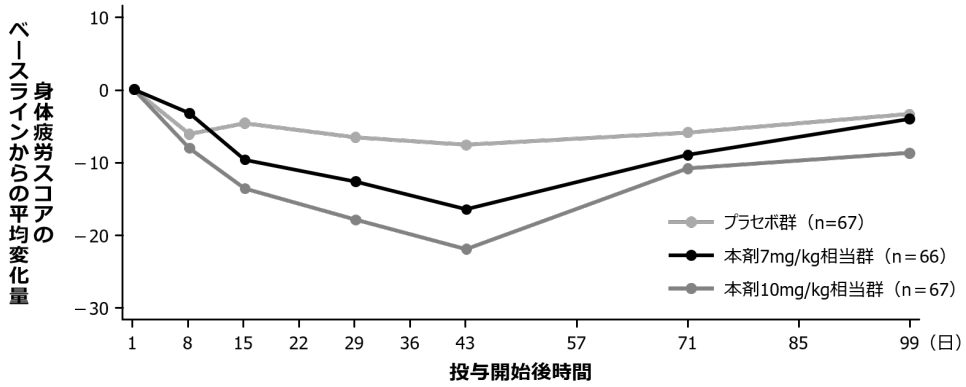
投与群、ベースラインのスコア、地域、層別因子[抗 AChR(+/−)又は抗 MuSK(+/−)]、評価時期と投与群と交互作用を固定効果、被験者を変量効果とする、ステージごとの MMRM を用いた共分散分析

MG 症状 PRO 各スコアのベースラインからの平均変化量の推移（その他の評価項目）

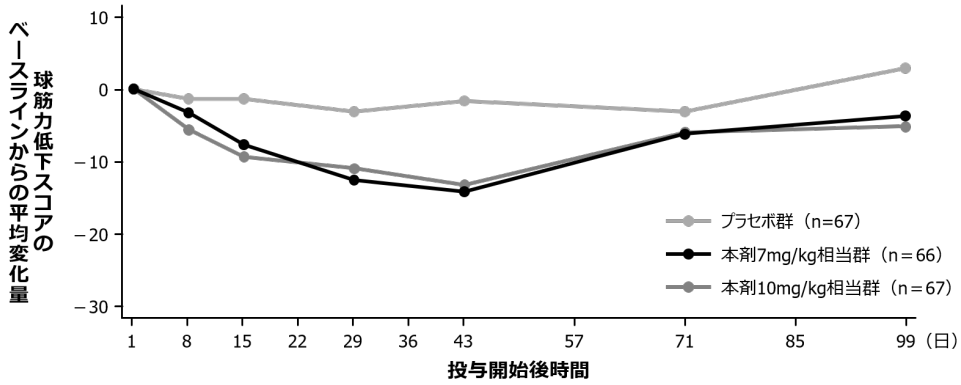
・筋力低下疲労スコア



・身体疲労スコア



・球筋力低下スコア



日本人集団

日本人集団の 43 日目における MG 症状 PRO スコアのベースラインからの変化量[最小二乗平均値(測定値の平均値)]は、以下のとおりであった(いずれも投与群ごとの被験者数は 5 例以下)。

筋力低下疲労:本剤 7mg/kg 相当群で−22.298(−22.22)、10mg/kg 相当群で−17.217(−24.07)、プラセボ群で−18.320(−7.64)

身体疲労:本剤 7mg/kg 相当群で−19.231(−18.00)、10mg/kg 相当群で−13.711(−11.67)、プラセボ群で−12.357(−5.83)

球筋力低下:本剤 7mg/kg 相当群で−16.810(−24.00)、10mg/kg 相当群で−7.108(−12.22)、プラセボ群で−10.899(−5.83)

⑤副次評価項目:43 日目における MG-ADL レスポンダーの割合

全体集団

43 日目における MG-ADL レスポンダーの割合(ベースラインから 2.0 点以上の減少)は、本剤 7mg/kg 相当群で 68.2%、10mg/kg 相当群で 61.2%、プラセボ群で 28.4%であった。

日本人集団

日本人集団の 43 日目における MG-ADL レスポンダーの割合は、本剤 7mg/kg 相当群で 60.0%(3/5 例)、10mg/kg 相当群で 50.0%(2/4 例)、プラセボ群で 50.0%(2/4 例)であった。

⑥その他の評価項目:MG-ADL、MGC 及び QMG レスポンダー※の割合

全体集団

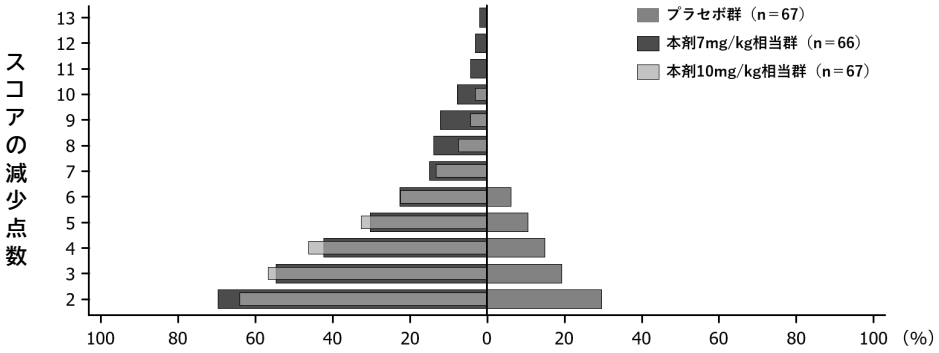
43 日目における MG-ADL レスポンダーの割合(測定値)は、本剤 7mg/kg 相当群で 71.9%、10mg/kg 相当群で 69.4%、プラセボ群で 31.3%であった。43 日目における MGC レスポンダーの割合(測定値)は、本剤 7mg/kg 相当群で 60.9%、10mg/kg 相当群で 74.2%、プラセボ群で 40.6%であった。43 日目における QMG レスポンダーの割合(測定値)は、本剤 7mg/kg 相当群で 54.7%、10mg/kg 相当群で 72.6%、プラセボ群で 39.1%であった。

43 日目における MG-ADL、MGC 及び QMG 総スコアの各スコア減少点数別のレスポンダーの割合を図に示した。

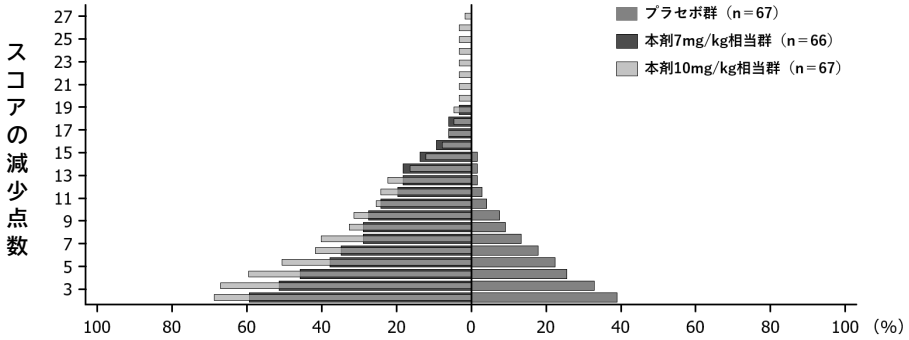
※MGC レスポンダー/QMG レスポンダー:いずれもベースラインから 3.0 点以上の減少

43 日目における MG-ADL、MGC 及び QMG 総スコアの各スコア減少点数別のレスポンダーの割合

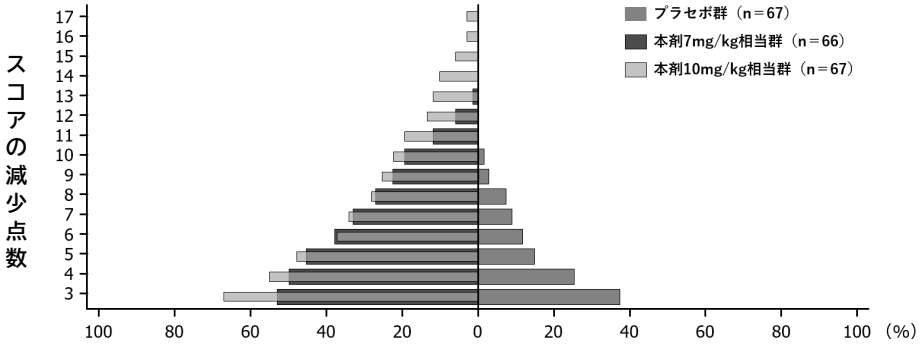
・MG-ADL 総スコア



・MGC 総スコア



・QMG 総スコア



日本人集団

日本人集団の 43 日目における MG-ADL、MGC 及び QMG レスポンダーの割合（測定値）は以下のとおりであり、全体集団と同程度であった。

MG-ADL レスポンダー：本剤 7mg/kg 相当群で 60.0%（3/5 例）、10mg/kg 相当群で 66.7%（2/3 例）、プラセボ群で 50.0%（2/4 例）

MGC レスポンダー：本剤 7mg/kg 相当群で 60.0%（3/5 例）、10mg/kg 相当群で 66.7%（2/3 例）、プラセボ群で 75.0%（3/4 例）

QMG レスポンダー：本剤 7mg/kg 相当群で 40.0%（2/5 例）、10mg/kg 相当群で 66.7%（2/3 例）、プラセボ群で 25.0%（1/4 例）

⑦部分集団解析（事後解析）：抗 **MuSK** 抗体陽性患者におけるレスポンダーの割合

患者数が少ない部分集団である抗 MuSK 抗体陽性患者について、より多くの情報を提供するため、事後解析を実施した。評価可能な抗 MuSK 抗体陽性患者 19 例のうち本剤が投与された 12 例は、治療期間終了時（投与開始から 43 日目）に全例が MG-ADL 及び MGC レスポンダーであり、1 例を除き QMG レスポンダーであった。

抗 **MuSK** 抗体陽性患者におけるレスポンダーの割合

	プラセボ群 （n＝7）	本剤 7mg/kg 相当群 （n＝5）	本剤 10mg/kg 相当群 （n＝7）
MG-ADL レスポンダー	1（14.3）	5（100）	7（100）
MGC レスポンダー	0（0）	5（100）	7（100）
QMG レスポンダー	2（28.6）	5（100）	6（85.7）

レスポンダー例数（%）

■免疫学的評価（**SS**）

・抗薬物抗体

全体集団

99 日目（試験終了時）までに本剤を投与された 129 例中 48 例（37.2%）にロザノリキシズマブ誘発性の ADA が発現した。治験薬投与後に認められた ADA 陽性被験者の約半数（26/129 例、20.2%）が NAb 陽性であった。ベースライン時に ADA 陽性で、治験薬投与後に ADA が増加した被験者はいなかった。

日本人集団

治験薬投与後の ADA 陽性被験者は、本剤を投与された 9 例中 3 例（33.3%）であり、NAb はすべて陰性であった。日本人集団で発現した ADA は、全体集団の結果と同様に総 IgG 濃度及び本剤の MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量に明らかな影響を及ぼさなかった。

■安全性の結果(SS)

・TEAE の概要

全体集団

TEAE の概要

	プラセボ群 (n=67)	本剤 7mg/kg 相当群 (n=64)	本剤 10mg/kg 相当群 (n=69)
TEAE	45(67.2)	52(81.3)	57(82.6)
治験薬と関連ありと判断された TEAE	22(32.8)	32(50.0)	39(56.5)
重篤な TEAE	6(9.0)	5(7.8)	7(10.1)
治験薬の投与中止に至った TEAE	2(3.0)	2(3.1)	4(5.8)
死亡に至った TEAE	0	0	0

発現例数(%)

TEAE の発現率は、本剤 7mg/kg 相当群で 81.3%(52/64 例)、10mg/kg 相当群で 82.6%(57/69 例)、プラセボ群で 67.2%(45/67 例)であった。

治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現率は、本剤 7mg/kg 相当群で 50.0%(32/64 例)、10mg/kg 相当群で 56.5%(39/69 例)、プラセボ群で 32.8%(22/67 例)であった。主な事象(いずれかの投与群で 5 例以上に発現)は、頭痛[本剤 7mg/kg 相当群 21 例(32.8%)、10mg/kg 相当群 22 例(31.9%)、プラセボ群 12 例(17.9%)、以下同順]、下痢[12 例(18.8%)、7 例(10.1%)、6 例(9.0%)]、悪心[3 例(4.7%)、7 例(10.1%)、4 例(6.0%)]、発熱[5 例(7.8%)、9 例(13.0%)、0 例]であった。

重篤な TEAE の発現率は、本剤 7mg/kg 相当群で 7.8%(5 例 7 件:関節痛が 2 件、胃炎、嘔吐、重症筋無力症、痙攣発作、子宮頚部上皮異形成が各 1 件)、10mg/kg 相当群で 10.1%(7 例 8 件:重症筋無力症が 2 件、胸痛、遠隔転移を伴う扁平上皮癌、頭痛、医療機器位置異常、腎結石症、急性呼吸不全が各 1 件)、プラセボ群で 9.0%(6 例 6 件:重症筋無力症クリーゼが 2 件、COVID-19 肺炎、胸椎骨折、筋力低下、重症筋無力症が各 1 件)であった。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、本剤 7mg/kg 相当群で 3.1%(2 例 2 件:関節痛、頭痛が各 1 件)、10mg/kg 相当群で 5.8%(4 例 7 件:下痢、上腹部痛、嘔吐、口腔ヘルペス、遠隔転移を伴う扁平上皮癌、そう痒症、深部静脈血栓症が各 1 件)、プラセボ群で 3.0%(2 例 2 件:重症筋無力症、重症筋無力症クリーゼが各 1 件)であった。

死亡に至った TEAE は報告されなかった。

日本人集団

日本人集団での TEAE の発現率は、本剤 7mg/kg 相当群で 100%(5/5 例)、10mg/kg 相当群で 100%(4/4 例)、プラセボ群で 50.0%(2/4 例)であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE は、本剤 7mg/kg 相当群で 60.0%(3/5 例)、10mg/kg 相当群で 50.0%(2/4 例)、プラセボ群で 25.0%(1/4 例)で、いずれかの投与群で 2 例以上に発現した事象は、本剤 7mg/kg 相

当群の下痢［2 例（40.0%）］のみであった。治験薬の投与中止に至った TEAE は、本剤 10mg/kg 相当群の 1 例（上腹部痛及び嘔吐）のみに認められた。重篤な TEAE 及び死亡に至った TEAE は報告されなかった。

・12 誘導心電図（全体集団）

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

2） 安全性試験

①国際共同第III相長期継続投与試験（MG0004 試験）[9,10]

<table>
<tr><td>目 的</td><td>gMG 患者に本剤を長期投与した時の安全性、忍容性及び有効性を評価する</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、非盲検、長期継続投与試験
（37 医療機関：カナダ、チェコ、デンマーク、フランス、ドイツ、イタリア、日本、ポーランド、ロシア、スペイン、台湾及び米国）</td></tr>
<tr><td>対 象</td><td>MG0003 試験に参加した中等度から重度の症状を有する gMG 成人患者 71 例（日本人患者 6 例を含む）</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>● MG0003試験組入れ時に試験への参加が適格であり、MG0003試験の観察期間を終了した、又はMG0003試験の観察期間中にレスキュー治療が必要となった（レスキュー治療にIVIg及びPLEXを選択した者は不適格）</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>● 口腔咽頭筋若しくは呼吸筋に影響を及ぼす重度の筋力低下（MG-ADLスケールのGrade 3）又は重症筋無力症クリーゼ若しくは切迫クリーゼを有する
● 好中球絶対数が1500cells/mm^{3}未満</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>本試験は、最長 60 週間（治療期間 52 週間及び観察期間 8 週間）で構成された。対象を本剤 2 用量（下表に示す体重カテゴリ別の固定用量で 7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当）の投与群に 1:1 の比で無作為に割り付け、1 週間ごとに合計 52 週間皮下投与した。忍容性及び有効性上の理由、又は被験者の体重に変化があった場合、治験責任医師の判断により、投与開始後の用量変更を可とした。

<table>
<tr><td rowspan="2">体重</td><td colspan="2">本剤の投与量（mg）</td></tr>
<tr><td>本剤 7mg/kg 相当群</td><td>本剤 10mg/kg 相当群</td></tr>
<tr><td>＜50kg</td><td>280</td><td>420</td></tr>
<tr><td>≧50kg～＜70kg</td><td>420</td><td>560</td></tr>
<tr><td>≧70kg～＜100kg</td><td>560</td><td>840</td></tr>
<tr><td>≧100kg</td><td>840</td><td>1120</td></tr>
</table>

R：無作為化（1:1）

なお、本試験の開始後、MG 症状の悪化に基づく 6 週間の治療サイクルからなる MG0007 試験を開始し、本試験を置き換えることとした。治験実施医療機関による MG0007 試験の承認後及び規制要件が満たされた後に、本試験の治療期間で 6 回以上の来院を完了した被験者は、本試験を中止して MG0007 試験に移行できることとした。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>・ 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</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>・ 治療期間及び観察期間の各評価時点のMG-ADL総スコア、MGC総スコア及びQMG総スコアのベースラインからの変化量
・ レスキュー治療（IVIg又はPLEX）の実施状況</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>PK、PD、免疫学的評価、など</td></tr>
</table>

解析方法	安全性、有効性、PK/PD 及びバイオマーカーの解析はすべて SS を対象に実施した。SS は無作為化された被験者のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者と定義した。 安全性:すべての安全性解析は、特に記載がない限り、SS を対象として、TEAE 発現時の投与量(直近の投与量)別に示した。 有効性:初回投与量群別及び評価時点別に実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。カテゴリ変数の評価項目は頻度及び割合を求めた。統計学的検定は実施しなかった。

(注) 本剤で承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。
通常、成人にはロザノリキシズマブ(遺伝子組換え)として以下に示す用量を 1 週間間隔で 6 回皮下注射する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。
体重 50kg 未満:280mg、50kg 以上 70kg 未満:420mg、70kg 以上 100kg 未満:560mg、100kg 以上:840mg

■患者背景

全体集団

全被験者の平均年齢(SD)は、52.2(15.8)歳(中央値:51.0 歳、範囲:19～89 歳)であった。被験者の約半数が女性(38 例、53.5%)で、白人(36 例、50.7%)であった。欧州の被験者の割合は、本剤 7mg/kg 相当群が 15 例(42.9%)、10mg/kg 相当群が 21 例(58.3%)、北米の被験者の割合は、本剤 7mg/kg 相当群が 16 例(45.7%)、10mg/kg 相当群が 11 例(30.6%)であった。

全被験者のうち、MG0003 試験の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は 29 例(40.8%)であった。

	本剤 7mg/kg 相当群 (n=35)	本剤 10mg/kg 相当群 (n=36)	全体 (n=71)
年齢(歳)			
平均値(SD)	50.6(14.2)	53.7(17.2)	52.2(15.8)
中央値(最小値、最大値)	48.0(24、78)	54.5(19、89)	51.0(19、89)
年齢区分、n(%)			
18～<65 歳	29(82.9)	26(72.2)	55(77.5)
65～<85 歳	6(17.1)	8(22.2)	14(19.7)
≧85 歳	0	2(5.6)	2(2.8)
年齢区分、n(%)			
≦18 歳	0	0	0
19～<65 歳	29(82.9)	26(72.2)	55(77.5)
≧65 歳	6(17.1)	10(27.8)	16(22.5)
性別、n(%)			
男性	16(45.7)	17(47.2)	33(46.5)
女性	19(54.3)	19(52.8)	38(53.5)
体重(kg)			
平均値(SD)	83.14(23.42)	84.18(28.29)	83.66(25.82)
中央値(最小値、最大値)	80.60(38.0、136.0)	82.30(42.0、151.0)	81.60(38.0、151.0)
身長(cm)			

平均値(SD)	170.59 (9.18)	172.33 (10.91)	171.47 (10.06)
中央値(最小値、最大値)	169.00 (152.5、193.0)	171.00 (151.5、198.1)	171.00 (151.5、198.1)
BMI(kg/m^2)			
平均値(SD)	28.30(6.80)	27.78(7.06)	28.04(6.89)
中央値(最小値、最大値)	26.60(14.3、43.3)	27.44(14.5、43.0)	27.44(14.3、43.3)
体重区分(kg)、n(%)			
＜50	2(5.7)	5(13.9)	7(9.9)
50～＜70	8(22.9)	5(13.9)	13(18.3)
70～＜100	17(48.6)	17(47.2)	34(47.9)
≧100	8(22.9)	9(25.0)	17(23.9)
人種、n(%)※			
アジア人	4(11.4)	4(11.1)	8(11.3)
黒色人種	2(5.7)	3(8.3)	5(7.0)
白人	17(48.6)	19(52.8)	36(50.7)
不明	12(34.3)	10(27.8)	22(31.0)
民族、n(%)※			
ヒスパニック系又はラテン系	4(11.4)	2(5.6)	6(8.5)
非ヒスパニック系又は 非ラテン系	19(54.3)	25(69.4)	44(62.0)
不明	12(34.3)	9(25.0)	21(29.6)
地域、n(%)			
北米	16(45.7)	11(30.6)	27(38.0)
欧州	15(42.9)	21(58.3)	36(50.7)
日本	4(11.4)	2(5.6)	6(8.5)
アジア(日本を除く)	0	2(5.6)	2(2.8)
MG0003 試験のベースラインにおける胸腺摘出の手術歴、n(%)			
あり	14(40.0)	15(41.7)	29(40.8)
なし	21(60.0)	21(58.3)	42(59.2)
MG0003 試験のベースラインにおける自己抗体の状態、n(%)			
AChR＋	30(85.7)	30(83.3)	60(84.5)
MuSK＋	5(14.3)	3(8.3)	8(11.3)
MG-ADL 総スコア			
平均値(SD)	8.4(3.6)	8.4(3.7)	8.4(3.6)
中央値(最小値、最大値)	8.0(2、17)	8.0(2、16)	8.0(2、17)
MG-ADL 総スコア区分、n(%)			
＜5	5(14.3)	6(16.7)	11(15.5)
≧5	30(85.7)	30(83.3)	60(84.5)
MGC 総スコア			
平均値(SD)	15.0(7.3)	15.7(7.4)	15.4(7.3)
中央値(最小値、最大値)	14.0(3、31)	14.0(3、31)	14.0(3、31)
QMG 総スコア			
平均値(SD)	15.2(5.1)	15.4(5.5)	15.3(5.3)
中央値(最小値、最大値)	15.0(5、28)	16.0(6、25)	15.0(5、28)
罹病期間(年)			
平均値(SD)	8.7(9.7)	8.2(8.4)	8.5(9.0)
中央値(最小値、最大値)	6.0(0、49)	5.8(0、42)	5.9(0、49)

初回 MG 診断時の年齢(歳)			
平均値(SD)	42.3(17.4)	45.9(20.0)	44.1(18.7)
中央値(最小値、最大値)	40.0(12、71)	45.0(12、83)	44.0(12、83)
総 IgG 濃度(g/L)			
平均値(SD)	9.1(3.2)	8.7(2.6)	8.9(2.9)
中央値(最小値、最大値)	8.7(2、15)	9.0(1、15)	8.8(1、15)

※フランス及びカナダでは人種及び民族についてのデータ収集が禁止されている。

日本人集団

全体集団 71 例のうち、6 例が日本人集団(本剤 7mg/kg 相当群 4 例、10mg/kg 相当群 2 例)であった。日本人集団の平均年齢(SD)は、50.2(5.4)歳(中央値:49.0 歳、範囲:44～60 歳)で、全体集団と異なり、65 歳以上の高齢者はいなかった。平均身長は、全体集団が 171.47cm、日本人集団が 161.17cm であり、平均体重はそれぞれ 83.66kg、60.22kg であった。

疾患特性は、ベースライン時の MG-ADL 総スコア(平均値)は、全体集団が 8.4、日本人集団が 11.7 であり、日本人集団において MG-ADL 総スコアが 5 未満の被験者はいなかった。また、ベースライン時の MGC 総スコア(平均値)は、全体集団が 15.4、日本人集団が 19.2 であった。

	本剤 7mg/kg 相当群 (n=4)	本剤 10mg/kg 相当群 (n=2)	全体 (n=6)
年齢(歳)			
平均値(SD)	51.5(5.7)	47.5(4.9)	50.2(5.4)
中央値(最小値、最大値)	49.0(48、60)	47.5(44、51)	49.0(44、60)
年齢区分、n(%)			
18～＜65 歳	4(100)	2(100)	6(100)
年齢区分、n(%)			
19～＜65 歳	4(100)	2(100)	6(100)
性別、n(%)			
男性	1(25.0)	1(50.0)	2(33.3)
女性	3(75.0)	1(50.0)	4(66.7)
体重(kg)			
平均値(SD)	60.30(17.75)	60.05(17.75)	60.22(15.87)
中央値(最小値、最大値)	60.15(40.3、80.6)	60.05(47.5、72.6)	60.15(40.3、80.6)
身長(cm)			
平均値(SD)	162.03(10.38)	159.45(11.24)	161.17(9.58)
中央値(最小値、最大値)	159.65 (152.5、176.3)	159.45 (151.5、167.4)	159.65 (151.5、176.3)
BMI(kg/m^2)			
平均値(SD)	22.69(4.99)	23.30(3.69)	22.89(4.21)
中央値(最小値、最大値)	22.80(17.3、27.8)	23.30(20.7、25.9)	23.30(17.3、27.8)
体重区分(kg)、n(%)			

＜50	1(25.0)	1(50.0)	2(33.3)
50～＜70	2(50.0)	0	2(33.3)
70～＜100	1(25.0)	1(50.0)	2(33.3)
≧100	0	0	0
MG0003 試験のベースラインにおける胸腺摘出の手術歴、n(%)			
あり	2(50.0)	1(50.0)	3(50.0)
なし	2(50.0)	1(50.0)	3(50.0)
MG0003 試験のベースラインにおける自己抗体の状態、n(%)			
AChR＋	2(50.0)	2(100)	4(66.7)
MuSK＋	2(50.0)	0	2(33.3)
MG-ADL 総スコア			
平均値(SD)	12.8(3.0)	—	11.7(3.6)
中央値(最小値、最大値)	12.0(10、17)	—(6、13)	12.0(6、17)
MG-ADL 総スコア区分、n(%)			
＜5	0	0	0
≧5	4(100)	2(100)	6(100)
MGC 総スコア			
平均値(SD)	18.0(9.2)	—	19.2(8.4)
中央値(最小値、最大値)	15.0(11、31)	—(15、28)	16.5(11、31)
QMG 総スコア			
平均値(SD)	17.0(5.7)	—	17.3(5.9)
中央値(最小値、最大値)	15.5(12、25)	—(12、24)	15.5(12、25)
罹病期間(年)			
平均値(SD)	10.5(4.1)	—	8.5(4.8)
中央値(最小値、最大値)	10.9(5、15)	—(2、7)	9.0(2、15)
初回 MG 診断時の年齢(歳)			
平均値(SD)	41.8(3.5)	—	42.3(2.9)
中央値(最小値、最大値)	41.5(38、46)	—(43、44)	43.0(38、46)
総 IgG 濃度(g/L)			
平均値(SD)	7.1(3.2)	—	6.6(3.8)
中央値(最小値、最大値)	5.7(5、12)	—(1、10)	5.7(1、12)

■安全性の結果(SS)

・曝露状況

累積治験薬投与期間が 18 週間以上の被験者数は両投与群で半数を上回り、本剤 7mg/kg 相当群で 18 例(51.4%)、10mg/kg 相当群で 20 例(57.1%)であった。本剤 7mg/kg 相当群では、35 例中 5 例が投与量を 10mg/kg に変更し、うち 2 例は 7mg/kg に戻した。本剤 10mg/kg 相当群では、35 例中 14 例が投与量を 7mg/kg に変更し、うち 2 例は 10mg/kg に戻した(1 例は一時的、1 例は残りの投与すべて)。

・TEAE の概要

全体集団

TEAE の発現率は、本剤 7mg/kg 相当投与時に 76.0%(38/50 例)、10mg/kg 相当投与時に 78.6%(33/42 例)であった。

主な TEAE（いずれかの投与群で発現例数 3 例以上）

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

発現例数（%）、件数[件]
MedDRA version 24.0
※投与量を変更した被験者は両群に含まれる。

頭痛は、本剤 7mg/kg 相当投与群で 15 例（30.0%）、10mg/kg 相当投与群で 12 例（28.6%）に認められ、重篤又は試験中止に至った事象はなかった。ほとんどが軽度又は中等度で、高度の頭痛は 5 例［本剤 7mg/kg 投与時 3 例（6.0%）、10mg/kg 投与時 2 例（4.8%）］に認められた。高度の頭痛は一般用医薬品（イブプロフェン又はパラセタモール等）の服用で管理可能であり、発現期間はいずれも 5 日以内であった。すべての被験者が後遺症もなく完全に回復した。

アナフィラキシー反応又は重篤な過敏症反応を示唆する TEAE は認められなかった。高度もしくは重篤な感染症又は日和見感染症は認められなかった。「感染症および寄生虫症」で多く認められた事象は、上咽頭炎、尿路感染及び膀胱炎であった。注射部位反応の発現率は低く、いずれかの投与量で 2 例以上に発現した TEAE はなかった。

治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現率は、本剤 7mg/kg 相当投与時に 50.0%（25/50 例）、10mg/kg 相当投与時に 42.9%（18/42 例）であった。主な事象（いずれかの投与

量で 5 例以上に発現）は、頭痛［本剤 7mg/kg 相当投与時 12 例（24.0%）、10mg/kg 相当投与時 8 例（19.0%）、以下同順］、血中免疫グロブリン G 減少［6 例（12.0%）、5 例（11.9%）］、下痢［4 例（8.0%）、6 例（14.3%）］であった。

重篤な TEAE の発現率は、本剤 7mg/kg 相当投与時に 14.0%（7 例 9 件：重症筋無力症が 4 件、うっ血性心不全が 2 件、網膜剥離、腎生検異常、筋力低下※が各 1 件）、10mg/kg 相当投与時に 4.8%（2 例 2 件：心膜炎、重症筋無力症が各 1 件）であった。重篤な TEAE は、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、本剤 7mg/kg 相当投与時に 3 例（重症筋無力症が 2 例、うっ血性心不全が 1 例）に認められ、いずれも重篤であった。10mg/kg 相当投与時には認められなかった。

死亡に至った TEAE は報告されなかった。全体として本剤皮下投与の忍容性は良好であった。

※基本語（PT）では筋力低下にコーディングされたが、報告事象名は重症筋無力症クリーゼであった。

日本人集団

日本人集団では TEAE が全 6 例に 1 件以上認められ、発現件数は本剤 7mg/kg 相当投与時に 10 件、10mg/kg 相当投与時に 16 件であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE は各投与量で 3 例（各 75.0%）に認められ、発現件数は本剤 7mg/kg 相当投与時に 4 件、10mg/kg 相当投与時に 7 件であった。いずれかの投与量で 2 例以上に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE は、関節痛［本剤 10mg/kg 相当投与時の 2 例（50.0%）］のみであった。重篤な TEAE は、本剤 10mg/kg 相当投与時の 1 例（25.0%）のみに重症筋無力症が認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE 及び死亡に至った TEAE は報告されなかった。

・12 誘導心電図（全体集団）

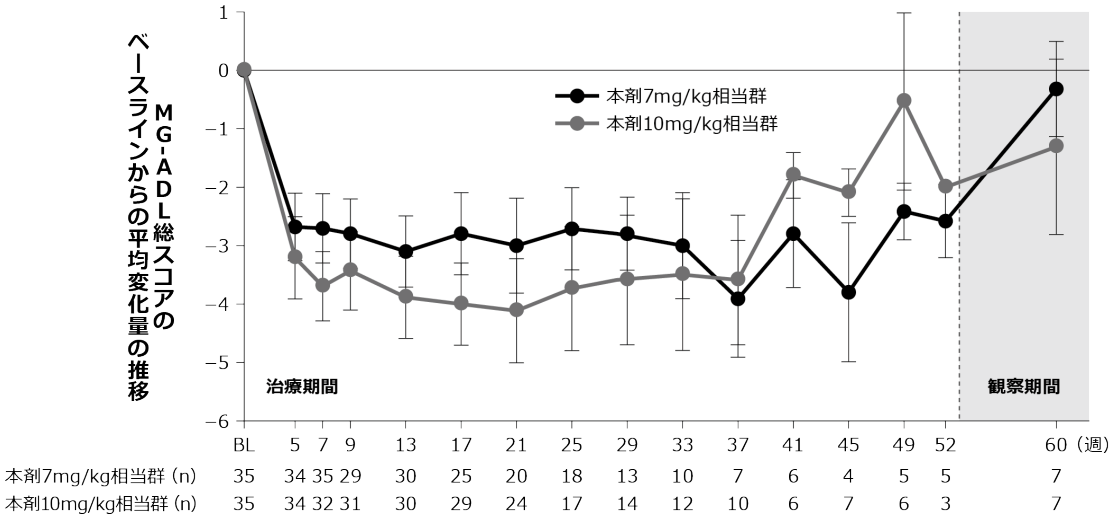
12 誘導心電図検査の結果（平均値）は安定したまま推移した。12 誘導心電図の異常所見の発現率は低く、臨床的に重要な傾向は認められなかった。

■有効性の結果(SS)

・副次評価項目:各評価時点の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量

全体集団において、33 週目までの MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均最大変化量は、本剤 7mg/kg 相当群で−3.1(13 週時:30 例)、10mg/kg 相当群で−4.1(21 週時:24 例)であった。

MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移 [10)]



BL:ベースライン

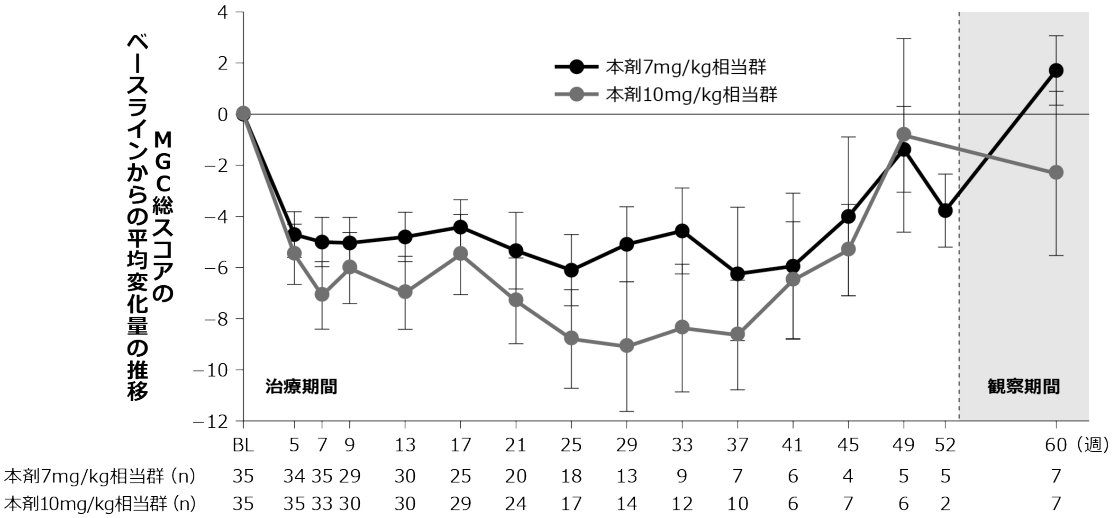
ベースラインの MG-ADL スコア平均値(SE) 本剤 7mg/kg 相当群:8.4(0.6)、10mg/kg 相当群:8.5(0.6)

日本人集団において、本剤 7mg/kg 相当群(4 例以下)では、MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均最大変化量は、−4.3(25 週時:3 例)であった。10mg/kg 相当群(2 例以下)では、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は 25 週目まで−3〜−6 であった。

・副次評価項目:各評価時点の MGC 総スコアのベースラインからの変化量

全体集団において、33 週目までの MGC 総スコアのベースラインからの平均最大変化量は、本剤 7mg/kg 相当群で−6.1(25 週時:18 例)、10mg/kg 相当群で−9.1(29 週時:14 例)であった。

MGC 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移 [10)]



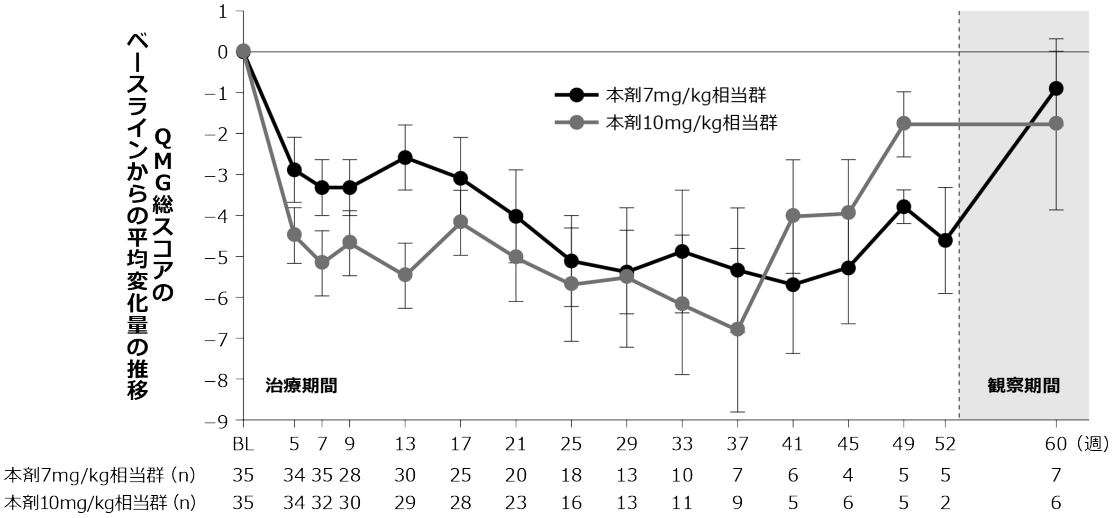
BL:ベースライン

ベースラインの MGC スコア平均値（SE） 本剤 7mg/kg 相当群：15.0(1.2)、10mg/kg 相当群：15.8(1.3)

・副次評価項目：各評価時点の **QMG 総スコアのベースラインからの変化量**

全体集団において、33 週目までの QMG 総スコアのベースラインからの平均最大変化量は、本剤 7mg/kg 相当群で−5.4（29 週時：13 例）、10mg/kg 相当群で−6.2（33 週時：11 例）であった。

QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移 [10)]



BL:ベースライン

ベースラインの QMG スコア平均値（SE） 本剤 7mg/kg 相当群：15.2(0.9)、10mg/kg 相当群：15.3(0.9)

・副次評価項目：レスキュー治療の実施状況

全体集団では、本剤 7mg/kg 相当群の 4 例（11.4%）が gMG 症状の悪化のためレスキュー治療を受け、10mg/kg 相当群でレスキュー治療を受けた被験者はいなかった。治療期間中にレスキュー治療を受けたのは 2 例であった。

日本人集団では、本剤 7mg/kg 相当群（MG0003 試験で本剤 7mg/kg 相当を投与）の 1 例（25.0%）が、レスキュー治療を受けた。本被験者は 13 週目（7mg/kg 相当を 12 回投与後）に本剤 10mg/kg 相当投与に変更して 8 回投与し、本剤最終投与後 6 日目にレスキュー治療を受けた。

■薬力学(SS)

・血清中総 IgG 濃度

血清中総 IgG 濃度は、2 週時(初回投与後 1 週間)にはベースラインより低下し、平均変化率は本剤 7mg/kg 相当群で−47.2%、10mg/kg 相当群で−47.3%であった。ベースラインからの平均最大変化率は本剤 7mg/kg 相当群で−74.7%、10mg/kg 相当群で−78.4%であり、両投与群で少なくとも 45 週までベースラインから 50%以上低下したまま推移した。

・血清中 MG 特異的自己抗体

血清中総 IgG 濃度と同様、抗 AChR 抗体濃度はベースラインより低下した。9 週時のベースラインからの変化率(中央値)は、本剤 7mg/kg 相当群で−60.1%、10mg/kg 相当群で−61.5%であった。ベースラインからの最大変化率(中央値)は、本剤 7mg/kg 相当群で−71.4%、10mg/kg 相当群で−56.8%であった。

■免疫学的評価(SS)

・抗薬物抗体

全体集団

発現状況:試験終了時までに、37 例(53.6%)にロザノリキシズマブ誘発性の ADA が発現した。ベースライン時に ADA 陽性で治験薬投与後に ADA が増加した陽性被験者、及び ADA 未確定の被験者はいなかった。治験薬投与後に認められた ADA 陽性被験者の約半数(18/69 例、26.1%)が NAb 陽性であった。

PD に及ぼす影響:総 IgG 濃度の低下量は、ADA 陽性被験者と陰性被験者で同程度であり、個々の ADA 陽性被験者の IgG 濃度時間プロファイルは、ADA が検出された時点以降、明らかな IgG 濃度の上昇又はリバウンド効果は認められなかった。

有効性に及ぼす影響:ADA の有無は MG-ADL 総スコア(平均値)の経時推移に明らかな影響を及ぼさず、NAb 陽性と MG-ADL 総スコアに対する効果の減弱との関連は認められなかった。

安全性に及ぼす影響:ADA の有無により、安全性プロファイルに特定の傾向は認められなかった。

日本人集団

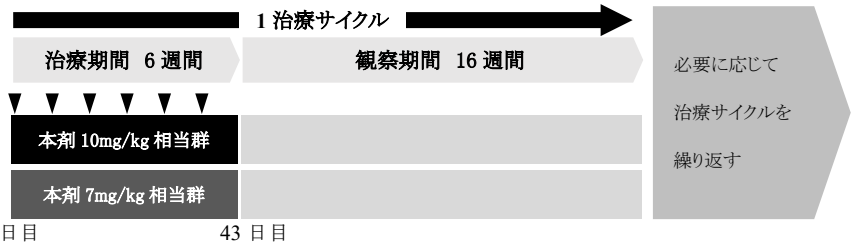
日本人集団 6 例のうち、本剤 7mg/kg 相当群の 1 例(16.7%)が治験薬投与後に ADA 陽性となり、NAb は陰性であった。

②国際共同第III相長期継続投与試験（MG0007 試験）[11,12]

<table>
<tr><td>目 的</td><td>gMG 患者に MG 症状の悪化に基づく本剤の 6 週間の反復治療サイクルを追加した時の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>第III相、多施設共同、無作為化、非盲検、長期継続投与試験
（68 医療機関：カナダ、チェコ、デンマーク、フランス、ジョージア、ドイツ、イタリア、日本、ポーランド、ロシア、セルビア、スペイン、台湾及び米国）</td></tr>
<tr><td>対 象</td><td>MG0003 試験及び MG0004 試験に参加した gMG 成人患者 165 例
（MG0003 試験から 105 例、MG0004 試験から 60 例）（日本人患者 12 例を含む）</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>● MG0003試験を完了した
● MG0003試験の観察期間中にレスキュー治療を要した（ただし、MG0003試験の観察期間にIVIg又はPLEXを受けることを選択した被験者を除く）
● MG0004試験で6回以上の来院を完了した</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>● 口腔咽頭筋若しくは呼吸筋に影響を及ぼす重度の筋力低下（MG-ADLスケールのGrade 3）又は重症筋無力症クリーゼ若しくは切迫クリーゼを有する
● 好中球絶対数が1500cells/mm^{3}未満</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>本試験は、本剤を週 1 回、最大 6 回投与する治療期間（初回投与から最終投与後 1 週間までと定義）、それに続く治療サイクルの最終投与 1 週間後から開始される最長 16 週間の観察期間及び本剤の無治療期間（期間不定）で構成された。MG0003 試験からの移行に適格と判断された被験者は無作為化され、初回固定用量の 6 週間の治療サイクルにおいて本剤 7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当の週 1 回皮下投与を受けた後、16 週間の観察期間に移行した。本剤の治療期間に規定来院を 6 回以上実施し、治療の早期終了来院を実施した MG0004 試験からの適格被験者は、本試験の観察期間に直接移行できることとした。これらの被験者は、gMG 症状の悪化に基づく本試験での本剤の初回投与を、MG0004 試験の最終投与量で継続することとした。
本剤の投与量は下表に示す体重カテゴリ別の固定用量とし、6 週間の治療期間中に各治療サイクルで 7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当を 1 週間ごとに 6 回、シリンジポンプ又は手動投与※によって腹部に皮下投与した。
※手動投与は、治験実施計画書改訂第 2 版にて医療従事者による新たな投与方法として追加

<table>
<tr><td rowspan="2">体重</td><td colspan="2">本剤の投与量（mg）</td></tr>
<tr><td>本剤 7mg/kg 相当群</td><td>本剤 10mg/kg 相当群</td></tr>
<tr><td>≧35kg～＜50kg</td><td>280</td><td>420</td></tr>
<tr><td>≧50kg～＜70kg</td><td>420</td><td>560</td></tr>
<tr><td>≧70kg～＜100kg</td><td>560</td><td>840</td></tr>
<tr><td>≧100kg</td><td>840</td><td>1120</td></tr>
</table>

観察期間及び本剤の無治療期間中、4 週間ごとに定期的に MG 症状の悪化を評価した。これらの期間中、治験責任医師の判断で症状の悪化（MG-ADL 総スコアの 2.0 点の増加又は QMG 総スコアの 3.0 点の増加等）に基づき、被験者は新たに 6 週間の治療サイクルを開始できることとした。IgG 濃度が 2g/L 以上に戻っていなければ各治療期間の間隔は 4 週間を維持し、IgG 濃度が 2g/L 以上の場合は、4 週間よりも早く治療サイクルを開始できることとした。本剤 7 又は 10mg/kg 相当の用量調節は各治療サイクルの開始時に行えることとし、体重に基づく用量調節は、本試験期間中 6 ヵ月に 1 回までに制限した。</td></tr>
</table>

	 ▼:本剤投与
主要評価項目	・ 治験薬投与後に発現した有害事象(TEAE) ・ 治験薬の投与中止に至ったTEAE
副次評価項目	・ 最初の4回の6週間治療サイクルの各治療サイクルにおける、以下の項目のベースラインから43日目までの変化量 1つの治療サイクル内でのMG-ADL総スコア、1つの治療サイクル内でのMGC総スコア、1つの治療サイクル内でのQMG総スコア、1つの治療サイクル内でのMG症状患者報告アウトカム(PRO)による「筋力低下疲労」スコア、1つの治療サイクル内でのMG症状PROによる「身体疲労」スコア、1つの治療サイクル内でのMG症状PROによる「球筋力低下」スコア、1つの治療サイクル内でのMG-ADLレスポンダーの割合、1つの治療サイクル内での初回のMG-ADL奏効までの期間 ・ 連続治療サイクル間の期間
その他の評価項目(有効性)	・ 各6週間の治療サイクル及び観察期間の各評価時点における、以下の項目のベースラインからの変化量 1つの治療サイクル内でのMG-ADLレスポンダーの割合、1つの治療サイクル内でのMGCレスポンダーの割合、1つの治療サイクル内でのQMGレスポンダーの割合、1つの治療サイクル内でのMG-ADL奏効までの期間、治療期間又は観察期間までのいずれかの時点で達成されたminimal symptom expression (MSE) ・ 各6週間の治療サイクル及び観察期間の各評価時点における、以下の項目のベースラインからの変化量 1つの治療サイクル内でのMG-ADL総スコア、1つの治療サイクル内でのMGC総スコア、1つの治療サイクル内でのQMG総スコア、1つの治療サイクル内でのPROによる「筋力低下疲労」スコア、1つの治療サイクル内でのMG症状PROによる「身体疲労」スコア、1つの治療サイクル内でのMG症状PROによる「球筋力低下」スコア、など
その他	PK、PD、免疫学的評価、など
解析方法	安全性、有効性、PK/PD 及び免疫学的評価項目は SS を用いて解析した。SS は本試験又は MG0004 試験に登録され、無作為化された被験者のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者と定義した。本試験での最初のサイクルで投与された最高用量の群(7mg/kg 相当群又は 10mg/kg 相当群)で被験者を集計した。 安全性:SS を対象とした直近の投与量別の安全性解析では、被験者は有害事象発現前に受けた直近の用量レベルの投与群として集計した。SS を対象としたサイクル別の安全性解析では、被験者は各サイクル内で被験者が受けた最高用量に基づいて集計した。被験者が 1 つのサイクル内で投与量を変更した場合、そのサイクルでは最高用量の 10mg/kg 相当群で集計した。また、サイクル 1 の最高用量が 10mg/kg 相当で、サイクル 2 の最高用量が 7mg/kg 相当の場合、本被験者はそれぞれ 10mg/kg 相当群と 7mg/kg 相当群で集計した。 有効性:すべての副次評価項目及びその他の評価項目を、治療サイクル、投与群及び本剤全体別に、要約統計量を用いて要約した。統計学的検定は実施しなかった。 手動投与:本剤を手動投与した被験者の TEAE、MG-ADL 総スコア及び血清中総 IgG 濃度の結果を一覧で示した。

（注）本剤で承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。
通常、成人にはロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）として以下に示す用量を1週間間隔で6回皮下注射する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。
体重 50kg 未満：280mg、50kg 以上 70kg 未満：420mg、70kg 以上 100kg 未満：560mg、100kg 以上：840mg

■患者背景

全体集団

全被験者の平均年齢(SD)は、52.4(16.3)歳(中央値:54.0 歳、範囲:18～85 歳)であった。白人(108 例、68.8%)及び女性(93 例、59.2%)が多かった。北米の被験者の割合は、本剤 10mg/kg 相当群が 18 例(23.4%)、7mg/kg 相当群が 26 例(32.5%)、欧州の被験者の割合は、本剤 10mg/kg 相当群が 52 例(67.5%)、7mg/kg 相当群が 46 例(57.5%)であった。

疾患特性は、MG0003 試験の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は、本剤 10mg/kg 相当群が 36 例(46.8%)、7mg/kg 相当群が 29 例(36.3%)であった。また、MG0003 試験のベースラインにおける抗 MuSK 抗体陽性被験者の割合は、本剤 10mg/kg 相当群が 2 例(2.6%)、7mg/kg 相当群が 8 例(10.0%)であった。

	本剤 7mg/kg 相当群 (n=80)	本剤 10mg/kg 相当群 (n=77)	全体 (n=157)
年齢(歳)			
平均値(SD)	52.5(15.7)	52.2(17.0)	52.4(16.3)
中央値(最小値、最大値)	55.0(20、83)	51.0(18、85)	54.0(18、85)
年齢区分(歳)、n(%)			
18～＜65	61(76.3)	57(74.0)	118(75.2)
65～＜85	19(23.8)	19(24.7)	38(24.2)
≧85	0	1(1.3)	1(0.6)
年齢区分(歳)、n(%)			
≦18	0	1(1.3)	1(0.6)
19～＜65	61(76.3)	56(72.7)	117(74.5)
≧65	19(23.8)	20(26.0)	39(24.8)
性別、n(%)			
男性	35(43.8)	29(37.7)	64(40.8)
女性	45(56.3)	48(62.3)	93(59.2)
体重(kg)			
平均値(SD)	82.22(22.21)	81.15(24.05)	81.70(23.06)
中央値(最小値、最大値)	81.85(35.7、153.1)	78.90(41.4、151.0)	79.40(35.7、153.1)
身長(cm)			
平均値(SD)	170.67(9.71)	168.54(10.01)	169.63(9.88)
中央値(最小値、最大値)	170.00(149.0、193.0)	169.00(148.9、193.0)	170.00(148.9、193.0)
BMI(kg/m^2)			
平均値(SD)	27.94(6.00)	28.21(6.54)	28.07(6.25)
中央値(最小値、最大値)	27.45(13.4、47.6)	28.09(17.7、46.2)	27.59(13.4、47.6)
体重区分(kg)、n(%)			
＜50	4(5.0)	6(7.8)	10(6.4)
50～＜70	21(26.3)	25(32.5)	46(29.3)
70～＜100	36(45.0)	29(37.7)	65(41.4)
≧100	19(23.8)	17(22.1)	36(22.9)
人種、n(%)※			

アジア人	8(10.0)	8(10.4)	16(10.2)
黒色人種	1(1.3)	0	1(0.6)
ハワイ先住民又は他の太平洋諸島の島民	0	1(1.3)	1(0.6)
白人	54(67.5)	54(70.1)	108(68.8)
不明	17(21.3)	14(18.2)	31(19.7)
民族、n(%)※			
ヒスパニック系又はラテン系	2(2.5)	4(5.2)	6(3.8)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	63(78.8)	60(77.9)	123(78.3)
不明	15(18.8)	13(16.9)	28(17.8)
地域、n(%)			
北米	26(32.5)	18(23.4)	44(28.0)
欧州	46(57.5)	52(67.5)	98(62.4)
アジア(日本を除く)	2(2.5)	1(1.3)	3(1.9)
日本	6(7.5)	6(7.8)	12(7.6)
MG0007 試験の最初の固定サイクルにおける症状の悪化、n(%)			
あり	32(40.0)	33(42.9)	65(41.4)
なし	16(20.0)	24(31.2)	40(25.5)
MG0003 試験の観察期間中に追加治療が必要になり MG0007 試験に登録、n(%)			
あり	14(17.5)	18(23.4)	32(20.4)
なし	66(82.5)	59(76.6)	125(79.6)
MG0003 試験のベースラインにおける胸腺摘出の手術歴、n(%)			
あり	29(36.3)	36(46.8)	65(41.4)
なし	51(63.8)	41(53.2)	92(58.6)
MG-ADL 総スコア			
平均値(SD)	8.6(4.2)	7.9(3.9)	8.2(4.1)
中央値(最小値、最大値)	8.0(1、17)	7.5(0、18)	8.0(0、18)
MG-ADL 総スコア区分、n(%)			
＜5	15(18.8)	14(18.2)	29(18.5)
≧5	65(81.3)	62(80.5)	127(80.9)
MGC 総スコア			
平均値(SD)	15.6(7.9)	14.2(7.0)	14.9(7.5)
中央値(最小値、最大値)	15.0(2、36)	13.0(0、31)	14.5(0、36)
QMG 総スコア			
平均値(SD)	14.6(5.2)	15.2(4.6)	14.9(4.9)
中央値(最小値、最大値)	14.0(3、24)	15.0(2、25)	14.5(2、25)
MG0003 試験のベースラインにおける罹病期間(年)			
平均値(SD)	9.4(8.4)	7.3(7.9)	8.4(8.2)
中央値(最小値、最大値)	6.9(0、49)	4.5(0、36)	5.7(0、49)
初回 MG 診断時の年齢(歳)			
平均値(SD)	43.5(17.3)	45.1(18.2)	44.3(17.7)
中央値(最小値、最大値)	45.0(12、76)	45.0(12、79)	45.0(12、79)
MG0003 試験のベースラインにおける自己抗体の状態、n(%)			
AChR＋	69(86.3)	70(90.9)	139(88.5)
MuSK＋	8(10.0)	2(2.6)	10(6.4)

MG0007 試験のベースラインにおける自己抗体の状態、n(%)			
AChR＋	63(78.8)	60(77.9)	123(78.3)
MuSK＋	7(8.8)	2(2.6)	9(5.7)
総 IgG 濃度(g/L)			
平均値(SD)	8.8(2.8)	8.2(2.5)	8.5(2.6)
中央値(最小値、最大値)	8.7(2、17)	7.9(4、17)	8.4(2、17)

※フランス及びカナダでは人種及び民族についてのデータ収集が禁止されている。

日本人集団

全体集団 157 例のうち、12 例が日本人集団(本剤 7mg/kg 相当群及び 10mg/kg 相当群が各 6 例)であった。日本人集団では平均体重が本剤 10mg/kg 相当群で 57.63kg、7mg/kg 相当群で 67.22kg であった。また、日本人集団では両群ともに男性よりも女性が多かった[本剤 7mg/kg 相当群で 5 例(83.3%)、10mg/kg 相当群で 4 例(66.7%)]。

疾患特性は、MG0003 試験の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は、本剤 10mg/kg 相当群が 5 例(83.3%)、7mg/kg 相当群が 2 例(33.3%)であった。また、MG0003 試験のベースラインにおける抗 MuSK 抗体陽性被験者の割合は、本剤 10mg/kg 相当群が 0 例、7mg/kg 相当群が 2 例(33.3%)であった。

	本剤 7mg/kg 相当群 (n=6)	本剤 10mg/kg 相当群 (n=6)	全体 (n=12)
年齢(歳)			
平均値(SD)	50.3(7.3)	57.3(11.9)	53.8(10.1)
中央値(最小値、最大値)	49.0(42、60)	54.5(44、72)	50.5(42、72)
年齢区分(歳)、n(%)			
18～＜65	6(100)	4(66.7)	10(83.3)
65～＜85	0	2(33.3)	2(16.7)
≧85	0	0	0
年齢区分(歳)、n(%)			
≦18	0	0	0
19～＜65	6(100)	4(66.7)	10(83.3)
≧65	0	2(33.3)	2(16.7)
性別、n(%)			
男性	1(16.7)	2(33.3)	3(25.0)
女性	5(83.3)	4(66.7)	9(75.0)
体重(kg)			
平均値(SD)	67.22(22.98)	57.63(15.65)	62.43(19.40)
中央値(最小値、最大値)	61.75(41.5、102.6)	54.40(41.4、79.4)	55.85(41.4、102.6)
身長(cm)			
平均値(SD)	160.20(5.39)	160.55(10.52)	160.38(7.97)
中央値(最小値、最大値)	160.60(152.5、167.8)	159.60(148.9、176.3)	160.60(148.9、176.3)
BMI(kg/m^2)			
平均値(SD)	25.87(7.48)	21.97(3.29)	23.92(5.87)

中央値（最小値、最大値）	24.81（17.8、36.4）	21.81（18.1、25.9）	21.81（17.8、36.4）
体重区分（kg）、n（%）			
＜50	1（16.7）	3（50.0）	4（33.3）
50～＜70	2（33.3）	1（16.7）	3（25.0）
70～＜100	2（33.3）	2（33.3）	4（33.3）
≧100	1（16.7）	0	1（8.3）
症状の悪化、n（%）			
あり	3（50.0）	2（33.3）	5（41.7）
なし	0	1（16.7）	1（8.3）
MG0003 試験の観察期間中に追加治療が必要になり MG0007 試験に登録、n（%）			
あり	3（50.0）	2（33.3）	5（41.7）
なし	3（50.0）	4（66.7）	7（58.3）
MG0003 試験のベースラインにおける胸腺摘出の手術歴、n（%）			
あり	2（33.3）	5（83.3）	7（58.3）
なし	4（66.7）	1（16.7）	5（41.7）
MG-ADL 総スコア			
平均値（SD）	9.7（2.9）	9.2（2.7）	9.4（2.7）
中央値（最小値、最大値）	9.5（7、13）	10.0（5、12）	10.0（5、13）
MG-ADL 総スコア区分、n（%）			
＜5	0	0	0
≧5	6（100）	6（100）	12（100）
MGC 総スコア			
平均値（SD）	15.0（6.1）	14.2（5.1）	14.6（5.4）
中央値（最小値、最大値）	14.0（7、25）	13.5（8、23）	13.5（7、25）
QMG 総スコア			
平均値（SD）	14.0（6.4）	15.8（4.5）	14.9（5.4）
中央値（最小値、最大値）	11.5（7、23）	16.5（8、20）	15.0（7、23）
MG0003 試験のベースラインにおける罹病期間（年）			
平均値（SD）	9.2（4.7）	12.5（13.3）	10.8（9.7）
中央値（最小値、最大値）	10.0（1、15）	6.2（2、36）	8.6（1、36）
初回 MG 診断時の年齢（歳）			
平均値（SD）	42.0（5.8）	45.0（15.0）	43.5（11.0）
中央値（最小値、最大値）	42.0（34、50）	43.5（22、69）	43.5（22、69）
MG0003 試験のベースラインにおける自己抗体の状態、n（%）			
AChR＋	4（66.7）	6（100）	10（83.3）
MuSK＋	2（33.3）	0	2（16.7）
MG0007 試験のベースラインにおける自己抗体の状態、n（%）			
AChR＋	3（50.0）	6（100）	9（75.0）
MuSK＋	2（33.3）	0	2（16.7）
総 IgG 濃度（g/L）			
平均値（SD）	6.3（1.9）	8.4（2.9）	7.3（2.6）
中央値（最小値、最大値）	7.3（4、8）	9.5（5、12）	7.3（4、12）

■安全性の結果(SS)

・TEAE の概要

全体集団

TEAE の概要(直近の投与量別)

	本剤 7mg/kg 相当群 (n=102*)	本剤 10mg/kg 相当群 (n=102*)	本剤群合計 (n=157)
TEAE	80(78.4)	96(94.1)	142(90.4)
治験薬と関連ありと判断された TEAE	43(42.2)	63(61.8)	88(56.1)
重篤な TEAE	16(15.7)	31(30.4)	45(28.7)
治験薬の投与中止に至った TEAE	10(9.8)	17(16.7)	27(17.2)
死亡に至った TEAE	1(1.0)	3(2.9)	4(2.5)

発現例数(%)、*用量を変更した被験者は両群で集計されている可能性がある

全 157 例が合計 962 サイクルの本剤の治療サイクルを受け、被験者当たりの治療サイクル数の中央値は、6.0(範囲:1～17)であった。そのうち、いずれかの投与群で 10 症例以上を評価できた 12 サイクルまでについて安全性及び有効性に関するサイクル毎の集計を行った。

TEAE の発現率は、本剤 7mg/kg 相当群で 78.4%(80/102 例)、10mg/kg 相当群で 94.1%(96/102 例)であった。

治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現率は、本剤 7mg/kg 相当群で 42.2%(43/102 例)、10mg/kg 相当群で 61.8%(63/102 例)であり、主な事象(いずれかの投与群で 10%以上に発現)は、頭痛[本剤 7mg/kg 相当群 23 例(22.5%)、10mg/kg 相当群 35 例(34.3%)、以下同順]、下痢[12 例(11.8%)、18 例(17.6%)]、血中免疫グロブリン G 減少[6 例(5.9%)、14 例(13.7%)]、発熱[5 例(4.9%)、12 例(11.8%)]であった。

重篤な TEAE の発現率は、本剤 7mg/kg 相当群で 15.7%(16/102 例)、10mg/kg 相当群で 30.4%(31/102 例)であり、主な事象(いずれかの投与群で 3 例以上に発現)は、重症筋無力症[本剤 7mg/kg 相当群 5 例(4.9%)、10mg/kg 相当群 11 例(10.8%)、以下同順]、重症筋無力症クリーゼ[0 例、4 例(3.9%)]であった。また本剤 7mg/kg 相当群の発熱、憩室炎、アスペルギルス性副鼻腔炎及び亜急性皮膚エリテマトーデス(各 1 例)及び 10mg/kg 相当群の無菌性髄膜炎(1 例)は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、本剤 7mg/kg 相当群で 9.8%(10/102 例)、10mg/kg 相当群で 16.7%(17/102 例)であり、いずれかの投与群で 2 例以上に発現した事象は、本剤 7mg/kg 相当群で重症筋無力症が 2 例、10mg/kg 相当群で重症筋無力症が 3 例、重症筋無力症クリーゼ及びインターフェロン γ 応答測定陽性が各 2 例であった。

死亡に至った TEAE は、本剤 7mg/kg 相当群の 1 例(肺炎)、10mg/kg 相当群の 3 例[COVID-19 及び COVID-19 肺炎が各 1 例(いずれもワクチン未接種の被験者)、心不全が 1 例]に報告され、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。

日本人集団

日本人集団全体で TEAE は 12 例（100%）に 258 件認められ、本剤 7mg/kg 相当群で 7 例（100%）に 115 件、10mg/kg 相当群で 8 例（100%）に 143 件認められた。治験薬と関連ありと判断された TEAE は、本剤 7mg/kg 相当群で 6 例（85.7%）、10mg/kg 相当群で 6 例（75.0%）に認められた。重篤な TEAE は、本剤 7mg/kg 相当群の 3 例（重症筋無力症が 2 件、発熱及び憩室炎が各 1 件）、本剤 10mg/kg 相当群の 3 例（重症筋無力症が 3 件、大腸ポリープが 1 件）に認められ、本剤 7mg/kg 相当群の発熱及び憩室炎（1 例）は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。治験薬の投与中止に至った TEAE は、本剤 7mg/kg 相当群の 1 例（憩室炎）、本剤 10mg/kg 相当群の 1 例（重症筋無力症）に認められた。死亡に至った TEAE は報告されなかった。

・12 誘導心電図（全体集団）

12 誘導心電図検査の結果（平均値）は、安定したまま推移した。12 誘導心電図の治験薬投与後の異常所見の発現率は低く、反復治療サイクルにより臨床的に重要な傾向は認められなかった。

■有効性の結果(SS)

MG-ADL 総スコア

全体集団

各治療サイクルにおける 43 日目の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量を表に示す。

・副次評価項目:各治療サイクルにおける MG-ADL 総スコアのベースラインから 43 日目までの変化量

最初の 4 サイクルにおける 43 日目の MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量は、本剤 7mg/kg 相当群で−2.9〜−4.1、10mg/kg 相当群で−3.1〜−3.8 であった。

・その他の評価項目:各治療サイクルにおける MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量

サイクル 12 までの各治療サイクルにおける 43 日目の MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量は、本剤 7mg/kg 相当群で−2.9〜−4.9、10mg/kg 相当群で−3.1〜−5.5 であった。

各治療サイクルにおける 43 日目の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量(全体集団)

	本剤 7mg/kg 相当群			本剤 10mg/kg 相当群		
治療サイクル	n	平均値(SD)	中央値(最小値、最大値)	n	平均値(SD)	中央値(最小値、最大値)
1	74	−3.7(3.5)	−3.5(−14、4)	66	−3.1(2.9)	−2.0(−11、2)
2	56	−2.9(3.1)	−3.0(−12、5)	65	−3.8(3.9)	−3.0(−15、3)
3	41	−3.3(2.7)	−3.0(−10、1)	58	−3.2(3.3)	−3.0(−11、4)
4	37	−4.1(2.9)	−3.0(−12、1)	53	−3.2(2.9)	−3.0(−12、1)
5	35	−3.6(2.7)	−3.0(−11、3)	50	−4.1(3.6)	−4.0(−12、2)
6	32	−4.2(3.5)	−4.0(−13、1)	42	−3.6(2.9)	−3.0(−11、1)
7	31	−4.0(3.8)	−4.0(−14、1)	38	−3.9(3.2)	−4.0(−16、2)
8	26	−3.5(3.6)	−2.0(−13、1)	33	−3.5(3.4)	−3.0(−15、2)
9	20	−3.7(3.1)	−3.0(−10、0)	28	−4.8(4.4)	−3.5(−16、2)
10	14	−3.1(2.5)	−3.0(−8、0)	24	−5.3(3.8)	−4.5(−14、0)
11	11	−4.3(1.9)	−4.0(−7、−1)	16	−5.5(4.0)	−4.5(−12、0)
12	9	−4.9(3.9)	−5.0(−11、1)	10	−5.2(3.2)	−4.5(−12、0)

日本人集団

日本人集団の各治療サイクルにおける 43 日目の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量を表に示す。

・副次評価項目:各治療サイクルにおける MG-ADL 総スコアのベースラインから 43 日目までの変化量

最初の 4 サイクルにおける 43 日目の MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量は、本剤 7mg/kg 相当群で−2.8〜−4.0、10mg/kg 相当群で−1.2〜−2.7 であった。

・その他の評価項目:各治療サイクルにおける MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量

サイクル 12 までの各治療サイクルにおける 43 日目の MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量は、本剤 7mg/kg 相当群で−1.6〜−4.0、10mg/kg 相当群で−1.0〜−5.0 であった。

各治療サイクルにおける 43 日目の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（日本人集団）

	本剤 7mg/kg 相当群			本剤 10mg/kg 相当群		
治療サイクル	n	平均値（SD）	中央値（最小値、最大値）	n	平均値（SD）	中央値（最小値、最大値）
1	6	−3.8(2.9)	−3.5(−8、0)	6	−2.7(2.7)	−1.5(−7、0)
2	6	−4.0(2.8)	−4.0(−8、−1)	6	−2.2(1.5)	−2.5(−4、0)
3	6	−2.8(2.7)	−2.5(−6、0)	5	−1.6(2.1)	−2.0(−4、1)
4	6	−3.5(2.3)	−3.5(−6、0)	5	−1.2(1.3)	−1.0(−3、0)
5	5	−2.4(2.5)	−3.0(−6、0)	5	−1.0(2.2)	−1.0(−4、2)
6	5	−3.6(2.3)	−4.0(−6、0)	5	−2.2(1.9)	−2.0(−5、0)
7	6	−3.5(2.6)	−3.0(−7、−1)	4	−3.5(1.9)	−3.0(−6、−2)
8	5	−1.6(2.3)	−2.0(−5、1)	4	−2.3(2.1)	−2.0(−5、0)
9	3	−2.0(NC)	−3.0(−3、0)	3	−5.0(NC)	−6.0(−7、−2)
10	3	−3.0(NC)	−3.0(−6、0)	3	−4.7(NC)	−5.0(−6、−3)
11	3	−3.0(NC)	−3.0(−4、−2)	1	NC(NC)	NC(−3、−3)
12	2	NC(NC)	NC(−3、0)	1	NC(NC)	NC(−5、−5)

MGC 総スコア

全体集団

各治療サイクルにおける 43 日目の MGC 総スコアのベースラインからの変化量を表に示す。

・副次評価項目：各治療サイクルにおける MGC 総スコアのベースラインから 43 日目までの変化量

最初の 4 サイクルにおける 43 日目の MGC 総スコアのベースラインからの平均変化量は、本剤 7mg/kg 相当群で−5.7～−7.6、10mg/kg 相当群で−4.7～−7.5 であった。

・その他の評価項目：各治療サイクルにおける MGC 総スコアのベースラインからの変化量

サイクル 12 までの各治療サイクルにおける 43 日目の MGC 総スコアのベースラインからの平均変化量は、本剤 7mg/kg 相当群で−5.5～−9.3、10mg/kg 相当群で−4.7～−9.6 であった。

各治療サイクルにおける 43 日目の MGC 総スコアのベースラインからの変化量（全体集団）

	本剤 7mg/kg 相当群			本剤 10mg/kg 相当群		
治療サイクル	n	平均値（SD）	中央値（最小値、最大値）	n	平均値（SD）	中央値（最小値、最大値）
1	73	−7.6（7.3）	−7.0（−30、11）	66	−4.7（5.7）	−3.0（−22、3）
2	56	−5.7（5.4）	−6.0（−15、7）	65	−7.5（7.0）	−6.0（−26、5）
3	41	−6.8（5.9）	−7.0（−24、2）	56	−6.1（7.2）	−6.0（−28、7）
4	37	−7.4（6.5）	−6.0（−27、5）	51	−5.9（6.9）	−5.0（−24、6）
5	35	−7.5（6.7）	−9.0（−25、6）	49	−7.6（7.1）	−6.0（−28、6）
6	32	−9.3（6.1）	−9.5（−20、1）	41	−7.8（6.6）	−6.0（−22、7）
7	30	−7.9（5.2）	−8.0（−23、0）	38	−7.2（6.6）	−5.5（−20、9）
8	25	−6.2（6.4）	−6.0（−18、6）	33	−7.2（5.8）	−7.0（−23、8）
9	20	−6.8（5.0）	−6.0（−15、0）	27	−9.6（7.0）	−10.0（−22、9）
10	14	−5.5（4.1）	−6.0（−14、0）	24	−9.1（8.0）	−8.0（−31、6）
11	10	−6.1（2.8）	−6.0（−11、−3）	16	−8.9（7.0）	−11.0（−23、3）
12	9	−9.1（5.4）	−10.0（−17、−2）	10	−7.9（4.5）	−7.5（−14、0）

日本人集団

日本人集団の各治療サイクルにおける 43 日目の MGC 総スコアのベースラインからの変化量を表に示す。

・副次評価項目：各治療サイクルにおける MGC 総スコアのベースラインから 43 日目までの変化量

最初の 4 サイクルにおける 43 日目の MGC 総スコアのベースラインからの平均変化量は、本剤 7mg/kg 相当群で−3.7～−8.5、10mg/kg 相当群で−3.8～−6.8 であった。

・その他の評価項目：各治療サイクルにおける MGC 総スコアのベースラインからの変化量

サイクル 12 までの各治療サイクルにおける 43 日目の MGC 総スコアのベースラインからの平均変化量は、本剤 7mg/kg 相当群で−1.4～−8.5、10mg/kg 相当群で−3.8～−10.3 であった。

各治療サイクルにおける 43 日目の MGC 総スコアのベースラインからの変化量（日本人集団）

	本剤 7mg/kg 相当群			本剤 10mg/kg 相当群		
治療サイクル	n	平均値（SD）	中央値（最小値、最大値）	n	平均値（SD）	中央値（最小値、最大値）
1	6	−8.5 (4.7)	−9.0 (−15、−2)	6	−3.8 (5.1)	−4.0 (−11、3)
2	6	−6.2 (4.6)	−5.5 (−12、−1)	6	−6.8 (3.3)	−8.0 (−11、−2)
3	6	−3.7 (3.0)	−4.5 (−6、2)	5	−6.0 (7.0)	−8.0 (−13、4)
4	6	−5.2 (3.8)	−5.0 (−11、0)	5	−4.8 (4.8)	−4.0 (−11、2)
5	5	−6.4 (7.1)	−6.0 (−17、1)	5	−6.0 (1.0)	−6.0 (−7、−5)
6	5	−8.4 (4.3)	−10.0 (−12、−2)	5	−4.0 (4.0)	−6.0 (−8、2)
7	6	−7.0 (3.3)	−7.0 (−12、−3)	4	−5.8 (4.9)	−5.5 (−12、0)
8	5	−1.4 (4.8)	−2.0 (−8、5)	4	−5.5 (2.4)	−4.5 (−9、−4)
9	3	−5.7 (NC)	−6.0 (−9、−2)	3	−10.3 (NC)	−13.0 (−16、−2)
10	3	−4.3 (NC)	−2.0 (−11、0)	3	−7.0 (NC)	−6.0 (−10、−5)
11	3	−4.3 (NC)	−4.0 (−6、−3)	1	NC (NC)	NC (−3、−3)
12	2	NC (NC)	NC (−6、−5)	1	NC (NC)	NC (−7、−7)

QMG 総スコア

全体集団

各治療サイクルにおける 43 日目の QMG 総スコアのベースラインからの変化量を表に示す。

・副次評価項目：各治療サイクルにおける QMG 総スコアのベースラインから 43 日目までの変化量

最初の 4 サイクルにおける 43 日目の QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量は、本剤 7mg/kg 相当群で−3.9～−5.9、10mg/kg 相当群で−4.0～−4.9 であった。

・その他の評価項目：各治療サイクルにおける QMG 総スコアのベースラインからの変化量

サイクル 12 までの各治療サイクルにおける 43 日目の QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量は、本剤 7mg/kg 相当群で−3.8～−6.2、10mg/kg 相当群で−4.0～−5.9 であった。

各治療サイクルにおける 43 日目の QMG 総スコアのベースラインからの変化量（全体集団）

	本剤 7mg/kg 相当群			本剤 10mg/kg 相当群		
治療サイクル	n	平均値（SD）	中央値（最小値、最大値）	n	平均値（SD）	中央値（最小値、最大値）
1	73	−4.5（5.0）	−4.0（−18、7）	64	−4.1（4.2）	−4.0（−14、5）
2	55	−3.9（4.1）	−3.0（−16、3）	64	−4.9（5.5）	−4.0（−25、6）
3	41	−5.1（4.8）	−4.0（−19、2）	57	−4.2（4.4）	−3.0（−17、3）
4	37	−5.9（5.8）	−5.0（−17、4）	52	−4.0（4.9）	−3.0（−19、5）
5	35	−5.2（4.6）	−5.0（−17、4）	49	−5.5（4.9）	−5.0（−21、2）
6	31	−6.2（4.8）	−6.0（−16、1）	40	−5.3（4.4）	−5.5（−16、1）
7	30	−5.0（4.0）	−4.0（−12、1）	37	−4.8（4.0）	−4.0（−13、3）
8	25	−4.8（4.7）	−5.0（−14、5）	33	−5.7（4.6）	−4.0（−19、2）
9	20	−3.8（4.5）	−2.0（−13、2）	28	−5.7（5.3）	−5.0（−15、10）
10	14	−4.6（4.1）	−3.5（−12、1）	24	−5.9（5.5）	−3.5（−19、1）
11	11	−5.4（2.6）	−5.0（−9、−2）	16	−4.8（4.7）	−5.0（−12、5）
12	9	−5.9（4.1）	−5.0（−13、0）	10	−5.4（3.4）	−4.2（−12、−1）

日本人集団

日本人集団の各治療サイクルにおける 43 日目の QMG 総スコアのベースラインからの変化量を表に示す。

・副次評価項目：各治療サイクルにおける QMG 総スコアのベースラインから 43 日目までの変化量

最初の 4 サイクルにおける 43 日目の QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量は、本剤 7mg/kg 相当群で−3.3～−6.2、10mg/kg 相当群で−1.8～−4.7 であった。

・その他の評価項目：各治療サイクルにおける QMG 総スコアのベースラインからの変化量

サイクル 12 までの各治療サイクルにおける 43 日目の QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量は、本剤 7mg/kg 相当群で−2.6～−6.2、10mg/kg 相当群で 0.0～−6.3 であった。

各治療サイクルにおける 43 日目の QMG 総スコアのベースラインからの変化量（日本人集団）

	本剤 7mg/kg 相当群			本剤 10mg/kg 相当群		
治療サイクル	n	平均値（SD）	中央値（最小値、最大値）	n	平均値（SD）	中央値（最小値、最大値）
1	6	−6.2 (4.9)	−5.0 (−13、−1)	6	−4.7 (2.7)	−4.5 (−9、−1)
2	6	−6.2 (6.4)	−4.0 (−16、0)	6	−4.2 (3.8)	−2.5 (−11、−1)
3	6	−3.3 (4.3)	−3.5 (−9、2)	5	−2.4 (3.8)	−2.0 (−6、3)
4	6	−3.7 (4.8)	−4.0 (−10、2)	5	−1.8 (2.2)	−2.0 (−5、1)
5	5	−4.8 (4.4)	−5.0 (−10、1)	5	−4.2 (3.4)	−5.0 (−9、0)
6	5	−4.2 (3.3)	−4.0 (−9、0)	5	0.0 (1.0)	0.0 (−1、1)
7	6	−3.2 (1.8)	−3.0 (−6、−1)	4	−3.3 (1.7)	−3.5 (−5、−1)
8	5	−2.6 (2.9)	−4.0 (−5、1)	4	−0.8 (1.9)	−1.5 (−2、2)
9	3	−2.7 (NC)	−2.0 (−5、−1)	3	−6.3 (NC)	−4.0 (−15、0)
10	3	−4.7 (NC)	−3.0 (−12、1)	3	−5.0 (NC)	−2.0 (−13、0)
11	3	−4.0 (NC)	−4.0 (−5、−3)	1	NC (NC)	NC (−2、−2)
12	2	NC (NC)	NC (−8、−3)	1	NC (NC)	NC (−4、−4)

・副次評価項目：各治療サイクルにおける MG 症状 PRO 各スコアのベースラインから 43 日目までの変化量

MG 症状 PRO「筋力低下疲労」スコア

全体集団：最初の 4 サイクルにおける 43 日目の MG 症状 PRO「筋力低下疲労」スコアのベースラインからの平均変化量は、本剤 7mg/kg 相当群で−12.8～−19.6、10mg/kg 相当群で−13.9～−19.2 であった。

日本人集団：最初の 4 サイクルにおける 43 日目の MG 症状 PRO「筋力低下疲労」スコアのベースラインからの平均変化量は、本剤 7mg/kg 相当群で−6.0～−18.5、10mg/kg 相当群で−6.7～−13.0 であった。

MG 症状 PRO「身体疲労」スコア

全体集団：最初の 4 サイクルにおける 43 日目までの MG 症状 PRO「身体疲労」スコアのベースラインからの平均変化量は、本剤 7mg/kg 相当群で−13.6～−16.5、10mg/kg 相当群で−13.9～−16.0 であった。

日本人集団：最初の 4 サイクルにおける 43 日目までの MG 症状 PRO「身体疲労」スコアのベースラインからの平均変化量は、本剤 7mg/kg 相当群で−5.3～−13.9、10mg/kg 相当群で−4.0～−22.2 であった。

MG 症状 PRO「球筋力低下」スコア

全体集団：最初の 4 サイクルにおける 43 日目までの MG 症状 PRO「球筋力低下」スコアのベースラインからの平均変化量は、本剤 7mg/kg 相当群で−10.4～−14.0、10mg/kg 相当群で−11.6～−15.5 であった。

日本人集団：最初の 4 サイクルにおける 43 日目までの MG 症状 PRO「球筋力低下」スコアのベースラインからの平均変化量は、本剤 7mg/kg 相当群で−6.1～−19.4、10mg/kg 相当群で−3.3～−8.9 であった。

・その他の評価項目：各治療サイクルにおける MG 症状 PRO 各スコアのベースラインからの変化量

MG 症状 PRO「筋力低下疲労」スコア

全体集団：サイクル 12 までの各治療サイクルにおける 43 日目の MG 症状 PRO「筋力低下疲労」スコアのベースラインからの平均変化量は、本剤 7mg/kg 相当群で−12.3～−29.3、10mg/kg 相当群で−13.9～−31.9 であった。

日本人集団：サイクル 12 までの各治療サイクルにおける 43 日目の MG 症状 PRO「筋力低下疲労」スコアのベースラインからの平均変化量は、本剤 7mg/kg 相当群で−3.9～−18.5、10mg/kg 相当群で−6.7～−19.4 であった。

MG 症状 PRO「身体疲労」スコア

全体集団:サイクル 12 までの各治療サイクルにおける 43 日目までの MG 症状 PRO「身体疲労」スコアのベースラインからの平均変化量は、本剤 7mg/kg 相当群で−13.6～−25.4、10mg/kg 相当群で−13.9～−27.6 であった。

日本人集団:サイクル 12 までの各治療サイクルにおける 43 日目までの MG 症状 PRO「身体疲労」スコアのベースラインからの平均変化量は、本剤 7mg/kg 相当群で−5.0～−19.4、10mg/kg 相当群で−0.8～−22.2 であった。

MG 症状 PRO「球筋力低下」スコア

全体集団:サイクル 12 までの各治療サイクルにおける 43 日目までの MG 症状 PRO「球筋力低下」スコアのベースラインからの平均変化量は、本剤 7mg/kg 相当群で−9.5～−24.4、10mg/kg 相当群で−11.6～−26.7 であった。

日本人集団:サイクル 12 までの各治療サイクルにおける 43 日目までの MG 症状 PRO「球筋力低下」スコアのベースラインからの平均変化量は、本剤 7mg/kg 相当群で−6.1～−19.4、10mg/kg 相当群で−3.3～−11.1 であった。

MG-ADL レスポンダーの割合/MG-ADL 奏効までの期間

全体集団

各治療サイクルにおける 43 日目の MG-ADL レスポンダー(ベースラインから 2.0 点以上の減少)の割合を表に示す。

・**副次評価項目:各治療サイクルにおける 43 日目の MG-ADL レスポンダーの割合/MG-ADL 奏効までの期間**

最初の 4 サイクルにおける 43 日目の MG-ADL レスポンダーの割合は、本剤 7mg/kg 相当群で 62.5%～86.5%、10mg/kg 相当群で 63.6%～67.7%であった。MG-ADL 奏効までの期間(中央値)は、最初の 4 サイクルのほとんどで約 2 週間であった。

・**その他の評価項目:各治療サイクルにおける MG-ADL レスポンダーの割合/MG-ADL 奏効までの期間**

サイクル 12 までの各治療サイクルにおける 43 日目の MG-ADL レスポンダーの割合は、本剤 7mg/kg 相当群で 62.5%～90.9%、10mg/kg 相当群で 63.6%～91.7%であった。MG-ADL 奏効までの期間(中央値)は、最初の 12 サイクルのほとんどで約 2 週間であった。

各治療サイクルにおける 43 日目の MG-ADL レスポンダーの割合(全体集団)

	本剤 7mg/kg 相当群		本剤 10mg/kg 相当群	
治療サイクル	n	レスポンダー、n(%)	n	レスポンダー、n(%)
1	74	55(74.3)	66	42(63.6)
2	56	35(62.5)	65	44(67.7)
3	41	30(73.2)	58	39(67.2)
4	37	32(86.5)	53	35(66.0)
5	35	30(85.7)	50	36(72.0)
6	32	23(71.9)	42	31(73.8)

7	31	22(71.0)	38	30(78.9)
8	26	19(73.1)	33	24(72.7)
9	20	14(70.0)	28	22(78.6)
10	14	9(64.3)	24	22(91.7)
11	11	10(90.9)	16	14(87.5)
12	9	7(77.8)	10	9(90.0)

日本人集団

日本人集団の各治療サイクルにおける 43 日目の MG-ADL レスポンダー(ベースラインから 2.0 点以上の減少)の割合を表に示す。

・副次評価項目:各治療サイクルにおける 43 日目の MG-ADL レスポンダーの割合/MG-ADL 奏効までの期間

最初の 4 サイクルにおける 43 日目の MG-ADL レスポンダーの割合は、本剤 7mg/kg 相当群で 66.7%～83.3%、10mg/kg 相当群で 40.0%～66.7%であった。

・その他の評価項目:各治療サイクルにおける MG-ADL レスポンダーの割合/MG-ADL 奏効までの期間

サイクル 12 までの各治療サイクルにおける 43 日目の MG-ADL レスポンダーの割合は、本剤 7mg/kg 相当群で 50.0%～100%、10mg/kg 相当群で 40.0%～100%であった。

各治療サイクルにおける 43 日目の MG-ADL レスポンダーの割合(日本人集団)

	本剤 7mg/kg 相当群		本剤 10mg/kg 相当群	
治療サイクル	n	レスポンダー、n(%)	n	レスポンダー、n(%)
1	6	5 (83.3)	6	3 (50.0)
2	6	4 (66.7)	6	4 (66.7)
3	6	4 (66.7)	5	3 (60.0)
4	6	5 (83.3)	5	2 (40.0)
5	5	3 (60.0)	5	2 (40.0)
6	5	4 (80.0)	5	3 (60.0)
7	6	4 (66.7)	4	4 (100)
8	5	3 (60.0)	4	3 (75.0)
9	3	2 (66.7)	3	3 (100)
10	3	2 (66.7)	3	3 (100)
11	3	3 (100)	1	1 (100)
12	2	1 (50.0)	1	1 (100)

・その他の評価項目:MGC 及び QMG レスポンダー※の割合

全体集団:サイクル 12 までの各治療サイクルにおける 43 日目の MGC 及び QMG レスポンダーの割合は、本剤全体でそれぞれ 64.0%～89.5%及び 59.6%～89.5%であった。

日本人集団:サイクル 12 までの各治療サイクルにおける 43 日目の MGC 及び QMG レスポンダーの割合は、本剤全体でそれぞれ 66.7%～100%及び 33.3%～100%であった。

※MGC レスポンダー/QMG レスポンダー:いずれもベースラインから 3.0 点以上の減少

・その他の評価項目：Minimal symptom expression（MSE）（全体集団）

治療期間中及び観察期間中のいずれかの時点でMSE（MG-ADL総スコアが0又は1）を達成した被験者の割合は、本剤7mg/kg相当群で22.2%～48.4%、10mg/kg相当群で19.7%～47.4%であった。

・副次評価項目：連続治療サイクル間の期間［無治療間隔（全体集団）］

無治療間隔（先行治療サイクルの最終投与から次のサイクルの初回投与）の中央値は、サイクル1～2の間で約9週間、サイクル2～3の間で約7～9週間、サイクル12までのその後のサイクルでは約6週間から約4週間へと徐々に短くなり、本剤7mg/kg相当群と10mg/kg相当群間及び全体集団で一貫していた。

2年以上試験に参加した80例のうち19例の治療サイクル数が2以下であった（本試験でのサイクル数0:3例、サイクル数1:9例、サイクル数2:7例）。

MG0003試験から直接本試験に移行した105例のうち21例は、最初の固定用量サイクル後、治験責任医師の判断により、本試験での追加の治療サイクルを必要としなかった。これらのうち9例は無治療期間が200日超であった。無治療期間が200日超の被験者では、1例を除き試験終了時までMG-ADLの奏効が維持された。

MG0004試験から本試験に移行した60例のうち8例は、治験責任医師の判断により、本試験での治療サイクルを必要としなかった。これらのうち7例は無治療期間が200日超であった。無治療期間が200日超の被験者では、1例を除き試験終了時までMG-ADLの奏効が維持された。

■免疫学的評価(SS)

・抗薬物抗体

全体集団

発現状況:本試験期間中に、本剤両群で 89 例(58.9%)に治験薬投与後の ADA が発現した(治験薬投与後に増加した ADA 陽性被験者 1 例を除き、全例がロザノリキシズマブ誘発性の ADA 陽性)。このうち 51 例(33.8%)が NAb 陽性であった。各治療サイクルの 43 日目までの治験薬投与後の ADA 陽性被験者の割合は、サイクル数が増加するにつれて上昇した(サイクル 1～12 で 33.6%～68.4%)。各治療サイクルの 43 日目までに NAb 陽性被験者の割合もサイクル 5 までサイクル数が増加するにつれて上昇し(サイクル 1～5 で 23.4%～39.8%)、その後は一定となった。

本試験での投与開始前に、38 例(サイクル 0 の 99 日目に 10 例、サイクル 1 の 1 日目に 28 例)が治験薬投与後に ADA 陽性となった。本試験で ADA 陽性となった被験者の大部分は最初の 4 サイクルで陽性となり、サイクル 1 の投与後、43 日目で 54 例、99 日目で 56 例が ADA 陽性となった。サイクル 2 の期間中に初めて ADA 陽性となった被験者は 9 例、サイクル 3 の期間中は 4 例、サイクル 4 の期間中は 6 例であった。

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

有効性に及ぼす影響:反復治療サイクルで、治験薬投与後の ADA 陰性被験者と比較して ADA 陽性、NAb 陽性被験者における 43 日目の MG-ADL の奏効が小さくなるエビデンスは認められなかった。ADA 又は NAb 抗体価が高くなるにつれ、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化(低下)量が小さくなるエビデンスは認められなかった。

安全性に及ぼす影響:多くの TEAE カテゴリで、TEAE の発現率は治験薬投与後の ADA 陰性被験者と ADA 陽性被験者で同程度であった。多く認められた頭痛、COVID-19 及び上気道感染の TEAE は ADA 陽性被験者で発現率が高かったが、治験薬投与後の ADA が最初に陽性となった以降に発現した頭痛及び COVID-19 の発現率は ADA 陰性被験者と同程度であった。

日本人集団

ベースライン時に ADA 陽性の日本人被験者はいなかった。個々の被験者の最終来院までに、日本人被験者 6 例(50.0%)が治験薬投与後の ADA を発現し、NAb は陰性であった。1 例目の被験者が ADA 陽性となったのは、サイクル 2 の 43 日目であった。2 例目以降の被験者が初めて ADA 陽性となったのは、それぞれサイクル 5 の 43 日目、サイクル 8 の 1 日目、サイクル 10 の 1 日目、サイクル 10 の 43 日目及びサイクル 14 の 43 日目であった。

■医療従事者による手動投与の結果（全体集団）（最終報告）

治験実施計画書改訂第 2 版において、医療従事者による手動投与が新たな投与方法として追加され、治療サイクルの開始時にシリンジポンプによる投与から手動投与への切り替えが任意で選択可能となった。

8 例（本剤 7mg/kg 相当群及び 10mg/kg 相当群の各 4 例）が医療従事者による手動投与を受けた（日本人被験者 5 例含む）。合計 16 サイクル（4 サイクル：1 例、3 サイクル：2 例、2 サイクル：1 例、1 サイクル：4 例）で、合計 88 回本剤が手動投与された。手動からシリンジポンプに投与方法を戻した被験者はいなかった。

手動投与期間中に本剤 7mg/kg 相当群と 10mg/kg 相当群のそれぞれ 3 例に TEAE が発現した。本剤 7mg/kg 相当群では、頭痛、鉄欠乏性貧血、乗物酔い、発熱が認められ、10mg/kg 相当群では、頭痛、湿疹、下痢、発熱、靭帯捻挫、皮膚擦過傷、上咽頭炎、肋骨骨折、リンパ球数減少、重症筋無力症、悪心、頻尿、皮下血腫が認められた。

血清中総 IgG 濃度のベースラインからの最大変化率は、本剤 7mg/kg 相当群のシリンジポンプ投与期間中及び手動投与期間中でそれぞれ−82.77%～−52.9%、−81.21%～−38.74%（以下同順）、10mg/kg 相当群で−93.77%～−65.15%、−80.06%～−59.44%であり、43 日目の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は、7mg/kg 相当群でそれぞれ−4～0、−3～1、10mg/kg 相当群でそれぞれ−8～0、−5～1 であった。

シリンジポンプで投与した時の注入時間の範囲は約 15～25 分、手動投与した時の注入時間の範囲は約 2～10 分であった。

被験者数が少なく個体間変動がみられたものの、医療従事者によるシリンジポンプ投与から手動投与への切り替えにおいて、本剤の安全性（TEAE）、PD（総 IgG 濃度の低下率）及び有効性（MG-ADL 総スコア）に一貫性が認められた。

（5）患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

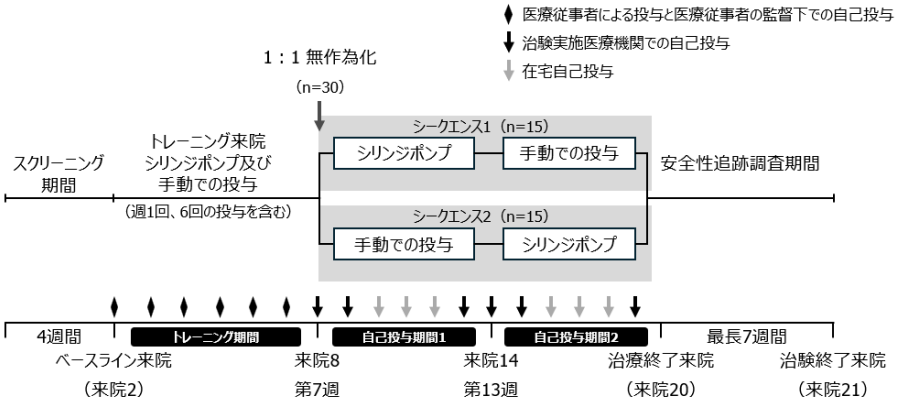
1) 使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容

①一般使用成績調査の概要(実施中)

目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性の評価を行うことを目的とする。設定した各安全性検討事項の発現割合が、国内及び海外で実施されたMG0003試験及びMG0007試験と大きく異なることがない事を確認する。
安全性検討事項	重篤な感染症、無菌性髄膜炎
実施方法	全例調査方式
目標症例数	500例
実施期間	販売開始日から5年間
登録期間	販売開始日から 4 年間、又は目標症例数に到達した時点までを調査票記入対象とし、それ以降は承認条件解除まで患者登録を継続し、必要に応じて調査票を回収して適切な情報が入手できる体制を維持する。
観察期間	52週間

②製造販売後臨床試験(**MG0020** 試験*)(終了)[14)]

目 的	gMG 患者が手動及びシリンジポンプによる投与方法を用いた自己投与のトレーニング後に本剤を適切に自己投与する能力及び自己投与した時の安全性を評価する
試験デザイン*	第III相、多施設共同、無作為化、非盲検、2期、2シークエンス、クロスオーバー試験(25医療機関:カナダ、ジョージア、ドイツ、イタリア、日本、ポーランド、セルビア、スペイン、英国及び米国)
対 象	gMG成人患者62例 (日本人患者4例を含む)
主な選択基準	● 文書による記録(既往歴及び過去の評価)に基づき、gMGと診断されている ● 治験責任医師により手動及びシリンジポンプの両投与方法で自宅での自己投与を実施する意思及び能力があると判断されている(又は介護者に投与する意思及び能力がある) ● 治験責任医師により本試験で規定した用法用量による本剤の投与が適切であると判断されている ● スクリーニング時(来院1)の血清中総IgG濃度が5.5g/L以上16g/L以下(スクリーニング来院前8週間以内にFcRn阻害剤による治療を受けていた場合は、スクリーニング時に血清総IgG濃度が2g/L以上)
試験方法	本試験は、最長29週間(スクリーニング期間最長4週間、治療期間18週間及び安全性追跡調査期間最長 7 週間)で構成された。18 週間の治療期間では、本剤を週1回、下表に従い、体重カテゴリ別の固定用量で合計18回、手動又はシリンジポンプを用いて腹部皮下に自己投与した。治療期間の最初に手動及びシリンジポンプによる投与方法の標準的なトレーニングを週1回、6週間実施し、トレーニング期間中、被験者(該当する場合、介護者)は実施医療機関で両投与方法を練習し、本剤を週1回投与した。トレーニング期間完了後、第7週(来院8)に自己投与が可能と治験責任医師が判断した後、被験者をシークエンス1(シリンジポンプによる投与6週間→手動投与6週間)又はシークエンス2(手動投与6週間→シリンジポンプによる投与6週間)のいずれかに1:1の比で無作為に割り付けた。割り付けられた投与方法の順序に従い、自己投与期間1の完了後[第12週(来院13)]、自己投与期間2[第13週(来院14)]に移行し、もう一方の投与方法で自己投与した。自己投与期間完了後、被験者は最長7週間の安全性追跡調査期間に移行した。

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>体重</td><td>本剤の投与量（mg）</td></tr>
<tr><td colspan="2">日本人被験者</td></tr>
<tr><td>≧35kg～＜50kg</td><td>280</td></tr>
<tr><td>≧50kg～＜70kg</td><td>420</td></tr>
<tr><td>≧70kg～＜100kg</td><td>560</td></tr>
<tr><td>≧100kg</td><td>840</td></tr>
<tr><td colspan="2">欧州及び北米の被験者</td></tr>
<tr><td>≧35kg～＜50kg</td><td>420</td></tr>
<tr><td>≧50kg</td><td>560</td></tr>
</table>


</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性（主要評価項目）
・ 来院13（第12週、自己投与期間1の最終投与）及び来院19（第18週、自己投与期間2の最終投与）の手動及びシリンジポンプによる本剤の自己投与に成功した被験者の割合
安全性（副次評価項目）
・ 来院2（第1週）から試験終了来院（来院21）までの期間中、手動又はシリンジポンプでの自己投与による治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）
・ トレーニング期間及び自己投与期間中の各投与後24時間以内に発現した局所反応
・ 両自己投与期間中に発現した副作用に関連する投薬過誤
・ 治験薬の投与中止に至ったTEAE</td></tr>
<tr><td>その他の評価項目（有効性）</td><td>・ 投与方法に対する被験者の選好性の評価［来院19（第18週）での質問票を用いた評価）
－ 医療従事者による皮下投与と自己投与の比較
－ 手動投与とシリンジポンプによる投与の比較
・ ベースライン来院［来院2（第1週）］の投与前自己注射評価質問票（SIAQ）（注入版）のドメインスコア並びに来院12（第11週）及び来院18（第17週）の投与後SIAQ（注入版）のドメインスコア
・ MG-ADL総スコアのベースラインからの変化量
など</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>PD（トレーニング期間及び自己投与期間の総 IgG 濃度の推移）、免疫学的評価</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>解析対象集団は以下のように定義した。
・ SS：治験薬（一部又は全量）の投与を1回以上受けたすべての被験者
・ RSS：SSのうち、無作為化されたすべての被験者
・ FAS：SSのうち、無作為化され、自己投与期間1及び2をいずれも完了したすべての被験者。来院13及び来院19での自己投与をいずれも割り付けられたシーク</td></tr>
</table>

	エンスに従って完了した場合に、自己投与期間1及び2をいずれも完了したとみなした。 有効性:主要評価項目はFASを対象に、各投与方法で自己投与に成功した被験者数及び割合を、全体及び期間別に表で示し、手動及びシリンジポンプでの自己投与に成功した被験者の割合及び90%信頼区間(CI)をWilson法(連続性補正なし)で推定した。RSSを対象に、主要評価項目と同様の解析方法で補足的解析を実施した。 安全性:副次評価項目はSSを対象に、治療期間中にTEAEを発現した被験者数及び割合を要約した。RSSを対象に、自己投与期間中にTEAEを発現した被験者数及び割合を、全体及び各期間別各投与方法別に要約した。また、投与方法を問わず自己投与期間中にTEAEを発現した被験者数及び割合を要約した。 治験薬投与後24時間以内に局所反応を発現した被験者数及び割合を、治療期間(トレーニング期間を含む)はSS、自己投与期間はRSSを対象として要約した。自己投与期間中に局所反応を発現した被験者数及び割合を、それぞれの自己投与方法に対して全体及び自己投与期間別に要約した。また、投与方法を問わず自己投与期間中に局所反応を発現した被験者数及び割合を要約した。 自己投与期間に副作用に関連する投薬過誤を発現した被験者数及び被験者の割合を、RSSを対象として、それぞれの自己投与方法に対して、全体及び自己投与期間別に要約した。投与方法を問わず自己投与期間中に副作用に関連する投薬過誤を発現した被験者数及び割合を要約した。 PD:SSを対象に、全被験者のトレーニング期間中の総IgG濃度及びベースラインからの変化率を要約した。RSSを対象に、シークエンス別に血清中総IgG濃度を要約し、ベースラインからの変化率(中央値)の推移を示した。 免疫学的評価:RSSを対象に、シークエンス別及び全体の各評価時点の抗薬物抗体(ADA)(陽性、陰性、欠測)の被験者数及び割合を要約した。

*MG0020試験は「国際共同第Ⅲ相試験」として実施され、製造販売承認後は「製造販売後臨床試験」として継続し、終了した。

(注) 本剤で承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。
通常、成人にはロザノリキシズマブ(遺伝子組換え)として以下に示す用量を1週間間隔で6回皮下注射する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。
体重50kg未満:280mg、50kg以上70kg未満:420mg、70kg以上100kg未満:560mg、100kg以上:840mg

■被験者の内訳

62例がトレーニング期間に組み入れられ、トレーニング期間完了時に55例が無作為化された。28例がシークエンス1に、27例がシークエンス2に割り付けられ、それぞれ自己投与期間1にシリンジポンプ又は手動での自己投与を行った。

自己投与期間2には51例が移行し、25例が手動で、26例がシリンジポンプで自己投与を行い、全例が治療期間を完了した。9例(14.5%)が本試験を中止した。主な中止理由は、TEAEが4例(6.5%)、追跡不能及び同意撤回がそれぞれ2例(3.2%)であった。

■患者背景

全体集団

SSの平均年齢(SD)は、53.3(15.7)歳(中央値:55.0歳、範囲20～80歳)であった。人種では白人(55例、88.7%)が多く、性別では、女性(35例、56.5%)が多かった。体重カテゴリでは、70kg以上100kg未満の被験者の割合が最も高く(30例、48.4%)、平均BMI(SD)は27.683(5.353)kg/m^{2}であった。42例(67.7%)は試験組入れ時点で本剤の投与経験がなかった。

本試験に登録された被験者は、一般的なgMG患者集団であり、SSのベースラインのMG-ADL 総スコアの平均値(SD)は 7.3(3.9)であった。MG の初回診断時の平均年齢(SD)は45.8(18.3)歳であり、MG の平均罹病期間(SD)は 7.902(8.529)年であった。1 例を除き、MGFA 分類のIIa～IIIb と診断された。47 例(75.8%)は重症筋無力症クリーゼの既往を有していなかった。

	RSS			SS
	シークエンス 1 (n=28)	シークエンス 2 (n=27)	無作為化された 被験者全体 (n=55)	全体 (n=62)
年齢(歳)				
平均値(SD)	52.9(16.3)	53.4(15.7)	53.1(15.9)	53.3(15.7)
中央値(最小値、最大値)	58.5(20、80)	53.0(22、77)	54.0(20、80)	55.0(20、80)
年齢区分、n(%)				
18～＜65 歳	22(78.6)	18(66.7)	40(72.7)	45(72.6)
65～＜85 歳	6(21.4)	9(33.3)	15(27.3)	17(27.4)
≧85 歳	0	0	0	0
年齢区分、n(%)				
≦18 歳	0	0	0	0
19～＜65 歳	22(78.6)	18(66.7)	40(72.7)	45(72.6)
≧65 歳	6(21.4)	9(33.3)	15(27.3)	17(27.4)
性別、n(%)				
男性	12(42.9)	12(44.4)	24(43.6)	27(43.5)
女性	16(57.1)	15(55.6)	31(56.4)	35(56.5)
体重(kg)				
平均値(SD)	80.47(19.34)	79.63(18.91)	80.06(18.96)	79.80(18.53)
中央値(最小値、最大値)	79.35(37.0、117.0)	75.20(53.6、112.0)	76.90(37.0、117.0)	76.70(37.0、117.0)
身長(cm)				
平均値(SD)	169.071(9.403)	169.457(6.948)	169.261(8.215)	169.290(8.260)
中央値(最小値、最大値)	169.500 (148.00、188.00)	170.000 (157.10、181.10)	170.000 (148.00、188.00)	170.000 (148.00、188.00)
BMI(kg/m^2)				
平均値(SD)	28.001(5.713)	27.543(5.396)	27.777(5.513)	27.683(5.353)
中央値(最小値、最大値)	28.223 (13.93、40.92)	27.370 (20.07、36.99)	27.682 (13.93、40.92)	27.768 (13.93、40.92)
体重区分(kg)、n(%)				
35～＜50	1(3.6)	0	1(1.8)	1(1.6)
50～＜70	8(28.6)	11(40.7)	19(34.5)	22(35.5)
70～＜100	15(53.6)	11(40.7)	26(47.3)	30(48.4)
≧100	4(14.3)	5(18.5)	9(16.4)	9(14.5)
人種、n(%)				
アジア人	1(3.6)	3(11.1)	4(7.3)	5(8.1)
黒色人種	1(3.6)	0	1(1.8)	1(1.6)
白人	25(89.3)	24(88.9)	49(89.1)	55(88.7)
その他/混血	1(3.6)	0	1(1.8)	1(1.6)

民族、n(%)				
ヒスパニック系又はラテン系	2(7.1)	2(7.4)	4(7.3)	5(8.1)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	26(92.9)	25(92.6)	51(92.7)	57(91.9)
国、n(%)				
カナダ	3(10.7)	2(7.4)	5(9.1)	5(8.1)
ジョージア	4(14.3)	2(7.4)	6(10.9)	6(9.7)
ドイツ	2(7.1)	2(7.4)	4(7.3)	5(8.1)
イタリア	4(14.3)	3(11.1)	7(12.7)	8(12.9)
日本	1(3.6)	3(11.1)	4(7.3)	4(6.5)
ポーランド	4(14.3)	9(33.3)	13(23.6)	15(24.2)
セルビア	2(7.1)	0	2(3.6)	2(3.2)
スペイン	2(7.1)	2(7.4)	4(7.3)	4(6.5)
英国	1(3.6)	1(3.7)	2(3.6)	3(4.8)
米国	5(17.9)	3(11.1)	8(14.5)	10(16.1)
試験組入れ時点での本剤の投与経験、n(%)				
なし	19(67.9)	18(66.7)	37(67.3)	42(67.7)
あり	9(32.1)	9(33.3)	18(32.7)	20(32.3)
本剤の投与量、n(%)				
280mg	0	0	0	0
420mg	2(7.1)	3(11.1)	5(9.1)	5(8.1)
560mg	26(92.9)	24(88.9)	50(90.9)	57(91.9)
840mg	0	0	0	0
MG-ADL 総スコア				
平均値(SD)	7.1(3.9)	7.5(3.9)	7.3(3.9)	7.3(3.9)
中央値(最小値、最大値)	7.0(0、17)	7.0(1、15)	7.0(0、17)	7.0(0、17)
ベースライン時の MGFA 分類、n(%)				
クラスI	1(3.6)	0	1(1.8)	1(1.6)
クラスIIa	8(28.6)	6(22.2)	14(25.5)	17(27.4)
クラスIIb	4(14.3)	6(22.2)	10(18.2)	11(17.7)
クラスIIIa	10(35.7)	9(33.3)	19(34.5)	21(33.9)
クラスIIIb	5(17.9)	6(22.2)	11(20.0)	12(19.4)
初回 MG 診断時の年齢(歳)				
平均値(SD)	46.8(18.9)	44.6(18.4)	45.7(18.5)	45.8(18.3)
中央値(最小値、最大値)	47.0(15、79)	43.0(18、77)	45.0(15、79)	47.0(15、79)
罹病期間(年)				
平均値(SD)	6.423(8.143)	9.403(9.371)	7.886(8.815)	7.902(8.529)
中央値(最小値、最大値)	4.719 (0.19、40.66)	6.352 (0.26、31.64)	5.032 (0.19、40.66)	5.164 (0.19、40.66)
筋無力症クリーゼの既往、n(%)				
あり	8(28.6)	6(22.2)	14(25.5)	15(24.2)
なし	20(71.4)	21(77.8)	41(74.5)	47(75.8)
過去の自己抗体の状態、n(%)				
AChR＋	21(75.0)	20(74.1)	41(74.5)	46(74.2)
MuSK＋	3(10.7)	2(7.4)	5(9.1)	5(8.1)
LRP-4＋	0	0	0	1(1.6)

日本人集団

本試験の全体集団 62 例のうち、4 例が日本人集団であった。平均年齢(SD)は 37.8(16.8)歳で、男性(1 例、25.0%)よりも女性(3 例、75.0%)が多かった。体重は、全体集団では SS の約半数の被験者(30 例、48.4%)が 70kg 以上 100kg 未満であったのに対し、日本人集団では全例が 50kg 以上 70kg 未満であった。本試験組入れ時点で、全例に本剤の投与経験はなく、本試験では全例に本剤 420mg が投与された。

■有効性の結果

①主要評価項目:自己投与に成功した被験者の割合(FAS、RSS)

全体集団

自己投与の成功は、(1)正しい注入部位を選択し、(2)皮下投与で、(3)本剤の目標用量を投与することと定義した。

自己投与に成功した被験者の割合は 100%で、FAS の全例が第 12 週(来院 13)及び第 18 週(来院 19)に手動又はシリンジポンプでの本剤の自己投与に成功した[各 41 例、100%(90%CI:93.8%～100%)]。また RSS の全例が、自宅での自己投与を含むすべての評価時点で、両投与方法での本剤の自己投与に成功した。

日本人集団

日本人被験者 1 例は、自己投与期間 1 の第 8 週(来院 9)に実施医療機関で医療従事者による投与を受けたため、FAS に含まれなかった。それ以外の日本人集団の全例(3 例、100%)が第 12 週(来院 13)及び第 18 週(来院 19)で手動又はシリンジポンプでの本剤の自己投与に成功した。

②その他の評価項目:本剤の投与方法に対する被験者の選好性(RSS)

全体集団

来院 19(第 18 週)に、質問票を用いて被験者の印象による投与方法の相対的な選好性を評価した。

医療従事者による投与と自己投与の比較では、医療従事者による投与(5 例、9.1%)と比較して自己投与(35 例、63.6%)を選択した被験者が多かった。9 例(16.4%)は「どちらでも(好みなし)」と回答した。

手動投与とシリンジポンプによる投与の比較では、シリンジポンプでの投与(17 例、30.9%)と比較して手動投与(25 例、45.5%)を選択した被験者が多かった。7 例(16.4%)は「どちらでも(好みなし)」と回答した。

日本人集団

医療従事者による投与と自己投与の比較では、日本人集団 4 例中 2 例(50.0%)が「どちらでも(好みなし)」と回答し、1 例(25.0%)は自己投与を希望し、1 例からは回答が得られなかった。

手動投与とシリンジポンプによる投与の比較では、日本人集団 4 例中 3 例(75%)がシリンジポンプよりも手動投与を選択し、1 例からは回答が得られなかった。

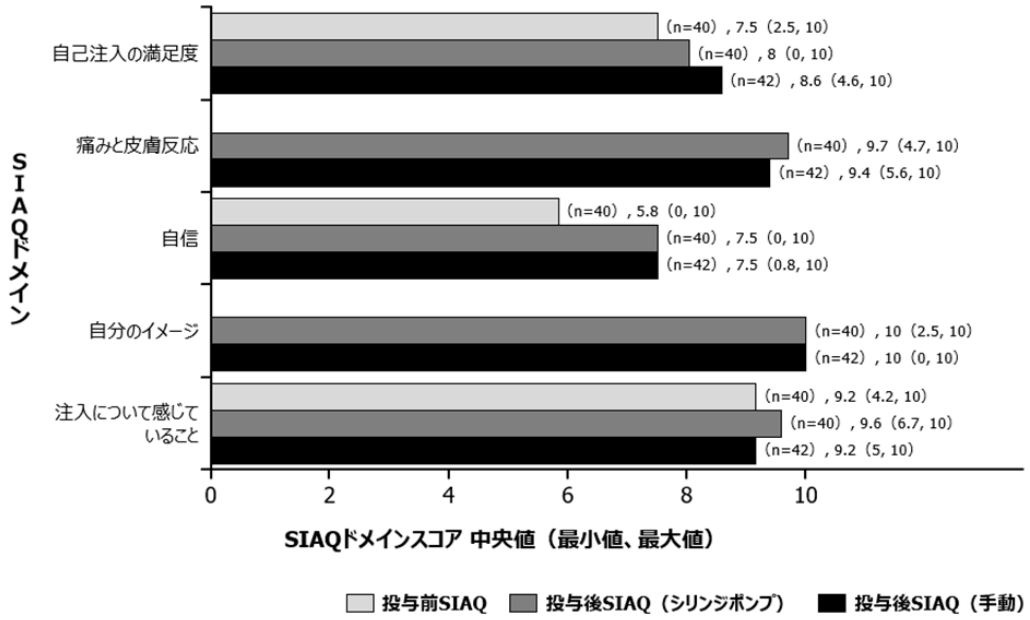
③その他の評価項目：自宅での自己投与の評価（RSS）

全体集団

ベースライン来院［第 1 週（来院 2）］時の投与前 SIAQ ドメインスコア、並びに第 11 週（来院 12）及び第 17 週（来院 18）時の投与後 SIAQ ドメインスコアから、本剤の自宅での自己投与を評価した。

全体として、手動投与及びシリンジポンプによる投与に対する被験者の評価は良好であり、投与後 SIAQ ドメインスコアの中央値は 7.50～10.00 で、中程度から高い満足度を示した。ドメインごとのスコア中央値は投与方法間で同程度であった。被験者の「注入について感じていること」のスコア中央値は、投与前から高く（RSS 全体で 9.17）、手動及びシリンジポンプによる自己投与を経験した後も、それぞれ 9.17、9.58 と維持された。「自信」のスコアの中央値は、投与前は低く（RSS 全体で 5.83）、自己投与を経験後、手動投与及びシリンジポンプによる投与でいずれも 7.50 に改善した。

投与前及び投与後 SIAQ の各スコア（その他の評価項目）



各ドメインスコアの範囲は 0～10 で、0 が最悪の経験、10 が最良の経験。

ジョージア（n=6）及びセルビア（n=2）では SIAQ（注入版）が利用できなかったため、本解析に含まれていない。

日本人集団

全体として、手動投与及びシリンジポンプによる投与に対する被験者の評価は良好であり、投与後 SIAQ ドメインスコアの中央値は 5.71～10.00 で、中程度から高い満足度を示した。ドメインごとのスコア中央値に投与方法間で明らかな差は認められなかった。

④その他の評価項目：MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（RSS）

全体集団

MG-ADL 総スコアはトレーニング期間完了時［第 7 週（来院 8）］までベースラインから低下し、トレーニング期間完了時の MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量は、シークエンス 1、シークエンス 2 でそれぞれ−4.04、−2.23（以下同順）で、臨床的に重要な改善（ベースラインから 2 ポイント以上減少）が認められた。その後も MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量はそれぞれ−5.04～−4.38、−2.96～−2.42 であり、両自己投与期間（12 週間）を通してスコア低下が認められた。自己投与期間 2 への移行に伴う自己投与方法の切り替えによる MG-ADL 総スコアへの影響は認められなかった。

日本人集団

日本人集団でも全体集団と同様に、MG-ADL 総スコアはトレーニング期間完了までベースラインから低下し、両自己投与期間（12 週間）を通してスコアの低下が認められた。

■薬力学（RSS）

・総 IgG 濃度

全体集団

本剤を週 1 回皮下投与した時、血清中総 IgG 濃度は投与開始後 1 週間（第 2 週）にベースラインから低下し、ベースラインからの変化率（中央値）は−47.988%～−44.926%であった。トレーニング期間完了時の血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率（中央値）は約−70%であり、その後 12 週間の自己投与期間は−75.641%～−68.740%で推移した。自己投与期間中の投与方法の切り替えが IgG 濃度に影響を及ぼす兆候は認められなかった。試験終了時（最終投与後 8 週間）には、総 IgG 濃度（中央値）はベースライン値付近まで回復した。

日本人集団

全体集団と同様に、日本人集団 4 例の血清中総 IgG 濃度は投与開始後 1 週間（第 2 週）にベースラインから低下し（−55.59%～−38.49%）、トレーニング期間完了時の血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率は−87.92%～−72.63%であった。

■免疫学的評価（RSS）

・抗薬物抗体

全体集団

治験薬投与前の ADA 陽性被験者は 53 例中 5 例（9.4%）であり、最終来院までに、27 例（50.9%）に治験薬投与後のロザノリキシズマブに対する ADA が発現した。ADA の判定が未確定に分類された被験者はいなかった。

個々の ADA 陽性被験者において、ADA が検出された時点又はその後の時点で、IgG 濃度が低下又は再上昇する兆候は認められず、ADA の発現と過敏症／インフュージョンリアクションとの間に関連は認められなかった。

日本人集団

日本人集団 4 例では、治験薬投与前の ADA 陽性被験者、及び治験薬投与後にロザノリキシズマブに対する ADA が発現した被験者は認められなかった。

■安全性の結果

・曝露状況（SS、RSS）

SS の平均投与期間（SD）は 110.0（28.0）日であった。RSS の自己投与期間 1 及び 2 を通した平均投与期間（SD）は 74.6（15.2）日であった。投与期間は自己投与期間 1［34.7（6.2）日］と自己投与期間 2［36.0（1.2）日］で同程度であった。

・TEAE の概要（SS）

全体集団

TEAE の概要

	トレーニング期間（n＝62）	自己投与期間 1+2※1（n＝58）	安全性追跡調査期間※2（n＝53）	全体（n＝62）
TEAE	35（56.5）	30（51.7）	6（11.3）	47（75.8）
治験薬と関連ありと判断された TEAE	19（30.6）	8（13.8）	2（3.8）	22（35.5）
高度な TEAE	1（1.6）	2（3.4）	1（1.9）	4（6.5）
重篤な TEAE	1（1.6）	4（6.9）	2（3.8）	7（11.3）
治験薬の投与中止に至った TEAE	3（4.8）	1（1.7）	0	4（6.5）
死亡に至った TEAE	0	0	0	0

発現例数（%）

MedDRA version 24.0

※1 無作為化された被験者 55 例と、自己投与に適格でなかったため無作為化されなかった被験者 3 例を含む。

※2 トレーニング期間中に中止したが、安全性追跡調査期間を完了した被験者は除外した。

TEAE の発現率は、全体で 75.8%（47/62 例）であり、最も多く認められた TEAE は頭痛が 13 例（21.0%）で、次いで COVID-19 が 7 例（11.3%）及び発熱が 6 例（9.7%）であった。頭痛のほとんどはトレーニング期間中に認められ、本剤の既知の安全性プロファイルと同様であった。

ほとんどの TEAE（165 件中 138 件）は軽度であり、高度の TEAE は、遠隔転移を伴う肺癌、頭痛、重症筋無力症及び一過性脳虚血発作が各 1 例（1.6%）に認められた。頭痛以外のすべての高度の TEAE は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。自己投与後 24 時間以内に局所反応が認められた被験者はいなかった。

主な TEAE（全体で発現例数 2 例以上）

	トレーニング期間（n＝62）	自己投与期間 1+2※1（n＝58）	安全性追跡調査期間※2（n＝53）	全体（n＝62）
TEAE	35（56.5）	30（51.7）	6（11.3）	47（75.8）
感染症および寄生虫症	9（14.5）	15（25.9）	2（3.8）	23（37.1）
COVID－19	4（6.5）	2（3.4）	0	7（11.3）
インフルエンザ	0	2（3.4）	0	2（3.2）
上咽頭炎	0	5（8.6）	1（1.9）	5（8.1）
上気道感染	0	3（5.2）	0	3（4.8）
尿路感染	1（1.6）	1（1.7）	1（1.9）	3（4.8）
神経系障害	13（21.0）	5（8.6）	2（3.8）	16（25.8）
頭痛	12（19.4）	4（6.9）	0	13（21.0）
重症筋無力症	1（1.6）	0	1（1.9）	2（3.2）
一般・全身障害および投与部位の状態	11（17.7）	4（6.9）	0	14（22.6）
発熱	4（6.5）	3（5.2）	0	6（9.7）
インフルエンザ様疾患	1（1.6）	1（1.7）	0	2（3.2）
胃腸障害	12（19.4）	3（5.2）	0	14（22.6）
下痢	4（6.5）	1（1.7）	0	5（8.1）
上腹部痛	2（3.2）	0	0	2（3.2）
悪心	2（3.2）	1（1.7）	0	3（4.8）
嘔吐	2（3.2）	0	0	2（3.2）
臨床検査	4（6.5）	4（6.9）	0	8（12.9）
血中免疫グロブリンG減少	1（1.6）	1（1.7）	0	2（3.2）
血中クレアチニン増加	1（1.6）	1（1.7）	0	2（3.2）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5（8.1）	3（5.2）	1（1.9）	7（11.3）
呼吸困難	1（1.6）	1（1.7）	0	2（3.2）
カタル	2（3.2）	1（1.7）	0	2（3.2）
皮膚および皮下組織障害	3（4.8）	3（5.2）	0	5（8.1）
接触皮膚炎	2（3.2）	1（1.7）	0	2（3.2）
血液およびリンパ系障害	2（3.2）	1（1.7）	0	3（4.8）
リンパ球減少症	1（1.6）	1（1.7）	0	2（3.2）
代謝および栄養障害	1（1.6）	0	1（1.9）	2（3.2）
高トリグリセリド血症	1（1.6）	0	1（1.9）	2（3.2）

発現例数（%）

MedDRA version 24.0

※1 無作為化された被験者 55 例と、自己投与に適格でなかったため無作為化されなかった被験者 3 例を含む。

※2 トレーニング期間中に中止したが、安全性追跡調査期間を完了した被験者は除外した。

治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現率は、全体で 35.5%（22/62 例）であり、最も多く認められた TEAE は頭痛 10 例（16.1%）で、次いで下痢、悪心及び発熱が各 3 例（4.8%）であった。治験薬と関連ありと判断されたほとんどの TEAE は投与開始後 6 週間（トレーニング期間）に認められた。（「Ⅷ. 8.（2）副作用の種類別発現頻度一覧表の項参照）

重篤な TEAE の発現率は、11.3%（7 例 7 件：重症筋無力症 2 件、心筋梗塞、尿路感染、遠隔転移を伴う肺癌、一過性脳虚血発作、呼吸困難が各 1 件）であった。尿路感染は安全性追跡調査期間中に発現し、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。その他は治験薬と関連なしと判断された。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数は 6.5%（4 例 5 件：遠隔転移を伴う肺癌、発熱、頭痛、片頭痛、重症筋無力症が各 1 件）であった。遠隔転移を伴う肺癌を除く治験薬の投与中止に至った TEAE はトレーニング期間中に認められた。なお、本試験期間中に死亡に至った TEAE は認められなかった。

日本人集団

日本人集団での TEAE の発現率は 75.0%（3 例 7 件）であり、その内訳は頭痛が 1 例 4 件、季節性アレルギー、インフルエンザ、上咽頭炎が各 1 例 1 件であった。

治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE は 50.0%（2 例 5 件：頭痛 4 件、上咽頭炎 1 件）であり、トレーニング期間及び自己投与期間 1 に 1 例（25.0%）で認められた 4 件の頭痛はいずれも軽度及び非重篤であった。自己投与期間 2 に 1 例（25.0%）で認められた 1 件の上咽頭炎は中等度及び非重篤であった。

日本人集団で重篤な TEAE、治験薬の投与中止、及び治験薬の投与中断に至った TEAE、死亡に至った TEAE は認められなかった。

・モニタリングすべき有害事象（全体集団）

高度及び重篤な頭痛、無菌性髄膜炎の疑い、副作用に関連する投薬過誤を、モニタリングすべき AE として定義し、評価した結果、非重篤な高度の頭痛が 1.6%（1 例 1 件）に認められた。無菌性髄膜炎及び副作用に関連する投薬過誤は認められなかった。頭痛は初回投与後、トレーニング期間中に認められ、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。本事象は 9 日後に消失した。

・Focus すべき有害事象（全体集団）

頭痛、無菌性髄膜炎の可能性、胃腸障害、過敏症反応、アナフィラキシー反応、注射部位反応、感染症、日和見感染、アルブミン及び血漿蛋白の減少、腎機能への影響、薬物性肝障害、脂質への影響の分類に含まれる事象を、focus すべき TEAE として定義し、評価した。

頭痛：高位グループ語の頭痛は 21.0%（13 例 32 件）に認められ、内訳は頭痛（13 例 29 件、21.0%）及び片頭痛（1 例 3 件、1.6%）であった。32 件中 26 件は治験薬と関連ありと判断された。1 例はトレーニング期間中に高度の頭痛を認め、重篤な頭痛は認められなかった。3.2%（2 例）は頭痛のためトレーニング期間中に本試験及び治験薬の投与を中止した。

胃腸障害：16.1%（10 例）に発現し、下痢（5 例、8.1%）、悪心（2 例、4.8%）、上腹部痛（2 例、3.2%）及び嘔吐（2 例、3.2%）が認められた。すべての胃腸障害は軽度であった。12 件中 9 件は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。すべての事象は本試験期間中に

消失した。

過敏症反応:発現率は 6.5%(4 例 7 件)であった。

アナフィラキシー反応:1 例に認められたそう痒症及び咳嗽の各 1 件がアナフィラキシー反応の基準に合致した。ただし、アレルギー反応に対する治療は実施されておらず、本剤の投与継続により重症度が悪化しなかったことから、医学的評価により本事象はアナフィラキシー反応ではないと結論づけられた。

注射部位反応:トレーニング期間中に 1.6%(1 例 1 件)に認められた。

感染症:6 週間のトレーニング期間に 14.5%(9 例 10 件)、12 週間の自己投与期間に 25.9%(15 例 20 件)に認められた。

薬物性肝障害:発現率は 1.6%(1 例 3 件)であった。

脂質への影響:発現率は 4.8%(3 例 3 件)であった。

無菌性髄膜炎の可能性、日和見感染、腎機能への影響又はアルブミン及び血漿蛋白の減少に関連する TEAE は認められなかった。

■自己投与方法別の安全性(**RSS**)

•TEAE の概要(全体集団)

手動投与した時とシリンジポンプで投与した時の TEAE の発現率は、全体ではそれぞれ 34.0%(18/53 例)、31.5%(17/54 例)(以下同順)であった。シークエンス 1 では、手動投与時の TEAE の発現率は 38.5%(10/26 例)、シリンジポンプ投与時の TEAE の発現率は 35.7%(10/28 例)であり、シークエンス 2 ではそれぞれ 29.6%(8/27 例)、26.9%(7/26 例)であった。最も多く認められた事象は頭痛で、手動投与した被験者で 1 例(1.9%)、シリンジポンプで投与した被験者で 4 例(7.4%)に認められた。

自己投与方法別の主な **TEAE**(発現例数 **2** 例以上)

	シークエンス 1		シークエンス 2		全体	
	シリンジポンプ(n=28)	手動(n=26)	手動(n=27)	シリンジポンプ(n=26)	手動(n=53)	シリンジポンプ(n=54)
TEAE	10(35.7)	10(38.5)	8(29.6)	7(26.9)	18(34.0)	17(31.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(3.6)	1(3.8)	2(7.4)	1(3.8)	3(5.7)	2(3.7)
発熱	0	1(3.8)	2(7.4)	1(3.8)	3(5.7)	1(1.9)
感染症および寄生虫症	3(10.7)	2(7.7)	5(18.5)	4(15.4)	7(13.2)	7(13.0)
インフルエンザ	0	1(3.8)	1(3.7)	0	2(3.8)	0
上咽頭炎	1(3.6)	1(3.8)	1(3.7)	2(7.7)	2(3.8)	3(5.6)
上気道感染	0	0	2(7.4)	1(3.8)	2(3.8)	1(1.9)
神経系障害	2(7.1)	0	1(3.7)	3(11.5)	1(1.9)	5(9.3)
頭痛	1(3.6)	0	1(3.7)	3(11.5)	1(1.9)	4(7.4)

発現例数(%)

MedDRA version 24.0

ほとんどの TEAE（手動投与した時：18 例中 18 例、シリンジポンプで投与した時：17 例中 15 例）は軽度又は中等度であり、高度の TEAE は、シリンジポンプで投与した被験者 2 例に 2 件（遠隔転移を伴う肺癌、一過性脳虚血発作）認められた。いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現率は、手動投与時が 5.7%（3/53 例）、シリンジポンプ投与時が 11.1%（6/54 例）であった。治験薬と関連ありと判断された頭痛は手動投与した被験者で 1 例（1.9%）、シリンジポンプで投与した被験者で 3 例（5.6%）に認められ、上咽頭炎はいずれの投与方法でも 1 例（1.9%）に認められた。

なお、副作用に関連する投薬過誤は認められなかった。

重篤な TEAE は手動投与した 1 例（1.9%）に心筋梗塞が認められ、シリンジポンプで投与した被験者に、遠隔転移を伴う肺癌、重症筋無力症*、一過性脳虚血発作及び呼吸困難が各 1 例に認められた。すべての重篤な TEAE は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

治験薬の投与中止に至った TEAE として、シリンジポンプで投与した 1 例に 1 件の遠隔転移を伴う肺癌が認められ、被験者は本試験を中止した。本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

*重症筋無力症：SS での解析結果

・Focus すべき有害事象（全体集団）

Focus すべき TEAE の発現率は、頭痛が手動投与した被験者で 1.9%（1 例 1 件）、シリンジポンプで投与した被験者で 7.4%（4 例 7 件）（以下同順）、胃腸障害が 3.8%（2 例 2 件）、0%、過敏症反応が 5.7%（3 例 3 件）、0%、感染症が 13.2%（7 例 8 件）、13.0%（7 例 10 件）、薬物性肝障害が 1.9%（1 例 3 件）、0%であった。

無菌性髄膜炎の可能性、アナフィラキシー反応、注射部位反応、日和見感染、アルブミン及び血漿蛋白の減少、腎機能への影響、脂質への影響に関連する事象は認められなかった。

■投与速度が有効性、薬力学（RSS）及び安全性（SS）に及ぼす影響

・全体集団

手動投与及びシリンジポンプ投与による自己投与方法で、平均投与速度と MG-ADL 総スコアの最大変化量との間に関連性は認められなかった。また、総 IgG 濃度のベースラインからの最大変化率でも、両自己投与方法で平均投与速度との間に関連性は認められなかった。

TEAE の発現率は、投与速度 20mL/h 以下で投与した時が 60.0%（36/60 例）、20mL/h 超で投与した時が 53.7%（29/54 例）であった。20mL/h 超で投与した時、重篤な有害事象は 1 件（治験薬と関連なしと判断された軽度の心筋梗塞）認められ、高度の TEAE は認められなかった。投与速度による安全性や局所忍容性への影響は認められず、全体として、安全性プロファイルは投与速度にかかわらず一定であった。

日本人集団

全体集団と同様に、日本人集団においても投与速度による安全性や局所忍容性への影響は認められなかった。

2） 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件に基づき、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施する。承認条件は、「Ⅰ．5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項」の項を参照。

(7) その他

該当資料なし

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

抗 FcRn 抗体フラグメント製剤

一般名：エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

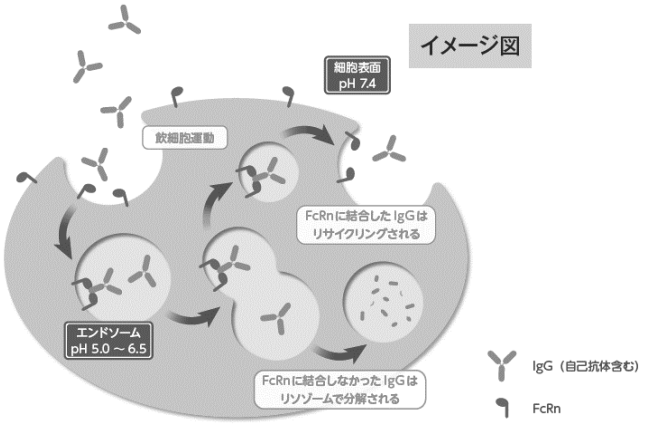
（1）作用部位・作用機序

1）全身型重症筋無力症の病態と IgG に対する FcRn の役割

胎児性抗体フラグメント（結晶化可能領域）受容体（FcRn）は、β_2 ミクログロブリンと FcRn α 鎖から構成され、種々の細胞、特に内皮細胞、上皮細胞及び単球/マクロファージ等の造血細胞に発現している。FcRn のリガンドである IgG 及びアルブミンは、内皮細胞や造血細胞を含む多様な細胞のエンドソームへ飲細胞運動によって取り込まれた後、FcRn によってサルベージされることでリソゾームでの分解を免れ、リソゾームから遊離して血漿中に戻される [17-20]。この IgG リサイクリング経路は、*in vivo* における IgG の半減期（ヒトで約 3 週間）[21] に寄与しており、この経路の阻害により内因性 IgG の分解速度が促進される [21,22]。

重症筋無力症や免疫性血小板減少症など自己免疫を病因とする疾患は自己抗体の産生と相関するとされ [23,24]、抗 FcRn 抗体は総 IgG 減少に伴う病原性自己抗体の除去を誘導し、有益な効果をもたらすと考えられる [22]。

FcRn の IgG リサイクリング機構

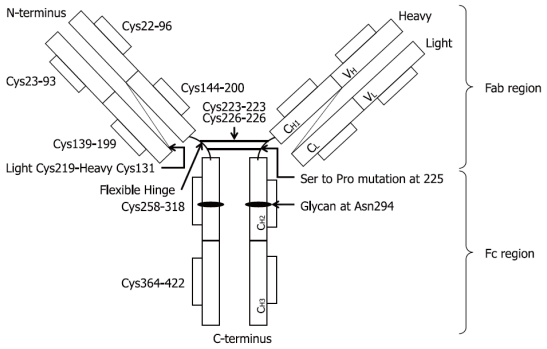


IgG は恒常的に内皮細胞等の細胞内へ飲細胞運動により取り込まれる。細胞内のエンドソーム内酸性環境下で IgG は FcRn と相互作用する。この相互作用によって IgG は細胞表面へリサイクリングされ、細胞表面では中性 pH 下で FcRn は IgG を細胞外の血管へ遊離する。エンドソーム内で FcRn と結合しない他のたん白質はリソゾームへと運ばれて分解される。

2)ロザノリキシズマブの作用機序

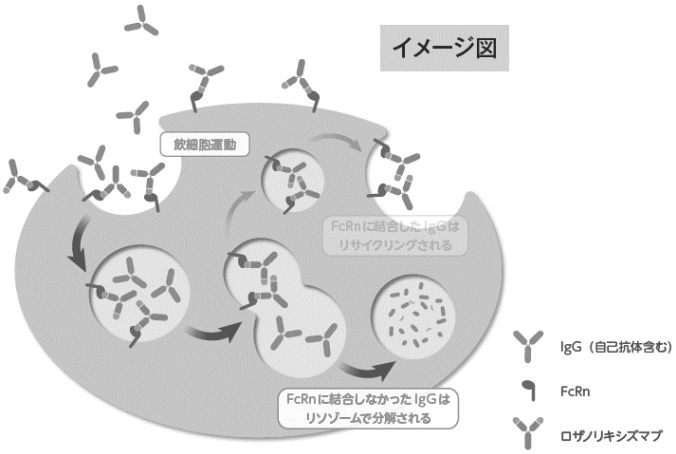
ロザノリキシズマブは、FcRn に対する遺伝子組換えヒト化免疫グロブリン(Ig)G4P モノクローナル抗体である。ロザノリキシズマブの構造は、鎖交換(IgG の重鎖・軽鎖対に解離が生じた後、特異性の異なる IgG4 の同等の重鎖・軽鎖対と再会合すること)の発生を低減するため、IgG4 重鎖配列の 225 番目のセリンをプロリンに変異させ、ヒンジ領域を改変している。また、アルブミンと FcRn との結合を阻害せずに IgG と FcRn との結合を特異的に阻害するようにデザインされている。

ロザノリキシズマブの構造



ロザノリキシズマブは、FcRn との結合部位で IgG と FcRn との結合を競合的に阻害することにより、IgG のリサイクリング及びトランスサイトーシスを阻害し、血清中総 IgG 濃度を低下させる[25)]。この機序により、全身型重症筋無力症に伴う病原性 IgG 自己抗体の濃度を低下させる。

ロザノリキシズマブの作用機序



ロザノリキシズマブは中性及び酸性 pH 両方の条件下で FcRn に高い親和性で結合する。恒常的に細胞内へ飲細胞運動により取り込まれる IgG はエンドソーム内酸性 pH 下でも FcRn へ結合できないため、リサイクルされずにリソゾームに運ばれ分解される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro* 薬理試験

①ヒト及びカニクイザル FcRn に対するロザノリキシズマブの親和性 [26)]

ヒト及びカニクイザルの FcRn に対する相対的親和性を表面プラズモン共鳴(SPR)法(BIAcore)により測定した。その結果、ヒト FcRn に対するロザノリキシズマブの全平均親和性(平衡解離定数:K_D)は pH7.4 で 55pmol/L(n=14)及び pH6.0 で 44pmol/L(n=14)であった。カニクイザル FcRn に対するロザノリキシズマブの全平均 K_D は pH7.4 で 57pmol/L(n=8)及び pH6.0 で 42pmol/L(n=8)であった。ヒト及びカニクイザルの FcRn に対するロザノリキシズマブの K_D は pH6.0 及び pH7.4 の両方の条件下で類似していた。

たん白質間(BIAcore)アッセイを用いた pH7.4 及び pH6.0 条件下でのヒト及びカニクイザルの FcRn に対するロザノリキシズマブの親和性

FcRn 由来動物種	K_D pH7.4	K_D pH6.0
ヒト	55pmol/L	44pmol/L
カニクイザル	57pmol/L	42pmol/L

ヒトのデータは 14 回の試験結果平均、カニクイザルのデータは 8 回の試験結果平均

試験方法:固定化した抗ヒト IgG Fc 特異抗体によりロザノリキシズマブを捕捉し、pH7.4 又は pH6.0 でヒト又はカニクイザルの FcRn 濃度を測定した。ロザノリキシズマブ(0.3～0.6μg/mL)を 60 秒間注入して約 100 反応ユニットを達成し、ヒト又はカニクイザル FcRn を 20nmol/L から流速 30μL/分で 300 秒間、捕捉したロザノリキシズマブで FcRn 濃度を測定した後、1200 秒解離させた。

②ヒト及びカニクイザル FcRn 遺伝子導入細胞でのロザノリキシズマブの親和性 [27)]

ヒト及びカニクイザル由来の FcRn 遺伝子導入細胞を用いて、ロザノリキシズマブの親和性を評価した。その結果、細胞表面に発現するヒト FcRn に対するロザノリキシズマブの K_D 値は pH7.4 及び pH6.0 の両方で約 0.4nmol/L であり、カニクイザル FcRn に対する K_D 値約 1nmol/L と比較して親和性が約 2 倍高かった。

細胞表面に発現したヒト及びカニクイザルの FcRn に対するロザノリキシズマブの親和性

	K_D	
FcRn 由来動物種(細胞株)	pH7.4	pH6.0
ヒト(clone 15)	0.43nmol/L	0.37nmol/L
カニクイザル(clone 40)	1.03nmol/L	1.1nmol/L

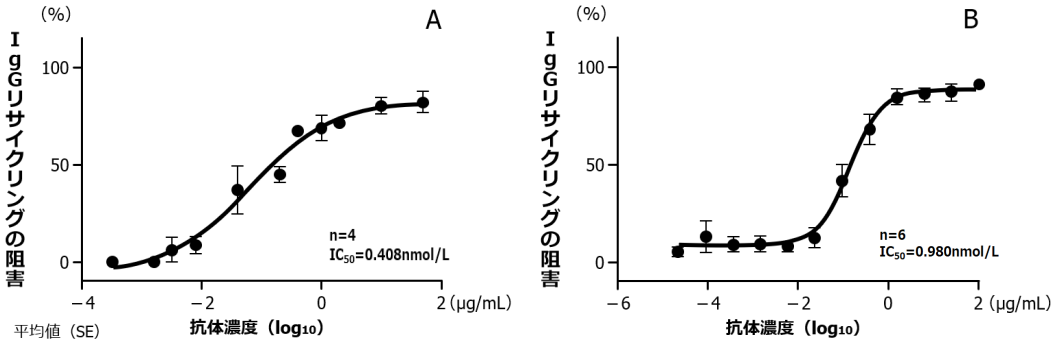
全データは 3 回の試験結果平均

試験方法:ヒト FcRn 及び β_2 ミクログロブリンを発現させた Madin-Darby イヌ腎臓(MDCK)II 細胞(clone 15 及び Blumberg line と呼称される 2 種類のクローン)並びにカニクイザル FcRn 及びヒト β_2 ミクログロブリンを発現させた MDCKII 細胞(clone 40)を pH7.4 又は pH6.0 で 30 分間インキュベーションしてから、Alexa-fluor488 蛍光標識ロザノリキシズマブを添加して 1 時間インキュベーションした(抗体濃度範囲は 0.002～931nmol/L)。洗浄後、細胞をフローサイトメトリーで解析した。非特異的結合を測定するために各抗体のアイソタイプコントロール抗体の滴定も行った。非特異的結合の値を抗 FcRn 抗体の値から差し引き、作成した特異的結合曲線から、one-site binding equation を用いた非線形回帰解析により K_D 値を算出した。

③ヒト又はカニクイザルの IgG リサイクリング及びトランスサイトーシスに対するロザノリキシズマブの活性[25)]

ヒト又はカニクイザルの FcRn を遺伝子導入した MDCK 細胞を用いて、IgG のリサイクリング及びトランスサイトーシスに対するロザノリキシズマブの阻害活性能を *in vitro* で評価した。その結果、ロザノリキシズマブによる IgG リサイクリングの阻害が示され、ヒト及びカニクイザルの FcRn に対する 50%阻害濃度（IC_{50}）値はそれぞれ、0.408nmol/L 及び 0.980nmol/L であった。ヒト FcRn 遺伝子導入した MDCK 細胞内での頂端側コンパートメントから基底外側コンパートメントへのヒト IgG のトランスサイトーシスもロザノリキシズマブにより阻害され、IC_{50} 値は 1.14nmol/L（n=4）であった。

ヒト FcRn（A）又はカニクイザル FcRn（B）を遺伝子導入した MDCK 細胞での IgG のリサイクリング



平均値（SE）

ヒト又はカニクイザルの FcRn を遺伝子導入した細胞を用いた IgG のリサイクリング及びトランスサイトーシスに対するロザノリキシズマブの IC_{50}

	IC_{50}	
FcRn 由来動物種	リサイクリング	トランスサイトーシス
ヒト	0.41nmol/L	1.14nmol/L
カニクイザル	0.98nmol/L	実施せず

ヒトのデータは 4 回の実験結果平均、カニクイザルのデータは 6 回の実験結果平均

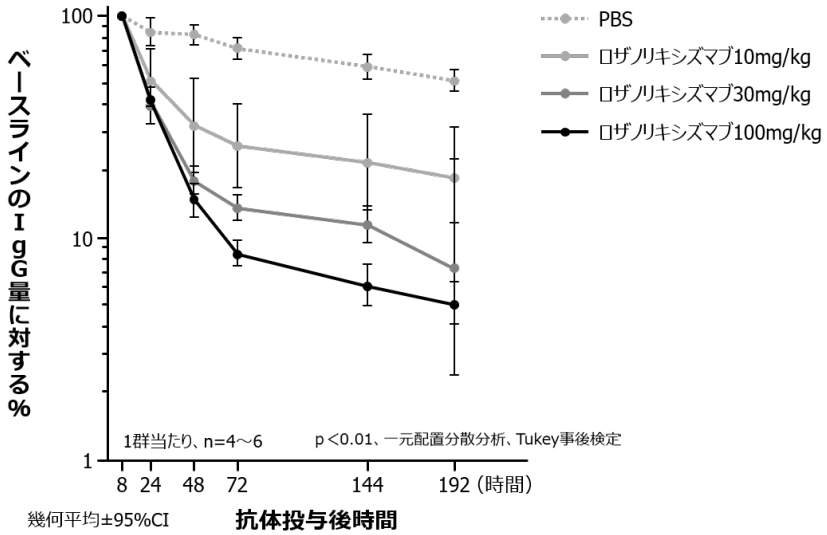
試験方法:リサイクリングアッセイでは、酸性緩衝液中（pH5.9）でビオチン化ヒト IgG（1μg/mL）とヒト FcRn を発現させた MDCK 細胞（clone 15）又はカニクイザルの FcRn を発現させた MDCK 細胞（clone 40）を種々濃度のロザノリキシズマブの存在下又は非存在下で FcRn と結合させるためにインキュベートした。60 分後、過剰な抗体を除去し、中性緩衝液（pH7.2）中でインキュベートして、表面に曝露し結合している IgG を上清中に遊離させた［メソスケールディスカバリー（MSD）法を用いて定量］。トランスサイトーシスアッセイでは、ヒト FcRn 遺伝子を導入した MDCK 細胞が単層を形成するまで培養し、頂端側コンパートメントの pH を pH5.9 に調整し、基底外側コンパートメントの pH を pH7.2 に調整した。頂端側コンパートメント上の細胞はビオチン化ヒト IgG 1μg/mL と種々濃度のロザノリキシズマブの存在下又は非存在下で 3 時間インキュベートした。その後、基底外側培養液中の総 IgG 量を MSD 法で測定した。
※ 本試験系でのリサイクリングは、頂端側で IgG を培養液から取り込み、その後エクソサイトーシスにより IgG を培養液に戻すことを指す。トランスサイトーシスは、細胞単層培養で頂端側コンパートメントから基底外側コンパートメントへ IgG が移動することを指す。

2） *in vivo* 薬理試験

ヒト IgG クリアランスに対するロザノリキシズマブの作用（マウス）[28)]

ヒト遺伝子導入（huTg）マウスを用いてロザノリキシズマブのヒト IgG 量に対する減少活性について評価した。その結果、リン酸緩衝食塩液（PBS）投与対照群と比較して、ロザノリキシズマブ投与によりヒト IgG のクリアランスが用量依存的に促進された（p＜0.01、一元配置分散分析、Tukey 事後検定）。

ヒト FcRn 遺伝子導入マウスを用いた、IgG 量に対するロザノリキシズマブの作用



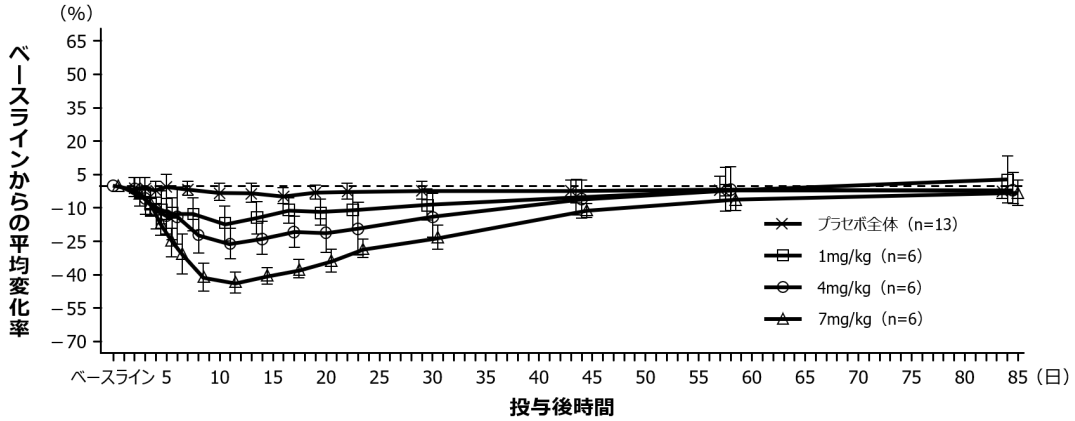
試験方法：マウス FcRn 遺伝子をノックアウトし、ヒト FcRn を遺伝子導入したマウスに野生型ヒトポリクローナル IgG 500mg/kg を 1 日目に、ロザノリキシズマブ 10、30、100mg/kg 又は PBS（対照）を 2 日目に静脈投与した。抗体投与 24 時間前、抗体投与後 8、24、72、144、192 時間に血清サンプルを採取し、IgG 量を LC-MS/MS で定量した。

3） 臨床における薬力学試験

①健康成人に本剤を用量漸増で単回皮下投与した時の総 IgG 濃度（外国人データ）[1,2)]

第I相臨床試験（UP0018 試験）で、健康成人に本剤 1、4、7mg/kg 又はプラセボを 1 時間かけて単回静脈投与又は皮下投与した。本剤皮下投与時の総 IgG 濃度はベースラインから用量依存的に低下し、平均して 10 日目までに最低値に達した後、57 日目までに徐々にベースライン値まで回復した。最高用量群（7mg/kg）での総 IgG 濃度の最大変化率は−43.79%、最大変化率に達するまでの平均期間は 8.2 日（範囲：6～12 日）であった。

単回皮下投与時の血清中総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率推移（FAS）



平均値±95%CI、本剤群は皮下投与時の結果のみ示す

総 IgG 濃度（g/L）（FAS）

	プラセボ全体（n=13）	本剤群（皮下投与）		
		1mg/kg（n=6）	4mg/kg（n=6）	7mg/kg（n=6）
投与前	9.31（1.27）	10.35（2.25）	9.11（1.86）	11.18（2.23）
10 日目	8.98（1.10）	8.67（2.29）	6.78（1.71）	6.39（1.65）
57 日目	9.43（1.35）	10.24（2.75）	8.98（2.21）	10.43（1.84）

平均値（SD）、本剤群は皮下投与時の結果のみ示す

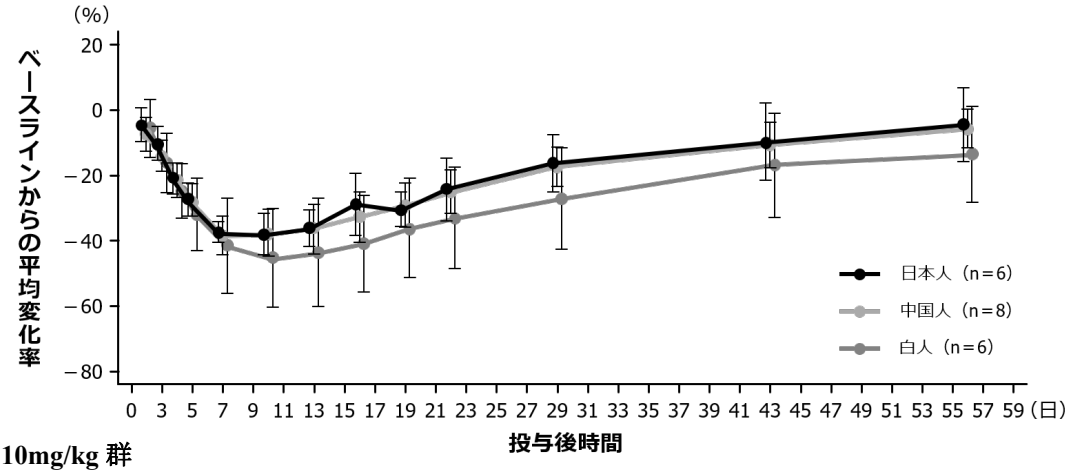
（注） 本剤で承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下のとおりである。
効能又は効果：全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）
用法及び用量：通常、成人にはロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）として以下に示す用量を 1 週間間隔で 6 回皮下注射する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。」
体重 50kg 未満：280mg、50kg 以上 70kg 未満：420mg、70kg 以上 100kg 未満：560mg、100kg 以上：840mg

②健康成人に本剤を用量漸増で単回皮下投与した時の民族群別 IgG 濃度（外国人データを含む）[3,4)]

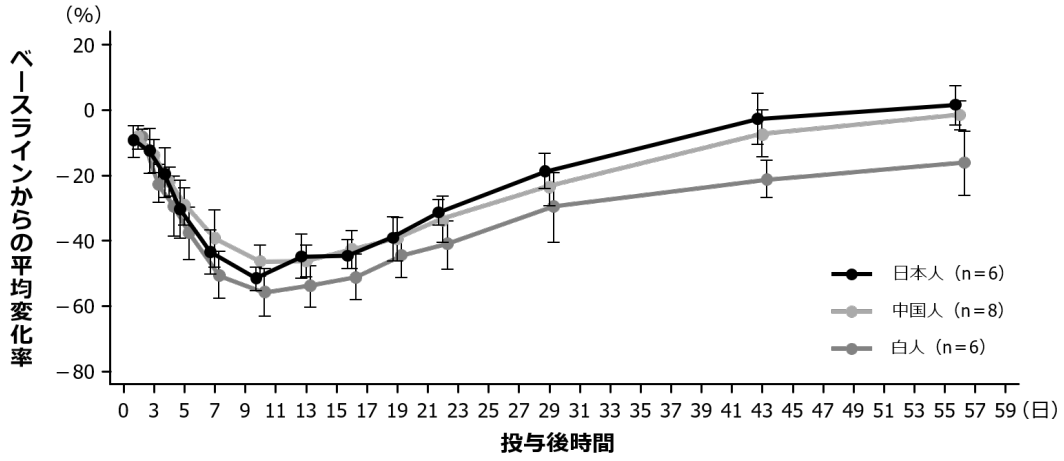
第I相臨床試験（UP0060 試験）で、日本人、中国人及び白人の健康成人に本剤 4、7、10mg/kg を単回皮下投与した時、総 IgG 濃度は全民族群で用量依存的に低下し、7mg/kg 群及び 10mg/kg 群の民族間で大きな差は認められなかった。総 IgG 濃度は、10 日目前後にベースラインから最も大きく低下し（各投与群で平均 26.1%～56.3%低下）、56 日目までに徐々にベースライン値まで回復した。

単回皮下投与時の血清中総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率推移（PD-PPS）

7mg/kg 群



10mg/kg 群



平均値±95%CI、本剤 7、10mg/kg 群の結果のみ示す

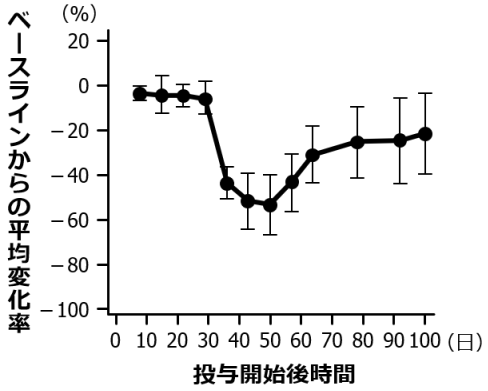
（注）本剤で承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下のとおりである。
効能又は効果：全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）
用法及び用量：通常、成人にはロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）として以下に示す用量を 1 週間間隔で 6 回皮下注射する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。
体重 50kg 未満:280mg、50kg 以上 70kg 未満:420mg、70kg 以上 100kg 未満:560mg、100kg 以上:840mg

③gMG患者に対する本剤反復皮下投与時の総IgG濃度（外国人データ）[5,6]

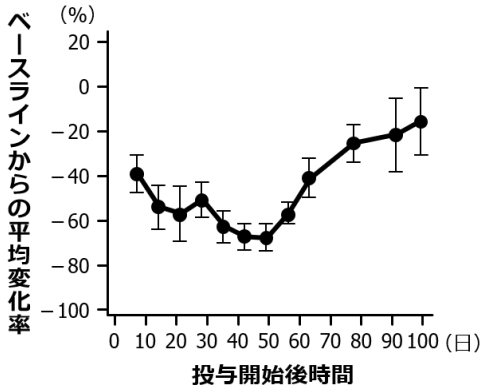
第IIa 相臨床試験（MG0002 試験）で、中等度から重度の gMG 患者に投与期間 1（1～28 日）で本剤 7mg/kg 又はプラセボを週 1 回、合計 3 回皮下投与し、その後投与期間 2（29～43 日）で本剤 4 又は 7mg/kg を週 1 回、合計 3 回皮下投与した時、投与期間 1 における、本剤 7mg/kg 群の血清中総 IgG 濃度のベースラインからの平均最大変化率は−63.35%であり、投与期間 2 では、総 IgG 濃度は全投与群でベースラインから低下した。両投与期間で本剤を投与された被験者では、総 IgG 濃度のベースラインからの平均最大変化率は、本剤 7mg/kg-7mg/kg 群で−69.11%、本剤 7mg/kg-4mg/kg 群で−63.91%であった。プラセボ群から本剤群に再割り付けされた被験者では、総 IgG 濃度のベースラインからの平均最大変化率は、プラセボ-本剤 7mg/kg 群で−58.88%、プラセボ-本剤 4mg/kg 群で−48.78%であった。総 IgG 濃度は、全投与群で本剤最終投与後 2 週間以内に上昇し、8 週間の観察期間終了時までにベースライン付近まで回復した。

血清中総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率推移（PD-PPS）

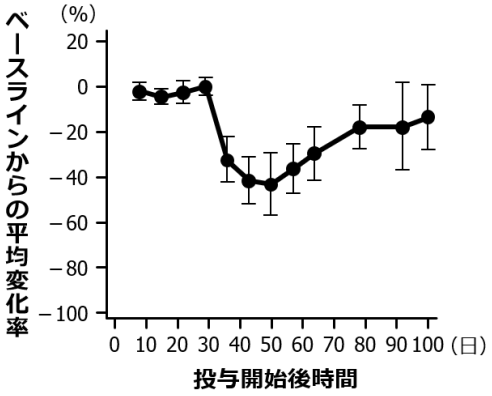
プラセボ-本剤 7mg/kg 群（n=11）



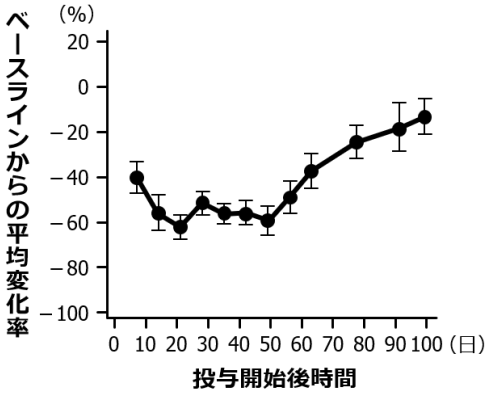
本剤 7mg/kg-7mg/kg 群（n=9）



プラセボ-本剤 4mg/kg 群（n=9）



本剤 7mg/kg-4mg/kg 群（n=10）



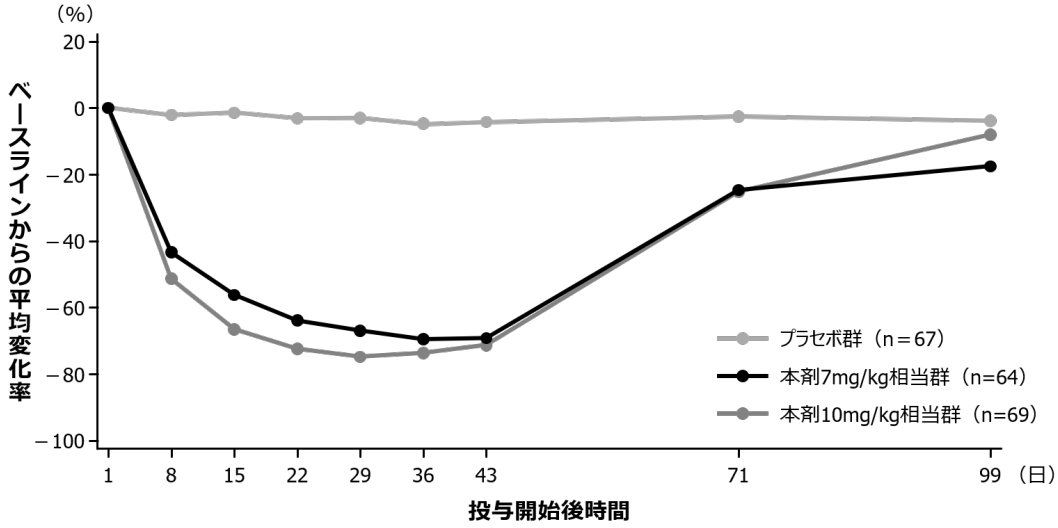
平均値±98%CI

（注）本剤で承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。
用法及び用量：通常、成人にはロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）として以下に示す用量を 1 週間間隔で 6 回皮下注射する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。
体重 50kg 未満：280mg、50kg 以上 70kg 未満：420mg、70kg 以上 100kg 未満：560mg、100kg 以上：840mg

④gMG 患者に対する本剤反復皮下投与時の総 IgG 濃度（外国人データを含む）[7,8]

第III相臨床試験（MG0003 試験）で、gMG 患者に本剤 7mg/kg 相当、10mg/kg 相当又はプラセボを週 1 回、合計 6 回皮下投与した時、血清中総 IgG 濃度は、8 日目（初回投与後 1 週間）でベースラインから低下し、平均変化率は、本剤 7mg/kg 相当群で−43.7%、10mg/kg 相当群で−51.7%であった。血清中総 IgG 濃度のベースラインからの平均最大変化率は、本剤 7mg/kg 相当群で−71.1%、10mg/kg 相当群で−77.7%であった。最終投与後、総 IgG 濃度は徐々にベースライン値まで回復し、99 日目（最終投与後 9 週間）の血清中総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率は、本剤 7mg/kg 相当群で−17.6%、10mg/kg 相当群で−8.0%であった。

投与量別の血清中総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率推移（SS）

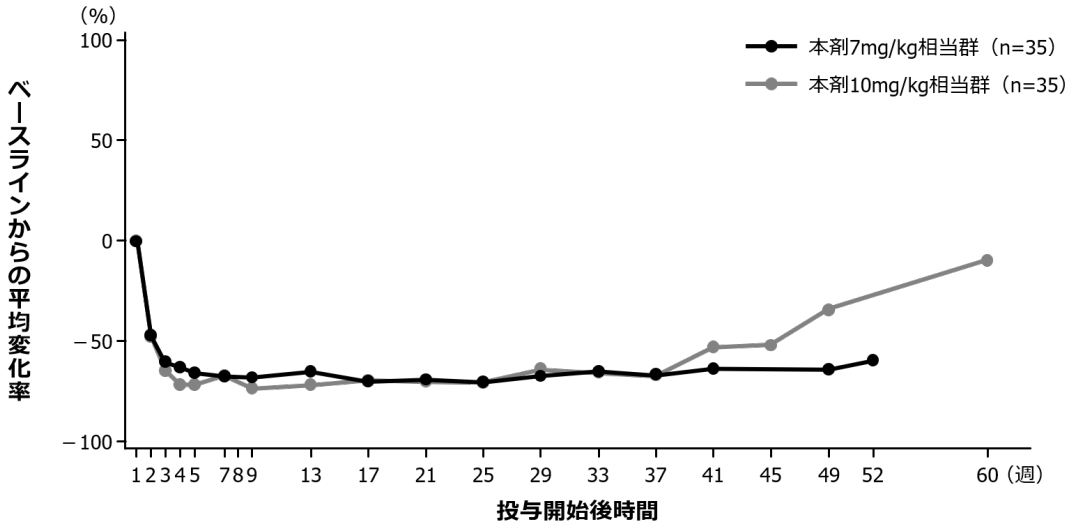


（注）本剤で承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。
用法及び用量：通常、成人にはロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）として以下に示す用量を 1 週間間隔で 6 回皮下注射する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。
体重 50kg 未満：280mg、50kg 以上 70kg 未満：420mg、70kg 以上 100kg 未満：560mg、100kg 以上：840mg

⑤gMG 患者に対する本剤長期投与時の総 IgG 濃度（外国人データを含む）[9,10]

第III相臨床試験（MG0004 試験）で、MG0003 試験の観察期間を終了した、又は観察期間中にレスキュー治療が必要となった被験者を対象に本剤 7mg/kg 相当、又は 10mg/kg 相当を週 1 回、52 週間皮下投与した時、血清中総 IgG 濃度は、2 週目（初回投与後 1 週間）にベースラインから低下し、平均変化率は、本剤 7mg/kg 相当群で−47.2%、10mg/kg 相当群で−47.3%であった。血清中総 IgG 濃度のベースラインからの平均最大変化率は、本剤 7mg/kg 相当群で−74.7%、10mg/kg 相当群で−78.4%であった。血清中総 IgG 濃度は、本剤両群で 45 週目までベースラインから 50%以上低下した。

初回投与量群別の血清中総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率推移（SS）



（注） 本剤で承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。
用法及び用量：通常、成人にはロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）として以下に示す用量を 1 週間間隔で 6 回皮下注射する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。
体重 50kg 未満：280mg、50kg 以上 70kg 未満：420mg、70kg 以上 100kg 未満：560mg、100kg 以上：840mg

⑥gMG 患者に対する本剤の反復治療サイクルによる投与時の治療サイクル別総 IgG 濃度（外国人データを含む）[11,12]

国際共同長期継続投与試験（MG0007 試験）で、MG0003 試験及び MG0004 試験に参加した被験者を対象に本剤 7mg/kg 相当、又は 10mg/kg 相当を週 1 回、計 6 週間の治療サイクルで皮下投与した時、サイクル 1 では、血清中総 IgG 濃度が 8 日目（初回投与後 1 週間）にベースラインから低下し、変化率（中央値）は、本剤 7mg/kg 相当群で−41.2%、10mg/kg 相当群で−48.0%であった。本剤両群におけるサイクル 1～12 の血清中総 IgG 濃度の中央値は、43 日目（初回投与後 6 週間）まで 50%以上の低下が持続し、サイクル 1～8 の血清中総 IgG 濃度の中央値は、99 日目（最終投与後 9 週間）までにベースライン値又はそれ以上に回復した。

治療サイクル別の血清中総 IgG 濃度のベースラインからの最大変化率を表に示す。本剤 7mg/kg 相当群では、治療サイクルの追加による効果減弱（総 IgG 濃度の低下が不十分）のエビデンスは認められず、サイクル 12 までの血清中総 IgG 濃度のベースラインからの最大変化率（中央値）の範囲は−60.3%～−68.6%であった。

本剤 10mg/kg 相当群では、サイクル 8 まで治療サイクルの追加による効果減弱（総 IgG 濃度の低下が不十分）のエビデンスは認められず、血清中総 IgG 濃度のベースラインからの最大変化率（中央値）の範囲は−66.2%～−73.1%であった。サイクル 9～12 では血清中総 IgG のベースラインからの最大変化率（中央値）が小さくなり、その範囲は−52.7%～−64.9%であった。

治療サイクル別の血清中総 IgG 濃度のベースラインからの最大変化率（%）

	本剤 7mg/kg 相当群		本剤 10mg/kg 相当群	
治療サイクル	n	中央値（最小値、最大値）	n	中央値（最小値、最大値）
1	76	−68.3222（−93.346、16.190）	70	−73.1499（−92.575、−33.920）
2	59	−66.9136（−82.959、44.601）	67	−71.5356（−89.165、−35.614）
3	44	−65.4737（−82.893、−23.537）	60	−69.2439（−84.881、−31.778）
4	40	−66.9409（−88.206、13.375）	55	−71.4470（−89.293、83.000）
5	36	−67.3219（−90.489、−11.359）	51	−69.1288（−96.797、−14.758）
6	33	−67.4242（−90.917、3.657）	49	−68.9596（−89.678、−5.324）
7	30	−66.8150（−87.573、11.404）	40	−66.1648（−93.771、6.296）
8	27	−63.5575（−82.308、22.131）	36	−67.6027（−90.122、−28.389）
9	21	−68.6064（−80.866、−25.420）	30	−64.8524（−91.727、1.042）
10	15	−68.5930（−89.130、−16.073）	25	−62.7273（−87.296、−22.800）
11	11	−67.5712（−81.316、−34.243）	19	−58.7196（−73.037、−22.705）
12	9	−60.2620（−83.894、−28.123）	13	−52.7157（−71.633、18.388）

（注）本剤で承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。
通常、成人にはロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）として以下に示す用量を 1 週間間隔で 6 回皮下注射する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。
体重 50kg 未満：280mg、50kg 以上 70kg 未満：420mg、70kg 以上 100kg 未満：560mg、100kg 以上：840mg

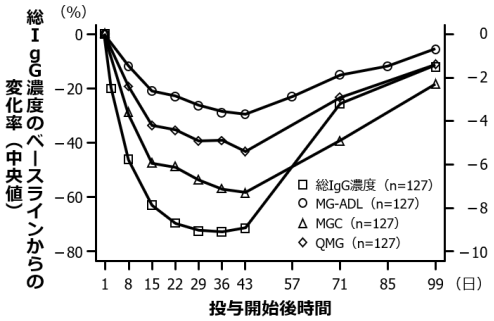
(3) 作用発現時間・持続時間

1)総 IgG 濃度のベースラインからの変化率、並びに MG-ADL、MGC 及び QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移(外国人データを含む)[29)]

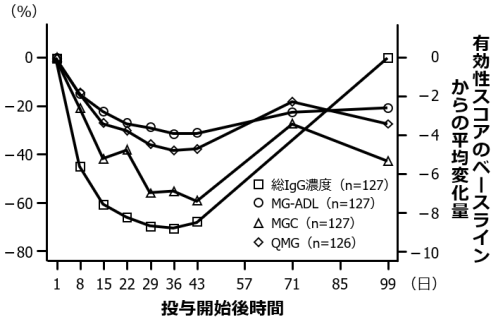
国際共同第Ⅲ相試験(MG0003 試験)及び国際共同長期継続投与試験(MG0004 試験及び MG0007 試験)の臨床症状に基づく治療サイクルを 2 回以上受けた被験者の有効性データを統合し(Pool E1)、各臨床症状に基づく治療サイクル後の奏効を評価した。評価したすべての有効性評価項目(MG-ADL、MGC 及び QMG 総スコア)のベースラインからの変化量の推移を以下に示す。

サイクル別総 IgG 濃度のベースラインからの変化率、並びに MG-ADL、MGC 及び QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移(本剤 7、10mg/kg 相当投与の合計)

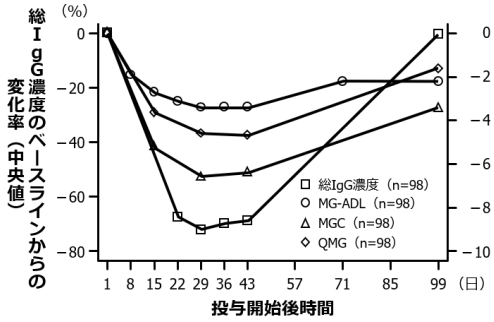
サイクル 1



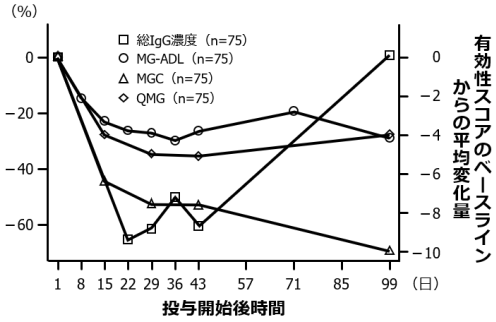
サイクル 2



サイクル 3



サイクル 4



(注) 本剤で承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。
通常、成人にはロザノリキシズマブ(遺伝子組換え)として以下に示す用量を 1 週間間隔で 6 回皮下注射する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。
体重 50kg 未満:280mg、50kg 以上 70kg 未満:420mg、70kg 以上 100kg 未満:560mg、100kg 以上:840mg

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

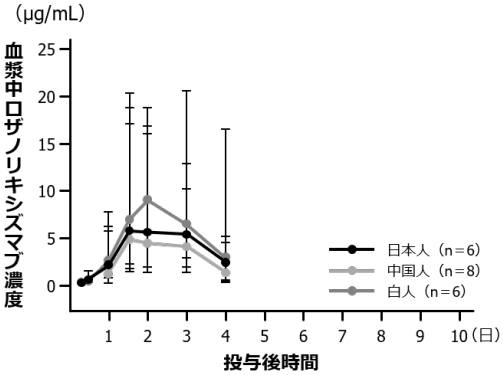
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1)単回投与(健康成人、外国人データを含む)[3,4)]

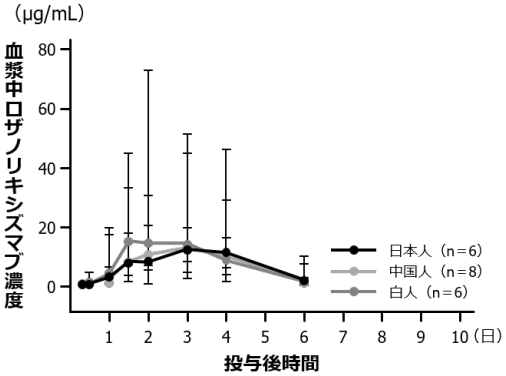
日本人、中国人及び白人の健康成人に、本剤 7mg/kg 及び 10mg/kg を単回皮下投与した時の血漿中ロザノリキシズマブ濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。いずれの民族群でも各用量の個体間変動が大きかったものの、本剤 7mg/kg 群及び 10mg/kg 群の民族群間で、PK プロファイルの形状に大きな差はなかった。C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$は、日本人被験者、中国人被験者及び白人被験者で用量比例以上に増加した。

血漿中ロザノリキシズマブ濃度時間推移(民族群別)(PK-PPS)

7mg/kg 群



10mg/kg 群



幾何平均値±95%CI(分散分析)

健康成人に単回皮下投与した時の血漿中ロザノリキシズマブの薬物動態パラメータ(PK-PPS)

人種	投与量(mg/kg)	n	C_{max}(μg/mL)	t_{max}(日)	$AUC_{(0-t)}$(μg·day/mL)
日本人	7	6	7.077(80.7%)	1.502(1.50、3.00)	16.79(60.6%)
	10	6	13.88(145.6%)	3.000(1.50、4.00)	44.78(154.4%)
中国人	7	8	5.164(286.5%)	2.001(1.50、4.00)	10.80(318.2%)
	10	8	13.09(58.0%)	3.000(2.00、4.00)	39.64(87.9%)
白人	7	6	9.405(83.2%)	2.004(1.50、3.00)	21.62(123.8%)
	10	6	19.74(67.3%)	3.000(1.50、3.00)	52.37(102.2%)

C_{max}、$AUC_{(0-t)}$:幾何平均値(幾何変動係数)、t_{max}:中央値(最小値、最大値)

(注) 本剤で承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下のとおりである。
効能又は効果:「全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)」

用法及び用量:「通常、成人にはロザノリキシズマブ(遺伝子組換え)として以下に示す用量を 1 週間間隔で 6 回皮下注射する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。
体重 50kg 未満:280mg、50kg 以上 70kg 未満:420mg、70kg 以上 100kg 未満:560mg、100kg 以上:840mg」

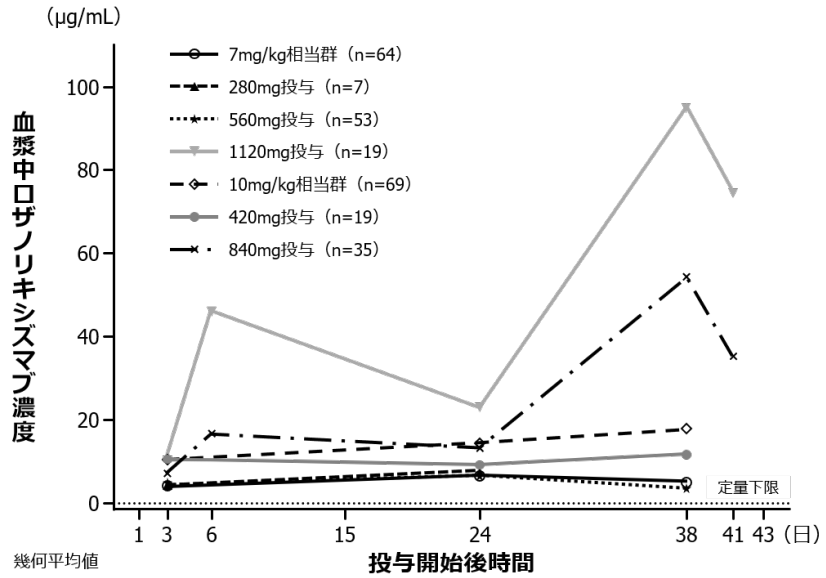
2)反復投与(gMG 患者、外国人データを含む)[7,8]

成人 gMG 患者に本剤 7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当(体重層別投与量※)を 1 週間隔で 6 回皮下投与した時、15 日目及び 43 日目(最終投与後 7 日)における投与前の血漿中ロザノリキシズマブ濃度は、ほとんどの被験者で定量下限未満であり、3 日目及び 24 日目(いずれも投与後 2 日)における平均血漿中濃度は被験者間変動が大きかったものの、用量比例以上の増加を示した。

※体重層別投与量

体重	体重層別投与量	
	7mg/kg 相当	10mg/kg 相当
35kg 以上 50kg 未満	280mg	420mg
50kg 以上 70kg 未満	420mg	560mg
70kg 以上 100kg 未満	560mg	840mg
100kg 以上	840mg	1120mg

投与群別及び投与量別の血漿中ロザノリキシズマブ濃度の推移(PK-PPS)



幾何平均値	1	3	6	15	24	38	41	43
7mg/kg相当群(n)	0	58	0	0	52	4	0	0
10mg/kg相当群(n)	0	62	0	0	62	5	0	0
280mg投与(n)	0	6	0	0	6	0	0	0
420mg投与(n)	0	17	0	0	17	3	0	0
560mg投与(n)	0	47	0	0	43	4	0	0
840mg投与(n)	0	34	1	0	31	1	1	0
1120mg投与(n)	0	16	1	0	17	1	1	0

gMG 患者に反復皮下投与した時の血漿中ロザノリキシズマブ濃度（μg/mL）（PK-PPS）

投与量	統計量	3 日目	24 日目
7mg/kg 相当群	n	58	52
	幾何平均値（幾何変動係数）	3.8882（775.4%）	6.8059（478.1%）
10mg/kg 相当群	n	62	62
	幾何平均値（幾何変動係数）	10.6200（524.4%）	14.6544（724.6%）

（注）本剤で承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。
通常、成人にはロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）として以下に示す用量を 1 週間間隔で 6 回皮下注射する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。
体重 50kg 未満：280mg、50kg 以上 70kg 未満：420mg、70kg 以上 100kg 未満：560mg、100kg 以上：840mg

（3）中毒域

該当資料なし

＜参考＞[9,15)]

臨床試験では、本剤 20mg/kg（最大 2162mg）までの単回皮下投与、及び 52 週間までの本剤 10mg/kg 相当（1120mg）の週 1 回皮下投与で用量制限毒性は認められていない。

（4）食事・併用薬の影響

本剤の薬物相互作用を評価するための試験は実施しなかった。なお、ヒト Ig 製剤の投与は、モノクローナル抗体のエンドソーム FcRn リサイクリング機構を阻害し、血清中ロザノリキシズマブ濃度を低下させる可能性がある。

2. 薬物速度論的パラメータ

（1）解析方法

ノンコンパートメント解析又は母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析については、「VII. 3.（1）解析方法」の項参照

（2）吸収速度定数

該当しない

（3）消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス [30)]

母集団薬物動態解析の結果、体重 76kg の標準的な gMG 患者での遊離型ロザノリキシズマブの見かけのクリアランスは約 0.9L/日と推定された。

(5) 分布容積 [30)]

母集団薬物動態解析の結果、体重 76kg の標準的な gMG 患者でのロザノリキシズマブの見かけの分布容積は約 7L と推定された。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法 [30)]

UP0106 試験、UP0018 試験、UP0060 試験、TP0001 試験、MG0002 試験、MG0003 試験及び MG0004 試験で得られた血漿中ロザノリキシズマブ濃度及び血清中総 IgG 濃度、MG0002 試験及び MG0003 試験及び MG0004 試験で得られた抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体の血清中濃度、並びに MG0003 試験で得られた MG-ADL 総スコアを用いて実施した。PK 及び総 IgG モデルは MG0007 試験の中間データを用い、MG-ADL モデルは MG0002 試験の MG-ADL データを用いて外部バリデーションを実施した。

266 例(健康被験者 65 例、gMG を有する被験者 154 例及び ITP を有する被験者 47 例)の被験者から得られた血漿中ロザノリキシズマブ濃度データ 898 件、412 例(健康被験者 103 例、gMG を有する被験者 243 例及び ITP を有する被験者 66 例)の被験者から得られた総 IgG 濃度データ 5566 件、gMG を有する 203 例の被験者から得られた抗 AChR 抗体測定値 1202 件、gMG を有する 17 例の被験者から得られた抗 MuSK 抗体測定値 116 件及び 200 例の gMG を有する被験者から得られた MG-ADL 総スコア 2180 件に基づいてモデルを開発した。本解析には、ロザノリキシズマブ 1～20mg/kg 又は 560mg を単回皮下投与、4～10mg/kg を週 1 回反復投与、並びに 7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当を週 1 回反復投与した時のデータが含まれた。

解析には非線形混合効果モデル(NONMEM Ver7.4.4)を用いた。パラメータの推定には FOCE 法を用い、パラメータ推定値の標準誤差を NONMEM で推定した共分散行列を用いて算出した。固定効果モデルを用いてモデルパラメータに対する構造的共変量の影響を評価し、段階的共変量モデル構築法を用いて探索的に共変量を評価した。

(2) パラメータ変動要因 [30)]

共変量解析の結果、eGFR(38.2～161mL/min/1.73m^2)及び肝生化学及び肝機能検査値[ALT(範囲:3.00～58U/L)、AST(範囲:9.00～127U/L)、ALP(範囲:22.0～386U/L)及びビリルビン

（範囲：3.50～37.2U/L）］がロザノリキシズマブの CL/F に及ぼす統計学的に有意な影響は認められなかった。健康被験者と gMG を有する被験者との間で CL/F 及び V/F に統計学的に有意な差は認められず、FcRn を介さない CL/F、V/F、ベースラインの総 IgG、E_{max} 及び総 IgG 半減期に性別（女性 57.5%）、人種（アジア人とアジア人以外）及び年齢（範囲：18～89 歳）の違いによる統計学的に有意な影響も認められなかった。

4. 吸収（外国人データ）[31)]

健康被験者の血漿中ロザノリキシズマブ濃度は皮下投与後約 2 日（中央値 1.5～3 日）に最高血漿中濃度に到達した。母集団薬物動態解析の結果、ロザノリキシズマブ皮下投与の絶対的バイオアベイラビリティは約 70%と推定された。

5. 分布

（1）血液-脳関門通過性

該当資料なし

（2）血液-胎盤関門通過性 [32,33)]

ロザノリキシズマブ 150mg/kg を 3 日毎に投与した母動物からの出生直後の新生児ではロザノリキシズマブが検出され、胎盤を通じてのトランスサイトーシスが確認されたものの、ロザノリキシズマブの曝露濃度が極めて高かった母体と比較して、新生児でのロザノリキシズマブの濃度は約 1/63 の低さであり、出生後 7 日目には、いずれの個体でも検出不能であった。

＜参考＞[32,33)]

IgG 抗体は胎盤通過性があることが知られており、本剤は妊娠カニクイザルにおいて、胎児に移行することが確認されたが、新生児に有害な影響は認められなかった。また、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、母体から移行する IgG が低下し、感染のリスクが高まる可能性がある。

（3）乳汁への移行性

本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒト免疫グロブリンは乳汁中に移行することが知られている。（「VIII. 6.（6）授乳婦」の項参照）

（4）髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

本剤は、アルブミンの FcRn への結合を阻害することなく IgG の FcRn への結合を阻害するよう、特別に設計されていることから、血漿中蛋白質結合試験は実施しなかった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ロザノリキシズマブは、内因性 IgG と同様の異化経路によりペプチド及びアミノ酸に代謝されると予想される。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

本剤はシトクロム P450(CYP)による代謝を受けないと考えられる。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

本剤の静脈投与及び皮下投与による単回投与又は週 1 回の反復投与後 1 週間時点の血漿中濃度はおおむね定量下限未満であった。本剤の PK プロファイルは TMDD(標的介在性薬物消失)モデルと一致しており、1)すべての Ig に共通する典型的な蛋白質分解である FcRn を介さない線形消失経路と、2)標的とする FcRn へのロザノリキシズマブの結合による非線形消失経路の 2 つの消失経路が示された。母集団 PK/PD モデルに基づき、臨床用量である 7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当の投与では、それぞれ 91%及び 81%が薬物-標的複合体として排泄され、FcRn を介さない線形消失経路からの排泄はわずかであると考えられた[30)]。

8. トランスポーターに関する情報

本剤はモノクローナル抗体であり、分子量が大きく、CYP 等の細胞内酵素が作用しないため肝で代謝を受けず、トランスポーターを介さない PK であると予想される。よって、トランスポーターの基質、誘導薬又は阻害薬との併用による相互作用は予想されない。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1)腎機能障害

腎機能障害を評価するための試験は実施しなかったが、軽度から中等度の腎障害を有する患者は臨床プログラムへの組入れが可能であった。本剤はモノクローナル抗体であり、分子量が大きいため未変化体の腎を介した排泄は想定されない。軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者を含む母集団 PK/PD 解析では、eGFR(範囲:38.2～161mL/min/1.73m^2)はロザノリキシズマブの見かけのクリアランスに統計学的に有意な影響を及ぼさなかった[34)]。また、軽度及び中等度の腎機能障害は、gMG を有する被験者全体の安全性プロファイルに影響を及ぼさなかった[7,34)]。

(2)肝機能障害

肝機能障害を評価するための試験は実施しなかった。なお、肝機能障害を有する患者は MG0003 試験への組入れが可能であったが、Child-Pugh 分類に基づく肝機能障害を有する患者の特定及び分類が可能なデータは得られていない。本剤はヒトモノクローナル抗体であり、主にリソゾームによる低分子ペプチドとアミノ酸への分解により異化されると考えられ、内因性ヒト IgG と同様の経路で排泄又はリサイクルされると予想される。したがって、肝機能障害によるロザノリキシズマブの PK への影響はないと考えられた。母集団 PK/PD 解析では、肝生化学検査及び肝機能検査値(ALT、AST、ALP 及びビリルビン)がロザノリキシズマブの見かけのクリアランスに及ぼす統計学的に有意な影響は認められなかった[35)]。

11. その他

該当資料なし

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

＜解説＞

過敏症が現れる可能性があるため、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与により、血中 IgG 濃度が低下し、感染症が生じる又は悪化するおそれがある。本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、感染症の自他覚症状に注意し、異常が認められた場合には、速やかに医療機関に相談するよう患者に指導すること。[9.1.1、11.1.1、16.8.1 参照]

8.2 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。使用済みの注射針及び注射器を再使用しないよう患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。

＜解説＞

8.1 本剤の作用機序により感染症のリスクが高まる可能性があるため、注意喚起として設定した。本剤の投与期間中は、感染症の臨床症状及び徴候に注意し、臨床的に重要な活動性感染症が発生した場合は、感染症が治癒するまで本剤の投与中止を検討すること。また、感染症の自他覚症状に注意し、異常が認められた場合には、速やかに医療機関に相談するよう患者に指導すること。

8.2 gMG 患者を対象に本剤の自己投与が行われた臨床試験成績より、本剤の自己投与の臨床的有用性が示された。しかしながら、医師が自己投与の妥当性を判断する上では、自己投与のトレ

ーニングの実施や本剤投与による危険性と対処法についての患者の理解を徹底することに加え、自己投与適用後に注意すべき事項も含めて注意喚起し、安全対策を講ずることが重要と考えられる。そのため、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察する等適切な処置を行うよう注意喚起として設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

感染症を合併している場合は、感染症の治療を優先すること。感染症が増悪するおそれがある。［8.1、11.1.1 参照］

9.1.2 肝炎ウイルスキャリアの患者

肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化や C 型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。

＜解説＞

本剤の作用機序に基づく注意喚起として設定した。

また、肝炎ウイルスキャリアの患者は臨床試験では除外しており、これらの患者に対する本剤の影響は不明であり、本剤の作用機序において感染症のリスクが増大する可能性が否定できないことから注意喚起として設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。IgG 抗体は胎盤通過性があることが知られており、本剤は妊娠カニクイザルにおいて、胎児に移行することが確認されたが、新生児に有害な影響は

認められなかった。また、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、母体から移行するIgGが低下し、感染のリスクが高まる可能性がある[32)]。

＜解説＞

妊婦への本剤投与に関するデータは限られており、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本剤の安全性は確立されていないため設定した。なお、本剤を用いた生殖発生毒性試験では、妊娠、胚・胎児の発育、分娩又は出生後の発育に関して、直接的又は間接的な有害作用は認められていない。また、IgG 抗体は胎盤通過性があることが知られているが、本剤の作用機序から予想されるように、母動物に本剤が投与された新生児の IgG は低値であったものの、TDAR アッセイによる評価では免疫機能に影響は認められていない。

したがって、予防措置として、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与するよう注意喚起した。

＜参考＞

「Ⅸ. 2.(5)生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒト免疫グロブリンは乳汁中に移行することが知られている。

＜解説＞

本剤のヒト乳汁中への移行は不明であり、授乳婦に対する安全性が確立されていないため設定した。授乳の継続又は中止、本剤の投与継続又は中止は、治療上の有益性と母乳栄養の有益性及び有害作用の可能性を考慮して検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

＜解説＞

小児等における臨床試験は実施されていない旨、明記した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

（1）併用禁忌とその理由

設定されていない

（2）併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
人免疫グロブリン製剤（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等） モノクローナル抗体製剤（エクリズマブ（遺伝子組換え）、ラブリズマブ（遺伝子組換え）等） Fc 領域融合タンパク質製剤（エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）等）	これらの薬剤の治療効果が減弱する可能性がある。これらの薬剤による治療を開始する場合、本剤のサイクル投与における最終投与から 2 週間後以降に投与することが望ましい。	本剤がこれらの薬剤の血清濃度を低下させる可能性がある。
血液浄化療法	本剤の治療効果が減弱する可能性があるため、併用を避けることが望ましい。	本剤による治療中に施行することにより本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
生ワクチン及び弱毒生ワクチン	ワクチンの病原に基づく症状が発現する可能性があるため、本剤による治療中の接種を避けることが望ましい。 本剤による治療中の場合、本剤のサイクル投与における最終投与から 2 週間後以降に接種することが望ましい。	生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる感染症発現のリスクが増大するおそれがある。
生ワクチン及び弱毒生ワクチン以外のワクチン	ワクチンの効果が減弱する可能性がある。 ワクチンは本剤投与開始の少なくとも 4 週間前までに接種することが望ましい。 本剤による治療中の場合、本剤のサイクル投与における最終投与から 2 週間後以降に接種することが望ましい。	本剤の作用機序により、ワクチンに対する免疫応答が得られない可能性がある。

＜解説＞

免疫グロブリン製剤（モノクローナル抗体、IgG 静脈投与療法等）及び Fc 領域融合タンパク質

製剤：これらの薬剤の血清中濃度は、本剤の作用機序により併用時に低下すると予想されることから、併用注意に設定した。本剤投与後 2 週間以降に、これらの薬剤の薬物動態及び有効性に対して本剤が臨床的に重要な影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。したがって、これらの薬剤を併用する場合は、本剤のサイクル投与における最終投与から 2 週間後以降に投与を開始し、効果減弱についてモニタリングすることが推奨される。

生ワクチン及び弱毒生ワクチン：生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる感染症発現のリスクが増大するおそれがあるため設定した。

それ以外のワクチン：本剤の作用機序により、ワクチンに対する免疫応答が得られない可能性があるため設定した。

8. 副作用

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用
11.1.1 重篤な感染症（0.5%）
肺炎等の重篤な感染症があらわれることがある。［8.1、9.1.1 参照］
11.1.2 無菌性髄膜炎（0.5%）
頭痛、発熱、頚部硬直、吐き気、嘔吐などの症状を伴う薬剤性無菌性髄膜炎があらわれることがある。

＜解説＞

11.1.1 本剤はその作用機序により、感染症のリスクを高める可能性がある。gMG 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験の安全性統合解析結果（日本人 13 例を含む計 188 例）から、治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）のうち、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な感染症（器官別大分類「感染症及び寄生虫症」）の発現割合を記載した。本剤の投与期間中は、感染症の臨床症状及び徴候に注意し、臨床的に重要な活動性感染症が発現した場合は、感染症が治癒するまで本剤の投与中止を検討すること。

11.1.2 無菌性髄膜炎については、現時点で得られているデータが限定的であり、本剤投与による無菌性髄膜炎の発現リスクを軽減するための方策（前投薬及び／又は減量等）を裏付けるデータを有していないことから本事象発現の可能性を注意喚起することとした。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	5%未満
感染症及び寄生虫症			上気道感染、単純ヘルペス感染（単純ヘルペス、口腔ヘルペス）
胃腸障害	下痢（20.7%）	悪心	嘔吐
神経系障害	頭痛（頭痛、片頭痛）（36.7%）		
皮膚及び皮下組織障害			皮疹（皮疹、紅斑性皮疹、丘疹性皮疹）
筋骨格系及び結合組織系障害			関節痛、筋肉痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	発熱（12.8%）	注射/注入部位反応	

＜解説＞

gMG 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験の安全性統合解析結果から、治験薬投与後に発現した TEAE のうち、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された主な事象を記載した。表中の括弧内には代表的な事象を記載した。

副作用の種類別発現頻度一覧表

（MG0003 試験※1、MG0004 試験※1、MG0007 試験※2、MG0020 試験※2）

	MG0003 試験	MG0004 試験	MG0007 試験	MG0020 試験
安全性評価対象例数	200	70	157	62

※1　国際共同第Ⅲ相臨床試験
※2　承認時まで国際共同第Ⅲ相臨床試験、製造販売承認取得後、製造販売後臨床試験として実施

MG0003 試験 副作用の種類	ロザノリキシズマブ ~7mg/kg 群 （n=64）	ロザノリキシズマブ ~10mg/kg 群 （n=69）	ロザノリキシズマブ 投与群全体 （n=133）
副作用発現症例数（発現率%）	32(50.0)	39(56.5)	71(53.4)
血液およびリンパ系障害	1(1.6)	1(1.4)	2(1.5)
リンパ球減少症	0	1(1.4)	1(0.8)
血小板減少症	1(1.6)	0	1(0.8)
耳および迷路障害	0	2(2.9)	2(1.5)
耳痛	0	1(1.4)	1(0.8)
回転性めまい	0	1(1.4)	1(0.8)
胃腸障害	16(25.0)	17(24.6)	33(24.8)

下痢	12(18.8)	7(10.1)	19(14.3)
鼓腸	0	1(1.4)	1(0.8)
胃炎	1(1.6)	0	1(0.8)
上腹部痛	1(1.6)	1(1.4)	2(1.5)
腹痛	0	2(2.9)	2(1.5)
腹部不快感	1(1.6)	0	1(0.8)
悪心	3(4.7)	7(10.1)	10(7.5)
嘔吐	2(3.1)	3(4.3)	5(3.8)
口腔内不快感	0	1(1.4)	1(0.8)
舌腫脹	1(1.6)	0	1(0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	9(14.1)	17(24.6)	26(19.5)
無力症	1(1.6)	2(2.9)	3(2.3)
疲労	0	1(1.4)	1(0.8)
高体温症	0	1(1.4)	1(0.8)
発熱	5(7.8)	9(13.0)	14(10.5)
悪寒	0	1(1.4)	1(0.8)
熱感	0	1(1.4)	1(0.8)
インフルエンザ様疾患	1(1.6)	1(1.4)	2(1.5)
末梢腫脹	0	1(1.4)	1(0.8)
注入部位紅斑	0	1(1.4)	1(0.8)
注入部位疼痛	0	1(1.4)	1(0.8)
注射部位発疹	1(1.6)	0	1(0.8)
注射部位不快感	0	1(1.4)	1(0.8)
注射部位炎症	1(1.6)	0	1(0.8)
胸痛	0	1(1.4)	1(0.8)
疼痛	0	1(1.4)	1(0.8)
腋窩痛	0	1(1.4)	1(0.8)
感染症および寄生虫症	3(4.7)	5(7.2)	8(6.0)
歯膿瘍	0	1(1.4)	1(0.8)
口腔ヘルペス	0	3(4.3)	3(2.3)
単純ヘルペス	0	1(1.4)	1(0.8)
皮膚感染	1(1.6)	0	1(0.8)
上気道感染	1(1.6)	0	1(0.8)
尿路感染	1(1.6)	1(1.4)	2(1.5)

傷害、中毒および処置合併症	1(1.6)	0	1(0.8)
過量投与	1(1.6)	0	1(0.8)
臨床検査	1(1.6)	5(7.2)	6(4.5)
血中免疫グロブリンＭ減少	0	1(1.4)	1(0.8)
血中ビリルビン増加	0	2(2.9)	2(1.5)
トランスアミナーゼ上昇	0	1(1.4)	1(0.8)
インターフェロンγ応答測定陽性	0	1(1.4)	1(0.8)
体温上昇	1(1.6)	0	1(0.8)
好中球数減少	0	1(1.4)	1(0.8)
白血球数減少	0	1(1.4)	1(0.8)
筋骨格系および結合組織障害	3(4.7)	4(5.8)	7(5.3)
関節痛	2(3.1)	2(2.9)	4(3.0)
筋肉痛	0	2(2.9)	2(1.5)
筋力低下	0	1(1.4)	1(0.8)
頚部痛	1(1.6)	0	1(0.8)
神経系障害	22(34.4)	25(36.2)	47(35.3)
嗜眠	0	1(1.4)	1(0.8)
頭痛	21(32.8)	22(31.9)	43(32.3)
片頭痛	0	1(1.4)	1(0.8)
重症筋無力症	0	1(1.4)	1(0.8)
感覚鈍麻	1(1.6)	0	1(0.8)
錯感覚	1(1.6)	0	1(0.8)
異常感覚	0	1(1.4)	1(0.8)
精神障害	0	1(1.4)	1(0.8)
易刺激性	0	1(1.4)	1(0.8)
腎および尿路障害	1(1.6)	0	1(0.8)
排尿困難	1(1.6)	0	1(0.8)
頻尿	1(1.6)	0	1(0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(1.6)	0	1(0.8)
咳嗽	1(1.6)	0	1(0.8)
皮膚および皮下組織障害	1(1.6)	5(7.2)	6(4.5)
多汗症	0	1(1.4)	1(0.8)
爪甲剥離症	0	1(1.4)	1(0.8)
そう痒症	0	1(1.4)	1(0.8)

発疹	1(1.6)	2(2.9)	3(2.3)
紅斑性皮疹	0	1(1.4)	1(0.8)
血管障害	2(3.1)	1(1.4)	3(2.3)
ほてり	0	1(1.4)	1(0.8)
高血圧	2(3.1)	0	2(1.5)
低血圧	0	1(1.4)	1(0.8)

国際共同第Ⅲ相臨床試験
MedDRA version 24.0

MG0004 試験 副作用の種類	ロザノリキシズマブ ~7mg/kg 群 （n=50）	ロザノリキシズマブ ~10mg/kg 群 （n=42）	ロザノリキシズマブ 投与群全体 （n=70）
副作用発現症例数（発現率%）	25(50.0)	18(42.9)	41(58.6)
血液およびリンパ系障害	2(4.0)	1(2.4)	3(4.3)
低グロブリン血症	0	1(2.4)	1(1.4)
リンパ球減少症	1(2.0)	0	1(1.4)
血小板減少症	1(2.0)	0	1(1.4)
胃腸障害	6(12.0)	9(21.4)	15(21.4)
下痢	4(8.0)	6(14.3)	10(14.3)
腹痛	1(2.0)	2(4.8)	3(4.3)
胃障害	0	1(2.4)	1(1.4)
腹部不快感	1(2.0)	0	1(1.4)
悪心	1(2.0)	4(9.5)	5(7.1)
嘔吐	0	3(7.1)	3(4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4(8.0)	4(9.5)	8(11.4)
疲労	0	1(2.4)	1(1.4)
発熱	1(2.0)	1(2.4)	2(2.9)
治癒不良	1(2.0)	0	1(1.4)
注入部位紅斑	0	1(2.4)	1(1.4)
注入部位発疹	1(2.0)	0	1(1.4)
注入部位出血	0	1(2.4)	1(1.4)
注射部位発疹	0	1(2.4)	1(1.4)
注射部位紅斑	0	1(2.4)	1(1.4)
注射部位反応	0	1(2.4)	1(1.4)
不快感	1(2.0)	0	1(1.4)

免疫系障害	1(2.0)	2(4.8)	3(4.3)
低γグロブリン血症	1(2.0)	2(4.8)	3(4.3)
感染症および寄生虫症	2(4.0)	1(2.4)	3(4.3)
上咽頭炎	0	1(2.4)	1(1.4)
尿路感染	1(2.0)	0	1(1.4)
膀胱炎	1(2.0)	0	1(1.4)
傷害、中毒および処置合併症	1(2.0)	0	1(1.4)
注入に伴う反応	1(2.0)	0	1(1.4)
臨床検査	7(14.0)	5(11.9)	12(17.1)
血中免疫グロブリンG減少	6(12.0)	5(11.9)	11(15.7)
肝酵素上昇	1(2.0)	0	1(1.4)
筋骨格系および結合組織障害	1(2.0)	2(4.8)	3(4.3)
関節痛	1(2.0)	2(4.8)	3(4.3)
神経系障害	12(24.0)	9(21.4)	20(28.6)
頭痛	12(24.0)	8(19.0)	19(27.1)
緊張性頭痛	2(4.0)	0	2(2.9)
片頭痛	1(2.0)	0	1(1.4)
異常感覚	0	1(2.4)	1(1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3(6.0)	0	3(4.3)
発声障害	1(2.0)	0	1(1.4)
口腔咽頭痛	1(2.0)	0	1(1.4)
鼻漏	1(2.0)	0	1(1.4)
皮膚および皮下組織障害	3(6.0)	3(7.1)	6(8.6)
アレルギー性皮膚炎	1(2.0)	0	1(1.4)
そう痒症	1(2.0)	0	1(1.4)
発疹	0	3(7.1)	3(4.3)
そう痒性皮疹	1(2.0)	0	1(1.4)
血管障害	0	1(2.4)	1(1.4)
潮紅	0	1(2.4)	1(1.4)

国際共同第Ⅲ相臨床試験
MedDRA version 24.0

MG0007 試験 副作用の種類	ロザノリキシズマブ ~7mg/kg 群 （n=102）	ロザノリキシズマブ ~10mg/kg 群 （n=102）	ロザノリキシズマブ 投与群全体 （n=157）
副作用発現症例数（発現率%）	43(42.2)	63(61.8)	88(56.1)
血液およびリンパ系障害	0	2(2.0)	2(1.3)
リンパ球減少症	0	2(2.0)	2(1.3)
耳および迷路障害	0	1(1.0)	1(0.6)
耳痛	0	1(1.0)	1(0.6)
眼障害	2(2.0)	2(2.0)	4(2.5)
霰粒腫	0	1(1.0)	1(0.6)
眼瞼浮腫	0	1(1.0)	1(0.6)
眼精疲労	1(1.0)	0	1(0.6)
視力障害	1(1.0)	0	1(0.6)
胃腸障害	18(17.6)	24(23.5)	35(22.3)
下痢	12(11.8)	18(17.6)	26(16.6)
腹部膨満	1(1.0)	1(1.0)	1(0.6)
鼓腸	0	1(1.0)	1(0.6)
腹痛	5(4.9)	3(2.9)	8(5.1)
上腹部痛	1(1.0)	3(2.9)	3(1.9)
消化器痛	0	1(1.0)	1(0.6)
胃腸障害	0	1(1.0)	1(0.6)
腹部不快感	0	1(1.0)	1(0.6)
排便回数増加	0	2(2.0)	2(1.3)
悪心	6(5.9)	7(6.9)	11(7.0)
嘔吐	2(2.0)	5(4.9)	6(3.8)
口の感覚鈍麻	1(1.0)	1(1.0)	1(0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	12(11.8)	27(26.5)	35(22.3)
投与部位発疹	1(1.0)	0	1(0.6)
倦怠感	2(2.0)	0	2(1.3)
無力症	1(1.0)	3(2.9)	4(2.5)
疲労	1(1.0)	0	1(0.6)
高熱	0	1(1.0)	1(0.6)
発熱	5(4.9)	12(11.8)	16(10.2)
悪寒	1(1.0)	0	1(0.6)

冷感	0	1(1.0)	1(0.6)
インフルエンザ様疾患	0	3(2.9)	3(1.9)
注入部位反応	0	2(2.0)	2(1.3)
注入部位出血	0	1(1.0)	1(0.6)
注入部位発疹	0	1(1.0)	1(0.6)
注射部位紅斑	1(1.0)	2(2.0)	3(1.9)
注射部位内出血	0	1(1.0)	1(0.6)
注射部位発疹	1(1.0)	1(1.0)	2(1.3)
注射部位そう痒感	2(2.0)	0	2(1.3)
注射部位反応	0	1(1.0)	1(0.6)
注射部位疼痛	1(1.0)	0	1(0.6)
末梢性浮腫	1(1.0)	5(4.9)	5(3.2)
疼痛	0	1(1.0)	1(0.6)
免疫系障害	1(1.0)	2(2.0)	2(1.3)
低γグロブリン血症	1(1.0)	2(2.0)	2(1.3)
感染症および寄生虫症	10(9.8)	12(11.8)	20(12.7)
胃腸炎	1(1.0)	0	1(0.6)
憩室炎	1(1.0)	0	1(0.6)
アスペルギルス性副鼻腔炎	1(1.0)	0	1(0.6)
蜂巣炎	1(1.0)	0	1(0.6)
口腔カンジダ症	1(1.0)	0	1(0.6)
無菌性髄膜炎	0	1(1.0)	1(0.6)
口腔ヘルペス	1(1.0)	4(3.9)	5(3.2)
帯状疱疹	0	1(1.0)	1(0.6)
眼部単純ヘルペス	1(1.0)	0	1(0.6)
感染	1(1.0)	0	1(0.6)
インフルエンザ	0	1(1.0)	1(0.6)
皮膚感染	0	1(1.0)	1(0.6)
体部白癬	0	1(1.0)	1(0.6)
上気道感染	2(2.0)	0	2(1.3)
上咽頭炎	0	2(2.0)	2(1.3)
副鼻腔炎	0	1(1.0)	1(0.6)
鼻炎	1(1.0)	0	1(0.6)
尿路感染	1(1.0)	1(1.0)	2(1.3)

ウイルス性気道感染	0	1(1.0)	1(0.6)
ウイルス感染	1(1.0)	0	1(0.6)
臨床検査	7(6.9)	24(23.5)	31(19.7)
血中コレステロール増加	0	5(4.9)	5(3.2)
低比重リポ蛋白増加	0	5(4.9)	5(3.2)
高比重リポ蛋白減少	0	1(1.0)	1(0.6)
血中免疫グロブリンG減少	6(5.9)	14(13.7)	20(12.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1(1.0)	1(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1(1.0)	1(0.6)
血中カルシウム増加	0	1(1.0)	1(0.6)
血中カリウム増加	0	1(1.0)	1(0.6)
体重減少	0	2(2.0)	2(1.3)
体重増加	0	1(1.0)	1(0.6)
血小板数減少	1(1.0)	1(1.0)	2(1.3)
総蛋白減少	0	1(1.0)	1(0.6)
平均赤血球ヘモグロビン減少	1(1.0)	0	1(0.6)
平均赤血球容積減少	1(1.0)	0	1(0.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1(1.0)	1(0.6)
血中トリグリセリド増加	0	4(3.9)	4(2.5)
尿中蛋白陽性	0	1(1.0)	1(0.6)
血圧上昇	0	1(1.0)	1(0.6)
リンパ球数減少	1(1.0)	4(3.9)	5(3.2)
好中球数減少	2(2.0)	1(1.0)	3(1.9)
白血球数減少	2(2.0)	1(1.0)	3(1.9)
単球数減少	0	1(1.0)	1(0.6)
単球数増加	0	1(1.0)	1(0.6)
白血球数増加	0	1(1.0)	1(0.6)
代謝および栄養障害	5(4.9)	6(5.9)	9(5.7)
食欲減退	2(2.0)	2(2.0)	3(1.9)
食欲障害	1(1.0)	1(1.0)	1(0.6)
食欲亢進	0	1(1.0)	1(0.6)
高コレステロール血症	1(1.0)	2(2.0)	3(1.9)
高トリグリセリド血症	1(1.0)	0	1(0.6)

筋骨格系および結合組織障害	3(2.9)	7(6.9)	10(6.4)
関節痛	0	1(1.0)	1(0.6)
筋肉痛	1(1.0)	3(2.9)	4(2.5)
筋痙縮	1(1.0)	1(1.0)	2(1.3)
斜頸	1(1.0)	0	1(0.6)
背部痛	0	2(2.0)	2(1.3)
頚部痛	0	1(1.0)	1(0.6)
腱障害	1(1.0)	0	1(0.6)
腱鞘炎	1(1.0)	0	1(0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1(1.0)	0	1(0.6)
乳頭腫	1(1.0)	0	1(0.6)
神経系障害	23(22.5)	36(35.3)	51(32.5)
傾眠	2(2.0)	1(1.0)	2(1.3)
頭痛	23(22.5)	35(34.3)	50(31.8)
浮動性めまい	1(1.0)	1(1.0)	2(1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(1.0)	3(2.9)	4(2.5)
咳嗽	0	2(2.0)	2(1.3)
副鼻腔の炎症	1(1.0)	0	1(0.6)
口腔咽頭痛	0	1(1.0)	1(0.6)
皮膚および皮下組織障害	4(3.9)	6(5.9)	9(5.7)
寝汗	0	1(1.0)	1(0.6)
亜急性皮膚エリテマトーデス	1(1.0)	0	1(0.6)
皮膚炎	0	1(1.0)	1(0.6)
紅斑	1(1.0)	0	1(0.6)
皮膚剥脱	0	1(1.0)	1(0.6)
そう痒症	0	1(1.0)	1(0.6)
発疹	2(2.0)	3(2.9)	5(3.2)
丘疹性皮疹	1(1.0)	0	1(0.6)
褥瘡性潰瘍	0	1(1.0)	1(0.6)
血管障害	0	3(2.9)	3(1.9)
潮紅	0	1(1.0)	1(0.6)
高血圧	0	2(2.0)	2(1.3)

承認時まで国際共同第Ⅲ相臨床試験、製造販売承認取得後、製造販売後臨床試験として実施
用量を切り替えた被験者は両投与群に集計されている可能性があるが、本剤投与群全体では一度だけ集計されている
MedDRA version 24.0

MG0020 試験 副作用の種類	ロザノリキシズマブ 投与全体 （n=62）	副作用の種類	ロザノリキシズマブ 投与全体 （n=62）
副作用発現症例数（発現率%）	22(35.5)	感染症および寄生虫症	4(6.5)
血液およびリンパ系障害	1(1.6)	肺炎	1(1.6)
リンパ球減少症	1(1.6)	上咽頭炎	2(3.2)
胃腸障害	7(11.3)	尿路感染	1(1.6)
下痢	3(4.8)	臨床検査	4(6.5)
上腹部痛	1(1.6)	血中免疫グロブリンG減少	2(3.2)
悪心	3(4.8)	血中クレアチニン増加	2(3.2)
嘔吐	2(3.2)	筋骨格系および結合組織障害	1(1.6)
一般･全身障害および投与部位の状態	6(9.7)	筋肉痛	1(1.6)
無力症	1(1.6)	神経系障害	10(16.1)
疲労	1(1.6)	頭痛	10(16.1)
倦怠感	1(1.6)	片頭痛	1(1.6)
発熱	3(4.8)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(1.6)
注入部位溢出	1(1.6)	咳嗽	1(1.6)
免疫系障害	1(1.6)	皮膚および皮下組織障害	1(1.6)
低γグロブリン血症	1(1.6)	そう痒症	1(1.6)

承認時まで国際共同第Ⅲ相臨床試験、製造販売承認取得後、製造販売後臨床試験として実施
MedDRA version 24.0

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤投与前に冷蔵庫から取り出し、30 分以上置き、室温に戻してから調製すること。本剤を温めないこと。

14.1.2 調製前に内容物を目視により確認すること。内容物中に明らかな粒子、混濁又は変色が認められる場合には使用しないこと。保護キャップがない場合、又は保護キャップに不具合がある場合も使用しないこと。

14.1.3 **調製方法**

(1) バイアルの保護キャップを外し、アルコール綿でバイアルの栓を消毒し、乾燥させる。

(2) バイアルの内容物をすべてシリンジに抜き取る。バイアルに残った残液は、廃棄すること。また、2 本目のバイアルを使用した際は新しい注射針を使用すること。

(3) シリンジから針を外し、薬液の入ったシリンジを輸液セット又は注射針に取り付ける。

14.2 **薬剤投与時の注意**

14.2.1 手動投与時の注意

投与に必要な液量をシリンジに充てんし、全量を緩徐に投与すること。患者の状態を観察しながら注入速度を調整すること。

14.2.2 シリンジポンプによる投与時の注意

(1) 投与量をあらかじめ設定できるポンプを使用することが推奨される。

(2) 薬物注入の中断を避けるために、以下の基準を考慮すること。

- シリンジポンプの閉塞アラームは最大に設定する。
- 投与チューブの長さは 61cm 以下が望ましい。
- 26G 以上の針が付いた輸液セットを使用すること。

(3) 20mL/hr 以下の一定の速度で投与すること。

14.2.3 独立したラインにより投与するものとし、他の注射剤・輸液等と混合しないこと。

14.2.4 注射部位は右又は左の下腹部とする。皮膚に圧痛、打撲、発赤、硬結、瘢痕、皮膚線条がある部位には投与しないこと。

＜解説＞

本剤を使用する際の注意喚起として設定した。

本剤調製時の確認事項と注意を記載した。本剤の 1 回投与量は体重区分に基づいており、下表を参考に必要バイアル数を検討して投与すること。必要な本数のバイアルを室温に戻してから調製すること。使用期限を過ぎたものは使用しないこと。

1 回あたりの本剤の投与量

体重	投与量
50kg 未満	280mg（2mL）
50kg 以上 70kg 未満	420mg（3mL）
70kg 以上 100kg 未満	560mg（4mL）
100kg 以上	840mg（6mL）

本剤投与時の注意を記載した。バイアルには輸液ラインをプライミングするための余剰量が含まれるため、投与量をあらかじめ設定できるポンプを使用することが推奨される。あらかじめ設定できないポンプを使用する際は、輸液ラインをプライミングした後、余剰量を排出して投与量を調整すること。

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

国際共同第Ⅲ相試験（MG0003 試験）において本剤皮下投与後に本剤に対する抗体が認められた被験者は 7mg/kg 相当群で 26 例（42.6%）、10mg/kg 相当 注) 群で 22 例（32.4%）であり、このうち中和抗体は 7mg/kg 相当群で 18 例、10mg/kg 相当群で 8 例に認められた。

注）本剤の承認された用量は 7mg/kg 相当である。

＜解説＞

本剤を投与した時の抗ロザノリキシズマブ抗体の発現並びにそれらによる有効性、安全性、薬物動態及び薬力学への影響について、本剤の臨床試験結果に基づき記載した。

（2）非臨床試験に基づく情報

設定されていない

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

(2) 安全性薬理試験 [36)]

安全性薬理試験は単独では実施せず、安全性薬理作用はカニクイザルを用いた 4 週間及び 13 週間反復投与毒性試験内で評価した。

雌雄カニクイザルにロザノリキシズマブを 3 日毎に 150mg/kg の用量まで 4 週間及び 13 週間静脈投与及び皮下投与した。心電図検査(ECG)は、投与前及び各投与期間中の 2 週間で投与後 2 時間に全個体で実施し、QRS 複合波間隔、PR 間隔、RR 間隔、QT 間隔及び心拍数のデータを得た。さらに、高解像度オシレーション法によって血圧測定を実施した。全個体の呼吸数及び呼吸深度は投与前に 2 回及び投与後 2 時間に試験期間中少なくとも 1 回は測定した。中枢神経系機能の観察(霊長類用に改変した機能観察総合評価法)は投与前に 1 回及び試験期間中少なくとも 1 回は実施した。いずれの試験の、いずれの投与量及び測定時点においても、測定した全パラメータで、ロザノリキシズマブ投与に起因すると考えられる有害作用は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

1) ロザノリキシズマブ抗体プロファイリング [37)]

ヒト胎児腎臓(HEK)293 細胞表面上に 4552 種のヒト細胞膜たん白質を発現させた後、20μg/mL の濃度のロザノリキシズマブとインキュベーションし、各たん白質に対するオフターゲット結合能を評価した。その結果、非特異的なオフターゲット結合は認められず、対象標的である FcRn 受容体 α 鎖に対するロザノリキシズマブの高い結合特異性が示された。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 [36)]

ロザノリキシズマブの単回投与毒性試験は実施していないため、カニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験の初回投与時の結果に基づき評価した。概略の致死量は静脈投与、皮下投与ともに 150mg/kg 超と推定された。

(2) 反復投与毒性試験 [36)]

<table>
<tr><th>動物種
(性別/例数)</th><th>投与経路</th><th>投与量
(mg/kg)</th><th>投与頻度/
投与期間</th><th>無毒性量
(mg/kg)</th><th>所見</th></tr>
<tr><td rowspan="2">カニクイザル
(対照群及び150mg/kg投与群:雌雄/各5、50mg/kg投与群:雌雄/各3)</td><td>皮下</td><td>0(対照)、50、150</td><td rowspan="2">3 日毎/4 週間
(回復期間:8週間)</td><td rowspan="2">150</td><td rowspan="2">特記すべき所見なし</td></tr>
<tr><td>静脈内</td><td>150</td></tr>
<tr><td rowspan="3">カニクイザル
(対照群:雌雄/各5、50mg/kg投与群:雌雄/各4、150mg/kg投与群:雌雄/各6)</td><td rowspan="2">皮下</td><td>0(対照)、50、150</td><td>3 日毎/13 週間
(回復期間:8週間)</td><td rowspan="3">150</td><td rowspan="3">特記すべき所見なし</td></tr>
<tr><td>150</td><td>3 日毎(第 1、6、10 週のみ)/13 週間
(回復期間:8 週間)</td></tr>
<tr><td>静脈内</td><td>150</td><td>3 日毎/13 週間
(回復期間:8 週間)</td></tr>
<tr><td>カニクイザル
(対照群:雌雄/各5、150mg/kg投与群:雄/6、雌/8)</td><td>皮下</td><td>0(対照)、150</td><td>3 日毎/26 週間
(回復期間:8週間)</td><td>150</td><td>ロザノリキシズマブ投与群の雌1例の肺に免疫複合体(ロザノリキシズマブ-ADA複合体)の形成による炎症性細胞の血管周囲浸潤が認められた。</td></tr>
</table>

・26 週間:ロザノリキシズマブ投与群で認められた免疫複合体の沈着による血管周囲浸潤はヒトにほとんど外挿されないが、有害であったため、本試験における全体の無毒性量は推定されなかった。一方、本試験ではロザノリキシズマブの薬理作用及び標的外作用に関連する有害所見が認められなかったため、3 日毎に 26 週間皮下投与したときの無毒性量は 150mg/kg と推定された。

(3) 遺伝毒性試験 [38)]

遺伝毒性試験は実施していない。本剤は、天然の非修飾アミノ酸からなる IgG4 アイソタイプのモノクローナル抗体であり、化学的リンカーやキレーターのいずれも含まない。また、本剤の作製方法はモノクローナル抗体に典型的なものであり、反応性物質は使用されない。さらに本剤は、細胞表面の FcRn に結合することにより作用し、結合後細胞に直接的な変異原性を示すエビデンスはない。モノクローナル抗体は、細胞の細胞質及び核に到達しないため、デオキシリボ核酸(DNA)と直接相互作用せず、DNA の完全性を変化させることや細胞周期に影響を及ぼすことはないため、遺伝毒性を示さないと考えられる。

(4) がん原性試験[39)]

がん原性試験は実施していない。本剤はヒト型モノクローナル抗体であり、標準的なげっ歯類のがん原性試験は有益でないなどの理由から、従来のがん原性試験の実施は必要ないと考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験

1)受胎能及び初期胚の発生に関する試験(サル)[40)]

ロザノリキシズマブの受胎能及び初期胚発生に関する試験として個別の試験は実施していない。

カニクイザルを用いた 4 週間及び 13 週間静脈投与及び皮下投与毒性試験における雌雄生殖器の病理組織学的検査では、性的に未成熟な動物を使用したが、ロザノリキシズマブの有害な影響は認められなかった。また、性成熟したカニクイザルを用いた 26 週間の皮下投与毒性試験の一部として、月経周期(雌)及び精液・精巣検査(雄)などの受胎能に関する追加評価項目を検討した結果、雄の生殖に関する評価項目(精液重量、精子数、精子運動性、形態学的検査)及び雌の生殖に関する評価項目(月経周期、卵巣又は子宮成熟状態)への影響は認められなかった。

2)拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験(サル)[32,33)]

動物種 (性別/例数)	投与経路	投与量 (mg/kg)	投与頻度/投与期間	無毒性量 (mg/kg)
カニクイザル (雌/各群19)	皮下	0(対照)、50、150	3日毎/ 妊娠20日から分娩まで	母動物:150 出生児:150

・母動物で IgG レベルの低下、並びに総たん白、グロブリン及びアルブミンの低下が観察されたが、これらの低下は、妊娠、胎児及び乳児の発育に悪影響がないと考えられた。
・妊娠転帰及び生存児の生後 180 日±1 日までの生後発育に影響は認められなかった。
・母動物の状態が、出生後における児の体重や発育、一般状態観察、外表異常、形態学的検査、神経行動学的観察に影響を及ぼすことはなく、死産、途中死亡(切迫屠殺)、確認された出生児死亡に、ロザノリキシズマブに関連する肉眼的及び顕微鏡的変化は認められなかった。
・150mg/kg 群の出生児の IgG レベルは低値を示したが、対照群及び 50mg/kg 群における出生児の平均値と比較して有意ではなかった。
・母動物及び出生児の無毒性量はいずれも 150mg/kg と考えられた。

(6) 局所刺激性試験(サル)[41)]

特定の局所刺激性試験は実施していないが、カニクイザルを用いた 4、13 及び 26 週間の反復投与毒性試験の一部として局所刺激性を評価した。ロザノリキシズマブは、皮下投与部位に炎症を引き起こした。この炎症の出現頻度及び重篤度は、用量依存的ではなく、投与回数増加に伴い上昇した。この炎症は 8 週間の回復性試験期間内に回復した。被験物質投与動物の投与部位反応は、一般状態及び臨床病理パラメータに関連する変化はみられず、有害ではないと考えられた。

(7) その他の特殊毒性

1)組織交差反応性試験:ヒト及びカニクイザル組織との選択的交差反応性の評価(*in vitro*)[42)]

ロザノリキシズマブのヒト及びサルの組織への結合性を明らかにするため、GLP に準拠したロザノリキシズマブの組織交差反応性試験を実施した。血縁関係のないヒトドナー3 名及びカニクイザル 3 頭の新鮮な凍結組織に対するロザノリキシズマブの結合性を、フルオレセインイソチオシアネート(FITC、蛍光色素)を結合したロザノリキシズマブ(及び IgG4 アイソタイプコントロールモノクローナル抗体)を用いた免疫組織化学的手法により評価した。陽性対照組織としてヒト及びカニクイザルの胎盤を使用した。

ロザノリキシズマブのヒト及びカニクイザル組織への結合性はおおむね類似性が高く、ロザノリキシズマブの結合を示す特異的な陽性染色は主に FcRn を発現する既知の組織で認められた。それらの組織は、ヒト及びカニクイザルの血管内皮、上皮細胞、尿路上皮、結合組織、糸球体メサンギウム細胞及び平滑筋に加え、カニクイザルの神経内膜及び莢膜/顆粒膜細胞内であった。主に細胞質にみられた特異的な染色は、ヒト及びカニクイザルのほとんどの組織内に散在する細胞(リンパ組織内の細胞、血管周囲及び腺周囲細胞、神経網及び末梢神経組織、結合組織内細胞、並びに筋線維間に存在する細胞など)でも認められた。ロザノリキシズマブによるヒトとカニクイザルの組織の染色性は類似していたことから、カニクイザルでの薬理及び毒性所見は、ヒトとの関連性が高いことが裏付けられた。

2)組織交差反応性試験:ヒトとカニクイザルの脳及び消化器組織における交差反応性の検討(*in vitro*)[43)]

ヒト初回投与試験における急性有害事象として胃腸症状、頭痛及び発熱が認められたが、カニクイザルではこれらの症状は認められなかった。そこで、ヒトとカニクイザルの組織染色の相違による毒性変化の違いをより詳細に検討するため、消化管及び脳の組織を対象とした組織交差反応性追加試験を実施した。血縁関係のないヒトドナー3 名及びカニクイザル 3 頭の消化管及び脳の組織に対するロザノリキシズマブの結合性を免疫組織化学的手法により評価した。陽性対照組織としてヒト胎盤を用いた。

カニクイザル及びヒトとも、消化管粘膜及び粘膜下層、胎盤絨毛間質、中枢神経系の血管周囲及び髄膜において、免疫系に存在する単核細胞に特異的な顆粒状の細胞質染色を認めた。両種とも、消化管切片では線維芽細胞及び粘膜上皮に特異的な染色がみられ、内皮細胞は陽性染色を示した。消化管の粘膜上皮細胞及び腸管筋神経節、中枢神経系の微小血管内皮細胞において、特異的な免疫組織化学的シグナルの量に種差が認められたが、質的に差はなく、ヒト特有の頭痛や胃腸症状に関するヒトとカニクイザルの感受性の違いには寄与しないと考えられた。

3）サイトカイン放出試験（*in vitro*）[44)]

ロザノリキシズマブのサイトカイン産生に及ぼす影響を検討するため、ヒト FcRn 陽性内皮細胞の存在下及び非存在下で全血及び PBMC を用い、ロザノリキシズマブを異なるフォーマット（可溶性及び固定化）で組み合わせた様々な設定を用いて、ヒト血液細胞におけるロザノリキシズマブのサイトカイン放出促進作用を評価した。陽性対照として抗ヒト CD52 抗体アレムツズマブと抗ヒト CD3 抗体ムロノマブを、陰性対照として IgG4 アイソタイプ抗体を用い、上清へのサイトカイン放出は、マルチプレックスアッセイで、7 種類のサイトカイン（IFNγ、IL-12p70、IL-1β、IL-6、IL-8、IL-10、TNFα）を測定することにより確認した。

陽性対照はサイトカイン放出を誘導したが、ロザノリキシズマブはいかなるフォーマットでもサイトカイン放出を誘発しなかった。

4）ヒト腸管に対する影響の評価（*ex vivo*）[45)]

臨床で観察される消化器系の有害事象を検討するため、ウッシングチャンバー法に基づく *ex vivo* の改良型 2 コンパートメントモデルを使用した。ヒト腸管組織（回腸、結腸）を用いて、ヒト初回投与試験で使用したロザノリキシズマブのバッチが組織の生存率、透過性及び組織学的変化に及ぼす影響を評価するとともに、消化器障害あるいは恒常性の潜在的バイオマーカーとして文献から特定したエイコサノイド脂質メディエーター類［PG、PG 代謝物、及びその他のメディエーター（ロイコトリエンなど）］の放出におけるロザノリキシズマブを介した変化を評価した。

収集したデータより、ロザノリキシズマブ 10 及び 100μg/mL で検討した場合、IgG4 適合アイソタイプ対照抗体（100μg/mL）と比較して、ヒト腸管組織の生存率及び透過性、並びに組織学的所見に影響を与えず、エイコサノイド脂質メディエーター類の放出にロザノリキシズマブを介した変化をもたらさないことが示された。

1. 規制区分

製　　剤:リスティーゴ®皮下注 280mg、420mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分:ロザノリキシズマブ(遺伝子組換え)

生物由来製品、劇薬

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

貯法:2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
20.1 凍結を避けて、冷蔵庫で保存すること。
20.2 本剤は外箱にいれた状態で遮光保存すること。

5. 患者向け資材

くすりのしおり:あり

患者向け医薬品ガイド:あり

その他の患者向け資材:「リスティーゴ®による治療を受けられる患者さんへ」

(RMP のリスク最小化活動のために作成された資材)(「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬:該当しない

同効薬

・ジルビスク®皮下注 16.6mg、23.0mg、32.4mg シリンジ[ジルコプランナトリウム]

・ヒフデュラ®配合皮下注[エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)・ボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)皮下注製剤]

・ウィフガート®点滴静注 400mg[エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)]

・ユルトミリス® HI 点滴静注 300mg/3mL、1100mg/11mL[ラブリズマブ(遺伝子組換え)]

・ソリリス®点滴静注 300mg[エクリズマブ(遺伝子組換え)]

・献血ヴェノグロブリン®IH5%、10%静注[ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン]

・プログラフ®顆粒 0.2、1mg、カプセル 0.5、1mg[タクロリムス水和物]

・ネオーラル®内用液 10%、カプセル 10、25、50mg[シクロスポリン]

7. 国際誕生年月日

2023 年 6 月 26 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
リスティーゴ®皮下注 280mg	2023 年 9 月 25 日	30500AMX00274000	2023 年 11 月 22 日	2023 年 11 月 28 日
リスティーゴ®皮下注 420mg	2025 年 6 月 18 日	30700AMX00091000	薬価基準未収載	-

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10 年間［2023 年 9 月 25 日～2033 年 9 月 24 日（希少疾病用医薬品）］

12. 投薬期間制限に関する情報

該当なし

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（13 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
リスティーゴ®皮下注 280mg	6399432A1028	6399432A1028	1992489010101	629924801
リスティーゴ®皮下注 420mg	-	-	-	-

14. 保険給付上の注意

本製剤はロザノリキシズマブ製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、「診療報酬の算定方法」（平成 20 年厚生労働省告示第 59 号）別表第一医科診療報酬点数表の区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものである。

1. 引用文献

1) 社内資料：第 I 相試験 UP0018試験（2023年9月25日承認、CTD 2.7.6.1.1）
2) Kiessling P et al.: Sci Transl Med. 2017; 9(414): eaan1208. PMID: 29093180
3) 社内資料：臨床薬理試験成績 UP0060試験（2023年9月25日承認、CTD 2.7.6.1.2）
4) Baghdady AE et al.: Clin Pharmacol Drug Dev. 2025; 14(1): 26-35. PMID: 39569616
5) 社内資料：第Ⅱ a 相二重盲検比較試験 MG0002試験（2023年9月25日承認、CTD 2.7.6.2.1）
6) Bril V et al.: Neurology. 2021; 96(6): e853-e865. PMID: 33219142
7) 社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 MG0003試験（2023年9月25日承認、CTD 2.7.6.2.2）
8) Bril V et al.: Lancet Neurol. 2023; 22(5): 383-394. PMID: 37059507
9) 社内資料：国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験 MG0004試験（2023年9月25日承認、CTD 2.7.6.3.1）
10) Bril V et al.: J Neurol. 2025; 272(4): 275. PMID: 40105996
11) 社内資料：国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験 MG0007試験（2023年9月25日承認、CTD 2.7.6.3.2）
12) 社内資料：国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験 MG0007試験 試験成績の概要（医薬品添付文書改訂相談 相談資料）
13) 社内資料：ロザノリキシズマブの手動又はシリンジポンプ皮下投与評価第I相二重盲検プラセボ対照試験 UP0106試験 試験成績の概要（医薬品添付文書改訂相談 相談資料）
14) 社内資料：ロザノリキシズマブ自己投与評価第Ⅲ相非盲検クロスオーバー試験 MG0020試験 試験成績の概要（医薬品添付文書改訂相談 相談資料）
15) 社内資料：第Ⅱ相非盲検反復投与試験 TP0001試験（2023年9月25日承認、CTD 2.7.6.4.1）
16) 社内資料：第Ⅱa相二重盲検比較試験 CIDP01試験（2023年9月25日承認、CTD 2.7.6.4.2）
17) Roopenian DC, Akilesh S.: Nat Rev Immunol. 2007; 7(9): 715-725. PMID: 17703228
18) Challa DK et al.: Curr Top Microbiol Immunol. 2014; 382: 249-272. PMID: 25116104
19) Pyzik M et al.: J Immunol. 2015;194(10): 4595-4603. PMID: 25934922
20) Martins JP et al.: Pharmacol Ther. 2016; 161: 22-39. PMID: 27016466
21) Wolfe GI et al.: J Neurol Sci. 2021; 430: 118074. PMID:34563918
22) Smith B et al.: MAbs. 2018; 10(7): 1111-1130. PMID:30130439
23) Lernmark Å.: J Clin Invest. 2001; 108(8): 1091-1096. PMID: 11602614
24) Hayter SM et al.: Autoimmun Rev. 2012; 11(10): 754-765. PMID: 22387972
25) 社内資料：IgGリサイクリング及びトランスサイトーシスに対するロザノリキシズマブの活

性（2023年9月25日承認、CTD 2.6.2.2.3.2）
26) 社内資料：FcRnに対する結合親和性（2023年9月25日承認、CTD 2.6.2.2.2.1）
27) 社内資料：結合親和性試験（2023年9月25日承認、CTD 2.6.2.2.2.2）
28) 社内資料：*In vivo* IgG低下作用（2023年9月25日承認、CTD 2.6.2.2.3.3）
29) 社内資料：薬力学評価項目と有効性評価項目の関係（2023年9月25日承認、CTD 2.7.3.3.2.8）
30) 社内資料：母集団薬物動態／薬力学解析結果（2023年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.4.2）
31) 社内資料：探索的母集団薬物動態／薬力学解析結果（2023年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.4.1）
32) 社内資料：拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（2023年9月25日承認、CTD 2.6.6.6.2）
33) Cauvin A et al.: Reprod Toxicol. 2024; 132: 108823. PMID: 39709064
34) 社内資料：腎機能障害（2023年9月25日承認、CTD 2.7.2.3.3.4）
35) 社内資料：肝機能障害（2023年9月25日承認、CTD 2.7.2.3.3.5）
36) 社内資料：反復投与毒性試験（2023年9月25日承認、CTD 2.6.6.3）
37) 社内資料：ロザノリキシズマブ抗体プロファイリング（2023年9月25日承認、CTD 2.6.2.3.1）
38) 社内資料：遺伝毒性試験（2023年9月25日承認、CTD 2.6.6.4）
39) 社内資料：がん原性試験（2023年9月25日承認、CTD 2.6.6.5）
40) 社内資料：生殖発生毒性試験　（1）受胎能及び初期胚の発生に関する試験（サル）（2023年9月25日承認、CTD 2.6.6.6.1）
41) 社内資料：局所刺激性試験（サル）（2023年9月25日承認、CTD 2.6.6.7）
42) 社内資料：その他の毒性試験　（1）組織交差反応性試験：ヒト及びカニクイザル組織の選択的交差反応性の評価（*in vitro*）（2023年9月25日承認、CTD 2.6.6.8.1.1）
43) 社内資料：その他の毒性試験　（2）組織交差反応性試験：ヒトとカニクイザルの脳、消化器組織及び異なる妊娠ステージのヒト胎盤組織を用いた交差反応性検討（*in vitro*）（2023年9月25日承認、CTD 2.6.6.8.1.2）
44) 社内資料：その他の毒性試験　（3）サイトカイン放出試験（*in vitro*）（2023年9月25日承認、CTD 2.6.6.8.2）
45) 社内資料：その他の毒性試験　（4）ヒト腸管に対する影響の評価（*ex vivo*）（2023年9月25日承認、CTD 2.6.6.8.3）

2. その他の参考文献

該当資料なし

1. 主な外国での発売状況

ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）は、抗AChR抗体又は抗MuSK抗体陽性の成人全身型重症筋無力症を適応として、2023年6月に米国で承認され、2024年1月に欧州で承認された（2025年7月現在）。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）

6. 用法及び用量

通常、成人にはロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）として下表に示す用量を 1 週間間隔で 6 回皮下注射する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。

体重	投与量
50kg 未満	280mg
50kg 以上 70kg 未満	420mg
70kg 以上 100kg 未満	560mg
100kg 以上	840mg

米国における承認状況（2025 年 7 月時点）

販売名	RYSTIGGO
会社名	UCB, Inc.
剤形・規格	皮下注射溶液
承認年月	2023 年 6 月
効能又は効果	抗 AChR 抗体又は抗 MuSK 抗体陽性の成人全身型重症筋無力症
用法及び用量	体重に基づき、下表に示す推奨用量を 1 週間間隔で 6 回皮下注射する。 体重 / 投与量 / 注入量 50kg 未満 / 420mg / 3mL 50kg 以上 100kg 未満 / 560mg / 4mL 100kg 以上 / 840mg / 6mL

欧州における承認状況（2025 年 7 月時点）

販売名	Rystiggo
会社名	UCB Pharma
剤形・規格	皮下注射溶液
承認年月	2024 年 1 月

<table>
<tr><td>効能又は効果</td><td>抗 AChR 抗体又は抗 MuSK 抗体陽性の成人全身型重症筋無力症患者における標準治療への追加療法</td></tr>
<tr><td>用法及び用量</td><td>体重に基づき、下表に示す推奨用量を 1 週間間隔で 6 回皮下注射する。
<table>
<tr><th>体重</th><th>投与量</th><th>注入量</th></tr>
<tr><td>35kg 以上 50kg 未満</td><td>280mg</td><td>2mL</td></tr>
<tr><td>50kg 以上 70kg 未満</td><td>420mg</td><td>3mL</td></tr>
<tr><td>70kg 以上 100kg 未満</td><td>560mg</td><td>4mL</td></tr>
<tr><td>100kg 以上</td><td>840mg</td><td>6mL</td></tr>
</table>
注）必要な投与量を満たすためには、1 本以上のバイアルが必要となる場合がある。</td></tr>
</table>

2. 海外における臨床支援情報

（1）妊婦に関する海外情報

日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。IgG 抗体は胎盤通過性があることが知られており、本剤は妊娠カニクイザルにおいて、胎児に移行することが確認されたが、新生児に有害な影響は認められなかった。また、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、母体から移行する IgG が低下し、感染のリスクが高まる可能性がある[32)]。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒト免疫グロブリンは乳汁中に移行することが知られている。

妊婦、授乳婦への投与に関する海外情報

出典	記載内容
米国添付文書（2023年6月）	**8.1 Pregnancy** Risk Summary There are limited data on RYSTIGGO use in pregnant women to inform a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. Following administration of rozanolixizumab-noli to pregnant monkeys at doses greater than those used clinically, increases in embryonic death, reduced body weight, and impaired immune function were observed in the absence of maternal toxicity (*see Data*). All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The background rate of major birth defects and miscarriage in the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects

	and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. Data *Animal Data* Subcutaneous administration of rozanolixizumab-noli (0, 50, or 150 mg/kg) to pregnant monkeys every 3 days throughout pregnancy (gestation day 20 to parturition) resulted in an increase in embryonic death and reduced body weight and impaired immune function in offspring at both doses. A no-effect dose for adverse developmental effects was not identified; the doses tested in monkeys are 10 and 30 times the maximum recommended human dose of approximately 10 mg/kg, on a mg/kg/week basis. **8.2 Lactation** Risk Summary There are no data on the presence of rozanolixizumab-noli in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Maternal IgG is known to be present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for RYSTIGGO and any potential adverse effects on the breastfed child from RYSTIGGO or from the underlying maternal condition.
欧州添付文書 （2024年1月）	**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS** **4.6 Fertility, pregnancy and lactation** Pregnancy There are limited amount of data from the use of rozanolixizumab in pregnant women. In animal studies, offspring from treated dams had very low levels of IgG at birth, as expected by the pharmacological mode of action of rozanolixizumab (see section 5.3). However, animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonic/foetal development, parturition or postnatal development. Treatment of pregnant women with rozanolixizumab should only be considered if the clinical benefit outweighs the risks. As rozanolixizumab is expected to reduce maternal antibody levels, and is also expected to inhibit the transfer of maternal antibodies to the foetus, reduction in passive protection to the newborn is anticipated. Therefore, risks and benefits of administering live / live attenuated vaccines to infants exposed to rozanolixizumab *in utero* should be considered (see section 4.4, subsection "Vaccination"). Breast-feeding It is unknown whether rozanolixizumab is excreted in human milk. Maternal IgG is known to be excreted in breast milk during the first days after birth, which is decreasing to low concentrations soon afterwards; consequently, a risk to breast-fed infants cannot be excluded during this short period. Afterwards, use of rozanolixizumab could be considered during breast-feeding only if the clinical benefit outweighs the risks. Fertility The effect of rozanolixizumab on human fertility is not known. Animal studies do not indicate harmful effects with respect to fertility (see section 5.3). **LABELLING AND PACKAGE LEAFLET** **B. PACKAGE LEAFLET** **2. What you need to know before you use Rystiggo**

	Pregnancy and breast-feeding If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before using this medicine. The effects of this medicine in pregnancy are not known. You should not use this medicine if you are pregnant or think that you may be pregnant unless your doctor specifically recommends it. It is not known whether this medicine passes into human milk. Your doctor will help you decide if you should breast-feed and use Rystiggo.

(2) 小児等に関する記載

日本の電子添文の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.7 **小児等** 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

小児等への投与に関する海外情報

出典	記載内容
米国添付文書 （2023年6月）	**8.4 Pediatric Use** Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
欧州添付文書 （2024年1月）	**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS** **4.2 Posology and method of administration** <u>Special populations</u> *Paediatric population* The safety and efficacy of rozanolixizumab in children and adolescents below the age of 18 years have not been established. No data are available. **LABELLING AND PACKAGE LEAFLET** **B. PACKAGE LEAFLET** **2. What you need to know before you use Rystiggo** **Children and adolescents** Do not give this medicine to children below the age of 18 years because the use of Rystiggo has not been studied in this age group.

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

（1）粉砕

該当資料なし

（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

追加のリスク最小化活動に関連する資材

・医療従事者向け資材：適正使用ガイド

・患者向け資材：リスティーゴ®による治療を受けられる患者さんへ

医療関係者向け情報サイト：

「UCBCares® MG（https://hcp.ucbcares.jp/product/rystiggo/content）」は、リスティーゴ®を正しくご理解・ご使用いただくための情報サイトです。

インフォームドコンセント資材や患者さん用資材も掲載しております。

Inspired by **patients.**
Driven by **science.**

製造販売
ユーシービージャパン株式会社
東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

RDF2500005
2025 年 7 月改訂