의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024.03.25.</td><td>접수번호</td><td>20240056002</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국유씨비제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">리스티고주(로자놀릭시주맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">로자놀릭시주맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 용액주사제
함량 : 1 바이알(2 밀리리터) 중 로자놀릭시주맙 280 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">항아세틸콜린 수용체 또는 항근육 특이 티로신 키나제 항체 양성인 성인 환자의 전신 중증근무력증(gMG) 치료를 위한 표준 요법에 부가 요법</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약은 신경근 또는 신경 염증성 질환을 가진 환자를 관리한 경험이 있는 의료 전문가의 지도 및 감독하에 투여한다. 치료 주기는 피하주사를 통해 6주 동안 주 1회 투여하는 것으로 구성된다.
(이하생략)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2025.04.24.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td></td><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(FDA) 허가 2023.06.26. / 유럽(EMA) 허가 2024.01.05.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품정책과 바이오허가TF</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사원, 도희정 연구관, 박현정 팀장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김영은 주무관, 진미령 연구관, 김호정 과장
(기시) 김효진 주무관, 진미령 연구관, 김호정 과장
(RMP) 안새롬 심사원, 김영림 연구관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>이광배 심사원, 문성은 사무관, 안광수 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

항아세틸콜린 수용체 또는 항근육 특이 티로신 키나제 항체 양성인 성인 환자의 전신 중증근무력증(gMG) 치료를 위한 표준 요법에 부가 요법

○ 용법·용량

이 약은 신경근 또는 신경 염증성 질환을 가진 환자를 관리한 경험이 있는 의료 전문가의 지도 및 감독하에 투여한다.
치료 주기는 피하주사를 통해 6주 동안 주 1회 투여하는 것으로 구성된다.
환자의 체중에 따라 이 약의 총 주당 투여용량은 다음 표와 같다. 적절한 투여 용량을 위해 여러 개의 바이알이 필요할 수 있다.

체중	≥35 ~ <50 kg	≥50 ~ <70 kg	≥70 ~ <100 kg	≥100 kg
주당 투여 용량 (mg)	280 mg	420 mg	560 mg	840 mg
주당 투여 용량 (ml)	2 ml	3 ml	4 ml	6 ml

*주사용 용액 1ml에는 이 약 140mg이 함유되어 있다. 각 바이알에는 주입 라인 프라이밍을 고려하여 초과 용량이 들어 있다. “11. 적용상의 주의사항“ 참조.
임상평가에 따라 후속 치료 주기를 관리하고 치료주기의 빈도는 환자마다 다를 수 있다.
임상 개발 프로그램에서 대부분의 환자는 치료 주기 사이에 4-13주의 치료 중단기간을 가졌다.
약 10%의 환자에서 치료주기마다 치료 중단기간은 4주미만이었다.
예정된 투약을 놓친 경우 예정된 시점 이후 최대 4일 안에 이 약을 투여할 수 있다. 이후에는 치료 주기가 완료될 때까지 원래의 투여 일정을 재개한다.

• 투여방법
이 약은 피하 주사제이다.
이 약은 전동식 의약품 주입 펌프를 이용하여 피하주입으로 투여한다.
각 바이알에는 주입 라인 프라이밍을 고려하여 초과 용량이 들어있으므로, 투여되는 용량을 사전에 설정할 수 있는 전동식 의약품 주입 펌프 사용이 권장된다.

이 약은 가급적 배꼽 아래로 오른쪽 하복부 또는 왼쪽 하복부에 피하 투여하도록 권장된다.
피부에 압통이 있거나, 홍반 또는 경화가 있는 부위에는 주입하지 않는다.

• 주입속도
이 약은 전동식 의약품 주입 펌프를 사용하여 최대 20mL/시간의 일정한 속도로 투여한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분이나 다른 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 근무력증 위기
근무력증 위기 직전이거나, 이미 근무력증 위기가 있는 환자에서 이 약의 치료는 연구되지 않았다. 근무력증 위기와 관련된 기존 치료법과 이 약의 치료 시작 순서 및 치료법 사이의 잠재적 상호작용을 고려해야 한다. (4. 상호작용 항 참조)
2) 무균 수막염
이 약으로 치료받은 환자에서 무균 수막염(약물 유발성 무균 수막염)이 보고되었다. 무균 수막염과 일치하는 증상(두통, 발열, 목 강직, 오심, 구토)이 나타나면 표준 치료에 따라 진단상 정밀 검사 및 치료를 시작해야 한다. (3. 약물이상반응 항 참조)
3) 감염
이 약은 IgG 수치를 일시적으로 감소시키므로 감염 위험을 증가시킬 수 있다.
임상적으로 중요한 활동성 감염이 있는 환자에서는 감염이 해결되거나 적절하게 치료될 때까지 이 약의 치료를 시작해서는 안 된다. 이 약으로 치료하는 동안 감염의 임상적 징후 및 증상을 모니터링한다. 임상적으로 중요한 활동성 감염이 발생하는 경우, 감염이 해결될 때까지 이 약 투여 중단을 고려한다.
4) 과민반응
발진과 같은 주입 반응이 발생할 수 있다. (3. 약물이상반응 항 참조) 임상시험에서 이러한 반응은 경미하거나 중등도였다. 환자는 이 약으로 치료하는 동안과 투여가 완료된 후 15분 동안과민반응의 임상적 징후와 증상을 모니터링해야한다. 투여 중에 과민반응이 발생하면 이 약 주입을 중단하고 필요한 경우 적절한 조치를 취해야 한다. 해결된 후, 투여를 재개할 수 있다.
5) 예방 접종
이 약 치료 중 백신 접종은 연구되지 않았다. 생백신 또는 생약독화 백신으로 예방

접종하는 것의 안전성과 백신 접종에 대한반응은 알려져 있지 않다. 모든 백신은 예방 접종 지침에 따라 투여해야 하며 치료를 시작하기 최소 4주 전에 투여해야 한다. 치료를 받고 있는 환자의 경우 생백신 또는 생약독화 백신으로 예방 접종하는 것은 권장되지 않다. 다른 모든 백신의 경우 치료 주기의 마지막 주입 후 최소 2주, 다음 주기를 시작하기 4주 전에 접종해야 한다.

6) 면역원성

3상 임상 프로그램의 주기 치료에 대한 통합 데이터에서, 이 약을 6주 간 투여한 1회 치료 주기 이후, 환자의 27.1%(42/155)에서 항약물 항체가 발생했고, 10.3%(16/155)에서 중화 항체가 발생했다. 치료를 재개할 때 5회 치료 주기 후 항약물 항체와 중화 항체가 발생한 환자의 비율은 각각 65%(13/20)와 50%(10/20)로 증가하였다. 중화 항체의 발생은 이약의 전체 혈장 노출이 24% 감소하는 것과 관련이 있었다. 면역원성이 유효성과 안전성에 미치는 영향은 명백하지 않았다.

3. 이상사례

임상시험

1) 개요

총 133명의 환자가 근무력증에 대한 이중 눈가림 위약 대조 임상시험(MG0003)에서 이 약의 권장 용량(≈ 7mg/kg; n=64) 또는 더 높은 용량(≈ 10mg/kg; n=69)을 투여받았다. 가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 두통, 설사 및 발열이었다.

2) 약물이상반응 일람표

3상 임상시험(MG0003)에서 이 약을 권장 용량으로 투여 시 보고된 약물이상반응은 아래 표와 같다. 아래 표의 임상시험의 약물이상반응은 MedDRA 기관계 분류 및 빈도에 따라 분류된다.

매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100 ~ < 1/10), 때때로(≥ 1/1,000 ~ < 1/100), 드물게(≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000), 매우 드물게(< 1/10,000).

표1: 약물이상반응 목록

MedDRA 기관계 분류	빈도	약물이상반응
감염 및 기생충 감염	흔하게	상기도 감염[1]
각종 신경계 장애	매우 흔하게	두통[2]
	알려지지 않음.	무균 수막염*
각종 위장관 장애	매우 흔하게	설사
피부 및 피하 조직 장애	흔하게	발진[3]
	흔하게	혈관 부종[4]
근골격 및 결합 조직 장애	흔하게	관절통
전신 장애 및 투여 부위 병태	매우 흔하게	발열
	흔하게	주사 부위반응[5]

[1]비인두염을 포함한다.

[2]두통과 편두통을 포함한다.

[3]발진, 구진발진, 홍반성 발진을 포함한다.
[4]혀 종창을 포함한다.
[5]주사 부위 발진, 반응, 홍반, 염증, 불편감, 주사 부위 홍반 및 통증을 포함한다.
* 시판 후 자발적 보고 자료
3) 특정 약물이상반응에 대한 기술
• 두통
3상 임상시험(MG0003)에서 두통은 가장 흔한 약물이상반응이었으며, 이 약의 권장 용량과 위약을 투여받은 환자 중 각각 48.4%(31/64)와 19.4%(13/67)에서 보고되었다. 두통은 이 약의 첫 번째 주입 후와 주입 후 1~4일 이내에 가장 자주 발생했다. 중증 두통 1건(1.6%)을 제외하고 모든 두통은 경증(28.1%[n=18]) 또는 중등도(18.8%[n=12])였으며, 반복적인 주기적 투여로 인한 두통 발생률의 증가는 없었다.
• 감염
3상 임상시험(MG0003)에서 이 약의 권장 용량을 투여받은 환자의 감염 이상사례 발생률은 15.6%(10/64)였고, 위약은 19.4%(13/67)였다. 이 약으로 치료받은 환자에서 대부분의 감염은 경증이었고 중증 또는 중대한 감염은 보고되지 않았다.
중증근무력증 환자를 대상으로한 3상 임상시험(MG0003 및 MG0007)에서 반복적인 주기적 투여 후, 이 약을 투여받은 모든 환자의 45.2%에서 감염이 보고되었다. 각 후속 주기에서 감염 발생률의 증가는 관찰되지 않았다. 이 약을 투여받은 모든 환자의 4.3%에서 중대한 감염이 보고되었다.
• 더 높은 용량(≈10mg/kg)에서의 빈도별로 관찰된 기타 약물이상반응
3상 임상시험(MG0003)에서 이 약을 더 높은 용량(≈10mg/kg)으로 투여 시 추가적으로 관찰된 약물이상반응은 다음과 같다. 오심 및 상기도 감염(비인두염, 상기도 감염, 비염 및 부비동염을 포함) (매우 흔하게), 헤르페스 바이러스 감염, 구토 및 근육통(흔하게).

4. 상호작용
상호작용 연구는 수행되지 않았다. 이 약은 면역글로불린 G(IgG)의 신생아 Fc 수용체(FcRn) 리사이클링 기전을 방해하므로, 병용 투여 시 IgG 기반 약물(예: 단클론 항체 및 IVIg)과 Fc-펩타이드 융합 단백질의 혈청 농도가 감소될 것으로 예상된다. 이 약 주입 후 2주가 지나면 이러한 약물의 약동학 또는 유효성에 대한 이 약의 임상적으로 관련된 영향이 발생할 가능성이 낮다. 이 약 주입 후 2주 후에 이러한 약물을 투여하기 시작하고, 병용 투여 시 이러한 약물의 유효성이 약화되는지 모니터링하는 것이 권장된다.
단백질 결합이 높은 약물 또는 사이토크롬 P450 효소의 기질이거나 유도제이거나 억제제인 약물 또는 수송체와의 상호작용 가능성은 낮다.

인간 면역글로불린 치료는 이 약의 혈청 농도를 감소시킬 수 있다.
이 약 치료 중 백신 접종은 연구되지 않았으며 백신에 대한 반응은 알려져 있지 않다. 이 약은 IgG 수치를 감소시키므로, 이 약 치료 중에는 약독화 생백신이나 생백신 예방접종이 권장되지 않는다. 이 약 치료 주기를 시작하기 전에 예방접종 지침에 따라 연령에 적합한 백신의 접종 필요성을 평가해야 한다.

5. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

데이터가 제한적이므로 임부의 로자놀릭시주맙 사용에 대한 결론을 내릴 수 없다. 동물 연구 결과, 임신, 배아/태아 발생, 분만 또는 출생 후 발달과 관련하여 직간접적인 유해한 영향은 나타나지 않았다. 로자놀릭시주맙의 약리학적 작용기전에 의해 예상되는 바와 같이 치료받은 어미의 새끼는 출생 시 IgG가 매우 낮은 수치를 나타냈다. 예방조치로 산모에 대한 치료의 유익성이 태아에 대한 잠재적 위해성을 명백하게 상회하는 경우를 제외하고, 임신 중에 로자놀릭시주맙의 사용은 피해야 한다.

2) 수유부에 대한 투여

로자놀릭시주맙이 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 로자놀릭시주맙 투여를 중단할지 모유 수유를 중단할지 결정할 모유수유의 잠재적인 유익성, 로자놀릭시주맙에 대한 산모의 임상적 필요성, 로자놀릭시주맙이 모유수유 중인 유아에게 미칠 수 있는 잠재적인 부작용을 고려해야 한다.

3) 가임여성

로자놀릭시주맙이 인간의 가임력에 미치는 영향은 알려져 있지 않다. 동물 실험 결과 생식 능력과 관련하여 유해한 영향은 나타나지 않았다.

6. 소아에 대한 투여

18세미만의 소아 및 청소년에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 이용할 수 있는 데이터가 없다.

7. 고령자에 대한 투여

고령 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

8. 신장애 및 간장애 환자

이 약의 약동학은 신장 및 간 기능 장애의 영향을 받을 가능성이 낮으므로 용량 조절은 필요하지 않은 것으로 간주된다.

9. 운전 또는 기계조작 능력에 대한 영향

이 약은 운전 및 기계 사용 능력에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.

10. 과량투여시의 증상과 처치

과량투여와 관련된 증상에 대한 데이터는 없다.
임상시험에서는 용량 제한 독성 없이 임상시험 계획서에 따라 최대 20 mg/kg(2162 mg)의 단회 피하투여 용량과 최대 52주 동안 주당 약 10 mg/kg(1120 mg)의 피하 용량이 투여되었다.
과량투여가 발생한 경우, 부작용이 있는지 환자를 면밀히 모니터링하고 즉시 적절한 지원 조치를 취하도록 권장된다.

11. 적용상의 주의사항

1) 투여기기에 대한 고려사항
약물 전달이 잠재적으로 중단되는 것을 피하려면 다음과 같은 기준을 준수해야 한다.

- 전동식 의약품 주입 펌프 폐쇄 경고 한계치를 최대 설정값으로 설정해야 한다.
- 투약용 튜브 길이는 61cm 이하가 권장된다.
- 26 게이지 이상의 주사침이 포함된 주입 세트를 사용해야 한다.

2) 이 약을 투여하기 전 다음을 주의하여 읽어야 한다.

- 투여 전 바이알이 실온에 도달하도록 한다. 최소 30분에서 최대 120분까지 소요될 수 있다. 이 때 가열장치를 사용하면 안 된다.
- 투여 전 각 바이알을 확인한다.

- 유효기간: 유효기간을 넘겨서 사용하지 않는다.
- 색상: 용액은 무색 내지 옅은 갈색-노란색의 투명 또는 약한 유백색이어야 한다. 액체가 탁해 보이거나 이물질이 들어있거나 색이 변한 경우에는 바이알을 사용하지 않는다.
- 뚜껑: 바이알의 보호 뚜껑이 없거나 결함이 있을 경우 사용하지 않는다.

- 주입을 위한 모든 준비물을 준비한다. 바이알 외 별도로 제공되지 않는 준비물도 다음과 같이 준비한다: 주사기, 주사기 바늘, 알코올 티슈, 주입 세트, 테이프 또는 투명 드레싱, 전동식 의약품 주입 펌프 및 주사바늘 폐기용기
- 이 약을 무균 기법을 이용하여 준비하고 투여한다.
- 이 약을 주사기에 채울 때 별도의 바늘을 사용한다.
- 바이알 내 내용물 전체를 주사기에 옮긴다. 일부가 바이알에 남아있다면, 이는 폐기한다.
- 여러 개의 바이알을 사용하는 경우, 매번 새로운 바늘을 사용하고 준비단계를 반복한다.

- 주사기에서 바늘을 제거하고 주입세트를 주사기에 부착한다.
- 전동식 의약품 주입 펌프의 설명서를 따라 펌프를 준비하고 주입 라인을 프라이밍한다. 주입 세트를 프라이밍한 후 즉시 투여한다.
- 각 바이알에는 주입 라인 프라이밍을 위해 여분의 용량이 들어있으므로 전동식 의약품 주입 펌프를 처방된 용량으로 사전 설정한다. 미리 설정할 수 없는 전동식 의약품 주입 펌프의 경우 주입 라인을 프라이밍 후 여분의 용량을 배출하여 투여할 용량으로 조절한다.
- 투여 부위를 선택한다: 배꼽 아래 복부의 오른쪽 또는 왼쪽 부분, 피부가 연약하거나 멍이 들었거나 붉거나 딱딱한 부위에는 주입하지 않는다. 흉터나 산후 튼살에는 주입하지 않는다.
- 알코올 티슈를 사용하여 주입 부위를 깨끗이 하고 마르게 둔다.
- 주입 세트 바늘을 피하조직에 삽입한다.
- 필요한 경우 테이프 또는 투명 드레싱을 사용하여 바늘을 고정한다.
- 주입량은 라인에서의 손실을 고려하여 조절되었으므로, 주입이 완료되었을 때 주입 라인을 플러싱하지 않는다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 냉장고에 보관한다(2° C - 8° C).
2) 냉동하지 않는다.
3) 차광을 위해 제품을 포장된 상자에 넣어 보관한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 작용기전

로자놀릭시주맙은 인간화 면역글로불린(Ig) G4 단클론 항체로, 일반적으로 IgG를 세포내 분해로부터 보호하고 IgG를 세포 표면으로 다시 재활용하는 수용체인 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 대한 IgG의 결합을 억제하여 혈청 IgG 농도를 감소시킨다. 로자놀릭시주맙은 동일한 기전을 통해 중증근무력증과 관련된 병원성 IgG 자가항체의 농도를 감소시킨다. 로자놀릭시주맙의 임상 데이터에 따르면, FcRn의 다른 부위에 결합하는 알부민 수치에 대한 임상적으로 관련된 영향은 확인되지 않았다.

2) 약력학적 정보

로자놀릭시주맙을 매주 피하 투여한 결과 총 IgG 혈청 농도가 빠르게 지속적으로 감소했으며, 1주 이내에 베이스라인 대비 45%의 유의한 감소를 보였고 약 3주 후에는 최대 73%까지 감소하였다. 투여를 중단한 후 약 8주 이내에 IgG 농도가 베이스라인 수준으로 회복되었다. 모든 하위 클래스 IgG에서 유사한 효과가 관찰되었다.

3) 약동학적 정보

흡수
로자놀릭시주맙을 피하 투여한 후 약 2일 후에 최고 혈장 농도에 도달한다. SC 투여 후 로자놀릭시주맙의 절대 생체이용률은 집단약동학 분석에서 약 70%로 추정되었다.
분포
로자놀릭시주맙의 겉보기 분포용적은 집단약동학 분석에서 추정하였을 때 약 7L이다.
생체 내 변환
로자놀릭시주맙은 내인성 IgG와 유사한 방식으로 이화 작용 경로를 통해 작은 펩타이드와 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다.
배설
유리 약물에 대한 겉보기 선형 청소율은 약 0.9 L/day이다.
선형성/비선형성
로자놀릭시주맙은 표적 매개 약물 처리를 거치는 단클론 항체에 전형적인 비선형 약동학을 나타냈다. 로자놀릭시주맙 노출은 피하 투여 후 1mg/kg에서 20mg/kg에 이르는 용량 범위에서 용량에 비례 이상으로 증가되었다.
특수 모집단
• 연령, 성별 또는 인종
집단약동학 분석 결과, 로자놀릭시주맙의 약동학에 대한 연령, 성별 또는 인종의 임상적으로 유의미한 영향은 발견되지 않았다.
• 신장애 또는 간장애
신장 또는 간 기능 장애가 있는 환자를 대상으로 한 고유한 연구는 수행되지 않았다. 그러나 신장 또는 간 기능 장애는 로자놀릭시주맙의 약동학에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다. 집단약동학 분석에 따르면, 신장 기능(추정 사구체 여과율 [eGFR] 38-161 ml/min/1.73m^2) 또는 간 생화학 및 간 기능 검사(ALT, AST, 알칼리성 인산분해효소 및 빌리루빈)는 로자놀릭시주맙 겉보기 선형 청소율에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.
4) 비임상 정보
만성 독성
비임상 데이터에 따르면 반복 투여 독성 및 생식 독성에 대한 연구에 따르면 인체에 대한 특별한 위험은 없는 것으로 나타났다. 사이노몰거스 원숭이와 붉은털원숭이에게 투여한 결과, 관련 독성학적 소견 없이 예상되는 IgG 감소가 관찰되었다.
기형 유발성/배태자 발생
임신한 사이노몰거스 원숭이를 임신 20일째부터 이유까지 치료한 결과, 발생 독성이 나타나지 않았다. 치료받은 새끼 원숭이의 태자는 약리학으로부터 예상한 바와 같이

IgG 수치가 매우 낮았다. IgG 수치는 60일 이내에 대조군 수치 이상으로 회복되었다. T세포 의존성 항체 반응(TDAR) 분석으로 평가한 결과, 치료받은 어미의 새끼에 대해 면역 기능에 미치는 영향은 없었다.

가임력 손상

원숭이를 대상으로 한 로자놀릭시주맙의 26주 반복투여 독성시험에서 성적으로 성숙한 동물의 수컷 및 암컷 생식 기관에서 치료와 관련된 변화가 관찰되지 않았다. 암컷의 월경 주기 및 수컷의 생식 평가변수 (사정액 중량, 정자 수, 정자 운동성 및 형태)를 평가한 결과, 치료와 관련된 변화는 나타나지 않았다.

유전독성

로자놀릭시주맙은 단클론 항체이므로 유전독성 연구는 수행되지 않았다. 발암성 시험 또는 생식력 시험(남성 또는 여성)는 수행되지 않았다.

5) 임상시험 정보

• 3상 임상시험

이 약의 안전성과 유효성은 MG0003 3상 임상시험에서 전신 중증근무력증 환자에서 평가되었다. 이 약의 장기 안전성, 내약성 및 유효성은 2건의 3상 라벨 공개 연장 시험에서 평가되었고, 1건의 라벨 공개 연장 시험(MG0007)에서는 임상적 필요에 따라 이 약을 6주 치료 주기로 투여하였고, 1건의 라벨 공개 연장 시험(MG0004)에서는 매주 투여하였다.

환자들은 18세 이상이었고, 체중 35 kg 이상이었으며, 전신 중증근무력증 진단을 받았고 항아세틸콜린 수용체 또는 항근육 특이 티로신 키나제 항체에 대해 자가항체가 있었고, 미국중증근무력증재단(MGFA, Myasthenia Gravis Foundation of America) 분류기준 Class Ⅱ ~ IVa이고, MG-ADL(MG-Activities of Daily Living, 전신 중증근무력증-일상생활활동) 점수가 3점 이상이고 (안과 외 증상으로 인한 점수가 3점 이상), QMG(Quantitative Myasthenia Gravis, 정량적 중증 근무력증) 점수가 11점 이상이어야 했다. 이 약의 유효성과 안전성은 시험 MG0003 연구에서 위약과 비교하여 평가되었다.

• 임상시험 MG0003

임상시험 MG0003은 최대 18주 동안 200명의 환자를 평가하였고 환자들이 체중에 따라 약 (≈) 7 mg/kg (권장 용량에 해당, 용법용량 항 참조) 또는 더 높은 용량에 해당하는 이 약 또는 위약을 투여받도록 무작위배정되었다. 치료는 6주 동안 주 1회 투여 후 8주 관찰 기간으로 구성되었다.

전반적으로 환자 인구통계와 베이스라인 질병 특성은 치료 그룹 간에 균형있게 분포되었다. 대부분의 환자는 여성(60.5%), 65세 미만(75.5%), 주로 백인(68.0%) 또는 아시아인(10.5%) 인종이었으며, MGFA 임상분류 2 또는 3등급(96.0%)이었다. 중증근무력증 진단 당시의 연령 중앙값은 44.0세였고, 진단 이후 기간 중앙값은 5.8년이었다.

위약군(29.9%)에서 남성 환자의 비율이 이 약 ≈7 mg/kg 용량군(40.9%)보다 낮았다. MG0003 참여 환자에서 자가항체 분포는 항 MuSK 양성 10.5%, 항 AChR 양성 89.5%였다. 전반적으로 환자의 95.5%가 연구기간 동안 최소 하나의 중증근무력증 표준치료제를 지속적으로 투여 받았으며, 여기에는 85.5%가 아세틸콜린에스테라제 억제제를, 64.0%가 코르티코스테로이드, 50.0%가 면역억제제를 투여받았고, 35.5%가 코르티코스테로이드와 면역억제제를 안정된 용량으로 투여받았다.

이 약과 위약군에서 MG-ADL 총점 중앙값은 8.0이었고, QMG 총점 중앙값은 15.0이었다.

일차 및 이차 유효성 평가변수에 대한 결과는 아래의 표 2에 제시되어 있다. 이 약 치료군과 위약군의 환자 중 각각 71.9%, 31.3%가 MG-ADL 반응 기준을 충족했다.

표2. 43일째에 베이스라인 대비 유효성 결과 변화

유효성 평가변수	위약 (N=67)	로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg (N=66)	로자놀릭시주맙 ≈10mg/kg (N=67)
MG-ADL			
LS 평균 (SE)	-0.784 (0.488)	-3.370 (0.486)	-3.403 (0.494)
위약 대비 차이	NA	-2.586	-2.619
차이에 대한 95% CI	NA	-4.091, -1.249	-3.994, -1.163
차이에 대한 P-값	NA	<0.001	<0.001
MG-C			
LS 평균 (SE)	-2.029 (0.917)	-5.930 (0.916)	-7.554 (0.934)
위약 대비 차이	NA	-3.901	-5.525
차이에 대한 95% CI	NA	-6.634, -1.245	-8.303, -2.968
차이에 대한 P-값	NA	<0.001	<0.001
QMG			
LS 평균 (SE)	-1.915 (0.682)	-5.398 (0.679)	-6.672 (0.692)
위약 대비 차이	NA	-3.483	-4.756
차이에 대한 95% CI	NA	-5.614, -1.584	-6.821, -2.859
차이에 대한 P-값	NA	<0.001	<0.001

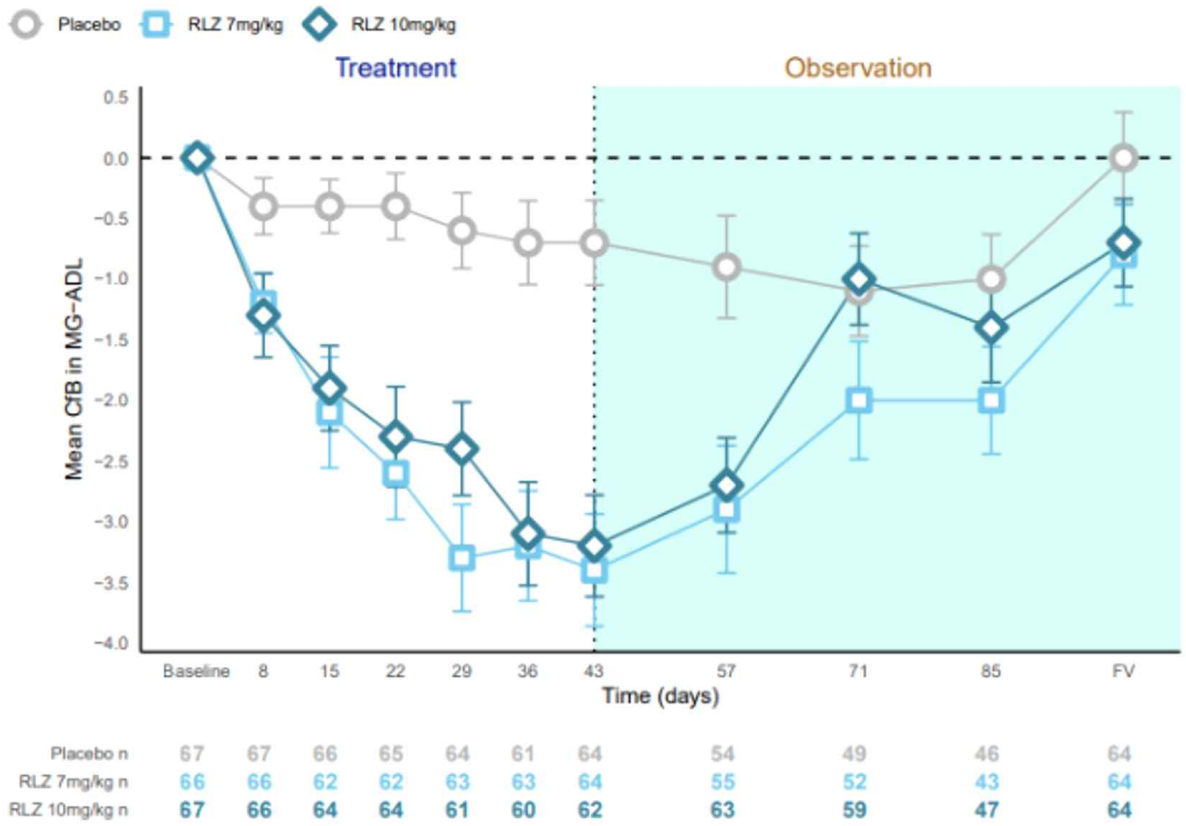
≈=대략적인 용량; CI= 신뢰구간; N=치료군에서 총 환자 수; n=환자 수; LS=최소제곱; SE=표준오차. MG-ADL=MG-Activities of Daily Living; MG C=Myasthenia Gravis Composite score; QMG= Quantitative Myasthenia Gravis; MG=myasthenia gravis.

이 약 ≈7 mg/kg을 투여받고 43일차에 데이터를 확보한 MuSK 양성 환자(n=5)의 경우, 결과는 전체 그룹과 일치하였다.

구제치료를 필요로 한 환자는 이 약 치료군에서는 없었고, 위약치료군에서 3명 있었다. 관찰 기간 동안 ≈7 mg/kg를 투여받은 환자 1명이 구제치료를 받았고, 19명의 환자가 이 약 치료를 위한 라벨 공개 연장 시험으로 조기에 전환하였다.

그림 1은 MG0003에서 43일차에 베이스라인에서 MG-ADL 점수의 평균 변화를 보여준다.

그림 1: MG-ADL 점수의 베이스라인 대비 관찰된 평균 변화

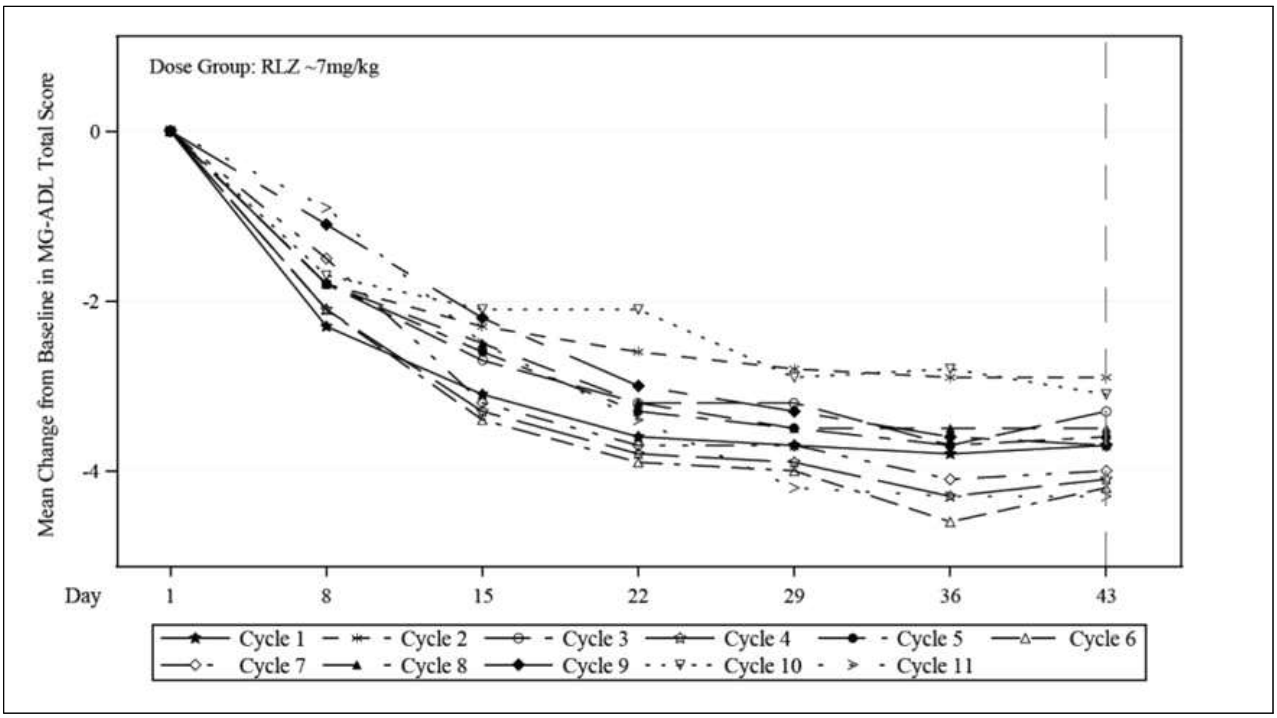


CfB=베이스라인 대비 변화; MG－ADL=중증근무력증 일상생활 활동; RLZ=로자놀릭시주맙

오차 막대는 +/－ 표준오차를 나타낸다.

• 임상시험 MG0007

라벨 공개연장시험 MG0007에서는 이 약의 후속 주기 투여 후에도 일관된 임상적 개선이 관찰되었다.



○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월 저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 얼리지 말 것

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2024.03.25.	2024.03.25.	2024.03.25.	-	2024.03.25.	-
보완요청 일자	2024.07.26. 2025.04.07.	2024.07.25. 2025.04.02.	2024.06.28.	-	2024.07.10.	-
보완접수 일자	2025.01.24. 2025.04.17.	2025.02.03. 2025.04.17.	2024.09.02.	-	2025.02.03. 2025.04.17.	-
최종처리 일자	2025.04.24.	2025.04.22.	2024.09.10.	-	2025.04.03. 2025.04.22.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) [별표1] > 제2부 > Ⅱ. 자료제출의 약품 > 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

제출자료 구분 \ 자료번호	1	2															3					4						5				6		7	8
		가								나							가			나															
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
10. 기타	제출자료의 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단한다.																																	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×	×	○	○	○	○	○	×	○	×	○	○
면제사유	-																																	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

 가. 원료의약품에 관한 자료

  1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료

  2) 물리화학적 · 생물학적 성질에 관한 자료

  3) 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)

  4) 기준 및 시험방법

  5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

  6) 시험성적에 관한 자료

  7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료

  8) 용기 및 포장에 관한 자료

 나. 완제의약품에 관한 자료

  1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료

  2) 제조방법에 관한 자료

  3) 기준 및 시험방법

  4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

  5) 시험성적에 관한 자료

  6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료

  7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

 가. 원료의약품에 관한 자료

  1) 장기보존시험

  2) 가속시험자료

  3) 가혹시험자료

 나. 완제의약품에 관한 자료

  1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

1) 항원성시험

2) 면역독성시험

3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)

4) 의존성

5) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내 · 외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 리스티고주(로자놀릭시주맙)는 ‘항아세틸콜린 수용체 또는 항근육 특이 티로신 키나제 항체 양성인 성인 환자의 전신 중증근무력증(gMG) 치료를 위한 표준 요법에 부가 요법’ 적응증으로 신청하였으며, 희귀의약품임.
- 로자놀릭시주맙은 일반적으로 세포내 분해로부터 IgG를 보호하고 IgG를 세포표면으로 다시 재활용하는 수용체인 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 대한 IgG 결합을 억제하여 혈청 IgG 농도를 감소시킴. 이 기전을 통해 로자놀릭시주맙은 gMG와 관련된 병원성 IgG 자가항체의 농도를 감소시킴.
- 독성 및 약리에 관한 자료는 신청품목의 안전성 및 유효성을 뒷받침하기에 적합함.
- 1상 및 2상 임상시험에서는 체중기반 용량을 투여하였으나, 이후 체중기반 용량에서 얻은 자료를 기반으로 설정한 체중군별 고정용량으로 3상 임상시험을 수행하였으며 안전성 및 유효성을 확인하였음.
- 제출된 3상 핵심임상시험자료(MG0003)는 중등도에서 중증의 전신 중증근무력증(Gmg) 환자를 대상으로 한 위약 대조, 이중눈가림 시험으로 총 200명이 무작위배정되어 투여받았음.

- 일차 평가변수인 MG-ADL은 안구, 연수, 호흡기 및 축 증상 전반에 결쳐 증상을 평가하는 변수로 중증근무력증의 평가변수로 타당함. 로자놀릭시주맙의 6주(주 1회) 피하투여 후 43일에 베이스라인 대비 MG-ADL 총점 변화는 약 2.6점이었고, 두 가지 용량의 로자놀릭시주맙군 모두 위약군보다 유의가 있는 개선을 보였음(p-값 <0.001). 이차 평가변수인 MG-C, QMG, MG symptom PRO 등의 결과에서도 일차 평가변수와 일관된 결과를 나타냈음.
- ≈7mg/kg 및 ≈10mg/kg 용량의 로자놀릭시주맙 투여는 gMG가 있는 시험대상자에서 내약성이 있었으며 수용가능한 안전성 프로파일을 나타냈음. PT로, 가장 흔하게 보고된 TEAEs는 두통, 설사 및 발열이었음. 두통, 감염, 잠재적인 과민반응 또는 주사 부위 반응을 포함한 TEAEs는 대부분 경증 내지 중등증 강도였고, 중대하지 않았음.
- 중대한 이상사례, 중단을 초래한 이상사례, 관련성이 있는 이상사례는 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg군에 비해 ≈10mg/kg군에서 더 높았으며, 중증의 이상사례 발생률은 ≈7mg/kg군에서 4.7%였으나 ≈10mg/kg군에서 18.8%였음.
- 공개연장시험(MG0007) 결과, 여러 주기 투여에 대하여 안전성을 확인하였으며, 반복적인 주기적 치료 후 반응의 일관성과 지속성을 확인할 수 있었으며 타당함.

• 리스티고주는 유의한 치료반응, 관리가능한 안전성 프로파일을 나타냈으며, 새로운 기전의 의약품으로써 치료가 필요한 유증상 환자에게 선택가능한 옵션을 제공한다는 측면에서 위험보다 이익이 기대된다고 볼 수 있음.

[약어 및 정의]

• AChR	acetylcholine receptor (아세틸콜린 수용체)
• ADA	anti-drug antibody (항약물항체)
• EQ-5D-5L	5-level European quality of life 5 dimension (5 단계 유럽 삶의 질 5 차원)
• FcRn	neonatal Fc receptor (신생아 Fc 수용체)
• gMG	generalized myasthenia gravis (전신 중증 근육 무력증)
• ICE	intercurrent event (병발성 사례)
• IgG	immunoglobulin G (면역 글로불린 G)
• IVIg	intravenous immunoglobulins (정맥 면역글로불린)
• MAR	missing at random (무작위 결측)
• MG	myasthenia gravis (중증 근육 무력증)
• MG-ADL	Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living(일상생활의 중증근육무력증)
• MG-C	Myasthenia Gravis Composite (중증 근육 무력증 종합척도)
• MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America (미국 중증 근육 무력증 재단)
• MGII	Myasthenia Gravis Impairment Index (중증 근육 무력증 장애 지수)
• MG-QOL15r	Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale (중증 근육 무력증 삶의 질 15 개 항목 척도)
• MIDD	Model Informed drug Development (모델 기반 신약 개발)
• MMRM	mixed model repeated measure (혼합 모형 반복 측정)
• MSE	minimal symptom expression (최소 증상 발현)
• MuSK	muscle-specific kinase (근육특이적 키나아제)

- Nab neutralizing antibodies (중화 항체)
- OLE open-label extension (공개 연장)
- PEX plasma exchange (혈장 교환)
- PGI-C Patient Global Impression of changes (환자의 전반적인 변화 인상척도)
- PGI-S Patient Global Impression of Severity (환자의 전반적인 중증도 인상척도)
- PRO patient-reported outcome (환자 보고 결과)
- QMG Quantitative Myasthenia Gravis (정량적 중증 근육 무력증)
- TMDD target-mediated drug disposition (표적 매개 약물 분포)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 리스티고주(로자놀릭시주맙)
- 약리작용 기전 : 로자놀릭시주맙은 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 대한 IgG 결합을 억제하여 혈청 IgG 농도를 감소시킴. 이 기전을 통해 로자놀릭시주맙은 gMG와 관련된 병원성 IgG 자가항체의 농도를 감소시킴.
- 제안 적응증
  항아세틸콜린 수용체 또는 항근육 특이 티로신 키나제 항체 양성인 성인 환자의 전신 중증근무력증(gMG) 치료를 위한 표준 요법에 부가 요법

1.2. 기원 및 개발경위

- 로자놀릭시주맙은 디하이드로폴레이트 환원효소 결핍 중국햄스터 난소 DG44 세포주로부터 제조된 유전자재조합, 인간화 항-신생아Fc 수용체(FcRn) IgG4P 단클론항체이다.
  로자놀릭시주맙은 알부민의 결합 및 회수를 차단하지 않으면서 FcRn에 대한 IgG 결합을 차단할 수 있도록 특수하게 설계되었다. FcRn의 활성을 차단함으로써, 로자놀릭시주맙은 MG에서 NMJ에 대한 손상을 유발하는 AChR 및 MuSK에 대한 자가항체 등 IgG 자가항체를 비롯한 IgG 항체의 이화작용을 가속화한다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 중증 근무력증

정의

중증 근무력증(MG)은 근력 약화, 피로, 통증 및 안검하수를 포함하여 다수의 증상과 관련 있는 희귀중대 자가면역성의 생명을 위협하는 쇠약성 질병이다. 중증 근무력증은 변동성 있고 예측 불가능한 중등증 내지 중증의 운동 쇠약이 발생하며 그로 인해 환자의 일상생활 활동 수행 능력에 영향을 미치는 안구, 연수, 팔다리, 호흡근 등 골격근에 대해 가변적인 수준의 약화 및 피로증(fatigability)이 발생되는 것이 특징이다 (Twork et al, 2010; Khadilkar et al, 2014).

병인

MG는 신경에서 근육으로 신경전달물질 신호를 정상적으로 전달하는데 있어 중요한 시냅스후 근육막의

아세틸콜린 수용체 (AChR), 근육 특이 티로신 키나아제 (MuSK), 또는 기타 AChR 관련 단백질에 대한 자가항체 생성에 의해 발생된다.

MG에서 자가항체의 가장 흔하게 보고된 표적은 운동 신경세포가 골격근 섬유로 화학적 신호를 전달하는 지점인 신경근 접합부 (NMJ)의 접합후막(postjunctional membrane)에 위치하는 니코틴 AChR이다. 근육 특이 티로신 키나아제 MG는 드물게 발생하며, 빈번하게 보다 중증으로 나타나는 다른 발병기전을 가진 MG의 아형이다 (Rodolico et al, 2020). 근육 특이 티로신 키나아제는 신경 유래성 세포외 단백질인 신경 아그린(agrin)에 대한 수용체로 작용한다. 저밀도 지단백 수용체 관련 단백질 4 (LRP4)는 MuSK와 함께 아그린 수용체로 작용하며 AChR의 군집화(clustering)과 정상적인 NMJ 형성을 위해 필요한 종판 단백질이다.

모든 MG 환자의 약 80 - 85%가 항-AChR 항체 양성이며 (AChR Ab+), 약 5 - 15%는 항-MuSK 항체 양성이며 (MuSK Ab+), 약 1%는 LRP4 양성이고, 약 5%는 혈청 음성이다 (Meriggioli and Sanders, 2012).

MG의 병인에 흉선이 관여할 수 있다. 중증 근무력증은 환자의 70%에서 흉선 여포성 증식증과 관련이 있고 환자의 10%에서 흉선종과 관련 있다 (Hohlfeld and Wekerle, 1994). 사실상 MG와 흉선종이 있는 모든 환자들은 AChR 항체를 가지고 있지만, AChR 혈청 음성인 환자에서 MG와 악성 흉선종의 동반이 보고되었다 (Richards and Howard, 2017). 흉선 근육양세포는 AChR을 발현하고 자가항체 합성을 유발할 수 있다.

분류

임상적, 역학적, 면역학적, 유전학적 결과와 흉선의 병리학적 특성에 기초하여, MG는 세분할 수 있다. 순수 안구형 중증 근무력증(Pure ocular MG)은 전신 근무력증(gMG)과 구분된다. 제11차 국제질병분류 개정판 (ICD-11, 버전: 2022)에 따르면, MG에 대한 ICD 코드는 8C60이다. 질병 중증도에 따라 환자를 그룹화하기 위한 미국 중증근무력증재단 (MGFA)의 임상적 분류는 다음과 같다:

- Class I: 안구 근육 약화; 눈을 감을 때 사용되는 근육 약화가 있을 수 있다. 다른 모든 근력은 정상이다.
- Class II: 안구근육 외에 다른 근육에 영향을 미치는 경미한 근육 약화; 안구 근육 약화가 동반될 수 있다.
  - IIa. 주로 팔다리, 축근육 또는 이들 모두에 영향을 미친다. 구인두 근육에 보다 낮은 정도로 침범이 발생할 수 있다.
  - IIb. 주로 구인두, 호흡기 근육 또는 이들 모두에 영향을 미친다. 팔다리, 축근육 또는 이들 모두에 보다 낮은 정도로 또는 동등하게 침범이 발생할 수 있다.
- Class III: 안구근육 외에 다른 근육에 영향을 미치는 중등증의 근육 약화; 안구 근육 약화가 동반될 수 있다.
  - IIIa. 주로 팔다리, 축근육 또는 이들 모두에 영향을 미친다. 구인두 근육에 보다 낮은 정도로 침범이 발생할 수 있다.
  - IIIb. 주로 구인두, 호흡기 근육 또는 이들 모두에 영향을 미친다. 팔다리, 축근육 또는 이들 모두에 보다 낮은 정도로 또는 동등하게 침범이 발생할 수 있다.
- Class IV: 안구근육 외에 다른 근육에 영향을 미치는 중증의 근육 약화; 안구 근육 약화가 동반될 수 있다.
  - IVa. 주로 팔다리, 축근육 또는 이들 모두에 영향을 미친다. 구인두 근육에 보다 낮은 정도로 침범이 발생할 수 있다.
  - IVb. 주로 구인두, 호흡기 근육 또는 이들 모두에 영향을 미친다. 팔다리, 축근육 또는 이들 모두에 보다 낮은 정도로 또는 동등하게 침범이 발생할 수 있다.
- Class V: 기계환기가 동반되거나 동반되지 않는 삽관으로 정의되며, 일상적인 수술 후 관리에 따른 경

우는 제외한다. 삽관 없이 관영양 튜브를 사용할 경우 환자는 class IVb로 분류된다.

중증근육무력증(Myasthenia gravis, MG)의 현행 치료

- MG의 1차 치료는 피리도스티그민브롬화물과 같은 아세틸콜린에스테라아제(AChE) 억제제를 이용한 대증치료이다. 다른 AChE 억제제는 NMJ에서 아세틸콜린의 농도를 직접적으로 증가시키고, 그렇게 함으로써 시냅스후 아세틸콜린 수용체의 개입 증가를 통해 신호전달을 개선한다. 이 작용기전 (MoA)이 직접적이고 빠른 증상 완화를 제공할 수 있지만, 대부분의 환자는 자율신경계의 과다자극으로 인한 용량 제한적인 콜린성 부작용이 발생한다.
- 전신 중증 근육무력증(gMG) 면역억제 치료는 스테로이드 및 비스테로이드성 면역억제제(예, 아자티오프린(azathioprine))와 같은 비표적 치료가 지배적이다. 스테로이드와 비스테로이드성 면역억제제는 모두 MG의 자가면역 반응 감소를 목적으로 면역계를 비특이적으로 표적으로 한다. 이러한 약제를 이용한 치료는 잘 문서화된 장기 독성뿐만 아니라 단기 독성과도 연관이 있다.
- 혈장교환(PLEX)과 정맥내 면역글로불린(IVIg)은 모두 모든 다른 치료 옵션을 다 사용했고 진행 중인 면역억제 및 AChE 억제제 요법에도 불구하고 임상 상태가 악화되고 있는 gMG 환자에게 고려된다. IVIg 가용성(즉, 부족; 공급 대비 수요 증가) 그리고 병원 환경에서 투여되는 IVIg 및 PLEX의 반복주기는 부담이 되고, 환자, 간병인 및 의료 전문가의 시간 소모는 대다수의 MG 환자에게 실행가능한 장기 치료 옵션으로 여겨지지 않는다(Gilhus and Verschuuren, 2015).
- 항-CD20 단클론항체(mAb) 리툭시맙(rituximab)은 종래의 경구 면역억제제에 불응인 환자를 위한 것이고, 국제합의(International Consensus) 지침에서 뒷받침되는 용량증량 요법의 일부로서 사용된다(Narayanaswami et al, 2021). 바이러스 관련 진행 다초점 백색질뇌증의 위해성과 연관된 안전성 우려가 여전히 남아있다. 생물의약품이 gMG의 보다 표적화된 치료 옵션에 추가되었고, 에쿨리주맙(eculizumab) (솔리리스® (Soliris®))은 보체 5 (C5)의 효소적 분할을 차단하고 그렇게 함으로써 보체 복합체의 활성을 방지하는 말단 보체 복합체를 표적으로 하는 혁신적인 인간화 mAb이다. gMG가 있는 항-MuSK+ 환자의 병리생리학에서 보체 관여의 부족 때문에, 치료하기 어려운 이 환자 하위군은 C5 억제제 치료로부터 이득을 얻지 못한다. MG 치료 용법에 가장 최근에 추가된 것은 전체 IgG 재순환 감소로 이어지는 신생아 Fc 수용체를 표적으로 하는 IgG1 Fc 단편, 에프가티지모드(efgartigimod) (비브가르트TM (VyvgartTM)) 및 C5 단백질에서 말단 보체 활성화를 억제하는 재조합 mAb, 라불리주맙 (ravulizumab)의 도입이었다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정(의약품정책과-406호(2023.5.3.))

연번	성분명(제형)	대상질환
343	로자놀릭시주맙 (주사제)	항아세틸콜린 수용체 또는 항근육 특이 티로신 키나제 항체 양성이고 코르티코스테로이드 또는 비스테로이드성 면역억제제에 추가 요법이 필요한 환자의 전신 중증 근무력증의 치료

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: Rozanolixizumab
- 분자식: $C_{6462}H_{9984}N_{1704}O_{2016}S_{44}$
- 분자량: 147,846 Da
- Cas No: 1584645-37-3

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ pH ■ 단백질 □ 무균 □ 발열성물질 ■ 엔도톡신 ■ 역가 ■ 확인 ■ 기타(성상, 순도, 전하변이체, HCP, 미생물한도)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- L-히스티딘, L-히스티딘염산염일수화물, L-프롤린, 폴리소르베이트80, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(성상, 순도, 전하이질성시험, 삼투압, 전도도, 미생물한도)
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(삼투압, 순도, 전하변이체, [redacted]*, CCIT)

*민원인의 요청에 의해서 비공개되는 정보입니다.

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

• -60 ℃ 이하, 제조일로부터 48개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-70±10 ℃, 48개월	원료의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 48개월 장기 보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5±3℃, 36개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	25±2 ℃, 6개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음
	온도(동결/해동)		

3.2. 완제의약품의 안정성

• 밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 얼리지 말 것, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3 ℃, 36개월	바이알/ 완제의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2 ℃/60±5%RH, 12개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	30±2 ℃/75±5%RH, 6개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음
	40±2 ℃/75±5%RH, 6개월		
광안정성	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 배치에서 광안정성 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

• 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 '밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 얼리지 말 것, 제조일로부터 36개월' 은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

• 요약표

시험종류	종 및 계통	투여 방법	시험(투여)기간	용량 (mg/kg) (NOEL(no observed adverse effect levels))	GLP 준수	study #
단회투여 독성시험	-					
반복투여 독성시험	Cynomolgus monkey	IV SC	4주	3일마다 50 및 150mg/kg sc 및 150mg/kg iv	○	[redacted]*
	Cynomolgus monkey	IV SC	13주	3일마다 50 및 150mg/kg sc 및 150mg/kg iv 1주, 6주, 10주차에 단회 치료군에 1주 2회 sc	○	[redacted]*

시험종류	종 및 계통	투여 방법	시험(투여)기간	용량 (mg/kg) (NOEL(no observed adverse effect levels))	GLP 준수	study #
	Cynomolgus monkey	SC	26주	3일마다 150mg/kg sc	○	[redacted]*
	rhesus monkey	IV	1주	1일차와 4일차에 150mg/kg iv	×	[redacted]*
유전독성 시험	-					
발암성 시험	-					
생식발생독성시험	Cynomolgus monkey	SC	GD20 ~ 분만	3일마다50 및 150mg/kg	○	[redacted]*
기타독성시험 (국소 내성)	반복투여 독성시험의 일환으로 실시됨					
기타독성시험 (교차반응성)	사이노노몰구스 원숭이, 인간	in vitro	-	표지된 시험약 0.2, 0.1, 및 0.05㎍/mL	○	[redacted]*
	사이노몰구스 원숭이, 인간	in vitro	-	표지된 시험약 0.1㎍/mL	×	[redacted]*
기타독성시험 (사이토카인 방출)	인간	in vitro	-	-	×	[redacted]*
기타독성시험 (인간 위장관에 대한 효과)	인간	in vitro	-	10 및 100㎍/mL	×	[redacted]*

*민원인의 요청에 의해서 비공개되는 정보입니다.

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 수행되지 않았음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

1) 수컷 및 암컷 사이노몰거스 원숭이에게 3일마다 정맥 내 또는 피하주사 후 최소 8주 비치료 기간을 포함한 4주 독성시험

로자놀릭시주맙을 투여받은 모든 동물이 시험약에 노출되었다. 반복 투여에 따른 로자놀릭시주맙의 축적에 대한 증거는 없었고 성별 관련 차이는 없었다. 투여 시작 후 21일에, 3일마다 150 mg/kg을 투여한 동물 20마리 중 6마리에서 노출의 부분 소실이 있었고, 20마리 중 3마리에서 더 심각한 노출 손실이 있었다 (sc 및 iv 모두). 이는 사이노몰거스 원숭이에 대한 이전의 PK/PD 시험에서 관찰된 바와 같이 ADA 발생에 기인할 가능성이 가장 높았다.

로자놀릭시주맙 치료에 기인한 사망, 임상 징후 또는 체중 및 추정된 사료 섭취량 변화는 없었다. 안과 검사, 심혈관계 검사, 호흡기 매개변수, 신경행동 관찰결과, 응고 검사, 혈액학 및 소변 매개변수에 대한 시험약 관련 효과는 없었다.

임상화학 분석에서도 1주차와 4주차에 모든 치료군(투여군 2 – 4)에서 IgG 수치의 두드러진 시험약 관련 감소가 나타났다. 면역글로불린 G 수치는 모든 치료군에서 유사하게 4주차에 현저하게 감소되었고 8주 회복기 종료 시 회복되었다. 총 IgM 또는 총 IgA 수치에서 시험약과 관련된 효과는 관찰되지 않았다. 또한, 총 단백질, 글로불린, 알부민의 시험약 관련 감소가 투여 기간의 1주차와 4주차에 모든 치료군에서 관찰되었다. 감소는 50 mg/kg sc 투여군에 비해 150 mg/kg sc 및 iv 투여군에서 약간 더 두드러졌다. 모든 매개변수는 8주 회복기 종료까지 회복되었다. 총 단

백질 및 글로불린 감소는 총 IgG가 크게 감소된 것에 기인할 가능성이 가장 높다.
배액/액와 림프절, 요추 림프절, 기관 기관지 림프절 이외에 장간막 림프절을 포함한 림프절 비대가 시험약으로 치료받은 동물 1마리에 대해 육안적으로 관찰되었다. [redacted]*

회복기 동물에 대해 시험약과 관련된 조직병리학적 소견은 기록되지 않았다. 장기 무게는 이 동물종에 대해 정상 범위 내에 있었다.
결론적으로, 이 시험 결과에 근거하여, 수컷 및 암컷 사이노몰거스 원숭이에게 최대 150 mg/kg 용량의 로자놀릭시주맙을 3일마다 sc 또는 iv 투여하였을 때 내약성이 매우 우수하였다. 관찰된 유일한 시험약 관련 결과는 IgG, 알부민, 글로불린 및 총 단백질 수치 감소였다. 이러한 모든 결과는 시험약의 약리학적 작용의 결과이며, 허용범위 내에 있었고, 가역적이었으며, 유해하지 않은 것으로 판단되었다. 이 시험의 조건 하에서, NOAEL은 150mg/kg sc 및 iv 투여로 설정되어 있다.
*민원인의 요청에 의해서 비공개되는 정보입니다.

2) 최소 8주 회복기를 포함한 사이노몰거스 원숭이에 대한 13주 정맥 내 및 피하 독성시험

독성동태 분석 결과, 50 또는 150mg/kg의 로자놀릭시주맙을 원숭이에게 첫 피하 투여한 후, 로자놀릭시주맙의 측정 가능 농도는 투여 후 4시간 이내에 관찰되었고 최고 농도는 48시간 이내에 도달되었다. 평균 최고 농도 및 노출(AUC_{tau})은 첫 투여 후 용량 비례적이었으나, 반복 투여 후 비례적인 것보다 높은 수준이었다. 이는 첫 투여와 비교하여 반복 투여 후 저용량 투여군에서 노출이 감소되었음을 강조한다. 1일차에 로자놀릭시주맙의 생체이용률은 47 – 77% 범위였다. 반복 투여 시 로자놀릭시주맙의 축적에 대한 증거는 없었다. 로자놀릭시주맙의 혈장 농도 또는 TK 매개변수에서 성별 관련 차이는 없었다. 농도/시간 프로파일에 따르면 다수의 동물에서 반복 투여 후 잠재적인 항-로자놀릭시주맙 항체 형성이 있었다. 그러나 시험의 유효성과 로자놀릭시주맙의 독성학을 적절하게 평가할 수 있는 능력에 영향을 미치지 않았다.
로자놀릭시주맙 치료에 기인한 사망, 임상 징후 또는 체중 변화, 추정된 사료 섭취량 변화는 없었다. 안과 검사, 심혈관계 검사, 호흡기 매개변수 및 신경행동 관찰결과, 응고 검사 분석, 혈액학, 소변 분석, 혈청 사이토카인(인터페론[IFN]-g, 종양 괴사 인자[TNF]-a, TNF-b, 인터류킨[IL]-1b, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10) 또는 혈청 보체(C3, C3a, C4, C5a)에 대한 시험약 관련 효과는 없었다.
시험 기간 동안, 일부 동물에서 노출 및 PD 효과의 점진적 감소가 있었다. 대부분의 동물은 투여 기간 동안 ADA 검사 양성이었으나, ADA 존재는 로자놀릭시주맙 노출 또는 PD 효과에 일관된 영향을 미치지는 않았다. 그러나 PD 효과 감소 또는 로자놀릭시주맙 혈장 농도 감소를 나타낸 모든 동물은 ADA 양성이었다.
임상화학 검사에서, 혈청 IgG 수치의 예상되는 큰 감소(총 혈청 단백질 및 혈청 글로불린 수치의 해당되는 미미한 감소와 관련됨)가 모든 로자놀릭시주맙 투여군에서 6주차와 13주차에 관찰되었다. IgG 수치는 13주차에 최대 [redacted]*감소되었고 8주 회복기 종료까지 회복되었다. 효과는 1주, 6주, 10주차에만 투여한 투여군의 동물에서 덜 두드러졌다. 총 IgM 또는 총 IgA 수치에 대해 로자놀릭시주맙 관련 효과는 관찰되지 않았다. 총 IgG 수치 감소의 결과로 나타난 감염의 로자놀릭시주맙과 관련된 증거는 없었다. 4주 독성학 시험에서 나타난 결과와 비슷하게 전해질

변화와 관련 없는 알부민 수치의 유해하지 않은, 완전히 가역적인 미미한 감소가 관찰되었다.
*민원인의 요청에 의해서 비공개되는 정보입니다.
로자놀릭시주맙 치료는 50 및 150mg/kg 을 3 일마다 sc 투여한 동물과 150mg/kg 을 3 일마다 iv 투여한 동물에서 T 세포 의존성 항체 반응 평가에서 항-KLH IgG 역가 감소를 나타냈다(IgM 반응에 영향을 미치지 않음). 이 효과는 1, 6, 10 주차에만 3 일마다 150mg/kg sc 투여한 동물에서 두드러지지 않았다.
로자놀릭시주맙 투여로 인한 표적 장기 독성 또는 장기 무게 또는 체중/장기 무게에 대한 영향의 육안적 증거는 없었다. 로자놀릭시주맙과 관련된 유해한 조직병태학적 관찰결과는 없었다.
[redacted]* 이러한 결과는 로자놀릭시주맙으로 치료받은 동물에서 더 높은 발생률로 관찰되었다. 이는 회복기에 역전되었고 발생률은 주요 시험 기간 동안 로자놀릭시주맙을 투여받은 동물에 비해 대조군 회복 동물에서 비슷하거나 더 높았다. 뇌에 대한 관찰 결과는 사이노몰거스 원숭이에서 관찰된 자연발생 배경 결과의 범위에 해당되는 것으로 판단되며, 로자놀릭시주맙 치료와 관련 있는 것으로 생각되지 않았다.
로자놀릭시주맙은 4주 독성학 시험에서 얻은 관찰결과와 비슷한 sc 주사 부위에서 미미한 내지 현저한 염증을 유발하였다. 이 염증의 발생률과 중증도는 용량 의존적이지 않았으나, 투여 빈도에 따라 명백하게 증가되었다. 이는 8주 회복기 이내에 완전히 가역적이었다.
신장 피질의 투과전자현미경 검사와 면역조직화학검사에서 ADA 양성 동물에서 면역 복합체는 검출되지 않았다. 안전성 매개변수에 대한 ADA의 영향은 없었다.
NOAEL은 sc 또는 iv 투여되는 로자놀릭시주맙 150/kg으로 간주된다.
*민원인의 요청에 의해서 비공개되는 정보입니다.

3) 붉은털 원숭이에 대한 정맥 내 투여에 의한 기본적인 독성시험

1일차와 4일차에 150 mg/kg 로자놀릭시주맙을 iv 투여하는 1주 독성학 시험을 수컷 붉은털 원숭이 3마리에 대해 실시하였다(NCD2617). 인간 대상 최초 시험에서, 설사, 구토, 두통, 발열이 단회투여 후 보고되었다. 이와 대조적으로, 사이노몰거스 원숭이에서는 큰 안전성 허용한계로 유해한 효과는 보고되지 않았다. 따라서, 이 계통이 이러한 급성 효과에 감수성 있는지 그리고 로자놀릭시주맙의 급성 독성 평가를 위해 보다 적합한 모델인지 결정하기 위해, 붉은털 원숭이를 대상으로 추가 시험을 수행하였다. 사이노몰거스 원숭이, 붉은털 원숭이 및 인간 FcRn은 로자놀릭시주맙의 항원결정기 영역에서 염기서열이 100% 동일하다. 따라서, 로자놀릭시주맙은 붉은털 원숭이 FcRn에 결합하여 기능을 중화할 것으로 예상되었다. 급성 이상사례가 관찰된 임상 투여 조건을 모의로 구성하기 위해 iv 투여 경로를 선택하였다.
모든 동물은 시험약에 적절하게 노출되었다. 독성학적 효과는 관찰되지 않았고 인간에서 보고된 AE(설사, 구토, 두통, 발열)과 유사한 징후는 발생하지 않았다. 시험약과 관련된 임상 징후, 또는 신경행동학적 매개변수, 체중 ,체온, 혈액학 검사, 요분석검사, 육안적 병변, 조직병리학 검사에 대한 영향은 없었다. 모든 동물에 대해 3일차와 7일차에 치료전 값과 비교하여 혈청 IgG 수치의 점진적인 감소가 입증되었고, 감소 크기는 사이노몰거스 원숭이에서 확인된 효과와 비슷하였다. IgG 감소는 총 단백질 수치 및 알부민/글로불린 비의 예상되는 미미한 감소와 관련 있었다.

4) 회복기를 포함한 사이노몰거스 원숭이에 대한 26주 피하투여 독성시험

주요 GLP-준수 26주 독성시험은 수태능 평가변수를 평가하고 로자놀릭시주맙의 장기 사용을 뒷받침하기 위해 성적으로 성숙한 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 실시되었다 (NCD2553). 이 시험에는 약물운반체 대조군과 로자놀릭시

주맙 투여군(150mg/kg sc, 3일마다)이 포함되었으며 8주 회복기가 포함되었다. 시험 설계는 Table 3-5에 요약되어 있다.

모든 동물은 예정된 부검까지 생존하였다. 시험에서 임상적 이환 및 사망은 발생하지 않았다. 임상 관찰결과, 체중, 사료 섭취량, 체온, 안과 관찰결과, 혈액학 검사, 응고 검사 매개변수, 요분석검사, 혈액 면역 표현형 검사, 사이토카인 수치, 조직 면역 표현형 검사 및 장기 무게에 대해 로자놀릭시주맙 투여의 일관된 또는 시험약 관련 효과는 확인되지 않았다. 시험약 관련 감염은 관찰되지 않았다.

1주차와 비교하여, 150 mg/kg 용량 수준에서 sc 투여 13주 및 26주 후 혈장에 로자놀릭시주맙이 약간 축적되었다. 혈장 농도 또는 독성동태 매개변수에서 두드러진 성별 관련 차이는 없었다.

Table 3–6: 사이노몰거스 원숭이에서 유리 로자놀릭시주맙의 평균(SD) 독성동태 매개변수

용량 용법	투여 군	C_{max} (μg/mL)			$AUC_{0\text{-}tau}$ (μg.day/mL)		
		1 일차	13 주차	26 주차	1 일차	13 주차	26 주차
150mg/kg sc q 3 일	시험약	1280 (320)	2230 (950)	2370 (830)	2840 (670)	5040 (2130)	5460 (2060)

$AUC_{0\text{-}tau}$=1 일차, 13 주차 또는 26 주차에 혈장 농도-시간 곡선하면적(tau=3 일); C_{max}=최고 농도; q=매; sc=피하; SD=표준편차

총 IgG의 혈장 수치에서 현저한 감소(베이스라인 수치 대비 약 [redacted]* 감소)가 대부분의 동물에서 관찰되었다. 이는 시험약의 예상되는 약리학적 작용이다. 로자놀릭시주맙의 작용기전에 따라 총 IgG 또는 총 IgA 수치에 대해 시험약과 관련된 효과는 관찰되지 않았다. 또한 총 단백질, 글로불린 및 알부민에서 미미한 시험약 관련 감소가 로자놀릭시주맙 치료군 동물에서 관찰되었다. 총 단백질 및 글로불린의 경미한 감소는 총 IgG의 큰 감소에 기인할 가능성이 가장 높다. 로자놀릭시주맙은 IgG 결합 부위만 차단하고 FcFn의 알부민 결합 부위를 차단하지 않도록 특수하게 설계되었다. 그러나 관찰된 일반적으로 미미한 알부민 감소는 결합된 단클론항체에 의한 입체 장애에 기인할 수 있으며 그에 따라 FcRn에 대한 알부민 접근이 차단된다. 이러한 모든 결과는 이전의 독성시험에서 관찰된 결과와 일치하며, 수치는 8주 회복기 종료 시 베이스라인으로 회복되었다.

보체 분할 산물 C3a(아나필라톡신)의 수치 증가가 31일차에 투여 전에 그리고 투여 4시간 전에 로자놀릭시주맙으로 치료받은 암컷 2마리의 혈액에서 검출되었다 (Animal 18660F 및 Animal 19056F). Animal 19056F는 시험 기간 동안 증가 추세로 높은 수치의 ADA 발현을 나타냈고, 13주차와 26주차에 로자놀릭시주맙 약물 농도 감소를 보였다. 로자놀릭시주맙은 보체 그 자체를 활성화시킬 수 없는 면역글로불린(Ig) G4 항체이지만, 항체 약물 및 ADA 복합체는 보체 시스템을 매우 효과적으로 활성화시킨다.

면역 표현형 검사에 따르면, 혈액, 골수, 액와 림프절 및 비장에서 상대 또는 절대 면역세포 수에 대한 시험약 관련 효과는 나타나지 않았다.

IgG 항체의 제거를 선택적으로 향상시킴에 있어 로자놀릭시주맙의 약리학적 작용기전을 통해 예상된 바와 같이, 1차 KLH 인위 주입(challenge) 후 28일에 최대 IgG 역가가 모든 로자놀릭시주맙 치료군 동물에서 강력하게 억제되었다. 이는 로자놀릭시주맙으로 치료받은 원숭이에서 혈청 총 IgG 수치(PD)의 전반적인 감소와 매우 적절한 상관관계가 있었다. 강력한 2차(회상) 항-KLH IgG 반응이 두 투여군의 거의 모든 원숭이에 대해 관찰되었다. 그러나, 로자놀릭시주맙의 약리학적 작용기전을 통해 예상된 바와 같이, 대조군에 비해 로자놀릭시주맙으로 치료받은 수컷 및 암컷에 대해 2차 면역화 후 얻은 최대 IgG 역가의 보다 빠른 감소가 기록되었고 이는 강화된 항체 제거를 나타낸다. 회복기 KLH-인위 주입(challenge) 시, 모든 IgG 최고 역가는 대조군의 범위 내에 있거나 이 동물종에 대한 정상적인 생리적 변화 범위 내에 있는 것으로 입증되었고 이는 완전한 회복을 확인시켜준다. 항-KLH IgM 반응은 대조군과 로자놀릭시주맙 치료군 간에 비슷하였다. IgG가 FcRn에 의해 재활용되지 않기 때문이다.

로자놀릭시주맙 투여는 수컷 또는 암컷 생식 평가변수 변화와 관련 없었고, 그에 따라 생식 호르몬 분석을 실시하지 않았다.

장기 무게에 대한 영향 및 두드러진 육안적 결과는 어떠한 로자놀릭시주맙 치료군 동물에서도 관찰되지 않았다. 암컷 동물 2마리(Animal 18660F 및 19056F)에서, 현미경적 조직병리학적 분석 결과, [redacted]*

[redacted]* Animal 18660F의 폐와 신장 및 Animal 19056F의 폐, 간, 맹장, 심장에서 확인되었다. 모두 150mg/kg을 투여받았고, 서혜부 및 액와 림프절의 일반적인 세포충실도 증가가 동반되었다. Animal 18660F의 폐에서 나타난 현미경적 소견은 임상 매개변수에 대한 영향은 없었지만 확인된 전반적인 변화 크기를 고려할 때 유해한 것으로 판단되었다. [redacted]* 중간 크기 동맥/정맥 프로파일의 바깥막(tunica adventitia) 내부/주변에 위치하는 경향이 있었고, 때때로 경벽쪽으로 확장되어 중간막(tunica media) 및 경동맥(intima)을 침범하였다. 이러한 병변은 이러한 장기와 다른 장기에서 자연 발생되며 흔한 우발적 결과로 간주되는 다른 "[redacted]*"과 구별되었다 (Chamanza et al, 2010). 그러한 자연 발생되는 결과는 모든 대조군 동물과 치료군 동물에서 관찰되었고, 대조적으로 혈관구조와 특수하게 관계가 없었다.

다양한 데이터에 따르면, [redacted]* (Heyen et al, 2014), 약물의 작용기전/약리학적 활성에 기인하지 않는다는 사실이 명백하다. Animal 18660F에서, 총 PD 손실 및 강력하게 감소된 로자놀릭시주맙 노출은 시험약 또는 그 약리학적 특성에 대한 관계와 모순된다. 이와 유사하게, Animal 19056F는 13주차와 26주차에 투여 시 노출 감소를 나타냈고 투여 기간 동안 ADA 증가를 보였다. 두 동물 모두 전신 C3a 수치 증가가 5주차 투여 시 관찰되었다. 이러한 모든 결과는 면역 복합체의 ADA 관련 형성이 두 동물에서 일부 장기에서 나타난 [redacted]*의 원인이라는 사실을 제시한다.

면역 복합체의 조직 침착과 보체 구성요소 존재가 Animals 18660F 및 19056F에서 면역조직화학분석을 통해 확인되었다. 따라서, 이러한 동물에서 채취한 조직에서 조직학적으로 확인된 [redacted]*은 면역 복합체 형성 및 침착 이외에 보체 활성화와 관련된 염증유발성 자극에 의해 발생할 가능성이 높았다.

4주 및 13주 독성시험과 일치하여, 주사 부위에 면역 세포 침윤이 150mg/kg sc 로자놀릭시주맙을 투여한 동물에서 확인되었다. 이러한 변화는 시험약/단백질의 sc 침착에 대한 비특이적 면역 반응을 나타내는 것으로 판단되었다.

26주 동안 150mg/kg 로자놀릭시주맙을 3일마다 sc 투여한 것은 사이노몰거스 원숭이에 대해 내약성이 우수하였고, 1마리에서 나타난 조직병리학적 소견 1건을 제외한 모든 소견에 대해 유해한 로자놀릭시주맙 관련 결과를 나타내지 않았다. 로자놀릭시주맙을 투여한 암컷 1마리의 폐에서 나타난 이러한 현미경적 소견([redacted]*)은 유해한 것으로 판단되었고 그에 따라 전반적인 NOAEL 설정이 불가능하다. 그러나 이 소견은 면역 복합체 형성 및 침착(로자놀릭시주맙-ADA 복합체) 및 인간에게 거의 적용할 수 없는 보체 활성화와 관련된 염증유발성 자극에 의해 발생되었다. 시험에서 로자놀릭시주맙의 약리학과 관련된 유해한 결과 또는 탈표적 효과의 부재와 일치하여, 로자놀릭시주맙의 약리학 기반 NOAEL은 26주 동안 3일마다 SC 투여된 150mg/kg이었다.

*민원인의 요청에 의해서 비공개되는 정보입니다.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 수행되지 않았음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- **수태능**

로자놀릭시주맙을 이용한 단독 수태능 및 초기배 발생 시험은 실시되지 않았다.

사이노몰거스 원숭이에 대한 4주 및 13주 iv 및 sc 일반 독성 시험에서 수컷 및 암컷 생식관의 조직병리학검사 결과, 성적으로 미성숙한 동물이기는 하지만 로자놀릭시주맙 관련 효과는 확인되지 않았다.

예를 들어, 월경 주기성(암컷) 및 정액과 고환 분석(수컷) 등 추가적인 수태능 평가변수를 성적으로 성숙한 사이노몰거스 원숭이 대한 26주 sc 독성 시험의 일환으로 평가하였다. 시험에는 약물운반체 대조군 및 로자놀릭시주맙 투여군(150mg/kg sc, 3일마다)이 포함되었다. 수컷 생식 평가변수(사정량, 정자 수, 정자 운동성 또는 형태) 또는 암컷 생식 평가변수(월경 주기성 또는 난소/자궁 성숙 상태)에 대해 로자놀릭시주맙의 효과는 관찰되지 않았다.

- **확장된 출생전후 발생 시험**

사이노몰거스 원숭이에 대한 ePPND 시험을 대조항목(약물운반체) 또는 50 또는 150mg/kg 로자놀릭시주맙(투여군 1, 2, 및 3)을 투여한 암컷 원숭이 57 마리(투여군 당 암컷 19 마리)에 대해 실시하였다.

2mL/kg 용량 부피로 시험약 피하 투여는 임신 20일(GD20)에 시작하여 출산까지 3일마다 1회 실시하였다.

모체 관찰결과로는 임상 관찰결과, 사료 섭취량, 질 출혈, 대변, 체중 및 임상병리학(혈액화학, 응고 및 임상화학) 검사 결과가 있었다. 임신 상태와 배자/태자 검사 결과는 다른 임신일 10개에 초음파검사로 결정하였다.

독성동태 분석 및 평가를 위해 모체 암컷으로부터 임신 기간 동안 6회 그리고 수유 기간 동안 3회 채취하였다. 검체는 각각의 경우 최대 6개 시점에서 채취하였다. 또한, 임신 기간 동안 7회 및 수유 기간 동안 4회에 걸쳐 항약물 항체 분석을 위해 모체 암컷으로부터 혈액 검체를 채취하였다.

새끼 데이터에는 임상 관찰결과, 체중, 외관 기형, 형태학적 평가, 신경행동 검사가 포함되었다. 성숙화 과정에서, 3회에 걸쳐 TK를 위해, 9회에 걸쳐 IgG 분석을 위해, 6회에 걸쳐 ADA 분석을 위해 혈액 검체를 채취하였다. 시험 설계는 Table 6–1에 제시되어 있다.

Table 6–1: 사이노몰거스 원숭이에 대한 확장된 출생 전후 발생 시험의 설계

시험약	동물종(계통)	투여 경로	투여 방법	용량 수준 (mg/kg)	투여군 당 임신한 암컷 수
약물운반체	사이노몰거스 원숭이	sc	GD20 부터 분만까지 3일마다	0	19
로자놀릭시주맙	사이노몰거스 원숭이	sc	GD20 부터 분만까지 3일마다	50	19
로자놀릭시주맙	사이노몰거스 원숭이	sc	GD20 부터 분만까지 3일마다	150	19

GD=임신일; sc=피하

- 독성동태

첫 투여 후, 대부분의 임신한 모체는 예상되는 노출을 나타냈다. 모체 동물에서 임신 기간 전반에 걸쳐, 로자놀릭시주맙의 노출(C_{max} 및 AUC_{tau})은 모든 검체채취 시점에 용량 비례적인 증가 수준보다 큰 폭으로 증가된 것이 특징이었다. 축적은 두 용량 수준에서 모두 관찰되었다. C_{max}는 GD44 – GD86 동안 일관되게 유지되었으나, GD143에 1.36배(50mg/kg) 및 1.96배(150mg/kg) 증가되었다. AUC_{tau}는 두 용량 수준 모두 GD143에 약 3.5배 증가되었으나, 보다 낮은 용량 수준에서 AUC_{tau}는 GD86에 증가되었고 GD143에 감소되었다. 최저 농도는 시험을 수행하는

동안 일관되게 증가하였고, 이는 항정상태가 GD143에 도달되지 않았음을 나타낸다. 변동성은 높았고 150mg/kg 용량 수준보다 50mg/kg 용량 수준에서 더 높았다.

분만 후, 모체 동물에서의 농도는 산후 1일차에 상대적으로 변경되지 않았으나, 투여군 2에서는 7일차에 모든 모체 동물에서 정량한계보다 낮았고 투여군 3의 동물에서만 정량 가능하였다.

저용량 투여군의 동물은 유의한 ADA 반응을 보였고, 거의 모든 동물은 투여 기간 동안 강력한 신호를 유지하였다. 고용량 투여군에서, 유의한 ADA 반응이 측정되었으나, 저용량 투여군에 비해 감소되었으며, 이러한 반응은 투여 기간 동안 몇몇 동물에서 베이스라인 수준으로 감소되었다.

출생 후 젖먹이 동물에서 로자놀릭시주맙의 농도는 약물운반체 및 저용량 투여군에서 모두 검출 불가였다. 고용량 투여군에서, 젖먹이 동물 6마리가 생후 1일차(PND1)에 검출 가능한 농도를 나타냈고, 어떠한 동물에서도 PND7부터 검출 가능한 약물이 존재하지 않았다. 모체와 젖먹이 동물 간의 비교는 투여군 3에서만 실시하였고, 1일차의 평균 농도는 젖먹이 동물에 비해 모체 동물에서 약 63배 더 높았다.

- 3일마다 0, 50, 또는 150mg/kg 피하 투여는 내약성이 우수하였고, 모체 동물에 대해 시험약 관련 사망은 발생하지 않았다.

임신 기간 동안 그리고 [redacted]*까지 모체 동물에서 임상 관찰결과, 사료 섭취량, 체중, 혈액학적 검사 또는 응고 검사 매개변수에 대한 로자놀릭시주맙 관련 효과는 관찰되지 않았다. 약리학적으로 예상된 IgG의 하향 조절은 모든 시험약 치료군 모체 동물에서 확인되었다. 수치는 투여 종료 후 다시 증가되어 LD28에 대조 수치에 도달하였다. 일부 개별 암컷에 대해, IgG 감소는 일시적이었고, 임신 초기 또는 중기에 정상 수치로 회복되었다. 이러한 효과 손실은 ADA 생성에 기인할 가능성이 가장 높았다.

총 단백질, 글로불린 및 알부민의 경미한 감소가 로자놀릭시주맙 치료군 동물에서 관찰되었다. 총 단백질 및 글로불린 감소는 총 IgG의 큰 폭의 감소에 기인할 가능성이 가장 높았다. UCB7665는 IgG 결합 부위만을 차단하고 FcRn의 알부민 결합 부위는 차단하지 않도록 특수하게 설계되었다. 이러한 감소는 임신, 태자 및 젖먹이 동물 발달에 유해한 것으로 판단되지 않았다. 항약물 항체가 임신 중 모체 동물에서 나타날 때 로자놀릭시주맙의 손실이 발생하며 그에 따라 태반을 통해 태자로 모체 IgG의 정상적인 이동이 발생한다고 결론 내릴 수 있다. 따라서, 활성 농도의 로자놀릭시주맙은 모체 동물에서 태반을 통한 모체 IgG의 이동을 유의하게 방해한다. 성공적으로 출산하고 젖먹이 생존한 모체 동물은 모체 동물에서 활성 로자놀릭시주맙 농도, 낮은 ADA 반응, 예상되는 PD를 나타냈고, 모체 IgG의 젖먹이 동물로의 이동은 발생하지 않았다. 그러나, 일반적으로 미미한 알부민 감소는 결합된 mAb에 의한 입체 장애에 기인하였을 수 있고 그에 따라 FcRn에 대한 알부민 접근이 차단되었다.

이러한 매개변수 3개의 수치 감소는 LD28에 정상화되었다.

전체적으로, 출생 전후 생존에 대한 영향은 없었고, 전체 시험 기간 동안 [redacted]*에 생존한 젖먹이 동물 수는 정상이었다. 이는 태자 측정 및 초음파 검사 후 치료와 관련된 태자 관찰결과가 없음에 근거하였다. 출생전 손실이 치료군에서 더 높기는 하였으나, 이는 시험 기간 동안 생존한 태자 및 젖먹이 원숭이 수를 예측한 노모그램(normograms)에 근거하여 비임상시험 수탁기관에서 정상 범위 내에 있는 것으로 판단되었다 (Jarvis et al, 2010; Luetjens et al, 2020). 또한, 모체 암컷의 치료는 출생후 기간 동안 젖먹이 체중 또는 발달, 임상 관찰결과, 외관 기형, 형태학적 평가 또는 신경행동학적 관찰결과에 대한 효과와 관련 없었다. 시험약과 관련된 육안적 또는 현미경적 변화는 사산된, 예정되지 않은 안락사시킨(빈사상태) 또는 사망한 것으로 확인된 젖먹이 동물에서 관찰되지 않았다. 이와 대조적으로, 출생 후 첫 주 동안 손실 수는 대조군에서 특히 저체중으로 출생한 암컷에서 더 중요하였고, 치료받은 모체에서 출생한 암컷 젖먹이에서 체중 증가의 뚜렷한 감소로 이어졌다.

젖먹이 동물의 혈액 면역 표현형 검사에서, 상대 또는 절대 T 세포, B 세포, NK 세포 수에 대한 로자놀릭시주맙 관련 효과는 나타나지 않았다. 부검에서 골수, 비장, 액와 림프절 조직의 면역 표현형 검사 결과, 로자놀릭시주맙 관련 결과는 확인되지 않았다. 새끼에서 T 세포 의존성 항체에 따르면, PND126 에 1 차 및 PND147 에 2 차 이후 IgG 역가 및 IgM 역가는 대조군의 변동성 범위 내에 있었다. 고용량 투여군에서 젖먹이 동물은 평균 대조군 또는 저용량 젖먹이 동물 수치에 비해 평균 IgG 수치가 유의하지 않게 더 낮았다. 대조군에 비해 저용량 투여군의 젖먹이 동물은 수컷과 암컷 간에 차이가 있었으나, 유의하지 않았다. IgM 역가에 대한 영향이 없는 IgG 역가 감소는 로자놀릭시주맙에 대한 예상되는 약리학을 나타냈으나, 향상된 IgG 제거 경향은 로자놀릭시주맙으로 치료받은 모체 동물의 젖먹이 동물에서 확인되지 않았고, IgG 수치가 보다 낮기는 하지만 고용량 투여군의 젖먹이 동물이 강력한 면역 반응을 나타냈다.

결론적으로, GD20부터 분만까지 50 또는 150 mg/kg의 용량 수준으로 3일마 임신한 사이노몰거스 원숭이에게 로자놀릭시주맙을 피하 투여하였을 때, IgG 및 글로불린 수치의 예상되는 감소와 그에 따른 알부민 및 총 단백질 감소가 나타났다. 생존한 젖먹이 동물의 [redacted]*까지 임신 결과 또는 출생후 발달에 대한 영향은 없었다. 사산된, 예정되지 않은 안락사시킨(빈사상태) 또는 사망한 것으로 확인된 젖먹이 동물에서 시험약과 관련된 육안적 또는 현미경적 변화는 관찰되지 않았다. 이 시험 결과에 근거하여, NOAEL은 3일마다 투여하는 150mg/kg으로 간주되었다.

*민원인의 요청에 의해서 비공개되는 정보입니다.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 수행되지 않았음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

1) 국소내성

로자놀릭시주맙을 이용한 별도의 국소내성시험은 수행되지 않았다. 그러나, 국소 내약성은 사이노몰거스 원숭이에 대한 4주, 13주, 26주 일반 독성학 시험의 일환으로 평가되었다. 로자놀릭시주맙은 sc 주사 부위에서 최소 수준 내지 두드러진 염증을 유발하였다. 이 염증의 발생률과 중증도는 용량 의존적이 아니었고 투여 빈도에 따라 증가되었다. 이는 8주 회복기 이내에 완전히 가역적이었다. 시험약으로 치료받은 동물에서 주사 부위 반응은 임상 관찰결과 또는 임상약리학에서 확인된 결과와 상관관계가 없었고, 유해하지 않은 것으로 판단된다.

2) 조직교차반응성 시험

① 인간 및 사이노몰거스 원숭이 조직의 선택된 패널을 이용한 로자놀릭시주맙 DS-FITC 의 잠재적인 교차 반응성 평가 단클론 항체의 제조 및 시험에 대한 가이드라인에 따라 인간 및 영장류 조직의 표준 패널을 이용하여 로자놀릭시주맙에 대한 GLP-준수 조직 교차 반응성 시험을 실시하였다 ([redacted]*). 시험의 목적은 생체 내에서 로자놀릭시주맙의 잠재적인 결합을 제시해줄 수 있는 인간 및 원숭이 조직에 대한 로자놀릭시주맙의 잠재적인 결합이 있는지 시험관 내에서 확인하는 것이었다.

관련 없는 인간 공여자 3명과 사이노몰거스 원숭이 공여자 3개로부터 채취한 신선 동결 조직의 전체 목록에 대한 로자놀릭시주맙의 결합을 플루오레세인 이소티오시아네이트(FITC)와 접합된 로자놀릭시주맙 (및 IgG4 동종형 대조 단클론 항체)를 이용하여 면역조직화학 분석법으로 평가하였다. 태반 조직이 Fc-Rn 특이적인 염색에 대한 양성 대조약으로 사용되었다. 인간 및 사이노몰거스 원숭이 조직에 대한 로자놀릭시주맙 결합은 일반적으로 매우 유사하였

고, 염색은 주로 FcRn을 발현하는 것으로 알려진 세포에서 관찰되었다. [redacted]*

로자놀릭시주맙에 의한 인간 및 사이노몰거스 원숭이 조직 염색에서 확인된 높은 유사성은 사이노몰거스 원숭이에서 확인된 약리학적 및 독성학적 결과의 인간에 대한 관련성을 추가로 뒷받침하였다.

② 다양한 임신 단계에서 채취한 인간 및 사이노몰거스 원숭이 뇌 및 위장 조직과 인간 태반 조직의 선택된 패널을 이용한 잠재적인 교차 반응성의 탐색적 평가

FIH 시험에서 관찰되었으나 사이노몰거스 원숭이에서는 큰 안전성 허용한계로 관찰되지 않은 급성 AEs를 추적조사한 후, 조직 염색에서의 차이가 두 동물종 간에 독성학적 효과에서의 차이를 설명할 수 있는지 여부를 보다 자세히 조사하기 위해 위장과 뇌 조직에 초점을 맞춰 추가적인 탐색적 조직 교차 반응성 시험을 실시하였다 ([redacted]*).

관련 없는 인간 공여자 3명과 사이노몰거스 원숭이 3마리로부터 채취한 조직에 대한 로자놀릭시주맙의 결합은 면역조직화학분석법으로 평가하였다. 양성 대조약인 인간 태반 조직의 염색이 3개의 다른 임신 삼분기에서 채취한 검체 전반에서 관찰되었다.

위장관 점막 및 점막하에서 그리고 로자놀릭시주맙과 함께 배양한 모든 검체의 [redacted]*에서 잠재적으로 면역성 단핵 세포의 특정 과립 세포질 염색이 관찰되었다. 위장관 분절의 섬유아세포 및 점막 상피세포는 로자놀릭시주맙과 함께 배양하였을 때에도 염색되었다. 내피세포는 모든 분절에서 일관되게 최소 수준의 양성을 나타냈다. 특수한 면역조직화학적 신호량에서 미미한 동물종간 차이가 점막 상피세포(인간에서 보다 두드러짐), 위장관의 근육층 신경절(사이노몰거스 원숭이에서 더 뚜렷함), 중추신경계의 미세혈관 내피세포(사이노몰거스 원숭이에서 보다 집중됨)에서 관찰되었다. 그러나, 이러한 정량적 차이는 사이노몰거스 원숭이와 인간 간에 관찰된 독성학적 동물종간 차이에 기인할 가능성이 낮다.

*민원인의 요청에 의해서 비공개되는 정보입니다.

3) 사이토카인 방출

시험의 목적은 다양한 세포 기반 시험 유형을 이용하여 사이토카인 생성에 영향을 미칠 수 있는 로자놀릭시주맙의 잠재성을 조사하는 것이었다: 1) 전혈, 2) 말초혈액 단핵구(PBMC), 3) FcRn을 발현하는 것으로 확인된 제대혈 정맥 내피세포(HUVEC), 4) HUVEC와 조합된 전혈, 5) HUVEC와 조합된 PBMC (40001817). 이러한 세포 유형은 4가지 로자놀릭시주맙 전달 형태와 조합하여 사용되었다: 1) 가용성 로자놀릭시주맙, 2) 정량판 부동화 로자놀릭시주맙, 3) 항-인간 Fc $F(ab')_2$와 교차 결합된 로자놀릭시주맙 (표적의 ADA 매개 추가적인 교차결합 자극), 4) 비드로 부동화시킨 로자놀릭시주맙.

항-인간 CD52 항체 알렘투주맙 및 항-인간 CD3 항체 무로노맙은 양성 대조약으로 사용되었고 동종형 매칭 대조약은 음성 제제로 사용되었다. 상층액으로 사이토카인 방출은 7가지 사이토카인을 측정하는 멀티플렉스 검사를 이용

하여 측정하였다: IFN γ, IL-12p70, IL-1 β, IL-6, IL-8, IL-10, 및 TNF α.
적절한 양성 대조약은 예상대로 사이토카인 방출을 유도하였으나, 로자놀릭시주맙은 어떠한 형태에서도 사이토카인 방출을 유발하지 않았다. 따라서, 생체 내에서 사이토카인 방출의 유도는 발생할 가능성이 매우 낮은 것으로 판단된다.

4) InTESTine™ 모델을 적용한 인간 장관에 대한 로자놀릭시주맙 영향의 생체외 평가

발표된 Ussing 챔버 기법에 근거하여 TNO가 개발한 수정된 생체외 2-구획 모델을 사용하여 임상적으로 관찰된 GI AEs를 조사하였다 (NCD2667). 인간 장 조직 분절(회장, 결장)을 사용하여 조직 생존도, 투과성 및 조직학적 특성에 대한 FIH 시험에 사용된 로자놀릭시주맙 배치의 영향이 있는지 결정하고, GI 손상 또는 항상성의 잠재적인 생체표지자로 문헌에서 확인된 [redacted]*를 포함한 에이코사노이드 지질 매개체 패널의 방출에 대한 로자놀릭시주맙 매개 변화를 평가하였다.
수집된 데이터에서, IgG4 매칭된 동종형과 비교하여 임상적으로 관련된 로자놀릭시주맙 농도로 시험을 수행하였을 때 인간 GI 조직에 대한 로자놀릭시주맙에 의해 유도된 유의한 변화는 나타나지 않았다.
*민원인의 요청에 의해서 비공개되는 정보입니다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 4주, 13주, 26주 반복투여 독성시험을 실시하였으며 3일마다 IV 또는 SC 투여한 로자놀릭시주맙의 최대 150mg/kg는 전반적으로 내약성이 있었음. 주요 독성소견은 IgG 수치 감소였으며 이는 로자놀릭시주맙의 작용기전과 일치함. 사이노몰거스 원숭이에서는 나타나지 않았으나 사람에서 관찰된 이상사례(위장관 증상, 두통)를 조사하기 위하여, 붉은털 원숭이를 대상으로 1주 반복투여 독성시험 등을 실시하였으나 특이사항은 없었음.
- 26주 반복투여 독성시험에서 수컷 및 암컷 생식 기관에 영향을 미치지 않았음. 출생 전후 발생시험에서 배태자 사망률은 대조군에 비해 치료군에서 더 높았으나, 비임상시험 수탁기관의 기존 정상 대조범위에 해당되었음. 신생자의 IgG 수치는 낮았으나 60일 이내에 회복되었으며 이는 약리기전에 따름.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 로자놀릭시주맙의 약리학 및 약력학(PD)과 관련하여 다음과 같은 주요 관찰결과를 확인하였다.
  - 로자놀릭시주맙은 리사이클링 수용체 for IgG 에 대한 천연 리사이클링 수용체이며 다른 혈장 단백질 대비 IgG 에서 관찰되는 긴 반감기에 기여하는 FcRn 을 표적으로 한다. 로자놀릭시주맙은 (알부민이 아닌) IgG 와 FcRn 의 상호작용을 경쟁적으로 억제하여 IgG 의 분해 대사(catabolism)를 향상시킬 수 있는 인간화 IgG4 mAb 이다. 이는 자가 면역 질환에 유의미하다. 로자놀릭시주맙이 병원성 자가 항체 제거를 향상시킬 것으로 예상되기 때문이다.
  - 로자놀릭시주맙은 중성 및 산성 pH 에서 인간 및 사이노몰거스 원숭이 FcRn 에 대해 높은 친화성으로 결합하지만, 마우스, 랫드 또는 토끼 FcRn 에 대해서는 매우 약하게 결합한다.

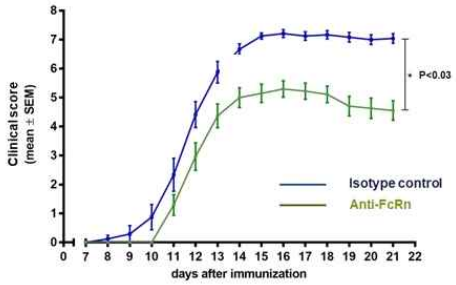
- 로자놀릭시주맙은 시험관 내에서 세포에 의한 IgG 의 리사이클링 및 통과세포외배출을 억제하여 IgG 가 분해되는 리소좀으로 이동하도록 유도하며, 생체 내에서 인간 FcRn 형질전환 마우스에서 IgG 감소를 발생시키며 이는 사이노몰거스 원숭이에서 얻은 데이터와 일치한다.
- 항-마우스 FcRn 대리 mAbs 가 자가 면역 질환의 설치류 모델에서 유효성 있는 것으로 확인되었다. 예를 들어, 랫드에 대한 실험적 중증 근육 무력증(MG) 모델에서 얻은 발표된 데이터에 따르면, 항-FcRn mAb 는 항-AChR 항체 수준과 질병 중증도를 모두 감소시키는 것으로 확인되었다 (Liu et al, 2007). 항-FcRn mAb, 4470 을 이용한 면역 혈소판 감소증(ITP) 및 수초 희소 돌기 아교 세포 당단백질(MOG) 연관 질병의 마우스 모델에서 유효성이 입증되었다.
- >4500 개의 인간 혈장 막 단백질의 탈표적 스크리닝에서 FcRn 알파 사슬 그 자체가 아닌 표적에 대해 특이적인 결합을 보이지 않았다.

5.2. 효력시험

1) 효력시험

<table>
<tr><th>시험번호</th><th>제목</th><th>시스템</th><th>주요 결과</th></tr>
<tr><td>40001829</td><td>인간 및 사이노몰거스 원숭이 FcRn 에 대한 UCB7665 의 친화성</td><td>표면플라스몬공명(BIAcore)</td><td>시험 목적: 표면 플라스몬 공명(SPR)(BIAcore)에 의해 인간 및 사이노몰거스 원숭이 FcRn에 대한 로자놀릭시주맙의 상대 친화성을 측정한다.
결과:
로자놀릭시주맙은 중성 및 산성 pH 에서 인간 및 사이노몰거스 원숭이 FcRn 에 대해 높은 친화성으로 결합하지만, 마우스, 랫드 또는 토끼 FcRn 에 대해서는 매우 약하게 결합한다.
- UCB7665 는 인간 및 사이노몰거스 원숭이 FcRn 에 대한 친화성이 동일하다.
• pH7.4 에서 K_D: 인간 및 사이노몰거스 원숭이에서 각각 55pM 및 57pM.
• pH6.0 에서 K_D: 인간 및 사이노몰거스 원숭이에서 각각 44pM 및 42pM.
- UCB7665 는 인간 또는 사이노몰거스 원숭이에 비해 마우스 및 랫드 FcRn 에 >1000 배 더 약하게 결합한다. 토끼 FcRn 에 대한 결합은 검출할 수 없었다.</td></tr>
<tr><td>40001836</td><td>인간 및 사이노몰거스 원숭이 FcRn 을 형질도입한 세포에 대한 UCB7665 의 세포기반 친화성</td><td>인간 및 사이노몰거스원숭이 FcRn 을 형질도입한 Madin- Darby 개신장(MDCK) 세포</td><td>시험 목적: pH7.4 및 pH6.0 에서 정량적 유세포 분석 실험을 이용하여 세포 막에서 인간 및 사이노몰거스 원숭이 FcRn 에 대한 결합 특성을 결정한다 (그리고 K_D 를 계산한다)
결과:
인간 또는 사이노몰거스 원숭이 FcRn 에 대한 UCB7665 의 K_D 는 각각~0.4nM 또는~1nM 이었고, pH6.0 및 pH7.4 에서 비슷하였다. 이는 UCB7665 가 엔도솜의 산성 환경과 세포표면에서 FcRn 에 결합할 수 있음을 제시해준다.
Table 3–1: 인간 및 사이노몰거스 원숭이 FcRn 에 대한 로자놀릭시주맙의 친화성(K_D)
<table>
<tr><th rowspan="2">세포주</th><th rowspan="2">FcRn 발현</th><th rowspan="2">세포 당 부위 수</th><th colspan="2">K_D, nM</th></tr>
<tr><th>pH 7.4</th><th>pH 6.0</th></tr>
<tr><td>Clone 15</td><td>인간</td><td>4.07 x10^5</td><td>0.43</td><td>0.37</td></tr>
<tr><td>Blumberg 세포주</td><td>인간</td><td>1.42x10^6</td><td>0.36</td><td>0.39</td></tr>
<tr><td>Clone 40</td><td>사이노몰거스 원숭이</td><td>2.60x10^6</td><td>1.03</td><td>1.1</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>40001834</td><td>인간 및 사이노몰거스 원숭이 IgG 리사이클링 및 통과 세포외배출의 시험관내 시험에서</td><td>인간 및 사이노몰거스 원숭이 FcRn 을 형질도입한 Madin- Darby</td><td>시험 목적: 인간 또는 사이노몰거스 원숭이 FcRn 을 형질도입한 세포에서 IgG 의 리사이클링 및 통과세포외배출에 대한 로자놀릭시주맙의 영향을 결정한다.
결과:</td></tr>
</table>

	UCB7665 의 활성	개신장(MDCK) 세포	인간 IgG 의 리사이클링 및 통과세포외 배출억제 IC_{50} 값은 각각~0.4nM 및 1.1nM 였다. 사이노몰거스 원숭이 FcRn 을 형질도입한 세포에서 인간 IgG 의 리사이클링 억제 IC_{50} 값은 0.98nM 였다. 로자놀릭시주맙은 인간 FcRn 을 형질도입한 세포에서 인간 IgG 의 리사이클링 및 통과세포외배출과 사이노몰거스 원숭이 FcRn 을 형질도입한 세포에서 IgG 의 리사이클링을 강력하게 억제하였고, 모든 경우에서 낮은 nM IC_{50} 값을 나타냈다.
40001837	인간 FcRn 형질전환마우스에서 인간 IgG 제거에 대한 UCB7665 의영향	인간 FcRn 형질전환마우스	시험 목적: 인간 형질전환(huTg) 마우스에서 인간 IgG 수준을 감소시킬 수 있는 로지놀릭시주맙의 능력을 평가한다 (보고서 번호 40001837). 방법: 밸리데이션 시험에서, 마우스 FcRn 유전자 knock out 이 있고 형질전환 유전자로 인간 FcRn 을 발현하는 huTg 마우스가 정상형 인간 다클론 IgG, 정상형 단클론 인간 IgG(P17) 또는 T=0 에 FcRn 에 대한 Fc 매개 결합을 무효화하기 위해 돌연변이 시킨 인간 단클론 IgG(P146)를 200mg/kg iv 투여했다. 결과: PBS로 치료받은 동물과 로자놀릭시주맙으로 치료받은 동물 간에 hIgG 수준에서의 차이는 투여 후 24시간부터 유의한 차이가 있었고($p<0.01$), 실험 종료까지 유지되었다. IgG4 또는 IgG1 형태로 UCB7665 로 치료하였을 때, 혈청 알부민 수준에 유의한 영향을 미치지 않으면서 hIgG 의 제거가 용량의존적으로 가속화되었다.
40001842	특발성 혈소판감소성 자색반의 마우스 모델에서 FcRn 차단의 효과	특발성 혈소판감소성 자색반의 마우스 질병모델	시험 목적: 면역 혈소판 감소증의 마우스 약리학 모델에서 유효성을 나타낼 수 있는 항-마우스 FcRn mAb의 능력을 평가한다. 방법: 쥐 IgG 제거에 키메라 토끼 항-마우스 FcRn mAb 인 4470 이 미치는 영향을 10, 30, 또는 100mg/kg 으로 balb/c 마우스에게 iv 투여 후 시간 경과에 따라 평가하였다. 혈소판 감소증 모델은 혈소판을 옵소닌화(또는 “코팅”)하는 역할을 하여 식균작용을 유발하는 혈소판 항원인 마우스 CD41에 대한 항체를 사용하였다. 항-CD41이 포함된 미니 펌프를 0일차에 balb/c 마우스에게 s.c 이식하였고 24시간마다 약 1㎍ 항체를 전달하였다. 결과: 항-마우스 FcRn mAb, 4464 는 ITP 의 마우스 모델에서 유효성을 나타냈고, 예방적 및 치료적 유사 투여요법을 이용하여 투여하였을 때 혈소판 수를 보존할 수 있었다. 4464(4470과 친화성이 유사한 완전마우스와 항-마우스 FcRn mAb) 투여시 정상형 마우스에서 IgG의 제거를 용량의존적으로 향상시킬 수 있다. 또한, ITP 의 마우스모델에서 FcRn 차단은 항체를 예방적으로 투여할 경우 혈소판 수 보호와 항체를 치료적으로 투여할 경우 혈소판 수 회복 가속화 측면에서 모두 효과적이다. 100mg/kg 항-FcRn(‘4464)을 치료적 투여시, 동일한 시점에서 혈소판 회복에 대해 1000mg/kg IVIg 치료와 동등한 효과를 나타냈다.
40001913	수초희소돌기아교세포당단백질(MOG)-유발 뇌척수염 및 시신경염의 마우스 모델에서 FcRn 차단의 효과	MOG-유발 뇌척수염 및 시신경염의 마우스 질병모델	시험 목적: 뇌척수염 및 시신경염의 마우스 약리학 모델에서 유효성을 나타낼 수 있는 항-마우스 FcRn mAb의 능력을 평가한다. 방법: C57B1/6 마우스를 0 일차에 양쪽 볼기 부위에 MOG_{33-55} 펩타이드(50㎍의 2mg/mL 용액) s.c. 투여로 면역화시켰고, 10 일차에 항-MOG 항체(8-18C5, 10mg/kg)를 i.v. 투여하였다. 또한, 마우스에게 7, 10, 13 일차에 항-FcRn mAb(4470) 또는 동종형 대조약(101.4) i.p.(30mg/kg)도 투여하였고, 임상 점수를 시간 경과에 따라 평가하였다 결과:

			뇌척수염 유도를 위해 병원성 항체를 혈액-뇌 장벽으로 통과시킨 마우스 모델에서, FcRn 억제는 질병 과정에서 동종형 대조 mAb 에 비해 임상 점수를 통계적으로 유의하게 감소시켰다. **Figure 3–4:마우스에서 항-MOG-Ab 강화 시 MOG_{33-55} EAE 에서 임상 점수에 대한 항-FcRn(4470) 또는 대조 IgG1(101.4) 투여의 영향**  EAE=실험적 자가 면역 뇌척수염; MOG=수초 희소 돌기 아교 세포 당단백질. 4470 은 질병과정에서 동종형 대조 mAb(101.4)에 비해 임상적 점수의 통계적으로 유의한 감소를 타내는 것으로 입증되었고, 여기에는 조직학적으로 평가하였을 때 척수에 탈수초화 및 대식세포 침윤의 통계적으로 유의한 감소가 동반되었다. 또한, 베이스라인 및 시험종료 시 평가하였을 때, 시력(시운동성 반사로 평가함)이 101.4 로 치료받은 마우스에 비해 4470 로 치료받은 마우스에서 보존되었으며, 이는 통계적으로 유의하였다.
NCD2637	FcRn 에 대한 UCB7665 의 특이성을 평가하기 위해 세포에 발현된 >4500 개 단백질의 Retrogenix 탈표적 스크리닝	인간 HEK293 세포에 각각 개별적으로 발현된 인간 혈장막 단백질.	시험 목적: HEK293 세포의 표면에 발현되는 >4500 개 인간 혈장 막 단백질에 대한 탈표적 결합을 평가하기 위해 Retrogenix 기술을 사용한다 결과: 실험에서 >4500 개의 인간혈장막단백질에서 계획된 표적인 FcRn 의 α 사슬에 대한 로자놀릭시주맙의 결합특이성이 높은 것으로 입증되었다.

2) 반복투여 독성시험 등에서 IgG가 감소함을 확인하였음.

시험번호	시험계	투여기간	용법용량	주요결과
NCD2447	Cynomolgus monkey	4주	3일마다 50 및 150mg/kg sc 및 150mg/kg iv	총 IgG 혈장 수치의 현저한 감소(베이스라인 수치 대비 약 [redacted]* 감소)가 두 용량 수준에서 모든 동물에서 관찰되었고, 약 10일에 최고 효과를 나타냈으며, 이는 두 용량 수준에서 생체 내에서 사이노몰거스 원숭이 FcRn에 결합하여 그 활성을 차단할 수 있는 로자놀릭시주맙의 능력을 확인시켜준다. Figure 3-2: 150mg/kg을 3일마다 iv 투여한 후 사이노몰거스 원숭이에서 총 IgG의 베이스라인 대비 개별 변화율(투여군 4)

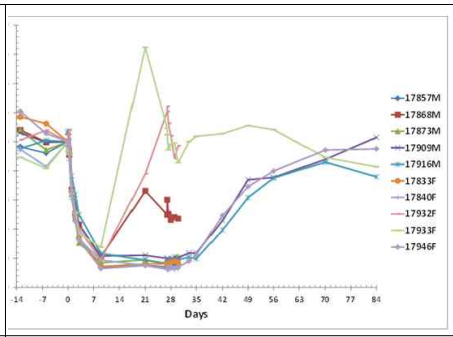
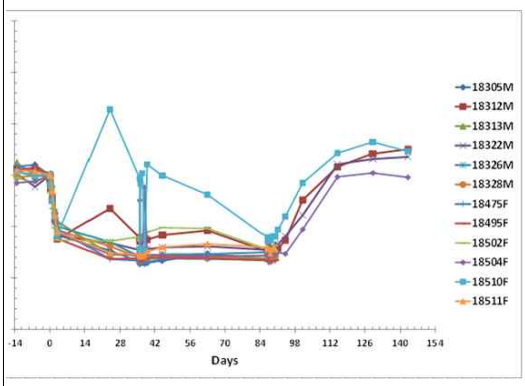
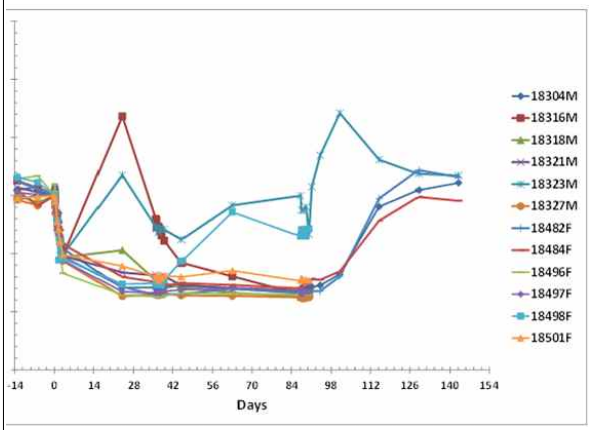
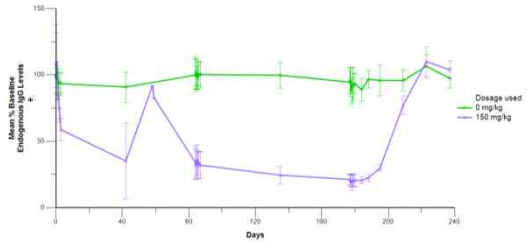
				
NCD2448	Cynomolgus monkey	13주	3일마다 50 및 150mg/kg sc 및 150mg/kg iv 1주, 6주, 10주차에 단회 치료군에 1주 2회 sc	3-3:13주 동안 150 mg/kg을 3일 마다 IV 투여한 후 사이노몰거스 원숭이에서 총 IgG의 베이스라인 대비 개별 변화율  3-4: 13주 동안 150mg/kg을 3일마다 sc 투여한 후 사이노몰거스 원숭이에서 총 IgG의 베이스라인 대비 개별 변화율  임상화학 검사에서, 혈청 IgG 수치의 예상되는 큰 감소(총 혈청 단백질 및 혈청 글로불린 수치의 해당되는 미미한 감소와 관련됨)가 모든 로자놀릭시주맙 투여군에서 6주차와 13주차에 관찰되었다. IgG 수치는 13주차에 최대 [redacted]* 감소되었고 8주 회복기 종료까지 회복되었다.
NCD2553	Cynomolgus monkey	26주	3일마다 150mg/kg sc	총 IgG의 혈장 수치에서 현저한 감소(베이스라인 수치 대비 약 [redacted]* 감소)가 대부분의 동물에서 관찰되었다.

				Figure 3-6: 8 주 회복기를 포함하여 150mg/kg sc 로 3 일마다 투여한 26 주 동안 투여전 베이스라인의 비율로서 IgG 의 투여군 평균(SD) 내인성 수치  * Animal 18660F 로부터만 채취한 9 주차 검체; IgG=면역글로불린 G; sc=피하; SD=표준편차

*민원인의 요청에 의해서 비공개되는 정보입니다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 별도의 안전성 약리학 시험은 실시되지 않았다. 안전성 약리학 매개변수는 동물에게 최대 150mg/kg의 로자놀릭시주맙을 3일마다 iv 또는 sc 투여한 사이노몰거스 원숭이 대상 4주 및 13주 iv 및 sc 반복투여 독성시험에서 평가결과 심전도, 혈압, 호흡수, 신경학적 관찰에서 유해한 효과는 관찰되지 않았다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

- PK는 풍부한 세포 표면 FcRn에 대한 높은 친화성과 관련된 표적 매개 약물 분포(TMDD)와 FcRn을 억제하여 로자놀릭시주맙을 포함한 내인성 IgGs의 제거를 가속화는 로자놀릭시주맙의 약리학적 효과의 조합을 통해 유도된 복잡한 PK/PD 거동을 보이는 것이 특징이다. 그에 따라, 로자놀릭시주맙의 PK는 용량 비례적이 아니며 보다 낮은 용량에서 보다 빠른 제거를 보인다.
- 암수 동물 간에 PK에서 실질적인 차이는 관찰되지 않았다.
- 로자몰릭시주맙의 PK에서 개인간 변동성은 단회투여 후 낮았고(%변이계수(CV) <35%), 다회 투여 요법 초기에 항-로자놀릭시주맙 항체의 존재는 이후 투여에 따라 변동성을 증가시켰다.
- 로자놀리기주맙을 투여하였을 때 혈장 총 IgG 수치가 감소되었고, 이는 작용기전과 일치하였다. PD 효과의 크기와 지속기간은 용량 의존적이었고, 최대 효과는 베이스라인 수준으로부터 약 [redacted]* 감소되었다. 혈장 IgG 농도의 최저치는 일반적으로 투여 시작 후 약 3-7일 이내에 도달되었다. 독성학 시험에서, 총 혈장 IgG 수치의 약 [redacted]* 감소는 대부분의 동물에서 유지되었다. 투여 중단 후, 혈장 총 IgG 수치는 약 45일 이내에 베이스라인으로 회복되었다.
- 로자놀릭시주맙에 대한 항체는 4주, 13주, 26주 독성학 시험과 ePPND 시험에서 각각 투여받은 검사 양성을 보인 동물 24/26마리, 35/44마리, 9/14마리, 33/38마리에서 흔하게 관찰되었다. 항약물 항체(ADA)의 존재는 로자놀릭시주맙의 PK와 PD에 영향을 미쳤고, 일부 동물은 노출 감소와 PD 감소를 나타냈다. 이러한 효과에도 불구하고, 동물 중 다수에서 상당한 PD 효과가 관찰되었다.
- 피하 투여 후 생체이용률은 중간 정도였다 (약 55 ~ 65%). 그러나, 적합한 데이터는 FcRn의 포화가 흡수에 실질적으로 영향을 미칠 수 있는 150 mg/kg에서만 확인 가능하다.

*민원인의 요청에 의해서 비공개되는 정보입니다.

5.4.2. 분포 (CTD 4.2.2.3)

- 수행되지 않았음

5.4.3. 대사 (CTD 4.2.2.4)

- 수행되지 않았음

5.4.4. 배설 (CTD 4.2.2.5)

- 수행하지 않음

로자놀릭시주맙과 같은 단클론 항체의 배설은 일반적으로 세포로 비특이적 또는 표적 매개 흡수 후, 리소좀 분해를 통해 매개된다. 담즙 또는 소변으로의 로자놀릭시주맙 배설은 전혀 또는 거의 없을 것으로 예상된다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 로자놀릭시주맙은 in vitro에서 인간 및 원숭이의 FcRn에 높은 친화성을 가지고 결합하였으며, 시험관내에서 IgG의 리사이클링을 억제함을 확인하였음. 수초희소돌기 아교세포 당단백질 항체 질병(MOGAD)을 포함한 여러 자가면역 질환 동물모델에서 로자놀릭시주맙(FcRn을 타켓한 항체)를 이용하여 유효성을 확인하였음.
- 로자놀릭시주맙의 약동학은 영장류에서 세포 표면 표적에 대해 친화성이 높은 인간 단클론항체에서 알려진 표적 매개 약물 분포(TMDD)를 나타냈음. 로자놀릭시주맙을 투여 시 혈장 총 IgG 농도가 감소하였으며 이는 약리작용기전과 일치함. 약력학 효과의 범위와 지속기간은 용량 및 용법에 의존적이며 베이스라인 대비 약 80%의 최대 감소를 나타냈음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EMA 품목허가시 제출한 자료에 대한 제출자료 증명서를 제출하였음.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 6건 (1상 2건, 2상 1건, 3상 3건)
- 핵심임상시험은 MG0003이다.

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 해당사항 없음

* 생체시료 분석법에 대한 자료 및 밸리데이션 자료를 제출하였음.

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	주요 평가항목	주요 결과

1상	UP0018	무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조	건강한 시험대상자 총 49 명 - RLZ: 36 명 - 위약: 13 명	- 1, 4, 7mg/kg - iv 또는 sc	단회	안전성, 약동학, 약력학	• 로자놀릭시주맙은 최대 4mg/kg iv 및 7mg/kg sc 용량의 단일 투여 후 내약성이 있었음. • 로자놀릭시주맙의 피크 및 총 노출은 표적 매개 처분과 일치하는 비선형 증가를 보였음. • 로자놀릭시주맙을 iv 또는 sc 경로로 투여한 후 용량 의존적으로 총 IgG 수치가 통계적으로 유의미하게 감소하였음.
1상	UP0060	무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조	건강한 시험대상자 총 65 명 -일본인: RLZ 16 명, 위약 6 명 -중국인: RLZ 16 명, 위약 4 명 -백인: RLZ 17 명, 위약 6 명	- 4, 7, 10mg/kg - sc	단회	안전성, 약동학, 약력학	• 전반적으로 모든 인종 그룹에서 4mg/kg, 7mg/kg 및 10mg/kg 용량의 로자놀릭시주맙에 대한 관찰된 PK 프로필과 PK 매개변수에 대한 예상치 못한 발견은 없었음. • 로자놀릭시주맙에 대한 총 및 피크 노출은 일반적으로 백인 참가자에 비해 일본과 중국 참가자 모두에서 낮았으며, 동양인에서 낮은 기저 체중의 영향이 있었음.
2a상	MG0002	무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조	중증 근무력증 환자 총43명 <u>투여기간 1</u> RLZ: 21 명 위약: 22 명 <u>투여기간 2</u> 위약-RLZ 7mg/kg: 11 명 위약-RLZ 4mg/kg: 11 명 7mg/kg-7mg/kg: 10 명 7mg/kg-4mg/kg: 10 명	- 투여기간 1 (1 주 간격 3 회, sc): 7mg/kg - 투여기간 2 (1 주 간격 3 회, sc): 7mg/kg, 4mg/kg	6주	유효성, 안전성	• 혈청 총 IgG 농도는 로자놀릭시주맙7mg/kg군에서 기저치 대비 최대 평균 감소 [redacted]*로 빠르게 감소했음. • QMG 점수, MG-복합 점수 및 MG-ADL 점수에 대한 반응률은 로자놀릭시주맙 7mg/kg군이 위약군보다 숫자적으로 더 높았음. • 로자놀릭시주맙을 7mg/kg 및 4mg/kg sc 용량으로 반복 투여는 허용가능한 안전성 프로필을 나타냈음. 가장 흔한 이상사례는 두통(23명[53.5%]), 설사(11명[25.6%]), 메스꺼움(6명[14.0%])이었음. 위약과 비교하여 시험군에서 두통의 빈도와 심각도가 높았음. 감염은 두군간 차이 없었음

*민원인의 요청에 의해서 비공개되는 정보입니다.

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

- 로자놀릭시주맙의 PK 및 PD (총 IgG)는 건강한 시험 참여자와 gMG 시험 참여자 간에 유사하였다.
- 로자놀릭시주맙의 피하(sc) 투여 후, 최고 혈장 농도는 주입 후 약 2일에 달성되었다. 혈장 농도는 일반적으로 투여 1주일 후에 정량한계 미만(BLQ)이었는데, 이는 로자놀릭시주맙이 FcRn 차단을 통해 자신의 재순환계를 억제하기 때문이다.

- 피하 투여 후 로자놀릭시주맙의 절대 생체이용률은 집단 PK 분석으로 추정되는 바와 같이 67%이다.
- 로자놀릭시주맙은 표적 매개 약물 배치(TMDD)를 거치는 mAb의 전형적인 비선형 PK를 보인다. 로자놀릭시주맙 노출은 sc 투여 후 1mg/kg ~ 20mg/kg 용량 범위에 걸쳐 용량 비례적 수준보다 더 큰 정도로 증가한다. ≈7mg/kg 및 ≈10mg/kg의 임상적으로 관련 있는 용량에서, 표적 매개 청소율 경로가 우세하고 FcRn 비의존적 선형 겉보기 청소율(CL/F)은 부 소실 경로를 대표한다(<20%).
- 76kg (PK-PD 데이터세트에서 체중 중앙값)의 전형적인 gMG 환자에 대한 FcRn 비의존적 선형 CL/F 및 겉보기 분포용적(V/F)의 집단 추정치는 각각 0.89L/day 및 6.6L였다.

건강한 사람과 전신 중증 근무력증 환자에서의 약동학 결과는 다음과 같았다.

번호	시험 제목	RLZ 치료	N	파라미터		
건강한 참여자						
UP0018	건강한 시험대상자에서 UCB7665 의 단회 용량증량 정맥내 및 피하 투여의 안전성, 약동학 및 약력학을 평가하는 시험대상자 눈가림, 시험자 눈가림, 무작위배정, 위약대조, 최초 인간 대상 시험	단회투여 (PK-PPS)		C_{max} (μg/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (h.μg/mL)	t_{max} (h)
				기하평균 (GeoCV%)	기하평균 (GeoCV%)	중앙값 (최소값, 최대값)
		1mg/kg iv	6	11.11 (17.0)	55.21 (54.8)	1.02 (0.98, 1.03)
		4mg/kg iv	6	89.33 (16.7)	2213 (21.3)	2.52 (1.02, 4.12)
		7mg/kg iv	6	154.5 (19.7)	5753 (20.5)	1.01 (1.00, 6.03)
		1mg/kg sc	6	NC	NC	NC
		4mg/kg sc	6	NC	NC	NC
		7mg/kg sc	6	12.41 (72.2)	643.3 (75.6)	48.15 (36.0, 71.9)
UP0060	건강한 일본인, 중국인 및 백인 자원자 시험 참여자에서 로자놀릭시주맙의 단회 용량증량 피하 투여의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 비교하는 무작위배정, 참여자 눈가림, 시험자 눈가림, 위약대조 시험	단회투여 (PK-PPS)		C_{max} (μg/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (day.μg/mL)	t_{max} (day)
				기하평균 (최소값, 최대값)	기하평균 (최소값, 최대값)	중앙값 (최소값, 최대값)
		백인 4mg/kg sc	4	2.428 (1.08, 4.27)	2.890 (0.826, 7.35)	1.500 (1.50, 2.00)
		백인 7mg/kg sc	6	9.405 (2.57, 15.9)	21.62 (4.19, 50.8)	2.004 (1.50, 3.00)
		백인 10mg/kg sc	6	19.74 (9.62, 37.5)	52.37 (16.4, 128)	3.000 (1.50, 3.00)
		일본인 4mg/kg sc	4	0.5669 (0, 1.03)	0.4111 (0, 0.821)	NC (1.50, 1.50) [a]
		일본인 7mg/kg sc	6	7.077 (1.67, 9.81)	16.79 (5.48, 23.9)	1.502 (1.50, 3.00)
		일본인 10mg/kg sc	6	13.88 (1.63, 25.2)	44.78 (4.88, 86.5)	3.000 (1.50, 4.00)
		중국인 7mg/kg sc	8	5.164 (0.444, 36.6)	10.80 (1.04, 86.4)	2.001 (1.50, 4.00)
		중국인 10mg/kg sc	8	13.09 (4.16, 21.3)	39.64 (6.89, 72.2)	3.000 (2.00, 4.00)
전신 중증 근육무력증 참여자						
MG0003	전신 중증 근육무력증 성인 환자에서 로자놀릭시주맙의 유효성 및 안전성을 평가하는 3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 시험	반복투여 Q1W (PK-PPS Set)		관찰된 혈장 농도 (μg/mL)		
				기하평균 (GeoCV%) [N]		
				Day 3	Day 24	Day 38 [b]
		≈7mg/kg	64	3.8882 (775.4) [58]	6.8059 (478.1) [52]	5.3167 (3906.1) [4]
		≈10mg/kg	69	10.6200 (524.4) [62]	14.6544 (724.6) [62]	17.9867 (203.1) [5]
MG0007	전신 중증 근육무력증 참여자에서 로자놀릭시주맙을 평가하기 위한 공개, 연장 시험	반복투여 Q1W (SS)		관찰된 혈장 농도 (μg/mL)		
				기하평균 (GeoCV%) [N]		
				Cycle 1 Day 3		
		≈7mg/kg	79	2.3446 (932.9) [39]		
		≈10mg/kg	78	4.7888 (1366.7) [49]		

[a] n=2.
[b] PK 하위시험 검체채취.
출처: MG0003 CSR Table 9-1, MG0007 CSR Table 7.1.1, UP0018 CSR Table 3.3, UP0060 CSR Table 3.2.1

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

1) 체중

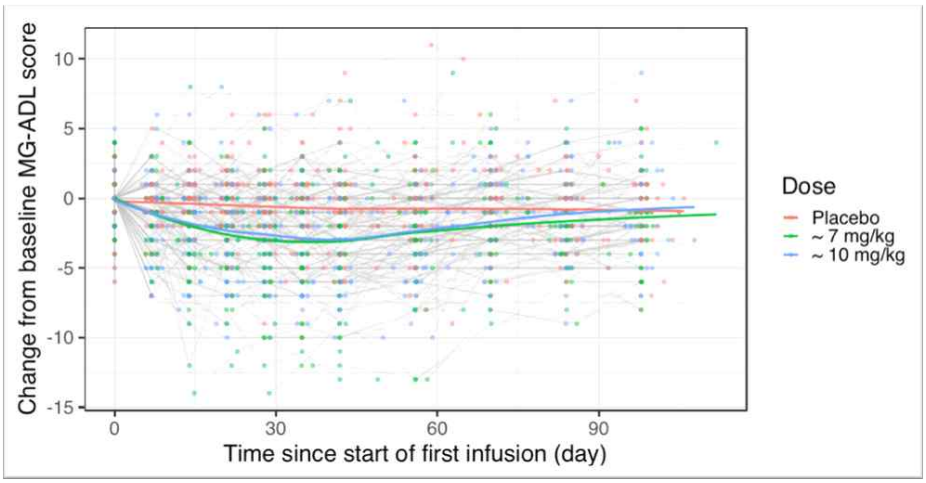
PopPK-PD 분석에서, 체중은 로자놀릭시주맙 V/F 및 CL/F와 관련이 있었고 상대생장 지수는 V/F에 대해 0.819 및 CL/F에 대해 1.32였다. 체중은 베이스라인 총 IgG 혈청 농도에 대한 공변량이기도 했다. 체중은 어떤 MG-ADL 모델 파라미터에 대해서도 통계적으로 유의한 공변량인 것으로 밝혀지지 않았다.

주요 PK 파라미터에 미치는 체중 영향은 노출에 미치는 영향으로 해석되었지만, 총 IgG 및 임상적 결과에 대한 체중의 영향은 최소였다. 시뮬레이션은 주요 PK 파라미터에 미치는 체중 영향이 얼마나 노출과 총 IgG 및 임상적 결과에 미치는 영향으로 해석되는지를 평가하기 위해 수행되었다.

76kg 기준 환자에 비해, 122kg 개인은 $C_{max,ss}$ 및 AUC_{ss}가 85% 더 낮을 것으로 추정되었다. 체중 46kg의 환자는 76kg 환자와 비교해 C_{max}가 228% 더 높고 AUC가 398% 더 높을 것으로 추정되었다. 총 IgG 감소 및 MG-ADL 점수에 대한 영향을 평가하는 추가 시뮬레이션은 체중이 총 IgG에 유의미한 영향을 미치지 않았고 임상적 반응에 영향을 미치지 않았다는 것을 입증하였는데, 이는 체중 범위에 걸쳐 투여간격 내내 유지된 충분한 FcRn 수용체 점유율로 설명할 수 있고, 약력학 또는 유효성과 관련이 없음을 확인하였다. 560mg 6회 주 1회 투여 후, 122kg 환자 및 46kg 환자는 각각 총 IgG의 베이스라인 대비 [redacted]* 및 [redacted]* 감소를 보일 것으로 예측되었고 이에 비해 76kg 기준 환자에 대해서는 [redacted]* 감소가 예측되었다. 모델에서 총 IgG 감소가 MG-ADL 점수 감소와 선형적으로 관련되어 있었지만, 총 IgG 감소에 미치는 체중의 최소 영향은 MG-ADL 점수 변화로 해석되지 않았다. 총 IgG 반응의 변동성은 MG-ADL 반응의 변동성에 비해 작았다. 더 중요한 것은, MG-ADL 점수 개선의 변동성이 체중 계층 투여에도 불구하고 MG0003 및 MG0007에서 높았다는 것이다(Figure 3-1). 근본적으로 이는 임상적 결과가 체중과 무관한 여러 요인에 따라 달라지고 따라서 체중은 MG-ADL 반응의 전체 변동에만 제한적인 정도로 기여할 수도 있다는 것을 시사한다.

*민원인의 요청에 의해서 비공개되는 정보입니다.

Figure 3-1: MG0003에서 관찰된 MG-ADL 점수의 베이스라인 대비 변화 vs 시간



각 회색 선은 한 시험대상자의 자료를 나타내고 점은 용량군별로 채색되어 있다.
선은 치료군별 모든 관찰사항을 완만하게 연결한 것이다.

2) 나이 및 성별

PopPK-PD 분석에 근거하여, 나이(범위: 18 ~ 89세) 또는 성별(여상: 57.5%)은 PK-PD 모델의 로자놀릭시주맙 CL/F 또는V/F 혹은 총 IgG 또는 항-AChR 파라미터에 영향을 미치지 않았다.

3) 인종 및 민족

1상 시험은 건강한 백인, 중국인 및 일본인 참여자에서 4mg/kg, 7mg/kg 및 10mg/kg 단회 투여 후 로자놀릭시주맙의 PK 및 PD를 비교하였다(UP0060). 이 시험은 일본인 및 중국인 참여자가 로자놀릭시주맙 7mg/kg 및 10mg/kg 용량 모두에서 백인 참여자에 비해 로자놀릭시주맙 노출이 더 낮았다는 것을 보여주었는데, 이는 더 낮은 체중과 더 낮은 투여받은 실제 용량(mg)의 영향으로 보인다. 탐색적 PopPK-PD 분석에서 인종은 중국인, 일본인 및 백인 집단에 걸쳐 서로 다른 체중을 고려 후, PK 또는 PD 모델 파라미터에 대한 공변량인 것으로 밝혀지지 않았다.

4) 신 장애

별도의 신 장애 환자 대상 시험은 실시되지 않았다. 경증 내지 중등증 신 장애 환자는 임상 프로그램에 등록하는 것이 허락되었다. 로자놀릭시주맙은 mAb이고, 큰 분자 크기 때문에 신장 제거 또는 배설을 거치지 않을 것으로 예상된다. 경증 및 중등증 신 장애 참여자가 포함된 PopPK-PD 분석에서, eGFR (범위: 38.2 ~ 161mL/min /1.73m^2)은 로자놀릭시주맙 CL/F에 미치는 어떤 유의한 영향도 보이지 않았다.

5) 간 장애

별도의 간 장애 환자 대상 시험은 실시되지 않았다. 간 장애 환자는 MG0003에 등록하는 것이 허락되었지만, Child-Pugh 기준에 기반한 간 장애 환자의 식별 및 분류를 가능하게 하는 가용한 자료가 없다. 로자놀릭시주맙과 같은 인간 mAb는 리소좀 분해에 의해 작은 펩타이드와 아미노산으로 분해대사될 것으로 예상되고, 이 물질들은 내인성 IgG와 동일한 방식으로 배출되거나 재순환될 것으로 예상된다. 그 결과, 간 장애는 로자놀릭시주맙의 PK에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다. PopPK-PD 분석 에서, 알라닌 아미노전이효소, 아스파르트산 아미노전이효소, 알칼리 인산분해효소 및 빌리루빈과 같은 간 생물화학적 및 기능 검사는 로자놀릭시주맙 CL/F에 미치는 어떤 유의한 영향도 보이지 않았다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 별도의 약물상화작용 시험은 실시되지 않았다.

- 백신

로자놀릭시주맙 치료 동안의 예방접종은 시험되지 않았고 어떤 백신에 대한 반응도 알려져 있지 않다. 로자놀릭시주맙은 IgG 수준 감소를 유발하기 때문에, 로자놀릭시주맙으로 치료하는 동안 약독화 백신 또는 생백신 예방접종은 권장되지 않는다.

항-파상풍 변성독소 혈청 역가의 감소 정도는 총 IgG 수준의 감소와 대체로 일치했다. 항-파상풍 변성독소 혈청 역가는 관찰기간의 종료 시점에 거의 베이스라인 값으로 회복되었다.

- 코르티코스테로이드

스테로이드는 gMG 3상 프로그램에서 허락되었고 광범위하게 사용되었다. 고용량 경구 스테로이드 사용은 다양한 임상 환경에서 IgG 생산 감소를 통해 낮은 IgG를 유도할 수 있다. 코르티코스테로이드 병용 사용의 영향은 PopPK-PD 분석에서 평가되었다. 베이스라인 스테로이드 사용은 베이스라인 총 IgG 및 E_{max}에 대한 통계적으로 유의한 공변량인 것으로 확인되었으며, 스테로이드를 투여 중인 gMG 환자에서 [redacted]*의 최대 IgG 감소가 예측되었고 이에 비해 스테로이드를 투여 중이 아닌 gMG 환자에서는 [redacted]*가 예측되었으나 이 차이는 임상적으로 관련 있는 것으로 예상되지 않는다. 베이스라인 스테로이드 사용은 MG-ADL 점수 모델에서도 공변량으로서 검정되

었지만 어떤 모델 파라미터에도 영향을 미치지 않았다.
*민원인의 요청에 의해서 비공개되는 정보입니다.

6.4.4. 집단 약동학시험

1, 2 및 3상 시험에 걸쳐 노출 및 총 IgG 자료의 집단 약동학-약력학(PopPK-PD) 분석은 통계적으로 유의한 공변량으로서 체중, 중화항체(NAb)의 존재, [redacted]*, 면역 혈소판감소증(ITP) 환자 및 베이스라인 스테로이드 사용을 확인하였다. 이러한 공변량은 로자놀릭시주맙 노출에 어느 정도 영향을 미쳤지만, 총 IgG 감소에 제한적인 영향을 미쳤고 이는 임상적 영향으로 해석되지 않았다. 로자놀릭시주맙의 PK 또는 PD에 미치는 나이(18 ~ 89세), 성별 또는 인종(아시아인 vs 비아시아인)의 영향은 없었다.

6.4.5. 약력학시험(PD)

6 주 동안 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg 및 ≈10mg/kg 의 주 1 회 sc 투여는 총 IgG 혈청 농도의 빠르고 지속적인 감소를 유발하였다(1 주일 이내에 총 IgG 의 유의한 저하 및 약 3 주에 베이스라인 대비 최대 약 [redacted]* 감소). 투여 중지 후, 총 IgG 농도는 약 8 주 이내에 베이스라인 수준으로 회복되었다. 감소는 IgG 아형에 걸쳐 유사하였다. 질병 특이적(항-AChR 및 항-MuSK) 자가항체는 gMG 환자에서 총 IgG 에 따라 감소하였다. 총 IgG 및 질병 특이적 자가항체의 반복적 감소는 각 치료 주기에서 관찰되었다.
*민원인의 요청에 의해서 비공개되는 정보입니다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

핵심 임상시험 MG0003 과 OLE 시험 MG0007 에서 로자놀릭시주맙(또는 MG0003 의 위약)은 주기 치료 요법을 사용하여 투여되었으며, 각 치료주기는 최대 6 주의 치료기간으로 구성되었다(1 일차 첫 주입일부터 최종 주입 후 1 주일까지의 기간으로 정의됨). 치료기간 동안 로자놀릭시주맙(또는 MG0003 의 위약)은 최대 6 주 동안 주 1 회(Q1W) 투여되었다. MG0003 에서 시험 참여자들은 1 회의 치료주기를 거친 후 MG0004 또는 MG0007 에 등록할 수 있는 기회를 받았다. MG0007 에서 시험 참여자들은 계속해서 로자놀릭시주맙 치료주기를 거친 후 최대 16 주간의 관찰기간(최종 주입 후 1 주일부터 시작), 증상 악화 평가가 수행되는 비치료의 간헐적 기간을 가졌다.
반면, OLE 시험 MG0004 에 등록한 시험 참여자들은 최대 52 주간의 지속적인 Q1W 투여로 구성되는 만성 치료 요법을 이용하여 로자놀릭시주맙을 투여받았고, 이후 최종 투여부터 시작된 8 주간의 추적(또는 관찰) 기간을 가졌다.

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가 항목	결과
[MG0003] 전신 중증 근육무력증이 있는 성인 환자에서 로자놀릭시주맙의 유효성 및 안전성을 평가하는 3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 시험							
3상	MG0003	무작위배정, 이중눈가림, 위약대	중등도에서 중증 증의 성인 gMG 환자 총	≈7mg/kg(66명) ≈10mg/kg(67명) 위약(67명)	1주 간격으로 6회 sc 투여	유효성, 안전성	• 일차 유효성 평가변수(기저치 대비 43 일째의 MD-ADL 변화)는 로자놀릭시주맙 두 군 모두에서 약 2.6이었으며 위약 대비 유의하였음(p<0.001)

		조, 3군, 반복투여	200명		(6주 투여+8주 관찰)		• 로자놀릭시주맙 투여시 총 IgG 수치는 8일차(첫 번째 투여 후 1주일)에 빠르게 감소하였음(≈7mg/kg군에서 약 [redacted]*, ≈10mg/kg군에서 [redacted]*). • 7mg/kg 또는 10mg.kg의 로자놀릭시주맙 투여는 내약성이 있었으나 10mg/kg군에서 중증의 이상사례 및 시험중단을 초래한 이상사례가 더 높게 나타났음. 두통, 위장 장애(메스꺼움, 설사 및 구토), 발열 및 관절통이 자주 보고된 이상사례였음. 두통은 가장 흔하게 보고된 이상사례였으며 로자놀릭시주맙 투여군에서 더 높은 발생률로 보고되었음. • 로자놀릭시주맙 투여한 대상자의 37.2%(48/129)가 항약물항체를 나타냈으며, 20.2%(26/129)가 중화항체를 나타냈음. 항체 및 중화항체는 유효성 또는 안전성에 의미있는 영향을 미치지 않았음.
[MG0004] 전신 중증 근육무력증이 있는 성인 환자에서 로자놀릭시주맙의 장기 안전성, 내약성 및 유효성을 조사하기 위한 무작위배정, 공개 연장 시험							
3상	MG0004	무작위 배정, 장기(52주) OLE 시험	전신 중증 근무력증 환자 총 71명 ≈7mg/kg: 35명 ≈10mg/kg: 36명	- ≈7mg/kg 또는 ≈10mg/kg - 1주간격, sc 투여	52주	안전성	• 연구 참여자는 계속 감소하였으며 이는 MG0004에서 최소 6회의 방문 후 MG0007로 전환해야 했기 때문임. • 반복적인 주기적 치료 후 로자놀릭시주맙이 ≈7mg/kg 및 ≈10mg/kg는 허용 가능한 안전 프로필을 나타냈음. • 모든 유효성 평가변수에서 개선을 나타냈음.
[MG0007] 전신 중증 근육무력증이 있는 시험 참여자에서 로자놀릭시주맙을 평가하기 위한 공개 연장 시험							
3상	MG0007	MG0003 및 MG0004에 대한 OLE 시험	전신 중증 근무력증 환자 총 165명(157명 투여받음) ≈7mg/kg: 88명(80명 투여) ≈10mg/kg: 77명	- ≈7mg/kg 또는 ≈10mg/kg * 1주기: 1주간격 6회 sc투여	12주기 이상	안전성	• 157명에서 치료 주기의 중간값(범위)은 6.0회(1~17회)였음. 반복적인 주기적 치료 후 로자놀릭시주맙이 ≈7mg/kg 및 ≈10mg/kg는 허용 가능한 안전 프로필을 나타냈음. 대부분의 이상사례 범주에서 ≈10mg/kg 투여 후 발생률이 ≈7mg/kg 투여 후보다 높았음. 가장 자주 보고된 TEAE는 두통, 설사 및 COVID-19였음. • 여러 유효성 평가변수에서 반복 주기 치료 동안 일관된 개선을 나타냈으며 MG0003에서 관찰된 것과 유사하였음. • 반복 주기 치료 동안 관찰된 약력학 프로필은 MG0003에서 관찰된 것과 일치했음.

*민원인의 요청에 의해서 비공개되는 정보입니다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

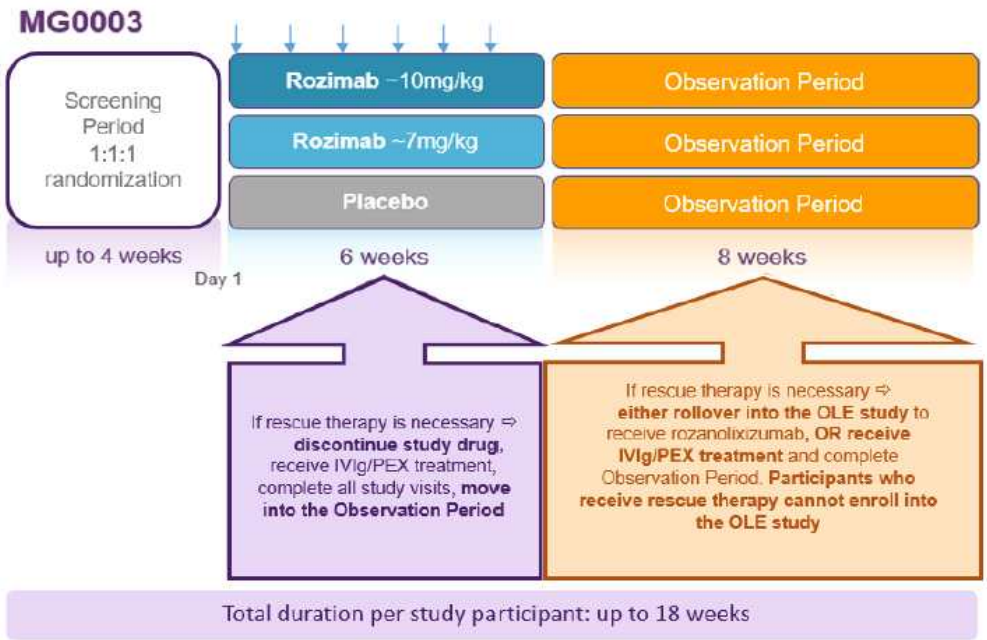
[MG0003]

1) 임상시험 설계

(1) 시험명

전신 중증 근육무력증이 있는 성인 환자에서 로자놀릭시주맙의 유효성 및 안전성을 평가하는 3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 시험

(2) 시험방법



~=equivalent dose; IVIg=intravenous immunoglobulin G; OLE=open-label extension; PEX=plasma exchange; Rozimab=rozanolixizumab

Table 3-1: MG0003 dose groups

Bodyweight	Rozanolixizumab sc dose administered (mg)	
	Treatment group 1 (≈7mg/kg)	Treatment group 2 (≈10mg/kg)
<50kg	280	420
≥50kg to <70kg	420	560
≥70kg to <100kg	560	840
≥100kg	840	1120

MG0003은 중등증 내지 중증 gMG가 있는 성인 시험대상자에서 로자놀릭시주맙 용량 2개와 대응시킨 위약의 유효성과 안전성을 평가하는 다기관 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 3군 반복 투여 시험이었다. 시험은 6주 치료 기간과 최종 주입 후 1주 뒤 시작되는 8주 관찰 기간으로 구성되었다. 총 200명의 시험대상자가 (북미, 유럽, 아시아 지역에 위치한) 81개 시험기관에서 ≈7mg/kg (66명) 또는 ≈10mg/kg (67명)의 로자놀릭시주맙을 (1주 간격으로) 6회 sc 주입받거나 대응시킨 위약 (67명)을 투여받도록 무작위 배정되었다. 시험대상자 당 최대 시험 참여 기간은 최대 18주였다.

MG0003 을 완료한 시험 참여자는 무작위 배정, 장기(52 주) OLE 시험인 MG0004 또는 대체 OLE 시험인 MG0007 에 참가할 기회를 가졌다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 시험대상군 및 대상자 수

MG0003은 중등증 내지 중증 증상을 경험하였고 정맥내 면역글로불린 (IVIg) 또는 혈장 교환술 (PLEX) 등 추가 치료를 고려중인 gMG가 있는 성인 시험대상자

(2) 주요 선정/제외 기준

주요 선정기준

- 18세 이상의 성인
- 연구 참여자는 연구 참여자의 병력을 기반으로 방문 1에서 gMG 진단을 문서화했으며 이전 평가로 뒷받침합니다.
- 연구 참여자는 스크리닝(방문 1)에서 AChR 또는 MuSK에 대한 자가항체의 확인된 양성 기록을 가지고 있습니다. 자가항체의 존재는 방문 1에서 반복 검사를 통해 확인되었을 수 있습니다.
- 연구 참여자는 방문 1에서 MGFA Class Ⅱ~Ⅳa를 가지고 있습니다.
- 연구 참여자는 방문 1과 기준선(방문 2)에서 MG-ADL 점수가 최소 3점(비안구 증상에서 ≥3점)이고 QMG 점수가 최소 11점이었습니다.
- 연구 참여자는 연구자에 의해 IVIg 또는 PEX와 같은 추가 치료 고려 대상입니다.
- 방문 1에서 체중이 ≥35kg

주요 제외기준

- 고프로린혈증의 병력
- 활성 감염
- 결핵
- 8주 이내에 생백신 접종
- 치료 금지 기간 내에 금지된 면역 억제제, 생물학적 제제 및 기타 요법으로 치료를 받았습니다.
- 연구 참여자는 아래 표에 나열된 것 외의 생물학적 제제로 지난 3개월 동안 또는 방문 2 이전 반감기 5회 이내에 치료를 받았습니다.
- 연구 참여자는 방문 2 이전 6개월 동안 리툭시맙으로 치료를 받았거나 방문 2 이전 12개월 동안 리툭시맙으로 치료를 받았고 B 세포 모니터링에서 정상 범위로 돌아오지 않았음을 보여주었습니다.
- 연구 참여자는 방문 1 이전에 지난 6개월 동안 흉선 절제술을 받았거나 화학 요법 및/또는 방사선 요법이 필요한 흉선종이 있었습니다.
- 활성 위장관(GI) 장애
- 연구 참가자는 다른 항-FcRn 약물에 노출된 후 과민 반응을 경험했습니다.
- 구강인두 또는 호흡 근육에 영향을 미치는 심각한(MG-ADL 척도에서 3등급으로 정의됨) 상태거나 방문 1 또는 2에서 근무성 위기 또는 임박한 위기가 있는 연구 참가자
- 연구 참가자의 혈청 총 IgG 수치는 ≤5.5g/L였습니다.
- 연구 참가자의 절대 호중구 수는 1500개/mm3 미만이었습니다.
- 연구 참여자는 신장 장애가 있었으며, 이는 사구체 여과율(GFR)이 45ml/min/1.73m2 미만으로 정의됩니다.

(3) 인구학적/기저질환 특성

총 200명의 gMG가 있는 시험대상자가 북미, 유럽 및 아시아 (일본 제외) 및 일본 지역에서 3상 시험 MG0003에서 무작위 배정되었다.

MG0003에서, 시험 모집단은 여성 (60.5%)이 많았고, 평균 (표준편차 [SD]) 연령은 51.8 (16.3)세였고, >65세 비율은 유의한 수준이었다 (24.5%). 시험대상자의 인구통계학적 특성은 치료군 간에 균형을 이루었다. 치료군 간의 현저한 차이가 있었던 특성은 로자놀릭시주맙 치료군 (≈7mg/kg [59.1%] 및 ≈10mg/kg [52.2%])과 비교하여 위약 투여군 (70.1%)에서 여성 시험대상자 비율이 더 높았던 것과 로자놀릭시주맙 ≈10mg/kg 치료군에서 <50kg 체중 범주에 해당되는 시험대상자 비율이 더 낮았다는 것이다 (로자놀릭시주맙 ≈10mg/kg 1.5% vs 위약 6.0%, 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg 10.6%). 일본인 및 아시아인 시험대상자 수도 적었다 (전체적으로 13명 [6.5%] 및 21명 [10.5%]). 항-MuSK+ 시험대상자의 비율은 10.5%였고, 실제 gMG 환자 집단에서의 비율과 비슷하였다.

시험 모집단은 베이스라인에서 중등증 내지 중증 gMG 환자 집단을 나타냈다: 시험대상자 대부분이 MGFA 질병 등급 Class ≥Ⅲ이었고, 평균 MG-ADL 점수는 8.3이었고, 평균 QMG 점수는 15.6이었고, 평균 유병기간은 8.6년이었다. 치료군은 베이스라인 특성과 관련하여 대체로 적절하게 균형이 유지되었다. 현저한 차이를 보인 유일한 특성은 ≈7mg/kg 치료군 (32 [48.5%]) 및 위약군 (31 [46.3%])에 비해 로자놀릭시주맙 ≈10mg/kg 치료군 (20 [29.9%])에서 흉선절제술을 받은 시험대상자 비율이 더 낮았다는 것이었다.

시험대상자 대부분이 베이스라인에서 면역억제제 (51.5%) 및/또는 스테로이드 (64.5%)를 투여받았다. 베이스라인 gMG 약물 사용은 대체로 치료군 간에 균형이 유지되었다.

시험대상자의 총 44.5%가 IMP를 처음 투여하기 전에 시작하고 중단한 약물로 정의되는 이전의 투여약물을 최소 1가지 이상 사용하였다고 보고하였다 (MG0003 CSR 표 5.1.1). MG 치료를 위한 이전의 투여약물 중, 코르티코스테로이드 (CS)는 시험대상자의 18.5%에서 사용되었고, 면역억제제는 12.0%에서 사용되었고, 부교감신경흥분제는 9%에서 사용되었다. 베이스라인에서, 대다수의 시험대상자 (93.5%)가 MG 약물을 최소 한 가지 이상 복용 중이었다 (MG0003 CSR 표 3.1.3). 가장 흔하게 사용된 gMG 약물은 브롬화피리도스티그민 (61.5%), 프레드니손 (36.0%), 아자티오프린 (28.0%), 피리도스티그민 (21%) 및 프레드니솔론 (20.0%)이었다.

	Placebo group (n=67)	Rozanolixizumab 7 mg/kg group (n=66)	Rozanolixizumab 10 mg/kg group (n=67)	All participants (n=200)
Age, years	50·4 (17·7)	53·2 (14·7)	51·9 (16·5)	51·8 (16·3)
Age category				
≤18 years	1 (1%)	0	0	1 (1%)
19 to <65 years	50 (75%)	49 (74%)	51 (76%)	150 (75%)
≥65 years	16 (24%)	17 (26%)	16 (24%)	49 (25%)
Female	47 (70%)	39 (59%)	35 (52%)	121 (61%)
Male	20 (30%)	27 (41%)	32 (48%)	79 (40%)
Bodyweight				
<50 kg	4 (6%)	7 (11%)	1 (1%)	12 (6%)
50 to <70 kg	16 (24%)	19 (29%)	26 (39%)	61 (31%)
70 to <100 kg	35 (52%)	26 (39%)	22 (33%)	83 (42%)
≥100 kg	12 (18%)	14 (21%)	18 (27%)	44 (22%)
Geographical region				
Europe	41 (61%)	36 (55%)	43 (64%)	120 (60%)
North America	21 (31%)	21 (32%)	18 (27%)	60 (30%)
Japan	4 (6%)	5 (8%)	4 (6%)	13 (7%)
Asia excluding Japan	1 (1%)	4 (6%)	2 (3%)	7 (4%)
Race				
White	46 (69%)	41 (62%)	49 (73%)	136 (68%)
Asian	5 (7%)	9 (14%)	7 (10%)	21 (11%)
Black	1 (1%)	0	4 (6%)	5 (3%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (1%)	0	0	1 (1%)
American Indian or Alaska native	0	0	0	0
Missing*	14 (21%)	16 (24%)	7 (10%)	37 (19%)

(Table continues on next page)

	Placebo group (n=67)	Rozanolixizumab 7 mg/kg group (n=66)	Rozanolixizumab 10 mg/kg group (n=67)	All participants (n=200)
(Contined from previous page)				
Age at initial myasthenia gravis diagnosis, years	41·4 (19·1)	46·6 (16·0)	42·6 (19·1)	43·5 (18·2)
Duration of disease, years	6·8 (2·6–13·4)	5·3 (2·1–8·3)	5·7 (2·7–14·3)	5·8 (2·5–10·6)
Myasthenia Gravis Foundation of America disease class				
Class IIa	11 (16%)	13 (20%)	13 (19%)	37 (19%)
Class IIb	12 (18%)	16 (24%)	13 (19%)	41 (21%)
Class IIIa	28 (42%)	21 (32%)	26 (39%)	75 (38%)
Class IIIb	13 (19%)	13 (20%)	13 (19%)	39 (20%)
Class IVa	2 (3%)	3 (5%)	2 (3%)	7 (4%)
Class IVb	1 (1%)†	0	0	1 (1%)†
Medications				
Corticosteroids for systemic use	38 (57%)	43 (65%)	48 (72%)	129 (65%)
Immunosuppressants	33 (49%)	32 (48%)	38 (57%)	103 (52%)
Parasympathomimetics‡	60 (90%)	55 (83%)	57 (85%)	172 (86%)
Thymectomy	31 (46%)	32 (48%)	20 (30%)	83 (42%)
Myasthenia Gravis Activities of Daily Living score	8·4 (3·4)	8·4 (3·8)	8·1 (2·9)	8·3 (3·4)
Quantitative Myasthenia Gravis score	15·8 (3·5)	15·4 (3·7)	15·6 (3·7)	15·6 (3·6)
Total IgG, g/L	10·2 (2·6)	10·2 (3·2)	9·7 (2·6)	10·0 (2·8)
MuSK autoantibody-positive	8 (12%)§	5 (8%)	8 (12%)§	21 (11%)
AChR autoantibody-positive	59 (88%)¶	60 (91%)¶	60 (90%)	179 (90%)

Data are mean (SD), n (%), or median (IQR). AChR=acetylcholine receptor. MuSK=muscle-specific kinase. *Data on race were not permitted to be collected in certain countries. †Patient was classified as Myasthenia Gravis Foundation of America class III at screening, but class IVb at baseline. ‡Includes cholinesterase inhibitors. §Includes one patient who had positive AChR and MuSK autoantibody status. ¶Includes one patient who had unknown AChR and MuSK autoantibody status.

Table 1: **Baseline characteristics**

200명 모두 (100%) 치료 중 및/또는 관찰 기간 동안 최소 1가지 이상 병용약물 사용을 보고하였다.

주요 해부학적 분류군에 따른 가장 흔하게 보고된 병용약물은 신경계 제제 (총 188명 [94.0%]), 소화관 및 대사 제제 (149 [74.5%]), 전신 호르몬 제제 (성호르몬 및 인슐린 제외) (148 [74.0%])였다.

MG0003 시험 모집단에서 SoC 사용으로 위에 입증되어 있듯이, 개발 프로그램은 임상 현장에서 로자놀릭시주맙 치료에 대한 적응증을 가진 즉, SoC에 대한 부가요법을 사용할 집단을 나타낸다.

또한, MG0003에는 이전에 한 가지 또는 두 가지 치료를 받은 시험대상자, 치료가 어려운 것으로 인식되는 환자도 포함되었다.

3) 시험목적

일차 목적

- 중증 근무력증 환자에서 로자놀릭시주맙의 유효성을 입증하고자 함.

이차 목적

- 중증 근무력증 환자에서 로자놀릭시주맙의 안전성과 내약성을 입증하고자 함.

4) 평가변수

(1) 유효성 평가변수

일차 평가변수

- 기저치로부터 43일째 MG-ADL의 변화

이차 평가변수

- MG-C
- QMG

- MG Symptoms PRO

기타평가변수

- 환자의 전반적인 변화 인상척도(PGI-S) 및 전반적인 중증도 인상척도(PGI-C), 5단계 유럽 삶의 질 5차원 (EQ-5D-5L) 및 중증 근육 무력증 장애지수 (MGII) 점수
- MG-QoL15r
- 약동학/면역원성 분석
- 약력학
- 면역학적 측정 :
  - IgA, IgE, IgM
  - Serum complement (C3, C4) and serum cytokines
  - Plasma complement (C3a, C5a)
  - Tetanus toxoid IgG

(2) 안전성 평가변수

- 이상사례
- 특별 모니터링 이상사례(AESM)
  - 중증 두통
  - 중증 위장관계 장애(예, 복통, 설사, 구토)
  - 기회 감염
- 활력징후
- 심전도
- 실험실적 결과
- C-SSRS로 측정한 자살경향

5) 통계분석방법

(1) 대상자 수 설정

이 연구는 2단계로 구성되었으며, 1단계가 끝날 때 공식적인 중간 분석이 이루어졌습니다.

과거 데이터를 기반으로, 로자놀릭시주맙과 위약 사이의 43일차 MG-ADL 기준선에서 조정된 변화의 평균 차이는 1.5~2.0으로 가정되었고 표준 편차는 3.5~4로 가정되었습니다. >1.5의 차이는 임상적으로 의미가 있다고 판단할 수 있습니다.

중간 분석은 약 90명의 적격 연구 참여자가 치료를 받고 1단계에서 용량 그룹당 약 30명의 연구 참여자가 있는 1차 종료 지점에 대해 평가할 수 있을 때 수행되어야 한다고 제안되었습니다. 1단계 이후에 무익하다는 이유로 연구가 중단되지 않았다면, 최대 한도에 따라 표본 크기를 늘려 1단계에서 관찰된 효과 크기를 기준으로 90%의 전체 조건부 검정력 목표를 제공할 수 있습니다.

목표 조건부 검정력 90%를 달성하는 데 필요한 2단계 표본 크기는 Wassmer 및 Brannath(2016)의 공식 7.4에서 파생된 공식을 사용하여 계산했습니다.

2단계에 2가지 용량이 고려된 경우 다중성을 설명하기 위해 조건부 오차를 2로 나누어 위의 공식을 적용합니다. 1단계 이후에 용량 중 하나 또는 2가지를 선택하는 것에 따라 추가로 60명, 최대 150명의 적격 연구 참여자가 연구

의 2단계에서 무작위로 배정됩니다. 따라서, 연구가 1단계에서 무의미하게 진행되지 않았다면 연구의 총 표본 크기는 150~240명의 연구 참여자 범위가 되었을 것입니다.

Table 6-2: Simulation results from ADDPLAN MC (x100,000 simulations per scenario) with a capped maximum sample size of 80 per group using a Bonferroni intersection test

Scenario	Treatment Effect		Standard deviation	Power	Interim			Average sample size
	Dose 1	Dose 2			Proportion futility	Proportion selecting low dose	Proportion selecting high dose	
1	0.0	0.0	3.5	0.020	0.335	0.474	0.474	169.0
2	1.0	1.0		0.400	0.049	0.781	0.782	203.3
3	1.0	1.5		0.632	0.023	0.657	0.914	199.1
4	1.5	1.5		0.750	0.011	0.838	0.841	199.8
5	1.0	2.0		0.864	0.008	0.474	0.975	186.4
6	1.5	2.0		0.892	0.004	0.697	0.942	191.7
7	2.0	2.0		0.943	0.002	0.859	0.860	189.9
8	0.0	0.0	4.0	0.020	0.335	0.467	0.463	168.1
9	1.0	1.0		0.315	0.066	0.734	0.733	199.9
10	1.0	1.5		0.515	0.037	0.621	0.875	198.2
11	1.5	1.5		0.632	0.021	0.795	0.797	199.4
12	1.0	2.0		0.755	0.016	0.468	0.953	189.5
13	1.5	2.0		0.792	0.010	0.663	0.912	193.7
14	2.0	2.0		0.871	0.005	0.823	0.822	192.3

(2) 통계적 방법

MG0003 시험은 2단계로 설정되었고, 첫 단계 종료(자료마감일 2021년 4월 13일, 1차 평가변수에 대한 평가가 가능한 92명의 적격한 시험 참여자) 시점에 실시된 공식적인 중간 분석은 무의미한 하나 또는 두 용량군을 조기에 종료하거나 시험을 계속하는 경우 2단계의 계획된 표본크기를 증가시킬 수 있게 한다. 자료는 독립적인 데이터 모니터링 위원회가 검토하였고 표본크기의 증가 없이 3개 치료군으로 시험을 계속할 것을 권장했다.

시험은 각 단계의 등가중치를 적용하여 비의존적 단계적 p-값을 결합하는 역정규법에 기반한 결합 검정을 이용하는 2단계 확증군 순차 설계를 따랐다. 1차 분석은 무작위배정군(RS)에 기반을 두었고 병발성 사건에 가설적 & 치료정책 전략을 이용하였으며 결측 MG-ADL 점수는 '무작위 결측(MAR)' 가정 하에 처리되었다. 병발성 사건 처리에 서로 다른 전략 (가설적, 치료 정책 또는 복합 전략)을 이용한 추가 분석이 적용되었다. 2차 평가변수의 분석은 동일한 접근법을 따랐다.

평가변수와 치료군의 다중도에 대한 전체 유의수준을 보호하기 위하여 1차 및 2차 유효성 평가변수에 순차 계층적 검정 절차를 적용하였다.

6) 유효성 결과

<요약>

일차 및 이차 유효성 평가변수는 다중도를 조정하는 순차적 검정 절차를 이용하여 평가하였다.

통계량	위약 N=67	RLZ≈7mg/	RLZ≈10 mg/kg;	위약 N=67	RLZ≈7mg/	RLZ≈10 mg/kg;	위약 N=67	RLZ≈7mg/	RLZ≈10 mg/kg;

		kg; N=66	N=67		kg; N=66	N=67		kg; N=66	N=67
	MG-ADL (일차 평가변수)			MG-C			QMG		
LS 평균 (SE)	-0.784 (0.488)	-3.370 (0.486)	-3.403 (0.494)	-2.029 (0.917)	-5.930 (0.916)	-7.554 (0.934)	-1.915 (0.682)	-5.398 (0.679)	-6.672 (0.692)
위약 대비 차이 [a]		-2.586	-2.619	-	-3.901	-5.525	-	-3.483	-4.756
차이에 대한 95% CI[b]		-4.091, -1.249	-3.994, -1.163	-	-6.634, -1.245	-8.303, -2.968	-	-5.614, -1.584	-6.821, -2.859
차이에 대한 p-값 [b]		<0.001	<0.001	-	<0.001	<0.001	-	<0.001	<0.001
MG 증상 PRO	근육 약화 피로증			신체적 피로			연수근 약화		
LS 평균 (SE)	-10.588 (3.034)	-23.029 (3.034)	-25.751 (3.095)	-10.637 (3.051)	-19.287 (3.046)	-25.459 (3.107)	-3.519 (2.397)	-14.839 (2.406)	-14.224 (2.464)
위약 대비 차이 [a]	-	-12.441	-15.163	-	-8.650	-14.822	-	-11.320	-10.705
차이에 대한 95% CI[b]	-	-21.804, -4.089	-23.596, -6.450	-	-18.058, -0.134	-23.759, -5.936	-	-18.958, -4.998	-17.787, -3.998
차이에 대한 p-값 [b]	-	<0.001	<0.001	-	0.012	<0.001	-	<0.001	<0.001

참고: 일차 및 주요 이차 평가변수에 대한 공식적인 가설 검정 순서가 정의되었다: 제 43 일에 베이스라인 대비 1) MG-ADL 점수, 2) MG-C 점수, 3) QMG 점수, 4) MG 증상 PRO 근육 약화 피로증 점수, 5) MG 증상 PRO 신체적 피로 점수, 6) MG 증상 PRO 연수근 약화 점수 변화.

분석은 구제요법 사용과 관련된 ICEs 를 경험한 시험대상자가 분석 목적을 위해 ICE 시점 이후 결측으로 처리되는 가설에 입각한 및 치료 방법 전략에 근거한다. 제 43 일 이전에 TEAEs 또는 COVID 19 감염 또는 비 COVID-19 감염 관련 문제로 인해 치료 또는 시험을 중단한 시험대상자로부터 수집된 데이터는 ICEs 발생 여부에 관계없이 사용되었다. 결측 점수 (ICEs 이후 결측 데이터 포함)는 MAR 가정 하에 최대우도추정에 근거하여 처리되었다.

a 제시된 차이는 RLZ (7mg/kg 또는 10mg/kg) - 위약이다.

b 모든 결과값은 Lehmacher 및 Wassmer 방법을 사용하여 단계적 역정규 조합에 근거하는 CIs 및 p-값을 제외하고 통합 MMRM 으로부터 얻은 값이다.

일차 평가변수

1. 기저치에서 43일째 MG-ADL변화

제43일에, 일차 평가변수는 ≈7mg/kg 및 ≈10mg/kg 로자놀릭시주맙 치료군에 대해 위약과 비교하여 베이스라인 대비 통계적으로 유의한 차이가 있는 개선을 보였다 (p-값 <0.001). 제43일에 베이스라인 대비 MG-ADL 총점 변화는 약 2.6점이었고 두 가지 용량의 로자놀릭시주맙 치료군에 유리하였다.

- 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg: -2.586 (95% CI: -4.091, -1.249; p<0.001)
- 로자놀릭시주맙 ≈10mg/kg: -2.619 (95% CI: -3.994, -1.163; p<0.001)

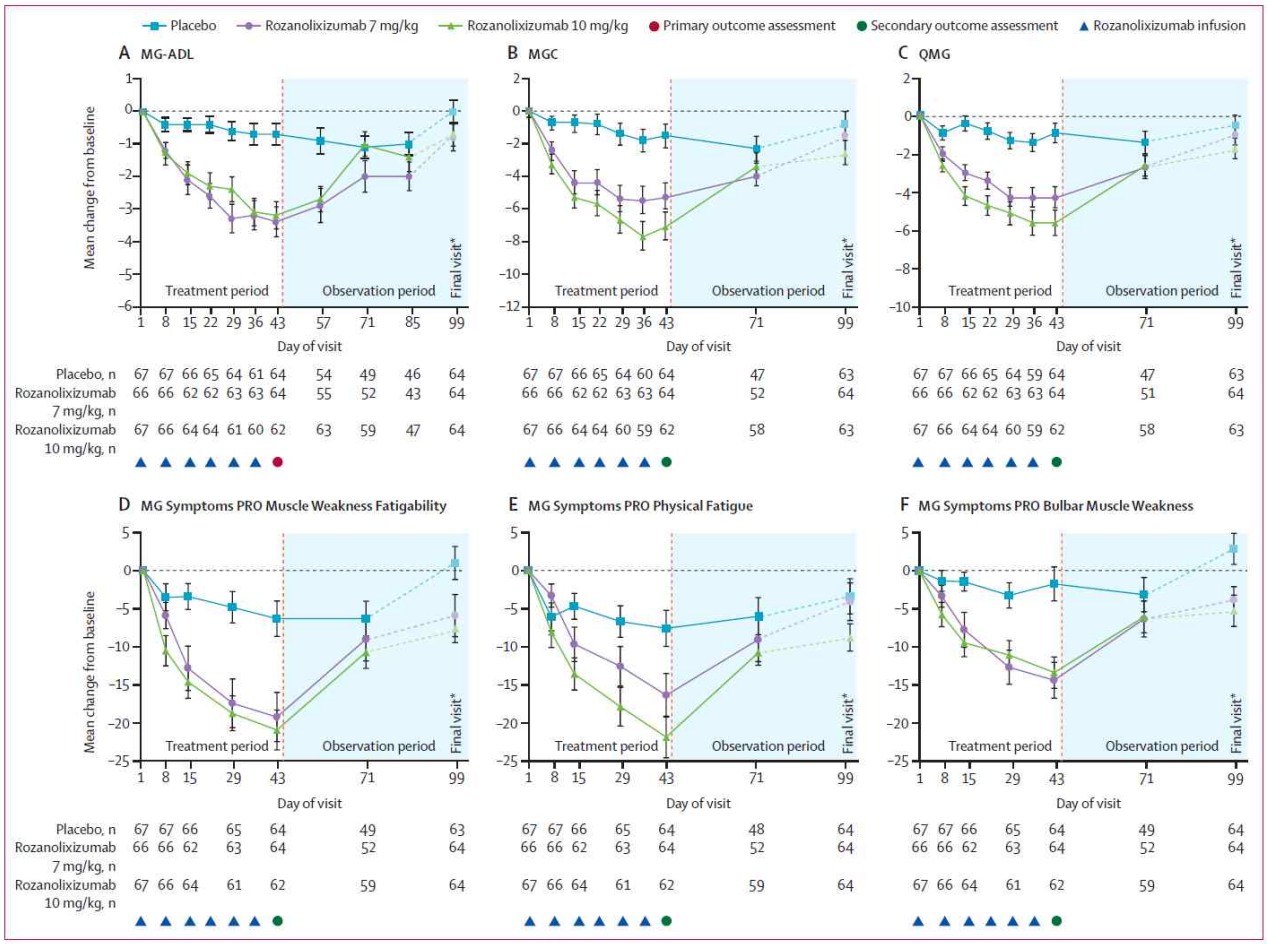


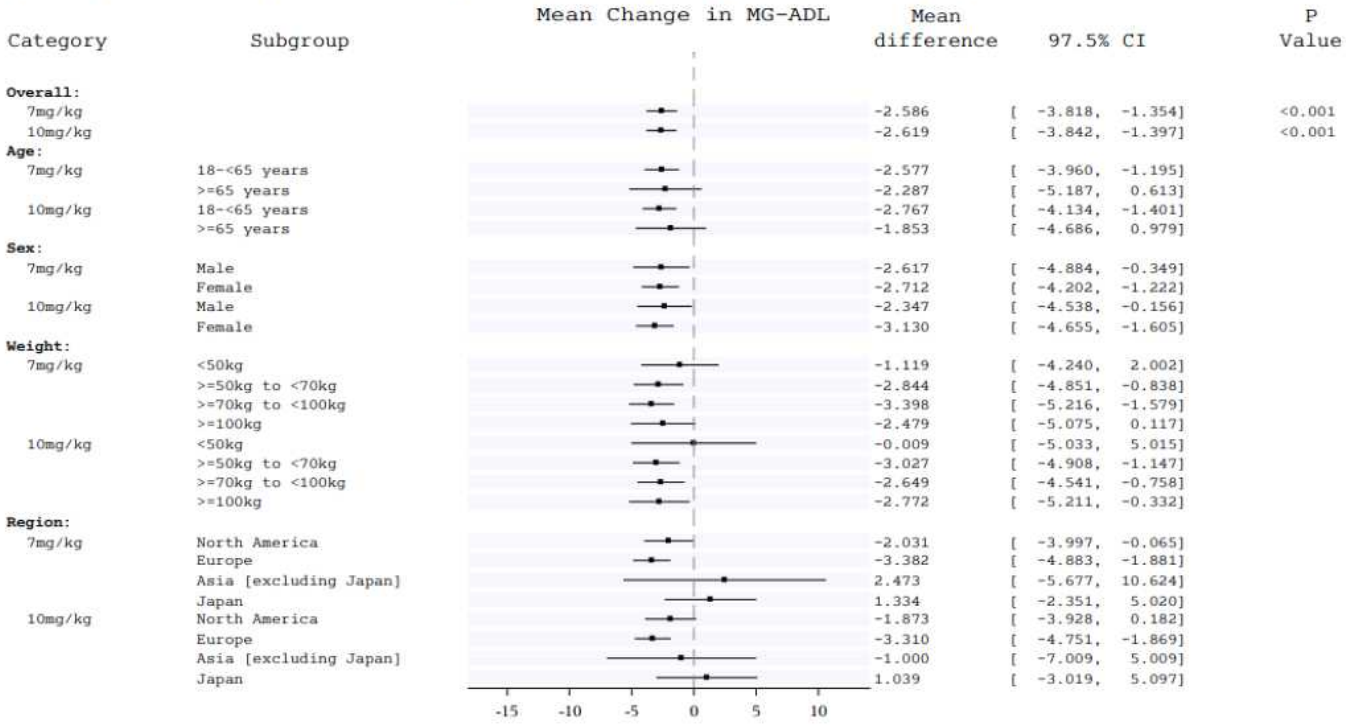
Figure 2: **Change from baseline to day 43 in primary and secondary endpoints**
Plots show change from baseline to day 43 in observed scores for MG-ADL (A), MGC (B), QMG (C), and MG Symptoms PRO Muscle Weakness Fatigability (D), Physical Fatigue (E), and Bulbar Muscle Weakness (F). Datapoints are observed mean change from baseline, and error bars show SEs. MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living. MGC=Myasthenia Gravis Composite. MG Symptoms PRO=Myasthenia Gravis Symptoms Patient-Reported Outcomes. QMG=Quantitative Myasthenia Gravis. *Final visit could occur on any day up to day 99; investigators attempted to obtain information on study participants in the case of study medication discontinuation to complete the final evaluation.

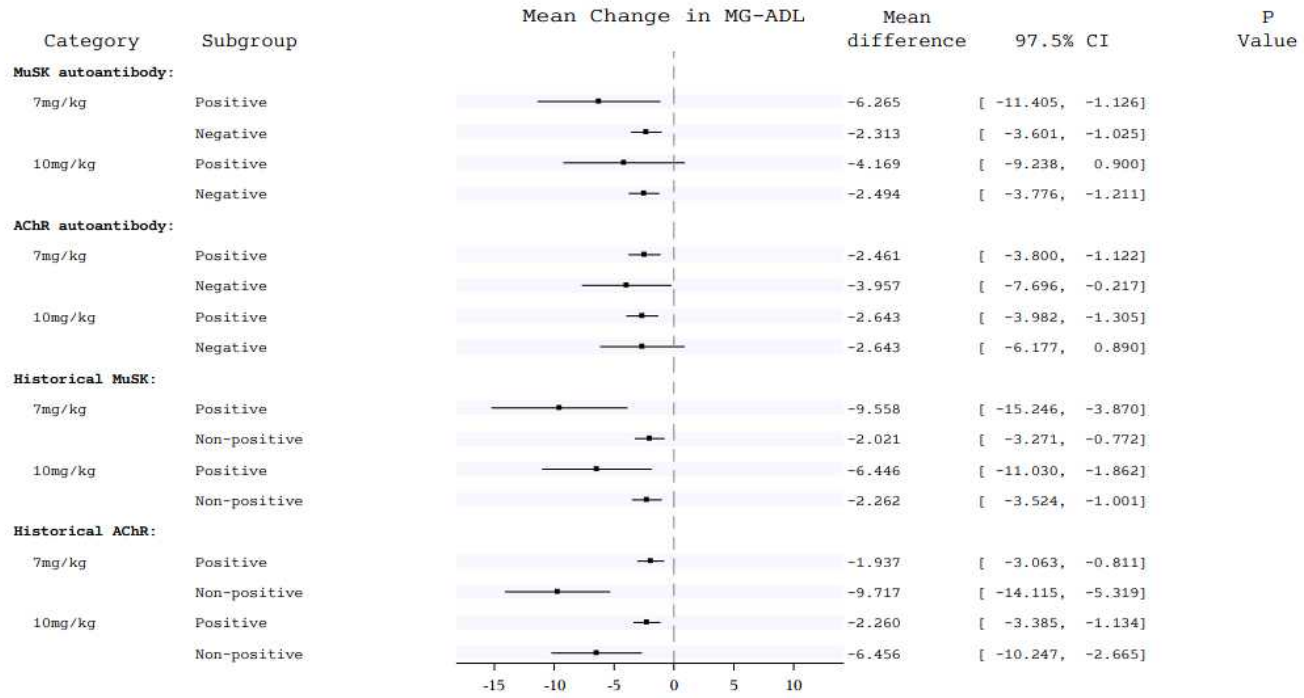
Table 8-1: MG-ADL change from Baseline to Day 43 (Visit 10) (Hypothetical & Treatment Policy Strategy, Randomized Set)

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

- 하위군 분석

Figure 8-2: Forest plot of MG-ADL change from Baseline to Day 43 (Visit 10) by subgroups (Randomized Set)





일부 하위군 분석에는 적은수의 숫자가 포함되었다.

-일본인 (시험약7mg/kg군 5명, 시험약10mg/kg군 4명, 위약군 4명)

-아시아인(일본인 제외) (시험약7mg/kg군 4명, 시험약10mg/kg군 2명, 위약군 1명)

-50kg미만 (시험약7mg/kg군 7명, 시험약10mg/kg군 1명, 위약군 4명)

이차 평가변수

계층적 절차에서 모든 이차 평가변수는 로자놀릭시주맙 치료군에 대해 위약과 비교하여 베이스라인 대비 통계적으

로 유의한 차이가 있는 임상적 개선을 나타냈다(≈7mg/kg 치료군에서 MG 증상 PRO 신체적 피로(p 값=0.012)를 제외한 모든 p-값 <0.001). 이차 평가변수는 일차 분석과 일치하는 근거를 제공하였고, 위약과 비교하여 로자놀릭시주맙의 [redacted]* 임상적 유효성을 확인시켜주었다(table 2-2). 제43일에 베이스라인 대비 MG-ADL, MG-C 및 QMG의 LS 평균 변화의 도표는 그림 10에 제공되어 있다.

전체적으로, 계층적 검정 절차에 포함된 일차 및 모든 이차 유효성 평가변수 분석은 gMG 환자의 치료에서 로자놀릭시주맙의 유효성에 대한 강력한 근거를 제공한다.

*민원인의 요청에 의해서 비공개되는 정보입니다.

1. 43일의 MG-C score의 기저치 대비 변화 결과

Table 8-3: MG-C change from Baseline to Day 43 (Visit 10) (Hypothetical & Treatment Policy Strategy, Randomized Set)

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

2. 43일의 QMG score의 기저치 대비 변화 결과

Table 8-4: QMG change from Baseline to Day 43 (Visit 10) (Hypothetical & Treatment Policy Strategy, Randomized Set)

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

3. 43일의 MG Symptoms PRO “Muscle Weakness Fatigability” score의 기저치 대비 변화 결과

Table 8-5: MG Symptoms PRO "Muscle Weakness Fatigability" score change from Baseline to Day 43 (Visit 10) (Hypothetical & Treatment Policy Strategy, Randomized Set)

Statistic	Placebo N=67	RLZ ≈7mg/kg N=66	RLZ ≈10mg/kg N=67
n	62	65	62
Mean (SE)	-6.14 (2.310)	-18.89 (3.197)	-20.92 (2.621)
Median	-5.6	-13.9	-19.4
Min, max	-61.1, 69.4	-100.0, 25.0	-69.4, 25.0
LS Mean (SE)	-10.588 (3.034)	-23.029 (3.034)	-25.751 (3.095)
Difference vs Placebo [a]	-	-12.441	-15.163
95% CI for difference [b]	-	-21.804, -4.089	-23.596, -6.450
p-value for difference [b]	-	<0.001	<0.001

4. 43일의 MG Symptoms PRO "Physical Fatigue" score의 기저치 대비 변화 결과

Table 8-6: MG Symptoms PRO "Physical Fatigue" score change from Baseline to Day 43 (Visit 10) (Hypothetical & Treatment Policy Strategy, Randomized Set)

Statistic	Placebo N=67	RLZ ≈7mg/kg N=66	RLZ ≈10mg/kg N=67
n	62	65	62
Mean (SE)	-7.53 (2.304)	-16.10 (2.817)	-21.88 (2.746)
Median	-5.0	-10.0	-18.3
Min, max	-45.0, 61.7	-86.7, 31.7	-93.3, 13.3
LS Mean (SE)	-10.637 (3.051)	-19.287 (3.046)	-25.459 (3.107)
Difference vs Placebo [a]	-	-8.650	-14.822
95% CI for difference [b]	-	-18.058, -0.134	-23.759, -5.936
p-value for difference [b]	-	0.012	<0.001

5. 43일의 MG Symptoms PRO "Bulbar Muscle Weakness" score의 기저치 대비 변화 결과

Table 8-7: MG Symptoms PRO "Bulbar Muscle Weakness" score change from Baseline to Day 43 (Visit 10) (Hypothetical & Treatment Policy Strategy, Randomized Set)

Statistic	Placebo N=67	RLZ ≈7mg/kg N=66	RLZ ≈10mg/kg N=67
n	62	65	62
Mean (SE)	-2.26 (2.124)	-13.69 (2.382)	-13.30 (2.062)
Median	-1.7	-10.0	-11.7
Min, max	-53.3, 46.7	-83.3, 23.3	-64.8, 33.3
LS Mean (SE)	-3.519 (2.397)	-14.839 (2.406)	-14.224 (2.464)
Difference vs Placebo [a]	-	-11.320	-10.705
95% CI for difference [b]	-	-18.958, -4.998	-17.787, -3.998
p-value for difference [b]	-	<0.001	<0.001

기타 평가변수

• **반응자 분석**

MG-ADL, MG-C, QMG 및 MG 증상 PRO 반응자

※ MG-ADL, QMG 및 MG-C 반응자 (MG-ADL의 경우 베이스라인 대비 ≥2.0 점 개선 [감소]로 정의되며, QMG 및 MG-C의 경우 ≥3.0 점 개선 [감소]로 정의됨)

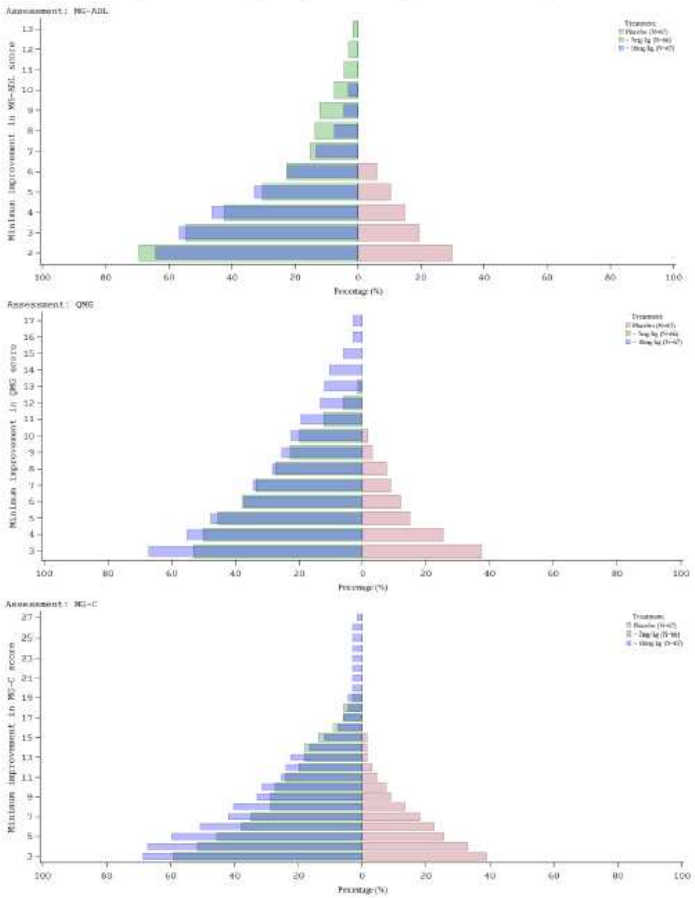
제43일에, 무작위배정 분석군에 근거한 복합 점수 전략 분석에서, 어떠한 로자놀릭시주맙 치료군에서 MG-ADL 반응자 비율 (≈7mg/kg 치료군에서 시험대상자의 68.2% 및 ≈10mg/kg 치료군에서 61.2%)은 위약군 (28.4%)보다 높았고 위약 대비 오즈비에 따르면 로자놀릭시주맙 치료군은 위약군에 비해 반응자가 될 확률이 약 4-6배 더 높다.

Table 8-8: MG-ADL responder (≥2.0 points improvement from Baseline) at Day 43 (Visit 10) (Composite Strategy, Randomized Set)

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

제43일에, 관찰된 데이터를 사용하여, 위약군에 비해 로자놀릭시주맙 치료군에서 더 높은 비율의 시험대상자가 MG-ADL에 대한 반응 기준을 충족하였다. MG-ADL 점수 >6 점 개선은 로자놀릭시주맙 치료군에서만 확인되었다. 반응자 분석 결과는 대부분의 gMG 시험대상자에서 임상적으로 유의미한 개선이 나타났음을 보여준다. MG-ADL과 일치하여, 높은 반응률이 MG-C 및 QMG 점수에서 관찰되었다. 사후 분석 결과는 위약군 대비 로자놀릭시주맙 치료군에서 더 높은 비율의 시험대상자가 MG 증상 PRO에 대한 반응 기준을 충족하였음을 보여준다.

Figure 8-10: Divergent bar plots of improvement in MG-ADL, MG-C, and QMG responders at Day 43 by treatment (Randomized Set)



베이스라인에서 43 일차까지의 MG-C 변화 및 베이스라인에서 43 일차까지의 QMG 변화의 eCDF 곡선은 시험 참여자의 50% 이상이 로자놀릭시주맙을 사용하는 것으로 나타났다. 치료군은 최소 3 점 개선을 보고했다(MG-C 점수의 경우 ≈7mg/kg 군 시험 참여자의 ~55%, QMG 점수의 경우 ≈7mg/kg 군의 시험 참여자의 ~60%, 그리고 각 점수에 대해 ≈10mg/kg 군 시험 참여자의 ~75%). 3 점 개선은 이러한 2 가지 임상 평가 결과에 대해 의미 있는 것으로 정의된다.

MG 증상 PRO 척도(근육 약화 피로, 신체 피로 및 연수 근육 약화)의 eCDF 곡선은 가능한 점수 개선에 대해 위약군의 시험 참여자와 비교하여 최소한 이러한 개선 수준을 보고한 로자놀릭시주맙 치료군의 시험참여자의 일관되게 높은 비율을 보여주었다 (MG0003 CSR Figure 1.2.4). 분포 기반 분석에 의해 뒷받침되는 준거 기반 분석을 통해 임상적으로 유의미한 환자 내 개선을 나타내는 것으로 근육 약화 피로 점수는 16.67점 이상, 신체 피로 및 연수 근육 점수는 20점 이상 감소로 기준을 결정했다. 이러한 결과를 바탕으로, 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg 및 ≈10mg/kg 치료군에서 각각 시험 참여자의 ~47% 및 ~57%가 근육 약화 피로에 대해 임상적으로 유의미한 개선을, ~31% 및 ~48% 가 신체 피로에 대해 임상적으로 유의미한 개선을, ~27%와 ~32%는 연수 근육 약화에 대해 임상적으로 유의미한 개선을 보고했다.

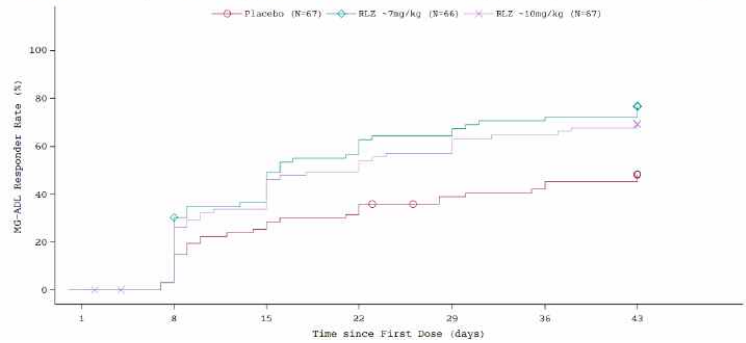
- **반응까지의 시간**

MG-ADL 반응까지 걸리는 시간

첫 번째 MG-ADL 반응까지 걸리는 시간의 중앙값은 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg 군에서 16일, ≈10mg/kg 군에서

22일로 추정되었으며, Kaplan-Meier 플롯이 50%에 도달하지 못했기 때문에 위약군에서는 추정할 수 없었다. MG-ADL 반응에 대한 위험 비율은 ≈7mg/kg 및 ≈10mg/kg 군 각각에 대해 2.114(95% 신뢰 구간[CI]:1.181; 4.234; p-값=0.004) 및 1.772(95%CI:0.989; 3.558; p-값 0.010)로 로자놀릭시주맙이 유리한 것으로 나타났다.

Figure 8-11: Kaplan-Meier plot of time to MG-ADL response (Randomized Set)



• **최소 증상 발현(MSE)**

최소 증상 발현 (MSE)은 MG-ADL 총점 0 또는 1 달성으로 평가하였을 때 얼마나 많은 시험대상자가 gMG 증상이 없어지거나 사실상 없어졌는지 평가할 수 있도록 설계되어 있다. 시험 중 어떠한 시점에 MSE는 위약군 (2 [3.0%])에 비해 로자놀릭시주맙 치료군 (≈7mg/kg 치료군에서 17 [25.8%] 및 ≈10mg/kg 치료군에서 19 [28.4%])에서 더 높은 비율의 시험대상자에 의해 달성되었다.

Table 8-10: Minimal symptom expression at any time during Treatment and Observation Periods (Randomized Set)

Statistic	Placebo N=67	RLZ ≈7mg/kg N=66	RLZ ≈10mg/kg N=67
n	67	66	67
Yes, n (%)	2 (3.0)	17 (25.8)	19 (28.4)

• **MG-QOL15r의 기저치 대비 변화**

MG-QOL15r 점수의 베이스라인으로부터의 더 높은 평균(SD) 감소(개선)가 두 로자놀릭시주맙 치료군 모두에서 43 일차에 관찰되었다. 이 평가에서 낮은 점수는 MG 관련 장애의 심리적 및/또는 사회적 영향 감소로 건강 관련 삶의 질이 향상되었음을 반영한다.

Table 2-7: MG-QOL15r 의 베이스라인으로부터 43 일차까지의 변화(RS)

치료군/ 시점	위약 (N=67)				RLZ ≈7mg/kg (N=66)				RLZ ≈10mg/kg (N=67)			
	n	평균 (SD)	중앙값	min; max	n	평균 (SD)	중앙값	min; max	n	평균 (SD)	중앙값	min; max
베이스라인 (Obs.)	67	15.0 (6.4)	15.0	3;30	66	15.7 (7.7)	16.5	0;30	66	15.5 (6.6)	16.0	1;26
43 일차 (CFB)	65	**-1.3 (4.3)**	-1.0	-12;9	65	**-4.0 (6.1)**	-3.0	-21;12	66	**-5.3 (5.9)**	-4.0	-25;3

• **EQ-5D-5L의 기저치 대비 변화**

기준선에서 EQ-5D-5L VAS의 평균 점수는 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg, ≈10mg/kg 및 위약군에서 각각 57.8, 56.8 및 54.4였다. EQ-5D-5L VAS에서 43일차에 로자놀릭시주맙군(≈7mg/kg: 12.2[19.9]; ≈10mg/kg: 11.4[16.8])에서 위약(6.1[18.2])에 비해 기준선 대비 더 높은 평균(SD) 증가(개선)가 관찰되었다.

• **MGII 점수의 기저치 대비 변화**

위약(-3.4[10.4])에 비해 두 로자놀릭시주맙군(약 7mg/kg: -12.4[16.5]; 10mg/kg: -16.1[12.1])에서 MGII의 기준선보다 더

높은 평균(SD) 감소(개선)가 43일째에 관찰되었다.

• **하위군 분석**

전체적으로, 일차 및 이차 유효성 평가변수의 하위군 분석에서, 연령, 성별, 체중 및 지역에 대해 전체 집단에서 관찰된 결과가 확인되었고, 결과의 내부 일관성에 대한 근거가 제시되었다.

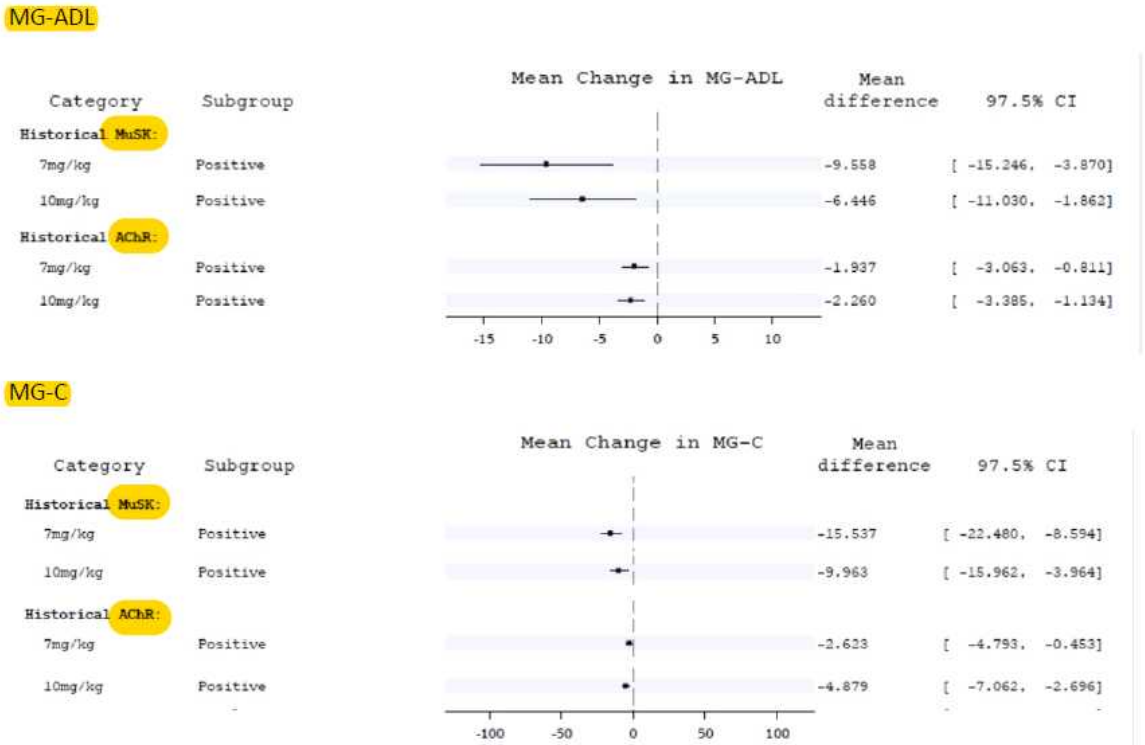
항-AChR+ 및 항-MuSK+

병력에 근거하여 항-AChR+인 시험대상자에서, 하위군 분석에서 관찰된 제43일에 베이스라인 대비 개선은 전체 시험 모집단에서의 결과와 일치하였다. 즉, 제43일에 베이스라인 대비 MG-ADL, MG-C, QMG, MG 증상 PRO: 근육 약화 피로증, 신체적 피로 및 연수근 약화 점수 변화는 위약군에 비해 로자놀릭시주맙 치료군에 유리하였다 (최소 제곱 [LS] 평균 위약 대비 차이는 음의 값이었다).

병력에 근거하여 항-MuSK+인 시험대상자에서, 하위군 분석에서 두 치료군에 대해 관찰된 제43일에 베이스라인 대비 평균 개선은 전체 시험 모집단에 비해 수치상 더 컸으나 이 하위집단은 규모가 작았다 (치료군 당 8명 미만).

항-MuSK+ 시험대상자 하위군에 대한 제43일에 반응자 비율의 사후 분석에서, 로자놀릭시주맙으로 치료받은 12명 모두 MG-ADL 반응자 및 MG-C 반응자인 것으로 확인되었고, 1명을 제외한 모든 시험대상자가 QMG 반응자였다. 비교하면, 위약군의 7명에서 MG-ADL 반응자, MG-C 반응자, QMG 반응자는 각각 1명, 0명 및 2명이었다. 이러한 분석 결과에 근거하여, 로자놀릭시주맙은 항-AChR+ 및 항-MuSK+ 환자 모두에서 효과적이다.

그림 13. MG0003 – MuSK Ab+ 및 AChR Ab+ 시험대상자에서 베이스라인 대비 MG-ADL, MG-C, QMG 및 MG 증상 PRO 근육 약화 피로증 점수 변화의 숲그림(Forest plot) (무작위배정 분석군)



베이스라인에서 MG-ADL 점수에 따른 유효성 (베이스라인에서 MG-ADL 점수 <5 또는 ≥5)

베이스라인에서, 267명 (≈7mg/kg 치료군에 101명, ≈10mg/kg 치료군 6명, 위약군 10명)이 MG-ADL 점수 <5였다. 베이스라인에서 이미 상대적으로 낮은 점수를 보인 시험대상자에 대해 MG-ADL 척도에서 개선의 여지가 더 적기는

하지만, 위약 (+0.3)에 비해 전체 로자놀릭시주맙 치료군 (≈7mg/kg 치료군에서 -1.5 및 ≈10mg/kg 치료군에서 0)에서 베이스라인 대비 보다 큰 폭의 평균 개선이 확인되었다 (표 9).

표 9. MG0003 - 베이스라인에서 MG-ADL 점수에 따른 베이스라인 대비 MG-ADL 평균 변화 (무작위배정 분석군)

통계량	MG-ADL 평균 및 제 43 일에 베이스라인 대비 평균 변화							
	베이스라인 MG-ADL 점수 <5				베이스라인 MG-ADL 점수 ≥5			
	위약 N=10	RLZ ≈7mg/kg N=11	RLZ ≈10mg/kg N=6	RLZ 전체 N=17	위약 N=57	RLZ ≈7mg/kg N=55	RLZ ≈10mg/kg N=61	RLZ 전체 N=116
n	9	10	6	16	55	54	56	110
평균 (SD)	3.9 (3.1)	2.2 (1.8)	3.7 (3.4)	2.8 (2.5)	8.5 (3.3)	5.6 (3.9)	4.9 (3.6)	5.3 (3.7)
평균 CFB (SD)	0.3 (3.0)	-1.5 (1.8)	0.0 (3.6)	-0.9 (2.6)	-0.8 (2.8)	-3.7 (3.8)	-3.6 (3.1)	-3.6 (3.5)

≈=등가 용량; CFB=베이스라인 대비 변화; CSR=임상시험 결과보고서; MG-ADL=중증 근무력증 일상생활수행능력; RLZ=로자놀릭시주맙; SD=표준편차
참고: 베이스라인은 치료 기간에 IMP의 첫 주입 전에 또는 첫 주입과 동일한 날에 (그리고 개별 평가에 대해 시간이 수집된 경우 동일한 시간에) 사용 가능한 최종 값, 또는 그러한 값이 결측된 경우 스크리닝 값으로 정의된다.
참고: MG-ADL 총점은 0 - 24 범위이며, 점수가 높을수록 보다 중증 장애를 나타낸다.
참고: n=3의 경우, SD는 계산하지 않을 것이다. n<3인 경우에만 최소값과 최대값을 제시할 것이다.
데이터 출처: MG0003 CSR 표 7.3.3.2

고령 (≥65세)

또한, MG0003은 임상적 시험에 종종 충분히 포함되지 않는 집단인 (Howard et al, 2017; Howard et al, 2021) ≥65세 시험대상자 (시험에 등록된 모든 대상자의 ≈25%)를 포함시켜 실제 환자 집단을 나타내는 시험대상자 표본을 수집하였다 (Carr et al, 2010; Cutter et al, 2019; Petersson et al, 2021).

일차 평가변수의 하위군 분석에서 전체 로자놀릭시주맙 치료군에서 65세 미만 시험대상자에 비해 65세 이상 시험대상자에 대해 일차 평가변수(제43일에 베이스라인 대비 MG-ADL 변화)에서 현저한 차이는 없었다 (≈7mg/kg:-2.287 [97.5% CI:-5.187; 0.613] vs -2.577 [97.5% CI:-3.960; -1.195]; (≈10mg/kg: -1.853 [97.5% CI:-4.686, 0.979] vs -2.767 [97.5% CI:-4.134, -1.401]). 특히, 고령 집단 (65세 이상)의 시험대상자는 위약 치료 시 악화되었으나 (LS 평균 MG-ADL 점수 0.776), 저연령 집단 (65세 미만)에서는 위약 반응 (개선)이 관찰되었다 (LS 평균 MG-ADL 점수 -0.988) (표 10).

표 10. 연령에 따른 제43일에 베이스라인 대비 MG-ADL 변화(RS)

통계량	<65 세			≥ 65 세		
	위약 N=51	RLZ ≈7mg/kg N=49	RLZ ≈10mg/kg N=51	위약 N=16	RLZ ≈7mg/kg N=17	RLZ ≈10mg/kg N=16
N	47	48	49	15	17	16
LS 평균 (SE)	-0.988 (0.530)	-3.565 (0.524)	-3.755 (0.536)	0.776 (1.130)	-1.511 (1.257)	-1.078 (1.224)
위약 대비 차이 [a]		-2.577	-2.767		-2.287	-1.853
차이에 대한 97.5% CI [b]		-3.960, -1.195	-4.134, -1.401		-5.187, 0.613	-4.686, 0.979

≈=대략적인 용량; AChR=아세틸콜린 수용체; ANCOVA=공분산분석; CI=신뢰구간; COVID-19=코로나바이러스 감염증 2019; LS=최소제곱; MG-ADL=중증 근무력증-일상생활수행능력; MAR=임의 결측, MMRM=반복 측정 혼합 모델; MuSK=근육 특이 키나아제; RLZ=로자놀릭시주맙, RS=무작위배정 분석군; SE=표준오차, TEAE=치료 후 발생한 이상사례

7) 안전성 결과

(1) 노출

연구 약물의 중간 기간은 모든 치료 그룹(모의 주입 포함)에서 36.0일이었습니다. 모든 연구 참여자는 최소 1회 주입을 받았다(모의 주입 제외). 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg 그룹에서 총 52명(81.3%)의 연구 참여자, ≈10mg/kg 그룹에서 48명(69.6%), 위약 그룹에서 56명(83.6%)이 6회 주입을 모두 받았다.

(2) 이상사례

Table 11-1: Overview of TEAEs (Safety Set)

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

전반적으로, TEAE 의 발생률은 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg 군 및 ≈10mg/kg 군에서 비슷했으며(각각 81.3% 및 82.6%) 위약군(67.2%)보다 낮았다(Table 11-1). 이 시험에서 사망은 보고되지 않았다. 중대한 이상사례 발생률은 위약군 및 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg 군 및 ≈10mg/kg 군 사이에서 비슷하였다(각각 9.0%, 7.8% 및 10.1%). 중증 이상사례도 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg 군(4.7%) 또는 위약군(4.5%)에 비해 로자놀릭시주맙≈10mg/kg 군(18.8%)에서 더 빈번하게 보고되었다. 시험자에 의해 IMP 와 관련이 있다고 간주된 이상사례 발생률은 로자놀릭시주맙≈10mg/kg 군 및 로자놀릭시주맙≈7mg/kg 군(각각 56.5% 및 50.0%)에서 비슷했으며 위약군(32.8%)에서는 더 낮았다.

(3) 흔하게 발생하는 이상사례/ 기관계별 이상사례 분석

모든 치료 그룹에서 가장 자주 보고된 이상사례가 있는 SOC는 신경계 장애로 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg, ≈10mg/kg 및 위약 그룹에서 각각 37명(57.8%], 33명(47.8%], 21명(31.3%]의 연구 참여자에게 보고됨)였으며, 그 다음으로 위장 장애(21명(32.8%], 21명(30.4%], 16명(23.9%]에서 보고됨), 일반 장애 및 투여 부위 상태(16명(25.0%], 27명(39.1%], 13명(19.4%]에서 보고됨), 감염 및 기생충(10명(15.6%], 21명(30.4%], 13명(19.4%]에서 보고됨)), 근골격계 및 결합 조직이었다. 장애(15[23.4%], 13[18.8%], 9[13.4%]에서 보고됨).

전반적으로 PT에 의한 가장 흔한 이상사례는 두통, 설사, 발열, 메스꺼움 및 관절통이다.

Table 11-2: Incidence of TEAEs by PT in >2 study participants in any treatment group (Safety Set)

MedDRA (v24.0) SOC PT	Placebo N=67 n (%) [#]	RLZ ≈7mg/kg N=64 n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg N=69 n (%) [#]
Any TEAE	45 (67.2) [191]	52 (81.3) [208]	57 (82.6) [266]
Gastrointestinal disorders	**16 (23.9) [39]**	**21 (32.8) [40]**	**21 (30.4) [39]**
Diarrhoea	9 (13.4) [14]	16 (25.0) [18]	11 (15.9) [18]
Nausea	5 (7.5) [12]	5 (7.8) [7]	8 (11.6) [8]
Vomiting	1 (1.5) [4]	2 (3.1) [4]	4 (5.8) [4]
Abdominal pain upper	2 (3.0) [4]	3 (4.7) [3]	2 (2.9) [2]
General disorders and administration site conditions	**13 (19.4) [24]**	**16 (25.0) [24]**	**27 (39.1) [52]**
Pyrexia	1 (1.5) [1]	8 (12.5) [10]	14 (20.3) [25]
Chest pain	0	2 (3.1) [2]	3 (4.3) [4]
Infections and infestations	**13 (19.4) [16]**	**10 (15.6) [10]**	**21 (30.4) [24]**
Nasopharyngitis	3 (4.5) [4]	1 (1.6) [1]	5 (7.2) [5]
Oral herpes	0	0	3 (4.3) [3]
Urinary tract infection	4 (6.0) [4]	2 (3.1) [2]	2 (2.9) [2]
Injury, poisoning and procedural complications	**5 (7.5) [10]**	**5 (7.8) [5]**	**4 (5.8) [6]**
Fall	3 (4.5) [3]	0	2 (2.9) [4]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**9 (13.4) [13]**	**15 (23.4) [30]**	**13 (18.8) [19]**
Arthralgia	2 (3.0) [2]	4 (6.3) [6]	5 (7.2) [5]
Myalgia	1 (1.5) [1]	2 (3.1) [9]	4 (5.8) [4]
Muscle spasms	1 (1.5) [1]	3 (4.7) [4]	0
Nervous system disorders	**21 (31.3) [52]**	**37 (57.8) [70]**	**33 (47.8) [65]**
Headache	13 (19.4) [31]	29 (45.3) [54]	26 (37.7) [52]
Myasthenia gravis	3 (4.5) [3]	3 (4.7) [3]	3 (4.3) [3]
Somnolence	3 (4.5) [8]	1 (1.6) [1]	0
Renal and urinary disorders	**2 (3.0) [2]**	**1 (1.6) [2]**	**4 (5.8) [6]**
Renal impairment	0	0	3 (4.3) [3]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**4 (6.0) [6]**	**4 (6.3) [6]**	**7 (10.1) [7]**
Oropharyngeal pain	1 (1.5) [1]	0	3 (4.3) [3]
Skin and subcutaneous tissue disorders	**4 (6.0) [4]**	**6 (9.4) [6]**	**11 (15.9) [12]**
Rash	0	3 (4.7) [3]	3 (4.3) [3]
Vascular disorders	**1 (1.5) [1]**	**7 (10.9) [7]**	**6 (8.7) [8]**
Hypertension	0	5 (7.8) [5]	0

(4) 이상사례의 중증도

모든 치료 그룹에서 대부분의 이상사례는 경미하거나 중간 강도였습니다. 심각한 이상사례는 로자놀릭시주맙 ≈10mg/kg 그룹(13명[18.8%]의 연구 참여자)에서 ≈7mg/kg(3명[4.7%]) 및 위약(3명[4.5%]) 그룹보다 더 많이 보고되었습니다.

- 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg 그룹에서 구토, 관절통, 두통 및 중증 근무력증의 심각한 이상사례가 각각 1명의 연구

참여자에게 보고되었습니다.

- 로자놀릭시주맙 ≈10mg/kg 그룹에서 두통의 중증 이상사례는 연구 참여자 6명에게 보고되었고, 설사와 중증 근무력증은 연구 참여자 2명에게 각각 보고되었고, 림프구 감소증, 전이성 편평세포암, 장치 탈구, 신결석증, 급성 호흡 부전, 심부정맥혈전증은 연구 참여자 1명에게 각각 보고되었습니다.
- 위약 그룹에서 근육 약화, 중증 근무력증, 중증 근무력증 위기의 중증 이상사례는 연구 참여자 1명에게 각각 보고되었습니다.

(5) 임상시험약과의 연관성

모든 치료군에서, 연구자가 시험약와 관련이 있다고 생각하는 가장 빈번하게 보고된 이상사례가 있는 SOC는 신경계 장애였으며, 그 다음으로 위장 장애, 전신 장애 및 투여 부위 상태, 감염 및 기생충이었습니다.

두통은 모든 군에서 연구자가 시험약와 관련이 있다고 생각하는 가장 흔하게 보고된 이상사례였으며, 위약군(12명[17.9%])보다 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg 및 ≈10mg/kg군(21명[32.8%] 및 22명[31.9%] 연구 참여자)에서 더 많은 연구 참여자에게 보고되었습니다. 발열과 관련된 이상사례도 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg 및 ≈10mg/kg 군(5명[7.8%] 및 9명[13.0%])에서 더 많은 연구 참여자에게 보고되었습니다. 위약군의 연구 참여자 중 발열과 관련된 이상사례는 없었습니다. 관련 설사는 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg 군에서 12명(18.8%), ≈10mg/kg 군에서 7명(10.1%), 위약군에서 6명(9.0%)에서 보고되었다. 구강 헤르페스는 ≈10mg/kg 군에서만 보고되었습니다(연구 참여자 3명[4.3%]).

Table 11-3: Incidence of TEAEs considered related to IMP by the Investigator by PT in >2 study participants in any treatment group (Safety Set)

MedDRA (v24.0) SOC PT	Placebo N=67 n (%) [#]	RLZ ≈7mg/kg N=64 n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg N=69 n (%) [#]
Any related TEAE	22 (32.8) [94]	32 (50.0) [90]	39 (56.5) [139]
Gastrointestinal disorders	**9 (13.4) [30]**	**16 (25.0) [26]**	**17 (24.6) [27]**
Diarrhoea	6 (9.0) [11]	12 (18.8) [14]	7 (10.1) [12]
Nausea	4 (6.0) [11]	3 (4.7) [4]	7 (10.1) [7]
Vomiting	1 (1.5) [4]	2 (3.1) [3]	3 (4.3) [3]
General disorders and administration site conditions	**4 (6.0) [12]**	**9 (14.1) [10]**	**17 (24.6) [32]**
Pyrexia	0	5 (7.8) [6]	9 (13.0) [15]
Infections and infestations	**0**	**3 (4.7) [3]**	**5 (7.2) [6]**
Oral herpes	0	0	3 (4.3) [3]
Nervous system disorders	**14 (20.9) [35]**	**22 (34.4) [37]**	**25 (36.2) [49]**
Headache	12 (17.9) [22]	21 (32.8) [35]	22 (31.9) [45]
Somnolence	3 (4.5) [8]	0	0

(6) 사망 및 중대한 이상사례

사망은 보고되지 않았다.

중대한 이상사례는 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg군 5명[7.8%], ≈10mg/kg군 7명[10.1%], 위약군 6명[9.0%]으로 비슷한 수의 연구 참여자에게서 보고되었다.

Table 11-4: Incidence of serious TEAEs (Safety Set)

MedDRA (v24.0) SOC PT	Placebo N=67 n (%) [#]	RLZ ≈7mg/kg N=64 n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg N=69 n (%) [#]
Any serious TEAE	6 (9.0) [6]	5 (7.8) [7]	7 (10.1) [8]
Gastrointestinal disorders	**0**	**2 (3.1) [2]**	**0**
Gastritis	0	1 (1.6) [1]	0
Vomiting	0	1 (1.6) [1]	0
General disorders and administration site conditions	**0**	**0**	**1 (1.4) [1]**
Chest pain	0	0	1 (1.4) [1]
Infections and infestations	**1 (1.5) [1]**	**0**	**0**
COVID-19 pneumonia	1 (1.5) [1]	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	**1 (1.5) [1]**	**0**	**0**
Thoracic vertebral fracture	1 (1.5) [1]	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**1 (1.5) [1]**	**1 (1.6) [2]**	**0**
Arthralgia	0	1 (1.6) [2]	0
Muscular weakness	1 (1.5) [1]	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**0**	**0**	**1 (1.4) [1]**
Metastatic squamous cell carcinoma	0	0	1 (1.4) [1]
Nervous system disorders	**3 (4.5) [3]**	**2 (3.1) [2]**	**3 (4.3) [3]**
Headache	0	0	1 (1.4) [1]
Myasthenia gravis	1 (1.5) [1]	1 (1.6) [1]	2 (2.9) [2]
Myasthenia gravis crisis	2 (3.0) [2]	0	0
Seizure	0	1 (1.6) [1]	0
Product issues	**0**	**0**	**1 (1.4) [1]**
Device dislocation	0	0	1 (1.4) [1]
Renal and urinary disorders	**0**	**0**	**1 (1.4) [1]**
Nephrolithiasis	0	0	1 (1.4) [1]
Reproductive system and breast disorders	**0**	**1 (1.6) [1]**	**0**
Cervical dysplasia	0	1 (1.6) [1]	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**0**	**0**	**1 (1.4) [1]**
Acute respiratory failure	0	0	1 (1.4) [1]

연구자가 임상시험용의약품와 관련이 있다고 생각하는 중대한 이상사례는 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg군 3명[4.7%], ≈10mg/kg군 2명[2.9%], 위약군 1명[1.5%] 그룹의 비슷한 수의 연구 참여자에게 보고되었다.

- 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg군의 한 연구 참여자는 중등도 관절통(보고된 용어: 관절 통증)의 중대한 이상사례를 경험했다.
- 로자놀릭시주맙 ≈10mg/kg군의 1명은 로자놀릭시주맙의 세 번째 주입 후 2일째에 중등도 강도의 흉통이라는 중대한 이상사례를 경험했다.
- 로자놀릭시주맙 ≈10mg/kg군의 1명은 중증의 강도의 두통이라는 중대한 이상사례를 경험했다.
- 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg군의 1명은 중증의 구토라는 중대한 이상사례를 경험했다.

• 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg군의 1명은 경미한 강도의 위염이라는 중대한 이상사례를 경험했다.

(7) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

임상시험용의약품의 영구 중단으로 이어지는 치료 관련 이상사례는 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg군에서 2명(3.1%), ≈10mg/kg군에서 4명(5.8%), 위약군에서 2명(3.0%)에서 보고되었다.

- 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg군에서 임상시험용의약품의 영구 중단으로 이어진 관절통과 두통의 이상사례는 각각 1명의 연구 참여자에게 보고되었다.
- 로자놀릭시주맙 ≈10mg/kg군에서 임상시험용의약품의 영구 중단으로 이어진 설사, 상복부 통증, 구토, 구강 헤르페스, 전이성 편평세포암, 가려움증, 심부정맥혈전증의 이상사례는 각각 1명의 연구 참여자에게 보고되었다. 전이성 편평세포암, 구강 헤르페스, 심부정맥혈전증의 사건은 동일한 연구 참여자에게 임상시험용의약품의 중단으로 이어졌다.
- 위약군에서 임상시험용의약품의 영구 중단으로 이어진 중증 근무력증과 중증 근무력증 위기의 이상사례는 각각 1명의 연구 참여자에게 보고되었다.

(8) 특별 관심대상 이상사례

• 간손상 관련하여 Hy's law사례는 보고되지 않았다.

(9) 특별모니터링 이상사례

• 특별 모니터링 이상사례 : 위약군에서는 보고되지 않았다.
  - 중증 두통: ≈7mg/kg군에서 1명(1.6%)와 ≈10mg/kg 그룹에서 6명(8.7%)
  - 중증 설사: ≈10mg/kg군에서 2명(2.9%)
  - 중증 구토: ≈10mg/kg군에서 1명(1.6%)
• 관심 이상사례
  - 두통

로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg군의 1명(1.6%)과 ≈10mg/kg 군의 6명(8.7%)은 중증의 사건을 경험한 반면, 위약 그룹에서는 중증의 사건이 보고되지 않았다. ≈10mg/kg군의 1명(1.4%)은 중증의 두통이었으며 이는 중대한 이상사례였다. ≈7mg/kg군의 연구 참여자 1명(1.6%)은 연구를 중단하게 된 두통의 중대한 이상사례를 경험했다. 심각한 두통의 이상사례는 대부분 일반 의약품(예: 파라세타몰 또는 이부프로펜)을 사용하여 관리했으며, 지속 기간은 2~4일이었고, 모든 연구 참여자는 후유증 없이 완전히 회복되었다.

Table 11-5: Incidence of TEAEs by PT with HLGT headache by maximum intensity (Safety Set)

Preferred term Intensity	Placebo N=67 n (%)	RLZ ≈7mg/kg N=64 n (%)	RLZ ≈10mg/kg N=69 n (%)
Headache, any	**13 (19.4)**	**29 (45.3)**	**26 (37.7)**
Mild	10 (14.9)	17 (26.6)	9 (13.0)
Moderate	3 (4.5)	11 (17.2)	11 (15.9)
Severe	0	1 (1.6)	6 (8.7)
Migraine, any	**0**	**2 (3.1)**	**2 (2.9)**
Mild	0	1 (1.6)	1 (1.4)
Moderate	0	1 (1.6)	1 (1.4)
Severe	0	0	0

- 위장 장애

언급된 기준을 충족하는 치료로 인한 이상사례는 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg군 20명[31.3%]) 및 ≈10mg/kg군 19명[27.5%])에서 위약군 13명[19.4%]보다 더 많은 연구 참여자에게 보고되었다.

- 설사: 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg군에서 16명[25.0%], ≈10mg/kg군에서 11명[15.9%], 위약군에서 9명[13.4%]
- 메스꺼움: 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg군에서 5명[7.8%], ≈10mg/kg군에서 8명[11.6%], 위약군에서 5명[7.5%]
- 구토: 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg군에서 2명[3.1%], ≈10mg/kg군에서 4명[5.8%], 위약군에서 1명[1.5%]

- 과민 반응

보고된 가장 흔한 사건은 발진으로, 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg군과 ≈10mg/kg군에서 각각 3명(4.7%)과 3명(4.3%)의 연구 참여자가 경험했다.

모든 사건은 경미했지만, 2명의 연구 참여자(각 로자놀릭시주맙 치료 그룹에서 1명)에서 중등증의 발진이 2건 발생했다. 중증이거나 중대한 이상사례는 없었다.

Table 11-6: Incidence of TEAEs by PT related to potential hypersensitivity reactions (Safety Set)

	Placebo N=67 n (%)[#]	RLZ ≈7mg/kg N=64 n (%)[#]	RLZ ≈10mg/kg N=69 n (%)[#]
Any potential hypersensitivity reaction	**1 (1.5) [1]**	**7 (10.9) [8]**	**4 (5.8) [4]**
Rash	0	3 (4.7) [3]	3 (4.3) [3]
Rash erythematous	0	0	1 (1.4) [1]
Injection site rash	0	2 (3.1) [2]	0
Swollen tongue	0	1 (1.6) [2]	0
Eczema	0	1 (1.6) [1]	0
Injection site urticaria	1 (1.5) [1]	0	0

- 감염

감염 및 기생충 SOC에서 PT로 코딩된 치료로 인한 이상사례는 로자놀릭시주맙 ≈10mg/kg군(21명[30.4%])에서 ≈7mg/kg군(10명[15.6%]) 및 위약군(13명[19.4%])보다 더 많은 연구 참여자에게 보고되었다.

(10) 임상실험실적 평가

전반적으로, 임상 화학 파라미터의 평균 값은 시간의 경과에 따라 계속 안정적이었다. 시간의 경과에 따른 평균 C-반응성 단백질(CRP) 수준의 베이스라인 대비 약간의 증가는 위약군에 비해 로자놀릭시주맙 치료군(특히 ≈10mg/kg)에서 관찰되었으나 이러한 변동은 임상적으로 관련이 없다고 간주되었다. 위약군에 비해 두 로자놀릭시주맙군에서 정상에서 낮음으로 단백질 수준의 변화 빈도가 높은 것과 CRP가 정상에서 높음으로 변화 비율이 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg군(10명[15.6%]) 및 위약군(9명[13.4%])에 비해 로자놀릭시주맙 ≈10mg/kg군(28명[40.6%])에서 더 높은 것 외에는 유의한 임상적 화학 실험실 자료 변화는 없었다.

Table 11-8: Clinical chemistry laboratory data shifts from Baseline to postbaseline (Safety Set)

Variable	Shift from Baseline Category	Placebo N=67 n (%)	RLZ ≈7mg/kg N=64 n (%)	RLZ ≈10mg/kg N=69 n (%)
Urea nitrogen (mmol/L)	Normal to high	13 (19.4)	13 (20.3)	7 (10.1)
	Normal to low	8 (11.9)	5 (7.8)	11 (15.9)
Creatinine (µmol/L)	Normal to high	1 (1.5)	2 (3.1)	3 (4.3)
	Normal to low	7 (10.4)	6 (9.4)	8 (11.6)
Lactate dehydrogenase (U/L)	Normal to high	8 (11.9)	12 (18.8)	12 (17.4)
	Normal to low	7 (10.4)	6 (9.4)	5 (7.2)
Aspartate aminotransferase (U/L)	Normal to high	2 (3.0)	5 (7.8)	6 (8.7)
	Normal to low	0	0	0
Alanine aminotransferase (U/L)	Normal to high	0	1 (1.6)	8 (11.6)
	Normal to low	0	0	0
Alkaline phosphatase (U/L)	Normal to high	1 (1.5)	0	1 (1.4)
	Normal to low	5 (7.5)	1 (1.6)	4 (5.8)
Bilirubin (µmol/L)	Normal to high	7 (10.4)	2 (3.1)	4 (5.8)
	Normal to low	0	0	0
Direct bilirubin (µmol/L)	Normal to high	6 (9.0)	0	1 (1.4)
	Normal to low	0	0	0
C-reactive protein high sensitivity (mg/L)	Normal to high	9 (13.4)	10 (15.6)	28 (40.6)
	Normal to low	0	0	0
Albumin (g/L)	Normal to high	3 (4.5)	0	1 (1.4)
	Normal to low	2 (3.0)	3 (4.7)	2 (2.9)

- 간기능 검사 수치 상승

3명의 참가자가 치료 기간 동안 LFT 증가를 보였다. 1명은 AST >3xULN 및 ALP >1.5xULN(간 섬유화 및 비알코올성 지방간 질환의 TEAE도 보고), 1명은 총 빌리루빈(TBL) >2xULN(혈액 빌리루빈 증가의 TEAE도 보고) 및 1명은 TBL >1.5xULN.

- 알부민 및 총 단백질

두 로자놀릭시주맙 치료군 모두에서 모든 시점에 평균 알부민 수준의 약간의 감소가 관찰되었다. 그러나 감소는 임상적으로 유의하지 않았다. 알부민 수준의 베이스라인 대비 최대 평균 변화는 위약군의 경우 Day 36에서 -1.1g/L에 비해 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg군 및 ≈10mg/kg군에서 각각 -2.6g/L(Day 36) 및 -2.4g/L(Day 36 및 Day 43)였다.
시간의 경과에 따른 평균 총 단백질의 베이스라인 대비 감소는 위약군에 비해 로자놀릭시주맙군에서 관찰되었다. 이는 로자놀릭시주맙의 작용 기전에 기초하여 예상되었고 IgG 수준 감소로 유도되었다. 위약군(14 명[20.9%])에 비해 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg 군 및 ≈10mg/kg 군(각각 44 명[68.8%] 및 49 명[71.0%])에서 정상 대비 낮은 값으로 단백질 수준 변동 빈도가 더 높았다.

- 소변검사

전반적으로 소변 검사 수치는 시간의 경과에 따라 계속 안정적이었다.

(11) 활력징후, 신체검사 소견

전반적으로 평균 활력 징후(SBP 및 DBP, 맥박수, 호흡수 및 체온) 측정치는 시간의 경과에 따라 계속 안정적이었다. 12-리드 ECG 해석에서 베이스라인 대비 임상적으로 유의한 베이스라인 후 이상치로의 변동은 없었다.

8) 면역원성 결과

<항약물항체>

로자놀릭시주맙 치료군에 따른 개별 및 통합 ADA 참여자 분류의 요약은 표 10-1에 나와 있습니다. 99일차(EOS 방문)까지 두 로자놀릭시주맙 치료군에서 48명(37.2%)의 연구 참여자가 로자놀릭시주맙에 대한 치료 유도(TI) ADA가 나타났습니다. 20.2%(26/129)의 연구 참여자가 중화하는 ADA가 나타났습니다.

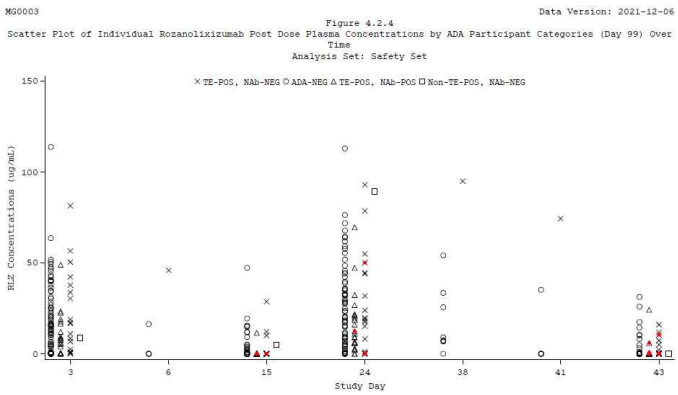
Table 10-1: ADA classification up to Day 99 (Safety Set)

ADA classification	RLZ ≈7mg/kg N=64 n/Nsub (%)	RLZ ≈10mg/kg N=69 n/Nsub (%)	RLZ total N=133 n/Nsub (%)
Individual study participant category			
ADA-NEG [a]	35/61 (57.4)	45/68 (66.2)	80/129 (62.0)
Inconclusive [b]	0/61	0/68	0/129
TI-POS [c]	26/61 (42.6)	22/68 (32.4)	48/129 (37.2)
TB-POS [d]	0/61	0/68	0/129
TR-POS [e]	0/61	1/68 (1.5)	1/129 (0.8)
TU-POS [f]	0/61	0/68	0/129
Combined study participant category			
TE-POS [g]	26/62 (42.6)	22/68 (32.4)	48/129 (37.2)
Non-TE-POS [h]	0/61	1/68 (1.5)	1/129 (0.8)
TE-POS, NAb-POS [i]	18/61 (29.5)	8/68 (11.8)	26/129 (20.2)
TE-POS, NAb-NEG [j]	8/61 (13.1)	14/68 (20.6)	22/129 (17.1)
Non-TE-POS, NAb-POS [k]	0/61	0/68	0/129
Non-TE-POS, NAb-NEG [l]	0/61	1/68 (1.5)	1/129 (0.8)

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

• ADA에 따른 약동학

TE-ADA 양성인 연구 참여자의 혈장 농도는 ADA 음성인 연구 참여자의 혈장 농도와 유사했다.



• ADA에 따른 약력학 및 유효성

ADA 범주에 따른 총 IgG의 기준선 대비 평균 최대 백분율 변화에는 약간의 차이가 있는 것으로 보인다. 그러나 ADA 양성 연구 참여자의 개별 IgG 시간 프로필은 ADA가 감지된 시점 또는 그 이후에 IgG에 대한 감소 또는 반등 효과의 증거를 보여주지 않았다.

Table 10-2: Maximum percent change from Baseline of total IgG and mean change from Baseline of MG-ADL by ADA participant categories (Safety Set)

	Total IgG Mean maximum % change from Baseline						MG-ADL Mean change from Baseline					
	Up to Day 43						At Day 43					
ADA Participant Category	N	RLZ ≈7mg/kg	N	RLZ ≈10mg/kg	N	RLZ total	N	RLZ ≈7mg/kg	N	RLZ ≈10mg/kg	N	RLZ total
ADA-NEG [a]	40	-72.74	47	-78.61	87	-75.91	40	-3.68	47	-3.11	87	-3.37
Inconclusive [b]	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
TE-POS, NAb-POS [c]	10	-63.94	3	-74.06	13	-66.27	10	-2.90	3	-4.33	13	-3.23
TE-POS, NAb-NEG [d]	10	-77.90	13	-78.30	23	-78.12	10	-2.80	13	-3.46	23	-3.17
Non-TE-POS, NAb-POS [e]	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
Non-TE-POS, NAb-NEG [f]	0	-	1	-92.03	1	-92.03	0	-	1	-4.00	1	-4.00

• ADA에 따른 안전성

TE-ADA 양성 연구 참가자의 경우 로자놀릭시주맙의 안전성 프로필에서 추세가 관찰되지 않았다. ADA를 나타내지 않은 참가자와 비교했다.

Table 10-3: Overview of TEAEs by ADA participant category up to Day 99 (Safety Set)

ADA study participant category TEAE category	RLZ ≈7mg/kg n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg n (%) [#]	RLZ total n (%) [#]
ADA-NEG			
Number of study participants	35	45	80
Any TEAEs	27 (77.1) [93]	39 (86.7) [181]	66 (82.5) [274]
Serious TEAEs	1 (2.9) [2]	3 (6.7) [3]	4 (5.0) [5]
Participant discontinuation from study due to TEAEs	1 (2.9) [1]	4 (8.9) [5]	5 (6.3) [6]
Permanent discontinuation of IMP due to TEAEs	1 (2.9) [1]	4 (8.9) [7]	5 (6.3) [8]
Severe TEAEs[a]	1 (2.9) [1]	9 (20.0) [11]	10 (12.5) [12]
TE-POS			
Number of study participants	26	22	48
Any TEAEs	22 (84.6) [107]	16 (72.7) [74]	38 (79.2) [181]
Serious TEAEs	4 (15.4) [5]	3 (13.6) [4]	7 (14.6) [9]
Participant discontinuation from study due to TEAEs	0	1 (4.5) [1]	1 (2.1) [1]
Permanent withdrawal of IMP due to TEAEs	0	0	0
Severe TEAEs[a]	1 (3.8) [2]	3 (13.6) [4]	4 (8.3) [6]

<기타 면역 관련 결과>

• 혈청 면역글로불린(IgA, IgE 및 IgM) 농도

로자놀릭시주맙 치료군에서 시간이 지남에 따라 혈청 IgA, IgE 및 IgM 수치에 대한 치료 효과는 없었다.

• 혈청 및 혈장 보체 농도

시간이 지남에 따라 혈청(C3 및 C4) 및 혈장(C3a 및 C5a) 보체 농도에 명백한 변화는 없었다.

• 혈청 사이토카인

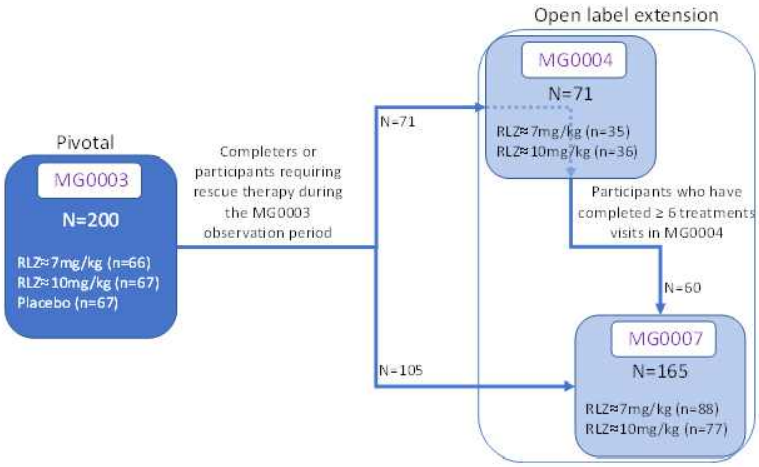
임상적으로 의미 있는 추세는 관찰되지 않았다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 제3상 위약 대조 시험에서 수행된 유효성 평가는 제2a상 시험(MG0002) 및 2개의 OLE 시험인 MG0007 및 MG0004의 데이터에 의해 추가로 뒷받침된다.

MG0003에 포함된 200명의 시험 참여자 중 총 165명의 시험 참여자가 MG0007에 등록되었다. 그 중 105명의 적격

참여자가 MG0007에 바로 등록하였고 무작위로 배정되어 로자놀릭시주맙(≈7mg/kg 또는 ≈10mg/kg)으로 초기 고정 6주 치료를 받았다. 또한, MG0004 치료 기간에 최소 6회 예정된 치료 방문을 완료한 MG0004의 적격 시험 참여자 60명이 MG0007의 관찰 기간에 바로 등록했다.



6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

[MG0007]

1) 임상시험 설계

(1) 시험명

전신 중증 근육무력증이 있는 시험 참여자에서 로자놀릭시주맙을 평가하기 위한 공개 연장 시험

(2) 시험방법

MG0007은 gMG가 있는 시험대상자에서 추가적인 로자놀릭시주맙 치료 주기의 안전성과 내약성을 평가하는 것을 일차 목적으로 하는 MG0003 및 MG0004에 대한 진행중인 무작위배정, 3상 OLE 시험이다. 이차 목적은 후속 치료 주기에 대한 유효성 반응 및 주기 사이의 간격을 포함하여 임상적 유효성 평가를 포함한다.

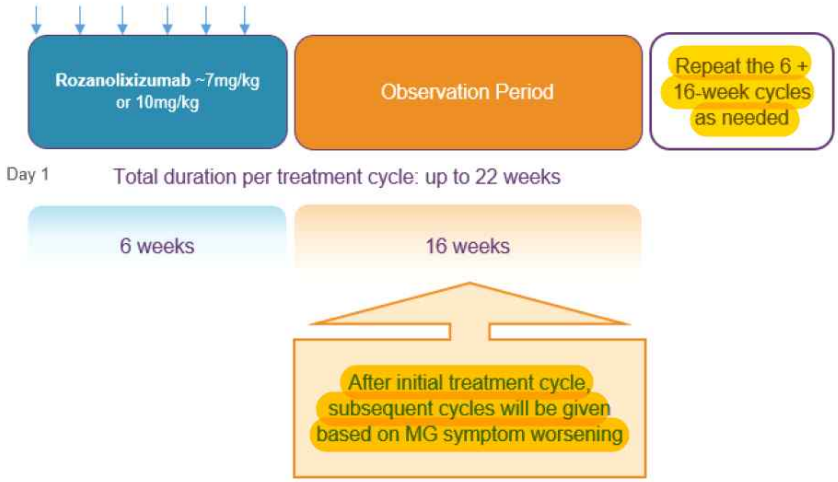
MG0007은 로자놀릭시주맙 주 1회 주입을 최대 6번 투여하는 치료 기간(첫 주입일부터 시작하여 최종 주입 후 1주까지의 기간으로 정의됨), 최종 주입 후 1주 후 시작되는 16주 관찰 기간과 무기한의 비치료 기간으로 구성된다 (그림 8). 관찰 기간과 비치료 기간 동안, 시험대상자는 정기적으로 4주 간격으로 증상 악화에 대해 평가를 수행한다. 이러한 기간 동안 시험자 판단에 따라, 시험대상자는 증상 악화 (예: MG-ADL 척도의 2.0점 증가 또는 QMG 척도의 3.0점 증가)에 근거하여 로자놀릭시주맙에 의한 또 다른 6주 치료 기간을 시작하기에 적합하다. IgG 농도가 다시 ≥ 2g/L이 된 경우를 제외하고 치료 기간 사이의 간격은 4주로 유지된다. IgG 농도가 다시 ≥2g/L이 된 경우에는 추가 치료 주기를 보다 빠르게 시작할 수 있다. (≈7mg/kg 또는 ≈10mg/kg으로) 용량 조절은 각 치료 기간 시작 시 허용된다. 체중 기반 용량 조절은 시험 기간 동안 최대 6개월마다로 제한되었다.

MG0004 치료 기간에서 최소 6회 예정된 방문을 완료한 MG0004에서 적합한 시험대상자 (Section 1.2.3.2)는 MG0007의 초기 치료 주기 (initial treatment cycle)에 대한 관찰 주기 (observational cycle)에 바로 등록될 수 있었다 (그림 9). 시험대상자에게 MG0007의 시작 용량으로서 MG0004의 마지막 투여용량이 투여되었으며 이어지는 치료 주기에서 용량 조절이 가능하였다.

제출서류 데이터베이스 자료마감일은 2022년 7월 8일이었다. 자료마감일을 기준으로 완료된 모든 방문은 데이터베

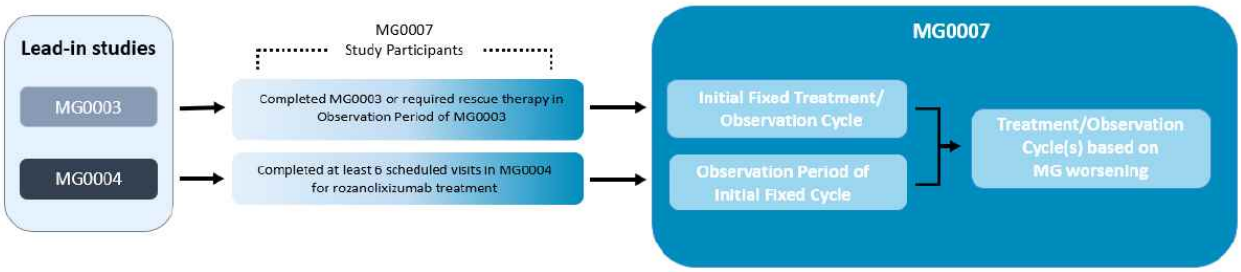
이스에 포함되었고 분석을 위해 고려되었다.

그림 **8.** MG0007 시험 흐름도



MG=중증 근무력증

그림 **9.** MG0007 entry 흐름도



MG=중증 근무력증

2) 등록된 환자군 정보

(1) 시험대상군 및 대상자 수

총 165명이 MG0007에 등록되었고, 그 중 105명은 MG0003에서 등록되었고 60명은 MG0004에서 등록되었다. 그 중, 88명은 제1주기에서 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg 치료군에 배정되었고(52명은 MG0003, 36명은 MG0004에서 등록됨), 77명은 로자놀릭시주맙 ≈10mg/kg 치료군에 배정되었다(53명은 MG0003, 24명은 MG0004에서 등록됨). 전체적으로, 157명이 로자놀릭시주맙을 투여받았다. 첫 번째 주기에서, 79명이 ≈7mg/kg을 투여받았고 78명은 ≈10mg/kg을 투여받았다.

3) 안전성 결과

1) 노출

157명 중 105명(66.9%)은 MG0003에서 넘어왔으며 이 중 35명은 MG0003에서 위약군이어서 이 시험에서 처음 시험약을 투여받았다. 52명(33.1%)은 MG0004에서 왔다.

치료 주기의 중간값(범위)은 6.0회(1~17회)였고, 참여자 연도당 치료 주기 수는 3.59회였다. 연구의 중간 기간은

24.20개월이었다(표 8-1). 총 125명의 연구 참여자가 1년 이상 연구에 참여했고 80명의 연구 참여자가 2년 이상 연구에 참여했다.

Table 8-1: Summary of study cycles and study time for the entire study (Safety Set)

	RLZ ≈7mg/kg N=80	RLZ ≈10mg/kg N=77	RLZ Total N=157
Total number of study cycles	502	460	962
Mean (SD)	6.3 (4.5)	6.0 (4.3)	6.1 (4.4)
Median	6.0	5.0	6.0
Min, max	1, 17	1, 15	1, 17
Number of cycles per participant year	3.55	3.63	3.59
Time in study (months)	1720.1	1543.0	3263.1
Mean (SD)	21.50 (9.00)	20.04 (9.62)	20.78 (9.31)
Median	24.92	23.67	24.20
Min, max	1.7, 34.6	0.1, 33.6	0.1, 34.6
Time in study, n (%)			
<3 months	3 (3.8)	7 (9.1)	10 (6.4)
≥3 to <6 months	3 (3.8)	5 (6.5)	8 (5.1)
≥6 to <9 months	7 (8.8)	3 (3.9)	10 (6.4)
≥9 to <12 months	3 (3.8)	1 (1.3)	4 (2.5)
≥12 to <18 months	7 (8.8)	7 (9.1)	14 (8.9)
≥18 to <24 months	13 (16.3)	18 (23.4)	31 (19.7)
≥24 to <30 months	35 (43.8)	30 (39.0)	65 (41.4)
≥30 months	9 (11.3)	6 (7.8)	15 (9.6)

≈=equivalent dose; max=maximum; min=minimum; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation
Source: Table 5.1.2

- 이상사례 개요

Table 8-2: Overview of TEAEs by most recent dose for the entire study (Safety Set)

Category	RLZ ≈7mg/kg N=102 n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg N=102 n (%) [#]	RLZ Total N=157 n (%) [#]
Any TEAEs	80 (78.4) [675]	96 (94.1) [1139]	142 (90.4) [1814]
Serious TEAEs	16 (15.7) [25]	31 (30.4) [54]	45 (28.7) [79]
Study participant discontinuation from study due to TEAEs	9 (8.8) [12]	17 (16.7) [18]	26 (16.6) [30]
Permanent discontinuation of IMP due to TEAEs	10 (9.8) [13]	17 (16.7) [18]	27 (17.2) [31]
Temporary discontinuation of IMP due to TEAEs	19 (18.6) [46]	24 (23.5) [55]	39 (24.8) [101]
TEAEs requiring dose change	0	4 (3.9) [5]	4 (2.5) [5]
Treatment-related TEAEs [a]	43 (42.2) [247]	63 (61.8) [456]	88 (56.1) [703]
Severe TEAEs [b]	15 (14.7) [29]	34 (33.3) [67]	47 (29.9) [96]
Deaths (TEAEs leading to death)	1 (1.0) [1]	3 (2.9) [3]	4 (2.5) [4]

142명(90.4%)의 연구 참여자에게 1,814건의 이상사례가 보고되었다. 이상사례, 약물이상반응, 연구중단으로 이어진 이상사례, 중대한 이상사례 등은 로자놀릭시주맙 ≈10mg/kg 그룹에서 ≈7mg/kg 그룹보다 발생률이 더 높았다. 총 6건의 사망이 모고되었으며 이상사례로 인한 사망이 3건이었다.

전반적으로, 주기별로 보고된 범주에서 이상사례의 발생률이 증가하지 않았다.

- 흔하게 발생한 이상사례

두 치료 그룹 모두에서 가장 자주 보고된 이상사례는 두통이었다(7mg/kg군 36명(35.3%), 10mg/kg군 46명(45.1%)). ≈10mg/kg 그룹과 ≈7mg/kg 그룹에서 발생률 차이가 가장 큰 이상사례는 두통(9.8%), 중증 근무력증(9.8%), COVID-19(9.8%), 혈액 IgG 감소(8.8%), 메스꺼움(8.8%), 발열(8.8%), 설사(7.9%)였다.

Table 8-4: Incidence of TEAEs by PT in ≥10% of study participants in any treatment group by most recent dose for the entire study (Safety Set)

MedDRA (v24.0) SOC PT	RLZ ≈7mg/kg N=102 n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg N=102 n (%) [#]	RLZ Total N=157 n (%) [#]
Any TEAE	80 (78.4) [675]	96 (94.1) [1139]	142 (90.4) [1814]
Gastrointestinal disorders	**30 (29.4) [97]**	**47 (46.1) [152]**	**65 (41.4) [249]**
Diarrhoea	20 (19.6) [49]	28 (27.5) [55]	44 (28.0) [104]
Nausea	9 (8.8) [17]	18 (17.6) [26]	24 (15.3) [43]
Abdominal pain	10 (9.8) [11]	7 (6.9) [11]	17 (10.8) [22]
General disorders and administration site conditions	**31 (30.4) [75]**	**43 (42.2) [105]**	**62 (39.5) [180]**
Pyrexia	10 (9.8) [21]	19 (18.6) [34]	26 (16.6) [55]
Infections and infestations	**47 (46.1) [108]**	**59 (57.8) [160]**	**90 (57.3) [268]**
COVID-19	15 (14.7) [16]	25 (24.5) [28]	39 (24.8) [44]
Nasopharyngitis	10 (9.8) [16]	11 (10.8) [14]	20 (12.7) [30]
Upper respiratory tract infection	7 (6.9) [13]	11 (10.8) [22]	17 (10.8) [35]
Investigations	**18 (17.6) [65]**	**39 (38.2) [131]**	**56 (35.7) [196]**
Blood immunoglobulin G decreased	6 (5.9) [13]	15 (14.7) [27]	21 (13.4) [40]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**23 (22.5) [42]**	**31 (30.4) [65]**	**49 (31.2) [107]**
Arthralgia	5 (4.9) [6]	12 (11.8) [13]	16 (10.2) [19]
Nervous system disorders	**42 (41.2) [128]**	**62 (60.8) [282]**	**89 (56.7) [410]**
Headache	36 (35.3) [99]	46 (45.1) [218]	68 (43.3) [317]
Myasthenia gravis	6 (5.9) [10]	16 (15.7) [23]	20 (12.7) [33]

- 연관성이 있는 이상사례

두통은 두 그룹에서 가장 자주 보고된 관련 이상사례였다. 이 PT는 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg군에서 23명(22.5%)의 연구 참여자와 ≈10mg/kg군에서 35명(34.3%)에게 보고되었다. 또한, 최소 1개 치료 군에서 연구 참여자의 ≥10%에게 보고된 다른 관련 이상사례는 설사(≈7mg/kg군과 ≈10mg/kg군에서 각각 12명(11.8%], 18명(17.6%]), 혈액 면역글로불린 G 감소(6명[5.9%]과 14명[13.7%]), 발열(5명[4.9%]과 12명[11.8%])이었다.

Table 8-6: Incidence of TEAEs by PT considered related to IMP by the Investigator in >2 study participants in any treatment group by most recent dose for the entire study (Safety Set)

MedDRA (v24.0) SOC PT	RLZ ≈7mg/kg N=102 n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg N=102 n (%) [#]	RLZ Total N=157 n (%) [#]
Any related TEAE	43 (42.2) [247]	63 (61.8) [456]	88 (56.1) [703]
Gastrointestinal disorders	**18 (17.6) [61]**	**24 (23.5) [82]**	**35 (22.3) [143]**
Diarrhoea	12 (11.8) [36]	18 (17.6) [43]	26 (16.6) [79]
Nausea	6 (5.9) [14]	7 (6.9) [12]	11 (7.0) [26]
Abdominal pain	5 (4.9) [5]	3 (2.9) [6]	8 (5.1) [11]
Vomiting	2 (2.0) [3]	5 (4.9) [7]	6 (3.8) [10]
Abdominal pain upper	1 (1.0) [1]	3 (2.9) [4]	3 (1.9) [5]
General disorders and administration site conditions	**12 (11.8) [35]**	**27 (26.5) [62]**	**35 (22.3) [97]**
Pyrexia	5 (4.9) [11]	12 (11.8) [23]	16 (10.2) [34]
Oedema peripheral	1 (1.0) [1]	5 (4.9) [6]	5 (3.2) [7]
Asthenia	1 (1.0) [1]	3 (2.9) [3]	4 (2.5) [4]
Injection site erythema	1 (1.0) [1]	2 (2.0) [17]	3 (1.9) [18]
Influenza like illness	0	3 (2.9) [3]	3 (1.9) [3]
Infections and infestations	**10 (9.8) [13]**	**12 (11.8) [19]**	**20 (12.7) [32]**
Oral herpes	1 (1.0) [1]	4 (3.9) [7]	5 (3.2) [8]
Investigations	**7 (6.9) [31]**	**24 (23.5) [73]**	**31 (19.7) [104]**
Blood immunoglobulin G decreased	6 (5.9) [13]	14 (13.7) [26]	20 (12.7) [39]
Blood cholesterol increased	0	5 (4.9) [7]	5 (3.2) [7]
Lymphocyte count decreased	1 (1.0) [2]	4 (3.9) [4]	5 (3.2) [6]
Low density lipoprotein increased	0	5 (4.9) [5]	5 (3.2) [5]
Blood triglycerides increased	0	4 (3.9) [7]	4 (2.5) [7]
Neutrophil count decreased	2 (2.0) [3]	1 (1.0) [3]	3 (1.9) [6]
White blood cell count decreased	2 (2.0) [3]	1 (1.0) [1]	3 (1.9) [4]
Metabolism and nutrition disorders	**5 (4.9) [6]**	**6 (5.9) [6]**	**9 (5.7) [12]**
Decreased appetite	2 (2.0) [3]	2 (2.0) [2]	3 (1.9) [5]
Hypercholesterolaemia	1 (1.0) [1]	2 (2.0) [2]	3 (1.9) [3]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**3 (2.9) [5]**	**7 (6.9) [10]**	**10 (6.4) [15]**
Myalgia	1 (1.0) [1]	3 (2.9) [4]	4 (2.5) [5]
Nervous system disorders	**23 (22.5) [69]**	**36 (35.3) [170]**	**51 (32.5) [239]**
Headache	23 (22.5) [66]	35 (34.3) [168]	50 (31.8) [234]
Skin and subcutaneous tissue disorders	**4 (3.9) [12]**	**6 (5.9) [9]**	**9 (5.7) [21]**
Rash	2 (2.0) [5]	3 (2.9) [4]	5 (3.2) [9]

- 이상사례의 중증도

두 치료군 모두에서 대부분의 이상사례는 최대 강도에서 경미하거나 중등도였다. 중증 이상사례의 발생률은 ≈7mg/kg군(15명[14.7%])보다 ≈10mg/kg군(34명[33.3%])에서 더 높았다. 중증 근무력증은 두 치료군 모두에서 가장 흔하게 보고된 중증 이상사례였다. 반복적인 주기적 치료로 중증 이상사례의 발생률은 증가하지 않았다.

Table 8-7: Incidence of severe TEAEs by PT in ≥2 study participants in any treatment group by most recent dose for the entire study (Safety Set)

MedDRA (v24.0) PT	RLZ ≈7mg/kg N=102 n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg N=102 n (%) [#]	RLZ Total N=157 n (%) [#]
Any severe TEAE	15 (14.7) [29]	34 (33.3) [67]	47 (29.9) [96]
Myasthenia gravis	4 (3.9) [7]	10 (9.8) [14]	13 (8.3) [21]
Blood immunoglobulin G decreased	1 (1.0) [1]	3 (2.9) [4]	4 (2.5) [5]
Myasthenia gravis crisis	0	4 (3.9) [4]	4 (2.5) [4]
Hypertension	1 (1.0) [1]	1 (1.0) [3]	2 (1.3) [4]
COVID-19	0	2 (2.0) [2]	2 (1.3) [2]
Lymphocyte count decreased	0	2 (2.0) [2]	2 (1.3) [2]
Peritonitis	0	2 (2.0) [2]	2 (1.3) [2]
Pneumonia	1 (1.0) [1]	1 (1.0) [1]	2 (1.3) [2]

- 사망

총 6건의 사망이 보고되었다. 3건은 이상사례로 인한 사망, 1건은 이상사례와 비-이상사례로 인한 사망, 1건은 비-이상사례로 인한 사망이었다. 1건은 로자놀릭시주맙의 마지막 투여 후 804일 후에 추가 사망이 발생했으며, 심각한 비-이상사례가 진행되어 연구 후 사망에 이르렀다.

- 중대한 이상사례

중대한 이상사례의 발생률은 로자놀릭시주맙 ≈10mg/kg군(31명[30.4%])에서 ≈7mg/kg군(16명[15.7%])에 비해 더 높았다. 모든 PT에 대해 ≥2명의 연구 참여자에게 보고된 심각한 이상사례가 있는 SOC는 신경계 장애(21명[13.4%] 연구 참여자)와 감염 및 기생충 (12명[7.6%])이었다.

전반적으로 중대한 이상사례의 발생률은 낮았고 일반적으로 반복적인 주기적 치료를 받은 ≈10mg/kg군에서 더 높았다.

Table 8-9: Incidence of serious TEAEs in ≥2 study participants by PT and most recent dose for the entire study (Safety Set)

MedDRA (v24.0) SOC PT	RLZ ≈7mg/kg N=102 n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg N=102 n (%) [#]	RLZ Total N=157 n (%) [#]
Any serious TEAE	16 (15.7) [25]	31 (30.4) [54]	45 (28.7) [79]
Infections and infestations	**4 (3.9) [4]**	**8 (7.8) [13]**	**12 (7.6) [17]**
COVID-19	1 (1.0) [1]	2 (2.0) [2]	3 (1.9) [3]
Pneumonia	1 (1.0) [1]	1 (1.0) [1]	2 (1.3) [2]
Nervous system disorders	**6 (5.9) [10]**	**17 (16.7) [23]**	**21 (13.4) [33]**
Myasthenia gravis	5 (4.9) [8]	11 (10.8) [17]	15 (9.6) [25]
Myasthenia gravis crisis	0	4 (3.9) [4]	4 (2.5) [4]

- 중단을 초래한 이상사례

연구 중단으로 이어진 이상사례를 경험한 연구 참여자 수는 ≈10mg/kg군(17명[16.7%])에서 ≈7mg/kg군(9명[8.8%])보다 더 높았다. 전반적으로 2명 이상의 연구 참여자에게 보고된 연구중단으로 이어진 이상사례가 있는 SOC는 감염 및 기생충(9명[5.7%]), 신경계 장애(7명[4.5%]), 조사(5명[3.2%]), 양성, 악성 및 불특정 신생물(낭포 및 폴립 포함)(3명[1.9%])이었다.

- 특별관심 이상사례

1) 두통

≈7mg/kg군에서 36명[35.3%]에서 100건 및 ≈10mg/kg군에서 46명[45.1%]에서 221건 보고되었다.

Table 8-10: Incidence of TEAEs by PT in the HLGT headache by maximum intensity and most recent dose for the entire study (Safety Set)

MedDRA (v24.0) PT Intensity	RLZ ≈7mg/kg N=102 n (%)	RLZ ≈10mg/kg N=102 n (%)	RLZ Total N=157 n (%)
Headache	**36 (35.3)**	**46 (45.1)**	**68 (43.3)**
Mild	24 (23.5)	24 (23.5)	37 (23.6)
Moderate	12 (11.8)	21 (20.6)	30 (19.1)
Severe	0	1 (1.0)	1 (0.6)
Migraine	**0**	**2 (2.0)**	**2 (1.3)**
Mild	0	0	0
Moderate	0	2 (2.0)	2 (1.3)
Severe	0	0	0
Migraine with aura	**1 (1.0)**	**0**	**1 (0.6)**
Mild	0	0	0
Moderate	1 (1.0)	0	1 (0.6)
Severe	0	0	0

2) 위장관계 장애

≈7mg/kg군 26명[25.5%]에서 84건, ≈10mg/kg군 43명[42.2%]에서 115건 보고되었다. 전반적으로 반복적인 주기적 치료로 인해 GI 장애 발생률이 증가하지 않았다.

- 설사: ≈7mg/kg군 20명[19.6%], ≈10mg/kg군 28명[27.5%])
- 메스꺼움: ≈7mg/kg군 9명[8.8%], ≈10mg/kg군 18명[17.6%])
- 복통: ≈7mg/kg군 10명[9.8%], ≈10mg/kg군 7명[6.9%])

3) 과민반응

과민 반응과 관련된 이상사례의 발생률은 두 그룹에서 비슷했다. 가장 흔히 보고된 사건은 발진이었으며 ≈7mg/kg군과 ≈10mg/kg군에서 각각 4명(3.9%)에서 발생하였습니다. ≈7mg/kg군의 한 명(1.0%)의 연구 참여자는 중증의 발진이 있었다(이후 아급성 피부 홍반 루푸스로 진단됨). 중대한 이상사례는 없었다.

Table 8-11: Incidence of TEAEs related to potential hypersensitivity reactions by PT and most recent dose for the entire study (Safety Set)

	RLZ ≈7mg/kg N=102 n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg N=102 n (%) [#]	RLZ Total N=157 n (%) [#]
Any potential hypersensitivity reaction	**10 (9.8) [15]**	**11 (10.8) [18]**	**21 (13.4) [33]**
Rash	4 (3.9) [7]	4 (3.9) [6]	8 (5.1) [13]
Urticaria	1 (1.0) [1]	2 (2.0) [3]	3 (1.9) [4]
Eczema	0	2 (2.0) [4]	2 (1.3) [4]
Injection site rash	1 (1.0) [2]	1 (1.0) [1]	2 (1.3) [3]
Administration site rash	1 (1.0) [1]	0	1 (0.6) [1]
Allergic oedema	1 (1.0) [1]	0	1 (0.6) [1]
Dermatitis	0	1 (1.0) [1]	1 (0.6) [1]
Dermatitis allergic	1 (1.0) [1]	0	1 (0.6) [1]
Dermatitis contact	1 (1.0) [1]	0	1 (0.6) [1]
Eyelid oedema	0	1 (1.0) [1]	1 (0.6) [1]
Hand dermatitis	1 (1.0) [1]	0	1 (0.6) [1]
Infusion site rash	0	1 (1.0) [1]	1 (0.6) [1]
Swelling face	0	1 (1.0) [1]	1 (0.6) [1]

4) 아나필락시스 반응

보고되지 않았습니다.

5) 주사부위 반응

주사 부위 반응과 관련된 이상사례의 발생률은 두 치료군에서 동일했습니다(10명[9.8%])

6) 무균성 뇌막염

중증의 무균성 뇌막염(약물 유발 무균성 뇌막염으로 보고됨)의 중대한 이상사례가 사이클 1에서 보고되었으며, 로자놀릭시주맙 ≈10mg/kg의 첫 번째 복용량을 투여한 지 2일 후였습니다. 병원균은 확인되지 않았습니다. 로자놀릭시주맙을 중단하고, 참가자는 연구를 중단했으며, 사건은 후유증 없이 해결되었습니다.

7) 감염

감염 발생률은 ≈10mg/kg군(59명[57.8%])에서 ≈7mg/kg군(47명[46.1%])보다 더 높았습니다. 반복 주기적 치료로 인해 심각한 감염이 증가하지 않았습니다. 가장 흔하게 보고된 사건은 일관되게 COVID-19, 비인두염 및 상기도 감염이었습니다.

대부분의 감염은 경증 또는 중등도의 강도였으며 중증 감염의 발생률은 낮았습니다(≈7mg/kg군 3명(2.9%), ≈10mg/kg군 8명(7.8%)). 중대한 이상사례로 분류된 감염은 12명(7.6%)였습니다(≈7mg/kg군 4명(3.9%), ≈10mg/kg군 8명(7.8%)). 중대한 감염은 COVID-19(3명[1.9%])(≈7mg/kg 1명, ≈10mg/kg 2명)와 폐렴(2명[1.3%])(≈7mg/kg군 및 ≈10mg/kg군 각각 1명)이었습니다. 조사자는 감염의 심각한 이상사례를 3명(1.9%)의 연구 참여자에게서 시험약과 관련이 있는 것으로 간주했습니다.

감염의 이상사례 3건은 치명적 결과를 보였습니다. 1건의 COVID-19 사건과 1건의 COVID-19 폐렴이 ≈10mg/kg군에서 발생했고, ≈7mg/kg군에서 폐렴이 1건 발생했습니다. 어떤 사건도 시험약과 관련이 있는 것으로 간주되지 않았습니다.

Table 8-12: Incidence of TEAEs related to infections and infestations by PT in >2 study participants in any treatment group by most recent dose for the entire study (Safety Set)

SOC PT	RLZ ≈7mg/kg N=102 n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg N=102 n (%) [#]	RLZ Total N=157 n (%) [#]
Infections and infestations	**47 (46.1) [108]**	**59 (57.8) [160]**	**90 (57.3) [268]**
COVID-19	15 (14.7) [16]	25 (24.5) [28]	39 (24.8) [44]
Nasopharyngitis	10 (9.8) [16]	11 (10.8) [14]	20 (12.7) [30]
Upper respiratory tract infection	7 (6.9) [13]	11 (10.8) [22]	17 (10.8) [35]
Urinary tract infection	6 (5.9) [12]	2 (2.0) [3]	8 (5.1) [15]
Oral herpes	2 (2.0) [2]	5 (4.9) [9]	7 (4.5) [11]
Sinusitis	4 (3.9) [5]	4 (3.9) [4]	7 (4.5) [9]
Gastroenteritis	3 (2.9) [3]	3 (2.9) [4]	6 (3.8) [7]
Influenza	1 (1.0) [1]	4 (3.9) [8]	5 (3.2) [9]
Bronchitis	2 (2.0) [2]	3 (2.9) [5]	5 (3.2) [7]
Herpes zoster	0	5 (4.9) [5]	5 (3.2) [5]
Pneumonia	1 (1.0) [1]	3 (2.9) [4]	4 (2.5) [5]
Diverticulitis	3 (2.9) [3]	1 (1.0) [1]	4 (2.5) [4]
Gingivitis	2 (2.0) [2]	2 (2.0) [3]	3 (1.9) [5]
Viral upper respiratory tract infection	1 (1.0) [1]	2 (2.0) [3]	3 (1.9) [4]
Conjunctivitis	2 (2.0) [2]	1 (1.0) [1]	3 (1.9) [3]
Cystitis	1 (1.0) [1]	2 (2.0) [2]	3 (1.9) [3]

Table 8-13: Incidence of TEAEs related to infections and infestations in the rozanolixizumab total group by study cycle (Safety Set)

MedDRA (v24.0) SOC	RLZ Total N	RLZ Total n (%) [#]
Infections and infestations		
Cycle 1	157	28 (17.8) [34]
Cycle 2	126	28 (22.2) [31]
Cycle 3	105	26 (24.8) [36]
Cycle 4	95	25 (26.3) [28]
Cycle 5	87	23 (26.4) [25]
Cycle 6	82	21 (25.6) [31]
Cycle 7	71	21 (29.6) [28]
Cycle 8	63	14 (22.2) [18]
Cycle 9	52	13 (25.0) [15]
Cycle 10	41	10 (24.4) [11]
Cycle 11	30	5 (16.7) [5]
Cycle 12	22	2 (9.1) [2]

- 임상 검사실 평가

- 혈액학 : 현저히 비정상적인 결과 및 기준선으로부터의 변화 치료로 인한 MA로 평가된 혈액학 검사실 결과의 발생률은 낮았다.
- 임상화학 : 일반적으로 임상 화학 매개변수의 평균 값은 시간이 지남에 따라 안정적으로 유지되었으며 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다. IgG 값의 감소가 나타났으며 IgG 값의 감소는 이 약의 작용 기전과 일치한다. C-반응성 단백질에서 정상에서 높음으로의 높은 빈도의 이동이 주기 1(28.8%; 44/153), 주기 2(23.8%; 30/126), 주기 10(22.0%; 9/41)에서 관찰되었다. 주기 간 또는 2가지 용량 간에 일관된 추세는 관찰되지 않았다. 반복적인 주기적 치료에서 임상 화학 검사 데이터 이동의 다른 추세는 확인되지 않았다.

Table 8-17: Summary of TEAEs related to clinical chemistry reported in >1 study participant (Safety Set)

MedDRA (v24.0) PT	RLZ ≈7mg/kg N=102 n (%) [#]	RLZ ≈10mg/kg N=102 n (%) [#]	RLZ Total N=157 n (%) [#]
Blood immunoglobulin G decreased	6 (5.9) [13]	15 (14.7) [27]	21 (13.4) [40]
C-reactive protein increased	3 (2.9) [3]	4 (3.9) [5]	7 (4.5) [8]
Protein total decreased	3 (2.9) [5]	2 (2.0) [2]	4 (2.5) [7]
Hypogammaglobulinaemia	1 (1.0) [11]	2 (2.0) [12]	2 (1.3) [23]
Blood lactate dehydrogenase increased	0	2 (2.0) [2]	2 (1.3) [2]

- 요분석 : 요분석 실험실 데이터 변화에는 주목할 만한 추세가 없었다. 알부민/크레아티닌 비율 증가의 치료로 인한 이상 반응은 1명 이상의 연구 참여자에게 보고되었다(모두 ≈10mg/kg군의 2명의 연구 참여자에게 보고되었다. 비정상 요분석 값과 관련된 이상사례의 발생률은 낮았고 모든 사건은 경미하거나 중등도였다. 모든 사건은 중대하지 않았다.
- 활력징후 : 활력징후 측정은 시간이 지남에 따라 안정적으로 유지되었으며 반복적인 주기적 치료에 따른 추세는 없었다. 치료로 인해 발생하는 MA 값의 빈도는 낮았고 치료 군 간에 불균형이 없었다.

4) 유효성 결과

통계적 분석을 수행되지 않았으며 주기 12까지의 결과를 요약하였다.

임상적으로 관련 있는 개선(기준선에서 MG-ADL, MG-C, QMG 총점 및 MG 증상 PRO "근육 약화 피로도", "신체 피로", "구근 근력 약화" 점수 감소)은 MG 환자에서 반복 주기적 치료를 통해 ≈7mg/kg 및 ≈10mg/kg에서 일관되게 관찰되었다.

MG-ADL 반응률은 rozanolixizumab의 임상적 이점을 뒷받침했다.

첫 번째 MG-ADL 반응까지의 중간 시간은 처음 12개 6주 치료 주기의 대부분에서 약 2주였다. 중간 치료 없는 간격은 주기 1과 2 사이에 ~9주 였고 주기 2와 3 사이에는 ~7~9주였다. 이후 주기에서 중간 치료 없는 간격은 주기 12까지 ~6주에서 ~4주로 점차 감소했다.

Table 9-2: Mean change from Baseline to Day 43 in MG-ADL score during each treatment cycle by age subgroup (Safety Set)

	RLZ Total (N=157)	
	Age Mean [n]	
Cycle	18-<65	≥65
Cycle 1	-3.6 [105]	-2.8 [35]
Cycle 2	-3.8 [92]	-1.9 [29]
Cycle 3	-3.8 [77]	-1.4 [22]
Cycle 4	-3.8 [72]	-2.6 [18]
Cycle 5	-4.2 [68]	-2.7 [17]
Cycle 6	-4.1 [61]	-2.7 [13]
Cycle 7	-4.1 [57]	-3.2 [12]
Cycle 8	-3.7 [49]	-2.4 [10]
Cycle 9	-4.7 [40]	-2.6 [8]
Cycle 10	-5.0 [31]	-2.3 [7]
Cycle 11	-4.8 [22]	-5.8 [5]
Cycle 12	-5.1 [15]	-5.0 [4]

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 통합분석 자료 제출

<유효성>

MG0003, MG0007 및 MG0004의 유효성 자료는 반복 주기 치료의 장기 유효성을 평가하기 위해 통합되었다.

1. 각 치료 주기 동안의 반응
2. 증상이 악화되는 시간 (즉, 새로운 치료주기의 필요성) 또는 무치료기간을 평가함.

Table 4-2: 유효성 통합의 개요

통합명/설명	통합명/설명	시험(사용된 자료)	치료군	분석 집단 크기
Pool E1/ISAP Amendment 1 Section 3.1.1.1 **적어도 2 회 증상-유도 주기를 수행한 시험 참여자**	MG0003 (위약 자료는 제외됨) MG0004 (첫 6 주, MG0003 의 관찰기간에 구제요법을 필요로 하는 시험 참여자) MG0007 (증상-유도 주기만)	각 주기에 대해: ≈7mg/kg, ≈10mg/kg, RLZ 전체	첫 2 주기: N=127	각 증상-유도 치료 주기 후 반응을 평가하기 위해.
Pool E2/ISAP Amendment 1 Section 3.1.1.2 **로자놀릭시주맙 치료 후 첫 증상-유도 주기를 수행한/기다리는 시험 참여자**	MG0003 (위약 자료는 제외됨) MG0004 (첫 6 주, MG0003 의 관찰기간에 구제요법을 필요로 하는 시험 참여자) MG0007 (증상-유도 주기만)	증상-유도 주기 전에 마지막 로자놀릭시주맙 치료: ≈7mg/kg, ≈10mg/kg RLZ 전체	N=167	재치료까지의 시간을 평가하기 위해.
Pool E3/ISAP Amendment 1 Section 3.1.1.3 **적어도 2 회 연속 증상-유도 주기를 수행한 시험 참여자**	MG0003 (위약 자료는 제외됨) MG0007 (증상-유도 주기만)	각 주기에 대해: ≈7mg/kg, ≈10mg/kg RLZ 전체	N=110	중간에 유지 치료나 고정 치료 없이 각 증상-유도 치료 주기 후 반응을 평가하기 위해.

- 치료 주기 동안 베이스라인 대비 변화

반복적인 주기적 치료에 따른 효과의 일관성

표 11. MG-ADL 점수: 관찰된 결과 및 제43일에 베이스라인 대비 변화 (Pool E1; 증상으로 인한 제1주기 – 제6주기)

치료군/ 시점	RLZ ≈7mg/kg (N=69)				RLZ ≈10mg/kg (N=58)				RLZ 전체 (N=127)			
	n	평균(SD)	중앙값	min, max	n	평균(SD)	중앙값	min,max	n	평균(SD)	중앙값	min, max
제 1 주기												
베이스라인 (Obs.)	69	9.2 (4.0)	8.0	3, 19	58	8.7 (3.3)	8.0	3, 16	127	8.9 (3.7)	8.0	3, 19
제 43 일 (CFB)	69	-3.7 (3.6)	-3.0	-14, 4	58	-3.8 (3.3)	-3.5	-11, 4	127	-3.7 (3.5)	-3.0	-14, 4
제 2 주기												
베이스라인 (Obs.)	62	9.1 (3.7)	9.0	2, 17	65	8.9 (3.9)	8.0	2, 18	127	9.0 (3.8)	8.0	2, 18
제 43 일 (CFB)	62	-3.7 (3.2)	-4.0	-10, 4	65	-4.0 (3.7)	-3.0	-14, 3	127	-3.9 (3.5)	-4.0	-14, 4
제 3 주기												
베이스라인 (Obs.)	40	8.4 (3.6)	7.0	4, 20	58	9.2 (3.6)	9.0	2, 19	98	8.9 (3.6)	8.0	2, 20
제 43 일 (CFB)	40	-3.4 (3.3)	-3.0	-10, 5	58	-3.3 (3.4)	-3.0	-12, 2	98	-3.4 (3.3)	-3.0	-12, 5
제 4 주기												
베이스라인 (Obs.)	32	7.9 (3.4)	6.5	3, 15	43	9.6 (3.4)	10.0	4, 16	75	8.9 (3.5)	9.0	3, 16
제 43 일 (CFB)	32	-3.5 (3.0)	-3.0	-12, 1	43	-4.0 (3.7)	-3.0	-15, 2	75	-3.8 (3.4)	-3.0	-15, 2
제 5 주기												
베이스라인 (Obs.)	19	7.4 (3.5)	6.0	3, 14	32	9.3 (3.1)	9.0	4, 16	51	8.6 (3.4)	8.0	3, 16
제 43 일 (CFB)	19	-3.9 (3.2)	-3.0	-12, 3	32	-3.9 (3.4)	-4.0	-11, 1	51	-3.9 (3.3)	-4.0	-12, 3
제 6 주기												
베이스라인 (Obs.)	13	9.0 (3.2)	10.0	3, 14	19	8.1 (3.2)	7.0	4, 15	32	8.4 (3.2)	8.0	3, 15
제 43 일 (CFB)	13	-4.4 (3.6)	-4.0	-11, 1	19	-4.5 (3.9)	-4.0	-12, 0	32	-4.5 (3.7)	-4.0	-12, 1

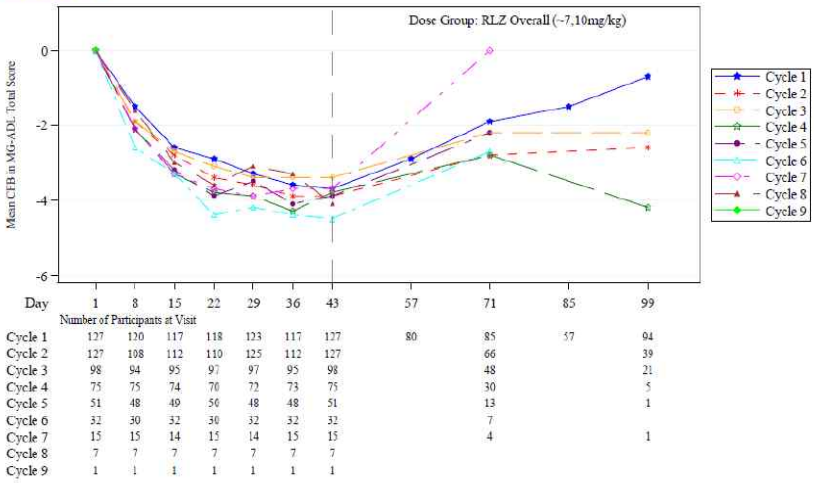
≈=대략적인 용량; CFB=베이스라인 대비 변화; max=최대값; min=최소값; MG-ADL=중증 근무력증-일상생활수행능력; n=시험대상자 수; N=치료군에서 총 시험대상자 수; Obs=관찰된 값;

시간 경과에 따른 베이스라인 대비 변화는 각각의 후속 치료 주기에서 일관된 프로파일을 나타냈고, 조기 발병형 gMG의 경우 제8일(첫 투여 후 가장 빠른 평가일)에 관찰되었고 제22일 - 제43일 동안 최대값에 도달하였다 (그림 14). 각 로자놀릭시주맙 치료군과 전체 치료군에 대해 비슷한 프로파일이 관찰되었다.

일관된 임상적 개선이 반복적인 주기적 로자놀릭시주맙 치료 후 gMG 시험대상자에서 관찰되었다.

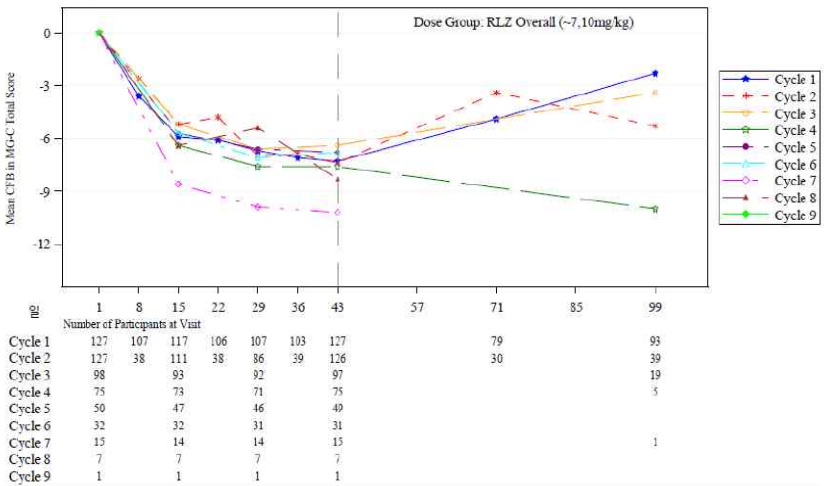
그림 14. 각각의 예정된 평가일에 베이스라인 대비 평균 변화 (Pool E1; 로자놀릭시주맙 전체 치료군)

MG-ADL 점수



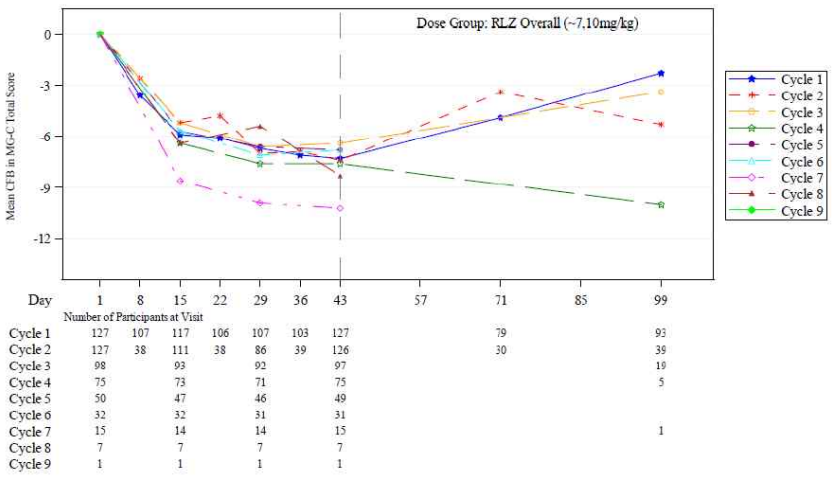
Day	1	8	15	22	29	36	43	57	71	85	99
Number of Participants at Visit											
Cycle 1	127	120	117	118	123	117	127	80	85	57	94
Cycle 2	127	108	112	110	125	112	127		66		39
Cycle 3	98	94	95	97	97	95	98		48		21
Cycle 4	75	75	74	70	72	73	75		30		5
Cycle 5	51	48	49	56	48	48	51		13		1
Cycle 6	32	30	32	30	32	32	32		7		
Cycle 7	15	15	14	15	14	15	15		4		1
Cycle 8	7	7	7	7	7	7	7				
Cycle 9	1	1	1	1	1	1	1				

MG-C 점수



일	1	8	15	22	29	36	43	57	71	85	99
Number of Participants at Visit											
Cycle 1	127	107	117	106	107	103	127		79		93
Cycle 2	127	38	111	38	86	39	126		30		39
Cycle 3	98		93		92		97				19
Cycle 4	75		73		71		75				5
Cycle 5	50		47		46		49				
Cycle 6	32		32		31		31				
Cycle 7	15		14		14		15				1
Cycle 8	7		7		7		7				
Cycle 9	1		1		1		1				

QMG 점수



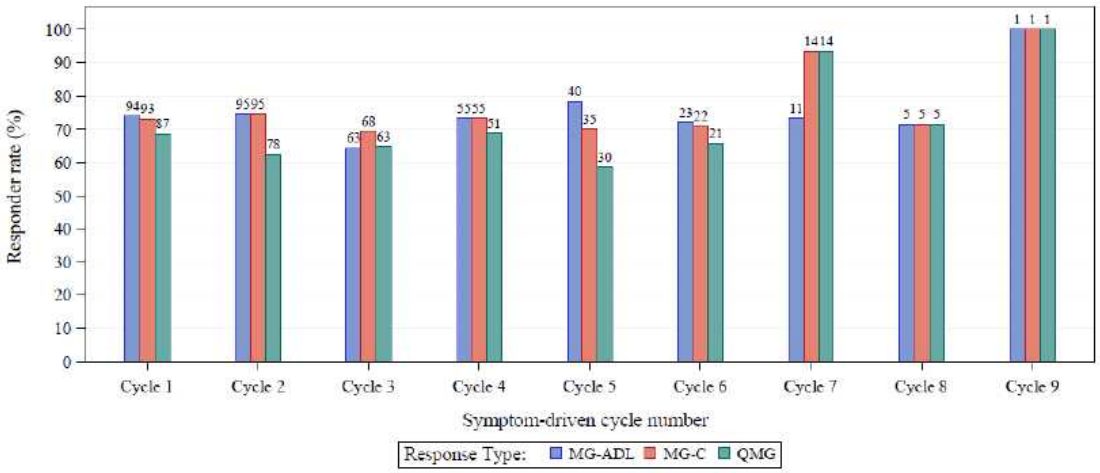
Day	1	8	15	22	29	36	43	57	71	85	99
Number of Participants at Visit											
Cycle 1	127	107	117	106	107	103	127		79		93
Cycle 2	127	38	111	38	86	39	126		30		39
Cycle 3	98		93		92		97				19
Cycle 4	75		73		71		75				5
Cycle 5	50		47		46		49				
Cycle 6	32		32		31		31				
Cycle 7	15		14		14		15				1
Cycle 8	7		7		7		7				
Cycle 9	1		1		1		1				

CFB=베이스라인 대비 변화; MG-ADL=중증 근무력증-일상생활수행능력; 치료군; MG-C=중증 근무력증-복합 점수; 치료군; QMG=정량적 중증 근무력증; RLZ 전체=로자놀릭시주맙 ≈7 및 ≈10mg/kg 통합.

- 치료 주기에서 반응자 분석

제1주기에 각각의 평가한 점수에 대해 제43일에 반응자 비율이 높은 것으로 관찰되었다 (MG-ADL은 74.0%, MG-C는 73.2% 및 QMG는 68.5%). 높은 반응률은 반복적인 주기적 치료 후 일관되게 보고되었다 (그림 15).

그림 15. 제 43일에 관찰된 MG-ADL, MG-C 및 QMG 반응률 (Pool E1; 로자놀릭시주맙 전체 치료군)



≈=대략적인 용량; MG-ADL=중증 근무력증-일상생활수행능력; MG-C=중증 근무력증-복합 점수 QMG=정량적 중증 근무력증
막대의 상단에 기재된 숫자는 반응을 보인 시험대상자 수를 나타낸다.

첫 번째 주기에서 제43일에 각각의 MG 증상 PRO 척도에 대해 관찰된 반응자 비율은 반복적인 주기적 치료에서 일관되게 관찰되었고, 치료군과 주기 간에 약간의 변동성이 있었다.

첫 번째 주기 동안, MG-ADL에 대한 MSE는 ≈7mg/kg 치료군 및 the ≈10mg/kg 치료군에서 각각 18명 (26.1%) 및 17명 (29.3%)에서 도달되었다. 일관되게, 제2주기 - 제6주기 동안, 시험대상자의 25 - 41%가 반복적인 주기적 치료 후 MSE에 도달하였다.

반복적인 주기적 치료에서, MG-ADL 반응 발현은 첫 로자놀릭시주맙 투여 후 제8일에 빠르게 시험대상자의 최소 40%에서 일관되게 확인되었다.

첫 번째 증상으로 인한 주기에서 추정된 중앙값 최초 MG-ADL 반응 발현 시간은 약 2주였고, 이는 2주 후 반응을 보일 확률이 50%임을 나타낸다. 이 기간은 로자놀릭시주맙 2회 주입에 해당된다. ~2주의 비슷한 추정된 반응 발현 시간이 모든 로자놀릭시주맙 치료군과 전체에 대해 반복적인 주기적 치료 후 관찰되었다.

로자놀릭시주맙에 의한 반복적인 주기적 치료에 대한 일관되고, 임상적으로 유의미하며 빠른 반응 발현이 관찰되었고, 각 주기에서 gMG 환자의 상당한 비율이 MSE에 도달하였다.

표 12. MG-ADL 반응 발현 시간 (Pool E1)

치료군/ 중상으로 인한 주기 번호	RLZ ≈7mg/kg			RLZ ≈10mg/kg			RLZ 전체		
	N	중앙값 (Q1; Q3)일 [a]	Cens.[b]	N	중앙값 (Q1; Q3)일 [a]	Cens.	N	중앙값 (Q1, Q3) day[a]	Cens.
제 1 주기	69	15 (8, 31)	13	58	17 (8, 41)	12	127	15 (8, 38)	25
제 2 주기	62	13 (8, 27)	8	65	16 (8, 41)	14	127	15 (8, 29)	22
제 3 주기	40	15 (8, 35)	9	58	14 (8, 41)	14	98	15 (8, 38)	23
제 4 주기	32	15 (8, 21)	3	43	9 (8, 22)	5	75	10 (8, 22)	8
제 5 주기	19	8 (8, 15)	1	32	15 (8, 25)	6	51	14 (8, 23)	7
제 6 주기	13	15 (9, 22)	3	19	13 (8, NE)	5	32	14 (8, NE)	8

≈=대략적인 용량; cens.=중도절단됨; MG-ADL=중증 근무력증-일상생활수행능력; NE=추정 불가능; Q=사분위수; RLZ=로자놀릭시주맙; TEAE=치료 후 발생한 이상사례

[a]카플란-마이어 추정치.

[b]제43일 이전에 구제요법을 사용하였거나 첫 MG-ADL 반응 도달 전에 TEAEs로 인해 치료/시험을 중단한 시험대상자는 사건 발생 시점에 중도절단되었다. 제43일까지 반응을 보이지 않은 시험대상자는 최종 MG-ADL 평가일에 중도절단되었다.

참고: 반응자는 구제요법을 사용하지 않고 해당 방문에서 베이스라인 대비 MG-ADL 점수의 2.0점 이상 개선을 보인 시험대상자로 정의된다.

- 비치료 기간 (증상으로 인한 주기 시작까지의 시간)

비치료 기간 (즉, 로자놀릭시주맙 치료 최종 주입 후 다음 증상으로 인한 주기의 첫 주입까지의 시간)을 조사하기 위해 통합된 데이터에 대해 카플란 마이어 분석을 수행하였다. 첫 번째 비치료 기간에 대한 추정된 중앙값은 전체 집단에 대해 ~9주 (즉, 63일)였다. 비치료 기간은 다음 주기까지 ~9주로 유지되었다. 치료 주기 빈도가 높은 시험대상자 하위군에 대해, 5-7주로 보다 짧은 비치료 기간이 관찰되었다.

치료 주기에 관계없이, 시험대상자는 대부분 비치료 기간이 4-13주였다. 특히, 주기 간에, 시험대상자의 ~10%가 비치료 기간이 <4주였다.

제1주기 시작 후 제2주기 시작까지의 중앙값 시간은 14주 (98일)였고 이는 비치료 기간 ~9주에 해당된다. 후속 주기에 대해 비슷한 일관된 결과가 관찰된다.

- 유효성 지속 및/또는 내약성 효과

시험 집단 수준에서, 시험대상자는 반복적인 주기적 치료 후 MG 은 MG-ADL, MG-C 및 QMG (>60%)에서 베이스라인 대비 일관된 개선 및 높은 반응률과 MG 증상 PRO 척도에서 일관된 반응을 유지하였다. 지속적인 효과가 최대 8주기 동안 관찰되었다. 초기 반응은 반복적인 주기적 치료에서 일관되게 관찰되었다. 시험대상자가 최소 15주의 비치료 기간을 달성할 확률은 >25%였고, 이는 로자놀릭시주맙 치료에 대한 반응 지속성을 반영한다. 빈번한 치료 주기를 경험한 시험대상자에 대해, 비치료 기간은 시간 경과에 따라 안정적으로 유지되었다.

개별 환자 수준에서, 2주기를 치료받은 시험대상자에 대해, 대다수 (~90%)가 두 주기 모두에서 치료에 반응을 보였다. 시험대상자의 최소 ~40%가 모든 주기에서 치료에 반응을 보였다.

전체적으로, 시험 집단 수준에서 그리고 개별 환자 수준에서, 유효성 결과는 gMG 환자에서 로자놀릭시주맙으로 반복적인 주기적 치료 후 반응의 일관성과 지속성을 뒷받침해준다.

<안전성>

Table 1-2: 안전성 풀의 개요

풀 명칭/기술사항	풀에 포함된 시험	분석 모집단의 크기	풀의 목적
Pool S1/ISAP Amendment 1 Section 3.1.2.1 6 주 치료 기간 동안 로자놀릭시주맙을 1 회 이상 투여받은 시험 참가자(Figure 7-1)	MG0003(로자놀릭시주맙 자료에 한함) MG0007 MG0004(처음 6 주에 한함)	N=196	노출 계산 6 주 치료 기간의 안전성 평가
Pool S2/ISAP Amendment 1 Section 3.1.2.2 로자놀릭시주맙 치료 주기를 1 회 이상 받은 시험 참가자(Figure 7-2)	MG0003(로자놀릭시주맙 자료에 한함) MG0007	N=188	치료 주기의 안전성 평가(치료 기간 및 추적관찰 기간)
Pool S3/ISAP Amendment 1 Section 3.1.2.3 주기 치료 요법에 따라 **오직** 로자놀릭시주맙만 투여받은 시험 참가자(Figure 7-3)	MG0003(로자놀릭시주맙 자료에 한함) MG0007(MG0004 의 시험 참가자 자료는 제외)	N=168 (치료 주기 2 회 이상 N=98)	면역원성 조사(자료는 ISI 에 제공되어 있음)

Table 1-7: 주기 수(Pool S1)

변수 통계	RLZ ≈7mg/kg N=136	RLZ ≈10mg/kg N=145	RLZ 전체 N=196
주기 수(계속)			
합	348	400	748
평균(표준 편차)	2.6(2.0)	2.8(2.0)	3.8(2.3)
중앙값(최소, 최대)	2.0 (1, 9)	2.0 (1, 8)	3.0 (1, 10)
주기 수(범주), n(%)			
1 주기	59(43.4)	55(37.9)	36(18.4)
2 주기	29(21.3)	33(22.8)	42(21.4)
3 주기	15(11.0)	14(9.7)	22(11.2)
4 주기	9(6.6)	14(9.7)	23(11.7)
5 주기	7(5.1)	8(5.5)	23(11.7)
6 주기	11(8.1)	9(6.2)	18(9.2)
7 주기	2(1.5)	9(6.2)	17(8.7)
8 주기	1(0.7)	3(2.1)	9(4.6)
9 주기	3(2.2)	0	4(2.0)
10 주기	0	0	2(1.0)

Pool S2

Pool S2에서, 169명(89.9%)의 시험 참가자가 이상사례를 경험하였다. 모든 이상사례 범주에서 이상사례 발생률은 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg군보다 ≈10mg/kg군에서 더 높았다. 일반적으로 모든 범주에서 이상사례 발생률은 Cycle 1에 비해 반복 순환 치료에도 증가하지 않았다.

Table 2-2: 이상사례 개요(Pool S2)

범주	주기	RLZ≈7 mg/kg N=133 N1=94; N2=69; N3=48; N4=40; N5=28; N6=17; N7=9 주기 합=315	RLZ≈10 mg/kg N=131 N1=94; N2=74; N3=65; N4=52; N5=35; N6=26; N7=15 주기 합=363	RLZ 전체 N=188 N1=188; N2=143; N3=113; N4=92; N5=63; N6=43; N7=24 주기 합=678

모든 TEAE	**모든 주기**	**103 (77.4) [631] {196.8}**	**120 (91.6) [895] {249.6}**	**169 (89.9) [1526] {225.1}**
	Cycle 1	68 (72.3) [263]	79 (84.0) [339]	147 (78.2) [602]
	Cycle 2	44 (63.8) [153]	56 (75.7) [155]	100 (69.9) [308]
	Cycle 3	25 (52.1) [54]	42 (64.6) [131]	67 (59.3) [185]
	Cycle 4	19 (47.5) [70]	34 (65.4) [123]	53 (57.6) [193]
	Cycle 5	15 (53.6) [45]	31 (88.6) [78]	46 (73.0) [123]
	Cycle 6	9 (52.9) [18]	19 (73.1) [55]	28 (65.1) [73]
	Cycle 7	5 (55.6) [11]	11 (73.3) [23]	16 (66.7) [34]
중대한 TEAE	**모든 주기**	**14 (10.5) [20] {6.3}**	**29 (22.1) [36] {9.9}**	**42 (22.3) [56] {8.3}**
	Cycle 1	7 (7.4) [9]	13 (13.8) [15]	20 (10.6) [24]
	Cycle 2	3 (4.3) [5]	6 (8.1) [8]	9 (6.3) [13]
	Cycle 3	1 (2.1) [1]	4 (6.2) [5]	5 (4.4) [6]
	Cycle 4	2 (5.0) [2]	3 (5.8) [4]	5 (5.4) [6]
	Cycle 5	2 (7.1) [3]	4 (11.4) [4]	6 (9.5) [7]
TEAE 로 인해 투여를 중단한 참가자	**모든 주기**	**8 (6.0) [11] {3.5}**	**21 (16.0) [22] {6.1}**	**29 (15.4) [33] {4.9}**
	Cycle 1	3 (3.2) [3]	10 (10.6) [11]	13 (6.9) [14]
	Cycle 2	3 (4.3) [5]	5 (6.8) [5]	8 (5.6) [10]
	Cycle 3	1 (2.1) [2]	2 (3.1) [2]	3 (2.7) [4]
	Cycle 4	1 (2.5) [1]	3 (5.8) [3]	4 (4.3) [4]
	Cycle 5	0	1 (2.9) [1]	1 (1.6) [1]
TEAE 로 인해 IMP 영구 중단	**모든 주기**	**8 (6.0) [11] {3.5}**	**19 (14.5) [22] {6.1}**	**27 (14.4) [33] {4.9}**
	Cycle 1	3 (3.2) [3]	9 (9.6) [12]	12 (6.4) [15]
	Cycle 2	3 (4.3) [5]	5 (6.8) [5]	8 (5.6) [10]
	Cycle 3	1 (2.1) [2]	1 (1.5) [1]	2 (1.8) [3]
	Cycle 4	1 (2.5) [1]	3 (5.8) [3]	4 (4.3) [4]
	Cycle 5	0	1 (2.9) [1]	1 (1.6) [1]
TEAE 로 인해 IMP 일시 중단	**모든 주기**	**16 (12.0) [27] {8.6}**	**20 (15.3) [39] {10.7}**	**32 (17.0) [66] {9.7}**
	Cycle 1	7 (7.4) [9]	7 (7.4) [8]	14 (7.4) [17]
	Cycle 2	4 (5.8) [4]	5 (6.8) [6]	9 (6.3) [10]
	Cycle 3	2 (4.2) [4]	6 (9.2) [7]	8 (7.1) [11]
	Cycle 4	3 (7.5) [3]	5 (9.6) [10]	8 (8.7) [13]
	Cycle 5	4 (14.3) [4]	1 (2.9) [2]	5 (7.9) [6]
	Cycle 6	1 (5.9) [1]	3 (11.5) [4]	4 (9.3) [5]
	Cycle 7	0	1 (6.7) [2]	1 (4.2) [2]
치료 관련 TEAE	**모든 주기**	**57 (42.9) [248] {77.5}**	**81 (61.8) [424] {117.9}**	**111 (59.0) [672] {99.1}**
	Cycle 1	38 (40.4) [113]	56 (59.6) [185]	94 (50.0) [298]
	Cycle 2	18 (26.1) [57]	33 (44.6) [83]	51 (35.7) [140]
	Cycle 3	8 (16.7) [14]	18 (27.7) [45]	26 (23.0) [59]
	Cycle 4	10 (25.0) [32]	18 (34.6) [53]	28 (30.4) [85]
	Cycle 5	7 (25.0) [16]	15 (42.9) [28]	22 (34.9) [44]
	Cycle 6	6 (35.3) [7]	12 (46.2) [25]	18 (41.9) [32]

	Cycle 7	2 (22.2) [2]	6 (40.0) [9]	8 (33.3) [11]
중증 TEAE	**모든 주기**	**12 (9.0) [21] {6.7}**	**39 (29.8) [55] {15.2}**	**50 (26.6) [76] {11.2}**
	Cycle 1	4 (4.3) [5]	19 (20.2) [22]	23 (12.2) [27]
	Cycle 2	2 (2.9) [2]	7 (9.5) [8]	9 (6.3) [10]
	Cycle 3	1 (2.1) [1]	5 (7.7) [8]	6 (5.3) [9]
	Cycle 4	3 (7.5) [9]	5 (9.6) [9]	8 (8.7) [18]
	Cycle 5	2 (7.1) [3]	6 (17.1) [7]	8 (12.7) [10]
	Cycle 6	1 (5.9) [1]	1 (3.8) [1]	2 (4.7) [2]
사망을 초래한 TEAE	**모든 주기**	**1 (0.8) [1] {0.3}**	**2 (1.5) [2] {0.6}**	**3 (1.6) [3] {0.4}**
	Cycle 2	1 (1.4) [1]	1 (1.4) [1]	2 (1.4) [2]
	Cycle 3	0	1 (1.5) [1]	1 (0.9) [1]

총 169명(89.9%)의 시험 참가자가 Pool S2에서 1526건의 이상사례를 경험하였다. 비록 이상사례 발생률은 로자놀릭 시주맙 ≈7mg/kg 군(77.4%)보다 ≈ 군(91.6%)에서 더 높았지만 이 차이는 특정 SOC에서 발생하는 TEAE에 의해 유도된 것이 아니었다.

전반적으로 이상사례는 신경계 장애 SOC에서 가장 빈번하게 보고되었으며(시험 참가자의 59.6%), 그 다음으로 감염 및 기생충 감염(45.2%), 위장관 장애(42.6%) 및 전신 장애 및 투여 부위 병태(42.6%)였다. 두 치료군 사이에서 가장 흔한 TEAE는 두통(시험 참가자의 46.3%), 설사(28.7%), 발열(18.1%), 구역(14.9%), COVID-19 감염증(13.8%), 관절통(11.2%) 및 혈액 IgG 감소(10.6%)였다.
반복 순환 치료에서 가장 흔한 이상사례인 두통, 설사, 발열, 구역 및 관절통의 발생률은 증가하지 않은 반면, 혈액 IgG 감소 발생률 증가 경향이 관찰되었다.

Table 2-5: 치료 주기에서 RLZ 전체 투여군 시험 참가자의 5% 이상에서 보고된 PT 및 치료 주기별 이상사례 발생률(Pool S2)

MedDRA (v24.0) PT	Cycle 1 RLZ 전체 N=188 n (%) [#]	Cycle 2 RLZ 전체 N=143 n (%) [#]	Cycle 3 RLZ 전체 N=113 n (%) [#]	Cycle 4 RLZ 전체 N=92 n (%) [#]	Cycle 5 RLZ 전체 N=63 n (%) [#]	Cycle 6 RLZ 전체 N=43 n (%) [#]	Cycle 7 RLZ 전체 N=24 n (%) [#]
모든 TEAE	147 (78.2) [602]	100 (69.9) [308]	67 (59.3) [185]	53 (57.6) [193]	46 (73.0) [123]	28 (65.1) [73]	16 (66.7) [34]
두통	69 (36.7) [131]	34 (23.8) [59]	21 (18.6) [36]	16 (17.4) [38]	10 (15.9) [12]	9 (20.9) [13]	5 (20.8) [7]
설사	36 (19.1) [48]	11 (7.7) [15]	7 (6.2) [9]	9 (9.8) [14]	7 (11.1) [9]	3 (7.0) [3]	1 (4.2) [1]
발열	25 (13.3) [38]	9 (6.3) [10]	2 (1.8) [2]	5 (5.4) [7]	2 (3.2) [4]	3 (7.0) [4]	0
구역	15 (8.0) [18]	9 (6.3) [10]	6 (5.3) [7]	4 (4.3) [7]	4 (6.3) [4]	0	0
관절통	10 (5.3) [12]	4 (2.8) [4]	2 (1.8) [2]	6 (6.5) [6]	0	2 (4.7) [2]	0
중증 근육 무력증	9 (4.8) [9]	2 (1.4) [4]	2 (1.8) [2]	2 (2.2) [2]	4 (6.3) [5]	0	0
구토	6 (3.2) [8]	2 (1.4) [2]	2 (1.8) [2]	1 (1.1) [1]	1 (1.6) [1]	1 (2.3) [1]	2 (8.3) [2]
COVID-19	4 (2.1) [5]	10 (7.0) [10]	5 (4.4) [5]	4 (4.3) [5]	1 (1.6) [1]	2 (4.7) [2]	0
혈액 면역글로불린 G 감소	4 (2.1) [4]	7 (4.9) [7]	5 (4.4) [7]	7 (7.6) [7]	5 (7.9) [5]	3 (7.0) [3]	0
상기도 감염	3 (1.6) [3]	4 (2.8) [5]	1 (0.9) [1]	1 (1.1) [1]	4 (6.3) [5]	2 (4.7) [2]	1 (4.2) [1]

[#]=PT 범주 및 주기 내 TEAE 개별 발생 건수내; COVID-19=coronavirus disease 2019(2019 코로나바이러스 감염증); MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities(규제활동 의학사전); n=PT 범주 및 주기 내에서 적어도 1 건의 TEAE 를 보고한 시험 참가자 수; N=RLZ 를 적어도 1 번 치료받은 시험 참가자 수); PT=preferred term(기본용어); RLZ=rozanolixizumab(로자놀릭시주맙); TEAE=treatment-emergent adverse event(치료후 발생한 이상사례)
비고: 주기별 요약은 RLZ 전체에서 주기를 받은 시험 참가자 총 수가 ≥10 인 경우에 표시되었다.
비고: 각 개별 주기 자료는 '주기별' 분석에서 유도되었다.
출처: ISS Table 5.2.2.1

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 임상시험(MG0003)

MG 증상 PRO를 포함하여 포괄적인 환자보고 결과 및 임상의사 보고 결과에서 위약 대비 전체 로자놀릭시주맙 치료군에 대한 임상적으로 유의미하고 통계적으로 유의한 개선은 gMG 환자의 치료에서 로자놀릭시주맙의 유효성에 대한 강력한 근거를 제공한다. 로자놀릭시주맙은 특히 질병 부담이 높고, 현재 가용 치료옵션이 보다 적은 항-AChR+ 환자와 항-MuSK+ 환자에서 효과적이다. 로자놀릭시주맙으로 치료받은 gMG 시험대상자는 반응자 기준을 충족시켰고 대부분 반응이 제8일에 빠르게 발현되었다. gMG 시험대상자의 상당한 비율 (25-30%)이 로자놀릭시주맙 치료에서 MSE에 도달되었다. 건강 관련 삶의 질 개선과 MG 특이적인 장애의 심리적 및/또는 사회적 영향 감소가 입증되었다 (MG-QOL15r 척도).

고령자 (≥65세)를 포함한 하위군에서의 결과는 전체 집단과 일치하였다.

• 통합 분석

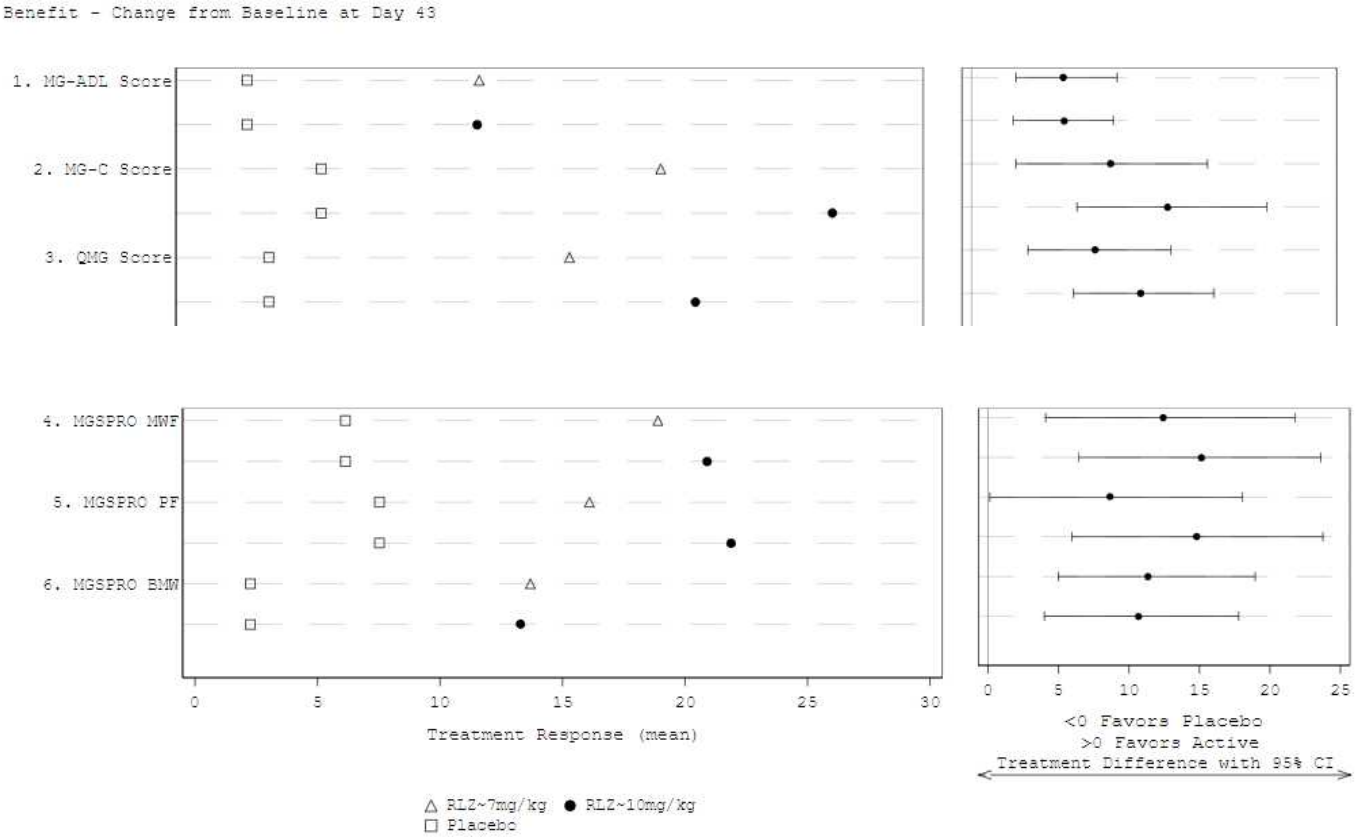
반복적인 주기적 치료 후 시험대상자에서 관찰된 임상적 개선은 MG0003에서 관찰된 것과 일치하였다. 주기별로 gMG 시험대상자는 로자놀릭시주맙 치료에 대한 지속적이고 지속 가능한 임상적 반응을 보였다. 초기 반응은 치료 주기 간에 일관되게 관찰되었다. 빈번한 치료 주기를 수행한 시험대상자에 대해, 비치료 기간은 시간 경과에 따라 안정적으로 유지되었다. 시험대상자가 최소 15주의 비치료 기간을 달성할 확률은 >25%였고, 로자놀릭시주맙 치료에 대한 반응의 지속성을 반영한다. 반응의 지속성 (모든 주기에 대해 어떠한 반응자 기준이 충족됨)은 환자의 최소 ~40%에서 달성되었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 주기적 치료로서 gMG에 대한 로자놀릭시주맙의 안전성은 주로 확증적 시험 2개인 위약 대조 시험 MG0003과 반복적인 6주 주기 치료요법을 연구한 MG0007을 통해 평가되었다. MG0004로부터 처음 6주 데이터와 함께 이러한 시험의 통합 분석을 수행하였다. ≈7mg/kg 및 ≈10mg/kg으로 투여한 로자놀릭시주맙은 gMG가 있는 시험대상자에서 내약성이 우수하였고 반복적인 치료 주기에서 일관된 수용 가능한 안전성 프로파일을 나타냈다.
  - 이상사례의 총 발생률은 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg에 비해 ≈10mg/kg에서 더 높았다. 이 차이는 특정 SOC에서 발생한 이상사례로 인해 유도되지 않았다. 어떠한 이상사례 범주의 발생률은 반복적인 치료 주기에 따라 증가되지 않았다.
  - PT로, 가장 흔하게 보고된 이상사례는 두통, 설사 및 발열이었다. 두통, 감염, 잠재적인 과민반응 또는 주사 부위 반응을 포함한 이상사례는 대부분 경증 내지 중등증 강도였고, 중대하지 않았으며, 치료/시험 중단을 초래하지 않았다.
  - 빈번하게 보고된 감염은 비인두염, 구강 헤르페스 감염, 상기도 감염이었다. 중대한 감염 발생률은 낮았다.
  - 아나필락시스 반응, 중대한 과민반응 또는 중대한 주사 부위 반응은 발생하지 않았다. 과민반응과 잠재적으로 관련 있는 가장 흔하게 보고된 이상사례는 발진 및 두드러기였다. ADAs 발현은 로자놀릭시주맙의 안전성에 영향을 미치지 않았다.
  - 중증이상사례는 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg에 비해 로자놀릭시주맙 ≈10mg/kg에서 보다 빈번하게 발생하였다. 가장 흔하게 보고된 중증 이상사례는 두통이었고, 주로 제1주기에서 발생하였고 중증 근무력증 악화와 관련된 이상사례였다.
  - 중대한 이상사례 발생률은 낮았다. 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상사례는 주로 MG 악화와 관련 있었다.
  - 치명적인 이상사례 3건이 보고되었다: COVID-19, COVID-19 폐렴 (각각 1명) 및 폐렴 (1명). 또한, 자료마감일 이후, 1명이 순환 기능상실(circulatory failure)의 치명적인 TEAE를 경험하였다.
  - 이상사례 프로파일은 성별, 연령, 체중, BMI, 인종 및 신장애 범주에서 경향을 보이지 않았다.

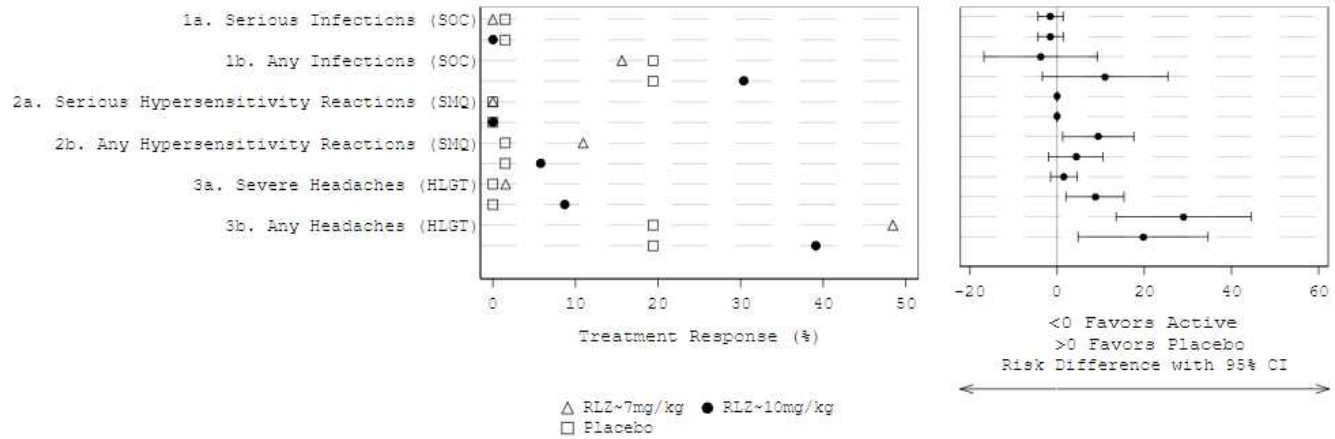
6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 유익성



- 로자놀릭시주맙은 중증근무력증 환자를 평가하는 여러 평가변수에서 위약 대비 일관된 개선을 나타냈다. 로자놀릭시주맙은 임상적으로 유의한 반응 (MG ADL 점수의 3점 이상 변화)을 보이기까지 약 2-3주의 시간이 소요되는 것으로 추정된다.
- 로자놀릭시주맙은 피하주사로 투여되므로, 적은 주입량, 30분 이내 투여, 활력징후 및 투여 후 모니터링에 대한 요구가 없음을 고려할 때 의료 서비스와 환자에 대한 부담이 감소된다. 이 의약품은 피하 주입으로 투여되므로 정맥 접근로 확보에 어려움을 경험한 환자에서 사용 가능하다.

• 위해성



- 로자놀릭시주맙의 규명된 위해성은 무균 수막염이며 일반적으로 약물을 중단시 후유증 없이 자연회복되며 장기적인 영향은 예상되지 않는다.

- 중대한 감염은 로자놀릭시주맙의 작용 기전을 바탕으로 발생할 수 있는 중요한 잠재적 위해성이다. 핵심 임상시험에서는 중대한 감염 이상사례는 발생하지 않았으며 일반적인 감염은 일반적으로 항균제 요법을 통해 관리 가능하다.
- 로자놀릭시주맙의 주요 약물이상반응은 두통, 설사, 발열, 주사부위 반응이었으며 대부분 경증에서 중등증이었다.

• 유익성 위해성에 대한 고찰

이 의약품은 현재 치료법으로 충분히 조절되지 않는 환자들에서 미충족 의학적 요구를 충족시키면서, 질병 악화 및 중증 근무력증 위기의 진행을 예방하거나 최소화할 수 있는 치료옵션을 제공해 줄 것이다.

6.6. 가교자료

• 희귀의약품으로 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

• 용량 설정의 타당성

- 1상 및 2상 임상시험에서는 체중기반 용량을 투여하였으나, 이후 체중군별 고정용량으로 설정하였음. 체중-층화 용량 및 체중-기반 용량의 유사한 총 IgG 감소를 보여주는 PopPK-PD 분석의 시뮬레이션 등에 근거하여 용법용량을 설정하였으며 3상 임상시험에서 해당 용법용량의 유효성 및 안전성을 확인하였음.

• 유효성의 타당성

- 일차 평가변수인 MG-ADL은 안구, 연수, 호흡기 및 축 증상 전반에 결쳐 증상을 평가하는 변수로 중증근무력증의 평가변수로 타당함. 로자놀릭시주맙의 6주(주 1회) 피하투여 후 43일에 베이스라인 대비 MG-ADL 총점 변화는 약 2.6점이었고 두 가지 용량의 로자놀릭시주맙군 모두 위약군보다 유의가 있는 개선을 보였음(p-값 <0.001). 이차 평가변수인 MG-C, QMG, MG symptom PRO 결과에서도 일차평가변수와 일관된 결과를 나타냈음.

※ 43일째 MG-ADL변화

・로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg: -2.586 (95% CI: -4.091, -1.249; p<0.001)

・로자놀릭시주맙 ≈10mg/kg: -2.619 (95% CI: -3.994, -1.163; p<0.001)

- 일차 평가변수를 유의하게 개선하였으나, 평가시기가 43일(약 6주) 시점으로 짧음. 로자놀릭시주맙은 6주(1주기) 투여 후 증상이 악화될 때 다음 주기를 투여하도록 설정되어 있음. 회사는 연장시험 결과를 통합하여 여러 주기 투여에 대하여 분석한 자료를 제출하였으며 반복적인 주기적 치료 후 안전성 및 반응의 일관성과 지속성을 확인할 수 있었으며 타당함.

• 안전성의 타당성

- ≈7mg/kg 및 ≈10mg/kg 용량의 로자놀릭시주맙 투여는 gMG가 있는 시험대상자에서 내약성이 있었으며 수용가능한 안전성 프로파일을 나타냈음. 가장 흔하게 보고된 이상사례는 두통, 설사 및 발열이었음. ≈7mg/kg군에서 두통, 감염, 잠재적인 과민반응 또는 주사 부위 반응을 포함한 이상사례는 대부분 경증 내지 중등증 강도였고 중대하지 않았음.
- 중대한 이상사례, 중단을 초래한 이상사례, 관련성이 있는 이상사례는 로자놀릭시주맙 ≈7mg/kg군에 비해 ≈10mg/kg군에서 더 높았으며, 중증의 이상사례 발생률은 ≈7mg/kg군에서 4.7%였으나 ≈10mg/kg군에서 18.8%였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(FDA) 허가 2023.06.26.
- 유럽(EMA) 허가 2024.01.05.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 메스티논정 및 프로그랍캡슐과 비교자료를 제출함.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국유씨비제약(주)	허가일	2025.04.24.
제품명	리스티고주(로자놀릭시주맙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v0-3
주성분 및 함량	1 바이알(2 밀리리터) 중 로자놀릭시주맙 280 밀리그램		
효능·효과	항아세틸콜린 수용체 또는 항근육 특이 티로신 키나제 항체 양성인 성인 환자의 전신 중증근무력증(gMG) 치료를 위한 표준 요법에 부가 요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
• 무균 수막염	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	• 첨부문서 • 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 중대한 감염	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	• 첨부문서 • 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
• 임신 중 사용	• 일반적인 의약품 감시활동	• 첨부문서 • 환자용 사용설명서
• 장기 안전성	• 일반적인 의약품 감시활동	• 첨부문서

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치(해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)