目次

1. 製品開発の根拠 7
1.1 目標適応症（全身型重症筋無力症）の背景 7
1.2 目標適応症に対する現在の治療法 8
1.3 目標適応症に対する本剤開発の意義 13
1.4 ジルコプランの臨床開発プログラムの概要 15
1.4.1 全身型重症筋無力症を対象とした臨床試験 16
1.4.1.1 MG0010 試験［MG0010 治験総括報告書（CSR）］ 16
1.4.1.2 MG0009 試験［MG0009 CSR］ 17
1.4.1.3 MG0011 試験［MG0011 CSR］ 20
1.5 目標適応症と推奨用量 20
1.6 試験デザインの考察及び標準的な試験方法との一貫性 21
1.7 規制当局との治験相談に関わる経緯 21
2. 生物薬剤学に関する概括評価 22
2.1 製剤処方開発の概要 22
2.2 生物学的同等性試験 23
3. 臨床薬理に関する概括評価 23
3.1 ジルコプランの臨床薬理 23
3.2 ジルコプランの臨床薬理の概要 23
3.3 免疫原性 26
4. 有効性の概括評価 26
4.1 重要な試験デザインの解釈 27
4.1.1 試験デザイン 27
4.1.1.1 主要及びその他の有効性評価試験：MG0010 試験及び MG0009 試験 27
4.1.1.2 長期継続投与試験：MG0011 試験 28
4.1.2 有効性評価項目 28
4.1.3 統計解析方法 29
4.2 ベースライン特性及び疾患特性 31
4.2.1 主要な有効性評価試験：MG0010 試験 31
4.2.2 その他の有効性評価試験：MG0009 試験 31
4.2.3 長期継続投与試験：MG0011 試験 32
4.2.4 併合試験 32
4.3 主要な有効性評価試験における有効性の結果：MG0010 試験［MG0010 CSR］ 33
4.3.1 Week 12 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 35
4.3.2 有効性の重要な副次評価項目 35
4.3.3 有効性のその他の副次評価項目 37
4.3.4 有効性の結論：MG0010 試験 40
4.4 その他の有効性評価試験における有効性の結果：MG0009 試験［MG0009 CSR］ 41
4.4.1 有効性の結論：MG0009 試験 43
4.5 長期継続投与試験における有効性の結果：MG0011 試験［MG0011 CSR］ 43
4.5.1 有効性の結果（第 1 回臨床データカットオフ：20■ 年 ■ 月 ■ 日） 43
4.5.1.1 先行試験のベースラインから Week E12 までにおける MG-ADL 総スコアの変化量 45
4.5.1.2 有効性のその他の副次評価項目 46

※調整中

4.5.2 有効性の結果（第 2 回臨床データカットオフ：20■■ 年■ 月■ 日） 48
4.5.3 有効性の結論：MG0011 試験 49
4.6 併合データにおける有効性の結果 50
4.6.1 Pool E1 50
4.6.2 Pool E2 及び E3 53
4.7 日本人集団の有効性 53
4.8 有効性の結論 54
5. 安全性の概括評価 55
5.1 安全性評価項目、被験者背景及び曝露状況 55
5.1.1 人口統計学的特性及びベースライン特性 57
5.1.2 曝露状況 57
5.2 有害事象 57
5.2.1 有害事象の概要 57
5.2.2 比較的よくみられる有害事象 58
5.2.3 重篤な有害事象 59
5.2.3.1 死亡 59
5.2.3.2 その他の重篤な有害事象 59
5.2.4 その他の重要な有害事象 60
5.2.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 60
5.2.4.2 注目すべき有害事象 60
5.2.5 その他の重要な安全性評価項目 62
5.2.5.1 膵酵素値上昇 62
5.2.5.2 好酸球増加 63
5.2.5.3 皮膚及び口腔内粘膜潰瘍 63
5.2.6 抗薬物抗体及び抗ポリエチレングリコール抗体の発現状況別の有害事象 64
5.3 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び自殺傾向の評価 64
5.4 部分集団解析 64
5.4.1 内因性要因 64
5.4.2 外因性要因 65
5.4.3 日本人集団における安全性 65
5.5 安全性に関連するその他の評価項目 65
5.5.1 薬物相互作用 65
5.5.2 妊娠及び授乳時の使用 65
5.5.2.1 妊娠時の使用 65
5.5.2.2 授乳時の使用 66
5.5.3 過量投与 66
5.5.4 薬物乱用 66
5.5.5 離脱症状及び反跳現象 67
5.5.6 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 68
5.6 長期安全性（第 2 回臨床データカットオフ：20■■ 年■ 月■ 日） 68
5.6.1 曝露状況 68
5.6.1.1 被験者の内訳 68
5.6.2 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 69
5.6.3 有害事象 69

※調整中

5.6.3.1　有害事象の要約 69
5.6.3.2　有害事象の概要 70
5.6.3.3　比較的よくみられる有害事象 70
5.6.3.4　重篤な有害事象 70
5.6.4　臨床検査値の評価 71
5.6.5　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目 71
5.6.6　特別な患者集団及び状況下における安全性 71
5.6.6.1　治療集団別の治験薬投与後に発現した有害事象 71
5.6.6.2　治療抵抗性の状態別の治験薬投与後に発現した有害事象 72
5.7　市販後データ 72
5.8　安全性の結論 72
6.　ベネフィットとリスクに関する結論 72
6.1　推奨用量の根拠 72
6.1.1　日本人集団 74
6.2　ベネフィット 74
6.3　リスク 76
6.4　ジルコプランの全体的なベネフィット・リスクバランス 79
7.　参考文献 82

表

表 1-1　国内外で MG に対して承認されている治療薬及び治療法 10
表 1-2　1 回あたりのジルコプランの投与量 20
表 1-3　本承認申請における臨床データパッケージを構成する臨床試験一覧 22
表 4-1　MG0009 試験及び MG0010 試験における主要及び副次評価項目 28
表 4-2　有効性併合解析の概要 30
表 4-3　Week 12 における主要評価項目及び重要な副次評価項目のベースラインからの変化量：MMRM ANCOVA−MG0010 試験（mITT 集団） 34
表 4-4　Week 12 における　スポンダー評価項目の概要：ロジスティック回帰−MG0010 試験（mITT 集団） 38
表 4-5　Week 12 における主要評価項目及び重要な副次評価項目のベースラインからの変化量：LOCF ANCOVA−MG0009 試験・主要パート（mITT 集団） 42
表 4-6　Week E12 における MG-ADL、QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量：MMRM ANCOVA−MG0011 試験（mITT 集団） 44
表 4-7　第 1 回及び第 2 回臨床データカットオフ時点の被験者の内訳−MG0011 試験 48
表 4-8　主要及び重要な副次評価項目における治療効果の比較−MG0010 試験及び Pool E1 52
表 4-9　Week 12 のレスポンダー評価項目における治療効果の比較−MG0010 試験及び Pool E1 53
表 5-1　安全性併合解析対象集団の概要 56
表 5-2　TEAE 発現例数の概要（Pool S1A 及び Pool S1B） 58

図

図 1-1　補体系におけるジルコプランの作用機序 14
図 1-2　MG0009 試験の試験デザイン 19

図 1-3　MG0010 試験及び MG0011 試験の試験デザイン 20
図 3-1　sRBC 溶血率の経時的推移–MG0010 試験（PD-PPS） 25
図 4-1　MG-ADL 総スコアのベースライ　からの変化量の推移：MMRM ANCOVA−MG0010 試験（mITT 集団） 35
図 4-2　QMG 総スコアのベースライ　からの変化量の推移：MMRM ANCOVA−MG0010 試験（mITT 集団） 36
図 4-3　MGC 総スコアのベースラインからの変化量の推移：MMRM ANCOVA−MG0010 試験（mITT 集団） 36
図 4-4　MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量の推移：MMRM ANCOVA−MG0010 試験（mITT 集団） 37
図 4-5　Week 12 における MG-ADL 総スコアのレスポンダー解析結果–MG0010 試験（mITT 集団） 39
図 4-6　Week 12 における QMG 総スコアのレスポンダー解析結果–MG0010 試験（mITT 集団） 40
図 4-7　MG-ADL 総スコアの変化量の平均値の推移–MG0011 試験（mITT 集団） 46
図 4-8　QMG 総スコアの変化量の平均値の推移–MG0011 試験（mITT 集団） 47
図 4-9　MGC 総スコアの変化量の平均値の推移–MG0011 試験（mITT 集団） 47
図 4-10　MG-QOL15r 総スコアの変化量の平均値の推移–MG0011 試験（mITT 集団） 48
図 4-11　MG-ADL 総スコアの変化量の推移–MG0011 試験：第 2 回臨床データカットオフ（mITT 集団） 49
図 4-12　Week 12 における MG-ADL、QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量の推定–Pool E1 51
図 6-1　MG0010 試験の有効性データ及び Pool S2A の安全性データに基づくジルコプランのベネフィット・リスク 81

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
AChR	acetylcholine receptor	アセチルコリン受容体
ADA	antidrug antibody	抗薬物抗体
AE	adverse event	有害事象
ALS	amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}24)}$	area under the plasma concentration-time curve from zero to time 24	投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	body mass index	体格指数
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
C5	complement component 5	補体第 5 成分
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
EAIR	exposure-adjusted incidence rate	曝露期間で調整した発現割合
ECG	electrocardiogram	心電図
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
EFT	early fast-acting treatment strategy	早期速効性治療戦略
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
HIP	hepatic impaired	肝機能障害
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IMNM	immune-mediated necrotizing myopathy	免疫介在性壊死性ミオパチー
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	免疫原性統合概要
ISS	Integrated Summary of Safety	安全性統合概要
IV	intravenous	静脈内
IVIg	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注療法
LSM	least squares mean	最小二乗平均値
MAC	membrane attack complex	膜侵襲複合体
MG	myasthenia gravis	重症筋無力症
MG-ADL	Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living	—
MGC	Myasthenia Gravis Composite	—
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	米国重症筋無力症研究財団
MG-QOL15r	Myasthenia Gravis-Quality of Life revised	—
mITT	modified intention to treat	—
MMRM	mixed model repeated measures	—
MSE	minimal symptom expression	—
NMJ	neuromuscular junction	神経筋接合部
OR	odds ratio	オッズ比
PD	pharmacodynamic	薬力学
PEG	polyethylene glycol	ポリエチ　ングリコール
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PLEX	plasmapheresis plasma exchange	血漿交換

略語（略称）	内容	
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis	—
QOL	quality of life	生活の質
QT	—	心電図上の Q 波と T 波の間の時間
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した心電図上の Q 波と T 波の間の時間
RA101495	—	ジルコプラン
RA102758	—	ジルコプラン代謝物：Lys-Ethyleneglycol (24)-C16
RA103488	—	ジルコプラン代謝物：ω-水酸化 RA101495
RI	renal impairment	腎機能障害
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SC	subcutaneous	皮下
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類
sRBC	sheep red blood cell	ヒツジ赤血球
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象

1. 製品開発の根拠

1.1 目標適応症（全身型重症筋無力症）の背景

重症筋無力症（MG）は補体媒介性の希少な自己免疫疾患であり、神経から筋肉への神経伝達物質の正常なシグナル伝達に必要な蛋白質を標的とする自己抗体の産生が特徴である。MG 患者の約 15%では症状が眼筋に限局したままであるが、約 85%の MG 患者では眼筋症状にとどまらず、全身の複数の筋肉群が侵される。この状態は、全身型重症筋無力症（gMG）と呼ばれる（Gilhus, 2016）。

gMG 患者は、筋肉の反復使用により重症化し、休息により回復する特徴的な筋力低下を呈する。一晩の休息によりシナプス前運動ニューロンのアセチルコリン　ベルが補充されるため、症状は朝に最も軽く、日中にかけて悪化することが典型である。筋力低下は特定の筋肉に限局することもあるが、しばしばより広範な筋力低下へと移行する（Gilhus and Verschuuren, 2015、Gilhus, 2016）。筋力低下が、呼吸をつかさどる横隔膜や胸壁の肋間筋に及ぶと、生命を脅かしかねない。gMG の最も危険な合併症はクリーゼと呼ばれ、入院、挿管、及び人工呼吸が必要となる。MG 患者のおよそ 15%～20%がクリーゼを発症し、そのうち 75%が診断から 2 年以内に初回のクリーゼを発症する（Shanker and Ramizuddin, 2014）。MG は、国内及び国際的に、病歴、臨床徴候及び症状、自己抗体、電気生理学的検査（反復神経刺激試験、単線維筋電図検査等）、画像検査［コンピュータ断層撮影スキャン等］、並びに神経筋接合部（NMJ）障害を含む他の神経学的疾患との鑑別に基づいて診断されている。本邦では、重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022（以下、重症筋無力症診療ガイドライン 2022）が発行され、MG に対する血漿交換（PLEX）療法の有効性が支持的診断所見として新たにガイドラインに追加された（日本神経学会 2022、Gilhus et al, 2019）。

世界的な MG の有病率は 100,000 人あたり 12.4（範囲：10.6～14.5）人と推定されており（Salari et al, 2021）、全世界で最大約 760,000 人が MG を罹患していると推察される。MG は、40 歳未満の若年成人女性及び 60 歳以上の高齢男性に最も多く発症するが、どの年齢層にも発症する可能性がある。疫学調査により、過去 50 年間における有病率の上昇が明らかにされており、その一因として高齢者における診断頻度の増加が挙げられる（Sanders et al, 2016）。また、高齢化に伴い、MG の平均発症年齢も上昇している。

本疾患は、指定難病（告示番号 11）に認定されており、令和 2 年度医療受給者証保持者数は 25,416 人と報告されている（令和 2 年度衛生行政報告例 第 10 章 難病・小児慢性特定疾病 第 1 表）。また、2018 年に全国臨床疫学調査が実施され、患者数は約 29,210 人、有病率は人口 100,000 人あたり 23.1 人という結果が得られている（吉川・岩佐, 2020、日本神経学会 2022）。Japan MG Registry 研究会による調査の結果、本邦における MG は眼筋型の頻度が約 20%であり、残りが全身型であった（Murai et al, 2014）。したがって、gMG の患者数は約 20,000～23,000 人と考えられる。

約 80%の MG 患者は抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性である（Howard, 2018）。抗 AChR 自己抗体［主に免疫グロブリン（Ig）G1 及び IgG3］が AChR に結合することで、補体古典経路がコントロールを失った状態で不適切に活性化される。つまり、自己抗体と抗原の結合によって形成された免疫複合体は古典経路における補体第 1 成分を活性化させ、一連の酵素開裂ステップが開始されることで、補体第 5 成分（C5）が C5a 及び C5b に開裂し、細胞溶解性の膜侵襲複合体（C5b-9、MAC）が NMJ のシナプス後膜に沈着する。その結果、神経筋終板の構造が破壊され、神経筋伝達が生じなくなる。

1.2　目標適応症に対する現在の治療法

MG は長期的（ほぼ生涯にわたり）に経過する。完全寛解が得難い以上、患者の多くが達成可能で、生活の質（QOL）面で高い患者満足度の得られる治療目標を設定し、これを早期達成することが望まれる。

国内外で個々の薬剤の承認状況に違いはあるものの、本邦の重症筋無力症診療ガイドライン 2022 における gMG の治療方法の基本方針は、欧米のコンセンサスの得られたガイドライン（Narayanaswami et al, 2021、Sussman et al, 2018、Sanders et al, 2016）にも示されている。国内外で MG に対して承認されている治療薬及び治療法を表 1-1 に示した。

重症筋無力症診療ガイドライン 2022 では、非経口の速効性治療（fast-acting treatment）を積極的に行い、早期の改善と経口ステロイド量の抑制の両立を目指す早期速効性治療戦略（early fast-acting treatment strategy, EFT）が推奨されている。非経口の速効性治療は、PLEX 療法、ステロイドパルス療法［メチルプレドニゾロン静脈内（IV）投与療法］、及び免疫グロブリン静注療法（IVIg）等を指す。EFT では、治療初期から経口ステロイドは少量にとどめ、カルシニューリン阻害薬等の免疫抑制剤（シクロスポリン及びタクロリムス）を併用することが推奨されている。EFT は、経口ステロイドを重視する従来型治療に比べ、治療到達目標である「経口プレドニゾロン 5mg/日以下で minimal manifestations [注 1)] レベル（MM-5mg）」の早期達成に有効であるとされている。

EFT を目標に、本邦では gMG 治療の基本となる第一選択の免疫療法として、経口ステロイドをベースに、カルシニューリン阻害薬等の経口免疫抑制剤を併用することが推奨されている。抗コリンエステラーゼ薬（通常、ピリドスチグミン）も有効であり病型を問わず第一選択薬の一つではあるが、対症療法であり、gMG の治療では上記免疫療法の補助的使用にとどめることとされている。

これらの基本的治療に加え、gMG 症状の悪化や急性増悪期（クリーゼ）には主として IVIg や PLEX 療法が一時的に用いられる。IVIg は 5 日間の連続投与を必要とするが外来での治療も可能である。PLEX 療法は原則入院が必要となる。ステロイドパルス療法は gMG に対して効果発現が早く有効性が高いが、初期増悪（クリーゼ）のリスクがあるため、第一選択として用いることが出来ない。AChR 自己抗体の産生を減少させる目的で、胸腺腫 MG 患者には胸腺摘除を行い、非胸腺腫 MG 患者には、50 歳未満の発症で発病早期の AChR 抗体陽性過形成胸腺の場合、胸腺摘除が推奨されている。

また、C5 阻害剤として本邦では、2017 年にエクリズマブが「全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）」を効能・効果として承認された。重症筋無力症診療ガイドライン 2022 には、難治性 MG に対して、エクリズマブを含む分子標的治療薬が使用される可能性があることが追記されている。なお、エクリズマブは抗 AChR 抗体陽性の gMG 成人患者の治療薬として欧州及び米国でも承認されている。更に、新しい C5 阻害剤であるラブリズマブが、抗 AChR 抗体陽性の gMG 成人患者の治療薬として本邦、米国及び欧州で承認されている。

新たな作用機序を有する gMG の治療薬として、胎児性 Fc 受容体（FcRn）を標的とする IgG1 Fc フラグメントであり、IgG リサイクリングを低下させるエフガルチギモド アルファが本邦、米国及び欧州で最近承認された。重症筋無力症診療ガイドライン 2022 にはまだ記載されていないが、本

注1) Minimal manifestations（軽微症状）：軽微な筋力低下は存在するが、日常生活には支障がない状態

邦では 2022 年 1 月に「全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏功しない場合に限る）」の効能・効果で承認された。

標準治療が利用可能であるにも関わらず、アンメットメディカルニーズが高く、重度の疾病負担を伴う MG 患者が多く存在する（Cutter et al, 2019）。これは、既存の治療薬で有効性が認められないこと、有害事象（AE）のために適切な標準治療を受けることができないこと、治療負担が大きいこと等が原因と考えられる。本邦においても前述した現在の基本的治療によっても 40%～50%の gMG 患者が疾患のコントロールに難渋しているとされる（Imai, 2019）。こうした患者で症状コントロールが不十分な場合や、感染症や精神的スト　ス等の要因による増悪時には、基本的治療に加えてステロイドパルス療法、IVIg や PLEX 療法が一時的に上乗せされる。これらの上乗せ治療は病院で行う必要があり、入院が必要となる治療もあるため、患者や医療従事者の負担が大きくなる。また、長期効果に関するエビデンスはなく、こうした負担の大きな治療を長期的に繰り返さなくてはならない。したがって、特に gMG 患者に向けては、より良い治療オプション、つまりジルコプランのようなより多くの患者が治療を受けられ利便性の高い C5 阻害剤に対して、高いアンメットメディカルニーズが引き続き存在する。

表 1-1　国内外で MG に対して承認されている治療薬及び治療法

治療薬及び治療法	日本	欧州	米国	副作用／注意点
経口免疫療法				
抗コリンエステラーゼ	ピリドスチグミン臭化物（汎用されている薬） アンベノニウム塩化物 ジスチグミン臭化物 ネオスチグミンメチル硫酸塩 ネオスチグミン臭化物	ピリドスチグミン臭化物 ネオスチグミンメチル硫酸塩 ジスチグミン臭化物 ネオスチグミン臭化物	ピリドスチグミン臭化物	第一選択薬であるが、対症療法であり、免疫療法の補助的使用にとどめることとされている
経口ステロイド	プレドニゾロン	プレドニゾロン	MG の治療薬としては承認されていない	ステロイドの長期投与は、容姿の悪化、糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化、骨粗鬆症、睡眠障害、感染症に加え、抑うつといった副作用により様々な形で患者の QOL を低下させる
免疫抑制剤 [a]	タクロリムス シクロスポリン	アザチオプリン	MG の治療薬としては承認されていない	カルシニューリン阻害薬は、感染症、耐糖能異常、高血圧、腎機能障害、下痢等の副作用に関するリスクがある副作用の発現を予防する目的で、血中濃度の測定、腎機能障害や血圧のモニタリングが必要
非経口免疫療法				
ステロイドパルス療法	メチルプレドニゾロン（MG の治療薬として保険適用される）	MG の治療薬としては承認されていない	MG の治療薬としては承認されていない	一過性の初期増悪（2～5 日間）を伴うため、投与には注意と工夫が必要
免疫グロブリン静注療法（IVIg）	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 gMG（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）	MG の治療薬としては承認されていない	MG の治療薬としては承認されていない	侵襲性が高い 長期効果に関するエビデンスはなく、長期間にわたり治療を繰り返さなくてはならない患者も存在する 血液粘度を上昇させるため、脳血管障害、心不全、及び腎不全等の個々の症例の合併症を考慮して投与方法や点滴速度を決定していく必要がある
血漿交換療法（PLEX 療法）	MG の治療法として保険適用される	MG の治療法としては承認されていない	MG の治療法としては承認されていない	侵襲性が高い 長期効果に関するエビデンスはなく、長期間にわたり治療を繰り返さなくてはならない患者も存在する 合併症として、血圧低下、蕁麻疹・アレルギー、発熱、悪寒、低カルシウム血症等を考慮する必要がある。ショック症状等の重篤な事態になりうる副作用が起こる可能性があり、さらに特別な装置が必要であるため実施可能な施設が限定される

表 1-1　国内外で MG に対して承認されている治療薬及び治療法（続き）

治療薬及び治療法	日本	欧州	米国	副作用／注意点
分子標的薬				
エクリズマブ	抗 AChR 抗体陽性 gMG（IVIg 又は PLEX 療法による症状の管理が困難な場合に限る）	抗 AChR 抗体陽性の治療抵抗性 gMG	抗 AChR 抗体陽性 gMG	本邦では治療対象が難治性患者に限定されている 1 週ごと（初回投与を含め合計 4 回）又は 2 週ごと（初回投与から 4 週間後）の静脈注射が必要 髄膜炎菌感染症のリスクがあり、投与開始の 2 週間前までに髄膜炎菌ワクチンの接種が必要 人免疫グロブリン製剤又はエフガルチギモド　アルファとの併用投与については、エクリズマブの血清中濃度が低下することがあるので併用注意とされている
エフガルチギモド　アルファ	gMG（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）	抗 AChR 抗体陽性 gMG の標準治療への併用療法	抗 AChR 抗体陽性 gMG	1 週ごとに 4 回、1 時間かけての静脈注射が必要 人免疫グロブリン製剤又はエクリズマブとの併用投与については、これらの薬剤の血清中濃度を低下させ治療効果が減弱する可能性があるため併用注意とされている。また、PLEX 療法との併用は、エフガルチギモド　アルファの血清中濃度を低下させ治療効果が減弱する可能性があるため併用を避けることが望ましいとされている
ラブリズマブ	抗 AChR 抗体陽性 gMG（IVIg 又は PLEX 療法による症状の管理が困難な場合に限る）	抗 AChR 抗体陽性 gMG の標準治療への併用療法	抗 AChR 抗体陽性 gMG	本邦では治療対象が難治性患者に限定されている 初回投与 2 週後、以降 8 週ごとに点滴静注をする必要 髄膜炎菌感染症のリスクがあり、投与開始の 2 週間前までに髄膜炎菌ワクチンの接種が必要 人免疫グロブリン製剤又はエフガルチギモド　アルファとの併用投与については、ラブリズマブの血清中濃度が低下することがあるので併用注意とされている
リツキシマブ[b]	MG の治療薬としては承認されていない	MG の治療薬としては承認されていない	MG の治療薬としては承認されていない	本邦では gMG 難治性患者に限り使用が考慮される 短期的な副作用としては、Infusion reaction、発熱、頭痛、掻痒、発疹、咳、血管浮腫等の副作用、長期的には、B 型肝炎ウイルスの再活性化、進行性多単性白質脳症、重度の日和見感染の副作用があげられる

※調整中

表 1-1　国内外で MG に対して承認されている治療薬及び治療法（続き）

治療薬及び治療法	日本	欧州	米国	副作用／注意点
手術				
胸腺摘除術	MG の治療法として保険適応される	MG の治療法としては承認されていない	MG の治療法としては承認されていない	画像診断検査で胸腺腫がある場合にのみ適用され、胸腺腫がない全身型の場合、年齢や症状、自己抗体の種類等を考慮して行う必要がある

AChR=acetylcholine receptor; gMG=generalized myasthenia gravis; IV=intravenous; IVIg=intravenous immunoglobulin; MG=myasthenia gravis; MuSK=muscle-specific kinase; PLEX=plasma exchange; QOL=quality of life

a.　本邦ではステロイド剤やカルシニューリン阻害薬で治療効果が十分得られなかった場合に、アザチオプリンやシクロホスファミドの投与を検討可能である。

b.　リツキシマブは本邦では gMG 難治性患者に限り使用が考慮される。例えば、エクリズマブ無効の抗 AChR 抗体陽性例、double seronegative の難治性患者、抗 MuSK 抗体陽性例にリツキシマブの使用が考慮される。

Sources：重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022、ソリリス®点滴静注添付文書、ウィフガート®点滴静注添付文書、及びユルトミリス®点滴静注添付文書

1.3　目標適応症に対する本剤開発の意義

ジルコプランは 15 個のアミノ酸から構成される大環状ペプチドであり、C5 の不適切な活性化が関与する疾患の治療を意図した補体阻害剤である。ジルコプランは抗 AChR 抗体陽性の成人 gMG 患者の治療薬として開発が進められてきた。

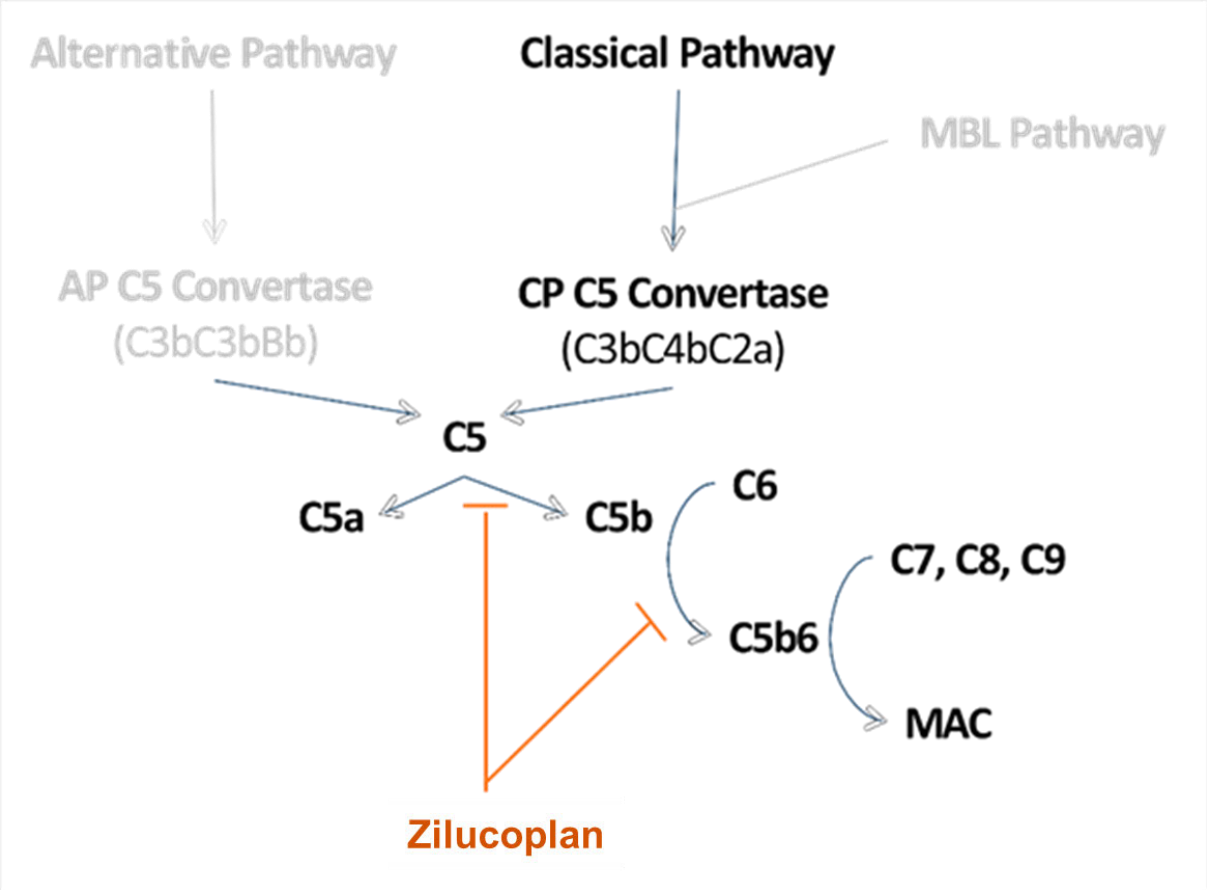
ジルコプランは防腐剤無添加の無菌溶液であり、ニードル安全装置を備えた単回使用の皮下（SC）注射剤として供給される。ジルコプランは終末補体活性化経路の構成要素である C5 を標的とする。ジルコプランは C5 に高い親和性で結合することで、C5 転換酵素による C5a 及び C5b への開裂を阻害する。C5 開裂阻害により下流の補体活性が抑制されることで、MAC による細胞溶解も抑制される。

表面プラズモン共鳴法を用いることにより、ジルコプランが C5 の特異的な部位に強力かつ速やかに結合すること、一方で解離速度は緩やかであることが示された。ジルコプランは C5b に相当する位置の C5 に結合することで、C5b が形成された場合においても、C5b の C6 への結合を阻害し、MAC 形成を抑制する。

以上から、ジルコプランは図 1-1 に示す 2 つの作用機序で MAC 形成を阻害する。

- C5 の開裂をアロステリックに阻害することによる下流の補体活性の抑制
- MAC 形成の第一段階（C5b の C6 への結合）の直接的な阻害

図 1-1　補体系におけるジルコプランの作用機序



AP=Alternative Pathway of the Complement Cascade; CP=Classical Pathway of the Complement Cascade; MAC=membrane attack complex; MBL=Mannose-binding Lectin pathway of the complement cascade
Note: Complement components are shown using their standard abbreviations.

gMG 治療薬としてのジルコプランの有効性については、適切に管理された比較対照試験（MG0010 試験）の結果から実質的エビデンスが得られ、第 II 相プラセボ対照 MG0009 試験の結果から確認的エビデンスが得られている。MG0010 試験では、主要評価項目が達成された。治療抵抗性及び治療抵抗性以外の gMG を有する被験者において、Week 12 の Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living（MG-ADL）総スコアを用いて評価した疾患活動性の徴候及び症状に、プラセボと比較してジルコプラン 0.3mg/kg 投与時に頑健かつ統計学的に有意（p<0.001）、及び臨床的に意義のある改善が認められた。更に、MG0010 試験では、重要な副次評価項目の 3 項目すべてにおいても有効性が認められた［Week 12 の Quantitative Myasthenia Gravis（QMG）総スコアのベースラインからの変化量（p<0.001）、Week 12 の Myasthenia Gravis Composite（MGC）総スコアのベースラインからの変化量（p=0.0023）、及び Week 12 の Myasthenia Gravis-Quality of Life revised（MG-QOL15r）総スコアのベースラインからの変化量（p=0.0128）］（4.3 項）。

確認的エビデンスには、MG0009 試験（4.4 項）で得た有効性データ、及び他の C5 阻害薬の有効性に関する科学的知見により裏付けられている gMG の病態生理学に関連する作用機序的エビデンスが含まれる。MG0009 試験では、Week 12 の QMG 総スコア（主要有効性評価項目）及び MG-ADL 総スコア（重要な副次有効性評価項目）のベースラインからの変化量に、プラセボ群と比較してジルコプラン群で統計学的な有意差（有意水準：片側 0.10）が認められた。gMG 治療薬とし

ての C5 阻害薬の有効性は、ソリリス（エクリズマブ）及びユルトミリス（ラブリズマブ）の臨床試験で示されている。

gMG 対象の臨床開発プログラム（MG0010 試験、MG0009 試験、及び MG0011 試験）における薬力学（PD）解析の結果、ジルコプランの投与により、ヒツジ赤血球（sRBC）溶血試験で完全な補体阻害が認められた。結果を 3.2 項に要約した。非臨床及び臨床上の豊富なエビデンスにより、gMG の発症には終末補体カスケードが関与していることが裏付けられている（Howard, 2018、Kusner et al, 2018）。

本承認申請資料には、MG0011 試験の中間解析結果（4.5 項）及び併合解析結果（4.6 項）に基づく追加の有効性データも含まれている。

ジルコプランには、現行の標準治療と比較して、抗 AChR 抗体陽性の gMG 患者に対する以下の利点が期待される。

- 抗 AChR 抗体陽性の MG の基礎病理（補体媒介性の NMJ 破壊）に選択的に作用する、正確に標的を定めた作用機序
- コルチコステロイド剤及びステロイド剤以外の免疫抑制剤等の現在利用可能な標準治療と比較して、より顕著かつ持続的で迅速な臨床的有効性
- IVIg、PLEX 療法、及び他の C5 阻害薬と比較して、自宅での患者自身による簡便な SC 自己投与が可能
- IV 投与と比較して、IV 投与に伴う合併症（IV アクセスの欠失、アクセス部及びアクセスポートの感染、並びに血栓性静脈炎等）がない。
- 現在利用可能な他の C5 阻害薬と比較して、ジルコプランには追加で以下の利点が考えられる。
  - C5 から C5a 及び C5b への開裂を阻害することに加え、C5b と C6 の結合を阻害することにより終末補体カスケードをより強力に阻害する。
  - 分子量が治療用抗体（約 150kDa）と比較して小さい（ペプチドであるジルコプラン：3.6kDa）ため、NMJ への透過性がより高い可能性
  - 必要に応じて IVIg、PLEX 療法、及び FcRn 阻害薬との併用が可能
  - エクリズマブ及びラブリズマブの適応外である、治療抵抗性以外の患者における臨床的ベネフィット
  - C5 遺伝子の変異のためエクリズマブ及びラブリズマブに耐性を示す gMG 患者での有効性が期待される。

以上のことから、利用可能な他の治療と比較して、ジルコプランは良好な安全性を有し、治療負担が少なく、簡便かつ効果的で忍容性が良好な gMG 治療薬と考えられる。

1.4 ジルコプランの臨床開発プログラムの概要

ジルコプランの臨床開発プログラムで実施した試験の概要を M 5.2 項に示した。

gMG を有する被験者を対象としたジルコプランの臨床試験の概要を 1.4.1 項に示した。gMG を有する被験者を対象とした臨床試験に加え、健康被験者、高度の腎機能障害（RI）被験者、及び中

等度の肝機能障害（HIP）被験者を対象とした完了している第 I 相臨床試験、並びに免疫介在性壊死性ミオパチー（IMNM）及び発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）を有する被験者を対象とした第 II 相臨床試験を実施した。UCB が治験依頼者ではない試験には、筋萎縮性側索硬化症（ALS）又は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）関連呼吸器症候群を有する被験者を組み入れた臨床試験を含む。ALS を対象とした試験は、本承認申請のための臨床データカットオフ日時点で継続中であり、承認申請時点でも盲検下にあることから、盲検下の安全性データのみ利用可能である。

ベネフィット・リスクバランス以外の理由から、現在、PNH 及び COVID-19 関連呼吸器症候群の治療薬としてのジルコプランの開発は行われていない。IMNM 治療薬としては、第 II 相臨床試験で有効性の結果にジルコプラン群とプラセボ群で差が認められなかったことから、ジルコプランの開発を中止した。IMNM 患者を対象とした第 II 相臨床試験で安全性に関わる予想外の所見及びジルコプラン群とプラセボ群との重要な違いは認められなかった。ALS 治療薬としてのジルコプランの開発も中止した。その理由は、Healey ALS Platform Trial（ALS001 試験）で、あらかじめ規定していた中間解析の結果により無益性が示され、独立データ安全性モニタリング委員会からジルコプランの投与を中止するよう勧告されたためであった。当該臨床試験は複数の治験薬を用いたプラットフォーム試験であり、他の治療方法で現在も盲検下で継続中である。これまでに得られた情報から、ジルコプランに関わる予期しない重要な安全性及び忍容性の懸念は認められなかった。

1.4.1　全身型重症筋無力症を対象とした臨床試験

gMG を有する被験者を対象にジルコプランを投与した臨床試験は、第 II 相プラセボ対照試験（MG0009 試験）、第 III 相プラセボ対照試験（MG0010 試験）、及び第 III 相非盲検継続試験（MG0011 試験）であった。

1.4.1.1　MG0010 試験［MG0010 治験総括報告書（CSR）］

MG0010 試験は、第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験であった。本試験の目的は、gMG を有する被験者を対象にジルコプランの有効性、安全性、及び忍容性を評価することであった。

主な選択基準は、年齢が 18 歳以上 75 歳未満の男性又は女性、スクリーニング時に gMG［米国重症筋無力症研究財団（MGFA）の重症度基準でクラス II～IV］と診断された者、スクリーニング時の血清中抗 AChR 抗体が陽性の者、スクリーニング時及びベースライン時の MG-ADL 総スコアが 6 以上の者、抗アセチルコリンエステラーゼ薬を 10 時間以上中止した状態でスクリーニング時及びベースライン時の QMG 総スコアが 12 以上かつ 4 項目以上の QMG 総スコアが 2 以上の者、コルチコステロイド剤の用量がベースラインの 30 日以上前から変更されておらず、投与期間の 12 週間に変更予定がない者、並びに免疫抑制剤がベースラインの 30 日以上前から変更されておらず（用量を含む）、投与期間の 12 週間に変更予定がない者とした。髄膜炎菌感染症のリスクを低減させるため、すべての被験者に髄膜炎菌ワクチンの接種を義務づけた。

MG0010 試験（及び MG0009 試験）の試験対象集団は、他のすべての治療で効果が得られなかった患者に限らず、治療抵抗性及び治療抵抗性以外の両方を含む幅広い gMG 患者集団であった。

約 156 例を組み入れる計画で、合計 174 例を無作為化した。ジルコプラン 0.3mg/kg 群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の割合で被験者を割り付け、治験薬を連日 SC 投与した。被験者をベー

スライン時の MG-ADL 総スコア（9 以下又は 10 以上）、QMG 総スコア（17 以下又は 18 以上）、及び地理的地域（北米、欧州、及び東アジア）に基づいて層別化し、無作為に割り付けた。

本試験は、スクリーニング期間（最長 4 週間）及び二重盲検投与期間（12 週間）から構成された（図 1-3）。二重盲検投与期間中、被験者は Week 1、2、4、8、及び 12 に治験実施医療機関に来院して有効性、安全性、及び忍容性の評価を受けた。

有効性の主要評価項目は、Week 12 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量であった。

有効性の重要な副次評価項目は以下のとおりであった。

- Week 12 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量
- Week 12 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量
- Week 12 における MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量

その他の副次評価項目は以下のとおりであった。

- 投与期間の 12 週間における初回の　スキュー療法までの時間
- Minimal symptom expression（MSE：　スキュー療法を受けずに Week 12 に MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点と定義）を達成した被験者の割合
- 　スキュー療法を受けずに Week 12 に MG-ADL 総スコアが 3 点以上低下した被験者の割合
- 　スキュー療法を受けずに Week 12 に QMG 総スコアが 5 点以上低下した被験者の割合

安全性評価項目には、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、臨床検査値、AE、免疫原性、及びコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）の評価が含まれた。

コルチコステロイド剤及び免疫抑制剤を含む gMG のすべての標準治療を、12 週間の投与期間をとおして一定の用量で継続した。被験者の臨床状態が著しく悪化した場合、又はクリーゼのリスクがあると治験責任医師が判断した場合に、gMG 治療の強化（　スキュー療法）として、被験者は IVIg 又は PLEX 療法を受けることが可能であった。

MG0011 試験の選択基準に適合している場合、すべての被験者は投与期間終了時に MG0011 試験でジルコプラン 0.3mg/kg の投与を受けることを選択できた。

試験デザインに関する詳細を MG0010 CSR Section 3 に示した。

1.4.1.2　MG0009 試験［MG0009 CSR］

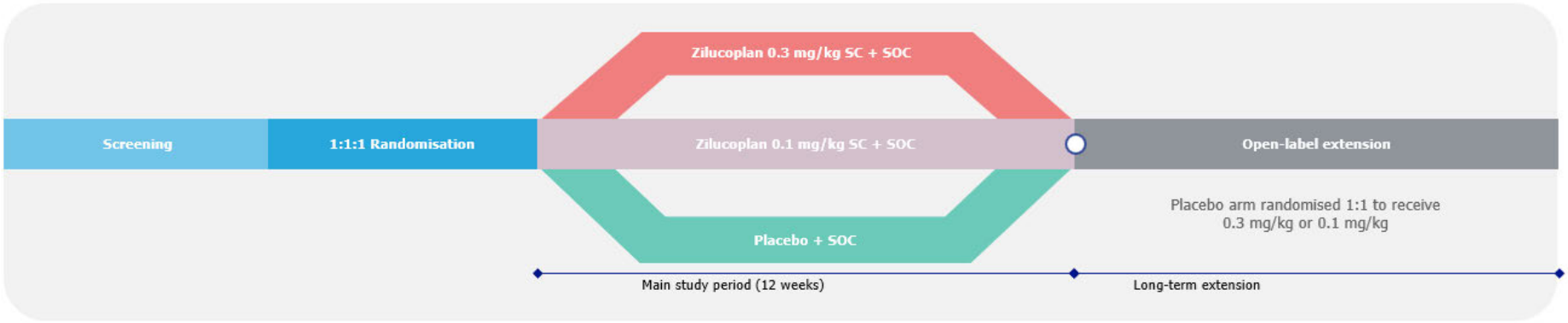
MG0009 試験は、gMG を有する被験者にジルコプランを 12 週間 SC 投与した時の安全性、忍容性、及び予備的有効性を評価する第 II 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験であった。被験者をジルコプラン 0.1mg/kg 群、ジルコプラン 0.3mg/kg 群、又はプラセボ群のいずれかに割り付け、治験薬を 1 日 1 回 SC 投与した。その後、被験者は非盲検継続パートに移行することができた。主要パートでジルコプラン群に割り付けられた被験者は、継続パートでも同用量のジルコプランを投与した。主要パートでプラセボ群に割り付けられた被験者は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群又はジルコプラン 0.3mg/kg 群に 1：1 の割合で割り付けられた。

治験実施計画書第 3 版の承認及び適切な再同意に基づき、継続パートに参加したすべての被験者がジルコプラン 0.3mg/kg を投与された。この投与量は、MG0010 試験で選択された投与量であり、被験者はその後、非盲検継続試験の MG0011 試験に移行した。

試験デザインに関する詳細を MG0009 CSR Section 3 に示した。

試験デザインの概要を図 1-2 に示した。

図 1-2　MG0009 試験の試験デザイン



SC=subcutaneous; SOC=standard of care

※調整中

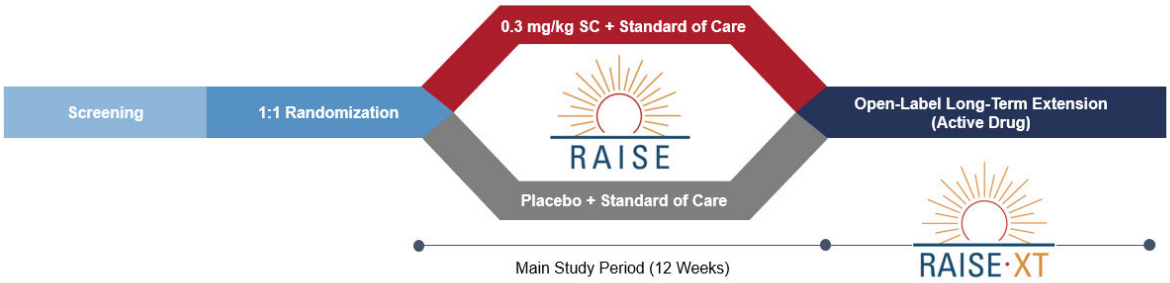
1.4.1.3　MG0011 試験［MG0011 CSR］

MG0011 試験は、継続中の非盲検継続試験である。第 1 回臨床データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び第 2 回臨床データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点のデータベースに基づき中間報告書を作成した。

MG0011 試験は、ジルコプランの先行試験（MG0009 試験及び MG0010 試験）に参加した gMG を有する被験者を対象に、ジルコプランの長期有効性、安全性、及び忍容性を評価する多施設共同、非盲検、継続試験である。被験者は、ジルコプランが地域で承認されて使用可能になるまで、又は治験依頼者が gMG を効能・効果としたジルコプランの開発を中止するまでジルコプラン 0.3mg/kg を SC 投与される。試験デザインに関する詳細を MG0011 Interim CSR Section 3 に示した。

試験デザインの概要を図 1-3 に示した。

図 1-3　MG0010 試験及び MG0011 試験の試験デザイン



SC=subcutaneous
Note: Rollover of study participants from MG0009 into MG0011 occurred once MG0011 sites were activated.

1.5　目標適応症と推奨用量

ジルコプランの目標適応症は以下のとおりである：

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

効能又は効果に関連する注意：本剤は抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に投与すること。

ジルコプランの推奨用量は以下のとおりである：

通常、成人にはジルコプランとして表 1-2 に示す用量を 1 日 1 回皮下投与する。

表 1-2　1 回あたりのジルコプランの投与量

体重	投与量
56kg 未満	16.6mg
56kg 以上 77kg 未満	23.0mg
77kg 以上	32.4mg

推奨用量の設定根拠を 6.1 項に記述した。

1.6　試験デザインの考察及び標準的な試験方法との一貫性

抗 AChR 抗体陽性の gMG を有する成人患者の治療薬として、ジルコプランの綿密な臨床開発プログラムを遂行した。

すべての臨床試験を、医薬品規制調和国際会議ガイドライン、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令、及び規制当局からの要件に従い実施した。被験者は、ヘルシンキ宣言に基づくすべての権利を認められた。すべての治験実施計画書は、適切に運営されている治験審査委員会、倫理委員会、又は類似の関係機関により承認された。各臨床試験の実施にあたっては標準的な試験方法が用いられた。疾患重症度の評価及び安全性のモニタリングのために各試験で用いられた臨床的手順、臨床検査、及び統計解析方法は、標準的かつ一般的に用いられている方法であった。開発時点の MG の臨床状況に加え、国際的なキーオ　ニオンリーダー（北米、欧州、及び本邦）からの助言に従い臨床開発プログラムを実施した。

米国、欧州、及び本邦における承認申請のための臨床試験を国際共同試験として実施することを踏まえ、各地域の規制当局による助言を考慮して試験デザインを計画した。規制当局からの助言については 1.7 項に示した。

試験対象集団の選択基準及び被験者数、試験期間、評価項目、統計解析、並びに安全性データの収集に関して、米国食品医薬品局、欧州医薬品庁、及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの助言を統合して、第 III 相臨床開発プログラムの試験デザインに反映した。

第 III 相臨床開発プログラムの試験対象集団は、目標適応症に対応する抗 AChR 抗体陽性の gMG を有する成人患者とした。この対象集団を反映する選択除外基準を設定し、ジルコプランに予想される安全性プロファイルを考慮して被験者の安全性及び福利を確保した。

MG0009 試験では迅速かつ持続的な臨床的有効性が認められた。ジルコプラン 0.3mg/kg 群で投与開始後 4 週以降もほとんど変動がみられなかったことから、被験者に不必要に長くプラセボを投与することなく、gMG 患者におけるジルコプランの臨床的有効性を検証するために、12 週間の試験期間は適切かつ十分な長さの期間であると考えられた。

1.7　規制当局との治験相談に関わる経緯

ジルコプランは Ra Pharmaceuticals, Inc.により開発された。Ra Pharmaceuticals, Inc.は 2020 年 4 月 2 日に UCB に買収された。

現時点では、ジルコプランはいずれの国においても製造販売されていない。

本邦におけるジルコプランの開発のために、gMG を対象としたグローバル臨床開発プログラムに日本から積極的に参加することで、本邦における製造販売承認申請に必要な臨床データを集積する戦略とした。

20[redacted] 年[redacted] 月に[redacted]相談[redacted]（受付番号：[redacted]）、20[redacted] 年[redacted] 月及び[redacted] 月に[redacted]相談を実施し、[redacted]の妥当性、並びに[redacted]の適切性について機構と合意した。

本承認申請における臨床データパッケージを表 1-3 に示す。

表 1-3　本承認申請における臨床データパッケージを構成する臨床試験一覧

分類	試験番号	概要	評価／参考
第 I 相	UP0112	健康被験者を対象にジルコプランの安全性及び薬物動態を評価する第 I 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回漸増投与、及び反復投与試験	参考
	UP0113	日本人及び白人の健康被験者を対象にジルコプランの安全性、忍容性、薬物動態、及び薬力学を評価する第 I 相、二重盲検、無作為化試験	評価
	UP0115	健康被験者を対象にジルコプランを異なる部位に単回皮下投与した時の相対的バイオアベイラビリティ、薬力学、安全性、及び忍容性を評価する第 I 相、単施設、非盲検、無作為化、2-way 不完全クロスオーバー試験	参考
	UP0094	肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者を対象にジルコプランの薬物動態を評価する第 I 相、非盲検試験	参考
	UP0114	腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者を対象にジルコプランの薬物動態を評価する第 I 相、非盲検試験	参考
	UP0093	健康成人被験者を対象に治療域を超えるジルコプランを投与した時の心室再分極に対する影響を評価する第 I 相、二重盲検、無作為化、プラセボ及び実薬対照、並行群間、クロスオーバー試験	評価
第 II 相	MG0009	全身型重症筋無力症患者を対象にジルコプランの安全性、忍容性、及び予備的有効性を評価する第 II 相、多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験	評価
	IMNM01	免疫介在性壊死性ミオパチー患者を対象にジルコプランの安全性、忍容性、及び有効性を評価する第 II 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験	参考
第 III 相	MG0010	全身型重症筋無力症患者を対象にジルコプランの安全性、忍容性、及び有効性を評価する第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験	評価
長期継続投与	MG0011	全身型重症筋無力症患者にジルコプランを投与した第 III 相、多施設共同、非盲検、継続投与試験	評価

2.　生物薬剤学に関する概括評価

2.1　製剤処方開発の概要

ジルコプラン製剤は、無菌、防腐剤無添加、及び無色の水溶液（pH7）であり、SC 投与用の単回使用のプレフィルドシリンジに充填して供給された。

ジルコプラン製剤は、[redacted]mg/mL リン酸二水素ナトリウム一水和物、[redacted]mg/mL 無水リン酸一水素ナトリウム、及び[redacted]mg/mL 塩化ナトリウム中に、表示量 40mg/mL のジルコプランを含有する。ヒト初回投与試験で使用した処方を以降の臨床試験でも使用し、処方の変更はなかった。処方の頑健性の評価により、市販製剤としての適切性を確認した。

gMG を有する被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験において、3 つの用量（16.6、23.0、及び 32.4mg）のジルコプラン 0.3mg/kg 製剤が供給された。この処方及び用量は、市販予定製剤と同一であった。シリンジへの充填量を調整することにより、上記 3 つの異なる用量に対する投与量に対応可能である。

ジルコプランの処方開発の概要を M 2.7.1.1.1 項に示した。

2.2　生物学的同等性試験

異なる処方のジルコプラン製剤を比較する生物学的同等性試験は実施していない。

3.　臨床薬理に関する概括評価

ジルコプランの臨床薬理プログラムでは、健康被験者、RI 又は HIP 被験者、及び gMG を有する被験者を対象に、薬物動態（PK）、PD、免疫原性、母集団（population）PK、及び曝露－反応解析の特性を評価した。

3.1　ジルコプランの臨床薬理

gMG を効能・効果とした製造販売承認申請を裏付けるジルコプランの臨床薬理プログラムには 9 つの臨床試験を含む（M 2.7.2.1.2 項）。このうち、以下 6 つの臨床試験が第 I 相臨床試験である。

第 I 相臨床試験

- UP0112 試験：ヒト初回投与試験
- UP0113 試験：日本人と白人のエスノブリッジング試験
- UP0114 試験：RI 患者における PK 試験
- UP0094 試験：HIP 患者における PK 試験
- UP0093 試験：QT/QTc 評価試験
- UP0115 試験：異なる投与部位を比較した PK 試験

また、gMG 患者を対象とした第 II 相臨床試験 1 試験（MG0009 試験）及び第 III 相臨床試験 2 試験（MG0010 試験及び MG0011 試験）でも PK 及び PD を評価した。

1 つの母集団 PK 及び PK/PD 解析を実施した（CL0508、M 2.7.2.2.2.4 項に要約を示した）。

全体的な免疫原性の評価、並びに PK、有効性、及び安全性への影響を免疫原性統合概要（ISI）に、要約を 3.3 項及び M 2.7.2.3.8 項に示した。

ジルコプランの推奨用量の根拠を 6.1 項に示した。

3.2　ジルコプランの臨床薬理の概要

ジルコプランの臨床薬理プログラムにおける主な結果を以下に示した。

- 健康被験者におけるジルコプランの曝露量（C_{max} 及び AUC）は、用量に伴い増加した。ジルコプランを単回及び反復投与した後のすべての用量における t_{max} の中央値は、3.0～6.0 時間であった（M 2.7.2.3.1 項）。
- 母集団 PK 解析では、ジルコプランの PK が用量及び時間依存的ではないことが示された。臨床用量の 0.3mg/kg におけるジルコプランの PK は、線形性が認められる用量範囲内である。
- ジルコプラン 0.2mg/kg を 7 日間及び 0.3mg/kg を 14 日間連日 SC 投与した時、単回投与と比較して C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$は約 3 倍増加した。

- 健康被験者で認められたジルコプランの主要な 2 つの血漿中代謝物（RA103488 及び不活性代謝物：RA102758）は、gMG を有する被験者でも認められた。これら 2 つの代謝物を、第 I 相、第 II 相、及び第 III 相臨床試験で定量した。RA103488 はジルコプランと同程度の活性を有するが、血漿中濃度がはるかに低いため、PD 効果への影響は限定的である。
- ジルコプランの PK 及び PD（sRBC 溶血試験で測定した補体の完全阻害）プロファイルは、白人被験者と日本人被験者で類似していた。また、母集団 PK 解析で、白人被験者と日本人被験者のジルコプランの PK に違いがないことが確認された。したがって、白人被験者と比較した日本人被験者に対するジルコプランの用量調整は不要と考えられる（M 2.7.2.2.2.1.2 項）。
- ジルコプランの血漿中曝露量に対して、重度 RI による意義のある影響は認められなかった。したがって、RI を有する患者に対するジルコプランの用量調整は不要と考えられる（M 2.7.2.2.2.1.4 項）。
- ジルコプランの血漿中曝露量に対して、中等度の HIP による臨床的に重要な影響は認められなかった。したがって、軽度～中等度の HIP を有する患者に対するジルコプランの用量調整は不要と考えられる（M 2.7.2.2.2.1.3 項）。
- 臨床用量を超えるジルコプラン（0.6mg/kg）を 7 日間連日投与した時、心拍数－QT 間隔に臨床的な作用は認められなかった（M 2.7.2.2.2.1.5 項）。
- ジルコプランを腹部、上腕、又は大腿部に SC 投与した時、ジルコプランの PK 及び補体阻害はいずれの投与部位でも同様であった（M 2.7.2.2.2.1.6 項）。
- ジルコプランの PK は、一次吸収過程に続き標的介在性曝露増大モデルを有し、C5 濃度を含まない 2 コンパートメントモデルにより適切に表すことができた。母集団 PK 解析の健康被験者及び gMG を有する被験者において、ジルコプランの曝露量に年齢、性別、及び人種の影響はないことが示された（M 2.7.2.2.2.4 項）。
  また、MG0010 試験で適用した 3 つの用量カテゴリが曝露量測定に及ぼす影響を、母集団 PK モデルで体重の関数として確認した結果、申請した体重区分別の用量は、ジルコプランの曝露量に対する体重の影響を適切に補正することが示された。
- ジルコプランの PD 効果を測定する最適な分析法は sRBC 溶血試験であると考えられた。ジルコプランの有効性を最大限に引き出す最低 95%の阻害レベルを達成する用量設定の指標として、この PD マーカーを用いた（M 2.7.2.3.5 項）。

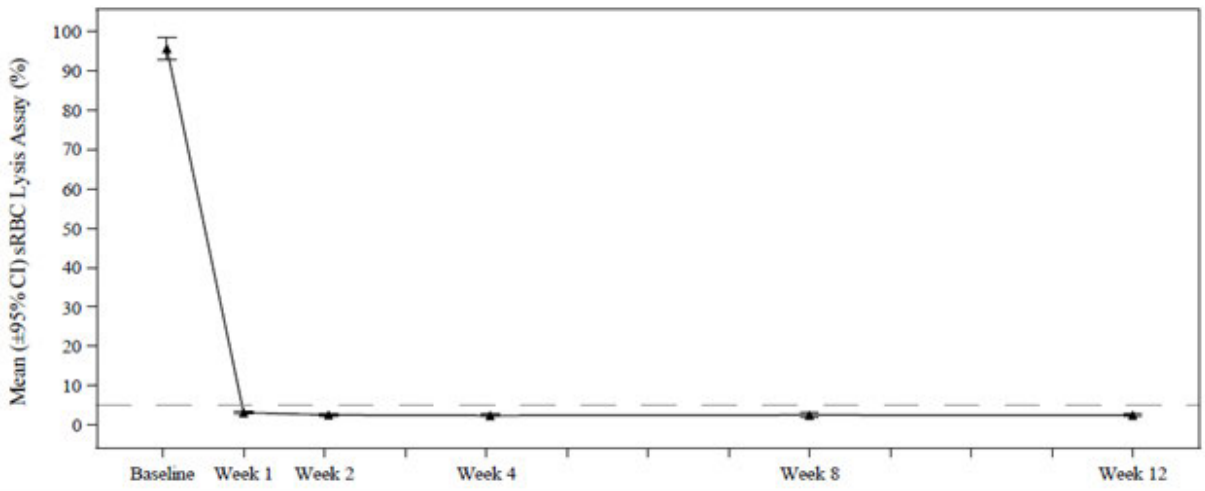
  第 I 相臨床試験でジルコプラン 0.3mg/kg を単回投与した時、すべての被験者で補体活性（sRBC 溶血阻害）が速やかかつ完全に抑制された。ジルコプランを連日反復投与した UP0112 試験（7 日間）及び UP0113 試験（14 日間）では、ベースラインからの補体活性阻害率の変化量の平均値が Day 1 に 95%超に到達し、投与期間をとおしてこの阻害率が維持され、最終投与 24 時間後では 97%であった。投与 48 時間後における補体活性阻害率のベースラインからの変化量の平均値は、0.4mg/kg コホートで 88%及び 0.2mg/kg コホートで 60%であり、完全な補体阻害（95%超）の達成に、ジルコプランの 1 日 1 回投与が必要であることが示された。

  gMG を有する被験者を対象とした第 II 相臨床試験（MG0009 試験）では、被験者にジルコプラン 0.1 若しくは 0.3mg/kg、又はプラセボを 12 週間連日投与した。ジルコプラン 0.1mg/kg 群と比較して、ジルコプラン 0.3mg/kg 群における補体阻害はより速やかかつ顕著であり、投

与 3 時間後に阻害率 90%に到達した。ジルコプラン 0.3mg/kg 群では Week 1 までに完全な補体阻害レベル（95%超）に到達し、主要パートの以降の期間でもこの　ベルが維持された。sRBC 溶血試験で測定した Week 12 の補体阻害は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 81.8%であったのに対し、ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 95.7%であった。プラセボ群における補体阻害は、ほとんど認められなかった。ジルコプランの 1 日投与量を 0.3mg/kg とした時、95%超の補体阻害が 24 週間持続した。第 III 相臨床試験では、ジルコプランの用量 0.3mg/kg を選択した。

sRBC 溶血試験で測定した補体阻害について、主要な第 III 相臨床試験（MG0010 試験）で確認した。MG0010 試験では、被験者にジルコプラン 0.3mg/kg 又はプラセボを 12 週間連日投与した。ジルコプラン群では、Week 1 から 12 にかけて完全な補体阻害（95%超）が認められた。1 日投与量 0.3mg/kg のジルコプランを投与した時、sRBC 溶血試験で測定した Week 12 における補体阻害は 97.5%であった。プラセボ群における補体阻害は、ほとんど認められなかった。治験実施計画書に適合した PD 解析対象集団のジルコプラン群における sRBC 溶血率の経時的推移を図 3-1 に示した。

図 3-1　sRBC 溶血率の経時的推移–MG0010 試験（PD-PPS）



CI=confidence interval; CSR=clinical study report; IMP=investigational medicinal product; PD-PPS=Pharmacodynamic Per Protocol Set; sRBC=sheep red blood cell
図はジルコプラン群における sRBC 溶血率の平均値±95% CI を示す。
Note: Week 12 data of 3 study participants and Week 4 data of 1 study participant were excluded as the assessments occurred when they were off IMP for at least 2 weeks.
Data source: MG0010 CSR Figure 2.3.3

第 III 相非盲検長期継続投与試験である MG0011 試験でも補体阻害が維持された。MG0011 試験でジルコプランを 12 週間投与した時の補体阻害は、先行試験（MG0009 試験又は MG0010 試験）でジルコプランを投与された被験者で 97.3%、及び先行試験でプラセボを投与された被験者で 95.9%であった。

sRBC 溶血試験で測定した日本人集団における補体阻害は、全体集団の結果と同程度であった。

結論として、第 II 及び III 相臨床試験のデータから、gMG 治療におけるジルコプランの有効性を支持する速やかで完全かつ持続的な補体阻害が示された。

3.3　免疫原性

第 III 相臨床試験（MG0010 試験）のジルコプラン群で、治験薬投与後に抗薬物抗体（ADA）陽性となった被験者の割合は低く（2.3%）、プラセボ群（2.3%）と同程度であった。治験薬投与後に抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体陽性となった被験者の割合は、ADA 陽性となった被験者の割合より高かったが依然として低く、ジルコプラン群（9.3%）とプラセボ群（6.8%）で同程度であった。治験薬投与後に ADA 又は抗 PEG 抗体陽性となった被験者における ADA 及び抗 PEG 抗体価は、いずれも低かった。治験薬投与前に ADA 陽性又は抗 PEG 抗体陽性であった被験者のうち、治験薬投与後に抗体価が上昇（ベースラインからそれぞれ 2.44 倍超又は 2.24 倍超）した被験者はいなかったことから、ADA 又は抗 PEG 抗体の形成に対するジルコプランの影響は、あったとしても限定的であることが示された。また、治験薬投与後に ADA 陽性又は抗 PEG 抗体陽性となった被験者における血漿中ジルコプラン濃度（PK）、PD 阻害（sRBC 溶血試験）、安全性、及び有効性への影響は認められなかった。

第 III 相長期継続投与試験（MG0011 試験）の第 1 回臨床データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点では、治験薬投与後に ADA 又は抗 PEG 抗体陽性となった被験者の割合は低く、MG0010 試験と同様の結果であった。MG0011 試験における ADA 及び抗 PEG 抗体陽性の状態とジルコプランの PK、PD、安全性、及び有効性の関連を示すエビデンスは認められなかった。

MG0010 試験及び MG0011 試験の日本人集団では、治験薬投与後に ADA 陽性となった被験者はいなかった。

分析法の開発中に薬剤耐性の問題が生じたため、中和抗体分析法を確立できなかった。免疫原性のレベルが低いことから、中和抗体分析法を確立していないことが gMG を有する被験者におけるジルコプランの免疫原性のリスクに重要な影響を与えることはないと考えた（ISI Section 5.1.3）。

全般的に、得られた臨床データに基づき、免疫原性の発現割合は低く、免疫原性はジルコプランの PK 及び PD に影響せず、gMG を有する被験者におけるジルコプランの安全性及び有効性に臨床的な影響を与えないと考えた。

免疫原性の詳細を ISI に示した。

4.　有効性の概括評価

抗 AChR 抗体陽性の gMG を有する成人患者の治療に、ジルコプランを使用することを裏付ける有効性の結果を以下に示す試験から得た。

- 適切に管理された主要な有効性評価試験である第 III 相臨床試験（MG0010 試験／RA101495 02.301 試験、完了）の結果：4.3 項
- その他の有効性を評価した第 II 相臨床試験（MG0009 試験／RA101495 02.201 試験、完了）の結果：4.4 項
- 第 III 相長期継続投与試験の第 1 回中間報告（MG0011 試験／RA101495 02.302 試験、第 1 回中間報告、データカットオフ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の結果：4.5.1 項
- 第 III 相長期継続投与試験の第 2 回中間報告（MG0011 試験／RA101495-02.302 試験、中間報告、第 2 回データカットオフ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）：4.5.2 項
- 第 1 回データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の結果に基づく併合データの結果：4.6 項

- 第 2 回データカットオフ（20■■ 年■ 月■ 日）の結果に基づく併合データ（Pool E2）：M 2.7.3.5.2.1 項

日本人被験者は MG0010 試験及び MG0011 試験に含まれた。主な日本人集団の結果を 4.7 項及び M 2.7.6 項に要約した。

4.1　重要な試験デザインの解釈

4.1.1　試験デザイン

4.1.1.1　主要及びその他の有効性評価試験：MG0010 試験及び MG0009 試験

MG0010 試験及び MG0009 試験の概要を 1.4.1 項及び M 2.7.3.1.2.1 項に示した。

主要な有効性評価試験である MG0010 試験（第 III 相）及びその他の有効性評価試験である MG0009 試験（第 II 相）は、いずれも多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験であり、gMG を有する被験者におけるジルコプランの有効性を MG0009 試験で評価し、MG0010 試験で確認した。

臨床現場で治療対象となる抗 AChR 抗体陽性の gMG を有する成人患者集団を表す被験者集団を登録するように、選択基準を設定した。MG0010 試験及び MG0009 試験で目標とした試験集団は、他の治療に抵抗性を有する被験者に限定しない、幅広い gMG 集団であった。両試験の主な選択基準は以下のとおりであった。

- 年齢が 18 歳以上 85 歳未満（MG0009 試験）、又は 18 歳以上 75 歳未満（MG0010 試験）の男性又は女性
- スクリーニング時に gMG（MGFA の重症度基準で Class II～IV）と診断された者
- 血清中の抗 AChR 抗体が陽性の者
- 抗アセチルコリンエステラーゼ薬を 10 時間以上中止した状態でスクリーニング時及びベースライン時の QMG 総スコアが 12 以上の者
- スクリーニング時及びベースライン時に 4 項目以上の QMG スコアが 2 以上の者
- コルチコステロイドの用量がベースラインの 30 日以上前から変更されておらず、投与期間の 12 週間に変更予定がない者
- 免疫抑制剤療法がベースラインの 30 日以上前から変更されておらず（用量を含む）、投与期間の 12 週間に変更予定がない者

また、MG0010 試験では以下も追加された。

- スクリーニング時及びベースライン時の MG-ADL 総スコアが 6 以上の者

いずれの試験でも最初の 12 週間を二重盲検投与期間とし、この間、被験者は無作為化されて以下のとおりに治験薬を投与された。

MG0009 試験（1：1：1）

- ジルコプラン 0.1mg/kg を SC 投与
- ジルコプラン 0.3mg/kg を SC 投与
- プラセボを SC 投与

MG0010 試験（1：1）

- ジルコプラン 0.3mg/kg を SC 投与
- プラセボを SC 投与

4.1.1.2　長期継続投与試験：MG0011 試験

MG0011 試験の概要を 1.4.1 項及び M 2.7.3.1.2.2 項に示した。

MG0011 試験は、MG0009 試験又は MG0010 試験に参加した gMG を有する被験者を対象にジルコプランを長期投与した時の有効性、安全性、及び忍容性を評価した多施設共同、非盲検、継続投与試験であり、現在も実施中である。被験者は、ジルコプランが地域で承認されて使用可能になるまで、又は UCB が gMG を効能・効果としたジルコプランの開発を中止するまでジルコプラン 0.3mg/kg を SC 投与される。MG0011 試験において、被験者は非盲検下でジルコプラン 0.3mg/kg を投与されており、無作為化又は盲検化は不要であるが、先行試験（MG0009 試験又は MG0010 試験）における投与については、治験責任医師及び被験者に対して盲検を維持した。

4.1.2　有効性評価項目

MG0009 試験及び MG0010 試験における主要及び副次評価項目を表 4-1 に示した。これらの評価項目は、対象集団における有効性評価のために確立されたものである。これらの評価項目の基礎となる評価指標を M 2.7.3.1.2.5 項に示した。

表 4-1　MG0009 試験及び MG0010 試験における主要及び副次評価項目

Assessment: Endpoint	MG0009	MG0010
MG-ADL: CFB to Week 12 in the total score	Secondary	Primary
QMG: CFB to Week 12 in the total score	Primary	Secondary (key)
MGC: CFB to Week 12 in the total score	Secondary	Secondary (key)
MG-QOL15r: CFB to Week 12 in the total score	Secondary	Secondary (key)
Received rescue therapy: Time to first received rescue therapy over 12 weeks	—	Secondary
Received rescue therapy: Number receiving rescue therapy over 12 weeks	Secondary	—
MSE (MG-ADL of 0 or 1): At Week 12 without rescue	—	Secondary
MSE (MG-ADL of 0 or 1): At Week 12[a]	Secondary	—
MG-ADL: At Week 12 achieving ≥3-point reduction without rescue	—	Secondary
QMG: At Week 12 achieving ≥5-point reduction without rescue	—	Secondary
QMG: At Week 12 achieving ≥3-point reduction	Secondary	—

CFB=change from Baseline; MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; MGC=Myasthenia Gravis Composite; MG-QOL15r=Myasthenia Gravis-Quality of Life revised; MSE=minimal symptom expression; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SAP=Statistical Analysis Plan

a. This endpoint was defined in the SAP before database lock.

MG0011 試験の評価項目を以下に示した。なお、MG0011 試験の主要目的は安全性の評価であり、以下の有効性の評価項目はすべて副次評価項目である。

- Week E12（MG0011 試験におけるジルコプラン投与開始 12 週間後）における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量
- Week E12 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量
- Week E12 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量

- Week E12 における MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量
- スキュー療法の実施

4.1.3 統計解析方法

各臨床試験結果の解析について、CSR に添付した統計解析計画書に定義及び詳細を示した。

MG0010 試験の主要解析方法を M 2.7.3.1.2.1.3 項に示した。

様々な併合データで gMG 治療におけるジルコプランの有効性を実証し、併合集団に基づいてより正確な治療効果の推定値を算出するため、MG0009 試験、MG0010 試験、及び MG0011 試験から得たデータを併合した。3 つの有効性併合解析の概要を表 4-2 に示した。併合データの統計解析について併合解析計画書に示した。

M 2.7.3.1.3.2.3.3.3 項に定義した部分集団全体における治療効果の一貫性について、MG-ADL 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量、並びに スキュー療法を受けていな MG-ADL 及び QMG レスポンダーの割合を指標として探索した。

表 4-2　有効性併合解析の概要

Pool name	Studies Treatment Period	Treatment groups	Purpose of pool
Pool E1 PBO-controlled efficacy pool All gMG study participants	MG0009 12-week DB Main Portion MG0010 12-week DB Treatment Period	PBO ZLP 0.3mg/kg[a]	· To investigate the efficacy of ZLP in selected subgroups · To yield estimates of the ZLP treatment effect with greater precision than for Phase 3 alone
Pool E2 · Long-term efficacy pool · All gMG study participants	MG0009 12-week DB Main Portion Extension Portion[b] MG0010 12-week DB Treatment Period MG0011[c] Treatment Period[d]	PBO/ZLP 0.1mg/kg/0.3mg/kg PBO/ZLP 0.3mg/kg ZLP 0.1mg/kg/0.1mg/kg/0.3mg/kg ZLP 0.3mg/kg/0.3mg/kg	· To explore the long-term efficacy of ZLP starting from the first dose of study drug (ZLP or placebo)
Pool E3 · Long-term efficacy pool · All PBO switch gMG study participants	MG0009 12-week DB Main Portion Extension Portion MG0010 12-week DB Treatment Period MG0011[c] Treatment Period[d]	PBO/ZLP 0.1mg/kg/0.3mg/kg PBO/ZLP 0.3mg/kg	· To explore the long-term efficacy data of PBO study participants who later received ZLP (only efficacy data while on ZLP treatment are presented)

DB=double blind; E=efficacy; gMG=generalized myasthenia gravis; PBO=placebo; ZLP=zilucoplan

a. Pool E1 does not present the efficacy data of study participants randomized to ZLP 0.1mg/kg, which was only studied in MG0009. However, the statistical analysis model in Stage 1 of the meta-analysis was fitted to the full data (see Module 2.7.3.1.3.2.3.3.1)

b. The study remained double-blinded during the Extension Portion until after the data from the Main Portion of the study were cleaned, locked, and unblinded. Following implementation of Protocol Amendment 3.0, and upon appropriate reconsent, all study participants ongoing in the Extension Portion receiving ZLP 0.1mg/kg/day switched to ZLP 0.3mg/kg/day, the dose selected for the pivotal Phase 3 study (MG0010). Twenty-one study participants switched from ZLP 0.1mg/kg/day to ZLP 0.3mg/kg/day. Study participants remained in the Extension Portion for variable lengths of time until they were transitioned to MG0011.

c. Study participant data from the Phase 3 extension study (MG0011) were programmatically linked to corresponding data collected in MG0009 or MG0010 via each participant's unique study participant number which was retained from the qualifying study.

d. MG0011 is an ongoing study; therefore, only data up to the second interim data cutoff date ([redacted] 20[redacted]) are included.

4.2　ベースライン特性及び疾患特性

4.2.1　主要な有効性評価試験：MG0010 試験

MG0010 試験で無作為化された 174 例のうち、166 例（95.4%）の被験者が試験を完了した。投与群別の内訳は、ジルコプラン群が 82/86 例（95.3%）及びプラセボ群が 84/88 例（95.5%）であった（M.2.7.3.2.2.1.1 項）。MG0010 試験を完了したうち、MG0010 試験のデータベースロック時点で 165 例（94.8%）の被験者が MG0011 試験に移行した。MG0010 試験で無作為化された日本人 16 例全例（100%）が試験を完了し、MG0011 試験に移行した。

Modified intention to treat（mITT）集団全体の平均年齢［標準偏差（SD）］は 53.0（15.1）歳（範囲：19～75 歳）、被験者の半数以上が女性（56.9%）、大多数が白人（73.6%）及びヒスパニック系又はラテン系以外（86.8%）であった。体重及び体格指数（BMI）の平均値（SD）は、それぞれ 89.1（24.77）kg 及び 31.0（7.63）kg/m^2 であった。

性別を除いた主な人口統計学的特性パラメータは、ジルコプラン群とプラセボ群でおおむねバランスがとれていた。女性の割合は、プラセボ群（53.4%）と比較してジルコプラン群（60.5%）でやや高かった（M 2.7.3.2.2.1.2.1 項）。

ベースラインの疾患特性は、多様な重症度及び罹病期間、並びに標準治療を過去に受けた及び併用した経験を有する幅広い gMG 集団が選択されたことを示した。主要評価項目及び 1 つ目の重要な副次評価項目に用いられる重要な評価指標（MG-ADL 及び QMG 総スコア）のベースライン値は、投与群間でバランスがとれていた。ベースラインの疾患特性（発症年齢、罹病期間、クリーゼの既往、治療抵抗性の状態）は投与群間で同様であった。MGFA 分類による gMG 疾患重症度の分布は投与群間で同程度であった（M 2.7.3.2.2.1.2.2 項）。

gMG に対する前治療薬、ベースライン時の治療薬、及び併用薬の使用状況は、ジルコプラン群とプラセボ群でおおむねバランスがとれていた（M 2.7.3.2.2.1.2.4 項）。

以下のいずれかの基準に該当した被験者を治療抵抗性集団と定義した。

- Prednisone、アザチオプリン、ミコフェノール酸、シクロスポリン、シクロホスファミド、メトトレキサート、タクロリムス、リツキシマブ、エクリズマブ、その他のコルチコステロイド、及びその他の免疫抑制剤療法のうち 2 種類以上の治療を 1 年以上受けている者
- 上記のうち 1 種類以上の治療を 1 年以上受けており、かつ試験登録の 12 ヵ月前から慢性的に PLEX、IVIg、又は SCIg を少なくとも 3 ヵ月間隔で受けている者

ベースラインにおける治療抵抗性集団の被験者数は全体で 88 例（50.6%）であり、すべての被験者が gMG に対する治療薬を 1 種類以上使用していた（M 2.7.3.2.2.1.2.4.1 項）。

全般的に、これらの被験者特性は、目的の患者集団におけるジルコプランの治療効果の評価に適切であった。

4.2.2　その他の有効性評価試験：MG0009 試験

MG0009 試験には合計 45 例を組み入れ、43/45 例（95.6%）が主要パートを完了した。投与群別の内訳は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 15/15 例（100%）、ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 13/15 例（86.7%）、及びプラセボ群で 15/15 例（100%）であった。主要パートを完了した被験者のうち、42/45 例（93.3%）が継続パート（12 週間の二重盲検主要パート後の非盲検ジルコプラン投与）に移行した（M.2.7.3.2.3.1.1 項）。

主要パートを完了した 43 例のうち、41 例（95.3%）が主要及び継続パート開始後の 12 週間（主要パートでジルコプラン投与群に割り付けられた被験者）又は継続パート開始後の 24 週間（主要パートでプラセボ群に割り付けられた被験者）のいずれかにおいて、最初の 24 週間のジルコプラン投与を完了した。投与群別の内訳は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 21 例（95.5%）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で 20 例（95.2%）であった（M 2.7.3.2.4.2.1 項）。

ジルコプラン安全性解析対象集団 43 例のうち 37 例（86.0%）が主要及び継続パートを完了した（主要パートと継続パートを完了して MG0011 試験に移行）。投与群別の内訳は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 20 例（90.9%）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で 17 例（81.0%）であった。主要及び継続パート中に、6 例（14.0%）が試験を中止した（M 2.7.3.2.4.1.1 項）。

MG0009 試験の主要パートに登録した被験者の人口統計学的特性は広範囲の gMG 患者を表しており、主な人口統計学的特性パラメータは 3 つの投与群間でおおむねバランスがとれていた（M 2.7.3.2.3.1.2.1 項）。

mITT 集団の被験者におけるベースラインの疾患特性は、多様な罹病期間、並びに標準治療を過去に受けた及び併用した経験を有する中等度から重度の gMG 集団が幅広く選択されたことを示した。主要評価項目及び 1 つ目の重要な副次評価項目で用いられる重要な評価指標（QMG 及び MG-ADL 総スコア）のベースライン値は、投与群間でバランスがとれていた。ベースラインの疾患特性（罹病期間、クリーゼの既往、MGFA 分類による gMG 疾患重症度）は投与群間で同様であった。gMG 特有のベースラインの疾患特性は、主要評価項目及び 1 つ目の重要な副次評価項目で用いられる重要な評価指標（QMG 及び MG-ADL 総スコア）間でバランスがとれていた（M 2.7.3.2.3.1.2.2 項）。

4.2.3　長期継続投与試験：MG0011 試験

第 1 回臨床データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点では、先行試験（MG0009 試験及び MG0010 試験）から MG0011 試験に登録した被験者数は 199 例であった。これには、MG0010 試験を完了したが中間報告書の臨床データカットオフ後まで MG0011 試験に登録されなかった 1 例を除く、MG0010 試験を完了したすべての被験者を含んだ。MG0011 試験に登録された 199 例のうち、Week E12 来院を完了した被験者は 158 例（79.4%）であり、Week E12 来院後も継続する可能性があるが、この時点で被験者は試験を完了したと見なされた。試験を継続中で Week E12 来院を完了していなかった被験者は 15 例であった。ほとんどの被験者（86.9%）が臨床データカットオフ時点で試験を継続中であった（M 2.7.3.2.5.2.1 項）。

第 1 回臨床データカットオフ時点における MG0011 試験の登録被験者 199 例のうち、先行試験の MG0009 試験及び MG0010 試験に参加していた被験者は、それぞれ 34 例（17.1%）及び 165 例（82.9%）であった（M 2.7.3.2.5.2.2 項）。

4.2.4　併合試験

Pool E1 及び Pool E2 の試験集団（被験者の内訳、並びに人口統計学的特性及びベースライン特性を含む）を、それぞれ M 2.7.3.3.1.1 項及び M 2.7.3.3.2.1 項に示した。Pool E3 は Pool E2 のサブセットである。

4.3　主要な有効性評価試験における有効性の結果：MG0010 試験［MG0010 CSR］

MG0010 試験における有効性結果の概要を M 2.7.3.2.2.2 項及び以下の項に示した。

Week 12 における主要評価項目（MG-ADL 総スコア）及び重要な副次評価項目（QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコア）のベースラインからの変化量を表 4-3 に示した。

※調整中

表 4-3　Week 12 における主要評価項目及び重要な副次評価項目のベースラインからの変化量：MMRM ANCOVA−MG0010 試験（mITT 集団）

	Primary endpoint		Key secondary endpoints					
	MG-ADL		QMG		MGC		MG-QOL15r	
Statistic	Placebo N=88	ZLP 0.3mg/kg/d N=86	Placebo N=88	ZLP 0.3mg/kg/d N=86	Placebo N=88	ZLP 0.3mg/kg/d N=86	Placebo N=88	ZLP 0.3mg/kg/d N=86
LS mean (SE)	−2.30 (0.44)	−4.39 (0.45)	−3.25 (0.55)	−6.19 (0.56)	−5.42 (0.79)	−8.62 (0.81)	−3.16 (0.76)	−5.65 (0.77)
95% CI	−3.17, −1.43	−5.28, −3.50	−4.32, −2.17	−7.29, −5.08	−6.98, −3.86	−10.22, −7.01	−4.65, −1.67	−7.17, −4.12
LS mean diff (SE)[a]	—	−2.09 (0.58)	—	−2.94 (0.73)	—	−3.20 (1.03)	—	−2.49 (0.99)
95% CI	—	−3.24, −0.95	—	−4.39, −1.49	—	−5.24, −1.16	—	−4.45, −0.54
p-value	—	<0.001[b]	—	<0.001[c]	—	0.0023[d]	—	0.0128[e]

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; d=day; diff=difference; ICE=intercurrent event; IMP=investigational medicinal product; LS=least square; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGC=Myasthenia Gravis Composite; MG-QOL15r=Myasthenia Gravis-Quality of Life revised; mITT=modified intention to treat; MMRM=mixed model repeated measures; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SE=standard error; ZLP=zilucoplan

a. The LS mean difference presented was ZLP 0.3mg/kg minus placebo.
b. p-value corresponded to the primary analysis of the primary endpoint of change from Baseline to Week 12 in MG-ADL score.
c. p-value corresponded to the primary analysis of the secondary endpoint of change from Baseline to Week 12 in QMG score. Following the multiplicity adjustment, a result was considered statistically significant if the primary analysis of change from Baseline to Week 12 in MG-ADL score was also statistically significant at α=0.05 using 2-sided statistical testing.
d. The p-value corresponds to the primary analysis of the secondary endpoint of change from Baseline to Week 12 in MGC score. Following the multiplicity adjustment, result was considered statistically significant if the primary analysis of the primary efficacy endpoint of change from Baseline to Week 12 in MG-ADL score and the primary analysis of the secondary efficacy endpoint of change from Baseline to Week 12 in QMG scores were also statistically significant at α=0.05 using 2-sided statistical testing.
e. The p-value corresponded to the primary analysis of the secondary endpoint of change from Baseline to Week 12 in MG-QOL15r score. Following the multiplicity adjustment, a result was considered statistically significant if the primary analysis of change from Baseline to Week 12 in MG-ADL score and the primary analyses of change from Baseline to Week 12 in QMG and MGC scores were also statistically significant at α=0.05 using 2-sided statistical testing.

Note: Baseline was defined as the last available predose value prior to the first injection of IMP in the Treatment Period, or if missing, the Screening value.
Note: The total MG-ADL score ranges from 0 to 24 with a higher score indicating more severe disability.
Note: The total QMG score ranges from 0 to 39, with a higher score indicating more severe disability.
Note: The total MGC score ranges from 0 to 50, with a higher score indicating more severe disability.
Note: The total score of MG-QOL15r ranges from 0 to 30, with a higher score indicating more severe disability.
Note: MG-ADL/QMG/MGC/MG-QOL15r scores after rescue therapy (ICE1) or any death or myasthenic crisis (ICE2) were censored and considered as treatment failure. Any missing data due to ICE1 or ICE2 were imputed based on Baseline MG-ADL/QMG/MGC/MG-QOL15r score or on the last available MG-ADL/QMG/MGC/MG-QOL15r score, whichever was worst. Other missing scores were handled based on the maximum likelihood estimation method under the missing at random assumption.
Note: Analysis was based on a MMRM ANCOVA model using an unstructured correlation matrix with treatment, Baseline MG-ADL score, Baseline QMG score, Baseline MGC score (MGC analysis only), Baseline MG-QOL15r (MG-QOL15r analysis only), region (North America, Europe, and East Asia) and interactions terms treatment-by-visit and Baseline MG-ADL/QMG/MGC/MG-QOL15r score-by-visit as fixed effects; study participants were added as random effects in the model. The MMRM ANCOVA includes Weeks 1, 2, 4, 8, and 12.
Data sources: MG0010 CSR Table 14.2.1.6, MG0010 CSR Table 14.2.2.6, MG0010 CSR Table 14.2.3.6, MG0010 CSR Table 14.2.4.6

※調整中

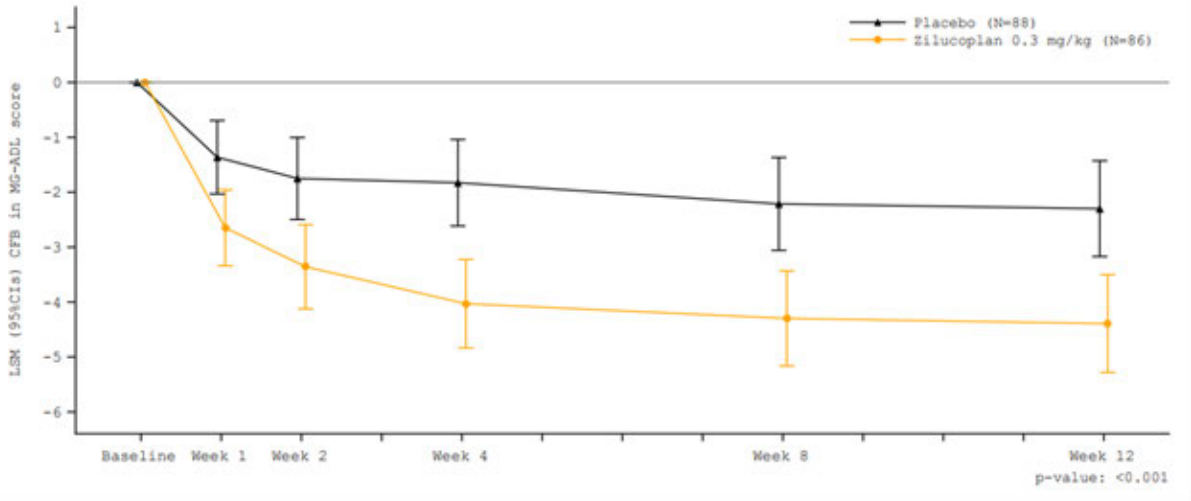
4.3.1　Week 12 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量

変化量の最小二乗平均値（LSM）は、ジルコプラン群で−4.39 及びプラセボ群で−2.30 であった。プラセボ群と比較して、ジルコプラン群のベースラインから Week 12 における MG-ADL 総スコア［mixed model repeated measures（MMRM）共分散分析（ANCOVA）］は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示し、LSM の差は−2.09（p<0.001）であった（表 4-3）。

ベースラインから Week 12 までにおける MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移を図 4-1 に示した。

ジルコプラン群では、プラセボ群との乖離に基づく治療効果が速やかに認められた。この乖離は Week 1 から認められ、Week 4 まで拡大し、その後は安定して Week 12 まで維持された。MG-ADL 総スコアにおけるジルコプラン群とプラセボ群の LSM の差の 95%信頼区間（CI）は、ベースライン後の各評価時点で 0 を含まなかった。また、プラセボ効果の変動は認められなかった（M 2.7.3.2.2.2.1.2 項）。

図 4-1　MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移：MMRM ANCOVA−MG0010 試験（mITT 集団）

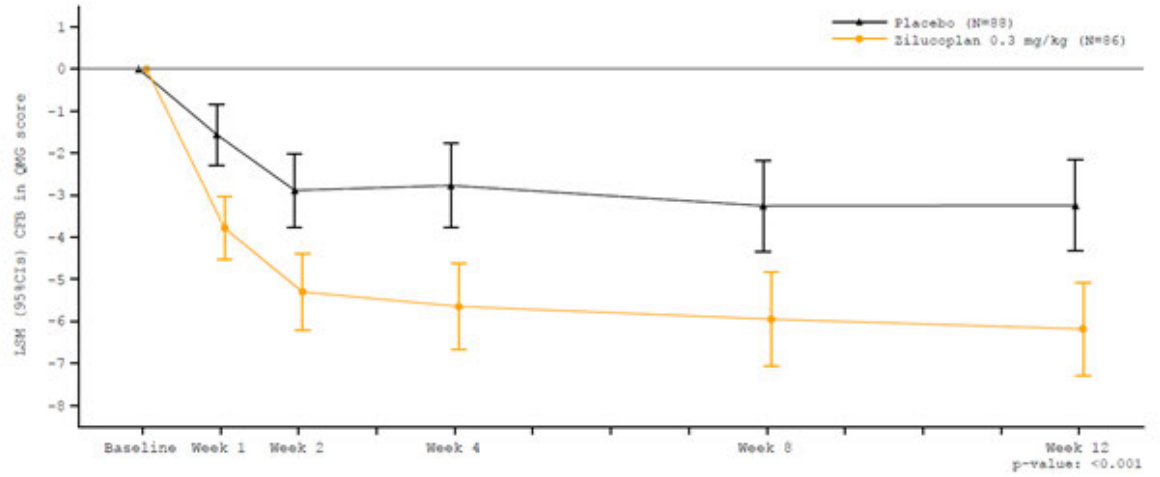


ANCOVA=analysis of covariance; CFB=change from Baseline; CI=confidence interval; LSM=least squares mean; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; mITT=modified intention to treat; MMRM=mixed model repeated measures; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis
Note: The MG-ADL total score ranged from 0 to 24; higher score indicated more severe disability. A decrease from Baseline indicated improvement.
Note: Week 12 p-value was derived by a MMRM ANCOVA model (based on imputed data following to treatment failure) using an unstructured correlation matrix with treatment, Baseline MG-ADL score, Baseline QMG score, region (North America, Europe, and East Asia) and interactions terms treatment-by-visit and Baseline MG-ADL score-by-visit as fixed effects; study participants were added as random effects in the model.
Data source: MG0010 CSR Figure 1.1.2

4.3.2　有効性の重要な副次評価項目

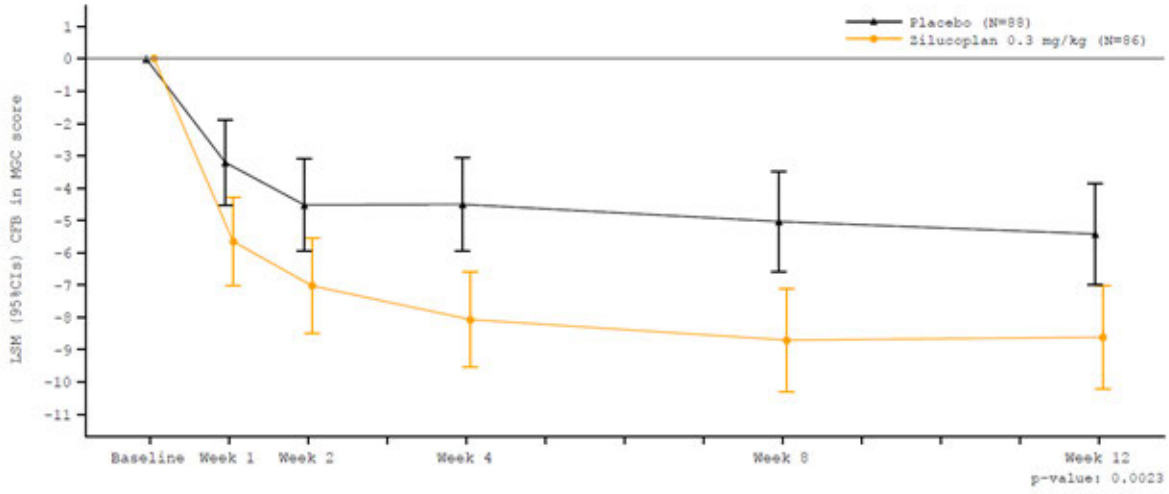
主要評価項目と同様の方法で、QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量の推移を評価した。その結果を、それぞれ図 4-2、図 4-3、及び図 4-4 に示した。重要な副次評価項目の結果は MG-ADL の結果と同様であり、すべての重要な副次評価項目で、ジルコプラン投与群とプラセボ群の速やかな乖離が Week 1 から認められ、Week 12 に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示した。詳細を M 2.7.3.2.2.2.2.1 項に示した。

図 4-2　QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移：MMRM ANCOVA−MG0010 試験（mITT 集団）



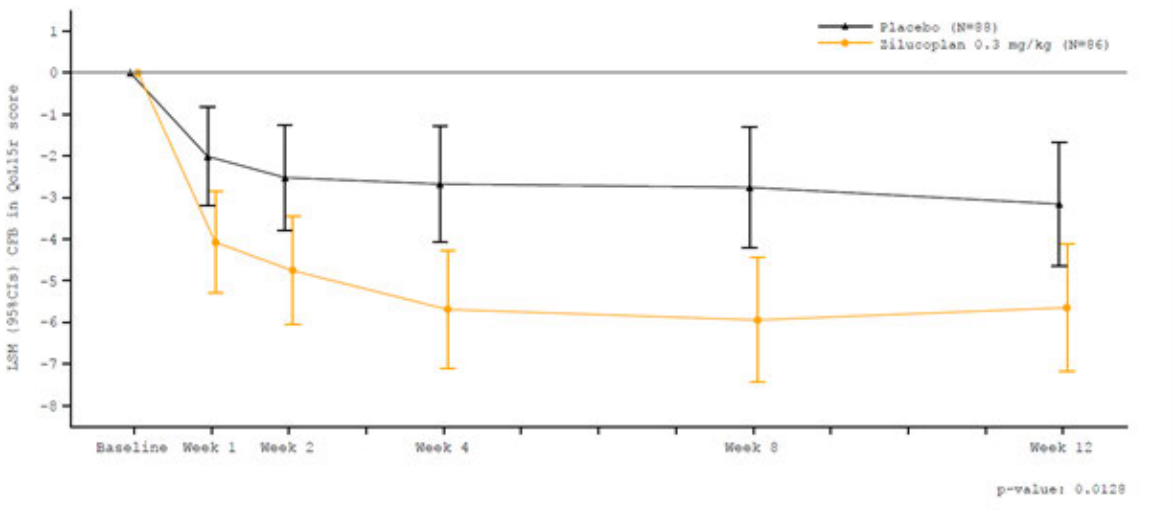
ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; CFB=change from Baseline; LSM=least squares mean; mITT=modified intention to treat; MMRM=mixed model repeated measures; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis
Note: The QMG scores ranged from 0 to 39; higher score indicated more severe disability. A decrease from Baseline indicated improvement.
Data source: MG0010 CSR Figure 1.2.1

図 4-3　MGC 総スコアのベースラインからの変化量の推移：MMRM ANCOVA−MG0010 試験（mITT 集団）



ANCOVA=analysis of covariance; CFB=change from Baseline; CI=confidence interval; LSM=least squares mean; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living, MGC=Myasthenia Gravis Composite; mITT=modified intention to treat; MMRM=mixed model repeated measures; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis
Note: The MGC score ranged from 0 to 50; higher score indicated more severe disability. A decrease from Baseline indicated improvement.
Note: Week 12 p-value was derived by a MMRM ANCOVA model (based on imputed data following to treatment failure) using an unstructured correlation matrix with treatment, Baseline MG-ADL score, Baseline QMG score, region (North America, Europe, and East Asia) and interactions terms treatment-by-visit and Baseline MGC score by visit as fixed effects; study participants were added as random effects in the model.
Data source: MG0010 CSR Figure 1.2.3

図 4-4　MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量の推移：MMRM ANCOVA−MG0010 試験（mITT 集団）



ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; CFB=change from Baseline; LSM=least squares mean; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QOL15r=Myasthenia Gravis-Quality of Life revised; mITT=modified intention to treat; MMRM=mixed model repeated measures; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis
Note: The MG-QOL15r score ranged from 0 to 30; higher score indicated more severe impact on study participant's quality of life. A decrease from Baseline indicated improvement.
Note: Week 12 p-value was derived by a MMRM ANCOVA model (based on imputed data following to treatment failure) using an unstructured correlation matrix with treatment, Baseline MG-ADL score, Baseline QMG score, region (North America, Europe, and East Asia) and interactions terms treatment-by-visit and Baseline QMG score by visit as fixed effects; study participants were added as random effects in the model.
Data source: MG0010 CSR Figure 1.2.5

4.3.3　　有効性のその他の副次評価項目

本項には、MG-ADL、QMG、及び MSE に基づく　スポンダー評価項目を示し、詳細を M 2.7.3.2.2.2.2.2 項に示した。これらのレスポンダー評価項目の結果を表 4-4 に要約した。

MG-ADL　スポンダー（　スキュー療法を受けずに MG-ADL 総スコアが 3 点以上改善した被験者）の割合はプラセボ群（46.1%）と比較してジルコプラン群（73.1%）で高かった。ジルコプラン群におけるベースラインから Week 12 の MG-ADL レスポンダーの割合では、プラセボ群と比較して臨床的に意義がありかつ統計学的に有意な改善が認められ、オッズ比（OR）は 3.184（p<0.001）であった（表 4-4）。

QMG　スポンダー（レスキュー療法を受けずに QMG 総スコアが 5 点以上改善した被験者）の補完した割合は、プラセボ群（33.0%）と比較してジルコプラン群（58.0%）で高かった。ジルコプラン群におけるベースラインから Week 12 の QMG レスポンダーの割合では、プラセボ群と比較して臨床的に意義がありかつ統計学的に有意な改善が認められ、OR は 2.865（p=0.0012）であった（表 4-4）。

MSE　スポンダー（レスキュー療法を受けずに MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点を達成した被験者）の補完した割合はプラセボ群（5.8%）と比較してジルコプラン群（14.0%）で数値的に高かった（p=0.0885）（表 4-4）。

表 4-4　Week 12 におけるレスポンダー評価項目の概要：ロジスティック回帰−MG0010 試験（mITT 集団）

	≥3-point reduction in MG-ADL score (without rescue therapy)		≥5-point reduction in QMG score (without rescue therapy)		MSE (without rescue therapy)	
Descriptor/statistic	**Placebo N=88**	**ZLP 0.3mg/kg/day N=86**	**Placebo N=88**	**ZLP 0.3mg/kg/day N=86**	**Placebo N=88**	**ZLP 0.3mg/kg/day N=86**
Responder – imputed (%)	46.1	73.1	33.0	58.0	5.8	14.0
Odds ratio vs placebo[a]	—	3.184	—	2.865	—	2.608
95% CI for odds ratio	—	1.662, 6.101	—	1.518, 5.409	—	0.866, 7.860
p-value	—	<0.001	—	0.0012	—	0.0885

AE=adverse event; CI=confidence interval; ICE=intercurrent event; IMP=investigational medicinal product; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QOL15r=Myasthenia Gravis-Quality of Life revised; mITT=modified intention to treat; MSE=minimal symptom expression; NRI=nonresponder imputation; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; ZLP=zilucoplan

a. The odds ratio was estimated and tested between treatment groups using a logistic regression model with treatment as factor, Baseline MG-ADL score, Baseline QMG score, and region (North America, Europe, and East Asia) as covariates, at each imputed dataset. Treatment effects and standard errors were combined across 100 imputed datasets to produce an overall treatment effect p-value serving as exploratory analysis. An odds ratio >1 indicated a greater likelihood of response on ZLP 0.3mg/kg compared with placebo.

Note: MG-ADL response was defined as ≥3-point improvement (decrease) from Baseline at the given visit.

Note: QMG response was defined as ≥5-point improvement (decrease) from Baseline at the given visit

Note: minimal symptom expression was defined as an MG-ADL score of 0 or 1.

Note: Baseline was defined as last available value prior to the first injection of IMP in the Treatment Period, or if missing, the Screening value.

Note: Missing MG-ADL/QMG scores were imputed under the missing at random assumption. Following to the imputation, study participants were considered as responders or non-responders based on the 3-point improvement from Baseline; study participants who received rescue therapy (ICE1) or experienced an AE of death or myasthenic crisis (ICE2) were considered also as non-responders after the date of the ICE (NRI approach).

Note: For MG-ADL responder rate, following the multiplicity adjustment, result was considered statistically significant if :

1). The primary analysis of change from Baseline to Week 12 in MG-ADL score and the primary analysis of change from Baseline to Week 12 in QMG, MGC, and MG-QOL15r scores were also statistically significant at α=0.05 using 2-sided statistical testing, AND

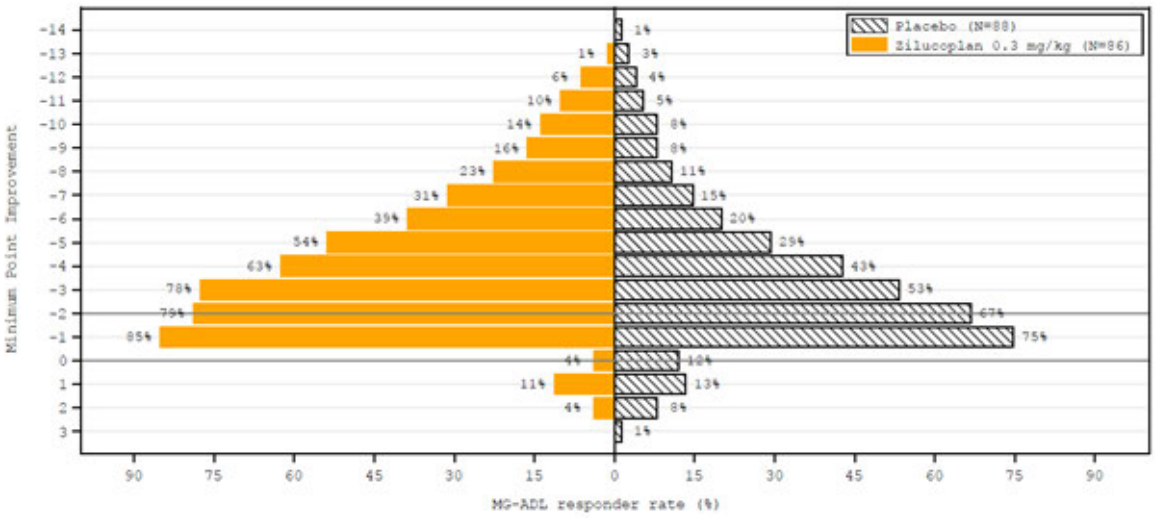
2). If the p-value passed the criteria based on the Holm's procedure for multiplicity:
   a). For MG-ADL responder rate: within primary analysis of the endpoints of time to rescue therapy, achieving MSE, and ≥5-point improvement in QMG score without rescue therapy
   b). For QMG rate: within primary analysis of the endpoints of time to rescue therapy, achieving MSE, and ≥3-point improvement in QMG score without rescue therapy
   c). For MSE: within primary analysis of the endpoints of time to rescue therapy, achieving ≥3-point improvement in MG-ADL score and ≥5-point improvement in QMG score without rescue therapy

Data sources: MG0010 CSR Table 14.2.6.5, MG0010 CSR Table 14.2.7.5, MG0010 CSR Table 14.2.8.5

探索的評価項目として、MG-ADL 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量（　スキュー療法実施後のデータを除く）について、異なるカットオフ値でレスポンダー解析を実施した。Week 12 における MG-ADL 及び QMG 総スコアの変化に対するレスポンダーの累積割合を、それぞれ図 4-5 及び図 4-6 に示した。

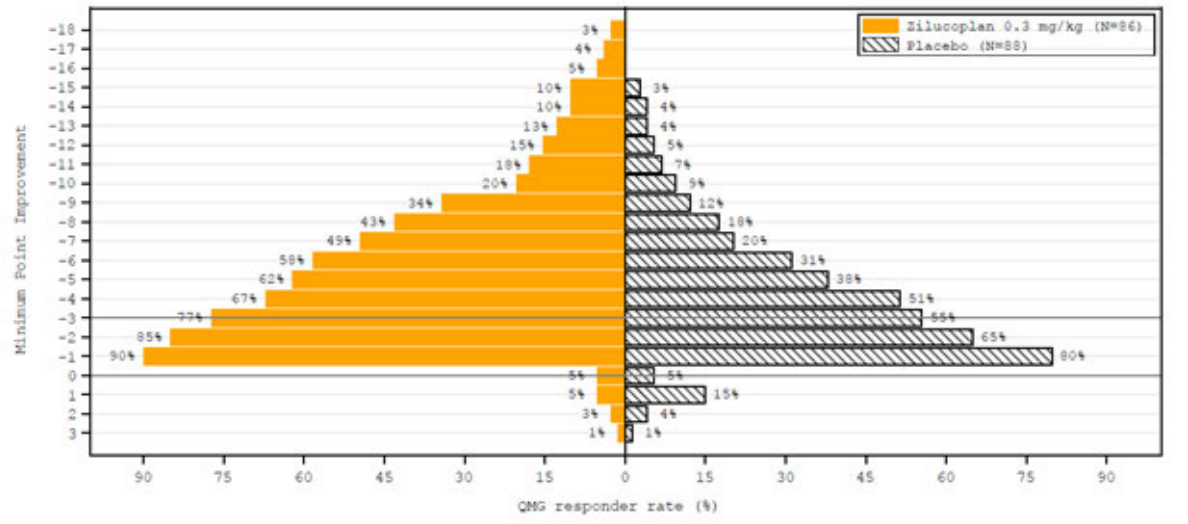
スキュー療法を受けずに Week 12 に MG-ADL 及び QMG 総スコアが改善した被験者の割合は、適用した最小改善スコア全体でプラセボ群と比較してジルコプラン群で高かった。詳細を M 2.7.3.2.2.2.3.1 項に示した。

図 4-5　Week 12 における MG-ADL 総スコアのレスポンダー解析結果–MG0010 試験（mITT 集団）



mITT=modified Intention to treat; MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living
Note: Participants who received rescue medication are classified as non-responders after the first rescue medication administration.
Data source: MG0010 CSR Figure 1.3.3

図 4-6　Week 12 における QMG 総スコアのレスポンダー解析結果–MG0010 試験（mITT 集団）



mITT=modified intention to treat; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis
Note: Participants who received rescue medication are classified as non-responders after the first rescue medication administration.
Data source: MG0010 CSR Figure 1.3.4

Week 12 までにレスキュー療法を受けた被験者数及びその累積割合は、プラセボ群（Day 84：10 例、12%）と比較してジルコプラン群（Day 84：4 例、5%）で数値的に低かった（p=0.1003）（MG0010 試験 CSR Table 14.2.5.1）。

Neuro-QOL Fatigue Short Form の評価を探索的評価項目に用いた。その結果、ジルコプランを投与された被験者で速やかかつ持続的な改善が認められ、主要及び重要な副次評価項目の結果と同様であった（M 2.7.3.2.2.2.3.3 項）。

4.3.4　有効性の結論：MG0010 試験

MG0010 試験でジルコプラン 0.3mg/kg を投与した時、主要評価項目（Week 12 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量）及び統計学的階層構造の下で順位付けしたすべての重要な副次評価項目で、臨床的に意義がありかつプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

MG0010 試験では、抗 AChR 抗体陽性の gMG を有する治療抵抗性集団（前治療薬で定義）及び治療抵抗性以外の集団を対象として、MG-ADL 総スコアを指標とした Week 12 の疾患活動性の徴候及び症状を評価した。その結果、主要評価項目を達成し、プラセボ群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群で頑健かつ統計学的に有意で、臨床的に意義のある改善が示された。

Week 12 における QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアでは、プラセボ群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群で統計学的に有意な改善を示した。また、Week 12 の QMG 及び MGC 総スコアでは、プラセボ群と比較して臨床的に意義がある改善を示した。

MG-ADL 総スコアが 3 点以上改善、及び QMG 総スコアが 5 点以上改善した被験者の割合では、プラセボ群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群で統計学的に有意かつ臨床的に意義がある改善を

示した。副次評価項目である初回のレスキュー療法実施までの時間及び Week 12 における MSE では、数値的にジルコプラン群を支持する結果を得たが、統計学的有意性を示すには至らなかった。

主要及び副次評価項目を、追加の解析対象集団、欠測値推定法、及び解析方法で評価した結果、有効性の主要及び副次解析の結果とおおむね同様であった（M 2.7.3.2.2.2.1.2 項、M 2.7.3.2.2.2.2.3 項）。

医師評価及び患者評価のいずれの項目でも、プラセボ群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群では、最も速い場合は最初の評価時点である Week 1 から顕著な改善が速やかに示され、疾患活動性の徴候及び症状（MG-ADL、QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコア）の改善が Week 12 まで持続した。また、ジルコプラン 0.3mg/kg を 12 週間投与した時、Neuro-QOL Fatigue Short Form でも同様の改善を示した。

MG-ADL、QMG、及び MGC 総スコアの部分集団（治療抵抗性集団及び治療抵抗性以外の集団を含む）解析においても、ジルコプラン群では、すべての部分集団で一貫してプラセボ群より大幅なベースラインからの低下を示した。治療抵抗性集団及び治療抵抗性以外の集団のいずれでも、ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、プラセボ群との乖離に基づく MG-ADL 総スコアにおける治療効果が速やかに認められた。この乖離は Week 1 から認められ、Week 4 まで拡大し、以降は安定して Week 12 まで持続した（M 2.7.3.2.2.2.4 項）。

4.4　その他の有効性評価試験における有効性の結果：MG0009 試験［MG0009 CSR］

MG0009 試験のプラセボ対照期間である主要パートにおける有効性結果の概要を M 2.7.3.2.3.2 項及び以下の項に示した。

Week 12 における主要評価項目（QMG 総スコア）及び重要な副次評価項目（MG-ADL、MGC、及び MG-QOL15r 総スコア）の結果を表 4-5 に示した。

表 4-5　Week 12 における主要評価項目及び重要な副次評価項目のベースラインからの変化量：LOCF ANCOVA−MG0009 試験・主要パート（mITT 集団）

	Primary endpoint			Key secondary endpoints								
	QMG			MG-ADL			MGC			MG-QOL15r		
Statistic	Placebo N=15	ZLP 0.1mg/kg N=15	ZLP 0.3mg/kg N=14	Placebo N=15	ZLP 0.1mg/kg N=15	ZLP 0.3mg/kg N=14	Placebo N=15	ZLP 0.1mg/kg N=15	ZLP 0.3mg/kg N=14	Placebo N=15	ZLP 0.1mg/kg N=15	ZLP 0.3mg/kg N=14
LS mean (SE)[a]	−3.2 (1.2)	−5.5 (1.2)	−6.0 (1.2)	−1.1 (0.9)	−3.3 (0.9)	−3.4 (0.9)	−3.3 (1.6)	−5.3 (1.5)	−7.4 (1.6)	−2.1 (1.7)	−7.4 (1.7)	−5.9 (1.7)
80% CI	−4.8, −1.6	−7.0, −3.9	−7.7, −4.4	−2.2, 0.1	−4.4, −2.1	−4.6, −2.2	−5.4, −1.3	−7.3, −3.3	−9.4, −5.3	−4.3, 0.1	−9.6, −5.2	−8.1, −3.6
LS mean diff (SE)[b]	—	−2.3 (1.7)	−2.8 (1.7)	—	−2.2 (1.3)	−2.3 (1.3)	—	−2.0 (2.2)	−4.1 (2.2)	—	−5.3 (2.4)	−3.7 (2.4)
80% CI[b]	—	−4.5, −0.1	−5.1, −0.6	—	−3.9, −0.5	−4.0, −0.6	—	−4.9, 0.9	−7.0, −1.1	—	−8.4, −2.1	−6.9, −0.6
1-sided p-value[b]	—	0.0941	0.0538	—	0.0470	0.0392	—	0.1866	0.0391	—	0.0170	0.0624

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; diff=difference; LOCF=last observation carried forward; LS=least square; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGC=Myasthenia Gravis Composite; MG-QOL15r=Myasthenia Gravis-Quality of Life revised; mITT=modified intention to treat; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SE=standard error; ZLP=zilucoplan

a. For LOCF ANCOVA, LS means, SEs, CIs, and p-values were from an ANCOVA model on the change from Baseline in QMG/MG-ADL/MGC/MG-QOL15r score with a fixed factor for treatment and Baseline QMG/MG-ADL/MGC/MG-QOL15r score as a covariate.

b. p-values (tested at the 1-sided 0.10 significance level), LS mean differences and associated CIs were presented for ZLP dose groups (and combined group [not shown]) compared with the placebo group.

Data sources: MG0009 CSR Table 14.2.1.1, MG0009 CSR Table 14.2.2.1, MG0009 CSR Table 14.2.4.1, MG0009 CSR Table 14.2.3.1

※調整中

4.4.1　有効性の結論：MG0009 試験

MG0009 試験では有効性の主要目的が達成され、gMG を有する被験者の Week 12 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量を指標とした疾患活動性の徴候及び症状では、プラセボ群と比較してジルコプラン 0.1 又は 0.3mg/kg 群で頑健かつ統計学的に有意な改善が示された。主要評価項目である Week 12 の QMG 総スコアでは、プラセボ群の 53.3%と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群では 71.4%の被験者が臨床的に意義のある改善を示した。また、MG0009 試験では、ジルコプラン 0.1mg/kg 群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群で数値的に大きい QMG 総スコアの改善が示され、この有効性が主要パートの 12 週間にわたって持続した。

すべての副次評価項目でも、ジルコプラン投与群でプラセボ群を上回る改善が認められた。Week 12 におけるベースラインからの変化量は、MG-ADL 総スコアではジルコプラン 0.1 又は 0.3mg/kg 群、MGC 総スコアではジルコプラン 0.3mg/kg 群で、プラセボ群と比較して臨床的に意義がありかつ統計学的に有意な改善が示された。また、MG-QOL15r 総スコア、MSE を達成した被験者の割合、QMG 総スコアが 3 点以上改善した被験者の割合、及びレスキュー療法が必要となった被験者の割合では、プラセボ群と比較してジルコプラン 0.1 又は 0.3mg/kg 群で顕著な改善を示した。全般的に、MG0009 試験のすべての副次評価項目では、ジルコプラン 0.1mg/kg 群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群で数値的に大きい改善が示され、この有効性が主要パートの 12 週間にわたって持続した。

主要及び副次評価項目を、追加の解析対象集団、欠測値推定法、及び解析方法で評価した結果、有効性の主な主要及び副次解析の結果とおおむね同様であった。

4.5　長期継続投与試験における有効性の結果：MG0011 試験［MG0011 CSR］

MG0011 試験における有効性結果の概要を M 2.7.3.2.5.3 項（第 1 回臨床データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、M 2.7.3.5.2.3 項（第 2 回臨床データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、及び以下の項に示した。

4.5.1　有効性の結果（第 1 回臨床データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

MG0011 試験の主要目的は長期継続投与時の安全性及び忍容性であり、有効性の主要評価項目は設定されていない。mITT 集団の Week E12 における MG-ADL、QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量を表 4-6 に示した。プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の被験者は、Week 12 までプラセボを投与され、Week 12～E12 の間はジルコプラン 0.3mg/kg を投与された（12 週間の実薬投与）。ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の被験者は、ベースライン～Week E12 までジルコプラン 0.3mg/kg を投与された（24 週間の実薬投与）。

表 4-6　Week E12 における MG-ADL、QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量：MMRM ANCOVA−MG0011 試験（mITT 集団）

	MG-ADL		QMG		MGC		MG-QOL15r	
Visit Statistic	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90	ZLP 0.3/0.3mg/kg N=92	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90	ZLP 0.3/0.3mg/kg N=92	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90	ZLP 0.3/0.3mg/kg N=92	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90	ZLP 0.3/0.3mg/kg N=92
Week 12, n	90	92	89	91	89	91	88	90
LS Mean (SE)	−2.93 (0.70)	−4.05 (0.54)	−3.20 (0.82)	−7.04 (0.74)	−7.56 (1.39)	−9.34 (1.02)	−2.36 (1.12)	−5.72 (1.10)
95% CI[a]	−4.31, −1.56	−5.11, −2.98	−4.82, −1.58	−8.51, −5.58	−10.31, −4.81	−11.36, −7.32	−4.56, −0.15	−7.89, −3.54
Week E12, n	69	71	68	69	68	69	68	68
LS Mean (SE)	−6.32 (0.84)	−6.30 (0.58)	−8.52 (1.19)	−8.87 (0.73)	−12.57 (1.70)	−11.92 (1.02)	−8.52 (1.64)	−9.06 (1.12)
95% CI[a]	−8.00, −4.65	−7.44, −5.15	−10.89, −6.16	−10.31, −7.42	−15.94, −9.20	−13.94, −9.89	−11.76, −5.27	−11.28, −6.84
Difference[a] (WE12 vs parent study W12)	−3.39	−2.25	−5.33	−1.82	−5.01	−2.58	−6.16	−3.35
95% CI	−5.85, −0.93	−3.41, −1.10	−8.54, −2.12	−3.60, −0.04	−10.07, 0.05	−5.21, 0.06	−10.13, −2.19	−5.67, −1.02
p-value[b]	0.0075	0.0002	0.0014	0.0450	0.0525	0.0550	0.0027	0.0053

ANCOVA=analysis of covariance; CFB=change from Baseline; CI=confidence interval; E=Extension; LS=least squares; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGC=Myasthenia Gravis Composite; MG-QOL15r=Myasthenia Gravis-Quality of Life revised; mITT=modified intention to treat; MMRM=mixed model repeated measures; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SE=standard error; W=Week; ZLP=zilucoplan

Note: Baseline was defined as the baseline in the parent study (MG0009/MG0010).

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

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

Note: The MGC total score ranges from 0 to 50, with a higher score indicating more severe disability.

Note: The MG-QOL15r total score ranges from of 0 to 30, with a higher score indicating more severe impact of the disease on aspects of the study participant's life. Note: If a study participant was missing a response for 1 of the individual MG-ADL/QMG/MGC/MG-QOL15r items, the participant's corresponding item score from the previous MG-ADL/QMG/MGC/MG-QOL15r assessment was imputed for the missing item score (and the total score calculated using this imputed value and the nonmissing item scores). If the item response was also missing from the previously scheduled MG-ADL/QMG/MGC/MG-QOL15r, the MG-ADL/QMG/MGC/MG-QOL15r total score was set to missing for that visit. If the participant was missing responses to more than 1 of the items, the MG-ADL/QMG/MGC/MG-QOL15r total score was set to missing for that visit.

a. Changes from Baseline in MG-ADL/QMG/MG-QOL15r scores were estimated using a MMRM ANCOVA with baseline MG-ADL Score, Baseline QMG Score, Baseline MGC (only for CFB in MGC), Baseline MG-QOL15r (only for CFB in MG-QOL15r), geographical region, parent study factor and Baseline MG-ADL/QMG/MGC/MG-QOL15r score (depending on the assessment) X visit (interaction term) as fixed effects and study participant as a random effect. Two models were performed for Weeks 1 to 12 (Double-Blind Treatment Period) and Week E1 to Week E12 (Open-Label Extension Period) for groups of Placebo/ZLP 0.3mg/kg and ZLP 0.3/0.3mg/kg separately. UN Correlation structure was used.

b. The LS mean difference presented was Open-Label Extension Weeks vs Double-Blind Week in the parent study in MG0011.

Data sources: MG0011 Interim CSR Table 14.2.1.10, MG0011 Interim CSR Table 14.2.2.10, MG0011 Interim CSR Table 14.2.3.9, MG0011 Interim CSR Table 14.2.4.9

※調整中

4.5.1.1　先行試験のベースラインから Week E12 までにおける MG-ADL 総スコアの変化量

Week E12

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群にジルコプラン 0.3mg/kg を 12 週間継続投与した時、MG-ADL 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量の LSM は−6.30 であった。プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、プラセボ投与からジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切り替えて 12 週間経過した後、MG-ADL 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量の LSM は−6.32 であり、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群と同程度であった。

Week 12 と Week E12 の差

Week E12 と Week 12 の LSM の差は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−2.25（名目上の p 値=0.0002）及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−3.39（名目上の p 値=0.0075）であった。

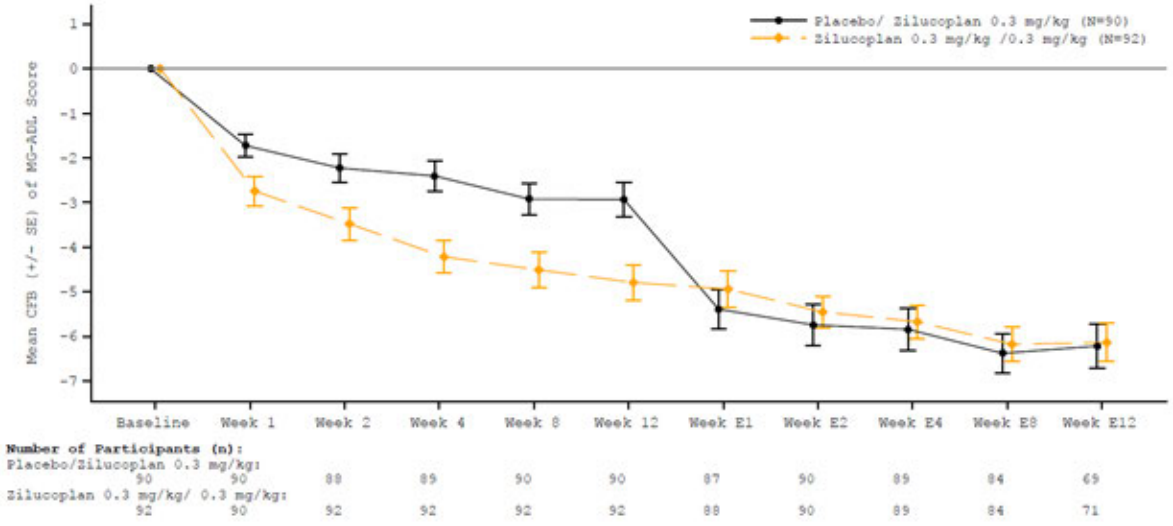
先行試験のベースラインからの変化量に加え、mITT 集団の Week E12 における MG0011 試験のベースライン（非盲検継続投与におけるジルコプランの初回投与直前の入手可能な評価時点）からの MG-ADL 総スコアの変化量を MG0011 試験中間報告書 Table 14.2.1.9 に示した。ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群でジルコプラン 0.3mg/kg を 12 週間継続投与した時、MG-ADL 総スコアの MG0011 試験のベースラインからの変化量の LSM は−2.87 であった。プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、プラセボ投与からジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切り替えて 12 週間経過した後、MG-ADL 総スコアの MG0011 試験のベースラインからの変化量の LSM は−4.17 であった。

mITT 集団の先行試験のベースラインから Week E12 までにおける MG-ADL 総スコアの変化量の平均値の推移を図 4-7 に示した。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群における MG-ADL 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量の平均値では、プラセボ群との乖離に基づくジルコプランの治療効果が速やかに認められた。この乖離は Week 1 から認められ、Week 4 まで拡大し、以降は安定して先行試験の Week 12 まで維持された。ベースラインからの変化量は Week E12 まで低下（改善の持続）した。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群における MG-ADL 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量の平均値は、Week 12 にプラセボ投与からジルコプラン投与に切り替えた後、Week E1 にかけて速やかに低下（改善の持続）し、Week E12 まで継続して低下した。

図 4-7　MG-ADL 総スコアの変化量の平均値の推移–MG0011 試験（mITT 集団）



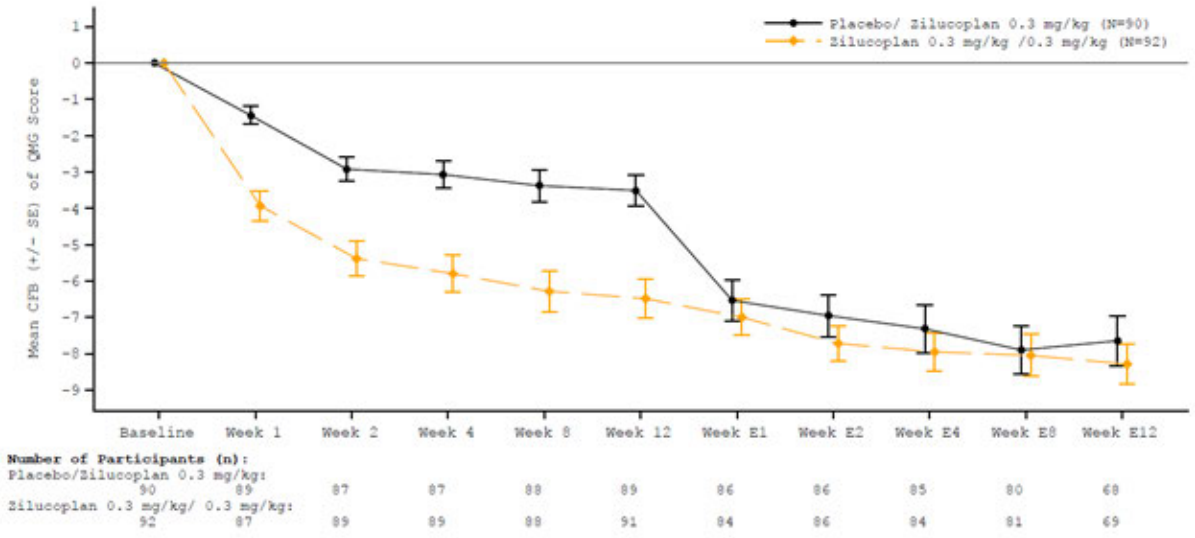
CFB=change from Baseline; E=extension; gMG=generalized myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; mITT=modified intention to treat; SE=standard error
Note: The MG-ADL Total Score ranges from 0 to 24, with a higher score indicating more severe symptoms of gMG. A decrease from Baseline indicates improvement.
Note: Baseline was defined as the last available assessment before first administration in the 'double-blind study' or 'parent study'.
Data source: MG0011 Interim CSR Figure 1.1.4

4.5.1.2　有効性のその他の副次評価項目

mITT 集団の先行試験のベースラインから Week E12 までにおける QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアの変化量の推移を、それぞれ、図 4-8、図 4-9 及び図 4-10 に示した。

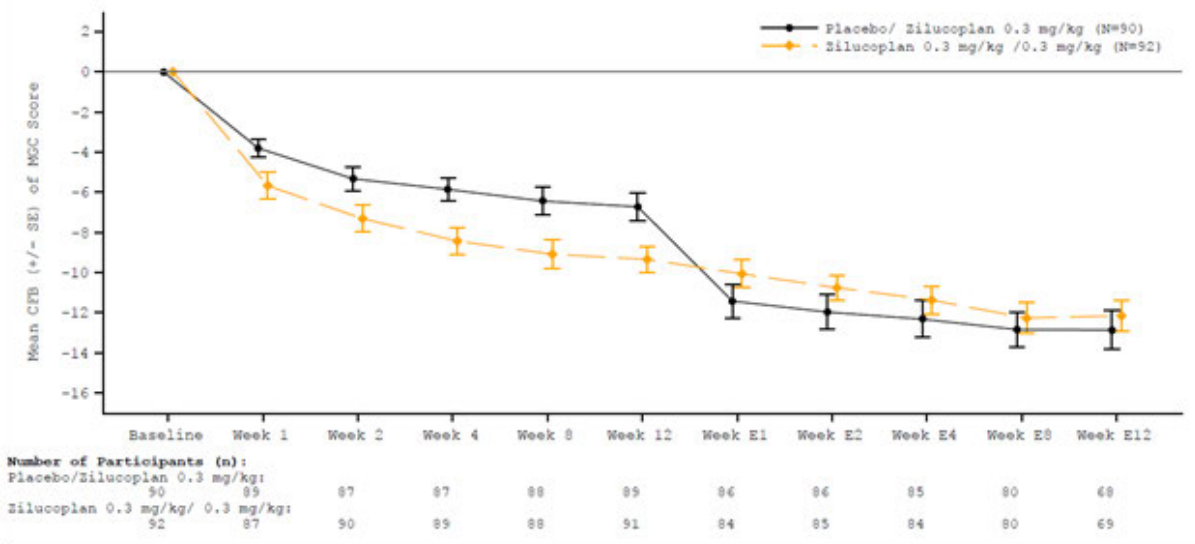
先行試験のベースラインから Week E12 までにおける QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアの変化量は、MG-ADL 総スコアと同様に推移した。詳細を M 2.7.3.2.5.3.1 項に示した。

図 4-8　QMG 総スコアの変化量の平均値の推移–MG0011 試験（mITT 集団）



CFB=change from Baseline; E=extension; mITT=modified intention to treat; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SE=standard error
Note: The QMG total score ranges from 0 to 39, with a higher score indicating more severe disability.
Note: Baseline was defined as the last available assessment before first administration in the 'double-blind study' or 'parent study'.
Note: A decrease from Baseline indicates improvement.
Data source: MG0011 Interim CSR Figure 1.2.4

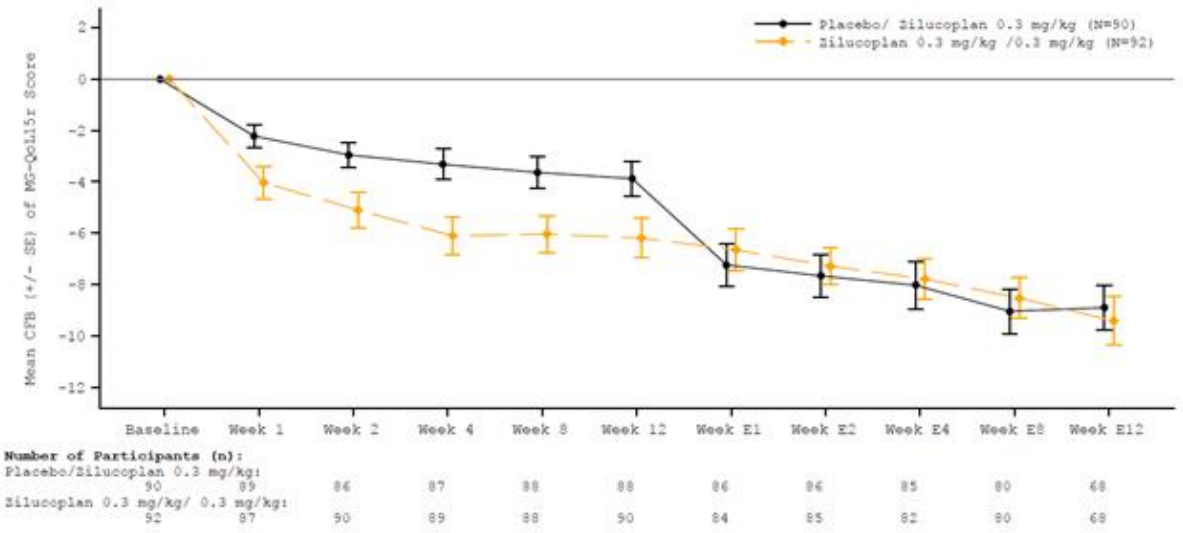
図 4-9　MGC 総スコアの変化量の平均値の推移–MG0011 試験（mITT 集団）



CFB=change from Baseline; E=extension; MGC=Myasthenia Gravis Composite; mITT=modified intention to treat; SE=standard error
Note: The MGC total score ranges from 0 to 50, with a higher score indicating more severe disability. A decrease from Baseline indicates improvement.
Note: Baseline was defined as the last available assessment before first administration in the 'double-blind study' or 'parent study'.
Data source: MG0011 Interim CSR Figure 1.3.2

※調整中

図 4-10　MG-QOL15r 総スコアの変化量の平均値の推移–MG0011 試験（mITT 集団）



CFB=change from Baseline; E=extension; MG-QOL15r=Myasthenia Gravis-Quality of Life revised; mITT=modified intention to treat; SE=standard error
Note: The MG-QOL15r total score ranges from 0 to 30, with higher scores showing more severe impact on the participant's quality of life. A decrease from Baseline indicates improvement.
Note: Baseline was defined as the last available assessment before first administration in the 'double-blind study' or 'parent study'.
Data source: MG0011 Interim CSR Figure 1.4.2

4.5.2　　有効性の結果（第 2 回臨床データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

MG0011 試験における第 1 回及び第 2 回臨床データカットオフ時点の被験者の内訳を表 4-7 に示した。

第 1 回臨床データカットオフ時点と比較して、第 2 回臨床データカットオフ時点では更に 35 例が Week E12 を完了し、継続中の被験者数は 7 例少なかった。

表 4-7　第 1 回及び第 2 回臨床データカットオフ時点の被験者の内訳–MG0011 試験

Study participant status	First data cutoff ([redacted] 20[redacted]) N=199	Second data cutoff ([redacted] 20[redacted]) N=200
Completed Week E12 (n, %)	158 (79.4)	193 (96.5)
Ongoing at cutoff date (n, %)	173 (86.9)	166 (83.0)

E=Extention
Data sources: MG0011 First Interim CSR Table 14.1.1.4, MG0011 Second Interim CSR Table 14.1.1.4

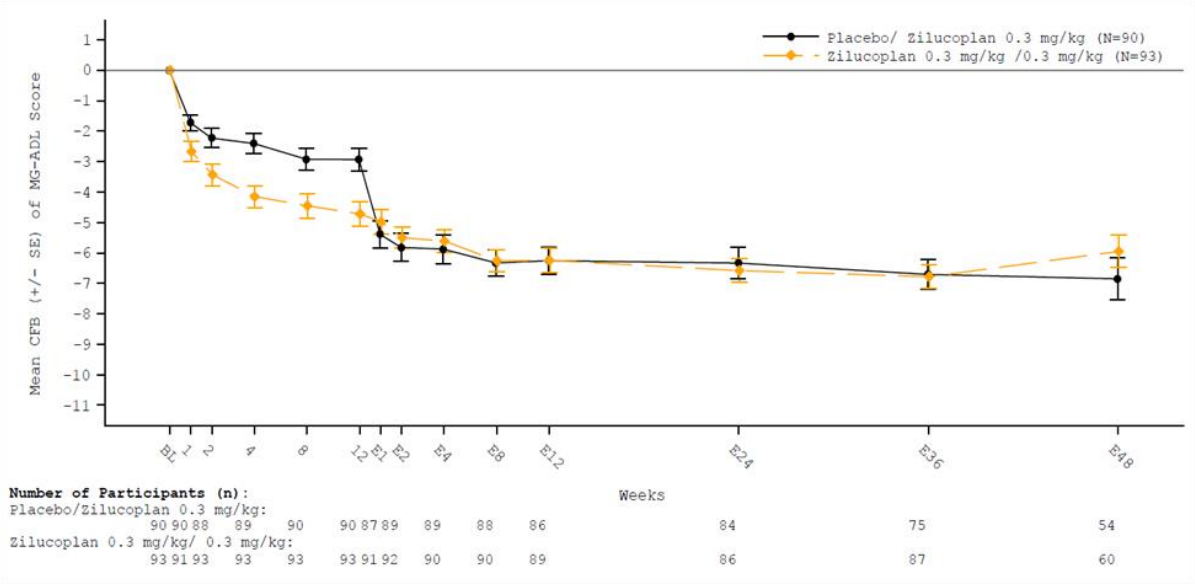
mITT 集団の先行試験のベースラインから Week E48 までにおける MG-ADL 総スコアの変化量の推移を図 4-11 に示した。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群における MG-ADL 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量の平均値では、プラセボ群との乖離に基づくジルコプランの治療効果が速やかに認められた。この乖離は Week 1 から認められ、Week 4 まで拡大し、以降は安定して先行試験の Week 12 まで維持された。

MG0011 試験では、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群における MG-ADL 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量の平均値が Week E1（−4.98、SD：3.94）から Week E12

（−6.25、SD：3.70）にかけて更に低下し、Week E48（−5.95、SD：4.14）まで低下したまま推移した。プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群における MG-ADL 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量の平均値は、Week 12（−2.93、SD：3.64）からジルコプランの初回投与 1 週間後である Week E1（−5.39、SD：4.17）にかけて速やかに低下し、Week E12（−6.26、SD： 4.02）まで継続して低下し、Week E48（−6.85、SD：5.13）まで維持された（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.1.2）。

図 4-11　MG-ADL 総スコアの変化量の推移–MG0011 試験：第 2 回臨床データカットオフ（mITT 集団）



BL=Baseline; CFB=change from Baseline; E=Extension; gMG=generalized myasthenia gravis; IMP=investigational medicinal product; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; mITT=modified intention to treat; SE=standard error
Note: The MG-ADL total score ranges from 0 to 24, with a higher score indicating more severe symptoms of gMG. A decrease from Baseline indicates improvement.
Note: Baseline was defined as the last available assessment before first administration of IMP in the 'double-blind study' or 'parent study'.
Data source: MG0011 Second Interim CSR Figure 1.1.4

先行試験のベースラインから Week E48 における QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアの変化量でも、MG-ADL 総スコアと同様の傾向が認められた。これらの結果を M 2.7.6 項及び MG0011 試験第 2 回中間報告書に詳述した。

4.5.3　有効性の結論：MG0011 試験

先行試験（MG0009 試験／MG0010 試験）でジルコプラン 0.3mg/kg を 12 週間投与された被験者では、Week 12 に認められた MG-ADL、QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアで評価した疾患活動性の徴候及び症状、並びに QOL の改善が、ジルコプラン 0.3mg/kg の継続投与により Week E12 まで継続して更に改善し、Week E48 まで持続した。

先行試験でプラセボを 12 週間投与された被験者では、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切替え後 1 週間以内に MG-ADL、QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアのすべての評価項目が速やかに改善し、Week E12 にかけて更に改善して Week E48 まで持続した。

全体的に、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群のいずれでも、約 15%の被験者が　スキュー療法を受けた。

Neuro-QOL Fatigue Short Form でも同様に、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群とプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で Week E1～E12 に改善が認められ、Week E48 まで持続した（M 2.7.3.2.5.3.2.1 項、MG0011 試験第 2 回中間報告書 Section 12.1.3）。

ほとんどの部分集団（治療抵抗性集団及び治療抵抗性以外の集団を含む）では、ジルコプランの投与によって Week 12 における MG-ADL、QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアが MG0011 試験のベースラインから Week E12 にかけて低下し、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群と比較してプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で低下の程度が大きかった。ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群のいずれでも、これらの改善が Week E48 まで持続した（M 2.7.3.2.5.3.3 項、MG0011 試験第 2 回中間報告書 Section 12.1.3）。

4.6　併合データにおける有効性の結果

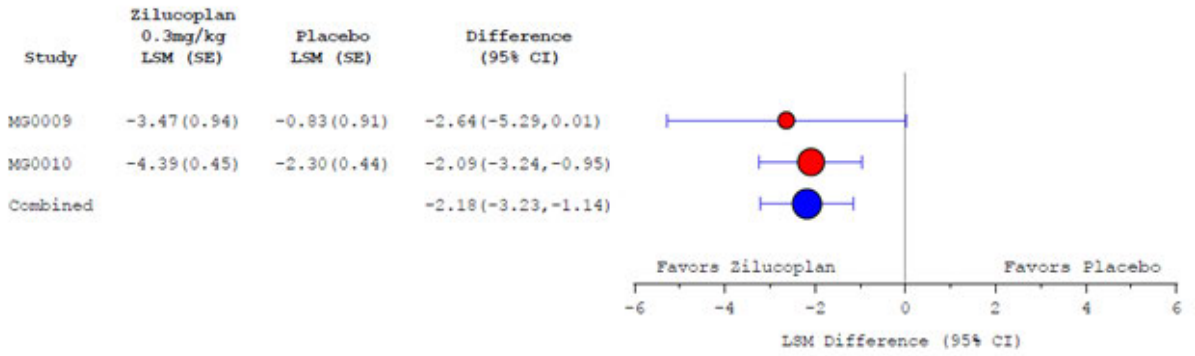
4.6.1　Pool E1

Pool E1 における有効性結果の概要を M 2.7.3.3.1.2 項及び以下の項に示した（表 4-8）。

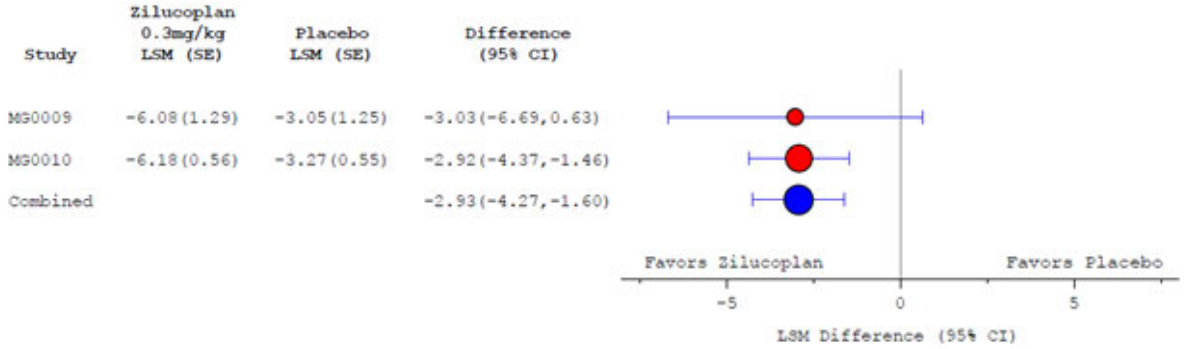
- ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、Week 1、2、4、8、及び 12 における MG-ADL、QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量が、プラセボ群におけるベースラインからの変化量と比較して着実かつ大幅に低下（改善）した（M 2.7.3.3.1.2.1 項、M 2.7.3.3.1.2.2 項）。
- MG0009 試験と MG0010 試験を併合した時、LSM の差の推定値はプラセボ群に対してジルコプラン投与群を支持し、MG-ADL、QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアでは臨床的に意義のある結果が示された（図 4-12）。

図 4-12　Week 12 における MG-ADL、QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量の推定–Pool E1

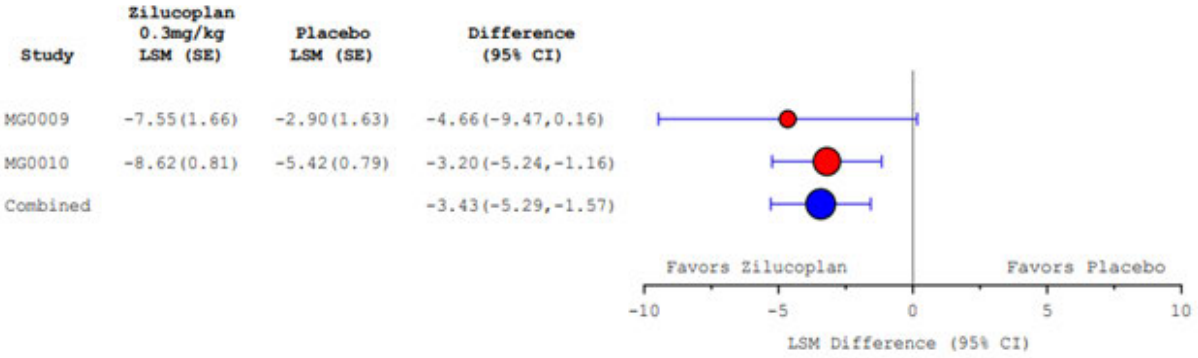
MG-ADL



QMG



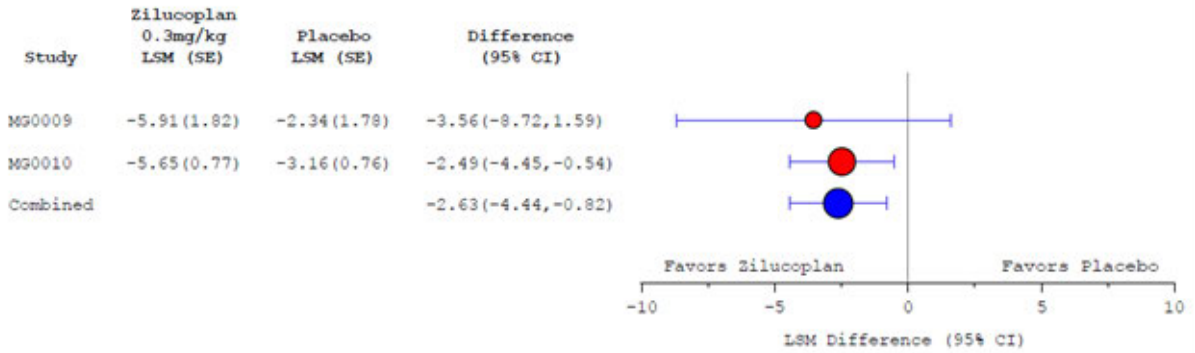
MGC



※調整中

図 4-12　Week 12 における MG-ADL、QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量の推定–Pool E1（続き）

MG-QOL15r



ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; ICE=intercurrent event; LSM=least squares mean; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QOL15r=Myasthenia Gravis Quality of Life Revised; MGC=Myasthenia Gravis Composite; MMRM=mixed model repeated measures; MAR=missing at random; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SE=standard error
Note: The areas of the circles in the figure are based on weight of the studies calculated as $1/SE^2$.
Note: In Stage 1 of the meta-analysis, MG-ADL, QMG, MGC, and MG-QOL15r total scores after rescue use (ICE1) or any adverse event of death or myasthenia crisis (ICE2) were censored and imputed with the Baseline score or the last available score, whichever was worse. Other missing scores were handled based on the maximum likelihood estimation method under the MAR assumption. The MMRM model included treatment, treatment-by-time (interaction); region (MG0010 only); Baseline MG-ADL total score; Baseline QMG total score; Baseline MGC total score; Baseline MG-QOL15r total score; and Baseline MG-ADL, QMG, MGC, and MG-QOL15r total score-by-time (interaction) as fixed effects; and study participant as a random effect. The MMRM ANCOVA included Weeks 1, 2, 4, 8, and 12.
Note: In Stage 2, the estimated LSM and SE from MG0009 and MG0010 were combined in a fixed-effects meta-analysis using the inverse-variance method.
Data source: SCE Figure 4.1.1, SCE Figure 4.2.1, SCE Figure 4.3.1, SCE Figure 4.4.1

- Week 12 におけるジルコプラン 0.3mg/kg 群とプラセボ群の LSM の差は、MG0009 試験、MG0010 試験、及び両試験の併合データである Pool E1（MG0010 試験と同様の方法で再解析）で同程度であった（表 4-8）。Pool E1 を解析した目的の 1 つは、第 III 相臨床試験単独の解析より高い精度でジルコプランの治療効果を推定することであった。MG0010 試験単独の解析と比較して、Pool E1 では推定値の CI が狭いことから、この目的は達成された。

表 4-8　主要及び重要な副次評価項目における治療効果の比較–MG0010 試験及び Pool E1

	ZLP 0.3mg/kg/day-PBO: LSM difference (95% CI) at Week 12[a]	
Endpoint	**MG0010**	**Pool E1**
MG-ADL (primary)	−2.09 (−3.24, −0.95), p<0.001	−2.18 (−3.23, −1.14)
QMG (key secondary)	−2.94 (−4.39, −1.49), p<0.001	−2.93 (−4.27, −1.60)
MGC (key secondary)	−3.20 (−5.24, −1.16), p=0.0023	−3.43 (−5.29, −1.57)
MG-QOL15r (key secondary)	−2.49 (−4.45, −0.54), p=0.0128	−2.63 (−4.44, −0.82)

CI=confidence interval; LSM=least squares mean; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGC=Myasthenia Gravis Composite; MG-QOL15r= Myasthenia Gravis-Quality of Life revised; PBO=placebo; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; ZLP=zilucoplan
a. A larger negative number indicates a greater improvement from Baseline in the ZLP 0.3mg/kg/day treatment group than the placebo treatment group.
Data sources: MG0010 CSR Table 14.2.1.6, MG0010 CSR Table 14.2.2.6, MG0010 CSR Table 14.2.3.6, MG0010 CSR Table 14.2.4.6, SCE Figure 4.1.1, SCE Figure 4.2.1, SCE Figure 4.3.1, SCE Figure 4.4.1

- Pool E1 のジルコプラン 0.3mg/kg 群では、Week 1、2、4、8、及び 12 における MG-ADL レスポンダー（3 点以上低下）、MSE　スポンダー（MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点）、及び

QMG　スポンダー（5 点以上低下）の割合がおおむね着実に上昇し、いずれの評価時点でもプラセボ群と比較して高かった（M 2.7.3.3.1.2.2 項）。

- スポンダー評価項目における Week 12 のジルコプラン 0.3mg/kg 群とプラセボ群の OR は、MG0010 試験と Pool E1 で同程度であった（表 4-9）。ベースラインからの変化量の LSM の差と同様に、MG0010 試験単独の解析と比較して Pool E1 のレスポンダーの割合の推定値の CI は狭く、精度が向上したことを示した。

表 4-9　Week 12 のレスポンダー評価項目における治療効果の比較–MG0010 試験及び Pool E1

Endpoint	ZLP 0.3mg/kg/day:PBO Odds Ratio (95% CI) at Week 12	
	MG0010	Pool E1
MG-ADL ≥3 points	3.184 (1.662, 6.101), p<0.001	2.86 (1.57, 5.23)
MSE (MG-ADL of 0 or 1)	2.608 (0.866, 7.860), p=0.0885	2.80 (1.07, 7.31)
QMG ≥5 points	2.865 (1.518, 5.409), p=0.0012	2.50 (1.39, 4.50)

CI=confidence interval; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MSE=minimal symptom expression; PBO=placebo; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; ZLP=zilucoplan
Data sources: MG0010 CSR Figure 1.2.11, SCE Figure 4.5.1, SCE Figure 4.2.1, SCE Figure 4.6.1, SCE Figure 4.7.1

- いくつかの探索的解析から、最初の MG-ADL 総スコアの改善（3 又は 2 点以上低下）までの時間、及び最初の QMG 総スコアの改善（5 又は 3 点以上低下）までの時間について、プラセボ群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群で速いことが裏付けられた（M 2.7.3.3.1.2.3 項）。
- ジルコプラン 0.3mg/kg 投与により、　スキュー療法の必要性が低下した。　スキュー療法の実施が必要であった被験者の割合は、プラセボ群（12.6%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群（4.0%）で低かった。また、レスキュー療法を実施したサイクル数も、プラセボ群（19 サイクル）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群（7 サイクル）で少なかった（M 2.7.3.3.1.2.2.7 項）。

4.6.2　Pool E2 及び E3

第 1 回臨床データカットオフ（20■ 年■ 月■ 日）のデータに基づく Pool E2 及び Pool E3 における有効性結果の概要を、それぞれ M 2.7.3.3.2.2 項及び M 2.7.3.3.3 項に示した。Pool E2 及び Pool E3 における有効性結果の結論は、Pool E1 の結論と類似していた。

第 2 回臨床データカットオフ（20■ 年■ 月■ 日）のデータに基づく Pool E2 における有効性結果の概要を M 2.7.3.5.2.1 項に示した。

4.7　日本人集団の有効性

MG0010 試験及び MG0011 試験の日本人集団における有効性結果の概要を M 2.7.3.3.4.3 項及び以下に、詳細を M 2.7.6 項に示した。

MG0010 試験の無作為化被験者 174 例のうち、日本人被験者は 16 例（9.2%、ジルコプラン群：7/86 例 8.1%、プラセボ群：9/88 例 10.2%）であった。

MG-ADL、QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアにおける有効性結果は以下のとおりであった。

- Week 12 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の LSM（標準誤差）は、ジルコプラン群で−4.71（1.12）及びプラセボ群で−0.45（0.98）であった。MMRM ANCOVA によるベースラインから Week 12 の MG-ADL 総スコアは、プラセボ群と比較してジルコプラン群で臨床的に意義のあるベースラインからの改善を示し、LSM の差は−4.26（95% CI：−7.40 ～−1.12）であった。
- Week 12 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（標準誤差）は、ジルコプラン群で−4.71（1.73）及びプラセボ群で−2.56（2.01）であった。
- Week 12 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、ジルコプラン群で−7.14（6.82）及びプラセボ群で−3.44（5.36）であった。
- Week 12 における MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、ジルコプラン群で−5.00（4.16）及びプラセボ群で−1.11（6.53）であった。

全般的に、MG0010 試験における日本人集団及び全体集団の被験者の内訳、治験実施計画書からの重大な逸脱、人口統計学的特性、及びその他のベースライン特性に、重要な違いは認められなかった。日本人集団における主要及び副次評価項目を含む MG0010 試験の有効性の結果は、全体集団の結果と一貫していた。

全体的に、MG0011 試験の中間解析における日本人集団の有効性の結果は、全体集団と一貫していた。

4.8　有効性の結論

- ジルコプラン 0.3mg/kg 群のプラセボ群と比較した 12 週間にわたる有効性は、最初に MG0009 試験の複数の評価項目で示され、主要な有効性評価試験である MG0010 試験で検証された。臨床試験間、並びに複数の医師評価及び患者報告評価項目で一貫した結果が得られた。両試験のデータを Pool E1 に併合し、主要な有効性評価試験と同様の方法で解析した時、治療効果のより精度の高い推定値を得た。
- ジルコプラン 0.3mg/kg を 12 週間より長期間投与した時の有効性は、MG0009 試験（Week 84 までの非盲検継続パート及びジルコプラン投与開始後の 24 週間）及び継続中の非盲検継続投与試験である MG0011 試験（第 2 回臨床データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）における複数の評価項目から示された。MG0009 試験、MG0010 試験、及び MG0011 試験のデータを Pool E2 に併合した時、Week 12～24 に複数の評価項目で更に改善し、少なくとも Week 96 まで維持された。Pool E2 のサブセットである Pool E3 では、プラセボ投与から切り替えた被験者におけるジルコプラン 0.3mg/kg 投与の有効性は、先行試験（MG0009 試験／MG0010 試験）開始時からジルコプランを投与された被験者と同様のパターンを経時的に示した。
- 全般的に、日本人集団の有効性の結果は全体集団の結果と一貫していた。このため、全体集団の有効性の結果を日本人集団の有効性の結果に適用することは可能と考えられた。
- MG0010 試験、Pool E1、及び Pool E2 の幅広い部分集団における有効性解析の結果は、全体の結果と一貫していた。

5.　安全性の概括評価

本承認申請資料に示した安全性データから、抗 AChR 抗体陽性の gMG を有する成人患者におけるジルコプランの良好な安全性プロファイル及び忍容性が示されている。

本項には、主に第 1 回臨床データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点の安全性データを示した。第 2 回臨床データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点における追加の長期安全性データを 5.6 項に示した。

5.1　安全性評価項目、被験者背景及び曝露状況

AE（注目すべき AE を含む）、臨床検査値、バイタルサイン、ECG、自殺傾向、免疫原性、及びその他の重要な所見（例えば、ジルコプランの非臨床データ、類似した作用機序を有する他剤のデータ、遺伝的補体欠損患者のデータ）を解析することにより安全性を評価した。類似した作用機序を有する他剤から得られた所見、一般的に免疫調節蛋白質に伴う潜在的リスク、及びすべての薬剤に関連する可能性のある重要な潜在的リスクに基づき、注目すべき AE を選定した。UCB によって実施されたすべての臨床試験で、注目すべき AE として、感染症（ナイセリア感染を含む）、過敏症反応（アナフィラキシーを含む）、注射部位反応、肝臓系事象、及び悪性腫瘍を評価した。その他の重要な安全性評価項目として、膵酵素値上昇、好酸球増加、並びに皮膚及び口腔内粘膜潰瘍を評価した。

安全性併合解析対象集団の概要を表 5-1 に示し、M 2.7.4.1.1.5 項及び安全性統合概要（ISS）Section 4 に詳述した。

gMG を有する被験者にジルコプランを 12 週間投与した時の安全性データを、個々の試験結果に加えて併合解析対象集団を用いることでより正確にプラセボと比較するため、二重盲検プラセボ対照試験の MG0009 試験と MG0010 試験のデータを併合解析した（M 2.7.4.1.1.5 項及び ISS Section 4.1.1）。また、ジルコプラン 0.3mg/kg を長期投与した時の安全性データ及びジルコプランの投与を受けた gMG を有するすべての被験者のデータについても併合解析を行った（ISS Section 4.1.3）。

[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]の観点で、IMNM 患者集団と gMG 患者集団は[redacted]ことから、ジルコプランの投与を受けた IMNM を有する被験者の安全性データも併合解析に含めた。

M 2.7.4 項では主に以下の 2 つの併合解析対象集団を対象にジルコプランの安全性を評価した。

- Pool S1A（gMG を有するすべての被験者を含むプラセボ対照安全性併合解析対象集団）
- Pool S1B（ジルコプランの投与を受けた gMG を有するすべての被験者を含む長期安全性併合解析対象集団）

安全性のすべての解析について ISS に示した。

表 5-1 安全性併合解析対象集団の概要

Pool name	Studies (Treatment Period)	Treatment groups	Purpose of pool
Pool S1A (Placebo-controlled safety pool; All study participants with gMG)	MG0009 (Main Portion) MG0010	Placebo ZLP 0.1mg/kg (MG0009 only) ZLP 0.3mg/kg ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg (Total)	To present the 12-week relative safety data of ZLP 0.1mg/kg and 0.3mg/kg compared with placebo in study participants with gMG with greater precision by using a combined population
Pool S1B (Long-term safety pool; All ZLP-treated study participants with gMG)	MG0009 (Main Portion; Extension Portion) MG0010 MG0011[a]	ZLP 0.1mg/kg ZLP 0.3mg/kg[b] All ZLP (ie, any dose sequence)	To present the long-term safety data of ZLP 0.3mg/kg, and of all ZLP-treated study participants with gMG
Pool S2A (Placebo-controlled safety pool; All study participants with gMG or IMNM)	MG0009 (Main Portion) MG0010 IMNM01 (Main Portion)	Placebo ZLP 0.1mg/kg (MG0009 only) ZLP 0.3mg/kg ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg (Total)	To present the 8-week (IMNM)/ 12-week (gMG) relative safety data of ZLP 0.1mg/kg and 0.3mg/kg compared with placebo in study participants with gMG or IMNM
Pool S2B (Long-term safety pool; All ZLP-treated gMG or IMNM study participants)	MG0009 (Main Portion; Extension Portion) MG0010 MG0011[a] IMNM01(Main Portion; Extension Portion)	All ZLP (ie, any dose sequence)	To present all available, unblinded, long-term safety data of ZLP at any dose (or dose sequence) in all ZLP-treated study participants with gMG or IMNM

gMG=generalized myasthenia gravis; IMNM=immune-mediated necrotizing myopathy; ZLP=zilucoplan

a. Study participant data from the Phase 3 extension study (MG0011) will be programmatically linked to corresponding data collected within the parent Phase 2 (MG0009) or Phase 3 (MG0010) study via each participant's unique subject number which has been retained from the qualifying study.

b. Zilucoplan 0.1mg/kg and ZLP 0.3mg/kg treatment groups are not disjoint sets as a study participant in the 0.1mg/kg group may have had their dose increased to 0.3mg/kg and, as such, also be included in the 0.3mg/kg dose group.

5.1.1　人口統計学的特性及びベースライン特性

全体的に、人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間で均衡しており、抗 AChR 抗体陽性の gMG 患者集団を反映していた。

すべての臨床試験で同様の選択基準を設定したことから、プラセボ対照 Pool S1A、プラセボ対照 Pool S2A、長期 Pool S1B、及び長期 Pool S2B の人口統計学的特性及びベースライン特性に顕著な違いは認められなかった。

ベースラインの疾患特性から、gMG の罹病期間並びに前治療薬及び併用薬による標準治療期間が様々な中等度から重度の gMG を有する被験者を、gMG 対象の臨床試験に幅広く組み入れられたことが示された。

詳細を M 2.7.4.1.3 項に示した。

5.1.2　曝露状況

第 1 回臨床データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で、第 II 相及び第 III 相試験において、gMG、IMNM、PNH、ALS、及び COVID-19 関連呼吸器症候群の適応症でジルコプランの投与を受けた被験者数を ISS Table 5-2 に示した。

第 I 相臨床開発プログラムの被験者数については ISS Table 2-1 に示した。

第 1 回臨床データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で、ジルコプランの投与を受けた gMG を有する被験者は合計 213 例であり、そのうちジルコプラン 0.3mg/kg の投与を受けた被験者は 212 例であった（ISS Table 4.1.3）。

第 1 回臨床データカットオフ日までにいずれかの用量のジルコプランの投与を 1 年以上受けた被験者は合計 154 例であり、そのうちジルコプラン 0.3mg/kg の投与を受けた gMG を有する被験者は 87 例であった（ISS Table 5-2）。

個々の臨床試験におけるジルコプランの曝露状況については M 2.7.4.1.2 項に詳述した。

プラセボ対照 Pool S1A の治験薬の曝露期間の中央値は、いずれの投与群でも 84.0 日であった。総リスク期間は、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群（26.4 人年）とプラセボ群（23.4 人年）で同程度であった。

長期 Pool S1B の治験薬の曝露期間の中央値（範囲）は、全ジルコプラン群で 288.0（14～1517）日であった。全ジルコプラン群の総リスク期間は 262.4 人年であった（M 2.7.4.1.2.2 項）。

プラセボ対照 Pool S1A 及び長期 Pool S1B の全体の曝露状況については M 2.7.4.1.2.2 項に詳述した。

5.2　有害事象

5.2.1　有害事象の概要

治験薬投与後に発現した AE（TEAE）及び注目すべき AE の概要（Pool S1A 及び Pool S1B）を表 5-2 に示した。

表 5-2　TEAE 発現例数の概要（Pool S1A 及び Pool S1B）

Category	Pool S1A				Pool S1B[b]	
	Placebo N=103 100 PEY=0.234		ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 100 PEY=0.264		All ZLP N=213 100 PEY=2.624	
	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR
Any TEAE	76 (73.8)	886.87	93 (80.9)	1062.84	191 (89.7)	557.25
Serious TEAEs	16 (15.5)	73.86	16 (13.9)	65.19	62 (29.1)	30.52
Any TEAE leading to discontinuation	2 (1.9)	8.64	4 (3.5)	15.50	20 (9.4)	7.77
Any severe TEAE	14 (13.6)	64.60	16 (13.9)	65.77	57 (26.8)	27.71
Deaths	1 (1.0)	4.27	1 (0.9)	3.81	8 (3.8)	3.05
Adverse events of interest						
Serious infections	4 (3.9)	17.47	6 (5.2)	23.29	21 (9.9)	8.64
Injection site reactions[a]	13 (14.8)	75.32	23 (26.7)	146.53	42 (24.7)	41.16
Hypersensitivity reactions (SMQ)	9 (8.7)	40.47	13 (11.3)	53.85	33 (15.5)	15.17
Anaphylactic reactions[b]	0	0	0	0	0	0
Hepatic events (SMQ Drug-related hepatic disorders)	1 (1.0)	4.30	2 (1.7)	7.63	12 (5.6)	4.70
Malignant or unspecified tumours (SMQ)	0	0	3 (2.6)	11.52	12 (5.6)	4.78

EAIR=exposure-adjusted incidence rate; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PEY=participant exposure years, PYAR=participant years at risk; SMQ=Standardized MedDRA Query; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan

Note: EAIR=Incidence of new cases per 100 participant-years at risk.

Note: The 100 PYAR used within the calculation of the EAIR is presented in the source table.

a. Pool S1A excluding MG0009 study participants: treatment groups differ as follows: Pool S1A Placebo N=88, ZLP 0.3mg/kg group N=86, Pool S1B ZLP 0.3mg/kg group N=170

b. In Pool S1B, one potential anaphylactic reaction was identified via the SMQ Anaphylactic reaction. Following medical review, this death reported as cardiac arrest/respiratory failure, which occurred 188 days after the start of ZLP treatment, is not considered a true anaphylactic reaction.

Data sources: ISS Table 5.2.1, Table 5.2.3, Table 7.1.1, Table 7.1.3, Table 8.3.1.1, Table 8.3.2.3, Table 8.4.1.1, Table 8.4.1.3, Table 8.5.1.1, Table 8.5.1.3, Table 8.6.1.1, Table 8.6.1.3, Table 8.7.1.1, Table 8.7.1.3

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は低く、重篤な AE（SAE）及び重症度が高度の TEAE の発現割合がジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群、ジルコプラン 0.3mg/kg 群、及びプラセボ群で同程度であったことから、gMG 又は IMNM を有する成人被験者におけるジルコプランの良好な忍容性が示された。ほとんどの被験者で TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。

ジルコプラン 0.1mg/kg 群については、被験者数が少なく、意味のある結論は得られなかった。しかしながら、全体的に用量反応性は認められず、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群における安全性の結論は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群にも適用できると考えた。

長期 Pool S1B 及び Pool S2B では、すべての AE カテゴリの 100 人年あたりの曝露期間で調整した発現割合（EAIR）及び発現件数の割合が、対応するプラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A と比較して低値又は同程度であった。ジルコプランの長期投与に伴う TEAE（注目すべき AE を含む）の発現割合の上昇は認められなかった。

注目すべき AE の概要を表 5-2 に示し、5.2.4.2 項で検討した。

5.2.2　比較的よくみられる有害事象

プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A のジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群で発現割合が高かった 3 つの TEAE は、頭痛、注射部位内出血、及び重症筋無力症（MG の悪化）であった。プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A で比較的よくみられた TEAE のうち、プラセボ群と比較してジルコプラ

ン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群で発現割合が 5%以上高かった TEAE は下痢のみであった。最大の併合解析対象集団である長期 Pool S2B の全ジルコプラン群で発現割合が高かった 3 つの TEAE は、頭痛、重症筋無力症（MG の悪化）、及び上咽頭炎であった。

プラセボ対照 Pool S1A 及び長期 Pool S1B の比較的よくみられた TEAE を M 2.7.4.2.1.2 項に示した。全体的に、長期 Pool S1B 及び Pool S2B の比較的よくみられた TEAE の 100 人年あたりの EAIR 及び発現件数の割合は、対応するプラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A と比較して低値又は同程度であった。

5.2.3　重篤な有害事象

5.2.3.1　死亡

併合解析に含めた試験でジルコプランを投与された被験者のうち、合計 10 例が死亡した。そのうち 1 例は、治験薬投与終了後の致死性の AE により死亡した。

プラセボ対照期間（プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A）の死亡に至った TEAE の発現割合に、ジルコプラン群とプラセボ群で差は認められなかった。ジルコプラン群では 1 例がＣＯＶＩＤ－１９により死亡し、プラセボ群では 1 例が脳出血により死亡した。いずれの死亡も MG0010 試験で報告された。

非盲検継続期間には 9 例の死亡が報告され（MG0009 試験で 3 例、MG0011 試験で 5 例、及び IMNM01 試験で 1 例）、そのうち MG0011 試験の 1 例は治験薬投与終了後の致死性の AE により死亡した。いずれの死亡も治験薬と関連なしと判断された。死亡した被験者について個別に　ビューした結果、いずれの死亡にも素因及び／又は他の強力な要因が認められた。心停止による死亡又は死因不明であった 5 例のうち、1 例は死亡の 2 日前に重度の肺炎を、他の 1 例は死亡の 3 日前に気管支炎を発現しており、死因には敗血症を伴う肺炎、脳血管系発作、又は喘息発作との関連が考えられた。治験薬投与終了後の死亡は、合併症の前立腺癌又は膵癌によるものと考えられた。その他の 2 例には主要心血管系のリスク因子が認められた。残る 4 例の死亡は、偶発的な頭部損傷、ＣＯＶＩＤ－１９（2 例）、及び膵癌によるものであった。

UCB が治験依頼者であり完了した臨床試験では、他に死亡は認められなかった。

すべての死亡の要約表を含む詳細を M 2.7.4.2.1.8 項に示した。

5.2.3.2　その他の重篤な有害事象

プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A の SAE の発現割合は、全体的にジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群（それぞれ 13.9%及び 12.6%）とプラセボ群（それぞれ 15.5%及び 16.1%）で同程度又はジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群でやや低かった。ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群で最も発現割合が高かった SAE［器官別大分類（SOC）別］は、「感染症および寄生虫症」であった。

長期 Pool S1B 及び Pool S2B の全ジルコプラン群の SAE の発現割合は、それぞれ 29.1%及び 29.4%であった。全ジルコプラン群で発現割合が最も高かった SAE（SOC 別）は「感染症および寄生虫症」であった。基本語（PT）別に発現割合が最も高かった SAE は、重症筋無力症（MG の悪化）であった。全体的に、長期 Pool S1B 及び Pool S2B の SAE の 100 人年あたりの EAIR 及び発現

件数の割合は、対応するプラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A と比較して低値又は同程度であった。

その他の SAE については M 2.7.4.2.1.9 項に詳述した。

5.2.4 その他の重要な有害事象

5.2.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、すべての併合解析対象集団で全体的に低く、gMG を有する被験者においてジルコプランの良好な忍容性が示された。

プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A の治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は全体的に低く、ジルコプラン 0.3mg/kg 群（それぞれ 4.0%及び 3.6%）とプラセボ群（それぞれ 1.9%及び 1.7%）で同程度であった。ジルコプラン 0.1mg/kg 群で治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE の種類に、明らかな傾向は認められなかった。

長期 Pool S1B 及び Pool S2B の治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合も全体的に低かった（それぞれ 9.4%及び 9.2%）。長期 Pool S1B 及び Pool S2B の治験薬の投与中止に至った TEAE の 100 人年あたりの EAIR 及び発現件数の割合は、対応するプラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A と比較して低値又は同程度であった。

プラセボ対照 Pool S1A、プラセボ対照 Pool S2A、長期 Pool S1B、及び長期 Pool S2B の治験薬の投与中止に至った TEAE について、M 2.7.4.2.1.10.1 項に詳述した。

5.2.4.2 注目すべき有害事象

5.2.4.2.1 感染症（ナイセリア感染を含む）

ジルコプランの臨床開発プログラムでは、第 1 回臨床データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までにナイセリア感染は認められなかった。ジルコプランの臨床開発プログラムでは、すべての被験者（UCB が治験依頼者ではない臨床試験で治験薬を投与されたと考えられる被験者を含む 591 例）が、髄膜炎菌感染症に対するワクチン接種及び／又は予防的抗生物質の投与を受けることとした。

プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A で、重篤な感染症の注目すべき TEAE の発現割合は全体的にジルコプラン群とプラセボ群で同程度であった。非重篤な感染症の注目すべき TEAE の発現割合は、全体的にプラセボ群と比較してジルコプラン群で高かった。この群間差は、上気道感染の発現割合がジルコプラン群で高かったことに起因した。

長期 Pool S1B 及び Pool S2B では、重篤及び非重篤な感染症の注目すべき TEAE の 100 人年あたりの EAIR 及び発現件数の割合が、対応するプラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A と比較して低下した。

プラセボ対照併合解析対象集団の潜在的日和見感染の発現割合は、ジルコプラン群とプラセボ群で同程度であった。全体的に、免疫抑制剤の併用、既往歴、静脈ラインやカテーテルの留置、侵襲的医療機器／医療手技、又はジルコプランとの因果関係が示唆されない他の要因との交絡が認められた。

詳細を M 2.7.4.2.1.10.2.1 項に示した。

5.2.4.2.2　注射部位反応

プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A では、注射部位反応の注目すべき TEAE の発現割合がプラセボ群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群で高かった（MG0010 試験及び IMNM01 試験のデータに基づく）。注射部位反応の注目すべき TEAE の発現割合は経時的に低下し、100 人年あたりの EAIR がプラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A と比較して長期 Pool S1B 及び Pool S2B で約 70%低かった。長期 Pool S2B で比較的よくみられた注射部位反応の注目すべき TEAE は、注射部位内出血、注射部位疼痛、注射部位結節（注射部位結節及び注射部位腫瘤）、注射部位そう痒感、及び注射部位血腫（注射部位血腫及び注射部位出血）であった。いずれの TEAE も非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至った TEAE は 1 件のみ（注射部位疼痛）であった（MG0010 試験、MG0011 試験、及び IMNM01 試験のデータに基づく）。

MG0009 試験では、注射部位反応を専用の電子症例報告書にて収集し、電子症例報告書で定義された基準に該当しなかった場合に AE として報告された。MG0009 試験の注射部位反応を個別に解析した結果、他試験の結果と同様の傾向が認められた。

詳細を M 2.7.4.2.1.10.2.2 項に示した。

5.2.4.2.3　過敏症反応（アナフィラキシーを含む）

プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A の過敏症反応の注目すべき TEAE の発現割合は、プラセボ群（プラセボ対照 Pool S1A：9 例、8.7%及びプラセボ対照 Pool S2A：10 例、8.5%、以降同順）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群（13 例、11.3%及び 13 例、10.2%）でやや高値及び同程度であった。過敏症反応の注目すべき TEAE のほとんどが局所的皮膚反応であり、いずれの投与群でも、重症度が高度の過敏症反応の注目すべき TEAE は認められなかった。

長期 Pool S1B 及び Pool S2B の過敏症反応の注目すべき TEAE の 100 人年あたりの EAIR 及び発現件数の割合は、対応するプラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A と比較して低値又は同程度であった。いずれの併合解析対象集団でも、ジルコプランに対するアナフィラキシー反応は認められなかった。

詳細を M 2.7.4.2.1.10.2.3 項に示した。

5.2.4.2.4　肝臓系事象

プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A の肝臓系事象の注目すべき TEAE の発現割合は低く、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群とプラセボ群で同程度であった。長期 Pool S1B 及び Pool S2B の肝臓系事象の注目すべき TEAE の 100 人年あたりの EAIR 及び発現件数の割合は全体的に低く、プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A と同程度であった。Hy's Law の基準に該当する TEAE は認められなかった。全体で、ジルコプランの投与による薬物性肝毒性の徴候は認められなかった。

詳細を M 2.7.4.2.1.10.2.4 項に示した。

5.2.4.2.5　悪性腫瘍

プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A の悪性腫瘍又は詳細不明の腫瘍の注目すべき TEAE（PT 別）の発現割合は低く、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群とプラセボ群で同程度であった。

長期 Pool S1B 及び Pool S2B の悪性腫瘍又は詳細不明の腫瘍の注目すべき TEAE の 100 人年あたりの EAIR 及び発現件数の割合は、対応するプラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A と比較して低かった。発現割合が最も高かった悪性腫瘍又は詳細不明の腫瘍の注目すべき TEAE は基底細胞癌であった。

詳細を M 2.7.4.2.1.10.2.5 項に示した。

5.2.5　その他の重要な安全性評価項目

5.2.5.1　膵酵素値上昇

非臨床試験で、一部の動物にアミラーゼ値及びリパーゼ値の上昇、膵臓の単核球浸潤、並びに外分泌膵腺房変性が認められた。ジルコプランとの関連は不明のままであり、これらの所見は病原体の増殖に続発したものと考えられた。これらの非臨床試験結果を踏まえて gMG 及び IMNM を対象とした臨床試験には、アミラーゼ及び　パーゼの臨床検査値の評価が含まれ、膵酵素値の上昇について詳細な解析が行われた。

プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A では、アミラーゼ値上昇及びリパーゼ値上昇の臨床検査値異常の全体的な発現割合がプラセボ群と比較してジルコプラン群で高かった。AE として報告された臨床検査値異常について、アミラーゼ増加の TEAE の発現割合は全体的にプラセボ群と比較してジルコプラン群でやや高かったが、リパーゼ増加の TEAE の発現割合に群間差は認められなかった。

アミラーゼ値上昇及びリパーゼ値上昇の臨床検査値異常が認められた被験者のほとんどは、ベースライン値が基準範囲内であった。これらの被験者では、長期 Pool S1B 及び Pool S2B のアミラーゼ値上昇及びリパーゼ値上昇の 100 人年あたりの EAIR が、対応するプラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A と比較して低下した。同様に、長期 Pool S1B 及び Pool S2B のアミラーゼ増加及びリパーゼ増加の TEAE の 100 人年あたりの EAIR 及び発現件数の割合も、対応するプラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A と比較して低下した。

膵酵素値上昇はおおむね一過性であり、ジルコプランの投与を継続しても経時的に消失した。リパーゼ値上昇はアミラーゼ値上昇よりも多く認められた。リパーゼ値上昇の 1 件を除き、いずれの膵酵素値上昇も治験薬の投与中止には至らなかった。AE 共通用語規準（CTCAE）グレード 1 又は 2 のアミラーゼ値上昇の発現割合はジルコプラン群とプラセボ群で同程度であったが、CTCAE グ　ード 1 又は 2 のリパーゼ値上昇の発現割合はプラセボ群と比較してジルコプラン群で高かった。CTCAE グ　ード 3 又は 4 のアミラーゼ値上昇及びリパーゼ値上昇の発現割合は、プラセボ群と比較してジルコプラン群で高かった。アミラーゼ値上昇又はリパーゼ値上昇が認められたすべての被験者で、アミラーゼ値上昇若しくはリパーゼ値上昇に関連する潜在的な交絡リスク因子（併存疾患及び／又は併用薬）又はその他の潜在的な病因が認められたが、その多くは慢性疾患又は一定用量で維持されている併用薬であった。膵炎は 3 件発現し、そのうち 2 件は内視鏡的逆行性胆道膵管造影が原因と考えられ、他の 1 件は COVID-19 ワクチン接種と時間的に関連のある非重篤な事象であった。ジルコプランにより誘発された膵炎又はその他の膵臓病変を示唆する徴候は認められなかった。その他の被験者でみられた膵酵素値上昇はおおむね無症状（腹痛を伴わない）であり、いずれも American College of Gastroenterology による急性膵炎の診断基準には該当しなかった。

詳細を M 2.7.4.2.1.11.1 項に示した。

5.2.5.2　好酸球増加

自己免疫における好酸球の役割が文献報告されている（Diny et al, 2017）。好酸球増加症候群とMG が併発した症例報告も認められている（Avni et al, 2006、Ishida et al, 1996）。C5a は好酸球の活性化及び溢出の誘導に関与しているが（Zeck-Kapp and Kapp, 1995、Zeck-Kapp et al, 1995）、C5 の阻害による好酸球への影響は不明である。MG0010 試験では、好酸球数増加の発現割合がプラセボ群と比較してジルコプラン群で高かった。そのため、好酸球増加について詳細な解析を実施した。

プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A では、ベースライン後の好酸球増加の臨床検査値異常の発現割合に群間差が認められ、プラセボ群と比較してジルコプラン群で高かった。好酸球数がベースライン時に高値であったプラセボ群の 1 例を除き、いずれの被験者もベースライン時の好酸球数は基準範囲内であった。ベースライン時の好酸球数が基準範囲内であった被験者では、ベースライン後の好酸球増加の臨床検査値異常の 100 人年あたりの EAIR が、プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A と比較して対応する長期 Pool S1B 及び Pool S2B で低下した。

プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A では、好酸球増加症関連の TEAE がジルコプラン群で 1 件認められ、プラセボ群では認められなかった。長期 Pool S1B 及び Pool S2B では、好酸球増加症関連の TEAE が更に 2 件報告された。好酸球増加症関連の TEAE はいずれも非重篤で、重症度は軽度であった。

好酸球増加はおおむね一過性であり、ジルコプランの投与を継続しても消失した。ほとんどの被験者は無症状であり、臨床的に重要な臓器機能不全、好酸球増加症候群、及び好酸球性のその他の病変（例えば、好酸球増加及び全身症状を伴う薬物反応性の高度の過敏症症候群）が認められた被験者はいなかった。好酸球増加により治験薬の投与を中止又は中断した被験者はいなかった。

詳細を M 2.7.4.2.1.11.2 項に示した。

5.2.5.3　皮膚及び口腔内粘膜潰瘍

薬理学的に関連性のあるカニクイザルを対象としたジルコプランの毒性試験で認められた主な所見は、続発症を伴う上皮単核細胞浸潤及び水疱性変性であり、病原体の再活性化又は新規感染に続発した抗原性刺激に対する反応が示唆される。このような感染とそれに関連した続発症を、直接ヒトに当てはめることは不可能である（Olivier et al, 2010）。

第 II 相 MG0009 試験では、各来院時に皮膚又は口腔内病変の AE を確認し、治験薬と関連ありと判断された中等度又は高度の皮膚又は口腔内病変が発現した場合は治験薬の投与を中止することとした。MG0009 試験ではこれに該当する事象は認められなかったが、併合解析データを対象に皮膚及び口腔内粘膜潰瘍に焦点を置いた解析を実施した。

プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A では、皮膚及び口腔内粘膜潰瘍の発現割合が全体的にジルコプラン群とプラセボ群で同程度であった。

皮膚及び口腔内粘膜潰瘍の 100 人年あたりの EAIR 及び発現件数の割合は、プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A と比較して対応する長期 Pool S1B 及び Pool S2B で低下した。

ジルコプランの投与を受けた被験者では、アフタ性潰瘍、口腔内潰瘍形成、口唇潰瘍、及び口内炎が認められた。ほとんどの被験者では、発現した事象の重症度が軽度であり、ジルコプランの投与中止には至らず、関連する交絡因子が認められた。全体的に、皮膚及び口腔内粘膜潰瘍とジルコプランとの因果関係を示唆する所見は認められなかった。

詳細を M 2.7.4.2.1.11.3 項に示した。

5.2.6　抗薬物抗体及び抗ポリエチレングリコール抗体の発現状況別の有害事象

全体的に、治験薬投与後に ADA 陽性又は抗 PEG 抗体陽性となった被験者の割合は低かった。ADA 発現状況及び抗 PEG 抗体発現状況と全体的な TEAE の発現割合、特に過敏症反応、注射部位反応、及び自己免疫障害の TEAE との関連を示す所見は認められなかった。利用可能なすべてのデータをレビューした結果、ジルコプランの安全性に対し、免疫原性による臨床的に意味のある影響は認められなかった（3.3 項）。

詳細を M 2.7.4.2.1.12 項に示した。

5.3　臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び自殺傾向の評価

膵酵素値（アミラーゼ及びリパーゼ）（M 2.7.4.2.1.11.1 項）及び好酸球数（M 2.7.4.2.1.11.2 項）を除き、血液学的検査値及び血液生化学検査値（M 2.7.4.3 項）に、ジルコプラン群とプラセボ群で明らかな差は認められなかった。

バイタルサイン（M 2.7.4.4.1 項）、12 誘導 ECG（M 2.7.4.4.3 項）、及び自殺傾向の評価（C-SSRS）（M 2.7.4.4.4 項）の結果に安全性シグナルは認められなかった。

5.4　部分集団解析

内因性要因の安全性解析として、年齢別、性別、人種別、民族別、体重別、BMI 別、慢性腎疾患ステージ別、ベースライン時の罹病期間別、及びスクリーニング時の MGFA 重症度分類別の TEAE を評価した。外因性要因の安全性解析として、地理的地域別の TEAE を評価した。

被験者数が限定的な部分集団が複数あるため、結果の解釈にはいずれも注意が必要である。

5.4.1　内因性要因

全体的に、年齢別、性別、人種別、民族別、体重別、BMI 別、慢性腎疾患ステージ別、ベースライン時の罹病期間別、及びスクリーニング時の MGFA 重症度分類別の部分集団間で、臨床的に意味のある差は認められなかった。

- 年齢別の部分集団ですべての TEAE の発現割合を比較した結果、プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A ではジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群及びプラセボ群共に、TEAE の発現割合が 65 歳以上よりも 65 歳未満でおおむね高かった。長期 Pool S1B 及び Pool S2B の全ジルコプラン群では、TEAE の発現割合が 65 歳未満と 65 歳以上で同程度であった。
- 性別の部分集団ですべての TEAE の発現割合を比較した結果、プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A で、男性の TEAE の発現割合はプラセボ群よりもジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群で低かったが、女性の TEAE の発現割合はプラセボ群よりもジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群で高かった。長期 Pool S1B 及び Pool S2B の全ジルコプラン群では、すべての TEAE の発現割合が女性よりも男性で低かった。
- スクリーニング時の MGFA 重症度分類別の部分集団ですべての TEAE の発現割合を比較した結果、プラセボ対照 Pool S1A のジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群では TEAE の発現割合が

MGFA クラス III よりも MGFA クラス II で低く、プラセボ群では TEAE の発現割合が MGFA クラス II とクラス III で同程度であった。長期 Pool S1B の全ジルコプラン群では、TEAE の発現割合が MGFA クラス III よりも MGFA クラス II で低かった。

プラセボ対照 Pool S1A、長期 Pool S1B、プラセボ対照 Pool S2A、及び長期 Pool S2B の内因性要因別の安全性解析結果については、M 2.7.4.5.1 項に詳述した。

5.4.2　外因性要因

外因性要因の部分集団解析として、地理的地域（東アジア、欧州、及び北米）がジルコプランの安全性プロファイルに及ぼす影響を評価した。

全体的に、地理的地域別の部分集団間で臨床的に意味のある差は認められなかった。プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A では、すべての TEAE 及び SAE の発現割合に、地理的地域間及び投与群間で一貫した差は認められなかった。長期 Pool S1B 及び Pool S2B の全ジルコプラン群では、すべての TEAE 及び SAE の発現割合が欧州集団よりも北米集団で高かった。

プラセボ対照 Pool S1A、長期 Pool S1B、プラセボ対照 Pool S2A、及び長期 Pool S2B の外因性要因別の安全性解析結果については、M 2.7.4.5.2 項に詳述した。

5.4.3　日本人集団における安全性

MG0010 試験及び MG0011 試験で gMG を有する日本人被験者に、ジルコプラン 0.3mg/kg を SC 投与した時の安全性プロファイル及び忍容性は良好であった。すべての TEAE、比較的よくみられた TEAE、重症度が高度の TEAE、治験薬と関連ありと判断された TEAE、SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、及び注目すべき TEAE の発現割合を含む全般的な安全性データに、全体集団と日本人集団の重要な違いは認められなかった。日本人集団で予期しない安全性の所見は認められなかった。日本人集団で、ナイセリア感染及び死亡に至った TEAE は報告されなかった。詳細を M 2.7.4.5.3 項及び M 2.7.6 項に示した。

5.5　安全性に関連するその他の評価項目

5.5.1　薬物相互作用

ジルコプランを用いた特定の薬物相互作用試験は実施されていない。in vitro 試験の結果から、主要なシトクロム P450 酵素又はトランスポーターの阻害剤及び誘導剤とジルコプランとの間に、臨床的に重要な薬物相互作用は予想されていない。ジルコプランは、主要なシトクロム P450 酵素又はトランスポーターの基質ではない。

詳細を M 2.6.4.7 項に示した。

5.5.2　妊娠及び授乳時の使用

5.5.2.1　妊娠時の使用

妊娠中の女性にジルコプランを使用したデータはない。

動物試験の結果、妊娠、胚／胎児発生、出産、及び生後発育に関して直接的又は間接的な悪影響は認められなかった。

閉鎖系の ex vivo ヒト胎盤灌流モデルから収集されたデータでは、胎児コンパートメントへのジルコプランの移行割合は低かった（0.5%～1.0%）。ジルコプランを臨床用量（0.3mg/kg）で投与した時の定常状態に相当する血漿中ジルコプラン濃度（10μg/mL）では、胎児コンパートメントへの移行割合が 0.5%であった。ヒトの妊娠における上記データの臨床的重要性は不明である。

5.5.2.1.1　ジルコプランの臨床試験における妊娠

妊娠可能な女性被験者は効果の高い避妊法を用いることとし、妊娠が認められた場合にはあらかじめ規定した中止基準に従い治験薬の投与を中止したため、妊娠中の女性にジルコプランを使用したデータは限られている。

第 1 回臨床データカットオフ日（20■ 年■ 月■ 日）までに、ジルコプランの投与を受けた被験者の妊娠が 1 例報告された。本被験者は、MG0009 試験の主要パートでプラセボ群、継続パートでジルコプラン 0.1mg/kg 群に割り付けられ（MG0009 試験 CSR Listing 16.1.7）、継続パートでジルコプラン 0.1mg/kg の投与を中止後に妊娠が認められた（被験者番号 MG0009-025-038）。月経が最後に確認された日は、ジルコプラン最終投与日の前日であった。本被験者はジルコプランの投与を 1 年以上受けていた。妊娠中に妊娠性糖尿病が認められたが合併症なく臨月を迎え、選択的帝王切開により健康児を出産した。出産から約 16 ヵ月後の追跡調査で、先天性形成異常、発育障害、及び発達遅延は認められなかった。

5.5.2.2　授乳時の使用

第 1 回臨床データカットオフ日（20■ 年■ 月■ 日）までに、授乳中にジルコプランの投与を受けた被験者は報告されなかった。

ジルコプランのヒト乳汁中への移行、及び経口摂取後の乳児の全身への吸収については不明である。

5.5.3　過量投与

推奨用量を超えた用量でジルコプランを投与した臨床試験データは限られている。

健康被験者を対象とした UP0093 試験では、臨床用量を超えるジルコプラン 0.6mg/kg を 32 例に最長 7 日間 SC 投与した結果、安全性データは推奨用量投与時の安全性プロファイルと一貫していた（ISS Section 12.2）。

過量投与が認められた場合には、あらゆる有害作用について患者を注意深く観察し、適切な対症療法を速やかに開始することが推奨される。

5.5.4　薬物乱用

ジルコプランの潜在的な薬物乱用及び依存性について評価するための臨床試験は行われていないが、ジルコプランの薬物乱用について詳細に評価した。

ジルコプランの特性及び対象集団に基づくと、薬物乱用又は誤使用の可能性を示す根拠はないと予想される。

ジルコプランは高い親和性で C5 と結合することにより、C5 から C5a 及び C5b への開裂を阻害する。ジルコプランは C5 に結合する最初のペプチド薬であるが、この薬理学的作用機序については C5 のモノクローナル抗体であるエクリズマブ及びラブリズマブの使用経験から知見が得られている。エクリズマブ及びラブリズマブは脳への透過性があり中枢神経系で C5 を抑制するが、ヒトに対して薬物乱用及び依存性のリスクはないと、米国食品医薬品局は結論付けている。

UCB はジルコプランの乱用及び依存性の可能性を特に評価するための非臨床試験又は臨床試験を実施していないが、これまでに得られた知見から、ヒトにおける C5 阻害が薬物乱用又は依存性の臨床的に重要なリスクをもたらさないことが示されている。薬物乱用又は依存性の可能性が示唆される、ジルコプランによる動物での行動学的若しくは神経学的作用、又はヒトでの主観的作用は認められなかった。

化学的、非臨床的、及び臨床的な資料から得られた知見では、一貫して、ジルコプランにヒトにおける薬物乱用又は依存性のリスクがないことが示されている。

5.5.5　離脱症状及び反跳現象

ジルコプランの反跳現象について、臨床試験で正式に評価されていないが、治験薬の投与を中止した gMG を有するすべての被験者を対象に、投与中止後 40 日間（半減期の 5 倍）の安全性追跡調査をとおして収集した投与中止後の利用可能なデータ（SAE のデータ）を検討した。プラセボ対照 Pool S1A では、ジルコプラン群の 5 例（4.3%）及びプラセボ群の 4 例（3.9%）が治験薬の投与を中止した（ISS Table 1.1.2）。長期 Pool S1B では、全ジルコプラン群の 35 例（16.4%）が治験薬の投与を中止した（ISS Table 1.3.1）。

安全性追跡調査来院時に SAE が 4 例に 6 件認められ、その内訳は重症筋無力症（MG の悪化）が 3 件、遠隔転移を伴う新生物、腹部膿瘍、及び憩室炎が各 1 件であった。いずれの SAE もジルコプランの投与中止後に発現した（ISS Listing 8.10.1）。重症筋無力症（MG の悪化）は 2 例に 3 件認められ、治験薬と関連なしと判断された（ISS Listing 8.10.1）。

安全性追跡調査来院時に重症筋無力症（MG の悪化）の SAE が認められた 2 例のうち 1 例には、全試験期間をとおして重症筋無力症（MG の悪化）の TEAE が合計 6 件発現した。6 件の TEAE は、プラセボ投与中の Day 14 及び Day 49 に各 1 件、ジルコプラン投与中の Day 233 及び Day 273 に各 1 件、並びにジルコプラン投与中止後 21 日及び 28 日に各 1 件が発現した。6 件の TEAE のいずれの発現時にも　スキュー療法（IVIg 又は PLEX）が必要であった（ISS Listing 3.2 及び Listing 6.2）。安全性追跡調査来院時に重症筋無力症（MG の悪化）の SAE が認められた他の 1 例には、全試験期間をとおして重症筋無力症（MG の悪化）の TEAE が合計 4 件発現した。4 件の TEAE は、プラセボ投与中の Day 62 及び Day 71 に各 1 件（そのうち 1 件の発現時には IVIg のレスキュー療法が必要であった）、ジルコプランの投与中止に至った TEAE が 1 件、並びにジルコプラン投与中止後の TEAE が 1 件発現した（ISS Listing 3.2 及び Listing 6.2）。本被験者は重症筋無力症（MG の悪化）のためジルコプランの投与を中止し、最終投与日の翌日に TEAE として報告された。ジルコプランの投与中止 5 日後に、最後の重症筋無力症（MG の悪化）の TEAE が認められ、悪化の持続に対する IVIg のため本被験者は入院した（ISS Listing 3.2 及び Listing 6.2）。その他の TEAE には、反跳現象の評価との関連がなかった。

ジルコプランの投与中止後に発現した重症筋無力症（MG の悪化）の TEAE を検討した結果、全体的に反跳現象は認められなかった。重症筋無力症の疾病経過をとおして症状の変動は予想されるものであり、ジルコプランの投与中止前及び中止後の両方に重症筋無力症（MG の悪化）の TEAE

が認められた被験者において明らかであった。ジルコプランを用いたすべての試験で、投与中止後に明らかな離脱症状は認められなかった（M 2.7.4.5.8 項）。

5.5.6　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に対するジルコプランの影響を評価するための特定のデータは収集されなかった。安全性プロファイルに基づき、自動車運転及び機械操作に対するジルコプランの影響はない又はわずかであると考えられる。

5.6　長期安全性（第 2 回臨床データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

長期安全性併合解析対象集団（Pool S1B 及び Pool S2B）の結果について、MG0011 試験の第 2 回臨床データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で得られたデータを追加して更新した。第 2 回臨床データカットオフ時に新たに追加した安全性評価項目を 120-Day Safety Update ISAP Amendment 2 Section 6.5 に詳述した。今般の更新では、gMG を有する被験者における第 1 回臨床データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）以降の約 7 ヵ月間に得られたジルコプランの安全性データを追加した。本項に示した長期安全性評価では、gMG を有する被験者のみから構成される長期併合解析対象集団である Pool S1B の結果に焦点を当てた。MG0011 試験の更新結果を M 2.7.4.5.10 項、M 2.7.6 項、及び MG0011 試験第 2 回中間報告書に詳述した。

長期安全性評価の結論として、gMG を有する被験者におけるジルコプランの安全性プロファイルは、第 1 回臨床データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時のデータと一貫しており、新たな安全性上の懸念は認められなかった。このため、ジルコプランのベネフィット・リスクバランスは依然として良好であり、第 1 回臨床データカットオフ時から変化しなかったと考える。

5.6.1　曝露状況

第 1 回臨床データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）以降にジルコプランの投与を開始した新規の被験者はいなかった。

全ジルコプラン群の gMG を有する被験者合計 213 例における総リスク期間は 355.7 人年であった。Pool S1B の全ジルコプラン群におけるジルコプランの曝露期間別の被験者数は、12 ヵ月以上が 135 例（63.4%）、24 ヵ月以上が 54 例（25.4%）、及び 48 ヵ月以上が 24 例（11.3%）であった。第 2 回臨床データカットオフ時のジルコプラン 0.3mg/kg 群におけるジルコプランの曝露期間別の被験者数は、12 ヵ月以上が 131 例（61.8%）、24 ヵ月以上が 53 例（25.0%）、及び 48 ヵ月以上が 11 例（5.2%）であった（ISS 120-Day Safety Update Table 4.1.3）。

5.6.1.1　被験者の内訳

第 2 回臨床データカットオフ日時点で、Pool S1B では全ジルコプラン群の大部分の被験者（77.9%）が MG0011 試験を継続中であった（ISS 120-Day Safety Update Table 1.3.1）。

第 2 回臨床データカットオフ日時点で、Pool S1B の全ジルコプラン群における試験を中止した被験者の割合は 20.2%であった。最も多かった試験中止理由は同意撤回（6.6%）であった。

5.6.2　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

第 1 回臨床データカットオフ以降にジルコプランの投与を開始した新規の被験者はいなかったため、人口統計学的特性及びその他の特性は第 1 回臨床データカットオフ時点と同様であった（ISS 120-Day Safety Update Table 2.1.5）。

5.6.3　有害事象

5.6.3.1　有害事象の要約

更新データの　ビューに基づく主な安全性の結論は以下のとおりであった。

- ジルコプランの安全性プロファイルは、第 1 回臨床データカットオフから得られたデータと一貫していた。更新した安全性データに新たな安全性上の懸念は示されなかった。全般的に、第 2 回臨床データカットオフにおけるジルコプランの安全性プロファイル及び忍容性は良好であることが認められた。
- TEAE の 100 人年あたりの EAIR 及び発現件数の割合は第 1 回臨床データカットオフ時の結果と同程度か低く、ジルコプランをより長期間投与したことによるリスクの増加は示されなかった。
- 大部分の TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。
- 第 1 回臨床データカットオフ以降に死亡した被験者は報告されなかった。
- SAE の傾向は第 1 回臨床データカットオフ時の結果と同様であった。
- 中止に至った TEAE の 100 人年あたりの EAIR は第 1 回臨床データカットオフ時の結果と同程度であり、ジルコプランの忍容性が良好であることが引き続き示された。
- 重篤及び非重篤な感染症の TEAE の 100 人年あたりの EAIR 及び発現件数の割合は、第 1 回臨床データカットオフ時の結果と同程度であった。ジルコプランの臨床開発では、第 2 回臨床データカットオフ日時点でナイセリア感染の報告はなかった。確認された感染症の傾向は、第 1 回臨床データカットオフ時の結果と同様であった。
- 注射部位反応の TEAE の 100 人年あたりの EAIR は、第 1 回臨床データカットオフ時の結果と同程度であった。すべての注射部位反応は非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。
- 過敏症反応の TEAE の 100 人年あたりの EAIR は、第 1 回臨床データカットオフ時の結果と同程度であった。過敏症反応及びアナフィラキシー反応の SAE の追加報告はなかった。
- 肝臓系事象の TEAE の 100 人年あたりの EAIR は、第 1 回臨床データカットオフ時の結果と同程度であった。Hy's law の基準に該当した被験者はおらず、肝臓系事象の SAE の追加報告はなかった。
- 第 1 回臨床データカットオフ以降に悪性腫瘍は報告されなかった。
- 得られたデータを検討した結果、ADA 陽性及び抗 PEG 抗体陽性と TEAE 全体の発現割合（特に過敏症反応、注射部位反応、及び自己免疫疾患）の関連を示すエビデンスは確認されなかった。免疫原性はジルコプランの安全性に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

- 全般的に、試験期間をとおして、血液学的検査値及び血液生化学検査値の変化量の平均値に顕著な違いは認められなかった（好酸球、アミラーゼ、及びリパーゼを除く）。臨床検査値異常としての好酸球増加、アミラーゼ値上昇、及びリパーゼ値上昇の 100 人年あたりの EAIR は、第 1 回臨床データカットオフ時の結果と同程度であった。
- 試験期間をとおして、バイタルサイン、ECG データ、及び自殺傾向の評価（C-SSRS）に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

gMG を有する被験者におけるジルコプランの安全性プロファイルは、第 1 回臨床データカットオフで得られたデータと一貫しており、新たな安全性上の懸念は認められなかった。このため、ジルコプランのベネフィット・リスクバランスは依然として良好であり、第 1 回臨床データカットオフ時から変化しなかったと考える。

5.6.3.2　有害事象の概要

Pool S1B における TEAE の概要を M 2.7.4.5.10.3.2 項に示した。

5.6.3.3　比較的よくみられる有害事象

Pool S1B で比較的よくみられた TEAE（全ジルコプラン群で PT 別に 5%以上の被験者に発現した TEAE）を、SOC 別及び PT 別に M 2.7.4.5.10.3.3 項に示した。

第 2 回臨床データカットオフ時に比較的よくみられた TEAE には、第 1 回臨床データカットオフ時に比較的よくみられた TEAE に 4 つの PT（腹痛、気管支炎、腎結石症、及び口腔咽頭痛）が追加された。比較的よくみられた TEAE の 100 人年あたりの EAIR は、第 1 回臨床データカットオフ時と全体的に同程度であり、ジルコプランをより長期間投与したことによるリスクの増大は示されなかった（ISS 120-Day Safety Update Table 6.1.3）。

5.6.3.4　重篤な有害事象

Pool S1B の全ジルコプラン群で PT 別に 3 例以上の被験者に発現した SAE の 100 人年あたりの発現割合を、SOC 別及び PT 別に M 2.7.4.5.10.3.4 項に示した。

Pool S1B で第 2 回臨床データカットオフ時に認められた SAE の傾向は、第 1 回臨床データカットオフ時と同様であった。

第 2 回臨床データカットオフでは、Pool S1B の全ジルコプラン群における SAE の 100 人年あたりの EAIR が 28.62 であった。

Pool S1B の全ジルコプラン群で第 2 回臨床データカットオフ時に最もよくみられた SAE（SOC 別）は感染症および寄生虫症（13.6%）で、次いで神経系障害（12.2%）、心臓障害（6.1%）であった。Pool S1B の全ジルコプラン群で第 2 回臨床データカットオフ時に比較的よくみられた SAE（PT 別）は第 1 回臨床データカットオフ時と同様であり、重症筋無力症、ＣＯＶＩＤ－１９、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎、及び肺炎が含まれた。

第 2 回臨床データカットオフ時に 3 例以上の被験者に発現した SAE には、第 1 回臨床データカットオフ時に 3 例以上の被験者に発現した SAE に 3 つの PT（蜂巣炎、胆嚢炎、及び憩室炎）が追

加された。第 1 回臨床データカットオフ時に全ジルコプラン群で認められたすべての SAE には、蜂巣炎 1 件、並びに胆嚢炎及び憩室炎各 2 件が含まれていた。

第 1 回臨床データカットオフ後に蜂巣炎の SAE を発現した 3 例全員がステロイド及び別の免疫抑制剤（アザチオプリン、シクロスポリン、及びミコフェノール酸各 1 例）を併用しており、1 例は蜂巣炎の既往歴と慢性静脈うっ血性潰瘍の合併症を有していた。第 1 回臨床データカットオフ後に憩室炎（憩室炎の再燃と報告）の SAE を発現した被験者では、憩室炎の合併症及び prednisone の併用が確認された。第 1 回臨床データカットオフ後に胆嚢炎を発現した被験者は、糖尿病及び肥満の合併症を有していた。特筆すべき事例として、総胆管結石症及び腎結石症の既往歴を有し、胆嚢炎及び胆管狭窄の AE を以前に発現し、プレドニゾロンを併用していた被験者に発現した胆嚢炎（PT：感染性胆嚢炎）は、感染症および寄生虫症の SOC として分類された（社内資料）。

5.6.4　臨床検査値の評価

全体的に、血液学的検査値及び血液生化学検査値の変化量の平均値に、試験期間をとおして臨床的に意味のある違いは認められなかった（好酸球、アミラーゼ、及びリパーゼを除く）。

5.6.5　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

全般的に、第 2 回臨床データカットオフにおける Pool S1B では、バイタルサインパラメータのベースラインからの変化量の平均値に、試験期間をとおして臨床的に意味のある変動は認められず、バイタルサインが治験薬投与後に異常値であった割合は低かった（ISS 120-Day Safety Update Table 13.1.3、Table 13.2.3）。

身体所見の併合解析は実施しなかった。

全般的に、第 2 回臨床データカットオフにおける Pool S1B では、ECG パラメータのベースラインからの変化量の平均値に、試験期間をとおして臨床的に意味のある変動は認められず、12 誘導 ECG で治験薬投与後に異常所見が認められた割合は低かった（ISS 120-Day Safety Update Table 12.1.3、Table 12.2.3）。

5.6.6　特別な患者集団及び状況下における安全性

第 2 回臨床データカットオフでは、内因性要因の安全性解析に治療集団別の TEAE（5.6.6.1 項）及び治療抵抗性の状態別の TEAE（5.6.6.2 項）の評価が追加された。

5.6.6.1　治療集団別の治験薬投与後に発現した有害事象

Pool S1B における感染症および寄生虫症（SOC）に分類される各 PT の発現割合を、ベースライン時又は治験薬と併用してステロイド治療を実施、ベースライン時又は治験薬と併用して非ステロイド性の免疫抑制療法を実施、ベースライン時又は治験薬と併用してステロイド治療若しくは非ステロイド性の免疫抑制療法のいずれかを実施の治療集団別に示した（M 2.7.4.5.10.6.1 項）。

感染症および寄生虫症（SOC）の 100 人年あたりの EAIR 及び発現件数の割合に、ベースライン時及び治験薬と併用した免疫抑制療法の実施有無による重要かつ一貫した違いは認められなかった。

5.6.6.2 治療抵抗性の状態別の治験薬投与後に発現した有害事象

全体的に、すべてのカテゴリーにおける TEAE の発現割合は、治療抵抗性集団と治療抵抗性以外の集団で同程度であった。

全ジルコプラン群で認められたすべての TEAE の発現割合は、治療抵抗性以外の集団（78 例、92.9%）と比較して治療抵抗性集団（83 例、96.5%）でやや高かった。この傾向は 100 人年あたりの EAIR 及び発現件数の割合でも認められ、第 1 回臨床データカットオフ時と同様の傾向であった（M 2.7.4.5.10.6.2 項）。

5.7 市販後データ

該当なし

5.8 安全性の結論

ジルコプランの臨床開発プログラムで得られた安全性データを詳細に解析した結果、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合が低く、SAE 及び重症度が高度の TEAE の発現割合がジルコプラン群とプラセボ群で同程度であったことから、治療抵抗性の状態に関わらず、抗 AChR 抗体陽性の gMG を有する成人被験者において、ジルコプランの良好な安全性プロファイル及び忍容性が示された。プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A と長期 Pool S1B 及び Pool S2B の安全性データを比較した結果、ジルコプランの安全性プロファイルは経時的に一貫していた。ジルコプランの長期投与に伴う TEAE の発現割合の上昇は認められなかった。ジルコプラン 0.1mg/kg 群の被験者数は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ群の被験者数と比較して限定的であった。しかしながら、全体的に用量反応性は認められず、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群における安全性の結論は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群にも適用できると考えた。

全般的な安全性データに、全体集団と日本人集団の重要な違いは認められなかった。日本人集団で予期しない安全性の所見は認められなかった。したがって、全体集団の安全性の結果を日本人集団に適用することは可能と考えられた。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 推奨用量の根拠

gMG の臨床開発プログラムにおける第 III 相臨床試験のジルコプランの用量である 0.3mg/kg は、第 II 相臨床試験における優れた有効性、より迅速な作用発現、終末補体経路のより大きな阻害、並びにジルコプラン 0.1mg/kg 投与及びプラセボ投与と同様の安全性プロファイルに基づいて選択された。詳細を M 2.7.3.4 項に示した。

第 I 相臨床試験（UP0112 試験）では、ジルコプラン最終投与 24 時間後における補体阻害率のベースラインからの変化量の平均値は、0.4mg/kg コホートで 97%であった。ジルコプラン最終投与 48 時間後における補体阻害率のベースラインからの変化量の平均値は、0.4mg/kg コホートで 88%及び 0.2mg/kg コホートで 60%であったことから、最適な治療効果を得るための完全な補体阻害（95%超）の達成には、投与間隔全体にわたるジルコプランの 1 日 1 回投与が必要であることが示された。

第 II 相臨床試験（MG0009 試験）では、Week 12 における主要評価項目（QMG 総スコア）及び副次評価項目（MG-ADL 及び MGC 総スコア）のベースラインからの変化量は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群で数値的に大きく改善した。また、プラセボ投与との乖離に基づく治療効果の発現は、QMG、MG-ADL、及び MGC 総スコアのベースラインからの変化量でジルコプラン 0.1mg/kg 群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群で早かった。MSE（MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点）及び QMG（総スコアが 3 点以上低下）レスポンダーの割合は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群で高かった。更に、MG0009 試験の最初の 12 週間に　スキュー療法を受けた被験者は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 6.7%であったのに対し、ジルコプラン 0.3mg/kg 群ではいなかった。

MG0009 試験の継続パートでジルコプラン 0.1mg/kg 投与から 0.3mg/kg 投与に切り替えた被験者では、主要及び副次評価項目全体でわずかに用量依存的な傾向が認められ、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与のより大きな治療効果を更に裏付けた。また、ジルコプラン 0.1mg/kg 投与から 0.3mg/kg 投与に切り替えた被験者では、全般的に切替え後に受けた　スキュー療法のコース数が少なかった（MG0009 試験 CSR Section 9）。

MG0009 試験の臨床アウトカム測定で認められた用量反応は、PD の結果と合致していた。ジルコプラン 0.3mg/kg 投与による補体阻害は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群と比較してより速やかかつ顕著であり、投与 3 時間後に 90%の阻害レベルに到達した。ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、Week 2 に完全な補体阻害レベル（95%超）に到達し、その後、12 週間の主要パートにわたってこのレベルが維持された。ジルコプラン 0.1mg/kg 群における補体阻害は、Week 12 に 81.8%に到達した（MG0009 試験 CSR Table 14.3.7.1）。

PK/PD データにおいて、1 日 1 回より長い投与間隔では、最適な治療効果の発現に必要な補体阻害レベル（95%超）を投与間隔中に維持する適切な曝露量を達成できないことが示された。このため、主要な第 III 相臨床試験である MG0010 試験では、第 II 相臨床試験で適用した 1 日 1 回の投与間隔を引き続き適用した。

MG0010 試験では、MG0009 試験で認められたジルコプラン 0.3mg/kg 投与における臨床的有効性（M 2.7.3.2.2.2 項）及び PD 反応を確認した。sRBC 溶血試験で評価した補体阻害の程度は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群のベースライン後のすべての評価時点で同様であった（MG0010 試験 CSR Figure 2.3.3、Table 14.3.22.5）。完全な補体阻害が Week 1～12 に示され、Week 12 におけるベースラインからの変化率の平均値は−97.51%（95% CI：−97.8%～−97.2%）であった。プラセボ群では、試験期間をとおして補体阻害の変化がほとんど認められなかった。

MG0010 試験では良好な安全性プロファイルが示され、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与の忍容性は良好であった。

MG0009 試験におけるジルコプラン 0.1mg/kg 群と 0.3mg/kg 群の比較では、ジルコプランの安全性に対する用量関係を認めなかった（M 2.7.4.2.1 項）。

ジルコプランの体重区分別の申請用量は、gMG を有する患者を対象とした第 II 及び III 相臨床試験で使用した用量と同一である。

母集団 PK 解析に基づき、MG0010 試験で適用した以下の 3 つの固定用量を用いてジルコプラン 0.3mg/kg を投与時の定常状態における曝露量を推定した。

- 体重 56kg 未満：16.6mg/日
- 体重 56kg 以上 77kg 未満：23.0mg/日

- 体重 77kg 以上：32.4mg/日

シミュ　ーションから得た曝露量は、3 つの用量カテゴリ（体重：25～150kg 以上）で同程度であった（M 2.7.2.3.9 項）。

UP0114 試験（M 2.7.2.2.2.1.4 項）、UP0094 試験（M 2.7.2.2.2.1.3 項）、及び非臨床における薬物相互作用の評価（M 2.7.2.2.1 項、M 2.7.2.3.7 項）のデータから、RI 患者及び軽度～中等度の HIP 患者に対する用量調整は不要であり、薬物相互作用の可能性はないことが示された。

6.1.1　日本人集団

UP0113 試験では、健康な日本人被験者と白人被験者の PK 及び PD の類似性が示された（M 2.7.2.2.2.1.2 項）。

MG0010 試験では、ジルコプラン群の日本人集団におけるジルコプラン及びその代謝物（RA103488 及び RA102758）の血漿中濃度は、全体集団の結果と同程度であった。また、日本人集団における sRBC 溶血阻害の程度及び C5 濃度の平均値も、全体集団の結果と同様であった（M 2.7.2.2.2.3.1 項）。更に、MG0011 試験では、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の日本人集団におけるジルコプラン及びその代謝物（RA103488 及び RA102758）の血漿中濃度は全体集団の結果と同程度であり、sRBC 溶血阻害の程度及び C5 濃度の平均値も全体集団の結果と同様であった（M 2.7.2.2.2.3.2 項）。

MG0010 試験では、日本人集団における主要及び副次評価項目を含む有効性の結果は、全般的に全体集団の結果と一貫していた。このため、全体集団の有効性の結果を日本人集団の有効性の結果に適用することは可能と考えられた。MG0011 試験では、日本人集団の有効性の結果は全体集団の結果と一貫していた（M 2.7.3.3.4.3 項）。

MG0010 試験及び MG0011 試験の日本人集団における安全性プロファイル及び忍容性は良好であった。全般的に、日本人集団と全体集団で安全性データにおける重要な違いはなく、日本人集団における予期しない安全性の所見は認められなかった。このため、全体集団の安全性の結果を日本人集団の安全性の結果に適用することは可能と考えられた（M 2.7.4.5.3 項）。

全体的なデータから、日本人患者における用量調整は不要と考える。

6.2　ベネフィット

gMG の治療におけるジルコプランの有効性の実質的なエビデンスは、適切に管理された比較対照試験である MG0010 試験及び第 II 相 MG0009 試験で得られた確認的エビデンス、並びに gMG を有する被験者を対象とした第 II 及び III 相臨床試験（MG0009 試験、MG0010 試験、及び MG0011 試験）から得た、gMG の治療におけるジルコプランの有効性を支持する速やかで完全かつ持続的な補体阻害を一貫して実証した PD データによって示された。

MG0010 試験では gMG を有する被験者（治療抵抗性集団及び治療抵抗性以外の集団）を対象として、MG-ADL 総スコアを指標とした Week 12 の疾患活動性の徴候及び症状を評価した。その結果、主要評価項目を達成し、プラセボ群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群で頑健かつ統計学的に有意で、臨床的に意義のある改善が示された。

第 III 相 MG0010 試験におけるジルコプラン 0.3mg/kg 投与の結果は以下のとおりであった。

- Week 12 における QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアでは、プラセボ群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群で統計学的に有意な改善を示した。また、Week 12 の QMG 及び MGC 総スコアでは、プラセボ群と比較して臨床的に意義のある改善を示した。
- スキュー療法を受けずに MG-ADL 総スコアが 3 点以上改善及び QMG 総スコアが 5 点以上改善した被験者の割合では、プラセボ群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示した。副次評価項目である初回のレスキュー療法実施までの時間及び Week 12 における MSE では、数値的にジルコプラン投与群を支持する結果を得たが、統計学的有意性を示すには至らなかった。探索的評価項目でも、ジルコプラン投与群を支持する結果を一貫して得た。
- 主要及び副次評価項目を、追加の解析対象集団、欠測値推定法、及び解析方法で評価した結果、有効性の主要及び副次解析の結果とおおむね同様であった。
- ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、医師評価及び患者評価のいずれの項目でも、疾患活動性の徴候及び症状（MG-ADL、QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコア）の改善がプラセボ群と比較して顕著かつ速やかに示され、Week 12 まで持続した。ジルコプラン 0.3mg/kg 群の MG-ADL 総スコアでは、プラセボ群との乖離に基づく速やかな治療効果が Week 1 から認められ、Week 4 まで増大し、以降は安定して Week 12 まで持続した。
- MG0010 試験の MG-ADL、QMG、及び MGC 総スコアの部分集団（治療抵抗性集団及び治療抵抗性以外の集団を含む）解析において、ジルコプラン投与群では、すべての部分集団で一貫してプラセボ群より大幅なベースラインからの低下を示した。治療抵抗性集団及び治療抵抗性以外の集団のジルコプラン 0.3mg/kg 群における MG-ADL 総スコアでは、プラセボ群との乖離に基づく速やかな治療効果が Week 1 から認められ、Week 4 まで増大し、以降は安定して Week 12 まで持続した。
- MG0010 試験における良好な忍容性は、試験を中止した被験者の割合が低く、MG0010 試験を完了したすべての適格な被験者が MG0011 試験に移行したことにより裏付けられた。

第 II 相 MG0009 試験では有効性の主要目的を達成し、gMG を有する被験者にジルコプラン 0.1 又は 0.3mg/kg を投与した時、QMG 総スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して頑健かつ統計学的に有意な改善を示した。すべての副次評価項目でも、ジルコプラン投与でプラセボ群を上回る改善が認められた。Week 12 におけるベースラインからの変化量につ　て、MG-ADL 総スコアではジルコプラン 0.1 又は 0.3mg/kg 群、MGC 総スコアではジルコプラン 0.3mg/kg 投与で、臨床的に意義があり、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が示された。また、MG0009 試験の QMG 総スコア及びすべての副次評価項目では、ジルコプラン 0.1mg/kg 群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群で数値的に大きい改善が示され、この有効性がジルコプラン投与開始後の 24 週間にわたって持続した。

非盲検継続投与試験の MG0011 試験の中間解析から、gMG を有する被験者にジルコプランを長期継続投与した時の有効性を評価したデータを得た。MG-ADL、QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアを指標とした MG0011 試験における有効性の結果は、MG0010 試験及び MG0009 試験の結果と同様であった。先行試験（MG0009 試験／MG0010 試験）でジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられた被験者では、MG0011 試験における継続投与の Week 12 までに持続的に一層改善し、継続投与の Week 48 まで改善が持続した。先行試験でプラセボを 12 週間投与された後にジルコプラン投与に切り替えた被験者では、MG-ADL、QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアの評価項目全体における速やかな改善が MG0011 試験における継続投与の Week 1 から認められ、MG0011 試験

における継続投与の Week 12 まで更に改善し、継続投与の Week 48 まで改善が持続した。MG0011 試験の結果は先行試験の結果と同様に、先行試験でプラセボ群に割り付けられた被験者にジルコプランを投与した時の速やかな改善、及び先行試験でジルコプランを投与された被験者における有効性の持続を示した。

臨床試験で幅広い gMG 集団における有効性が示されたことに加え、現在の標準治療と比べて、ジルコプランは gMG 患者に以下のベネフィットを供することが期待される（1.3 項）。

- 他の C5 阻害剤に耐性を有する C5 遺伝子多型を有する患者で期待される有効性：C5 遺伝子多型（R885H）は他の人種と比較して日本人でより多く認められ（約 3.5%）、この遺伝子多型を有する PNH 患者は他の C5 阻害剤に耐性を示すことが報告されている（Nishimura et al, 2014、Lee et al, 2019）。一方で、非臨床試験では、ジルコプランが C5 野生型への反応と同様に C5 の遺伝子変異型（R885C 及び R885H）と結合すること及びこれらによる溶血を阻害することが示された（M 2.6.2.2.1.2.4 項）。非臨床試験の結果に基づき、ジルコプランは C5 遺伝子多型を有する gMG 患者に対して有効であることが考えられ、これらの患者に有効な唯一の C5 阻害剤として、アンメットメディカルニーズに対応する。
- IV 投与と比較して、gMG 治療における患者及び医療従事者の負担を軽減する簡便な在宅自己 SC 注射：ジルコプランは、患者が自宅で自己 SC 注射可能な初めての C5 阻害剤である。現在、広く実施されている IV 投与（IVIg、PLEX、ステロイドパルス療法、FcRn 阻害剤、及び既承認 C5 阻害剤）による治療では、入院又は定期的な外来診療が必要であり、外来診療は、通院、調剤、及び投与のために毎回数時間を要する。本邦では、gMG 患者が失業、望まない配置転換、収入の減少を含む社会的不利益を経験することが多く、疾病の症状だけではなくこれらは何年も続く外来通院と相関することが報告されている（Nagane et al, 2017）。上述した現在実施されている治療方法と比較して、ジルコプランによる治療は通院／入院回数を低減させ、調剤及び投与にかかる院内での時間を短縮して、仕事を含めた患者の QOL の向上につながることが期待される。また、調剤及び投与にかかる院内での時間を短縮することは、医療従事者の負担軽減にもつながる。
- IVIg、PLEX、及び FcRn 阻害剤との併用療法：ジルコプランは 15 個のアミノ酸から構成される大環状ペプチドであり、分子量が小さいことから PLEX で除去されることはない。また、IVIg 及び FcRn 阻害剤は FcRn リサイクリング機構を阻害して抗体の消失を促進するが、ジルコプランは FcRn リサイクリング機構への関与も予期されない（M 2.6.4.7.4 項）。予備データから、モノクローナル抗体とは異なり、ジルコプランと IVIg 及び FcRn 阻害剤との相互作用は認められないことが示されている（Ricardo et al, 2019）。

ジルコプランは gMG のすべての試験で一貫して有効であり、主要及び副次評価項目の傾向はすべて同じ方向性を示した。MG0010 試験、MG0011 試験、及び MG0009 試験の結果は、ジルコプランが 24 週間以上にわたる持続的な有効性を有する gMG 治療の有効な選択肢であることを示す。

6.3　リスク

ジルコプランの臨床開発プログラムでは、第 1 回臨床データカットオフ日（20■ 年■ 月 ■ 日）時点で、合計 213 例の gMG を有する被験者にジルコプランが投与され、そのうち 212 例は申請用量であるジルコプラン 0.3mg/kg を投与された。ジルコプランの曝露期間が 6 ヵ月以上であった被験者は 138 例（そのうち 0.3mg/kg を投与された被験者は 137 例）、1 年以上であった被験者は 91 例（そのうち 0.3mg/kg を投与された被験者は 87 例）であった。gMG 以外の適応症を含むいずれか

の適応症（gMG、IMNM、PNH、及び ALS）でジルコプランを 1 年以上投与された被験者は合計 154 例であり、そのうち 0.3mg/kg を投与された被験者は 150 例であった。gMG を有する被験者におけるジルコプランの安全性プロファイルを特徴付けるために、本安全性データベースは適切であると考えられる。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は低く、SAE 及び重症度が高度の TEAE の発現割合がジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群、ジルコプラン 0.3mg/kg 群、及びプラセボ群で同程度であったことから、gMG 又は IMNM を有する成人被験者において、ジルコプランの良好な安全性プロファイル及び忍容性が認められた。プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A と長期 Pool S1B 及び Pool S2B の安全性データを比較した結果、ジルコプランの安全性プロファイルは経時的に一貫していた。ジルコプランの長期投与に伴う TEAE の発現割合の上昇は認められなかった。全体的に用量反応性は認められず、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群全体の安全性の結論をジルコプラン 0.3mg/kg 群にも当てはめることが可能である。

プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A のすべての TEAE の発現割合は、プラセボ群（それぞれ 73.8%及び 74.6%）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群（それぞれ 80.9%及び 80.3%）で高かった。この群間差は、主に注射部位反応及び上気道感染の発現割合に起因した。

プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A のジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群で発現割合が高かった 3 つの TEAE は、頭痛、注射部位内出血、及び重症筋無力症（MG の悪化）であった。全体的にほとんどの被験者で、TEAE の重症度が軽度又は中等度であった。発現割合の高かった SAE（SOC 別）は「感染症および寄生虫症」であった。プラセボ対照併合解析対象集団では、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合が低く、投与群間で同程度であった。

ジルコプランを投与された被験者で合計 10 例の死亡が報告され、そのうち 1 例は治験薬投与終了後の致死的な AE による死亡であった。死亡した被験者について個別にレビューした結果、　ずれの死亡にも素因及び／又は他の強力な要因が認められた。詳細を M 2.7.4.2.1.8 項に示した。

ジルコプランの臨床開発プログラムでは、すべての被験者が髄膜炎菌感染症に対するワクチン接種及び／又は予防的抗生物質の投与を受けることとし、第 1 回臨床データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までにジルコプランを投与された合計 591 例の被験者にナイセリア感染は認められなかった。しかし、終末補体経路の阻害又は遺伝的欠損は、ナイセリア属感染のリスク上昇に関連していることが既知であることから、ナイセリア感染（特に髄膜炎菌感染）はジルコプランの重要な潜在的リスクであることが特定されている。髄膜炎菌感染のリスクについては、特に髄膜炎菌感染症に対するワクチン接種及び／又は予防的抗生物質の投与の重要性、並びに髄膜炎菌感染症が疑われる徴候及び症状がみられた場合には速やかに受診する必要性を強調し、ワクチン接種の注意喚起を毎年行い、医療従事者及び患者に対しては教育資材を提供するというリスク最小化策による管理を継続する予定である。

プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A：

- 重篤な感染症の発現割合は全体的にジルコプラン群とプラセボ群で同程度であった。非重篤な感染症の発現割合は、プラセボ群と比較してジルコプラン群で高かった。この群間差は主に上気道感染の発現割合がジルコプラン群で高かったことに起因した。プラセボ対照併合解析対象集団の潜在的日和見感染の発現割合は、ジルコプラン群とプラセボ群で同程度であった。全体的に、免疫抑制剤の併用、既往歴、静脈ラインやカテーテルの留置、侵襲的医療機器／医療手技、又はジルコプランとの因果関係が示唆されない他の要因との交絡が認められた。

- 注射部位反応の発現割合は、プラセボ群と比較してジルコプラン群で高かった。発現割合が高かった注射部位反応は、注射部位内出血、注射部位疼痛、注射部位結節、注射部位そう痒感、及び注射部位血腫であった。いずれの事象も非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至った注射部位反応は 1%未満であった。
- 過敏症反応の発現割合は、併合解析対象集団によって、プラセボ群（プラセボ対照 Pool S1A：8.7%及びプラセボ対照 Pool S2A：8.5%、以降同順）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群（11.3%及び 10.2%）でやや高値及び同程度であった。ほとんどの過敏症反応は局所的皮膚反応であり、いずれの投与群でも重症度が高度の過敏症反応の TEAE は認められなかった。いずれの併合解析対象集団でも、ジルコプランに対するアナフィラキシー反応は認められなかった。
- 肝臓系事象の発現割合は低く、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群とプラセボ群で同程度であった。Hy's Law の基準に該当する事象は認められなかった。全体で、ジルコプランの投与による薬物性肝毒性の徴候は認められなかった。
- 悪性腫瘍又は詳細不明の腫瘍の発現割合は低く、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群とプラセボ群で同程度であった。

その他の重要な安全性評価項目として、膵酵素値上昇、好酸球増加、及び皮膚及び口腔内粘膜潰瘍を評価した。

プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A：

- アミラーゼ値上昇及びリパーゼ値上昇の臨床検査値異常の発現割合は、全体的にプラセボ群と比較してジルコプラン群で高かった。アミラーゼ増加の TEAE の発現割合は全体的にプラセボ群と比較してジルコプラン群でやや高かったが、リパーゼ増加の TEAE の発現割合に群間差は認められなかった。ジルコプランにより誘発された膵炎又はその他の膵臓病変を示唆する徴候は認められなかった。膵酵素値上昇はおおむね無症状（腹痛を伴わない）かつ一過性であり、ジルコプランの継続投与中に経時的に消失した。詳細を M 2.7.4.2.1.11.1 項に示した。
- ベースライン後の好酸球増加の臨床検査値異常の発現割合に群間差が認められ、プラセボ群と比較してジルコプラン群で高かった。好酸球増加症関連の TEAE がジルコプラン群で 1 件認められ、プラセボ群では認められなかった。好酸球増加はおおむね一過性であり、ジルコプランの投与を継続しても消失した（ジルコプランの投与中止に至った好酸球増加は認められなかった）。ほとんどの被験者は無症状であり、臨床的に重要な臓器機能不全が認められた被験者はいなかった。詳細を M 2.7.4.2.1.11.2 項に示した。
- 皮膚及び口腔内粘膜潰瘍の発現割合は、全体的にジルコプラン群とプラセボ群で同程度であった。ジルコプランの投与を受けた被験者では、アフタ性潰瘍、口腔内潰瘍形成、口唇潰瘍、及び口内炎が認められた。ほとんどの被験者では、発現した事象の重症度が軽度であり、ジルコプランの投与中止には至らず、関連する交絡因子が認められた。全体的に、皮膚及び口腔内粘膜潰瘍とジルコプランとの因果関係を示唆する所見は認められなかった。

膵酵素値上昇（アミラーゼ及びリパーゼ）及び好酸球増加を除き、血液学的検査値及び血液生化学検査値に明らかな群間差は認められなかった。バイタルサイン、ECG、及び自殺傾向の評価（C-SSRS）の結果に安全性シグナルは認められなかった。

全体的に、治験薬投与後に ADA 陽性又は抗 PEG 抗体陽性が認められた被験者の割合は低く、すべての TEAE の発現割合、並びに過敏症反応、注射部位反応、又は自己免疫障害の発現割合との関連を示唆する所見は認められなかった。利用可能なデータから、ジルコプランの安全性に対して、免疫原性による臨床的に意味のある影響は認められなかった。

第 2 回臨床データカットオフ（20■ 年■ 月■ 日）時点における gMG を有する被験者に対するジルコプランの安全性プロファイルは、第 1 回臨床データカットオフ（20■ 年■ 月■ 日）のデータと一貫していた（M 2.7.4.5.10 項）。ジルコプランの臨床開発プログラムではすべての被験者が髄膜炎菌感染症に対するワクチン接種及び／又は予防的抗生物質の投与を受けることとし、第 2 回臨床データカットオフ日までにジルコプランを投与された合計 724 例（UCB 社が治験依頼者ではない臨床試験の推定曝露を含む）の被験者にナイセリア感染は認められなかった（ISS 120-Day Safety Update Listing 8.2.1）。

結論として、ジルコプランの臨床開発プログラムで得られた安全性データを詳細に解析した結果、抗 AChR 抗体陽性の gMG を有する成人被験者において、ジルコプランの良好な安全性プロファイル及び忍容性が認められた。

6.4　ジルコプランの全体的なベネフィット・リスクバランス

ジルコプランは、gMG を有する成人の治療に有益なベネフィット・リスクバランスを示した。ジルコプランの有効性及び安全性の特性は、臨床現場で治療が適応される集団（治療抵抗性集団及び治療抵抗性以外の集団を含む、疾患重症度の範囲、罹病期間、標準治療の経験及び併用等を考慮した幅広く選択された gMG 集団）を代表するように設計された開発プログラムによって十分に評価された。

gMG 患者のアンメットニーズに対応する、ジルコプランのベネフィット・リスクバランスにおける重要な決定要素は以下のとおりである。

- 抗 AChR 抗体陽性 MG の根幹的な病態生理（NMJ の補体媒介性破壊）に選択的に作用する正確に標的を絞った作用機序
- 治療抵抗性集団及び治療抵抗性以外の集団における臨床的ベネフィット
- 迅速な作用発現及び持続的な臨床効果
- 短期的及び長期的に良好な安全性プロファイル：ナイセリア感染、特に髄膜炎菌感染の重要な潜在的リスクをリスク最小化手法で管理
- 作用機序及び in vitro データに基づく、C5 変異型（R885H）の発現によるエクリズマブ耐性の gMG 患者における効果の期待
- 必要に応じて、IVIg、PLEX、及び FcRn 阻害剤との併用が可能
- 患者及び医療従事者の負担を軽減する簡便な自己 SC 注射（在宅）

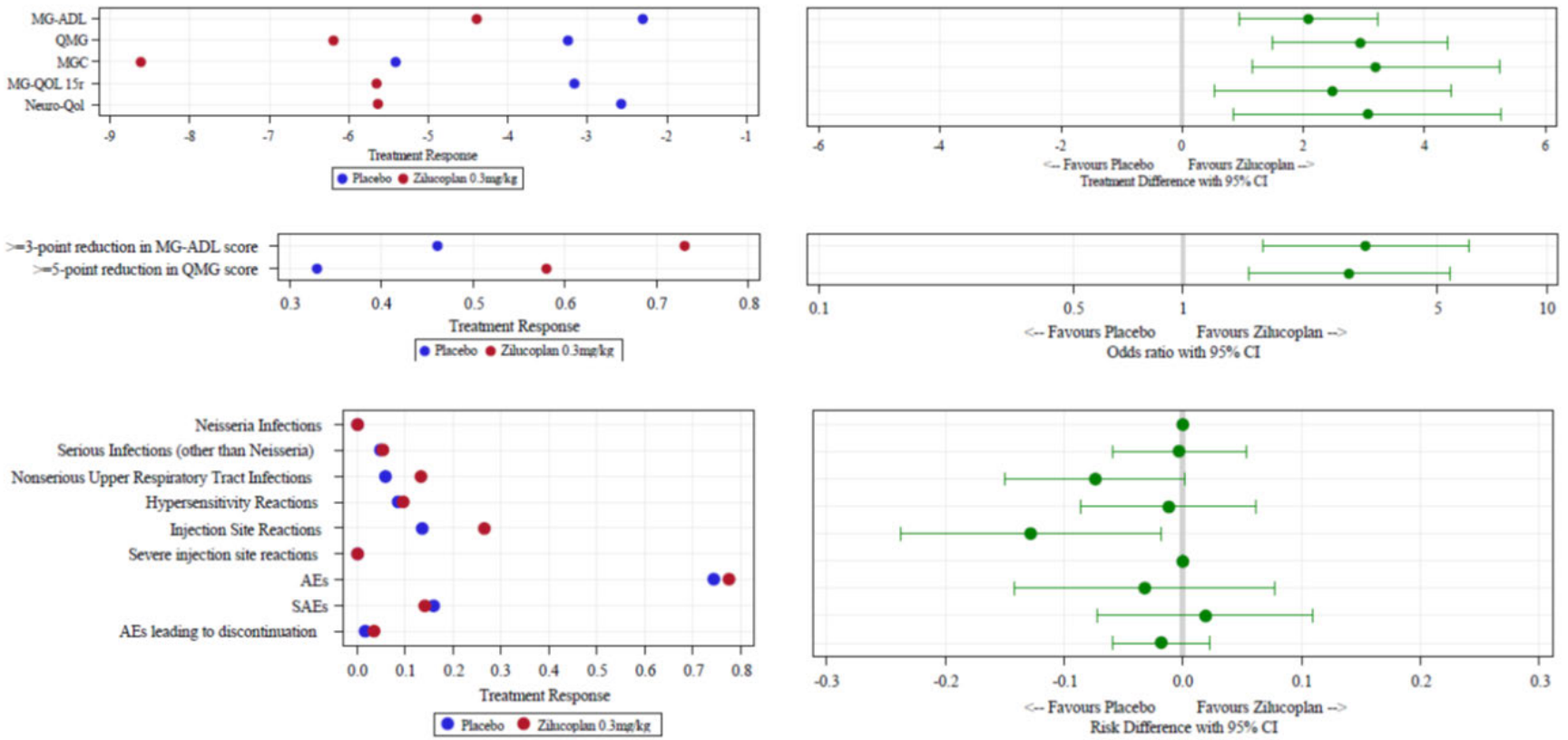
全般的に、ジルコプランは十分な治療上のベネフィットを有し、患者の治療負担を軽減して、これらの患者の健康に対して現在の標準治療より大きな利点を提供できる可能性がある。

ジルコプランの全体的なベネフィット・リスク評価の一部として、2 パネルのドットフォレストプロットに併合データ（Pool S2A の安全性）と個々の試験の結果（プラセボ対照 MG0010 試験の有効性）をまとめて図示し、すべての重要なベネフィット（有効性）及び重要なリスク（安全性）

結果を視覚的に評価した（図 6-1）。これらの視覚的評価から、この患者集団におけるジルコプラン投与の十分なベネフィットは（管理可能な）安全性上のリスクを上回っていることが示された。図 6-1 から、すべての連続及び二値的な主要及び副次有効性評価項目の結果は、プラセボ群と比較してジルコプラン群を支持し、対応する CI にそれぞれ 0 及び 1 を含まないことが示された。安全性において、プラセボ群に対するジルコプラン群の割合が高くその CI に 0 を含まなかった結果は、注射部位反応のみであった。

利用可能なデータの総合的な評価により、ジルコプランは申請した用法・用量において良好なベネフィット・リスクバランスを有し、抗 AChR 抗体陽性の gMG 成人患者に価値のある治療オプションを提供することが確認された。

図 6-1　MG0010 試験の有効性データ及び Pool S2A の安全性データに基づくジルコプランのベネフィット・リスク



AE=adverse event; CI=confidence interval; HLT=high level term; LS=least squares; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; MGC=Myasthenia Gravis Composite; MG-QOL15r=Myasthenia Gravis-Quality of Life revised; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: For continuous benefit (efficacy) outcomes (first row) the treatment response corresponds to the LS mean at Week 12, for binary benefit outcomes (second row) the treatment response corresponds to the proportion of responders, and for binary risk (safety) outcomes (last row)the treatment response corresponds to the weighted incidence proportion of unique study participants reporting at least one TEAE for the risk outcome. Weighted incidence proportion and weighted risk differences are based upon the study-size adjusted method.

Note: The odds ratio for the binary benefit outcomes presented is Zilucoplan (0.3mg/kg) over Placebo, while the treatment difference and risk difference, respectively presented for the benefit-and risk outcomes is Placebo minus Zilucoplan (0.3mg/kg).

Note: Injection site reactions: Defined as TEAEs in MedDRA HLT “Injection site reactions” or HLT “Administration site reactions NEC” excluding MG0009 study participants.

Note: Nonserious upper respiratory tract infections: Defined as TEAEs in MedDRA HLT “Upper respiratory tract infections” but limited to nonserious events.

※調整中

7. 参考文献

日本神経学会. 重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン作成委員会編. 重症筋無力症　ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022. 南江堂.

吉川弘明, 岩佐和夫. 重症筋無力症の予防. 神経治療. 2020;37(3):348-50.

令和 2 年度衛生行政報告例第 10 章難病・小児慢性特定疾病第 1 表. [Available from: https://www.e-stat.go.jp/].

Avni I, Sharabi Y, Sadeh M, Buchman AS. Eosinophilia, myositis, and myasthenia gravis associated with a thymoma. Muscle Nerve. 2006;34(2):242-5.

Cutter G, Xin H, Aban I, et al. Cross-sectional analysis of the Myasthenia Gravis Patient Registry: Disability and treatment. Muscle Nerve. 2019;60(6):707-15.

Diny NL, Rose NR, Čiháková D. Eosinophils in autoimmune diseases. Front Immunol. 2017;8:484.

Gilhus NE. Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 2016;375(26):2570-81.

Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. Myasthenia Gravis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1)30.

Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. Lancet Neurol. 2015;14(10):1023-36.

Howard JF Jr. Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction. Ann N Y Acad Sci. 2018;1412(1):113-28.

Imai T. Why is development of new treatments necessary for myasthenia gravis? Recent advances in clinical trials. Neurol Clin Neurosci. 2019;7:161-65.

Ishida Y, Hayashi M, Higaki A, et al. Hypereosinophilic syndrome with generalized myasthenia gravis. J Pediatr. 1996;128(3):369-72.

Kusner LL, Sengupta M, Kaminski HJ. Acetylcholine receptor antibody-mediated animal models of myasthenia gravis and the role of complement. Ann N Y Acad Sci. 2018;1413(1):136-42.

Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. Blood. 2019;133(6):530-39.

Murai H, Masuda M, Utsugisawa K, et al. Clinical features and treatment status of adult myasthenia gravis in Japan. Clin Exp Neuroimmunol. 2014;5(1):84-91.

Nagane Y, Murai H, Imai T, et al. Social disadvantages associated with myasthenia gravis and its treatment: a multicentre cross-sectional study. BMJ Open. 2017;7(2):e013278.

Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology. 2021;96(3):114-22.

Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. N Engl J Med. 2014;370(7):632-9.

Olivier KJ Jr, Price KD, Hutto DL, et al. Naturally occurring infections in non-human primates (NHP) and immunotoxicity implications: discussion sessions. J Immunotoxicol. 2010;7(2):138-46.

Ricardo A, Hoarty M, DeMarco S, et al. Zilucoplan, a macrocyclic peptide inhibitor of complement component 5 (C5), demonstrates mechanistic and pharmacological differentiation from anti-C5 monoclonal antibodies [abstract]. 2019 AANEM Annual Meeting Abstract Guide, Austin, Texas; October 16-19, 2019. Abstract 100. Muscle Nerve. 2019;60(S1):S50.

Salari N, Fatahi B, Bartina Y, et al. Global prevalence of myasthenia gravis and the effectiveness of common drugs in its treatment: a systematic review and meta-analysis. J Transl Med. 2021;19(1):516.

Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology. 2016;87(4):419-25.

Shanker P, Ramizuddin MK. Review on: Myasthenia gravis and telithromycin myasthenia crisis. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences. 2014;13(7):67-97.

Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. The Association of British Neurologists' myasthenia gravis guidelines. Ann N Y Acad Sci. 2018;1412(1):166-69.

Zeck-Kapp G, Kapp A. Subcellular mechanisms of eosinophil degranulation: the role of RANTES, interleukin-5 and tumor necrosis factor-alpha. Int Arch Allergy Immunol. 1995;107(1-3):345.

Zeck-Kapp G, Kroegel C, Riede UN, Kapp A. Mechanisms of human eosinophil activation by complement protein C5a and platelet-activating factor: similar functional responses are accompanied by different morphologic alterations. Allergy. 1995;50(1):34-47.