目次

1. 背景及び概観 10
1.1 緒言 10
1.2 有効性評価に用いた臨床試験の概要 11
1.2.1 主要及びその他の有効性評価試験：MG0010 試験及び MG0009 試験 12
1.2.1.1 試験デザイン 12
1.2.1.2 投与量 14
1.2.1.3 解析 14
1.2.2 長期継続投与試験：MG0011 試験 16
1.2.2.1 試験デザイン 16
1.2.2.2 投与量 17
1.2.3 部分集団における有効性 17
1.2.4 用量反応解析 17
1.2.5 有効性評価の指標 17
1.2.5.1 MG-ADL 17
1.2.5.2 QMG 17
1.2.5.3 MGC 18
1.2.5.4 MG-QOL15r 18
1.2.5.5 MSE 18
1.2.5.6 レスキュー療法の実施 18
1.2.5.7 全身型重症筋無力症の標準治療薬の変更 18
1.2.5.8 その他の有効性評価の指標 19
1.3 有効性データの併合及び解析方法の概要 19
1.3.1 併合ストラテジー 19
1.3.2 有効性データの併合解析 20
1.3.2.1 被験者の内訳 21
1.3.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性 21
1.3.2.3 有効性併合解析の要約 21
2. 個々の試験結果の要約 27
2.1 主要な有効性評価試験（MG0010 試験）及びその他の有効性評価試験（MG0009 試験）の試験デザイン 27
2.1.1 投与量 27
2.2 主要な有効性評価試験の結果：MG0010 試験［MG0010 CSR］ 27
2.2.1 試験対象集団 27
2.2.1.1 被験者の内訳 27
2.2.1.2 ベースライン特性 28
2.2.1.3 治験薬投与の遵守状況 29
2.2.2 有効性の結果 29
2.2.2.1 有効性の主要評価項目 31
2.2.2.2 有効性の副次評価項目 32
2.2.2.3 有効性の探索的評価項目 39
2.2.2.4 部分集団解析 41
2.2.3 有効性の結論 42

2.3 その他の有効性評価試験における主要パートの結果：MG0009 試験［MG0009 CSR］ 42
2.3.1 試験対象集団 43
2.3.1.1 被験者の内訳 43
2.3.1.2 ベースライン特性 43
2.3.2 有効性の結果 44
2.3.2.1 有効性の主要評価項目 46
2.3.2.2 有効性の副次評価項目 46
2.3.2.3 有効性の探索的評価項目 48
2.3.3 有効性の結論 49
2.4 その他の有効性評価試験におけるジルコプランの長期継続投与の結果：MG0009 試験［MG0009 CSR］ 49
2.4.1 主要及び継続パート 49
2.4.1.1 試験対象集団 49
2.4.1.2 有効性の結果 50
2.4.1.3 有効性の結論 50
2.4.2 ジルコプラン投与開始後の 24 週間 51
2.4.2.1 試験対象集団 51
2.4.2.2 有効性の結果 51
2.4.2.3 有効性の結論 54
2.5 長期継続投与試験の第 1 回中間解析結果：MG0011 試験［MG0011 CSR］ 54
2.5.1 試験デザイン 54
2.5.1.1 投与量 54
2.5.2 試験対象集団 54
2.5.2.1 被験者の内訳 54
2.5.2.2 ベースライン特性 55
2.5.2.3 治験薬投与の遵守状況 56
2.5.3 有効性の結果 56
2.5.3.1 有効性の副次評価項目 56
2.5.3.2 有効性の探索的評価項目 64
2.5.3.3 部分集団解析 65
2.5.4 有効性の結論 65
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 66
3.1 Pool E1 66
3.1.1 試験対象集団 66
3.1.1.1 被験者の内訳 67
3.1.1.2 人口統計学的特性及びベースライン特性 67
3.1.1.3 全身型重症筋無力症に関する疾患特性 68
3.1.2 Pool E1 の有効性 68
3.1.2.1 主要評価項目：MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 68
3.1.2.2 副次評価項目 72
3.1.2.3 探索的評価項目 87
3.1.3 有効性の結論：Pool E1 91
3.2 Pool E2 92
3.2.1 試験対象集団 92

3.2.1.1 被験者の内訳 93
3.2.1.2 人口統計学的特性及びベースライン特性 94
3.2.1.3 全身型重症筋無力症に関する疾患特性 94
3.2.1.4 ベースラインにおける全身型重症筋無力症治療薬の使用状況 95
3.2.2 Pool E2 の有効性 95
3.2.2.1 主要評価項目 96
3.2.2.2 副次評価項目 98
3.2.2.3 その他の評価項目 109
3.2.3 有効性の結論：Pool E2 115
3.3 Pool E3 116
3.4 部分集団における結果の比較 117
3.4.1 Pool E1 117
3.4.2 Pool E2 119
3.4.3 日本人集団 120
3.4.3.1 MG0010 試験 120
3.4.3.2 MG0011 試験 121
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 121
5. 効果の持続、耐薬性 123
5.1 薬力学 123
5.2 非盲検継続投与の臨床データ 123
5.2.1 Pool E2 における長期有効性 123
5.2.2 MG0009 試験の継続パート 128
5.2.3 MG0011 試験：非盲検継続投与試験 128
6. 結論 130
7. 付録 131
7.1 本概要に含まれない SCE table、figures、及び listing の要約 131

表

表 1-1 gMG を有する成人被験者を対象にジルコプランの有効性を評価した臨床試験 11
表 1-2 MG0009 試験及び MG0010 試験の主要及び副次評価項目 13
表 1-3 MG0009 試験及び MG0010 試験における体重区分別のジルコプラン投与量 14
表 1-4 MG0010 試験の主要評価項目に用いた estimand 15
表 1-5 有効性の併合解析の概要 20
表 1-6 二重盲検期間の併合解析（Pool E1）の概要 23
表 1-7 長期継続投与における有効性の併合解析（Pool E2 及び E3）の概要 25
表 2-1 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） 30
表 2-2 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） 37
表 2-3 Week 12 における主要評価項目及び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） 45

表 2-4 主要及び継続パートにおける QMG 及び MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量：observed case−MG0009 試験・主要及び継続パート（ジルコプラン安全性解析対象集団） 50
表 2-5 ジルコプラン投与開始後の 24 週間における QMG、MG-ADL、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量：LOCF 及び LOCF MMRM−MG0009 試験・ジルコプラン投与開始後の 24 週間（ジルコプラン安全性解析対象集団） 52
表 2-6 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） 57
表 3-1 Pool E1 の被験者数 67
表 3-2 被験者の内訳及び中止理由−Pool E1 67
表 3-3 Week 12 における MG-ADL 総スコア及びベースラインからの変化量−Pool E1（レスキュー療法実施後のデータを除く） 69
表 3-4 各評価時点における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値−Pool E1（レスキュー療法実施後のデータを除く） 69
表 3-5 主要解析：各評価時点における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の併合した LSM の差−Pool E1 71
表 3-6 Week 12 におけるレスキュー療法を受けていない MG-ADL レスポンダーの割合−Pool E1 72
表 3-7 各評価時点におけるレスキュー療法を受けていない MG-ADL レスポンダーの割合−Pool E1 72
表 3-8 Week 12 におけるレスキュー療法を受けていない MSE レスポンダーの割合−Pool E1 74
表 3-9 各評価時点におけるレスキュー療法を受けていない MSE レスポンダーの割合−Pool E1 74
表 3-10 Week 12 における QMG 総スコア及びベースラインからの変化量−Pool E1（レスキュー療法実施後のデータを除く） 76
表 3-11 各評価時点における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の平均値−Pool E1（レスキュー療法実施後のデータを除く） 76
表 3-12 各評価時点における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の併合した LSM の差−Pool E1 77
表 3-13 Week 12 におけるレスキュー療法を受けていない QMG レスポンダーの割合−Pool E1 79
表 3-14 各評価時点におけるレスキュー療法を受けていない QMG レスポンダーの割合−Pool E1 79
表 3-15 Week 12 における MGC 総スコア及びベースラインからの変化量−Pool E1（レスキュー療法実施後のデータを除く） 81
表 3-16 各評価時点における MGC 総スコアのベースラインからの変化量の平均値−Pool E1（レスキュー療法実施後のデータを除く） 81
表 3-17 各評価時点における MGC 総スコアのベースラインからの変化量の併合した LSM の差−Pool E1 82
表 3-18 Week 12 における MG-QOL15r 総スコア及びベースラインからの変化量−Pool E1（レスキュー療法実施後のデータを除く） 84
表 3-19 各評価時点における MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量の平均値−Pool E1（レスキュー療法実施後のデータを除く） 84
表 3-20 各評価時点における MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量の併合した LSM の差−Pool E1 85

表 3-21 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..... 92
表 3-22 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 92
表 3-23 Pool E2 の被験者数..... 93
表 3-24 主な評価時点における MG-ADL 総スコア及びベースラインからの変化量−Pool E2（レスキュー療法実施後のデータを含む）..... 97
表 3-25 主な評価時点におけるレスキュー療法を受けていない MG-ADL レスポンダーの割合−Pool E2..... 99
表 3-26 主な評価時点におけるレスキュー療法を受けていない MSE レスポンダーの割合−Pool E2..... 100
表 3-27 主な評価時点における QMG 総スコア及びベースラインからの変化量−Pool E2（レスキュー療法実施後のデータを含む）..... 101
表 3-28 主な評価時点におけるレスキュー療法を受けていない QMG レスポンダーの割合−Pool E2..... 103
表 3-29 主な評価時点における MGC 総スコア及びベースラインからの変化量−Pool E2（レスキュー療法実施後のデータを含む）..... 104
表 3-30 主な評価時点における MG-QOL15r 総スコア及びベースラインからの変化量−Pool E2（レスキュー療法実施後のデータを含む）..... 106
表 3-31 主な評価時点におけるコルチコステロイドの 1 日用量及びベースラインからの変化量−Pool E2..... 110
表 3-32 Week 60 までにおける IST の用量のベースラインからの累積変化−Pool E2..... 112
表 5-1 主な評価時点における MG-ADL 総スコア及びベースラインからの変化量−Pool E2：第 2 回臨床データカットオフ（レスキュー療法実施後のデータを含む）..... 124
表 5-2 主な評価時点におけるコルチコステロイドの 1 日用量及びベースラインからの変化量−Pool E2：第 2 回臨床データカットオフ..... 125
表 5-3 主な評価時点におけるコルチコステロイドの 1 日用量ごとの被験者数及びその割合−Pool E2：第 2 回臨床データカットオフ..... 126
表 5-4 Week 60 までにおける IST の用量のベースラインからの累積変化−Pool E2：第 2 回臨床データカットオフ..... 127
表 5-5 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..... 128
表 7-1 本概要に含まれない SCE table、figures、及び listing の要約：第 1 回中間解析（臨床データカットオフ：20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日）..... 131

図

図 2-1 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）..... 31
図 2-2 QMG 総スコアの変化量の推移：MMRM ANCOVA−MG0010 試験（mITT 集団）..... 32
図 2-3 MGC 総スコアの変化量の推移：MMRM ANCOVA−MG0010 試験（mITT 集団）..... 33
図 2-4 MG-QOL15r 総スコアの変化量の推移：MMRM ANCOVA−MG0010 試験（mITT 集団）34
図 2-5 Week 12 における MG-ADL、QMG、及び MSE レスポンダー−MG0010 試験（mITT 集団）..... 36
図 2-6 初回のレスキュー療法実施までの時間−MG0010 試験（mITT 集団）..... 39
図 2-7 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）..... 40

図 2-8 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） 41
図 2-9 QMG スコアのベースラインからの変化量の推移：LOCF−MG0009 試験・ジルコプラン投与開始後の 24 週間（ジルコプラン安全性解析対象集団） 53
図 2-10 MG-ADL 総スコアの変化量の推移−MG0011 試験（mITT 集団） 59
図 2-11 QMG 総スコアの変化量の推移−MG0011 試験（mITT 集団） 60
図 2-12 MGC 総スコアの変化量の推移−MG0011 試験（mITT 集団） 61
図 2-13 MG-QOL15r 総スコアの変化量の推移−MG0011 試験（mITT 集団） 63
図 2-14 初回のレスキュー療法実施までの時間−MG0011 試験（mITT 集団） 64
図 3-1 主要解析：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−Pool E1 70
図 3-2 補足的解析（treatment policy アプローチ）：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−Pool E1 71
図 3-3 Week 12 におけるレスキュー療法を受けていない MG-ADL レスポンダーの割合−Pool E1 73
図 3-4 Week 12 におけるレスキュー療法を受けていない MSE レスポンダーの割合−Pool E1 75
図 3-5 Week 12 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量−Pool E1 77
図 3-6 Week 12 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量：treatment policy アプローチ−Pool E1 78
図 3-7 Week 12 におけるレスキュー療法を受けていない QMG レスポンダーの割合−Pool E1... 80
図 3-8 Week 12 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量−Pool E1..... 82
図 3-9 Week 12 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量：treatment policy アプローチ−Pool E1 83
図 3-10 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−Pool E1 85
図 3-11 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：treatment policy アプローチ−Pool E1..... 86
図 3-12 初回のレスキュー療法の実施までの時間−Pool E1 87
図 3-13 MG-ADL 総スコアの改善（3 点以上低下）を最初に達成するまでの時間−Pool E1 88
図 3-14 治験薬投与開始後の 12 週間における MG-ADL 総スコアの改善（ベースラインから 3 点以上低下）を最初に達成するまでの時間−Pool E1 89
図 3-15 QMG 総スコアの改善（5 点以上低下）を最初に達成するまでの時間−Pool E1 90
図 3-16 QMG 総スコアの改善（ベースラインから 5 点以上低下）を最初に達成するまでの時間−Pool E1 91
図 3-17 MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値の推移−Pool E2（レスキュー療法実施後のデータを含む） 98
図 3-18 QMG 総スコアのベースラインからの変化量の平均値の推移−Pool E2（レスキュー療法実施後のデータを含む） 102
図 3-19 MGC 総スコアのベースラインからの変化量の平均値の推移−Pool E2（レスキュー療法実施後のデータを含む） 105
図 3-20 MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量の平均値の推移−Pool E2（レスキュー療法実施後のデータを含む） 107
図 3-21 初回のレスキュー療法実施までの時間−Pool E2 108
図 3-22 MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値とコルチコステロイドの 1 日用量の変化量の平均値の推移−Pool E2（レスキュー療法実施後のデータを含む） 113

図 3-23　QMG 総スコアのベースラインからの変化量の平均値とコルチコステロイドの 1 日用量の変化量の平均値の推移–Pool E2（レスキュー療法実施後のデータを含む）..... 114
図 5-1　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）..... 129

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
AE	adverse event	有害事象
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
BMI	body mass index	体格指数
C5	complement component 5	補体第 5 成分
CI	confidence interval	信頼区間
CKD	chronic kidney disease	慢性腎疾患
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
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
EQ-5D-5L	EuroQol-5Dimention-5Level	—
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
HR	hazard ratio	ハザード比
ICE	intercurrent event	中間事象
ISAP	Integrated Statistical Analysis Plan	併合解析計画書
ISE	Integrated Summary of Efficacy	有効性に関する統合概要
IST	immunosuppressants therapy	免疫抑制剤／免疫抑制療法
ITT	intention to treat	—
IVIg	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注療法
LOCF	last observation carried forward	最終観察期による欠測値補完
LSM	least squares mean	最小二乗平均（値）
MG	myasthenia gravis	重症筋無力症
MG-ADL	Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living	—
MG-QOL15r	Myasthenia Gravis-Quality of Life revised	—
MGC	Myasthenia Gravis Composite	—
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	米国重症筋無力症研究財団
MGFA-PIS	MGFA Post-Intervention Status	—
mITT	modified intention to treat	—
MMRM	mixed model repeated measures	—
MSE	minimal symptom expression	—
NRI	non-responder imputation	—
OR	odds ratio	オッズ比
PD	pharmacodynamic	薬力学
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PLEX	Plasmapheresis/plasma exchange	血漿交換
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	preferred term	基本語
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis	—
QOL	quality of life	生活の質
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
SC	subcutaneous	皮下
SCE	Summary of Clinical Efficacy	臨床的有効性の概要

略語（略称）	内容	
SCIg	subcutaneous immunoglobulin	皮下免疫グロブリン療法
SD	standard deviation	標準偏差
sRBC	sheep red blood cell	ヒツジ赤血球
WPAI:SHP	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire:Specific Health Problem	—

1. 背景及び概観

1.1 緒言

本概要［M 2.7.3 項（臨床的有効性）］には、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の全身型重症筋無力症（gMG）を有する成人患者の治療に、ジルコプランナトリウム（以下、ジルコプラン又はRA101495）を使用することを裏付ける以下の結果を示した。

- 有効性を評価した主要な第 III 相臨床試験（MG0010 試験／RA101495-02.301 試験、完了）：2.2 項（日本人集団の結果：3.4.3.1 項）
- その他の有効性評価試験である第 II 相臨床試験（MG0009 試験／RA101495-02.201 試験、完了）：2.3 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、中間報告、第 1 回データカットオフ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）：2.5 項（日本人集団の結果：3.4.3.2 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）：5.2.3 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：3 項
- 第 2 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：5.2.1 項

上述の試験番号のうち、最初に示した番号は UCB 固有の番号であり、次に示した番号は Ra Pharmaceuticals, Inc.固有の番号である。本概要では、UCB 固有の試験番号を使用した。

日本人被験者は MG0010 試験及び MG0011 試験に含まれた。日本人集団の結果を 3.4.3 項及び M 2.7.6 項に示した。

本承認申請では、有効性に関する統合概要を作成していない。本概要には有効性に関する統合概要に記載が必要な詳細説明を含んでおり、併合解析を裏付けるデータを M 5.3.5.3 項に添付した。

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、及び確認的エビデンス（MG0009 試験）により示される。MG0010 試験では主要評価項目［Week 12 における Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living（MG-ADL）総スコアのベースラインからの変化量］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な結果（$p<0.001$）が得られた。更に、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）の MG-ADL 総スコアを指標とした Week 12 における疾患活動性の徴候及び症状は、臨床的に意義のある改善を示した（2.2.3 項）。

確認的エビデンスには、MG0009 試験で得た有効性データ（2.3.3 項）及び他の補体第 5 成分（C5）阻害剤の有効性に関する科学的知見により裏付けられた 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 試験のジルコプラン投与群の Week 12 における Quantitative Myasthenia Gravis（QMG）（主要評価項目）及び MG-ADL（副次評価項目）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臨床的に意義があり統計学的に有意（片側、有意水準 0.10）な改善を示した。

本承認申請では、MG0011 試験の中間解析（2.5 項及び 5.2.3 項）及び併合解析（3 項及び 5.2.1 項）から得た追加の有効性データも示した。

本承認申請の臨床パッケージを、M 2.5 項に詳述した。

1.2 有効性評価に用いた臨床試験の概要

gMG を有する成人被験者を対象にジルコプランの有効性を評価した臨床試験を表 1-1 に示した。

表 1-1 gMG を有する成人被験者を対象にジルコプランの有効性を評価した臨床試験

Study ID[a] Countries Study Status	Study Design	Study period	Number of study participants receiving: ZLP	Number of study participants receiving: Placebo	Maximum duration of treatment
Primary efficacy study					
MG0010 (RA101495-02.301) Canada, France, Germany, Italy, Japan, Norway, Poland, Spain, United Kingdom, United States Complete	Phase 3, MC, R, DB, PC	Treatment Period	0.3mg/kg SC once daily: 86	88	12 weeks
Supporting efficacy study					
MG0009 (RA101495-02.201) Canada, United States Complete	Phase 2, MC, R, DB, PC	Main Portion	0.1mg/kg SC once daily: 15 0.3mg/kg SC once daily: 14	15	12 weeks
		Extension Portion	0.1mg/kg SC once daily: 22[b] 0.3mg/kg SC once daily: 41	NA	Approximately 4 years (as of the clinical cutoff date)
Long-term study					
MG0011 (RA101495-02.302) Canada, France, Germany, Italy, Japan, Norway, Poland, Spain, United Kingdom, United States Ongoing	Phase 3, MC, OLE for MG0009 and MG0010	Treatment Period	200[c]	NA	4.45 years[c]

DB=double-blind; gMG=generalized myasthenia gravis; ID=identifier; MC=multicenter; NA=not applicable; OLE=open-label extension; PC=placebo-controlled; R=randomized; SC=subcutaneously; ZLP=zilucoplan

a. The first and second study numbers are the UCB and Ra Pharmaceuticals, Inc. (a member of the UCB group of companies) study numbers, respectively, and the study is referred to by the UCB study number throughout the document.
b. Following implementation of Protocol Amendment 3.0, and upon appropriate reconsent, all study participants ongoing in the Extension Portion received the ZLP 0.3mg/kg dose that had been selected for MG0010 and were eventually enrolled (at variable times relative to the Baseline of MG0009) in the open-label extension study, MG0011.
c. Number of study participants and maximum duration of treatment from start of the open-label extension portion in MG0009 at the second data cutoff date, [redacted] 20[redacted].

Data sources: MG0010 CSR Table 14.1.1.5.2, MG0009 CSR Listing 16.2.2.2; MG0011 CSR Table 14.1.1.4; MG0011 Second Interim CSR Table 14.3.1.1

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

1.2.1.1 試験デザイン

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 試験で検証した。

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［米国重症筋無力症研究財団（MGFA）の重症度基準で Class II～IV］と診断された者
- 血清中の抗アセチルコリン受容体抗体が陽性の者
- 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（1.2.5.2 項）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／免疫抑制療法（IST）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（1.2.5.1 項）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 を皮下（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

いずれの試験でも、被験者を以下の項目に基づいて層別化し、無作為化した。

MG0009 試験

- スクリーニング時の QMG 総スコア（17 以下又は 18 以上）

MG0010 試験

- ベースライン時の MG-ADL 総スコア（9 以下又は 10 以上）

- ベースライン時の QMG 総スコア（17 以下又は 18 以上）
- 地理的地域（北米、欧州、及び東アジア）

12 週間の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評価を受けた。レスキュー療法の実施及び標準治療薬の変更については、それぞれ 1.2.5.6 項及び 1.2.5.7 項に示した。

MG0009 試験では、12 週間の二重盲検投与期間の完了時に継続パートの選択基準に適合している場合に、すべての被験者が継続パートでジルコプランの投与を受けることを選択できた。12 週間の二重盲検投与期間でジルコプラン投与群に割り付けられた被験者には、継続パートでも同用量のジルコプラン（0.1 又は 0.3mg/kg）を投与した。12 週間の二重盲検投与期間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 の割合で再割付けされた。プラセボ投与からジルコプラン投与に切り替えた被験者の適切なモニタリングを担保し、割付けの盲検性を維持するために、継続パートの最初の 12 週間では、すべての被験者で 12 週間の二重盲検投与期間と同様の来院間隔とした。その後、有効性及び安全性のデータを 12 週間隔、並びに有害事象（AE）及び併用薬のデータを 4 週間隔で収集した。12 週間の二重盲検投与期間のデータが確認、固定、及び盲検解除されるまで、継続パートの二重盲検を維持した。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ていたすべての被験者に、MG0010 試験で用いられた用量であるジルコプラン 0.3mg/kg を投与した。最終的に、これらの被験者は非盲検継続投与試験である MG0011 試験に移行したが、移行の時期（MG0009 試験における投与期間）は被験者ごとに異なった。

MG0010 試験では、12 週間の二重盲検投与期間の完了時に MG0011 試験の選択基準に適合している場合は、すべての被験者が 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。

MG0009 試験及び MG0010 試験の主要及び副次評価項目を表 1-2 に、これらの評価項目における結果の指標を 1.2.5 項に示した。

表 1-2　MG0009 試験及び MG0010 試験の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.

1.2.1.2 投与量

治験薬は、ニードル安全装置を備えた単回使用のプレフィルドシリンジとして被験者に供給された。MG0009 試験のジルコプラン 0.1mg/kg では、3 つの固定用量（6、8.8、又は 12.4mg）のうちいずれか 1 つをプレフィルドシリンジに充填して供給した。ジルコプラン 0.3mg/kg では、固定用量 16.6、23、及び 32.4mg を供給した。各被験者の体重が該当する体重区分別にジルコプランの投与量を決定した。この体重区分により、ジルコプラン 0.1mg/kg では 0.10～0.14mg/kg、ジルコプラン 0.3mg/kg では 0.30～0.42mg/kg の範囲で投与可能となった。MG0010 試験のジルコプランの用量は 0.3mg/kg のみであった。MG0010 試験では、MG0009 試験より重い体重上限に対応したため、0.22～0.42mg/kg の範囲で投与可能であった（表 1-3）。MG0010 試験で計画した体重区分より体重の重い被験者（150kg 超）又は軽い被験者（43kg 未満）については、メディカルモニターと相談のうえ個別に対応した。

表 1-3 MG0009 試験及び MG0010 試験における体重区分別のジルコプラン投与量

Nominal Target Dose (mg/kg)	Actual Dose (mg)	Weight Range (kg)	Dose Range (mg/kg)
0.1 (MG0009 only)	6.0	≥ 43 to < 61	0.10 to 0.14
0.1 (MG0009 only)	8.8	≥ 61 to < 88	0.10 to 0.14
0.1 (MG0009 only)	12.4	≥ 88 to < 109	0.11 to 0.14
0.3	16.6	≥ 43 to < 56	0.30 to 0.39
0.3	23.0	≥ 56 to < 77	0.30 to 0.41
0.3	32.4	≥ 77 to < 109 (MG0009) ≥ 77 to 150 (MG0010)	0.30 to 0.42 (MG0009) 0.22 to 0.42 (MG0010)

無作為化された被験者は、Day 1 来院時にジルコプラン又はプラセボを SC 投与された。治験実施医療機関でトレーニングを受けた後、以降の 12 週間はすべての被験者が割り付けられた治験薬を盲検下で連日自己 SC 注射した。被験者は、毎日おおむね同時刻に治験薬を注射するように指示された。MG0009 試験では、来院日の治験薬投与を QMG 総スコアの評価、並びに薬物動態（PK）及び薬力学（PD）評価用の血液検体採取が完了した後に実施した。MG0010 試験では、来院日の治験薬投与をすべての評価が完了した後に実施した。いずれの試験でも、レスキュー療法を併用中の治験薬投与は、レスキュー療法、並びに PK 及び PD 評価用の血液検体採取が完了した後に実施した。各来院日に、治験薬投与が正しく実施されているかを監督することとした。

本邦では、治験薬投与後における安全性を確認するために、MG0010 試験の Day 1 の治験薬投与後に被験者は一晩入院した。治験薬を適切に自己注射できることを確認するため、被験者は Day 2 の治験薬投与を治験実施医療機関の職員の監督下で退院前に実施し、追加の質問に回答した。MG0010 試験では、このような事前に予定された一晩の観察入院については重篤な AE とみなさなかった（注射技術の向上のみを目的に入院期間が延長した場合も同様）。一晩の観察が終了した後、投与期間の 12 週間にわたり、被験者は割り付けられた治験薬を盲検下で連日自己 SC 注射した。

MG0009 試験の継続パートにおける投与量（治験実施計画書第 3 版に基づく変更を含む）について、1.2.1.1 項に示した。

1.2.1.3 解析

各臨床試験結果の解析について、治験総括報告書（CSR）に添付した統計解析計画書に定義を示した（M 5.3 項）。

主要な有効性評価試験である MG0010 試験の主要評価項目である 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解析方法について、本項に概要を示した。また、この解析方法は、MG0009 試験及び MG0010 試験の二重盲検期間中のデータを併合した、2 段階の固定効果及び各被験者のデータを用いた補助的なメタアナリシスの基礎である。この解析について、1.3.2.3.3.1 項に詳述した。

第 III 相臨床試験（MG0010 試験）の主要評価項目に用いた estimand を表 1-4 に示した。

表 1-4　MG0010 試験の主要評価項目に用いた estimand

Objective	Estimand
Primary Objective: To confirm the efficacy of ZLP in study participants with gMG	Treatment: ZLP administered by daily SC injection (0.3mg/kg) vs placebo Target Population: Adults with gMG with key inclusion/exclusion criteria provided in Section 1.2.1.1. Endpoint: Change from Baseline at Week 12 in MG-ADL total score Intercurrent event handling: Administration of rescue therapy (ICE1) was assumed to be a treatment failure from the time of the ICE. Any death or myasthenic crisis (ICE2) was assumed to be a treatment failure from the time of the ICE. Any other monotone missing data (ICE3) were assumed to be missing at random; it was assumed that the participant remained on their treatment throughout the study (ie, a "hypothetical-strategy" assuming participants did not discontinue the study and remained on treatment). Population level summary: The difference between the ZLP and placebo treatment groups in the mean change from Baseline in the Week 12 MG-ADL total score

gMG=generalized myasthenia gravis; ICE=intercurrent event; MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; SC=subcutaneous; ZLP=zilucoplan

主要解析では、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について、ジルコプラン 0.3mg/kg 群とプラセボ群間の優越性を比較した（両側、有意水準 0.05）。

主要解析には mixed model repeated measures（MMRM）を用いた。レスキュー療法実施、死亡、又はクリーゼの AE 発現より後に収集したデータを打ち切りとし、欠測値としてベースライン又は打ち切り直前（規定外来院及びレスキュー療法来院を含む）に得られた MG-ADL 総スコアのうち、いずれか悪いスコアで補完した。その他の単調なデータ欠測については、データの欠測がランダムであるとの仮定の下に最尤推定法に基づいて取り扱った。

主要解析の MMRM モデルには、以下の固定効果を含んだ。

- 治験薬
- 治験薬と来院の交互作用項
- 無作為化の層別因子
  - ベースラインの MG-ADL 総スコア
  - ベースラインの QMG 総スコア
  - 地理的地域
- ベースラインの MG-ADL 総スコアと来院の交互作用項

主要解析の MMRM モデルには、以下のランダム効果を含んだ。

- 被験者

MMRM モデルでは、Week 1、2、4、8、及び 12 のデータを評価した。ベースラインの MG-ADL 及び QMG 総スコアを連続変数とし、治験薬、地理的地域、及び来院をカテゴリカル変数とした。無構造共分散構造で、被験者内の誤差をモデル化した。分母の自由度を The Kenward-Roger の近似で推定した。

主要評価項目の感度解析を、modified intention to treat（mITT）集団を対象とした jump to reference アプローチ及び tipping point analysis による MMRM 共分散分析（ANCOVA）、並びに新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の影響を受けなかった集団を対象とした MMRM ANCOVA で実施した。主要評価項目の追加解析を、mITT 集団を対象とした treatment policy アプローチ及び pattern-mixture アプローチによる MMRM ANCOVA、並びに治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）を対象とした MMRM ANCOVA で実施した。主要評価項目の探索的解析を、mITT 集団を対象とした Week 12 における worst-rank ANCOVA で実施した。

1.2.2 長期継続投与試験：MG0011 試験

1.2.2.1 試験デザイン

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。

MG0011 試験では先行試験と同一の被験者番号を同一被験者に引き継ぎ、先行試験で収集したデータを MG0011 試験のデータと関連付けた。

先行試験でプラセボを投与されていた被験者が MG0011 試験でジルコプラン投与に切り替えた際の適切なモニタリングを担保する目的から、MG0011 試験の最初の 12 週間における来院スケジュールは、MG0010 試験の 12 週間の投与期間と同様である。最初の 12 週間において、被験者は Week E1、E2、E4、E8、及び E12 に来院し、有効性、安全性、及び忍容性の評価を受けた。その後、有効性及び安全性のデータを 12 週間隔、並びに AE 及び併用薬のデータを 4 週間隔で収集した。

MG0009 試験から継続参加した被験者では、既に完了した来院の繰返しは不要であった（例えば、MG0009 試験の次回来院が Week E20 に予定され、Week E20 来院時に MG0011 試験に参加した場合は、それより前の MG0011 試験の来院について「実施せず」と記録した）。

レスキュー療法の実施及び標準治療薬の変更について、1.2.5.6 項及び 1.2.5.7 項に示した。

評価項目を以下に示した。なお、MG0011 試験の主要評価項目は安全性の項目であり、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 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 Myasthenia Gravis Composite（MGC）総スコアのベースラインからの変化量

- Week E12 における 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
- レスキュー療法の実施

有効性の結果では、先行試験のベースラインからの変化量及び MG0011 試験のベースライン（非盲検継続投与における治験薬の初回投与直前の入手可能な評価時点）からの変化量を示す。

1.2.2.2 投与量

MG0011 試験では、すべての被験者にジルコプラン 0.3mg/kg を SC 投与した。

1.2.3 部分集団における有効性

1.3.2.3.3.3 項に示したとおり、部分集団の有効性を評価した。

1.2.4 用量反応解析

主要な有効性評価試験である MG0010 試験では、1 用量（ジルコプラン 0.3mg/kg）のみを評価した。第 II 相臨床試験において、ジルコプラン 0.1mg/kg 群及びプラセボ群と比較した時に、ジルコプラン 0.3mg/kg 群では優れた有効性を示し、終末補体経路をより阻害しつつも同様の安全性プロファイルを示したことから第 III 相臨床試験の用量に選択した。用量選択について、4 項に詳述した。

1.2.5 有効性評価の指標

本概要に示した gMG 臨床試験で用いた有効性評価の指標について、以下に詳述する。

1.2.5.1 MG-ADL

MG-ADL は、重症筋無力症（MG）症状の重症度を評価する簡潔な 8 項目の質問票で、患者の報告に基づいて評価者が採点する。質問の内訳は、2 つが眼、3 つが口腔咽頭、1 つが呼吸、及び 2 つが四肢機能に関するものである。各項目は 0〜3 点（0 点：正常、1 点：軽度、2 点：中等度、3 点：高度）の範囲で採点される。総スコアは 8 項目のスコアの合計で 0〜24 点の範囲であり、点数が高いほど症状が重症であることを意味する。MG-ADL 総スコアが 2 点変化すると、臨床的に意義があるとみなされる（Muppidi et al, 2011; Wolfe et al, 1999）。

1.2.5.2 QMG

QMG は MG 用に特別に開発され、標準化及びバリデートされた定量的な 13 項目の強度採点システムであり、眼、延髄、呼吸、及び四肢機能を評価する。各項目は 0〜3 点（0 点：正常、1 点：軽度、2 点：中等度、3 点：高度）の範囲で採点される。総スコアは 13 項目のスコアの合計で 0〜39 点の範囲であり、点数が高いほど障害が高度であることを意味する。MG 患者を対象とした典型的な臨床試験の集団では、QMG 総スコアが 3 点以上変化すると臨床的に意義があるとみなされ得る（Katzberg et al, 2014; Barohn et al, 1998）。

1.2.5.3 MGC

MGC は、臨床現場と臨床試験の両方で MG 患者の臨床状態の評価に用いられる 10 項目の質問票であり、治療反応を評価する。質問の内訳は、3 つが眼、3 つが延髄、1 つが呼吸、1 つが頸、及び 2 つが四肢に関するものである。総スコアは 0～50 点の範囲であり、点数が高いほど障害が高度であることを意味する。MGC 総スコアが 3 点変化すると、臨床的に意義があるとみなされる（Benatar et al, 2012; Sadjadi et al, 2012）。

1.2.5.4 MG-QOL15r

MG-QOL15r は MG 患者の生活の質（QOL）を評価する 15 項目の質問票で、患者が報告し採点する。総スコアは 0～30 点の範囲であり、点数が高いほど、被験者の生活における疾患の影響がより深刻であることを意味する（Burns et al, 2010; Burns et al, 2016）。MG-QOL15r の臨床的意義に関する閾値は確立されていない。

1.2.5.5 MSE

Minimal symptom expression（MSE）は、MG 症状が消失又は事実上消失した被験者数を評価するようにデザインされており、治療によって MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点を達成することを定義とする（Vissing et al, 2018）。

1.2.5.6 レスキュー療法の実施

すべての臨床試験で、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（レスキュー療法）として、被験者は免疫グロブリン静注療法（IVIg）又は血漿交換（PLEX）療法を受けた。レスキュー療法が必要となった場合に、治験責任医師が治療法（IVIg 又は PLEX 療法）、治療頻度、及び治療期間を決定した。なお、ドイツでは MG0010 試験におけるレスキュー療法の選択肢にエクリズマブを含めた。レスキュー療法の実施期間中にジルコプランの投与を中止しないこととした。

1.2.5.7 全身型重症筋無力症の標準治療薬の変更

臨床試験の以下の期間、被験者は gMG の標準治療［コルチコステロイド及び IST（薬剤）を含む］を一定の用量で継続した。

- MG0009 試験：主要パート（12 週間の二重盲検期間）及び継続パートの最初の 12 週間（Day E84 来院）
- MG0010 試験：12 週間の二重盲検期間
- MG0011 試験：最初の 12 週間

なお、MG0010 試験ではピリドスチグミンの減量が可能であった（治験責任医師が明らかにピリドスチグミンに関連する容認し難い副作用を特定した場合）。また、投与レジメンに関わらず、臨床評価の 10 時間以上前からピリドスチグミンの投与を中断することとした。

上記の期間が経過した後、治験責任医師が gMG の標準治療薬の減量が合理的であると判断した場合に、来院後に減量を開始して次の来院前までの 4 週間以上は新しい用量レジメンを維持するこ

ととした。試験期間中、標準治療薬の用量を増量しないこととし、必要に応じてレスキュー療法を実施した（1.2.5.6 項）。

1.2.5.8 その他の有効性評価の指標

第 III 相臨床試験（MG0010 試験及び MG0011 試験）のみで用いたその他の有効性評価の指標を以下に示した。その他の有効性評価の指標については、MG0010 試験 CSR Section 6.5.3 及び MG0011 試験 CSR Section 4.2.2.2 に詳述した。

- MGFA Post-Intervention Status（MGFA-PIS）（MG0010 試験 CSR Section 6.5.3.1）
- Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire:Specific Health Problem（WPAI:SHP：健康問題による仕事の欠勤および就業時間の量を評価する質問票）（MG0010 試験 CSR Section 6.5.3.2）
- EuroQol-5Dimention-5Level（EQ-5D-5L：全般的な健康状態を評価するための標準化されたツール）（MG0010 試験 CSR Section 6.5.3.3）
- Neuro-QOL Fatigue Short Form（神経症状のある患者が経験した身体的、精神的及び社会的影響を定量的に測定するための測定ツールの一部で、疲労度を測定するツール）（MG0010 試験 CSR Section 6.5.3.4）
- 自己投与後の自己投与評価質問票（2.0 版）（MG0011 試験 CSR Section 4.2.2.2.5）。本項目は、MG0011 試験でのみ評価した（米国のみ）。

1.3 有効性データの併合及び解析方法の概要

併合解析計画書（ISAP）は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に最終化され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に改訂された。

1.3.1 併合ストラテジー

主要な有効性評価試験（MG0010 試験）及びその他の有効性評価試験（MG0009 試験）の結果を、2.2 項、2.3 項、及び 2.4 項に、長期継続投与試験である MG0011 試験の中間解析結果を 2.5 項に、補助的な併合解析結果を 3 項に示した。有効性の併合解析の概要を表 1-5 及び以降の項に示した。

表 1-5 有効性の併合解析の概要

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 Section 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 data cutoff date for the second interim analysis ([redacted] 20[redacted]) are included.

1.3.2 有効性データの併合解析

特に規定しない限り、無作為化した投与群別に有効性データを示した。併合解析で有効性データの解析及び要約に用いた投与群について、1.3.1 項に示した。

ジルコプランの臨床試験は、COVID-19 の世界的流行下（世界保健機関の定義：2020 年 3 月 11 日）で実施され、MG0010 試験の被験者登録はこの期間に実施された。MG0009 試験の被験者登録は 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月に実施され、COVID-19 の世界的流行前に少なくとも[redacted]ヵ月間のデータ収集期間があった。併合解析では、試験期間中に COVID-19 に罹患した被験者を電子症例報告書で特定した。COVID-19 を特定する基本語（PT）の一覧について、ISAP Section 6.2.1 に示した。COVID-19 又は関連する問題（データの欠測）が被験者の試験実施に影響した場合は、治験実施計画書からの逸脱として記録した。

全般的に、COVID-19 の世界的流行による影響については各試験及び CSR 中で議論した。有効性の併合解析では、すべての被験者を対象に COVID-19 に罹患した被験者の内訳（一覧）を示した。併合解析における COVID-19 の世界的流行の潜在的な影響を 1.3.2.3.3.2 項（長期継続投与の併合：Pool E2 及び E3）に示した。

1.3.2.1 被験者の内訳

各併合データにおける被験者の内訳（試験の中止理由を含む）を ISAP Section 4.1 に示した。必要に応じて、データの考慮事項又は解析の詳細を結果の提示及び考察に含んだ。

1.3.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

併合データの人口統計学的特性及びベースライン特性を ISAP Section 4.2 に示した。必要に応じて、データの考慮事項又は解析の詳細を結果の提示及び考察に含んだ。

1.3.2.3 有効性併合解析の要約

1.3.2.3.1 有効性評価項目

gMG を有する被験者を対象とした第 II 相（MG0009 試験）及び第 III 相（MG0010 試験）臨床試験から得た主要及び副次評価項目、並びに関連する評価項目及び各試験におけるその分類を表 1-2 に示した。一部の評価項目は、1 試験のみで事前に設定された。これらの有効性評価の指標を 1.2.5 項に示した。

1.3.2.3.1.1 Pool E1

MG0009 試験及び MG0010 試験の両試験に共通の有効性評価項目（MG0009 試験について算出可能な MG0010 試験の評価項目を含む）は、二重盲検期間の有効性併合解析（Pool E1）に重要である。これらの評価項目を表 1-6 に示した。Pool E1 の主要評価項目は、Week 12 における MG-ADL 総スコアの二重盲検ベースラインからの変化量である。Pool E1 の副次評価項目は、MG0010 試験で副次評価項目と定義され（表 1-2）、表 1-6 に示した項目である。また、Pool E1 では、最初の 12 週間における「探索的」評価項目に最初に応答するまでの時間を評価した。

1.3.2.3.1.2 Pool E2 及び E3

長期継続投与における有効性の併合解析で用いた評価項目を表 1-7 に示した。Pool E2 及び E3 における主要評価項目は、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量であった。副次評価項目を表 1-7 に記載した。また、「その他」の評価項目が複数存在するが、そのほとんどは第 III 相臨床試験（MG0010 試験及び MG0011 試験）の被験者のみを評価した項目であり、表 1-7 には本概要で結果を説明したその他の評価項目のみを掲載した。

1.3.2.3.2 解析対象集団及びベースライン

Pool E1 の mITT 集団には、無作為化されて治験薬を 1 回以上投与され、治験薬投与後 1 時点以上の MG-ADL 総スコアを有するすべての被験者を含んだ。無作為化された治験薬に基づいて投与群に割り付けた。

Pool E2 の intention to treat（ITT）集団には、無作為化されたすべての被験者を含んだ。先行試験で無作為化された治験薬又は無作為化された治験薬の順番（MG0009 試験）に基づいて、各被験者を投与群に割り付けた。

各試験における Day 1 の値又はベースライン値（治験薬初回投与直前の欠測ではない値）を Pool E1 及び E2 のベースライン（Day 1 ベースライン）値と定義した。

Pool E3 では、MG0010 試験又は MG0009 試験の Day 84 来院時の値をベースライン（ジルコプランベースライン：実薬の初回投与直前）値とし、Day 84 来院時に欠測であった場合は、その直前の欠測ではない値をベースライン値とした。

治験実施計画書で規定した来院について、Pool E1 及び E2 のデータ表示では Day 1 ベースラインを起点とした時間内に、Pool E3 のプラセボ群では来院日に基づいてジルコプランベースラインを起点とした時間内に再配置した。有効性の併合解析における来院を ISAP Section 4.3.2 に詳述した。

1.3.2.3.2.1 重要な有効性評価項目における欠測データの取扱い

MG-ADL、QMG、MGC、及び MG-QOL15r の評価では、いずれかの項目で欠測データがあった場合に、当該被験者の欠測時点より前の対応する項目のスコアで補完し、この補完した値及び欠測値のない項目から総スコアを算出した。欠測時点より前の対応する規定評価も欠測であった場合は、当該来院における総スコアを欠測とした。同一被験者で 2 つ以上の項目が欠測であった場合は、当該来院における総スコアを欠測とした。

1.3.2.3.3 有効性解析

1.3.2.3.3.1 二重盲検期間の有効性併合解析

メタアナリシスの方法

併合した MG0009 試験及び MG0010 試験の選択除外基準における類似点と相違点について、1.2.1.1 項に記載した。いずれの試験でもレスキュー療法を受けた後の有効性データを打ち切りとしたが、両試験の主要解析及び欠測値の補完方法は異なる。また、MG0009 試験には、低用量のジルコプランも含まれる。これらの理由から、MG0009 試験及び MG0010 試験について、2 段階の固定効果及び各被験者のデータを用いたメタアナリシスを実施した。ステージ 1 では MG0010 試験と同様に MG0009 試験を再解析し、ステージ 2 では固定効果メタアナリシスで各試験におけるプラセボと比較したジルコプラン 0.3mg/kg の治療効果の推定値を併合した（ステージ 1 の MG0009 モデルには、ジルコプラン 0.1mg/kg 群の被験者も含まれた）。

MG0010 試験用に定義したステージ 1 の中間事象（ICE）（表 1-4）を、MG0009 試験にもレトロスペクティブに適用した。レスキュー療法後に収集したデータ（ICE1）、死亡又はクリーゼの AE 発現後に収集したデータ（ICE2）を打ち切りとし、欠測データとして取り扱った。MG0010 試験と同様の方法により、このステージ内の各臨床試験レベルで欠測値を補完した。

各評価項目の二重盲検期間の併合解析（Pool E1）における方法の概要、並びにこれらを詳述する ISAP への参照を表 1-6 に示した。

表 1-6 二重盲検期間の併合解析（Pool E1）の概要

Efficacy Endpoint	Methods of analyses	Additional Analyses	ISAP Reference
Change from BL[a] in the total score at W12 for: · MG-ADL[b] · QMG[c] · MGC[c] · MG-QOL15r[c]	Stage 1 MMRM analysis including Weeks 1, 2.4, 8 and 12 for MG0010 and MG0009 separately. Fixed effects: · Treatment · Treatment-by-time interaction · BL MG-ADL and QMG total scores for all endpoints · BL MGC/MG-QOL15r total score (if these are the endpoints analyzed) · BL MG-ADL/ QMG/MGC/MG-QOL15r total score-by-time interaction (depending on endpoint analyzed) · Region (MG0010 only) Random effects: · Participant Missing data: Imputation as per MG0010 (see Section 1.2.1.3); retrospectively applied to MG0009. Stage 2 In a change from the ISAP, the estimated LSMs and SEs at each time point from MG0009 and MG0010 were combined in a fixed-effects meta-analysis using the inverse-variance method.	Supplementary analysis: Stage 1 repeated using all efficacy data regardless of rescue data (treatment policy approach); Any missing total scores were handled based on the maximum likelihood estimation method under missing at random assumption.	ISAP 4.3.3.4.4 ISAP 4.3.3.4.5.1
At W12, number of study participants who achieved (without rescue use)[c]: · ≥3-point reduction in MG-ADL total score from BL · ≥5-point reduction in QMG total score from BL · MSE	Stage 1: In a change to the ISAP (to align with the MG0010 analysis), data collected after ICE1 or ICE2 was censored, set to missing, and imputed with the Baseline or the last available score, whichever was worst. MI was then performed afterwards separately for each study. Intermittent missing data were imputed using Markov Chain Monte Carlo to obtain a monotone missing pattern (if needed). Then any monotone missing data were imputed using the linear regression method. For W12, logistic regression model fitted to each imputed dataset. The model includes: · Treatment as a categorical factor · BL MG-ADL and QMG total scores as covariates · Region as a fixed effect (MG0010 only) · (Note: MSE analysis only includes treatment and BL MG-ADL total score.) Stage 2: Estimated log odds ratios and standard errors from MG0009 and MG0010 combined in a fixed-effects meta-analysis using the inverse-variance method and transformed back to the odds ratio scale.	Sensitivity analysis: Logistic regression analysis using non-responder imputation instead of MI. Any participant who experienced ICE1, ICE2 or had a missing value for any reason were nonresponders.	ISAP 4.3.3.4.5.2

表 1-6 二重盲検期間の併合解析（Pool E1）の概要（続き）

Efficacy Endpoint	Methods of analyses	Additional Analyses	ISAP Reference
Time to first rescue medication over the first 12 weeks	Survival analysis: Kaplan-Meier Curve Participants who did not receive rescue medication were censored (on-treatment approach) at date of Week 12 visit or discontinuation. (Note: As no study participants received rescue medication in the first 12 weeks of treatment with ZLP 0.3 mg/kg in MG0009, no meta-analysis was performed.)	Not applicable	ISAP 4.3.3.4.5.3
Time to first response[d]: MG-ADL response · First improvement of total score of ≥2 points from BL ("first MG-ADL response") · First improvement of total score ≥3 points from BL QMG response · First improvement of total score of ≥3 points from BL · First improvement of total score ≥5 points from BL	Stage 1: Survival analysis: The log HRs were estimated from log-rank tests performed for MG0009 and MG0010 separately. Participants who used rescue therapy, discontinued, or completed W12 prior to a response were censored at the time of those events. Stage 2: Estimated log HRs and standard error from MG0009 and MG0010 were combined in a fixed-effects meta-analysis using the inverse-variance method and transformed back to the HR scale.	Not applicable	ISAP 4.3.3.4.6.1

BL=baseline; HR=hazard ratio; ICE=intercurrent event; ISAP=Integrated Statistical Analysis Plan; LSM=least squares means; MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; MGC=Myasthenia Gravis Composite; MG-QOL15r=Myasthenia Gravis-Quality of Life revised; MI=multiple imputation; MMRM=mixed model for repeated measures; MSE=minimal symptom expression; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SE=standard error; W=Week

a. Pool E1 Baseline (Day 1 Baseline) is defined as the Day 1/Baseline value from the individual studies (ie, the most recent non-missing value obtained prior to the study participant receiving the first dose of study drug).
b. Primary endpoint
c. Secondary endpoint
d. Exploratory endpoint

1.3.2.3.3.2 長期継続投与における有効性の併合解析

ICE の取扱い

レスキュー療法及び gMG の標準治療薬の変更

長期継続投与における有効性解析では、被験者の臨床状態の著しい悪化又はクリーゼのリスクを管理するために、治験責任医師が判断した期間にわたるレスキュー療法の実施がいつでも可能であった。また、レスキュー療法では、複数の薬剤を併用することも可能であった。更に、MG0009 試験及び MG0011 試験では、それぞれ継続パートで 12 週間経過後、及び 12 週間経過後又は医学的に必要と判断された場合はより早い段階で、gMG の標準治療薬の変更（減量）が可能であった。

そのため、ジルコプラン 0.3mg/kg を長期投与した時の有効性（ジルコプラン投与の前にプラセボを投与された被験者の有効性も含む）を探索する目的であった Pool E2 及び E3 では、レスキュー療法の実施（又は標準治療薬の変更）を問わないすべての有効性データを用いる treatment policy アプローチを採用した。

この解析について、関心のある評価項目におけるレスキュー療法を治療の失敗と分類するレスポンダー解析（複合ストラテジー）でも同様な結果が得られた。

COVID-19 の世界的流行の影響

長期継続投与における有効性の併合解析である Pool E2 に対する COVID-19 の世界的流行による影響を解析し、ISAP Section 4.3.3.5.1.3 に示した。

各評価項目の長期継続投与における有効性の併合解析（Pool E2 及び E3）における方法の概要、並びにこれらを詳述する ISAP への参照を表 1-7 に示した。

表 1-7　長期継続投与における有効性の併合解析（Pool E2 及び E3）の概要

Efficacy Endpoint	Methods of analysis	Additional analysis	ISAP Reference
Change from BL[a] in the total score at each time point for: · MG-ADL[b] · QMG[c] · MGC[c] · MG-QOL15r[c]	All data regardless of rescue use or changes in gMG standard of care medications were used, (treatment policy approach). Only observed data were used. Data missing due to discontinuation of treatment for any reason were not imputed.	Not applicable	ISAP 4.3.3.5.2 ISAP 4.3.3.5.3
At each time point, number of study participants who achieved (without rescue use)[c]: · ≥3-point reduction in MG-ADL total score from BL · ≥5-point reduction in QMG total score from BL · MSE	Study participants who received rescue medication prior to the assessment were classified as a nonresponder.	Analyses repeated using all observed data, including data collected after rescue use. Analyses repeated using the lower clinically meaningful reductions of ≥2 points for the MG-ADL total score and ≥3 points for the QMG total score.	ISAP 4.3.3.5.3.2
Time to first rescue medication over the Treatment Period[c]	Survival analysis: Kaplan-Meier Curve Censored at date of discontinuation, date of completion of study for participants not entering open-label extension, or date of last contact at time of interim data cut.	For study participants who received rescue medication, the number of cycles of rescue received, and the type are summarized. The number of events of rescue use per 100 patient-years of treatment are also presented.	ISAP 4.3.3.5.3.3
Changes in background gMG standard of care medications over time[d]	· MG specific medications were defined by the “indication” value on the Prior and Concomitant Medication eCRF form “Therapy for MG” or “MG Therapy” depending on the study. · Classified into 6 medication groupings. · Equivalent daily dose calculated for CS and IST drugs. · For each CS, the equivalent daily dose was converted into a prednisone equivalent. The prednisone equivalent daily dose for each CS medication was summed to give the total prednisone equivalent daily dose, referred to as the daily CS dose. · The daily dose for each IST drug taken and the daily CS dose received by a study participant 1 day prior to the efficacy visits at Weeks 12, 24,	Not applicable	ISAP 4.3.3.5.4.1

Efficacy Endpoint	Methods of analysis	Additional analysis	ISAP Reference
	36, 48 etc. were identified. The dose change from BL was calculated.		

表 1-7 長期継続投与における有効性の併合解析（Pool E2 及び E3）の概要（続き）

Efficacy Endpoint	Methods of analysis	Additional analysis	ISAP Reference
Change from Baseline in Neuro-QOL Fatigue Short Form by time point[d, e]	See ISAP for details pertaining to scoring.	Not applicable	ISAP 4.3.3.5.4.5

BL=baseline; CS=corticosteroid; eCRF=electronic case report form; gMG=generalized myasthenia gravis; ISAP=Integrated Statistical Analysis Plan; IST=immunosuppressant therapy; MG=myasthenia gravis; 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

a. The Pool E2 Baseline (Day 1 Baseline) is defined as the Day 1/Baseline value from the individual studies (ie, the most recent non-missing value obtained prior to the study participant receiving the first dose of study drug). The Pool E3, Baseline (Zilucoplan Baseline prior to first dose of active treatment) is the MG0010/MG0009 Day 84 visit value (if the Day 84 visit value is missing, the last non-missing value was used).
b. Primary endpoint
c. Secondary endpoint
d. Other endpoint
e. Pool E2 Phase 3 (MG0010 and MG0011) study participants only.

1.3.2.3.3.3 部分集団解析

以下に定義する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 MG-ADL 及び QMG のレスポンダー解析（レ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及び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）の観点から探索した。

二重盲検期間の併合解析である Pool E1 及び長期継続投与における併合解析である Pool E2 で探索した部分集団は、以下のとおりであった。

- 人種：白人、アジア人、黒人、その他
- 民族：ヒスパニック系又はラテン系、ヒスパニック系又はラテン系以外
- 年齢：65 歳未満、65 歳以上
- 性別：男性、女性
- 体重：43kg 未満、43kg 以上 56kg 未満、56kg 以上 77kg 未満、77kg 以上 150kg 未満、150kg 以上
- 体格指数（BMI）：18.5kg/m^2 未満、18.5kg/m^2 以上 25kg/m^2 未満、25kg/m^2 以上 30kg/m^2 未満、30kg/m^2 以上 40kg/m^2 未満、40kg/m^2 以上
- ベースライン時の MG-ADL 総スコア（9 以下、10 以上）
- ベースライン時の QMG 総スコア（17 以下、18 以上）
- 地理的地域（北米、欧州、東アジア）
- 慢性腎疾患（CKD）のステージ：正常［推定糸球体ろ過量（eGFR）90mL/分/1.73m²以上］、軽度（eGFR 60～89mL/分/1.73m²、CKD ステージ 2）、中等度（eGFR 30～59mL/分/1.73m²、

CKD ステージ 3）、高度（eGFR 15～29mL/分/1.73m²、CKD ステージ 4）、腎不全・腎疾患末期（eGFR 15mL/分/1.73m²未満）

- ベースライン時の gMG 罹病期間：MG0010 試験の中央値未満、MG0010 試験の中央値以上

注：MG0010 試験の被験者から算出した gMG 罹病期間の中央値を併合解析の中央値とする。

- スクリーニング時の MGFA 分類：Class II（IIa、IIb）、III（IIIa、IIIb）、又は IV（IVa、IVb）
- クリーゼの既往：あり／なし
- 胸腺摘除術の経験：あり／なし
- ステロイド治療の経験：あり／なし
- ベースライン時のステロイド治療：あり／なし
- 非ステロイド系 IST の使用歴：あり／なし
- ベースライン時の非ステロイド系 IST の使用：あり／なし
- IVIg、SC 免疫グロブリン療法（SCIg）、又は PLEX の経験：あり／なし
- 胸腺腫と診断された：はい／いいえ

Pool E2（第 III 相臨床試験）被験者の長期継続投与における併合解析のみ、以下の部分集団解析を実施した。

- 治療抵抗性の状態：はい／いいえ（定義：2.2.1.2.4.1 項）

2. 個々の試験結果の要約

2.1 主要な有効性評価試験（MG0010 試験）及びその他の有効性評価試験（MG0009 試験）の試験デザイン

試験デザインを 1.2.1.1 項に示した。

2.1.1 投与量

MG0009 試験及び MG0010 試験の投与量を 1.2.1.2 項に示した。

2.2 主要な有効性評価試験の結果：MG0010 試験［MG0010 CSR］

本項には、MG0010 試験の主要解析の結果を示した。日本人集団の結果は、3.4.3 項及び M 2.7.6 項に示した。

2.2.1 試験対象集団

2.2.1.1 被験者の内訳

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。MG0010 試験を完了した大部分の被験者（94.8%）が MG0011 試験に移行した（MG0010 試験 CSR Table 14.1.1.5.2）。試験の中止理由を MG0010 試験 CSR Section 7.1 に示した。COVID-19 が規定来院及び評価に及ぼした影響は最小限であった（MG0010 試験 CSR Table 14.1.1.8）。

2.2.1.2 ベースライン特性

2.2.1.2.1 人口統計学的特性

MG0010 試験の mITT 集団における平均年齢［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 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（MG0010 試験 CSR Table 14.1.3.1）。

COVID-19 の世界的流行前及び世界的流行中の本試験の mITT 集団における人口統計学的特性には、顕著な違いが認められなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.1.3.2）。

2.2.1.2.2 ベースラインの疾患特性及び全身型重症筋無力症の既往歴

ベースラインの疾患特性は、多様な重症度及び罹病期間を有する幅広い gMG 集団が選択されたことを示した。評価指標である主要評価項目（MG-ADL）及び 1 つ目の重要な副次評価項目（QMG）は、ベースライン時に投与群間でバランスがとれていた（MG0010 試験 CSR Table 14.1.3.1、Table 14.1.5.1、Table 14.1.9.1）。

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（MG0010 試験 CSR Table 14.1.3.1、Table 14.1.5.1、Table 14.1.9.1、Table 14.1.3.3、Table 14.1.5.2）。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り、いずれの投与群でも約 5%の被験者が Class IV（重度）であった。過去に胸腺摘除術を受けた被験者の割合は、プラセボ群と比較してジルコプラン群でやや高かった。

gMG 特有のベースラインの疾患特性は、主要評価項目（MG-ADL）及び 1 つ目の重要な副次評価項目（QMG）についてバランスがとれていた（MG0010 試験 CSR Table 14.1.3.1、Table 14.1.5.1、Table 14.1.9.1）。また、追加の重要な副次評価項目である MGC 及び MG-QOL15r のベースラインの値はバランスがとれていた（MG0010 試験 CSR Table 14.2.3.1、Table 14.2.4.1）。

COVID-19 の世界的流行前及び世界的流行中のベースラインの疾患特性には、顕著な違いが認められなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.1.3.2）。

2.2.1.2.3 既往歴及び合併症

MG0010 試験の mITT 集団では、ほとんどの被験者（169 例、97.1%）がスクリーニング時より前にいずれかの疾患を有していた（MG0010 試験 CSR Table 14.1.4.1）。これには、スクリーニング時より前に消失した疾患及びスクリーニング時点で罹患中の疾患を含んだ。

全被験者の 25%以上に認められた既往疾患（器官別大分類別）を、MG0010 試験 CSR Section 7.4.3 に示した。胃食道逆流性疾患（PT）を除き、既往歴は投与群間でおおむねバランスがとれていた。胃食道逆流性疾患の既往は、ジルコプラン群で 19 例（22.1%）及びプラセボ群で 10 例（11.4%）に認められた（MG0010 試験 CSR Table 14.1.4.1）。

2.2.1.2.4 全身型重症筋無力症に対する前治療薬及び併用薬

gMG に対する前治療薬及び併用薬について、MG0010 試験 CSR Section 7.4.4 に詳述した。

MG0010 試験 CSR Table 6-1 に示したとおり、gMG 治療薬を分類した。

gMG 治療薬のベースライン前、ベースライン時、及び併用の使用状況は、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。

2.2.1.2.4.1 治療抵抗性の状態

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 IST 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。

2.2.1.3 治験薬投与の遵守状況

治験薬投与の遵守状況を MG0010 試験 CSR Section 7.5 に示した。

ほとんどの被験者が治験薬の投与を遵守した（MG0010 試験 CSR Table 14.3.1.3）。治験薬の投与を 1 回以上遵守しなかった被験者は、ジルコプラン群で 10 例（11.6%）及びプラセボ群で 15 例（17.0%）であった。

2.2.2 有効性の結果

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 2-1 に示した。

表 2-1 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

2.2.2.1 有効性の主要評価項目

2.2.2.1.1 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

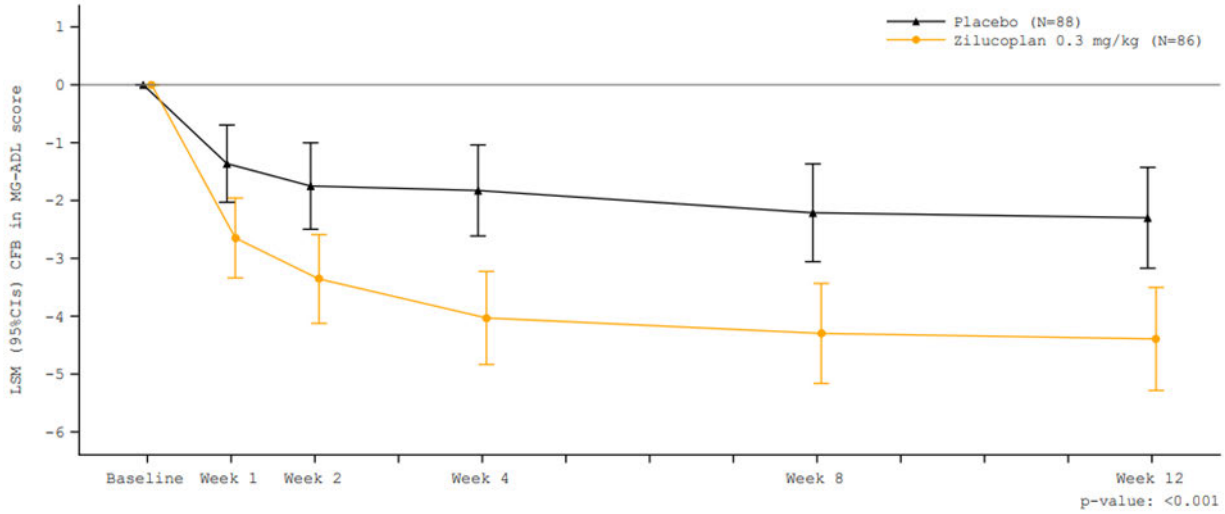
変化量の最小二乗平均値（LSM）は、ジルコプラン群で−4.39 及びプラセボ群で−2.30 であった。プラセボ群と比較して、ジルコプラン群のベースラインから Week 12 における MG-ADL 総スコア（MMRM ANCOVA）は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示し、LSM の差は−2.09（p<0.001）であった（表 2-1）。

2.2.2.1.2 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

ベースラインから Week 12 における MG-ADL 総スコアの変化量の推移を図 2-1 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（MG0010 試験 CSR Table 14.2.1.6）。また、プラセボ効果の変動は認められなかった。

図 2-1 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; ZLP=zilucoplan
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

主要評価項目を追加の解析対象集団、代替の欠測値補完方法、及び追加の解析方法で解析した結果、主要解析結果とすべてが同様であり、主要解析結果を裏付けるものであった（MG0010 試験 CSR Section 8.1.1.2、Section 8.1.1.3、Section 8.1.1.4）。

2.2.2.2 有効性の副次評価項目

2.2.2.2.1 有効性の重要な副次評価項目

固定順序法により Week 12 におけるベースラインからの変化量を QMG 総スコア、MGC 総スコア、MG-QOL15r 総スコアの順に検定した。副次評価項目の解析では、主要評価項目の解析、及び固定順序に沿って検定対象項目より前に検定したすべての副次評価項目が統計学的に有意（$p \leq 0.05$）であり、対象項目の検定において $p \leq 0.05$（両側）であった場合に、統計的学に有意とみなした。

2.2.2.2.1.1 QMG

Week 12 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量

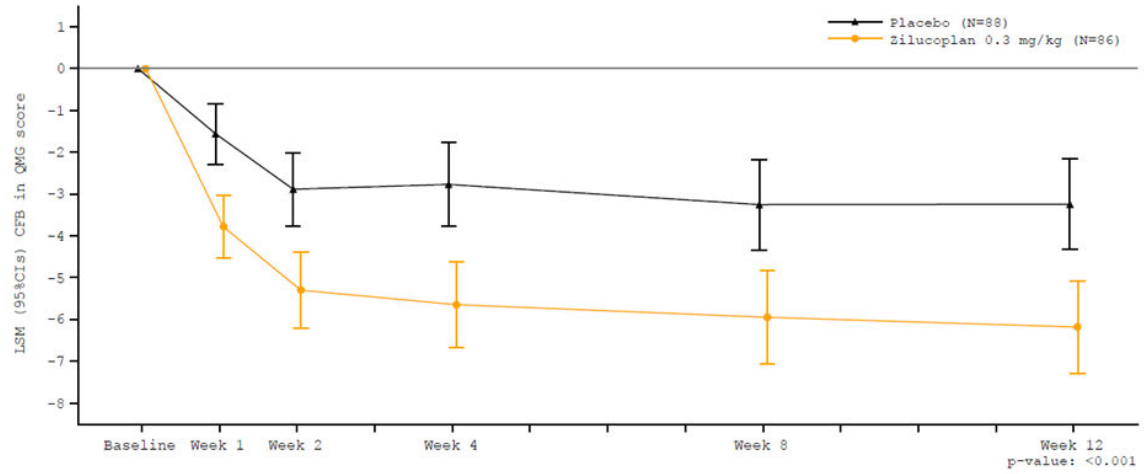
変化量の LSM は、ジルコプラン群で−6.19 及びプラセボ群で−3.25 であった。プラセボ群と比較して、ジルコプラン群のベースラインから Week 12 における QMG 総スコア（MMRM ANCOVA）は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示し、LSM の差は−2.94（$p<0.001$）でジルコプラン群を支持した（表 2-1）。

Week 12 までにおける QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移

ベースラインから Week 12 における QMG 総スコアの変化量の推移を図 2-2 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。QMG 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% CI は、ベースライン後の各評価時点で 0 を含まなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.2.2.6）。また、プラセボ効果の変動は認められなかった。

図 2-2 QMG 総スコアの変化量の推移：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

2.2.2.2.1.2 MGC

Week 12 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量

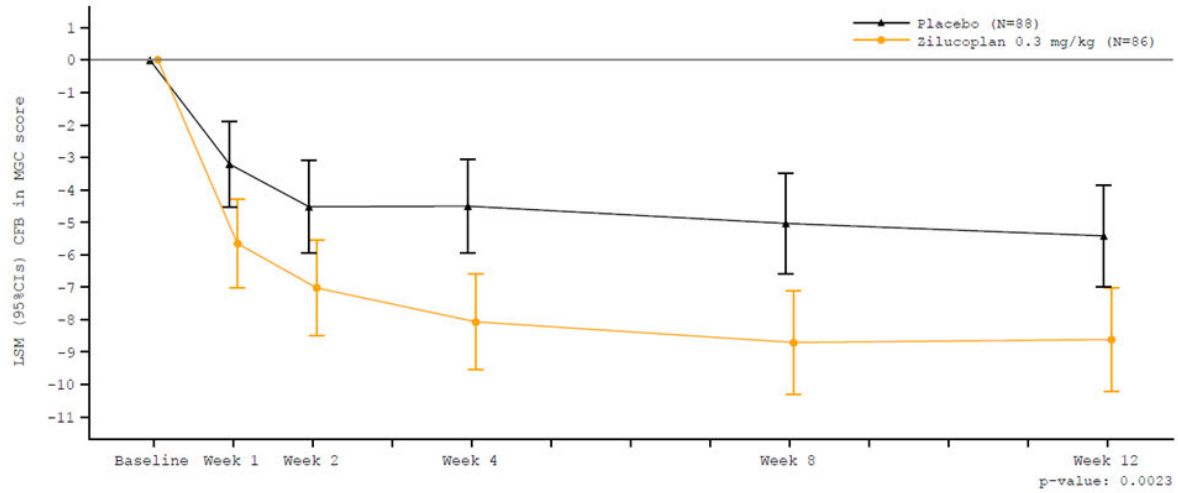
変化量の LSM は、ジルコプラン群で−8.62 及びプラセボ群で−5.42 であった。プラセボ群と比較して、ジルコプラン群のベースラインから Week 12 における MGC 総スコア（MMRM ANCOVA）は、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示し、LSM の差は−3.20（p=0.0023）であった（表 2-1）。

Week 12 までにおける MGC 総スコアのベースラインからの変化量の推移

ベースラインから Week 12 までにおける MGC 総スコアの変化量の推移を図 2-3 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。MGC 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% CI は、ベースライン後の各評価時点で 0 を含まなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.2.3.6）。また、プラセボ効果の変動は認められなかった。

図 2-3　MGC 総スコアの変化量の推移：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

2.2.2.2.1.3 MG-QOL15r

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

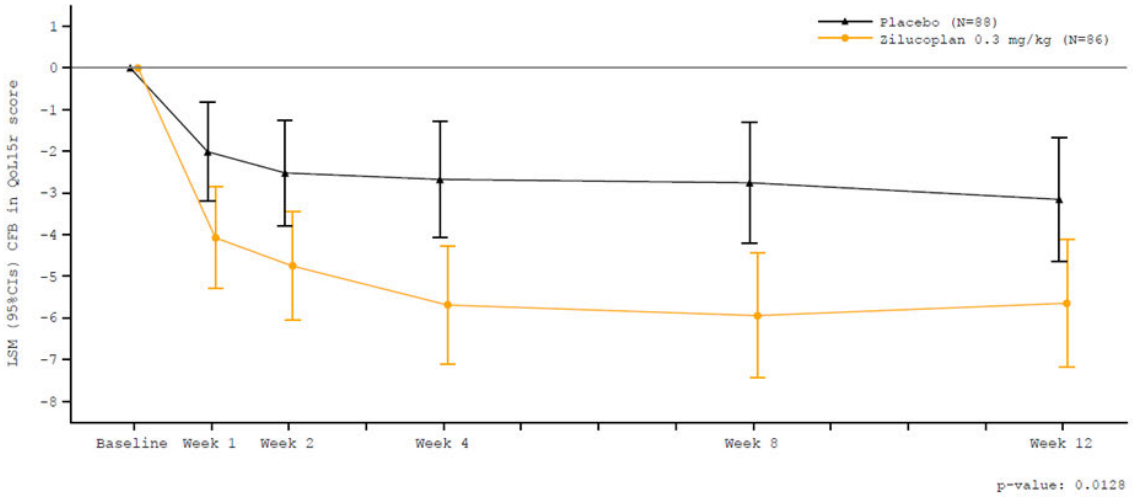
変化量の LSM は、ジルコプラン群で−5.65 及びプラセボ群で−3.16 であった。プラセボ群と比較して、ジルコプラン群のベースラインから Week 12 における MG-QOL15r 総スコア（MMRM ANCOVA）は統計学的に有意な改善を示し、LSM の差は−2.49（p=0.0128）であった（表 2-1）。

Week 12 までにおける MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量の推移

ベースラインから Week 12 までにおける MG-QOL15r 総スコアの変化量の推移を図 2-4 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-QOL15r 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% CI は、ベースライン後の各評価時点で 0 を含まなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.2.4.6）。また、プラセボ効果の変動は認められなかった。

図 2-4 MG-QOL15r 総スコアの変化量の推移：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; 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

2.2.2.2.2 有効性のその他の副次評価項目

すべての重要な副次評価項目が統計学的に有意（両側、第一種の過誤確率 5%）であったため（2.2.2.2.1 項）、統計解析計画に従ってその他の副次評価項目を Holm 法（両側）で検定した。Holm 法は複数段階のステップダウン方式で構成される。0.0125 と比較した最小の p 値からこの検定を開始した。最初の検定が統計学的に有意であった場合に、各評価項目における治療効果は有意であるとみなした。その後検定を進め、次に小さい p 値を 0.017 と比較した。2 番目の検定が統計学的に有意であった場合に、検定を進めて 3 番目に小さい p 値を 0.025 と比較した。3 番目の検定が統計学的に有意であった場合に、検定を進めて最大の p 値を 0.05 と比較した。各段階で統計学的に有意ではない結果となった場合はすべての手順を停止し、残りのより大きな p 値を評価しなかった。

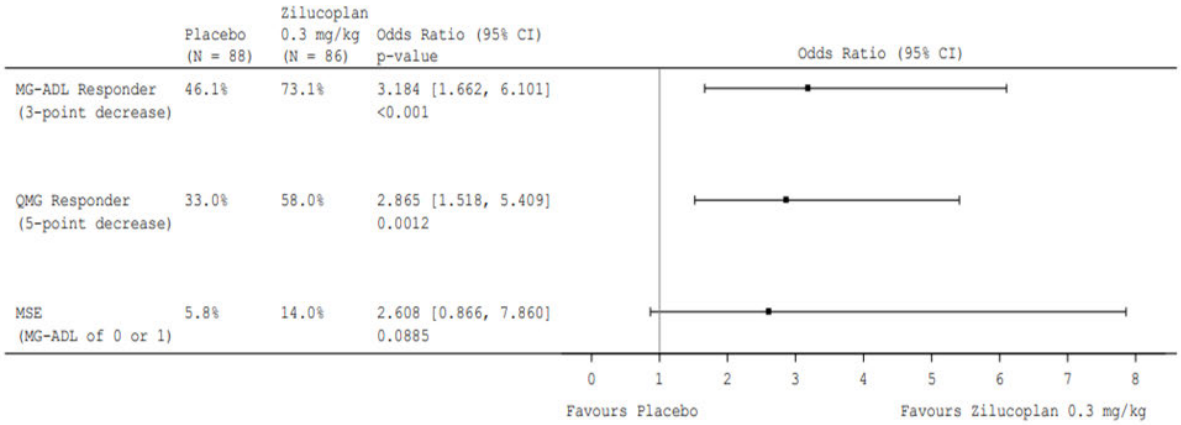
この方法により、表 1-2 に示した副次評価項目を評価した。

MG-ADL 及び QMG 総スコア、並びに MSE に基づく評価項目を「レスポンダー」評価項目とし、その結果を以下に説明した。Week 12 における MG-ADL、QMG、及び MSE レスポンダーを図 2-5 に示した。

レスポンダーの割合はプラセボ群と比較してジルコプラン群で高く、ジルコプラン群のオッズ比（OR）は MG-ADL レスポンダー（3 点以上改善、ジルコプラン群 73.1%及びプラセボ群 46.1%、OR：3.184、95% CI：1.662～6.101）及び QMG レスポンダー（5 点以上改善、ジルコプラン群 58.0%及びプラセボ群 33.0%、OR：2.865、95% CI：1.518～5.409）で統計学的に有意であった（詳細は 2.2.2.2.2.1 項及び 2.2.2.2.2.2 項参照）。

Week 12 に MSE を達成した被験者の割合は、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（OR：2.608、95% CI：0.866～7.860）が、いずれの投与群でも MSE を達成した被験者は少なく、OR の 95% CI は 1 を含んでいた。

図 2-5 Week 12 における MG-ADL、QMG、及び MSE レスポンダー–MG0010 試験（mITT 集団）



CI=confidence interval; ICE=intercurrent event, MAR=Missing at Random; MG=myasthenia gravis; 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
Note: The odds ratio was estimated and tested between treatment groups using a logistic regression model. An odds ratio >1 indicated a greater likelihood of response on ZLP 0.3mg/kg compared to placebo.
Note: MSE response is defined as an MG-ADL score of 0 or 1.
Note: MG-ADL response is defined as ≥3-point improvement (reduction) from Baseline at the given week.
Note: QMG response is defined as ≥5-point improvement (reduction) from Baseline at the given week.
Note: MG-ADL and QMG scores after rescue therapy (ICE1) and after death or MG crisis (ICE2) were censored and imputed based on Baseline or last score, whichever was worse from the time of the ICE. Other missing scores were handled based on the maximum likelihood estimation method under the MAR assumption. Following to the imputation, study participants were considered as responders or non-responders based on the response criterion; participants who experienced ICE1 or ICE2 were considered as non-responders after the date of the ICE (NRI approach).
Note: Following the multiplicity adjustment, result was considered statistically significant (1) if the primary analysis of change from Baseline to Week 12 in MG-ADL score and the main 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 p-value passed the criteria based on Holms procedure for multiplicity, within main 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 source: MG0010 CSR Figure 1.2.11

これらのレスポンダー評価項目の概要を表 2-2 に示した。

表 2-2　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 (Section 2.2.2.2.2) 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

2.2.2.2.2.1 レスキュー療法を受けずに MG-ADL 総スコアが 3 点以上低下した被験者の割合

補完したレスポンダー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（3 点以上改善）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 3.184（p<0.001）であった（表 2-2）。

2.2.2.2.2.2 レスキュー療法を受けずに QMG 総スコアが 5 点以上低下した被験者の割合

補完したレスポンダーの割合はプラセボ群（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（5 点以上改善）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 2-2）。

2.2.2.2.2.3 レスキュー療法を受けずに MSE を達成した被験者の割合

補完したレスポンダーの割合はプラセボ群（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 2-2）。

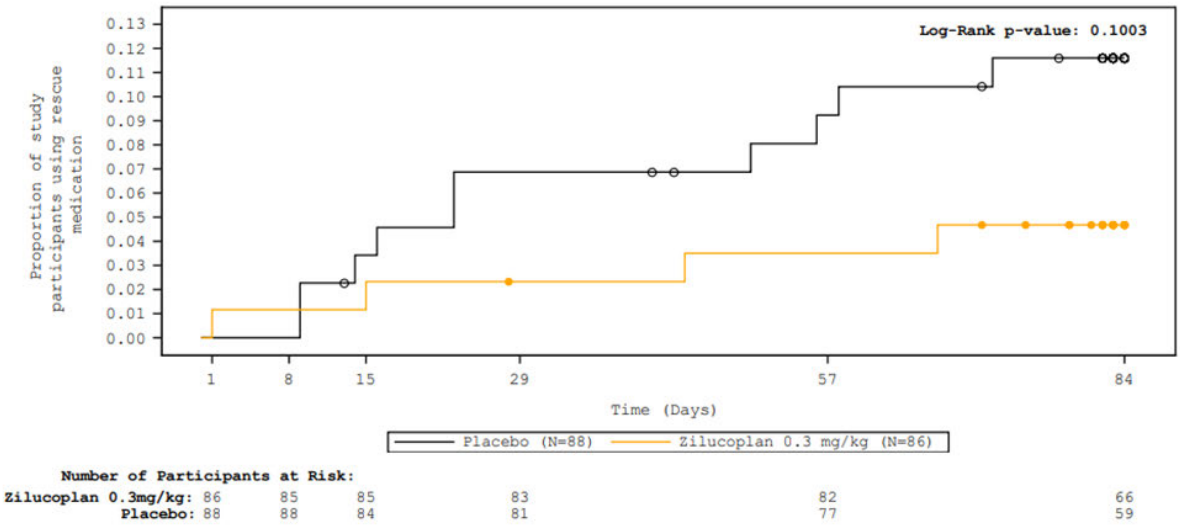
2.2.2.2.2.4 初回のレスキュー療法実施までの時間

初回のレスキュー療法実施までの時間を図 2-6 に示した。

全体的に、レスキュー療法を受けた被験者の割合は低かった。初回のレスキュー療法までの時間におけるジルコプラン群とプラセボ群の乖離は Week 2（Day 15）から認められ、Week 12（Day 84）まで維持された。

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）。

図 2-6 初回のレスキュー療法実施までの時間–MG0010 試験（mITT 集団）



IMP=investigational medicinal product; mITT=modified intention to treat
Note: Time to receive rescue therapy over the 12-week Treatment Period (in days) was defined as: date of first rescue therapy use − date of first IMP + 1.
Note: Circles represent censored study participants.
Data source: MG0010 CSR Figure 1.2.7

2.2.2.2.3 有効性の副次評価項目の追加解析

異なる解析対象集団、欠測値推定法、及び解析方法で副次評価項目を評価した結果、主要解析の結果とおおむね同様であった。

2.2.2.3 有効性の探索的評価項目

2.2.2.3.1 レスキュー療法を受けなかった被験者におけるベースラインからの変化量のレスポンダー解析及び改善までの時間

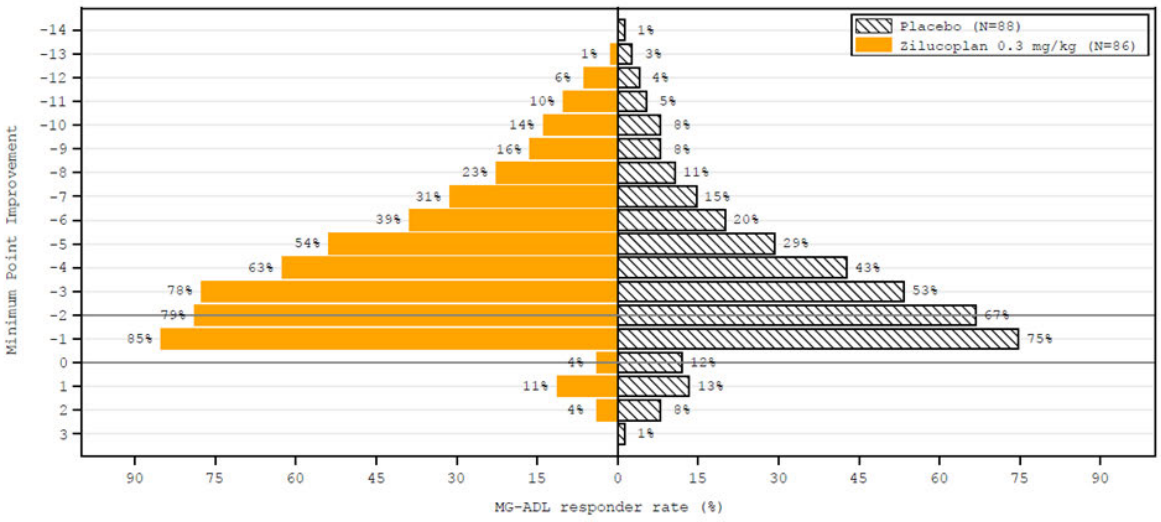
2.2.2.3.1.1 MG-ADL

Week 12 における MG-ADL 総スコアのレスポンダー解析結果を図 2-7 に示した。

レスキュー療法を受けずに Week 12 に MG-ADL 総スコアが改善した被験者の割合は、最小改善スコアが–1～–12 の範囲でプラセボ群と比較してジルコプラン群で高かった。

MG-ADL 総スコアが 2 点以上改善するまでの時間の中央値は、プラセボ群（14.0 日、95% CI：9～15）と比較してジルコプラン群（9.0 日、95% CI：8～15）で数値的に短かった（名目上の p 値=0.1354）。MG-ADL 総スコアが 3 点以上改善するまでの時間を評価した時、その中央値はプラセボ群（29.0 日、95% CI：15～57）と比較してジルコプラン群（15.0 日、95% CI：9～18）で短かった（名目上の p 値=0.0012）（MG0010 試験 CSR Table 14.2.6.13）。

図 2-7　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

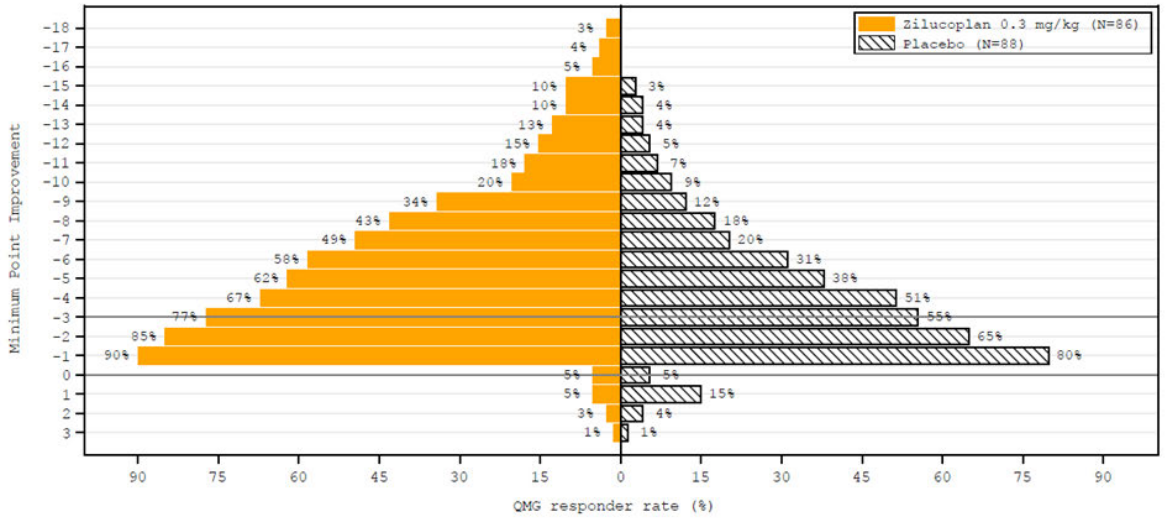
2.2.2.3.1.2　QMG

Week 12 における QMG 総スコアのレスポンダー解析結果を図 2-8 に示した。

レスキュー療法を受けずに Week 12 に QMG 総スコアが改善した被験者の割合は、−1〜−18 の最小改善スコアに関わらず、プラセボ群と比較してジルコプラン群で高かった。

QMG 総スコアが 3 点以上改善するまでの時間の中央値は、プラセボ群（16.0 日、95% CI：15〜55）と比較してジルコプラン群（9.0 日、95% CI：8〜15）で短かった（名目上の p 値=0.0031）。QMG 総スコアが 5 点以上改善でも同様の傾向が認められ、改善までの時間の中央値はプラセボ群（86.0 日、95% CI：57〜未算出）と比較してジルコプラン群（16.0 日、95% CI：15〜29）で短かった（名目上の p 値<0.001）（MG0010 試験 CSR Table 14.2.7.13）。

図 2-8 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

MGC 及び MG-QOL15r 総スコアのレスポンダー解析結果を、それぞれ MG0010 試験 CSR Section 8.3.5.4 及び 8.3.5.3 に示した。

2.2.2.3.2 構成スコア

構成スコア別に評価した時、Week 12 における MG-ADL、QMG、MGC、及び MG-QOL15r 構成スコア（眼、延髄、四肢及び脊椎）のベースラインからの変化量の中央値は、4 つの評価指標のうち 3 つ以上でプラセボ群と比較してジルコプラン投与群でより大きな改善を一貫して示した。いずれの評価指標でも、呼吸機能構成スコアの中央値のより大きな改善は認められなかった。

2.2.2.3.3 その他の疾患評価

ジルコプラン 0.3mg/kg を 12 週間投与した時、その他の疾患評価（MGFA-PIS 及び Neuro-QOL Fatigue Short Form）でも改善が認められた。この改善はプラセボ群より大きく、最も速い場合は Week 1 から速やかに示され、Week 12 まで持続した。

探索的解析の結果を MG0010 試験 CSR Section 8.3 に詳述した。

2.2.2.4 部分集団解析

主要及び重要な副次評価項目で実施した部分集団解析について、対象とした部分集団を 1.3.2.3.3.3 項に、結果を MG0010 試験 CSR Section 8.4 に示した。ジルコプランを投与した時、MG-ADL、QMG、及び MGC 総スコアの部分集団解析において、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がすべての部分集団で示された。

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、プラセボ群との乖離に基づく治療効果がジルコプラン群では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。Week 12 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化（低下）量の LSM はいずれの集団でもジルコプラン群で大きく、治療抵抗性集団のジルコプラン群で−4.72 及びプラセボ群で−1.62、治療抵抗性以外の集団のジルコプラン群で−3.30 及びプラセボ群で−2.18 であった（MG0010 試験 CSR Table 14.2.1.15）。

2.2.3 有効性の結論

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、プラセボ群と比較して臨床的に意義があるかつ統計学的に有意な改善が認められた。

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。

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。

主要及び副次評価項目を、主要解析と異なる解析対象集団、欠測値推定法、及び解析方法で副次解析として評価した結果、すべてが主要解析の結果とおおむね同様であった。

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、その他の疾患評価項目である MGFA-PIS 及び Neuro-QOL Fatigue Short Form で改善を示した。

MG-ADL、QMG、及び MGC 総スコアの部分集団解析においても、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。

2.3 その他の有効性評価試験における主要パートの結果：MG0009 試験［MG0009 CSR］

本項には、MG0009 試験の主要パート（12 週間のプラセボ対照期間）について示した。MG0009 試験の主要パートは、MG0009 試験が裏付ける主要な有効性評価試験の MG0010 試験における 12 週間のプラセボ対照期間である投与期間と緊密に合致する。MG0009 試験における有効性の持続を裏付ける主要及び継続パート、並びにジルコプラン投与開始後の最初の 24 週間における結果を、それぞれ 2.4.1 項及び 2.4.2 項に示した。

2.3.1 試験対象集団

2.3.1.1 被験者の内訳

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ほとんどの被験者（93.3%）が継続パートに移行した（MG0009 試験 CSR Table 14.1.1.2）。MG0009 試験の主要パートにおける試験の中止理由を MG0009 試験 CSR Section 7.1.1 に示した。

2.3.1.2 ベースライン特性

2.3.1.2.1 人口統計学的特性

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。

ITT 集団のベースラインの人口統計学的特性は、平均年齢（範囲：45.5～54.5 歳）、人種（白人の割合：73.3%～86.7%）、民族（ヒスパニック系又はラテン系以外の割合：86.7%）、平均体重（範囲：85.27～110.94kg）、及び BMI の平均値（範囲：30.856～36.000kg/m^2）で、投与群間でおおむね同程度であった。一方で、性別の割合は各投与群で異なり、ジルコプラン 0.1mg/kg 群では男性（46.7%）と女性（53.3%）の割合がおおむね同程度、ジルコプラン 0.3mg/kg 群では女性の割合（33.3%）と比較して男性の割合（66.7%）が高く、プラセボ群では女性の割合（73.3%）と比較して男性の割合（26.7%）が低かった（MG0009 試験 CSR Table 14.1.2.1）。

mITT 集団（有効性の主要解析における解析対象集団）のベースラインの人口統計学的特性は、ITT 集団と同様であった（MG0009 試験 CSR Table 14.1.2.2）。

2.3.1.2.2 ベースライン特性及び全身型重症筋無力症の疾患特性

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（MG0009 試験 CSR Table 14.1.2.2、Table 14.1.3.2）。

ベースラインの疾患特性（罹病期間、クリーゼの既往、胸腺摘出の有無、MGFA 分類による gMG 疾患重症度）は投与群間で同様であった（MG0009 試験 CSR Table 14.1.2.2、Table 14.1.3.2）。

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（MG0009 試験 CSR Table 14.1.2.2、Table 14.1.3.2）。

報告された gMG 治療薬の使用歴は、MG0009 試験の結果に影響を及ぼすものではないと考えられた（MG0009 試験 CSR Table 14.1.2.2、Table 14.1.3.2）。

2.3.1.2.3 既往歴及び合併症

MG0009 試験の mITT 集団における gMG 以外の既往歴について、睡眠時無呼吸症候群（PT）を除いて投与群間に特筆すべき違いはなかった。睡眠時無呼吸症候群（PT）は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 8 例（57.1%）、ジルコプラン 0.1mg/kg 群及びプラセボ群で各 2 例（13.3%）に認められた（MG0009 試験 CSR Table 14.1.3.1）。睡眠時無呼吸症候群（PT）の既往を有する被験者数が少ないことを考慮すると、投与群間の既往歴はおおむねバランスがとれていた。

2.3.1.2.4 前治療薬及び併用薬

gMG 治療に用いた前治療薬及び併用薬について、MG0009 試験 CSR Section 7.4.4 に詳述した。gMG 治療に用いた前治療薬及び併用薬は、投与群間でおおむねバランスがとれていた。

2.3.1.2.5 治験薬投与の遵守状況

すべての被験者が 56 日以上治験薬を投与された（MG0009 試験 CSR Table 14.3.1.3）。MG0009 試験の 12 週間（84 日間）の主要パート中に 84 日以上治験薬を投与された被験者数は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 8 例、ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ群で各 10 例であった。

2.3.2 有効性の結果

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、MGC、及び MG-QOL15r 総スコア）のベースラインからの変化量を表 2-3 に示した。

表 2-3　Week 12 における主要評価項目及び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; MMRM=mixed model repeated measures; 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. For LOCF MMRM, LS means, SEs, CIs, and p-values were from an MMRM on the change from Baseline in QMG/MG-ADL/MGC/MG-QOL15r score with fixed factors for treatment, visit, treatment*visit interaction, and Baseline QMG/MG-ADL/MGC/MG-QOL15r score as a covariate. An unstructured covariance matrix was used to account for within-participant variability.

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

2.3.2.1 有効性の主要評価項目

有効性の主要解析は、ベースラインで補正した ANCOVA によるジルコプラン 0.3mg/kg 群とプラセボ群の比較であり、事前に規定した有意差検定（片側、有意水準 0.10）を実施した。有効性の副次解析では、ジルコプラン 0.1mg/kg 群とプラセボ群を比較した（片側、有意水準 0.10）。

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表 2-3 に示した。変化量の LSM は、プラセボ群で−3.2 であったのに対し、ジルコプラン 0.3mg/kg 群及び 0.1mg/kg 群でそれぞれ −6.0 及び−5.5 であった。いずれの投与群でも変化の程度は 3 点超で、臨床的に意義があるものであった。ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、統計学的に有意なプラセボ群との LSM の差（−2.8、p=0.0538）が認められた。ジルコプラン 0.1mg/kg 群で認められた統計学的に有意なプラセボ群との LSM の差（−2.3、p=0.0941）は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群より小さかった。

ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、視覚的（MG0009 試験 CSR Figure 1.1.1）及び数値的（MG0009 試験 CSR Table 14.2.1.1）な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投与開始 1 週間後に認められたのに対し、ジルコプラン 0.1mg/kg 群では投与開始 4 週間後に認められた。プラセボ群との統計学的に有意な乖離が最初に認められた時点は、いずれのジルコプラン投与群でも Week 8 であった。上述したとおり、この効果は Week 12 まで持続した。また、プラセボ効果の大きな変動は認められなかった。

主要評価項目を異なる解析対象集団（PPS 及び安全性解析対象集団）、欠測値推定法（observed case 及び MMRM）、及び／又は追加の解析方法［追加の共変量を伴う最終観察期による欠測値補完（LOCF）］で評価した結果、有効性の主要解析の結果とおおむね同様であった。MMRM ANCOVA を用いた Week 12 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量は、第 III 相臨床試験の MG0010 試験及び MG0011 試験における重要な副次評価項目であることから、MMRM ANCOVA による解析を重要な感度解析とみなした。この MMRM ANCOVA による解析結果は、LOCF ANCOVA による主要解析の結果と同様であった（MG0009 試験 Table 14.2.1.6）。

2.3.2.2 有効性の副次評価項目

2.3.2.2.1 有効性の副次評価項目

連続変数で示される副次評価項目を LOCF ANCOVA で解析し、主要評価項目と同様にジルコプラン 0.1mg/kg 群及び 0.3mg/kg 群をプラセボ群と比較した（片側、有意水準 0.10）。第 III 相臨床試験の主要解析ではこれらの評価項目を MMRM ANCOVA で解析したことから、MMRM ANCOVA による解析を重要な感度解析とみなした。

2.3.2.2.1.1 MG-ADL

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を表 2-3 に示した。変化量の LSM は、プラセボ群で−1.1 であったのに対し、ジルコプラン 0.3mg/kg 群及び 0.1mg/kg 群でそれぞれ−3.4 及び−3.3 であった。いずれのジルコプラン投与群でも変化の程度は 2 点超で、臨床的に意義があるものであった。ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、統計学的に有意なプラセボ群との LSM の差（−2.3、p=0.0392）が認められた。ジルコプラン 0.1mg/kg 群で認められた統計学的に有意なプラセボ群との LSM の差（−2.2、p=0.0470）は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群よりわずかに小さかった。

主要パート中の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移（LOCF ANCOVA）は、QMG 総スコアよりばらつきが大きかった。ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、視覚的（MG0009 試験

CSR Figure 1.2.1）及び数値的（MG0009 試験 CSR Table 14.2.2.1）な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投与開始 2 週間後に認められたのに対し、ジルコプラン 0.1mg/kg 群では投与開始 4 週間後に認められた。

LOCF MMRM を用いた MG-ADL 総スコアの解析結果は、有効性の副次解析である LOCF ANCOVA による解析結果とおおむね同様であったが、ジルコプランの治療効果が小さかった（表 2-3）。また、MG-ADL 総スコアを異なる解析対象集団及び欠測値推定法で評価した結果も、有効性の副次解析である mITT 集団を対象とした LOCF ANCOVA による解析結果とおおむね同様であった。

2.3.2.2.1.2 MGC

Week 12 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量を表 2-3 に示した。変化量の LSM は、プラセボ群で−3.3 であったのに対し、ジルコプラン 0.3mg/kg 群及び 0.1mg/kg 群でそれぞれ−7.4 及び−5.3 であった。いずれの投与群でも変化の程度は 3 点超で、臨床的に意義があるものであった。ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、統計学的に有意なプラセボ群との LSM の差（−4.1、p=0.0391）が認められた。ジルコプラン 0.1mg/kg 群で認められたプラセボ群との LSM の差（−2.0、p=0.1866）はジルコプラン 0.3mg/kg 群より小さく、統計学的に有意ではなかった。

ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、Week 1 からプラセボ群との数値的な乖離が認められた。この差は Week 12 まで継続的に拡大し、統計学的に有意なプラセボ群との LSM の差は Week 4 で最初に認められ、Week 8 及び 12 でも維持された。ジルコプラン 0.1mg/kg 群では、Week 2 からプラセボ群との数値的な乖離が認められた。この差は Week 12 まで継続的に拡大したが、プラセボ群との LSM の差が統計学的に有意となった時点はなかった（MG0009 試験 CSR Table 14.2.4.1）。

mITT 集団を対象とした LOCF MMRM による MGC 総スコアの解析結果は、有効性の副次解析である LOCF ANCOVA による解析結果と同様であった（表 2-3）。また、MGC 総スコアを異なる解析対象集団及び欠測値推定法で評価した結果も、有効性の副次解析である mITT 集団を対象とした LOCF ANCOVA による解析結果と同様であった。

2.3.2.2.1.3 MG-QOL15r

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を表 2-3 に示した。変化量の LSM は、プラセボ群で−2.1 であったのに対し、ジルコプラン 0.3mg/kg 群及び 0.1mg/kg 群でそれぞれ−5.9 及び−7.4 であった。ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、統計学的に有意なプラセボ群との LSM の差（−3.7、p=0.0624）が認められた。ジルコプラン 0.1mg/kg 群では、統計学的に有意なプラセボ群との LSM の差（−5.3、p=0.0170）が認められた。

いずれのジルコプラン投与群でも、Week 1 からプラセボ群との数値的な乖離が認められ、Week 12 まで継続的に拡大した。各評価時点における MG-QOL15r 総スコアは、ジルコプラン 0.1mg/kg 群でより大きく低下した。ジルコプラン 0.3mg/kg 群で統計学的に有意なプラセボ群との LSM の差が認められた時点は、Week 12 のみであった。ジルコプラン 0.1mg/kg 群では、Week 2 を除くすべての評価時点で統計学的に有意なプラセボ群との LSM の差が認められた。いずれの評価時点でも、プラセボ群におけるベースラインからの変化量の LSM には多少のばらつきが認められた（MG0009 試験 CSR Table 14.2.3.1）。

mITT 集団を対象とした LOCF MMRM による MG-QOL15r 総スコアの解析結果は、有効性の副次解析である LOCF ANCOVA による解析結果と同様であった（表 2-3）。また、MG-QOL15r 総スコアを異なる解析対象集団及び欠測値推定法で評価した結果も、有効性の副次解析である mITT 集団を対象とした LOCF ANCOVA による解析結果と同様であった。

2.3.2.2.2 有効性のその他の副次評価項目

2.3.2.2.2.1 MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点（MSE）を達成した被験者の割合

Week 12 に MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点（MSE）を達成した被験者の割合（LOCF）は、プラセボ群（2 例、13.3%）と比較して、ジルコプラン 0.3mg/kg 群（5 例、35.7%）及びジルコプラン 0.1mg/kg 群（4 例、26.7%）で高かった（MG0009 試験 CSR Table 14.2.2.17）。MSE を達成した被験者数が少なかったことから、データの解釈は限定的かつ探索的である。

なお、MG0010 試験における MSE 評価項目とは異なり、MG0009 試験では、レスキュー療法の実施を問わずにすべての被験者が含まれたことに注意が必要である。

2.3.2.2.2.2 QMG 総スコアが 3 点以上低下した被験者の割合

Week 12 におけるレスポンダー（QMG 総スコアが 3 点以上低下した被験者）の割合は、プラセボ群（8 例、53.3%）に対し、ジルコプラン 0.3mg/kg 群（10 例、71.4%）及びジルコプラン 0.1mg/kg 群（10 例、66.7%）で高かった（MG0009 試験 CSR Table 14.2.1.11）。

QMG レスポンダーの割合を追加の解析対象集団（PPS 及び安全性解析対象集団）及び異なる欠測値推定法（observed case）で評価した結果、有効性の副次解析である mITT 集団を対象とした LOCF による解析結果と同様であった。

QMG レスポンダーの割合について、MG0010 試験と同様に QMG 総スコアが 5 点以上低下した場合についても評価した。Week 12 におけるレスポンダーの割合は、プラセボ群を含む投与群間で同程度であったが、この解析では被験者数が少なかったため、データの解釈は限定的である（MG0009 試験 CSR Section 9.2.5.1）。

2.3.2.2.2.3 レスキュー療法

MG0009 試験の主要パートでジルコプランを投与された被験者のうち、3 コース以上のレ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 1 例（6.7%）、及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で 0 例であり、この他にレスキュー療法を受けた被験者はいなかった。プラセボ群で 1 コースのレスキュー療法を受けた被験者は 2 例（13.3%）、及び 3 コース以上のレスキュー療法を受けた被験者は 1 例（6.7%）であった（MG0009 試験 CSR Table 14.3.6.1）。

2.3.2.3 有効性の探索的評価項目

探索的評価項目は MG-ADL、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアのレスポンダー解析、並びに QMG、MG-ADL、MGC、及び MG-QOL15r の構成スコアであった。全般的に、探索的評価項目ではプラセボ群と比較してジルコプラン投与群でより大きな効果が認められた。探索的評価項目について、MG0009 試験 CSR Section 9.3 に詳述した。

2.3.3 有効性の結論

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 0.1mg/kg 群及び 0.3mg/kg 群で頑健かつ統計学的に有意な改善を示した。主要評価項目である Week 12 の QMG 総スコアでベースラインから 3 点以上スコアが改善した被験者の割合は、プラセボ群の 53.3%と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群で 71.4%であり、臨床的に意義があるものであった。また、MG0009 試験では、ジルコプラン 0.1mg/kg 投与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。

更に、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 0.1mg/kg 群及び 0.3mg/kg 群、MGC 総スコアではジルコプラン 0.3mg/kg 群で、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、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 0.1mg/kg 群及び 0.3mg/kg 群の両ジルコプラン投与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 投与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、有効性の主要及び副次解析の主な結果とおおむね同様であった。

2.4 その他の有効性評価試験におけるジルコプランの長期継続投与の結果：MG0009 試験 ［MG0009 CSR］

2.4.1 主要及び継続パート

2.4.1.1 試験対象集団

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。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（MG0009 試験 CSR Table 14.1.1.6）。試験の中止理由を MG0009 試験 CSR Section 7.1.2 に示した。

2.4.1.1.1 切替えデータ

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てジルコプラン 0.1mg/kg を投与されていたすべての被験者を、様々なタイミングでジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切り替えた。切替えデータは、MG0009 試験の継続パートに参加し、ジルコプラン 0.1mg/kg 投与からジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切り替えたすべての被験者における主要及び継続パートのデータである。継続パートのジルコプラン 0.1mg/kg 投与には 22 例が参加し、このうち 21 例がジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切り替えた。切替え被験者のほぼ全例（20 例、95.2%）が、MG0009 試験の主要及び継続パートを完了した（MG0009 試験 CSR Table 14.1.1.7）。中止理由を MG0009 試験 CSR Section 7.1.2.1 に示した。

2.4.1.2 有効性の結果

主要及び継続パートの選択した評価時点における QMG 及び MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（observed case）（ジルコプラン安全性解析対象集団）を表 2-4 に示した。

表 2-4 主要及び継続パートにおける QMG 及び MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量：observed case−MG0009 試験・主要及び継続パート（ジルコプラン安全性解析対象集団）

Timepoint / Variable	QMG				MG-ADL			
	ZLP 0.1mg/kg/day N=22		ZLP 0.3mg/kg/day N=21		ZLP 0.1mg/kg/day N=22		ZLP 0.3mg/kg/day N=21	
	Value	CFB	Value	CFB	Value	CFB	Value	CFB
Baseline								
n	22		21		22		21	
Mean (SD)	17.5 (4.4)	—	18.0 (5.9)	—	6.9 (2.8)	—	7.2 (3.5)	—
Week 12								
n	21	21	19	19	21	21	19	19
Mean (SD)	11.8 (5.5)	−5.8 (4.9)	12.0 (4.8)	−5.7 (5.3)	3.7 (2.9)	−3.2 (2.8)	3.2 (3.7)	−3.7 (3.7)
Week 24								
n	20	20	19	19	20	20	19	19
Mean (SD)	11.2 (5.5)	−6.8 (5.0)	10.0 (4.7)	−7.7 (5.3)	4.1 (3.4)	−2.9 (3.2)	3.5 (3.6)	−3.4 (3.5)
Week 84								
n	11	11	4	4	12	12	6	6
Mean (SD)	9.5 (5.4)	−7.3 (4.9)	5.8 (2.6)	−11.8 (3.9)	3.2 (3.8)	−3.2 (3.3)	3.0 (3.0)	−5.2 (4.5)

CFB=change from Baseline; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living;
QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan
Note: Observed case method censored observations post-rescue therapy medication and was not imputed.
Note: Baseline defined as the value obtained prior to receiving the first administration of ZLP.
Note: Data for study participants who received placebo in the Main Portion and ZLP in the Extension Portion were combined with data for study participants who received ZLP in both the Main and Extension Portions. Baseline for study participants in Extension Period was Week 12/Day E1.
Data sources: MG0009 CSR Table 14.2.1.1.1, MG0009 CSR Table 14.2.2.1.1

レスポンダー評価項目（MSE 及び QMG 総スコアが 3 点以上低下した被験者）の結果を MG0009 試験 CSR Section 9.2.2.2 及び Section 9.2.5.2 に、レスキュー療法の実施状況を MG0009 試験 CSR Section 9.2.6.2 に示した。

切替え被験者（2.4.1.1.1 項）の有効性の結果を MG0009 試験 CSR Section 9 に示した。

2.4.1.3 有効性の結論

MG0009 試験の主要及び副次評価項目では、試験期間（主要パートの Day 1～継続パートの Week 84）をとおしたジルコプランの効果の持続が認められ、ジルコプラン 0.1 及び 0.3mg/kg 群でおおむね同程度であった。

継続パートでジルコプラン 0.1mg/kg 投与からジルコプラン 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 投与におけるより大きな治療効果が裏付けられた。また、ジルコプラン 0.1mg/kg 投与からジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切り替えた被験者では、切替え後に受けたレスキュー療法のコース数が全般的に少なかった。

2.4.2 ジルコプラン投与開始後の 24 週間

2.4.2.1 試験対象集団

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（MG0009 試験 CSR Table 14.1.1.5）。中止理由を MG0009 試験 CSR Section 7.1.3 に示した。

2.4.2.2 有効性の結果

ジルコプラン投与開始後の 24 週間の選択した評価時点における QMG、MG-ADL、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量（LOCF：平均値及び SD、LOCF MMRM：LSM の変化量及び 80% CI）（ジルコプラン安全性解析対象集団）を表 2-5 に示した。

表 2-5　ジルコプラン投与開始後の 24 週間における QMG、MG-ADL、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量：LOCF 及び LOCF MMRM−MG0009 試験・ジルコプラン投与開始後の 24 週間（ジルコプラン安全性解析対象集団）

Timepoint	QMG				MG-ADL				MGC				MG-QOL15r			
	ZLP 0.1mg/kg/day N=22		ZLP 0.3mg/kg/day N=21		ZLP 0.1mg/kg/day N=22		ZLP 0.3mg/kg/day N=21		ZLP 0.1mg/kg/day N=22		ZLP 0.3mg/kg/day N=21		ZLP 0.1mg/kg/day N=22		ZLP 0.3mg/kg/day N=21	
Variable	**Value**	**CFB**	**Value**	**CFB**	**Value**	**CFB**	**Value**	**CFB**	**Value**	**CFB**	**Value**	**CFB**	**Value**	**CFB**	**Value**	**CFB**
Baseline																
n	22	—	21	—	22	—	21	—	22	—	21	—	22	—	21	—
Mean (SD)	17.45 (4.40)	—	18.00 (5.86)	—	6.91 (2.78)	—	7.19 (3.53)	—	14.3 (5.7)	—	14.1 (8.2)	—	17.1 (7.1)	—	15.7 (7.9)	—
Week 24																
n	22	22	20	20	22	22	20	20	22	22	20	20	22	22	20	20
Mean (SD)	11.41 (5.36)	−6.05 (5.31)	10.65 (5.42)	−7.50 (5.24)	4.23 (3.29)	−2.68 (3.15)	4.00 (4.21)	−4.15 (3.65)	8.0 (5.8)	−6.3 (6.7)	6.6 (5.9)	−7.6 (7.8)	8.6 (7.9)	−8.5 (7.4)	9.2 (7.7)	−6.1 (7.5)
LS Mean (SE)[a]	—	−5.8 (1.0)	—	−6.9 (1.0)	—	−2.6 (0.7)	—	−3.0 (0.7)	—	−5.9 (1.1)	—	−7.3 (1.2)	—	−8.0 (1.4)	—	−6.0 (1.4)
80% CI[a]	—	−7.0, −4.5	—	−8.2, −5.6	—	−3.5, −1.7	—	−3.9, −2.1	—	−7.4, −4.5	—	−8.8, −5.7	—	−9.8, −6.2	—	−7.8, −4.1

BL=Baseline; CFB=change from Baseline; CI=confidence interval; LOCF=last observation carried forward; LS=least squares; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGC=Myasthenia Composite; MG-QOL15r=Myasthenia Gravis-Quality of Life revised; MMRM=mixed model for repeated measures; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SD=standard deviation; SE=standard error; ZLP=zilucoplan

a. LS means, SEs, and CIs were from an MMRM on the score variable change from Baseline in QMG/MG-ADL/MGC/MG-QOL15r score with fixed factors for treatment, visit, treatment*visit interaction, and study portion and baseline QMG/MG-ADL/MGC/MG-QOL15r score as a covariate. An unstructured covariance matrix was used to account for within-participant variability. The analysis used the post-Baseline scheduled visits (Weeks 1, 2, 4, 8 and Weeks 12, 13, 14, 16, 20, 24).

Note: Study participants were able to complete 24 weeks of active treatment in a combination of the Main Portion and first 12 weeks of the Extension Portion or during 24 weeks of the Extension Portion. This summary includes study participants in the active treatment dose group during the Main Portion, as well as study participants in the placebo arm during the Main Portion who switched to the active treatment dose group during the Extension Portion.

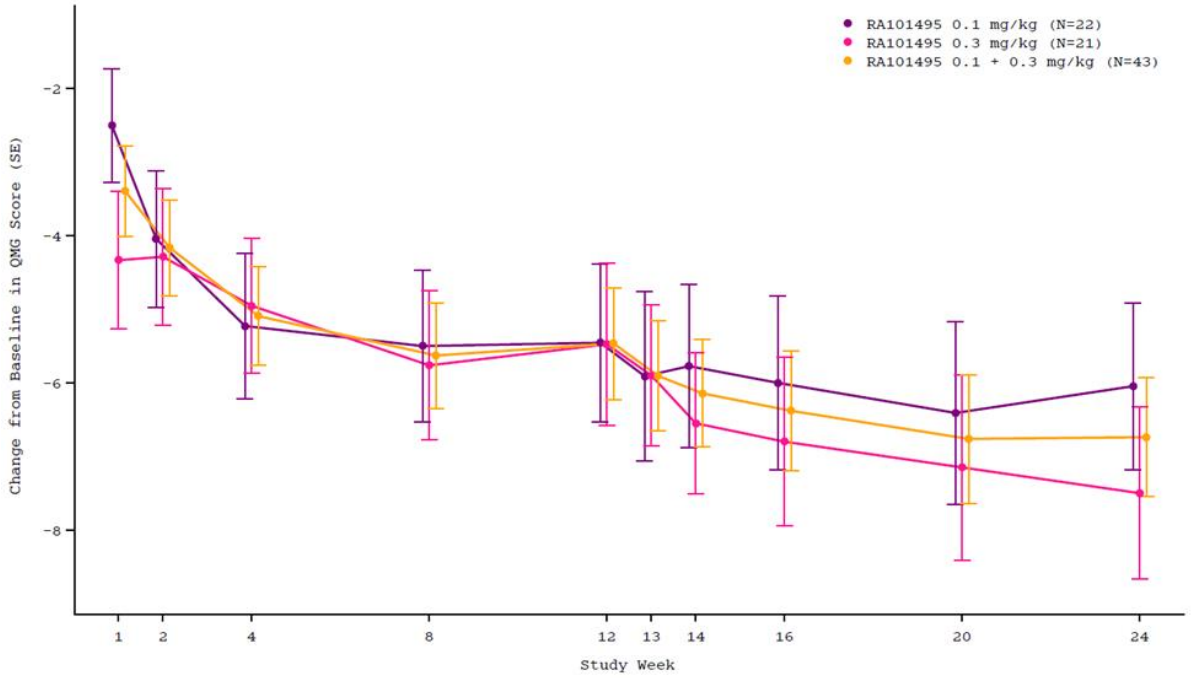
Data sources: MG0009 CSR Table 14.2.1.8, MG0009 CSR Table 14.2.1.9, MG0009 CSR Table 14.2.2.8, MG0009 CSR Table 14.2.2.9, MG0009 CSR Table 14.2.4.15, MG0009 CSR Table 14.2.4.7, MG0009 CSR Table 14.2.3.14, MG0009 CSR Table 14.2.3.7

2.4.2.2.1 QMG

ジルコプラン投与開始後の 24 週間における QMG スコアのベースラインからの変化量の推移（LOCF）（ジルコプラン安全性解析対象集団）を図 2-9 に示した。

ジルコプラン 0.1 及び 0.3mg/kg 群のいずれでも、QMG 総スコアのベースラインからの変化量（LOCF）で評価したジルコプランの効果がジルコプラン投与開始後の 24 週間をとおして持続した。ジルコプラン投与開始 24 週間後における QMG 総スコアのベースラインからの変化量（LOCF）の平均値は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群と比較してジルコプラン 0.1mg/kg 群で改善の程度が小さかった。

図 2-9 QMG スコアのベースラインからの変化量の推移：LOCF−MG0009 試験・ジルコプラン投与開始後の 24 週間（ジルコプラン安全性解析対象集団）



LOCF=last observation carried forward; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SE=standard error; RA101495=zilucoplan
Note: The analysis used the post-Baseline scheduled visits of Week 1, 2, 4, 8, 12, 13, 14, 16, 20, and 24.
Data source: MG0009 CSR Figure 1.1.3

2.4.2.2.2 MG-ADL

ジルコプラン投与開始後の 24 週間では、ジルコプラン 0.1 及び 0.3mg/kg 群のいずれでも MG-ADL 総スコアの改善がベースラインから Week 12 にかけて認められ、ジルコプラン 0.1mg/kg 群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群でより大きかった（MG0009 試験 CSR Figure 1.2.3）。

2.4.2.2.3 その他の疾患評価指標

MGC 総スコアのベースラインからの変化量（LOCF）は、いずれのジルコプラン投与群でもジルコプランの投与開始後 8 週間にわたって減少し、その後、ジルコプランの効果が持続した（MG0009 試験 CSR Table 14.2.4.15）。ジルコプラン投与開始 24 週間後における MGC 総スコアの

ベースラインからの変化量（LOCF）の平均値は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群と比較してジルコプラン 0.1mg/kg 群で改善の程度が小さかった（表 2-5）。

MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量は、いずれのジルコプラン投与群でもジルコプランの投与開始後 12 週間にわたって減少し、その後、ジルコプランの効果が持続した（MG0009 試験 CSR Table 14.2.3.14）。ジルコプラン投与開始後の 24 週間における MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量（LOCF）の平均値は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群と比較してジルコプラン 0.1mg/kg 群で大きく改善した（表 2-5）。

レスポンダーの割合は、いずれのジルコプラン投与群でも上昇した（MSE：MG0009 試験 CSR Table 14.2.2.18、QMG 総スコアが 3 点以上低下：MG0009 試験 CSR Table 14.2.1.15）。ジルコプラン投与開始 24 週間後におけるレスポンダーの割合は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群と比較してジルコプラン 0.1mg/kg 群で低かった。MSE を達成した被験者及び QMG 総スコアが 3 点以上低下した被験者が少ないため、データは限定的であり、解釈には注意が必要である。

2.4.2.3 有効性の結論

LOCF 及び LOCF MMRM によりジルコプラン投与開始後の 24 週間における有効性を解析した。その結果、いずれのジルコプラン投与群でも、ジルコプラン投与開始後の 24 週間をとおして有効性が持続したことが示された。

2.5 長期継続投与試験の第 1 回中間解析結果：MG0011 試験［MG0011 CSR］

MG0011 試験は継続中である。第 1 回中間報告書のデータベースは、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の臨床データカットオフ日に基づく。中間解析の時点では、一部のデータが不完全であり、データに関する問い合わせ対応を実施中の可能性がある。完全な結果を最終報告書に記載予定である。本項には MG0011 試験の主要解析結果を示し、日本人集団の結果を 3.4.3 項及び M 2.7.6 項に示した。

第 2 回中間解析（臨床データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の結果を 5.2.3 項に要約した。

2.5.1 試験デザイン

試験デザインを 1.2.2.1 項に示した。

2.5.1.1 投与量

MG0011 試験の投与量を 1.2.2.2 項に示した。

2.5.2 試験対象集団

2.5.2.1 被験者の内訳

第 1 回臨床データカットオフ時点では、先行試験（MG0009 試験及び MG0010 試験）から MG0011 試験に登録された被験者数は 199 例であった。これには、MG0010 試験を完了したが第 1 回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（継続中であった可能性がある）した被験者は 158 例（79.4%）であった。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%）が第 1 回臨床データカットオフ時点で試験を継続中であった（MG0011 試験 CSR Table 14.1.1.4）。中止理由を MG0011 試験 CSR Section 7.1 に示した。COVID-19 の影響を MG0011 試験 CSR Section 7.1.1 に示した。

2.5.2.2 ベースライン特性

2.5.2.2.1 人口統計学的特性

第 1 回臨床データカットオフ時点における MG0011 試験に登録された 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。主な人口統計学的特性パラメータは、投与群間でおおむねバランスがとれていた（MG0011 試験 CSR Table 14.1.3.1、Table 14.1.3.5）。

2.5.2.2.2 ベースラインの疾患特性及び全身型重症筋無力症の既往歴

ベースラインの疾患特性（発現時期及び罹病期間を含む）は投与群間でおおむね同様であった（MG0011 試験 CSR Table 14.1.3.1、Table 14.1.5.1、Table 14.1.9.1）。クリーゼの既往は全体で 61 例（30.7%）に認められ、プラセボ／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群を除き、クリーゼの既往を有する被験者の割合は投与群間で同程度であった。プラセボ／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群は最も被験者数が少なく、クリーゼの既往を有する被験者がいなかった。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。治療抵抗性集団の割合は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（42 例、51.9%）とプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（42 例、50.0%）で同程度であった。

gMG 特有のベースラインの疾患特性は、副次評価項目である MG-ADL 及び QMG 総スコアについてバランスがとれていた（MG0011 試験 CSR Table 14.1.3.1、Table 14.1.5.1、Table 14.1.9.1）。

gMG を有する被験者におけるベースラインの疾患特性及び gMG 治療薬の使用状況を MG0011 試験 CSR Section 7.4.2 に詳述した。

2.5.2.2.3 既往歴及び合併症

mITT 集団のすべての被験者が既往歴を有していた。比較的よくみられた既往歴を MG0011 試験 CSR Section 7.4.3 に示した。

既往歴に関して投与群間に顕著な違いはなく、全体的に投与群間でおおむねバランスがとれていた（MG0011 試験 CSR Table 14.1.4.1）。

2.5.2.2.4 前治療薬及び併用薬（全身型重症筋無力症に対する治療及び治療薬）

gMG に対する前治療薬及び併用薬について、MG0011 試験 CSR Section 7.4.4 に示した。gMG 治療薬のベースライン前、ベースライン時、併用、及び併用のみの使用状況は、投与群間でおおむね同様であった。

2.5.2.2.4.1 治療抵抗性の状態

ベースライン時の治療抵抗性集団は全体で 84 例（50.9%）であり、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 群のすべての被験者が 1 種類以上の gMG 治療薬を使用していた（MG0011 試験 CSR Table 14.1.9.1）。

gMG に対する前治療を受けた経験を有する被験者の割合は、いずれのカテゴリの治療でもジルコプラン 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 群で同程度であった（MG0011 試験 CSR Table 14.1.9.1）。

2.5.2.3 治験薬投与の遵守状況

安全性解析対象集団全体における治験薬投与を失念した回数の中央値は 3.0 回（ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 8.0 回、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 2.0 回、及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 3.5 回）であった。

2.5.3 有効性の結果

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。有効性の副次評価項目の結果を 2.5.3.1 項、探索的評価項目の結果を 2.5.3.2 項に示した。

2.5.3.1 有効性の副次評価項目

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 2-6 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 をとおしてジルコプラン 0.3mg/kg を投与された（24 週間の実薬投与）。

表 2-6　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; 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 CSR Table 14.2.1.10, MG0011 CSR Table 14.2.2.10, MG0011 CSR Table 14.2.3.9, MG0011 CSR Table 14.2.4.9

2.5.3.1.1 MG-ADL

2.5.3.1.1.1 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

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の Week 12 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 LSM（−4.05、95% CI：−5.11〜−2.98）は、MG0011 試験のベースラインから Week E12 にかけて更に低下した（−6.30、95% CI：−7.44〜−5.15）（表 2-6）。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の Week 12 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 LSM（−2.93、95% CI：−4.31〜−1.56）は、MG0011 試験のベースラインからジルコプラン投与に切り替えた後の Week E1 に速やかに低下し（−5.55、95% CI：−7.20〜−3.89）、Week E12 まで継続して低下した（−6.32、95% CI：−8.00〜−4.65）（表 2-6、MG0011 試験 CSR Table 14.2.1.10）。

Week E12 と Week 12 の LSM の差（95% CI）は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−2.25（−3.41〜−1.10、p=0.0002）、及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−3.39（−5.85〜−0.93、p=0.0075）であった。いずれの投与群でも、MG-ADL 総スコアは Week 12 より後に更に低下し、ジルコプラン投与の持続的なベネフィットが示された（表 2-6）。

mITT 集団における MG-ADL 構成スコアの MG0011 試験のベースラインからの変化量の要約を MG0011 試験 CSR Table 14.2.1.10 に示した。

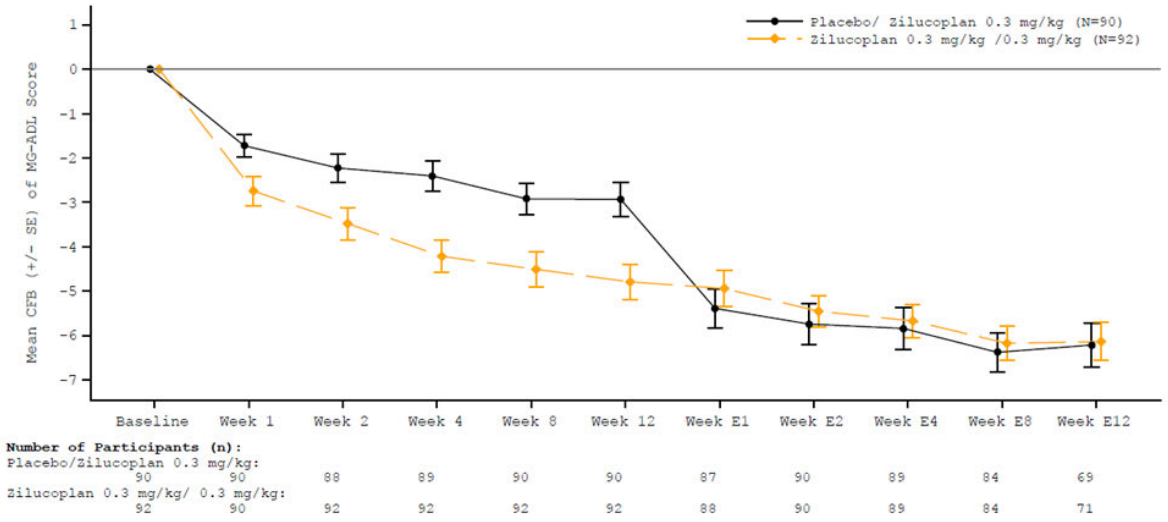
2.5.3.1.1.2 先行試験のベースライン及び MG0011 試験のベースラインから Week E12 までにおける MG-ADL 総スコアの変化量の推移

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推移を図 2-10 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 総スコアの平均値は Week E1 から E12 にかけて更に低下した。プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、先行試験の 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平均値が MG0011 試験のベースラインからジルコプラン初回投与後の Week E1 にかけて速やかに低下し、Week E12 まで継続して低下した。

図 2-10　MG-ADL 総スコアの変化量の推移–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 CSR Figure 1.1.4

2.5.3.1.2　QMG

2.5.3.1.2.1　ベースラインから Week E12 までにおける QMG 総スコアの変化量

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の Week 12 における QMG 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量の LSM（−7.04、95% CI：8.51～−5.58）は、MG0011 試験のベースラインから Week E12 にかけて更に低下した（−8.87、95% CI：−10.31～−7.42）（表 2-6）。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群における Week 12 の QMG 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量の LSM（−3.20、95% CI：−4.82～−1.58）は、MG0011 試験のベースラインからジルコプラン投与に切り替えた後の Week E1 に速やかに低下し（−7.67、95% CI：−10.00～−5.34）、Week E12 まで継続して低下した（−8.52、95% CI：−10.89～−6.16）（表 2-6、MG0011 試験 CSR Table 14.2.2.10）。

Week E12 と Week 12 の LSM の差（95% CI）は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−1.82（−3.60～−0.04、p=0.0450）、及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−5.33（−8.54～−2.12、p=0.0014）であった。いずれの投与群でも、QMG 総スコアは Week 12 より後に更に低下し、ジルコプラン投与の持続的なベネフィットが示された（表 2-6）。

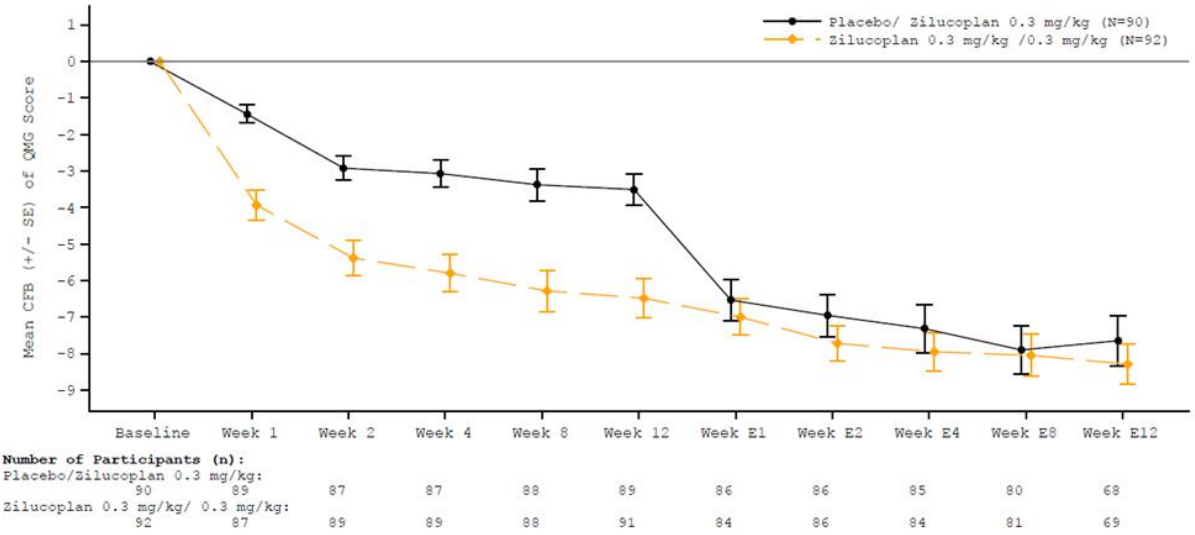
2.5.3.1.2.2　先行試験のベースライン及び MG0011 試験のベースラインから Week E12 までにおける QMG 総スコアの変化量の推移

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 総スコアの変化量の推移を図 2-11 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 QMG 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 QMG 総スコアの平均値は Week E1 から E12 にかけて更に低下した。プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、先行試験の Week 12 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の平均値が MG0011 試験のベースラインからジルコプラン初回投与後の Week E1 にかけて速やかに低下し、Week E12 まで継続して低下した。

図 2-11　QMG 総スコアの変化量の推移–MG0011 試験（mITT 集団）



CFB=change from Baseline; E=Extension; mITT=modified intention to treat; SE=standard error; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis
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 CSR Figure 1.2.4

2.5.3.1.3　MGC

2.5.3.1.3.1　ベースラインから Week E12 までにおける MGC 総スコアの変化量

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の Week 12 における MGC 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量の LSM（−9.34、95% CI：−11.36～−7.32）は、MG0011 試験のベースラインから Week E12 にかけて更に低下した（−11.92、95% CI：−13.94～−9.89）（表 2-6）。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の Week 12 における MGC 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量の LSM（−7.56、95% CI：−10.31～−4.81）は、MG0011 試験のベースラインからジルコプラン投与に切り替えた後の Week E1 に速やかに低下し（−11.29、95% CI：−14.64～−7.93）、Week E12 まで継続して低下した（−12.57、95% CI：−15.94～−9.20）（表 2-6、MG0011 試験 CSR Table 14.2.3.9）。

Week E12 と Week 12 の LSM の差（95% CI）は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−2.58（−5.21～0.06、p=0.0550）、及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−5.01（−10.07～0.05、p=0.0525）であった。いずれの投与群でも、MGC 総スコアは Week 12 より後に更に低下し、ジルコプラン投与の持続的なベネフィットが示された（表 2-6）。

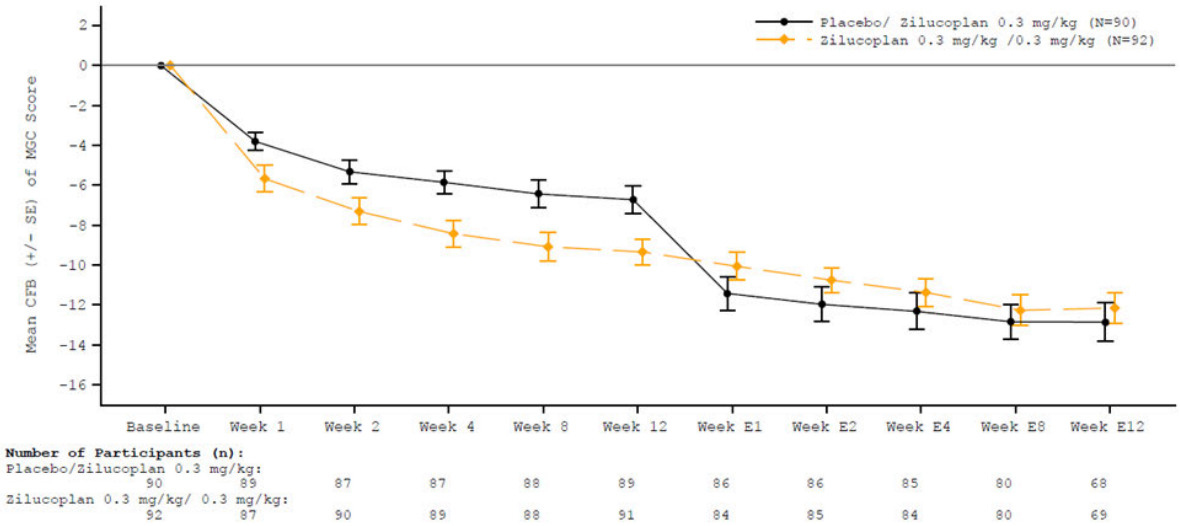
2.5.3.1.3.2　先行試験のベースライン及び MG0011 試験のベースラインから Week E12 までにおける MGC 総スコアの変化量の推移

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 MGC 総スコアの変化量の推移を図 2-12 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 MGC 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 MGC 総スコアの平均値は Week E1 から E12 にかけて更に低下した。プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、先行試験の 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が MG0011 試験のベースラインからジルコプラン初回投与後の Week E1 にかけて速やかに低下し、Week E12 まで継続して低下した。

図 2-12　MGC 総スコアの変化量の推移−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 CSR Figure 1.3.2

2.5.3.1.4 MG-QOL15r

2.5.3.1.4.1 ベースラインから Week E12 までにおける MG-QOL15r 総スコアの変化量

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の Week 12 における MG-QOL15r 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量の LSM（−5.72、95% CI：−7.89〜−3.54）は、MG0011 試験のベースラインから Week E12 にかけて更に低下した（−9.06、95% CI：−11.28〜−6.84）（表 2-6）。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の Week 12 における MG-QOL15r 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量の LSM（−2.36、95% CI：−4.56〜−0.15）は、MG0011 試験のベースラインからジルコプラン投与に切り替えた後の Week E1 に速やかに低下し（−7.10、95% CI：−10.34〜−3.85）、Week E12 まで継続して低下した（−8.52、95% CI：−11.76〜−5.27）（表 2-6、MG0011 試験 CSR Table 14.2.4.9）。

Week E12 と Week 12 の LSM の差（95% CI）は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−3.35（−5.67〜−1.02、p=0.0053）、及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−6.16（−10.13〜−2.19、p=0.0027）であった。いずれの投与群でも、MG-QOL15r 総スコアは Week 12 より後に更に低下し、ジルコプラン投与の持続的なベネフィットが示された（表 2-6）。

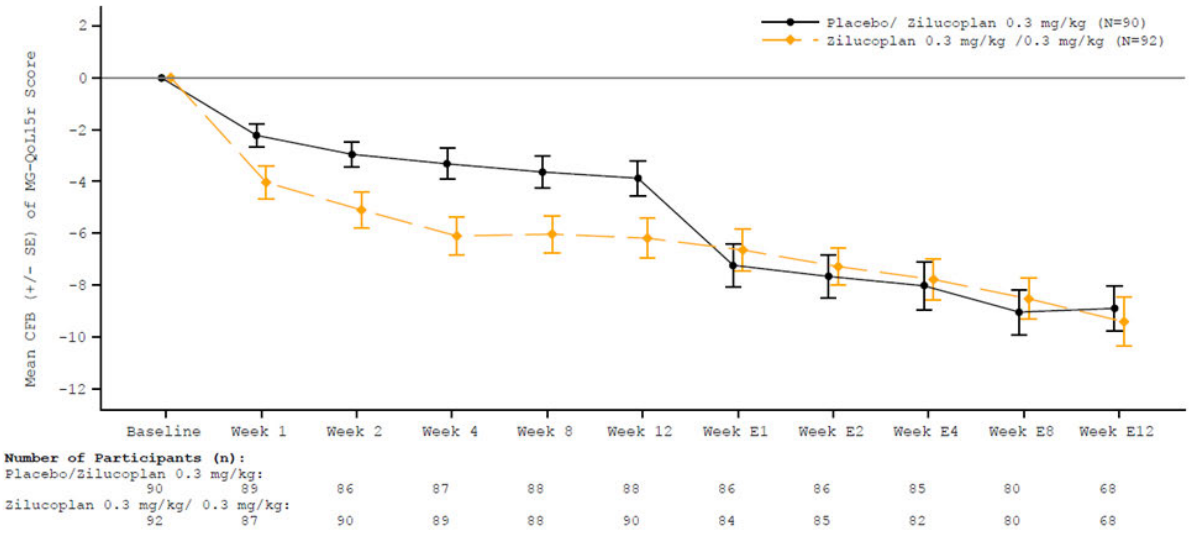
2.5.3.1.4.2 先行試験のベースライン及び MG0011 試験のベースラインから Week E12 までにおける MG-QOL15r 総スコアの変化量の推移

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-QOL15r 総スコアの変化量の推移を図 2-13 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-QOL15r 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-QOL15r 総スコアの平均値が Week E1 から E12 にかけて更に低下した。プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、先行試験の 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が MG0011 試験のベースラインからジルコプラン初回投与後の Week E1 にかけて速やかに低下し、Week E12 まで継続して低下した。

図 2-13 MG-QOL15r 総スコアの変化量の推移–MG0011 試験（mITT 集団）



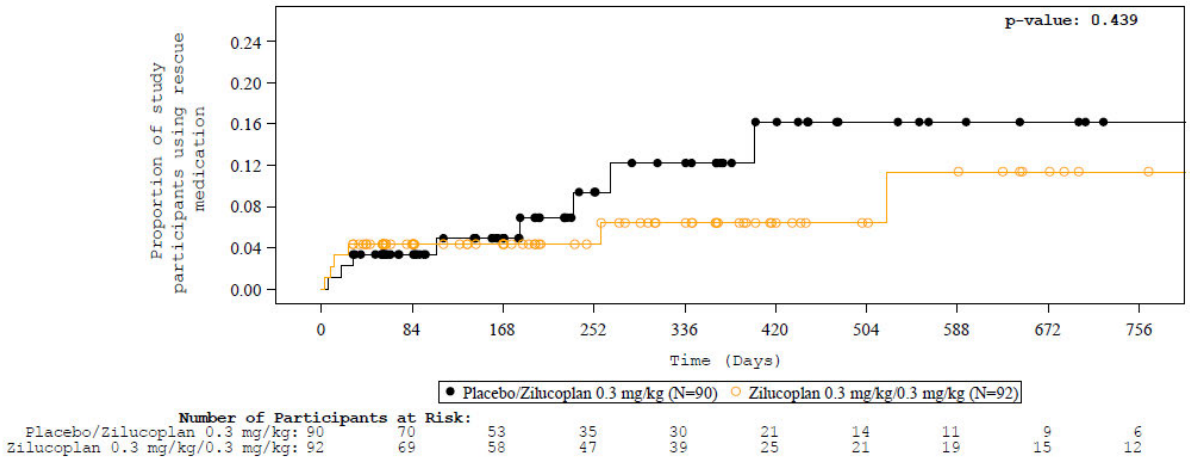
CFB=change from Baseline; E=Extension; MG-QOL15r=Myasthenia Gravis-Quality of Life revised; mITT=modified intention to treat; SE=standard error
Note: The MG-QOL15r total score ranges from 0 to 30, with higher scores showing more severe impact on the participant's quality of life. A decrease from Baseline 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 CSR Figure 1.4.2

2.5.3.1.5 レスキュー療法

mITT 集団における初回のレスキュー療法実施までの時間を図 2-14 に示した。

MG0011 試験のデータカットオフ日までにレスキュー療法を受けた被験者は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 6 例（6.5%）及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 8 例（8.9%）であった（MG0011 試験 CSR Table 14.2.5.4）。

図 2-14 初回のレスキュー療法実施までの時間–MG0011 試験（mITT 集団）



mITT=modified intention to treat
Note: Circles represent censored study participants.
Note: Time to receive rescue therapy (in days) was defined as: Date of first rescue therapy use in Open label Extension Period − date of first IMP in Open-label Extension Period + 1.
Data source: MG0011 CSR Figure 1.5.1

2.5.3.2 有効性の探索的評価項目

2.5.3.2.1 Neuro-QOL Fatigue Short Form

MG0011 試験のベースラインにおける Neuro-QOL Fatigue Short Form の平均値は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 23.3 及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 26.2 であった。Week E12 における Neuro-QOL Fatigue Short Form の平均値（MG0011 試験のベースラインからの変化量）は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 21.2（−2.07）及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 22.3（−3.98）であり、いずれの投与群でも改善した（MG0011 試験 CSR Table 14.2.9.5）。

2.5.3.2.2 レスポンダー解析

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の Week 12 における MG-ADL レスポンダーの割合（75.0%）は、MG0011 試験のベースラインから Week E12 にかけて更に改善した（80.3%）。プラセボ／ジルコプラン群の Week 12 における MG-ADL レスポンダーの割合（52.2%）は、MG0011 試験のベースラインからジルコプラン初回投与後の Week E1 に速やかに上昇し（75.9%）、Week E12 にかけて更に上昇した（78.3%）（MG0011 試験 CSR Table 14.2.6.1）。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の Week 12 における MSE レスポンダーの割合（19.6%）は、MG0011 試験のベースラインから Week E12 にかけて更に上昇した（26.8%）。プラセボ／ジルコプラン群の Week 12 における MSE レスポンダーの割合（7.3%）は、MG0011 試験のベースラインからジルコプラン初回投与後の Week E1 に速やかに上昇し（21.8%）、Week E12 にかけて更に上昇した（29.0%）（MG0011 試験 CSR Table 14.2.8.1）。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の Week 12 における QMG レスポンダーの割合（60.4%）は、MG0011 試験のベースラインから Week E12 にかけて更に上昇した（75.4%）。プラセボ／ジルコプラン群の Week 12 における QMG レスポンダーの割合（37.1%）は、MG0011 試験

のベースラインからジルコプラン初回投与後の Week E1 に速やかに上昇し（62.8%）、Week E12 にかけて更に上昇した（69.1%）（MG0011 試験 CSR Table 14.2.7.1）。

2.5.3.2.3 その他の探索的解析

MGFA-PIS の薬理学的寛解（Pharmacologic Remission）、WPAI:SHP、EQ-5D-5L、及び自己投与評価質問票の探索的解析について、MG0011 試験 CSR Section 9.2.1、9.2.2、9.2.3、9.2.6 に詳述した。

2.5.3.3 部分集団解析

Week E12 における MG-ADL、QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアの MG0011 試験のベースラインからの変化量を部分集団別に MG0011 試験 CSR Section 9.3 に示した。評価した部分集団は、MG0010 試験と同様であった（1.3.2.3.3.3 項）。

全般的に、ジルコプランの投与により、MG-ADL、QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアは MG0011 試験のベースラインから Week E12 にかけてすべての部分集団で低下し、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。

2.5.4 有効性の結論

MG0011 試験の主要目的は gMG を有する被験者における長期継続投与時のジルコプランの安全性及び忍容性を評価することであり、副次目的は gMG を有する被験者における長期継続投与時のジルコプランの有効性を評価することである。中間報告書では、Week E12 までの有効性データに焦点をあてた。

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、先行試験の Week 12 に 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 が改善した。ジルコプラン 0.3mg/kg の継続投与により MG0011 試験の Week E12 まで継続して更に改善し、MG-ADL 総スコアでは MG0011 試験のベースラインから臨床的に意義のある改善が認められた。

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（Week E1）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た。MG-ADL、QMG、及び MGC 総スコアの改善は臨床的に意義があるものであった。Week E12 におけるすべての副次評価項目及びその他の評価項目の結果は、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 群で同様であった。

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、レスキュー療法を受けた被験者の割合は低かった。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で先行試験の Week 12 に認められた MG-ADL、MSE、及び QMG レスポンダーの割合における改善は、Week E12 にかけて継続して更に改善した。プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群における MG-ADL、MSE、及び QMG レスポンダーの割合は、MG0011 試験のベースラインからジルコプラン初回投与後の Week E1 に速やかに上昇し、Week E12 にかけて更に上昇した。

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 群のいずれでも、Neuro-QOL Fatigue Short Form の改善が Week E1～E12 に認められた。

治療抵抗性集団及び治療抵抗性以外の集団を含むすべての部分集団では、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。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項には、第 1 回臨床データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に基づく併合解析の結果を要約した。第 2 回臨床データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に基づく併合解析の結果及び Pool E2 の更新した主な結果を 5.2.1 項に示した。

個々の試験結果の総括

本項には、表 1-5 に示した有効性の併合解析結果を示した。併合解析の概要に先立ち、主要な有効性評価試験である MG0010 試験及びその他の有効性評価試験である MG0009 試験（ジルコプラン 0.3mg/kg 群）の 12 週間のプラセボ対照期間における主要及び副次評価項目（表 1-2）の結果について、全般的な一貫性を総括することは有用である。いずれの試験でも、ジルコプラン 0.3mg/kg 群における 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は、プラセボ群に対して統計学的に有意であり、MG-ADL、QMG、及び MGC 総スコアのベースラインからの変化量は、臨床的に意義があるものであった。MG-ADL、QMG、及び MSE レスポンダー解析の定義及び解析方法は試験間で多少異なる（表 1-2）ものの、ジルコプラン 0.3mg/kg 群の Week 12 におけるレスポンダーの割合は、いずれの試験でもすべてのレスポンダー評価項目でプラセボ群より高かった。また、いずれの試験でも、ジルコプラン 0.3mg/kg 群におけるレスキュー療法の実施状況は、プラセボ群より少なかった。

3.1 Pool E1

3.1.1 試験対象集団

Pool E1 における総被験者数及び Pool E1 に含まれた試験ごとの被験者数を表 3-1 に示した。

主要な有効性評価試験である MG0010 試験の被験者が Pool E1 全体の 90%近くを占めた。なお、Pool E1 では、MG0009 試験のみで適用されたジルコプラン 0.1mg/kg 群に割り付けられた被験者の有効性データを示していないが、メタアナリシスの Stage 1 における統計解析モデルはすべてのデータに適合した。

表 3-1 Pool E1 の被験者数

Study number	Placebo N=103 n (%)	ZLP 0.3mg/kg N=100 n (%)
Total	103	100
MG0009	15 (14.6)	14 (14.0)
MG0010	88 (85.4)	86 (86.0)

ZLP=zilucoplan
Data source: SCE Table 1.4.1

3.1.1.1 被験者の内訳

Pool E1 の被験者の内訳及び中止理由を表 3-2 に示した。

Pool E1 の無作為化されたすべての被験者がプラセボ又はジルコプラン 0.3mg/kg を投与され、ほとんどの被験者（95.6%）が 12 週間の無作為化プラセボ対照期間を完了した。また、ほとんどの被験者（94.6%）がジルコプランの継続投与に移行した。安全性併合解析の AE による中止について、M 2.7.4.2.1.10.1 項に示した。

表 3-2 被験者の内訳及び中止理由−Pool E1

Disposition	Placebo N=103 n (%)	ZLP 0.3mg/kg N=100 n (%)	All study participants N=203 n (%)
Started study	103 (100)	100 (100)	203 (100)
Dosed	103 (100)	100 (100)	203 (100)
Completed	99 (96.1)	95 (95.0)	194 (95.6)
Discontinued	4 (3.9)	5 (5.0)	9 (4.4)
Primary reason for discontinuation			
Adverse event	0	2 (2.0)	2 (1.0)
COVID-19 infection	0	0	0
Death	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
COVID-19 infection	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Protocol violation	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Withdrawal by study participant	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)
Study terminated by Sponsor	0	0	0
Other	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Enrolled into extension	98 (95.1)	94 (94.0)	192 (94.6)

COVID-19=coronavirus disease 2019; disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; ZLP=zilucoplan
Note: Started study is defined as randomization.
Note: Completed is defined as completing the study in MG0010 or completion of the Main Portion in MG0009.
Note: Depending on the studies within a pool, “Other” may include pregnancy and physician decision.
Note: Started extension is defined as enrollment into MG0011 for study participants in MG0010 or the Extension Portion for study participants in MG0009.
Source: SCE Table 1.1.1

3.1.1.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

Pool E1 では、各試験登録時の平均年齢（SD、範囲）は 52.8（15.1、19～76）歳、女性が 56.2%及び男性が 43.8%、大部分の被験者が白人（74.4%）でヒスパニック系又はラテン系以外（86.7%）であった。Pool E1 の被験者における地理的地域の内訳は、北米が 59.1%、欧州が 33.0%、及び東アジア（日本）が 7.9%であった。

ベースラインの MG-ADL 及び QMG 総スコアの平均値（SD、範囲）は、それぞれ 10.3（3.1、2～19）及び 19.0（4.1、12～36）であった。なお、MG-ADL 及び QMG 総スコアはそれぞれ 0～24 及

び 0～36 点の範囲であり、いずれのスコアも点数が高いほど重症であることを意味する［臨床的有効性の概要（SCE）Table 2.1.1］。

Pool E1 に含まれる各試験（MG0009 試験及び MG0010 試験）では、年齢、性別、体重、BMI、民族、及び人種が同様であった。ベースラインの QMG 総スコアの平均値（SD）は同程度［MG0010 試験：19.1（4.1）、MG0009 試験：18.8（4.3）］であったが、MG-ADL 総スコアの平均値（SD）は MG0010 試験［10.6（3.0）］と比較して MG0009 試験［7.8（3.2）］で低かった。MG0010 試験ではスクリーニング及びベースライン時の MG-ADL 総スコアが 6 以上であることが選択基準に含まれていたが、MG0009 試験ではこの基準がなかったことに留意すべきである（MG0010 試験 CSR Table 14.1.3.1、MG0009 試験 CSR Table 14.1.2.2）。

3.1.1.3 全身型重症筋無力症に関する疾患特性

Pool E1 における発症年齢の平均値（SD、範囲）は 43.7（18.0、9～73）歳、罹病期間の中央値（範囲）は 5.0（0～52）年であった。スクリーニング時の MGFA 分類は、ほとんどの被験者が Class II（30.0%）又は Class III（64.0%）であり、Class IV は 5.9%のみであった。治療抵抗性の状態は、第 III 相臨床試験でのみ調査した（定義については 2.2.1.2.4.1 項参照）。治療抵抗性集団の割合は 43.3%であった。クリーゼの既往を有する被験者の割合は 30.5%、直近のクリーゼ発現からの時間の中央値（範囲）は 28.5（1～470）ヵ月であった。胸腺腫と診断された被験者の割合は 23.2%で、46.3%の被験者が胸腺摘除術を受けていた。胸腺摘除術からの時間の中央値（範囲）は 97.7（13～537）ヵ月であった（SCE Table 2.2.1）。

Pool E1 に含まれる各試験（MG0009 試験及び MG0010 試験）では、発症年齢、罹病期間の平均値及び中央値（最長期間は MG0009 試験の 26.0 年と比較して MG0010 試験の 51.9 年で長い）、MGFA 分類が Class II 又は III であった被験者の割合（Class IV の被験者の割合は MG0010 試験の 4.6%と比較して MG0009 試験の 9.1%でやや高い）、並びに胸腺腫と診断された被験者及び胸腺摘除術を受けた被験者の割合が同程度であった。クリーゼの既往を有する被験者の割合は、MG0010 試験の 32.8%と比較して MG0009 試験で 20.5%と低かった（MG0010 試験 CSR Table 14.1.5.1、MG0009 試験 CSR Table 14.1.3.2）。

3.1.2 Pool E1 の有効性

メタアナリシスの方法、ICE の取扱い（レスキュー療法の実施、クリーゼ、又は死亡）、及び欠測値の取扱いを 1.3.2.3.3.1 項に示した。

3.1.2.1 主要評価項目：MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量

Pool E1 の Week 12 における MG-ADL 総スコアの観察値及びベースラインからの変化量（レスキュー療法実施後のデータを除く）を表 3-3 に示した。

レスキュー療法実施後のデータを除いた Pool E1 の 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平均値（SD）は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−4.6（3.8）及びプラセボ群で−3.1（3.6）であった。なお、最初の 12 週間にクリーゼの ICE は生じなかった。最初の 12 週間における ICE の概要を SCE Table 4.1.1 に示した。レスキュー療法の実施について 3.1.2.2.7 項に詳述した。

レスキュー療法実施後のデータを含む有効性データでは、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の平均値（SD）は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−4.5（3.9）及びプラセボ群で−2.8（3.7）であった（SCE Table 4.1.3）。

表 3-3　Week 12 における MG-ADL 総スコア及びベースラインからの変化量−Pool E1（レスキュー療法実施後のデータを除く）

	Placebo N=103		ZLP 0.3mg/kg N=100	
Statistic	**Observed**	**CFB**	**Observed**	**CFB**
Baseline				
n	102	—	99	—
Mean (SD)	10.6 (3.5)	—	9.9 (2.7)	—
Median	10.0	—	10.0	—
Min, Max	3, 19	—	2, 16	—
Week 12				
n	87	87	93	93
Mean (SD)	7.4 (4.3)	−3.1 (3.6)	5.2 (3.9)	−4.6 (3.8)
Median	7.0	−3.0	4.0	−5.0
Min, Max	0, 20	−14, 4	0, 14	−13, 2

CFB=change from Baseline; Max=maximum; MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; Min=minimum; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan
Note: The MG-ADL Total Score ranges from 0 to 24 with a higher score indicating more severe symptoms of MG.
Note: Excluded efficacy data collected after the time point of rescue use or myasthenic crisis with no imputation of missing data.
Data source: SCE Table 4.1.2

Week 1 から 12 の各評価時点における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（レスキュー療法実施後のデータを除く）を表 3-4 に示した。

ジルコプラン 0.3mg/kg 群とプラセボ群の値の乖離は Week 1 から認められ、Week 8 までに最も大きく乖離し、Week 12 まで維持された。

表 3-4　各評価時点における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値−Pool E1（レスキュー療法実施後のデータを除く）

	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
Placebo (N=103)	−1.7	−2.2	−2.2	−3.0	−3.1
ZLP 0.3mg/kg (N=100)	−2.6	−3.4	−4.1	−4.5	−4.6

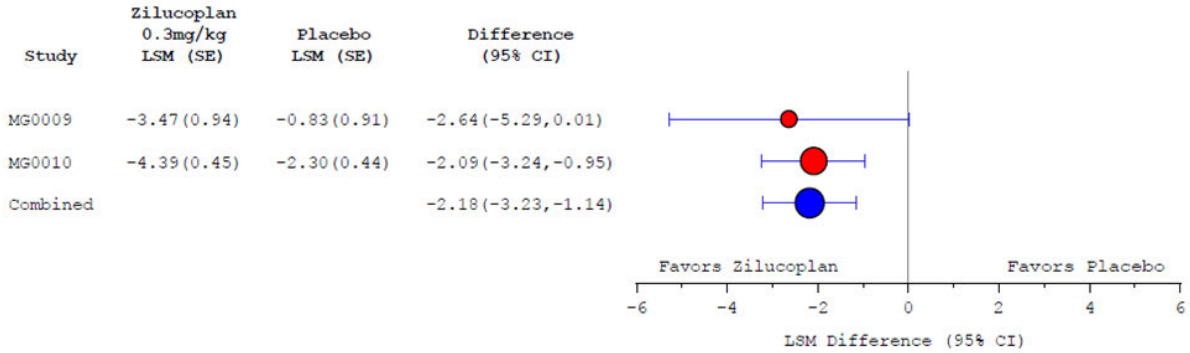
MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; ZLP=zilucoplan
Note: Excludes efficacy data collected after the time point of rescue use or myasthenic crisis with no imputation of missing data.
Data Source: SCE Table 4.1.2

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（主要解析）を図 3-1 に示した。

各試験（MG0009 試験及び MG0010 試験）では、MG-ADL 総スコアを異なる方法で解析した。MG0009 試験では ANCOVA モデル、MG0010 試験では MMRM ANCOVA モデルを採用した。Pool E1 における解析のステージ 1 では、MG0010 試験と同様の方法で各試験の評価項目を別々に解析した。また、MG0010 試験で用いた欠測値補完方法を、MG0009 試験にレトロスペクティブに適用した。図 3-1 は両試験に同じ解析方法を適用した時の結果を示した。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では、ジルコプラン 0.3mg/kg 群とプラセボ群の LSM の差の推定値はジルコプラン 0.3mg/kg 群を支持し、MG0009 試験（−2.64、95% CI：−5.29～0.01）と

MG0010 試験（−2.09、95% CI：−3.24～−0.95）で同程度であった。比較的小規模な臨床試験である MG0009 試験における LSM の差の 95% CI に 0 が含まれている点については留意すべきである。解析のステージ 2 で固定効果メタアナリシスにより臨床試験を併合して調整した時、併合した LSM の差（−2.18、95% CI：−3.23～−1.14）はジルコプラン 0.3mg/kg 群を支持し、臨床的に意義があるものであった。なお、併合した LSM の差の 95% CI には 0 が含まれていなかった。

図 3-1　主要解析：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−Pool E1



ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; ICE=intercurrent event; LSM=least squares mean; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; 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 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, and Baseline MG-ADL 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

Pool E1 の Week 1 から 12 の各評価時点における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の併合した LSM の差を表 3-5 に示した。

すべての評価時点で、併合した LSM の差はプラセボ群に対してジルコプラン 0.3mg/kg 群を支持し、95% CI は 0 を含まず、正の値（ジルコプラン 0.3mg/kg 群と比較してプラセボ群を支持）をとらなかった。

表 3-5 主要解析：各評価時点における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の併合した LSM の差−Pool E1

	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
Combined LSM Difference[a]	−1.05	−1.50	−2.21	−1.97	−2.18
95% CI	−1.79, −0.30	−2.36, −0.64	−3.14, −1.27	−2.96, −0.98	−3.23, −1.14

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; ICE=intercurrent event; LSM=least squares mean; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MMRM=mixed model repeated measures; MAR=missing at random; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SE=standard error; ZLP=zilucoplan

a. A negative change favors ZLP over placebo.

Note: In Stage 1 of the meta-analysis, MG-ADL 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, and Baseline MG-ADL 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.

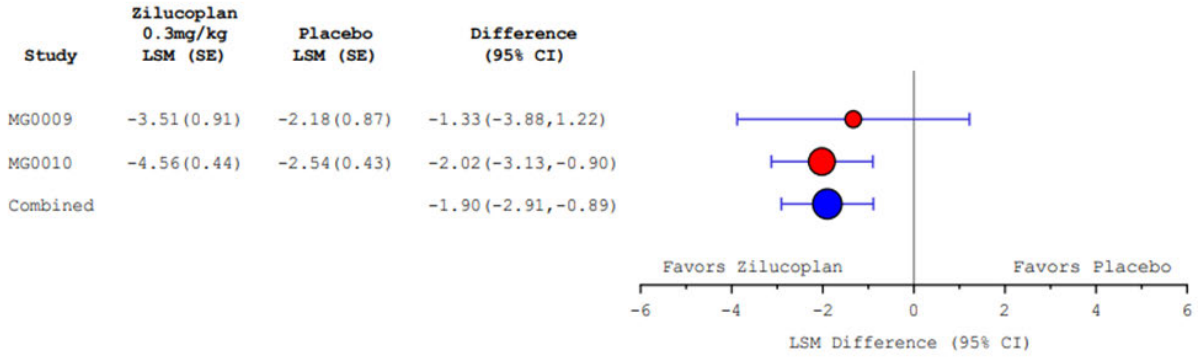
Note: In Stage 2, the estimated LSM and SE from MG0009 and MG0010 were combined in a fixed-effects meta-analysis using the inverse-variance method.

Data source: SCE Figure 4.1.1

MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量について、ICE の発現を問わずにレスキュー療法実施後のデータを含むすべてのデータを用いる treatment policy アプローチによる補足的解析を実施した。この解析による 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を図 3-2 に示した。

ICE の発現を問わずにレスキュー療法実施後のデータを含むすべてのデータを用いた時、併合した LSM の差は−1.90（95% CI：−2.91～−0.89）であった。この差は主要解析の結果と比較して 0.28 小さかったが、依然としてジルコプラン 0.3mg/kg 群を支持し、主要解析の結果と合致していた。Week 1、2、4、及び 8 の結果を SCE Figure 4.1.2 に示した。

図 3-2 補足的解析（treatment policy アプローチ）：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−Pool E1



ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; ICE=intercurrent event; LSM=least squares mean; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; LSM=least squares mean; 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, all data were used regardless of any ICEs. Any missing data 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, and Baseline MG-ADL 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 4.1.2

3.1.2.2 副次評価項目

3.1.2.2.1 MG-ADL レスポンダーの割合

Pool E1 の Week 12 におけるレスキュー療法を受けていない MG-ADL レスポンダー（MG-ADL 総スコアが 3 点以上改善）の割合を表 3-6 に示した。

Week 12 における Pool E1 の MG-ADL レスポンダーは、ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 68 例（70.1%）及びプラセボ群で 46 例（46.0%）であった。

表 3-6 Week 12 におけるレスキュー療法を受けていない MG-ADL レスポンダーの割合 −Pool E1

	Placebo N=103	ZLP 0.3mg/kg N=100
n	100	97
Responder, n (%)	46 (46.0)	68 (70.1)
Non-responder, n (%)	54 (54.0)	29 (29.9)

MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; ZLP=zilucoplan
Note: A responder is defined as a study participant with a ≥3-point reduction in MG-ADL Score from Baseline at Week 12 without the use of rescue therapy. Study participants who received rescue therapy were classified as a non-responder from the time point of first rescue use onwards.
Note: In addition, study participants who experienced an adverse event of death or myasthenic crisis were classified as a non-responder from the time point of those events onwards.
Note: Percentages are based on n, ie, the number of study participants who completed each individual time point.
Data Source: SCE Table 4.5.1

Week 1 から 12 の各評価時点における MG-ADL レスポンダー（MG-ADL 総スコアが 3 点以上改善し、当該評価時点までにレスキュー療法を受けていない被験者）の割合を表 3-7 に示した。

ジルコプラン 0.3mg/kg 群における MG-ADL レスポンダーの割合は Week 1 より後の各評価時点で上昇し、プラセボ群では、各評価時点で Week 1 より高かったが Week 2～12 の間に多少の変動が認められた。MG-ADL レスポンダーの割合は、いずれの評価時点でも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。

表 3-7 各評価時点におけるレスキュー療法を受けていない MG-ADL レスポンダーの割合 −Pool E1

	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
Placebo (N=103)	30.4%	38.6%	37.4%	49.0%	46.0%
ZLP 0.3mg/kg (N=100)	41.8%	50.0%	64.6%	66.0%	70.1%

MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; ZLP=zilucoplan
Note: A responder is defined as a subject with a ≥ 3-point reduction in MG-ADL Score from Baseline at the given visit without the use of rescue therapy. Subjects who receive rescue therapy are classified as a non-responder from the time point of first rescue use onwards.
Data Source: SCE Table 4.5.1

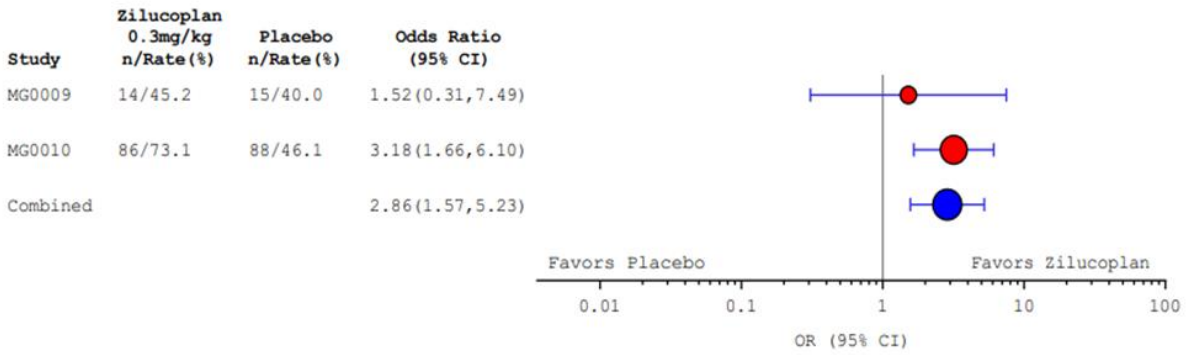
Week 12 におけるレスキュー療法を受けていない MG-ADL レスポンダー（MG-ADL 総スコアが 3 点以上改善）の割合を図 3-3 に示した。

図 3-3 から、Week 12 における MG-ADL レスポンダーの OR の点推定値は、いずれの試験でもジルコプラン 0.3mg/kg 群を支持することが示されたが、MG0010 試験で OR が高かった（MG0009 試験の OR：1.52、95% CI；0.31～7.49、MG0010 試験の OR：3.18、95% CI；1.66～6.10）。比較的小

規模な臨床試験である MG0009 試験における OR の 95% CI が 1 を含む（差がないとする境界をまたいでいる）点については留意すべきである。MG0009 試験と MG0010 試験を併合した時の OR はジルコプラン 0.3mg/kg 群を支持するものであり、その 95% CI は 1 を含まなかった（2.86、95% CI：1.57～5.23）。

何らかの理由で欠測値を有する被験者をノンレスポンダーと分類した感度解析［non-responder imputation（NRI）アプローチ］でも同様の結果を得た（SCE Figure 4.5.2）。

図 3-3　Week 12 におけるレスキュー療法を受けていない MG-ADL レスポンダーの割合 −Pool E1



CI=confidence interval; ICE=intercurrent event, MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living, MI=multiple imputation; OR=odds ratio; 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: MG-ADL response is defined as at least a 3-point improvement (decrease) from Baseline.
Note: In Stage 1 of the meta-analysis, MI was used to impute missing data under the missing at random assumption. The imputed datasets from the continuous endpoint were used to derive the dichotomized endpoint. Study participants who received rescue therapy (ICE1) or experienced adverse event of death or myasthenic crisis (ICE2) were classified as non-responders from the timepoint of the ICE onwards. The logistic regression model included treatment and region (MG0010 only) as categorical factors and the Baseline MG-ADL total score and Baseline QMG total score as continuous covariates.
Note: In Stage 2, the estimated log OR and SE from MG0009 and MG0010 were combined in a fixed-effects meta-analysis using the inverse-variance method and results transformed back to the OR scale.
Data source: SCE Figure 4.5.1

3.1.2.2.2　MSE レスポンダーの割合

Pool E1 の Week 12 におけるレスキュー療法を受けていない MSE レスポンダー（MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点）の割合を表 3-8 に示した。

Week 12 における Pool E1 の MSE レスポンダーは、ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 17 例（17.5%）及びプラセボ群で 7 例（7.0%）であった。

表 3-8 Week 12 におけるレスキュー療法を受けていない MSE レスポンダーの割合−Pool E1

	Placebo N=103	ZLP 0.3mg/kg N=100
n	100	97
Responder, n (%)	7 (7.0)	17 (17.5)
Non-responder, n (%)	93 (93.0)	80 (82.5)

MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; MSE=minimal symptom expression; ZLP=zilucoplan
Note: A responder is defined as a study participant who achieved an MG-ADL total score of 0 or 1 at Week 12 without the use of rescue therapy. Study participants who received rescue therapy were classified as a non-responder from the time point of first rescue use onwards.
Note: In addition, study participants who experienced an adverse event of death or myasthenic crisis were classified as a non-responder from the time point of those events onwards.
Note: Percentages are based on n, ie, the number of study participants who have completed each individual time point.
Data source: SCE Table 4.7.1

Week 1 から 12 の各評価時点におけるレスキュー療法を受けていない MSE レスポンダー（MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点）の割合を表 3-9 に示した。

MSE レスポンダーの割合は、Pool E1 のいずれの投与群でも Week 1 より後の各評価時点で上昇し、いずれの評価時点でも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。

表 3-9 各評価時点におけるレスキュー療法を受けていない MSE レスポンダーの割合 −Pool E1

	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
Placebo (N=103)	0	2.0%	4.0%	6.0%	7.0%
ZLP 0.3mg/kg (N=100)	4.1%	7.0%	9.1%	18.6%	17.5%

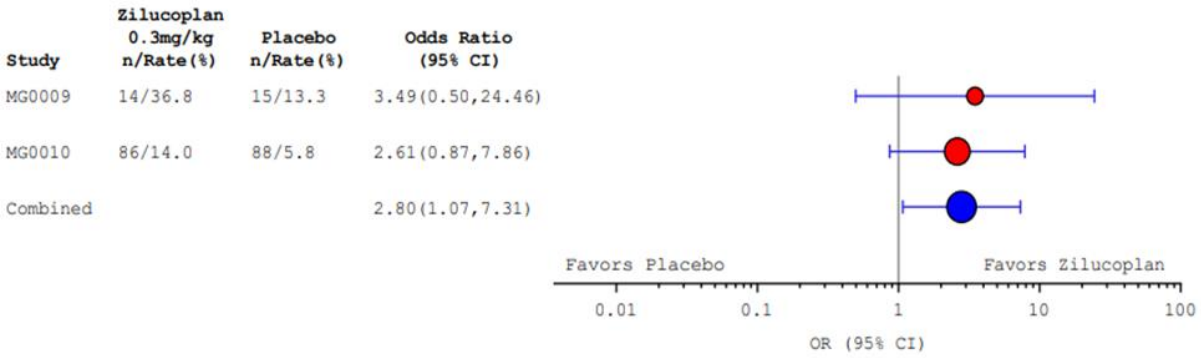
MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; MSE=minimal symptom expression; ZLP=zilucoplan
Note: A responder is defined as a subject who achieved an MG-ADL total score of 0 or 1 at the given visit without the use of rescue therapy. Subjects who receive rescue therapy are classified as a non-responder from the time point of first rescue use onwards.
Data source: SCE Table 4.7.1

Week 12 におけるレスキュー療法を受けていない MSE レスポンダー（MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点）の割合を図 3-4 に示した。

図 3-4 から、Week 12 における MSE レスポンダーの OR の点推定値はジルコプラン 0.3mg/kg 群を支持することが示され、MG0009 試験（3.49、95% CI：0.50～24.46）と MG0010 試験（2.61、95% CI：0.87～7.86）で同程度であった。両試験の OR の 95% CI が 1 を含む点については留意すべきである。MG0009 試験と MG0010 試験を併合した時の OR はジルコプラン 0.3mg/kg 群を支持するものであり、その 95% CI は 1 を含まなかった（2.80、95% CI：1.07～7.31）。

何らかの理由で欠測値を有する被験者をノンレスポンダーと分類した感度解析（NRI アプローチ）でも同様の結果を得た（SCE Figure 4.7.2）。

図 3-4 Week 12 におけるレスキュー療法を受けていない MSE レスポンダーの割合–Pool E1



CI=confidence interval; ICE=intercurrent event, MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living, MI=multiple imputation; MSE=minimum symptom expression; OR=odds ratio; 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: An MSE responder is defined as a study participant who achieved an MG-ADL total score of 0 or 1 at Week 12.
Note: In Stage 1 of the meta-analysis, MI was used to impute missing data under the missing at random assumption. The imputed datasets from the continuous endpoint were used to derive the dichotomized endpoint. Study participants who received rescue therapy (ICE1) or experienced adverse event of death or myasthenic crisis (ICE2) were classified as non-responders from the timepoint of the ICE onwards. The logistic regression model included treatment as a categorical factor and the Baseline MG-ADL total score as a continuous covariate.
Note: In Stage 2, the estimated log OR and SE from MG0009 and MG0010 were combined in a fixed-effects meta-analysis using the inverse-variance method and results transformed back to the OR scale.
Data source: SCE Figure 4.7.1

3.1.2.2.3 QMG 総スコアのベースラインからの変化量

Pool E1 の Week 12 における QMG 総スコア及びベースラインからの変化量（レスキュー療法実施後のデータを除く）を表 3-10 に示した。

Pool E1 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の平均値（SD）は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群で–6.5（5.0）及びプラセボ群で–3.9（4.0）であった。

レスキュー療法実施又はクリーゼ発現以降のデータを含む有効性データでは、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（SD）は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群で–6.3（5.0）及びプラセボ群で–3.5（4.1）であった（SCE Table 4.2.2）。

表 3-10 Week 12 における QMG 総スコア及びベースラインからの変化量−Pool E1（レスキュー療法実施後のデータを除く）

	Placebo N=103		ZLP 0.3mg/kg N=100	
Statistic	**Observed**	**CFB**	**Observed**	**CFB**
Baseline				
n	102	—	99	—
Mean (SD)	19.3 (4.4)	—	18.7 (3.8)	—
Median	18.0	—	18.0	—
Min, Max	13, 36	—	12, 33	—
Week 12				
n	86	86	92	92
Mean (SD)	15.1 (5.5)	−3.9 (4.0)	12.1 (5.1)	−6.5 (5.0)
Median	15.0	−4.0	12.0	−6.0
Min, Max	5, 35	−15, 3	0, 33	−21, 3

CFB=change from Baseline; Max=maximum; Min=minimum; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan
Note: The QMG Total Score ranges from 0 to 39, with higher scores representing more severe impairment.
Note: Excluded efficacy data collected after the time point of rescue use or myasthenic crisis with no imputation of missing data.
Data source: SCE Table 4.2.1

Week 1 から 12 の各評価時点における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（レスキュー療法実施後のデータを除く）を表 3-11 に示した。

QMG 総スコアのベースラインからの変化量は、いずれの投与群でも Week 1 から安定して増加し（総スコアの低下を意味する）、いずれの評価時点でもプラセボ群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群で大きかった。

表 3-11 各評価時点における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の平均値−Pool E1（レスキュー療法実施後のデータを除く）

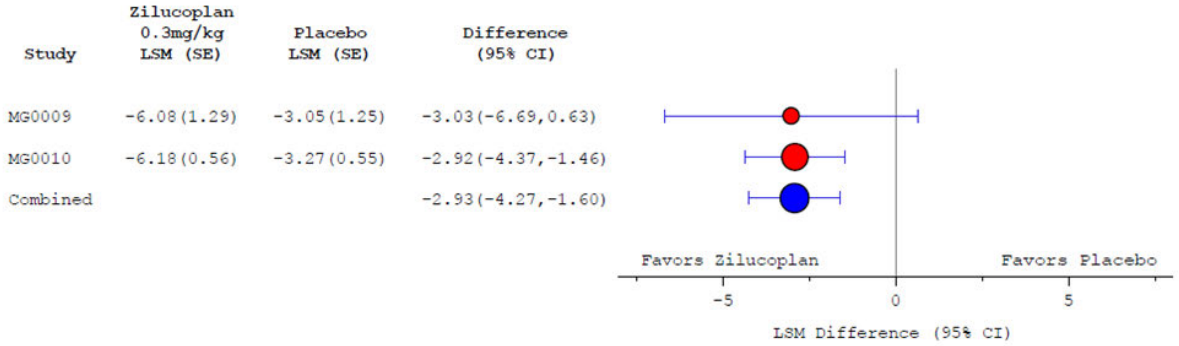
	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
Placebo	−1.5	−3.1	−3.1	−3.7	−3.9
ZLP 0.3mg/kg	−3.7	−5.2	−5.7	−6.2	−6.5

QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; ZLP=zilucoplan
Note: Excludes efficacy data collected after the time point of rescue use or myasthenic crisis with no imputation of missing data.
Data source: SCE Table 4.2.1

Week 12 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量（主要解析）を図 3-5 に示した。

図 3-5 より、Week 12 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量では、ジルコプラン 0.3mg/kg 群とプラセボ群の LSM の差の推定値はジルコプラン 0.3mg/kg 群を支持し、MG0009 試験（−3.03、95% CI：−6.69～0.63）と MG0010 試験（−2.92、95% CI：−4.37～−1.46）で同程度であった。比較的小規模な臨床試験である MG0009 試験における LSM の差の 95% CI が 0 を含む点については留意すべきである。MG0009 試験と MG0010 試験を併合した時の LSM の差はジルコプラン 0.3mg/kg 群を支持し（−2.93、95% CI：−4.27～−1.60）、臨床的に意義があるものであった。なお、併合した LSM の差の 95% CI は 0 を含まなかった。

図 3-5 Week 12 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量–Pool E1



ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; ICE=intercurrent event; LSM=least squares mean; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; 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, QMG 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, and Baseline QMG 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 4.2.1

Pool E1 の Week 1 から 12 の各評価時点における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の併合した LSM の差を表 3-12 に示した。

すべての評価時点で、併合した LSM の差はプラセボ群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群を支持し、いずれの 95% CI も 0 を含まず、正の値（ジルコプラン投与群と比較してプラセボ群を支持）をとらなかった。

表 3-12 各評価時点における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の併合した LSM の差–Pool E1

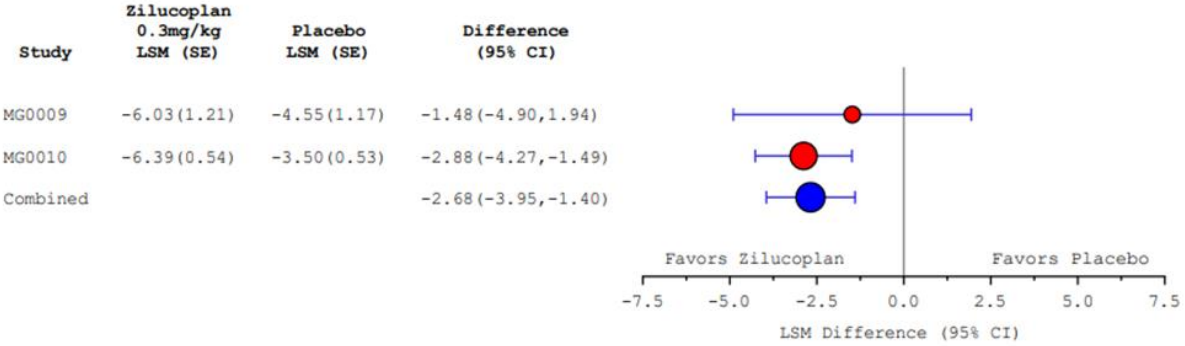
	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
Combined LSM Difference[a]	−2.16	−2.19	−2.69	−2.71	−2.93
95% CI	−3.01, −1.31	−3.24, −1.14	−3.91, −1.46	−4.05, −1.36	−4.27, −1.60

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; ICE=intercurrent event; LSM=least squares mean; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MMRM=mixed model repeated measures; MAR=missing at random; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SE=standard error; ZLP=zilucoplan
a. A negative change favors ZLP over placebo.
Note: In Stage 1 of the meta-analysis, QMG 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, and Baseline QMG 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 Table 4.2.1

QMG 総スコアのベースラインからの変化量について、ICE の発現を問わずにレスキュー療法実施後のデータを含むすべてのデータを用いる treatment policy アプローチによる補足的解析を実施した。この解析による 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図 3-6 に示した。

ICE の発現を問わずにレスキュー療法実施後のデータを含むすべてのデータを用いた時、併合した LSM の差は−2.68（95% CI：−3.95～−1.40）であった。この差は主要解析の結果と比較して 0.25 小さかったが、依然としてジルコプラン 0.3mg/kg 群を支持した。Week 1、2、4、及び 8 の結果を SCE Figure 4.2.2 に示した。

図 3-6　Week 12 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量：treatment policy アプローチ−Pool E1



ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; ICE=intercurrent event; LSM=least squares mean; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; 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, all data were used regardless of any ICEs. Any missing data 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, and Baseline QMG 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 are combined in a fixed-effects meta-analysis using the inverse-variance method.
Data source: SCE Figure 4.2.2

3.1.2.2.4　QMG レスポンダーの割合

Pool E1 の Week 12 におけるレスキュー療法を受けていない QMG レスポンダー（QMG 総スコアが 5 点以上改善）の割合を表 3-13 に示した。

Week 12 における QMG レスポンダーは、ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 56 例（58.3%）及びプラセボ群で 35 例（35.4%）であった。

表 3-13 Week 12 におけるレスキュー療法を受けていない QMG レスポンダーの割合−Pool E1

	Placebo N=103	ZLP 0.3mg/kg N=100
n	99	96
Responder, n (%)	35 (35.4)	56 (58.3)
Non-responder, n (%)	64 (64.6)	40 (41.7)

QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; ZLP=zilucoplan
Note: A responder is defined as a study participant with a ≥5-point reduction in QMG Score from Baseline at Week 12 without the use of rescue therapy. Study participants who received rescue therapy were classified as a non-responder from the time point of first rescue use onwards.
Note: In addition, study participants who experienced an adverse event of death or myasthenic crisis were classified as a non-responder from the time point of those events onwards.
Note: Percentages are based on n, ie, the number of study participants who have completed each individual time point.
Data source: SCE Table 4.6.1

Week 1 から 12 の各評価時点におけるレスキュー療法を受けていない QMG レスポンダー（QMG 総スコアが 5 点以上改善）の割合を表 3-14 に示した。

QMG レスポンダーの割合は、Pool E1 のいずれの投与群でも Week 1 より後の評価時点でおおむね上昇し、いずれの評価時点でも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。

表 3-14 各評価時点におけるレスキュー療法を受けていない QMG レスポンダーの割合 −Pool E1

	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
Placebo	10.9%	23.2%	27.1%	34.7%	35.4%
ZLP 0.3mg/kg	31.6%	48.5%	56.8%	54.8%	58.3%

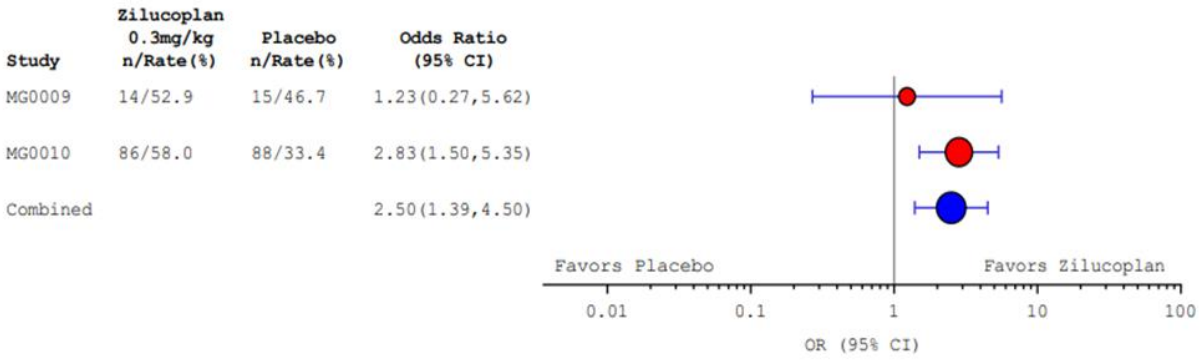
QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; ZLP=zilucoplan
Note: A responder is defined as a subject with a >= 5-point reduction in QMG Score from Baseline at the given visit without the use of rescue therapy. Subjects who receive rescue therapy are classified as a non-responder from the time point of first rescue use onwards.
Data source: SCE Table 4.6.1

Week 12 におけるレスキュー療法を受けていない QMG レスポンダー（QMG 総スコアが 5 点以上改善）の割合を図 3-7 に示した。

図 3-7 から、Week 12 における QMG レスポンダーの OR の点推定値はジルコプラン 0.3mg/kg 群を支持することが示され、MG0009 試験（1.23、95% CI：0.27～5.62）と比較して MG0010 試験（2.83、95% CI：1.50～5.35）で高かった。比較的小規模な臨床試験である MG0009 試験における OR の 95% CI が 1 を含む（差がない）点については留意すべきである。MG0009 試験と MG0010 試験を併合した時の OR はジルコプラン 0.3mg/kg 群を支持するものであり、その 95% CI は 1 を含まなかった（2.50、95% CI：1.39～4.50）。

何らかの理由で欠測値を有する被験者をノンレスポンダーと分類した感度解析（NRI アプローチ）でも同様の結果を得た（SCE Figure 4.6.2）。

図 3-7 Week 12 におけるレスキュー療法を受けていない QMG レスポンダーの割合–Pool E1



CI=confidence interval; ICE=intercurrent event, MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living, MI=multiple imputation; OR=odds ratio; 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/SE2.
Note: QMG response is defined as at least a 5-point improvement (decrease) from Baseline.
Note: In Stage 1 of the meta-analysis, MI was used to impute missing data under the missing at random assumption. The imputed datasets from the continuous endpoint were used to derive the dichotomized endpoint. Study participants who received rescue therapy (ICE1) or experienced adverse event of death or myasthenic crisis (ICE2) were classified as non-responders from the timepoint of the ICE onwards. The logistic regression model included treatment and region (MG0010 only) as categorical factors and the Baseline MG-ADL total score and Baseline QMG total score as continuous covariates.
Note: In Stage 2, the estimated log OR and SE from MG0009 and MG0010 were combined in a fixed-effects meta-analysis using the inverse-variance method and results transformed back to the OR scale.
Data source: SCE Figure 4.6.1

3.1.2.2.5 MGC 総スコアのベースラインからの変化量

Pool E1 の Week 12 における MGC 総スコア及びベースラインからの変化量（レスキュー療法実施後のデータを除く）を表 3-15 に示した。

Pool E1 の 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 0.3mg/kg 群で–9.1（6.4）及びプラセボ群で–6.9（6.4）であった。

レスキュー療法実施又はクリーゼ発現以降のデータを含む有効性データでは、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 0.3mg/kg 群で–8.9（6.4）及びプラセボ群で–6.6（6.5）であった（SCE Table 4.3.2）。

表 3-15 Week 12 における MGC 総スコア及びベースラインからの変化量−Pool E1（レスキュー療法実施後のデータを除く）

	Placebo N=103		ZLP 0.3mg/kg N=100	
Statistic	**Observed**	**CFB**	**Observed**	**CFB**
Baseline				
n	102	—	99	—
Mean (SD)	21.2 (7.1)	—	19.3 (6.3)	—
Median	20.0	—	19.0	—
Min, Max	9, 40	—	5, 36	—
Week 12				
n	86	86	92	92
Mean (SD)	13.9 (8.6)	−6.9 (6.4)	10.0 (6.9)	−9.1 (6.4)
Median	13.0	−6.0	9.0	−9.0
Min, Max	0, 40	−24, 5	0, 33	−30, 6

CFB=change from Baseline; Max=maximum; MGC=Myasthenia Gravis Composite; Min=minimum; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan
Note: The MGC Total Score ranges from 0 to 50, with higher scores indicating more severe impairment.
Note: Excludes efficacy data collected after the time point of rescue use or myasthenic crisis with no imputation of missing data.
Data source: SCE Table 4.3.1

Week 1 から 12 の各評価時点における MGC 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（レスキュー療法実施後のデータを除く）を表 3-16 に示した。

プラセボ群における MGC 総スコアのベースラインからの変化量は、Week 1 から 12 まで安定して増加した（総スコアの低下を意味する）。ジルコプラン 0.3mg/kg 群における MGC 総スコアのベースラインからの変化量も Week 1 から 8 にかけて安定して増加し、Week 12 では程度は小さかったが更に増加した。いずれの評価時点でも、MGC 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ジルコプラン 0.3mg/kg 群で大きかった。

表 3-16 各評価時点における MGC 総スコアのベースラインからの変化量の平均値−Pool E1（レスキュー療法実施後のデータを除く）

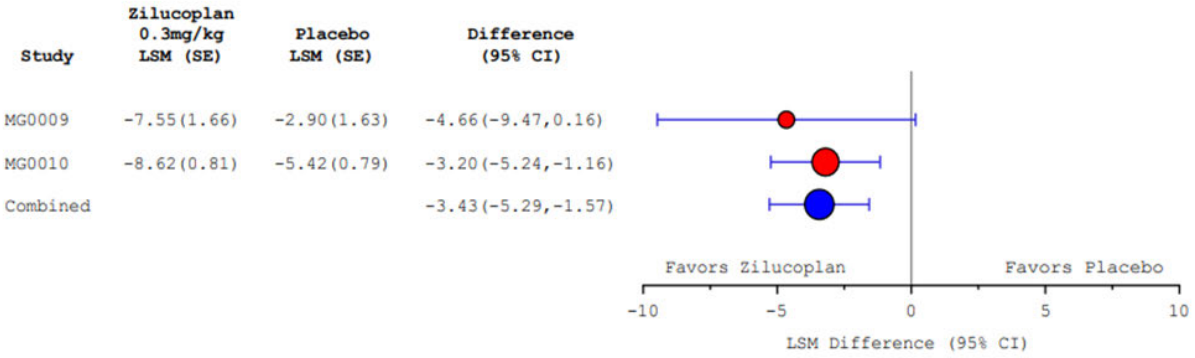
	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
Placebo (N=103)	−3.8	−5.3	−5.4	−6.6	−6.9
ZLP 0.3mg/kg (N=100)	−5.4	−7.2	−8.1	−8.9	−9.0

MGC=Myasthenia Gravis Composite; ZLP=zilucoplan
Note: Excludes efficacy data collected after the time point of rescue use or myasthenic crisis with no imputation of missing data.
Data source: SCE Table 4.3.1

Week 12 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量（主要解析）を図 3-8 に示した。

図 3-8 より、Week 12 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量では、ジルコプラン 0.3mg/kg 群とプラセボ群の LSM の差の推定値はジルコプラン 0.3mg/kg 群を支持し、MG0009 試験（−4.66、95% CI：−9.47～0.16）と MG0010 試験（−3.20、95% CI：−5.24～−1.16）でおおむね同程度であった。比較的小規模な臨床試験である MG0009 試験における LSM の差の 95% CI に 0 を含み、差がないとする境界をわずかにまたいでいる点については留意すべきである。MG0009 試験と MG0010 試験を併合した時の LSM の差はジルコプラン 0.3mg/kg 群を支持し（−3.43、95% CI：−5.29～−1.57）、臨床的に意義があるものであった。なお、併合した LSM の差の 95% CI は 0 を含まなかった。

図 3-8 Week 12 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量–Pool E1



ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; ICE=intercurrent event; LSM=least squares mean; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; 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 MGC 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, and Baseline MGC 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 4.3.1

Pool E1 の Week 1 から 12 の各評価時点における MGC 総スコアのベースラインからの変化量の併合した LSM の差を表 3-17 に示した。

すべての評価時点で、併合した LSM の差はプラセボ群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群を支持し、いずれの 95% CI も 0 を含まず、正の値（ジルコプラン投与群と比較してプラセボ群を支持）をとらなかった。

表 3-17 各評価時点における MGC 総スコアのベースラインからの変化量の併合した LSM の差–Pool E1

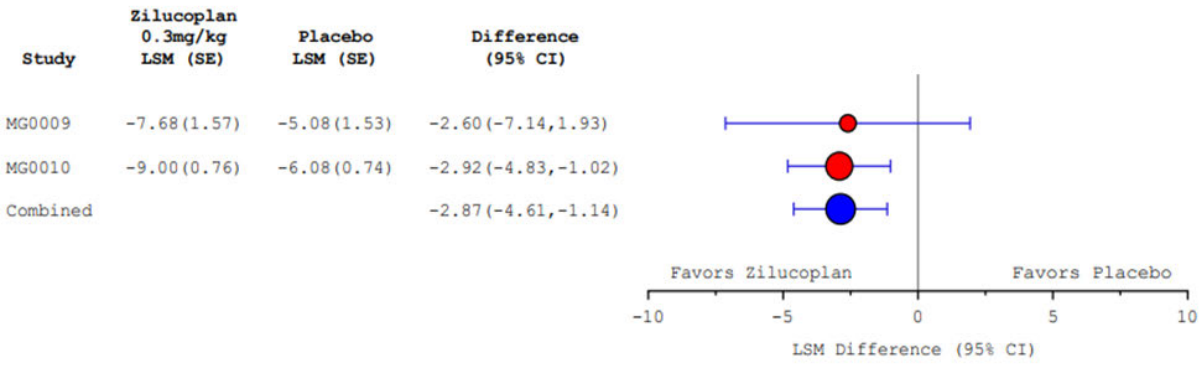
	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
Combined LSM Difference[a]	−2.09	−2.41	−3.55	−3.62	−3.43
95% CI	−3.56, −0.61	−4.04, −0.78	−5.25, −1.84	−5.47, −1.78	−5.29, −1.57

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; ICE=intercurrent event; LSM=least squares mean; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGC=Myasthenia Gravis Composite; MMRM=mixed model repeated measures; MAR=missing at random; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SE=standard error; ZLP=zilucoplan
a. A negative change favors ZLP over placebo.
Note: In Stage 1 of the meta-analysis MGC 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, and Baseline MGC 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 4.3.1

MGC 総スコアのベースラインからの変化量について、ICE の発現を問わずにレスキュー療法実施後のデータを含むすべてのデータを用いる treatment policy アプローチによる補足的解析を実施した。この解析による Week 12 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量を図 3-9 に示した。

ICE の発現を問わずにレスキュー療法実施後のデータを含むすべてのデータを用いた時、併合した LSM の差は−2.87（95% CI：−4.61～−1.14）であった。この差は主要解析の結果と比較して 0.56 小さかったが、依然としてジルコプラン 0.3mg/kg 群を支持した。Week 1、2、4、及び 8 の結果を SCE Figure 4.3.2 に示した。

図 3-9　Week 12 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量：treatment policy アプローチ−Pool E1



ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; ICE=intercurrent event; LSM=least squares mean; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; 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, all data were used regardless of any ICEs. Any missing data 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, and Baseline MGC 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 4.3.2

3.1.2.2.6　MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量

Pool E1 の Week 12 における MG-QOL15r 総スコア及びベースラインからの変化量（レスキュー療法実施後のデータを除く）を表 3-18 に示した。

Pool E1 の 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（SD）は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−6.2（7.2）及びプラセボ群で−4.0（6.4）であった。

レスキュー療法実施又はクリーゼ発現以降のデータを含む有効性データでは、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 0.3mg/kg 群で−6.1（7.2）及びプラセボ群で−3.8（6.3）であった（SCE Table 4.4.2）。

表 3-18 Week 12 における MG-QOL15r 総スコア及びベースラインからの変化量−Pool E1（レスキュー療法実施後のデータを除く）

	Placebo N=103		ZLP 0.3mg/kg N=100	
Statistic	**Observed**	**CFB**	**Observed**	**CFB**
Baseline				
n	102	—	99	—
Mean	18.5 (7.0)	—	18.3 (6.7)	—
Median	20.0	—	19.0	—
Min, Max	1, 30	—	3, 30	—
Week 12				
n	85	85	91	91
Mean (SD)	14.5 (8.2)	−4.0 (6.4)	11.9 (7.8)	−6.2 (7.2)
Median	14.0	−3.0	11.0	−5.0
Min, Max	0, 30	−22, 11	0, 30	−27, 8

CFB=change from Baseline; Max=maximum; MG-QOL15r=Myasthenia Gravis-Quality of Life revised; Min=minimum; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan
Note: The MG-QOL15r Total Score ranges from 0 to 30, and higher scores indicate more severe impact of the disease on aspects of the study participant's life.
Note: Excludes efficacy data collected after the time point of rescue use or myasthenic crisis with no imputation of missing data.
Data source: SCE Table 4.4.1

Week 1 から 12 の各評価時点における MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（レスキュー療法実施以後のデータを除く）を表 3-19 に示した。

プラセボ群における MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量は、Week 1 から 12 まで安定して増加した（総スコアの低下を意味する）。ジルコプラン 0.3mg/kg 群における MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量も Week 1 から安定して増加し、Week 12 に最大値となった。いずれの評価時点でも、MG-QOL15r 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ジルコプラン 0.3mg/kg 群で大きかった。

表 3-19 各評価時点における MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量の平均値−Pool E1（レスキュー療法実施後のデータを除く）

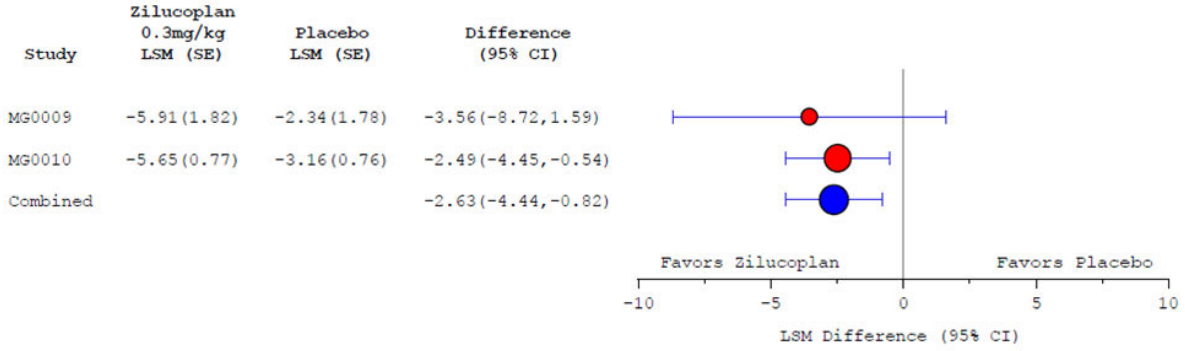
	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
Placebo (N=103)	−2.1	−3.0	−3.3	−3.5	−4.0
ZLP 0.3mg/kg (N=100)	−4.0	−5.1	−5.9	−6.1	−6.2

MG-QOL15r=Myasthenia Gravis-Quality of Life revised; ZLP=zilucoplan
Note: Excludes efficacy data collected after the time point of rescue use or myasthenic crisis with no imputation of missing data.
Data source: SCE Table 4.4.1

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（主要解析）を図 3-10 に示した。

図 3-10 より、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では、ジルコプラン 0.3mg/kg 群とプラセボ群の LSM の差の推定値はジルコプラン 0.3mg/kg 群を支持し、MG0009 試験（−3.56、95% CI：−8.72～1.59）と MG0010 試験（−2.49、95% CI：−4.45～−0.54）でおおむね同程度であった。比較的小規模な臨床試験である MG0009 試験における LSM の差の 95% CI に 0 を含み、差がないとする境界をまたいでいる点については留意すべきである。MG0009 試験と MG0010 試験を併合した時の LSM の差はジルコプラン 0.3mg/kg 群を支持した（−2.63、95% CI：−4.44～−0.82）。なお、併合した LSM の差の 95% CI は 0 を含まなかった。

図 3-10 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−Pool E1



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; 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-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 MG-QOL15r total score and Baseline 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 4.4.1

Pool E1 の Week 1 から 12 の各評価時点における MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量の併合した LSM の差を表 3-20 に示した。

すべての評価時点で、併合した LSM の差はプラセボ群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群を支持し、いずれの 95% CI も 0 を含まず、正の値（ジルコプラン投与群と比較してプラセボ群を支持）をとらなかった。

表 3-20 各評価時点における MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量の併合した LSM の差−Pool E1

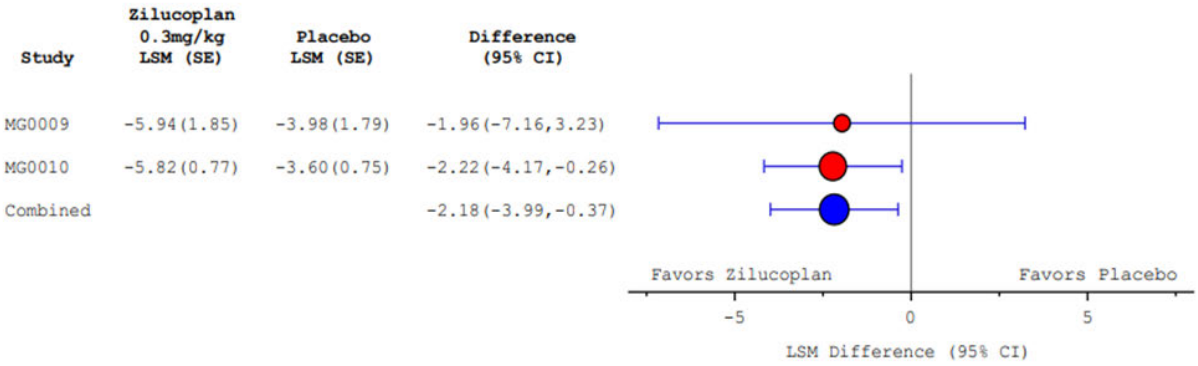
	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
Combined LSM Difference[a]	−1.81	−2.14	−2.89	−2.98	−2.63
95% CI	−3.14, −0.48	−3.62, −0.65	−4.53, −1.24	−4.73, −1.23	−4.44, −0.82

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; MMRM=mixed model repeated measures; MAR=missing at random; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SE=standard error; ZLP=zilucoplan
a. A negative change favors ZLP over placebo.
Note: In Stage 1 of the meta-analysis 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 MG-QOL15r total score and Baseline 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 4.4.1

MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量について、ICE の発現を問わずにレスキュー療法実施後のデータを含むすべてのデータを用いる treatment policy アプローチによる補足的解析を実施した。この解析による 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を図 3-11 に示した。

ICE の発現を問わずにレスキュー療法実施後のデータを含むすべてのデータを用いた時、併合した LSM の差は−2.18（95% CI：−3.99～−0.37）であった。この差は主要解析の結果と比較して 0.45 小さかったが、依然としてジルコプラン 0.3mg/kg 群を支持した。Week 1、2、4、及び 8 の結果を SCE Figure 4.4.2 に示した。

図 3-11　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：treatment policy アプローチ−Pool E1



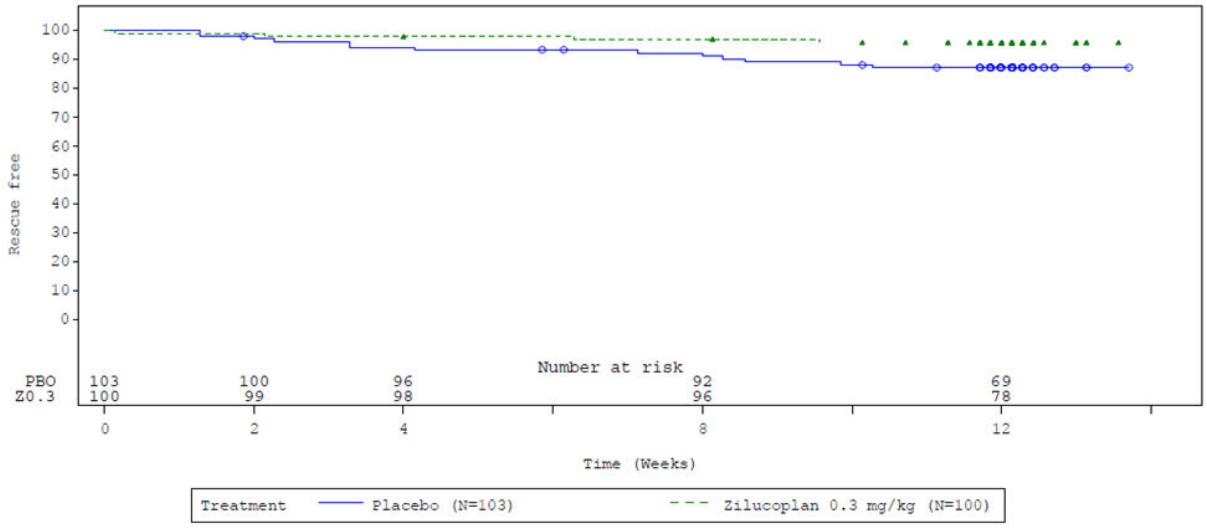
ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; ICE=intercurrent event; LSM=least squares mean; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QOL15r=Myasthenia Gravis-Quality of Life revised; MMRM=mixed model repeated measures; MAR=missing at random; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; 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, all data were used regardless of any ICEs. Any missing data 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 MG-QOL15r total score, and Baseline 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 4.4.2

3.1.2.2.7　　レスキュー療法

Pool E1 における初回のレスキュー療法実施までの時間を図 3-12 に示した。

全体的に、レスキュー療法を受けた被験者の割合は低かった。レスキュー療法を実施していない被験者の割合がジルコプラン 0.3mg/kg 群と比較してプラセボ群で低くなったことによるジルコプラン 0.3mg/kg 群とプラセボ群の乖離は Week 2 までに認められ、Week 12 まで維持された。

図 3-12　初回のレスキュー療法の実施までの時間–Pool E1



Note: Numbers represent the number of study participants at risk at each time point.
Note: Symbols represent a censored study participant.
Note: For study participants who did not receive rescue therapy, time to first rescue therapy was censored as of either the date the study participant discontinued or completed 12 weeks of treatment (ie, the date of the Week 12 visit).
Data source: SCE Figure 4.8.1

Pool E1 で最初の 12 週間にレスキュー療法を実施した被験者は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 4 例（4.0%）及びプラセボ群で 13 例（12.6%）であった（SCE Table 4.8.1）。

レスキュー療法のサイクル数（7 日間に 1 回以上の治療を 1 サイクルと定義）は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群（合計 7 サイクル）と比較してプラセボ群で多かった（合計 19 サイクル）。各投与群におけるレスキュー療法のサイクル数の内訳は、1 サイクルがジルコプラン 0.3mg/kg 群で 2 例（2.0%）及びプラセボ群で 8 例（7.8%）（以降同順）、2 サイクルが 1 例（1.0%）及び 4 例（3.9%）、3 サイクルが各 1 例（1.0%）であった（SCE Table 4.8.1）。

実施されたレスキュー療法の内訳は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群では IVIg が 4 サイクル（57.1%）及び PLEX が 3 サイクル（42.9%）、プラセボ群では IVIg が 18 サイクル（94.7%）及び PLEX が 1 サイクル（5.3%）であった（SCE Table 4.8.1）。

レスキュー療法を受けたすべての被験者を SCE Listing 5.8.1 に示した。

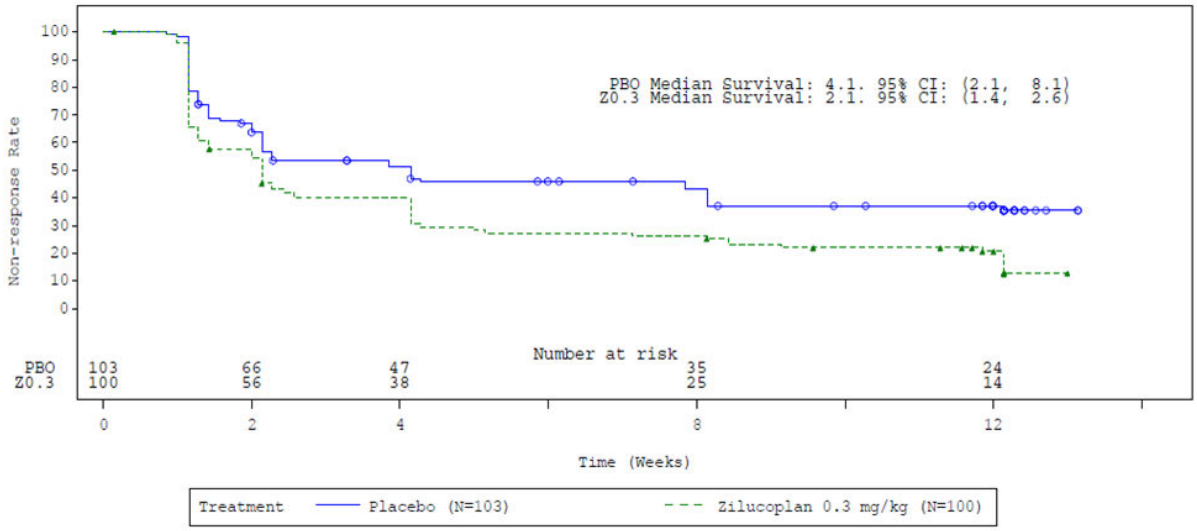
3.1.2.3　探索的評価項目

3.1.2.3.1　治験薬投与開始後の 12 週間における MG-ADL 総スコアが 3 点以上低下するまでの時間

MG-ADL 総スコアの改善（3 点以上低下）を最初に達成するまでの時間を図 3-13 に示した。

図 3-13 より、MG-ADL 総スコアの改善を最初に達成するまでの時間の中央値は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群で治験薬投与開始 2.1 週間後（95% CI：1.4～2.6）、及びプラセボ群で治験薬投与開始 4.1 週間後（95% CI：2.1～8.1）であることが示された。

図 3-13 MG-ADL 総スコアの改善（3 点以上低下）を最初に達成するまでの時間–Pool E1

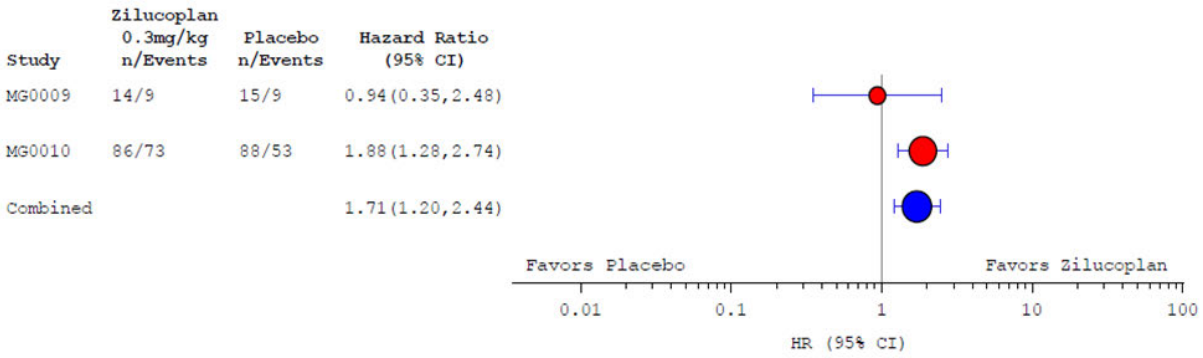


CI=confidence interval; MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; PBO=placebo; Z0.3=zilucoplan 0.3mg/kg
Note: Numbers represent the number of study participants at risk at each time point.
Note: Symbols represent a censored study participant.
Note: Study participants who used rescue therapy, discontinued the study, or reached the Week 12 visit without achieving a response first were censored at the date of first rescue use, date of discontinuation or date of the Week 12 visit.
Data source: SCE Figure 4.9.3

治験薬投与開始後の 12 週間における MG-ADL 総スコアの改善（ベースラインから 3 点以上低下）を最初に達成するまでの時間を図 3-14 に示した。

図 3-14 から、治験薬投与開始後の 12 週間に MG-ADL 総スコアの改善を達成した被験者は、プラセボ群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群で 1.71 倍多かった。ハザード比（HR）は、MG0009 試験と比較して MG0010 試験で高かった。MG0009 試験では、HR の 95% CI が 1 を超える範囲を含む（ジルコプラン群を支持）ものの、HR は 1 未満でありプラセボ群を支持する点に注意が必要である。MG0010 試験ではスクリーニング及びベースライン時の MG-ADL 総スコアが 6 以上であることが選択基準に含まれていたが、MG0009 試験では試験参加に必要な MG-ADL 総スコアの最低要件を設定しなかった。ベースラインにおける MG-ADL 総スコアの平均値は、MG0010 試験と比較して MG0009 試験で低かった（MG0009 試験 CSR Section 7.4.2、MG0010 試験 CSR Section 7.4.2）。

図 3-14 治験薬投与開始後の 12 週間における MG-ADL 総スコアの改善（ベースラインから 3 点以上低下）を最初に達成するまでの時間–Pool E1



CI=confidence interval; HR=hazard ratio; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; 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: MG-ADL response is defined as at least a 3-point improvement (decrease) from Baseline.
Note: In Stage 1 of the meta-analysis, time to first MG-ADL response was analyzed using a log-rank test. Study participants who used rescue therapy without achieving a response first were censored at the date of first rescue use. Study participants who discontinued early without a response first were censored at the date of discontinuation. Study participants who never achieved a response by Week 12 were censored at the date of their last MG-ADL assessment (ie, the date of the Week 12 visit). The log HR and SE (of log HR) were estimated from the log-rank test for each study.
Note: In Stage 2, the estimated log HR and SE from MG0009 and MG0010 were combined in a fixed effects meta-analysis using the inverse-variance method and results transformed back to the HR scale.
Data source: SCE Figure 4.9.4

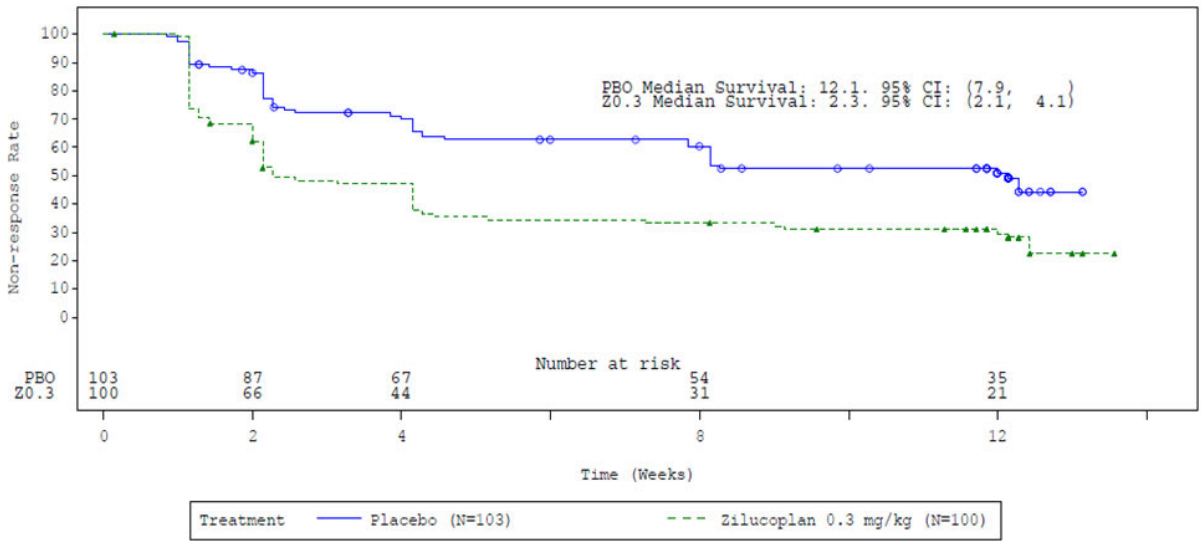
治験薬投与開始後の 12 週間における MG-ADL 総スコアの 2 点以上低下を探索的に評価した。MG-ADL 総スコアの改善（2 点以上低下）を最初に達成するまでの時間の推移を SCE Figure 4.9.1 に、MG0009 試験、MG0010 試験、及び両試験の併合データにおける HR の推定結果を SCE Figure 4.9.2 に示した。これらの結果は、改善の定義として 3 点以上低下とした時の結果と同様に、プラセボ群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群で改善を達成した被験者が多く、改善までの時間はプラセボ群と比較してジルコプラン群で短かった。

3.1.2.3.2 治験薬投与開始後の 12 週間における QMG 総スコアが 5 点以上低下するまでの時間

QMG 総スコアの改善（5 点以上低下）を最初に達成するまでの時間を図 3-15 に示した。

図 3-15 より、QMG 総スコアの改善を最初に達成するまでの時間の中央値は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群で治験薬投与開始 2.3 週間後（95% CI：2.1～4.1）及びプラセボ群で治験薬投与開始 12.1 週間後（95% CI：7.9～推定不可）であることが示された。

図 3-15　QMG 総スコアの改善（5 点以上低下）を最初に達成するまでの時間−Pool E1

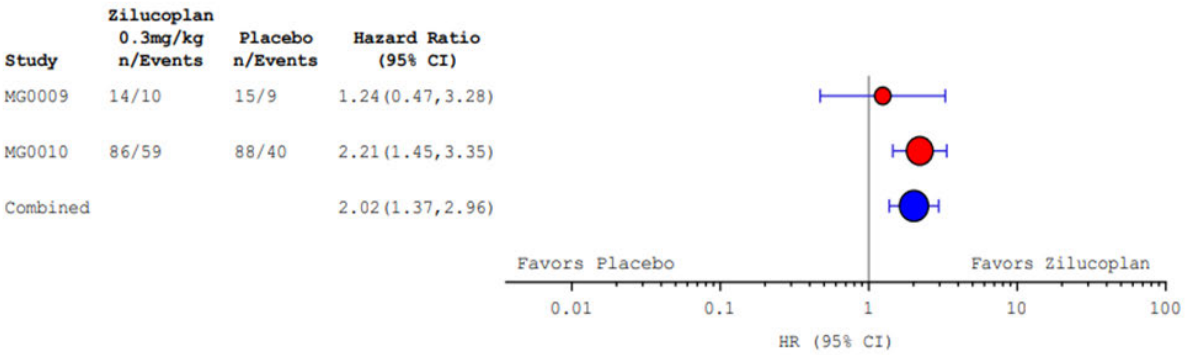


CI=confidence interval; PBO=placebo; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; Z0.3=zilucoplan 0.3mg/kg
Note: Numbers represent the number of study participants at risk at each time point.
Note: Symbols represent a censored study participant.
Note: Study participants who used rescue therapy, discontinued the study, or reached the Week 12 visit without achieving a response first were censored at the date of first rescue use, date of discontinuation or date of the Week 12 visit.
Data source: SCE Figure 4.10.3

治験薬投与開始後の 12 週間における QMG 総スコアの改善（ベースラインから 5 点以上低下）を最初に達成するまでの時間を図 3-16 に示した。

図 3-16 から、治験薬投与開始後の 12 週間に QMG 総スコアの改善を達成した被験者は、プラセボ群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群で 2.02 倍多かった。HR は、MG0009 試験と比較して MG0010 試験で高かった。比較的小規模な臨床試験である MG0009 試験では、HR の 95% CI が広く、1 を含んでいる（ジルコプランとプラセボの差がないことを意味する）点に注意が必要である。

図 3-16 QMG 総スコアの改善（ベースラインから 5 点以上低下）を最初に達成するまでの時間−Pool E1



CI=confidence interval; HR=hazard ratio; SE=standard error; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis
Note: The areas of the circles in the figure are based on weight of the studies calculated as $1/SE^2$.
Note: QMG response is defined as at least a 5-point improvement (decrease) from Baseline.
Note: In Stage 1 of the meta-analysis, time to first QMG response was analyzed using a log-rank test. Study participants who used rescue therapy without achieving a response first were censored at the date of first rescue use. Study participants who discontinued early without a response first were censored at the date of discontinuation. Study participants who never achieved a response by Week 12 were censored at the date of their last QMG assessment (ie, the date of the Week 12 visit). The log HR and SE (of log HR) were estimated from the log-rank test for each study.
Note: In Stage 2, the estimated log HR and SE from MG0009 and MG0010 were combined in a fixed effects meta-analysis using the inverse-variance method and results transformed back to the HR scale.
Data source: SCE Figure 4.10.4

治験薬投与開始後の 12 週間における QMG 総スコアの 3 点以上低下を探索的に評価した。QMG 総スコアの改善（3 点以上低下）を最初に達成するまでの時間の推移を SCE Figure 4.10.1 に、MG0009 試験、MG0010 試験、及び両試験の併合データにおける HR の推定結果を SCE Figure 4.10.2 に示した。これらの結果は、改善の定義として 5 点以上低下とした時の結果と同様に、プラセボ群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群で改善を達成した被験者が多く、改善までの時間はプラセボ群と比較してジルコプラン群で短かった。

3.1.3 有効性の結論：Pool E1

- 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、プラセボ群と比較して大幅に低下（改善）した。
- MG0009 試験と MG0010 試験を併合した時、LSM の差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、及び MGC 総スコアでは臨床的に意義のある結果が示された。
- 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 3-21）。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 3-21 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

Endpoint	ZLP 0.3mg/kg/day-PBO: LSM difference (95% CI) at Week 12[a]	
	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 レスポンダー、及び QMG レスポンダー（5 点以上低下）の割合がおおむね経時的に上昇し、いずれの評価時点でもプラセボ群と比較して高かった。
- レ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 3-22）。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 3-22 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 群で早いことが裏付けられた。
- ジルコプラン 0.3mg/kg 投与により、レスキュー療法の必要性が低下した。レ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。

3.2 Pool E2

3.2.1 試験対象集団

Pool E2 における総被験者数及び Pool E2 に含まれた試験ごとの被験者数を表 3-23 に示した。

Pool E2 に含まれた 218 例のほとんどが、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（95 例）又はジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（101 例）の被験者であった。これら両投与群は

MG0009 試験及び MG0010 試験の被験者から構成され、その大部分（約 90%）は MG0010 試験の被験者であった。プラセボ／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群は MG0009 試験の被験者で構成され、Pool E2 における被験者数はそれぞれ 7 及び 15 例のみであった。このため、これら 2 つの投与群の有効性データについて決定的な結論を導き出すことは困難であり、長期継続投与における有効性結果の考察では、より被験者数の多い投与群の結果を重視した。

表 3-23　Pool E2 の被験者数

Study number	Placebo/ ZLP 0.1mg/kg/ ZLP 0.3mg/kg N=7 n (%)	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=95 n (%)	ZLP 0.1mg/kg/ ZLP 0.1mg/kg/ ZLP 0.3mg/kg N=15 n (%)	ZLP 0.3mg/kg/ ZLP 0.3mg/kg N=101 n (%)
Total	7	95	15	101
MG0009	7 (100)	7 (7.4)	15 (100)	15 (14.9)
MG0010	0	88 (92.6)	0	86 (85.1)
MG0011	5 (71.4)	90 (94.7)	12 (80.0)	92 (91.1)

ZLP=zilucoplan
Note: As the extension study MG0011 contains study participants who were previously enrolled in MG0009 and MG0010, the total counts do not add up to the overall number of study participants in each study.
Data source: SCE Table 1.4.2

3.2.1.1　被験者の内訳

Pool E2 の合計 207 例（95.0%）がジルコプランの継続投与を開始した。継続投与を開始した被験者の内訳は以下のとおりであった（SCE Table 1.2.1）。

- プラセボ／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：7 例（100%）
- プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：91 例（95.8%）
- ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：15 例（100%）
- ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：94 例（93.1%）

第 1 回臨床データカットオフ時点（20■ 年■月■日）における Pool E2 第 II 及び III 相被験者の内訳及び中止理由を、SCE Table 1.2.2、Table 1.2.3 に示した。

Pool E2 に含まれた合計 218 例のうち 34 例（15.6%）が継続投与中に試験を中止した。第 1 回臨床データカットオフ時点で、173 例（79.4%）が試験を継続していた。中止理由の内訳は、その他が 12 例（5.5%）、同意撤回が 9 例（4.1%）、死亡が 8 例（3.7%）、AE が 4 例（1.8%）、及び治験責任医師又は治験依頼者が判断した被験者の安全性／最善の利益が 1 例（0.5%）であった（SCE Table 1.2.1）。

Pool E2 の被験者のうち、第 1 回臨床データカットオフ時点で Week E12（来院マッピングのため、Pool E2 表の Week 24 に相当）まで継続投与の来院を完了した被験者は 165 例（75.7%）、Week E24（Pool E2 表の Week 36）まで完了した被験者は 132 例（60.6%）、Week E36（Pool E2 表の Week 48）まで完了した被験者は 107 例（49.1%）、及び Week E48（Pool E2 表の Week 60）まで完了した被験者は 94 例（43.1%）であった。2 例（0.9%）の被験者が Week E196 まで完了し、これが継続投与の最長期間であった。この最長期間に試験の最初の 12 週間を含めると合計で 208 週間となり、約 4 年間に相当する（SCE Table 1.6.1）。Pool E2（第 II 相臨床試験）被験者及び Pool E2

（第 III 相臨床試験）被験者における第 1 回臨床データカットオフ時点で完了した来院の内訳を、SCE Table 1.6.2、Table 1.6.3 に示した。

MG0009 試験におけるいくつかの来院は、世界保健機関が定める COVID-19 の世界的流行の開始日（2020 年 3 月 11 日）より前に実施されたため、試験及び収集されたデータのいずれの点でも、世界的流行による悪影響はなかったと考えられる。Pool E2（第 II 相臨床試験）被験者のうち、Week E12、E24、E36、及び E48（Pool E2 表の Week 24、36、48 及び 60）を世界的流行前に完了した被験者は、それぞれ 41 例（93.2%）、38 例（86.4%）、39 例（88.6%）、及び 38 例（86.4%）であった（SCE Table 1.7）。Pool E2（第 III 相臨床試験）被験者における COVID-19 の世界的流行の影響を MG0010 CSR Section 7.1 に示した。MG0011 試験の規定来院及び評価に対する COVID-19 の影響を MG0011 CSR Section 7.1.1 に示した。

3.2.1.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=101）における最初の試験登録時の平均年齢（SD、範囲）は 52.9（14.5、21～76）歳、性別の割合は男性が 43.6%及び女性が 56.4%、大部分の被験者が白人（76.2%）でヒスパニック系又はラテン系以外（84.2%）であった。被験者の地理的地域の内訳は、北米が 59.4%、欧州が 33.7%、及び東アジア（日本）が 6.9%であった。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群におけるベースラインの MG-ADL 及び QMG 総スコアの平均値（SD、範囲）は、それぞれ 9.9（2.7、2～16）及び 18.8（3.8、12～33）であった。なお、MG-ADL 及び QMG 総スコアはそれぞれ 0～24 及び 0～36 点の範囲であり、いずれのスコアも点数が高いほど重症であることを意味する（SCE Table 2.1.2）。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=95）における最初の試験登録時の平均年齢（SD、範囲）は 53.0（15.5、19～75）歳、性別の割合は男性が 46.3%及び女性が 53.7%、大部分の被験者が白人（70.5%）でヒスパニック系又はラテン系以外（89.5%）であった。被験者の地理的地域の内訳は、北米が 55.8%、欧州が 34.7%、及び東アジア（日本）が 9.5%であった。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群におけるベースラインの MG-ADL 及び QMG 総スコアの平均値（SD、範囲）は、それぞれ 10.8（3.4、5～19）及び 19.4（4.5、13～36）であった（SCE Table 2.1.2）。

被験者数が少ないプラセボ／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の人口統計学的特性及びベースライン特性を SCE Table 2.1.2 に示した。

3.2.1.3 全身型重症筋無力症に関する疾患特性

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=101）における発症年齢の平均値（SD、範囲）は 44.1（17.5、13～73）歳、罹病期間の中央値（範囲）は 5.5（0～42）年であった。スクリーニング時の MGFA 分類は、ほとんどの被験者が Class II（27.7%）又は Class III（64.4%）であり、Class IV は 7.9%のみであった。治療抵抗性の状態は、第 III 相臨床試験でのみ調査した（定義については 2.2.1.2.4.1 項参照）。治療抵抗性集団の割合は 43.6%であった。クリーゼの既往を有する被験者の割合は 29.7%、直近のクリーゼ発現からの時間の中央値（範囲）は 32.7（1～278）ヵ月であった。胸腺腫と診断された被験者の割合は 24.8%で、51.5%の被験者が胸腺摘除術を受けていた。胸腺摘除術からの時間の中央値（範囲）は 97.2（13～440）ヵ月であった（SCE Table 2.2.2）。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=95）における発症年齢の平均値（SD、範囲）は 43.7（18.6、9～73）歳、罹病期間の中央値（範囲）は 4.9（0～52）年であった。スクリーニング時の MGFA 分類は、ほとんどの被験者が Class II（31.6%）又は Class III（64.2%）であり、Class IV は 4.2%のみであった。治療抵抗性の状態は、第 III 相臨床試験でのみ調査した（定義については 2.2.1.2.4.1 項参照）。治療抵抗性集団の割合は 46.3%であった。クリーゼの既往を有する被験者の割合は 32.6%、直近のクリーゼ発現からの時間の中央値（範囲）は 23.0（1～470）ヵ月であった。胸腺腫と診断された被験者の割合は 22.1%で、43.2%の被験者が胸腺摘除術を受けていた。胸腺摘除術からの時間の中央値（範囲）は 117.3（14～537）ヵ月であった（SCE Table 2.2.2）。

被験者数が少ないプラセボ／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の gMG に関する疾患特性を SCE Table 2.2.2 に示した。

3.2.1.4 ベースラインにおける全身型重症筋無力症治療薬の使用状況

ほぼすべての被験者（すべての投与群で 90%超）が、ベースライン時に gMG 治療薬を使用していた。ベースライン時に最も多く使用されていた gMG 治療薬は、副交感神経刺激薬（ほとんどがピリドスチグミン、各投与群の使用割合：86.1%～100%）であった。いずれの投与群でもおおむね 2 番目に使用が多かった gMG 治療薬は全身性コルチコステロイド（ほとんどが prednisone 及びプレドニゾロン、各投与群の使用割合：58.9%～71.4%）、いずれの投与群でもおおむね 3 番目に使用が多かった gMG 治療薬は免疫抑制剤（ほとんどがミコフェノール酸モフェチル及びアザチオプリン、各投与群の使用割合：42.9%～66.7%）であった。各投与群の使用割合の範囲で示されるように、これら 3 つの薬理学的サブグループのいずれかの gMG 治療薬を使用している被験者の割合に、投与群間で大きな差はなかった。免疫抑制剤では最大で 23.8%の差があったが、被験者数の多い 2 つの投与群に限定した場合の差は 11.2%であった（SCE Table 5.9.1.1）。Pool E2（第 II 相及び第 III 相臨床試験）被験者におけるベースライン時の gMG 治療薬の使用状況を、それぞれ SCE Table 5.9.1.2 及び Table 5.9.1.3 に示した。

別に、ベースライン時に使用が認められた gMG 治療薬を 6 つの薬剤グループに分類し、SCE Table 5.9.3.1 に示した。この分類による Pool E2（第 II 相臨床試験）被験者及び Pool E2（第 III 相臨床試験）被験者におけるベースライン時の gMG 治療薬の使用状況を、それぞれ SCE Table 5.9.3.2 及び Table 5.9.3.3 に示した。

3.2.2 Pool E2 の有効性

長期継続投与の有効性併合解析の方法を 1.3.2.3.3.2 項に示した。欠測値補完の前にレスキュー療法実施（又は他の ICE）以降のデータを打ち切りとした（欠測と設定）Pool E1 の解析とは異なり、Pool E2 の有効性評価項目の解析には、レスキュー療法の実施（又は gMG 標準治療薬の変更）の有無に関わらず、第 1 回データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までのすべてのデータを用いた。本項に示すデータは暫定的なものであり、現在実施中の試験からも得られていることから、より多くの被験者が来院評価を重ねるにつれ、結果が変化する可能性があることに注意する必要がある。

3.2.2.1 主要評価項目

3.2.2.1.1 各評価時点における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量

Pool E2 のベースライン及び主な評価時点（継続投与の Week 60 までの 12 週間隔）における MG-ADL 総スコアの平均値及びベースラインからの変化量の平均値（レスキュー療法実施後のデータを含む）を表 3-24 に示した。Week 60 より後のデータを source table に示したが、特に、第 III 相 MG0010 試験の被験者が大半を占める被験者数が多い投与群では、Week 60 より後の被験者数が減少してばらつきが顕著である。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=101）の MG-ADL 総スコアの平均値は、ベースラインから Week 12 にかけて低下し（ベースラインからの変化量の平均値：−4.5）、継続投与の Week 24、36、48、及び 60 でもベースライン値より低い値であった（各評価時点におけるベースラインからの変化量の平均値：−5.2～−6.3）。Pool E2（第 II 相臨床試験）被験者及び Pool E2（第 III 相臨床試験）被験者の結果を、それぞれ SCE Table 5.1.2.2 及び Table 5.1.2.3 に示した。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=95）の MG-ADL 総スコアの平均値は、ベースラインから Week 12 にかけて低下し（ベースラインからの変化量の平均値：−2.9）、臨床的に意義のある改善を示したが、Week 12 におけるベースラインからの変化量の平均値はジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群と比較して小さかった。Week 12 にジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切り替えた後、Week 12 から 24 にかけて MG-ADL 総スコアの平均値は低下し（ベースラインからの変化量の平均値：−6.2）、ジルコプランの有効性が Week 60 まで持続した（各評価時点におけるベースラインからの変化量の平均値：−6.6～−7.3）。Pool E2（第 II 相臨床試験）被験者及び Pool E2（第 III 相臨床試験）被験者の結果を、それぞれ SCE Table 5.1.2.2 及び Table 5.1.2.3 に示した。

MG0009 試験の被験者から構成される被験者数の少ない投与群では、プラセボ又はジルコプラン 0.1mg/kg 投与開始 12 週間後の Week 12 におけるベースラインからの MG-ADL 総スコアの変化量が同程度（プラセボ群：−2.9、ジルコプラン 0.1mg/kg 群：−2.6）であったことは注目に値する。MG-ADL 総スコアの変化量は、ジルコプラン 0.1mg/kg 投与（及び継続投与中の様々な時点で 0.3mg/kg 投与）に切り替え又は継続後に更に低下したが、これらの投与群の被験者数が少ないため、決定的な結論を導き出すことは困難である。

表 3-24 主な評価時点における MG-ADL 総スコア及びベースラインからの変化量−Pool E2（レスキュー療法実施後のデータを含む）

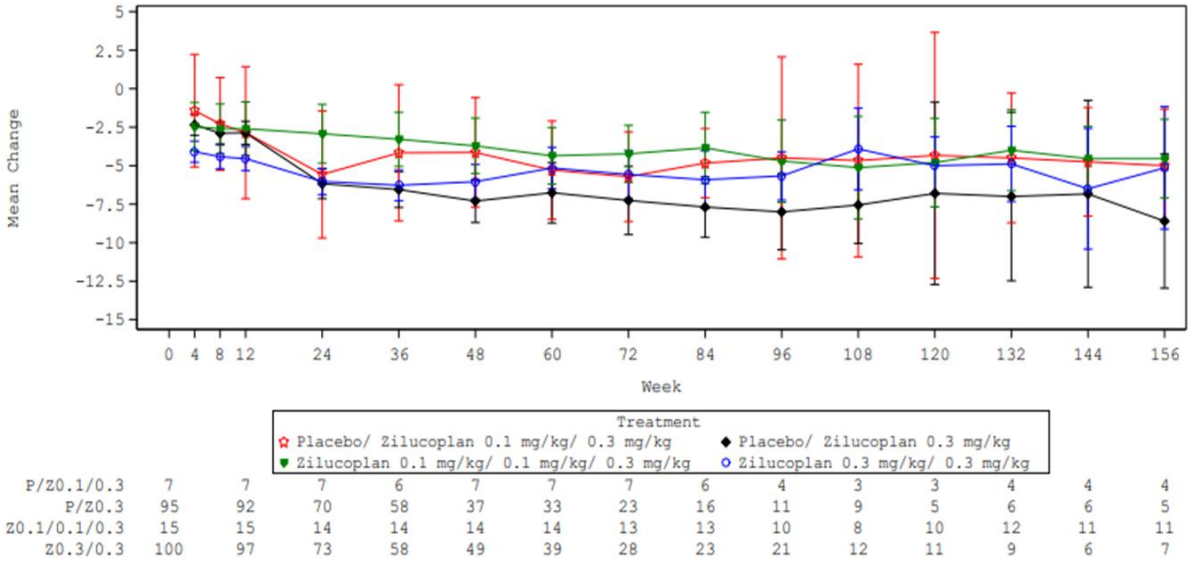
Treatment group	Parameter	Time point					
		Placebo-controlled		Extension			
		BL	W12	W24	W36	W48	W60
Placebo/ZLP 0.1/0.3mg/kg (N=7)	n	7	7	7	6	7	7
	Total score (mean)	8.9	6.0	3.3	4.0	4.7	3.6
	CFB (mean)	—	−2.9	−5.6	−4.2	−4.1	−5.3
Placebo/ZLP 0.3mg/kg (N=95)	n	95	92	70	58	37	33
	Total score (mean)	10.8	7.9	4.5	4.4	3.7	4.5
	CFB (mean)	—	−2.9	−6.2	−6.6	−7.3	−6.8
ZLP 0.1/0.1/0.3mg/kg (N=15)	n	15	15	14	14	14	14
	Total score (mean)	6.9	4.3	4.1	3.7	3.3	2.6
	CFB (mean)	—	−2.6	−2.9	−3.3	−3.7	−4.4
ZLP 0.3/0.3mg/kg (N=101)	n	100	97	73	58	49	39
	Total score (mean)	9.9	5.4	3.8	3.5	3.8	4.4
	CFB (mean)	—	−4.5	−6.0	−6.3	−6.0	−5.2

BL=Baseline; CFB=change from Baseline; MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; W=Week; ZLP=zilucoplan
Note: The MG-ADL total score ranges from 0 to 24 with a higher score indicating more severe symptoms of MG.
Note: This includes efficacy data collected after the time point of rescue use or myasthenic crisis with no imputation of missing data.
Note: Baseline is defined as the Day 1/Baseline value from MG0009 or MG0010.
Data source: SCE Table 5.1.2.1

Pool E2 のすべての被験者における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値の推移（レスキュー療法実施後のデータを含む）を図 3-17 に示した。この図には、各評価時点における被験者数も示した。

図 3-17 から、臨床的に意義のある変化（2 点以上）は Week 96 まで持続したことが示されたが、前述したとおり、第 1 回データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）により、Week 60 より後の時点では被験者数が大きく減少している。Pool E2（第 II 相及び第 III 相臨床試験）被験者における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（レスキュー療法実施後のデータを含む）を、SCE Figure 5.1.1.2、Figure 5.1.1.3 に示した。

図 3-17 MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値の推移–Pool E2（レスキュー療法実施後のデータを含む）



MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; P=placebo; Z0.1=zilucoplan 0.1mg/kg; Z0.3=zilucoplan 0.3mg/kg
Note: Vertical lines represent 95% confidence intervals. X-axis has been censored.
Note: Includes efficacy data collected after the time point of rescue use with no imputation of missing data.
Note: Baseline is defined as the Day 1/Baseline value from MG0009 or MG0010.
Note: A decrease in the total score from Baseline represents an improvement.
Data source: SCE Figure 5.1.1.1

3.2.2.2 副次評価項目

3.2.2.2.1 MG-ADL レスポンダーの割合

Pool E2 の主な評価時点におけるレスキュー療法を受けていない MG-ADL レスポンダー（MG-ADL 総スコアが 3 点以上改善）の割合を表 3-25 に示した。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=101）では、MG0009 試験及び MG0010 試験の二重盲検期間の 12 週間にジルコプラン 0.3mg/kg を投与された後における MG-ADL レスポンダー（MG-ADL 総スコアがベースラインから 3 点以上低下し、当該評価時点までにレスキュー療法を受けていない被験者）は 68 例（70.1%）であった。継続投与の Week 24、36、48、及び 60 におけるレスポンダーの割合は、70.1%を上回った（最も高かった評価時点で 82.8%）。すべて評価時点におけるレスポンダーの割合を source table に示したが、本概要の目的から、Week 60 までの 12 週間隔の来院データは、十分な数の被験者による長期有効性の評価に適切であると考えた。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=95）では、MG0009 試験及び MG0010 試験の二重盲検期間の 12 週間にプラセボを投与された後の MG-ADL レスポンダーは 44 例（47.8%）であった。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 週間が経過した Week 24 におけるレスポンダーの割合は 71.4%に上昇し、Week 36、48、及び 60 では、Week 24 の値を上回った（最も多かった評価時点で 78.4%）。

被験者数が少ないため、プラセボ／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=7）及びジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=15）についてはここで言及しないが、結果を表 3-25 に示した。

表 3-25 主な評価時点におけるレスキュー療法を受けていない MG-ADL レスポンダーの割合 −Pool E2

Treatment group	Responders	Time point					
		Pbo-controlled		Extension			
		W1	W12	W24	W36	W48	W60
Pbo/ZLP 0.1/0.3mg/kg (N=7)	n	7	7	7	6	7	7
	n (%)	2 (28.6%)	2 (28.6%)	3 (42.9%)	3 (50.0%)	1 (14.3%)	3 (42.9%)
Pbo/ZLP 0.3mg/kg (N=95)	n	94	92	70	58	37	33
	n (%)	29 (30.9%)	44 (47.8%)	50 (71.4%)	45 (77.6%)	29 (78.4%)	25 (75.8%)
ZLP 0.1/0.1/0.3mg/kg (N=15)	n	15	15	14	14	14	14
	n (%)	5 (33.3%)	7 (46.7%)	7 (50.0%)	7 (50.0%)	8 (57.1%)	9 (64.3%)
ZLP 0.3/0.3mg/kg (N=101)	n	98	97	73	58	49	39
	n (%)	41 (41.8%)	68 (70.1%)	57 (78.1%)	48 (82.8%)	40 (81.6%)	29 (74.4%)

MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; Pbo=Placebo; W=Week; ZLP=zilucoplan
Note: Baseline is defined as the Day 1/Baseline value from MG0009 or MG0010.
Note: A responder is defined as a study participant with a ≥3-point reduction in MG-ADL total score from Baseline at the given visit without the use of rescue therapy. Study participants who received rescue therapy were classified as a non-responder from the time point of first rescue use onwards.
Note: Percentages are based on n, ie, the number of study participants who completed each individual time point.
Data source: SCE Table 5.5.1.1

レスポンダーの定義を MG-ADL 総スコアがベースラインから 3 点以上低下した被験者でレスキュー療法の実施を問わないとした時、予測したとおり、上述した解析（レスキュー療法を受けた被験者を以降の評価時点でノンレスポンダーと設定）と比較してレスポンダーの割合がわずかに高かった（SCE Table 5.5.2.1）。

Pool E2（第 II 相臨床試験）被験者及び Pool E2（第 III 相臨床試験）被験者において、レスキュー療法を受けた被験者をレスポンダーに含む場合と含まない場合の解析を実施した（SCE Table 5.5.1.2、Table 5.5.1.3、Table 5.5.2.2、Table 5.5.2.3）。Pool E2（第 III 相臨床試験）被験者のレスキュー療法を受けた被験者をレスポンダーに含まない解析の結果は、Pool E2 全体の結果と同様であった。

Pool E2、Pool E2（第 II 相臨床試験）被験者、及び Pool E2（第 III 相臨床試験）被験者における MG-ADL 総スコアがベースラインから 2 点以上低下した被験者でも、レスキュー療法を受けた被験者をレスポンダーに含む場合と含まない場合の解析を実施した（SCE Table 5.5.3.1、Table 5.5.3.2、Table 5.5.3.3、Table 5.5.4.1、Table 5.5.4.2、Table 5.5.4.3）。

3.2.2.2.2 MSE レスポンダーの割合

Pool E2 の主な評価時点におけるレスキュー療法を受けていない MSE レスポンダー（MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点）の割合を表 3-26 に示した。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=101）では、MG0009 試験及び MG0010 試験の二重盲検期間の 12 週間にジルコプラン 0.3mg/kg を投与された後における MSE レスポンダー（MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点を達成し、当該評価時点までにレスキュー療法を受けていない被験者）は 17 例（17.5%）であった。継続投与の Week 24、36、48、及び 60 におけるレスポンダーの割合は、17.5%を上回った（最も高かった評価時点で 36.7%）。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=95）では、MG0009 試験及び MG0010 試験の二重盲検期間の 12 週間にプラセボを投与された後における MSE レスポンダーは 7 例（7.6%）であった。プ

ラセボからジルコプラン 0.3mg/kg に切り替えて 12 週間が経過した Week 24 におけるレスポンダーの割合は 28.6%に上昇し、Week 36、48、及び 60 では、Week 24 を上回った（最も高かった評価時点で 36.4%）。

被験者数が少ないため、プラセボ／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=7）及びジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=15）についてはここで言及しないが、結果を表 3-26 に示した。

表 3-26　主な評価時点におけるレスキュー療法を受けていない MSE レスポンダーの割合 −Pool E2

Treatment group	Responders	Time point					
		Pbo-controlled		Extension			
		W1	W12	W24	W36	W48	W60
Pbo/ZLP 0.1/0.3mg/kg (N=7)	n	7	7	7	6	7	7
	n (%)	0	0	1 (14.3)	1 (16.7)	0	1 (14.3)
Pbo/ZLP 0.3mg/kg (N=95)	n	94	92	70	58	37	33
	n (%)	0	7 (7.6)	20 (28.6)	17 (29.3)	13 (35.1)	12 (36.4)
ZLP 0.1/0.1/0.3mg/kg (N=15)	n	15	15	14	14	14	14
	n (%)	2 (13.3)	4 (26.7)	4 (28.6)	5 (35.7)	6 (42.9)	7 (50.0)
ZLP 0.3/0.3mg/kg (N=101)	n	98	97	73	58	49	39
	n (%)	4 (4.1)	17 (17.5)	19 (26.0)	20 (34.5)	18 (36.7)	12 (30.8)

MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MSE=minimal symptom expression; Pbo=Placebo; W=Week; ZLP=zilucoplan
Note: Baseline is defined as the Day 1/Baseline value from MG0009 or MG0010.
Note: A responder is defined as a study participant who achieved an MG-ADL total score of 0 or 1 at the given visit without the use of rescue therapy. Study participants who received rescue therapy were classified as a non-responder from the time point of first rescue use onwards.
Note: Percentages are based on n, ie, the number of study participants who completed each individual time point.
Data source: SCE Table 5.7.1.1

レスポンダーの定義を MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点を達成した被験者でレスキュー療法の実施を問わないとした時、予測したとおり、上述した解析（レスキュー療法を受けた被験者を以降の評価時点でノンレスポンダーと設定）と比較してレスポンダーの割合は同程度かやや高かった（SCE Table 5.7.2.1）。

Pool E2（第 II 相臨床試験）被験者及び Pool E2（第 III 相臨床試験）被験者において、レスキュー療法を受けた被験者をレスポンダーに含む場合と含まない場合の解析を実施した（SCE Table 5.7.1.2、Table 5.7.1.3、Table 5.7.2.2、Table 5.7.2.3）。Pool E2（第 III 相臨床試験）被験者のレスキュー療法を受けた被験者をレスポンダーに含まない解析の結果は、Pool E2 全体の結果と同様であった。

3.2.2.2.3　各評価時点における QMG 総スコアのベースラインからの変化量

Pool E2 の主な評価時点（継続投与の Week 60 までの 12 週間隔）における QMG 総スコア及びベースラインからの変化量（レスキュー療法実施後のデータを含む）を表 3-27 に示した。

Pool E2 のジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=101）における QMG 総スコアの平均値がベースラインから Week 12 にかけて低下し（ベースラインからの変化量の平均値：−6.3）、継続投与の Week 24、36、48、及び 60 でもベースライン値より低い値であった（各評価時点におけるベースラインからの変化量の平均値：−7.6～−8.8）。Pool E2（第 II 相臨床試験）被験者

及び Pool E2（第 III 相臨床試験）被験者の結果を、それぞれ SCE Table 5.2.2.2 及び Table 5.2.2.3 に示した。

Pool E2 のプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=95）では、QMG 総スコアの平均値がベースラインから Week 12 にかけて低下し（ベースラインからの変化量の平均値：−3.5）、臨床的に意義のある改善を示したが、Week 12 におけるベースラインからの変化量の平均値はジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群と比較して小さかった。Week 12 にジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切り替えた後、Week 12 から 24 にかけて QMG 総スコアの平均値は低下し（ベースラインからの変化量の平均値：−7.6）、ジルコプランの有効性が Week 60 まで持続した（各評価時点におけるベースラインからの変化量の平均値：−8.7～−9.5）。Pool E2（第 II 相臨床試験）被験者及び Pool E2（第 III 相臨床試験）被験者の結果を、それぞれ SCE Table 5.2.2.2 及び Table 5.2.2.3 に示した。

MG0009 試験の被験者から構成される被験者数の少ない Pool E2 の投与群では、Week 12 におけるベースラインからの QMG 総スコアの平均値は臨床的に意義のある低下を示した。QMG 総スコアの平均値は Week 24 に更に低下し、Week 60 まで低下したまま推移した。

表 3-27　主な評価時点における QMG 総スコア及びベースラインからの変化量−Pool E2（レスキュー療法実施後のデータを含む）

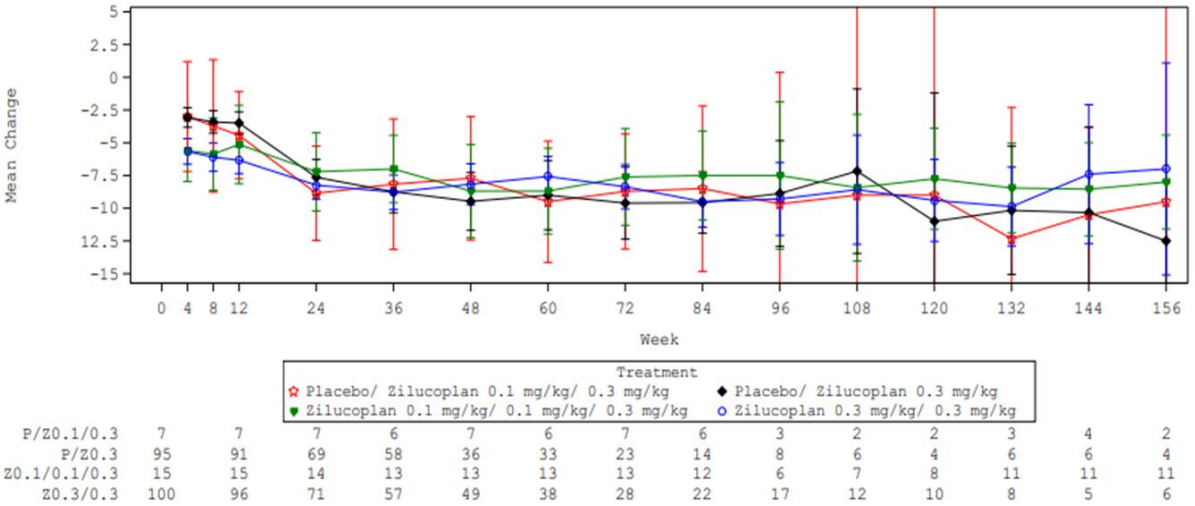
Treatment group	Parameter	Time point					
		Placebo-controlled		Extension			
		BL	W12	W24	W36	W48	W60
Placebo/ZLP 0.1/0.3mg/kg (N=7)	n	7	7	7	6	7	6
	Total score (mean)	18.1	13.7	9.3	10.2	10.4	8.8
	CFB (mean)	—	−4.4	−8.9	−8.2	−7.7	−9.5
Placebo/ZLP 0.3mg/kg (N=95)	n	95	91	69	58	36	33
	Total score (mean)	19.4	15.9	11.9	10.8	10.0	10.9
	CFB (mean)	—	−3.5	−7.6	−8.7	−9.5	−9.0
ZLP 0.1/0.1/0.3mg/kg (N=15)	n	15	15	14	13	13	13
	Total score (mean)	18.7	13.5	11.6	11.8	10.1	10.1
	CFB (mean)	—	−5.1	−7.2	−7.0	−8.7	−8.7
ZLP 0.3/0.3mg/kg (N=101)	n	100	96	71	57	49	38
	Total score (mean)	18.8	12.4	10.4	9.9	10.6	11.5
	CFB (mean)	—	−6.3	−8.2	−8.8	−8.2	−7.6

BL=Baseline; CFB=change from Baseline; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; W=Week; ZLP=zilucoplan
Note: The QMG total score ranges from 0 to 39 with higher scores representing more severe impairment.
Note: This includes efficacy data collected after the time point of rescue use or myasthenic crisis with no imputation of missing data.
Note: Baseline is defined as the Day 1/Baseline value from MG0009 or MG0010.
Data source: SCE Table 5.2.2.1

Pool E2 のすべての被験者における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の平均値の推移（レスキュー療法実施後のデータを含む）を図 3-18 に示した。この図には、各評価時点における被験者数も示した。

図 3-18 から、Pool E2 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は、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値と同様に推移し、臨床的に意義のある変化（3 点以上）が Week 96 までの継続投与中に持続したことが示された。Pool E2（第 II 相臨床試験）被験者及び Pool E2（第 III 相臨床試験）被験者におけるレスキュー療法実施後のデータを含む QMG 総スコアのベースラインからの変化量の平均値の推移を、SCE Figure 5.2.1.2、Figure 5.2.1.3 に示した。

図 3-18　QMG 総スコアのベースラインからの変化量の平均値の推移–Pool E2（レスキュー療法実施後のデータを含む）



CI=confidence interval; P=placebo; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; Z0.1=zilucoplan 0.1mg/kg; Z0.3=zilucoplan 0.3mg/kg
Note: Vertical lines represent 95% CIs. X-axis has been censored. The display of the CIs at some visits for the smaller treatment groups have been censored at the limits of the y-axis.
Note: Includes efficacy data collected after the time point of rescue use with no imputation of missing data.
Note: Baseline is defined as the Day 1/Baseline value from MG0009 or MG0010.
Note: A decrease in the total score from Baseline represents an improvement.
Data source: SCE Figure 5.2.1.1

3.2.2.2.4　　QMG レスポンダーの割合

Pool E2 の主な評価時点におけるレスキュー療法を受けていない QMG レスポンダー（QMG 総スコアがベースラインから 5 点以上改善）の割合を表 3-28 に示した。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=101）では、MG0009 試験及び MG0010 試験の二重盲検期間の 12 週間にジルコプラン 0.3mg/kg を投与された後の QMG レスポンダー（QMG 総スコアがベースラインから 5 点以上低下し、当該評価時点までにレスキュー療法を受けていない被験者）は 56 例（58.3%）であり、Week 24 に 74.6%まで更に上昇し、ジルコプランを継続投与した Week 36、48、及び 60 では Week 24 を上回った（最も高かった評価時点で 78.9%）。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=95）では、MG0009 試験及び MG0010 試験の二重盲検期間の 12 週間にプラセボを投与された後の QMG レスポンダーは 32 例（35.2%）であった。プラセボからジルコプラン 0.3mg/kg に切り替えて 12 週間が経過した Week 24 におけるレスポンダーの割合は 65.2%に上昇し、Week 36、48、及び 60 では、Week 24 を上回った（最も高かった評価時点で 72.4%）。

被験者数が少ないため、プラセボ／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=7）及びジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=15）についてはここで言及しないが、結果を表 3-28 に示した。

表 3-28 主な評価時点におけるレスキュー療法を受けていない QMG レスポンダーの割合 −Pool E2

Treatment group	Responders	Time point					
		Pbo-controlled		Extension			
		W1	W12	W24	W36	W48	W60
Pbo/ZLP 0.1/0.3mg/kg (N=7)	n	7	7	7	6	7	6
	Responder n (%)	3 (42.9)	3 (42.9)	5 (71.4)	4 (66.7)	4 (57.1)	4 (66.7)
Pbo/ZLP 0.3mg/kg (N=95)	n	93	91	69	58	36	33
	Responder n (%)	8 (8.6)	32 (35.2)	45 (65.2)	42 (72.4)	26 (72.2)	22 (66.7)
ZLP 0.1/0.1/0.3mg/kg (N=15)	n	15	15	14	13	13	13
	Responder n (%)	4 (26.7)	8 (53.3)	10 (71.4)	9 (69.2)	10 (76.9)	9 (69.2)
ZLP 0.3/0.3mg/kg (N=101)	n	95	96	71	57	49	38
	Responder n (%)	30 (31.6)	56 (58.3)	53 (74.6)	45 (78.9)	38 (77.6)	29 (76.3)

Pbo=Placebo; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; W=Week; ZLP=zilucoplan
Note: Baseline is defined as the Day 1/Baseline value from MG0009 or MG0010.
Note: A responder is defined as a study participant with a ≥5-point reduction in QMG total score from Baseline at the given visit without the use of rescue therapy. Study participants who received rescue therapy were classified as a non-responder from the time point of first rescue use onwards.
Note: Percentages are based on n, ie, the number of study participants who completed each individual time point.
Data source: SCE Table 5.6.1.1

レスポンダーの定義を QMG 総スコアがベースラインから 5 点以上低下した被験者でレスキュー療法の実施を問わないとした時、予測したとおり、上述した解析（レスキュー療法を受けた被験者を以降の評価時点でノンレスポンダーと設定）と比較してレスポンダーの割合はわずかに高かった（SCE Table 5.6.2.1）。

Pool E2（第 II 相臨床試験）被験者及び Pool E2（第 III 相臨床試験）被験者において、レスキュー療法を受けた被験者をレスポンダーに含む場合と含まない場合の解析を実施した（SCE Table 5.6.1.2、Table 5.6.1.3、Table 5.6.2.2、Table 5.6.2.3）。Pool E2（第 III 相臨床試験）被験者のレスキュー療法を受けた被験者をレスポンダーに含まない解析の結果は、Pool E2 全体の結果と同様であった。

Pool E2、Pool E2（第 II 相臨床試験）被験者及び Pool E2（第 III 相臨床試験）被験者における QMG 総スコアがベースラインから 3 点以上低下した被験者でもレスキュー療法を受けた被験者をレスポンダーに含む場合と含まない場合の解析を実施した（SCE Table 5.6.3.1、Table 5.6.3.2、Table 5.6.3.3、Table 5.6.4.1、Table 5.6.4.2、Table 5.6.4.3）。

3.2.2.2.5 各評価時点における MGC 総スコアのベースラインからの変化量

Pool E2 の主な評価時点（継続投与の Week 60 までの 12 週間隔）における MGC 総スコア及びベースラインからの変化量（レスキュー療法実施後のデータを含む）を表 3-29 に示した。

Pool E2 のジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=101）における MGC 総スコアの平均値がベースラインから Week 12 にかけて低下し（ベースラインからの変化量の平均値：−8.9）、継続投与の Week 24、36、48、及び 60 でもベースライン値より低い値であった（各評価時点におけるベースラインからの変化量の平均値：−10.3～−12.2）。Pool E2（第 II 相臨床試験）被験者及び Pool E2（第 III 相臨床試験）被験者の結果を、SCE Table 5.3.2.2、Table 5.3.2.3 に示した。

Pool E2 のプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=95）では、MGC 総スコアの平均値がベースラインから Week 12 にかけて低下し（ベースラインからの変化量の平均値：−6.7）、臨床的に意義のある改善を示したが、Week 12 におけるベースラインからの変化量の平均値はジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群と比較して小さかった。Week 12 にジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切り替えた後、Week 12 から 24 にかけて MGC 総スコアの平均値は低下し（ベースラインからの変化量の平均値：−12.9）、ジルコプランの有効性が Week 60 まで持続した（各評価時点におけるベースラインからの変化量の平均値：−13.4～−14.5）。Pool E2（第 II 相臨床試験）被験者及び Pool E2（第 III 相臨床試験）被験者の結果を、SCE Table 5.3.2.2、Table 5.3.2.3 に示した。

MG0009 試験の被験者から構成される被験者数の少ない Pool E2 の投与群では、Week 12 における MGC 総スコアの平均値は臨床的に意義のある低下を示した。MGC 総スコアの平均値は Week 24 に更に低下し、Week 60 まで低下したまま推移した。

表 3-29　主な評価時点における MGC 総スコア及びベースラインからの変化量−Pool E2（レスキュー療法実施後のデータを含む）

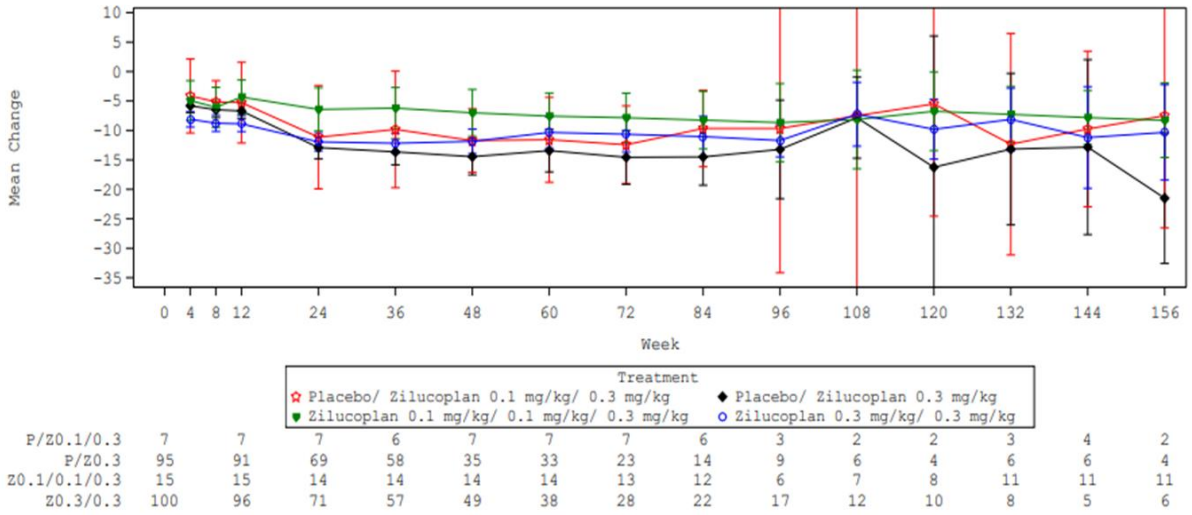
Treatment group	Parameter	Time point					
		Placebo-controlled		Extension			
		BL	W12	W24	W36	W48	W60
Pbo/ZLP 0.1/0.3mg/kg (N=7)	n	7	7	7	6	7	7
	Total score (mean)	18.0	12.7	6.9	7.3	6.3	6.4
	CFB (mean)	—	−5.3	−11.1	−9.8	−11.7	−11.6
Pbo/ZLP 0.3mg/kg (N=95)	n	95	91	69	58	35	33
	Total score (mean)	21.5	14.9	8.2	7.6	7.1	8.8
	CFB (mean)	—	−6.7	−12.9	−13.6	−14.5	−13.4
ZLP 0.1/0.1/0.3mg/kg (N=15)	n	15	15	14	14	14	14
	Total score (mean)	14.5	10.1	8.0	8.2	7.4	6.9
	CFB (mean)	—	−4.3	−6.4	−6.2	−7.0	−7.6
ZLP 0.3/0.3mg/kg (N=101)	n	100	96	71	57	49	38
	Total score (mean)	19.4	10.2	6.8	6.2	6.9	8.6
	CFB (mean)	—	−8.9	−11.9	−12.2	−11.9	−10.3

BL=Baseline; CFB=change from Baseline; MGC=Myasthenia Gravis Composite; Pbo=Placebo; W=Week; ZLP=zilucoplan
Note: The MGC total score ranges from 0 to 50, with higher scores indicating more severe impairment.
Note: This includes efficacy data collected after the time point of rescue use or myasthenic crisis with no imputation of missing data.
Note: Baseline is defined as the Day 1/Baseline value from MG0009 or MG0010.
Data source: SCE Table 5.3.2.1

Pool E2 のすべての被験者における MGC 総スコアのベースラインからの変化量の平均値の推移（レスキュー療法実施後のデータを含む）を図 3-19 に示した。この図には、各評価時点における被験者数も示した。

図 3-19 から、Pool E2 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は、MG-ADL 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量の平均値と同様に推移し、臨床的に意義のある変化（3 点以上）は Week 96 までの継続投与中に持続したことが示された。Pool E2（第 II 相臨床試験）被験者及び Pool E2（第 III 相臨床試験）被験者におけるレスキュー療法実施後のデータを含む MGC 総スコアのベースラインからの変化量の平均値の推移を、SCE Figure 5.3.1.2、Figure 5.3.1.3 に示した。

図 3-19 MGC 総スコアのベースラインからの変化量の平均値の推移–Pool E2（レスキュー療法実施後のデータを含む）



CI=confidence interval; MGC=Myasthenia Gravis Composite; P=placebo; Z0.1=zilucoplan 0.1mg/kg; Z0.3=zilucoplan 0.3 mg/kg
Note: Vertical lines represent 95% CIs. X-axis has been censored. The display of the CIs at some visits for the smaller treatment groups have been censored at the limits of the y-axis.
Note: Includes efficacy data collected after the time point of rescue use with no imputation of missing data.
Note: Baseline is defined as the Day 1/Baseline value from MG0009 or MG0010.
Note: A decrease in the total score from Baseline represents an improvement.
Data source: SCE Figure 5.3.1.1

3.2.2.2.6 各評価時点における MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量

Pool E2 の主な評価時点（継続投与の Week 60 までの 12 週間隔）における MG-QOL15r 総スコア及びベースラインからの変化量（レスキュー療法実施後のデータを含む）を表 3-30 に示した。

Pool E2 のジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=101）では、MG-QOL15r 総スコアの平均値がベースラインから Week 12 にかけて低下し（ベースラインからの変化量の平均値：−6.1）、継続投与の Week 24、36、48、及び 60 でもベースライン値より低い値であった（各評価時点におけるベースラインからの変化量の平均値：−9.2～−9.6）。Pool E2（第 II 相臨床試験）被験者及び Pool E2（第 III 相臨床試験）被験者の結果を、SCE Table 5.4.2.2、Table 5.4.2.3 に示した。

Pool E2 のプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=95）では、MG-QOL15r 総スコアの平均値はベースラインから Week 12 にかけて低下したが（ベースラインからの変化量の平均値：−3.8）、Week 12 におけるベースラインからの変化量の平均値はジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群と比較して小さかった。Week 12 にジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切り替えた後、Week 12 から 24 にかけて MG-QOL15r 総スコアの平均値は低下し（ベースラインからの変化量の平均値：−8.7）、ジルコプランの有効性が Week 60 まで持続した（各評価時点におけるベースラインからの変化量の平均値：−9.2～−10.3）。Pool E2（第 II 相臨床試験）被験者及び Pool E2（第 III 相臨床試験）被験者の結果を、SCE Table 5.4.2.2、Table 5.4.2.3 に示した。

MG0009 試験の被験者から構成される被験者数の少ない Pool E2 の投与群では、Week 12 における MG-QOL15r 総スコアの平均値が低下した。MG-QOL15r 総スコアの平均値は Week 24 に更に低下し、Week 60 まで低下したまま推移した。

表 3-30　主な評価時点における MG-QOL15r 総スコア及びベースラインからの変化量 −Pool E2（レスキュー療法実施後のデータを含む）

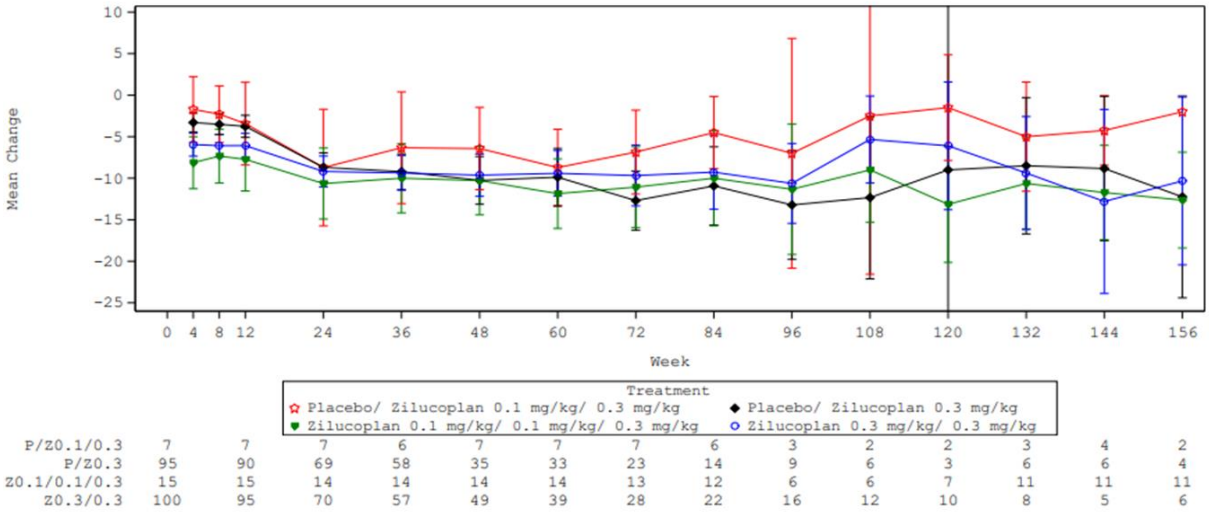
Treatment group	Parameter	Time point					
		Placebo-controlled		Extension			
		BL	W12	W24	W36	W48	W60
Placebo/ZLP 0.1/0.3mg/kg (N=7)	n	7	7	7	6	7	7
	Total score (mean)	14.9	11.4	6.1	6.7	8.4	6.1
	CFB (mean)	—	−3.4	−8.7	−6.3	−6.4	−8.7
Placebo/ZLP 0.3mg/kg (N=95)	n	95	90	69	58	35	33
	Total score (mean)	18.7	15.2	10.0	9.8	8.0	9.4
	CFB (mean)	—	−3.8	−8.7	−9.2	−10.3	−9.9
ZLP 0.1/0.1/0.3mg/kg (N=15)	n	15	15	14	14	14	14
	Total score (mean)	19.1	11.4	8.4	9.1	8.8	7.2
	CFB (mean)	—	−7.7	−10.6	−10.0	−10.3	−11.9
ZLP 0.3/0.3mg/kg (N=101)	n	100	95	70	57	49	39
	Total score (mean)	18.3	12.1	9.0	8.9	8.7	9.3
	CFB (mean)	—	−6.1	−9.2	−9.4	−9.6	−9.4

BL=Baseline; CFB=change from Baseline; MG-QOL15r=Myasthenia Gravis-Quality of Life revised; W=Week; ZLP=zilucoplan
Note: The MG-QOL15r total score ranges from 0 to 30, and higher scores indicate more severe impact of the disease on aspects of the study participants' lives.
Note: This includes efficacy data collected after the time point of rescue use or myasthenic crisis with no imputation of missing data.
Note: Baseline is defined as the Day 1/Baseline value from MG0009 or MG0010.
Data source: SCE Table 5.4.2.1

Pool E2 のすべての被験者における MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量の平均値の推移（レスキュー療法実施後のデータを含む）を図 3-20 に示した。この図には、各評価時点における被験者数も示した。

図 3-20 から、Pool E2 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は、MG-ADL、QMG、及び MGC 総スコアのベースラインからの変化量の平均値と同様に推移し、ベースラインからの変化量の平均値の低下は Week 96 までの継続投与中に持続したことが示された。Pool E2（第 II 相臨床試験）被験者及び Pool E2（第 III 相臨床試験）被験者におけるレスキュー療法実施後のデータを含む MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量の平均値の推移を、SCE Figure 5.4.1.2、Figure 5.4.1.3 に示した。

図 3-20 MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量の平均値の推移–Pool E2（レスキュー療法実施後のデータを含む）



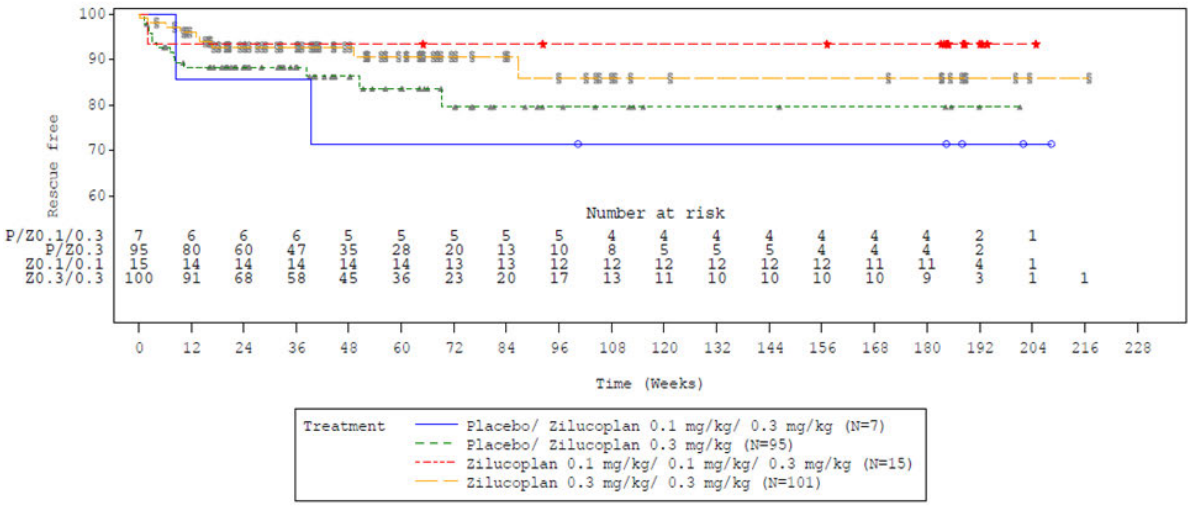
CI=confidence interval; MG-QOL15r=Myasthenia Gravis-Quality of Life revised; P=placebo; Z0.1=zilucoplan 0.1mg/kg; Z0.3=zilucoplan 0.3mg/kg
Note: Vertical lines represent 95% CIs. X-axis has been censored. The display of the CIs at some visits for the smaller treatment groups have been censored at the limits of the y-axis.
Note: Includes efficacy data collected after the time point of rescue use with no imputation of missing data.
Note: Baseline is defined as the Day 1/Baseline value from MG0009 or MG0010.
Note: A decrease in the total score from Baseline represents an improvement.
Data source: SCE Figure 5.4.1.1

3.2.2.2.7 レスキュー療法

Pool E2 における初回のレスキュー療法実施までの時間を図 3-21 に示した。

MG0009 試験又は MG0010 試験における治験薬（ジルコプラン又はプラセボ）の初回投与 60 週間後である Week 60 にレスキュー療法を受けていない被験者の割合は、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 80%超及びジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 90%超であった。Week 60 より後の被験者数が少ないため、この第 1 回中間データカットオフにおける意味のある解釈は困難である。Pool E2（第 II 相臨床試験）被験者及び Pool E2（第 III 相臨床試験）被験者における初回のレスキュー療法実施までの時間の推移を、SCE Figure 5.8.1.2、Figure 5.8.1.3 に示した。

図 3-21　初回のレスキュー療法実施までの時間−Pool E2



P=placebo; Z0.1=zilucoplan 0.1mg/kg; Z0.3=zilucoplan 0.3mg/kg
Note: Numbers represent the number of study participants at risk at each time point.
Note: Symbols represent a censored study participant.
Note: Time to first rescue use is calculated as: Date of first rescue use minus date of first zilucoplan dose + 1.
Note: For study participants who did not receive rescue therapy, time to first rescue therapy was censored as of the following dates: 1) for study participants who discontinued, the date the study participant discontinued from the study or 2) for study participants who did not continue into an open-label extension, the date the study participants completed their study or 3) for study participants in a study at the time of the data cut, the date of the interim data cut for that study.
Data source: SCE Figure 5.8.1.1

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、14 例（14.7%）に合計 39 サイクル（7 日間に 1 回以上の治療を 1 サイクルと定義）のレスキュー療法が実施された。サイクル数の内訳は、1 サイクルが 6 例（6.3%）、2 及び 4 サイクルが各 2 例（2.1%）、並びに 3、5、6、及び 7 サイクルが各 1 例（1.1%）であり、ほとんどのサイクル（37/39 サイクル、94.9%）で IVIg が投与された。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、8 例（7.9%）に合計 32 サイクルのレスキュー療法が実施された。サイクル数の内訳は、1 サイクルが 3 例（3.0%）、並びに 2、4、6、8、及び 9 サイクルが各 1 例（1.0%）であり、23 サイクル（71.9%）で IVIg が投与され、9 サイクル（28.1%）で PLEX が実施された（SCE Table 5.8.1.1）。

Pool E2 における 100 人年あたりのレスキュー療法の実施率を SCE Table 5.8.2.1 に示した。プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では 96.0 人年のプラセボ又はジルコプラン 0.3mg/kg 投与中に 39 サイクル（事象）が実施され、人年あたりのレスキュー療法の実施率は 0.4065 サイクルであった。ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では 116.7 人年のジルコプラン 0.3mg/kg 投与中に 32 サイクル（事象）のレスキュー療法が実施され、人年あたりのレスキュー療法の実施率は 0.2743 サイクルであった。

レスキュー療法を受けたすべての被験者を SCE Listing 5.8.1 に示した。

Pool E2（第 II 相臨床試験）被験者及び Pool E2（第 III 相臨床試験）被験者におけるレスキュー療法の実施状況を SCE Table 5.8.1.2、Table 5.8.1.3 に、Pool E2（第 II 相臨床試験）被験者及び Pool E2（第 III 相臨床試験）被験者における 100 人年あたりのレスキュー療法の実施率を SCE Table 5.8.2.2、Table 5.8.2.3 に示した。

3.2.2.3 その他の評価項目

3.2.2.3.1 全身型重症筋無力症に対する標準治療薬の変更

3.2.2.3.1.1 治験薬投与開始後の全身型重症筋無力症治療薬の使用

MG0009 試験及び MG0010 試験の治験薬初回投与後に使用開始された gMG 治療薬の使用状況を SCE Table 5.9.2.1 に示した。なお、継続投与の最初の 12 週間をとおして、被験者は一定の用量で gMG の標準治療［コルチコステロイド及び IST（薬剤）を含む］を継続することが規定されていた。この期間中に生じた臨床症状の増悪に対して、治験責任医師は新たな gMG 標準治療薬の投与を開始せず、IVIg 又は PLEX によるレスキュー療法を開始することとしていた。

治験薬の投与開始後に gMG 治療薬の使用を開始した被験者は、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 37 例（38.9%）及びジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 44 例（43.6%）であった。最も多く使用開始された gMG 治療薬は全身性コルチコステロイド（ほとんどが prednisone）で、各投与群の割合は 25.3%～57.1%（プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：25.3%、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：31.7%）であった。次いで 2 番目に多く使用開始された gMG 治療薬は副交感神経刺激薬（ほとんどがピリドスチグミン）で、投与群別の割合はプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 13.7%及びジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 18.8%であった。免疫抑制剤の使用を開始した被験者は、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 11.6%及びジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 6.9%であった。Pool E2（第 II 相臨床試験）被験者及び Pool E2（第 III 相臨床試験）被験者における治験薬投与後に使用開始された gMG 治療薬について、それぞれ SCE Table 5.9.2.2 及び Table 5.9.2.3 に示した。

3.2.2.3.1.2 治験薬投与開始後の全身型重症筋無力症治療薬の使用（薬剤グループ別）

治験薬初回投与後に使用開始された gMG 治療薬（6 つの薬剤グループ別）について、SCE Table 5.9.4.1 に示した。

Pool E2（第 II 相臨床試験）被験者及び Pool E2（第 III 相臨床試験）被験者における治験薬投与後に使用開始された gMG 治療薬（6 つの薬剤グループ別）について、それぞれ SCE Table 5.9.4.2 及び Table 5.9.4.3 に示した。

3.2.2.3.1.3 試験期間の各日におけるコルチコステロイドの用量

試験期間の各日における各コルチコステロイドの 1 日等価用量を、電子症例報告書に記録された投与開始日／停止日、並びに投与量及び投与頻度から算出した。コルチコステロイドが prednisone でなかった場合は、prednisone の等価用量に換算した。1 日に複数のコルチコステロイドが投与された場合は、各薬剤の prednisone の等価用量を合計してコルチコステロイドの 1 日用量を算出した。治験責任医師は来院後に限ってコルチコステロイドの用量を変更することとし、変更された用量は次の来院まで再変更しないこととした。このため、解析の目的から、特定の来院で表示されるコルチコステロイドの 1 日用量は来院前日のものであり、この用量から当該来院時のベースラインからの変化量（MG0009 試験又は MG0010 試験の Day 1 におけるコルチコステロイドの用量をベースラインと定義）を算出した。なお、gMG の標準治療薬の変更（減量）について、治験実施計画書では非盲検投与期間（MG0009 試験の継続パート又は継続投与試験である MG0011 試験）の最初の 12 週間が経過した後のみに実施できると規定した（1.2.5.7 項）。Pool E2 の被験者数が多い 2 つの投与群（プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン

0.3mg/kg 群）について、主な評価時点におけるコルチコステロイドの 1 日用量及びベースラインからの変化量を表 3-31 に示した。被験者数が少ない 2 つの投与群については、source table に結果を示した。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群のいずれでも、治験実施計画書で規定した変更が可能な Week 24 より後の Week 36、48、及び 60 におけるコルチコステロイドの 1 日用量のベースラインからの変化量の中央値は 0.0 であった。

表 3-31　主な評価時点におけるコルチコステロイドの 1 日用量及びベースラインからの変化量−Pool E2

		Time point					
		Placebo-controlled		Extension			
Treatment group	Parameter	BL	W12	W24	W36	W48	W60
Placebo/ZLP 0.3mg/kg (N=95)	n	95	92	70	58	37	33
	Daily CS dose (mg; mean [SD])	11.0 (13.63)	11.5 (13.76)	10.8 (14.06)	10.0 (13.29)	10.4 (13.02)	11.8 (13.31)
	Daily CS dose (mg; median)	7.0	8.3	5.0	5.0	5.0	5.0
	Daily CS dose (mg; min, max)	0, 55	0, 55	0, 50	0, 50	0, 50	0, 50
	CFB (mg; mean [SD])	—	0.1 (2.23)	0.6 (6.11)	−0.5 (4.91)	−1.5 (7.48)	−2.4 (8.63)
	CFB (mg; median)	—	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	CFB (mg; min, max)	—	−8, 20	−10, 45	−15, 20	−30, 15	−35, 15
ZLP 0.3/0.3mg/kg (N=101)	n	100	97	73	58	49	39
	Daily CS dose (mg; mean [SD])	12.8 (13.02)	12.7 (13.12)	13.6 (14.07)	14.3 (14.52)	12.8 (14.15)	13.6 (15.27)
	Daily CS dose (mg; median)	10.0	10.0	10.0	12.5	10.0	10.0
	Daily CS dose (mg; min, max)	0, 50	0, 50	0, 60	0, 55	0, 55	0, 55
	CFB (mg; mean [SD])	—	−0.2 (1.29)	−0.5 (6.67)	−0.3 (8.26)	−1.4 (8.93)	−1.6 (10.01)
	CFB (mg; median)	—	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	CFB (mg; min, max)	—	−10, 0	−35, 20	−35, 20	−35, 20	−35, 20

ATC=Anatomical Therapeutic Chemical; BL=Baseline; CS=corticosteroid; CFB=change from Baseline; eCRF=electronic case report form; Max=maximum; MG=myasthenia gravis; Min=minimum; SD=standard deviation; W=Week; ZLP=zilucoplan
Note: Corticosteroids were defined as an MG medication by the 'indication' value on the Prior and Concomitant Medication eCRF form 'Therapy for MG' or 'MG Therapy' plus the ATC3 code: H02A (both criteria had to be met).
Note: The daily corticosteroid dose is the total prednisone equivalent daily dose.
Note: Changes in gMG standard of care medications (ie, dose reductions) were only allowed by protocol after the first 12 weeks of open-label treatment within the extension study (MG0011) or Extension Portion of MG0009.
Note: The equivalent daily dose was calculated using the dose and dose frequency of each corticosteroid recorded on the eCRF for each relative day the study participant was on study, summed across multiple corticosteroids taken and then converted into a prednisone equivalent dose using dose conversions.
Note: The prednisone equivalent daily dose on Day 1 of MG0009 or MG0010 was classified as the Baseline dose. The daily corticosteroid dose received by a study participant 1 day prior to the efficacy visits are displayed.
Data source: SCE Table 5.9.5.1

Pool E2（第 II 相臨床試験）被験者及び Pool E2（第 III 相臨床試験）被験者におけるコルチコステロイドの 1 日用量及びベースラインからの変化量を、それぞれ SCE Table 5.9.5.2 及び Table 5.9.5.3 に示した。第 III 相臨床試験被験者のプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、Week 36、48、及び 60 におけるコルチコステロイドの 1 日用量のベースラインからの変化量の中央値は 0.0 であり、Pool E2 全体のこれらの投与群における変化量と同程度であった。

3.2.2.3.1.4 免疫抑制剤：試験期間における用量の累積変化

Pool E2 の Week 60 までにおける IST の用量のベースラインからの累積変化を表 3-32 に示した。

この解析では、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン、シクロホスファミド、メトトレキサート、及びタクロリムス（いずれも PT）を IST と定義した。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、Week 60 までに使用している IST の用量を変更しなかった被験者は 18 例（46.2%）、1 種類以上の IST を減量した被験者は 1 例（2.6%）、及び 1 種類以上の IST を中止した被験者は 1 例（2.6%）であった。Week 24 より後の実施が可能であった IST の増量及び新たな IST の使用を開始した被験者はいなかった。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、Week 60 までに使用している IST の用量を変更しなかった被験者は 12 例（36.4%）、1 種類以上の IST を減量した被験者は 4 例（12.1%）、及び 1 種類以上の IST を中止した被験者は 3 例（9.1%）であった。1 種類以上の IST を増量した被験者は 2 例（6.1%）で、新たな IST の使用を開始した被験者はいなかった（SCE Table 5.9.6.1）。

表 3-32 Week 60 までにおける IST の用量のベースラインからの累積変化−Pool E2

Treatment group	Parameter	Timepoint				
		By W12	By W24	By W36	By W48	By W60
Placebo/ZLP 0.3mg/kg (N=95)	n	92	70	58	37	33
	No dose changes to existing IST n (%)	47 (51.1)	33 (47.1)	25 (43.1)	13 (35.1)	12 (36.4)
	Dose decreased for ≥1 existing IST n (%)	1 (1.1)	4 (5.7)	5 (8.6)	5 (13.5)	4 (12.1)
	Dose increased for ≥1 existing IST n (%)	0	0	2 (3.4)	2 (5.4)	2 (6.1)
	Stopped ≥1 existing IST n (%)	1 (1.1)	3 (4.3)	2 (3.4)	3 (8.1)	3 (9.1)
	Started ≥1 new IST n (%)	0	0	0	0	0
	Still not receiving an IST n (%)	44 (47.8)	33 (47.1)	26 (44.8)	17 (45.9)	15 (45.5)
ZLP 0.3/0.3mg/kg (N=101)	n	97	73	58	49	39
	No dose changes to existing IST n (%)	43 (44.3)	35 (47.9)	30 (51.7)	26 (53.1)	18 (46.2)
	Dose decreased for ≥1 existing IST n (%)	0	2 (2.7)	1 (1.7)	0	1 (2.6)
	Dose increased for ≥1 existing IST n (%)	0	0	0	0	0
	Stopped ≥1 existing IST n (%)	0	1 (1.4)	0	0	1 (2.6)
	Started ≥1 new IST n (%)	0	0	0	0	0
	Still not receiving an IST n (%)	54 (55.7)	36 (49.3)	27 (46.6)	23 (46.9)	20 (51.3)

eCRF=electronic Case Report form; gMG=generalized myasthenia gravis; IST=Immunosuppressant therapy; W=Week; ZLP=zilucoplan
Note: Percentages are based on the number of study participants who completed the visit (n).
Note: Immunosuppressants were defined as the preferred terms of azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclosporine, cyclophosphamide, methotrexate, and tacrolimus
Note: Changes in gMG standard of care medications (ie, dose reductions) were only allowed by protocol after the first 12 weeks of open-label treatment within the extension study (MG0011) or Extension Portion of MG0009.
Note: The equivalent daily dose of each IST was calculated using the dose and dose frequency recorded on the eCRF for each relative day the study participant was on study. The equivalent daily dose on Day 1 of MG0009 or MG0010 was classified as the Baseline dose. Changes from Baseline to 1 day prior to the visit are displayed.
Data source: SCE Table 5.9.6.1

Pool E2（第 II 相臨床試験）被験者及び Pool E2（第 III 相臨床試験）被験者でも同様の解析を実施し、その結果をそれぞれ SCE Table 5.9.6.2 及び Table 5.9.6.3 に示した。第 III 相臨床試験被験者の結果は、Pool E2 全体の結果と同様であった。

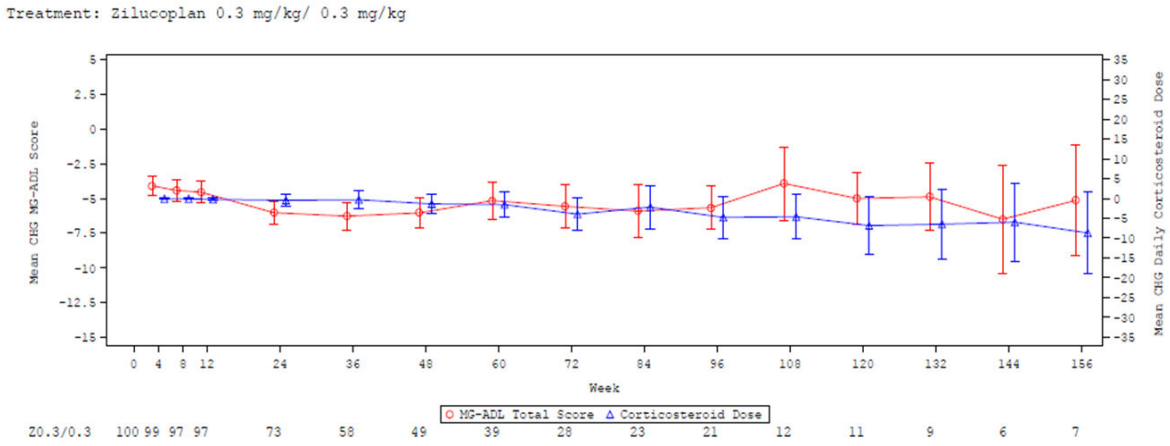
3.2.2.3.1.5 MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量とコルチコステロイドの 1 日用量の関係

MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（レスキュー療法実施後のデータを含む）とコルチコステロイドの 1 日用量の変化量の平均値の推移を 1 つの図にまとめ、図 3-22 に示した。なお、本項にはジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群についてのみ示したが、source figure には他の 3 つの投与群も示した。

Pool E2 のジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg では、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値の低下に関連したコルチコステロイドの 1 日用量の変化量の平均値における Week 60 までの変化は最小限であった。Week 60 より後にコルチコステロイドの 1 日用量の変化量の平均値が若干低下（おおむね約 5mg ずつ）したが、被験者数が少なく、CI が広かった。また、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値が多少ばらついていたことから、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値とコルチコステロイドの 1 日用量の変化

量の平均値に関連を見出すことは困難であった。また、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群でも、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値はおおむね低下したが、コルチコステロイドの 1 日用量の変化量の平均値の変化は最小限であった。

図 3-22　MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値とコルチコステロイドの 1 日用量の変化量の平均値の推移–Pool E2（レスキュー療法実施後のデータを含む）



ATC=Anatomical Therapeutic Chemical; CHG=change; eCRF=electronic case report form; MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; Z0.3/0.3=zilucoplan 0.3/0.3mg/kg
Note: Vertical lines represent 95% confidence intervals. X-axis has been censored.
Note: Includes efficacy data collected after the time point of rescue use with no imputation of missing data.
Note: Baseline was defined as the Day 1/Baseline value from MG0009 or MG0010.
Note: The daily corticosteroid dose (prednisone equivalent) received by a study participant 1 day prior to the efficacy visits are displayed.
Note: A decrease in the total score from Baseline represents an improvement.
Note: Corticosteroids are defined as an MG medication by the 'indication' value on the Prior and Concomitant Medication eCRF form 'Therapy for MG' or 'MG Therapy' plus the ATC3 code: H02A (both criteria had to be met).
Data source: SCE Figure 5.9.1.1

Pool E2（第 II 相臨床試験）被験者及び Pool E2（第 III 相臨床試験）被験者でも同様の解析を実施した。その結果をそれぞれ SCE Figure 5.9.1.2 及び Figure 5.9.1.3 に示した。

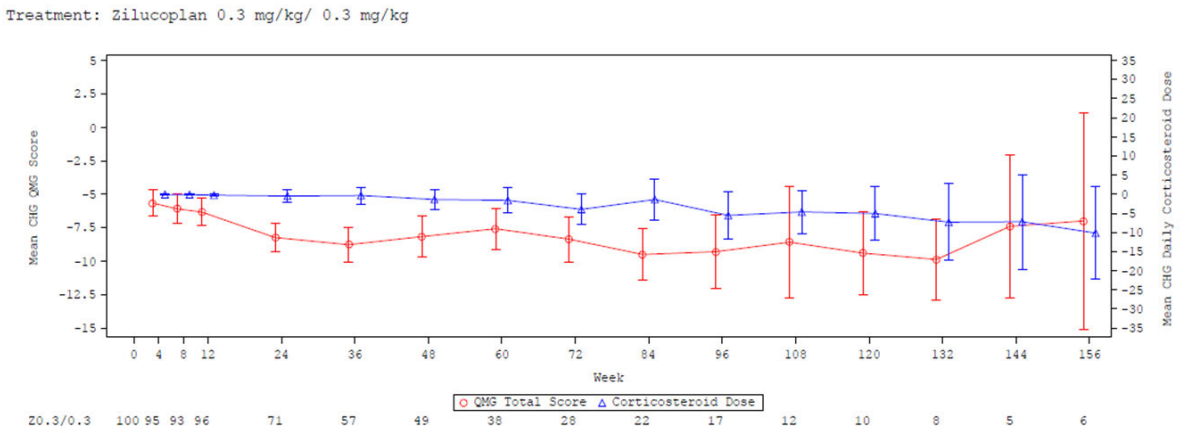
3.2.2.3.1.6　QMG 総スコアのベースラインからの変化量とコルチコステロイドの 1 日用量の関係

QMG 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（レスキュー療法実施後のデータを含む）とコルチコステロイドの 1 日用量の変化量の平均値の推移を 1 つの図にまとめ、図 3-23 に示した。なお、本項にはジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群についてのみを示したが、source figure には他の 3 つの投与群も示した。

Pool E2 のジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、QMG 総スコアのベースラインからの変化量の平均値の低下に関連したコルチコステロイドの 1 日用量の変化量の平均値における Week 60 までの変化は最小限であった。Week 60 より後にコルチコステロイドの 1 日用量の変化量の平均値が若干低下（おおむね約 5mg ずつ）したが、被験者数が少なく、CI が広かった。また、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群でも、QMG 総スコアのベースラインからの変化量の平均

値はおおむね低下したが、コルチコステロイドの 1 日用量の変化量の平均値の変化は最小限であった。

図 3-23 QMG 総スコアのベースラインからの変化量の平均値とコルチコステロイドの 1 日用量の変化量の平均値の推移–Pool E2（レスキュー療法実施後のデータを含む）



ATC=Anatomical Therapeutic Chemical; CHG=change; eCRF=electronic case report form; MG=myasthenia gravis; QMG= Quantitative Myasthenia Gravis; Z0.3/0.3=zilucoplan 0.3/0.3mg/kg
Note: Vertical lines represent 95% confidence intervals. X-axis has been censored.
Note: Includes efficacy data collected after the time point of rescue use with no imputation of missing data.
Note: Baseline was defined as the Day 1/Baseline value from MG0009 or MG0010.
Note: The daily corticosteroid dose (prednisone equivalent) received by a study participant 1 day prior to the efficacy visits are displayed.
Note: A decrease in the total score from Baseline represents an improvement.
Note: Corticosteroids are defined as an MG medication by the 'indication' value on the Prior and Concomitant Medication eCRF form 'Therapy for MG' or 'MG Therapy' plus the ATC3 code: H02A (both criteria had to be met).
Data source: SCE Figure 5.9.2.1

Pool E2（第 II 相臨床試験）被験者及び Pool E2（第 III 相臨床試験）被験者でも同様の解析を実施した。その結果をそれぞれ SCE Figure 5.9.2.2 及び Figure 5.9.2.3 に示した。

3.2.2.3.2 Neuro-QOL Fatigue Short Form のベースラインからの変化量（レスキュー療法実施後のデータを含む）

Neuro-QOL Fatigue Short Form 総スコアは 8～40 点の範囲であり、点数が高いほど疲労が重いことを意味する。Neuro-QOL Fatigue Short Form は、第 III 相臨床試験である MG0010 試験及び MG0011 試験でのみ評価した。

Pool E2 第 III 相のジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、12 週間のプラセボ対照二重盲検期間中に被験者はジルコプラン 0.3mg/kg を投与された。この間、Neuro-QOL Fatigue Short Form 総スコアの平均値は、ベースラインの 29.4 から Week 12 の 23.4 まで低下した（ベースラインからの変化量の平均値：−6.0）。継続投与中、Neuro-QOL Fatigue Short Form 総スコアの平均値はわずかに低下し、Week 24、36、48、及び 60 では 20.5～21.9（ベースラインからの変化量の平均値：−6.7～−9.2）の範囲であった。

Pool E2 第 III 相のプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群におけるプラセボ投与中の Neuro-QOL Fatigue Short Form 総スコアの平均値は、ベースラインの 29.7 から Week 12 の 26.5 まで低下した。

この際のベースラインからの変化量の平均値は−3.2 であり、最初の 12 週間にジルコプラン 0.3mg/kg を投与された被験者におけるベースラインからの変化量の平均値（−6.0）と比較して小さかった。Week 12 にジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切り替えた後、Neuro-QOL Fatigue Short Form 総スコアの平均値は Week 12 の 26.5 から Week 24 の 22.3（ベースラインからの変化量の平均値：−7.9）まで低下した。その後の Neuro-QOL Fatigue Short Form 総スコアの平均値は比較的安定して推移し、Week 36、48、及び 60 では 21.0～22.1（ベースラインからの変化量の平均値：−8.5～−9.3）の範囲であった（SCE Table 5.13.1）。

3.2.2.3.3 その他の疾患評価

Pool E2 第 III 相臨床試験被験者では、MGFA-PIS（SCE Table 5.10.1、Table 5.10.2）、WPAI:SHP（SCE Table 5.11.1）、及び EQ-5D-5L（SCE Table 5.12.1、Table 5.12.2）の評価から得た結果も解析した。全般的に、これらの評価項目でも、ジルコプラン投与の肯定的な効果が経時的に示された。

3.2.3 有効性の結論：Pool E2

- ジルコプラン 0.3mg/kg を継続投与した時、Week 12 から 96 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平均値（レスキュー療法実施後のデータを含む）は同様の推移を示した（ただし被験者数が少なくデータの解釈が困難な時点もあった）。ベースラインからの変化量の平均値は、Week 12 から 24 にかけて、更に低下した。この間、被験者は Week 12 にプラセボ投与からジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切り替えたか、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与を継続した。Week 24 より後の評価時点でもベースラインからの変化量は維持され、Week 96 までおおむね安定して推移した。
- 継続投与の Week 12 から 96 のすべての評価時点における MG-ADL、QMG、及び MGC 総スコアのベースラインからの変化量の平均値は、臨床的に意義のあるものであった。
- ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の Week 12 における MG-ADL（レスキュー療法を実施せずに総スコアが 3 点以上改善）、MSE（MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点）、及び QMG（レスキュー療法を実施せずに総スコアが 5 点以上改善）レスポンダーの割合は、それぞれ 70.1%、17.5%、及び 58.3%であった。Week 24、36、48、及び 60 における MG-ADL、MSE、及び QMG レスポンダーの割合は Week 12 から更に上昇し、最大値はそれぞれ 82.8%、36.7%、及び 78.9%であった。

  プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の Week 12（プラセボ投与後）における MG-ADL、MSE、及び QMG レスポンダーの割合は、それぞれ 47.8%、7.6%、及び 35.2%であった。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 週間後の Week 24 におけるレスポンダーの割合は、Week 12 と比較して上昇した（それぞれ 71.4%、28.6%、及び 65.2%）。Week 24 の後はわずかに上昇して Week 12 より高い値を維持し、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群と同程度のレスポンダー割合であった。
- MG0009 試験又は MG0010 試験における治験薬（ジルコプラン又はプラセボ）の初回投与から 60 週間後の Week 60 までにレスキュー療法を受けなかった被験者の割合は、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 80%超、及びジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 90%超であった。ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では 8 例（7.9%）がレスキュー療法を受けた。この結果は、最初の 12 週間にジルコプランを投与された Pool E1 のジ

ルコプラン 0.3mg/kg 群で 4 例（4%）がレスキュー療法を受けたことと比較して、より長期間の治験薬曝露下では比較的小さい増加であった。ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では 116.7 人年のジルコプラン 0.3mg/kg 投与中に 32 サイクルのレスキュー療法が実施され、人年あたりのレスキュー療法の実施率は 0.2743 サイクルであった。これは、8 例のうち主に複数サイクルのレスキュー療法を受けた 5 例の影響であった。

- Week 60 までジルコプラン 0.3mg/kg を投与した時、コルチコステロイドの 1 日用量の変化はほとんど認められなかった。ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で Week 60 までに IST の用量を変更した被験者はほとんど認められなかった。プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、Week 60 までにジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群より多くの被験者が IST を減量又は中止した。いずれの投与群でも新たな IST 投与を開始した被験者はいなかった。
- ジルコプラン 0.3mg/kg を投与された被験者では、遅くとも Week 60 までに Neuro-QOL Fatigue Short Form における疲労の軽減が示された。

3.3 Pool E3

Pool E3 は Pool E2 のサブセットであり、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時点からの有効性データを解析対象とした。被験者の内訳は、MG0009 試験の継続パート開始時にプラセボ投与からジルコプラン投与に切り替えた 14 例（ジルコプラン 0.1mg/kg 投与：7 例、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与：7 例）及び MG0011 試験開始時にプラセボ投与からジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切り替えた MG0010 試験の被験者 84 例であった（SCE Table 1.4.3）。プラセボを 12 週間投与された後にジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切り替えた被験者における有効性を探索するため、Pool E3 における解析を実施した。なお、MG0009 試験でジルコプラン 0.1mg/kg 投与に切り替えたすべての被験者は、Week E36 から 60 のいずれかのタイミングで最終的にジルコプラン 0.3mg/kg 投与に増量した（MG0009 CSR Listing 16.2.2.2）。

Pool E3 の有効性に関する図表の一覧を 7.1 項に示した。

Pool E3 の有効性解析における結果の要約を以下に示した。

- 比較的被験者数が多く、プラセボ投与から注目すべき用量であるジルコプラン 0.3mg/kg 投与に直接切り替えたプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、切替え時から遅くとも切替え 60 週間後までに MG-ADL、QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアの平均値が更に改善した。プラセボ投与からジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切り替えた 12 週間後の改善の程度は、Pool E1 のジルコプラン 0.3mg/kg 群におけるベースライン（試験開始時）からの変化量には及ばなかったが、12 週間のプラセボ投与に対する一定の反応が切替え時に認められていたため、この結果は予測可能であった。
- ベースラインからの変化量の表における主な評価時点（プラセボ投与からジルコプラン投与に切り替えた 12、24、36、48、及び 60 週間後）すべてで、MG-ADL、QMG、及び MGC 総スコアの平均値の低下は臨床的に意義があるものであった。
- Pool E3 では、切替え後の当該評価時点までにレスキュー療法を受けておらず、プラセボ投与からジルコプラン投与に切り替える直前の総スコアに対して、MG-ADL 総スコアが 3 点以上又は QMG 総スコアが 5 点以上低下した被験者をレスポンダーと定義した（このため、切替え前のプラセボ投与の 12 週間にこれらの反応が既に生じている可能性がある）。MSE レス

ポンダーは、切替え後に MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点を達成し、当該評価時点までにレスキュー療法を受けていない被験者と定義した。プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg における切替え 12 週間後である Week 12 における切替え時点からの MG-ADL、QMG、及び MSE レスポンダーの割合は、それぞれ約 40%、30%、及び 30%であった。Week 24 における MG-ADL 及び QMG レスポンダーの割合は更に上昇してそれぞれ約 50%及び 40%であったが、MSE レスポンダーは約 30%のままであった。Week 24 における MG-ADL 及び QMG レスポンダーの割合は、多少の変動を伴いつつ切替え 36、48、及び 60 週間後も維持された。MSE レスポンダーの割合は、切替え 36、48、及び 60 週間後に継続的に上昇した（約 35%～約 50%）。

- プラセボ投与からジルコプラン投与に切り替えた Pool E3 の被験者におけるレスキュー療法の実施率は、切替え後のジルコプラン 0.3mg/kg 曝露に対する人年あたり 0.2943 サイクルであった。この結果は、Pool E2 のジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群における長期継続投与下のレスキュー療法の実施率であるジルコプラン 0.3mg/kg 曝露に対する人年あたり 0.2743 サイクルと同程度であった。

3.4 部分集団における結果の比較

探索的評価を実施した部分集団を 1.3.2.3.3.3 項に示した。

3.4.1 Pool E1

人口統計学的部分集団（最初の試験登録時の年齢、性別、人種、民族、地理的地域）

両年齢カテゴリ（65 歳未満及び 65 歳以上）、両性別カテゴリ（男性及び女性）、及びすべての地理的地域（北米、欧州、及び東アジア）では、ジルコプラン 0.3mg/kg 群の Week 12 における MG-ADL 及び QMG 総スコア（レスキュー療法実施後のデータを除く）がプラセボ群と比較してベースラインから大幅に低下した。

人種カテゴリ（白人、アジア人、黒人、その他、調査せず）及び民族カテゴリ（ヒスパニック系又はラテン系以外、ヒスパニック系又はラテン系、不明、調査せず）では、ジルコプラン 0.3mg/kg 群の Week 12 における MG-ADL 及び QMG 総スコア（レスキュー療法実施後のデータを除く）がプラセボ群と比較してベースラインから大幅に低下した。民族カテゴリのうち「不明」では、プラセボ群の被験者がいなかったため比較不能であった。プラセボ群で総スコアの低下が大きかった人種カテゴリの 2 つの事例（「その他」：MG-ADL、「アジア人」：QMG）では、被験者数が少なかったため意味のある比較が困難であった。

ベースライン時の体重及び BMI 部分集団

すべての体重カテゴリ（43kg 未満、43kg 以上 56kg 未満、56kg 以上 77kg 未満、77kg 以上 150kg 未満、及び 150kg 以上）及び BMI カテゴリ（18.5kg/m^2 未満、18.5kg/m^2 以上 25kg/m^2 未満、25kg/m^2 以上 30kg/m^2 未満、30kg/m^2 以上 40kg/m^2 未満、及び 40kg/m^2 以上）では、ジルコプラン 0.3mg/kg 群の Week 12 における MG-ADL 及び QMG 総スコア（レスキュー療法実施後のデータを除く）がプラセボ群と比較してベースラインから大幅に低下した。体重カテゴリのうち 43kg 未満では、1 つの投与群で該当する被験者がいなかったため、MG-ADL 及び QMG のいずれも比較不能であった。プラセボ群で総スコアの低下が大きかった体重カテゴリの一部の事例（150kg 以上：MG-ADL、

43kg 以上 56kg 未満：QMG）では、被験者数が少なかったため意味のある比較が困難であった。BMI カテゴリのうち 18.5kg/m^2 未満では、1 つの投与群で該当する被験者がいなかったため、MG-ADL 及び QMG のいずれも比較不能であった。プラセボ群で総スコアの低下が大きかった BMI カテゴリの 1 つの事例（40kg/m^2 以上：MG-ADL 及び QMG）では、被験者数が少なかったため意味のある比較が困難であった。

CKD ステージ部分集団

すべての CKD ステージ（正常、軽度、中等度）では、ジルコプラン 0.3mg/kg 群の Week 12 における MG-ADL 及び QMG 総スコア（レスキュー療法実施後のデータを除く）がプラセボ群と比較してベースラインから大幅に低下した。高度の CKD に該当するプラセボ群の被験者は 1 例のみであった。

gMG 重症度部分集団（ベースラインの MG-ADL 及び QMG 総スコア、スクリーニング時の MGFA Class、治療抵抗性の状態）

MG0009 試験ではスクリーニング時の QMG 総スコアに基づいて層別化（17 以下又は 18 以上）した被験者を無作為化し、MG0010 試験ではベースラインの MG-ADL 総スコア（9 以下又は 10 以上）及び QMG 総スコア（17 以下又は 18 以上）に基づいて層別化した被験者を無作為化した。これらの基準は、ベースラインにおける MG-ADL 及び QMG 総スコアの部分集団カテゴリの基礎となった。これら 4 つのカテゴリでは、ジルコプラン 0.3mg/kg 群の Week 12 における MG-ADL 及び QMG 総スコア（レスキュー療法実施後のデータを除く）がプラセボ群と比較してベースラインから大幅に低下した。

MG0009 試験及び MG0010 試験の選択基準では、スクリーニング時の MGFA Class が II、III、又は IV（軽度、中等度、高度）であることを規定した。これらの部分集団カテゴリでは、ジルコプラン 0.3mg/kg 群の Week 12 における MG-ADL 及び QMG 総スコア（レスキュー療法実施後のデータを除く）がプラセボ群と比較してベースラインから大幅に低下した。

2.2.1.2.4.1 項に示した基準に該当した被験者を治療抵抗性集団とした。治療抵抗性集団及び治療抵抗性以外の集団では、ジルコプラン 0.3mg/kg 群の Week 12 における MG-ADL 及び QMG 総スコア（レスキュー療法実施後のデータを除く）がプラセボ群と比較してベースラインから大幅に低下した。なお、治療抵抗性の状態を分類するための情報については、第 III 相臨床試験（MG0010 試験）のみで収集した。

gMG 罹病期間部分集団

両罹病期間カテゴリ（MG0010 試験における罹病期間の中央値：5.00 年未満、5.00 年以上）では、罹病期間の長さに関わらず、ジルコプラン 0.3mg/kg 群の Week 12 における MG-ADL 及び QMG 総スコア（レスキュー療法実施後のデータを除く）がプラセボ群と比較してベースラインから大幅に低下した。

gMG 疾患特性部分集団（クリーゼの既往、胸腺腫診断、胸腺摘除術の経験）

クリーゼの既往、胸腺腫診断、及び胸腺摘除術の経験の有無に関わらず、ジルコプラン 0.3mg/kg 群の Week 12 における MG-ADL 及び QMG 総スコア（レスキュー療法実施後のデータを除く）がプラセボ群と比較してベースラインから大幅に低下した。

過去の gMG 治療部分集団（ステロイド、非ステロイド系免疫抑制剤、IVIg／SCIg／PLEX）

過去における 3 つのカテゴリ（ステロイド、非ステロイド系免疫抑制剤、及び IVIg／SCIg／PLEX）の薬剤の使用有無に関わらず、ジルコプラン 0.3mg/kg 群の Week 12 における MG-ADL 及び QMG 総スコア（レスキュー療法実施後のデータを除く）がプラセボ群と比較してベースラインから大幅に低下した。

ベースラインの gMG 治療部分集団（ステロイド、非ステロイド系免疫抑制剤）

ベースラインにおける 2 つのカテゴリ（ステロイド及び非ステロイド系免疫抑制剤）の薬剤の使用有無に関わらず、ジルコプラン 0.3mg/kg 群の Week 12 における MG-ADL 及び QMG 総スコア（レスキュー療法実施後のデータを除く）がプラセボ群と比較してベースラインから大幅に低下した（SCE Table 6.1、Table 6.5）。

Week 12 における MG-ADL（3 点以上改善）及び QMG（5 点以上改善）レスポンダーの部分集団解析結果（いずれもレスキュー療法実施後のデータを除く）は、ベースラインからの変化量の結果と同様であった（SCE Table 6.3、Table 6.7）。

3.4.2 Pool E2

Pool E2 における部分集団解析の中間結果に関する以下の考察は、被験者数が多い投与群であるジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=101）の Week 24 及び 48 のみに限定した。Source SCE table では、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=95）、並びに被験者数の少ないプラセボ／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=7）及びジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=15）の第 1 回臨床データカットオフ日までのデータを示した。

Pool E2 のジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、部分集団カテゴリ（3.4.1 項に示した Pool E1 と同様）の Week 24 及び 48 における MG-ADL 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（レスキュー療法実施後のデータを除く）は、全体におけるベースラインからの変化量の平均値の 80%以上であった（SCE Table 6.2、Table 6.6）。全体の結果と異なる結果が得られた大部分の例では、部分集団カテゴリの被験者数が非常に少なく、当該部分集団カテゴリにおけるジルコプランの効果が低い可能性があると結論付けることができなかった。疾患重症度がそれほど深刻ではない被験者（ベースラインの MG-ADL 総スコア：9 以下、ベースラインの QMG 総スコア：17 以下、スクリーニング時の MGFA Class：II）では、効果が低い可能性があるという複数の兆候があったが、データに一貫性がなく、MG-ADL 及び QMG レスポンダーの割合における結果ではこの兆候が認められなかった。MG-ADL（3 点以上改善）及び QMG（5 点以上改善）レスポンダーの割合（いずれもレスキュー療法実施後のデータを除く）は、全体のレスポンダーの割合とおおむね同様であった（SCE Table 6.4、Table 6.8）。

部分集団内における経時変化（Week 24 及び 48）及び反応（ベースラインからの変化量又はレスポンダー割合のいずれか）は、おおむね安定又は改善した。

抗薬物抗体陽性及び抗ポリエチレングリコール抗体陽性とジルコプランの有効性との関連を示すエビデンスは認められなかった（SCE Figure 14.1.2、Figure 14.2.2）。

3.4.3 日本人集団

3.4.3.1 MG0010 試験

MG0010 試験の日本人集団の結果を以下に要約し、詳細を M 2.7.6 項に示した。

3.4.3.1.1 被験者の内訳及びベースライン特性

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（MG0010 試験 CSR Table 14.1.1.4、Table 14.1.3.1）。

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（MG0010 試験 CSR Table 14.1.1.6.2、Table 14.1.2.2、Table 14.1.3.3）。

3.4.3.1.2 有効性の結果

MG-ADL

Week12 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改善を示し、LSM の差は−4.26（95% CI：−7.40～−1.12）であった（MG0010 試験 CSR Table 14.2.1.7）。全体集団と同様に、日本人集団のジルコプラン群でも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、Week 12 まで持続した（MG0010 試験 CSR Figure 1.4.1）。

QMG

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（MG0010 試験 CSR Table 14.2.2.3）。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 2 まで拡大し、以降は数値的にプラセボ群より高い状態が Week 12 まで維持された（MG0010 試験 CSR Figure 1.4.2）。

MGC

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（MG0010 CSR Table 14.2.3.3）。

MG-QOL15r

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（MG0010 CSR Table 14.2.4.3）。

レスポンダー解析

Week 12 までにレスキュー療法を受けずに MG-ADL 総スコアが 3 点以上低下した被験者

日本人集団におけるレスポンダーの割合は、プラセボ群（33.3%）と比較してジルコプラン群（85.7%）で大幅に高かった（MG0010 試験 CSR Table 14.2.6.3）。

Week 12 までにレスキュー療法を受けずに QMG 総スコアが 5 点以上低下した被験者

日本人集団におけるレスポンダーの割合は、プラセボ群（22.2%）と比較してジルコプラン群（42.9%）で大幅に高かった（MG0010 試験 CSR Table 14.2.7.3）。

Week 12 に MSE を達成した被験者

日本人集団におけるレスポンダーの割合は、プラセボ群（0%）と比較してジルコプラン群（28.6%）で大幅に高かった（MG0010 試験 CSR Table 14.2.8.3）。

レスキュー療法を受けた被験者

日本人集団全体でレスキュー療法を受けた被験者は 3 例であり、全例がプラセボ群の被験者であった（MG0010 試験 CSR Table 14.2.5.7）。日本人集団で Week 12 までにレスキュー療法を受けた被験者の累積割合は、プラセボ群（Day 84：0.33）と比較してジルコプラン群（Day 84：0.00）で低かった。この差は数値的にジルコプランを支持するものであり、この傾向は全体集団の結果と一貫していた（MG0010 試験 CSR Table 14.2.5.2）。

全般的に、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。

3.4.3.2 MG0011 試験

全体的に、第 1 回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の結果と一貫していた。結果を M 2.7.6 項に詳述した。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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ジルコプラン 0.1mg/kg 投与及びプラセボ群と比較して、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、並びに同様の安全性プロファイルに基づいて選択された。

第 II 相臨床試験の MG0009 試験の 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（QMG：−5.5、MG-ADL：−3.3、MGC：−5.9）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群（QMG：−6.0、MG-ADL：−3.4、MGC：−7.4）で数値的に大きく改善した。また、プラセボ群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（QMG：4 週間、MG-ADL：4 週間、MGC：2 週間）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群（QMG：1 週間、MG-ADL：2 週間、MGC：1 週間）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（MSE：26.7%、QMG：66.7%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群（MSE：35.7%、QMG：71.4%）で高かった。更に、MG0009 試験の最初の 12 週間にレ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（2.3.2.2.2.3 項）。

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肯定的な用量傾向が認められ、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、切替え後に受けたレスキュー療法のコース数が全体的に少なかった（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 投与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、最大の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 群における臨床的有効性（2.2.2 項）及び PD 反応を確認した。ヒツジ赤血球（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。

UP0114 試験（M 2.7.2.2.2.1.4 項、M 2.7.2.3.6.1 項）、UP0094 試験（M 2.7.2.2.2.1.3 項、M 2.7.2.3.6.2 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、腎機能障害を有する患者及び軽度～中等度の肝機能障害を有する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。

日本人被験者

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（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 2.7.4.5.2 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。

5. 効果の持続、耐薬性

5.1 薬力学

効果の持続及び／又は耐薬性に関連するジルコプランの薬力学について、M 2.7.2.3.5 項に示した。

5.2 非盲検継続投与の臨床データ

5.2.1 Pool E2 における長期有効性

第 1 回臨床データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日）のデータを用いた第 1 回中間解析結果を第 3.2 項に要約した。本項には、第 2 回中間解析（第 2 回臨床データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に基づく Pool E2 の更新データを示した。

長期継続投与の併合データである Pool E2 は 218 例の被験者のデータから構成される。第 2 回臨床データカットオフ（20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日）時点で、合計 42 例（19.3%）が継続投与中に試験を中止し、166 例（76.1%）が試験を継続していた。第 2 回臨床データカットオフ時点で継続投与の Week E12 まで来院を完了した被験者は 200 例（91.7%）、Week E32 まで完了した被験者は 183 例（83.9%）及び Week E84 まで完了した被験者は 86 例（39.4%）であった。1 例（0.5%）の被験者が Week E240（試験の最初の 12 週間を含め、約 5 年間）まで完了し、これが継続投与の最長期間であった。Pool E2 データの解析から、ジルコプラン 0.3mg/kg 群における持続的かつ臨床的に意義のある有効性が少なくとも Week 96 まで示された［有効性に関する統合概要（ISE）Day 120 Table 1.2.1］。

Pool E2 の主な評価時点（Week 60 までの 12 週間隔）における MG-ADL 総スコア及びベースラインからの変化量の平均値を表 5-1 に示した。Week 60 より後のデータを source table に示したが、特に、第 III 相 MG0010 試験の被験者が大半を占める被験者数が多い投与群では、Week 60 より後の被験者数が減少してばらつきが顕著である（ISE Day 120 Table 5.1.2.1）。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=101）の MG-ADL 総スコアの平均値は、ベースラインから Week 12 にかけて低下し（ベースラインからの変化量の平均値：−4.5）、Week 24、36、48、及び 60 でもベースライン値より低い値であった（各評価時点におけるベースラインからの変化量の平均値： −6.0～−6.8）。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=95）では、Week 12 にジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切り替えた後、Week 12 から 24 にかけて MG-ADL 総スコアの平均値が低下した（Week 12 及び 24 におけるベースラインからの変化量の平均値：−2.9 及び−6.1）。このジルコプランの有効性は Week 60 まで持続した（Week 36、48、及び 60 におけるベースラインからの変化量の平均値：−6.8～−6.9）。

ジルコプラン 0.3mg/kg を Week 12 から 60 まで継続投与した時の QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（レスキュー療法実施後のデータを含む）は、MG-ADL 総スコアと同様のパターンを示した。なお、Week 60 より後に被験者数が減少したため、これらの評価項目でも Week 60 より後のデータの解釈には注意が必要である（ISE Day 120 Table 5.2.2.1、ISE Day 120 Table 5.3.2.1、ISE Day 120 Table 5.4.2.1）。

表 5-1　主な評価時点における MG-ADL 総スコア及びベースラインからの変化量–Pool E2：第 2 回臨床データカットオフ（レスキュー療法実施後のデータを含む）

		Time point					
		Placebo-controlled		Extension			
Treatment group	Parameter	BL	W12	W24	W36	W48	W60
Placebo/ZLP 0.1/0.3mg/kg (N=7)	n	7	7	7	6	7	7
	Total score (mean)	8.9	6.0	3.3	4.0	4.7	3.6
	CFB (mean)	—	−2.9	−5.6	−4.2	−4.1	−5.3
Placebo/ZLP 0.3mg/kg (N=95)	n	95	92	88	78	74	52
	Total score (mean)	10.8	7.9	4.6	3.8	3.9	3.9
	CFB (mean)	—	−2.9	−6.1	−6.9	−6.8	−6.9
ZLP 0.1/0.1/0.3mg/kg (N=15)	n	15	15	14	14	14	14
	Total score (mean)	6.9	4.3	4.1	3.7	3.3	2.6
	CFB (mean)	—	−2.6	−2.9	−3.3	−3.7	−4.4
ZLP 0.3/0.3mg/kg (N=101)	n	100	97	91	86	87	60
	Total score (mean)	9.9	5.4	3.7	3.3	3.1	4.0
	CFB (mean)	—	−4.5	−6.2	−6.6	−6.8	−6.0

BL=Baseline; CFB=change from Baseline; MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; W=Week; ZLP=zilucoplan
Note: The MG-ADL total score ranges from 0 to 24 with a higher score indicating more severe symptoms of MG.
Note: This includes efficacy data collected at or after the time point of rescue use or myasthenic crisis with no imputation of missing data.
Note: Baseline is defined as the Day 1/Baseline value from MG0009 or MG0010.
Data source: ISE Day 120 Table 5.1.2.1

Pool E2 の被験者数が多い 2 つの投与群（プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群）について、主な評価時点におけるコルチコステロイドの 1 日用量及びベースラインからの変化量を表 5-2 に示した。被験者数が少ない 2 つの投与群については、source table に結果を示した。

Week 60 におけるコルチコステロイドの 1 日用量のベースラインからの変化量の平均値は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−2.6、及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−1.9 であり、いずれの投与群でもベースラインからわずかに低下したが、治験実施計画書で規定した変更が可能な Week 24 より後の Week 36、48、及び 60 におけるコルチコステロイドの 1 日用量のベースラインからの変化量の中央値は 0.0 であった。プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、Week 24 から 60 にかけてコルチコステロイドの 1 日用量の平均値がわずかに減少した（Week 24：11.8mg、Week 60：9.2mg）が、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では変化しなかった（Week 24：12.6mg、Week 60：12.5mg）。なお、Week 60 の被験者数は限定的であった（ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：60 例、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：52 例）。

表 5-2　主な評価時点におけるコルチコステロイドの 1 日用量及びベースラインからの変化量 −Pool E2：第 2 回臨床データカットオフ

Treatment group	Parameter	Time point					
		Placebo-controlled		Extension			
		BL	W12	W24	W36	W48	W60
Placebo/ZLP 0.3mg/kg (N=95)	n	95	92	88	78	74	52
	Daily CS dose (mg; mean [SD])	10.9 (13.67)	11.3 (13.81)	11.8 (14.44)	11.5 (13.27)	10.1 (11.98)	9.2 (11.68)
	Daily CS dose (mg; median)	7.0	7.3	7.3	7.5	7.5	5.0
	Daily CS dose (mg; min, max)	0, 55	0, 55	0, 55	0, 55	0, 55	0, 50
	CFB (mg; mean [SD])	—	0.1 (2.23)	0.4 (5.48)	−0.4 (5.81)	−1.7 (6.85)	−1.9 (8.25)
	CFB (mg; median)	—	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	CFB (mg; min, max)	—	−8, 20	−10, 45	−15, 30	−30, 20	−35, 20
ZLP 0.3/0.3mg/kg (N=101)	n	100	97	91	86	87	60
	Daily CS dose (mg; mean [SD])	12.6 (13.08)	12.6 (13.18)	12.6 (13.22)	12.5 (13.55)	12.0 (13.73)	12.5 (14.89)
	Daily CS dose (mg; median)	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	8.5
	Daily CS dose (mg; min, max)	0, 50	0, 50	0, 60	0, 55	0, 55	0, 55
	CFB (mg; mean [SD])	—	−0.2 (1.29)	−0.6 (7.74)	−1.1 (8.70)	−1.4 (9.33)	−2.6 (10.33)
	CFB (mg; median)	—	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	CFB (mg; min, max)	—	−10, 0	−35, 40	−35, 40	−35, 35	−35, 25

ATC=Anatomical Therapeutic Chemical; BL=Baseline; CFB=change from Baseline; CS=corticosteroid; eCRF=electronic Case Report form; gMG=generalized myasthenia gravis; Max=maximum; MG=myasthenia gravis; Min=minimum; SD=standard deviation; W=Week; ZLP=zilucoplan

Note: Corticosteroids were defined as an MG medication by the 'indication' value on the Prior and Concomitant Medication eCRF form 'Therapy for MG' or 'MG Therapy' plus the ATC3 code: H02A (both criteria had to be met).

Note: Changes in gMG standard of care medications (ie, dose reductions) were only allowed by protocol after the first 12 weeks of open-label treatment within the extension study (MG0011) or Extension Portion of MG0009.

Note: The daily CS dose is the total prednisone equivalent daily dose, calculated using the dose and dose frequency of each CS recorded on the eCRF for each relative day, summed across multiple CSs taken and then converted into a prednisone equivalent dose using dose conversions.

Note: The prednisone equivalent daily dose on Day 1 of MG0009 or MG0010 was classified as the Baseline dose. The daily CS doses received by a study participant 1 day prior to the efficacy visits are displayed.

Data source: ISE Day 120 Table 5.9.5.1

Pool E2 の被験者数が多い 2 つの投与群（プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群）について、主な評価時点におけるコルチコステロイドの 1 日用量ごとの被験者数及びその割合を表 5-3 に示した。被験者数が少ない 2 つの投与群については、source table に結果を示した。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、コルチコステロイドの 1 日用量が 0mg 及び 0mg 超 5mg 以下の被験者の割合が Week 24 から 60 にかけてわずかに増加した。5mg 超 10mg 以下の被験者の割合は Week 24 より後にわずかに減少し、10mg 超の被験者の割合は Week 24 より後に変化がなかった。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、コルチコステロイドの 1 日用量が 0mg 及び 10mg 超の被験者の割合は Week 24 から 60 にかけて変化しなかった。0mg 超 5mg 以下の被験者の割合は Week 24 より後にわずかではあるが継続的に増加し、5mg 超 10mg 以下の被験者の割合は Week 60 に減少した。

全体的に、ジルコプラン 0.3mg/kg を Week 60 まで投与した時、コルチコステロイドの 1 日用量はほとんど変化しなかった。

表 5-3　主な評価時点におけるコルチコステロイドの 1 日用量ごとの被験者数及びその割合 −Pool E2：第 2 回臨床データカットオフ

Treatment group	Absolute daily dose category	Time point					
		Placebo-controlled		Extension			
		BL	W12	W24	W36	W48	W60
Placebo/ZLP 0.3mg/kg (N=95)	n	95	92	88	78	74	52
	0mg, n (%)	40 (42.1)	38 (41.3)	36 (40.9)	29 (37.2)	27 (36.5)	21 (40.4)
	>0 to ≤5mg/day, n (%)	7 (7.4)	6 (6.5)	7 (8.0)	7 (9.0)	9 (12.2)	9 (17.3)
	>5 to ≤10mg/day, n (%)	19 (20.0)	18 (19.6)	15 (17.0)	14 (17.9)	14 (18.9)	5 (9.6)
	>10mg/day, n (%)	29 (30.5)	30 (32.6)	30 (34.1)	28 (35.9)	24 (32.4)	17 (32.7)
ZLP 0.3/0.3mg/kg (N=101)	n	100	97	91	86	87	60
	0mg, n (%)	31 (31.0)	31 (32.0)	28 (30.8)	27 (31.4)	29 (33.3)	21 (35.0)
	>0 to ≤5mg/day, n (%)	11 (11.0)	9 (9.3)	9 (9.9)	10 (11.6)	10 (11.5)	7 (11.7)
	>5 to ≤10mg/day, n (%)	18 (18.0)	19 (19.6)	16 (17.6)	13 (15.1)	12 (13.8)	7 (11.7)
	>10mg/day, n (%)	40 (40.0)	38 (39.2)	38 (41.8)	36 (41.9)	36 (41.4)	25 (41.7)

BL=Baseline; eCRF=electronic Case Report form; gMG=generalized myasthenia gravis; MG=myasthenia gravis; W=Week; ZLP=zilucoplan
Note: Corticosteroids were defined as an MG medication by the 'indication' value on the Prior and Concomitant Medication eCRF form 'Therapy for MG' or 'MG Therapy' plus the ATC3 code: H02A (both criteria had to be met).
Note: The daily corticosteroid dose is the total prednisone equivalent daily dose.
Note: Changes in gMG standard of care medications (ie, dose reductions) were only allowed by protocol after the first 12 weeks of open-label treatment within the extension study (MG0011) or Extension Portion of MG0009.
Note: The equivalent daily dose was calculated using the dose and dose frequency of each corticosteroid recorded on the eCRF for each relative day, summed across multiple corticosteroids taken and then converted into a prednisone equivalent dose using dose conversions.
Note: The prednisone equivalent daily dose on Day 1 of MG0009 or MG0010 was classified as the Baseline dose. The daily corticosteroid doses received by a study participant 1 day prior to the efficacy visits are displayed.
Note: Study participants not receiving a corticosteroid dose were defined as a zero dose.
Note: Percentages are based on n, ie, the number of study participants who had completed each individual time point.
Data source: ISE Day 120 Table 5.9.7.1

Pool E2 の被験者数が多い 2 つの投与群（プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群）について、Week 60 までにおける IST の用量のベースラインからの累積変化を表 5-4 に示した。

この解析では、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン、シクロホスファミド、メトトレキサート、及びタクロリムス（いずれも PT）を IST と定義した。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、Week 60 までに使用している IST の用量を変更しなかった被験者は 29 例（48.3%）、1 種類以上の IST を減量した被験者は 2 例（3.3%）、並びに 1 種類以上の IST を中止した被験者、1 種類以上の IST を増量した被験者、及び 1 種類以上の新たな IST の使用を開始した被験者は各 1 例（1.7%）であった。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、Week 60 までに使用している IST の用量を変更しなかった被験者は 20 例（38.5%）、1 種類以上の IST を減量した被験者は 9 例（17.3%）、1 種類以上の IST を中止した被験者は 3 例（5.8%）、及び 1 種類以上の IST を増量した被験者は 1 例（1.9%）で、1 種類以上の新たな IST の使用を開始した被験者はいなかった（ISE Day 120 Table 5.9.6.1）。

ほとんどの被験者は、Week 60 までに IST を投与されていない又は IST の用量を変更していなかった。1 種類以上の新たな IST の使用を開始した被験者数又は 1 種類以上の IST を増量した被験者数と比較して、1 種類以上の IST を減量した被験者数又は 1 種類以上の IST を中止した被験者数が多かった。この傾向は、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群でより顕著に認められた。

表 5-4　Week 60 までにおける IST の用量のベースラインからの累積変化–Pool E2：第 2 回臨床データカットオフ

Treatment group	Parameter	Timepoint				
		By W12	By W24	By W36	By W48	By W60
Placebo/ZLP 0.3mg/kg (N=95)	n	92	88	78	74	52
	No dose changes to existing IST, n (%)	47 (51.1)	43 (48.9)	35 (44.9)	29 (39.2)	20 (38.5)
	Dose decreased for ≥1 existing IST, n (%)	1 (1.1)	4 (4.5)	6 (7.7)	10 (13.5)	9 (17.3)
	Dose increased for ≥1 existing IST, n (%)	0	0	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.9)
	Stopped ≥1 existing IST, n (%)	1 (1.1)	3 (3.4)	2 (2.6)	4 (5.4)	3 (5.8)
	Started ≥1 new IST, n (%)	0	0	0	0	0
	Still not receiving an IST, n (%)	44 (47.8)	41 (46.6)	36 (46.2)	34 (45.9)	22 (42.3)
ZLP 0.3/0.3mg/kg (N=101)	n	97	91	86	87	60
	No dose changes to existing IST, n (%)	43 (44.3)	39 (42.9)	36 (41.9)	37 (42.5)	29 (48.3)
	Dose decreased for ≥1 existing IST, n (%)	0	2 (2.2)	2 (2.3)	2 (2.3)	2 (3.3)
	Dose increased for ≥1 existing IST, n (%)	0	0	0	0	1 (1.7)
	Stopped ≥1 existing IST, n (%)	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	1 (1.7)
	Started ≥1 new IST, n (%)	0	0	0	0	1 (1.7)
	Still not receiving an IST, n (%)	54 (55.7)	50 (54.9)	48 (55.8)	48 (55.2)	28 (46.7)

eCRF=electronic Case Report form; gMG=generalized myasthenia gravis; IST=immunosuppressant therapy; W=Week; ZLP=zilucoplan

Note: Percentages are based on the number of study participants who completed the visit (n).

Note: ISTs were defined as the preferred terms of azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclosporine, cyclophosphamide, methotrexate, and tacrolimus.

Note: Changes in gMG standard of care medications (ie, dose reductions) were only allowed by protocol after the first 12 weeks of open-label treatment within the extension study (MG0011) or Extension Portion of MG0009.

Note: The equivalent daily dose of each IST was calculated using the dose and dose frequency recorded on the eCRF for each relative day. The equivalent daily dose on Day 1 of MG0009 or MG0010 was classified as the Baseline dose. Changes from Baseline to 1 day prior to the visit are displayed.

Data source: ISE Day 120 Table 5.9.6.1

5.2.2 MG0009 試験の継続パート

主要パートの Day 1 から継続パートの Week 84 までの試験期間をとおして、主要及び副次評価項目におけるジルコプランの効果の持続が認められ、ジルコプラン 0.1mg/kg 群とジルコプラン 0.3mg/kg 群でおおむね同様であった（2.4 項）。

また、MG0009 試験におけるジルコプラン投与開始後の 24 週間における有効性解析から、両ジルコプラン群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ことが示された（2.4.2 項）。

5.2.3 MG0011 試験：非盲検継続投与試験

第 1 回中間解析（臨床データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータを使用）の結果を 2.5 項に要約した。本項には第 2 回中間解析（臨床データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータを使用）の結果を要約し、その詳細を M 2.7.6 項及び MG0011 試験第 2 回中間報告書に記載した。

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 5-5 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 5-5 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)

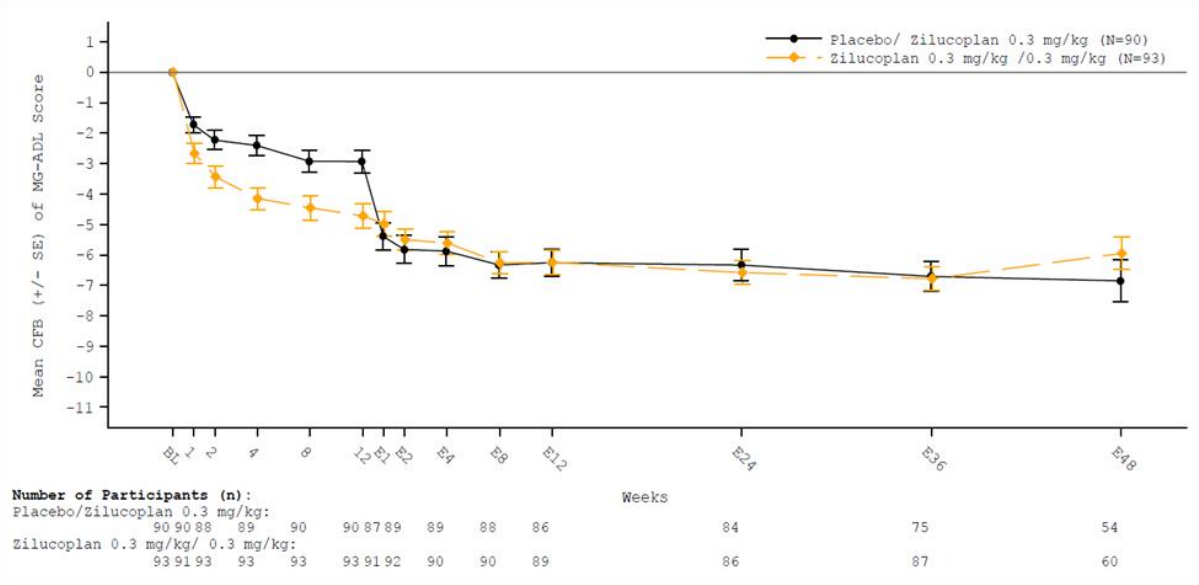
E=Extention
Data sources: MG0011 First Interim CSR Table 14.1.1.4, MG0011 Second Interim CSR Table 14.1.1.4

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 5-1 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、かつ Week E12（−6.26、SD： 4.02）まで継続して低下し、Week E48（−6.85、SD：5.13）まで低下したまま維持された（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.1.2）。

図 5-1　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 Intent-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

第 2 回中間解析では、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、先行試験の Week 12 に認められた 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 の長期投与によって MG0011 試験の Week E12 まで継続して更に改善し、Week E48 まで維持されたことが示された。

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 群に切替え後 1 週間以内（Week E1）に QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアのすべての評価項目で速やかな改善が認められ、Week E12 までに更に改善し、Week E48 まで維持された。Week E12 及び E48 におけるすべての副次評価項目及び探索的評価項目の結果は、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 群で同様であった。

第 2 回臨床データカットオフ時点で非盲検継続期間にレスキュー療法を受けた被験者数及びその割合は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 14 例（15.1%）及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 14 例（15.6%）であった（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.5.4）。

日本人集団

mITT 集団に含まれた日本人被験者は、合計 16 例（ジルコプラン 0.3mg/kg 群／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：7 例、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：9 例）であった（MG0011 試験第 2 回中

間報告書 Table 14.1.1.3）。全般的に、日本人集団における副次評価項目及び探索的評価項目を含む Week E48 までの有効性の結果は、全体集団の結果と一貫していた。詳細を M 2.7.6 項に示した。

6. 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、最初にその他の有効性評価試験である 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、より精度の高い治療効果の推定値を得た。
- 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実証された。MG0009 試験、MG0010 試験、及び第 1 回中間解析（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の 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て少なくとも Week 96 まで維持され、第 2 回中間解析に基づく併合データでも同様であった。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、全体の結果と同様であった。
- ジルコプランのベネフィットとリスクを M 2.5 項に詳述した。

7. 付録

7.1 本概要に含まれない SCE table、figures、及び listing の要約

表 7-1 本概要に含まれない SCE table、figures、及び listing の要約：第 1 回中間解析（臨床データカットオフ：20■ 年■ 月■ 日）

Title	Data location
MG-ADL: Abs and CFB (incl Rescue) by Week-Analysis Pool: Pool E3	SCE Table 5.1.2.4
QMG Total Score: Abs and CFB (incl Rescue) by Week-Analysis Pool: Pool E3	SCE Table 5.2.2.4
MGC Total Score: Abs and CFB (incl Rescue) by Week-Analysis Pool: Pool E3	SCE Table 5.3.2.4
MG-QOL15r Total Score: Abs and CFB (incl Rescue) by Week-Analysis Pool: Pool E3	SCE Table 5.4.2.4
MG-ADL Resp Rate (3-point imp) wo Rescue by Week-Analysis Pool: Pool E3	SCE Table 5.5.1.4
MG-ADL Resp Rate (3-point imp) Incl Rescue Therapy by Week-Analysis Pool: Pool E3	SCE Table 5.5.2.4
MG-ADL Resp Rate (2-point imp) wo Rescue by Week-Analysis Pool: Pool E3	SCE Table 5.5.3.4
MG-ADL Resp Rate (2-point imp) Incl Rescue Therapy by Week-Analysis Pool: Pool E3	SCE Table 5.5.4.4
QMG Resp Rate (5-point imp) wo Rescue by Week-Analysis Pool: Pool E3	SCE Table 5.6.1.4
QMG Resp Rate (5-point imp) Incl Rescue Therapy by Week-Analysis Pool: Pool E3	SCE Table 5.6.2.4
QMG Resp Rate (3-point imp) wo Rescue by Week-Analysis Pool: Pool E3	SCE Table 5.6.3.4
QMG Resp Rate (3-point imp) Incl Rescue Therapy by Week-Analysis Pool: Pool E3	SCE Table 5.6.4.4
MSE Responder Rate wo Rescue by Week-Analysis Pool: Pool E3	SCE Table 5.7.1.4
MSE Responder Rate Incl Rescue Therapy by Week-Analysis Pool: Pool E3	SCE Table 5.7.2.4
Rescue Use-Analysis Pool: Pool E3	SCE Table 5.8.1.4
Inc of Rescue Use per 100PY-Analysis Pool: Pool E3	SCE Table 5.8.2.4
Mean CFB in MG-ADL (incl Rescue)-Analysis Pool: Pool E3	SCE Figure 5.1.1.4
Mean CFB in QMG Total Score (incl Rescue)-Analysis Pool: Pool E3	SCE Figure 5.2.1.4
Mean CFB in MGC Total Score (incl Rescue)-Analysis Pool: Pool E3	SCE Figure 5.3.1.4
Mean CFB in MG-QOL15r Total Score (incl Rescue)-Analysis Pool: Pool E3	SCE Figure 5.4.1.4
Kaplan-Meier Curve for Time to First Rescue Use-Analysis Pool: Pool E3	SCE Figure 5.8.1.4
Japan-specific SCE Tables and Figures	
MG-ADL: Abs and CFB (incl Rescue) by Week-Analysis Pool: Pool E2 Phase 3 Jpn Pop	SCE Table 7.1
QMG Total Score: Abs and CFB (incl Rescue) by Week-Analysis Pool: Pool E2 Phase 3 Jpn Pop	SCE Table 7.2
MGC Total Score: Abs and CFB (incl Rescue) by Week-Analysis Pool: Pool E2 Phase 3 Jpn Pop	SCE Table 7.3
MG-QOL15r Total Score: Abs and CFB (incl Rescue) by Week-Analysis Pool: Pool E2 Phase 3 Jpn Pop	SCE Table 7.4
MG-ADL Resp Rate (3-point imp) wo Rescue by Week-Analysis Pool: Pool E2 Phase 3 Jpn Pop	SCE Table 7.5
MG-ADL Resp Rate (3-point imp) Incl Rescue Therapy by Week-Analysis Pool: Pool E2 Phase 3 Jpn Pop	SCE Table 7.6
QMG Resp Rate (5-point imp) wo Rescue by Week-Analysis Pool: Pool E2 Phase 3 Jpn Pop	SCE Table 7.7
QMG Resp Rate (5-point imp) Incl Rescue Therapy by Week-Analysis Pool: Pool E2 Phase 3 Jpn Pop	SCE Table 7.8
Disposition and Discontinuation Reasons-Analysis Pool: Pool E2 Jpn Pop	SCE Table 15.1
Completed Visits-Analysis Pool: Pool E2 Phase 3 Jpn Pop	SCE Table 15.4
Mean CFB in MG-ADL (incl Rescue)-Analysis Pool: Pool E2 Phase 3 Japanese population	SCE Figure 7.1
Mean CFB in QMG Total Score (incl Rescue)-Analysis Pool: Pool E2 Phase 3 Jpn Pop	SCE Figure 7.2

Abs=absolute; CFB=change from Baseline; imp=improvement; inc=incidence; incl=including; Jpn=Japan; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGC=Myasthenia Gravis Composite; MG-QOL15r=Myasthenia Gravis-Quality of Life revised; MSE=minimal symptom expression; Pop=population; PY=patient-years; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; Resp=responder; SCE=Summary of Clinical Efficacy; wo=without

目次

臨床的安全性（要旨） 10
1. 医薬品への曝露 16
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 16
1.1.1 治験薬及び治療目的 17
1.1.2 試験対象集団 18
1.1.3 非臨床開発プログラム 18
1.1.4 臨床試験の概要 18
1.1.4.1 第 I 相臨床試験 19
1.1.4.2 全身型重症筋無力症を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験 20
1.1.4.3 全身型重症筋無力症以外を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験 24
1.1.5 安全性データ 25
1.1.6 臨床的安全性評価 26
1.1.6.1 有害事象 26
1.1.6.2 臨床検査値 27
1.1.6.3 心電図 27
1.1.6.4 バイタルサイン 27
1.1.6.5 免疫原性 28
1.1.6.6 自殺傾向評価 28
1.1.6.7 皮膚及び口腔内粘膜潰瘍 28
1.1.6.8 妊娠検査 28
1.1.6.9 曝露状況 28
1.1.6.10 治験薬投与期間及びリスク期間の解析 29
1.2 全般的な曝露状況 29
1.2.1 個々の臨床試験 29
1.2.2 併合解析 30
1.2.3 被験者の内訳 33
1.2.3.1 Pool S1A 及び Pool S2A の被験者の内訳 33
1.2.3.2 Pool S1B 及び Pool S2B の被験者の内訳 33
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 34
1.3.1 選択除外基準 34
1.3.2 人口統計学的特性及びその他の特性 35
1.3.3 既往歴 41
1.3.4 治療歴 41
2. 有害事象 42
2.1 有害事象の解析 42
2.1.1 有害事象の概要 43
2.1.1.1 Pool S1A 及び Pool S2A の治験薬投与後に発現した有害事象の概要 43
2.1.1.2 Pool S1B 及び Pool S2B の治験薬投与後に発現した有害事象の概要 44
2.1.2 比較的よくみられる有害事象 46
2.1.2.1 Pool S1A 及び Pool S2A の比較的よくみられる有害事象 46
2.1.2.2 Pool S1B 及び Pool S2B の比較的よくみられる有害事象 47
2.1.3 用量別の有害事象 54

2.1.4 投与期間別の有害事象 54
2.1.5 重症度別の有害事象 55
2.1.6 高度の有害事象 56
2.1.7 治験薬と関連ありと判断された有害事象 59
2.1.8 死亡 59
2.1.9 その他の重篤な有害事象 64
2.1.9.1 Pool S1A 及び Pool S2A のその他の重篤な有害事象 64
2.1.9.2 Pool S1B 及び Pool S2B のその他の重篤な有害事象 66
2.1.10 その他の重要な有害事象 69
2.1.10.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 69
2.1.10.2 注目すべき有害事象 72
2.1.11 その他の重要な安全性評価項目 92
2.1.11.1 膵酵素値上昇 92
2.1.11.2 好酸球増加 104
2.1.11.3 皮膚及び口腔内粘膜潰瘍 110
2.1.12 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 112
2.1.12.1 Pool S1B の抗薬物抗体発現状況別の有害事象 112
2.1.12.2 Pool S1B の抗ポリエチレングリコール抗体発現状況別の有害事象 113
2.1.12.3 抗薬物抗体反応及び抗ポリエチレングリコール抗体反応が MG0010 試験及び MG0011 試験での安全性プロファイルに及ぼす全体的な影響 113
2.1.13 器官別又は症候群別有害事象の解析 113
2.2 個別有害事象の文章による説明 116
3. 臨床検査値の評価 117
3.1 血液学的検査 117
3.1.1 臨床検査値の経時的推移 117
3.1.2 臨床検査値の各被験者における変動 118
3.1.3 顕著な異常値 118
3.2 血液生化学検査 120
3.2.1 臨床検査値の経時的推移 120
3.2.2 臨床検査値の各被験者における変動 121
3.2.3 顕著な異常値 121
3.2.4 潜在的肝毒性 124
3.3 臨床検査値のまとめ 124
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 125
4.1 バイタルサイン 125
4.1.1 バイタルサインの経時的推移 125
4.1.2 治験薬投与後のバイタルサインの異常値 125
4.1.3 バイタルサインのまとめ 127
4.2 身体所見 128
4.3 心電図 128
4.3.1 心電図所見の経時的推移 128
4.3.2 治験薬投与後の 12 誘導心電図の異常所見 129
4.3.3 心電図所見のまとめ 129
4.4 自殺傾向の評価 129

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 130
5.1 内因性要因 130
5.1.1 年齢 130
5.1.2 性別 130
5.1.3 人種 130
5.1.4 民族 131
5.1.5 体重 131
5.1.6 体格指数 131
5.1.7 慢性腎疾患ステージ 131
5.1.8 ベースライン時の罹病期間 132
5.1.9 スクリーニング時の MGFA 重症度分類 132
5.2 外因性要因 132
5.2.1 地理的地域 132
5.3 日本人集団における安全性 133
5.3.1 MG0010 試験 133
5.3.2 MG0011 試験 135
5.4 薬物相互作用 135
5.5 妊娠及び授乳時の使用 136
5.5.1 妊娠時の使用 136
5.5.1.1 ジルコプランの臨床試験における妊娠 136
5.5.2 授乳時の使用 136
5.6 過量投与 137
5.7 薬物乱用 137
5.8 離脱症状及び反跳現象 137
5.9 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 138
5.10 長期安全性 138
5.10.1 曝露状況 139
5.10.1.1 被験者の内訳 139
5.10.2 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 140
5.10.3 有害事象 140
5.10.3.1 有害事象の要約 140
5.10.3.2 有害事象の概要 141
5.10.3.3 比較的よくみられる有害事象 142
5.10.3.4 重篤な有害事象 144
5.10.4 臨床検査値の評価 146
5.10.5 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 146
5.10.6 特別な患者集団及び状況下における安全性 147
5.10.6.1 治療集団別の治験薬投与後に発現した有害事象 147
5.10.6.2 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 151
6. 市販後データ 151
7. 付録 152
7.1 詳細な叙述の参照先 152
7.2 初回発現期間別の有害事象 153

表

表 1-1 有害事象の概要− Pool S1A 及び Pool S1B 15
表 1-2 ジルコプランの第 I 相臨床試験 19
表 1-3 gMG を対象としたジルコプランの第 II 相及び第 III 相臨床試験 20
表 1-4 gMG 以外を対象としたジルコプランの第 II 相及び第 III 相臨床試験（UCB による試験） 24
表 1-5 gMG 以外の被験者を対象としたジルコプランの第 II 相及び第 III 相臨床試験（UCB 以外による試験） 25
表 1-6 安全性併合解析対象集団の概要 26
表 1-7 臨床的安全性評価の詳細 26
表 1-8 ジルコプランの投与を受けた被験者数及び投与期間（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点） 30
表 1-9 治験薬の曝露期間及び総リスク期間（Pool S1A 及び Pool S1B） 32
表 1-10 被験者の内訳及び中止理由（Pool S1A） 33
表 1-11 被験者の内訳及び中止理由（Pool S1B） 34
表 1-12 人口統計学的特性及びベースライン特性（Pool S1A） 36
表 1-13 人口統計学的特性及びベースライン特性（Pool S1B） 39
表 2-1 gMG 試験及び IMNM 試験の AE の詳細 42
表 2-2 TEAE 発現例数の概要（Pool S1A） 44
表 2-3 100 人年あたりの TEAE 発現例数の概要（Pool S1A 及び Pool S1B） 45
表 2-4 PT 別で 5%以上の被験者に発現した TEAE 発現割合（Pool S1A） 47
表 2-5 PT 別で 5%以上の被験者に発現した 100 人年あたりの TEAE 発現割合（Pool S1A 及び Pool S1B） 48
表 2-6 重症度別の TEAE 発現割合（Pool S1A） 55
表 2-7 重症度別の TEAE 発現割合（Pool S1B） 56
表 2-8 1%超の被験者に発現した高度の TEAE 発現割合（Pool S1A） 57
表 2-9 1%超の被験者に発現した 100 人年あたりの高度の TEAE 発現割合（Pool S1A 及び Pool S1B） 58
表 2-10 死亡に至った AE の一覧（MG0009 試験、MG0010 試験、MG0011 試験、IMNM01 試験） 61
表 2-11 SAE の発現割合（Pool S1A） 65
表 2-12 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 100 人年あたりの SAE 発現割合（Pool S1A 及び Pool S1B） 67
表 2-13 治験薬の投与中止に至った TEAE 発現割合（Pool S1A） 69
表 2-14 いずれかの投与群で PT 別に 2 例以上の被験者に発現した 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った TEAE 発現割合（Pool S1A 及び Pool S1B） 71
表 2-15 重篤な感染症の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S2A） 74
表 2-16 100 人年あたりの重篤な感染症の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S1A と Pool S1B の比較及び Pool S2A と Pool S2B の比較） 75
表 2-17 非重篤な感染症の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S2A） 77
表 2-18 重症度別の非重篤な感染症の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S2A） 78
表 2-19 100 人年あたりの非重篤な感染症の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S1A と Pool S1B の比較及び Pool S2A と Pool S2B の比較） 79

表 2-20 注射部位反応の注目すべき TEAE 発現割合（MG0009 試験の被験者を除く、Pool S1A 及び Pool S2A） 81
表 2-21 注射部位反応の注目すべき TEAE 発現割合（MG0009 試験の被験者を除く、Pool S1B 及び Pool S2B） 82
表 2-22 100 人年あたりの注射部位反応の注目すべき TEAE 発現割合（MG0009 試験の被験者を除く、Pool S1A と Pool S1B の比較及び Pool S2A と Pool S2B の比較） 83
表 2-23 過敏症反応の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S1A 及び Pool S2A） 84
表 2-24 過敏症反応の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S1B 及び Pool S2B） 85
表 2-25 100 人年あたりの過敏症反応の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S1A と Pool S1B の比較及び Pool S2A と Pool S2B の比較） 86
表 2-26 肝臓系事象の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S1A 及び Pool S2A） 87
表 2-27 肝臓系事象の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S1B 及び Pool S2B） 88
表 2-28 100 人年あたりの肝臓系事象の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S1A と Pool S1B の比較及び Pool S2A と Pool S2B の比較） 89
表 2-29 悪性腫瘍又は詳細不明の腫瘍の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S1A 及び Pool S2A） 90
表 2-30 悪性腫瘍又は詳細不明の腫瘍の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S1B 及び Pool S2B） 91
表 2-31 100 人年あたりの悪性腫瘍又は詳細不明の腫瘍の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S1A と Pool S1B の比較及び Pool S2A と Pool S2B の比較） 92
表 2-32 アミラーゼ及びリパーゼがベースライン後に高値であった被験者の割合（Pool S2A） 94
表 2-33 アミラーゼ値及びリパーゼ値のベースライン後の CTCAE グレード（最悪値）別の被験者の割合（Pool S2A） 95
表 2-34 膵酵素値異常が認められた被験者のベースライン後の CTCAE グレード（最悪値）（Pool S2A） 97
表 2-35 膵酵素値の CTCAE グレードがベースライン時に正常（グレード 0）でベースライン後に異常に変動した被験者の 100 人年あたりの EAIR（Pool S1A と Pool S1B の比較及び Pool S2A と Pool S2B の比較） 97
表 2-36 膵酵素値異常が認められた被験者のベースライン後の CTCAE グレード（最悪値）（Pool S2B） 98
表 2-37 膵酵素値の CTCAE グレードがベースライン時に正常（グレード 0）でベースライン後に異常に変動した被験者の投与順序別の 100 人年あたりの EAIR（Pool S2B） 99
表 2-38 膵酵素値の TEAE 発現割合（Pool S2A） 102
表 2-39 100 人年あたりの膵酵素値の TEAE 発現割合（Pool S1A と Pool S1B の比較及び Pool S2A と Pool S2B の比較） 102
表 2-40 好酸球数がベースライン後に高値であった被験者の割合（Pool S2A） 105
表 2-41 好酸球数がベースライン時に基準範囲内でベースライン後に高値に変動した被験者の 100 人年あたりの EAIR（Pool S1A と Pool S1B の比較及び Pool S2A と Pool S2B の比較） 106
表 2-42 好酸球数がベースライン後に高値であった被験者の投与順序別の 100 人年あたりの EAIR（Pool S2B） 107
表 2-43 好酸球増加症関連の TEAE 発現割合（Pool S2A） 109
表 2-44 100 人年あたりの好酸球増加症関連の TEAE 発現割合（Pool S1A と Pool S1B の比較及び Pool S2A と Pool S2B の比較） 110
表 2-45 皮膚及び口腔内粘膜潰瘍の TEAE 発現割合（Pool S2A） 111
表 2-46 HLT の「口内炎および口腔内潰瘍形成」に含まれる TEAE の 100 人年あたりの発現割合（Pool S1A と Pool S1B の比較及び Pool S2A と Pool S2B の比較） 112

表 2-47 100 人年あたりのすべての SOC 別 TEAE 発現割合（Pool S2A 及び Pool S2B）.....115
表 3-1 血液学的検査の顕著な異常値（Pool S1A）.....119
表 3-2 血液学的検査の顕著な異常値（Pool S1B）.....120
表 3-3 血液生化学検査の顕著な異常値（Pool S1A）.....122
表 3-4 血液生化学検査の顕著な異常値（Pool S1B）.....123
表 4-1 治験薬投与後のバイタルサインの異常値（Pool S1A）.....126
表 4-2 治験薬投与後のバイタルサインの異常値（Pool S1B）.....127
表 5-1 日本人集団の TEAE 発現例数の概要（SS）.....133
表 5-2 日本人集団のすべての TEAE 発現割合（SS）.....134
表 5-3 被験薬投与期間及び総リスク期間：第 2 回臨床データカットオフ（Pool S1B）.....139
表 5-4 被験者の内訳及び中止理由：第 2 回臨床データカットオフ（Pool S1B）.....140
表 5-5 100 人年あたりの TEAE 発現例数の概要：第 2 回臨床データカットオフ（Pool S1B）.....142
表 5-6 PT 別で 5%以上の被験者に発現した TEAE 発現割合：第 2 回臨床データカットオフ（Pool S1B）.....143
表 5-7 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：第 2 回臨床データカットオフ（Pool S1B）.....145
表 5-8 治験薬投与後の 12 誘導 ECG の異常所見（Pool S1B）.....146
表 5-9 PT 別で 5%以上の被験者に発現した感染症および寄生虫症に分類される TEAE の 100 人年あたりの発現割合–ベースライン時又は治験薬と併用してステロイド治療実施の有無別：第 2 回臨床データカットオフ（Pool S1B）.....148
表 5-10 PT 別で 5%以上の被験者に発現した感染症および寄生虫症に分類される TEAE の 100 人年あたりの発現割合–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実施の有無別：第 2 回臨床データカットオフ（Pool S1B）.....149
表 5-11 PT 別で 5%以上の被験者に発現した感染症および寄生虫症に分類される TEAE の 100 人年あたりの発現割合–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実施の有無別：第 2 回臨床データカットオフ（Pool S1B）.....150
表 5-12 100 人年あたりの TEAE 発現例数の概要–治療抵抗性の状態別：第 2 回臨床データカットオフ（Pool S1B）.....151
表 7-1 臨床的安全性の叙述.....152
表 7-2 初回発現期間別の TEAE 発現割合：ジルコプラン 0.1mg/kg 群－Pool S1B.....153
表 7-3 初回発現期間別の TEAE 発現割合：ジルコプラン 0.3mg/kg 群－Pool S1B.....156
表 7-4 初回発現期間別の TEAE 発現割合：全ジルコプラン群－Pool S1B.....159

図

図 1-1 MG0009 試験の試験デザイン.....22
図 1-2 MG0010 試験（RAISE）及び MG0011 試験（RAISE-XT）の試験デザイン.....23
図 2-1 プラセボからジルコプランに切り替えた被験者のアミラーゼ値の経時的推移（gMG を有するすべての被験者）.....99
図 2-2 ジルコプランを継続投与した被験者のアミラーゼ値の経時的推移（gMG を有するすべての被験者）.....100
図 2-3 プラセボからジルコプランに切り替えた被験者のリパーゼ値の経時的推移（gMG を有するすべての被験者）.....100

図 2-4　ジルコプランを継続投与した被験者のリパーゼ値の経時的推移（gMG を有するすべての被験者）.....101
図 2-5　プラセボからジルコプランに切り替えた被験者の好酸球数の経時的推移（gMG を有するすべての被験者）.....108
図 2-6　ジルコプランを継続投与した被験者の好酸球数の経時的推移（gMG を有するすべての被験者）.....108

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
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALS	amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
BMI	body mass index	体格指数
C5	complement component 5	補体第 5 成分
CI	confidence interval	信頼区間
CKD	chronic kidney disease	慢性腎疾患
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
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
EAIR	exposure-adjusted incidence rate	曝露期間で調整した発現割合
ECG	electrocardiogram	心電図
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
ERCP	endoscopic retrograde cholangiopancreatography	内視鏡的逆行性胆道膵管造影
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
HLT	high level term	高位語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IMNM	immune-mediated necrotizing myopathy	免疫介在性壊死性ミオパチー
ISAP	Integrated Statistical Analysis Plan	併合解析計画書
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
IVIg	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注療法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集
MG	myasthenia gravis	重症筋無力症
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	米国重症筋無力症研究財団
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PEY	participant exposure years	リスク人年
PLEX	plasmapheresis plasma exchange	血漿交換
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PT	preferred term	基本語
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis	—
QRS	—	心電図上の Q 波と S 波の間の時間
QT	—	心電図上の Q 波と T 波の間の時間

略語（略称）	内容	
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
QTcF	QT interval corrected for heart rate using the Fridericia method	Fridericia 法を用いて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
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SC	subcutaneous	皮下
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SS	Safety Set	安全性解析対象集団
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
ULN	upper limit of normal	基準範囲上限値

臨床的安全性（要旨）

本安全性概要には、20■ 年■ 月■ 日の第 1 回臨床データカットオフ日時点における安全性データを示した。20■ 年■ 月■日の第 2 回臨床データカットオフ日時点における長期安全性の結果については、5.10 項に要約した。

曝露状況及び試験対象集団

ジルコプランナトリウム（以下、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 例の全身型重症筋無力症（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 gMG を有する被験者は 138 例（0.3mg/kg を投与された 137 例を含む）、1 年以上であった gMG を有する被験者は 91 例（0.3mg/kg を投与された 87 例を含む）であった。gMG 以外の適応症を含むいずれかの適応症［gMG、免疫介在性壊死性ミオパチー（IMNM）、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、及び筋萎縮性側索硬化症（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 150 例は 0.3mg/kg を投与された。

主に 4 つの併合解析対象集団を用いてジルコプランの安全性を評価した。

- Pool S1A：gMG を有する被験者対象の第 II 相及び第 III 相臨床試験のデータを含む 12 週間プラセボ対照安全性併合解析対象集団（ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群 115 例、総リスク期間 26.4 人年）
- Pool S2A：gMG を有する被験者対象の第 II 相及び第 III 相臨床試験、並びに IMNM を有する被験者対象の第 II 相臨床試験のデータを含む 8 週間／12 週間プラセボ対照安全性併合解析対象集団（ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群 127 例、総リスク期間 28.3 人年）
- Pool S1B：gMG を有する被験者対象のプラセボ対照第 II 相及び第 III 相臨床試験、並びにその非盲検継続試験でジルコプランを投与された gMG を有するすべての被験者のデータを含む長期安全性併合解析対象集団（全ジルコプラン群 213 例、総リスク期間 262.4 人年）
- Pool S2B：gMG を有する被験者対象のプラセボ対照第 II 相及び第 III 相臨床試験、並びにその非盲検継続試験でジルコプランを投与された gMG を有するすべての被験者と IMNM を有する被験者のデータを含む長期安全性併合解析対象集団（全ジルコプラン群 238 例、総リスク期間 275.2 人年）

全体的に、gMG 及び IMNM を対象とした試験における被験者の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、試験対象集団を反映していた。

有害事象（AE）の概要

gMG 又は IMNM を有する成人被験者で、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。治験薬投与後に発現した AE（TEAE）のうち、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 の発現割合はジルコプラン群とプラセボ群で同程度であった。Pool S1A 及び Pool S2A と、Pool S1B 及び Pool S2B の安全性データの比較から、ジルコプランの安全性プロファイルは試験期間をとおして一貫していた。ジルコプランの長期投与に伴う TEAE 発現割合の上昇は認められなかった。安全性併合解析対象集団に含まれ

た各試験間で、対象被験者数が少ない第 II 相臨床試験では、安全性上の懸念を検出するための感度に限界があるものの、全体的に安全性プロファイルに重要な違い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、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。

すべての TEAE

プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A でのすべての 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。

比較的よくみられる TEAE

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［重症筋無力症（MG）の悪化］であった。Pool S1A 及び Pool S2A で、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 は下痢のみであり、発現割合は Pool S1A のジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群で 9.6%及びプラセボ群で 2.9%、Pool S2A でそれぞれ 8.7%及び 2.5%であった。

最大の長期安全性併合解析対象集団である Pool S2B の全ジルコプラン群で多く認められた 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。

重症度別の TEAE

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。プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A で重症度が高度の TEAE の発現割合は、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群（それぞれ 13.9%及び 13.4%）及びプラセボ群（それぞれ 13.6%及び 14.4%）で同程度であった。

治験薬と関連ありと判断された TEAE

プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A で、治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、プラセボ群（それぞれ 26.2%及び 27.1%）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群（それぞれ 34.8%及び 34.6%）で高かった。この群間差は、主に注射部位反応の発現割合に起因した。最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE は、注射部位内出血であった。

死亡

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。プラセボ対照期間に死亡に至った TEAE の発現割合はジルコプラン群及びプラセボ群で同程度（各 1 例）であった。非盲検継続期間に 9 例が死亡し、その

うち 1 例が治験薬投与終了後の致死的 AE による死亡であった。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レビューした結果、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。

その他の SAE

プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A で、SAE の発現割合は、プラセボ群（それぞれ 15.5%及び 16.1%）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群（それぞれ 13.9%及び 12.6%）で同程度又はやや低かった。ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群では、器官別大分類（SOC）の「感染症および寄生虫症」の SAE が多く認められた。最もよくみられた SAE は重症筋無力症（MG の悪化）であった。

治験薬の投与中止に至った TEAE

プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A で、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%）及びプラセボ群（それぞれ 1.9%及び 1.7%）で同程度であった。

注目すべき有害事象

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、すべての被験者が髄膜炎菌感染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、これまでにナイセリア感染は報告されなかった。

プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A で、重篤な感染症の発現割合は全体的に低く、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群（それぞれ 5.2%及び 4.7%）及びプラセボ群（それぞれ 3.9%及び 5.1%）で同程度であった。

プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A で、非重篤な感染症の発現割合は、全体的にプラセボ群（それぞれ 15.5%及び 14.4%）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群（それぞれ 26.1%及び 26.0%）で高かった。この群間差は、主に上気道感染の発現割合に起因した。長期 Pool S2B のデータで多くみられた感染症［基本語（PT）別］は、上咽頭炎、上気道感染、及び副鼻腔炎であった。これらのうち 95%超の TEAE は非重篤で、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

プラセボ対照併合解析対象集団における潜在的日和見感染の発現割合は、ジルコプラン群及び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

プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A で、注射部位反応の発現割合は、プラセボ群（それぞれ 14.8%及び 13.6%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群（それぞれ 26.7%及び 26.5%）で高かっ

た。なお、この結果は MG0010 試験及び IMNM01 試験のデータに基づいている。注射部位反応の発現割合は経時的に低下し、100 人年あたりの曝露期間で調整した発現割合（EAIR）はプラセボ対照 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。

注射部位反応はいずれも非重篤で、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至った事象は注射部位疼痛のみであった（MG0010 試験、MG0011 試験、及び IMNM01 試験のデータに基づく）。

MG0009 試験では、注射部位反応が専用の電子症例報告書（eCRF）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、MG0010 試験、MG0011 試験、及び IMNM01 試験の結果と同様の傾向が認められた。

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 で、過敏症反応の発現割合は、プラセボ群（それぞれ 8.7%及び 8.5%）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群（それぞれ 11.3%及び 10.2%）でそれぞれやや高値及び同程度であった。よくみられた過敏症反応は局所皮膚反応であり、いずれの投与群でも過敏症反応の高度の TEAE は認められなかった。すべての併合解析対象集団で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

プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A で、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 群及びプラセボ群で同程度であった。Hy’s law の基準に該当した事象は認められなかった。全体的に、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

プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A で、悪性腫瘍（PT 別）の発現割合は低く、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群及び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

膵酵素値上昇

プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A で、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。

プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A で、アミラーゼ増加の TEAE 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やや高かったが、リパーゼ増加の TEAE の発現割合に投与群間で差は認められなかった。

臨床検査でアミラーゼ値上昇及びリパーゼ値上昇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 で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 で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。

膵酵素値上昇は全般に一過性で、発現するまでの時間にばらつきがあり、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 例を除き、膵酵素値上昇により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 3 又は 4 の膵酵素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発現したすべての事象で、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、その多くは慢性症状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（ERCP）が原因と考えられ、他の 1 件は新型コロナウイルス感染症（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。

好酸球増加

プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A では、臨床検査値異常としてベースライン後の好酸球増加の発現割合に投与群間で差が認められ、プラセボ群と比較してジルコプラン群で高かった。

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 件発現し、プラセボ群では認められなかった。長期 Pool S1B 及び Pool S2B で、更なる好酸球増加症関連の TEAE はほとんど認められなかった。

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継続により消失又は改善した。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。

皮膚及び口腔内粘膜潰瘍

プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A で、皮膚及び口腔内粘膜潰瘍の全体的な発現割合は、ジルコプラン群及びプラセボ群で同程度であった。

ジルコプランを投与された被験者に認められた事象は、アフタ性潰瘍、口腔内潰瘍形成、口唇潰瘍、及び口内炎であった。ほとんどの事象の重症度は軽度であり、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徴候は認められなかった。

抗薬物抗体（ADA）及び抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体の発現状況別の TEAE

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く、TEAE 発現割合との関連は認められなかった。免疫原性は、ジルコプランの安全性に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

安全性に関連するその他の結果

上述した膵酵素値上昇（アミラーゼ及びリパーゼ）及び血中好酸球増加を除き、血液学的検査値及び血液生化学検査値に、ジルコプラン群とプラセボ群の間で明らかな差は認められなかった。

バイタルサイン、心電図（ECG）、及び自殺傾向の評価［コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）］で安全性シグナルは認められなかった。

結論

gMG 又は IMNM を有する成人被験者で、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。

gMG を有する被験者を対象とした併合解析対象集団の TEAE 及び注目すべき AE の概要を表 1-1 に示した。

表 1-1　有害事象の概要– Pool S1A 及び Pool S1B

Category	Pool S1A				Pool S1Bb	
	Placebo N=103 100 PEY=0.234		ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 100 PEY=0.216		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. Treatment groups differ as follows: 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 8.5.1.1, 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

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本項［M 2.7.4 項（臨床的安全性）］には、臨床開発プログラムをとおしたジルコプランの全体的な安全性プロファイルの解析結果を示した。ジルコプランは、抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性の成人患者における gMG の治療薬として開発された。gMG を有する成人患者に対するジルコプランの申請用量は、0.3mg/kg を 1 日 1 回皮下（SC）投与とした。

結果のすべての図表及び一覧を含む安全性解析については、安全性統合概要（ISS）に詳述した。

gMG を対象としたジルコプランの安全性プロファイルの評価に用いた試験の概要を 1.1.4 項に示し、M 5.2 項に要約した。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、高度の腎機能障害被験者、及び中等度の肝機能障害被験者を対象とした UCB による第 I 相臨床試験、並びに IMNM 及び 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 以外による試験には、ALS 又は COVID-19 関連呼吸器症候群を有する被験者が組み入れられた。ALS を対象とした試験は、本評価のための臨床データカットオフ日時点で継続中であり、承認申請時点で未だ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った。

ベネフィット・リスクバランス以外の理由から、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から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 対象の第 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とプラセボ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ることを考慮し、他の投与方法にて現在もまだ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重要な安全性及び忍容性の懸念は認められなかった。

ジルコプランの全体的な安全性プロファイルの解釈を裏付けるため、gMG 以外の適応症で実施された臨床試験の安全性データも ISS に含めた。承認申請パッケージに含めた安全性データの範囲は、承認申請時点の試験の実施状況及び治験依頼者（UCB 又は UCB 以外による試験）を考慮して決定した。[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]の観点から、[redacted]被験者集団（すなわち、gMG 又は IMNM）の安全性データのみを併合解析した。

以下の理由から、PNH、COVID-19 関連呼吸器症候群、及び ALS 対象の安全性データは併合解析に含めなかった。

- COVID-19 関連呼吸器症候群を有する被験者集団は、[redacted]
- PNH は gMG 及び IMNM と比較して[redacted]
- ALS001 試験は、[redacted]

本項の安全性解析に用いた併合解析対象集団について 1.1.5 項に詳述した。ISS の安全性解析に用いた併合解析対象集団については併合解析計画書（ISAP）に詳述した。

特に規定しない限り、本項では gMG を有する被験者のみを含めた併合解析対象集団（Pool S1A 及び Pool S1B）を主要解析対象とした。

補助的なデータとして用いた UCB によるすべての試験については、治験総括報告書（CSR）を M 5.3 項に含めた。死亡、治験薬の投与中止に至った AE、SAE、妊娠、及びモニタリングのため特定されたその他の AE に関する臨床的安全性の詳細な叙述を、UCB による完了した試験については最終／中間データに基づき提示した（2.2 項）。UCB 以外による試験の安全性データは M 5.3.5.4 項に示した。

ジルコプラン 0.1mg/kg 群（N=15、Pool S2A）の被験者数は、プラセボ群（N=118、Pool S2A）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=112、Pool S2A）と比較して限定的であった。ジルコプラン 0.1mg/kg の用量は、併合解析に含めた試験のうち第 II 相 MG0009 試験のみで用いられた。MG0009 試験では、治験実施計画書第 3.0 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て試験を継続中のすべての被験者が、第 III 相臨床試験（MG0010 試験及びその非盲検継続試験の MG0011 試験）で選択されたジルコプラン 0.3mg/kg を投与された。

潜在的用量反応性を適宜評価したものの、一部の併合解析で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、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。

臨床開発プログラムで得られた第 1 回臨床データカットオフ日時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の安全性データから、gMG を有する抗 AChR 抗体陽性の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た。第 2 回臨床データカットオフ日時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の更新した安全性データを 5.10 項に要約した。

1.1.1 治験薬及び治療目的

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、補体第 5 成分（C5）に結合し、gMG 及び C5 の不適切な活性の関与が認められるその他の疾患の治療を目的に設計された、SC 自己注射用のプレフィルドシリンジ製剤である。ジルコプランは、C5 の開裂をアロステリックに阻害して下流の補体活性を抑制し、また、膜侵襲複合体形成の第一段階（C5b の補体第 6 成分への結合）を直接的に阻害する 2 つの作用機序で膜侵襲複合体形成を阻害する。

ジルコプランは、抗 AChR 抗体陽性の成人患者における gMG の治療を目的に開発された。

1.1.2 試験対象集団

gMG を対象としたジルコプランの第 II 相及び第 III 相臨床試験の試験対象集団は、gMG［米国重症筋無力症研究財団（MGFA）の重症度分類でクラス II～IVa］患者で、スクリーニング時及びベースライン時の Quantitative Myasthenia Gravis（QMG）総スコアが 12 以上かつ 4 項目以上の QMG スコアが 2 以上の成人被験者で構成された。また、第 III 相 MG0010 試験には、スクリーニング時及びベースライン時の Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living 総スコアが 6 以上の患者が含まれた。更に、被験者は抗 AChR 抗体陽性であることとした。

gMG 対象試験の選択除外基準はほとんどの項目で一貫していた。

全体的に、人口統計学的特性及びベースライン特性は、中等度から重度の gMG を有する患者集団を反映していた。

1.1.3 非臨床開発プログラム

ジルコプランを用いた包括的な非臨床開発プログラムを実施した。非臨床試験では、ジルコプランの薬理学、安全性薬理学、薬物代謝、薬物動態、トキシコキネティクス、及び毒性学を幅広く確認した。非臨床開発プログラムについては M 2.4 項（非臨床試験の概括評価）に詳述した。

ジルコプランの薬理活性は、カニクイザルでヒトと同程度、ブタで中程度、ラットで非常に低い（カニクイザルと比較して 100 倍超低い）活性が示され、マウス、モルモット、イヌ、及びウサギ等のその他の種類では活性が認められなかった。薬理活性、代謝プロファイルの類似性、及び親化合物に対する代謝物の割合に基づき、カニクイザルが毒性試験のために最も適した動物であると考えられた。ラット及びカニクイザルを対象に、4 週間の反復投与毒性試験を実施した。更に、カニクイザルのみを対象とした反復投与毒性試験も実施し、カニクイザルを対象とした 13 週間及び 39 週間の反復 SC 投与毒性試験は完了した。反復投与毒性試験で、ジルコプランによる臨床的に重要な標的臓器毒性は認められなかった。

カニクイザルを対象とした単独の心血管系及び呼吸器系の安全性薬理試験を実施した。また、カニクイザルを対象とした反復投与毒性試験で安全性薬理学を評価した。中枢神経系の安全性評価を、カニクイザルを対象とした 4 週間反復投与毒性試験の一部として実施した。

細菌を用いた *in vitro* 復帰突然変異試験及び染色体異常試験、並びに *in vivo* のラット骨髄小核試験を含む遺伝毒性試験も実施した。ジルコプランを用いた発がん性試験は行われていない。しかし、ジルコプラン、その代謝物、及び潜在的不純物の発がん可能性の包括的評価を実施した（M 4.2.3.4.3 項）。更に、ジルコプランの発育及び生殖毒性を評価するため、カニクイザルを対象とした胚・胎児発生試験を含む拡充型出生前及び出生後の発生に関する SC 投与試験、並びに雄受胎能試験を実施した。

1.1.4 臨床試験の概要

臨床開発プログラムで実施された試験の概要を、以下の各項及び M 5.2 項に示した。更に、安全性の結果が得られたすべての試験の要約を 1.1.4.1 項（第 I 相臨床試験）、1.1.4.2 項（gMG を対象

とした第 II 相及び第 III 相臨床試験）、及び 1.1.4.3 項（gMG 以外を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験）に示した。

1.1.4.1 第 I 相臨床試験

ジルコプランの第 I 相臨床開発プログラムには、健康被験者を対象とした薬物動態試験、日本人及び白人の健康被験者の比較試験、重度腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者の比較試験、並びに中等度肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者の比較試験が含まれた。本承認申請に含めた第 I 相臨床試験を表 1-2 に示した。試験デザインに関する詳細については、各試験の CSR 及び M 2.7.6 項に示した。これらの試験で用いた安全性評価方法については 1.1.6 項に詳述した。

表 1-2 ジルコプランの第 I 相臨床試験

Study number/study design and objectives	Number of study participants receiving:		Maximum duration of treatment
	ZLP	Placebo	
UP0112 (RA101495-1001) Randomized, double-blind, placebo-controlled, first-in-human study to evaluate the safety, tolerability, PK, and PD of single escalating doses of ZLP and multiple doses of ZLP administered once daily for 7 days	SAD: N=14 ZLP 0.05mg/kg n=2 ZLP 0.1mg/kg n=4 ZLP 0.2mg/kg n=4 ZLP 0.4mg/kg n=4 MD: ZLP 0.2mg/kg n=4	SAD: n=8 MD: n=2	SAD: 1 day MD: 7 days
UP0113 (RA101495-01.102) Randomized, double-blind, placebo-controlled single- and multiple-dose to evaluate safety and tolerability in healthy Japanese study participants and compared them with healthy Caucasian study participants	Single dose: ZLP 0.1mg/kg n=5 (Japanese); n=5 (Caucasian) ZLP 0.3mg/kg n=5 (Japanese); n=5 (Caucasian) MD: ZLP 0.3mg/kg n=6(Japanese); n=6 (Caucasian)	Single dose: n=2 (Japanese); n=2 (Caucasian) MD: n=2 (Japanese); n=2 (Caucasian)	SAD: 1 day MD: 14 days
UP0115 Open-label, single-arm 0.3mg/kg study to evaluate the relative bioavailability of ZLP after single injection at different administration sites	ZLP 0.3mg/kg SC single dose at each injection site N=16	NA	Treatment Period 1: 5 weeks Treatment Period 2: 5 weeks
UP0094 (RA101495-02.102) Open-label, single-arm 0.3mg/kg study to assess the single dose PK of ZLP and its metabolites in study participants with moderate hepatic impairment and study participants with normal hepatic function	Total: 16 Normal hepatic function: 8 Moderate hepatic impairment: 8	NA	1 day
UP0114 (RA101495 03.101) Open-label, single-arm 0.3mg/kg study to assess the PK and safety of single-dose ZLP and its metabolites in participants with renal impairment and in participants with normal function	Total: 16 Normal renal function: 8 Severe renal impairment: 8	NA	1 day

表 1-2 ジルコプランの第 I 相臨床試験（続き）

Study number/study design and objectives	Number of study participants receiving:		Maximum duration of treatment
	ZLP	Placebo	
UP0093 (RA101495-02.101) Randomized, double-blind, placebo and active-controlled parallel group nested crossover to study of the effects of supratherapeutic dose of ZLP on cardiac repolarization in healthy adult study participants	Group 1 daily SC dose of ZLP 0.6mg/kg from Day 1 to Day 7 N=32	Group 2A N=16 Group 2B N=16	7 days

MD=multiple dose; NA=not applicable; PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetic; SAD=single ascending dose; SC=subcutaneous; ZLP=zilucoplan
Note: Group 1=Daily dose of 0.6mg/kg of ZLP from Day 1 to Day 7 + Placebo for moxifloxacin on Days 2 and 8
Group 2A=Placebo for ZLP from Day 1 to Day 7 + Moxifloxacin 400mg on Day 2 and placebo for moxifloxacin on Day 8
Group 2B=Placebo for ZLP from Day 1 to Day 7 + Placebo for moxifloxacin on Day 2 and moxifloxacin 400mg on Day 8
Note: The first and second study numbers are the UCB and Ra Pharmaceuticals, Inc. (a member of the UCB group of companies) study numbers, respectively, and the study will be referred to by the UCB study number throughout the document.
Data sources: UP0112 CSR Table 11.1a and Table 11.1b, UP0113 CSR Table 10.1 and Table 10.2, UP0093 CSR Table 7.2, UP0115 CSR Table 1.3.1, UP0114 CSR Table 6, UP0094 CSR Table 7.2

1.1.4.2 全身型重症筋無力症を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験

gMG を対象としたジルコプランの臨床開発プログラムには、gMG を有する被験者を対象とした、完了した第 II 相臨床試験が 1 試験（MG0009 試験）、完了した第 III 相臨床試験が 1 試験（MG0010 試験）、及び継続中の第 III 相非盲検継続試験が 1 試験（MG0011 試験）含まれた（表 1-3）。これらの試験で用いた安全性評価方法については、1.1.6 項に詳述した。

日本人被験者は MG0010 試験及び MG0011 試験に含まれた。日本人集団の結果は、5.3 項及び M 2.7.6 項に示した。

表 1-3 gMG を対象としたジルコプランの第 II 相及び第 III 相臨床試験

Study number/study design and objectives	Study period	Number of study participants receiving:		Maximum duration of treatment
		ZLP	Placebo	
MG0009 (RA101495-02.201), a Phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and tolerability of ZLP in study participants with gMG	Main Portion	0.1mg/kg N=15 ZLP 0.3mg/kg N=15	N=15	12 weeks
	Extension Portion (open-label)	0.1mg/kg SC once daily N=22 0.3mg/kg SC once daily N=41	NA	Until ZLP is approved and available in the territory, or the Sponsor terminates development of ZLP for gMG (MG0009 continued until activation of MG0011)
MG0010 (RA101495-02.301 RAISE), a Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to confirm the safety, tolerability, and efficacy of ZLP in study participants with gMG	Treatment Period	0.3mg/kg SC once daily N=86	N=88	12 weeks
MG0011 (RA101495-02.302 RAISE-XT), a multicenter, open-label extension study of ZLP in study participants with gMG	Extension (second cutoff)	0.3mg/kg N=200	NA	4.45 years[a]

gMG=generalized myasthenia gravis; NA=not applicable; OLE=open-label extension; SC=subcutaneous; ZLP=zilucoplan
Note: The first and second study numbers are the UCB and Ra Pharmaceuticals, Inc., (a member of the UCB group of companies) study numbers, respectively, and the study will be referred to by the UCB study number throughout the document.
a. Maximum duration of treatment at the clinical cutoff date of [redacted] 20[redacted] calculated using the start of OLE portion in MG0009 for the participants coming from MG0009.
Data sources: MG0009 CSR Table 14.1.1.1, MG0010 CSR Table 14.1.3.1, MG0011 Second Interim CSR Table 14.3.1.1

1.1.4.2.1 MG0009 試験［MG0009 CSR］

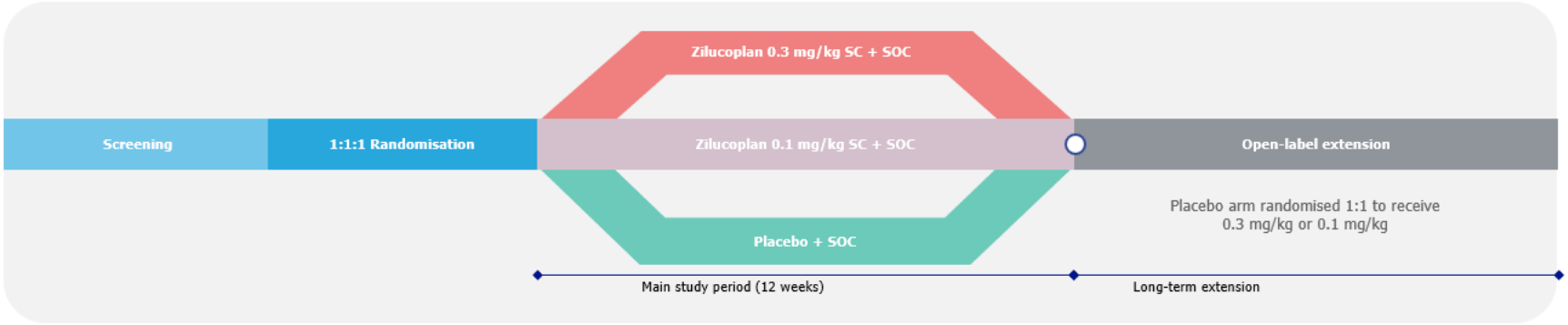
MG0009 試験は、gMG を有する被験者を対象にジルコプランを SC 投与した時の安全性及び忍容性を評価する 12 週間、第 II 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験であった。無作為化された被験者は、ジルコプラン 0.1mg/kg、ジルコプラン 0.3mg/kg、又は対応するプラセボを連日投与された。その後、被験者は非盲検継続パートへの移行が可能であった。主要パートでジルコプランを投与された被験者は、継続パートでも同用量のジルコプランを継続投与した。主要パートでプラセボを投与された被験者は、ジルコプラン 0.1mg/kg 又は 0.3mg/kg の 1 日 1 回投与のいずれかに 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てジルコプラン 0.1mg/kg を投与されたすべての被験者を、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切り替えた。この投与量は、主要な第 III 相臨床試験である MG0010 試験で選択された投与量であった。21 例がジルコプラン 0.1mg/kg からジルコプラン 0.3mg/kg に切り替えた。被験者は、非盲検継続試験である MG0011 試験に移行するまで MG0009 試験の継続パートを継続し、その期間は様々であった。MG0011 試験には、MG0010 試験から移行した被験者も含まれた。

試験デザインに関しては MG0009 試験 CSR Section 3 に詳述した。

試験デザインの概要を図 1-1 に示した。

図 1-1　MG0009 試験の試験デザイン



SC=subcutaneous; SOC=standard of care; ZLP=zilucoplan
Note: Following implementation of Protocol Version 3.0, and upon appropriate reconsent, all study participants ongoing in the Extension Portion received ZLP 0.3mg/kg.

1.1.4.2.2 MG0010 試験［MG0010 CSR］

MG0010 試験は、gMG を有する被験者を対象にジルコプランを SC 投与した時の有効性、安全性、及び忍容性を評価する 12 週間、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。Day 1 来院時に、被験者は無作為化されたジルコプラン 0.3mg/kg 又はプラセボを、治験実施医療機関の職員の監督下で、自己 SC 投与した。治験実施医療機関でトレーニングを受けて自己投与方法を適切に習得したことが確認された後、以降の 12 週間はすべての被験者が割り付けられた治験薬を盲検下で連日自己 SC 投与した。試験期間中、単回使用のプレフィルドシリンジが装填された投与デバイスとして治験薬を供給した。

本邦では、治験薬投与後の安全性を確認するために、Day 1 の治験薬投与後に被験者は一晩入院した。治験薬を適切に自己投与できることを確認するため、被験者は Day 2 の治験薬投与を治験実施医療機関の職員の監督下で退院前に実施し、追加の質問に回答した。本試験では、このような事前に予定された一晩の入院については SAE とみなさなかった（注射技術の向上のみを目的に入院期間が延長した場合も同様）。一晩の観察が終了した後、投与期間の 12 週間にわたり、被験者は割り付けられた治験薬を盲検下で連日自己投与した。

試験デザインに関しては MG0010 試験 CSR Section 3 に詳述した。

試験デザインの概要を図 1-2 に示した。

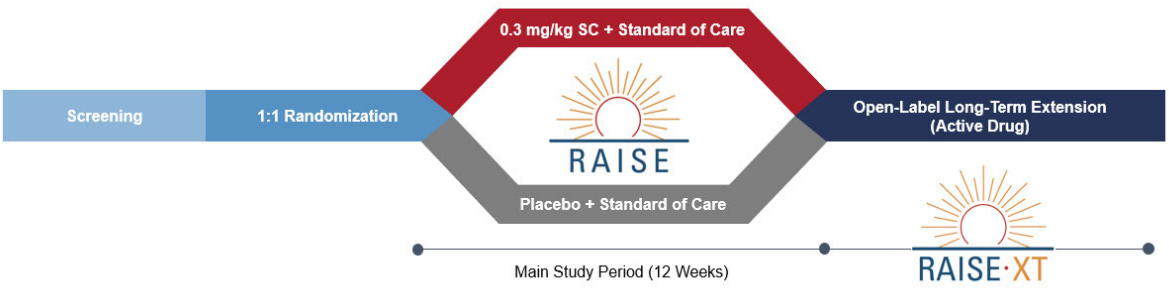
1.1.4.2.3 MG0011 試験［MG0011 CSR］

MG0011 試験は、ジルコプランを用いた先行試験に参加した gMG を有する被験者を対象に、ジルコプランの長期の有効性、安全性、及び忍容性を評価する継続中の多施設共同、非盲検継続試験である。被験者及び治験担当者は、先行試験（MG0009 試験及び MG0010 試験）で投与された治験薬及び用量について盲検性を維持した。各地域でジルコプランが承認され入手可能になるまで、又は治験依頼者が gMG 治療薬としてのジルコプランの開発を中止するまで、被験者はジルコプラン 0.3mg/kg の SC 投与を継続することとした。

試験デザインに関しては MG0011 試験 CSR Section 3 に詳述した。

試験デザインの概要を図 1-2 に示した。

図 1-2 MG0010 試験（RAISE）及び MG0011 試験（RAISE-XT）の試験デザイン



SC=subcutaneous
Note: rollover of study participants from MG0009 into MG0011 could also occur once MG0011 sites were activated

1.1.4.3 全身型重症筋無力症以外を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験

gMG 以外を対象としたジルコプランの臨床開発プログラムには、完了した第 II 相臨床試験が 6 試験、完了した第 III 相臨床試験が 1 試験、及び継続中の第 II/III 相臨床試験が 1 試験含まれた（表 1-4 及び表 1-5）。これらの試験の概要を ISS Section 6.18 に示した。

UCB による試験については、試験デザイン及び解析の詳細を各試験の CSR に示した。これらの試験で用いた安全性評価方法については、1.1.6 項に詳述した。

表 1-4 gMG 以外を対象としたジルコプランの第 II 相及び第 III 相臨床試験（UCB による試験）

Study number/study design and objectives	Number of study participants receiving:		Maximum duration of treatment
	ZLP	Placebo	
Completed studies			
Study participants with PNH			
PNH002 (RA101495-01.201), a Phase 2, multicenter, open-label, uncontrolled study to evaluate the safety, tolerability, efficacy, PK, and PD of ZLP in study participants with PNH	0.3mg/kg N=26	NA	12 weeks
PNH003 (RA101495-01.203), a Phase 2, multicenter, open-label, uncontrolled Study to evaluate the safety, tolerability, PK, and PD of ZLP in study participants with PNH who have an inadequate response to eculizumab	0.3mg/kg N=3	NA	12 weeks
PNH001 (RA101495-01.202), a Phase 2, multicenter, open-label, uncontrolled, extension study of RA101495 in study participants with PNH who have completed a RA101495 clinical study	0.3mg/kg N=19	NA	Until ZLP was approved and available in the territory, or the Sponsor terminated development of ZLP for PNH.
Study participants with IMNM			
IMNM01 (RA101495-02.202), a Phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of ZLP in study participants with IMNM	0.3mg/kg N=12 (Main Portion) N=25 (Extension Portion)	N=15 (Main Portion)	Main Portion: 8 weeks Extension Portion: Until ZLP was approved and available in the territory, or the Sponsor terminated development of ZLP for IMNM.

IMNM=immune-mediated necrotizing myopathy; NA=not applicable; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; PNH=paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; ZLP=zilucoplan
Data sources: PNH002 CSR Table 14.1.4, PNH003 CSR Table 14.1.4, PNH0001 CSR Table 14.1.3, IMNM01 CSR Table 14.3.1.1

表 1-5 gMG 以外の被験者を対象としたジルコプランの第 II 相及び第 III 相臨床試験（UCB 以外による試験）

Study number/study design and objectives	Number of study participants receiving:		Maximum duration of treatment
	ZLP	Placebo	
Completed studies			
Study participants with COVID-19			
UP0107 (ZILU-COV)[a], a Phase 2a, prospective, randomized, open-label, interventional study to investigate the efficacy of C5 inhibition with ZLP in improving oxygenation and short- and long-term outcome of patients with COVID-19 with acute hypoxic respiratory failure	ZLP 32.4mg[b] N=54	NA	14 days
UP0108 (ACCORD-2 Platform Study)[a], a multicenter, seamless, Phase 2, adaptive randomization platform study to assess the efficacy and safety of multiple candidate agents for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients	ZLP 32.4mg[b] N=22	NA	14 days
UP0109 (COMMUNITY COV-01-005 Platform Study), a Phase 3 Industry Alliance Platform Trial to assess the efficacy and safety of multiple candidate agents for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients	ZLP 32.4mg[b] N=95	N=7	14 days
Ongoing studies			
Study participants with ALS			
ALS001 (Platform Study)[c, d], a Phase 2/3, perpetual multicenter, multi-regimen clinical study evaluating the safety and efficacy of investigational products for the treatment of ALS	ZLP 0.3mg/kg N=153	Main portion N=40	24-week placebo-controlled period followed by OLE

ALS=amyotrophic lateral sclerosis; C5=complement 5; COVID-19=coronavirus disease 2019; DSMB=Data and Safety Monitoring Board; NA=not applicable; OLE=open-label extension; ZLP=zilucoplan

a. Clinically complete. Clinical study report in development.
b. All participants received a fixed dose of ZLP 32.4mg which corresponds to the highest weight bracket of ZLP 0.3mg/kg.
c. Following the recommendation from an independent DSMB, the ZLP regimen in the HEALEY ALS Platform Trial (ALS0001) was stopped after a pre-scheduled interim analysis demonstrated futility. Given this is a platform study with several investigational products, the study is currently still ongoing for the other treatment arms and the data for the ZLP regimen are still blinded. Information to date did not identify major unexpected safety/tolerability issues with ZLP.
d. Estimated number of study participants on ZLP based on the 3:1 ratio from the placebo-controlled and OLE. Uses cumulative weekly recruitment figures from the Healey Center. No adjustment has been made for study participants who have withdrawn early. Study data are blinded as of the data cutoff for this application.

Data source: Data on file.

1.1.5 安全性データ

安全性併合解析対象集団の概要を表 1-6 に、詳細を ISS Section 4 に示した。

個々の試験の結果に加え、MG0009 試験及び MG0010 試験の二重盲検プラセボ対照データを併合解析した（詳細は ISS Section 4.1.1）。併合解析の目的は、gMG を有する被験者においてプラセボと比較した時のジルコプランの 12 週間の相対的安全性データを、併合解析対象集団を用いることでより正確に示すことであった。また、ジルコプラン 0.3mg/kg の長期安全性データの併合解析結果、及びジルコプランを投与されたすべての gMG を有する被験者の併合解析結果も示した（詳細は ISS Section 4.1.3）。

ジルコプランの全体的な安全性プロファイルの解釈を裏付けるため、gMG 以外の適応症で実施された臨床試験の安全性データも ISS に含め、承認申請時点の試験の実施状況及び治験依頼者（UCB 又は UCB 以外による試験）を考慮して安全性データの範囲を決定した。[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]の観点から、[redacted]被験者集団（すなわち、gMG 及び IMNM）の安全性データのみを併合解析した。

表 1-6 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) was programmatically linked to corresponding data collected within the parent Phase 2 (MG0009) or Phase 3 (MG0010) study via each participant's unique participant number which was retained from the qualifying study.

b. Zilucoplan 0.1mg/kg and ZLP 0.3mg/kg treatment groups were 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.

AE、臨床検査値、ECG、バイタルサイン、身体検査、及びその他の安全性評価項目の解析方法、並びに併合解析のデータの解釈については、ISS Section 4 及び ISAP Section 4 に詳述した。

1.1.6 臨床的安全性評価

すべての評価項目について、各試験の治験実施計画書に規定した来院時に評価を実施した。臨床的安全性評価の詳細を表 1-7 に記載した ISS の各項に示した。

表 1-7 臨床的安全性評価の詳細

Individual clinical studies	Integrated analyses	Measurement and evaluation
ISS Section 3.1	ISS Section 4.2	AEs
ISS Section 3.2	ISS Section 4.3	Laboratory evaluations
ISS Section 3.3	ISS Section 4.4	ECGs
ISS Section 3.4	ISS Section 4.5	Vital signs and body measurements
ISS Section 3.5.1	ISS Section 4.6.1	Immunogenicity
ISS Section 3.5.2	ISS Section 4.10	Suicidality
ISS Section 3.5.3	NA	Monitoring of skin and oral mucosa

AE=adverse event; ECG=electrocardiogram; ISS=Integrated Summary of Safety; NA=not applicable

1.1.6.1 有害事象

曝露期間で調整した TEAE、SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、及びその他の安全性評価項目（重症度及び発現割合）を解析した。各試験の治験実施計画書に規定した来院時に AE を収集した。

全般に、治験薬（実薬又はプラセボ）の初回投与日以降に発現した AE、又は治験薬の投与開始時に発現していた事象の場合は投与開始以降に重症度が悪化した AE を TEAE と定義した。治験薬の最終投与 40 日後（又は最終来院／最終接触日のいずれか早い方）までに発現した TEAE を報告対象とした。ジルコプランの半減期（終末相の半減期 7.7 日）の 5 倍に基づき 40 日とした。

治験薬投与後に発現したデータの解釈については ISAP Section 4.4 に詳述した。

医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）の SOC、高位語（HLT）、及び PT 別に AE を要約した。ジルコプランの臨床開発プログラムをとおして、臨床試験によって異なる用語集が AE のコード化に用いられた。併合解析を行う目的で、併合解析に含めた臨床試験のすべての AE を MedDRA ver. 24.0 でコード化し、一つの共通した用語集を用いてすべての AE を表示した。治験薬投与後の定義、比較的よくみられた TEAE の定義、及び治験薬と関連ありと判断された TEAE の定義については、ISS Section 3.1.1（各試験）及び Section 4.2（併合解析）に詳述した。

更に、部分集団別［年齢、性別、人種、民族、体重、体格指数（BMI）、慢性腎疾患（CKD）ステージ、ベースライン時の罹病期間、スクリーニング時の MGFA 重症度分類、及び地理的地域］に TEAE を要約した（ISS Section 4.2.3）。

ジルコプランの臨床開発プログラムでは、注目すべき TEAE としてプロスペクティブに特定された AE をすべての試験で評価し、併合解析では特に注目して解析した。注目すべき TEAE には、感染症、注射部位反応、過敏症反応（アナフィラキシーを含む）、肝臓系事象、及び悪性腫瘍が含まれた。注目すべき TEAE の定義については、ISS Section 4.2.1.7 に詳述した。

1.1.6.2 臨床検査値

すべての試験で、各試験の治験実施計画書に規定した来院時に、臨床検査パラメータ（血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査）及び妊娠検査のための血液検体及び尿検体を採取した。全般に、多施設共同試験ごとに検体の解析のため中央検査を用いた。詳細は、ISS Section 3.2（各試験）及び Section 4.3（併合解析）に示した。

1.1.6.3 心電図

12 誘導標準 ECG を、スクリーニング時又はベースライン時、並びに第 II 相及び第 III 相臨床試験では投与期間中に約 3～6 ヵ月ごと、第 III 相非盲検継続試験の MG0011 試験では年 1 回以上記録した。第 III 相臨床試験では、すべての ECG を各地域の治験実施医療機関で測定し、中央 ECG 読影者が解読した。QTcF の外れ値の定義については、ISS Section 4.4.1 に示した。

1.1.6.4 バイタルサイン

血液検体の採取前及び可能な場合は投与前に、すべての来院時に座位姿勢で収縮期血圧及び拡張期血圧を測定した。血圧の顕著な異常値の定義を ISS Section 4.5.1 に示した。

1.1.6.5 免疫原性

MG0010 試験及び MG0011 試験では、ADA 及び抗 PEG 抗体の発現状況（ジルコプランに対する免疫原性）を、ADA 及び抗 PEG 抗体両方の測定からなるデュアルアッセイにより評価した。特に規定しない限り、すべての要約表及び図を ADA 及び抗 PEG 抗体別に分けて示した。詳細については ISS Section 3.5.1 及び Section 4.6.1 に示した。

ADA 分析法を補完する目的で、中和抗体（NAb）分析法に適した候補と考えられた 2 つの機能分析法の実施可能性を評価するため、NAb 分析法の開発が開始された。その後、いずれの分析法でも、ADA 中和能の有意義な評価を可能とするためには標的及び薬剤耐性が不十分であることが示された。これらの NAb 分析法の実施は非常に困難であると結論付けられた［免疫原性統合概要（ISI）Section 5.1.2］。

ジルコプランの免疫原性の発現割合が低いこと、及び計画した分析法リストを包括的に考慮すると、NAb データの欠如は、ジルコプランの臨床開発プログラムにおける全体的な免疫原性評価に対し重要ではないと考えられる。

1.1.6.6 自殺傾向評価

MG0010 試験及び MG0011 試験では、米国食品医薬品局（FDA）の Suicidal Ideation and Behavior: Prospective Assessment of Occurrence in Clinical Trials Guidance for Industry（FDA, 2012）に従い、被験者は規定の来院時に C-SSRS に回答することとした。C-SSRS で自殺行為又は自殺念慮が認められた被験者を一覧に示した。

1.1.6.7 皮膚及び口腔内粘膜潰瘍

MG0009 試験では、各来院時に皮膚又は口腔内病変の AE について被験者に確認した。因果関係に関わらず、すべての皮膚又は口腔内病変について、治験薬投与の中断又は中止を検討するためメディカルモニターに連絡した。MG0010 試験及び MG0011 試験では、これらの AE について被験者に定期的に確認した。

1.1.6.8 妊娠検査

妊娠可能なすべての女性被験者に対し、避妊法の使用の有無に関わらず、スクリーニング来院時に血清妊娠検査、及び各試験の治験実施計画書に規定したその他のすべての来院時に血清又は尿妊娠検査を実施した。妊娠については、完了した試験では各 CSR に記載し、継続中のすべての試験については、臨床データカットオフ日時点で UCB Global Safety Database に報告されている事象を本安全性評価に含めた。

1.1.6.9 曝露状況

治験薬の曝露状況は、各試験の CSR に記述したとおりに要約した。併合解析対象集団の投与群別被験者数及び全体の曝露状況を、Pool S1A、Pool S1B、Pool S2A、及び Pool S2B について要約した（表 1-6）。詳細を ISS Section 4.7.1 に示した。

1.1.6.10 治験薬投与期間及びリスク期間の解析

連続変数としての治験薬投与期間の評価に加え、ISS Section 4.7.2 に示した基準に該当する投与期間の被験者数及びその割合を要約した。各併合解析対象集団について、総リスク期間（人年）を要約した。

1.2 全般的な曝露状況

各試験での治験薬の曝露状況を各 CSR に示した。曝露状況の概要を 1.2.1 項（個々の臨床試験）及び 1.2.2 項（併合解析）に示した。

1.2.1 個々の臨床試験

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 相臨床試験において、gMG、IMNM、PNH、ALS、又は 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表 1-8 に示した。なお、第 I 相臨床開発プログラムの被験者数については表 1-2 に示した。

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（表 1-8）。

表 1-8 ジルコプランの投与を受けた被験者数及び投与期間（20■ 年■ 月■ 日時点）

Target indication	Phase (parent study)	Number of study participants exposed to ZLP			
		ZLP 0.1mg/kg	ZLP 0.3mg/kg	ZLP 0.3mg/kg (highest weight bracket)[a]	All ZLP[b]
≥1 day (total number exposed)					
gMG	2 (MG0009)	22	42	–	43
	3 (MG0010)	–	86	–	86
	3 (MG0011)[c]	–	84	–	84
	Total	22	212	–	213
IMNM	2 (IMNM01)	–	25	–	25
PNH[d]	2 (PNH001)	29	29	–	29
ALS[e]	2 (ALS001)	–	153	–	153
COVID-19-associated respiratory syndrome[f]	2 (UP0107)	–	–	54	54
	2 (UP0108)	–	–	22	22
	3 (UP0109)	–	–	95	95
	Total	–	–	171	171
Total	**–**	**51**	**419**	**171**	**591**
≥6 months					
gMG	2 (MG0009) and 3 (MG0010 and MG0011)	21	137	–	138
IMNM	2 (IMNM01)	–	6	–	6
PNH[d]	2 (PNH001)	1	14	–	14
ALS[e]	2 (ALS001)	–	119	–	119
Total	**–**	**22**	**276**	**–**	**277**
≥1 year					
gMG	2 (MG0009) and 3 (MG0010 and MG0011)	12	87	–	91
IMNM	2 (IMNM01)	–	1	–	1
PNH[d]	2 (PNH001)	1	12	–	12
ALS[e]	2/3 (ALS001)	–	50	–	50
Total	**–**	**13**	**150**	**–**	**154**

ALS=amyotrophic lateral sclerosis; COVID-19=coronavirus disease 2019; gMG=generalized myasthenia gravis; IMNM=immune-mediated necrotizing myopathy; PNH=paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; ZLP=zilucoplan
Note: Clinical study reports are not provided for the following studies that are not UCB-sponsored: UP0107, UP0108, and UP0109. ALS0001 is ongoing at the time of the clinical cutoff.

a. All participants received a fixed dose of ZLP 32.4mg which corresponds to the highest weight bracket of ZLP 0.3mg/kg.
b. As participants may have received more than 1 ZLP dose level, the All ZLP column is not a total of the previous dose columns.
c. Participants dosed with open-label ZLP in MG0011 and received placebo within MG0010
d. Study participants with PNH received a single loading dose of ZLP 0.3mg/kg, prior to ZLP 0.1mg/kg treatment. Study participants may have been dose escalated to ZLP 0.3mg/kg. Includes exposure from parent studies PNH002, and PNH003.
e. Estimated: uses cumulative weekly recruitment figures from the Healey Center. No adjustment has been made for study participants who have withdrawn early. Study data are blinded as of the data cutoff for this application.
f. Two-week treatment period of ZLP at a fixed dose of ZLP 32.4mg plus standard of care.

Data sources: ISS Table 4.1.3, SCE Table 1.2.3, MG0009 CSR Table 14.3.1.3, MG0010 CSR Table 14.3.1.1, MG0011 Interim CSR Table 14.3.1.1, PNH001 CSR Listing 16.2.4, PNH002 CSR Listing 16.2.4.1, PNH002 CSR Listing 16.2.4.2, PNH003 CSR Listing 16.2.4.1, PNH003 CSR Listing 16.2.4.2, IMNM01 CSR Listing 16.2.4.1 and data on file

1.2.2 併合解析

治験薬の曝露期間及び総リスク期間（Pool S1A 及び Pool S1B）を表 1-9 に示した。

Pool S1A で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（ISS Table 4.1.1）。

Pool S1B で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。第 1 回臨床データカットオフ日までに、全ジルコプラン群で 12 ヵ月以上治験薬の投与を受けた被験者は 91 例（42.7%）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（ISS Table 4.1.3）。

また、7、8、9、10、及び 11 ヵ月以上の治験薬の曝露状況についても ISS Table 5-5 に詳述した。

表 1-9　治験薬の曝露期間及び総リスク期間（Pool S1A 及び Pool S1B）

	Pool S1A (placebo-controlled period, gMG studies)				Pool S1B (long-term, gMG studies including open-label)		
	Placebo N=103	ZLP 0.1mg/kg N=15	ZLP 0.3mg/kg N=100	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115	ZLP 0.1mg/kg N=22	ZLP 0.3mg/kg N=212	All ZLP N=213
IMP duration (days)							
n	103	15	100	115	22	212	213
Mean (SD)	81.7 (12.2)	82.8 (2.3)	82.0 (10.6)	82.1 (9.4)	357.8 (88.4)	406.6 (360.6)	441.7 (412.0)
Median	84.0	84.0	84.0	84.0	388.5	280.5	288.0
Min, max	1, 96	77, 87	15, 94	15, 94	104, 476	14, 1517	14, 1517
Duration of IMP							
≥1 day n (%)	103 (100)	15 (100)	100 (100)	115 (100)	22 (100)	212 (100)	213 (100)
≥30 days n (%)	101 (98.1)	15 (100)	98 (98.0)	113 (98.3)	22 (100)	205 (96.7)	207 (97.2)
≥60 days n (%)	99 (96.1)	15 (100)	96 (96.0)	111 (96.5)	22 (100)	187 (88.2)	189 (88.7)
≥90 days n (%)	4 (3.9)	0	5 (5.0)	5 (4.3)	22 (100)	180 (84.9)	182 (85.4)
≥6 months n (%)	–	–	–	–	21 (95.5)	137 (64.6)	138 (64.8)
≥12 months n (%)	–	–	–	–	12 (54.5)	87 (41.0)	91 (42.7)
≥18 months n (%)	–	–	–	–	0	55 (25.9)	57 (26.8)
≥24 months n (%)	–	–	–	–	0	38 (17.9)	39 (18.3)
≥36 months n (%)	–	–	–	–	0	15 (7.1)	31 (14.6)
≥48 months n (%)	–	–	–	–	0	1 (0.5)	1 (0.5)
Total IMP duration (participant-years)	23.0	3.4	22.4	25.8	21.6	236.0	257.6
Total time at risk (participant-years)	23.4	3.4	23.0	26.4	21.6	240.7	262.4

gMG=generalized myasthenia gravis; IMP=investigational medicinal product; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan
Note: IMP duration is defined as (Date of Last Dose - Date of First Dose + 1)
Note: Time at risk is defined as the exposure duration (Date of End of Observation Period - Date of First Dose + 1) where the observation period includes the time up to the Safety Follow-up Visit or 40 days after the final dose, whichever is earliest.
Note: As participants may have received more than 1 ZLP dose level, the All ZLP column is not a total of the previous dose columns.
Data sources: ISS Table 4.1.1 and ISS Table 4.1.3

Pool S2B での治験薬の曝露期間の中央値（範囲）は、251（14～1517）日であった。第 1 回臨床データカットオフ日までに、全ジルコプラン群で 12 ヵ月以上治験薬の投与を受けた被験者は 92 例であった。総リスク期間は 275.2 人年であった（ISS Table 4.1.4）。

Pool S2A 及び Pool S2B（ISS Section 5.1.2、Section 5.1.4）の gMG 及び IMNM を有する被験者の曝露状況は、Pool S1A 及び Pool S1B と同程度であった。

1.2.3 被験者の内訳

1.2.3.1 Pool S1A 及び Pool S2A の被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由（Pool S1A）を表 1-10 に示した。

Pool S1A のジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群には 115 例が含まれた。このうち MG0009 試験又は MG0010 試験を Week 12 まで完了した被験者は 110 例（95.7%）であり、プラセボ群（99 例、96.1%）と同程度であった。

試験を中止した被験者の割合はいずれの投与群でも低く、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群で 5 例（4.3%）、ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 5 例（5.0%）、及びプラセボ群で 4 例（3.9%）であった。Pool S1A で最も多かった中止理由は、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群の AE（2 例、1.7%）及びプラセボ群の同意撤回（2 例、1.9%）であった（ISS Table 1.1.2）。

表 1-10 被験者の内訳及び中止理由（Pool S1A）

Disposition	Placebo N=103 n (%)	ZLP 0.1mg/kg N=15 n (%)	ZLP 0.3mg/kg N=100 n (%)	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 n (%)	All Participants N=218 n (%)
Started study	103 (100)	15 (100)	100 (100)	115 (100)	218 (100)
Dosed	103 (100)	15 (100)	100 (100)	115 (100)	218 (100)
Completed	99 (96.1)	15 (100)	95 (95.0)	110 (95.7)	209 (95.9)
Discontinued	4 (3.9)	0	5 (5.0)	5 (4.3)	9 (4.1)
Primary reason for discontinuation					
Adverse event	0	0	2 (2.0)	2 (1.7)	2 (0.9)
Death	1 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (0.9)	2 (0.9)
COVID-19 infection	0		1 (1.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
Withdrawal by study participant	2 (1.9)	0	1 (1.0)	1 (0.9)	3 (1.4)
Other	1 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (0.9)	2 (0.9)
Enrolled into extension	98 (95.1)	15 (100)	94 (94.0)	109 (94.8)	207 (95.0)

COVID-19=coronavirus disease 2019; ZLP=zilucoplan
Note: Started study is defined as randomization.
Note: Completed is defined as completing the study in MG0010 or completion of the Main Portion in MG0009.
Note: Details related to “Other” reasons for study discontinuation are provided in ISS Listing 1.2.
Note: Started extension is defined as enrollment into MG0011 for those participants in MG0010 or enrollment into the Extension Portion in MG0009.
Data source: ISS Table 1.1.2

Pool S1A 及び Pool S2A の被験者の内訳に顕著な違いは認められなかった（ISS Table 1.1.3）。

1.2.3.2 Pool S1B 及び Pool S2B の被験者の内訳

第 1 回臨床データカットオフ日時点の被験者の内訳及び中止理由（Pool S1B）を表 1-11 に示した。

Pool S1B では、本承認申請の第 1 回臨床データカットオフ日時点で、全ジルコプラン群の 81.2%の被験者が MG0011 試験を継続中であった。Pool S1B では、先行試験を完了し、継続試験に参加しなかった第 III 相臨床試験の被験者のみを試験完了被験者としたため、試験完了被験者数が少ないことから MG0009 試験及び MG0010 試験の被験者のほとんどが第 III 相継続試験である MG0011 試験を継続中であることが示された。

Pool S1B で全ジルコプラン群の中止被験者の割合は 16.4%であった。最も多かった中止理由は同意撤回（4.7%）であった（表 1-11）。

表 1-11　被験者の内訳及び中止理由（Pool S1B）

Disposition	ZLP 0.1mg/kg N=22 n (%)	ZLP 0.3mg/kg N=212 n (%)	All ZLP N=213 n (%)
Dosed	22 (100)	212 (100)	213 (100)
Discontinued	1 (4.5)	34 (16.0)	35 (16.4)
Primary reason for discontinuation			
Adverse event	0	6 (2.8)	6 (2.8)
Death	0	9 (4.2)	9 (4.2)
COVID-19 infection	0	2 (0.9)	2 (0.9)
Withdrawal by study participant	1 (4.5)	9 (4.2)	10 (4.7)
Safety/best interest of the study participant as determined by the investigator or sponsor	0	1 (0.5)	1 (0.5)
Other	0	9 (4.2)	9 (4.2)
Completed	0	5 (2.4)	5 (2.3)
Ongoing	0	173 (81.6)	173 (81.2)

COVID-19=coronavirus disease 2019; ZLP=zilucoplan
Note: Clinical cutoff date of [redacted] 20[redacted].
Note: Details related to “Other” reasons for study discontinuation are provided in ISS Listing 1.2.
Note: Completed is defined as completed treatment without entering an extension study or extension portion.
Note: Participants are assumed to be ongoing if the study participant entered the extension and there is no date of discontinuation prior to the clinical cutoff date.
Note: As participants may have received more than 1 ZLP dose level, the All ZLP column is not a total of the previous dose columns.
Data source: ISS Table 1.3.1

Pool S1B 及び Pool S2B の被験者の内訳に顕著な違いは認められなかった（ISS Table 1.3.2）。

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1　選択除外基準

gMG 対象のジルコプランの臨床開発プログラムで、選択除外基準は、標的対象集団である中等度から重度の gMG を有する成人患者を反映したものであり、試験間でほぼ一貫していた。被験者は、gMG（MGFA クラス II～IV）と診断され、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 スコアが 2 以上の者とした。また、MG0010 試験には、スクリーニング時及びベースライン時の Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living 総スコアが 6 以上の患者が含まれた。被験者は抗 AChR 抗体陽性で、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いない、又は投与期間の 12 週間に変更予定がないこととした。また、免疫抑制療法がベースラインの 30 日以上前から用量を含め変更されていない、又は投与期間の 12 週間に変更予定がないこととした。髄膜炎菌感染（ナイセリア感染）のリスク低減のため、すべての被験者が髄膜炎菌感染に対するワクチン接種を受けることとした。

gMG を有する実際の患者を反映した試験対象集団を登録するための除外基準を設定した。特に以下の基準を適用した。

- ベースライン前の 12 ヵ月以内（MG0010 試験）又は 6 ヵ月以内（MG0009 試験）に胸腺摘除術を受けた、又は試験期間の 12 週間に胸腺摘除術を予定している
- 実施国の基準により甲状腺機能異常と判断されている
- 既知の筋特異的キナーゼ血清反応陽性
- 治験責任医師の臨床的判断に基づき gMG が minimal manifestation status である
- 治験責任医師の臨床的判断に基づく筋力低下の定着（「バーンアウト」gMG）
- 髄膜炎菌性疾患の既往
- 現在若しくはベースライン前 2 週間以内に全身性感染症に罹患、又はベースライン前 4 週間以内に抗生物質の静脈内投与を必要とする感染症に罹患した
- ベースライン前 4 週間以内に免疫グロブリン静注療法（IVIg）、SC 免疫グロブリン療法、又は血漿交換（PLEX）療法を受けた
- 過去 12 ヵ月以内に外科手術、化学療法、又は放射線療法を必要とした活動性の悪性腫瘍（根治的に切除された皮膚の扁平上皮癌及び基底細胞癌を除く）（根治的切除術を受けた、又はスクリーニング前の少なくとも 12 ヵ月以内に治療を必要とせず、検出可能な再発が認められない、悪性腫瘍の既往を有する被験者は参加可能とした）
- 試験への参加が適切ではないと治験責任医師が判断した、過去又は現在の医学的に重要な疾患、精神疾患又は臨床検査値異常

1.3.2 人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性及びベースライン特性（Pool S1A）を表 1-12 に示した。

Pool S1A の年齢の平均値（標準偏差）は 52.3（15.3）歳であり、年齢カテゴリー別に 18～65 歳未満の被験者が多かった（74.8%）。年齢の範囲は 19～76 歳であった。最高齢のカテゴリー（75～85 歳未満）には 5 例が含まれた。多くの被験者が女性（56.0%）で、白人（75.2%）であった。体重及び BMI の平均値はそれぞれ 90.54kg 及び 31.4kg/m^2 であり、体重及び BMI の平均値及び中央値は投与群間でおおむね同程度であった。登録された地理的地域別の被験者の割合は、各投与群で同程度であった。多くの被験者が北米（61.9%）又は欧州（30.7%）で登録された（表 1-12）。

表 1-12　人口統計学的特性及びベースライン特性（Pool S1A）

Variable	Statistic	Placebo N=103	ZLP 0.1mg/kg N=15	ZLP 0.3mg/kg N=100	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115	All study participants N=218
Age at first study entry(years)	n	103	15	100	115	218
	Mean (SD)	52.6 (15.7)	45.5 (15.6)	52.9 (14.6)	51.9 (14.9)	52.3 (15.3)
	Median	55.0	52.0	55.0	55.0	55.0
	Min, Max	19, 75	20, 65	21, 76	20, 76	19, 76
Age at first study entry (years)						
18 – <65	n (%)	75 (72.8)	14 (93.3)	74 (74.0)	88 (76.5)	163 (74.8)
65 – <75	n (%)	25 (24.3)	1 (6.7)	24 (24.0)	25 (21.7)	50 (22.9)
75 – <85	n (%)	3 (2.9)	0	2 (2.0)	2 (1.7)	5 (2.3)
Gender						
Male	n (%)	45 (43.7)	7 (46.7)	44 (44.0)	51 (44.3)	96 (44.0)
Female	n (%)	58 (56.3)	8 (53.3)	56 (56.0)	64 (55.7)	122 (56.0)
Weight (kg)	n	103	15	100	115	218
	Mean (SD)	87.70 (25.84)	93.71 (24.72)	92.98 (24.99)	93.07 (24.85)	90.54 (25.40)
	Median	86.40	87.50	88.80	88.80	87.05
	Min, Max	41.4, 169.0	58.0, 140.3	49.6, 171.1	49.6, 171.1	41.4, 171.1
Height (cm)	n	103	15	100	115	218
	Mean (SD)	169.1 (10.6)	168.2 (9.2)	170.0 (10.5)	169.8 (10.4)	169.4 (10.5)
	Median	168.0	172.0	169.7	170.0	168.0
	Min, Max	150, 202	152, 181	148, 193	148, 193	148, 202
BMI (kg/m^2)	n	103	15	100	115	218
	Mean (SD)	30.5 (7.9)	32.8 (6.5)	32.0 (7.5)	32.1 (7.3)	31.4 (7.6)
	Median	29.4	30.5	30.6	30.6	30.3
	Min, Max	16, 54	24, 44	19, 56	19, 56	16, 56
Baseline MG-ADL total Scorea	n	103	15	100	115	218
	Mean (SD)	10.6 (3.5)	6.9 (3.3)	9.9 (2.7)	9.5 (2.9)	10.0 (3.2)
	Median	10.0	7.0	10.0	10.0	10.0
	Min, Max	3, 19	0, 11	2, 16	0, 16	0, 19
Baseline QMG total Scoreb	n	103	15	100	115	218
	Mean (SD)	19.3 (4.4)	18.7 (4.0)	18.8 (3.8)	18.8 (3.8)	19.0 (4.1)
	Median	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
	Min, Max	13, 36	13, 29	12, 33	12, 33	12, 36

表 1-12　人口統計学的特性及びベースライン特性（Pool S1A）（続き）

Variable	Statistic	Placebo N=103	ZLP 0.1mg/kg N=15	ZLP 0.3mg/kg N=100	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115	All study participants N=218
CKD stage						
Normal renal function (eGFR ≥90mL/min/1.73m^2)	n (%)	61 (59.2)	11 (73.3)	52 (52.0)	63 (54.8)	124 (56.9)
Mild (eGFR 60 – 89 mL/min/1.73m^2 [CKD stage 2])	n (%)	34 (33.0)	4 (26.7)	39 (39.0)	43 (37.4)	77 (35.3)
Moderate (eGFR 30 – 59mL/min/1.73m^2 [CKD stage 3])	n (%)	7 (6.8)	0	9 (9.0)	9 (7.8)	16 (7.3)
Severe (eGFR 15 – 29mL/min/1.73m^2 [CKD stage 4])	n (%)	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.5)
Race						
Asian	n (%)	15 (14.6)	0	8 (8.0)	8 (7.0)	23 (10.6)
Black or African American	n (%)	9 (8.7)	2 (13.3)	8 (8.0)	10 (8.7)	19 (8.7)
White	n (%)	74 (71.8)	13 (86.7)	77 (77.0)	90 (78.3)	164 (75.2)
Other	n (%)	2 (1.9)	0	3 (3.0)	3 (2.6)	5 (2.3)
Missing	n (%)	3 (2.9)	0	4 (4.0)	4 (3.5)	7 (3.2)
Ethnicity						
Hispanic or Latino	n (%)	7 (6.8)	2 (13.3)	8 (8.0)	10 (8.7)	17 (7.8)
Not Hispanic or Latino	n (%)	92 (89.3)	13 (86.7)	84 (84.0)	97 (84.3)	189 (86.7)
Unknown	n (%)	0	0	2 (2.0)	2 (1.7)	2 (0.9)
Missing	n (%)	4 (3.9)	0	6 (6.0)	6 (5.2)	10 (4.6)
Geographic region						
East Asia	n (%)	9 (8.7)	0	7 (7.0)	7 (6.1)	16 (7.3)
Europe	n (%)	33 (32.0)	0	34 (34.0)	34 (29.6)	67 (30.7)
North America	n (%)	61 (59.2)	15 (100.0)	59 (59.0)	74 (64.3)	135 (61.9)

BMI=body mass index; CKD=chronic kidney disease stage; eGFR=estimated glomerular filtration rate; Max=maximum; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; Min=minimum; QMG=quantitative myasthenia gravis; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan

Note: Baseline information as recorded in the parent study.

Primary outcome measure.

Randomization stratification factor in at least 1 study.

Data source: ISS Table 2.1.3

人口統計学的特性及びベースライン特性（Pool S1B）を表 1-13 に示した。

Pool S1B では、試験への初回登録時の年齢の平均値（標準偏差）が 52.4（15.3）歳であり、年齢カテゴリー別に 18～65 歳未満の被験者が多かった（74.2%）。多くの被験者が女性（55.4%）で、白人（74.6%）であった。体重及び BMI の平均値はそれぞれ 90.50kg 及び 31.3kg/m^2 であり、体重及び BMI の平均値及び中央値は投与群間でおおむね同程度であった。ジルコプラン 0.1mg/kg 群には、北米で登録された被験者のみが含まれた（ジルコプラン 0.1mg/kg 群は MG0009 試験のみで設定されたため）。多くの被験者が北米（61.5%）又は欧州（31.0%）で登録された（表 1-13）。

表 1-13　人口統計学的特性及びベースライン特性（Pool S1B）

Variable	Statistic	ZLP 0.1mg/kg N=22	ZLP 0.3mg/kg N=212	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=213
Age at first study entry(years)	n	22	212	213
	Mean (SD)	47.0 (16.4)	52.5 (15.2)	52.4 (15.3)
	Median	54.0	55.0	55.0
	Min, Max	20, 73	19, 76	19, 76
Age at first study entry (years)				
18 – <65	n (%)	20 (90.9)	157 (74.1)	158 (74.2)
65 – <75	n (%)	2 (9.1)	50 (23.6)	50 (23.5)
75 – <85	n (%)	0	5 (2.4)	5 (2.3)
Gender				
Male	n (%)	8 (36.4)	95 (44.8)	95 (44.6)
Female	n (%)	14 (63.6)	117 (55.2)	118 (55.4)
Weight (kg)	n	22	212	213
	Mean (SD)	90.48 (25.34)	90.55 (25.55)	90.50 (25.50)
	Median	85.00	87.05	87.00
	Min, Max	56.4, 140.3	41.4, 171.1	41.4, 171.1
Height (cm)	n	22	212	213
	Mean (SD)	166.3 (9.1)	169.6 (10.5)	169.6 (10.5)
	Median	167.0	168.8	168.7
	Min, Max	152, 181	148, 202	148, 202
BMI (kg/m^2)	n	22	212	213
	Mean (SD)	32.3 (6.9)	31.3 (7.6)	31.3 (7.6)
	Median	30.4	30.3	30.3
	Min, Max	23, 44	16, 56	16, 56
Baseline MG-ADL total Scorea	n	22	212	213
	Mean (SD)	7.5 (3.4)	10.0 (3.2)	10.0 (3.2)
	Median	7.0	10.0	10.0
	Min, Max	0, 13	0, 19	0, 19
Baseline QMG total Scoreb	n	22	212	213
	Mean (SD)	18.5 (3.4)	19.0 (4.1)	19.0 (4.1)
	Median	18.0	18.0	18.0
	Min, Max	13, 29	12, 36	12, 36

表 1-13　人口統計学的特性及びベースライン特性（Pool S1B）（続き）

Variable	Statistic	ZLP 0.1mg/kg N=22	ZLP 0.3mg/kg N=212	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=213
CKD stage				
Normal renal function (eGFR ≥90mL/min/1.73m^2)	n (%)	15 (68.2)	120 (56.6)	121 (56.8)
Mild (eGFR 60 – 89mL/min/1.73m^2 [CKD stage 2])	n (%)	7 (31.8)	75 (35.4)	75 (35.2)
Moderate (eGFR 30 – 59mL/min/1.73m^2 [CKD stage 3])	n (%)	0	16 (7.5)	16 (7.5)
Severe (eGFR 15 – 29mL/min/1.73m^2 [CKD stage 4])	n (%)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
Race				
Asian	n (%)	0	23 (10.8)	23 (10.8)
Black or African American	n (%)	3 (13.6)	19 (9.0)	19 (8.9)
White	n (%)	19 (86.4)	158 (74.5)	159 (74.6)
Other	n (%)	0	5 (2.4)	5 (2.3)
Missing	n (%)	0	7 (3.3)	7 (3.3)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	n (%)	3 (13.6)	17 (8.0)	17 (8.0)
Not Hispanic or Latino	n (%)	19 (86.4)	183 (86.3)	183 (86.4)
Unknown	n (%)	0	2 (0.9)	2 (0.9)
Missing	n (%)	0	10 (4.7)	10 (4.7)
Geographic region				
East Asia	n (%)	0	16 (7.5)	16 (7.5)
Europe	n (%)	0	66 (31.1)	66 (31.0)
North America	n (%)	22 (100.0)	130 (61.3)	131 (61.5)

BMI=body mass index; CKD=Chronic Kidney Disease Stage; eGFR=estimated glomerular filtration rate; Max=maximum; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; Min=minimum; QMG=quantitative myasthenia gravis; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan
Note: Baseline information as recorded in the parent study.
Primary outcome measure.
Randomization stratification factor in at least 1 study.
Data source: ISS Table 2.1.5

Pool S1A 及び Pool S2A、並びに Pool S1B 及び 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（ISS Table 2.1.3、Table 2.1.4、Table 2.1.5、Table 2.1.6）。

ベースライン特性については、ISS Section 5.3.2.1（Pool S1A）、Section 5.3.2.2（Pool S2A）、Section 5.3.2.3（Pool S1B）、及び Section 5.3.2.4（Pool S2B）に詳述した。

1.3.3 既往歴

合併症については、ISS Section 5.3.3.1（Pool S1A）、Section 5.3.3.2（Pool S2A）、Section 5.3.3.3（Pool S1B）、及び Section 5.3.3.4（Pool S2B）に詳述した。

すべての併合解析対象集団で、比較的よくみられた既往歴（SOC 別）は、「外科および内科処置」及び「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」であった（ISS Table 3.1.1、Table 3.1.2、Table 3.1.3、Table 3.1.4）。

すべての併合解析対象集団で、比較的よくみられた合併症（SOC 別）は、「代謝および栄養障害」であり、発現割合が最も高かった PT は糖尿病であった（ISS Table 3.2.1、Table 3.2.2、Table 3.2.3、Table 3.2.4）。

1.3.4 治療歴

Pool S1A 及び Pool S2A

Pool S1A でベースライン時に薬物治療を受けていた被験者は 217 例（99.5%）であり、その内訳はジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群で 114 例（99.1%）及びプラセボ群で 103 例（100%）であった（ISS Table 3.3.1）。

全体で使用頻度が高かった、gMG 治療薬以外の前治療薬（PT 別）は、colecalciferol（35 例、16.1%）及びオメプラゾール（34 例、15.6%）であった（ISS Table 3.3.1）。

全体で使用頻度が高かった gMG 特有の前治療薬（PT 別）は、ピリドスチグミン（181 例、83%）、prednisone（100 例、45.9%）、ミコフェノール酸モフェチル（46 例、21.1%）、及びアザチオプリン（40 例、18.3%）であった（ISS Table 3.3.1）。

Pool S2A における治療歴は、Pool S1A と同様であった（ISS Table 3.3.2）。IMNM を有する被験者は、gMG 特有の治療薬である抗コリンエステラーゼ薬（ピリドスチグミン）を除き、gMG を有する被験者と同様の薬物治療を受けていた（IMNM01 試験 CSR Table 14.2.11.1、ISS Table 3.3.2）。

Pool S1B

安全性データの更新時に Pool S1B でベースライン時に薬物治療を受けていた被験者は、212 例（99.5%）であった。今般の安全性データ更新時に、承認申請時に識別できなかった先行試験と MG0011 試験間で重複する薬剤を除外し、また、プラセボに割り付けられたため承認申請時に除外された薬剤を、実薬投与時の前治療薬及び併用薬としてベースライン時の薬物治療に含めるためにプログラミングを修正した。そのため、承認申請時の Pool S1B でベースライン時に薬物治療を受けていた被験者 122 例（57.3%）から修正した（ISS 120-Day Safety Update Table 3.3.3）。

全ジルコプラン群で最も使用頻度が高かった gMG 治療薬以外の前治療薬（PT 別）はオメプラゾール（35 例、16.4%）で、次いで colecalciferol（34 例、16.0%）であった（ISS 120-Day Safety Update Table 3.3.3）。

全ジルコプラン群で最も使用頻度が高かった gMG 特有の前治療薬（PT 別）はピリドスチグミン（176 例、82.6%）で、次いで prednisone（98 例、46.0%）、ミコフェノール酸モフェチル（45 例、21.1%）、及びプレドニゾロン（37 例、17.4%）であった（ISS 120-Day Safety Update Table 3.5.1）。

2. 有害事象

2.1 有害事象の解析

gMG を対象としたジルコプランの臨床開発プログラムでは、第 II 相及び第 III 相プラセボ対照試験（MG0009 試験及び MG0010 試験）、その非盲検継続試験（MG0011 試験）、並びに安全性併合解析対象集団の安全性データのレビューを含む安全性の解析を実施した。更に、第 I 相臨床試験、並びに PNH、ALS、及び COVID-19 関連呼吸器症候群を対象とした各試験の安全性データを補助的に検討した。安全性併合解析対象集団については、ISS Section 4 に詳述した。安全性解析に用いた補助的な臨床試験については ISS Section 2 に要約した。

4 つの併合解析対象集団を以下のとおり定義した。

- プラセボ対照 Pool S1A：第 II 相 MG0009 試験の 12 週間プラセボ対照主要パート及び第 III 相 MG0010 試験の二重盲検データの併合
- プラセボ対照 Pool S2A：第 II 相 MG0009 試験のプラセボ対照主要パート、第 III 相 MG0010 試験、及び第 II 相 IMNM01 試験のプラセボ対照主要パートの二重盲検データの併合。プラセボ対照期間は、gMG 対象試験で 12 週間、IMNM01 試験で 8 週間であった。
- 長期 Pool S1B：第 II 相 MG0009 試験の二重盲検データ及び非盲検データ、第 III 相 MG0010 試験の二重盲検データ、並びに MG0011 試験の非盲検データの併合
- 長期 Pool S2B：第 II 相 MG0009 試験の二重盲検データ及び非盲検データ、第 III 相 MG0010 試験の二重盲検データ、MG0011 試験の非盲検データ、並びに第 II 相 IMNM01 試験の二重盲検データ及び非盲検データの併合

本項では、プラセボ対照 Pool S1A 及び長期 Pool S1B の安全性併合解析に焦点を置いて安全性を評価した。gMG 対象の第 II 相及び第 III 相臨床試験、並びに第 II 相 IMNM01 試験の安全性データを併合した Pool S2A 及び Pool S2B の AE の安全性評価に関しては、表 2-1 に示した各項に詳述した。

表 2-1 gMG 試験及び IMNM 試験の AE の詳細

ISS Section	gMG studies	IMNM study
Overview of TEAEs	ISS Section 6.1.5	ISS Section 6.1.6
Common TEAEs	ISS Section 6.2.5	ISS Section 6.2.6
Severe TEAEs	ISS Section 6.6.5	ISS Section 6.6.6
TEAEs related to treatment per Investigator	ISS Section 6.8.5	ISS Section 6.8.6
Other SAEs	ISS Section 6.11.5	ISS Section 6.11.6
Adverse events leading to discontinuation	ISS Section 6.12.5	ISS Section 6.12.6

AEs=adverse events; gMG=generalized myasthenia gravis; IMNM=immune-mediated necrotizing myopathy; ISS=integrated safety summary; TEAE=treatment-emergent adverse event; SAE=serious adverse event

UCB による個々の試験の AE の詳細については、各試験の CSR（M 5.3.3 項）に示した。PNH 対象の試験、並びに ALS 及び COVID-19 関連呼吸器症候群対象の UCB 以外による試験の安全性については、ISS Section 6.18 に要約した。

発現割合の群間差を次の基準に従い評価した：発現割合の群間差が 2.5%未満の場合を同程度、2.5%以上 5%未満の場合をやや差がある、5%以上の場合を差があるとした。

算出されたすべての 100 人年あたりの EAIR 及び発現件数の割合は、本項に示した原資料にて参照可能である。

100 人年あたりのデータを示している本文中の表について、リスク人年（PEY）を各被験者の総リスク人年の合計（すなわち、総リスク期間）と定義した。各被験者の総リスク人年の合計（総リスク期間）を 100PEY で表示した。実際の総リスク期間（人年）は、表に示した 100PEY の数値に 100 を乗じることで算出できる。

本文中の表に示した発現件数の割合は、曝露期間で調整した発現件数の割合とした。

2.1.1 有害事象の概要

gMG を有する被験者にジルコプランを投与した時の忍容性は良好であり、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 の発現割合はジルコプラン 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。ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。Pool S1A 及び Pool S1B の安全性データを Pool S2A 及び Pool S2B の安全性データと比較した結果、全体的に、ジルコプランの長期投与に伴う TEAE 発現リスクの上昇は認められなかった（ISS Section 6.2、Section 6.12、Section 6.13）。

2.1.1.1 Pool S1A 及び Pool S2A の治験薬投与後に発現した有害事象の概要

TEAE 発現例数の概要（Pool S1A）を表 2-2 に示した。

Pool S1A でのすべての TEAE の発現割合は、プラセボ群（76 例、73.8%）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群（93 例、80.9%）で高かった（表 2-2）。

SAE、高度の TEAE、及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、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。Pool S1A では、ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ群の各 1 例が死亡した（2.1.8 項）。

治験薬と関連ありと判断された TEAE は、プラセボ群（27 例、26.2%）と比較して、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群では約 3 分の 1 の被験者（40 例、34.8%）に認められた。

ジルコプラン 0.1mg/kg 群（N=15）では、被験者数が少ないためデータの解釈には限界があるが、すべての TEAE（15 例、100%）及び治験薬と関連ありと判断された TEAE（8 例、53.3%）の発現割合が、ジルコプラン 0.3mg/kg 群（それぞれ 78 例、78.0%及び 32 例、32.0%）と比較して高かった。

表 2-2 TEAE 発現例数の概要（Pool S1A）

Category	Placebo N=103 n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg N=15 n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg N=100 n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg+ 0.3mg/kg N=115 n (%) [#]
Any TEAEs	76 (73.8) [275]	15 (100) [58]	78 (78.0) [351]	93 (80.9) [409]
Serious TEAEs	16 (15.5) [18]	0	16 (16.0) [21]	16 (13.9) [21]
Study participant discontinuations due to TEAEs	2 (1.9) [2]	0	4 (4.0) [4]	4 (3.5) [4]
Treatment-related TEAEs	27 (26.2) [40]	8 (53.3) [22]	32 (32.0) [60]	40 (34.8) [82]
Severe TEAEs	14 (13.6) [17]	2 (13.3) [3]	14 (14.0) [30]	16 (13.9) [33]
Deaths (TEAEs leading to death)	1 (1.0) [1]	0	1 (1.0) [2]	1 (0.9) [2]

AE=adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE in that category.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: Treatment-related TEAEs are those defined as related by the Investigator.
Note: There were no additional nontreatment-emergent AEs leading to death.
Data source: ISS Table 5.1.1

Pool S1A での 100 人年あたりの TEAE 発現例数の概要を ISS Table 5.2.1 に示した。

Pool S2A での TEAE 発現例数の概要を ISS Section 6.1.2 に示した。各カテゴリーの TEAE 発現割合は、全体的に Pool S1A と同程度であった。

2.1.1.2 Pool S1B 及び Pool S2B の治験薬投与後に発現した有害事象の概要

100 人年あたりの TEAE 発現例数の概要（Pool S1A 及び Pool S1B）を表 2-3 に示した。

Pool S1B では、全ジルコプラン群のほとんどの被験者に TEAE が発現した（191 例、89.7%、706.19 件/100PEY）（ISS Table 5.2.3）。

全ジルコプラン群では、SAE の発現割合が 62 例（29.1%、57.55 件/100PEY）、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合が 20 例（9.4%、9.91 件/100PEY）、及び高度の TEAE の発現割合が 57 例（26.8%、55.64 件/100PEY）であった。

表 2-3　100 人年あたりの TEAE 発現例数の概要（Pool S1A 及び Pool S1B）

Category	Pool S1A			Pool S1B		
	ZLP 0.1mg/kg N=15 100 PEY=0.034 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	**ZLP 0.3mg/kg N=100 100 PEY=0.230 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate**	**ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 100 PEY=0.264 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate**	**ZLP 0.1mg/kg N=22 100 PEY=0.216 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate**	**ZLP 0.3mg/kg N=212 100 PEY=2.407 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate**	**All ZLP N=213 100 PEY=2.624 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate**
Any TEAEs	15 (100) [58] 2513.19 (1406.61, 4145.12) 1705.68	78 (78.0) [351] 956.67 (756.20, 1193.96) 1525.68	93 (80.9) [409] 1062.84 (857.85, 1302.05) 1548.86	22 (100) [220] 2449.85 (1535.31, 3709.10) 1016.25	189 (89.2) [1633] 313.03 (269.99, 360.98) 678.30	191 (89.7) [1853] 557.25 (481.02, 642.13) 706.19
Serious TEAEs	0	16 (16.0) [21] 75.68 (43.26, 122.90) 91.28	16 (13.9) [21] 65.19 (37.26, 105.87) 79.53	5 (22.7) [8] 25.00 (8.12, 58.34) 36.95	59 (27.8) [143] 30.23 (23.01, 39.00) 59.40	62 (29.1) [151] 30.52 (23.40, 39.12) 57.55
Study participant discontinuations due to TEAEs	0	4 (4.0) [4] 17.85 (4.86, 45.71) 17.39	4 (3.5) [4] 15.50 (4.22, 39.69) 15.15	1 (4.5) [1] 4.64 (0.12, 25.86) 4.62	19 (9.0) [25] 7.98 (4.80, 12.46) 10.38	20 (9.4) [26] 7.77 (4.75, 12.00) 9.91
Treatment-related TEAEs	8 (53.3) [22] 455.14 (196.50, 896.81) 646.98	32 (32.0) [60] 186.92 (127.85, 263.87) 260.80	40 (34.8) [82] 211.89 (151.38, 288.54) 310.53	10 (45.5) [37] 85.18 (40.85, 156.65) 170.92	69 (32.5) [161] 38.49 (29.95, 48.71) 66.88	75 (35.2) [198] 44.20 (34.77, 55.41) 75.46
Severe TEAEs	2 (13.3) [3] 64.02 (7.75, 231.27) 88.22	14 (14.0) [30] 66.03 (36.10, 110.79) 130.40	16 (13.9) [33] 65.77 (37.60, 106.81) 124.97	6 (27.3) [15] 32.69 (12.00, 71.16) 69.29	53 (25.0) [131] 26.19 (19.62, 34.26) 54.41	57 (26.8) [146] 27.71 (20.98, 35.90) 55.64
Deaths (TEAEs leading to death)	0	1 (1.0) [2] 4.37 (0.11, 24.35) 8.69	1 (0.9) [2] 3.81 (0.10, 21.20) 7.57	0	8 (3.8) [10] 3.31 (1.43, 6.53) 4.15	8 (3.8) [10] 3.05 (1.32, 6.02) 3.81

AE=adverse event; CI=confidence interval; EAIR=exposure-adjusted incidence rate; PEY=participant exposure years; PYAR=participant years at risk; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan

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

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

Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years at risk and associated 95% CI.

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

Note: Event rate=event rate per 100 participant-years of exposure.

Note: For Pool S1B, as participants may have received more than 1 ZLP dose level, the All ZLP column is not a total of the previous dose columns.

Note: Treatment-related TEAEs are those defined as related by the Investigator.

Note: There were no additional nontreatment-emergent AEs leading to death

Data sources: ISS Table 5.2.1, Table 5.2.3

Pool S2B での TEAE 発現割合の概要を ISS Section 6.1.4 に示した。Pool S2B のカテゴリー別の TEAE 発現割合は、全体的に Pool S1B と同程度であった。

要約

Pool S1A 及び Pool S2A では、全体的に、すべての TEAE 及び治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合が、プラセボ群と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群で高かった。

gMG を有する成人被験者及び IMNM を有する被験者にジルコプランを投与した時の忍容性は良好であり、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は低く、SAE 及び高度の TEAE の発現割合はジルコプラン 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。ほとんどの 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、意味のある結論を導くには限界があった。

長期 Pool S1B 及び Pool S2B では、すべての AE カテゴリーの 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 発現割合の上昇は認められなかった。

2.1.2 比較的よくみられる有害事象

全ジルコプラン群、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群、ジルコプラン 0.3mg/kg 群、又はプラセボ群で 5%以上の被験者に発現した TEAE を、比較的よくみられる TEAE とした。Pool S1A、Pool S2A、Pool S1B、及び Pool S2B での比較的よくみられる TEAE を要約し、以下の各項で評価した。

発現割合がプラセボ群と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群で高く、最もよくみられた AE は下痢であった。

2.1.2.1 Pool S1A 及び Pool S2A の比較的よくみられる有害事象

比較的よくみられた TEAE（ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群、ジルコプラン 0.3mg/kg 群、又はプラセボ群で PT 別に 5%以上の被験者に発現した TEAE）（Pool S1A）を SOC 別及び PT 別に表 2-4 に示した。

ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群及びプラセボ群で発現割合が高かった 3 つの PT 別 TEAE は頭痛（ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群：22 例、19.1%及びプラセボ群：17 例、16.5%、以降同順）、注射部位内出血（16 例、13.9%及び 10 例、9.7%）、重症筋無力症（MG の悪化）（14 例、12.2%及び 13 例、12.6%）であった。頭痛及び注射部位内出血の発現割合は、プラセボ群と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群でやや高かった。重症筋無力症（MG の悪化）の発現割合は、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。

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（ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群：11 例、9.6%及びプラセボ群：3 例、2.9%）であった。

表 2-4 PT 別で 5%以上の被験者に発現した TEAE 発現割合（Pool S1A）

MedDRA v24.0 SOC PT	Placebo N=103 n (%)	ZLP 0.1mg/kg N=15 n (%)	ZLP 0.3mg/kg N=100 n (%)	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 n (%)
胃腸障害				
下痢	3 (2.9)	1 (6.7)	10 (10.0)	11 (9.6)
悪心	1 (1.0)	2 (13.3)	4 (4.0)	6 (5.2)
一般・全身障害および投与部位の状態				
注射部位内出血	10 (9.7)	2 (13.3)	14 (14.0)	16 (13.9)
注射部位疼痛	4 (3.9)	0	8 (8.0)	8 (7.0)
末梢性浮腫	1 (1.0)	0	5 (5.0)	5 (4.3)
感染症および寄生虫症				
上咽頭炎	3 (2.9)	1 (6.7)	5 (5.0)	6 (5.2)
尿路感染	4 (3.9)	1 (6.7)	7 (7.0)	8 (7.0)
傷害、中毒および処置合併症				
挫傷	4 (3.9)	1 (6.7)	8 (8.0)	9 (7.8)
臨床検査				
アミラーゼ増加	3 (2.9)	0	7 (7.0)	7 (6.1)
リパーゼ増加	3 (2.9)	0	6 (6.0)	6 (5.2)
神経系障害				
頭痛	17 (16.5)	6 (40.0)	16 (16.0)	22 (19.1)
重症筋無力症	13 (12.6)	4 (26.7)	10 (10.0)	14 (12.2)

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of participants reporting a TEAE in any study period.
Data source: ISS Table 6.8.1

Pool S2A での比較的よくみられた TEAE の概要を ISS Section 6.2.2 に示した。Pool S2A で比較的よくみられた TEAE は Pool S1A と同様であった。

2.1.2.2 Pool S1B 及び Pool S2B の比較的よくみられる有害事象

比較的よくみられた TEAE（全ジルコプラン群、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群、又はジルコプラン 0.3mg/kg 群で PT 別に 5%以上の被験者に発現した TEAE）（Pool S1A 及び Pool S1B）を SOC 別及び PT 別に表 2-5 に示した。

Pool S1B の全ジルコプラン群で発現割合が高かった TEAE は、頭痛（49 例、23.0%）、重症筋無力症（MG の悪化）（42 例、19.7%）、及び上咽頭炎（33 例、15.5%）であった。

表 2-5　PT 別で 5%以上の被験者に発現した 100 人年あたりの TEAE 発現割合（Pool S1A 及び Pool S1B）

MedDRA v24.0 SOC PT	Pool S1A			Pool S1B		
	ZLP 0.1mg/kg N=15 100 PEY=0.034 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.3mg/kg N=100 100 PEY=0.230 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 100 PEY=0.264 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.1mg/kg N=22 100 PEY=0.216 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.3mg/kg N=212 100 PEY=2.407 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	All ZLP N=213 100 PEY=2.624 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate
胃腸障害	2 (13.3) [8] 67.51 (8.18, 243.88) 235.27	19 (19.0) [35] 97.07 (58.44, 151.59) 152.13	21 (18.3) [43] 93.19 (57.68, 142.45) 162.84	8 (36.4) [20] 50.34 (21.74, 99.20) 92.39	82 (38.7) [200] 49.05 (39.01, 60.89) 83.07	86 (40.4) [220] 52.55 (42.04, 64.90) 83.84
下痢	1 (6.7) [1] 31.16 (0.79, 173.64) 29.41	10 (10.0) [10] 46.97 (22.52, 86.38) 43.47	11 (9.6) [11] 44.90 (22.41, 80.34) 41.66	2 (9.1) [2] 9.93 (1.20, 35.87) 9.24	30 (14.2) [34] 13.72 (9.26, 19.59) 14.12	32 (15.0) [36] 13.76 (9.41, 19.43) 13.72
悪心	2 (13.3) [3] 67.51 (8.18, 243.88) 88.22	4 (4.0) [5] 18.07 (4.92, 46.28) 21.73	6 (5.2) [8] 23.91 (8.78, 52.05) 30.30	3 (13.6) [6] 16.04 (3.31, 46.89) 27.72	27 (12.7) [34] 12.66 (8.34, 18.42) 14.12	29 (13.6) [40] 12.80 (8.57, 18.38) 15.24
嘔吐	1 (6.7) [1] 31.35 (0.79, 174.68) 29.41	3 (3.0) [3] 13.31 (2.74, 38.90) 13.04	4 (3.5) [4] 15.55 (4.24, 39.80) 15.15	2 (9.1) [3] 9.82 (1.19, 35.49) 13.86	16 (7.5) [22] 7.11 (4.06, 11.54) 9.14	17 (8.0) [25] 7.11 (4.14, 11.38) 9.53
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (46.7) [14] 348.33 (140.05, 717.70) 411.71	35 (35.0) [61] 213.56 (148.75, 297.01) 265.15	42 (36.5) [75] 228.68 (164.53, 308.57) 284.02	10 (45.5) [34] 79.04 (37.90, 145.36) 157.06	94 (44.3) [183] 58.87 (47.57, 72.04) 76.01	95 (44.6) [217] 62.79 (50.80, 76.76) 82.70
疲労	1 (6.7) [1] 31.38 (0.79, 174.83) 29.41	4 (4.0) [4] 17.84 (4.86, 45.67) 17.39	5 (4.3) [5] 19.52 (6.34, 45.56) 18.93	1 (4.5) [1] 4.84 (0.12, 26.96) 4.62	15 (7.1) [17] 6.56 (3.67, 10.81) 7.06	15 (7.0) [18] 6.11 (3.42, 10.08) 6.86
注射部位内出血	2 (13.3) [2] 62.87 (7.61, 227.09) 58.82	14 (14.0) [18] 67.70 (37.01, 113.59) 78.24	16 (13.9) [20] 67.06 (38.33, 108.90) 75.74	6 (27.3) [13] 36.22 (13.29, 78.84) 60.05	25 (11.8) [33] 11.56 (7.48, 17.07) 13.71	30 (14.1) [46] 13.66 (9.22, 19.51) 17.53

表 2-5　PT 別で 5%以上の被験者に発現した 100 人年あたりの TEAE 発現割合（Pool S1A 及び Pool S1B）（続き）

MedDRA v24.0 SOC PT	Pool S1A			Pool S1B		
	ZLP 0.1mg/kg N=15 100 PEY=0.034 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.3mg/kg N=100 100 PEY=0.230 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 100 PEY=0.264 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.1mg/kg N=22 100 PEY=0.216 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.3mg/kg N=212 100 PEY=2.407 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	All ZLP N=213 100 PEY=2.624 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate
注射部位疼痛	0	8 (8.0) [9] 37.58 (16.22, 74.04) 39.12	8 (7.0) [9] 32.40 (13.99, 63.84) 34.08	0	16 (7.5) [19] 7.15 (4.08, 11.60) 7.89	16 (7.5) [19] 6.52 (3.72, 10.58) 7.24
末梢性浮腫	0	5 (5.0) [5] 22.23 (7.22, 51.88) 21.73	5 (4.3) [5] 19.31 (6.27, 45.07) 18.93	1 (4.5) [1] 4.69 (0.12, 26.14) 4.62	15 (7.1) [15] 6.63 (3.71, 10.93) 6.23	16 (7.5) [16] 6.56 (3.75, 10.65) 6.10
発熱	1 (6.7) [2] 31.11 (0.79, 173.34) 58.82	4 (4.0) [4] 17.88 (4.87, 45.77) 17.39	5 (4.3) [6] 19.54 (6.34, 45.60) 22.72	1 (4.5) [3] 4.88 (0.12, 27.21) 13.86	13 (6.1) [14] 5.61 (2.99, 9.59) 5.82	14 (6.6) [17] 5.64 (3.08, 9.46) 6.48
感染症および寄生虫症	3 (20.0) [3] 98.45 (20.30, 287.71) 88.22	30 (30.0) [43] 155.85 (105.15, 222.48) 186.91	33 (28.7) [46] 148.00 (101.88, 207.85) 174.20	17 (77.3) [39] 156.40 (91.11, 250.42) 180.15	112 (52.8) [260] 71.99 (59.28, 86.63) 108.00	119 (55.9) [299] 89.63 (74.25, 107.26) 113.95
ＣＯＶＩＤ－１９	0	3 (3.0) [3] 13.30 (2.74, 38.88) 13.04	3 (2.6) [3] 11.56 (2.38, 33.79) 11.36	0	31 (14.6) [35] 13.10 (8.90, 18.59) 14.54	31 (14.6) [35] 12.19 (8.28, 17.30) 13.34
上咽頭炎	1 (6.7) [1] 30.87 (0.78, 172.02) 29.41	5 (5.0) [5] 22.30 (7.24, 52.05) 21.73	6 (5.2) [6] 23.39 (8.58, 50.90) 22.72	6 (27.3) [9] 32.74 (12.02, 71.27) 41.57	30 (14.2) [34] 14.28 (9.64, 20.39) 14.12	33 (15.5) [43] 15.19 (10.45, 21.33) 16.39
副鼻腔炎	0	4 (4.0) [4] 17.85 (4.86, 45.70) 17.39	4 (3.5) [4] 15.50 (4.22, 39.68) 15.15	2 (9.1) [2] 9.49 (1.15, 34.29) 9.24	10 (4.7) [12] 4.38 (2.10, 8.06) 4.98	11 (5.2) [14] 4.47 (2.23, 8.00) 5.34

表 2-5　PT 別で 5%以上の被験者に発現した 100 人年あたりの TEAE 発現割合（Pool S1A 及び Pool S1B）（続き）

MedDRA v24.0 SOC PT	Pool S1A			Pool S1B		
	ZLP 0.1mg/kg N=15 100 PEY=0.034 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.3mg/kg N=100 100 PEY=0.230 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 100 PEY=0.264 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.1mg/kg N=22 100 PEY=0.216 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.3mg/kg N=212 100 PEY=2.407 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	All ZLP N=213 100 PEY=2.624 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate
上気道感染	0	3 (3.0) [3] 13.25 (2.73, 38.72) 13.04	3 (2.6) [3] 11.52 (2.38, 33.67) 11.36	4 (18.2) [4] 20.76 (5.66, 53.15) 18.48	22 (10.4) [24] 9.92 (6.22, 15.02) 9.97	24 (11.3) [28] 10.31 (6.61, 15.34) 10.67
尿路感染	1 (6.7) [1] 30.72 (0.78, 171.16) 29.41	7 (7.0) [7] 31.37 (12.61, 64.64) 30.43	8 (7.0) [8] 31.29 (13.51, 61.65) 30.30	3 (13.6) [3] 15.04 (3.10, 43.94) 13.86	21 (9.9) [27] 9.27 (5.74, 14.17) 11.22	24 (11.3) [30] 10.09 (6.47, 15.02) 11.43
傷害、中毒および処置合併症	1 (6.7) [3] 31.49 (0.80, 175.43) 88.22	14 (14.0) [25] 66.90 (36.58, 112.25) 108.67	15 (13.0) [28] 62.24 (34.83, 102.65) 106.03	5 (22.7) [10] 25.43 (8.26, 59.35) 46.19	44 (20.8) [97] 22.44 (16.31, 30.13) 40.29	47 (22.1) [107] 22.86 (16.80, 30.41) 40.78
挫傷	1 (6.7) 31.33 (0.79, 174.53) 29.41	8 (8.0) 36.76 (15.87, 72.44) 39.12	9 (7.8) 36.07 (16.49, 68.47) 37.87	2 (9.1) [3] 9.86 (1.19, 35.61) 13.86	13 (6.1) [17] 5.76 (3.07, 9.85) 7.06	15 (7.0) [20] 6.13 (3.43, 10.11) 7.62
転倒	0	2 (2.0) [2] 8.80 (1.07, 31.79) 8.69	2 (1.7) [2] 7.65 (0.93, 27.65) 7.57	0	13 (6.1) [14] 5.61 (2.99, 9.59) 5.82	13 (6.1) [14] 5.18 (2.76, 8.86) 5.34
臨床検査	0	14 (14.0) [21] 66.29 (36.24, 111.22) 91.28	14 (12.2) [21] 57.10 (31.21, 95.80) 79.53	4 (18.2) [11] 21.20 (5.78, 54.27) 50.81	40 (18.9) [72] 19.03 (13.59, 25.91) 29.91	44 (20.7) [83] 20.08 (14.59, 26.95) 31.63
アミラーゼ増加	0	7 (7.0) [7] 31.42 (12.63, 64.74) 30.43	7 (6.1) [7] 27.26 (10.96, 56.17) 26.51	1 (4.5) [1] 4.79 (0.12, 26.70) 4.62	11 (5.2) [11] 4.75 (2.37, 8.50) 4.57	12 (5.6) [12] 4.80 (2.48, 8.39) 4.57
リパーゼ増加	0	6 (6.0) [6] 27.02 (9.92, 58.82) 26.08	6 (5.2) [6] 23.43 (8.60, 51.00) 22.72	2 (9.1) [2] 9.94 (1.20, 35.92) 9.24	12 (5.7) [13] 5.16 (2.67, 9.02) 5.40	14 (6.6) [15] 5.66 (3.09, 9.49) 5.72

表 2-5　PT 別で 5%以上の被験者に発現した 100 人年あたりの TEAE 発現割合（Pool S1A 及び Pool S1B）（続き）

MedDRA v24.0 SOC PT	Pool S1A			Pool S1B		
	ZLP 0.1mg/kg N=15 100 PEY=0.034 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.3mg/kg N=100 100 PEY=0.230 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 100 PEY=0.264 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.1mg/kg N=22 100 PEY=0.216 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.3mg/kg N=212 100 PEY=2.407 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	All ZLP N=213 100 PEY=2.624 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate
筋骨格系および結合組織障害	5 (33.3) [5] 166.48 (54.05, 388.50) 147.04	18 (18.0) [21] 87.37 (51.78, 138.08) 91.28	23 (20.0) [26] 97.43 (61.76, 146.20) 98.46	10 (45.5) [17] 66.87 (32.07, 122.98) 78.53	81 (38.2) [157] 50.72 (40.28, 63.04) 65.21	84 (39.4) [174] 53.08 (42.34, 65.72) 66.31
関節痛	0	3 (3.0) [3] 13.20 (2.72, 38.58) 13.04	3 (2.6) [3] 11.48 (2.37, 33.56) 11.36	3 (13.6) [3] 14.36 (2.96, 41.96) 13.86	19 (9.0) [22] 8.58 (5.16, 13.39) 9.14	22 (10.3) [25] 9.45 (5.92, 14.31) 9.53
背部痛	1 (6.7) [1] 30.26 (0.77, 168.60) 29.41	2 (2.0) [2] 8.80 (1.07, 31.80) 8.69	3 (2.6) [3] 11.53 (2.38, 33.69) 11.36	3 (13.6) [5] 15.42 (3.18, 45.05) 23.10	13 (6.1) [14] 5.90 (3.14, 10.09) 5.82	16 (7.5) [19] 6.89 (3.94, 11.19) 7.24
筋痙縮	0	4 (4.0) [5] 17.77 (4.84, 45.49) 21.73	4 (3.5) [5] 15.44 (4.21, 39.52) 18.93	1 (4.5) [1] 4.68 (0.12, 26.09) 4.62	15 (7.1) [17] 6.87 (3.85, 11.33) 7.06	16 (7.5) [18] 6.75 (3.86, 10.96) 6.86
筋肉痛	0	2 (2.0) [2] 8.79 (1.06, 31.74) 8.69	2 (1.7) [2] 7.64 (0.93, 27.61) 7.57	0	12 (5.7) [15] 5.34 (2.76, 9.34) 6.23	12 (5.6) [15] 4.89 (2.53, 8.54) 5.72
四肢痛	1 (6.7) [1] 29.41 (0.74, 163.85) 29.41	1 (1.0) [1] 4.38 (0.11, 24.42) 4.35	2 (1.7) [2] 7.63 (0.92, 27.56) 7.57	1 (4.5) [1] 4.80 (0.12, 26.76) 4.62	16 (7.5) [18] 7.00 (4.00, 11.36) 7.48	17 (8.0) [19] 6.97 (4.06, 11.16) 7.24
神経系障害	9 (60.0) [12] 565.79 (258.72, 1074.05) 352.90	30 (30.0) [48] 165.00 (111.32, 235.54) 208.64	39 (33.9) [60] 197.24 (140.26, 269.64) 227.22	14 (63.6) [40] 144.86 (79.20, 243.05) 184.77	94 (44.3) [245] 62.83 (50.78, 76.89) 101.77	100 (46.9) [285] 72.35 (58.87, 88.00) 108.61
浮動性めまい	1 (6.7) [1] 31.38 (0.79, 174.83) 29.41	1 (1.0) [1] 4.39 (0.11, 24.44) 4.35	2 (1.7) [2] 7.70 (0.93, 27.80) 7.57	4 (18.2) [6] 21.85 (5.95, 55.96) 27.72	10 (4.7) [11] 4.38 (2.10, 8.05) 4.57	12 (5.6) [17] 5.04 (2.61, 8.81) 6.48

表 2-5　PT 別で 5%以上の被験者に発現した 100 人年あたりの TEAE 発現割合（Pool S1A 及び Pool S1B）（続き）

MedDRA v24.0 SOC PT	Pool S1A			Pool S1B		
	ZLP 0.1mg/kg N=15 100 PEY=0.034 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.3mg/kg N=100 100 PEY=0.230 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 100 PEY=0.264 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.1mg/kg N=22 100 PEY=0.216 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.3mg/kg N=212 100 PEY=2.407 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	All ZLP N=213 100 PEY=2.624 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate
頭痛	6 (40.0) [6] 283.87 (104.18, 617.87) 176.45	16 (16.0) [19] 78.69 (44.98, 127.78) 82.59	22 (19.1) [25] 98.01 (61.42, 148.38) 94.67	10 (45.5) [13] 76.67 (36.77, 141.00) 60.05	44 (20.8) [72] 22.24 (16.16, 29.86) 29.91	49 (23.0) [85] 24.84 (18.38, 32.84) 32.39
重症筋無力症	4 (26.7) [4] 147.58 (40.21, 377.85) 117.63	10 (10.0) [15] 46.61 (22.35, 85.71) 65.20	14 (12.2) [19] 57.93 (31.67, 97.20) 71.95	6 (27.3) [12] 35.25 (12.94, 76.72) 55.43	39 (18.4) [86] 18.89 (13.43, 25.82) 35.72	42 (19.7) [98] 19.76 (14.24, 26.71) 37.35
精神障害	1 (6.7) [1] 31.43 (0.80, 175.13) 29.41	10 (10.0) [12] 46.91 (22.49, 86.26) 52.16	11 (9.6) [13] 44.90 (22.41, 80.33) 49.23	3 (13.6) [3] 15.13 (3.12, 44.21) 13.86	31 (14.6) [39] 14.88 (10.11, 21.13) 16.20	34 (16.0) [42] 15.34 (10.62, 21.43) 16.01
うつ病	0	4 (4.0) [4] 18.01 (4.91, 46.12) 17.39	4 (3.5) [4] 15.62 (4.26, 40.00) 15.15	0	14 (6.6) [16] 6.17 (3.38, 10.36) 6.65	14 (6.6) [16] 5.64 (3.08, 9.46) 6.10
不眠症	1 (6.7) [1] 31.43 (0.80, 175.13) 29.41	2 (2.0) [2] 8.82 (1.07, 31.85) 8.69	3 (2.6) [3] 11.60 (2.39, 33.89) 11.36	2 (9.1) [2] 10.09 (1.22, 36.43) 9.24	9 (4.2) [9] 3.93 (1.80, 7.46) 3.74	11 (5.2) [11] 4.49 (2.24, 8.04) 4.19
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.7) [1] 30.62 (0.78, 170.58) 29.41	9 (9.0) [17] 41.64 (19.04, 79.05) 73.39	10 (8.7) [18] 40.19 (19.27, 73.92) 68.16	7 (31.8) [10] 39.99 (16.08, 82.40) 46.19	42 (19.8) [75] 21.51 (15.50, 29.08) 31.15	46 (21.6) [85] 22.89 (16.76, 30.54) 32.39
咳嗽	0	0	0	3 (13.6) [3] 14.55 (3.00, 42.52) 13.86	10 (4.7) [15] 4.44 (2.13, 8.16) 6.23	13 (6.1) [18] 5.49 (2.92, 9.38) 6.86
呼吸困難	0	1 (1.0) [2] 4.37 (0.11, 24.35) 8.69	1 (0.9) [2] 3.80 (0.10, 21.20) 7.57	1 (4.5) [2] 4.77 (0.12, 26.56) 9.24	10 (4.7) [12] 4.34 (2.08, 7.98) 4.98	11 (5.2) [14] 4.45 (2.22, 7.96) 5.34

表 2-5　PT 別で 5%以上の被験者に発現した 100 人年あたりの TEAE 発現割合（Pool S1A 及び Pool S1B）（続き）

MedDRA v24.0 SOC PT	Pool S1A			Pool S1B		
	ZLP 0.1mg/kg N=15 100 PEY=0.034 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.3mg/kg N=100 100 PEY=0.230 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 100 PEY=0.264 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.1mg/kg N=22 100 PEY=0.216 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.3mg/kg N=212 100 PEY=2.407 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	All ZLP N=213 100 PEY=2.624 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate
皮膚および皮下組織障害	2 (13.3) [4] 65.99 (7.99, 238.38) 117.63	19 (19.0) [29] 95.46 (57.47, 149.07) 126.05	21 (18.3) [33] 91.56 (56.68, 139.96) 124.97	4 (18.2) [9] 22.28 (6.07, 57.04) 41.57	47 (22.2) [88] 24.79 (18.22, 32.97) 36.55	50 (23.5) [97] 25.51 (18.93, 33.63) 36.97
発疹	1 (6.7) [1] 31.06 (0.79, 173.05) 29.41	4 (4.0) [5] 17.99 (4.90, 46.05) 21.73	5 (4.3) [6] 19.64 (6.38, 45.83) 22.72	1 (4.5) [2] 4.87 (0.12, 27.12) 9.24	15 (7.1) [24] 6.64 (3.72, 10.96) 9.97	16 (7.5) [26] 6.54 (3.74, 10.63) 9.91

CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; EAIR=exposure adjusted incidence rate; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PEY=participant exposure years; PT=Preferred Term; PYAR=participant years at risk; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years at risk and associated 95% CI.
Note: The 100 PYAR used within the calculation of the EAIR is presented in the source table.
Note: Event rate=event rate per 100 participant-years of exposure.
Note: Clinical cutoff date of [redacted] 20[redacted].
Data sources: ISS Table 6.1.1 and ISS Table 6.1.3

Pool S2B で比較的よくみられた TEAE は、Pool S1B と同様であった。Pool S2B の全ジルコプラン群で発現割合が高かった TEAE は、頭痛（55 例、23.1%）、重症筋無力症（MG の悪化）（42 例、17.6%）、下痢、上咽頭炎、及びＣＯＶＩＤ－１９［各 34 例、14.3%（発現件数：それぞれ 38 件、45 件、及び 39 件）］であった（ISS Section 6.2.4）。

ジルコプラン 0.1mg/kg 群の一部の TEAE を除き、長期 Pool S1B で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 と比較して低値又は同程度であった。ジルコプラン 0.1mg/kg 群については、被験者数が少なく、意味のある結論を得るには限界があった。

要約

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。Pool S1A 及び Pool S2A で、発現割合がプラセボ群と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群で 5%以上高かった TEAE は下痢のみであった。最大の長期併合解析対象集団である 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。

2.1.3 用量別の有害事象

ジルコプラン 0.1mg/kg 群［N=15（Pool S2A）］の被験者数は、プラセボ群［N=118（Pool S2A）］及びジルコプラン 0.3mg/kg 群［N=112（Pool S2A）］と比較して限定的であった。潜在的な用量反応性について評価可能な各項で評価したが、一部の解析で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、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。

2.1.4 投与期間別の有害事象

Pool S1A、Pool S2A、Pool S1B、及び Pool S2B の投与期間別の TEAE を ISS Section 6.4 に要約した。

Pool S1A 及び Pool S2A は、投与期間が 12 週間に限定されていたため、30 日以上 90 日以下、91 日以上 181 日以下、182 日以上 364 日以下、及び 365 日以上の投与期間カテゴリーについては要約表を作成しなかった。

Pool S1A 及び Pool S2A のジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群では、試験期間をとおして報告されたすべての TEAE の投与期間別の発現割合が、投与期間 30 日以上（Pool S1A：56.6%及び Pool S2A：52.8%、以降同順）と比較して 29 日以下（66.1%及び 66.1%）で高く、同様の傾向がプラセボ群でも認められた。以下の例外を除き、比較的よくみられた AE の投与期間別の発現割合は、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。投与期間 29 日以下では、プラセボ群と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群で注射部位疼痛及び下痢の発現割合が高かった。投与期間 30 日以上では、プラセボ群と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群で、アミラーゼ増加の発現割合が高く、注射部位内出血及び頭痛の発現割合がやや高かった。

Pool S1B 及び Pool S2B の全ジルコプラン群では、すべての TEAE の投与期間別の発現割合が投与期間 181 日以下まではおおむね同程度であり［29 日以下（Pool S1B：59.6%及び Pool S2B：60.1%、以降同順）、30 日以上 90 日以下（61.2%及び 59.5%）、及び 91 日以上 181 日以下（59.2%及び 59.5%）］、より長期の投与期間で高かった［182 日以上 364 日以下（67.4%及び 66.7%）、365 日以上（69.1%及び 70.4%）］。

要約

いずれの投与期間でも、5%以上の被験者で認められた発現割合が最も高かった TEAE は重症筋無力症（MG の悪化）であった。全体的に、投与期間別の TEAE 発現割合に、臨床的に意味のある差は認められなかった。

Pool S1B については、3 ヵ月ごとの初回発現期間別の TEAE の発現割合を 7.2 項に示した。

2.1.5 重症度別の有害事象

Pool S1A、Pool S2A、Pool S1B、及び Pool S2B の重症度別の TEAE を ISS Section 6.5 に要約した。

Pool S1A 及び Pool S2A

重症度別の TEAE 発現割合（Pool S1A）を表 2-6 に示した。

Pool S1A では、ほとんどの被験者で、TEAE の重症度が軽度のみ（ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群：48 例、41.7%及びプラセボ群：33 例、32.0%、以降同順）又は中等度まで（29 例、25.2%及び 29 例、28.2%）であった。高度の TEAE はジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群で 16 例（13.9%）に発現し、発現割合はプラセボ群（14 例、13.6%）と同程度であった。

表 2-6 重症度別の TEAE 発現割合（Pool S1A）

Maximum intensity for any event	Placebo N=103 n (%)	ZLP 0.1mg/kg N=15 n (%)	ZLP 0.3mg/kg N=100 n (%)	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 n (%)
Any TEAE	76 (73.8)	15 (100)	78 (78.0)	93 (80.9)
Mild	33 (32.0)	7 (46.7)	41 (41.0)	48 (41.7)
Moderate	29 (28.2)	6 (40.0)	23 (23.0)	29 (25.2)
Severe	14 (13.6)	2 (13.3)	14 (14.0)	16 (13.9)

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: Common Terminology Criteria for Adverse Events Grade 1 is considered as mild, Grade 2 as moderate, and Grade 3 and above is considered as being severe. If CTCAE grading is not available, intensity is as per Investigator classification to mild, moderate, or severe
Data source: ISS Table 6.4.1

Pool S2A における重症度別の TEAE の概要を ISS Section 6.5.2 に示した。Pool S2A での重症度別の TEAE 発現割合は、全体的に Pool S1A と同程度であった。

Pool S1B 及び Pool S2B

重症度別の TEAE 発現割合（Pool S1B）を表 2-7 に示した。

Pool S1B の全ジルコプラン群では、多くの被験者で TEAE の重症度が軽度のみ（57 例、26.8%）又は中等度まで（77 例、36.2%）であり、高度の TEAE は 57 例（26.8%）に発現した。

表 2-7　重症度別の TEAE 発現割合（Pool S1B）

Maximum intensity for any event	ZLP 0.1mg/kg N=22 n (%)	ZLP 0.3mg/kg N=212 n (%)	All ZLP N=213 n (%)
Any	22 (100)	189 (89.2)	191 (89.7)
Mild	7 (31.8)	57 (26.9)	57 (26.8)
Moderate	9 (40.9)	79 (37.3)	77 (36.2)
Severe	6 (27.3)	53 (25.0)	57 (26.8)

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: Common Terminology Criteria for Adverse Events Grade 1 is considered as mild, Grade 2 as moderate, Grade 3 and above is considered as being severe. If CTCAE grading is not available, intensity is as per Investigator classification to mild, moderate, or severe.
Note: As participants may have received more than 1 ZLP dose level, the All ZLP column is not a total of the previous dose columns.
Data source: ISS Table 6.4.3

Pool S2B における重症度別の TEAE の概要を ISS Section 6.5.4 に示した。Pool S2B での重症度別の TEAE 発現割合は、全体的に Pool S1B と同程度であった。

要約

Pool S1A 及び Pool S2A では、ほとんどの TEAE の重症度が軽度又は中等度であり、軽度の TEAE のみを発現した被験者の割合がプラセボ群と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群で高かった。高度の TEAE の発現割合は、投与群間で同程度であった。

Pool S1B 及び Pool S2B では、ほとんどの TEAE の重症度が軽度又は中等度であった。

2.1.6　高度の有害事象

Pool S1A、Pool S2A、Pool S1B、及び Pool S2B の 100 人年あたりの高度の TEAE の発現割合を ISS Section 6.6 に要約した。

すべての併合解析対象集団で、ほとんどの TEAE の重症度が軽度又は中等度であった（ISS Table 6.4.1、Table 6.4.2、Table 6.4.3、Table 6.4.4）。

Pool S1A 及び Pool S2A

ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群、ジルコプラン 0.3mg/kg 群、又はプラセボ群で PT 別に 1%超の被験者に発現した高度の TEAE 発現割合（Pool S1A）を SOC 別及び PT 別に表 2-8 に示した。

Pool S1A では、すべての投与群でほとんどの TEAE の重症度が軽度又は中等度であった（ISS Table 6.4.1）。高度の TEAE の発現割合は、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群（13.9%）とプラセボ群（13.6%）で同程度であった（ISS Table 6.5.1）。発現割合が高かった高度の TEAE（SOC 別）は、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群で「感染症および寄生虫症」（5.2%）、プラセボ群で「神経系障害」（6.8%）であった。ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3 mg/kg 群で 2 例以上に発現した高度の TEAE（PT 別）は、重症筋無力症（MG の悪化）（4 例、3.5%）のみであった。プラセボ群で 2 例

以上に発現した高度の TEAE（PT 別）は、重症筋無力症（MG の悪化）（6 例、5.8%）及びＣＯＶＩＤ－１９肺炎（2 例、1.9%）であった。

表 2-8　1%超の被験者に発現した高度の TEAE 発現割合（Pool S1A）

MedDRA v24.0 SOC PT	Placebo N=103 n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg N=15 n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg N=100 n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 n (%) [#]
Any severe TEAE	14 (13.6) [17]	2 (13.3) [3]	14 (14.0) [30]	16 (13.9) [33]
感染症および寄生虫症	3 (2.9) [4]	0	6 (6.0) [10]	6 (5.2) [10]
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	2 (1.9) [2]	0	1 (1.0) [1]	1 (0.9) [1]
神経系障害	7 (6.8) [9]	1 (6.7) [1]	3 (3.0) [4]	4 (3.5) [5]
重症筋無力症	6 (5.8) [8]	1 (6.7) [1]	3 (3.0) [4]	4 (3.5) [5]

COVID-19=coronavirus disease 2019; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of participants reporting a TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Data source: ISS Table 6.5.1

Pool S2A における高度の TEAE の概要を ISS Section 6.6.2 に示した。Pool S2A での高度の TEAE 発現割合は、全体的に Pool S1A と同程度であった。Pool S1A と比較して、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群では 2 例以上に発現した高度の TEAE（PT 別）に頚部痛（2 例、1.6%）が追加された。

Pool S1B 及び Pool S2B

全ジルコプラン群、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群、又はジルコプラン 0.3mg/kg 群で PT 別に 1%超の被験者に発現した 100 人年あたりの高度の TEAE 発現割合（Pool S1A 及び Pool S1B）を SOC 別及び PT 別に表 2-9 に示した。

Pool S1B では、すべての投与群でほとんどの TEAE の重症度が軽度又は中等度であった（ISS Table 6.4.3）。全ジルコプラン群の高度の TEAE 発現割合は 26.8%であった（ISS Table 6.5.3）。全ジルコプラン群で、発現割合が高かった高度の TEAE（SOC 別）は、「神経系障害」（9.4%）及び「感染症および寄生虫症」（8.9%）であった。全ジルコプラン群で、発現割合が高かった高度の TEAE（PT 別）は、重症筋無力症（MG の悪化）（14 例、6.6%）、ＣＯＶＩＤ－１９、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎、及び肺炎（各 4 例、1.9%）であった。Pool S1B での高度の TEAE の 100 人年あたりの EAIR 及び発現件数の割合は、Pool S1A と比較して低値又は同程度であった。

表 2-9　1%超の被験者に発現した 100 人年あたりの高度の TEAE 発現割合（Pool S1A 及び Pool S1B）

MedDRA v24.0 SOC PT	Pool S1A		Pool S1B	
	ZLP 0.3mg/kg N=100 100 PEY=0.230 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 100 PEY=0.264 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.3mg/kg N=212 100 PEY=2.407 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	All ZLP N=213 100 PEY=2.624 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate
Any severe TEAE	14 (14.0) [30] 66.03 (36.10, 110.79) 130.40	16 (13.9) [33] 65.77 (37.60, 106.81) 124.97	53 (25.0) [131] 26.19 (19.62, 34.26) 54.41	57 (26.8) [146] 27.71 (20.98, 35.90) 55.64
心臓障害	0	0	9 (4.2) [12] 3.83 (1.75, 7.27) 4.98	9 (4.2) [12] 3.52 (1.61, 6.68) 4.57
心筋梗塞	0	0	3 (1.4) [3] 1.27 (0.26, 3.70) 1.25	3 (1.4) [3] 1.16 (0.24, 3.39) 1.14
心停止	0	0	3 (1.4) [3] 1.25 (0.26, 3.64) 1.25	3 (1.4) [3] 1.14 (0.24, 3.34) 1.14
感染症および寄生虫症	6 (6.0) [10] 26.84 (9.85, 58.41) 43.47	6 (5.2) [10] 23.29 (8.55, 50.70) 37.87	18 (8.5) [36] 7.89 (4.68, 12.47) 14.95	19 (8.9) [37] 7.75 (4.66, 12.10) 14.10
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.0) [1] 4.37 (0.11, 24.35) 4.35	1 (0.9) [1] 3.81 (0.10, 21.20) 3.79	4 (1.9) [5] 1.66 (0.45, 4.25) 2.08	4 (1.9) [5] 1.54 (0.42, 3.93) 1.91
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (1.0) [1] 4.37 (0.11, 24.33) 4.35	1 (0.9) [1] 3.80 (0.10, 21.19) 3.79	4 (1.9) [4] 1.67 (0.45, 4.27) 1.66	4 (1.9) [4] 1.54 (0.42, 3.95) 1.52
肺炎	1 (1.0) [1] 4.35 (0.11, 24.26) 4.35	1 (0.9) [1] 3.79 (0.10, 21.13) 3.79	3 (1.4) [3] 1.25 (0.26, 3.65) 1.25	4 (1.9) [4] 1.53 (0.42, 3.91) 1.52
敗血症	1 (1.0) [1] 4.37 (0.11, 24.37) 4.35	1 (0.9) [1] 3.81 (0.10, 21.21) 3.79	3 (1.4) [3] 1.26 (0.26, 3.69) 1.25	3 (1.4) [3] 1.16 (0.24, 3.39) 1.14
神経系障害	3 (3.0) [4] 13.22 (2.73, 38.63) 17.39	4 (3.5) [5] 0.2591 15.44 (4.21, 39.52) 18.93	18 (8.5) [27] 2.2802 7.89 (4.68, 12.48) 11.22	20 (9.4) [32] 2.4646 8.11 (4.96, 12.53) 12.20
重症筋無力症	3 (3.0) [4] 0.2269 13.22 (2.73, 38.63) 17.39	4 (3.5) [5] 15.44 (4.21, 39.52) 18.93	12 (5.7) [17] 5.22 (2.70, 9.11) 7.06	14 (6.6) [21] 5.64 (3.08, 9.46) 8.00

CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; EAIR=exposure-adjusted incidence rate; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PEY=participant exposure years; PT=Preferred Term; PYAR=participant years at risk; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years at risk and associated 95% CI.
Note: The 100 PYAR used within the calculation of the EAIR is presented in the source table.
Note: Event rate=event rate per 100 participant-years of exposure.
Note: Clinical cutoff date of [redacted] 20[redacted].
Data sources: ISS Table 6.5.1 and Table 6.5.3

SOC の「心臓障害」に該当する高度の TEAE については、2.1.9.2 項で更に検討した。

Pool S2B における高度の TEAE の概要を ISS Section 6.6.4 に示した。Pool S2B での高度の TEAE 発現割合は、全体的に Pool S1B と同程度であった。

要約

Pool S1A 及び Pool S2A では、全体的に、すべての投与群で高度の TEAE 発現割合が同程度であった。長期 Pool S1B 及び Pool S2B での高度の TEAE 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 と比較して低値又は同程度であった。

発現割合が高かった高度の TEAE（SOC 別）は、「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」であった。

2.1.7 治験薬と関連ありと判断された有害事象

Pool S1A、Pool S2A、Pool S1B、及び Pool S2B で治験薬と関連ありと判断された TEAE を ISS Section 6.8 に要約した。

Pool S1A 及び Pool S2A では、治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合が、プラセボ群（Pool S1A：26.2%及び Pool S2A：27.1%、以降同順）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群（34.8%及び 34.6%）で高かった。この群間差は注射部位反応の発現割合に起因した。最も発現割合が高かった治験薬と関連ありと判断された TEAE は、注射部位内出血であった。

Pool S1B 及び Pool S2B では、全ジルコプラン群の約 3 分の 1 の被験者に、治験薬と関連ありと判断された TEAE が認められた。全ジルコプラン群で最も発現割合が高かった治験薬と関連ありと判断された TEAE は、注射部位内出血であった。長期 Pool S1B 及び Pool S2B で治験薬と関連ありと判断された 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。

2.1.8 死亡

Pool S1A、Pool S2A、Pool S1B、及び Pool S2B での死亡に至った TEAE をそれぞれ ISS Section 6.10.1、Section 6.10.2、Section 6.10.3、及び Section 6.10.4 に要約した。

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レビューした結果、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 日前に高度の肺炎を、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 例には主要な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。

MG0009 試験の主要パート及び IMNM01 試験の主要パートで死亡は認められなかった。UCB による完了した補助的な臨床試験でも死亡は認められなかった。

COVID-19 関連呼吸器症候群を対象とした UCB 以外による試験での死亡については、ISS Section 6.18.2 で検討した。

UCB 以外による ALS001 試験での死亡一覧を M 5.3.5.4 項に示した。

すべての死亡に至った AE を表 2-10 に示し、2.2 項に示したとおり、死亡したすべての被験者の叙述を各試験の CSR に示した。

表 2-10　死亡に至った AE の一覧（MG0009 試験、MG0010 試験、MG0011 試験、IMNM01 試験）

Study Participant ID Gender/age	Days on treatment/ Treatment	Preferred Term/ Reported term	Notes – relevant confounding factors
Placebo-controlled period			
MG0010 MG0010-[redacted] F/4[redacted]	10/ZLP 0.3mg/kg	ＣＯＶＩＤ－１９/ Confirmed COVID-19	History of asthma, obesity, type 2 diabetes, sleep apnea syndrome, hypothyroidism. Conc. meds included prednisone.
	18/ZLP 0.3mg/kg	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎/ Pneumonia due COVID-19	
MG0010 MG0010-[redacted] M/5[redacted]	43/Placebo	脳出血/ Cerebral hemorrhage	History of hypertension and type 1 diabetes.
Open-label extension period			
MG0009 MG0009-[redacted] M/5[redacted]	422/ZLP 0.1mg/kg 222/ZLP 0.3mg/kg	ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID-19	History of type 2 diabetes and chronic obstructive pulmonary disease. Conc. meds included prednisone and mycophenolate.
MG0009 MG0009-[redacted] M/6[redacted]	188/ZLP 0.3mg/kg	心停止/ Cardiac arrest	Death was reported as cardiac arrest and no autopsy was performed. History of diabetes, hypertension, blood cholesterol increased and sleep apnea syndrome. Per the Investigator, the death was associated with the study participant's history of poorly controlled diabetes and prominent vasculopathy.
	188/ZLP 0.3mg/kg	呼吸不全/ Respiratory failure	
MG0009 MG0009-[redacted] M/7[redacted]	241/ZLP 0.3mg/kg	膵癌/ Pancreatic cancer	Study participant was diagnosed with an advanced (stage 4) pancreatic carcinoma with lung and liver metastases two months before the death. Final ZLP dose was administered 71 days before the death. History of acute pancreatitis.
MG0011 MG0011-[redacted] M/4[redacted]	1283/ZLP 0.3mg/kg	心停止/ Cardiac arrest	Death was reported as cardiac arrest and no autopsy was performed. The study participant was driving home and found unresponsive on the road. At time of death, he had morbid obesity (200 kg, BMI>60). History of poorly controlled hypertension. Conc. meds included prednisone.
MG0011 MG0011-[redacted] M/7[redacted]	83/Placebo 88/ZLP 0.3mg/kg	死亡/ Death (unknown cause)	Severe pneumonia started 2 days prior to death. No autopsy was performed. History of congestive cardiac failure, increased blood cholesterol, hypertension, type 2 diabetes treated with insulin, obesity, hepatitis.
MG0011 MG0010-MG0011-[redacted] M/6[redacted]	126/ZLP 0.3mg/kg	頭部損傷/ blunt head trauma	Study participant was found dead surrounded by a pool of blood. Per the autopsy, the incident was determined accidental and due to blunt head trauma with skull fracture, subarachnoid and subdural hemorrhages. History of atrial fibrillation, pulmonary embolism, diabetes, arthritis, bilateral knee replacements, peripheral neuropathy.

表 2-10　死亡に至った AE の一覧（MG0009 試験、MG0010 試験、MG0011 試験、IMNM01 試験）（続き）

Study Participant ID Gender/age	Days on treatment/ Treatment	Preferred Term/ Reported term	Notes – relevant confounding factors
MG0011 MG0010-MG0011-[redacted] F/6[redacted]	120/ZLP 0.3mg/kg	心停止/ Cardiac arrest	Three days before the event, the study participant experienced symptoms of bronchitis and was started on amoxicillin and clavulanic acid. At the day of the event, she experienced dyspnea and on the way to a treating MD's office to receive an infusion for osteoporosis, study participant became pulseless. Circulation was restored after cardiopulmonary resuscitation and study participant was admitted to the ICU with mechanical ventilation. Urine toxicology was positive for amphetamine, benzodiazepine, and opiate. CT brain showed no acute intracranial findings, mild atrophy, loss of grey white differentiation, and movement artifact. CT lungs showed low lung volumes with ground glass and bilateral patchy consolidation, multifocal, concerning for atypical or viral pneumonia, and showed no pericardial effusion. Cardiac ultrasound showed an ejection fraction of 31% and a Takotsubo cardiomyopathy pattern. Blood cultures showed no growth, and a COVID-19 test was negative. Study participant was reported to have acute hypoxic respiratory failure, metabolic encephalopathy, and sepsis (secondary to pneumonia). Over the next two days, study participant had seizure like activity suggestive of postanoxic myoclonus with major neurological damage and ventilatory support was withdrawn. Per investigator, it was unknown if a stroke or major asthma attack had occurred. It is unknown if an autopsy was performed. Study participant with severe obesity status post laparoscopic sleeve gastrectomy (BMI 37), history of acute myocardial infarction, hypertension, high cholesterol, asthma, sleep apnea syndrome. Family history of hypertension and coronary artery syndrome (mother). Conc. meds included prednisone and likely benzodiazepine, opiate, and amphetamine as per toxicology screen.
MG0011 MG0011-[redacted] M/6[redacted] Non (post) treatment-emergent adverse event	230/ZLP 0.3mg/kg	死亡/ Death by unknown cause	A pancreas mass had been identified 3 months after starting MG0011. He had ductal cells that had significant atypia consistent with adenocarcinoma but not enough cells in aspiration to be absolutely diagnostic, the diagnosis was possible pancreatic cancer (inconclusive biopsy results). Pancreatic cancer surgery was performed and three months after the identification of the pancreatic mass, the study participant passed away at home, 45 days after the last dose of IMP. It was unknown if an autopsy was performed. Final ZLP dose was administered 46 days before the death. History of type 1 diabetes, hyperlipidemia, hypertension, coronary artery arteriosclerosis, sleep apnea syndrome, ongoing prostate cancer with biliary metastasis. Conc. meds included finasteride, mycophenolate.

表 2-10　死亡に至った AE の一覧（MG0009 試験、MG0010 試験、MG0011 試験、IMNM01 試験）（続き）

Study Participant ID Gender/age	Days on treatment/ Treatment	Preferred Term/ Reported term	Notes – relevant confounding factors
IMNM01 OLE IMNM01-[redacted] F/5[redacted]	77/ZLP 0.3mg/kg	ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID-19 diagnosis (hospitalization)	Study participant with morbid obesity, who resided at a rehabilitation center. Final ZLP dose was administered 2 weeks before the death. History of essential hypertension, hypercholesterolemia, type 2 diabetes mellitus. Conc. meds included methotrexate and prednisone.

AE=adverse event; BMI=body mass index; Conc. meds=concomitant medication; COVID-19=coronavirus disease 2019; CT=computerized tomography; F=female; ICU=Intensive Care Unit; ID=identification; IMP=investigational medicinal product; M=male; MD=medical doctor; OLE=open-label extension; ZLP=zilucoplan

Data sources: ISS Listing 6.2, MG0010 CSR Listing 16.2.7.3, IMNM01 CSR Listing 16.2.5.4, MG0011 Interim CSR Listing 16.2.7.4 and data on file for information in the Notes column

Pool S1A での死亡に至った TEAE の発現割合は、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群（0.9%）とプラセボ群（1.0%）で同程度であった。合計 2 例の死亡が認められ、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群の 1 例はＣＯＶＩＤ－１９及びＣＯＶＩＤ－１９肺炎により死亡し、プラセボ群の 1 例は脳出血により死亡した（ISS Table 7.4.1）。いずれの死亡も治験薬と関連なしと判断された（ISS Listing 6.2）。Pool S2A での死亡に至った TEAE の発現割合は、全体的に Pool S1A と同程度であった（ISS Section 6.10.2）。

Pool S1B の全ジルコプラン群の死亡に至った TEAE の発現割合は 3.8%であった。死亡した合計 8 例に、死亡に至った TEAE が 10 件認められ、その内訳は心停止が 3 件、ＣＯＶＩＤ－１９が 2 件、死亡、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎、頭部損傷、膵癌、及び呼吸不全が各 1 件であった。いずれの死亡も治験薬と関連なしと判断された。Pool S2B での死亡に至った TEAE の発現割合は、全体的に Pool S1B と同程度であった（ISS Section 6.10.4）。

2.1.9 その他の重篤な有害事象

Pool S1A、Pool S2A、Pool S1B、及び Pool S2B での SAE を以降の各項に要約した。なお、本項には 2.1.8 項に示した死亡に至った TEAE も含めた。SAE が発現したすべての被験者の叙述の参照先を表 7-1 に示した。

2.1.9.1 Pool S1A 及び Pool S2A のその他の重篤な有害事象

SAE の発現割合（Pool S1A）を SOC 別及び PT 別に表 2-11 に示した。

Pool S1A での SAE の発現割合は、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群（13.9%）とプラセボ群（15.5%）で同程度であった（表 2-11）。ジルコプラン 0.1mg/kg 群で SAE は認められなかった。

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（SOC 別）は、「感染症および寄生虫症」（6 例、5.2%）であった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した SAE（PT 別）は、ＣＯＶＩＤ－１９及びＣＯＶＩＤ－１９肺炎（プラセボ群：各 2 例）、重症筋無力症（MG の悪化）（ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群：2 例及びプラセボ群：8 例）であった（表 2-11）。2 例以上に発現したいずれの SAE も、治験薬と関連なしと判断された（ISS Table 7.2.1、Listing 6.2）。

表 2-11　SAE の発現割合（Pool S1A）

MedDRA v24.0 **SOC** **PT**	**Placebo** **N=103** **n (%) [#]**	**ZLP 0.3mg/kg** **N=100** **n (%) [#]**	**ZLP** **0.1mg/kg+0.3mg/kg** **N=115** **n (%) [#]**
Any serious TEAE	16 (15.5) [18]	16 (16.0) [21]	16 (13.9) [21]
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.0) [1]	1 (0.9) [1]
貧血	0	1 (1.0) [1]	1 (0.9) [1]
胃腸障害	1 (1.0) [1]	1 (1.0) [1]	1 (0.9) [1]
嘔吐	1 (1.0) [1]	0	0
アフタ性潰瘍	0	1 (1.0) [1]	1 (0.9) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.0) [1]	1 (0.9) [1]
全身性炎症反応症候群	0	1 (1.0) [1]	1 (0.9) [1]
感染症および寄生虫症	4 (3.9) [5]	6 (6.0) [9]	6 (5.2) [9]
腹部膿瘍	0	1 (1.0) [1]	1 (0.9) [1]
憩室炎	0	1 (1.0) [1]	1 (0.9) [1]
蜂巣炎	0	1 (1.0) [1]	1 (0.9) [1]
食道カンジダ症	0	1 (1.0) [1]	1 (0.9) [1]
口腔カンジダ症	0	1 (1.0) [1]	1 (0.9) [1]
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (1.9) [2]	1 (1.0) [1]	1 (0.9) [1]
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	2 (1.9) [2]	1 (1.0) [1]	1 (0.9) [1]
単純ヘルペス性髄膜脳炎	1 (1.0) [1]	0	0
肺炎	0	1 (1.0) [1]	1 (0.9) [1]
敗血症	0	1 (1.0) [1]	1 (0.9) [1]
臨床検査	0	2 (2.0) [2]	2 (1.7) [2]
細菌検査陽性	0	1 (1.0) [1]	1 (0.9) [1]
リパーゼ増加	0	1 (1.0) [1]	1 (0.9) [1]
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.0) [1]	1 (0.9) [1]
筋骨格系胸痛	0	1 (1.0) [1]	1 (0.9) [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (1.0) [1]	1 (0.9) [1]
基底細胞癌	0	1 (1.0) [1]	1 (0.9) [1]
神経系障害	9 (8.7) [10]	2 (2.0) [3]	2 (1.7) [3]
脳出血	1 (1.0) [1]	0	0
重症筋無力症	8 (7.8) [9]	2 (2.0) [3]	2 (1.7) [3]
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (1.0) [1]	0	0
妊娠悪阻	1 (1.0) [1]	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0) [1]	1 (1.0) [1]	1 (0.9) [1]
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.0) [1]	0	0
肺塞栓症	0	1 (1.0) [1]	1 (0.9) [1]
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.0) [1]	1 (0.9) [1]
血管浮腫	0	1 (1.0) [1]	1 (0.9) [1]

COVID-19=coronavirus disease 2019; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of participants reporting at least 1 serious TEAE.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the serious TEAE.
Note: No serious TEAEs were reported in the ZLP 0.1mg/kg group.
Data source: ISS Table 7.1.1

投与期間に発現した SAE を転帰別に ISS Table 7.6.1 に示した。

Pool S1A での SAE の重み付けした発現割合を ISS Table 9.2.1 に示した。すべての SAE について、ジルコプラン 0.3mg/kg 群とプラセボ群の間の重み付けしたリスク差は 0.5［95%信頼区間（CI）：−9.36～10.46］であった。更に、各 SAE について算出したリスク差は、嘔吐、単純ヘルペス性髄膜脳炎、脳出血、慢性閉塞性肺疾患、及び妊娠悪阻が各−1.0（95% CI：−2.87～0.92）、ＣＯＶＩＤ－１９及びＣＯＶＩＤ－１９肺炎が各−1.0（95% CI：−4.25～2.35）、重症筋無力症（MG の

悪化）が−5.7（95% CI：−11.48～0.01）であった。その他のすべての SAE については、重み付けしたリスク差が 1.0（95% CI：−0.95～2.94）であった。

Pool S2A での SAE の発現割合は、プラセボ群（16.1%）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群（12.6%）でやや低かった（ISS Section 6.11.2）。

2.1.9.2 Pool S1B 及び Pool S2B のその他の重篤な有害事象

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 100 人年あたりの SAE 発現割合（Pool S1A 及び Pool S1B）を表 2-12 に示した。

Pool S1B の全ジルコプラン群では、SAE が 62 例（29.1%）に 151 件認められた（表 2-12）。

Pool S1B の全ジルコプラン群で発現割合が高かった SAE（SOC 別）は、「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」（各 21 例、9.9%）、「心臓障害」（11 例、5.2%）、並びに「胃腸障害」（9 例、4.2%）であった。

SOC の「心臓障害」の SAE については、ISS Section 6.11.4 で更に解析した。

Pool S1B の全ジルコプラン群で 2 例以上に発現した SAE（PT 別）は以下のとおりであった。

- 重症筋無力症（MG の悪化）（14 例、6.6%）
- ＣＯＶＩＤ－１９肺炎及び肺炎（各 6 例、2.8%）
- ＣＯＶＩＤ－１９（5 例、2.3%）
- 心筋梗塞、心停止、及び敗血症（各 3 例、1.4%）
- 貧血、心房細動、腹痛、全身性炎症反応症候群、胆嚢炎、憩室炎、膵感染、ブドウ球菌性菌血症、処置後合併症、失神、重症筋無力症クリーゼ、及び肺塞栓症（各 2 例、0.9%）

なお、Pool S1B では全身性炎症反応症候群が 2 例（0.9%）に発現した（ISS Table 7.1.3、被験者番号 MG0009-MG0011-[redacted]、被験者番号 MG0009-MG0011-[redacted]）。いずれの被験者にも、合併症と考えられる敗血症／菌血症の徴候が認められた。ジルコプランの投与開始から全身性炎症反応症候群の発現までの日数はそれぞれ 5 日及び 1071 日であり、ジルコプランの投与再開後に再発は認められなかった。

2 例以上に発現したいずれの SAE も治験薬と関連なしと判断された（ISS Table 6.6.3、Listing 6.2）。

表 2-12　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 100 人年あたりの SAE 発現割合（Pool S1A 及び Pool S1B）

MedDRA v24.0 SOC PT	Pool S1A		Pool S1B	
	ZLP 0.3mg/kg N=100 100 PEY=0.230 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 100 PEY=0.264 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.3mg/kg N=212 100 PEY=2.407 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	All ZLP N=213 100 PEY=2.624 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate
Any serious TEAE	16 (16.0) [21] 75.68 (43.26, 122.90) 91.28	16 (13.9) [21] 65.19 (37.26, 105.87) 79.53	59 (27.8) [143] 30.23 (23.01, 39.00) 59.40	62 (29.1) [151] 30.52 (23.40, 39.12) 57.55
心臓障害	0	0	11 (5.2) [15] 4.73 (2.36, 8.46) 6.23	11 (5.2) [15] 4.36 (2.18, 7.81) 5.72
心筋梗塞	0	0	3 (1.4) [3] 1.27 (0.26, 3.70) 1.25	3 (1.4) [3] 1.16 (0.24, 3.39) 1.14
心停止	0	0	3 (1.4) [3] 1.25 (0.26, 3.64) 1.25	3 (1.4) [3] 1.14 (0.24, 3.34) 1.14
感染症および寄生虫症	6 (6.0) [9] 26.83 (9.85, 58.39) 39.12	6 (5.2) [9] 23.29 (8.55, 50.69) 34.08	19 (9.0) [39] 8.37 (5.04, 13.07) 16.20	21 (9.9) [42] 8.64 (5.35, 13.20) 16.01
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.0) [1] 4.37 (0.11, 24.35) 4.35	1 (0.9) [1] 3.81 (0.10, 21.20) 3.79	5 (2.4) [6] 2.08 (0.67, 4.85) 2.49	5 (2.3) [6] 1.92 (0.62, 4.48) 2.29
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (1.0) [1] 4.37 (0.11, 24.33) 4.35	1 (0.9) [1] 3.80 (0.10, 21.19) 3.79	6 (2.8) [6] 2.50 (0.92, 5.45) 2.49	6 (2.8) [6] 2.31 (0.85, 5.04) 2.29
肺炎	1 (1.0) [1] 4.35 (0.11, 24.26) 4.35	1 (0.9) [1] 3.79 (0.10, 21.31) 3.79	4 (1.9) [4] 1.69 (0.46, 4.32) 1.66	6 (2.8) [6] 2.34 (0.86, 5.08) 2.29
敗血症	1 (1.0) [1] 4.37 (0.11, 24.37) 4.35	1 (0.9) [1] 3.81 (0.10, 21.21) 3.79	3 (1.4) [4] 1.27 (0.26, 3.70) 1.66	3 (1.4) [4] 1.16 (0.24, 3.40) 1.52
神経系障害	2 (2.0) [3] 8.76 (1.06, 31.65) 13.04	2 (1.7) [3] 7.63 (0.92, 27.55) 11.36	20 (9.4) [33] 8.89 (5.43, 13.73) 13.71	21 (9.9) [34] 8.52 (5.27, 13.02) 12.96
重症筋無力症	2 (2.0) [3] 8.76 (1.06, 31.65) 13.04	2 (1.7) [3] 7.63 (0.92, 27.55) 11.36	13 (6.1) [22] 5.67 (3.02, 9.69) 9.14	14 (6.6) [23] 5.58 (3.05, 9.36) 8.77

CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; EAIR=exposure adjusted incidence rate; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PEY=participant exposure years; PT=Preferred Term; PYAR=participant years at risk; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of participants reporting at least 1 serious TEAE.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the serious TEAE.
Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years at risk and associated 95% CI.
Note: The 100 PYAR used within the calculation of the EAIR is presented in the source table.
Note: Event rate=event rate per 100 participant-years of exposure.
Note: Clinical cutoff date of [redacted] 20[redacted].
Note: As participants may have received more than 1 ZLP dose level, the All ZLP column is not a total of the previous dose columns.
Data sources: ISS Table 7.1.1, Table 7.1.3

投与期間に発現した SAE を転帰別に ISS Table 7.6.3 に示した。

Pool S1B での SAE の 100 人年あたりの EAIR 及び発現件数の割合は、Pool S1A と比較して低値又は同程度であった。

SOC の「心臓障害」の SAE

SOC の「心臓障害」の SAE は 11 例に 15 件発現し、いずれも非盲検継続期間に認められた。Pool S1B には 213 例が含まれ、総リスク期間は 262 人年であり、観察期間は最長で 4 年超であった。Pool S2B（238 例、総リスク期間：275 人年）で、SOC の「心臓障害」の更なる SAE は認められなかった。なお、プラセボ対照期間には、SOC の「心臓障害」の SAE がプラセボ群の 1 例（心室性頻脈）に発現したが、ジルコプラン群では認められなかった。

心停止により 3 例が死亡した（被験者番号 MG0010-MG0011-[redacted]、MG0011-[redacted]、及び MG0011-[redacted]）。そのうち 1 例には、死亡の 3 日前に気管支炎が認められた。死因には肺炎、脳血管発作、又は喘息発作との関連が考えられ、3 例はいずれも主要かつ複数の心血管系リスク因子を有していた。死亡については 2.1.8 項に詳述した。虚血性心疾患（心筋梗塞、冠動脈疾患、狭心症）が 5 例に、心不全が 1 例に発現し、いずれの被験者にも冠動脈疾患や高度又は病的肥満等の主要かつ複数の心血管系リスク因子が認められた。そのうち 2 例には心房細動及び／又は心房粗動も発現し、いずれの被験者もアミオダロンを投与されていた。その他の 2 例のうち、洞性徐脈の既往歴を有する 1 例に洞性徐脈が発現し、他の 1 例に過剰肉芽組織による閉塞を伴う気管切開部周囲の出血に起因する無脈性電気活動が発現した。気管切開は、複数の合併症を伴う生命を脅かす COVID-19 感染が発現した被験者の呼吸補助のために行われた。11 例中 8 例にコルチコステロイドが投与されており、それが併存する心疾患を悪化させた可能性が考えられた。死亡に至らなかった 12 件の SAE の転帰はいずれも消失又は軽快であった。12 件のうち、治験薬の投与中止に至った SAE は 1 件のみ（PLEX 療法を必要するクリーゼを伴う冠動脈疾患の悪化）であり、治験薬の投与中断に至った SAE は 2 件（心筋梗塞及び無脈性電気活動）であった。

以上のことから、SOC の「心臓障害」のいずれの SAE にも主要な素因及び／又は他の強力な要因があり、治験薬と関連なしと判断された。

Pool S2B の全ジルコプラン群で PT 別に 3 例以上に発現した SAE を、SOC 別及び PT 別に ISS Section 6.11.4 に示した。Pool S2B での SAE の発現割合及び傾向は Pool S1B と同様であった。

要約

プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A では、全体的に SAE の発現割合がプラセボ群（Pool S1A：15.5%及び Pool S2A：16.1%、以降同順）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群（13.9%及び 12.6%）で同程度又はやや低かった。ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 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」（5.2%及び 4.7%）であった。

長期 Pool S1B 及び Pool S2B では、全ジルコプラン群の SAE 発現割合がそれぞれ 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。発現割合が最も高かった SAE（PT 別）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 での 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。

2.1.10 その他の重要な有害事象

2.1.10.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

Pool S1A、Pool S2A、Pool S1B、及び Pool S2B で治験薬の投与中止に至った TEAE を以降の各項に要約し、検討した。治験薬の投与中止に至った TEAE が発現したすべての被験者の叙述の参照先を表 7-1 に示した。

2.1.10.1.1 Pool S1A の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（Pool S1A）を SOC 別及び PT 別に表 2-13 に示した。

Pool S1A で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、投与群間で同程度であった（ジルコプラン 0.3mg/kg 群：4.0%及びプラセボ群：1.9%）。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 は複数の SOC に渡っており、明らかな傾向は認められなかった。いずれの投与群でも、2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE（PT 別）は認められなかった。

表 2-13 治験薬の投与中止に至った TEAE 発現割合（Pool S1A）

MedDRA 24.0 SOC PT	Placebo N=103 n (%)	ZLP 0.3mg/kg N=100 n (%)	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 n (%)
Any TEAE Leading to Discontinuation	2 (1.9)	4 (4.0)	4 (3.5)
胃腸障害	0	2 (2.0)	2 (1.7)
アフタ性潰瘍	0	1 (1.0)	1 (0.9)
口腔内潰瘍形成	0	1 (1.0)	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	0	1 (1.0)	1 (0.9)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (1.0)	1 (0.9)
臨床検査	0	1 (1.0)	1 (0.9)
肝酵素上昇	0	1 (1.0)	1 (0.9)
神経系障害	1 (1.0)	0	0
重症筋無力症	1 (1.0)	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (1.0)	0	0
妊娠悪阻	1 (1.0)	0	0

COVID-19=coronavirus disease 2019; IMP=investigational medicinal product; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: No TEAEs leading to IMP discontinuation were reported in the ZLP 0.1mg/kg group.
Data source: ISS Table 7.5.1

Pool S2A での治験薬の投与中止に至った TEAE の概要を ISS Section 6.12.2 に示した。Pool S2A での治験薬の投与中止に至った TEAE は、Pool S1A と同程度であった。

2.1.10.1.2 Pool S1B の治験薬の投与中止に至った有害事象

いずれかの投与群で PT 別に 2 例以上の被験者に発現した 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った TEAE 発現割合（Pool S1A 及び Pool S1B）を表 2-14 に示した。

Pool S1B の全ジルコプラン群では、治験薬の投与中止に至った TEAE が 20 例（9.4%）に認められた（ISS Table 7.5.3）。治験薬の投与中止に至った TEAE は複数の SOC に渡っており、明らかな傾向は認められなかった。全ジルコプラン群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE（PT 別）は、重症筋無力症（MG の悪化）（3 例、1.4%）、心停止、ＣＯＶＩＤ－１９、重症筋無力症クリーゼ（各 2 例、0.9%）であった。Pool S1B で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、Pool S1A と比較して低値又は同程度であった。

表 2-14　いずれかの投与群で PT 別に 2 例以上の被験者に発現した 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った TEAE 発現割合（Pool S1A 及び Pool S1B）

MedDRA v24.0 SOC PT	Pool S1A		Pool S1B	
	ZLP 0.3mg/kg N=100 100 PEY=0.230 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 100 PEY=0.264 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.3mg/kg N=212 100 PEY=2.407 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	All ZLP N=213 100 PEY=2.624 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate
Any TEAE Leading to Discontinuation	4 (4.0) [4] 17.85 (4.86, 45.71) 17.39	4 (3.5) [4] 15.50 (4.22, 39.69) 15.15	19 (9.0) [25] 7.98 (4.80, 12.46) 10.38	20 (9.4) [26] 7.77 (4.75, 12.00) 9.91
心臓障害	0	0	3 (1.4) [3] 1.25 (0.26, 3.65) 1.25	3 (1.4) [3] 1.14 (0.24, 3.34) 1.14
心停止	0	0	2 (0.9) [2] 0.83 (0.10, 3.00) 0.83	2 (0.9) [2] 0.76 (0.09, 2.75) 0.76
感染症および寄生虫症	1 (1.0) [1] 4.37 (0.11, 24.35) 4.35	1 (0.9) [1] 3.81 (0.10, 21.20) 3.79	3 (1.4) [3] 1.24 (0.26, 3.63) 1.25	4 (1.9) [4] 1.53 (0.42, 3.91) 1.52
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.0) [1] 4.37 (0.11, 24.35) 4.35	1 (0.9) [1] 3.81 (0.10, 21.20) 3.79	2 (0.9) [2] 0.83 (0.10, 2.99) 0.83	2 (0.9) [2] 0.76 (0.09, 2.75) 0.76
神経系障害	0	0	7 (3.3) [9] 2.90 (1.17, 5.98) 3.74	7 (3.3) [9] 2.68 (1.08, 5.51) 3.43
重症筋無力症	0	0	3 (1.4) [4] 1.25 (0.26, 3.65) 1.66	3 (1.4) [4] 1.14 (0.24, 3.34) 1.52
重症筋無力症クリーゼ	0	0	2 (0.9) [3] 0.83 (0.10, 3.01) 1.25	2 (0.9) [3] 0.76 (0.09, 2.76) 1.14

CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; EAIR=exposure-adjusted incidence rate; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PEY=participant exposure years; PT=Preferred Term; PYAR=participant years at risk; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years at risk and associated 95% CI.
Note: The 100 PYAR used within the calculation of the EAIR is presented in the source table.
Note: Event rate=event rate per 100 participant-years of exposure.
Note: For Pool S1B, TEAEs occurring for the same participant under different treatments were counted under each treatment where the TEAE had onset.
Note: Clinical cutoff date of [redacted] 20[redacted].
Note: As participants may have received more than 1 ZLP dose level, the All ZLP column is not a total of the previous dose columns.
Data sources: ISS Tables 7.5.1, Table 7.5.3

Pool S2B での治験薬の投与中止に至った TEAE の概要を ISS Section 6.12.4 に示した。Pool S2B での治験薬の投与中止に至った TEAE は Pool S1B と同程度であった。

要約

全体的に、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合はいずれの併合解析対象集団でも低く、gMG を有する被験者集団での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 では、全体的に治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合が低く、ジルコプラン 0.3mg/kg 群（Pool S1A：4.0%及び Pool S2A：3.6%、以降同順）とプラセボ群（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 に明らかな傾向は認められなかった。

長期 Pool S1B 及び Pool S2B では、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合が低く、全ジルコプラン群でそれぞれ 9.4%及び 9.2%であった。長期 Pool S1B 及び Pool S2B で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。

2.1.10.2 注目すべき有害事象

2.1.10.2.1 感染症（ナイセリア感染を含む）

背景

ジルコプランは C5 阻害に基づく作用機序を持つ選択的免疫抑制剤である。ナイセリア菌は主に終末補体成分により排除されることから、終末補体成分の欠損はナイセリア属（特に髄膜炎菌）感染症の発現割合の上昇に関連している（Lewis and Ram, 2020、Skattum et al, 2011）。このことは、同様の作用機序を持つ承認された薬剤のエクリズマブ（ソリリス®）及びラブリズマブ（ユルトミリス®）の使用経験、並びに終末補体成分の遺伝的欠損を有する患者の所見から裏付けられている。髄膜炎菌感染症は医学的に緊急かつ生命を脅かす可能性があり、迅速に診断及び治療が行われなければ死に至ることがある。

遺伝的補体欠損患者における現状のエビデンス及び補体システムに関する知見から、終末補体成分の欠損は、ほぼ例外なくナイセリア感染（髄膜炎菌及び淋菌感染）のリスク上昇に関連していることが示されている。補体前期成分の欠損は、例えば、他の莢膜形成細菌によるその他の感染症の罹患数増加に関連しており、ジルコプランは補体前期成分を阻害しない（Lewis and Ram, 2020、Skattum et al, 2011）。上記については、抗アクアポリン 4 抗体陽性の視神経脊髄炎スペクトラム障害及び抗 AChR 抗体陽性の治療抵抗性 gMG を対象とした、エクリズマブの 2 つの第 III 相臨床試験及びその継続試験の解析結果（Levine et al, 2020）、並びに PNH レジストリデータ（Eculizumab EU-RMP 22 Jul 2019）からも裏付けられている。

感染症（ナイセリア感染を含む）をジルコプランの注目すべき AE として定義し、解析結果を ISS Section 6.13.1 に詳述した。

評価方法

感染症を SOC の「感染症および寄生虫症」の TEAE と定義し、ナイセリア感染を HLT の「ナイセリア感染」の TEAE と定義した。

最大のプラセボ対照併合解析対象集団である Pool S2A を、感染症の注目すべき TEAE の主要解析対象集団とした。

結果の要約

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 以外による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、中心静脈カテーテル留置、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。

2.1.10.2.1.1 重篤な感染症

Pool S1A 及び Pool S2A

重篤な感染症の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S2A）を表 2-15 に示した。

Pool S2A での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。

表 2-15 重篤な感染症の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S2A）

MedDRA v24.0 SOC HLT PT	Placebo N=118 n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=127 n (%) [#]
感染症および寄生虫症	6 (5.1) [8]	6 (4.7) [9]
腹部および消化管感染	0	1 (0.8) [2]
腹部膿瘍	0	1 (0.8) [1]
憩室炎	0	1 (0.8) [1]
細菌感染ＮＥＣ	0	1 (0.8) [1]
蜂巣炎	0	1 (0.8) [1]
カンジダ感染	0	1 (0.8) [2]
食道カンジダ症	0	1 (0.8) [1]
口腔カンジダ症	0	1 (0.8) [1]
コロナウイルス感染	3 (2.5) [4]	1 (0.8) [2]
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (1.7) [2]	1 (0.8) [1]
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	2 (1.7) [2]	1 (0.8) [1]
ヘルペスウイルス感染	1 (0.8) [1]	0
単純ヘルペス性髄膜脳炎	1 (0.8) [1]	0
下気道および肺感染	0	1 (0.8) [1]
肺炎	0	1 (0.8) [1]
ライノウイルス感染	1 (0.8) [1]	0
ライノウイルス感染	1 (0.8) [1]	0
敗血症、菌血症、ウイルス血症および真菌血症ＮＥＣ	0	1 (0.8) [1]
敗血症	0	1 (0.8) [1]
尿路感染	1 (0.8) [2]	0
尿路感染	1 (0.8) [2]	0

COVID-19=coronavirus disease 2019; HLT=High Level Term; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; NEC=not elsewhere classified; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of participants reporting a TEAE within SOC/HLT/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Data source: ISS Table 7.1.2

潜在的日和見感染を、SAE の叙述に記載された病原体又は PT を MedDRA 標準検索式（SMQ）の「日和見感染」を用いて確認するメディカルレビューにより特定した。プラセボ群の単純ヘルペス性髄膜脳炎 1 件、及びジルコプラン群の食道カンジダ症 1 件が、狭義の SMQ の基準に該当した。特定の用語以外も含む広義の SMQ の用語も含めて更なるメディカルレビューを実施した結果、プラセボ群で更に 1 件、及びジルコプラン群で更に 2 件が確認された。プラセボ群では尿路感染が確認され、尿培養で *Escherichia coli*／基質特異性拡張型 β ラクタマーゼの生育が認められた。ジルコプラン群では、腹部膿瘍（腹部パンヌス試料に *Citrobacter freundii* を検出）が 1 件、及び扁桃炎から進行した敗血症が 1 件認められた。これらのすべての事象に、日和見感染に対するリスク因子（例えば、食道カンジダ症の被験者では義歯の使用やカンジダ症の既往）が認められ、リスク因子には prednisone 又はメトトレキサートの併用も含まれた。

Pool S1A での重篤な感染症の注目すべき TEAE の発現割合も、全体的にジルコプラン群（6 例、5.2%）とプラセボ群（4 例、3.9%）で同程度であった（ISS Table 7.1.1）。

Pool S1B 及び Pool S2B

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を、プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A と対応する長期 Pool S1B 及び Pool S2B で比較した結果を表 2-16 に示した。

長期 Pool S1B 及び Pool S2B での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は、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（ISS Table 7.1.1、Table 7.1.2、Table 7.1.3、Table 7.1.4）。

表 2-16　100 人年あたりの重篤な感染症の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S1A と Pool S1B の比較及び Pool S2A と Pool S2B の比較）

MedDRA v24.0 SOC	Pool S1A	Pool S1B	Pool S2A	Pool S2B
	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 100 PEY=0.264 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	All ZLP N=213 100 PEY=2.624 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=127 100 PEY=0.283 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	All ZLP N=238 100 PEY=2.752 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate
感染症および寄生虫症	6 (5.2) [9] 23.29 (8.55, 50.69) 34.08	21 (9.9) [42] 8.64 (5.35, 13.20) 16.01	6 (4.7) [9] 21.73 (7.97, 47.29) 31.85	26 (10.9) [48] 10.18 (6.65, 14.92) 17.44

CI=confidence interval; EAIR=exposure-adjusted incidence rate; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PEY=participant exposure years; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of participants reporting a TEAE within SOC.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Data sources: ISS Table 7.1.1, Table 7.1.2, Table 7.1.3, and Table 7.1.4

潜在的日和見感染として、重篤な感染症の注目すべき TEAE のうち 3 件が狭義の SMQ の「日和見感染」の基準に該当した。

- 単純ヘルペス性髄膜脳炎：MG0010 試験のプラセボ群の 1 例（被験者番号 MG0010-MG0011-[redacted]）に発現し、MG0011 試験初日（ジルコプランの初回投与後 7 時間）に悪化が認められた。治験薬と関連なしと判断された。
- 心内膜炎：*Candida albicans* 及び *Stenotrophomonas maltophilia* を含む様々な病原体が検出された。医療機器（心臓ペースメーカー）に起因する事象であり、被験者は中心静脈栄養のため Hickman カテーテルを留置されていた（被験者番号 MG0009-MG0011-[redacted]）。
- 肝膿瘍：胆嚢炎の既往歴を有する被験者で、ERCP 後に膵炎が発現した。*Candida albicans* を含む様々な病原体が検出された（被験者番号 MG0009-[redacted]）。

特定の用語以外も含む広義の SMQ の用語も含めて更なるメディカルレビューを実施した結果、更に 10 件の重篤な感染症の注目すべき TEAE が 7 例に認められた。

- 敗血症：クリーゼに対する PLEX 療法後に *Staphylococcus aureus*（メチシリン感受性）が検出された（被験者番号 MG0010-MG0011-[redacted]）。
- ブドウ球菌感染：肩の手術後のメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* 感染であり、被験者は中心静脈カテーテルも留置されていた（被験者番号 MG0011-[redacted]）。

- 肺炎：コアグラーゼ陰性ブドウ球菌による肺炎で、*Staphylococcus hominis* による菌血症が疑われ、汚染物に起因する事象と考えられた。被験者は肺炎の治療にバンコマイシンを投与するための静脈ラインを留置されていた可能性があった（被験者番号 MG0009-[redacted]）。
- *Acinetobacter*、*Corynebacterium*、及び *Staphylococcus epidermidis* による菌血症であり、主に、中心静脈栄養のための Hickman カテーテルが感染していたことが原因と考えられた（被験者番号 MG0009-MG0011-[redacted]）。
- クレブシエラ菌性肺炎：クレブシエラ菌性肺炎を伴う尿路感染／精巣上体炎（被験者番号 MG0009-MG0011-[redacted]）
- 被験者番号 MG0009-MG0011-[redacted] の敗血症（3 件）及び C 型肝炎：血液培養で *Enterobacter cloacae* が検出された肺炎に関連する敗血症が 1 件、COVID-19 関連の敗血症が 1 件、及び ERCP 後に発現した膵炎の際の処置後敗血症が 1 件であった。C 型肝炎は、針刺し傷に関連した慢性の無症状感染として報告された。被験者は耐糖能障害を合併していた。
- ブドウ球菌性敗血症：中心静脈カテーテルが原因の *Staphylococcus aureus* による敗血症（被験者番号 IMNM01-[redacted]）

上記のいずれの事象にも、日和見感染のリスク因子、1 剤以上の免疫抑制剤の併用、及び／又は 2 型糖尿病の既往歴が認められた。ほとんどの事象に、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（例えば、髄膜脳炎についてはジルコプランの投与から発現までの時間が短い、*Staphylococcus hominis* 菌血症疑いについては汚染が原因である可能性）との交絡が認められた。クリーゼに対する PLEX 療法後の敗血症 1 件により治験薬の投与が中止され、肺炎及び COVID-19 に関連する敗血症 2 件（同一被験者）により治験薬の投与が中断された。その他の TEAE に対し、治験薬投与の変更は行われなかった。単純ヘルペス性髄膜脳炎、及びクレブシエラ菌性肺炎を伴う尿路感染／精巣上体炎の転帰は軽快、肺炎及び慢性 C 型肝炎の転帰は未回復であり、その他の TEAE の転帰はいずれも回復であった。

Pool S1B での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は Pool S2B と同程度であった。

2.1.10.2.1.2 非重篤な感染症

Pool S1A 及び Pool S2A

非重篤な感染症の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S2A）を表 2-17 に示した。非重篤な感染症の注目すべき TEAE が発現した被験者の叙述を示した（表 7-1 参照）。

非重篤な感染症の注目すべき TEAE 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、上気道感染の発現割合に起因しており、HLT の「上気道感染」の発現割合がジルコプラン群で 16 例（12.6%）及びプラセボ群で 7 例（5.9%）であった。

HLT の「尿路感染」の発現割合は、プラセボ群（4 例、3.4%）と比較してジルコプラン群（8 例、6.3%）でやや高く、PT のシュードモナス性尿路感染がプラセボ群の 1 例（0.8%）に、及び大腸菌性尿路感染がジルコプラン群の 1 例（0.8%）に認められた。

その他の非重篤な感染症の注目すべき TEAE の発現割合は、投与群間で同程度であった。

表 2-17　非重篤な感染症の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S2A）

MedDRA v24.0 SOC HLT PT	Placebo N=118 n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=127 n (%) [#]
感染症および寄生虫症	17 (14.4) [23]	33 (26.0) [40]
腹部および消化管感染	1 (0.8) [1]	0
憩室炎	1 (0.8) [1]	0
細菌感染ＮＥＣ	0	1 (0.8) [1]
蜂巣炎	0	1 (0.8) [1]
カンジダ感染	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]
外陰部腟カンジダ症	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]
コロナウイルス感染	2 (1.7) [2]	2 (1.6) [2]
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (1.7) [2]	2 (1.6) [2]
歯牙および口腔内軟部組織感染	2 (1.7) [2]	1 (0.8) [1]
歯肉膿瘍	0	1 (0.8) [1]
歯肉炎	1 (0.8) [1]	0
歯感染	1 (0.8) [1]	0
耳部感染	1 (0.8) [1]	0
耳感染	1 (0.8) [1]	0
大腸菌感染	0	1 (0.8) [1]
大腸菌性尿路感染	0	1 (0.8) [1]
眼部および眼瞼感染	0	1 (0.8) [1]
結膜炎	0	1 (0.8) [1]
女性生殖器系感染	1 (0.8) [2]	0
腟感染	1 (0.8) [2]	0
真菌感染ＮＥＣ	0	1 (0.8) [1]
皮膚真菌感染	0	1 (0.8) [1]
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.8) [1]
帯状疱疹	0	1 (0.8) [1]
感染ＮＥＣ	0	1 (0.8) [1]
限局性感染	0	1 (0.8) [1]
インフルエンザウイルス感染	0	1 (0.8) [1]
インフルエンザ	0	1 (0.8) [1]
下気道および肺感染	1 (0.8) [1]	2 (1.6) [2]
気管支炎	0	2 (1.6) [2]
肺炎	1 (0.8) [1]	0
シュードモナス感染	1 (0.8) [1]	0
シュードモナス性尿路感染	1 (0.8) [1]	0
敗血症、菌血症、ウイルス血症および真菌血症ＮＥＣ	0	1 (0.8) [1]
敗血症	0	1 (0.8) [1]
上気道感染	7 (5.9) [7]	16 (12.6) [16]
上咽頭炎	3 (2.5) [3]	7 (5.5) [7]
副鼻腔炎	0	5 (3.9) [5]
上気道感染	3 (2.5) [3]	3 (2.4) [3]
扁桃炎	0	1 (0.8) [1]
咽頭炎	1 (0.8) [1]	0
尿路感染	4 (3.4) [4]	8 (6.3) [8]
尿路感染	4 (3.4) [4]	8 (6.3) [8]
ウイルス感染ＮＥＣ	1 (0.8) [1]	2 (1.6) [2]
ウイルス感染	0	1 (0.8) [1]
ウイルス性上気道感染	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]

COVID-19=coronavirus disease 2019; HLT=High Level Term; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; NEC=not elsewhere classified; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE within SOC/HLT/PT
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE
Data source: ISS Table 6.10.2

潜在的日和見感染について、いずれの投与群でも狭義の SMQ の基準に該当する非重篤な感染症の注目すべき TEAE は認められなかった。特定の用語以外も含む広義の SMQ の用語も含めて更なるメディカルレビューを実施した結果、基準に該当する TEAE がジルコプラン群の 4 例に 5 件、プ

ラセボ群の 2 例に 2 件認められた。プラセボ群では、シュードモナス性尿路感染及び外陰部腟カンジダ症が認められた。ジルコプラン群では、同一被験者に帯状疱疹及び尿培養で *Escherichia Coli* 陽性の尿路感染が認められ、その他の被験者に敗血症、皮膚真菌感染（医師記載名：真菌性足感染）、及び外陰部腟カンジダ症（医師記載名：断続的腟カンジダ）が認められた。敗血症は、扁桃炎が認められた際に発現し、3 日後に重篤化した（被験者番号 MG0010-MG0011-[redacted]）。真菌性足感染の事象を除き、いずれの事象も、日和見感染のリスク因子として 2 剤以上の免疫抑制剤（ステロイドに加え、アザチオプリン、シクロスポリン、メトトレキサート、又はミコフェノール酸のうち 1 剤）の併用が認められた。真菌性足感染の被験者にはカンジダ感染の既往歴があり、大腸炎を合併していた。重症度が中等度であった敗血症を除き、いずれの TEAE の重症度も軽度であった。敗血症により治験薬の投与が中断された他に、治験薬投与の変更は行われなかった。ジルコプラン群の断続的腟カンジダ及び真菌性足感染の転帰はそれぞれ未回復及び軽快、プラセボ群のシュードモナス性尿路感染の転帰は未回復であり、その他の TEAE の転帰はいずれも回復であった。

Pool S2A の全体、上気道感染、及び尿路感染の非重篤な感染症の注目すべき TEAE 発現割合を重症度別に表 2-18 に示した。プラセボ群と比較してジルコプラン群で発現割合が高かった非重篤な感染症の注目すべき TEAE は、重症度が軽度の感染症のみであった。中等度及び高度の感染症の発現割合は、投与群間で同程度であった。

表 2-18　重症度別の非重篤な感染症の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S2A）

Characteristic	**Placebo N=118 n (%)**	**ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=127 n (%)**
Infections and infestations[a]	17 (14.4)	33 (26.0)
Mild: Moderate: Severe:	16 (13.6) 6 (5.1) 1 (0.8)	32 (25.2) 7 (5.5) 1 (0.8)
Upper respiratory tract infections[b]	8 (6.8) [8]	17 (13.4) [17]
Mild: Moderate: Severe:	7 (5.9) 1 (0.8) 0	15 (11.8) 1 (0.8) 1 (0.8)
Urinary tract infections[c]	5 (4.2) [5]	9 (7.1) [9]
Mild: Moderate: Severe:	4 (3.4) 1 (0.8) 0	8 (6.3) 1 (0.8) 0

HLT=high level term; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC= system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan

a. TEAEs in MedDRA SOC Infections and infestations
b. TEAEs in MedDRA HLT Upper respiratory tract infections and PT Viral upper respiratory tract infection
c. TEAEs in MedDRA HLT Urinary tract infections and PTs Escherichia urinary tract infection and Urinary tract infection pseudomonal.

Data source: ISS Listing 6.2

Pool S1A での非重篤な感染症の注目すべき TEAE 発現割合には、全体的に Pool S2A と同様の傾向が認められ、ジルコプラン群で 30 例（26.1%）及びプラセボ群で 16 例（15.5%）であった（ISS Table 6.10.1）。

Pool S1B 及び Pool S2B

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を、プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A と対応する長期 Pool S1B 及び Pool S2B で比較した結果を表 2-19 に示した。

長期 Pool S1B 及び Pool S2B では、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。

Pool S2B での非重篤な感染症の注目すべき TEAE の種類は、Pool S2A とおおむね同様であった。

表 2-19　100 人年あたりの非重篤な感染症の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S1A と Pool S1B の比較及び Pool S2A と Pool S2B の比較）

MedDRA v24.0 SOC HLT	Pool S1A	Pool S1B	Pool S2A	Pool S2B
	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 100PEY=0.264 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event Rate	All ZLP N=213 100PEY=2.624 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event Rate	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=127 100PEY=0.283 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event Rate	All ZLP N=238 100PEY=2.752 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event Rate
感染症および寄生虫症	30 (26.1) [37] 133.03 (89.75, 189.91) 140.12	112 (52.6) [257] 81.58 (67.17, 98.17) 97.94	33 (26.0) [40] 137.06 (94.35, 192.49) 141.57	117 (49.2) [263] 79.68 (65.90, 95.50) 95.55
上気道感染	14 (12.2) [14] 57.03 (31.18, 95.69) 53.02	61 (28.6) [95] 33.20 (25.39, 42.64) 36.20	16 (12.6) [16] 60.98 (34.86, 99.03) 56.63	64 (26.9) [99] 32.79 (25.25, 41.88) 35.97
尿路感染	8 (7.0) [8] 31.29 (13.51, 61.65) 30.30	25 (11.7) [32] 10.52 (6.81, 15.53) 12.20	8 (6.3) [8] 29.18 (12.60, 57.49) 28.31	25 (10.5) [32] 9.98 (6.46, 14.73) 11.63

CI=confidence interval; EAIR=exposure-adjusted incidence rate; HLT=High Level Term; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PEY=participant exposure years; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE within the SOC/HLT, [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Data sources: ISS Table 6.10.1, ISS Table 6.10.2, ISS Table 6.10.3, ISS Table 6.10.4

潜在的日和見感染について、狭義の SMQ の基準に該当する非重篤な感染症の注目すべき TEAE は認められなかった。

特定の用語以外も含む広義の SMQ の用語も含めて更なるメディカルレビューを実施した結果、基準に該当する TEAE が Pool S2A と比較して更に 26 件認められた。

- 真菌感染 10 件：爪真菌症が 1 例に 6 件、酵母菌感染が 3 例に 4 件（生殖器、下腹部、乳房下、及び患部不明）
- ヘルペスウイルス感染 6 件：口腔ヘルペスが 4 件、帯状疱疹が 2 件
- カンジダ感染 4 件：腟カンジダが 1 例に 2 件、口腔カンジダ及び喉頭カンジダ
- 膵炎関連の *Enterobacter cloacae* 及び *Clostridium difficile* 感染
- レンサ球菌感染
- ＲＳウイルス感染

上記の TEAE の重症度は、ほとんどが軽度（18 件）であり、中等度が 6 件（爪真菌症 4 件、帯状疱疹 1 件、口腔カンジダ 1 件）、及び高度が 2 件（1 例に発現した膵炎関連の *Enterobacter cloacae* 及び *Clostridium difficile* 感染）であった。ＲＳウイルス感染により治験薬の投与が中断された以外に、いずれの TEAE に対しても治験薬投与の変更は行われなかった。上記の TEAE の第 1 回臨床データカットオフ日時点の転帰は、23 件が回復、1 件（帯状疱疹）が軽快、2 件（爪真菌症及び口腔ヘルペス）が未回復であった（ISS Listing 6.2 及び社内資料）。

Pool S1B での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は Pool S2B と同程度であった。

2.1.10.2.2 注射部位反応

MG0009 試験では、注射部位反応を専用の eCRF にて収集し、AE としても報告されたことから、MG0009 試験の注射部位反応については併合解析に含めなかった。eCRF で定義された基準に該当しなかった注射部位反応のみが AE として報告された。MG0009 試験の注射部位反応については個別に解析した（ISS Section 6.13.2.3.1）。

2.1.10.2.2.1 Pool S1A 及び Pool S2A

注射部位反応の注目すべき TEAE 発現割合（MG0009 試験の被験者を除く、Pool S1A 及び Pool S2A）を表 2-20 に示した。

Pool S1A での注射部位反応の注目すべき TEAE の発現割合は、プラセボ群（13 例、14.8%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群（23 例、26.7%）で高かった。Pool S2A での注射部位反応の注目すべき TEAE の発現割合（ジルコプラン 0.3mg/kg 群：26 例、26.5%及びプラセボ群：14 例、13.6%）は、Pool S1A と同程度であった。注射部位反応の注目すべき TEAE のうち、重篤又は高度の TEAE、及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（ISS Table 6.5.1、Table 7.5.1、Table 8.5.2.1、Table 8.5.2.2）。

表 2-20 注射部位反応の注目すべき TEAE 発現割合（MG0009 試験の被験者を除く、Pool S1A 及び Pool S2A）

MedDRA v24.0 SOC PT	Pool S1A		Pool S2A	
	Placebo N=88 n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg N=86 n (%) [#]	Placebo N=103 n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg N=98 n (%) [#]
Any Injection Site Reactions	13 (14.8) [15]	23 (26.7) [33]	14 (13.6) [17]	26 (26.5) [36]
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (14.8) [15]	23 (26.7) [33]	14 (13.6) [17]	26 (26.5) [36]
注射部位内出血	8 (9.1) [10]	14 (16.3) [18]	9 (8.7) [12]	14 (14.3) [18]
注射部位疼痛	3 (3.4) [3]	8 (9.3) [9]	3 (2.9) [3]	9 (9.2) [10]
注射部位血腫	0	2 (2.3) [2]	0	2 (2.0) [2]
注射部位発疹	2 (2.3) [2]	0	2 (1.9) [2]	0
注射部位出血	0	1 (1.2) [1]	0	1 (1.0) [1]
注射部位腫瘤	0	1 (1.2) [1]	0	1 (1.0) [1]
注射部位結節	0	1 (1.2) [1]	0	1 (1.0) [1]
注射部位反応	0	1 (1.2) [1]	0	1 (1.0) [1]
注射部位紅斑	0	0	0	1 (1.0) [1]
注射部位そう痒感	0	0	0	1 (1.0) [1]

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; NEC=not elsewhere classified; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Injection site reactions: TEAEs in MedDRA High Level Term “Injection site reactions” or High Level Term “Administration site reactions NEC.”
Data sources: ISS Table 8.5.1.1, Table 8.5.1.2

Pool S1A での注射部位反応の注目すべき TEAE の罹病期間の中央値（範囲）は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 5.0（1～526）日、プラセボ群で 10（3～71）日であった（ISS Table 8.5.4.1）。Pool S2A での注射部位反応の注目すべき TEAE の罹病期間の中央値（範囲）は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 5.0（1～526）日、プラセボ群で 10.0（3～94）日であり、Pool S1A と同程度であった（ISS Table 8.5.4.2）。

100 人年あたりの注射部位反応の注目すべき TEAE 発現割合を、ISS Table 8.5.1.1（Pool S1A）及び Table 8.5.1.2（Pool S2A）に示した。

2.1.10.2.2.2 Pool S1B 及び Pool S2B

注射部位反応の注目すべき TEAE 発現割合（MG0009 試験の被験者を除く、Pool S1B 及び Pool S2B）を表 2-21 に示した。

ジルコプラン 0.3mg/kg 群の注射部位反応の注目すべき TEAE の発現割合は、Pool S1B（42 例、24.7%）と Pool S2B（51 例、26.2%）で同程度であった。

注射部位反応の注目すべき TEAE のうち、重篤又は高度の TEAE はなく、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（ISS Table 7.5.3、Table 7.5.4、Table 8.5.2.3、Table 8.5.2.4）。血管穿刺部位内出血の TEAE の医師記載名は「採血部挫傷」であった（ISS Listing 6.1）。

表 2-21 注射部位反応の注目すべき TEAE 発現割合（MG0009 試験の被験者を除く、Pool S1B 及び Pool S2B）

MedDRA v24.0 SOC PT	Pool S1B ZLP 0.3mg/kg N=170 n (%) [#]	Pool S2B ZLP 0.3mg/kg N=195 n (%) [#]
Any Injection Site Reactions	42 (24.7) [66]	51 (26.2) [76]
一般・全身障害および投与部位の状態	42 (24.7) [66]	51 (26.2) [76]
注射部位内出血	21 (12.4) [29]	21 (10.8) [29]
注射部位疼痛	15 (8.8) [17]	18 (9.2) [20]
注射部位反応	4 (2.4) [6]	4 (2.1) [6]
注射部位そう痒感	2 (1.2) [2]	4 (2.1) [4]
注射部位紅斑	2 (1.2) [2]	3 (1.5) [3]
注射部位腫瘤	2 (1.2) [2]	3 (1.5) [3]
注射部位血腫	2 (1.2) [2]	2 (1.0) [2]
注射部位出血	2 (1.2) [2]	2 (1.0) [2]
注射部位結節	2 (1.2) [2]	2 (1.0) [2]
注射部位発疹	2 (1.2) [2]	2 (1.0) [2]
注射部位炎症	0	1 (0.5) [1]
注射部位小水疱	0	1 (0.5) [1]
血管穿刺部位内出血	0	1 (0.5) [1]

NEC=not elsewhere classified; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Injection site reactions: TEAEs in MedDRA High Level Term “Injection site reactions” or High Level Term “Administration site reactions NEC.”
Data sources: ISS Table 8.5.1.3 and Table 8.5.1.4

ジルコプラン 0.3mg/kg 群の注射部位反応の注目すべき TEAE の罹病期間の中央値（範囲）は、Pool S1B 及び Pool S2B 共に 7.0（1～526）日であった（ISS Table 8.5.4.3、Table 8.5.4.4）。

100 人年あたりの注射部位反応の注目すべき TEAE 発現割合を、ISS Table 8.5.1.3（Pool S1B）及び Table 8.5.1.4（Pool S2B）に示した。

注射部位反応の注目すべき TEAE の 100 人年あたりの EAIR 及び発現件数の割合を、プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A と対応する長期 Pool S1B 及び Pool S2B で比較した結果を表 2-22 に示した。

表 2-22 100 人年あたりの注射部位反応の注目すべき TEAE 発現割合（MG0009 試験の被験者を除く、Pool S1A と Pool S1B の比較及び Pool S2A と Pool S2B の比較）

MedDRA v24.0 SOC	Pool S1A	Pool S1B	Pool S2A	Pool S2B
	ZLP 0.3mg/kg N=86 100 PEY=0.197 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.3mg/kg N=170 100 PEY=1.338 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.3mg/kg N=98 100 PEY=0.216 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	All ZLP N=195 100 PEY=1.466 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate
Any Injection Site Reactions	23 (26.7) [33] 0.1570 146.53 (92.89, 219.87) 167.10	42 (24.7) [66] 1.0205 41.16 (29.66, 55.63) 49.34	26 (26.5) [36] 0.1714 151.70 (99.10, 222.28) 166.70	51 (26.2) [76] 1.1144 45.77 (34.08, 60.17) 51.84
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (26.7) [33] 0.1570 146.53 (92.89, 219.87) 167.10	42 (24.7) [66] 1.0205 41.16 (29.66, 55.63) 49.34	26 (26.5) [36] 0.1714 151.70 (99.10, 222.28) 166.70	51 (26.2) [76] 1.1144 45.77 (34.08, 60.17) 51.84

CI=confidence interval; EAIR=exposure-adjusted incidence rate; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PEY=participant exposure years; PYAR=participant years at risk; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of participants reporting a TEAE within SOC.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years at risk and associated 95% CI.
Note: The 100 PYAR used within the calculation of the EAIR is presented in the source table.
Note: Event Rate=event rate per 100 participant-years of exposure.
Data sources: ISS Table 8.5.1.1, Table 8.5.1.2, Table 8.5.1.3, Table 8.5.1.4

要約

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。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 eCRF にて収集し、eCRF 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。

2.1.10.2.3 過敏症反応（アナフィラキシーを含む）

2.1.10.2.3.1 Pool S1A 及び Pool S2A

過敏症反応の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S1A 及び Pool S2A）を表 2-23 に示した。

Pool S1A での過敏症反応の注目すべき TEAE の発現割合は、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群で 13 例（11.3%）及びプラセボ群で 9 例（8.7%）であった（ISS Table 8.4.3.1）。ジルコプラン 0.1mg/kg 群では、過敏症反応の注目すべき TEAE が 2 例（13.3%）に認められた（PT 別に発疹及び接触皮膚炎が各 1 例）（ISS Table 8.4.1.1）。過敏症反応の注目すべき TEAE の重症度はいずれも軽度又は中等度であった（ISS Table 8.4.3.1）。

Pool S2A での過敏症反応の注目すべき TEAE の発現割合は、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群で 13 例（10.2%）及びプラセボ群で 10 例（8.5%）であった（ISS Table 8.4.3.2）。ジルコプラン 0.1mg/kg 群では、Pool S1A と比較して更なる過敏症反応の注目すべき TEAE は認められなかった（ISS Table 8.4.1.2）。過敏症反応の注目すべき TEAE の重症度はいずれも軽度又は中等度であった（ISS Table 8.4.3.2）。

Pool S1A 及び Pool S2A のジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群で、過敏症反応の注目すべき SAE が 1 件（血管浮腫）報告された。本事象の重症度は軽度、治験薬と関連ありと判断され、転帰は回復であり、治験薬の投与中止には至らなかった。本事象の発現までの時間（23 日）から、ジルコプランに対する急性のアレルギー反応は示唆されなかった。本事象により治験薬の投与が中断され、投与再開後に再発は認められなかった（被験者番号 MG0010-MG0011-[redacted]）。

Pool S1A 及び Pool S2A でアナフィラキシー反応は認められなかった（ISS Table 8.3.1.1、Table 8.3.1.2）。

表 2-23　過敏症反応の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S1A 及び Pool S2A）

MedDRA v24.0 PT	Pool S1A		Pool S2A	
	Placebo N=103 n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 n (%) [#]	Placebo N=118 n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=127 n (%) [#]
Any serious Hypersensitivity reaction	0	1 (0.9) [1]	0	1 (0.8) [1]
血管浮腫	0	1 (0.9) [1]	0	1 (0.8) [1]
Any Hypersensitivity reaction	9 (8.7) [13]	13 (11.3) [19]	10 (8.5) [14]	13 (10.2) [19]
発疹	5 (4.9) [9]	5 (4.3) [6]	5 (4.2) [9]	5 (3.9) [6]
接触皮膚炎	1 (1.0) [1]	4 (3.5) [4]	2 (1.7) [2]	4 (3.1) [4]
蕁麻疹	0	3 (2.6) [5]	0	3 (2.4) [5]
注射部位発疹	2 (1.9) [2]	0	2 (1.7) [2]	0
血管浮腫	0	1 (0.9) [1]	0	1 (0.8) [1]
薬疹	0	1 (0.9) [1]	0	1 (0.8) [1]
そう痒性皮疹	0	1 (0.9) [1]	0	1 (0.8) [1]
顔面腫脹	0	1 (0.9) [1]	0	1 (0.8) [1]
アレルギー性鼻炎	1 (1.0) [1]	0	1 (0.8) [1]	0

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SMQ=Standard MedDRA Query; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: Defined as TEAEs in MedDRA SMQ 'Hypersensitivity (narrow scope)'
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Data sources: ISS Table 8.4.1.1, Table 8.4.2.1, Table 8.4.1.2, and Table 8.4.2.2

2.1.10.2.3.2　Pool S1B 及び Pool S2B

過敏症反応の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S1B 及び Pool S2B）を表 2-24 に示した。

Pool S1B の全ジルコプラン群では、過敏症反応の注目すべき TEAE が 33 例（15.5%）に認められた（ISS Table 8.4.3.3）。過敏症反応の注目すべき TEAE の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

Pool S2B の全ジルコプラン群では、過敏症反応の注目すべき TEAE が 33 例（13.9%）に認められた（ISS Table 8.4.3.4）。過敏症反応の注目すべき TEAE の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

Pool S1B 及び Pool S2B では、SMQ の「アナフィラキシー反応」に該当する心停止／呼吸不全の潜在的なアナフィラキシー反応が 1 件認められた（ISS Table 8.3.2.3、Table 8.3.2.4）。本事象の重症度は高度、治験薬と関連なしと判断され、転帰は死亡であった（被験者番号 MG0009-[redacted]）。メディカルレビューの結果、本事象はジルコプランの投与開始から 188 日後に発現したことを踏まえ、ジルコプランに対するアナフィラキシー反応ではないと判断された。

表 2-24　過敏症反応の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S1B 及び Pool S2B）

MedDRA v24.0 PT	Pool S1B	Pool S2B
	All ZLP N=213 n (%)	All ZLP N=238 n (%)
Any Serious Hypersensitivity Reaction	1 (0.5) [1]	1 (0.4) [1]
血管浮腫	1 (0.5) [1]	1 (0.4) [1]
Any Hypersensitivity Reactions	33 (15.5) [58]	33 (13.9) [58]
発疹	16 (7.5) [26]	16 (6.7) [26]
接触皮膚炎	9 (4.2) [11]	9 (3.8) [11]
蕁麻疹	3 (1.4) [5]	3 (1.3) [5]
そう痒性皮疹	2 (0.9) [3]	2 (0.8) [3]
アレルギー性皮膚炎	2 (0.9) [2]	2 (0.8) [2]
注射部位発疹	2 (0.9) [2]	2 (0.8) [2]
湿疹	1 (0.5) [1]	1 (0.4) [1]
眼部腫脹	1 (0.5) [1]	1 (0.4) [1]
皮膚炎	1 (0.5) [1]	1 (0.4) [1]
薬疹	1 (0.5) [1]	1 (0.4) [1]
眼窩周囲腫脹	1 (0.5) [1]	1 (0.4) [1]
舌腫脹	1 (0.5) [1]	1 (0.4) [1]
顔面腫脹	1 (0.5) [1]	1 (0.4) [1]
ワクチン接種部位発疹	1 (0.5) [1]	1 (0.4) [1]

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within PT.
Data sources: ISS Table 8.4.1.3, Table 8.4.1.4, Table 8.4.2.3 and Table 8.4.2.4

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を、プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A と対応する長期 Pool S1B 及び Pool S2B で比較した結果を表 2-25 に示した。

表 2-25 100 人年あたりの過敏症反応の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S1A と Pool S1B の比較及び Pool S2A と Pool S2B の比較）

MedDRA v24.0	Pool S1A	Pool S1B	Pool S2A	Pool S2B
	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 100 PEY=0.264 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	All ZLP N=213 100 PEY=2.624 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=127 100 PEY=0.283 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	All ZLP N=238 100 PEY=2.752 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate
Any Serious Hypersensitivity Reaction	1 (0.9) [1] 0.2624 3.81 (0.10, 21.23) 3.79	1 (0.5) [1] 2.6170 0.38 (0.01, 2.13) 0.38	1 (0.8) [1] 0.2809 3.56 (0.09, 19.84) 3.54	1 (0.4) [1] 2.7454 0.36 (0.01, 2.03) 0.36
Any Hypersensitivity Reaction	13 (11.3) [19] 0.2414 53.85 (28.67, 92.08) 71.95	33 (15.5) [58] 2.1755 15.17 (10.44, 21.30) 22.10	13 (10.2) [19] 0.2599 50.02 (26.63, 85.53) 67.25	33 (13.9) [58] 2.3039 14.32 (9.86, 20.12) 21.07

CI=confidence interval, EAIR=exposure-adjusted incidence rate; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PEY=Participant Exposure Years, PT=Preferred Term; PYAR=participant years at risk; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of participants reporting a TEAE within the category.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years at risk and associated 95% CI.
Note: The 100 PYAR used within the calculation of the EAIR is presented in the source table.
Note: Event rate=event rate per 100 participant-years of exposure.
Note: Clinical cutoff date of [redacted] 20[redacted].
Data sources: ISS Table 8.4.1.1, Table 8.4.1.2, Table 8.4.1.3, Table 8.4.1.4, Table 8.4.2.1, Table 8.4.2.2, Table 8.4.2.3, Table 8.4.2.4

要約

Pool S1A 及び Pool S2A での過敏症反応の注目すべき TEAE の発現割合は、プラセボ群（Pool S1A：9 例、8.7%及び 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。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 で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。

2.1.10.2.4 肝臓系事象

2.1.10.2.4.1 Pool S1A 及び Pool S2A

肝臓系事象の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S1A 及び Pool S2A）を表 2-26 に示した。肝臓系事象の注目すべき TEAE が発現した被験者の叙述を記載した（表 7-1 参照）。

Pool S1A 及び Pool S2A のジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群で、肝臓系事象の注目すべき SAE は認められなかった。Pool S2A のプラセボ群で、肝臓系事象の注目すべき SAE が 1 件（肝機能検査値上昇）認められた。本事象の重症度は高度、治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中止には至らなかった（被験者番号 IMNM01-[redacted]）。

Pool S1A では、肝臓系事象の注目すべき TEAE が、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群の 2 例（1.7%）に 2 件（重症度がいずれも軽度の肝臓痛及び肝酵素上昇が各 1 件）、及びプラセボ群の 1 例（1.0%）に 1 件（重症度が軽度の脂肪肝）認められた（ISS Table 6.4.1、Table 8.6.1.1）。

Pool S2A では、肝臓系事象の注目すべき TEAE が、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群の 2 例（1.6%）及びプラセボ群の 4 例（3.4%）に認められた（ISS Table 8.6.1.2）。プラセボ群の血中ビリルビン増加及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加の重症度はいずれも軽度であった（ISS Table 6.4.2）。

肝酵素上昇は治験薬の投与中止に至った TEAE であり（ISS Listing 6.2）、非重篤で治験薬と関連なしと判断された（被験者番号 MG0010-[redacted]）。本被験者では、肝酵素上昇がジルコプランの初回投与前に発現し、治験薬の投与中止後に様々なパラメータに渡って一貫した傾向は認められなかった。更に、多剤併用、病的肥満、及び併発した TEAE の末梢性浮腫［医師記載名：下腿浮腫跡（ISS Listing 6.2）］に反映される潜在的な心臓性要因が、肝機能検査値上昇の交絡因子であった。詳細を MG0010 試験 CSR Section 9.8.2.4 に示した。

表 2-26　肝臓系事象の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S1A 及び Pool S2A）

MedDRA v24.0 PT	Pool S1A		Pool S2A	
	Placebo N=103 n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 n (%) [#]	Placebo N=118 n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=127 n (%) [#]
Any serious hepatic event	0	0	1 (0.8) [1]	0
肝機能検査値上昇	0	0	1 (0.8) [1]	0
Any hepatic event	1 (1.0) [1]	2 (1.7) [2]	4 (3.4) [4]	2 (1.6) [2]
肝臓痛	0	1 (0.9) [1]	0	1 (0.8) [1]
脂肪肝	1 (1.0) [1]	0	1 (0.8) [1]	0
肝酵素上昇	0	1 (0.9) [1]	0	1 (0.8) [1]
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.8) [1]	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.8) [1]	0
肝機能検査値上昇	0	0	1 (0.8) [1]	0

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SMQ=Standard MedDRA Query; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=Zilucoplan
Note: Defined as TEAEs in MedDRA SMQ narrow scope of 'Drug related hepatic disorders - comprehensive search (SMQ)' excluding the 2 sub-SMQs of 'Liver neoplasms, benign (incl cysts and polyps) (SMQ)' and 'Liver neoplasms, malignant and unspecified (SMQ)'
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within PT.
Data sources: ISS Table 8.6.1.1, Table 8.6.1.2, Table 8.6.2.1, and Table 8.6.2.2

100 人年あたりの肝臓系事象の注目すべき TEAE 発現割合を ISS Table 8.6.1.1（Pool S1A）及び Table 8.6.1.2（Pool S2A）に示した。

2.1.10.2.4.2　Pool S1B 及び Pool S2B

肝臓系事象の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S1B 及び Pool S2B）を表 2-27 に示した。

Pool S1B 及び Pool S2B の全ジルコプラン群で、薬物性肝臓系事象の注目すべき TEAE 発現割合はそれぞれ 12 例（5.6%）及び 13 例（5.5%）であった（ISS Table 8.6.1.3、Table 8.6.1.4）。Hy's Law の基準に該当する TEAE は認められなかった。

表 2-27 肝臓系事象の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S1B 及び Pool S2B）

MedDRA v24.0 PT	Pool S1B	Pool S2B
	All ZLP N=213 n (%) [#]	All ZLP N=238 n (%) [#]
Any Serious Drug Related Hepatic Disorder	1 (0.5) [1]	1 (0.4) [1]
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5) [1]	1 (0.4) [1]
Any Drug Related Hepatic Disorder	12 (5.6) [14]	13 (5.5) [15]
低フィブリノゲン血症	1 (0.5) [2]	1 (0.4) [2]
脂肪肝	2 (0.9) [2]	2 (0.8) [2]
肝臓痛	1 (0.5) [1]	1 (0.4) [1]
脂肪性肝炎	0	1 (0.4) [1]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.9) [4]	4 (1.7) [4]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5) [1]	1 (0.4) [1]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5) [1]	1 (0.4) [1]
肝酵素上昇	1 (0.5) [1]	1 (0.4) [1]
国際標準比増加	1 (0.5) [1]	1 (0.4) [1]
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5) [1]	1 (0.4) [1]

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SMQ=Standard MedDRA Query; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Defined as TEAEs in MedDRA SMQ narrow scope of 'Drug related hepatic disorders - comprehensive search (SMQ)' excluding the 2 sub-SMQs of 'Liver neoplasms, benign (incl cysts and polyps) (SMQ)' and 'Liver neoplasms, malignant and unspecified (SMQ)'.
Data sources: ISS Table 8.6.1.3, Table 8.6.1.4, Table 8.6.2.3, and Table 8.6.2.4

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を、プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A と対応する長期 Pool S1B 及び Pool S2B で比較した結果を表 2-28 に示した。

表 2-28 100 人年あたりの肝臓系事象の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S1A と Pool S1B の比較及び Pool S2A と Pool S2B の比較）

MedDRA v24.0	Pool S1A	Pool S1B	Pool S2A	Pool S2B
	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 100 PEY=0.264 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	All ZLP N=213 100 PEY=2.624 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=127 100 PEY=0.283 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	All ZLP N=238 100 PEY=2.752 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate
Any Serious Drug Related Hepatic Disorder	0	1 (0.5) [1] 2.6215 0.38 (0.01, 2.13) 0.38	0	1 (0.4) [1] 2.7499 0.36 (0.01, 2.03) 0.36
Any Drug Related Hepatic Disorder	2 (1.7) [2] 0.2620 7.63 (0.92, 27.58) 7.57	12 (5.6) [14] 2.5525 4.70 (2.43, 8.21) 5.34	2 (1.6) [2] 0.2804 7.13 (0.86, 25.76) 7.08	13 (5.5) [15] 2.6776 4.86 (2.59, 8.30) 5.45

CI=confidence interval; EAIR=exposure-adjusted incidence rate; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PEY=participant exposure years; PYAR=participant years at risk; SMQ=Standard MedDRA Query; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of participants reporting a TEAE within the category
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE
Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years at risk and associated 95% CI.
Note: The 100 PYAR used within the calculation of the EAIR is presented in the source table.
Note: Event rate=event rate per 100 participant-years of exposure.
Note: Defined as serious TEAEs in MedDRA SMQ narrow scope of 'Drug related hepatic disorders - comprehensive search (SMQ)' excluding the 2 sub-SMQs of 'Liver neoplasms, benign (incl cysts and polyps) (SMQ)' and 'Liver neoplasms, malignant and unspecified (SMQ)'.
Data sources: ISS Table 8.6.1.1, Table 8.6.1.2, Table 8.6.1.3, Table 8.6.1.4, Table 8.6.2.1, Table 8.6.2.2, Table 8.6.2.3, and Table 8.6.2.4

要約

Pool S1A 及び Pool S2A で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。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 での肝臓系事象の注目すべき TEAE における 100 人年あたりの EAIR 及び発現件数の割合は全体的に低く、Pool S1B 及び Pool S2B で同程度であった。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。

2.1.10.2.5 悪性腫瘍

2.1.10.2.5.1 Pool S1A 及び Pool S2A

悪性腫瘍又は詳細不明の腫瘍の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S1A 及び Pool S2A）を表 2-29 に示した。

Pool S1A では、悪性腫瘍又は詳細不明の腫瘍の注目すべき TEAE が、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群で 3 例（3.0%）に認められ、プラセボ群では認められなかった（ISS Table 8.7.1.1）。ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群で認められた悪性腫瘍又は詳細不明の腫瘍の注目すべき TEAE は、重症度が軽度及び中等度の基底細胞癌が各 1 件、軽度の扁平上皮癌が 2 件であった（ISS Table 6.4.1）。

基底細胞癌 1 件は SAE と判断された（ISS Listing 6.2）。本事象の重症度は中等度であり、治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中止には至らなかった（被験者番号 MG0010-[redacted]）。

Pool S2A での悪性腫瘍又は詳細不明の腫瘍の注目すべき TEAE 発現割合は、IMNM01 試験で悪性腫瘍の注目すべき TEAE が認められなかったことから（IMNM01 試験 CSR Section 10.6.1）、Pool S1A と同じであった。

表 2-29　悪性腫瘍又は詳細不明の腫瘍の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S1A 及び Pool S2A）

MedDRA v24.0 PT	Pool S1A		Pool S2A	
	Placebo N=103 n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 n (%) [#]	Placebo N=118 n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=127 n (%) [#]
Any Malignant or Unspecified Tumor	0	3 (3.0) [4]	0	3 (2.6) [4]
基底細胞癌	0	2 (2.0) [2]	0	2 (1.7) [2]
扁平上皮癌	0	2 (2.0) [2]	0	2 (1.7) [2]

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SMQ=Standard MedDRA Query; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: Defined as TEAEs in MedDRA SMQ 'Malignant or unspecified tumours (SMQ)'
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Data sources: ISS Table 8.7.1.1 and ISS Table 8.7.1.2

100 人年あたりの悪性腫瘍又は詳細不明の腫瘍の注目すべき TEAE 発現割合を、ISS Table 8.7.1.1（Pool S1A）及び Table 8.7.1.2（Pool S2A）に示した。

2.1.10.2.5.2　Pool S1B 及び Pool S2B

悪性腫瘍又は詳細不明の腫瘍の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S1B 及び Pool S2B）を表 2-30 に示した。

Pool S1B 及び Pool S2B の全ジルコプラン群で、悪性腫瘍又は詳細不明の腫瘍の注目すべき TEAE 発現割合はそれぞれ 12 例（5.6%）及び 12 例（5.0%）であった。Pool S1B 及び Pool S2B で最も発現割合が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（Pool S1B：4 例、1.9%及び Pool S2B：4 例、1.7%）。

表 2-30 悪性腫瘍又は詳細不明の腫瘍の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S1B 及び Pool S2B）

MedDRA v24.0 PT	Pool S1B	Pool S2B
	All ZLP N=213 n (%) [#]	All ZLP N=238 n (%) [#]
Any Malignant or Unspecified Tumour	12 (5.6) [15]	12 (5.0) [15]
基底細胞癌	4 (1.9) [4]	4 (1.7) [4]
扁平上皮癌	2 (0.9) [2]	2 (0.8) [2]
腹部新生物	1 (0.5) [1]	1 (0.4) [1]
骨新生物	1 (0.5) [2]	1 (0.4) [2]
結腸新生物	1 (0.5) [1]	1 (0.4) [1]
悪性黒色腫	1 (0.5) [1]	1 (0.4) [1]
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	1 (0.5) [1]	1 (0.4) [1]
遠隔転移を伴う新生物	1 (0.5) [1]	1 (0.4) [1]
膵癌	1 (0.5) [1]	1 (0.4) [1]
胸腺腫	1 (0.5) [1]	1 (0.4) [1]

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SMQ=Standard MedDRA Query; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: Defined as TEAEs in MedDRA SMQ 'Malignant or unspecified tumours (SMQ)'
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Data sources: ISS Table 8.7.1.3 and Table 8.7.1.4

Pool S1B 及び Pool S2B の全ジルコプラン群で、悪性腫瘍又は詳細不明の腫瘍の注目すべき TEAE 発現割合はそれぞれ 8 例（3.8%）及び 8 例（3.4%）であった（ISS Table 8.8.1.3 及び Table 8.8.1.4）。悪性腫瘍又は詳細不明の腫瘍の注目すべき TEAE（PT 別）は、基底細胞癌、扁平上皮癌、悪性黒色腫、遠隔転移を伴う悪性黒色腫、遠隔転移を伴う新生物、及び膵癌であった。

Pool S1B 及び Pool S2B の全ジルコプラン群では、重篤かつ治験薬と関連なしと判断された TEAE が 5 件認められた（ISS Listing 8.7.1）。

- 遠隔転移を伴う悪性黒色腫：重症度が高度で、治験薬の投与中止には至らず、ジルコプランの用量変更は行われなかった。第 1 回臨床データカットオフ日時点の転帰は未回復であった（被験者番号 MG0011-[redacted]）。
- 遠隔転移を伴う新生物：重症度が高度で、治験薬の投与中止には至らず、ジルコプランの用量変更は行われなかった。第 1 回臨床データカットオフ日時点の転帰は未回復であった（被験者番号 MG0010-MG0011-[redacted]）。
- 膵癌：重症度が高度で、治験薬の投与が中止された。転帰は死亡であった（被験者番号 MG0009-[redacted]）。
- 基底細胞癌：重症度が中等度で、治験薬の投与中止には至らず、ジルコプランの用量変更は行われなかった。第 1 回臨床データカットオフ日時点の転帰は未回復であった（被験者番号 MG0010-[redacted]）。
- 骨新生物：重症度が中等度で、治験薬の投与中止には至らず、ジルコプランの用量変更は行われなかった。転帰は回復であった（被験者番号 MG0011-[redacted]）。

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を、プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A と対応する長期 Pool S1B 及び Pool S2B で比較した結果を表 2-31 に示した。

表 2-31 100 人年あたりの悪性腫瘍又は詳細不明の腫瘍の注目すべき TEAE 発現割合（Pool S1A と Pool S1B の比較及び Pool S2A と Pool S2B の比較）

MedDRA v24.0 SOC	Pool S1A	Pool S1B	Pool S2A	Pool S2B
	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 100 PEY=0.264 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	All ZLP N=213 100 PEY=2.624 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=127 100 PEY=0.283 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	All ZLP N=238 100 PEY=2.752 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate
Any Malignant or Unspecified Tumour	3 (2.6) [4] 0.2603 11.52 (2.38, 33.68) 15.15	12 (5.6) [15] 2.5106 4.78 (2.47, 8.35) 5.72	3 (2.4) [4] 0.2788 10.76 (2.22, 31.45) 14.16	12 (5.0) [15] 2.6390 4.55 (2.35, 7.94) 5.45
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (2.6) [4] 0.2603 11.52 (2.38, 33.68) 15.15	12 (5.6) [15] 2.5106 4.78 (2.47, 8.35) 5.72	3 (2.4) [4] 0.2788 10.76 (2.22, 31.45) 14.16	12 (5.0) [15] 2.6390 4.55 (2.35, 7.94) 5.45

CI=confidence interval; EAIR=exposure-adjusted incidence rate; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PEY=Participant Exposure Years; PT=Preferred Term; PYAR=participant years at risk; SMQ=Standard MedDRA Query; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of participants reporting a TEAE within SOC.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years at risk and associated 95% CI.
Note: The 100 PYAR used within the calculation of the EAIR is presented in the source table.
Note: Event rate=event rate per 100 participant-years of exposure.
Note: Defined as TEAEs in MedDRA SMQ 'Malignant or unspecified tumours (SMQ)'
Data sources: ISS Table 8.7.1.1, Table 8.7.1.2, Table 8.7.1.3, Table 8.7.1.4

要約

Pool S1A 及び Pool S2A で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 で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の注目すべき TEAE は基底細胞癌であった。

2.1.11 その他の重要な安全性評価項目

2.1.11.1 膵酵素値上昇

背景

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。これらの所見は試験間で一貫性なく認められ、ジルコプランの投与を継続したにも関わらずアミラーゼ及びリパーゼの血清中濃度上昇が消失又は軽快したことから、ジルコプラン投与との関連は不明のままであった。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、追加で行われた非臨床試験（13 週間の雄受胎能試験等）で膵酵素値の一貫した上昇が認められなかったことから裏付けられた（M 2.4 項：非臨床試験の概括評価）。

上記の非臨床試験結果を踏まえ、gMG 及び IMNM を対象とした臨床試験では、スクリーニング時、ベースライン時、及び定期的な間隔でアミラーゼ及びリパーゼの臨床検査値を評価することとした。膵酵素値上昇の解析については、ISS Section 6.14.1 に詳述した。本解析には、膵酵素値上昇、膵炎、及び膵臓病変が示唆されるその他の事象のレビューが含まれた。

評価方法

膵酵素値上昇の主要な評価方法として臨床検査値を評価した。CTCAE ver. 5 を用いて、膵酵素値上昇の範囲を規定した［グレード 1：基準範囲上限値（ULN）超 ULN の 1.5 倍以下、グレード 2：ULN の 1.5 倍超 2.0 倍以下、グレード 3：ULN の 2.0 倍超 5.0 倍以下、グレード 4：ULN の 5.0 倍超］。

膵酵素値上昇の AE を、臨床検査値異常のレビュー並びに MedDRA の PT がアミラーゼ異常、アミラーゼクレアチニンクリアランス比異常、アミラーゼ増加、リパーゼ異常、リパーゼ増加、膵酵素検査異常、膵酵素増加、高アミラーゼ血症、及び高リパーゼ血症の TEAE を検索することにより特定した。

膵炎については、MedDRA の HLT の「急性および慢性膵炎」に含まれる PT、狭義の SMQ の「急性膵炎」、又は American College of Gastroenterology の急性膵炎の診断基準に該当する TEAE を検索することにより特定した。American College of Gastroenterology の急性膵炎の診断基準では、以下の 3 つの基準のうち 2 つに該当することが含まれる（Tenner et al, 2013）。

- 急性膵炎に合致する腹痛
- アミラーゼ又はリパーゼの血清中濃度が ULN の 3 倍超
- 腹部画像の特徴的所見

すべての TEAE のメディカルレビューにより、膵臓病変が示唆される追加の事象を特定した。

結果の要約

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。

アミラーゼ増加の TEAE 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 発現割合に群間差は認められなかった。

臨床検査でアミラーゼ値上昇及びリパーゼ値上昇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 で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 で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。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 グレード 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 グレード 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事象で、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 ERCP 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。

2.1.11.1.1 膵酵素の臨床検査値異常

Pool S1A 及び Pool S2A

アミラーゼ及びリパーゼがベースライン後に高値であった被験者の割合（Pool S2A）を表 2-32 に示した。

膵酵素の臨床検査値異常にはアミラーゼ値上昇及びリパーゼ値上昇が含まれた。最大のプラセボ対照併合解析対象集団である Pool S2A を対象に解析した。Pool S2A では、ベースライン後のアミラーゼ高値が 54 例（22.0%）に認められた。ベースライン後にアミラーゼが高値であった被験者の割合は、プラセボ群（22 例、18.6%）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群（32 例、25.2%）で高かった。同様に、Pool S2A ではベースライン後のリパーゼ高値が 58 例（23.7%）に認められ、ベースライン後にリパーゼが高値であった被験者の割合は、プラセボ群（16 例、13.6%）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群（42 例、33.1%）で高かった。アミラーゼ及び／又はリパーゼの両方について、ベースライン後に高値であった被験者は Pool S2A で合計 79 例（32.2%）であり、その内訳はジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群が 48 例（37.8%）及びプラセボ群が 31 例（26.3%）であった（MG0009 試験 CSR Listing 16.2.8.2、MG0010 試験 CSR Listing 16.2.8.2、及び IMNM01 試験 CSR Listing 16.2.6.2）。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。なお、一部の被験者ではベースライン時にアミラーゼ及び／又はリパーゼが高値であった（表 2-32）。

表 2-32 アミラーゼ及びリパーゼがベースライン後に高値であった被験者の割合（Pool S2A）

Shift from baseline to maximum postbaseline	Amylase		Lipase	
	Placebo N=118 n (%)	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=127 n (%)	Placebo N=118 n (%)	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=127 n (%)
Normal to High	12 (10.2)	15 (11.8)	12 (10.2)	28 (22.0)
High to High	10 (8.5)	17 (13.4)	4 (3.4)	14 (11.0)
Any to High	22 (18.6)	32 (25.2)	16 (13.6)	42 (33.1)

ZLP=zilucoplan
Data source: ISS Table 11.1.6.2

Pool S1A で認められた群間差は Pool S2A と同程度であった。Pool S1A でベースライン値に関わらずベースライン後に高値であった被験者を Pool S2A と比較した時の差は、プラセボ群で 2 例（アミラーゼ値上昇及びリパーゼ値上昇が各 1 件）及びジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群で 3 例（アミラーゼ値上昇及びリパーゼ値上昇が各 2 件）であった。いずれも第 II 相 IMNM01 試験で認められたことから Pool S1A には含まれなかった。

アミラーゼ値及びリパーゼ値のベースライン後の CTCAE グレード（最悪値）別の被験者の割合（Pool S2A）を表 2-33 に示した。アミラーゼ値又はリパーゼ値の CTCAE グレードがベースライン後に高いグレードに変動した被験者は、膵酵素値の悪化が認められたことを示す。アミラーゼ値の

CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は、Pool S2A 全体でプラセボ群（15 例、12.7%）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群（21 例、16.5%）でやや高かった。リパーゼ値の CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は、全体的にプラセボ群（16 例、13.6%）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群（33 例、26.0%）で高かった。ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群及びプラセボ群共に、アミラーゼ値又はリパーゼ値の CTCAE グレードがベースラインから一定（同じグレード内の変動）又は改善（低いグレードへの変動）した被験者が認められた。アミラーゼ値及び／又はリパーゼ値の両方の CTCAE グレードがベースライン後に悪化した被験者の割合は、Pool S2A 全体で 60 例（24.5%）であり、その内訳はジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群で 35 例（27.6%）及びプラセボ群で 25 例（21.2%）であった（MG0009 試験 CSR Listing 16.2.8.2、MG0010 試験 CSR Listing 16.2.8.2、IMNM01 試験 CSR Listing 16.2.6.2）。

表 2-33　アミラーゼ値及びリパーゼ値のベースライン後の CTCAE グレード（最悪値）別の被験者の割合（Pool S2A）

Shift from baseline to maximum postbaseline	Amylase		Lipase	
	Placebo N=118 n (%)	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=127 n (%)	Placebo N=118 n (%)	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=127 n (%)
Shift to a higher grade (worsened)	15 (12.7)	21 (16.5)	16 (13.6)	33 (26.0)
Shift within the same grade (stable)	102 (86.4)	103 (81.1)	100 (84.7)	91 (71.7)
Shift to a lower grade (improved)	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)
Missing	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; ULN=upper limit of normal; ZLP=zilucoplan
Definition CTCAE grades (V.5): Grade 1 is >ULN – 1.5xULN, Grade 2 is >1.5 – 2.0xULN, Grade 3 is >2.0 – 5.0xULN, Grade 4 is >5.0xULN
Data source: ISS Table 11.1.9.2

ベースライン後に膵酵素値異常が認められた被験者のベースライン後の CTCAE グレード（最悪値）（Pool S2A）を表 2-34 に示した。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 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群（24 例、18.9%）とプラセボ群（22 例、18.6%）で同程度であった。グレード 1 又は 2 のリパーゼ値上昇の発現割合は、プラセボ群（10 例、8.5%）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群（27 例、21.3%）で高かった。いずれの被験者でも治験薬の投与中止又は中断には至らなかった。ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群で、アミラーゼ値上昇又はリパーゼ値上昇が認められた時に、同時に腹痛が発現した被験者はいなかった。グレード 1 又は 2 の膵酵素値上昇のほとんどが一過性であった。

Pool S2A でのグレード 3 又は 4 のアミラーゼ値上昇の発現割合は、プラセボ群（0 例）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群（8 例、6.3%）で高かった。同様に、グレード 3 又は 4 のリパーゼ値上昇の発現割合も、プラセボ群（6 例、5.1%）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群（15 例、11.8%）で高かった。Pool S2A のアミラーゼ値及び／又はリパーゼ値の両方について、グレード 3 又は 4 の上昇が認められた被験者は合計 22 例（9.0%）であり、その内訳はジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群が 16 例（12.7%）及びプラセボ群が 6 例（5.1%）であった。22 例のうち、8 例（ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群 7 例、プラセボ群 1 例）はベースライン時のアミラーゼ値及びリパーゼ値が基準範囲内であり、14 例（ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群 9 例、プラセボ群 5 例）はベースライン時のアミラーゼ及び／又はリパーゼが高値であった（MG0009 試験 CSR

Listing 16.2.8.2、MG0010 試験 CSR Listing 16.2.8.2、IMNM01 試験 CSR Listing 16.2.6.2）。この 22 例はいずれも以下のとおりであった。

- 試験期間中、腎機能は正常又は安定していた。
- ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群の 2 例を除き、いずれの被験者も膵酵素値の最大上昇時に肝機能検査値は正常又は安定していた。ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群の 1 例には、臨床的にやや重要ではない γ-グルタミルトランスフェラーゼ値の上昇（66U/L、基準範囲：2～65U/L）が認められ、他の 1 例には臨床的にやや重要ではないビリルビン値の上昇（23μmol/L、基準範囲：0～21μmol/L）が認められた。
- アミラーゼ値上昇又はリパーゼ値上昇に関連する交絡リスク因子（併存疾患及び／又は併用薬であり、そのほとんどは慢性疾患及び一定用量で維持されている併用薬）、及び／又はその他の潜在的な病因を 1 つ以上有していた。
- 膵酵素値上昇は消失又は改善した。
- 膵酵素値上昇により治験薬の投与中止には至らなかった。

22 例のうち、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群の 3 例では膵酵素値上昇により治験薬の投与が中断された。3 例のすべての被験者に改善が認められ、ジルコプランの投与再開後も膵酵素値上昇が最終的に消失するまで継続的に改善又は変動が認められた。ジルコプラン又はプラセボの投与を継続した残りの被験者にも膵酵素値上昇の改善又は消失が認められたため、ジルコプランとの因果関係の判断に対し注意が必要である。

表 2-34 膵酵素値異常が認められた被験者のベースライン後の CTCAE グレード（最悪値）（Pool S2A）

Post-baseline laboratory abnormality	Placebo N=118 n (%)			ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=127 n (%)		
	All Grades	Grade 1-2	Grade 3-4	All Grades	Grade 1-2	Grade 3-4
Amylase increased	22 (18.6)	22 (18.6)	0 (0)	32 (25.2)	24 (18.9)	8 (6.3)
Lipase increased	16 (13.6)	10 (8.5)	6 (5.1)	42 (33.1)	27 (21.3)	15 (11.8)

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; ULN=upper limit of normal; ZLP=zilucoplan
Definitions of CTCAE grades (V.5): Grade 1 is >ULN – 1.5xULN, Grade 2 is >1.5 – 2.0xULN, Grade 3 is >2.0 – 5.0xULN, Grade 4 is >5.0xULN.
Data source: ISS Table 11.1.9.2

Pool S1B 及び Pool S2B

膵酵素値の CTCAE グレードがベースライン時に正常（グレード 0）でベースライン後に異常に変動した被験者の 100 人年あたりの EAIR を、プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A と対応する長期 Pool S1B 及び Pool S2B で比較した結果を表 2-35 に示した。CTCAE グレードがベースライン時に正常（グレード 0）であった被験者では、すべての CTCAE グレード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、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。

表 2-35 膵酵素値の CTCAE グレードがベースライン時に正常（グレード 0）でベースライン後に異常に変動した被験者の 100 人年あたりの EAIR（Pool S1A と Pool S1B の比較及び Pool S2A と Pool S2B の比較）

Maximum post-baseline CTCAE grade for pancreatic enzyme abnormality	Pool S1A ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 EAIR (95% CI)	Pool S1B All ZLP N=213 EAIR (95% CI)	Pool S2A ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=127 EAIR (95% CI)	Pool S2B All ZLP N=238 EAIR (95% CI)
Amylase increased				
Grade 1	31.66 (13.67, 62.39)	12.07 (8.02, 17.44)	29.51 (12.74, 58.14)	11.79 (7.89, 16.93)
Grade 2	7.60 (0.92, 27.44)	2.34 (0.86, 5.10)	10.69 (2.20, 31.24)	2.22 (0.81, 4.83)
Grade 3	11.46 (2.36, 33.48)	1.55 (0.42, 3.97)	10.70 (2.21, 31.27)	1.85 (0.60, 4.31)
Grade 4	3.81 (0.10, 21.22)	0.38 (0.01, 2.12)	3.56 (0.09, 19.83)	0.36 (0.01, 2.03)
Lipase increased				
Grade 1	51.42 (27.38, 87.92)	12.95 (8.61, 18.72)	55.27 (30.94, 91.17)	14.51 (9.99, 20.38)
Grade 2	15.39 (4.19, 39.40)	3.91 (1.88, 7.20)	14.37 (3.91, 36.78)	4.09 (2.04, 7.32)
Grade 3	23.28 (8.54, 2.36)	5.96 (3.33, 9.82)	21.72 (7.97, 47.27)	5.64 (3.16, 9.31)
Grade 4	11.42 (2.36, 33.38)	1.16 (0.24, 3.40)	10.67 (2.20, 31.19)	1.11 (0.23, 3.24)

CI=confidence interval; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; EAIR=exposure-adjusted incidence rate; ZLP=zilucoplan
Data sources: ISS Table 11.1.9.1, Table 11.1.9.2, Table 11.1.9.3.1, Table 11.1.9.4.1

ベースライン後に膵酵素値異常が認められた被験者のベースライン後の CTCAE グレード（最悪値）（Pool S2B）を表 2-36 に示した。グレード 1 又は 2 のアミラーゼ値上昇の発現割合は 56 例（23.5%）、リパーゼ値上昇の発現割合は 53 例（22.3%）であった。グレード 3 又は 4 のアミラーゼ値上昇の発現割合は 12 例（5.0%）、リパーゼ値上昇の発現割合は 30 例（12.6%）であった。

非盲検継続試験でプラセボからジルコプランに切り替えた 1 例（被験者番号 MG0011-[redacted]）は、膵酵素値上昇（非重篤な TEAE であるリパーゼ増加）によりジルコプランの投与を中止した。本被験者には関節リウマチ及び肥満の既往歴があり（ISS Listing 3.1）、ジルコプランの初回投与

57 日後にグレード 3 のリパーゼ値上昇及びグレード 2 のアミラーゼ値上昇が認められ、リパーゼ増加及びアミラーゼ増加の TEAE、並びにその他の TEAE（下痢、消化不良、及び腎結石症）も認められた（ISS Listing 6.2、MG0011 試験中間報告書 Listing 16.2.7.1 及び Listing 16.2.8.2）。ジルコプランの投与が中断され、膵酵素値上昇は消失した（MG0011 試験中間報告書 Listing 16.2.5.1）。ジルコプランの投与再開後、グレード 1 のリパーゼ値上昇が認められ、リパーゼ増加の TEAE がその他の TEAE（腹痛、下痢、嘔吐）と共に報告された。2 回目のリパーゼ増加が発現した 13 日前に、被験者は COVID-19 ワクチン接種を受けていた。ジルコプランの投与が中止され、リパーゼ値上昇は消失した。1 回目のアミラーゼ増加及びリパーゼ増加の TEAE 発現後、本被験者は 32 回分のジルコプランの投与を受けなかった。膵炎の TEAE は報告されなかった。アミラーゼ増加及びリパーゼ増加のすべての TEAE が治験薬と関連ありと判断された。投与再開後の再発が認められたが、膵酵素値の経時的な変動が大きいため、ジルコプランとの関連を判断することは困難である。本被験者には、腎結石症、COVID-19 ワクチン接種、及び既往歴（関節リウマチ）の交絡因子が認められた。

表 2-36　膵酵素値異常が認められた被験者のベースライン後の CTCAE グレード（最悪値）（Pool S2B）

Post-baseline laboratory abnormality	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=238 n (%)		
	All Grades	Grade 1-2	Grade 3-4*
Amylase increased	68 (28.6)	56 (23.5)	12 (5.0)
Lipase increased	83 (34.9)	53 (22.3)	30 (12.6)

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; ULN=upper limit of normal; ZLP=zilucoplan
Definitions of CTCAE grades (V.5): Grade 1 is >ULN – 1.5xULN, Grade 2 is >1.5 – 2.0xULN, Grade 3 is >2.0 – 5.0xULN, Grade 4 is >5.0xULN
Data source: ISS Table 11.1.9.4.1

Pool S1B で認められた群間差は Pool S2B と同程度であった。Pool S2B と比較した時の差は、アミラーゼ値上昇が 3 例（グレード 1 又は 2 が 2 例、グレード 3 又は 4 が 1 例）、及びリパーゼ値上昇が 6 例（いずれもグレード 1 又は 2）であった。いずれも第 II 相 IMNM01 試験で認められたことから Pool S1B には含まれなかった。

膵酵素値の CTCAE グレードがベースライン時に正常（グレード 0）でベースライン後に異常に変動した被験者の 100 人年あたりの EAIR（Pool S2B）を投与順序別に表 2-37 に示した。非盲検継続期にプラセボからジルコプランに切り替えた被験者、又はジルコプランを継続投与した被験者を、投与順序として定義した。プラセボからジルコプランに切り替えた被験者にアミラーゼ値上昇及びリパーゼ値上昇が認められた。アミラーゼ値上昇及びリパーゼ値上昇の CTCAE グレード別の 100 人年あたりの EAIR は、プラセボからジルコプランに切り替えた被験者と比較してジルコプランを継続投与した被験者で低値又は同程度であった。Pool S1B で認められた群間差は Pool S2B と同程度であった。

表 2-37 膵酵素値の CTCAE グレードがベースライン時に正常（グレード 0）でベースライン後に異常に変動した被験者の投与順序別の 100 人年あたりの EAIR（Pool S2B）

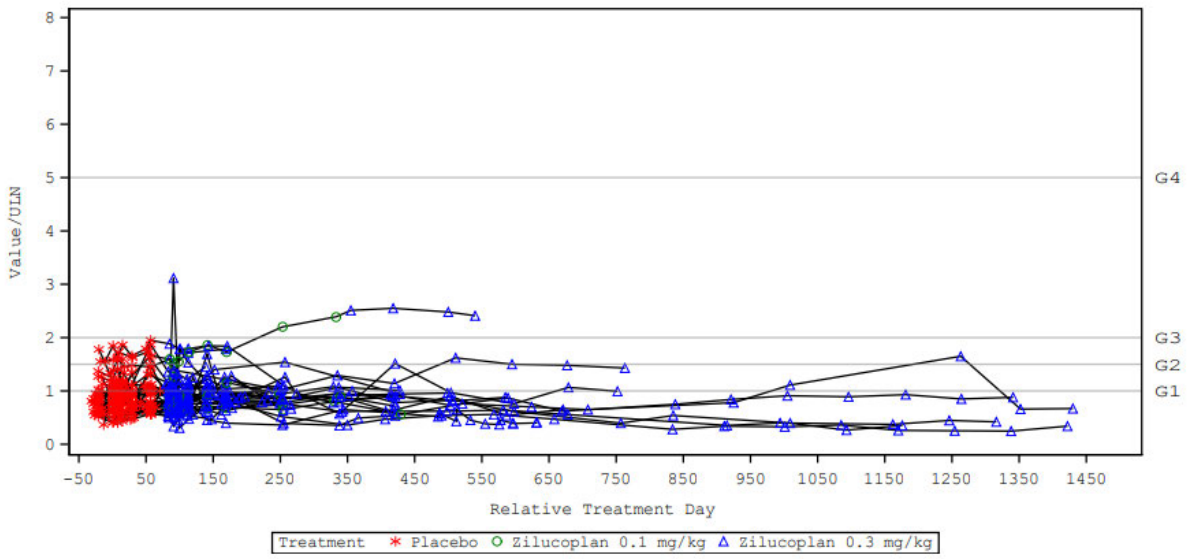
Maximum post-baseline CTCAE grade for pancreatic enzyme abnormality	Amylase elevations		Lipase elevations	
	Placebo to ZLP N=111 EAIR (95% CI)	ZLP to ZLP N=127 EAIR (95% CI)	Placebo to ZLP N=111 EAIR (95% CI)	ZLP to ZLP N=127 EAIR (95% CI)
Grade 1	18.24 (10.43, 29.62)	8.21 (4.37, 14.04)	13.74 (7.10, 23.99)	14.99 (9.28, 22.92)
Grade 2	2.99 (0.62, 8.73)	1.77 (0.36, 5.17)	8.23 (3.55, 16.21)	1.75 (0.36, 5.11)
Grade 3	0.98 (0.02, 5.47)	2.37 (0.65, 6.06)	4.98 (1.62, 11.63)	6.04 (2.90, 11.11)
Grade 4	0	0.58 (0.01, 3.22)	0	1.78 (0.37, 5.20)

CI=confidence interval; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; EAIR=exposure-adjusted incidence rate; ZLP=zilucoplan
Data source: ISS Table 11.1.9.4.2

2.1.11.1.1.1 アミラーゼ及びリパーゼの経時的推移

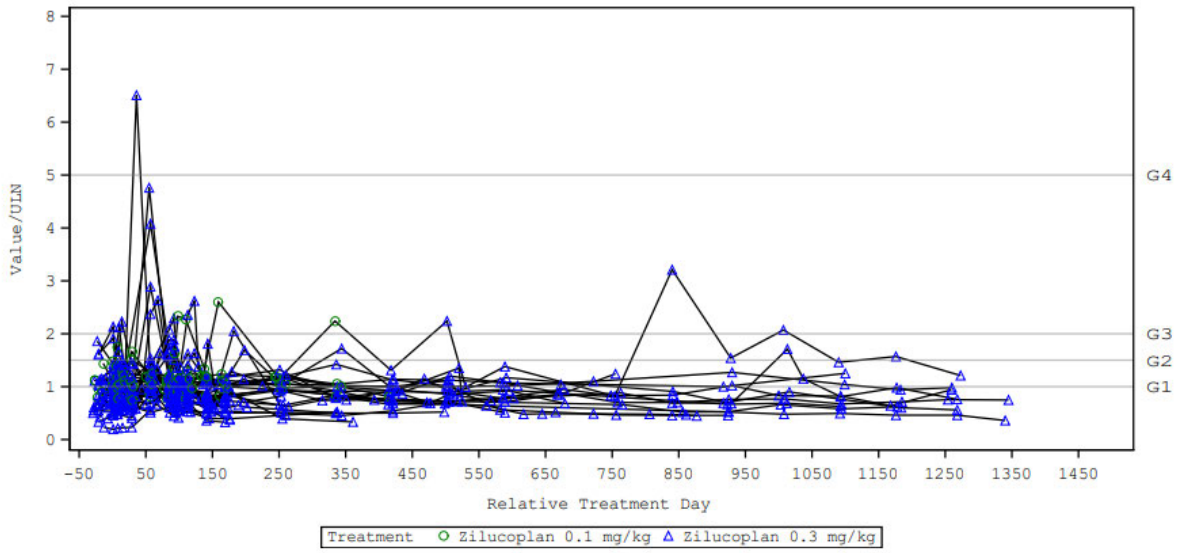
プラセボからジルコプランに切り替えた各被験者のアミラーゼ値及びリパーゼ値の経時的推移をそれぞれ図 2-1 及び図 2-3 に、ジルコプランを継続投与した被験者のアミラーゼ値及びリパーゼ値の経時的推移をそれぞれ図 2-2 及び図 2-4 に示した。プラセボからジルコプランに切り替えた被験者では、アミラーゼ値及びリパーゼ値のいずれもプラセボ投与時に散発的に上昇し、一部の被験者ではジルコプランに切替え後に新たに上昇した。ジルコプラン投与後のアミラーゼ値上昇及びリパーゼ値上昇は経時的に消失する傾向があり、ジルコプランの投与を継続しても悪化は認められなかった。

図 2-1 プラセボからジルコプランに切り替えた被験者のアミラーゼ値の経時的推移（gMG を有するすべての被験者）



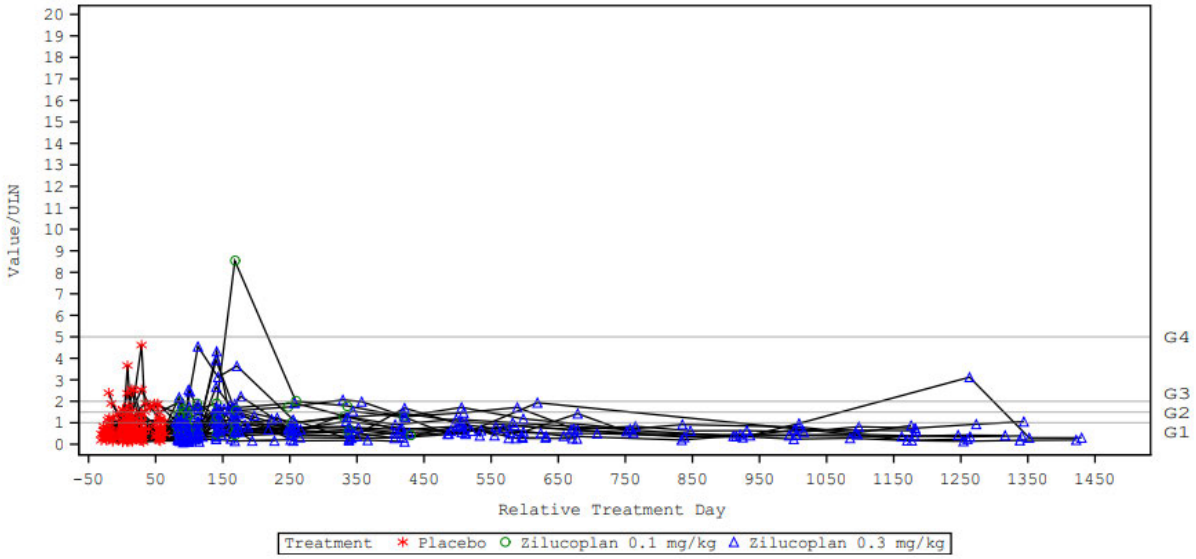
gMG=generalized myasthenia gravis; ULN=upper limit of normal
Data source: ISS Figure 11.1.1

図 2-2　ジルコプランを継続投与した被験者のアミラーゼ値の経時的推移（gMG を有するすべての被験者）



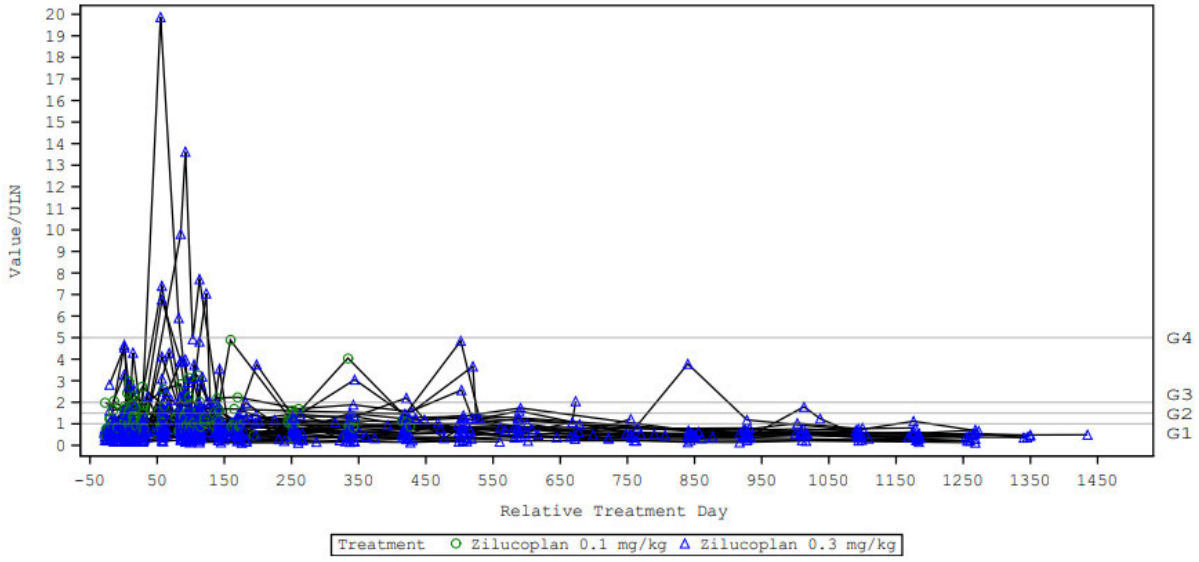
gMG=generalized myasthenia gravis; ULN=upper limit of normal
Data source: ISS Figure 11.1.1

図 2-3　プラセボからジルコプランに切り替えた被験者のリバーゼ値の経時的推移（gMG を有するすべての被験者）



gMG=generalized myasthenia gravis; ULN=upper limit of normal
Data source: ISS Figure 11.1.1

図 2-4　ジルコプランを継続投与した被験者のリパーゼ値の経時的推移（gMG を有するすべての被験者）



gMG=generalized myasthenia gravis; ULN=upper limit of normal
Data source: ISS Figure 11.1.1

2.1.11.1.2　治験薬投与後に発現した膵酵素値の有害事象

Pool S1A 及び Pool S2A

膵酵素値の TEAE 発現割合（Pool S2A）を表 2-38 に示した。

Pool S2A では、アミラーゼ増加の TEAE 発現割合がプラセボ群（3 例、2.5%）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群（8 例、6.3%）でやや高かった。リパーゼ増加の TEAE 発現割合は、投与群間で同程度であった。IMNM01 試験で発現したアミラーゼ増加（1 例、1 件）を除き、いずれの TEAE も gMG 対象の試験で発現した。ジルコプラン群で認められた膵酵素値の TEAE はすべてジルコプラン 0.3mg/kg 投与時に発現した。Pool S2A のジルコプラン 0.1mg/kg 群の被験者数は少なく、用量反応性について意味のある結論を得ることは困難であった。TEAE として報告された膵酵素値上昇のほとんどは、プラセボ又はジルコプランの投与中に一過性に認められ、CTCAE グレード 1 又は 2 の異常であった。いずれの被験者にも膵炎は報告されなかった。ジルコプラン群で認められた膵酵素値の TEAE のうち、SAE が 1 件（リパーゼ増加）認められた（被験者番号 MG0010-[redacted]）。本事象によりジルコプランの投与が中断され、投与再開後に軽快した。

表 2-38 膵酵素値の TEAE 発現割合（Pool S2A）

MedDRA v24.0 HLT PT	Placebo N=118 n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=127 n (%) [#]
消化酵素	5 (4.2) [7]	9 (7.1) [14]
アミラーゼ増加	3 (2.5) [3]	8 (6.3) [8]
リパーゼ増加	3 (2.5) [4]	6 (4.7) [6]

HLT=high level term; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of participants reporting a TEAE within HLT/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: All TEAEs of amylase increased or lipase increased occurred on the ZLP 0.3mg/kg dose.
Data sources: ISS Table 6.1.2, Table 8.10.1.2

Pool S1A で認められた群間差は Pool S2A と同程度であった（ISS Table 6.1.1）。Pool S2A と比較した時の差は、第 II 相 IMNM01 試験のジルコプラン群で発現したアミラーゼ増加 1 件であり、そのため Pool S1A には含まれなかった。

Pool S1B 及び Pool S2B

100 人年あたりの膵酵素値の TEAE 発現割合を、プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A と対応する長期 Pool S1B 及び Pool S2B で比較した結果を表 2-39 に示した。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はいずれも、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。

表 2-39 100 人年あたりの膵酵素値の TEAE 発現割合（Pool S1A と Pool S1B の比較及び Pool S2A と Pool S2B の比較）

MedDRA v24.0 HLT PT	Pool S1A ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 100 PEY=0.264 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	Pool S1B All ZLP N=213 100 PEY=2.624 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	Pool S2A ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=127 100 PEY=0.283 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	Pool S2B All ZLP N=238 100 PEY=2.752 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate
消化酵素	8 (7.0) [13] 31.43 (13.57, 61.92) 49.23	16 (7.5) [27] 6.56 (3.75, 10.66) 10.29	9 (7.1) [14] 33.10 (15.13, 62.83) 49.55	18 (7.6) [30] 7.05 (4.18, 11.14) 10.90
アミラーゼ増加	7 (6.1) [7] 27.26 (10.96, 56.17) 26.51	12 (5.6) [12] 4.80 (2.48, 8.39) 4.57	8 (6.3) [8] 29.18 (12.60, 57.50) 28.31	13 (5.5) [13] 4.96 (2.64, 8.49) 4.72
リパーゼ増加	6 (5.2) [6] 23.43 (8.60, 51.00) 22.72	14 (6.6) [15] 5.66 (3.09, 9.49) 5.72	6 (4.7) [6] 21.86 (8.02, 47.57) 21.24	16 (6.7) [17] 6.17 (3.53, 10.02) 6.18

CI=confidence interval; EAIR=exposure-adjusted incidence rate; HLT=High Level Term; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PEY=participant exposure years; PT=Preferred Term; PYAR=participant years at risk; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of participants reporting a TEAE within HLT/PT
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE
Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years at risk and associated 95% CI.
Note: The 100 PYAR used within the calculation of the EAIR is presented in the source table.
Note: Event rate=event rate per 100 participant-years of exposure.
Data sources: ISS Table 6.1.1, Table 6.1.2, Table 6.1.3, Table 6.1.4, Table 8.10.1.1, Table 8.10.1.2, Table 8.10.1.3, Table 8.10.1.4

Pool S1B で認められた群間差は Pool S2B と同程度であった。Pool S2B と比較した時の差は、第 II 相 IMNM01 試験のジルコプラン群で発現したアミラーゼ増加 1 件及びリパーゼ増加 2 件であり、そのため Pool S1B には含まれなかった。

2.1.11.1.3 膵炎及びその他の膵臓病変

アミラーゼ値及びリパーゼ値の上昇から、膵炎又はその他の膵臓病変の可能性が示唆されることから、Pool S2A 及び Pool S2B では、HLT の「急性および慢性膵炎」及び狭義の SMQ の「急性膵炎」に含まれる事象を検索し、また、膵臓病変が示唆される追加の事象についてメディカルレビューも実施した。

更に、American College of Gastroenterology の急性膵炎の診断基準に該当するすべての事象を特定するため、すべての臨床検査値異常をレビューした。American College of Gastroenterology の急性膵炎の診断基準では、以下の 3 つの基準のうち 2 つに該当することが含まれる（Tenner et al, 2013）。

- 急性膵炎に合致する腹痛
- アミラーゼ又はリパーゼの血清中濃度が ULN の 3 倍超
- 腹部画像の特徴的所見

上記のレビューを行うため、腹痛、上腹部痛、又は腹部不快感の TEAE が腹痛以外の 2 つの基準のうち少なくとも 1 つが認められて 1 日以内に発現した被験者を、腹痛の基準に該当するとした。

Pool S2A で検索基準に該当する事象は認められなかった。

Pool S2B では、HLT の「急性および慢性膵炎」及び狭義の SMQ の「急性膵炎」の検索基準に該当した事象、及び／又は膵臓病変が示唆される医学的徴候として特定された事象が 7 例に 10 件認められた。10 件のうち 3 件が膵炎、7 件がその他の膵臓病変であった。臨床検査値異常のレビュー後に、上記の急性膵炎の診断基準を用いて特定された追加の事象はなかった。

第 II 相 IMNM01 試験のジルコプラン群で、膵炎及び膵臓病変の事象は認められなかった。そのため、Pool S1A と Pool S2A、Pool S1B と Pool S2B の間で差はなかった。

膵炎の TEAE

全体で 3 件の膵炎が、長期 Pool S2B のジルコプラン投与時に認められたが、いずれもジルコプラン以外の原因が考えられた。3 件の膵炎のうち 2 件は、重篤かつ重症度が高度で、ERCP から 24 時間後に発現した。残りの 1 件は、非重篤かつ重症度が軽度で、COVID-19 ワクチン接種から 7 日後に発現した。膵炎は ERCP でよくみられる高度の合併症であり、COVID-19 ワクチン接種後の膵炎の発現についても文献報告されている（Arata et al, 2010、Parkash, 2021）。膵炎が認められたすべての被験者でジルコプランの投与が継続され、転帰は 2 例が回復で、1 例は未回復であったが安全性追跡調査来院時の膵酵素値は基準範囲内であった。これらの被験者で膵炎の再発は認められなかった。

その他の膵臓病変が示唆される TEAE

その他の膵臓病変が示唆される事象として、膵嚢胞が 3 件、膵感染が 2 件、膵癌及び膵腫瘤が各 1 件認められた。これらのほとんどの事象は重篤で、いずれも治験薬と関連なしと判断された。死亡に至った膵癌によりジルコプランの投与を中止した 1 例を除き、すべての事象でジルコプランの投与が継続された。膵嚢胞 1 件及び膵腫瘤 1 件を除き、いずれの事象も報告時点で消失していた。

2.1.11.2 好酸球増加

背景

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。

臨床試験では、スクリーニング時、ベースライン時、及び定期的な間隔で、所定の血液学的検査として好酸球の臨床検査値を評価した。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ことから、更なるレビューが必要とされた。

好酸球数増加の解析については、ISS Section 6.14.2 に詳述した。本解析には、好酸球増加、及び好酸球性の病変を示唆するその他の事象のレビューが含まれる。

評価方法

好酸球増加の主要な評価方法として臨床検査値を評価した。好酸球数が 1.5×10^9/L 以上を好酸球増加症と定義した。1 ヵ月以上の間隔で実施した 2 回の検査で好酸球数が 1.5×10^9/L 以上かつ好酸球増加症に起因する臓器機能不全が認められた場合を好酸球増加症候群と定義した（Weller and Klion, 2022）。

好酸球増加又は好酸球性病変の事象を、臨床検査値異常のレビュー、MedDRA の HLT の「好酸球障害」若しくは「白血球検査」に含まれる TEAE（PT）の検索、又はすべての TEAE のメディカルレビューにより特定した。

結果の要約

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。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。

好酸球増加はおおむね一過性であり、ジルコプランの投与継続により消失又は改善した。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。

2.1.11.2.1 好酸球の臨床検査値異常

Pool S1A 及び Pool S2A

好酸球数がベースライン後に高値であった被験者の割合（Pool S2A）を表 2-40 に示した。

Pool S2A で好酸球数がベースライン後に高値であった被験者の割合は、全体で 23 例（9.4%）であり、プラセボ群（2 例、1.7%）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群（21 例、16.5%）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。

表 2-40 好酸球数がベースライン後に高値であった被験者の割合（Pool S2A）

Shift from baseline to maximum postbaseline	Eosinophils	
	Placebo N=118 n (%)	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=127 n (%)
Normal to High	1 (0.8)	21 (16.5)
High to High	1 (0.8)	0 (0)
Any to High	2 (1.7)	21 (16.5)

ZLP=zilucoplan
Data source: ISS Table 11.1.4.2

好酸球数がベースライン後に高値であった被験者 23 例のうち、17 例（ジルコプラン群 15 例、プラセボ群 2 例）は好酸球数が 1.5×10^9/L 未満であった。好酸球増加症の基準（好酸球数が 1.5×10^9/L 以上、Weller and Klion, 2022）に該当した被験者は 6 例で、いずれもジルコプラン群の被験者であった。

好酸球増加症の基準に該当した 6 例では、基準に該当した好酸球数（1.5×10^9/L 以上）がいずれの被験者でも Day 57 来院時の 1 評価時点（Day 57～68）に認められた。6 例中 5 例では、ジルコプランの投与を継続したまま次の来院時に好酸球数が基準範囲内に回復した。残る 1 例では、他の TEAE（アフタ性潰瘍）によるジルコプランの投与中止後、次の来院時に好酸球数が基準範囲内に回復した。いずれの被験者にも発熱及び臨床的に重要な臓器機能不全は認められなかった。6 例中 3 例では、併用薬の cephalosporins、セフロキシム、又はセファレキシンの投与後に好酸球増加症が発現した。好酸球増加症はセファレキシン及びセフロキシムの米国添付文書で副作用として記載されており、無症候性の好酸球増加症は一般的に cephalosporins と関連している（Mejia, et al, 2012）。COVID-19 ワクチン接種の翌日に好酸球増加症が 1 例に発現した。COVID-19 ワクチン接種後に、好酸球増加による疾患を伴う好酸球増加症を発現した症例報告が複数認められている（Nappi et al, 2022、Cinotti et al, 2022）。COVID-19 感染後に好酸球増加症が 1 例に発現した。COVID-19 感染に併発した好酸球増加症が、想定外に遅発性であった症例（COVID-19 感染から 28 日後までに発現）も含めて文献に報告されている（Fraissé et al, 2020、Nair et al, 2020）。その他の被験者には、交絡因子及び他の病因は認められなかった。1 ヵ月以上の間隔で実施した 2 回の検査で好酸球数が 1.5×10^9/L 以上かつ好酸球増加症に起因する臓器機能不全と定義した好酸球増加症候群（Weller and Klion, 2022）は認められなかった。いずれの被験者でも寄生虫感染は報告されなかった。

ベースライン時に好酸球数が高値であったプラセボ群の 1 例を除き、好酸球数がベースライン後高値（1.5×10^9/L 未満）の 17 例では、好酸球増加がいずれも離れた 1～2 の評価時点（Day 8、57、又は 85 来院）で確認された（MG0009 試験 CSR Listing 16.2.8.1、MG0010 試験 CSR Listing 16.2.8.1、IMNM01 試験 CSR Listing 16.2.6.1）。ベースライン時に好酸球数が高値であったプラセボ群の 1 例では、試験期間中に好酸球数の変動が多く認められた。これらの被験者に発熱及び臨床的に重要な臓器機能不全は認められなかった。好酸球増加症の発現時に、蕁麻疹、そう痒症、及び注射部位疼痛の TEAE が各 1 例に認められた（ISS Listing 6.2）。好酸球増加症の発現前 30 日以内に COVID-19 ワクチン接種を受けていた被験者は 2 例であった（ISS Listing 3.2）。

Pool S1A で認められた群間差は Pool S2A と同程度であった。Pool S1A でベースライン値に関わらず好酸球数がベースライン後に高値であった被験者を Pool S2A と比較した時の差は、好酸球増加が 2 例であった。いずれも第 II 相 IMNM01 試験で認められたことから Pool S1A には含まれなかった。

Pool S1B 及び Pool S2B

Pool S2B の全ジルコプラン群で好酸球数がベースライン後に高値であった被験者は 52 例（21.8%）であった。1 例を除くすべての被験者で、ベースライン時に好酸球数が基準範囲内であった。ベースライン時に好酸球数が高値であった 1 例は、プラセボからジルコプランに切り替えた被験者であり、Pool S2A のプラセボ群でベースライン時に好酸球数が高値であった被験者と同じ被験者であった。好酸球増加症の基準に該当した被験者に、発熱、発疹、及び臨床的に重要な臓器機能不全は認められなかった。好酸球増加症候群は認められなかった。いずれの被験者でも寄生虫感染は報告されなかった。好酸球増加により治験薬の投与を中止及び中断した被験者はいなかった。

Pool S1B で認められた群間差は Pool S2B と同程度であった。Pool S1B でベースライン値に関わらず好酸球数がベースライン後に高値であった被験者を Pool S2B と比較した時の差は、好酸球増加が 7 例であった。いずれも第 II 相 IMNM01 試験で認められたことから Pool S1B には含まれなかった。

好酸球数がベースライン時に基準範囲内でベースライン後に高値に変動した被験者の 100 人年あたりの EAIR を、プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A と対応する長期 Pool S1B 及び Pool S2B で比較した結果を表 2-41 に示した。好酸球数がベースライン時に基準範囲内でベースライン後に高値に変動した被験者の 100 人年あたりの EAIR 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 で共に低下した。

表 2-41　好酸球数がベースライン時に基準範囲内でベースライン後に高値に変動した被験者の 100 人年あたりの EAIR（Pool S1A と Pool S1B の比較及び Pool S2A と Pool S2B の比較）

Post-baseline Laboratory Abnormality	Pool S1A	Pool S1B	Pool S2A	Pool S2B
	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 EAIR (95% CI)	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=213 EAIR (95% CI)	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=127 EAIR (95% CI)	All ZLP N=238 EAIR (95% CI)
Eosinophil elevation	75.37 (45.38, 117.71)	19.22 (13.96, 25.80)	77.60 (48.04, 118.62)	21.10 (15.71, 27.74)

CI=confidence interval; EAIR=exposure adjusted incidence rate; ZLP=zilucoplan
Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years at risk and associated 95% CI.
Note: Clinical cutoff date of [redacted] 20[redacted].
Data sources: ISS Table 11.1.10.1, Table 11.1.10.2, Table 11.1.10.3.1, Table 11.1.10.4.1

好酸球数がベースライン後に高値であった被験者の 100 人年あたりの EAIR（Pool S2B）を投与順序別に表 2-42 に示した。非盲検継続期にプラセボからジルコプランに切り替えた被験者、又はジルコプランを継続投与した被験者を、投与順序として定義した。ジルコプラン投与中に発現した好酸球増加の 100 人年あたりの EAIR は、プラセボからジルコプランに切り替えた被験者とジルコプランを継続投与した被験者で同程度であった。

表 2-42　好酸球数がベースライン後に高値であった被験者の投与順序別の 100 人年あたりの EAIR（Pool S2B）

Shift from baseline to post-baseline eosinophil elevation	**Placebo to ZLP N=111 n (%) [#] EAIR (95% CI)**	**ZLP to ZLP N=127 n (%) [#] EAIR (95% CI)**
Normal to High	19 (17.1) 20.14 (12.13, 31.46)	32 (25.2) 21.71 (14.85, 30.64)
High to High	1 (0.9) 0.99 (0.02, 5.50)	0

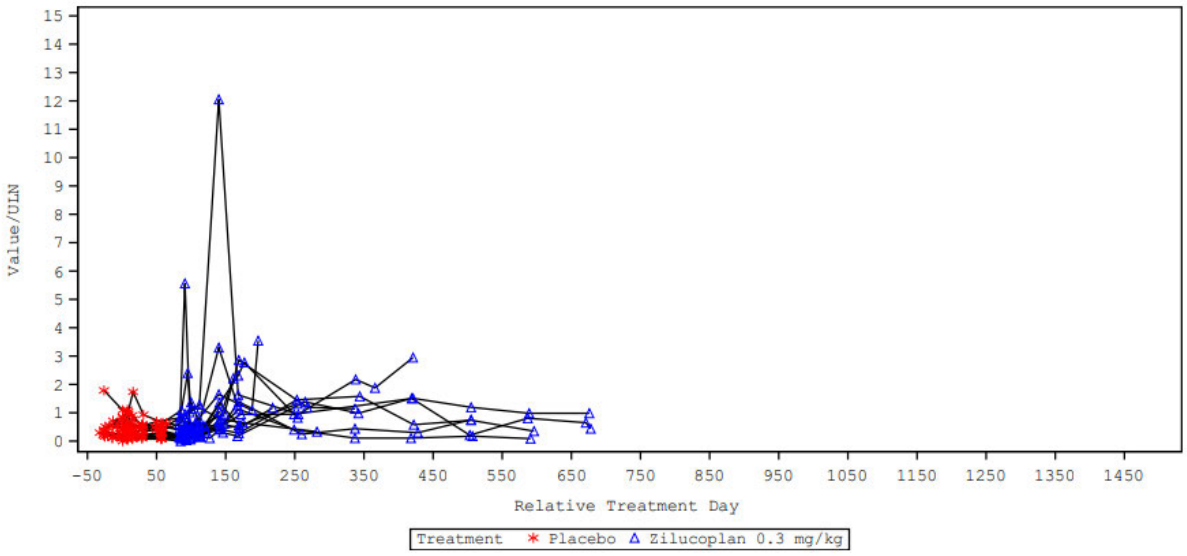
CI=confidence interval; EAIR=exposure adjusted incidence rate; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of participants reporting a TEAE.
Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years at risk and associated 95% CI.
Note: Clinical cutoff date of [redacted] 20[redacted].
Data source: ISS Table 11.1.10.4.2

Pool S1B で認められた群間差は Pool S2B と同程度であった。Pool S1B でベースライン時に基準範囲内であった好酸球数がベースライン後に高値に変動した被験者を Pool S2B と比較した時の差は、プラセボからジルコプランに切り替えた被験者 3 例及びジルコプランを継続投与した被験者 4 例であった。いずれも第 II 相 IMNM01 試験で認められたことから Pool S1B には含まれなかった。好酸球数がベースライン時に高値でベースライン後も高値であった被験者については、Pool S1B 及び Pool S2B で差は認められなかった。

2.1.11.2.1.1　　好酸球数の経時的推移

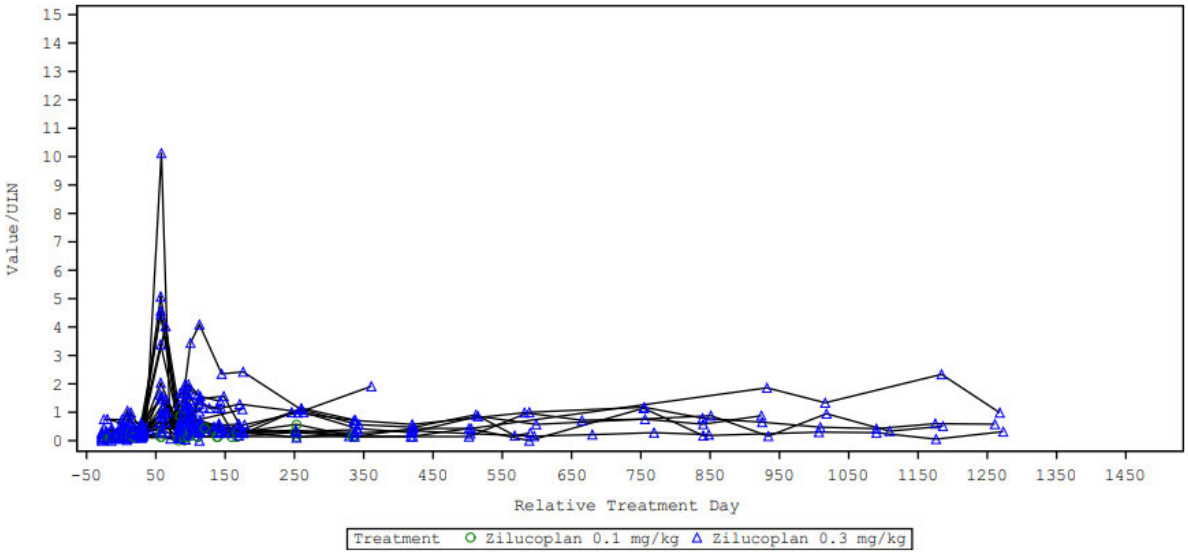
各被験者の好酸球数の経時的推移を投与順序別に図 2-5（プラセボからジルコプランに切り替えた被験者）及び図 2-6（ジルコプランを継続投与した被験者）に示した。プラセボからジルコプランに切り替えた被験者では、ジルコプランに切替え後に新たに好酸球数が増加した。ジルコプラン初回投与後に発現した好酸球増加の傾向及び時間は、いずれの投与順序でも同様であった。好酸球増加は経時的に消失する傾向があり、ジルコプランの投与を継続しても悪化しなかった。

図 2-5 プラセボからジルコプランに切り替えた被験者の好酸球数の経時的推移（gMG を有するすべての被験者）



gMG=generalized myasthenia gravis; ULN=upper limit of normal
Data source: ISS Figure 11.1.3

図 2-6 ジルコプランを継続投与した被験者の好酸球数の経時的推移（gMG を有するすべての被験者）



gMG=generalized myasthenia gravis; ULN=upper limit of normal
Data source: ISS Figure 11.1.3

2.1.11.2.2 治験薬投与後に発現した好酸球増加症関連の有害事象

すべての併合解析対象集団を対象に、HLT の「好酸球障害」及び「白血球検査」に含まれる好酸球増加症関連のすべての TEAE を検索し、好酸球増加に伴う疾患が示唆されるすべての事象についてメディカルレビューを実施した。

2.1.11.2.2.1 Pool S1A 及び Pool S2A

臨床検査値異常の臨床的重要性については治験責任医師の判断に基づいていることから、臨床検査値異常が TEAE として治験責任医師により収集及び報告されない場合もある。表 2-43 に示したとおり、AE の報告に基づく好酸球増加の発現割合は、臨床検査値異常の発現割合よりも低かった（表 2-40）。

Pool S2A での好酸球増加症関連の TEAE 発現割合は、ジルコプラン群（1 例、0.8%）とプラセボ群（0 例）で同程度であった。ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群の 1 例に非重篤な好酸球増加症の TEAE が認められた。本被験者には薬疹の TEAE が認められた（医師記載名：抗生物質の Zinnat 投与後の薬疹）。好酸球増加症は、ジルコプランの投与を継続したままセフロキシム（Zinnat）の投与中止後に消失した。

表 2-43 好酸球増加症関連の TEAE 発現割合（Pool S2A）

MedDRA v24.0 PT	**Placebo N=118 n (%) [#]**	**ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=127 n (%) [#]**
好酸球増加症	0 (0) [0]	1 (0.8) [1]

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of participants reporting a TEAE within PT
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE
Data source: ISS Table 6.1.2

第 II 相 IMNM01 試験で好酸球増加症関連の TEAE は認められなかったため、好酸球増加症関連の TEAE に Pool S1A と Pool S2A で違いはなかった。

2.1.11.2.2.2 Pool S1B 及び Pool S2B

Pool S2B では、好酸球増加症関連の TEAE が 3 例に 3 件認められた。いずれの TEAE も非重篤で重症度は軽度であり、ジルコプランの投与継続中に消失又は軽快した。いずれの被験者にも発熱及び臨床的に重要な臓器機能不全は認められなかった。3 件中 1 件は、Pool S2A の項で記載したとおり抗生物質のセフロキシム（Zinnat）投与後に発現した。残りの 2 件のうち 1 件は副鼻腔炎が認められた被験者で発現し、他の 1 件はその他の TEAE（好塩基球数増加及び単球数減少）と共に好酸球数増加の TEAE として報告された。好酸球性の病変の TEAE は認められなかった。

Pool S1B で認められた群間差は Pool S2B と同程度であった。Pool S2B と比較した時の差は、第 II 相 IMNM01 試験のジルコプラン群で発現した好酸球増加症が 1 件であり、Pool S1B には含まれなかった。

好酸球増加症関連の TEAE の 100 人年あたりの EAIR 及び発現件数の割合を、プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A と対応する長期 Pool S1B 及び Pool S2B で比較した結果を表 2-44 に示した。好酸球増加症関連の TEAE の 100 人年あたりの EAIR 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 で低下した又は同程度であった。

表 2-44 100 人年あたりの好酸球増加症関連の TEAE 発現割合（Pool S1A と Pool S1B の比較及び Pool S2A と Pool S2B の比較）

MedDRA Version 24.0 PT	Pool S1A	Pool S1B	Pool S2A	Pool S2B
	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 100 PEY=0.264 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	All ZLP N=213 100 PEY=2.624 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=127 100 PEY=0.283 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=238 100 PEY=2.752 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate
好酸球増加症	1 (0.9) [1] 3.80 (0.10, 21.15) 3.79	1 (0.5) [1] 0.38 (0.01, 2.14) 0.38	1 (0.8) [1] 3.57 (0.09, 19.77) 3.54	2 (0.8) [2] 0.73 (0.09, 2.63) 0.73
好酸球数増加	0 (0) [0] 0 (0,0) 0	1 (0.5) [1] 0.38 (0.01, 2.14) 0.38	0 (0) [0] 0 (0,0) 0	1 (0.4) [1] 0.36 (0.01, 2.03) 0.36

CI=confidence interval; EAIR=exposure adjusted incidence rate; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PEY=participant exposure years; PT=preferred term; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE within the PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Clinical cutoff date of [redacted] 20[redacted].
Data sources: ISS Table 6.1.1, ISS Table 6.1.2, ISS Table 6.1.3, ISS Table 6.1.4

2.1.11.3 皮膚及び口腔内粘膜潰瘍

背景

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った。免疫学的徴候及び変性性質から、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。39 週間の主要な毒性試験で確認された病原体に加え、その他の未確認の病原体がこれらの所見を引き起こした可能性も考えられた。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（ISS Section 6.14.3）。

評価方法

皮膚及び口腔内粘膜潰瘍を、MedDRA の HLT の「皮膚・皮下組織潰瘍形成」又は「口内炎および口腔内潰瘍形成」に含まれる TEAE（PT）の検索により特定した。

結果の要約

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。ほとんどの事象の重症度は軽度であり、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。

Pool S1A 及び Pool S2A

皮膚及び口腔内粘膜潰瘍の TEAE 発現割合（Pool S2A）を表 2-45 に示した。

Pool S2A での皮膚及び口腔内粘膜潰瘍の TEAE 発現割合は、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。Pool S2A で皮膚潰瘍形成は認められなかった。

アフタ性潰瘍は口腔内粘膜に多くみられる疾患である（Brice, 2022）。COVID-19 感染に起因したアフタ性潰瘍が 1 例に認められた。口腔内潰瘍形成は非重篤で重症度が高度であり、カンジダ感染の既往歴を有する義歯使用者であった被験者に発現した重篤な口腔カンジダ症と同じ事象と考えられた。義歯の使用はカンジダ感染の重要なリスク因子である（Gacon et al, 2019）。

表 2-45　皮膚及び口腔内粘膜潰瘍の TEAE 発現割合（Pool S2A）

MedDRA v24.0 **HLT** **PT**	**Placebo** **N=118** **n (%) [#]**	**ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg** **N=127** **n (%) [#]**
口内炎および口腔内潰瘍形成	2 (1.7) [2]	5 (3.9) [6]
アフタ性潰瘍	0	3 (2.4) [4]
口腔内潰瘍形成	1 (0.8) [1]	2 (1.6) [2]
口唇潰瘍	1 (0.8) [1]	0

HLT=high level term; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of participants reporting a TEAE within HLT/PT
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE
Data source: ISS Table 6.1.2

第 II 相 IMNM01 試験で皮膚及び口腔内粘膜潰瘍の TEAE は認められなかったため、皮膚及び口腔内粘膜潰瘍の TEAE に Pool S1A と Pool S2A で違いはなかった。

Pool S1B 及び Pool S2B

皮膚及び口腔内粘膜潰瘍の TEAE の 100 人年あたりの EAIR 及び発現件数の割合を、プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A と対応する長期 Pool S1B 及び Pool S2B で比較した結果を表 2-46 に示した。

皮膚及び口腔内粘膜潰瘍の TEAE 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。

表 2-46 HLT の「口内炎および口腔内潰瘍形成」に含まれる TEAE の 100 人年あたりの発現割合（Pool S1A と Pool S1B の比較及び Pool S2A と Pool S2B の比較）

MedDRA v24.0 HLT	Pool S1A	Pool S1B	Pool S2A	Pool S2B
	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 100PEY=0.264 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	All ZLP N=213 100PEY=2.624 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=127 100PEY=0.283 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	All ZLP N=238 100PEY=2.752 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate
口内炎および口腔内潰瘍形成	5 (4.3) [6] 19.47 (6.32, 45.45) 22.72	8 (3.8) [9] 3.10 (1.34, 6.11) 3.43	5 (3.9) [6] 18.17 (5.90, 42.39) 21.24	8 (3.4) [9] 2.96 (1.28, 5.82) 3.27

CI=confidence interval; EAIR=exposure-adjusted incidence rate; HLT=high level term; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PEY=participant exposure years; PYAR=participant years at risk; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE within HLT
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years at risk and associated 95% CI.
Note: The 100 PYAR used within the calculation of the EAIR is presented in the source table.
Note: Event rate=event rate per 100 participant-years of exposure.
Data sources: ISS Table 6.1.1, Table 6.1.2, Table 6.1.3, Table 6.1.4

非盲検継続 MG0011 試験では、皮膚及び口腔内粘膜潰瘍の TEAE が、Pool S2A と比較して新たに 3 件認められた。3 件の TEAE（口唇潰瘍、口内炎、アフタ性潰瘍）はいずれも非重篤かつ重症度が軽度であり、ジルコプランの投与を変更せずに消失した。口内炎及びアフタ性潰瘍については、関連する交絡因子が認められた（ISS Table 6-89）。

2.1.12 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

ADA 及び抗 PEG 抗体がジルコプランの安全性プロファイルに及ぼす影響を ISI で検討し、ISS Table 6-90 に示した。

ADA 発現状況別及び抗 PEG 抗体発現状況別の TEAE の概要をそれぞれ ISS Section 6.15.1 及び Section 6.15.3 に示した。gMG 対象の第 III 相臨床試験における ADA 発現状況別及び抗 PEG 抗体発現状況別の TEAE については、それぞれ ISS Section 6.15.2 及び Section 6.15.4 に詳述した。

MG0009 試験及び IMNM01 試験については、ISS Section 3.5.1 及び Section 4.6.1 に記載したとおり、免疫原性データが解析に含まれなかった。したがって、MG0010 試験及び MG0011 試験の各試験に加え、Pool S1B のみ免疫原性の安全性データが解析された。

2.1.12.1 Pool S1B の抗薬物抗体発現状況別の有害事象

治験薬投与後に ADA 陽性となった被験者は、全体で 169 例中 2 例（1.2%）であった（ISS Table 14.1.2）。

Pool S1B（第 III 相臨床試験の併合解析対象集団）の ADA 発現状況別の 100 人年あたりの TEAE 発現割合及び注目すべき TEAE 発現割合を ISI Section 5 Table 5-7 に示した。

治験薬投与後に ADA 陽性となった 2 例共に、最初に ADA 陽性が認められた時点以降に注射部位反応の TEAE（注射部位疼痛 2 例、注射部位内出血 1 例）が発現した。最初に ADA 陽性が認められた時点以降に、過敏症反応及び自己免疫障害の TEAE は認められなかった（ISS Table 14.1.7、Table 14.1.8、Table 14.1.9）。

2.1.12.2 Pool S1B の抗ポリエチレングリコール抗体発現状況別の有害事象

治験薬投与後に抗 PEG 抗体陽性となった被験者は、全体で 169 例中 10 例（5.9%）であった（ISS Table 14.2.2）。

Pool S1B（第 III 相臨床試験の併合解析対象集団）の抗 PEG 抗体発現状況別の 100 人年あたりの TEAE 発現割合及び注目すべき TEAE 発現割合を ISI Section 5 Table 5-8 に示した。

最初に抗 PEG 抗体陽性が認められた時点以降に、注射部位反応の TEAE が 3 例に発現し、注射部位腫瘤、注射部位出血、及び注射部位疼痛が各 1 例であった。最初に抗 PEG 抗体陽性が認められた時点以降に、過敏症反応の TEAE が 3 例に発現し、接触皮膚炎、発疹、そう痒性皮疹、及び蕁麻疹が各 1 例であった。最初に抗 PEG 抗体陽性が認められた時点以降に、自己免疫障害の TEAE は認められなかった（ISS Table 14.2.7、Table 14.2.8、Table 14.2.9）。

2.1.12.3 抗薬物抗体反応及び抗ポリエチレングリコール抗体反応が MG0010 試験及び MG0011 試験での安全性プロファイルに及ぼす全体的な影響

MG0010 試験では、いずれの投与群でも、治験薬投与後に ADA 陽性が認められた時点以降に自己免疫障害、過敏症反応、及び注射部位反応の TEAE は報告されなかった。また、MG0011 試験では、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で治験薬投与後に ADA 陽性が認められた時点以降に、自己免疫障害及び過敏症反応の TEAE の発現はなく、注射部位反応の TEAE もほとんど認められなかった。

MG0010 試験では、ジルコプラン群で治験薬投与後に抗 PEG 抗体陽性が認められた時点以降に自己免疫障害の TEAE の発現はなく、過敏症反応及び注射部位反応の TEAE もほとんど認められなかった。また、MG0011 試験では、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で治験薬投与後に抗 PEG 抗体陽性が認められた時点以降に、自己免疫障害の TEAE の発現はなく、過敏症反応及び注射部位反応の TEAE もほとんど認められなかった。

最初に ADA 又は抗 PEG 抗体陽性が認められた時点以降に発現した過敏症反応及び注射部位反応のうち、重篤又は重症度が高度の TEAE は認められなかった。

全体的に、ADA 発現状況及び抗 PEG 抗体発現状況と、過敏症反応、注射部位反応、及び自己免疫障害との関連を示唆する所見は認められなかった。

要約

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。利用可能なすべてのデータをレビューした結果、ADA 発現状況及び抗 PEG 抗体発現状況と全体的な TEAE 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。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。

2.1.13 器官別又は症候群別有害事象の解析

プラセボ対照 Pool S1A 及び Pool S2A での TEAE 発現割合は、プラセボ群（Pool S1A：73.8%及び Pool S2A：74.6%、以降同順）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群（80.9%及び 80.3%）で高かった（2.1.1.1 項）。

Pool S2A のジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群とプラセボ群の TEAE 発現割合の差は、主に比較的よくみられた以下の SOC 別 TEAE に起因した（ISS Table 6.1.2）。

- 「一般・全身障害および投与部位の状態」（ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群：36.2%、プラセボ群：23.7%）（注射部位反応の発現割合に起因する差）
- 「感染症および寄生虫症」（ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群：28.3%、プラセボ群：17.8%）（非重篤な上気道感染の発現割合に起因する差）
- 「筋骨格系および結合組織障害」（ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群：21.3%、プラセボ群：15.3%）（明確な傾向は認められず、筋肉に関連した複数の症状は原疾患の MG の一部であった）

Pool S1B 及び Pool S2B の全ジルコプラン群の TEAE 発現割合は、Pool S1B で 89.7%及び Pool S2B で 89.1%であった（2.1.1.2 項）。

Pool S1B 及び Pool S2B での SOC 別 TEAE の傾向は Pool S1A 及び Pool S2A と同様であり、ジルコプランの長期投与に伴う 100 人年あたりの EAIR の上昇は全般に認められなかった。

100 人年あたりのすべての SOC 別 TEAE 発現割合（Pool S2A 及び対応する長期 Pool S2B）を表 2-47 に示した。

SOC の「先天性、家族性および遺伝性障害」、「社会環境」、及び「外科および内科処置」の TEAE は認められなかった。

Pool S2B での SOC 別 TEAE 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 S2A と比較して低値又は同程度であった（ISS Table 6.1.2、Table 6.1.4）。

表 2-47　100 人年あたりのすべての SOC 別 TEAE 発現割合（Pool S2A 及び Pool S2B）

MedDRA v24.0 SOC	Pool S2A		Pool S2B
	Placebo N=118 100 PEY=0.259 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=127 100 PEY=0.283 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	All ZLP N=238 100 PEY=2.752 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate
Any TEAE	88 (74.6) [314] 0.0926 950.67 (762.46, 1171.25) 1211.84	102 (80.3) [436] 0.0941 1083.64 (883.58, 1315.46) 1543.11	212 (89.1) [1937] 0.3792 559.12 (486.39, 639.67) 703.76
血液およびリンパ系障害	2 (1.7) [4] 0.2565 7.80 (0.94, 28.17) 15.44	6 (4.7) [6] 0.2743 21.88 (8.03, 47.62) 21.24	24 (10.1) [31] 2.4485 9.80 (6.28, 14.58) 11.26
心臓障害	3 (2.5) [3] 0.2549 11.77 (2.43, 34.40) 11.58	2 (1.6) [2] 0.2794 7.16 (0.87, 25.86) 7.08	23 (9.7) [35] 2.4567 9.36 (5.93, 14.05) 12.72
耳および迷路障害	3 (2.5) [3] 0.2547 11.78 (2.43, 34.42) 11.58	2 (1.6) [3] 0.2784 7.18 (0.87, 25.95) 10.62	12 (5.0) [13] 2.5794 4.65 (2.40, 8.13) 4.72
内分泌障害	0	0	4 (1.7) [4] 2.7362 1.46 (0.40, 3.74) 1.45
眼障害	3 (2.5) [5] 0.2537 11.82 (2.44, 34.55) 19.30	5 (3.9) [6] 0.2762 18.10 (5.88, 42.24) 21.24	17 (7.1) [21] 2.5648 6.63 (3.86, 10.61) 7.63
胃腸障害	23 (19.5) [34] 0.2314 99.39 (63.01, 149.14) 131.22	25 (19.7) [47] 0.2390 104.62 (67.70, 154.44) 166.34	94 (39.5) [229] 1.7243 54.51 (44.05, 66.71) 83.20
一般・全身障害および投与部位の状態	28 (23.7) [34] 0.2109 132.78 (88.23, 191.91) 131.22	46 (36.2) [79] 0.1970 233.45 (170.92, 311.39) 279.60	106 (44.5) [232] 1.5933 66.53 (54.47, 80.46) 84.29
肝胆道系障害	2 (1.7) [2] 0.2572 7.78 (0.94, 28.09) 7.72	2 (1.6) [2] 0.2811 7.11 (0.86, 25.70) 7.08	8 (3.4) [14] 2.6390 3.03 (1.31, 5.97) 5.09
免疫系障害	1 (0.8) [1] 0.2576 3.88 (0.10, 21.63) 3.86	1 (0.8) [1] 0.2811 3.56 (0.09, 19.82) 3.54	1 (0.4) [1] 2.7510 0.36 (0.01, 2.03) 0.36
感染症および寄生虫症	21 (17.8) [31] 0.2296 91.48 (56.62, 139.83) 119.64	36 (28.3) [49] 0.2382 151.12 (105.84, 209.21) 173.42	129 (54.2) [311] 1.4162 91.09 (76.05, 108.23) 112.99
傷害、中毒および処置合併症	11 (9.3) [14] 0.2447 44.95 (22.44, 80.43) 54.03	15 (11.8) [28] 0.2595 57.80 (32.35, 95.34) 99.10	50 (21.0) [110] 2.1772 22.97 (17.05, 30.28) 39.97
臨床検査	15 (12.7) [21] 0.2348 63.88 (35.76, 105.37) 81.05	16 (12.6) [25] 0.2609 61.34 (35.06, 99.60) 88.48	48 (20.2) [93] 2.2889 20.97 (15.46, 27.80) 33.79
代謝および栄養障害	8 (6.8) [8] 0.2456 32.57 (14.06, 64.17) 30.87	11 (8.7) [12] 0.2618 42.01 (20.97, 75.17) 42.47	31 (13.0) [39] 2.2783 13.61 (9.24, 19.31) 14.17

表 2-47 100 人年あたりのすべての SOC 別 TEAE 発現割合（Pool S2A 及び Pool S2B）（続き）

MedDRA v24.0 SOC	Pool S2A		Pool S2B
	Placebo N=118 100 PEY=0.259 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=127 100 PEY=0.283 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	All ZLP N=238 100 PEY=2.752 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate
筋骨格系および結合組織障害	18 (15.3) [28] 0.2293 78.48 (46.51, 124.04) 108.06	27 (21.3) [30] 0.2504 107.84 (71.07, 156.90) 106.18	92 (38.7) [186] 1.6770 54.86 (44.22, 67.28) 67.58
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.7) [2] 0.2556 7.82 (0.95, 28.26) 7.72	3 (2.4) [4] 0.2788 10.76 (2.22, 31.45) 14.16	17 (7.1) [22] 2.5891 6.57 (3.82, 10.51) 7.99
神経系障害	38 (32.2) [61] 0.1925 197.40 (139.70, 270.95) 235.42	43 (33.9) [64] 0.2106 204.18 (147.77, 275.03) 226.51	107 (45.0) [292] 1.4873 71.94 (58.96, 86.93) 106.09
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.8) [1] 0.2584 3.87 (0.10, 21.56) 3.86	0	0
精神障害	10 (8.5) [10] 0.2400 41.67 (19.98, 76.64) 38.59	11 (8.7) [13] 0.2635 41.75 (20.84, 74.70) 46.01	35 (14.7) [43] 2.3421 14.94 (10.41, 20.78) 15.62
腎および尿路障害	6 (5.1) [6] 0.2508 23.92 (8.78, 52.07) 23.16	3 (2.4) [3] 0.2789 10.76 (2.22, 31.44) 10.62	25 (10.5) [34] 2.4306 10.29 (6.66, 15.18) 12.35
生殖系および乳房障害	2 (1.7) [2] 0.2582 7.75 (0.94, 27.99) 7.72	2 (1.6) [4] 0.2784 7.18 (0.87, 25.95) 14.16	14 (5.9) [20] 2.6080 5.37 (2.93, 9.01) 7.27
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (10.2) [15] 0.2432 49.34 (25.50, 86.19) 57.89	10 (7.9) [18] 0.2673 37.42 (17.94, 68.81) 63.71	46 (19.3) [85] 2.1376 21.52 (15.75, 28.70) 30.88
皮膚および皮下組織障害	16 (13.6) [22] 0.2380 67.23 (38.43, 109.17) 84.91	22 (17.3) [34] 0.2464 89.29 (55.96, 135.19) 120.33	52 (21.8) [99] 2.0720 25.10 (18.74, 32.91) 35.97
血管障害	5 (4.2) [7] 0.2517 19.86 (6.45, 46.35) 27.02	6 (4.7) [6] 0.2754 21.78 (7.99, 47.42) 21.24	19 (8.0) [22] 2.5411 7.48 (4.50, 11.68) 7.99

CI=confidence interval; EAIR=exposure adjusted incidence rate; incl=including; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PEY=participant exposure years; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of participants reporting a TEAE within SOC
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE
EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years at risk and associated 95% CI
Event rate=event rate per 100 participant-years of exposure.
Data sources: ISS Table 6.1.2 and ISS Table 6.1.4

2.2 個別有害事象の文章による説明

Narrative Index には、本承認申請資料で AE の文章による説明を提示したすべての被験者を、文章による説明の基準と共に一覧で示した。Narrative Index には、各被験者の文章による説明の参照先も含めた。UCB による試験については、あらかじめ規定した基準（死亡、SAE、中止に至った

AE、妊娠、及び MedDRA の HLT の「ナイセリア感染」に含まれる AE）に該当する被験者の文章による説明を各試験の CSR に示した（M 5 項）。更に、海外規制当局による要件として追加した基準に該当する AE（文章による説明の追加基準参照）及び併合解析の AE の文章による説明を M 5.3.5.3 項に含めた。文章による説明のあらかじめ規定した基準に該当する AE 及び追加の基準／併合解析に該当する AE が認められた被験者については、該当するすべての AE の文章による説明を M 5.3.5.3 項に示した。本承認申請資料で提示した臨床的安全性の文章による説明の概要を、投与群（プラセボ又は実薬）に関わらず表 7-1 に示した。

3. 臨床検査値の評価

すべての試験において、臨床検査値を評価する血液学的検査及び血液生化学検査パラメータとその評価時点を各試験の治験実施計画書で規定した。詳細を ISS Section 3.2 に示した。

Pool S1A、Pool S2A、Pool S1B、及び Pool S2B を対象に、血液学的検査及び血液生化学検査の経時的な測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量、基準範囲を用いたベースライン後の最低値／最高値へのシフト表、並びにベースライン後の顕著な異常値を含めた併合解析を実施した。潜在的な肝毒性についての要約を含む詳細を ISS Section 4.3 に示した。ベースラインの定義については ISS Section 4.1 に示した。

ISS Section 4.3 Table 4-3 の脚注に特に規定しない限り、CTCAE ver. 5.0（US Department of Health and Human Services, 2017）に基づき、重症度がグレード 3 以上の値を顕著な異常値と定義した。顕著な異常値の基準を ISS Section 4.3 Table 4-3 に示した。顕著な異常値の被験者別の一覧を ISS Listing 11.1.1 に、顕著な異常値が認められた被験者のすべての AE を ISS Listing 11.1.2 に示した。

尿検査及び凝固検査の評価の併合解析は行われなかった。尿検査及び凝固検査データの被験者別の一覧を各試験の CSR に示した。

gMG 対象の第 II 相及び第 III 相臨床試験（MG0009 試験、MG0010 試験、MG0011 試験）、並びに IMNM 対象の第 II 相臨床試験（IMNM01 試験）では、好酸球増加（好酸球数／白血球数を含む）及び膵酵素値上昇（アミラーゼ及びリパーゼ）を除き、臨床検査パラメータに治験薬に関連する明確な傾向及び明らかな投与群間の差は認められなかった。gMG 対象の第 II 相及び第 III 相臨床試験の臨床検査値の評価については、ISS Section 7.1.9、Section 7.2.1.5、及び Section 7.2.2.5 に詳述した。第 II 相 IMNM01 試験の臨床検査値の評価については、ISS Section 7.1.10、Section 7.2.1.6、及び Section 7.2.2.6 に詳述した。

3.1 血液学的検査

好酸球増加については 2.1.11.2 項に詳述した。

3.1.1 臨床検査値の経時的推移

Pool S1A 及び Pool S2A では全般に、IMNM を有する被験者は Week 8 まで、gMG を有する被験者は Week 12 まで、すべての投与群で血液学的検査値のベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある変動は認められなかった（ISS Table 11.1.1.1 及び Table 11.1.1.2）。好酸球数を除き、ベースラインからの平均変化量に投与群間で明らかな差は認められなかった。好酸球数のベースライ

ンからの平均変化量には、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群とプラセボ群で差が認められた。詳細を ISS Section 7.1.1 及び Section 7.1.2 に示した。

Pool S1B 及び Pool S2B では全般に、経時的な血液学的検査値のベースラインからの平均変化量に、臨床的に意味のある変動は認められなかった（ISS Table 11.1.1.3 及び Table 11.1.1.4）。好酸球数のベースラインからの平均変化量を除き、経時的に明らかな差は認められなかった。詳細を ISS Section 7.1.3 及び Section 7.1.4 に示した。

3.1.2 臨床検査値の各被験者における変動

Pool S1A 及び Pool S2A では全般に、血液学的検査値のベースライン後の最低値／最高値への変動が、いずれの投与群でも臨床的に意味のある変動と判断されなかった（ISS Table 11.1.3.1、Table 11.1.3.2、Table 11.1.4.1、及び Table 11.1.4.2）。好酸球数の変動を除き、血液学的検査値のベースライン後の変動に投与群間で明らかな違いは認められなかった。ベースライン時に基準範囲内であった好酸球数がベースライン後に高値に変動した被験者の割合は、プラセボ群と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群で高かった。詳細を ISS Section 7.2.1.1 及び Section 7.2.1.2 に示した。

Pool S1B 及び Pool S2B では全般に、血液学的検査値のベースライン後の最低値／最高値への変動が、すべてのジルコプラン群で臨床的に意味のある変動と判断されなかった（ISS Table 11.1.3.3、Table 11.1.3.4、Table 11.1.4.3、及び Table 11.1.4.4）。好酸球数がベースライン時に基準範囲内でベースライン後に高値に変動した以外に、顕著な変動は認められなかった。詳細を ISS Section 7.2.1.3 及び Section 7.2.1.4 に示した。

3.1.3 顕著な異常値

Pool S1A 及び Pool S2A

血液学的検査の顕著な異常値（Pool S1A）を表 3-1 に示した。Pool S2A での血液学的検査の顕著な異常値については ISS Section 7.3.1.2 に要約した。

Pool S1A での血液学的検査の顕著な異常値の発現割合は低く、リンパ球数及び好酸球数を除いて投与群間で同程度であった。リンパ球数の顕著な異常値（低値：0.5×10^9/L 未満）は最も多く認められ、発現割合はプラセボ群（11 例、10.7%）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群［7 例、6.1%（ジルコプラン 0.3mg/kg 群：6 例、6.1%及びジルコプラン 0.1mg/kg 群：1 例、6.7%）］で低かった。好酸球数の顕著な異常値（高値：1.5×10^9/L 以上）の発現割合は、プラセボ群（0 例）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群［6 例、5.3%（ジルコプラン 0.3mg/kg 群：6 例、6.1%及びジルコプラン 0.1mg/kg 群：0 例）］で高かった（表 3-1）。

表 3-1 血液学的検査の顕著な異常値（Pool S1A）

Parameter (Criteria)	Placebo N=103 n/Nsub (%)	ZLP 0.1mg/kg N=15 n/Nsub (%)	ZLP 0.3mg/kg N=100 n/Nsub (%)	ZLP 0.1mg/kg+ 0.3mg/kg N=115 n/Nsub (%)
Eosinophils [a] ($\geq 1.5\times10^9$/L)	0	0	6/99 (6.1)	6/114 (5.3)
Hemoglobin (<80.0g/L)	0	0	1/99 (1.0)	1/114 (0.9)
Lymphocytes absolute (Low: $<0.5\times10^9$/L)	11/103 (10.7)	1/15 (6.7)	6/99 (6.1)	7/114 (6.1)

TEMA=treatment-emergent markedly abnormal; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of study participants meeting the TEMA criterion for that parameter at any post-Baseline visit, including unscheduled and repeat visits.
Note: Nsub=number of study participants with a nonmissing post-Baseline measurement for that parameter. Percentages were based on Nsub.
a. No markedly abnormal criteria were defined for eosinophils at the time of the initial submission (clinical cutoff date [redacted] 20[redacted]).
Data source: ISS Table 11.1.7.1

Pool S1A と同様に、Pool S2A での血液学的検査の顕著な異常値の発現割合は低く、最も多く認められたリンパ球数の顕著な異常値（低値：0.5×10^9/L 未満）及び好酸球数の顕著な異常値（高値：1.5×10^9/L 以上）を除いて投与群間で同程度であった（ISS Table 11.1.7.2）。詳細を ISS Section 7.3.1.2 に示した。

Pool S1A 及び Pool S2A で、白血球数、リンパ球数（高値）、好中球数、及び血小板数の顕著な異常値は認められなかった（ISS Table 11.1.7.1、Table 11.1.7.2、Section 7.3.1.1 Table 7-2、Section 7.3.1.2 Table 7-4）。

Pool S1A 及び Pool S2A での血液学的検査の異常値に関する TEAE については、それぞれ ISS Section 7.3.1.1.1 及び Section 7.3.1.2.1 に詳述した。

Pool S1B 及び Pool S2B

血液学的検査の顕著な異常値（Pool S1B）を表 3-2 に示した。Pool S2B での血液学的検査の顕著な異常値については ISS Section 7.3.1.4 に要約した。

Pool S1B での血液学的検査の顕著な異常値の発現割合は低かった（表 3-2、ISS Table 11.1.7.3）。Pool S1B で最も多く認められた血液学的検査の顕著な異常値は、リンパ球数の顕著な異常値（低値：0.5×10^9/L 未満）であり、発現割合は全ジルコプラン群で 23 例（10.8%）であった（ジルコプラン 0.3mg/kg 群：22 例、10.4%及びジルコプラン 0.1mg/kg 群：2 例、9.1%）。

表 3-2 血液学的検査の顕著な異常値（Pool S1B）

Parameter (Criteria)	ZLP 0.1mg/kg N=22 n/Nsub (%)	ZLP 0.3mg/kg N=212 n/Nsub (%)	All ZLP N=213 n/Nsub (%)
Eosinophils [a] (≥1.5×10^9/L)	0	11/211 (5.2)	11/212 (5.2)
Hemoglobin (<80.0g/L)	0	5/211 (2.4)	5/212 (2.4)
Lymphocytes absolute (Low: <0.5×10^9/L)	2/22 (9.1)	22/211 (10.4)	23/212 (10.8)
Platelets (<50.0×10^9/L)	0	1/211 (0.5)	1/212 (0.5)

TEMA=treatment-emergent markedly abnormal; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of study participants meeting the TEMA criterion for that parameter at any post-Baseline visit, including unscheduled and repeat visits.
Note: Nsub=number of study participants with a nonmissing post-Baseline measurement for that parameter. Percentages were based on Nsub.
Note: Treatment-emergent markedly abnormal results that occurred for the same study participant under different treatments were counted under each treatment where the TEMA result occurred.
Note: Clinical cutoff date of [redacted] 20[redacted].
Note: As study participants may have received more than 1 ZLP dose level, the All ZLP column is not a total of the previous dose columns.
a. No markedly abnormal criteria were defined for eosinophils at the time of the initial submission (clinical cutoff date [redacted] 20[redacted]).
Data source: ISS Table 11.1.7.3

Pool S1B と同様に、Pool S2B での血液学的検査の顕著な異常値の発現割合は低く、リンパ球数の顕著な異常値（低値：0.5×10^9/L 未満）が最も多く認められた（ISS Table 11.1.7.4）。詳細を ISS Section 7.3.1.4 に示した。

Pool S1B 及び Pool S2B で、白血球数、リンパ球数（高値）、及び好中球数の顕著な異常値は認められなかった（ISS Table 11.1.7.3、Table 11.1.7.4、Section 7.3.1.3 Table 7-6、Section 7.3.1.4 Table 7-8）。

Pool S1B 及び Pool S2B での血液学的検査の異常値に関する TEAE については、それぞれ ISS Section 7.3.1.3.1 及び Section 7.3.1.4.1 に詳述した。

3.2 血液生化学検査

膵酵素値上昇については 2.1.11.1 項に詳述した。

3.2.1 臨床検査値の経時的推移

Pool S1A 及び Pool S2A では全般に、IMNM を有する被験者は Week 8 まで、gMG を有する被験者は Week 12 まで、すべての投与群で血液生化学検査値のベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある変動は認められなかった（ISS Table 11.1.2.1 及び Table 11.1.2.2）。膵酵素値（アミラーゼ及びリパーゼ）を除き、ベースラインからの平均変化量に投与群間で明らかな差は認められなかった。膵酵素値のベースラインからの平均変化量には、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群とプラセボ群で差が認められた。詳細を ISS Section 7.1.5 及び Section 7.1.6 に示した。

Pool S1B 及び Pool S2B では全般に、経時的な血液生化学検査値のベースラインからの平均変化量に、臨床的に意味のある変動は認められなかった（ISS Table 11.1.2.3 及び Table 11.1.2.4）。膵酵

素値（アミラーゼ及びリパーゼ）のベースラインからの平均変化量を除き、経時的に明らかな差は認められなかった。詳細を ISS Section 7.1.7 及び Section 7.1.8 に示した。

3.2.2 臨床検査値の各被験者における変動

Pool S1A 及び Pool S2A では全般に、血液生化学検査値のベースライン後の最低値／最高値への変動が、いずれの投与群でも臨床的に意味のある変動と判断されなかった（ISS Table 11.1.5.1、Table 11.1.5.2、Table 11.1.6.1、及び Table 11.1.6.2）。膵酵素値（アミラーゼ及びリパーゼ）の変動を除き、血液生化学検査値のベースライン後の変動に投与群間で明らかな違いは認められなかった。膵酵素値がベースライン値に関わらずベースライン後に高値であった被験者の割合は、プラセボ群と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群で高かった。詳細を ISS Section 7.2.2.1 及び Section 7.2.2.2 に示した。

Pool S1B 及び Pool S2B では全般に、血液生化学検査値のベースライン後の最低値／最高値への変動が、すべてのジルコプラン群で臨床的に意味のある変動と判断されなかった（ISS Table 11.1.5.3、Table 11.1.5.4、Table 11.1.6.3、及び Table 11.1.6.4）。膵酵素値（アミラーゼ及びリパーゼ）がベースライン値に関わらずベースライン後に高値であった以外に、顕著な変動は認められなかった。詳細を ISS Section 7.2.2.3 及び Section 7.2.2.4 に示した。

3.2.3 顕著な異常値

Pool S1A 及び Pool S2A

血液生化学検査の顕著な異常値（Pool S1A）を表 3-3 に示した。Pool S2A での血液生化学検査の顕著な異常値については ISS Section 7.3.2.2 に要約した。

Pool S1A での血液生化学検査の顕著な異常値の発現割合は低く、顕著な異常値が多く認められた以下のパラメータを除いて投与群間で同程度であった（表 3-3、ISS Table 11.1.8.1）。

- リパーゼの顕著な異常値（高値：ULN の 2.0 倍超）の発現割合は、プラセボ群（6 例、5.8%）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群［15 例、13.2%（ジルコプラン 0.3mg/kg 群：12 例、12.1%及びジルコプラン 0.1mg/kg 群：3 例、20.0%）］で高かった。
- アミラーゼの顕著な異常値（高値：ULN の 2.0 倍超）の発現割合は、プラセボ群（0 例）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群［8 例、7.0%（ジルコプラン 0.3mg/kg 群：8 例、8.1%及びジルコプラン 0.1mg/kg 群：0 例）］で高かった。
- グルコースの顕著な異常値（高値：13.9mmol/L 超）の発現割合は、プラセボ群（10 例、9.7%）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群［8 例、7.0%（ジルコプラン 0.3mg/kg 群：5 例、5.1%及びジルコプラン 0.1mg/kg 群：3 例、20.0%）］でやや低かった。グルコースの測定は空腹時に限らず行われた。

表 3-3 血液生化学検査の顕著な異常値（Pool S1A）

Parameter (Criteria)	**Placebo N=103 n/Nsub (%)**	**ZLP 0.1mg/kg N=15 n/Nsub (%)**	**ZLP 0.3mg/kg N=100 n/Nsub (%)**	**ZLP 0.1mg/kg+ 0.3mg/kg N=115 n/Nsub (%)**
Amylase (>2.0×ULN)	0	0	8/99 (8.1)	8/114 (7.0)
Lipase (>2.0×ULN)	6/103 (5.8)	3/15 (20.0)	12/99 (12.1)	15/114 (13.2)
AST (>5.0×ULN if Baseline value is normal; >5.0×Baseline value if Baseline is abnormal)	0	0	1/99 (1.0)	1/114 (0.9)
ALT (>5.0×ULN if Baseline value is normal; >5.0×Baseline value if Baseline is abnormal)	0	0	1/99 (1.0)	1/114 (0.9)
GGT (U/L) (>5.0×ULN if Baseline value is normal; >5.0×Baseline value if Baseline is abnormal)	1/103 (1.0)	0	2/99 (2.0)	2/114 (1.8)
eGFR (eGFR<29mL/min/1.73m^2)	1/103 (1.0)	0	0	0
Glucose (High: >13.9mmol/L)	10/103 (9.7)	3/15 (20.0)	5/99 (5.1)	8/114 (7.0)
Potassium (High: >6.0mmol/L)	0	0	1/99 (1.0)	1/114 (0.9)
Potassium (Low: <3.0mmol/L)	0	0	1/99 (1.0)	1/114 (0.9)

ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; eGFR=estimated glomerular filtration rate; GGT=gamma-glutamyl transferase; TEMA=treatment-emergent markedly abnormal; ULN=upper limit of normal range; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of study participants meeting the TEMA criterion for that parameter at any post-Baseline visit, including unscheduled and repeat visits.
Note: Nsub=number of study participants with a nonmissing post-Baseline measurement for that parameter. Percentages were based on Nsub.
Data source: ISS Table 11.1.8.1

Pool S1A と同様に、Pool S2A での血液生化学検査の顕著な異常値の発現割合は低く、多く認められたリパーゼ（高値：ULN の 2.0 倍超）、アミラーゼ（高値：ULN の 2.0 倍超）、及びグルコース（高値：13.9mmol/L 超）の顕著な異常値を除いて投与群間で同程度であった（ISS Table 11.1.8.2）。詳細を ISS Section 7.3.2.2 に示した。

Pool S1A 及び Pool S2A で、アルカリホスファターゼ（ALP）、総ビリルビン、クレアチニン、カルシウム、グルコース（低値）、ナトリウム、C 反応性蛋白、及びアルブミンの顕著な異常値は認められなかった（ISS Table 11.1.8.1、Table 11.1.8.2、Section 7.3.2.1 Table 7-10、Section 7.3.2.2 Table 7-12）。

Pool S1A 及び Pool S2A での血液生化学検査の異常値に関する TEAE については、それぞれ ISS Section 7.3.2.1.1 及び Section 7.3.2.2.1 に詳述した。Pool S1A 及び Pool S2A での潜在的肝毒性については、ジルコプラン 0.3mg/kg 群で治験薬の投与中止に至った TEAE（肝酵素上昇）が発現した 1 例の複数の肝機能検査値上昇に関する詳細も含めて、3.2.4 項に要約した。

Pool S1B 及び Pool S2B

血液生化学検査の顕著な異常値（Pool S1B）を表 3-4 に示した。Pool S2B での血液生化学検査の顕著な異常値については ISS Section 7.3.2.4 に要約した。

Pool S1B での血液生化学検査の顕著な異常値の発現割合は、リパーゼを除いて低かった（表 3-4、ISS Table 11.1.8.3）。リパーゼの顕著な異常値（高値：ULN の 2.0 倍超）は最も多く認められ、発現割合は全ジルコプラン群で 30 例（14.2%）であった（ジルコプラン 0.3mg/kg 群：28 例、13.3% 及びジルコプラン 0.1mg/kg 群：5 例、22.7%）。

表 3-4　血液生化学検査の顕著な異常値（Pool S1B）

Parameter (Criteria)	**ZLP 0.1mg/kg N=22 n/Nsub (%)**	**ZLP 0.3mg/kg N=212 n/Nsub (%)**	**All ZLP N=213 n/Nsub (%)**
Amylase (>2.0×ULN)	2/22 (9.1)	11/211 (5.2)	11/212 (5.2)
Lipase (>2.0×ULN)	5/22 (22.7)	28/211 (13.3)	30/212 (14.2)
ALP (>5.0×ULN if Baseline value is normal; >5.0×Baseline value if Baseline is abnormal)	0	1/211 (0.5)	1/212 (0.5)
AST (>5.0×ULN if Baseline value is normal; >5.0×Baseline value if Baseline is abnormal)	0	2/211 (0.9)	2/212 (0.9)
ALT (>5.0×ULN if Baseline value is normal; >5.0×Baseline value if Baseline is abnormal)	0	1/211 (0.5)	1/212 (0.5)
GGT (U/L) (>5.0×ULN if Baseline value is normal; >5.0×Baseline value if Baseline is abnormal)	0	7/211 (3.3)	7/212 (3.3)
eGFR (eGFR<29mL/min/1.73m^2)	0	3/211 (1.4)	3/212 (1.4)
Glucose (High: >13.9mmol/L)	4/22 (18.2)	22/211 (10.4)	23/212 (10.8)
Potassium (High: >6.0mmol/L)	0	1/211 (0.5)	1/212 (0.5)
Potassium (Low: <3.0mmol/L)	0	3/211 (1.4)	3/212 (1.4)
Sodium (High: >155mmol/L)	0	1/211 (0.5)	1/212 (0.5)
Sodium (Low: <125mmol/L)	0	1/211 (0.5)	1/212 (0.5)

ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; eGFR=estimated glomerular filtration rate; GGT=gamma-glutamyl transferase; TEMA=treatment-emergent markedly abnormal; ULN=upper limit of normal range; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of study participants meeting the TEMA criterion for that parameter at any post-Baseline visit, including unscheduled and repeat visits.
Note: Nsub=number of study participants with a nonmissing post-Baseline measurement for that parameter. Percentages were based on Nsub.
Note: Treatment-emergent markedly abnormal results that occurred for the same study participant under different treatments were counted under each treatment where the TEMA result occurred.
Note: Clinical cutoff date of [redacted] 20[redacted].
Note: As study participants may have received more than 1 ZLP dose level, the All ZLP column is not a total of the previous dose columns.
Data source: ISS Table 11.1.8.3

Pool S1B と同様に、Pool S2B での血液生化学検査の顕著な異常値の発現割合は、最も多く認められたリパーゼの顕著な異常値（高値：ULN の 2.0 倍超）を除いて低かった（ISS Table 11.1.8.4）。詳細を ISS Section 7.3.2.4 に示した。

Pool S1B 及び Pool S2B で、総ビリルビン、クレアチニン、カルシウム、グルコース（低値）、C 反応性蛋白、及びアルブミンの顕著な異常値は認められなかった（ISS Table 11.1.8.3、Table 11.1.8.4、Section 7.3.2.3 Table 7-14、Section 7.3.2.4 Table 7-16）。

Pool S1B 及び Pool S2B での血液生化学検査の異常値に関する TEAE については、それぞれ ISS Section 7.3.2.3.1 及び Section 7.3.2.4.1 に詳述した。Pool S1B 及び Pool S2B での潜在的肝毒性については 3.2.4 項に要約した。

3.2.4 潜在的肝毒性

Hy's Law の基準（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニンアミノトランスフェラーゼが ULN の 3 倍超、総ビリルビンが ULN の 2 倍超、及び ALP が ULN の 2 倍未満）を含む薬物性肝障害の可能性を示す臨床検査基準に該当した被験者はいなかった（ISS Table 11.2.2.1、Table 11.2.2.2、Table 11.2.2.3、及び Table 11.2.2.4）。

Pool S1A 及び Pool S2A のベースライン後の肝機能検査値上昇の発現割合は低く、投与群間で同程度であった（ISS Table 11.2.1.1 及び Table 11.2.1.2）。詳細を ISS Section 7.3.3.1 及び Section 7.3.3.2 に示した。

Pool S1B 及び Pool S2B でのベースライン後の肝機能検査値上昇の発現割合は低かった（ISS Table 11.2.1.3 及び Table 11.2.1.4）。詳細を ISS Section 7.3.3.3 及び Section 7.3.3.4 に示した。

Pool S1A、Pool S2A、及び Pool S1B のジルコプラン 0.3mg/kg 群、並びに Pool S2B の全ジルコプラン群の 1 例に肝酵素上昇の TEAE が発現し、治験薬の投与中止に至った（最終投与日は治験薬投与開始日を Day 1 とした時の Day 15）。本事象は非重篤で治験薬と関連なしと判断され、転帰は未回復であった（ISS Table 7.5.1、Listing 1.1、及び Listing 6.2）。本被験者ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼが ULN の 5.0 倍超並びに ALP が ULN の 1.5 倍超に上昇した。これらの肝酵素の上昇には、治験薬の投与中止後、様々なパラメータで一貫した傾向は認められなかった（ISS Listing 6.2 及び Listing 11.2.1）。更に、多剤併用、病的肥満、及び併発した TEAE の末梢性浮腫（医師記載名：下腿浮腫跡）に反映される潜在的な心臓性要因が Day 14 から Day +41（治験薬最終投与 41 日後）に認められ、肝機能検査値上昇の交絡因子であった（ISS Listing 3.1、Listing 3.2、及び Listing 6.2；被験者番号 MG0010-[redacted]）。

Pool S1A 及び Pool S1B の血液生化学検査の顕著な異常値については 3.2.3 項に示した。肝臓系事象の注目すべき TEAE については 2.1.10.2.4 項に要約した。

3.3 臨床検査値のまとめ

Pool S1A 及び Pool S2A では、好酸球数及び膵酵素値（アミラーゼ及びリパーゼ）のベースラインからの平均変化量を除き、ジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群とプラセボ群で明らかな差は認められなかった。ベースライン時に基準範囲内であった好酸球数がベースライン後に高値に変動した被験者の割合、及びベースライン値に関わらず膵酵素値（アミラーゼ及びリパーゼ）がベースライン後に高値であった被験者の割合は、プラセボ群と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群で高かった。顕著な異常値の発現割合はおおむね低く、投与群間で同程度であった。アミラーゼ及びリパーゼの顕著な異常値の発現割合がプラセボ群と比較してジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群で高かった以外に、投与群間で明らかな差は認められなかった。

Pool S1B 及び Pool S2B では、好酸球数及び膵酵素値（アミラーゼ及びリパーゼ）のベースラインからの平均変化量、ベースライン時に基準範囲内であった好酸球数がベースライン後に高値に変動した被験者の割合、並びにベースライン値に関わらず膵酵素値（アミラーゼ及びリパーゼ）がベースライン後に高値であった被験者の割合以外に、経時的に明らかな差及び明らかな変動は認められなかった。顕著な異常値の発現割合はおおむね低かった。

Pool S1A 及び Pool S2A での肝機能検査値上昇の発現割合は低く、投与群間で同程度であり、Pool S1B 及び Pool S2B での肝機能検査値上昇の発現割合も低かった。Hy's Law の基準を含む薬物性肝障害の可能性を示す臨床検査基準に該当した被験者はいなかった。全体的に、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。

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 バイタルサイン

すべての試験について、バイタルサインパラメータとその評価時点を各試験の治験実施計画書で規定した。詳細を ISS Section 3.4 に示した。

Pool S1A、Pool S2A、Pool S1B、及び Pool S2B を対象に、バイタルサインの経時的な測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量、並びにベースライン後の異常値を含めた併合解析を実施した。詳細を ISS Section 4.5 に示した。ベースラインの定義については ISS Section 4.1 に示した。

バイタルサインの顕著な異常値の基準を ISS Section 4.5 Table 4-5 に示した。バイタルサインの顕著な異常値の被験者別の一覧を ISS Listing 13.1 に、顕著な異常値が認められた被験者のすべての AE を ISS Listing 13.2 に示した。

gMG 対象の第 II 相及び第 III 相臨床試験（MG0009 試験、MG0010 試験、MG0011 試験）、並びに IMNM 対象の第 II 相臨床試験（IMNM01 試験）では、バイタルサインパラメータに治験薬に関連する明確な傾向及び明らかな投与群間の差は認められなかった。gMG 対象の第 II 相及び第 III 相臨床試験のバイタルサインについては、ISS Section 8.1.1.5 に詳述した。第 II 相 IMNM01 試験のバイタルサインについては、ISS Section 8.1.1.6 に詳述した。

4.1.1 バイタルサインの経時的推移

Pool S1A 及び Pool S2A では全般に、IMNM を有する被験者は Week 8 まで、gMG を有する被験者は Week 12 まで、すべての投与群でバイタルサインパラメータのベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある変動は認められなかった（ISS Table 13.1.1 及び Table 13.1.2）。

Pool S1B 及び Pool S2B では全般に、経時的なバイタルサインパラメータのベースラインからの平均変化量に、臨床的に意味のある変動は認められなかった（ISS Table 13.1.3 及び Table 13.1.4）。

4.1.2 治験薬投与後のバイタルサインの異常値

Pool S1A 及び Pool S2A

治験薬投与後のバイタルサインの異常値（Pool S1A）を表 4-1 に示した。Pool S2A での治験薬投与後のバイタルサインの異常値については ISS Section 8.1.2.2 に要約した。

Pool S1A での治験薬投与後のバイタルサインの異常値の発現割合は低く、投与群間で同程度であった（表 4-1 及び ISS Table 13.2.1）。Pool S1A で最も多く認められた治験薬投与後のバイタルサインの異常値は、収縮期血圧（高値：160mmHg 以上かつベースラインから 20mmHg 以上の上昇）であり、発現割合はジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群で 4 例（3.5%）（ジルコプラン 0.3mg/kg 群：2 例、2.0%及びジルコプラン 0.1mg/kg 群：2 例、13.3%）及びプラセボ群で 3 例（2.9%）であった。

表 4-1　治験薬投与後のバイタルサインの異常値（Pool S1A）

Parameter **Criteria**	**Placebo** **N=103** **n/Nsub (%)**	**ZLP 0.1mg/kg** **N=15** **n/Nsub (%)**	**ZLP 0.3mg/kg** **N=100** **n/Nsub (%)**	**ZLP 0.1mg/kg+** **0.3mg/kg** **N=115** **n/Nsub (%)**
Systolic blood pressure (mmHg)				
≥160 and an increase from Baseline ≥20	3/103 (2.9)	2/15 (13.3)	2/99 (2.0)	4/114 (3.5)
Diastolic blood pressure (mmHg)				
≥105 and an increase from Baseline ≥15	2/103 (1.9)	0/15	0/99	0/114
≤50 and a decrease from Baseline ≥15	0/103	0/15	1/99 (1.0)	1/114 (0.9)
Pulse rate (bpm)				
≥120 and an increase from Baseline ≥15	1/103 (1.0)	0/15	0/99	0/114
≤50 and a decrease from Baseline ≥15	1/103 (1.0)	0/15	0/99	0/114

ZLP=zilucoplan
Note: n=number of study participants with at least 1 post-Baseline vital sign measurement meeting the criterion for that parameter.
Note: Nsub=number of study participants with at least 1 post-Baseline nonmissing measurement for that parameter. Percentages were based on Nsub.
Data source: ISS Table 13.2.1

Pool S1A と同様に、Pool S2A での治験薬投与後のバイタルサインの異常値の発現割合は低く、投与群間で同程度であった。最も多く認められた治験薬投与後のバイタルサインの異常値は、収縮期血圧（高値：160mmHg 以上かつベースラインから 20mmHg 以上の上昇）であった（ISS Table 13.2.2）。詳細を ISS Section 8.1.2.2 に示した。

Pool S1A 及び Pool S2A で、治験薬投与後の収縮期血圧（低値：90mmHg 以下かつベースラインから 20mmHg 以上の低下）、体温、及び体重の異常値は認められなかった（ISS Table 13.2.1 及び Table 13.2.2）。

Pool S1A 及び Pool S2A でのバイタルサインの異常値に関する TEAE については、それぞれ ISS Section 8.1.2.1.1 及び Section 8.1.2.2.1 に詳述した。

Pool S1B 及び Pool S2B

治験薬投与後のバイタルサインの異常値（Pool S1B）を表 4-2 に示した。Pool S2B での治験薬投与後のバイタルサインの異常値については ISS Section 8.1.2.4 に要約した。

Pool S1B での治験薬投与後のバイタルサインの異常値の発現割合は、体重を除いて低かった（表 4-2 及び ISS Table 13.2.3）。治験薬投与後の体重の異常値（高値：ベースラインから 10%以上の増加）は最も多く認められ、発現割合は全ジルコプラン群で 18 例（10.2%）であった（ジルコプラン 0.3mg/kg 群：17 例、9.7%及びジルコプラン 0.1mg/kg 群：3 例、13.6%）。なお、体重がベースライ

ンから 10%以上減少した被験者の割合は、全ジルコプラン群（15 例、8.5%）とジルコプラン 0.3mg/kg 群（15 例、8.5%）で同程度であった。

表 4-2 治験薬投与後のバイタルサインの異常値（Pool S1B）

Parameter Criteria	ZLP 0.1mg/kg N=22 n/Nsub (%)	ZLP 0.3mg/kg N=212 n/Nsub (%)	All ZLP N=213 n/Nsub (%)
Systolic blood pressure (mmHg)			
≥160 and an increase from Baseline ≥20	2/22 (9.1)	11/211 (5.2)	13/212 (6.1)
Diastolic blood pressure (mmHg)			
≥105 and an increase from Baseline ≥15	1/22 (4.5)	5/211 (2.4)	6/212 (2.8)
≤50 and a decrease from Baseline ≥15	0/22	1/211 (0.5)	1/212 (0.5)
Pulse rate (bpm)			
≥120 and an increase from Baseline ≥15	0/22	3/211 (1.4)	3/212 (1.4)
≤50 and a decrease from Baseline ≥15	0/22	2/211 (0.9)	2/212 (0.9)
Body weight (kg)			
≥10% decrease from Baseline	0/22	15/176 (8.5)	15/177 (8.5)
≥10% increase from Baseline	3/22 (13.6)	17/176 (9.7)	18/177 (10.2)

ZLP=zilucoplan
Note: n=number of study participants with at least 1 post-Baseline vital sign measurement meeting the criterion for that parameter.
Note: Nsub=number of study participants with at least 1 post-Baseline nonmissing measurement for that parameter. Percentages were based on Nsub.
Note: Treatment-emergent abnormal results that occurred for the same study participant under different treatments were counted under each treatment where the treatment-emergent abnormal result occurred.
Note: Clinical cutoff date of [redacted] 20[redacted].
Note: As study participants may have received more than 1 ZLP dose level, the All ZLP column is not a total of the previous dose columns.
Data source: ISS Table 13.2.3

Pool S1B と同様に、Pool S2B での治験薬投与後のバイタルサインの異常値の発現割合は低く、最も多く認められた治験薬投与後のバイタルサインの異常値は、体重（高値：ベースラインから 10%以上の増加）であった（ISS Table 13.2.4）。なお、全ジルコプラン群では、体重がベースラインから 10%以上減少した被験者が同程度認められた。詳細を ISS Section 8.1.2.4 に示した。

Pool S1B 及び Pool S2B で、治験薬投与後の収縮期血圧（低値：90mmHg 以下かつベースラインから 20mmHg 以上の低下）及び体温の異常値は認められなかった（ISS Table 13.2.3 及び Table 13.2.4）。

Pool S1B 及び Pool S2B でのバイタルサインの異常値に関する TEAE については、それぞれ ISS Section 8.1.2.3.1 及び Section 8.1.2.4.1 に詳述した。

4.1.3 バイタルサインのまとめ

Pool S1A 及び Pool S2A では全般に、IMNM を有する被験者は Week 8 まで、gMG を有する被験者は Week 12 まで、すべての投与群でバイタルサインパラメータのベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある変動は認められなかった。治験薬投与後のバイタルサインの異常値の発現割合は低く、投与群間で同程度であった。

Pool S1B 及び Pool S2B では全般に、経時的なバイタルサインパラメータのベースラインからの平均変化量に、臨床的に意味のある変動は認められなかった。治験薬投与後のバイタルサインの異常値の発現割合は低かった。

4.2 身体所見

身体所見の併合解析は実施されなかった。

MG0009 試験の主要パートでは、スクリーニング時に臨床的に重要な身体所見は認められなかった（MG0009 試験 CSR Listing 16.2.11）。

MG0009 試験（スクリーニング来院より後）、MG0010 試験、MG0011 試験、及び IMNM01 試験では、臨床的に重要な身体検査の異常所見は AE として報告された。

4.3 心電図

すべての試験について、ECG パラメータとその評価時点を各試験の治験実施計画書で規定した。詳細を ISS Section 3.3 に示した。

Pool S1A、Pool S2A、Pool S1B、及び Pool S2B を対象に、ECG の経時的な測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量、並びにベースライン後の ECG の異常所見を含めた併合解析を実施した。詳細を ISS Section 4.4 に示した。ベースラインの定義については ISS Section 4.1 に示した。

ECG の顕著な異常所見の基準を ISS Section 4.4 Table 4-4 に示した。ECG の顕著な異常所見の被験者別の一覧を ISS Listing 12.1 に、顕著な異常所見が認められた被験者のすべての AE を ISS Listing 12.2 に示した。

UP0093 試験は、健康成人被験者を対象に臨床用量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した試験であった（ISS Table 2-1）。ICH 臨床に関するガイドライン E14 に記載されているように、本試験の結果からジルコプランの QT/QTc 評価は陰性であった（ISS Table 12-1）。

gMG 対象の第 II 相及び第 III 相臨床試験（MG0009 試験、MG0010 試験、MG0011 試験）、並びに IMNM 対象の第 II 相臨床試験（IMNM01 試験）では、ECG 所見に治験薬に関連する明確な傾向及び明らかな投与群間の差は認められなかった。gMG 対象の第 II 相及び第 III 相臨床試験の ECG については、ISS Section 8.3.1.5 に詳述した。第 II 相 IMNM01 試験の ECG については、ISS Section 8.3.1.6 に詳述した。

4.3.1 心電図所見の経時的推移

Pool S1A 及び Pool S2A では全般に、IMNM を有する被験者は Week 8 まで、gMG を有する被験者は Week 12 まで、すべての投与群で ECG パラメータのベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある変動は認められなかった（ISS Table 12.1.1 及び Table 12.1.2）。

Pool S1B 及び Pool S2B では全般に、経時的な ECG パラメータのベースラインからの平均変化量に、臨床的に意味のある変動は認められなかった（ISS Table 12.1.3 及び Table 12.1.4）。

4.3.2 治験薬投与後の 12 誘導心電図の異常所見

Pool S1A 及び Pool S2A

Pool S1A 及び Pool S2A で、治験薬投与後に 12 誘導 ECG の異常所見は認められなかった（ISS Table 12.2.1 及び Table 12.2.2）。Pool S1A 及び Pool S2A での ECG の異常所見に関する TEAE については、それぞれ ISS Section 8.3.2.1.1 及び Section 8.3.2.2.1 に詳述した。

Pool S1B 及び Pool S2B

治験薬投与後の 12 誘導 ECG の異常所見（Pool S1B 及び Pool S2B）を 5.10.5 項に示した。

Pool S1B 及び Pool S2B で、治験薬投与後の QT 間隔の異常所見（500ms 以上）及び心拍数の異常所見（120bpm 超）は認められなかった（ISS Table 12.2.3 及び Table 12.2.4）。

Pool S1B 及び Pool S2B での ECG の異常所見に関する TEAE については、それぞれ ISS Section 8.3.2.3.1 及び Section 8.3.2.4.1 に詳述した。SOC の「心臓障害」の SAE の解析結果は ISS Section 6.11.4 に示した。

4.3.3 心電図所見のまとめ

ICH 臨床に関するガイドライン E14 に記載されているように、UP0093 試験の結果からジルコプランの QT/QTc 評価は陰性であった。

Pool S1A 及び Pool S2A では全般に、IMNM を有する被験者は Week 8 まで、gMG を有する被験者は Week 12 まで、すべての投与群で ECG パラメータのベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある変動は認められなかった。Pool S1A 及び Pool S2A で、治験薬投与後に 12 誘導 ECG の異常所見は認められなかった。

Pool S1B 及び Pool S2B では全般に、経時的な ECG パラメータのベースラインからの平均変化量に、臨床的に意味のある変動は認められなかった。治験薬投与後の 12 誘導 ECG の異常所見の発現割合は低かった。

4.4 自殺傾向の評価

C-SSRS を用いた自殺傾向の評価で自殺行為又は自殺念慮が認められた被験者の一覧を ISS Listing 6.6 に示した。

MG0010 試験及び MG0011 試験では、第 1 回臨床データカットオフ日までに自殺念慮及び自殺行為の TEAE は認められなかった（ISS Listing 6.2）。MG0010 試験及び MG0011 試験の C-SSRS による評価で、第 1 回臨床データカットオフ日までに、自殺念慮はほとんど認められず（MG0010 試験のジルコプラン 0.3mg/kg 群で 2 例及びプラセボ群で 1 例、MG0011 試験で 4 例）、自殺行為は報告されなかった（ISS Listing 6.6）。gMG 対象の第 III 相臨床試験（MG0010 試験、MG0011 試験）の C-SSRS による評価については、ISS Section 8.4.2 に詳述した。

MG0009 試験及び IMNM01 試験では、C-SSRS による自殺傾向の評価を行わなかった。

全体的に、ジルコプランの投与に伴う薬物性自殺傾向の徴候は認められなかった。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

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、CKD 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。内因性要因の概要及び利用可能な原資料を ISS Section 9 Table 9-1 に示した。

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。

全体的に、年齢別、性別、人種別、民族別、体重別、BMI 別、CKD 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 発現割合を比較した結果、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 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。Pool S1B 及び Pool S2B の全ジルコプラン群では、TEAE 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 発現割合を比較した結果、Pool S1A 及び Pool S2A で、男性の TEAE 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 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。Pool S1B 及び Pool S2B の全ジルコプラン群では、すべての TEAE 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 発現割合を比較した結果、Pool S1A のジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群では TEAE 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 発現割合が MGFA クラス II とクラス III で同程度であった。Pool S1B の全ジルコプラン群では、すべての TEAE 発現割合が MGFA クラス III よりも MGFA クラス II で低かった。

5.1.1 年齢

Pool S1A、Pool S2A、Pool S1B、及び Pool S2B を対象に、年齢別の部分集団（65 歳未満、65 歳以上）の TEAE の概要を ISS Section 9.1.1 に示した。

5.1.2 性別

Pool S1A、Pool S2A、Pool S1B、及び Pool S2B を対象に、性別の TEAE の概要を ISS Section 9.1.2 に示した。

5.1.3 人種

人種別の部分集団を以下のとおり定義した。

- 白人、アジア人、黒人、その他

併合解析対象集団の被験者のほとんどは白人であった（ISS Section 5.3.1）。Pool S1A、Pool S2A、Pool S1B、及び Pool S2B を対象に、白人集団（15%以上の被験者が含まれた唯一の人種別部分集団）及び全体集団の TEAE の概要を ISS Section 9.1.3 に示した。白人以外の人種別部分集団については、被験者数が少なく意味のある結論が得られなかった。

5.1.4 民族

民族別の部分集団を以下のとおり定義した。

- ヒスパニック系又はラテン系以外、ヒスパニック系又はラテン系、不明

Pool S1A、Pool S2A、Pool S1B、及び Pool S2B を対象に、ヒスパニック系又はラテン系以外の集団（15%以上の被験者が含まれた唯一の民族別部分集団）及び全体集団の TEAE の概要を ISS Section 9.1.4 に示した。ヒスパニック系又はラテン系と不明の民族別部分集団については、被験者数が少なく意味のある結論が得られなかった。

5.1.5 体重

体重別の部分集団を以下のとおり定義した。

- 体重：43kg 未満、43kg 以上 56kg 未満、56kg 以上 77kg 未満、77kg 以上 150kg 未満、150kg 以上

Pool S1A、Pool S2A、Pool S1B、及び Pool S2B を対象に、体重が 56kg 以上 77kg 未満の集団及び 77kg 以上 150kg 未満の集団（15%以上の被験者が含まれた体重別部分集団）の TEAE の概要を ISS Section 9.1.5 に示した。

5.1.6 体格指数

BMI 別の部分集団を以下のとおり定義した。

- BMI：18.5kg/m^2 未満、18.5kg/m^2 以上 25kg/m^2 未満、25kg/m^2 以上 30kg/m^2 未満、30kg/m^2 以上 40kg/m^2 未満、40kg/m^2 以上

Pool S1A、Pool S2A、Pool S1B、及び Pool S2B を対象に、BMI が 18.5kg/m^2 以上 25kg/m^2 未満の集団、25kg/m^2 以上 30kg/m^2 未満の集団、及び 30kg/m^2 以上 40kg/m^2 未満の集団（15%以上の被験者が含まれた BMI 別部分集団）の TEAE の概要を ISS Section 9.1.6 に示した。

5.1.7 慢性腎疾患ステージ

CKD ステージ別の部分集団を以下のとおり定義した。

- 正常腎機能［推定糸球体ろ過量（eGFR）が 90mL/min/1.73m^2 以上］、軽度腎機能障害（eGFR が 60～89mL/min/1.73m^2：CKD ステージ 2）、中等度腎機能障害（eGFR が 30～59mL/min/1.73m^2：CKD ステージ 3）、重度腎機能障害（eGFR が 15～29mL/min/1.73m^2：CKD ステージ 4）、末期腎不全（eGFR が 15mL/min/1.73m^2 未満）

Pool S1A、Pool S2A、Pool S1B、及び Pool S2B を対象に、正常腎機能（eGFR が 90mL/min/1.73m^2 以上）の集団及び軽度腎機能障害（eGFR が 60～89mL/min/1.73m^2：CKD ステージ 2）の集団（15%以上の被験者が含まれた CKD ステージ別部分集団）の TEAE の概要を ISS Section 9.1.7 に示した。その他の CKD ステージ別部分集団については、被験者数が少なく意味のある結論が得られなかった。

5.1.8 ベースライン時の罹病期間

Pool S1A 及び Pool S1B を対象に、ベースライン時の罹病期間別の TEAE の概要を ISS Section 9.1.8 に示した。

5.1.9 スクリーニング時の MGFA 重症度分類

MGFA 重症度分類別の部分集団を以下のとおり定義した。

- MGFA クラス II、クラス III、クラス IV

Pool S1A 及び Pool S1B を対象に、スクリーニング時の MGFA クラス II の集団及び MGFA クラス III の集団（15%以上の被験者が含まれた MGFA 重症度分類別部分集団）の TEAE の概要を ISS Section 9.1.9 に示した。MGFA 重症度分類は gMG を有する被験者のみに適用されるため、Pool S1A 及び Pool S1B のみを対象に解析した。

5.2 外因性要因

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。外因性要因の概要及び利用可能な原資料を ISS Section 9 Table 9-1 に示した。

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。

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。Pool S1A 及び Pool S2A では、地理的地域別の部分集団間で一貫した差は認められなかった。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。

5.2.1 地理的地域

地理的地域別の部分集団を以下のとおり定義した。

- 地域：東アジア、欧州、北米

Pool S1A、Pool S2A、Pool S1B、及び Pool S2B を対象に、北米集団及び欧州集団（15%以上の被験者が含まれた地理的地域別部分集団）の TEAE の概要を ISS Section 9.2.1 に示した。

全体的に、地理的地域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。Pool S1A 及び Pool S2A のジルコプラン 0.1mg/kg+0.3mg/kg 群では、すべての TEAE の発現割合が欧州集団よりも北米集団で高く、SAE の発現割合が欧州集団と北米集団で同程度であり、プラセボ群ではすべての TEAE 及び SAE の発現割合が欧州集団よりも北米集団で低かった。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。

日本人集団における安全性についての追加解析結果を 5.3 項に示した。

5.3 日本人集団における安全性

5.3.1 MG0010 試験

MG0010 試験では、日本の治験実施医療機関で登録された被験者（以下、日本人被験者）は全体で 174 例中 16 例（9.2%）であり、その内訳はジルコプラン 0.3mg/kg 群で 7/86 例（8.1%）、プラセボ群で 9/88 例（10.2%）であった（MG0010 試験 CSR Table 14.1.1.4 及び Table 14.1.3.3）。全体集団と日本人集団では、人口統計学的特性（体重、BMI、過去に胸腺摘除術を受けた被験者の割合）及び gMG に対する前治療薬の使用歴にわずかな違いが認められたが、全体的に重要な違いは認められなかった。

日本人集団の TEAE 発現例数の概要［安全性解析対象集団（SS）］を表 5-1 に示した。日本人集団のすべての TEAE 発現割合（SS）を SOC 別及び PT 別に表 5-2 に示した。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。

表 5-1 日本人集団の TEAE 発現例数の概要（SS）

Category	**Placebo N=9 n (%) [#]**	**ZLP 0.3mg/kg N=7 n (%) [#]**
Any TEAEs	5 (55.6) [10]	4 (57.1) [5]
Serious TEAEs	3 (33.3) [4]	1 (14.3) [1]
TEAEs resulting in permanent withdrawal from IMP [a]	0	0
Treatment-related TEAEs	3 (33.3) [4]	0
Severe TEAEs	2 (22.2) [4]	0
All deaths (AEs leading to death) [b]	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0

AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP=investigational medicinal product; SS= summary of TEAEs in Japanese study participants; TEAE=Treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category. The number of Japanese study participants was based on the number of study participants included in the country of Japan at Baseline.
Note: All deaths were based on all study participants screened and refers to all deaths that occurred on study.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: Treatment-related TEAEs were considered to be related to IMP by the Investigator.
Note: Severe TEAEs were those with CTCAE Grade 3 or above or those without a CTCAE grading classified as ‘severe’ by the Investigator.
a. Includes all deaths.
b. All deaths were based on all study participants screened and refers to all deaths that occurred on study.
Data sources: MG0010 CSR Table 14.1.3.1 and Table 14.3.2.3

表 5-2　日本人集団のすべての TEAE 発現割合（SS）

MedDRA Version 24.0 **SOC** **PT**	**Placebo** **N=9** **n (%) [#]**	**ZLP** **0.3mg/kg** **N=7** **n (%) [#]**
Any TEAEs	5 (55.6) [10]	4 (57.1) [5]
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (22.2) [2]	2 (28.6) [2]
胸痛	0	1 (14.3) [1]
発熱	0	1 (14.3) [1]
注射部位内出血	1 (11.1) [1]	0
注射部位発疹	1 (11.1) [1]	0
代謝および栄養障害	0	1 (14.3) [1]
低血糖	0	1 (14.3) [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (14.3) [1]
基底細胞癌	0	1 (14.3) [1]
神経系障害	3 (33.3) [5]	1 (14.3) [1]
頭痛	0	1 (14.3) [1]
重症筋無力症	3 (33.3) [5]	0
臨床検査	1 (11.1) [1]	0
リンパ球数減少	1 (11.1) [1]	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (11.1) [1]	0
筋骨格障害	1 (11.1) [1]	0
皮膚および皮下組織障害	1 (11.1) [1]	0
嵌入爪	1 (11.1) [1]	0

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred term; SOC=System organ class; SS=summary of TEAEs in Japanese study participants; TEAE=Treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT. The number of Japanese study participants was based on the number of study participants included in the country of Japan at Baseline.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: System organ classes are sorted by decreasing total frequency based on the ZLP 0.3mg/kg treatment group; ties are sorted alphabetically. Preferred terms are presented by decreasing total frequency based on the ZLP 0.3mg/kg treatment group within SOCs; ties are sorted alphabetically.
Data sources: MG0010 CSR Table 14.1.3.1 and Table 14.3.3.3

本試験で治験薬を 1 回以上投与されたすべての日本人被験者（16 例）が試験を完了し、非盲検継続試験（MG0011 試験）に移行した（MG0010 試験 CSR Table 14.1.1.4 及び Table 14.1.1.6.1）。

全体的に、日本人集団の TEAE 発現割合はジルコプラン 0.3mg/kg 群（4 例、57.1%）とプラセボ群（5 例、55.6%）で同程度であった（表 5-1）。

日本人集団で発現割合が高かった TEAE（SOC 別）は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（ジルコプラン 0.3mg/kg 群：2 例、28.6%及びプラセボ群：2 例、22.2%、以降同順）、及び「神経系障害」（1 例、14.3%及び 3 例、33.3%）であった（表 5-2）。日本人集団のいずれかの投与群で 2 例以上に発現した TEAE（PT 別）は、重症筋無力症（MG の悪化）（0 例及び 3 例、33.3%）であった。ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 2 例以上に発現した TEAE はなかった。

日本人集団で、重症度が高度の TEAE（PT 別）はプラセボ群の 2 例（22.2%）に発現し、いずれも重症筋無力症（MG の悪化）（2 例、22.2%）であった（表 5-1 及び MG0010 試験 CSR Table 14.3.5.3）。日本人集団のジルコプラン 0.3mg/kg 群で重症度が高度の TEAE は認められなかった。

日本人集団で、治験薬と関連ありと判断された TEAE はプラセボ群の 3 例（33.3%）に発現し、PT 別に嵌入爪、注射部位内出血、注射部位発疹、及びリンパ球数減少が各 1 例（11.1%）であった（表 5-1 及び MG0010 試験 CSR Table 14.3.6.3）。日本人集団のジルコプラン 0.3mg/kg 群で治験薬と関連ありと判断された TEAE は認められなかった。

日本人集団で、SAE はジルコプラン 0.3mg/kg 群の 1 例（14.3%）及びプラセボ群の 3 例（33.3%）に発現した（表 5-1 及び MG0010 試験 CSR Table 14.3.4.3）。日本人集団で発現した SAE（PT 別）は、基底細胞癌（ジルコプラン 0.3mg/kg 群：1 例、14.3%及びプラセボ群：0 例、以降同順）及び重症筋無力症（MG の悪化）（0 例及び 3 例、33.3%）であった。日本人集団で発現した SAE はいずれも治験薬と関連なしと判断された（MG0010 試験 CSR Table 14.3.11.4）。

日本人集団で治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（表 5-1 及び MG0010 試験 CSR Table 14.3.7.3）。

日本人集団で死亡は認められなかった（表 5-1 及び MG0010 試験 CSR Table 14.3.9.3）。

日本人集団で、注目すべき TEAE はジルコプラン 0.3mg/kg 群の 1 例（14.3%）及びプラセボ群の 2 例（22.2%）に発現した（MG0010 試験 CSR Table 14.3.14.2）。日本人集団でアナフィラキシー、肝臓系事象、及び感染症の注目すべき TEAE は認められなかった。日本人集団で発現した注目すべき TEAE を以下に示した。

- 悪性腫瘍（ジルコプラン 0.3mg/kg 群 1 例、14.3%及びプラセボ群 0 例）：悪性腫瘍の注目すべき TEAE（PT 別）は基底細胞癌がジルコプラン 0.3mg/kg 群の 1 例（14.3%）に発現し、重篤と判断された。
- 注射部位反応（ジルコプラン 0.3mg/kg 群 0 例及びプラセボ群 2 例、22.2%）：注射部位反応の注目すべき TEAE（PT 別）は、注射部位内出血及び注射部位発疹がプラセボ群の各 1 例（11.1%）に発現し、いずれも非重篤と判断された。
- 過敏症反応（ジルコプラン 0.3mg/kg 群 0 例及びプラセボ群 1 例、11.1%）：過敏症反応の注目すべき TEAE（PT 別）は、注射部位発疹がプラセボ群の 1 例（11.1%）に発現し、非重篤と判断された。

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。

5.3.2 MG0011 試験

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。曝露状況、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ず、日本人集団で死亡に至った TEAE は報告されなかった。詳細を M 2.7.6 項に示した。

5.4 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（CYP）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 CYP 酵素又はトランスポーターの基質ではない。

ジルコプラン及びその主要代謝物（RA102758）が主要な CYP 酵素（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A、及び 4F）又はトランスポーターを阻害又は誘導する可能性を *in vitro* で検討した。その結果、ジルコプラン及びその主要代謝物と上記の主要な CYP 酵素及びトランスポーターの基質との間に、臨床的に重要な相互作用はないと考えられた（詳細は M 2.6.4.7 項参照）。

5.5 妊娠及び授乳時の使用

5.5.1 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。

妊娠予定及び妊娠中のジルコプランの使用については、患者の疾患及び妊娠への影響に加え、胎児への潜在的影響が不明であることも考慮して個別に判断する必要がある。

5.5.1.1 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-[redacted]）。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 授乳時の使用

第 1 回臨床データカットオフ日までに、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。

授乳を中止するか、又はジルコプランの投与を中止するかの判断では、乳児にとっての授乳の利点に加え、あらゆる有害作用の可能性と疾患の状態に応じた治療上の有益性も考慮するべきである。

5.6 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。

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。

5.7 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、FDA 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。

5.8 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。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）。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レスキュー療法（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に重症筋無力症（MG の悪化）の TEAE が認められたいずれの被験者においても明らかであった。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。

5.9 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。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。

5.10 長期安全性

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（詳細は米国 120-Day Safety Update 参照）。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 2.7.6 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いた。ジルコプランをより長期間曝露することによる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。

5.10.1 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。ジルコプラン 0.1mg/kg 群は第 1 回臨床データカットオフ時からの変更がなく、ジルコプラン 0.3mg/kg 群は全ジルコプラン群の結果と同様であったため、これらの投与群については本項中の表に示していない。

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）。

第 2 回臨床データカットオフに基づく Pool S1B の被験薬投与期間及び総リスク期間を表 5-3 に示した。

表 5-3 被験薬投与期間及び総リスク期間：第 2 回臨床データカットオフ（Pool S1B）

	All ZLP N=213
IMP duration (days)	
n	213
Mean (SD)	600.7 (430.0)
Median	455.0
Min, max	14, 1707
Duration of IMP	
≥1 day, n (%)	213 (100)
≥30 days, n (%)	209 (98.1)
≥60 days, n (%)	205 (96.2)
≥90 days, n (%)	203 (95.3)
≥6 months, n (%)	192 (90.1)
≥12 months, n (%)	135 (63.4)
≥18 months, n (%)	91 (42.7)
≥24 months, n (%)	54 (25.4)
≥36 months, n (%)	31 (14.6)
≥48 months, n (%)	24 (11.3)
Total IMP duration (participant-years)	350.3
Total time at risk (participant-years)	355.7

IMP=investigational medicinal product; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan
Note: Clinical cutoff date of [redacted] 20[redacted].
Note: Investigational medicinal product duration is defined as (Date of Last Dose - Date of First Dose + 1)
Note: Time at risk was defined as the exposure duration (Date of End of Observation Period - Date of First Dose + 1) where the observation period included the time up to the Safety Follow-up Visit or 40 days after the final dose, whichever was earliest.
Data source: ISS 120-Day Safety Update Table 4.1.3

5.10.1.1 被験者の内訳

第 2 回臨床データカットオフ日時点の被験者の内訳及び中止理由を表 5-4 に示した。

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。

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（表 5-4）。

表 5-4　被験者の内訳及び中止理由：第 2 回臨床データカットオフ（Pool S1B）

Disposition	**All ZLP N=213 n (%)**
Dosed	213 (100)
Discontinued	43 (20.2)
Primary reason for discontinuation	
Adverse event	8 (3.8)
Death	9 (4.2)
COVID-19 infection	2 (0.9)
Withdrawal by study participant	14 (6.6)
Lost to Follow-up	2 (0.9)
Safety/best interest of the study participant as determined by the Investigator or Sponsor	1 (0.5)
Other	9 (4.2)
Completed	4 (1.9)
Ongoing	166 (77.9)

COVID-19=coronavirus disease 2019; ZLP=zilucoplan
Note: Clinical cutoff date of [redacted] 20[redacted].
Note: Details related to “Other” reasons for study discontinuation are provided in 120-Day Safety Update Listing 1.2.
Note: Completed was defined as completed treatment without entering an extension study or extension portion.
Note: Participants were assumed to be ongoing if the study participant entered the extension and there was no date of discontinuation prior to the clinical cutoff date.
Data source: ISS 120-Day Safety Update Table 1.3.1

5.10.2　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

Pool S1B の人口統計学的特性及びベースライン特性を投与群別に ISS 120-Day Safety Update Table 2.1.5 に示した。人口統計学的特性及びベースライン特性項目の詳細、データ取扱い上の留意点、及び解析方法を 120-Day Safety Update ISAP Amendment 2 Section 4.2 に示した。

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）。

5.10.3　有害事象

5.10.3.1　有害事象の要約

更新データのレ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いた。ジルコプランをより長期間曝露することによる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。

5.10.3.2 有害事象の概要

第 2 回臨床データカットオフ日時点における 100 人年あたりの TEAE 発現例数の概要（Pool S1B）を表 5-5 に示した。

表 5-5　100 人年あたりの TEAE 発現例数の概要：第 2 回臨床データカットオフ（Pool S1B）

Category	All ZLP N=213 100 PEY=3.557 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate
Any TEAE	204 (95.8) [2381] 510.56 (442.90, 585.63) 669.29
Serious TEAEs	78 (36.6) [188] 28.62 (22.62, 35.72) 52.85
Participant discontinuations due to TEAEs	24 (11.3) [48] 6.88 (4.41, 10.24) 13.49
Treatment-related TEAEs	87 (40.8) [234] 38.85 (31.12, 47.92) 65.78
Severe TEAEs	73 (34.3) [181] 26.30 (20.62, 33.07) 50.88
Deaths (TEAEs leading to death)	8 (3.8) [10] 2.25 (0.97, 4.44) 2.81

CI=confidence interval; EAIR=exposure-adjusted incidence rate; PEY=participant exposure years; PYAR=participant years at risk; TEAE=treatment emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: Clinical cutoff date of [redacted] 20[redacted].
Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE.
Note: [#] is the number of individual occurrences of TEAEs.
Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant at risk and associated 95% CI.
Note: The 100 PYAR used within the calculation of the EAIR is presented in the source table.
Note: Event Rate=event rate per 100 participant-years of exposure.
Note: Treatment-related TEAEs are those defined as related by the Investigator.
Data source: ISS 120-Day Safety Update Table 5.2.3

5.10.3.3　比較的よくみられる有害事象

第 2 回臨床データカットオフ日時点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）（Pool S1B）を SOC 別及び PT 別に表 5-6 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 Table 6.1.3、ISS 120-Day Safety Update Table 6.1.3）。

表 5-6 PT 別で 5%以上の被験者に発現した TEAE 発現割合：第 2 回臨床データカットオフ（Pool S1B）

MedDRA version 24.0 SOC PT	All ZLP N=213 n (%) [#]
胃腸障害	
腹痛	14 (6.6) [15]
下痢	38 (17.8) [46]
悪心	33 (15.5) [47]
嘔吐	19 (8.9) [28]
一般・全身障害および投与部位の状態	
疲労	24 (11.3) [28]
注射部位内出血	33 (15.5) [50]
注射部位疼痛	18 (8.5) [21]
末梢性浮腫	16 (7.5) [16]
発熱	15 (7.0) [20]
感染症および寄生虫症	
気管支炎	11 (5.2) [11]
ＣＯＶＩＤ－１９	53 (24.9) [56]
上咽頭炎	37 (17.4) [51]
副鼻腔炎	14 (6.6) [18]
上気道感染	27 (12.7) [36]
尿路感染	30 (14.1) [39]
傷害、中毒および処置合併症	
挫傷	16 (7.5) [23]
転倒	17 (8.0) [23]
臨床検査	
リパーゼ増加	19 (8.9) [21]
アミラーゼ増加	14 (6.6) [15]
筋骨格系および結合組織障害	
関節痛	30 (14.1) [36]
背部痛	23 (10.8) [28]
筋痙縮	18 (8.5) [20]
筋肉痛	12 (5.6) [15]
四肢痛	26 (12.2) [32]
神経系障害	
浮動性めまい	15 (7.0) [20]
頭痛	51 (23.9) [90]
重症筋無力症	59 (27.7) [130]
精神障害	
うつ病	17 (8.0) [19]
不眠症	13 (6.1) [13]
腎および尿路障害	
腎結石症	11 (5.2) [13]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
咳嗽	18 (8.5) [23]
呼吸困難	15 (7.0) [18]
口腔咽頭痛	14 (6.6) [21]
皮膚および皮下組織障害	
発疹	19 (8.9) [30]

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=Zilucoplan
Note: Clinical cutoff date of [redacted] 20[redacted].
Note: [#] is the number of individual occurrences of TEAEs.
Note: n=number of participants reporting a TEAE within SOC/PT.
Data source: ISS 120-Day Safety Update Table 6.2.1

5.10.3.4 重篤な有害事象

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（Pool S1B）を表 5-7 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（表 5-7）。

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　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。

表 5-7　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：第 2 回臨床データカットオフ（Pool S1B）

MedDRA version 24.0 **SOC** **PT**	**All ZLP** **N=213** **100 PEY=3.557** **n (%) [#]** **EAIR (95% CI)** **Event rate**
Any serious TEAE	78 (36.6) [188] 28.62 (22.62, 35.72) 52.85
心臓障害	13 (6.1) [17] 3.80 (2.02, 6.50) 4.78
心筋梗塞	3 (1.4) [3] 0.86 (0.18, 2.50) 0.84
心停止	3 (1.4) [3] 0.84 (0.17, 2.46) 0.84
肝胆道系障害	4 (1.9) [5] 1.15 (0.31, 2.95) 1.41
胆嚢炎	3 (1.4) [3] 0.86 (0.18, 2.51) 0.84
感染症および寄生虫症	29 (13.6) [55] 8.82 (5.91, 12.67) 15.46
ＣＯＶＩＤ－１９	5 (2.3) [5] 1.42 (0.46, 3.32) 1.41
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	5 (2.3) [5] 1.42 (0.46, 3.31) 1.41
肺炎	6 (2.8) [6] 1.72 (0.63, 3.74) 1.69
蜂巣炎	4 (1.9) [4] 1.14 (0.31, 2.92) 1.12
敗血症	3 (1.4) [4] 0.86 (0.18, 2.50) 1.12
憩室炎	3 (1.4) [3] 0.85 (0.17, 2.47) 0.84
神経系障害	26 (12.2) [41] 7.81 (5.10, 11.45) 11.53
重症筋無力症	19 (8.9) [29] 5.60 (3.37, 8.75) 8.15

CI=confidence interval; EAIR=exposure-adjusted incidence rate; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PEY=participant exposure years; PT=Preferred Term; PYAR=participant-years at risk; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan

Note: Clinical cutoff date of [redacted] 20[redacted].

Note: n=number of participants reporting at least 1 serious TEAE.

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

Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years at risk and associated 95% CI.

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

Note: Event rate=event rate per 100 participant-years of exposure.

Data source: ISS 120-Day Safety Update Table 7.1.3

5.10.4 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）（ISS 120-Day Safety Update Table 11.1.1.3、Table 11.1.2.3、Table 11.1.7.3、Table 11.1.8.3）。

5.10.5 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）。

治験薬投与後の 12 誘導 ECG の異常所見（Pool S1B）を表 5-8 に示した。Pool S2B での治験薬投与後の 12 誘導 ECG の異常所見については ISS 120-Day Safety Update Table 12.2.4 に示した。

Pool S1B での治験薬投与後の 12 誘導 ECG の異常所見の発現割合は低かった（表 5-8）。Pool S1B で多く認められた治験薬投与後の 12 誘導 ECG の異常所見は、QRS 間隔の異常所見であった。QRS 間隔の異常所見（100ms 超）の発現割合は、全ジルコプラン群で 12 例（6.4%）であった（ジルコプラン 0.3mg/kg 群：12 例、6.8%及びジルコプラン 0.1mg/kg 群：0 例）。

表 5-8 治験薬投与後の 12 誘導 ECG の異常所見（Pool S1B）

Parameter Criteria	ZLP 0.1mg/kg N=22 n/Nsub (%)	ZLP 0.3mg/kg N=212 n/Nsub (%)	All ZLP N=213 n/Nsub (%)
QT interval			
≥60ms increase from Baseline	1/22 (4.5)	5/176 (2.8)	6/187 (3.2)
QTcF			
≥60ms increase from Baseline	1/22 (4.5)	4/175 (2.3)	5/186 (2.7)
PR interval			
>200ms	1/22 (4.5)	6/173 (3.5)	6/184 (3.3)
QRS interval			
>100ms	0/22	12/176 (6.8)	12/187 (6.4)
Heart rate			
<50bpm	0/22	6/175 (3.4)	6/186 (3.2)

ECG=electrocardiogram; QTcF=QT corrected for heart rate using Fridericia's formula; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of study participants with at least 1 post-Baseline ECG finding meeting the criterion for that parameter.
Note: Nsub=number of study participants with at least 1 post-Baseline nonmissing measurement for that parameter. Percentages were based on Nsub.
Note: Treatment-emergent abnormal results that occurred for the same study participant under different treatments were counted under each treatment where the treatment-emergent abnormal result occurred.
Note: Clinical cutoff date of [redacted] 20[redacted].
Note: As study participants may have received more than 1 ZLP dose level, the All ZLP column is not a total of the previous dose columns.
Data source: ISS 120-Day Safety Update Table 12.2.3

Pool S1B と同様に、Pool S2B での治験薬投与後の 12 誘導 ECG の異常所見の発現割合は低く、多く認められた治験薬投与後の 12 誘導 ECG の異常所見は、QRS 間隔の異常所見（100ms 超）であった（ISS 120-Day Safety Update Table 12.2.4）。

5.10.6 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（5.10.6.1 項）及び治療抵抗性の状態別の TEAE（5.10.6.2 項）の評価が追加された。

5.10.6.1 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、

表 5-9（ベースライン時又は治験薬と併用してステロイド治療実施の有無別）、表 5-10（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実施の有無別）、表 5-11（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実施の有無別）に示した。

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。

表 5-9 PT 別で 5%以上の被験者に発現した感染症および寄生虫症に分類される TEAE の 100 人年あたりの発現割合–ベースライン時又は治験薬と併用してステロイド治療実施の有無別：第 2 回臨床データカットオフ（Pool S1B）

	Participants receiving Baseline and concomitant steroid therapy	Participants not receiving Baseline and concomitant steroid therapy
MedDRA version 24.0 SOC PT	All ZLP N=144 100 PEY=2.457 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	All ZLP N=69 100 PEY=1.101 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate
感染症および寄生虫症	100 (69.4) [292] 84.16 (68.48, 102.37) 118.85	46 (66.7) [124] 94.61 (69.27, 126.20) 112.66
蜂巣炎	8 (5.6) [13] 3.44 (1.49, 6.78) 5.29	2 (2.9) [2] 1.86 (0.22, 6.70) 1.82
ＣＯＶＩＤ－１９	36 (25.0) [39] 15.92 (11.15, 22.04) 15.87	17 (24.6) [17] 17.05 (9.93, 27.30) 15.45
インフルエンザ	3 (2.1) [3] 1.23 (0.25, 3.60) 1.22	4 (5.8) [7] 3.74 (1.02, 9.58) 6.36
気管支炎	7 (4.9) [7] 2.98 (1.20, 6.15) 2.85	4 (5.8) [4] 3.93 (1.07, 10.07) 3.63
上咽頭炎	24 (16.7) [30] 11.53 (7.39, 17.15) 12.21	13 (18.8) [21] 14.97 (7.97, 25.60) 19.08
上気道感染	16 (11.1) [22] 7.21 (4.12, 11.72) 8.95	11 (15.9) [14] 11.82 (5.90, 21.14) 12.72
副鼻腔炎	11 (7.6) [13] 4.81 (2.40, 8.61) 5.29	3 (4.3) [5] 2.85 (0.59, 8.32) 4.54
尿路感染	25 (17.4) [32] 11.60 (7.50, 17.12) 13.03	5 (7.2) [7] 4.84 (1.57, 11.30) 6.36

CI=confidence interval; EAIR=exposure-adjusted incidence rate; ISAP=Integrated Statistical Analysis Plan; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PEY=participant exposure years; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment emergent adverse event; ZLP=zilucoplan

Note: Clinical cutoff date of [redacted] 20[redacted].

Note: Concomitant steroid therapy defined by Group A in 120-Day Safety Update ISAP Amendment Table 4-7.

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

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

Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years at risk and associated 95% CI.

Note: Event Rate=event rate per 100 participant-years of exposure.

Note: Baseline and concomitant medications are those where the study participant was on the medication at baseline (ie, start date on or prior to Day 1 of active ZLP and stop date on or after Day 1 [or ongoing]), or medications that started after the first dose of active ZLP.

Data source: ISS 120-Day Safety Update Table 10.12.1; Table 10.12.3

表 5-10　PT 別で 5%以上の被験者に発現した感染症および寄生虫症に分類される TEAE の 100 人年あたりの発現割合–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実施の有無別：第 2 回臨床データカットオフ（Pool S1B）

	Participants receiving Baseline and Concomitant immunosuppressive therapy (nonsteroidal)	**Participants not receiving Baseline and Concomitant immunosuppressive therapy (nonsteroidal)**
MedDRA version 24.0 SOC PT	**All ZLP N=109 100 PEY=1.947 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate**	**All ZLP N=104 100 PEY=1.610 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate**
感染症および寄生虫症	78 (71.6) [224] 93.89 (74.22, 117.18) 115.03	68 (65.4) [192] 80.61 (62.60, 102.19) 119.24
蜂巣炎	7 (6.4) [12] 3.78 (1.52, 7.78) 6.16	3 (2.9) [3] 1.94 (0.40, 5.66) 1.86
ＣＯＶＩＤ－１９	28 (25.7) [31] 15.66 (10.41, 22.63) 15.92	25 (24.0) [25] 17.00 (11.00, 25.10) 15.53
肺炎	1 (0.9) [1] 0.52 (0.01, 2.89) 0.51	8 (7.7) [9] 5.21 (2.25, 10.27) 5.59
気管支炎	5 (4.6) [5] 2.71 (0.88, 6.33) 2.57	6 (5.8) [6] 3.94 (1.45, 8.59) 3.73
上咽頭炎	21 (19.3) [31] 13.37 (8.27, 20.43) 15.92	16 (15.4) [20] 11.61 (6.63, 18.85) 12.42
上気道感染	11 (10.1) [16] 6.28 (3.13, 11.23) 8.22	16 (15.4) [20] 11.45 (6.55, 18.60) 12.42
副鼻腔炎	7 (6.4) [9] 3.76 (1.51, 7.75) 4.62	7 (6.7) [9] 4.74 (1.91, 9.76) 5.59
尿路感染	17 (15.6) [23] 10.12 (5.89, 16.20) 11.81	13 (12.5) [16] 8.62 (4.59, 14.74) 9.94

CI=confidence interval; EAIR=exposure-adjusted incidence rate; ISAP=Integrated Statistical Analysis Plan; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PEY=participant exposure years; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment emergent adverse event; ZLP=zilucoplan

Note: Clinical cutoff date of [redacted] 20[redacted].

Note: Concomitant immunosuppressive therapy (nonsteroidal) defined by Group B+E in 120-Day Safety Update ISAP Amendment 2 Table 4-7.

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

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

Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years at risk and associated 95% CI.

Note: Event Rate=event rate per 100 participant-years of exposure.

Note: Baseline and concomitant medications are those where the study participant was on the medication at baseline (ie, start date on or prior to Day 1 of active ZLP and stop date on or after Day 1 [or ongoing]), or medications that started after the first dose of active ZLP.

Data source: ISS 120-Day Safety Update Table 10.13.1; Table 10.13.3

表 5-11　PT 別で 5%以上の被験者に発現した感染症および寄生虫症に分類される TEAE の 100 人年あたりの発現割合–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実施の有無別：第 2 回臨床データカットオフ（Pool S1B）

	Participants receiving either Baseline and concomitant steroid or immunosuppressive therapy (nonsteroidal)	Participants not receiving either Baseline and concomitant steroid or immunosuppressive therapy (nonsteroidal)
MedDRA version 24.0 SOC PT	All ZLP N=171 100 PEY=3.037 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	All ZLP N=42 100 PEY=0.520 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate
感染症および寄生虫症	118 (69.0) [352] 84.86 (70.24, 101.63) 115.89	28 (66.7) [64] 98.64 (65.55, 142.56) 123.03
蜂巣炎	9 (5.3) [14] 3.10 (1.42, 5.88) 4.61	1 (2.4) [1] 2.00 (0.05, 11.15) 1.92
ＣＯＶＩＤ－１９	43 (25.1) [46] 15.47 (11.20, 20.84) 15.15	10 (23.8) [10] 20.87 (10.01, 38.38) 19.22
インフルエンザ	4 (2.3) [5] 1.33 (0.36, 3.40) 1.65	3 (7.1) [5] 6.04 (1.24, 17.64) 9.61
気管支炎	9 (5.3) [9] 3.12 (1.43, 5.93) 2.96	2 (4.8) [2] 4.15 (0.50, 15.00) 3.84
肺炎	6 (3.5) [7] 2.03 (0.75, 4.42) 2.30	3 (7.1) [3] 5.87 (1.21, 17.15) 5.77
上咽頭炎	31 (18.1) [45] 12.47 (8.48, 17.71) 14.82	6 (14.3) [6] 12.91 (4.74, 28.10) 11.53
上気道感染	19 (11.1) [28] 7.00 (4.22, 10.93) 9.22	8 (19.0) [8] 18.38 (7.94, 36.22) 15.38
副鼻腔炎	14 (8.2) [18] 4.97 (2.72, 8.33) 5.93	0
尿路感染	26 (15.2) [33] 9.58 (6.26, 14.04) 10.87	4 (9.5) [6] 8.41 (2.29, 21.53) 11.53

CI=confidence interval; EAIR=exposure-adjusted incidence rate; ISAP=Integrated Statistical Analysis Plan; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PEY=participant exposure years; PT=preferred term; PYAR=participant years at risk; SOC=system organ class; TEAE=treatment emergent adverse event; ZLP=zilucoplan

Note: Clinical cutoff date of [redacted] 20[redacted].

Note: Concomitant steroid and immunosuppressive therapy (nonsteroidal) defined by Group A+B+E in 120-Day Safety Update ISAP Amendment 2 Table 4-7.

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

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

Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years at risk and associated 95% CI.

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

Note: Event Rate=event rate per 100 participant-years of exposure.

Note: Baseline and concomitant medications are those where the study participant was on the medication at baseline (ie, start date on or prior to Day 1 of active ZLP and stop date on or after Day 1 [or ongoing]), or medications that started after the first dose of active ZLP.

Data source: ISS 120-Day Safety Update Table 10.14.1; Table 10.14.3

5.10.6.2 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

Pool S1B における 100 人年あたりの TEAE 発現例数の概要を治療抵抗性の状態別に表 5-12 に示した。

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。

全体的に、その他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。Pool S1B で認められた治療抵抗性の状態別の 100 人年あたりの TEAE（SOC、HLT、及び PT 別）を ISS 120-Day Safety Update Table 10.11.2.1 に要約した。

表 5-12 100 人年あたりの TEAE 発現例数の概要–治療抵抗性の状態別：第 2 回臨床データカットオフ（Pool S1B）

Category	Yes All ZLP N=86 100 PEY=1.027 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	No All ZLP N=84 100 PEY=1.092 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate
Any TEAE	83 (96.5) [811] 625.07 (497.86, 774.86) 789.77	78 (92.9) [671] 319.50 (252.55, 398.75) 614.52
Serious TEAEs	27 (31.4) [57] 32.38 (21.34, 47.10) 55.51	28 (33.3) [44] 30.49 (20.26, 44.07) 40.30
Participant discontinuations due to TEAEs	9 (10.5) [32] 8.93 (4.08, 16.95) 31.16	8 (9.5) [9] 7.38 (3.19, 14.55) 8.24
Treatment-related TEAEs	34 (39.5) [80] 48.91 (33.87, 68.34) 77.91	34 (40.5) [88] 46.68 (32.33, 65.23) 80.59
Severe TEAEs	26 (30.2) [62] 30.33 (19.81, 44.44) 60.38	24 (28.6) [39] 24.68 (15.81, 36.72) 35.72
Deaths (TEAEs leading to death)	1 (1.2) [1] 0.97 (0.02, 5.43) 0.97	3 (3.6) [4] 2.75 (0.57, 8.04) 3.66

CI=confidence interval; EAIR=exposure-adjusted incidence rate; PEY=participant exposure years; PYAR=participant years at risk; TEAE=treatment emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: Clinical cutoff date of [redacted] 20[redacted].
Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE.
Note: [#] is the number of individual occurrences of TEAEs.
Note: EAIR=Incidence of new cases per 100 participant at risk and associated 95% CI.
Note: The 100 PYAR used within the calculation of the EAIR is presented in the source table.
Note: Event Rate=event rate per 100 participant-years of exposure.
Note: Treatment-related TEAEs are those defined as related by the Investigator.
Data source: ISS 120-Day Safety Update Table 10.11.1

6. 市販後データ

該当なし

7. 付録

7.1 詳細な叙述の参照先

表 7-1 臨床的安全性の叙述

Narrative category	**Location in submission**
For UCB-sponsored studies MG0009, MG0010, and MG0011, clinical narratives are provided for the following (as applicable): Pre-defined narrative criteria: deaths, discontinuations due to AEs, SAEs, pregnancies, AEs with MedDRA HLT "*Neisseria* Infections." Additional narrative criteria: abuse potential, potential proarrhythmic effects, hepatic events, nonserious infections, moderate and severe nonserious injection site reactions, and pancreatitis.	Pre-defined narrative criteria: MG0009 Module 5 Section 5.3.5.1 MG0010 Module 5 Section 5.3.5.1 MG0011 Module 5 Section 5.3.5.2 Additional narrative criteria for all studies: Module 5 Section 5.3.5.3
For UCB-sponsored studies UP0093, UP0094, UP0112, UP0113, UP0114, and UP0115, clinical narratives are provided for the following (as applicable): Pre-defined narrative criteria: deaths, discontinuations due to AEs, SAEs, pregnancies, AEs with MedDRA HLT "Neisseria Infections". Additional narrative criteria: abuse potential, hepatic events, nonserious infections, moderate and severe nonserious injection site reactions, and pancreatitis.	Pre-defined narrative criteria: UP0093 Module 5 Section 5.3.4.1 UP0094 Module 5 Section 5.3.3.3 Note that no events meeting the pre-defined narrative criteria were reported for participants in UP0112, UP0113, UP0114, and UP0115. Additional narrative criteria for all studies: Module 5 Section 5.3.5.3
For UCB-sponsored studies IMNM01, PNH002, PNH003, and PNH001, clinical narratives are provided for the following (as applicable): Pre-defined narrative criteria: deaths, discontinuations due to AEs, SAEs, pregnancies, and AEs with MedDRA HLT "*Neisseria* Infections". Additional narrative criteria: abuse potential, potential proarrhythmic effects, hepatic events, nonserious infections, moderate and severe nonserious injection site reactions, and pancreatitis.	Pre-defined narrative criteria for all studies: Module 5 Section 5.3.5.4 Additional narrative criteria all studies: Module 5 Section 5.3.5.3
For non-UCB sponsored studies UP0107, UP0108, and UP0109, clinical narratives are provided for deaths, SAEs, and discontinuations due to AEs (as applicable).	Module 5 Section 5.3.5.4
For non-UCB sponsored study ALS001, blinded CIOMS forms are provided.	Module 5 Section 5.3.5.4

AE=adverse event; CIOMS=Council for International Organizations of Medical Sciences; HLT=High Level Term; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event

Note: For the non-UCB sponsored studies UP0107, UP0108, and UP0109 CIOMS forms are provided in addition to narratives.

Note: For the non-UCB sponsored study ALS001, which was still blinded, narratives are not provided; however, blinded CIOMS forms are provided.

Note: Narratives for potential proarrhythmic effects were produced for studies included in the pooled analyses only (MG0009, MG0010, MG0011, and IMNM01)

7.2 初回発現期間別の有害事象

表 7-2 初回発現期間別の TEAE 発現割合：ジルコプラン 0.1mg/kg 群－Pool S1B

MedDRA 24.0	Treatment Group: Zilucoplan 0.1mg/kg (N = 22)					
SOC PT	To Month 3 Nsub = 22 n (%) [#]	Month 4 to 6 Nsub = 22 n (%) [#]	Month 7 to 9 Nsub = 21 n (%) [#]	Month 10 to 12 Nsub = 19 n (%) [#]	≥ Month 13 Nsub = 12 n (%) [#]	Overall Nsub = 22 n (%) [#]
Any TEAEs	22 (100) [88]	12 (54.5) [36]	13 (61.9) [27]	8 (42.1) [15]	3 (25.0) [4]	22 (100) [170]
血液およびリンパ系障害	2 (9.1) [2]	2 (9.1) [2]	0	1 (5.3) [1]	0	5 (22.7) [5]
内出血発生の増加傾向	1 (4.5) [1]	1 (4.5) [1]	0	0	0	2 (9.1) [2]
鉄欠乏性貧血	0	1 (4.5) [1]	0	0	0	1 (4.5) [1]
リンパ節症	0	0	0	1 (5.3) [1]	0	1 (4.5) [1]
血小板増加症	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]
心臓障害	0	1 (4.5) [2]	2 (9.5) [2]	0	0	3 (13.6) [4]
心房細動	0	1 (4.5) [1]	0	0	0	1 (4.5) [1]
冠動脈疾患	0	0	1 (4.8) [1]	0	0	1 (4.5) [1]
動悸	0	1 (4.5) [1]	1 (4.8) [1]	0	0	2 (9.1) [2]
耳および迷路障害	0	0	0	1 (5.3) [1]	0	1 (4.5) [1]
耳痛	0	0	0	1 (5.3) [1]	0	1 (4.5) [1]
眼障害	2 (9.1) [2]	0	0	0	0	2 (9.1) [2]
白内障	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]
眼瞼下垂	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]
胃腸障害	6 (27.3) [12]	0	3 (14.3) [3]	1 (5.3) [1]	0	8 (36.4) [16]
腹部不快感	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]
腹痛	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]
腹部圧痛	1 (4.5) [1]	0	1 (4.8) [1]	0	0	2 (9.1) [2]
痔瘻	0	0	0	1 (5.3) [1]	0	1 (4.5) [1]
便秘	2 (9.1) [2]	0	0	0	0	2 (9.1) [2]
下痢	1 (4.5) [1]	0	1 (4.8) [1]	0	0	2 (9.1) [2]
口内乾燥	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]
口唇乾燥	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]
悪心	3 (13.6) [3]	0	0	0	0	3 (13.6) [3]
嘔吐	1 (4.5) [1]	0	1 (4.8) [1]	0	0	2 (9.1) [2]
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (36.4) [15]	5 (22.7) [5]	0	1 (5.3) [1]	0	10 (45.5) [21]
胸部不快感	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]
悪寒	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]
疲労	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]
インフルエンザ様疾患	2 (9.1) [2]	0	0	0	0	2 (9.1) [2]
注射部位内出血	3 (13.6) [3]	3 (13.6) [3]	0	0	0	6 (27.3) [6]
注射部位不快感	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]
注射部位そう痒感	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]
注射部位痂皮	3 (13.6) [3]	0	0	0	0	3 (13.6) [3]
小結節	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]
非心臓性胸痛	0	1 (4.5) [1]	0	0	0	1 (4.5) [1]
末梢性浮腫	0	1 (4.5) [1]	0	0	0	1 (4.5) [1]
発熱	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]
ワクチン接種部位疼痛	0	0	0	1 (5.3) [1]	0	1 (4.5) [1]
肝胆道系障害	0	0	0	1 (5.3) [1]	0	1 (4.5) [1]
胆石症	0	0	0	1 (5.3) [1]	0	1 (4.5) [1]

表 7-2 初回発現期間別の TEAE 発現割合：ジルコプラン 0.1mg/kg 群－Pool S1B（続き）

MedDRA 24.0	Treatment Group: Zilucoplan 0.1mg/kg (N = 22)					
SOC PT	To Month 3 Nsub = 22 n (%) [#]	Month 4 to 6 Nsub = 22 n (%) [#]	Month 7 to 9 Nsub = 21 n (%) [#]	Month 10 to 12 Nsub = 19 n (%) [#]	≥ Month 13 Nsub = 12 n (%) [#]	Overall Nsub = 22 n (%) [#]
感染症および寄生虫症	9 (40.9) [11]	8 (36.4) [9]	7 (33.3) [7]	3 (15.8) [3]	1 (8.3) [1]	17 (77.3) [31]
ダニ皮膚炎	0	0	1 (4.8) [1]	0	0	1 (4.5) [1]
細菌性膣症	0	0	1 (4.8) [1]	0	0	1 (4.5) [1]
気管支炎	3 (13.6) [3]	0	0	0	0	3 (13.6) [3]
ウイルス性消化管感染	0	0	1 (4.8) [1]	0	0	1 (4.5) [1]
真菌性性器感染	0	0	1 (4.8) [1]	0	0	1 (4.5) [1]
麦粒腫	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]
限局性感染	0	0	0	1 (5.3) [1]	0	1 (4.5) [1]
上咽頭炎	1 (4.5) [1]	2 (9.1) [2]	1 (4.8) [1]	2 (10.5) [2]	0	6 (27.3) [6]
爪真菌症	0	1 (4.5) [1]	0	0	0	1 (4.5) [1]
口腔カンジダ症	0	1 (4.5) [1]	0	0	0	1 (4.5) [1]
口腔ヘルペス	0	1 (4.5) [1]	0	0	0	1 (4.5) [1]
肺炎	1 (4.5) [1]	1 (4.5) [1]	0	0	0	2 (9.1) [2]
鼻炎	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]
副鼻腔炎	0	0	1 (4.8) [1]	0	1 (8.3) [1]	2 (9.1) [2]
ブドウ球菌性菌血症	0	1 (4.5) [1]	0	0	0	1 (4.5) [1]
上気道感染	2 (9.1) [2]	1 (4.5) [1]	1 (4.8) [1]	0	0	4 (18.2) [4]
尿路感染	2 (9.1) [2]	1 (4.5) [1]	0	0	0	3 (13.6) [3]
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.5) [3]	2 (9.1) [3]	0	2 (10.5) [2]	1 (8.3) [1]	5 (22.7) [9]
動物咬傷	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]
節足動物咬傷	0	0	0	0	1 (8.3) [1]	1 (4.5) [1]
第２度熱傷	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]
挫傷	1 (4.5) [1]	1 (4.5) [1]	0	0	0	2 (9.1) [2]
眼挫傷	0	0	0	1 (5.3) [1]	0	1 (4.5) [1]
半月板損傷	0	0	0	1 (5.3) [1]	0	1 (4.5) [1]
引っかき傷	0	1 (4.5) [1]	0	0	0	1 (4.5) [1]
皮膚裂傷	0	1 (4.5) [1]	0	0	0	1 (4.5) [1]
臨床検査	2 (9.1) [3]	2 (9.1) [8]	0	0	0	4 (18.2) [11]
アミラーゼ増加	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]
血中カルシウム増加	0	1 (4.5) [1]	0	0	0	1 (4.5) [1]
血中クレアチニン増加	0	1 (4.5) [1]	0	0	0	1 (4.5) [1]
血中ブドウ糖増加	0	1 (4.5) [1]	0	0	0	1 (4.5) [1]
血中尿素増加	0	1 (4.5) [1]	0	0	0	1 (4.5) [1]
フィブリンＤダイマー増加	0	1 (4.5) [1]	0	0	0	1 (4.5) [1]
糸球体濾過率減少	0	1 (4.5) [1]	0	0	0	1 (4.5) [1]
ヘマトクリット増加	0	1 (4.5) [1]	0	0	0	1 (4.5) [1]
ヘモグロビン増加	0	1 (4.5) [1]	0	0	0	1 (4.5) [1]
リパーゼ増加	2 (9.1) [2]	0	0	0	0	2 (9.1) [2]
代謝および栄養障害	3 (13.6) [3]	0	1 (4.8) [2]	1 (5.3) [1]	0	5 (22.7) [6]
アルコール不耐性	0	0	0	1 (5.3) [1]	0	1 (4.5) [1]
脱水	0	0	1 (4.8) [1]	0	0	1 (4.5) [1]
耐糖能障害	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]
低カリウム血症	1 (4.5) [1]	0	1 (4.8) [1]	0	0	2 (9.1) [2]
体重変動	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]

表 7-2 初回発現期間別の TEAE 発現割合：ジルコプラン 0.1mg/kg 群－Pool S1B（続き）

MedDRA 24.0	Treatment Group: Zilucoplan 0.1mg/kg (N = 22)					
SOC PT	To Month 3 Nsub = 22 n (%) [#]	Month 4 to 6 Nsub = 22 n (%) [#]	Month 7 to 9 Nsub = 21 n (%) [#]	Month 10 to 12 Nsub = 19 n (%) [#]	≥ Month 13 Nsub = 12 n (%) [#]	Overall Nsub = 22 n (%) [#]
筋骨格系および結合組織障害	8 (36.4) [8]	1 (4.5) [1]	2 (9.5) [4]	1 (5.3) [1]	1 (8.3) [1]	10 (45.5) [15]
関節痛	1 (4.5) [1]	0	1 (4.8) [1]	0	1 (8.3) [1]	3 (13.6) [3]
背部痛	2 (9.1) [2]	1 (4.5) [1]	0	0	0	3 (13.6) [3]
関節腫脹	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]
筋痙縮	0	0	1 (4.8) [1]	0	0	1 (4.5) [1]
筋攣縮	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]
頚部痛	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]
変形性関節症	0	0	1 (4.8) [1]	0	0	1 (4.5) [1]
骨減少症	0	0	1 (4.8) [1]	0	0	1 (4.5) [1]
四肢痛	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]
関節リウマチ	0	0	0	1 (5.3) [1]	0	1 (4.5) [1]
腱炎	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]
神経系障害	13 (59.1) [18]	3 (13.6) [3]	4 (19.0) [4]	1 (5.3) [1]	0	14 (63.6) [26]
浮動性めまい	3 (13.6) [3]	1 (4.5) [1]	0	0	0	4 (18.2) [4]
頭痛	9 (40.9) [9]	1 (4.5) [1]	0	0	0	10 (45.5) [10]
不全片麻痺	0	0	1 (4.8) [1]	0	0	1 (4.5) [1]
感覚鈍麻	0	0	2 (9.5) [2]	0	0	2 (9.1) [2]
片頭痛	0	1 (4.5) [1]	0	1 (5.3) [1]	0	2 (9.1) [2]
重症筋無力症	5 (22.7) [5]	0	1 (4.8) [1]	0	0	6 (27.3) [6]
錯感覚	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]
精神障害	1 (4.5) [1]	1 (4.5) [1]	0	0	0	2 (9.1) [2]
不眠症	1 (4.5) [1]	1 (4.5) [1]	0	0	0	2 (9.1) [2]
腎および尿路障害	0	0	1 (4.8) [1]	1 (5.3) [1]	0	2 (9.1) [2]
腎結石症	0	0	1 (4.8) [1]	1 (5.3) [1]	0	2 (9.1) [2]
生殖系および乳房障害	0	1 (4.5) [1]	0	1 (5.3) [1]	0	2 (9.1) [2]
勃起不全	0	1 (4.5) [1]	0	0	0	1 (4.5) [1]
不規則月経	0	0	0	1 (5.3) [1]	0	1 (4.5) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (13.6) [3]	1 (4.5) [1]	3 (14.3) [4]	0	0	7 (31.8) [8]
咳嗽	1 (4.5) [1]	0	2 (9.5) [2]	0	0	3 (13.6) [3]
呼吸困難	0	1 (4.5) [1]	0	0	0	1 (4.5) [1]
鼻閉	0	0	1 (4.8) [1]	0	0	1 (4.5) [1]
口腔咽頭痛	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]
肺うっ血	0	0	1 (4.8) [1]	0	0	1 (4.5) [1]
副鼻腔うっ血	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]
皮膚および皮下組織障害	4 (18.2) [6]	0	0	0	0	4 (18.2) [6]
脱毛症	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]
冷汗	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]
接触皮膚炎	2 (9.1) [2]	0	0	0	0	2 (9.1) [2]
そう痒症	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]
発疹	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]

表 7-2 初回発現期間別の TEAE 発現割合：ジルコプラン 0.1mg/kg 群－Pool S1B（続き）

MedDRA 24.0	Treatment Group: Zilucoplan 0.1mg/kg (N = 22)					
SOC PT	To Month 3 Nsub = 22 n (%) [#]	Month 4 to 6 Nsub = 22 n (%) [#]	Month 7 to 9 Nsub = 21 n (%) [#]	Month 10 to 12 Nsub = 19 n (%) [#]	≥ Month 13 Nsub = 12 n (%) [#]	Overall Nsub = 22 n (%) [#]
血管障害	1 (4.5) [1]	0	0	0	1 (8.3) [1]	2 (9.1) [2]
ほてり	0	0	0	0	1 (8.3) [1]	1 (4.5) [1]
末梢静脈疾患	1 (4.5) [1]	0	0	0	0	1 (4.5) [1]

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT= preferred term; SOC= system organ class; TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event.
本表には、ジルコプラン 0.1 又は 0.3mg/kg 群のいずれかで 2%超の被験者に発現した TEAE（PT）について、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で発現が認められた TEAE（SOC 及び PT）を示した。
Note: n=number of subjects reporting the first occurrence of the TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Nsub=number of subjects at risk during that time category. Percentages are based on the number of subjects in the Safety Set during each time category.
Note: Start date of the first occurrence of the TEAE (relative to Day 1) has been used to determine the time interval.
Note: TEAEs occurring for the same subject under different treatments will be counted under each treatment where the TEAE had onset.
Source: ISS 120-Day Safety Update Table 15.14.2

表 7-3 初回発現期間別の TEAE 発現割合：ジルコプラン 0.3mg/kg 群－Pool S1B

MedDRA 24.0	Treatment Group: Zilucoplan 0.3mg/kg (N = 212)					
SOC PT	To Month 3 Nsub = 212 n (%) [#]	Month 4 to 6 Nsub = 200 n (%) [#]	Month 7 to 9 Nsub = 191 n (%) [#]	Month 10 to 12 Nsub = 168 n (%) [#]	≥ Month 13 Nsub = 130 n (%) [#]	Overall Nsub = 212 n (%) [#]
Any TEAEs	127(59.9) [367]	79 (39.5) [166]	70 (36.6) [111]	62 (36.9) [94]	90 (69.2) [362]	190(89.6) [1100]
血液およびリンパ系障害	4 (1.9) [4]	1 (0.5) [1]	3 (1.6) [3]	2 (1.2) [2]	5 (3.8) [5]	14 (6.6) [15]
貧血	4 (1.9) [4]	0	1 (0.5) [1]	0	2 (1.5) [2]	7 (3.3) [7]
内出血発生の増加傾向	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	2 (1.2) [2]	2 (1.5) [2]	6 (2.8) [6]
リンパ節症	0	0	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
心臓障害	2 (0.9) [2]	2 (1.0) [2]	0	3 (1.8) [3]	6 (4.6) [6]	13 (6.1) [13]
心房細動	0	0	0	2 (1.2) [2]	2 (1.5) [2]	4 (1.9) [4]
冠動脈疾患	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.6) [1]	0	2 (0.9) [2]
動悸	1 (0.5) [1]	2 (1.0) [2]	0	0	4 (3.1) [4]	7 (3.3) [7]
耳および迷路障害	2 (0.9) [2]	0	0	0	6 (4.6) [6]	8 (3.8) [8]
耳痛	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]
回転性めまい	2 (0.9) [2]	0	0	0	5 (3.8) [5]	7 (3.3) [7]
眼障害	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	1 (0.8) [1]	4 (1.9) [4]
白内障	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	1 (0.8) [1]	3 (1.4) [3]
眼瞼下垂	0	1 (0.5) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]
胃腸障害	33 (15.6) [46]	25 (12.5) [36]	8 (4.2) [9]	8 (4.8) [10]	23 (17.7) [37]	71 (33.5) [138]
腹部不快感	3 (1.4) [3]	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.8) [1]	5 (2.4) [5]
腹部膨満	2 (0.9) [2]	2 (1.0) [2]	1 (0.5) [1]	0	0	5 (2.4) [5]
腹痛	1 (0.5) [1]	3 (1.5) [3]	2 (1.0) [2]	1 (0.6) [1]	6 (4.6) [6]	13 (6.1) [13]
上腹部痛	6 (2.8) [6]	2 (1.0) [2]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.8) [1]	10 (4.7) [10]
便秘	3 (1.4) [3]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	2 (1.5) [2]	8 (3.8) [8]
下痢	14 (6.6) [14]	10 (5.0) [10]	1 (0.5) [1]	3 (1.8) [3]	8 (6.2) [8]	36 (17.0) [36]
口内乾燥	0	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.8) [1]	2 (0.9) [2]
嚥下障害	3 (1.4) [3]	0	2 (1.0) [2]	1 (0.6) [1]	4 (3.1) [4]	10 (4.7) [10]

表 7-3 初回発現期間別の TEAE 発現割合：ジルコプラン 0.3mg/kg 群－Pool S1B（続き）

MedDRA 24.0	Treatment Group: Zilucoplan 0.3mg/kg (N = 212)					
SOC PT	To Month 3 Nsub = 212 n (%) [#]	Month 4 to 6 Nsub = 200 n (%) [#]	Month 7 to 9 Nsub = 191 n (%) [#]	Month 10 to 12 Nsub = 168 n (%) [#]	≥ Month 13 Nsub = 130 n (%) [#]	Overall Nsub = 212 n (%) [#]
悪心	10 (4.7) [10]	10 (5.0) [10]	2 (1.0) [2]	1 (0.6) [1]	8 (6.2) [8]	31 (14.6) [31]
嘔吐	4 (1.9) [4]	6 (3.0) [6]	0	2 (1.2) [2]	6 (4.6) [6]	18 (8.5) [18]
一般・全身障害および投与部位の状態	52 (24.5) [71]	19 (9.5) [23]	9 (4.7) [11]	7 (4.2) [8]	31 (23.8) [38]	97 (45.8) [151]
無力症	3 (1.4) [3]	4 (2.0) [4]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.8) [1]	9 (4.2) [9]
悪寒	1 (0.5) [1]	0	0	0	2 (1.5) [2]	3 (1.4) [3]
疲労	8 (3.8) [8]	2 (1.0) [2]	3 (1.6) [3]	1 (0.6) [1]	10 (7.7) [10]	24 (11.3) [24]
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	3 (1.8) [3]	1 (0.8) [1]	6 (2.8) [6]
注射部位内出血	20 (9.4) [20]	2 (1.0) [2]	3 (1.6) [3]	0	3 (2.3) [3]	28 (13.2) [28]
注射部位結節	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	0	0	6 (4.6) [6]	8 (3.8) [8]
注射部位疼痛	13 (6.1) [13]	2 (1.0) [2]	0	2 (1.2) [2]	1 (0.8) [1]	18 (8.5) [18]
注射部位そう痒感	2 (0.9) [2]	0	0	0	0	2 (0.9) [2]
注射部位反応	3 (1.4) [3]	2 (1.0) [2]	2 (1.0) [2]	0	0	7 (3.3) [7]
非心臓性胸痛	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	0	0	2 (1.5) [2]	4 (1.9) [4]
末梢性浮腫	9 (4.2) [9]	5 (2.5) [5]	0	0	1 (0.8) [1]	15 (7.1) [15]
疼痛	3 (1.4) [3]	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.8) [1]	5 (2.4) [5]
末梢腫脹	0	3 (1.5) [3]	0	0	4 (3.1) [4]	7 (3.3) [7]
発熱	7 (3.3) [7]	0	0	1 (0.6) [1]	6 (4.6) [6]	14 (6.6) [14]
ワクチン接種部位疼痛	0	0	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
感染症および寄生虫症	47 (22.2) [55]	26 (13.0) [27]	28 (14.7) [33]	22 (13.1) [23]	58 (44.6) [86]	127(59.9) [224]
気管支炎	2 (0.9) [2]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	3 (2.3) [3]	8 (3.8) [8]
ＣＯＶＩＤ－１９	4 (1.9) [4]	6 (3.0) [6]	12 (6.3) [12]	5 (3.0) [5]	26 (20.0) [26]	53 (25.0) [53]
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.6) [1]	2 (1.5) [2]	5 (2.4) [5]
蜂巣炎	3 (1.4) [3]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.6) [1]	5 (3.8) [5]	10 (4.7) [10]
皮膚真菌感染	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	1 (0.8) [1]	5 (2.4) [5]
胃腸炎	0	2 (1.0) [2]	1 (0.5) [1]	0	2 (1.5) [2]	5 (2.4) [5]
ウイルス性消化管感染	0	0	0	0	2 (1.5) [2]	2 (0.9) [2]
帯状疱疹	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]	0	3 (2.3) [3]	5 (2.4) [5]
麦粒腫	0	0	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
インフルエンザ	2 (0.9) [2]	2 (1.0) [2]	0	2 (1.2) [2]	1 (0.8) [1]	7 (3.3) [7]
限局性感染	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.8) [1]	3 (1.4) [3]
上咽頭炎	11 (5.2) [11]	4 (2.0) [4]	4 (2.1) [4]	3 (1.8) [3]	12 (9.2) [12]	34 (16.0) [34]
口腔カンジダ症	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]	0	0	2 (0.9) [2]
口腔ヘルペス	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	0	2 (1.5) [2]	4 (1.9) [4]
肺炎	2 (0.9) [2]	0	0	2 (1.2) [2]	3 (2.3) [3]	7 (3.3) [7]
鼻炎	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (0.9) [2]
副鼻腔炎	6 (2.8) [6]	0	1 (0.5) [1]	0	6 (4.6) [6]	13 (6.1) [13]
ブドウ球菌性菌血症	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]
上気道感染	9 (4.2) [9]	6 (3.0) [6]	3 (1.6) [3]	2 (1.2) [2]	5 (3.8) [5]	25 (11.8) [25]
尿路感染	10 (4.7) [10]	2 (1.0) [2]	4 (2.1) [4]	3 (1.8) [3]	8 (6.2) [8]	27 (12.7) [27]
ウイルス感染	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]	0	3 (2.3) [3]	5 (2.4) [5]
傷害、中毒および処置合併症	14 (6.6) [17]	8 (4.0) [8]	8 (4.2) [9]	3 (1.8) [5]	13 (10.0) [16]	40 (18.9) [55]
動物咬傷	1 (0.5) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]
節足動物咬傷	0	0	0	0	2 (1.5) [2]	2 (0.9) [2]

表 7-3 初回発現期間別の TEAE 発現割合：ジルコプラン 0.3mg/kg 群－Pool S1B（続き）

MedDRA 24.0	Treatment Group: Zilucoplan 0.3mg/kg (N = 212)					
SOC PT	To Month 3 Nsub = 212 n (%) [#]	Month 4 to 6 Nsub = 200 n (%) [#]	Month 7 to 9 Nsub = 191 n (%) [#]	Month 10 to 12 Nsub = 168 n (%) [#]	≥ Month 13 Nsub = 130 n (%) [#]	Overall Nsub = 212 n (%) [#]
挫傷	9 (4.2) [9]	1 (0.5) [1]	2 (1.0) [2]	0	2 (1.5) [2]	14 (6.6) [14]
眼挫傷	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	2 (0.9) [2]
転倒	4 (1.9) [4]	4 (2.0) [4]	1 (0.5) [1]	2 (1.2) [2]	6 (4.6) [6]	17 (8.0) [17]
半月板損傷	0	0	1 (0.5) [1]	0	2 (1.5) [2]	3 (1.4) [3]
引っかき傷	0	1 (0.5) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]
皮膚擦過傷	0	1 (0.5) [1]	2 (1.0) [2]	1 (0.6) [1]	1 (0.8) [1]	5 (2.4) [5]
皮膚裂傷	0	0	2 (1.0) [2]	1 (0.6) [1]	2 (1.5) [2]	5 (2.4) [5]
ワクチン接種合併症	3 (1.4) [3]	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.8) [1]	5 (2.4) [5]
臨床検査	20 (9.4) [31]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	0	4 (3.1) [5]	25 (11.8) [38]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.4) [3]	0	0	0	2 (1.5) [2]	5 (2.4) [5]
アミラーゼ増加	12 (5.7) [12]	0	0	0	1 (0.8) [1]	13 (6.1) [13]
血中クレアチニン増加	1 (0.5) [1]	0	0	0	1 (0.8) [1]	2 (0.9) [2]
血中ブドウ糖増加	1 (0.5) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]
リパーゼ増加	14 (6.6) [14]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.8) [1]	17 (8.0) [17]
代謝および栄養障害	3 (1.4) [3]	3 (1.5) [3]	2 (1.0) [2]	1 (0.6) [1]	7 (5.4) [7]	15 (7.1) [16]
脱水	2 (0.9) [2]	1 (0.5) [1]	0	0	2 (1.5) [2]	5 (2.4) [5]
耐糖能障害	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	0	0	2 (0.9) [2]
低カリウム血症	0	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	0	2 (1.5) [2]	4 (1.9) [4]
２型糖尿病	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.6) [1]	3 (2.3) [3]	5 (2.4) [5]
筋骨格系および結合組織障害	32 (15.1) [38]	14 (7.0) [18]	17 (8.9) [17]	9 (5.4) [9]	36 (27.7) [59]	84 (39.6) [141]
関節痛	7 (3.3) [7]	4 (2.0) [4]	5 (2.6) [5]	0	11 (8.5) [11]	27 (12.7) [27]
背部痛	4 (1.9) [4]	4 (2.0) [4]	4 (2.1) [4]	2 (1.2) [2]	7 (5.4) [7]	21 (9.9) [21]
滑液包炎	0	0	2 (1.0) [2]	0	3 (2.3) [3]	5 (2.4) [5]
関節腫脹	0	0	0	0	2 (1.5) [2]	2 (0.9) [2]
モルフェア	0	0	0	0	5 (3.8) [5]	5 (2.4) [5]
筋痙縮	8 (3.8) [8]	2 (1.0) [2]	3 (1.6) [3]	2 (1.2) [2]	2 (1.5) [2]	17 (8.0) [17]
筋攣縮	2 (0.9) [2]	1 (0.5) [1]	0	0	0	3 (1.4) [3]
筋力低下	2 (0.9) [2]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.6) [1]	4 (3.1) [4]	8 (3.8) [8]
筋肉痛	6 (2.8) [6]	0	1 (0.5) [1]	0	5 (3.8) [5]	12 (5.7) [12]
頚部痛	2 (0.9) [2]	2 (1.0) [2]	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	2 (1.5) [2]	8 (3.8) [8]
変形性関節症	0	0	0	0	4 (3.1) [4]	4 (1.9) [4]
骨減少症	0	0	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.5) [1]
四肢痛	7 (3.3) [7]	4 (2.0) [4]	1 (0.5) [1]	2 (1.2) [2]	11 (8.5) [11]	25 (11.8) [25]
腱炎	0	0	0	0	3 (2.3) [3]	3 (1.4) [3]
神経系障害	48 (22.6) [54]	16 (8.0) [23]	7 (3.7) [7]	17 (10.1) [18]	31 (23.8) [40]	97 (45.8) [142]
浮動性めまい	2 (0.9) [2]	2 (1.0) [2]	0	3 (1.8) [3]	6 (4.6) [6]	13 (6.1) [13]
構語障害	2 (0.9) [2]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.8) [1]	5 (2.4) [5]
頭痛	27 (12.7) [27]	5 (2.5) [5]	2 (1.0) [2]	4 (2.4) [4]	8 (6.2) [8]	46 (21.7) [46]
感覚鈍麻	1 (0.5) [1]	2 (1.0) [2]	1 (0.5) [1]	0	3 (2.3) [3]	7 (3.3) [7]
片頭痛	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.8) [1]	4 (1.9) [4]
重症筋無力症	18 (8.5) [18]	8 (4.0) [8]	4 (2.1) [4]	7 (4.2) [7]	19 (14.6) [19]	56 (26.4) [56]
錯感覚	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	0	2 (1.2) [2]	1 (0.8) [1]	5 (2.4) [5]
坐骨神経痛	2 (0.9) [2]	3 (1.5) [3]	0	0	1 (0.8) [1]	6 (2.8) [6]
精神障害	10 (4.7) [10]	7 (3.5) [9]	4 (2.1) [4]	1 (0.6) [1]	10 (7.7) [11]	30 (14.2) [35]

表 7-3 初回発現期間別の TEAE 発現割合：ジルコプラン 0.3mg/kg 群－Pool S1B（続き）

MedDRA 24.0	Treatment Group: Zilucoplan 0.3mg/kg (N = 212)					
SOC PT	To Month 3 Nsub = 212 n (%) [#]	Month 4 to 6 Nsub = 200 n (%) [#]	Month 7 to 9 Nsub = 191 n (%) [#]	Month 10 to 12 Nsub = 168 n (%) [#]	≥ Month 13 Nsub = 130 n (%) [#]	Overall Nsub = 212 n (%) [#]
不安	2 (0.9) [2]	0	2 (1.0) [2]	0	3 (2.3) [3]	7 (3.3) [7]
うつ病	6 (2.8) [6]	4 (2.0) [4]	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	5 (3.8) [5]	17 (8.0) [17]
不眠症	2 (0.9) [2]	5 (2.5) [5]	1 (0.5) [1]	0	3 (2.3) [3]	11 (5.2) [11]
腎および尿路障害	4 (1.9) [4]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	4 (3.1) [4]	10 (4.7) [10]
腎結石症	4 (1.9) [4]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	4 (3.1) [4]	10 (4.7) [10]
生殖系および乳房障害	2 (0.9) [2]	0	0	0	2 (1.5) [2]	4 (1.9) [4]
勃起不全	1 (0.5) [1]	0	0	0	2 (1.5) [2]	3 (1.4) [3]
不規則月経	1 (0.5) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (6.1) [13]	6 (3.0) [6]	6 (3.1) [8]	3 (1.8) [3]	15 (11.5) [21]	41 (19.3) [51]
咳嗽	3 (1.4) [3]	2 (1.0) [2]	5 (2.6) [5]	0	5 (3.8) [5]	15 (7.1) [15]
呼吸困難	3 (1.4) [3]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	8 (6.2) [8]	14 (6.6) [14]
鼻閉	3 (1.4) [3]	0	1 (0.5) [1]	0	4 (3.1) [4]	8 (3.8) [8]
口腔咽頭痛	4 (1.9) [4]	3 (1.5) [3]	1 (0.5) [1]	2 (1.2) [2]	3 (2.3) [3]	13 (6.1) [13]
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]
皮膚および皮下組織障害	11 (5.2) [12]	5 (2.5) [5]	4 (2.1) [4]	7 (4.2) [8]	14 (10.8) [15]	38 (17.9) [44]
脱毛症	1 (0.5) [1]	2 (1.0) [2]	0	2 (1.2) [2]	0	5 (2.4) [5]
接触皮膚炎	4 (1.9) [4]	0	0	2 (1.2) [2]	2 (1.5) [2]	8 (3.8) [8]
湿疹	0	0	0	1 (0.6) [1]	4 (3.1) [4]	5 (2.4) [5]
そう痒症	2 (0.9) [2]	0	2 (1.0) [2]	1 (0.6) [1]	3 (2.3) [3]	8 (3.8) [8]
発疹	5 (2.4) [5]	3 (1.5) [3]	2 (1.0) [2]	2 (1.2) [2]	6 (4.6) [6]	18 (8.5) [18]
血管障害	3 (1.4) [3]	3 (1.5) [3]	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	3 (2.3) [3]	11 (5.2) [11]
ほてり	0	1 (0.5) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]
高血圧	3 (1.4) [3]	2 (1.0) [2]	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	2 (1.5) [2]	9 (4.2) [9]
末梢静脈疾患	0	0	0	0	1 (0.8) [1]	1 (0.5) [1]

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT= preferred term; SOC= system organ class; TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event.
本表には、ジルコプラン 0.1 又は 0.3mg/kg 群のいずれかで 2%超の被験者に発現した TEAE（PT）について、ジルコプラン 0.3mg/kg 群で発現が認められた TEAE（SOC 及び PT）を示した。
Note: n=number of subjects reporting the first occurrence of the TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Nsub=number of subjects at risk during that time category. Percentages are based on the number of subjects in the Safety Set during each time category.
Note: Start date of the first occurrence of the TEAE (relative to Day 1) has been used to determine the time interval.
Note: TEAEs occurring for the same subject under different treatments will be counted under each treatment where the TEAE had onset.
Source: ISS 120-Day Safety Update Table 15.14.2

表 7-4 初回発現期間別の TEAE 発現割合：全ジルコプラン群－Pool S1B

MedDRA 24.0	Treatment Group: All Zilucoplan (N = 213)					
SOC PT	To Month 3 Nsub = 213 n (%) [#]	Month 4 to 6 Nsub = 202 n (%) [#]	Month 7 to 9 Nsub = 192 n (%) [#]	Month 10 to 12 Nsub = 172 n (%) [#]	≥ Month 13 Nsub = 134 n (%) [#]	Overall Nsub = 213 n (%) [#]
Any TEAEs	149(70.0) [455]	91 (45.0) [202]	83 (43.2) [138]	67 (39.0) [105]	90 (67.2) [342]	192(90.1) [1242]
血液およびリンパ系障害	6 (2.8) [6]	3 (1.5) [3]	3 (1.6) [3]	3 (1.7) [3]	4 (3.0) [4]	18 (8.5) [19]
貧血	4 (1.9) [4]	0	1 (0.5) [1]	0	2 (1.5) [2]	7 (3.3) [7]
内出血発生の増加傾向	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.7) [1]	3 (1.4) [3]
鉄欠乏性貧血	0	2 (1.0) [2]	1 (0.5) [1]	2 (1.2) [2]	1 (0.7) [1]	6 (2.8) [6]
リンパ節症	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (0.9) [2]
血小板増加症	1 (0.5) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]

表 7-4 初回発現期間別の TEAE 発現割合：全ジルコプラン群－Pool S1B（続き）

MedDRA 24.0	Treatment Group: All Zilucoplan (N = 213)					
SOC PT	To Month 3 Nsub = 213 n (%) [#]	Month 4 to 6 Nsub = 202 n (%) [#]	Month 7 to 9 Nsub = 192 n (%) [#]	Month 10 to 12 Nsub = 172 n (%) [#]	≥ Month 13 Nsub = 134 n (%) [#]	Overall Nsub = 213 n (%) [#]
心臓障害	2 (0.9) [2]	3 (1.5) [4]	2 (1.0) [2]	3 (1.7) [3]	5 (3.7) [5]	14 (6.6) [16]
心房細動	0	1 (0.5) [1]	0	2 (1.2) [2]	2 (1.5) [2]	5 (2.3) [5]
冠動脈疾患	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	3 (1.4) [3]
動悸	1 (0.5) [1]	3 (1.5) [3]	1 (0.5) [1]	0	3 (2.2) [3]	8 (3.8) [8]
耳および迷路障害	2 (0.9) [2]	0	0	1 (0.6) [1]	6 (4.5) [6]	9 (4.2) [9]
耳痛	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.7) [1]	2 (0.9) [2]
回転性めまい	2 (0.9) [2]	0	0	0	5 (3.7) [5]	7 (3.3) [7]
眼障害	2 (0.9) [2]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	1 (0.7) [1]	6 (2.8) [6]
白内障	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	1 (0.7) [1]	4 (1.9) [4]
眼瞼下垂	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	0	0	0	2 (0.9) [2]
胃腸障害	39 (18.3) [58]	25 (12.4) [36]	11 (5.7) [12]	8 (4.7) [9]	23 (17.2) [37]	76 (35.7) [152]
腹部不快感	4 (1.9) [4]	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.7) [1]	6 (2.8) [6]
腹部膨満	2 (0.9) [2]	2 (1.0) [2]	1 (0.5) [1]	0	0	5 (2.3) [5]
腹痛	2 (0.9) [2]	3 (1.5) [3]	2 (1.0) [2]	1 (0.6) [1]	6 (4.5) [6]	14 (6.6) [14]
上腹部痛	6 (2.8) [6]	2 (1.0) [2]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.7) [1]	10 (4.7) [10]
腹部圧痛	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]	0	0	2 (0.9) [2]
痔瘻	0	0	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.5) [1]
便秘	5 (2.3) [5]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	2 (1.5) [2]	10 (4.7) [10]
下痢	15 (7.0) [15]	10 (5.0) [10]	2 (1.0) [2]	3 (1.7) [3]	8 (6.0) [8]	38 (17.8) [38]
口内乾燥	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.7) [1]	3 (1.4) [3]
嚥下障害	3 (1.4) [3]	0	2 (1.0) [2]	1 (0.6) [1]	4 (3.0) [4]	10 (4.7) [10]
口唇乾燥	1 (0.5) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]
悪心	13 (6.1) [13]	10 (5.0) [10]	2 (1.0) [2]	0	8 (6.0) [8]	33 (15.5) [33]
嘔吐	5 (2.3) [5]	6 (3.0) [6]	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	6 (4.5) [6]	19 (8.9) [19]
一般・全身障害および投与部位の状態	60 (28.2) [86]	24 (11.9) [28]	9 (4.7) [11]	8 (4.7) [9]	28 (20.9) [35]	98 (46.0) [169]
無力症	3 (1.4) [3]	4 (2.0) [4]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.7) [1]	9 (4.2) [9]
胸部不快感	1 (0.5) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]
悪寒	2 (0.9) [2]	0	0	0	2 (1.5) [2]	4 (1.9) [4]
疲労	9 (4.2) [9]	2 (1.0) [2]	3 (1.6) [3]	1 (0.6) [1]	9 (6.7) [9]	24 (11.3) [24]
インフルエンザ様疾患	2 (0.9) [2]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	3 (1.7) [3]	0	7 (3.3) [7]
注射部位内出血	23 (10.8) [23]	5 (2.5) [5]	3 (1.6) [3]	0	2 (1.5) [2]	33 (15.5) [33]
注射部位不快感	1 (0.5) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]
注射部位結節	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	0	0	6 (4.5) [6]	8 (3.8) [8]
注射部位疼痛	13 (6.1) [13]	2 (1.0) [2]	0	2 (1.2) [2]	1 (0.7) [1]	18 (8.5) [18]
注射部位そう痒感	3 (1.4) [3]	0	0	0	0	3 (1.4) [3]
注射部位反応	3 (1.4) [3]	2 (1.0) [2]	2 (1.0) [2]	0	0	7 (3.3) [7]
注射部位痂皮	3 (1.4) [3]	0	0	0	0	3 (1.4) [3]
小結節	1 (0.5) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]
非心臓性胸痛	1 (0.5) [1]	2 (1.0) [2]	0	0	2 (1.5) [2]	5 (2.3) [5]
末梢性浮腫	9 (4.2) [9]	6 (3.0) [6]	0	0	1 (0.7) [1]	16 (7.5) [16]
疼痛	3 (1.4) [3]	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.7) [1]	5 (2.3) [5]
末梢腫脹	0	3 (1.5) [3]	0	0	4 (3.0) [4]	7 (3.3) [7]
発熱	8 (3.8) [8]	0	0	1 (0.6) [1]	6 (4.5) [6]	15 (7.0) [15]
ワクチン接種部位疼痛	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (0.9) [2]

表 7-4 初回発現期間別の TEAE 発現割合：全ジルコプラン群－Pool S1B（続き）

MedDRA 24.0	Treatment Group: All Zilucoplan (N = 213)					
SOC PT	To Month 3 Nsub = 213 n (%) [#]	Month 4 to 6 Nsub = 202 n (%) [#]	Month 7 to 9 Nsub = 192 n (%) [#]	Month 10 to 12 Nsub = 172 n (%) [#]	≥ Month 13 Nsub = 134 n (%) [#]	Overall Nsub = 213 n (%) [#]
肝胆道系障害	0	0	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.5) [1]
胆石症	0	0	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.5) [1]
感染症および寄生虫症	56 (26.3) [66]	34 (16.8) [36]	35 (18.2) [40]	24 (14.0) [25]	57 (42.5) [82]	134(62.9) [249]
ダニ皮膚炎	0	0	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
細菌性膣症	0	0	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
気管支炎	5 (2.3) [5]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	3 (2.2) [3]	11 (5.2) [11]
ＣＯＶＩＤ－１９	4 (1.9) [4]	6 (3.0) [6]	12 (6.3) [12]	5 (2.9) [5]	26 (19.4) [26]	53 (24.9) [53]
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.6) [1]	2 (1.5) [2]	5 (2.3) [5]
蜂巣炎	3 (1.4) [3]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.6) [1]	5 (3.7) [5]	10 (4.7) [10]
皮膚真菌感染	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	1 (0.7) [1]	5 (2.3) [5]
胃腸炎	0	2 (1.0) [2]	1 (0.5) [1]	0	2 (1.5) [2]	5 (2.3) [5]
ウイルス性消化管感染	0	0	1 (0.5) [1]	0	2 (1.5) [2]	3 (1.4) [3]
真菌性性器感染	0	0	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
帯状疱疹	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]	0	3 (2.2) [3]	5 (2.3) [5]
麦粒腫	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]	0	0	2 (0.9) [2]
インフルエンザ	2 (0.9) [2]	2 (1.0) [2]	0	2 (1.2) [2]	1 (0.7) [1]	7 (3.3) [7]
限局性感染	1 (0.5) [1]	0	0	2 (1.2) [2]	1 (0.7) [1]	4 (1.9) [4]
上咽頭炎	12 (5.6) [12]	6 (3.0) [6]	5 (2.6) [5]	5 (2.9) [5]	9 (6.7) [9]	37 (17.4) [37]
爪真菌症	0	1 (0.5) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]
口腔カンジダ症	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	0	0	3 (1.4) [3]
口腔ヘルペス	0	2 (1.0) [2]	1 (0.5) [1]	0	2 (1.5) [2]	5 (2.3) [5]
肺炎	3 (1.4) [3]	1 (0.5) [1]	0	2 (1.2) [2]	3 (2.2) [3]	9 (4.2) [9]
鼻炎	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	3 (1.4) [3]
副鼻腔炎	6 (2.8) [6]	0	2 (1.0) [2]	0	6 (4.5) [6]	14 (6.6) [14]
ブドウ球菌性菌血症	0	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.7) [1]	2 (0.9) [2]
上気道感染	11 (5.2) [11]	7 (3.5) [7]	4 (2.1) [4]	1 (0.6) [1]	4 (3.0) [4]	27 (12.7) [27]
尿路感染	12 (5.6) [12]	3 (1.5) [3]	4 (2.1) [4]	3 (1.7) [3]	8 (6.0) [8]	30 (14.1) [30]
ウイルス感染	1 (0.5) [1]	0	1 (0.5) [1]	0	3 (2.2) [3]	5 (2.3) [5]
傷害、中毒および処置合併症	15 (7.0) [20]	10 (5.0) [11]	8 (4.2) [9]	5 (2.9) [7]	12 (9.0) [15]	43 (20.2) [62]
動物咬傷	2 (0.9) [2]	0	0	0	0	2 (0.9) [2]
節足動物咬傷	0	0	0	0	2 (1.5) [2]	2 (0.9) [2]
第２度熱傷	1 (0.5) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]
挫傷	10 (4.7) [10]	2 (1.0) [2]	2 (1.0) [2]	0	2 (1.5) [2]	16 (7.5) [16]
眼挫傷	0	1 (0.5) [1]	0	2 (1.2) [2]	0	3 (1.4) [3]
転倒	4 (1.9) [4]	4 (2.0) [4]	1 (0.5) [1]	2 (1.2) [2]	6 (4.5) [6]	17 (8.0) [17]
半月板損傷	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	2 (1.5) [2]	4 (1.9) [4]
引っかき傷	0	2 (1.0) [2]	0	0	0	2 (0.9) [2]
皮膚擦過傷	0	1 (0.5) [1]	2 (1.0) [2]	1 (0.6) [1]	1 (0.7) [1]	5 (2.3) [5]
皮膚裂傷	0	1 (0.5) [1]	2 (1.0) [2]	1 (0.6) [1]	1 (0.7) [1]	5 (2.3) [5]
ワクチン接種合併症	3 (1.4) [3]	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.7) [1]	5 (2.3) [5]
臨床検査	22 (10.3) [34]	3 (1.5) [9]	1 (0.5) [1]	0	4 (3.0) [5]	29 (13.6) [49]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.4) [3]	0	0	0	2 (1.5) [2]	5 (2.3) [5]
アミラーゼ増加	13 (6.1) [13]	0	0	0	1 (0.7) [1]	14 (6.6) [14]

表 7-4 初回発現期間別の TEAE 発現割合：全ジルコプラン群－Pool S1B（続き）

MedDRA 24.0	Treatment Group: All Zilucoplan (N = 213)					
SOC PT	To Month 3 Nsub = 213 n (%) [#]	Month 4 to 6 Nsub = 202 n (%) [#]	Month 7 to 9 Nsub = 192 n (%) [#]	Month 10 to 12 Nsub = 172 n (%) [#]	≥ Month 13 Nsub = 134 n (%) [#]	Overall Nsub = 213 n (%) [#]
血中カルシウム増加	0	1 (0.5) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]
血中クレアチニン増加	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.7) [1]	3 (1.4) [3]
血中ブドウ糖増加	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	0	0	0	2 (0.9) [2]
血中尿素増加	0	1 (0.5) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]
フィブリンＤダイマー増加	0	1 (0.5) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]
糸球体濾過率減少	0	1 (0.5) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]
ヘマトクリット増加	0	1 (0.5) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]
ヘモグロビン増加	0	1 (0.5) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]
リパーゼ増加	16 (7.5) [16]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.7) [1]	19 (8.9) [19]
代謝および栄養障害	6 (2.8) [6]	3 (1.5) [3]	3 (1.6) [4]	2 (1.2) [2]	7 (5.2) [7]	20 (9.4) [22]
アルコール不耐性	0	0	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.5) [1]
脱水	2 (0.9) [2]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	0	2 (1.5) [2]	6 (2.8) [6]
耐糖能障害	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	0	0	3 (1.4) [3]
低カリウム血症	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	2 (1.0) [2]	0	2 (1.5) [2]	6 (2.8) [6]
２型糖尿病	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.6) [1]	3 (2.2) [3]	5 (2.3) [5]
体重変動	1 (0.5) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]
筋骨格系および結合組織障害	40 (18.8) [46]	15 (7.4) [19]	19 (9.9) [21]	10 (5.8) [10]	36 (26.9) [58]	86 (40.4) [154]
関節痛	8 (3.8) [8]	4 (2.0) [4]	6 (3.1) [6]	0	12 (9.0) [12]	30 (14.1) [30]
背部痛	6 (2.8) [6]	5 (2.5) [5]	4 (2.1) [4]	2 (1.2) [2]	6 (4.5) [6]	23 (10.8) [23]
滑液包炎	0	0	2 (1.0) [2]	0	3 (2.2) [3]	5 (2.3) [5]
関節腫脹	1 (0.5) [1]	0	0	0	2 (1.5) [2]	3 (1.4) [3]
モルフェア	0	0	0	0	5 (3.7) [5]	5 (2.3) [5]
筋痙縮	8 (3.8) [8]	2 (1.0) [2]	4 (2.1) [4]	2 (1.2) [2]	2 (1.5) [2]	18 (8.5) [18]
筋攣縮	3 (1.4) [3]	1 (0.5) [1]	0	0	0	4 (1.9) [4]
筋力低下	2 (0.9) [2]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.6) [1]	4 (3.0) [4]	8 (3.8) [8]
筋肉痛	6 (2.8) [6]	0	1 (0.5) [1]	0	5 (3.7) [5]	12 (5.6) [12]
頚部痛	3 (1.4) [3]	2 (1.0) [2]	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	2 (1.5) [2]	9 (4.2) [9]
変形性関節症	0	0	1 (0.5) [1]	0	3 (2.2) [3]	4 (1.9) [4]
骨減少症	0	0	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (0.9) [2]
四肢痛	8 (3.8) [8]	4 (2.0) [4]	1 (0.5) [1]	2 (1.2) [2]	11 (8.2) [11]	26 (12.2) [26]
関節リウマチ	0	0	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.5) [1]
腱炎	1 (0.5) [1]	0	0	0	3 (2.2) [3]	4 (1.9) [4]
神経系障害	61 (28.6) [72]	19 (9.4) [26]	11 (5.7) [11]	17 (9.9) [18]	26 (19.4) [31]	103(48.4) [158]
浮動性めまい	5 (2.3) [5]	3 (1.5) [3]	0	3 (1.7) [3]	4 (3.0) [4]	15 (7.0) [15]
構語障害	2 (0.9) [2]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.7) [1]	5 (2.3) [5]
頭痛	36 (16.9) [36]	6 (3.0) [6]	2 (1.0) [2]	3 (1.7) [3]	4 (3.0) [4]	51 (23.9) [51]
不全片麻痺	0	0	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
感覚鈍麻	1 (0.5) [1]	2 (1.0) [2]	3 (1.6) [3]	0	3 (2.2) [3]	9 (4.2) [9]
片頭痛	1 (0.5) [1]	2 (1.0) [2]	0	2 (1.2) [2]	1 (0.7) [1]	6 (2.8) [6]

表 7-4 初回発現期間別の TEAE 発現割合：全ジルコプラン群－Pool S1B（続き）

MedDRA 24.0	Treatment Group: All Zilucoplan (N = 213)					
SOC PT	To Month 3 Nsub = 213 n (%) [#]	Month 4 to 6 Nsub = 202 n (%) [#]	Month 7 to 9 Nsub = 192 n (%) [#]	Month 10 to 12 Nsub = 172 n (%) [#]	≥ Month 13 Nsub = 134 n (%) [#]	Overall Nsub = 213 n (%) [#]
重症筋無力症	23 (10.8) [23]	8 (4.0) [8]	5 (2.6) [5]	7 (4.1) [7]	16 (11.9) [16]	59 (27.7) [59]
錯感覚	2 (0.9) [2]	1 (0.5) [1]	0	2 (1.2) [2]	1 (0.7) [1]	6 (2.8) [6]
坐骨神経痛	2 (0.9) [2]	3 (1.5) [3]	0	0	1 (0.7) [1]	6 (2.8) [6]
精神障害	11 (5.2) [11]	8 (4.0) [10]	4 (2.1) [4]	1 (0.6) [1]	10 (7.5) [11]	32 (15.0) [37]
不安	2 (0.9) [2]	0	2 (1.0) [2]	0	3 (2.2) [3]	7 (3.3) [7]
うつ病	6 (2.8) [6]	4 (2.0) [4]	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	5 (3.7) [5]	17 (8.0) [17]
不眠症	3 (1.4) [3]	6 (3.0) [6]	1 (0.5) [1]	0	3 (2.2) [3]	13 (6.1) [13]
腎および尿路障害	4 (1.9) [4]	0	2 (1.0) [2]	2 (1.2) [2]	3 (2.2) [3]	11 (5.2) [11]
腎結石症	4 (1.9) [4]	0	2 (1.0) [2]	2 (1.2) [2]	3 (2.2) [3]	11 (5.2) [11]
生殖系および乳房障害	2 (0.9) [2]	1 (0.5) [1]	0	1 (0.6) [1]	2 (1.5) [2]	6 (2.8) [6]
勃起不全	1 (0.5) [1]	1 (0.5) [1]	0	0	2 (1.5) [2]	4 (1.9) [4]
不規則月経	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.6) [1]	0	2 (0.9) [2]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (7.5) [16]	7 (3.5) [7]	9 (4.7) [12]	3 (1.7) [3]	15 (11.2) [21]	45 (21.1) [59]
咳嗽	4 (1.9) [4]	2 (1.0) [2]	7 (3.6) [7]	0	5 (3.7) [5]	18 (8.5) [18]
呼吸困難	3 (1.4) [3]	2 (1.0) [2]	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	8 (6.0) [8]	15 (7.0) [15]
鼻閉	3 (1.4) [3]	0	2 (1.0) [2]	0	4 (3.0) [4]	9 (4.2) [9]
口腔咽頭痛	5 (2.3) [5]	3 (1.5) [3]	1 (0.5) [1]	2 (1.2) [2]	3 (2.2) [3]	14 (6.6) [14]
肺うっ血	0	0	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
副鼻腔うっ血	1 (0.5) [1]	0	0	0	1 (0.7) [1]	2 (0.9) [2]
皮膚および皮下組織障害	15 (7.0) [18]	5 (2.5) [5]	4 (2.1) [4]	7 (4.1) [8]	14 (10.4) [15]	42 (19.7) [50]
脱毛症	2 (0.9) [2]	2 (1.0) [2]	0	2 (1.2) [2]	0	6 (2.8) [6]
冷汗	1 (0.5) [1]	0	0	0	0	1 (0.5) [1]
接触皮膚炎	6 (2.8) [6]	0	0	2 (1.2) [2]	2 (1.5) [2]	10 (4.7) [10]
湿疹	0	0	0	1 (0.6) [1]	4 (3.0) [4]	5 (2.3) [5]
そう痒症	3 (1.4) [3]	0	2 (1.0) [2]	1 (0.6) [1]	3 (2.2) [3]	9 (4.2) [9]
発疹	6 (2.8) [6]	3 (1.5) [3]	2 (1.0) [2]	2 (1.2) [2]	6 (4.5) [6]	19 (8.9) [19]
血管障害	4 (1.9) [4]	3 (1.5) [3]	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	4 (3.0) [4]	13 (6.1) [13]
ほてり	0	1 (0.5) [1]	0	0	1 (0.7) [1]	2 (0.9) [2]
高血圧	3 (1.4) [3]	2 (1.0) [2]	1 (0.5) [1]	1 (0.6) [1]	2 (1.5) [2]	9 (4.2) [9]
末梢静脈疾患	1 (0.5) [1]	0	0	0	1 (0.7) [1]	2 (0.9) [2]

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT= preferred term; SOC= system organ class; TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event.

本表には、ジルコプラン 0.1 又は 0.3mg/kg 群のいずれかで 2%超の被験者に発現した TEAE（SOC 及び PT）を示した。

Note: n=number of subjects reporting the first occurrence of the TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Nsub=number of subjects at risk during that time category. Percentages are based on the number of subjects in the Safety Set during each time category.
Note: Start date of the first occurrence of the TEAE (relative to Day 1) has been used to determine the time interval.
Note: TEAEs occurring for the same subject under different treatments will be counted under each treatment where the TEAE had onset.
Source: ISS 120-Day Safety Update Table 15.14.2

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/].

Arata S, Takada T, Hirata K, et al. Post-ERCP pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2010;17(1):70-8.

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

Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. Ann N Y Acad Sci. 1998;841:769-72.

Benatar M, Sanders DB, Burns TM, et al. Recommendations for myasthenia gravis clinical trials. Muscle Nerve. 2012;45(6):909-17.

Brice S. Recurrent aphthous stomatitis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA.: UpToDate Inc. https://www.uptodate.com. Accessed 15 Jun 2022.

Burns TM, Grouse CK, Conaway MR, Sanders DB; MG Composite and MG-QOL15 Study Group. Construct and concurrent validation of the MG-QOL15 in the practice setting. Muscle Nerve. 2010;41(2):219-26.

Burns TM, Sadjadi R, Utsugisawa K, et al. International clinimetric evaluation of the MG-QOL15, resulting in slight revision and subsequent validation of the MG-QOL15r. Muscle Nerve. 2016;54(6):1015-22.

Cinotti E, Perrot JL, Bruzziches F, et al. Eosinophilic dermatosis after AstraZeneca COVID-19 vaccination. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36(3):e171-2.

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.

Food and Drug Administration. Guidance for Industry [Draft]. Suicidal ideation and behavior: prospective assessment of occurrence in clinical trials. 08/2012. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-suicidal-ideation-and-behavior-prospective-assessment-occurrence-clinical-trials. Accessed 17 Feb 2022.

Fraissé M, Logre E, Mentec H, Cally R, Plantefève G, Contou D. Eosinophilia in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. Crit Care. 2020;24(1):635.

Gacon I, Loster JE, Wieczorek A. Relationship between oral hygiene and fungal growth in patients: users of an acrylic denture without signs of inflammatory process. Clin Interv Aging. 2019;14:1297-302.

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;7:161-5.

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

Katzberg HD, Barnett C, Merkies IS, Bril V. Minimal clinically important difference in myasthenia gravis: outcomes from a randomized trial. Muscle Nerve. 2014;49(5):661-5.

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):530-9.

Levine T, Mantegazza R, Oreja-Guevara C, et al. Infection risk in patients with complement-mediated neurological disorders receiving eculizumab: findings from two Phase 3 studies and their extensions in aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder (AQP4+NMOSD) and acetylcholine-receptor antibody-positive refractory generalized myasthenia gravis (AChR+gMG). Neurology. 2020;94(15 Supplement):1829.

Lewis LA, Ram S. Complement interactions with the pathogenic Neisseriae: clinical features, deficiency states, and evasion mechanisms. FEBS Lett. 2020;594(16):2670-94.

Mejia R, Nutman TB. Evaluation and differential diagnosis of marked, persistent eosinophilia. Semin Hematol. 2012;49(2):149-59.

Muppidi S, Wolfe GI, Conaway M, Burns TM; MG Composite and MG-QOL15 Study Group. MG-ADL: still a relevant outcome measure. Muscle Nerve. 2011;44(5):727-31.

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.

Nair AP, Soliman A, Al Masalamani MA, et al. Clinical outcome of eosinopilia in patients with COVID-19: a controlled study. Acta Biomed. 2020;91(4):e2020165.

Nappi E, De Santis M, Paoletti G, et al. New onset of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis following mRNA-based COVID-19 vaccine. Vaccines (Basel). 2022;10(5):716.

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.

Parkash O, Sharko A, Farooqi A, Ying GW, Sura P. Acute Pancreatitis: A Possible Side Effect of COVID-19 Vaccine. Cureus. 2021;13(4):e14741.

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.

Röth A, Nishimura J-I, Nagy Z, et al. The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2020;135(12):912-20.

Sadjadi R, Conaway M, Cutter G, Sanders DB, Burns TM; MG Composite MG-QOL15 Study Group. Psychometric evaluation of the myasthenia gravis composite using Rasch analysis. Muscle Nerve. 2012;45(6):820-5.

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.

Skattum L, van Deuren M, van der Poll T, Truedsson L. Complement deficiency states and associated infections. Mol Immunol. 2011;48(14):1643-55.

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):166-9.

Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS, American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2013;108(9):1400-15;1416.

US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. 2017. [Accessed from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf#search=%22ctcae%202017%22].

Vissing J, Jacob S, Fujita K, O'Brien F, Howard J. 'Minimal symptom expression' with eculizumab in myasthenia gravis [abstract]. 2018 AANEM Annual Meeting Abstract Guide, Washington, DC, October 10-13, 2018. Abstract 193. Muscle Nerve. 2018;58(S2):S97.

Weller PF, Klion AD. Approach to the patient with unexplained eosinophilia. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA.: UpToDate Inc. https://www.uptodate.com. Accessed 24 Apr 2022.

Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. Neurology. 1999;52(7):1487-9.

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.