目次

臨床試験一覧表（表 1）
..... 8

1. 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験報告書
..... 15

1.1 UP0112 試験［健康被験者を対象にジルコプランの安全性及び薬物動態を評価する第 I 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回漸増投与及び反復投与試験］（5.3.3.1.1：参考資料）
..... 15

1.2 UP0113 試験［日本人及び白人の健康被験者を対象にジルコプランの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する第 I 相、二重盲検、無作為化試験］（5.3.3.1.2：評価資料）
..... 52

1.3 UP0115 試験［健康被験者を対象にジルコプランを異なる部位に単回皮下投与した時の相対的バイオアベイラビリティ、薬力学、安全性、及び忍容性を評価する第 I 相、単施設、非盲検、無作為化、2-way 不完全クロスオーバー試験］（5.3.3.1.3：参考資料）
..... 91

2. 内因性要因を検討した薬物動態試験報告書
..... 109

2.1 UP0094 試験［肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者を対象にジルコプランの薬物動態を評価する第 I 相、非盲検試験］（5.3.3.3.1：参考資料）
..... 109

2.2 UP0114 試験［腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者を対象にジルコプランの薬物動態を評価する第 I 相、非盲検試験］（5.3.3.3.2：参考資料）
..... 129

3. 健康被験者における薬力学試験及び薬物動態／薬力学試験報告書
..... 145

3.1 UP0093 試験［健康成人被験者を対象に治療域を超えるジルコプランを投与した時の心室再分極に対する影響を評価する第 I 相、二重盲検、無作為化、プラセボ及び実薬対照、並行群間、クロスオーバー試験］（5.3.4.1.1：評価資料）
..... 145

4. 申請する適応症に関する比較対照試験報告書
..... 175

4.1 MG0009 試験［全身型重症筋無力症患者を対象にジルコプランの安全性、忍容性、及び予備的有効性を評価する第 II 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験］（5.3.5.1.1：評価資料）
..... 175

4.2 MG0010 試験［全身型重症筋無力症患者を対象にジルコプランの安全性、忍容性、及び有効性を評価する第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験］（5.3.5.1.2：評価資料）
..... 332

5. 非対照試験報告書
..... 422

5.1 MG0011 試験［全身型重症筋無力症患者にジルコプランを投与した第 III 相、多施設共同、非盲検、継続投与試験（第 1 回中間報告）］（5.3.5.2.1：評価資料）
..... 422

5.2 MG0011 試験［全身型重症筋無力症患者にジルコプランを投与した第 III 相、多施設共同、非盲検、継続投与試験（第 2 回中間報告）］（5.3.5.2.2：評価資料）
..... 579

6. その他の臨床試験報告書
..... 829

6.1 IMNM01 試験［免疫介在性壊死性ミオパチー患者を対象にジルコプランの安全性、忍容性、及び有効性を評価する第 II 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験］（5.3.5.4.1：参考資料）
..... 829

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
ΔHR	change-from-Baseline of heart rate	心拍数のベースラインからの変化量
ΔΔHR	placebo-corrected change-from-Baseline of heart rate	心拍数のプラセボで補正したベースラインからの変化量
ΔPR	change-from-Baseline of PR interval	心電図上の P 波と R 波の間の時間のベースラインからの変化量
ΔΔPR	placebo-corrected change-from-Baseline of PR interval	心電図上の P 波と R 波の間の時間のプラセボで補正したベースラインからの変化量
ΔQRS	change-from-Baseline of QRS interval	心電図上の Q 波と S 波の間の時間のベースラインからの変化量
ΔΔQRS	placebo-corrected change-from-Baseline of QRS interval	心電図上の Q 波と S 波の間の時間のプラセボで補正したベースラインからの変化量
ΔQTcF	change-from-Baseline of QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
ΔΔQTcF	placebo-corrected change-from-Baseline of QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔のプラセボで補正したベースラインからの変化量
3TUG	Triple Timed Up and Go	—
AChR	acetylcholine receptor	アセチルコリン受容体
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ADA	antidrug antibody	抗薬物抗体
AE	adverse event	有害事象
A_e	amount of urinary (fecal) excretion	尿（便）中排泄量
AIC	Akaike Information Criterion	赤池情報量基準
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-24)}$	area under the plasma concentration-time curve from zero to time 24	投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-\infty)}$	area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-t)}$	area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration	最終定量時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{tau}	area under the drug concentration-time curve over the dosing interval (24h), calculated using linear-up logarithmic down trapezoidal	1 投与間隔（24 時間）の血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUEC_{(0-t)}$	area under the effect curve (inhibition curve of the parameter) from time 0 to time t, where time may be the last time point or earlier to the maximum inhibition	最終評価時点又は最大阻害時点より前までの効果曲線（パラメータの阻害曲線）下面積

略語（略称）	内容	
BMI	body mass index	体格指数
BUN	blood urea nitrogen	尿素窒素
C-QTc	concentration-QTc	濃度－心拍数で補正した QT 間隔
C5	(complement) component 5	（補体）第 5 成分
CBC	complete blood count	全血算
CFS	COVID-19 Free Set	新型コロナウイルス感染症の影響を受けなかった集団
CH_{50}	amount of sera/plasma required to lyse 50% of antibody sensitized sheep erythrocytes in an assay mixture	血漿補体価（抗体感作ヒツジ赤血球の 50%溶血に必要な血漿量）
CI	confidence interval	信頼区間
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Science	国際医学団体協議会
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CL/F	apparent total body clearance	みかけの全身クリアランス
CL/F_{ss}	apparent clearance at steady-state calculated as $Dose/AUC_{tau}$	定常状態のみかけの全身クリアランス
CL_{cr}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL_{NR}	non-renal clearance	腎外クリアランス
CL_R	renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CPR	cardiopulmonary resuscitation	心肺蘇生法
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CSF	cerebral spinal fluid	脳脊髄液
CSR	clinical study report	治験総括報告書
$C_{ss,ave}$	average drug concentration at steady state	定常状態の平均薬物濃度
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
C_{trough}	trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
C_u	concentration in urine	尿中薬物濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
ECG	electrocardiogram	心電図
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
EF	ejection fraction	駆出率
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着法
EQ-5D-5L	EuroQol-5Dimention-5Level	—
ERCP	endoscopic retrograde cholangiopancreatography	内視鏡的逆行性胆道膵管造影
ES	Enrolled Set	登録集団
EULAR	European League Against Rheumatism	欧州リウマチ学会
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue questionnaire	慢性疾患患者の疲労感尺度
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
F_e	fraction excreted in urine	尿（便）中排泄率
F_u	fraction unbound	非結合型分率
Geo LSM	geometric least squares mean	幾何最小二乗平均（値）

略語（略称）	内容	
GGT	gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
HAQ	Health Assessment Questionnaire	健康評価質問票
HFNC	high flow nasal cannula	高流量鼻カニュラ
HIP	hepatic impaired	肝機能障害
HLT	high level term	高位語
HMGCR	3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase	—
HR	heart rate	心拍数
ICE	intercurrent event	中間事象
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IMNM	immune-mediated necrotizing myopathy	免疫介在性壊死性ミオパチー
$Inhibition_{max}$	maximum percentage inhibition of lysis activity expressed from Baseline	ベースラインと比較した溶血活性の最大阻害率
INR	international normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準比
ISR	injection site reaction	注射部位反応
ITT	intention to treat	—
$ITT_{NoCOVID-19}$	intention to treat No coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症に罹患しなかった intention to treat 集団
IV	intravenous	静脈内
IVIg	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注療法
J2R	jump to reference	—
K_{el}	apparent first-order terminal elimination rate constant, calculated by linear least-squares regression using the maximum number of points in the terminal log-linear phase	消失速度定数
LOCF	last observation carried forward	最終観察期による欠測値補完
LS	least squares	最小二乗
LSM	least squares mean	最小二乗平均（値）
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	mean cell volume	平均赤血球容積
MDAAT	Myositis Disease Activity Assessment Tool	筋炎疾患活動性評価ツール
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
MG-ADL	Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living	—
MGC	Myasthenia Gravis Composite	—
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	米国重症筋無力症研究財団
MGFA-PIS	MGFA Post-Intervention Status	—
MG-QOL15r	Myasthenia Gravis-Quality of Life revised	—
mITT	modified intention to treat	—
MMRM	mixed model repeated measures	—
MMT	manual muscle testing	徒手筋力検査

略語（略称）	内容	
MRD	minimum required dilution	最小希釈倍率
MRI	magnetic resonance imaging/nuclear magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
MRSA	methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MSE	minimal symptom expression	—
n	—	被験者数
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	pharmacodynamic	薬力学
PD-PPS	Pharmacodynamic Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した薬力学解析対象集団
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PICC	peripherally inserted central venous catheter	末梢挿入型中心静脈カテーテル
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PK-PPS	Pharmacokinetics Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
PKS	Pharmacokinetic Set	薬物動態解析対象集団
PLEX	plasmapheresis/plasma exchange	血漿交換
pO2	oxygen partial pressure	酸素分圧
PP	Per Protocol	治験実施計画書に適合した
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PR	—	心電図上の P 波と R 波の間の時間
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
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
QTcB	QT interval corrected for heart rate using the Bazett method	Bazett 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
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
RA103488	—	ジルコプラン代謝物：ω-水酸化 RA101495
RA103933	—	ジルコプラン代謝物：ω-水酸化 RA102758
RBC	red blood cell	赤血球
RI	renal impairment	腎機能障害
RR	—	心電図上の R 波と R 波の間の時間
RS	Randomized Set	無作為化集団
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SC	subcutaneous	皮下
SCIg	subcutaneous immunoglobulin	皮下免疫グロブリン療法

略語（略称）	内容	
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SOC	system organ class	器官別大分類
SpO2	oxygen saturation	酸素飽和度
sRBC	sheep red blood cell	ヒツジ赤血球
SRP	signal recognition particle	シグナル認識粒子
SS	Safety Set	安全性解析対象集団
$SS_{NoCOVID-19}$	Safety Set No coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症に罹患しなかった安全性解析対象集団
ST	—	心電図上の S 波と T 波の間の部分
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction	心筋梗塞における血栓溶解
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TPN	total parenteral nutrition	中心静脈栄養
ULN	upper limit of normal	基準範囲上限値
VAS	Visual Analog Scale	視覚的アナログスケール
V_z/F	apparent volume of distribution	みかけの分布容積
WBC	white blood cell	白血球
WMW_{odds}	Wilcoxon-Mann-Whitney odds	Wilcoxon-Mann-Whitney オッズ
WPAI:SHP	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire:Specific Health Problem	—

表 1　臨床試験一覧表

試験番号／ 試験の種類／ 実施国	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	対象被験者	治験薬／投与量／ 投与経路	投与期間	被験者数 [a]	被験者の 平均年齢 （範囲 [a]）	試験の進行 状況／報告 書の種類／ CTD No
5.3 Clinical Study Reports								
5.3.3 Reports of Human PK Studies								
5.3.3.1 Healthy Study Participant PK and Initial Tolerability Study Reports								
UP0112 (RA101495-1001)／ 参考資料／ オーストラリア	SAD 及び MD における ジルコプランの安全性、忍容性、PK、及び PD	第 I 相 無作為化 プラセボ対照 二重盲検	健康被験者	SAD：ジルコプラン 0.05、0.10、0.20、及び 0.40mg/kg 又はプラセボを SC 投与 MD：ジルコプラン 0.20mg/kg 又はプラセボを 1 日 1 回 SC 連日投与	SAD：1 日 MD：7 日間	合計：28 例 SAD：22 例 (M=3 例／F=19 例) MD：6 例 (M=2 例／F=4 例)	SAD：33.2 (20～65) 歳 MD：25.0 (22～29) 歳	完了／ 総括報告書 ／5.3.3.1.1
UP0113 (RA101495-01.102) ／評価資料／米国	SD 及び MD における ジルコプランの安全性、忍容性、PK、及び PD	第 I 相 無作為化 プラセボ対照 二重盲検	日本人及び白人健康被験者	SD：ジルコプラン 0.1 若しくは 0.3mg/kg 又はプラセボを SC 投与 MD：ジルコプラン 0.3mg/kg 又はプラセボを 1 日 1 回 SC 連日投与	SD：1 日 MD：14 日間	合計：36 例 SD：20 例 (M=8 例／F=12 例) MD：16 例 (M=5 例／F=11 例)	SD： 白人 46.8 歳 日本人 45.4 歳 (21～62 歳) MD：50.1 (39～64) 歳	完了／ 総括報告書 ／5.3.3.1.2
UP0115／参考資料 ／米国	異なる投与部位における ジルコプランの PK、安全性、忍容性、及び PD	第 I 相 無作為化 非盲検 2-way 不完全クロスオーバー	健康被験者	ジルコプラン 0.3mg/kg を腹部、大腿部、又は上腕に SC 投与 (投与期間あたり 1 部位に SD)	投与期間 1： 5 週間 投与期間 2： 5 週間	合計：16 例 グループ A：8 例 (M=5 例／F=3 例) グループ B：8 例 (M=3 例／F=5 例)	38.3 (23～54) 歳	完了／ 総括報告書 ／5.3.3.1.3

表 1　臨床試験一覧表（続き）

試験番号／試験の種類／実施国	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	対象被験者	治験薬／投与量／投与経路	投与期間	被験者数 [a]	被験者の平均年齢（範囲 [a]）	試験の進行状況／報告書の種類／CTD No
5.3.3.3 Intrinsic Factor PK Study Reports								
UP0094 (RA101495-02.102) ／参考資料／米国	ジルコプラン及びその代謝物の PK、安全性、及び忍容性	第 I 相 非盲検 非対照	中等度肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者	ジルコプラン 0.3mg/kg を単回 SC 投与	1 日	合計：16 例 中等度肝機能障害被験者：8 例 (M=3 例／F=5 例) 肝機能正常被験者：8 例 (M=3 例／F=5 例)	61.4 (48～73) 歳	完了／ 総括報告書 ／5.3.3.3.1
UP0114 (RA101495-03.101) EudraCT number: 2017-003082-97／ 参考資料／ 欧州（チェコ共和国、ハンガリー、スロバキア）	ジルコプラン及びその代謝物の PK、安全性、及び忍容性	第 I 相 非盲検 非対照	高度腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者	ジルコプラン 0.3mg/kg を単回 SC 投与	1 日	合計：16 例 高度腎機能障害被験者：8 例 (M=5 例／F=3 例) 腎機能正常被験者：8 例 (M=4 例／F=4 例)	55.3 (25～72) 歳	完了／ 総括報告書 ／5.3.3.3.2

表 1　臨床試験一覧表（続き）

試験番号／ 試験の種類／ 実施国	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	対象被験者	治験薬／投与量／ 投与経路	投与期間	被験者数 [a]	被験者の 平均年齢 （範囲 [a]）	試験の進行 状況／報告 書の種類／ CTD No
5.3.4 Reports of Human PD Studies								
5.3.4.1 Healthy Study Participant PD and PK/PD Study Reports								
UP0093 (RA101495-02.101) ／評価資料／米国	心拍数－QTc 間隔における臨床用量超の血漿中ジルコプラン濃度の影響、微小な QT 作用を検出するための本試験における分析方法の感度（モキシフロキサシンを陽性対照として検証）、臨床用量超のジルコプランを反復投与した時のジルコプランの PK、安全性、及び忍容性、並びに心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、治験薬投与後に出現した T 波の形態異常及び U 波出現に対する影響	第 I 相 無作為化 プラセボ対照 実薬対照 二重盲検 並行群間 クロスオーバー	成人健康被験者	ジルコプラン 0.6mg/kg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間 SC 連日投与 モキシフロキサシン（実薬対照）400mg を経口投与	7 日間	合計：64 例 [b] グループ 1：32 例 (M=15 例／F=17 例) グループ 2A：16 例 (M=10 例／F=6 例) グループ 2B：16 例 (M=10 例／F=6 例)	37.4 (20～55) 歳	完了／ 総括報告書 ／5.3.4.1.1

表 1　臨床試験一覧表（続き）

試験番号／ 試験の種類／ 実施国	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	対象被験者	治験薬／投与量／ 投与経路	投与期間	被験者数 [a]	被験者の 平均年齢 （範囲 [a]）	試験の進行 状況／報告 書の種類／ CTD No
5.3.5 Reports of Efficacy and Safety Studies								
5.3.5.1 Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to Generalized Myasthenia Gravis								
MG0009 (RA101495-02.201) NCT00331513O／ 評価資料／ カナダ及び米国	ジルコプランの安全性、忍容性、及び予備的有効性	第 II 相 主要パート： 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 継続パート： 二重盲検 (主要パートのデータが盲検解除されるまで) 非盲検 非対照	成人 gMG 被験者	主要パート： ジルコプラン 0.1 若しくは 0.3mg/kg 又はプラセボを 1 日 1 回 SC 連日投与 継続パート： ジルコプラン 0.1 又は 0.3mg/kg を 1 日 1 回 SC 連日投与	主要パート： 12 週間 継続パート： ジルコプランが承認され、地域で入手可能になるまで又は治験依頼者が gMG を効能・効果としたジルコプランの開発を中止するまで (MG0011 試験を開始するまで MG0009 試験を実施)	合計：45 例 ジルコプラン 0.1mg/kg 群：15 例 (M=7 例／F=8 例) ジルコプラン 0.3mg/kg 群：15 例 (M=10 例／F=5 例) プラセボ群：15 例 (M=4 例／F=11 例)	49.5 (20～76) 歳	完了／ 総括報告書 ／5.3.5.1.1

表 1　臨床試験一覧表（続き）

試験番号／ 試験の種類／ 実施国	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	対象被験者	治験薬／投与量／ 投与経路	投与期間	被験者数 [a]	被験者の 平均年齢 （範囲 [a]）	試験の進行 状況／報告 書の種類／ CTD No
MG0010 (RA101495-02.301 RAISE) EudraCT number: 2019-001564-30 NCT04115293／ 評価資料／ 東アジア（日本）、欧州（フランス、ドイツ、イタリア、ノルウェー、ポーランド、スペイン、英国）、及び北米（カナダ、米国）	ジルコプランの有効性、安全性、及び忍容性	第 III 相 無作為化 プラセボ対照 二重盲検	成人 gMG 被験者	ジルコプラン 0.3mg/kg 又はプラセボを 1 日 1 回 SC 連日投与	12 週間	合計：174 例 ジルコプラン群：86 例 (M=34 例／F=52 例) プラセボ群：88 例 (M=41 例／F=47 例)	53.0 (19～75) 歳	完了／ 総括報告書 ／5.3.5.1.2

表 1　臨床試験一覧表（続き）

試験番号／試験の種類／実施国	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	対象被験者	治験薬／投与量／投与経路	投与期間	被験者数 [a]	被験者の平均年齢（範囲 [a]）	試験の進行状況／報告書の種類／CTD No
5.3.5.2 Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies								
MG0011 (RA101495-02.302 RAISE-XT) EudraCT number: 2019-001565-33 NCT04225871／ 評価資料／ 東アジア（日本）、欧州（フランス、ドイツ、イタリア、ノルウェー、ポーランド、スペイン、英国）、及び北米（カナダ、米国）	長期投与におけるジルコプランの安全性、忍容性、及び有効性	第 III 相 非盲検 (MG0009 試験及び MG0010 試験の継続試験)	先行試験（MG0009 試験又は MG0010 試験）を完了した成人 gMG 被験者	ジルコプラン 0.3mg/kg を 1 日 1 回 SC 連日投与	ジルコプランが承認され、地域で入手可能になるまで又は治験依頼者が gMG を効能・効果としたジルコプランの開発を中止するまで	合計：200 例 プラセボ／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：5 例 (M=1 例／F=4 例) プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：90 例 (M=42 例／F=48 例) 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：12 例 (M=6 例／F=6 例) ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：93 例 (M=41 例／F=52 例)	53.3 (19～76) 歳	継続中／ 第 1 回中間報告書／ 5.3.5.2.1 第 2 回中間報告書／ 5.3.5.2.2

表 1　臨床試験一覧表（続き）

試験番号／試験の種類／実施国	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	対象被験者	治験薬／投与量／投与経路	投与期間	被験者数 [a]	被験者の平均年齢（範囲 [a]）	試験の進行状況／報告書の種類／CTD No
5.3.5.4 Other Study Reports								
IMNM01[c] (RA101495-02.202) EudraCT number: 2019-001497-29 NCT04025632／ 参考資料／ 欧州（フランス、オランダ、英国）及び米国	CK 濃度を指標としたジルコプランの安全性及び有効性	第 II 相 主要パート： 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 継続パート： 二重盲検 (主要パートのデータが盲検解除されるまで) 非盲検 非対照	成人 IMNM 被験者	主要パート： ジルコプラン 0.3mg/kg 又はプラセボを 1 日 1 回 SC 連日投与 継続パート： ジルコプラン 0.3mg/kg を 1 日 1 回 SC 連日投与	主要パート：8 週間 継続パート：ジルコプランが承認され、地域で入手可能になるまで又は治験依頼者が IMNM を効能・効果としたジルコプランの開発を中止するまで	合計：27 例 主要パート： ジルコプラン群；12 例 プラセボ群；15 例 (M=14 例／F=13 例) 継続パート：25 例 (M=14 例／F=11 例)	主要パート： 54.6 (22～69) 歳 継続パート： 54.3 (22～69) 歳	完了／ 総括報告書 ／5.3.5.4.1

CK=クレアチンキナーゼ、CTD=コモン・テクニカル・ドキュメント、EudraCT=欧州臨床試験データベース、F=女性、gMG=全身型重症筋無力症、IMNM=免疫介在性壊死性ミオパチー、M=男性、MD=反復投与、PD=薬力学、PK=薬物動態、PR=心電図上の P 波と R 波の間の時間、QRS=心電図上の Q 波と S 波の間の時間、QT=心電図上の Q 波と T 波の間の時間、QTc=心拍数で補正した心電図上の Q 波と T 波の間の時間、SAD=単回漸増投与、SC=皮下、SD=単回投与

a.　継続中の臨床試験における男性及び女性の被験者数、並びに平均年齢及びその範囲は未確定である。

b.　無作為化されたが治験薬投与前に試験を中止した 1 例を除く。

c.　現在、IMNM を効能・効果としたジルコプランの開発は行っていない。

1. 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験報告書

1.1 UP0112 試験［健康被験者を対象にジルコプランの安全性及び薬物動態を評価する第 I 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回漸増投与及び反復投与試験］（5.3.3.1.1：参考資料）

1.1.1 試験方法の概略

本試験の試験方法の概略を表 1.1-1 に示した。

表 1.1-1　試験方法の概略：UP0112 試験

項目	内容
標題	健康被験者を対象にジルコプランの安全性及び薬物動態を評価する第 I 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回漸増投与及び反復投与試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ・ 健康成人被験者にジルコプランを用量漸増しながら単回皮下（SC）投与した時の安全性及び忍容性を評価する ・ 健康成人被験者にジルコプランを 1 日 1 回 7 日間、反復 SC 投与した時の安全性及び忍容性を評価する 副次目的： ・ ジルコプランを用量漸増しながら単回 SC 投与した時の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）プロファイルを評価する ・ ジルコプランを 1 日 1 回 7 日間、反復 SC 投与した時の PK 及び PD プロファイルを評価する
試験デザイン	単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回漸増投与及び反復投与
試験方法	単回投与： コホート 1～4 の各用量コホート（それぞれジルコプラン 0.05、0.10、0.20 又は 0.40mg/kg）における最初の 2 例をジルコプラン群又はプラセボ群に 1：1、3 例目以降を 2:1 の割合で無作為に割り付け、ジルコプラン又はプラセボを単回 SC 投与した。被験者は、Day 1～治験薬投与 48 時間後は治験実施医療機関に入院し、Day 5、8、15 及び 29 に来院して規定の評価を受けた。用量の漸増は、用量コホートごとに安全性を確認して実施した。2 例以上に用量制限毒性が認められた場合に、当該コホートでの治験薬の投与を中止し、次の用量コホートに漸増しないこととした。 0.40mg/kg コホートのすべての被験者の最終来院完了後に、得られた有害事象（AE）（データが得られた場合は、異常値の臨床的意義の評価を含む）、PK 及び PD のデータを評価した。また、用量漸増の安全性確認では、安全性上の懸念は認められなかった。これらの評価結果を踏まえて、反復投与（ジルコプラン 0.20mg/kg、7 日間）コホートを追加した。 反復投与： コホート 6 の被験者を、ジルコプラン群又はプラセボ群に 2:1 の割合で無作為に割り付け、ジルコプラン（0.20mg/kg）又はプラセボを 1 日 1 回、7 日間投与した。被験者は、Day 1 に治験実施医療機関に入院し、Day 8 に規定の評価を受けた後に退院した。その後、Day 15、21 及び 35 に来院して規定の評価を受けた。投与期間中に安全性を確認し、2 例以上に用量制限毒性が認められた場合は、治験薬の投与を中止することとした。 単回投与では、ジルコプラン 0.40mg/kg コホートで十分な溶血阻害が認められ、また、各用量コホートで十分な PK、PD 及び安全性データが得られたため、治験実施計画書で規定していたコホート 5（ジルコプラン 0.80mg/kg）の投与を実施しなかった。 反復投与では、ジルコプラン 0.20mg/kg の投与でほぼ完全な補体阻害効果が認められ、かつ十分な安全性データが得られたため、治験実施計画書で規定していたコホート 7（ジルコプラン 0.40mg/kg）の投与を実施しなかった。

項目	内容
試験方法（続き）	終末補体経路を阻害することによる髄膜炎菌感染リスクの上昇が知られているため、本試験に参加したすべての被験者に対して、登録前の咽頭ぬぐい検査で髄膜炎菌陰性であることを確認し、シプロフロキサシンによる髄膜炎菌の予防（単回投与：Day 1～3、反復投与：Day 1～7）を実施した。更に、単回投与の 0.40mg/kg コホート及び反復投与の被験者には、Day −14 以前と Day 15 に髄膜炎菌のワクチンを接種した。
対象	健康成人
被験者数	計画例数：最大 40 例（単回投与：最大 28 例、反復投与：最大 12 例） 無作為化例数：28 例（単回投与：22 例、反復投与：6 例） 安全性解析対象集団：28 例（単回投与：22 例、反復投与：6 例） PK 解析対象集団：18 例（単回投与：14 例、反復投与：4 例） PD 解析対象集団：28 例（単回投与：22 例、反復投与：6 例）
主な選択／除外基準	選択基準： 1) 年齢が 18 歳以上 65 歳以下の男性及び女性 2) 妊娠可能な女性は、スクリーニング時及び治験薬の投与開始前 24 時間以内の妊娠検査結果が陰性であること 3) 妊娠可能な女性はスクリーニング時から、生殖可能な男性は Day 1 からいずれも Day 29（治験薬投与後 28 日間）まで有効な避妊法の使用に同意すること 4) 単回投与の 0.40mg/kg コホート及び反復投与の被験者は、Day −14 以前に髄膜炎菌のワクチン接種を受けること 除外基準： 1) スクリーニング時の咽頭ぬぐい検査で髄膜炎菌陽性、又は髄膜炎の既往歴を有する者 2) シプロフロキサシンに対するアレルギーを有する者 3) 体格指数が 18.0kg/m^2 未満又は 34.9kg/m^2 超の者 4) スクリーニング前 3 ヵ月以内に 500mL 超の血液を損失した（献血を含む）又は試験期間中に献血をする者 5) スクリーニング前 3 ヵ月以内に全身に対する免疫抑制薬又は免疫刺激処方薬の投与を受けた者 6) B 型肝炎表面抗原、ヒト免疫不全ウイルス 1 若しくは 2 抗体、又は C 型肝炎ウイルスの検査結果が陽性であった者 7) スクリーニング前 6 ヵ月以内に全身性の感染症と診断された者 8) 過去 10 年以内に悪性腫瘍の既往を有する、がんのエビデンスを有する又はがん治療を受ける必要がある（寛解した基底細胞癌、扁平上皮癌又は子宮頸癌を除く）者 9) スクリーニング時の臨床検査で、治験責任医師により異常値と判断された結果を有する者（異常値が認められた検査項目は、再検査を実施する可能性がある）
治験薬、投与量及び投与方法	被験薬： ジルコプラン：バッチ番号[redacted] 1 回使い切りのバイアル中に、ジルコプラン 40mg/mL を含む凍結緩衝液として供給された。 対照薬： プラセボ：バッチ番号[redacted] 投与量及び投与方法： 無作為化スケジュール及び各用量コホートで規定された用量に従って、被験者にジルコプラン又はプラセボを投与した。実際の投与量は、各用量コホートで規定された用量及び被験者の体重に応じて決定された。治験薬は、腹部、大腿上部、又は上腕（好ましい投与部位は腹部）に治験実施医療機関で絶食下に単回又は反復（1 日 1 回、7 日間）SC 投与された。

項目		内容
試験期間		スクリーニング期間：28 日間（Day −30～−2） 投与期間：治験薬投与日のみ（単回投与：1 日間、反復投与：7 日間） ・　単回投与：Day 1（入院期間：Day 1～治験薬投与 48 時間後） ・　反復投与：Day 1～7（入院期間：Day 1～8） 追跡調査期間：治験薬の最終投与後 28 日間 ・　単回投与：Day 2～29 ・　反復投与：Day 8～35
評価項目	安全性	・　身体所見 ・　バイタルサイン ・　AE、重篤な AE（SAE） ・　12 誘導心電図（ECG） ・　臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、妊娠検査） ・　注射部位反応（ISR）
	PK	ジルコプラン及びその代謝物の血漿中濃度
	PD	・　補体活性 ・　血漿中補体第 5 成分（C5）濃度
	免疫原性	抗ジルコプラン抗体
統計解析方法		解析対象集団の定義： 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与された被験者 PK 解析対象集団：ジルコプランを投与され、治験実施計画書からの逸脱がなく、評価可能な PK データ及び十分な検体数を有し、測定に問題のない被験者 PD 解析対象集団：治験薬を投与され、治験実施計画書からの逸脱がなく、評価可能な PD データ及び十分な検体数を有し、測定に問題のない被験者 カテゴリカル変数及び離散変数は、各データカテゴリの被験者数及び割合を示した。連続変数は、要約統計量を用いて示した。 用量コホートごとに解析を実施し、可能な場合（プラセボ等）は異なる用量コホートのデータを併合した。特に記載のない場合は、欠測値の補完は行わなかった。 安全性： 安全性解析対象集団を対象に解析した。 AE 及び SAE は、治験薬の初回投与～最終投与 29 日後に発現した事象を記録した。Day 1 の治験薬の初回投与中又は投与後に発現した AE を治験薬投与後に発現した AE（TEAE）と定義し、医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）ごとに要約した。また、SAE を特定した。 AE、臨床検査、12 誘導 ECG、バイタルサイン、身体所見及び ISR について、用量コホートごとに要約統計量を算出した。臨床検査、12 誘導 ECG 及びバイタルサインでは、ベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。 PK： PK 解析対象集団を対象に解析した。 血漿中ジルコプラン濃度を用量コホートごとに示し、規定の評価時点別に要約統計量を算出した。また、血漿中ジルコプラン濃度の推移図を示した。 ノンコンパートメントモデルを用いて、用量コホートごとに PK パラメータを算出した。すべての PK パラメータは、実際の投与時間に基づいて算出した。 ・　単回投与：$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-\infty)}$、C_{max}、t_{max}、K_{el}、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F ・　反復投与：$AUC_{(0-\infty)}$、AUC_{tau}、C_{max}、t_{max}、K_{el}、$t_{1/2}$、CL/F_{ss} 及び V_z/F 各被験者の PK パラメータを、用量コホートごとに記述的に要約した。 PD： PD 解析対象集団を対象に解析した。 血漿補体価（抗体感作ヒツジ赤血球の 50%溶血に必要な血漿量）（CH_{50}）は、濃度（unit/mL）及びベースラインで標準化した割合（ベースラインを 100%とする）で示した。CH_{50}、赤血球（RBC）溶血、Weislab 酵素結合免疫吸着法（ELISA）及び C5 の測定結果について、各用量コホート及び併合したプラセボ

項目	内容
統計解析方法（続き）	の結果を規定の評価時点別に記述的に要約した。また、各用量コホートで規定の評価時点ごとに測定結果を図示し、血漿中ジルコプラン濃度を重ねて推移図を作成した。 本試験では、正式な推測統計解析は実施しなかった。データが十分で適切であった場合に、血漿中ジルコプラン濃度及び PK パラメータと PD 効果の関係性を追加で探索的に解析した。探索的解析のサンプルサイズは、正式な検出力の算出に基づいたものではなかったが、本試験と同様の補体阻害剤の第 I 相試験を参考に設定した。
治験責任医師	1 名
治験実施医療機関	1 医療機関（オーストラリア）
公表文献	Johnston JM, et.al. A Phase 1 Single-ascending-dose Clinical Study of RA101495, a Subcutaneously Administered Synthetic Macrocyclic Peptide Inhibitor of Complement C5 for Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. European Hematology Association, Copenhagen, Denmark 2016 (Abstract P632) Johnston JM, et al. A Phase 1 Multiple-dose Clinical Study of RA101495, a Subcutaneously Administered Synthetic Macrocyclic Peptide Inhibitor of Complement C5 for Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. European Hematology Association, Copenhagen, Denmark 2016 (Abstract LB2249)
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

1.1.2　被験者の構成

1.1.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳をそれぞれ表 1.1-2（単回投与）及び表 1.1-3（反復投与）に示した。

単回投与では、4 つの用量コホートで合計 22 例（ジルコプラン 14 例、プラセボ 8 例）が無作為化された。各用量コホートの内訳は、0.05mg/kg コホートが 4 例（ジルコプラン 2 例、プラセボ 2 例）、0.10～0.40mg/kg コホートが各 6 例（ジルコプラン各 4 例、プラセボ各 2 例）であった。すべての被験者が割り付けられた治験薬の単回投与を受け、治験実施計画書の規定どおりに試験を完了した。試験を中止した被験者はいなかった。

表 1.1-2　被験者の内訳：単回投与

	Pooled Placebo (N=8)	RA101495 (0.05mg/kg) (N=2)	RA101495 (0.10mg/kg) (N=4)	RA101495 (0.20mg/kg) (N=4)	RA101495 (0.40mg/kg) (N=4)	Total of RA101495 (N=14)	Total (N=22)
Enrolled	8	2	4	4	4	14	22
Completed Study Per Protocol	8 (100%)	2 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	14 (100%)	22 (100%)
Early Withdrawal	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Note: N = number of subjects per treatment group
Source: Table 14.1.1a

反復投与では、0.20mg/kg コホートの合計 6 例（ジルコプラン 4 例、プラセボ 2 例）が無作為化された。すべての被験者が割り付けられた治験薬の反復投与を受け、治験実施計画書の規定どおりに試験を完了した。試験を中止した被験者はいなかった。

表 1.1-3　被験者の内訳：反復投与

	Pooled Placebo (N=2)	RA101495 (0.20mg/kg) (N=4)	Total (N=6)
Enrolled	2	4	6
Completed Study Per Protocol	2 (100%)	4 (100%)	6 (100%)
Early Withdrawal	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Note: N = number of subjects per treatment group
Source: Table 14.1.1b

1.1.3　被験者背景

1.1.3.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性（安全性解析対象集団、PD 解析対象集団）を、それぞれ表 1.1-4（単回投与）及び表 1.1-5（反復投与）に示した。

単回投与では、女性 19 例及び男性 3 例が組み入れられた。このうち、女性 13 例及び男性 1 例がジルコプランの投与を受け、PK 解析対象集団に組み入れられた。すべての用量コホートから算出した年齢の中央値は 25 歳（範囲：20～65 歳）で、大多数は白人（82%）であった［UP0112 試験治験総括報告書（CSR）Table 14.1.2.1a］。

表 1.1-4　人口統計学的特性：単回投与−安全性解析対象集団、PD 解析対象集団

	Pooled Placebo (N=8)	RA101495 (0.05mg/kg) (N=2)	RA101495 (0.10mg/kg) (N=4)	RA101495 (0.20mg/kg) (N=4)	RA101495 (0.40mg/kg) (N=4)	Total of RA101495 (N=14)	Total (N=22)
Age, years							
Median	36.5	22.5	26	25	25	24	25
Min	20	[redacted]	20	22	21	20	20
Max	59	[redacted]	37	65	58	65	65
Sex, n (%)							
Male	2 (25.0)	0	0	0	1 (25.0)	1 (7.1)	3 (13.6)
Female	6 (75.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	3 (75.0)	13 (92.9)	19 (86.4)
Body Weight, kg							
Mean	67.7	54.7	62.9	69.4	75.1	67.1	67.3
Min	47.6	[redacted]	60.7	56.9	58.5	50.8	47.6
Max	88.7	[redacted]	65.0	90.8	87.8	90.8	90.8
BMI, kg/m²							
Mean	23.6	19.6	21.5	25.6	27.3	24.0	23.9
Min	19.1	18.2	20.4	20.9	22.7	18.2	18.2
Max	27.7	21.0	24.0	31.1	31.1	31.1	31.1

Note: N = number of subjects per treatment group. Weight and BMI data are presented for values recorded at Screening.
Source: Table 14.1.2.1a and Table 14.1.2.3a

反復投与では、女性 4 例及び男性 2 例が組み入れられた。このうち、女性 3 例及び男性 1 例がジルコプランの投与を受け、PK 解析対象集団に組み入れられた。年齢の中央値は 25 歳（範囲：22～29 歳）で、大多数は白人（67%）であった（UP0112 試験 CSR Table 14.1.2.1b）。

表 1.1-5　人口統計学的特性：反復投与−安全性解析対象集団、PD 解析対象集団

	Placebo (N=2)	RA101495 (0.20mg/kg) (N=4)	Total (N=6)
Age, years			
Median	27	24	25
Min	[redacted]	22	22
Max	[redacted]	26	29
Sex, n (%)			
Male	1 (50.0)	1 (25.0)	2 (33.3)
Female	1 (50.0)	3 (75.0)	4 (66.7)
Body Weight, kg			
Mean	63.1	66.0	65.0
Min	[redacted]	55.7	55.7
Max	[redacted]	90.6	90.6
BMI, kg/m²			
Mean	21.1	23.6	22.7
Min	20.4	20.6	20.4
Max	21.8	29.2	29.2

Note: N = number of subjects per treatment group. Weight and BMI data are presented for values recorded at Screening.
Source: Table 14.1.2.1b and Table 14.1.2.3b

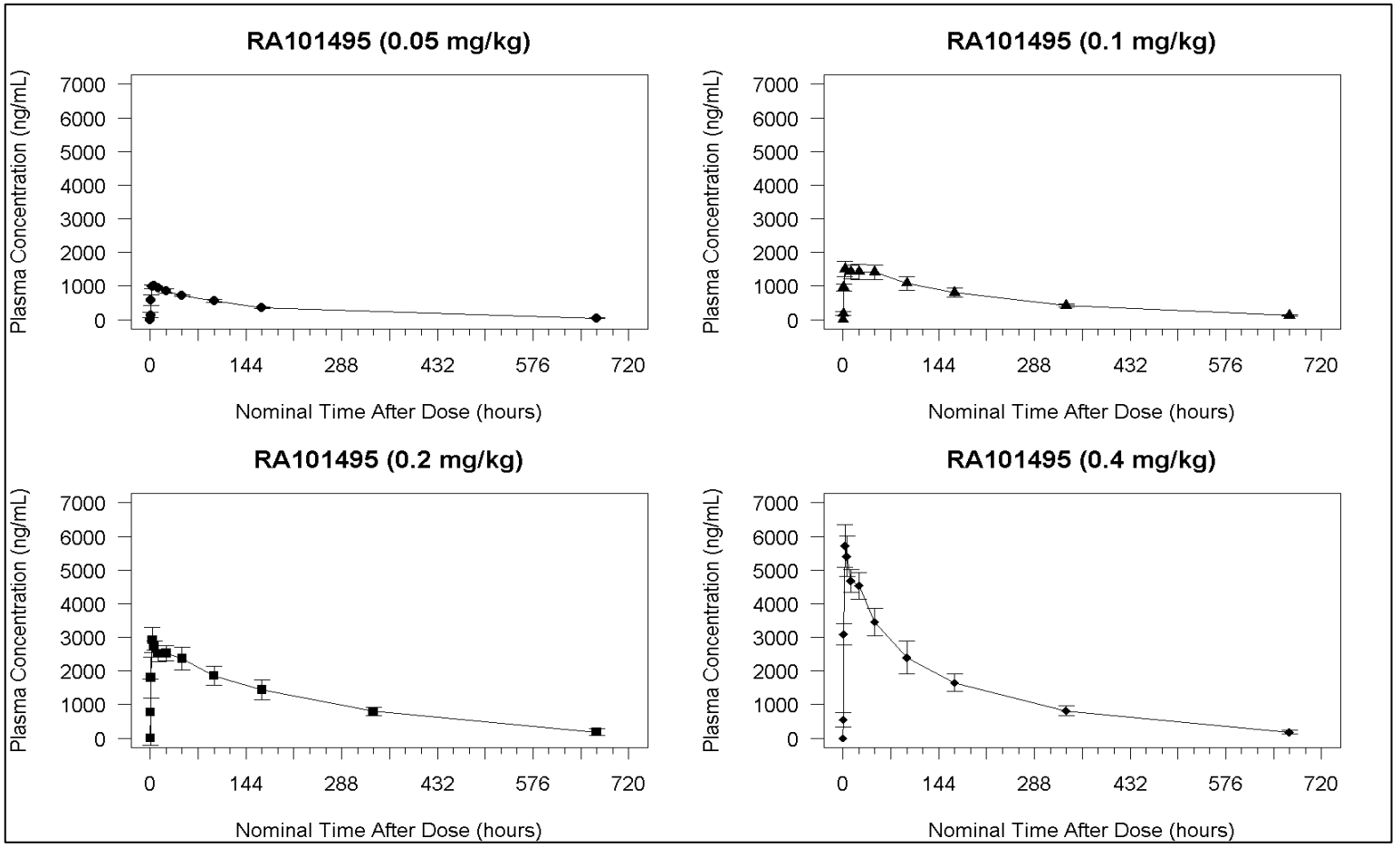
1.1.4　薬物動態

1.1.4.1　血漿中ジルコプラン濃度

血漿中ジルコプラン濃度時間推移（PK 解析対象集団）を、それぞれ図 1.1-1（単回投与）及び図 1.1-2（反復投与）に示した。

ジルコプラン 0.05～0.40mg/kg を単回投与した時、血漿中ジルコプラン濃度はすべての用量コホートで用量比例的に上昇し、投与後 3～6 時間以内に最高濃度に到達した（UP0112 試験 CSR Table 14.2.1.1a）。

図 1.1-1　各用量コホートの血漿中ジルコプラン濃度時間推移（線形）：単回投与–PK 解析対象集団



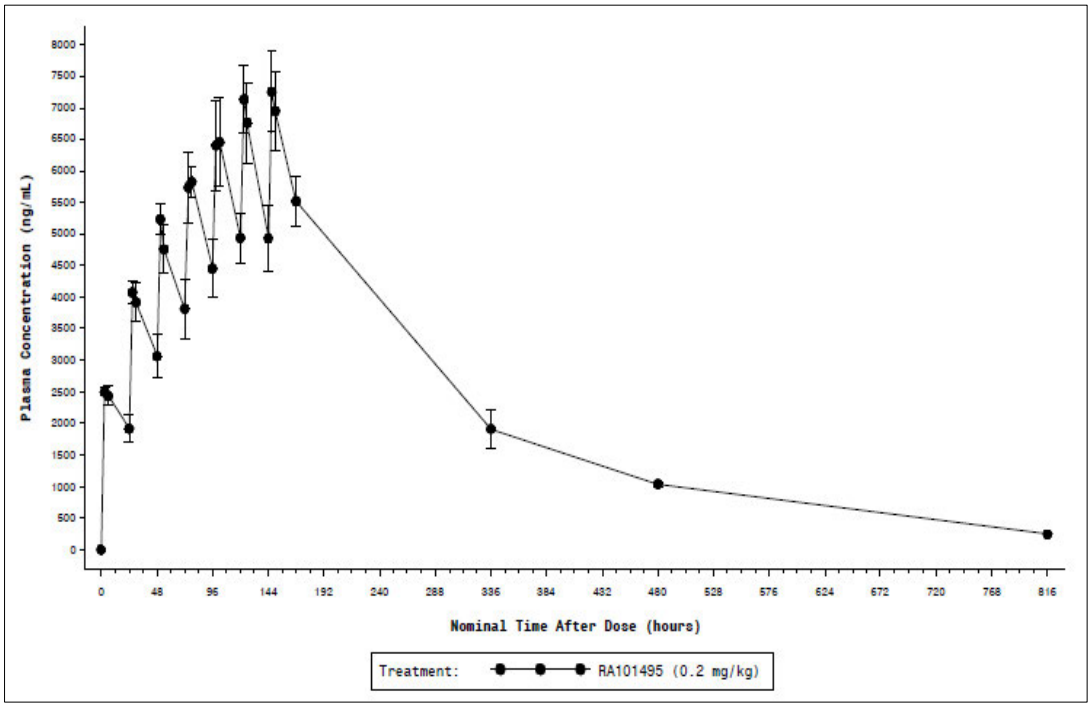
図は平均値を示す。

Note: Error bars represent the standard deviation. BLQ values set to zero for the calculation of summary statistics.

Source: Figure 14.2.1.1a

ジルコプラン 0.20mg/kg を反復投与した時、Day 1 の血漿中ジルコプラン濃度は単回投与の 0.20mg/kg コホートの結果とおおむね同様で、投与 3 時間後に最高濃度に到達し、Day 7 には約 2.9 倍となった（UP0112 試験 CSR Table 14.2.1.1b）。

図 1.1-2　血漿中ジルコプラン濃度時間推移（線形）：反復投与−PK 解析対象集団



図は平均値を示す。
Note: BLQ values set to zero for the calculation of summary statistics. Error bars represent the standard deviation.
Source: Figure 14.2.1.5

1.1.4.2　薬物動態パラメータ

ジルコプランの薬物動態パラメータ（PK 解析対象集団）を、それぞれ表 1.1-6（単回投与）及び表 1.1-7（反復投与）に示した。

ジルコプラン 0.05～0.40mg/kg を単回投与した時、血漿中ジルコプラン濃度と曝露量は用量の増加に伴って上昇した。C_{max} の幾何平均値は 1010～5860ng/mL で、おおむね用量比例的に上昇した。$AUC_{(0-24)}$ の平均値は 21440～112300h·ng/mL で、用量比例的な増加を下回った。t_{max} の中央値は 3.0～4.6 時間、$t_{1/2}$ は約 7 日であった。

表 1.1-6　ジルコプランの薬物動態パラメータ：単回投与–PK 解析対象集団

Parameter	Statistic	1/ RA101495 (0.05mg/kg)	2/ RA101495 (0.10mg/kg)	3/ RA101495 (0.20mg/kg)	4/ RA101495 (0.40mg/kg)
C_{max} (ng/mL)	N	2	4	4	4
	Geometric mean	1010	1540	2958	5860
	Geometric CV (%)	1.4	13.1	10.5	7.6
t_{max} (h)	N	2	4	4	4
	Median	4.5	3.0	4.5	4.6
	SD	2.12	10.50	22.05	1.68
	CV (%)	47.1	127.3	147.0	37.0
$AUC_{(0-t)}$[a] (h·ng/mL)	N	2	4	4	4
	Mean	179800	375400	655100	822600
	SD	3214.7	47513	113710	120760
	CV (%)	1.8	12.7	17.4	14.7
$AUC_{(0-24)}$ (h·ng/mL)	N	2	4	4	4
	Mean	21440	33230	60350	112300
	SD	1020.9	4605.6	4624.8	8623.2
	CV (%)	4.8	13.9	7.7	7.7
K_{el} (1/h)	N	2	4	4	4
	Mean	0.004248	0.003743	0.004092	0.004482
	SD	0.00028369	0.00012848	0.00058001	0.00041984
	CV (%)	6.7	3.4	14.2	9.4
$t_{1/2}$ (h)	N	2	4	4	4
	Mean	163.5	185.4	172.0	155.6
	SD	10.92	6.35	24.76	14.27
	CV (%)	6.7	3.4	14.4	9.2
CL/F (mL/h/kg)	N	2	4	4	4
	Mean	0.2622	0.2481	0.2933	0.4711
	SD	0.0042347	0.035323	0.057378	0.065956
	CV (%)	1.6	14.2	19.6	14.0
V_z/F (mL/kg)	N	2	4	4	4
	Mean	61.89	66.41	71.43	105.1
	SD	5.1303	10.197	7.5150	11.679
	CV (%)	8.3	15.4	10.5	11.1

a $AUC_{(0-t)}$ is time to the last collection timepoint, Day 29
Note: Pharmacokinetic parameters determined using Phoenix WinNonLin 6.3.
Source: Table 14.2.1.2.1a

ジルコプラン 0.20mg/kg を反復投与した時、Day 1 におけるジルコプランの C_{max} の幾何平均値及び AUC_{tau} の平均値はそれぞれ 2531ng/mL 及び 50010h·ng/mL で、単回投与の 0.20mg/kg コホートの結果と同様であった。Day 1 と比較して Day 7 には C_{max} が約 2.9 倍（7266ng/mL）上昇し、AUC_{tau} が約 3 倍（151300h·ng/mL）増加した。血漿中ジルコプラン濃度は 7 日間の反復投与では定常状態に到達しなかったが、体循環中のジルコプラン濃度の $C_{ss,ave}$ は 6305ng/mL に到達した。

表 1.1-7　ジルコプランの薬物動態パラメータ：反復投与–PK 解析対象集団

Parameter	Statistic	Day 1	Day 7
C_{max} (ng/mL)	N	4	4
	Geometric mean	2531	7266
	Geometric CV (%)	4.0	9.5
t_{max} (h)	N	4	4
	Mean	3.8	3.8
	SD	1.6	1.5
	CV (%)	41.3	40.0
AUC_{tau}[a] (h·ng/mL)	N	4	4
	Mean	50010	151300
	SD	3334	12042
	CV (%)	6.7	8.0
K_{el} (1/h)	N	NA	4
	Mean		0.004309
	SD		0.000413
	CV (%)		9.6
$AUC_{(0-\infty)}$[b] (h·ng/mL)	N	NA	4
	Mean		1101000
	SD		108220
	CV (%)		9.8
$t_{1/2}$ (h)	N	NA	4
	Mean		161.9
	SD		14.8
	CV (%)		9.1
CL/F (mL/h/kg)	N	NA	4
	Mean		1.330
	SD		0.114
	CV (%)		8.6
V_z/F (mL/kg)	N	NA	4
	Mean		311.6
	SD		51.5
	CV (%)		16.5
$C_{ss,ave}$ (ng/mL)	N	NA	4
	Mean		6305
	SD		501.8
	CV (%)		8.0
Accumulation Index	N	NA	4
	Mean		3.03
	SD		0.24
	CV (%)		7.8
%Fluctuation (%)	N	NA	4
	Mean		37.38
	SD		2.35
	CV (%)		6.3

a AUC_{tau} is area under the drug concentration-time curve over the dosing interval (24 hours), b $AUC_{(0-\infty)}$ is calculated from last collection on Day 35.
Note: Pharmacokinetic parameters determined using Phoenix WinNonLin 6.3; NA = not assessed
Source: Table 14.2.1.2.1b and Table 14.2.1.2.7b

1.1.4.3　ジルコプランの代謝物

単回投与で認められたジルコプランの主要代謝物は、RA103488、RA102758 及び RA103933 であった（UP0112 試験 CSR Appendix 16.1.10）。

反復投与でも同様の代謝物が認められ、投与期間中の血漿中ジルコプラン濃度の上昇に比例して代謝物濃度も上昇した。最終投与後のジルコプランに対する各代謝物の $AUC_{(0-24)}$の割合は、薬理活性代謝物である RA103488 で 16%、RA102758 で 12%及び RA103933 で 2%であった。すべての代謝物はジルコプランと同様の速度で消失したが、最終来院（Day 35）時点でも血漿中に存在していた（UP0112 試験 CSR Appendix 16.1.10）。

1.1.5 薬力学

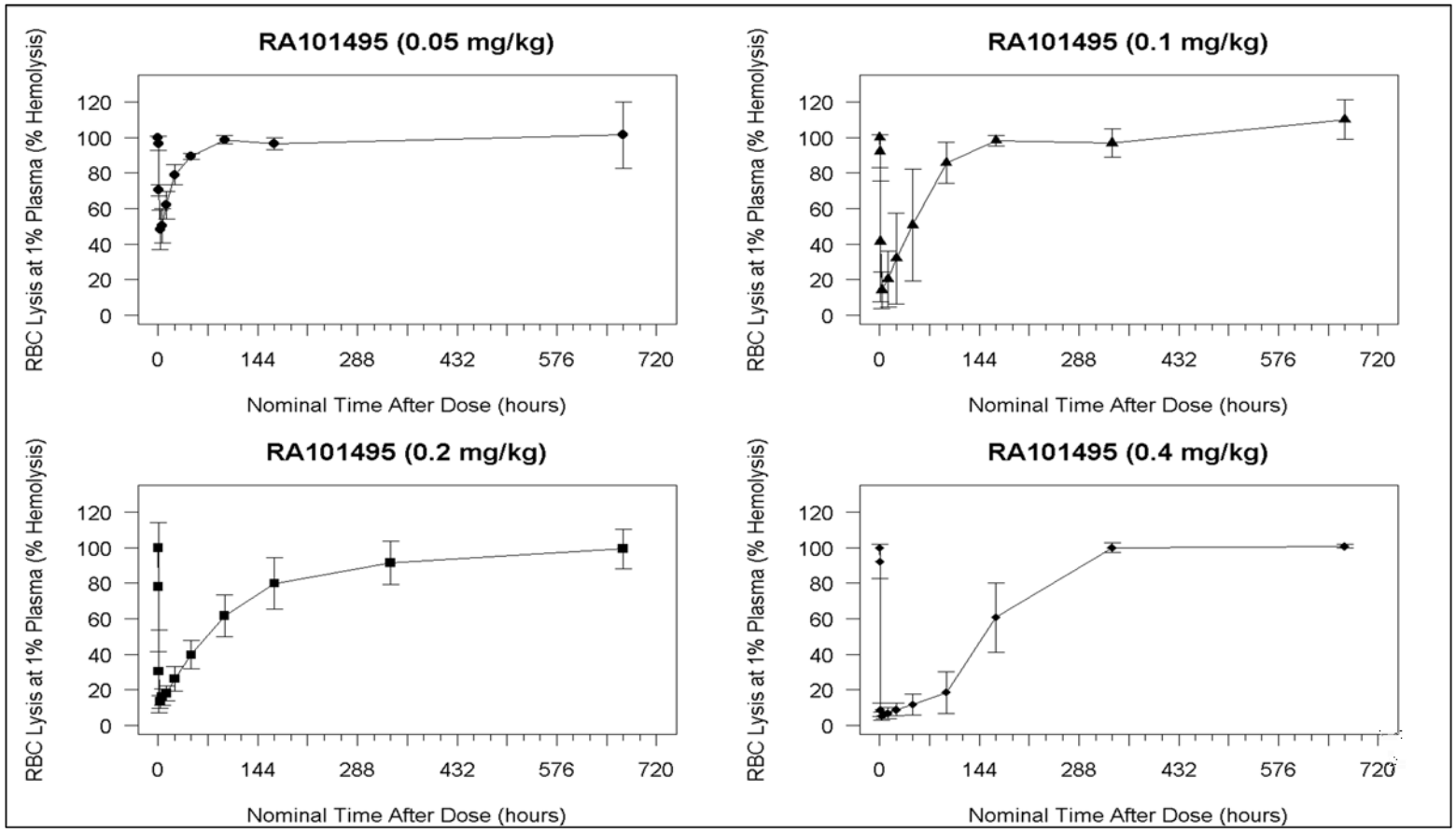
1.1.5.1 赤血球溶血試験

1%血漿存在下の RBC 溶血率の経時変化（PD 解析対象集団）を、それぞれ図 1.1-3（単回投与）及び図 1.1-4（反復投与）に示した。

単回投与コホートのジルコプラン群では、ベースラインと比較した最大 RBC 溶血阻害率は、0.05mg/kg コホートで 60%、0.10、0.20 及び 0.40mg/kg コホートで 90%以上に到達した。RBC 溶血阻害は速やかに認められ、0.10 及び 0.20mg/kg コホートでは投与 3 時間後に 80%超、0.40mg/kg コホートでは投与 1 時間後に 90%超に到達した。平均 RBC 溶血阻害率の最大値は、0.10mg/kg コホートで 86%、0.20mg/kg コホートで 87%及び 0.40mg/kg コホートで 95%であり、用量依存的な RBC 溶血阻害が認められた（UP0112 試験 CSR Table 14.2.2.2a）。

プラセボ投与の結果を併合した全プラセボ群では、いずれの評価時点でも RBC 溶血阻害は認められなかった（UP0112 試験 CSR Table 14.2.2.2a）。

図 1.1-3　1%血漿存在下の RBC 溶血率の経時変化：単回投与–PD 解析対象集団



図は平均値を示す。

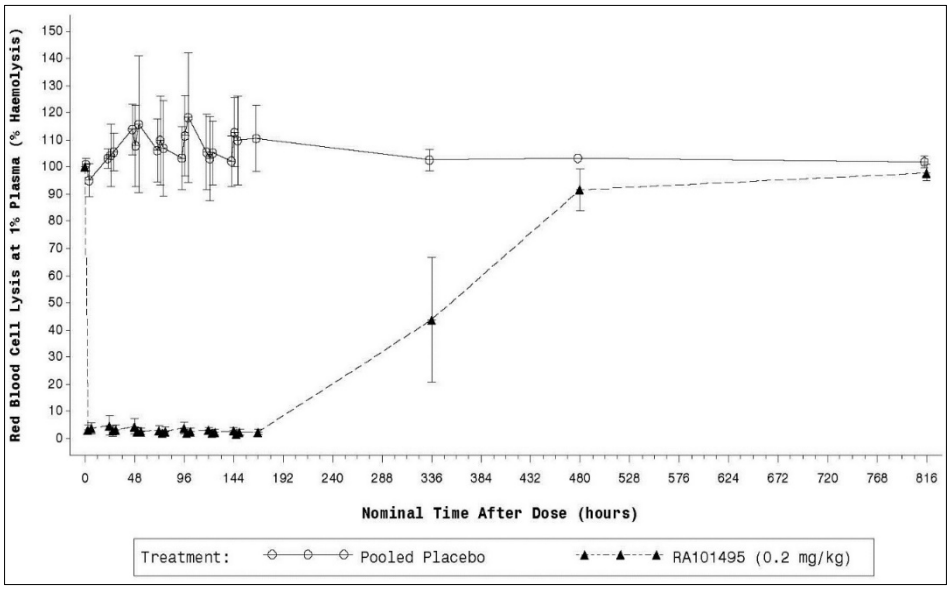
Note: As triplicate Red Blood Cell Lysis were performed, the mean of the triplicate measurements is used. Error bars represent the standard deviation. BLQ values set to zero for the calculation of summary statistics.

Source: Figure 14.2.2.5a

ジルコプラン 0.20mg/kg を反復投与した時、ジルコプラン群のベースラインと比較した平均 RBC 溶血阻害率は、初回測定時点である Day 1 の投与 3 時間後に 95%超に到達し、投与期間をとおして Day 8 まで持続した（UP0112 試験 CSR Table 14.2.2.2b）。

プラセボ群では、いずれの評価時点でも RBC 溶血阻害は認められなかった（UP0112 試験 CSR Table 14.2.2.2b）。

図 1.1-4　1%血漿存在下の RBC 溶血率の経時変化：反復投与–PD 解析対象集団



図は平均値を示す。
Note: As RBC Lysis samples were assessed in triplicate, the mean of these assessments is used. Error bars represent the standard deviation.
Source: Figure 14.2.2.5b

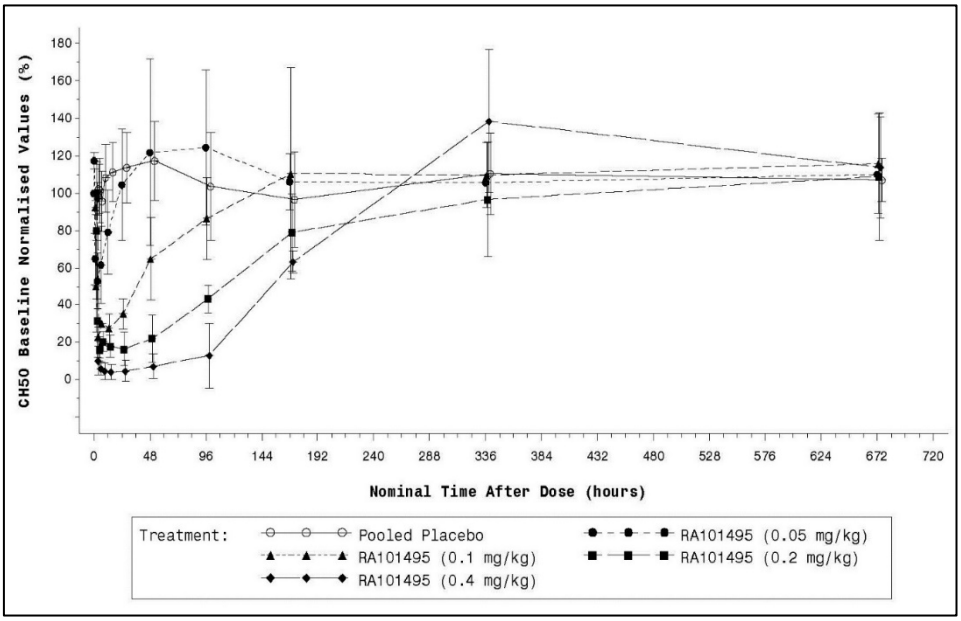
1.1.5.2　血漿補体価測定

ベースライン値で標準化した CH_{50} の経時変化（PD 解析対象集団）を、それぞれ図 1.1-5（単回投与）及び図 1.1-6（反復投与）に示した。

単回投与コホートのジルコプラン群では、ベースライン値で標準化した CH_{50} の平均値は、すべての用量コホートで治験薬投与後に低下し、補体活性の抑制が認められた。0.20 及び 0.40mg/kg コホートでは、最大でベースライン値の 16.1%及び 4.4%に低下した（UP0112 試験 CSR Table 14.2.2.1.2a）。

全プラセボ群では、いずれの評価時点でもベースライン値で標準化した CH_{50} の平均値は 100%前後で、血漿中の補体活性は抑制されなかった（UP0112 試験 CSR Table 14.2.2.1.2a）。

図 1.1-5　ベースライン値で標準化した CH_{50} の経時変化：単回投与–PD 解析対象集団

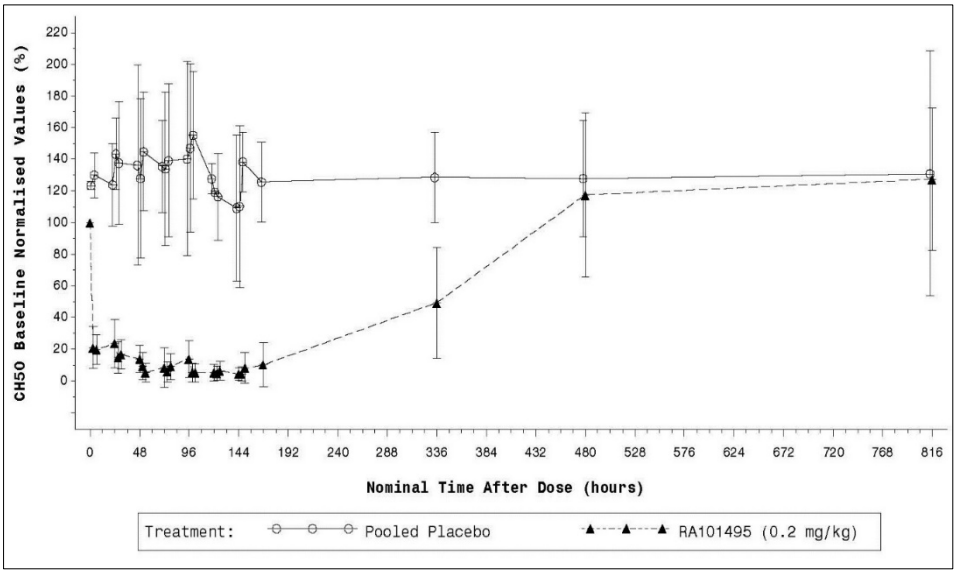


図は平均値を示す。
Note: As replicate CH_{50} measurements were performed, the mean of the replicate measurements is used for the calculation of summary statistics. Error bars represent the standard deviation.
Source: Figure 14.2.2.3a

ジルコプラン 0.20mg/kg を反復投与した時、ジルコプラン群のベースライン値で標準化した CH_{50} の平均値は Day 1 の投与 3 時間後に 21%まで低下し、補体活性の抑制が認められた。ベースライン値で標準化した CH_{50} の平均値は、初回投与後に単回投与の 0.20mg/kg コホートと同程度に低下し、初回投与 24 時間後及び 2 回目の投与後も維持された。3 回目の投与後（Day 3）には 5%～9%まで低下し、投与期間にわたって維持された。最終投与 24 時間後（Day 8）のベースライン値で標準化した CH_{50} の平均値は、10%であった（UP0112 試験 CSR Table 14.2.2.1.2b）。

プラセボ群では、いずれの評価時点でもベースライン値で標準化した CH_{50} の平均値は 100%以上で、血漿中の補体活性は抑制されなかった（UP0112 試験 CSR Table 14.2.2.1.2b）。

図 1.1-6　ベースライン値で標準化した CH_{50} の経時変化：反復投与–PD 解析対象集団



図は平均値を示す。
Note: As replicate CH_{50} measurements were performed, the mean of the replicate measurements is used for the calculation of summary statistics. Error bars represent the standard deviation.
Source: Figure 14.2.2.3b

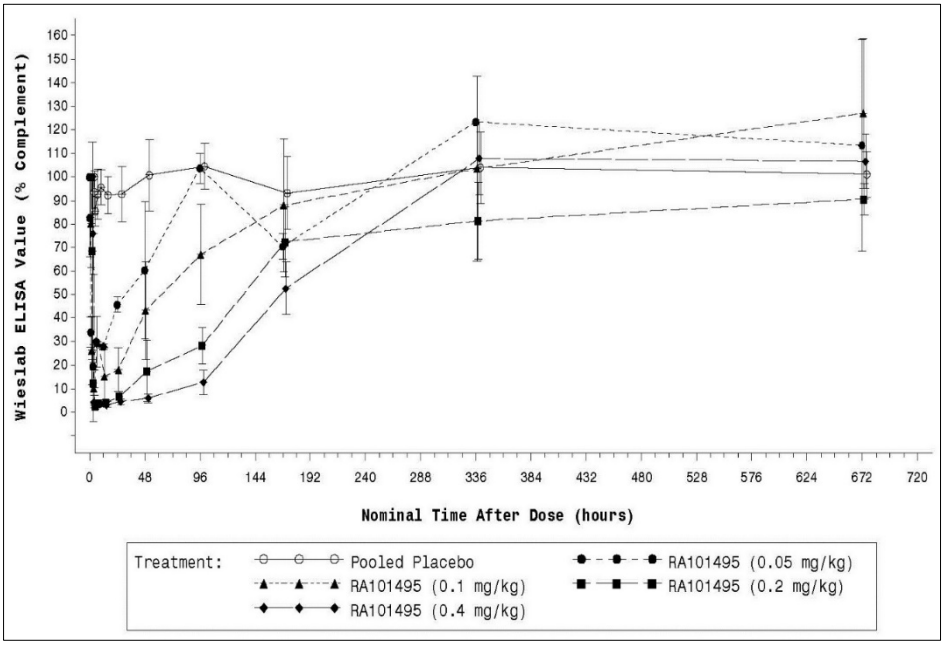
1.1.5.3　Wieslab 酵素結合免疫吸着法（第 2 経路活性化）

Wieslab ELISA で測定した補体活性阻害率の経時変化（PD 解析対象集団）を、それぞれ図 1.1-7（単回投与）及び図 1.1-8（反復投与）に示した。

単回投与コホートのジルコプラン群では、ベースラインと比較した平均補体活性阻害率の最大値は 0.20 及び 0.40mg/kg コホートで 97%、0.10mg/kg コホートで 90%並びに 0.05mg/kg コホートで 81%であった。ベースラインと比較した補体活性阻害率はジルコプラン投与後に速やかに上昇し、0.40mg/kg コホートでは投与 1 時間後で最大値と同程度に、他のコホートでは投与 3 時間後に最大値に到達した（UP0112 試験 CSR Table 14.2.2.4a）。

全プラセボ群では、いずれの評価時点でもベースラインと比較した平均補体活性阻害率は 15%未満であった（UP0112 試験 CSR Table 14.2.2.4a）。

図 1.1-7　補体活性阻害率の経時変化（Wieslab ELISA）：単回投与–PD 解析対象集団

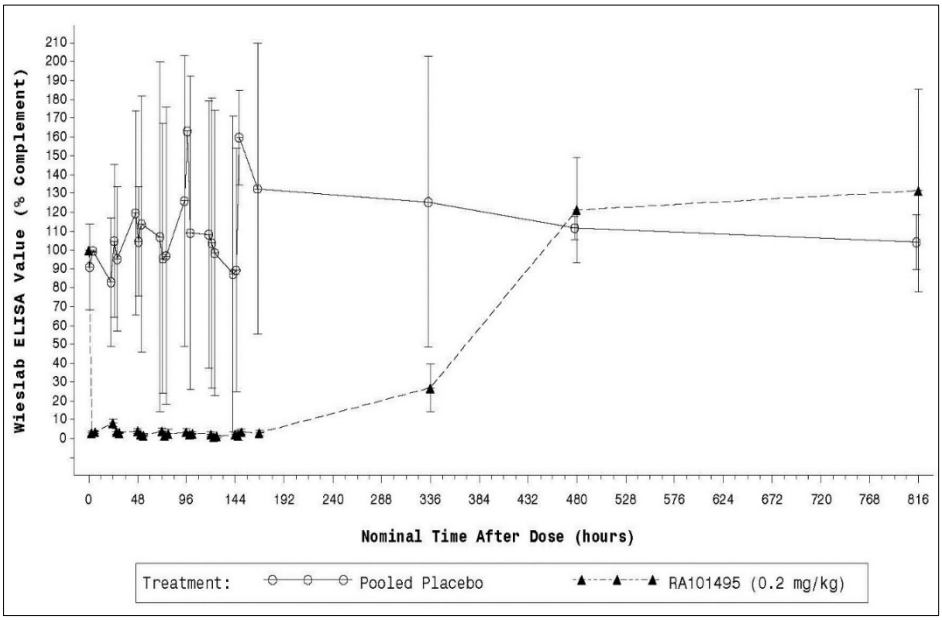


図は平均値を示す。
Note: As duplicate Wieslab ELISA measurements were performed, the mean of the duplicate measurements is used for the calculation of summary statistics. Error bars represent the standard deviation.
Source: Figure 14.2.2.9.1a

ジルコプラン 0.20mg/kg を反復投与した時、ジルコプラン群における補体活性は速やかかつ完全に阻害され、投与期間をとおして阻害が持続した。ベースラインと比較した平均補体活性阻害率は、ジルコプランの初回投与 3 時間後に 97%に到達し、投与期間中は 90%以上で持続した。また、最終投与 24 時間後（Day 8）に 95%超、最終投与 8 日後（Day 15）に 73%超であった。補体活性は、最終投与から 2 週間以内（Day 21）にベースラインと同程度となった（UP0112 試験 CSR Table 14.2.2.4b）。

プラセボ群では、いずれの評価時点でもベースラインと比較した平均補体活性阻害率は 17%未満であった（UP0112 試験 CSR Table 14.2.2.4b）。

図 1.1-8　補体活性阻害率の経時変化（Wieslab ELISA）：反復投与–PD 解析対象集団



図は平均値を示す。
Note: As duplicate Wieslab ELISA measurements were performed, the mean of the duplicate measurements is used for the calculation of summary statistics. Error bars represent the standard deviation.
Source: Figure 14.2.2.9b

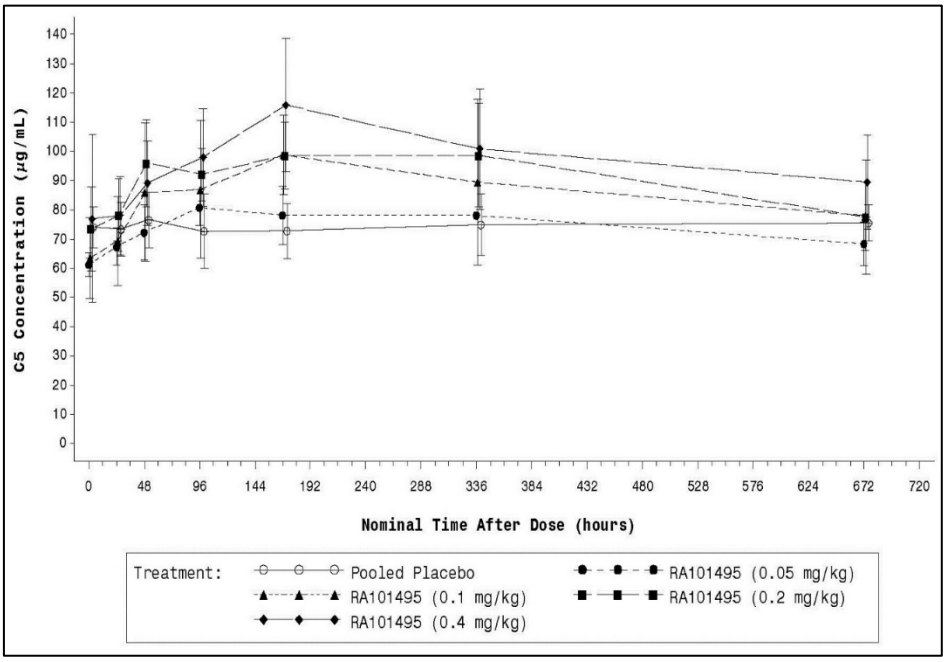
1.1.5.4　　血漿中補体第 5 成分濃度

C5 濃度の経時変化（PD 解析対象集団）を、それぞれ図 1.1-9（単回投与）及び図 1.1-10（反復投与）に示した。

単回投与コホートのジルコプラン群では、C5 濃度は治験薬投与後に上昇し、最終来院（Day 29）時にベースラインと同程度となった（UP0112 試験 CSR Table 14.2.2.3a）。

全プラセボ群では、いずれの評価時点でも C5 濃度の顕著な変化は認められず、ベースラインからの平均変化量の最大値は+2.5µg/mL（Day 3）であった（UP0112 試験 CSR Table 14.2.2.3a）。

図 1.1-9　C5 濃度の経時変化：単回投与−PD 解析対象集団

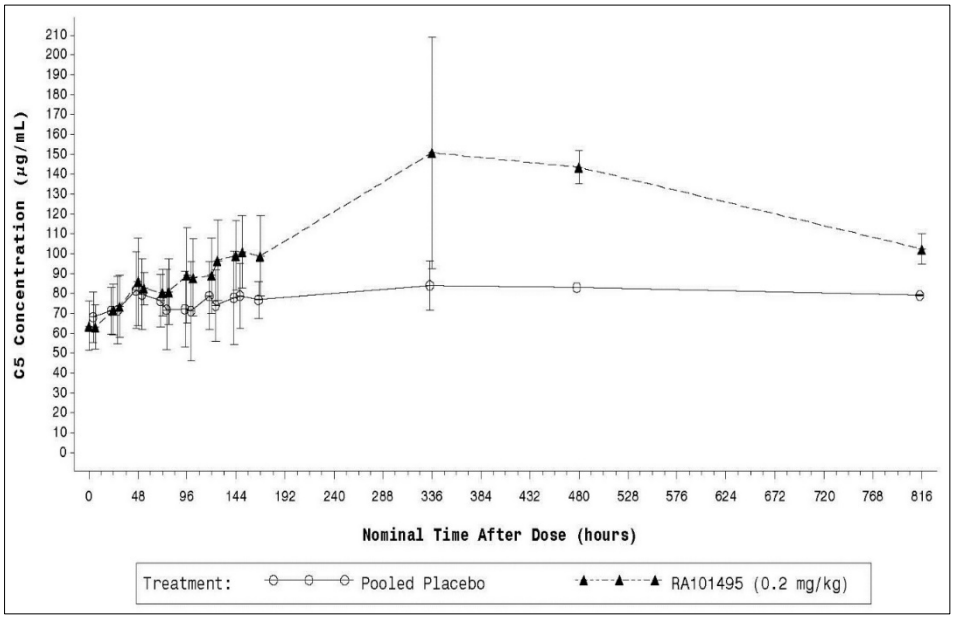


図は平均値を示す。
Note: As duplicate C5 measurements were performed, the mean of duplicate measurements is used for the calculation of summary statistics. Error bars represent the standard deviation.
Source: Figure 14.2.2.7.1a

ジルコプラン 0.20mg/kg を反復投与した時、ジルコプラン群の C5 濃度は試験期間をとおして上昇し、最終来院（Day 35）時でもベースラインより高値を維持した（UP0112 試験 CSR Table 14.2.2.3b）。

プラセボ群では、いずれの評価時点でも C5 濃度の顕著な変化は認められず、ベースラインからの平均変化量の最大値は+14.3µg/mL（Day 15）であった（UP0112 試験 CSR Table 14.2.2.3b）。

図 1.1-10　C5 濃度の経時変化：反復投与–PD 解析対象集団



図は平均値を示す。
Note: As duplicate C5 measurements were performed, the mean of duplicate measurements is used for the calculation of summary statistics. Error bars represent the standard deviation.
Source: Figure 14.2.2.7b

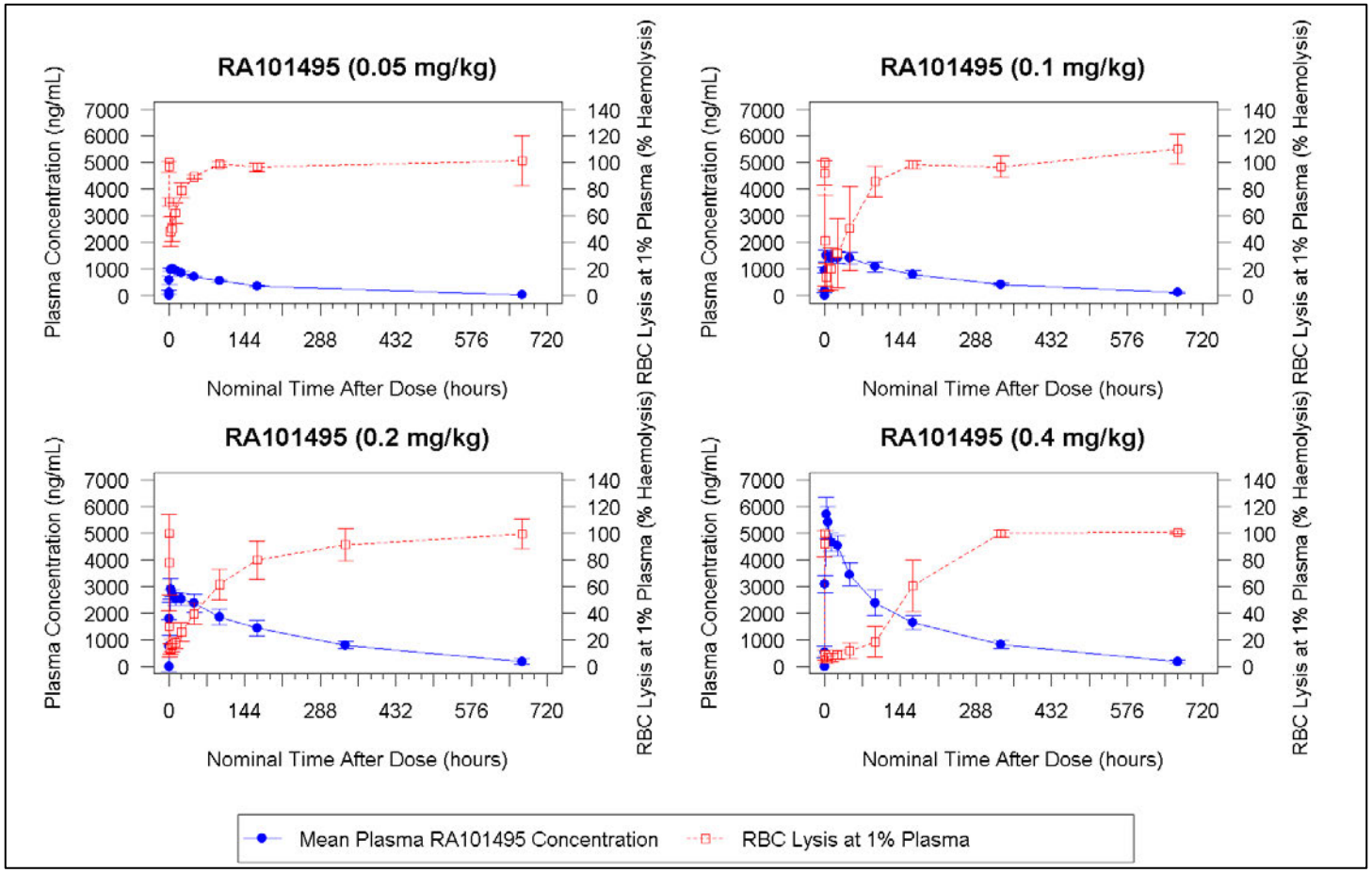
1.1.5.5　　薬理効果と血漿中ジルコプラン濃度の関係

1%血漿存在下の RBC 溶血率と血漿中ジルコプラン濃度の経時変化（PD 解析対象集団）を、それぞれ図 1.1-11（単回投与）及び図 1.1-12（反復投与）に、ベースライン値で標準化した CH_{50} と血漿中ジルコプラン濃度の経時変化を、それぞれ図 1.1-13（単回投与）及び図 1.1-14（反復投与）に、Wieslab ELISA で測定した補体活性阻害率と血漿中ジルコプラン濃度の経時変化を、それぞれ図 1.1-15（単回投与）及び図 1.1-16（反復投与）に示した。

ジルコプラン 0.05～0.40mg/kg の単回投与では、RBC 溶血試験、CH_{50} 及び Wieslab ELISA で評価した補体活性におけるジルコプランの PD 効果は、血漿中ジルコプラン濃度に対して用量比例的な反応を示した。最大の PD 効果は、血漿中ジルコプラン濃度の最大値が得られた時点と一致した。

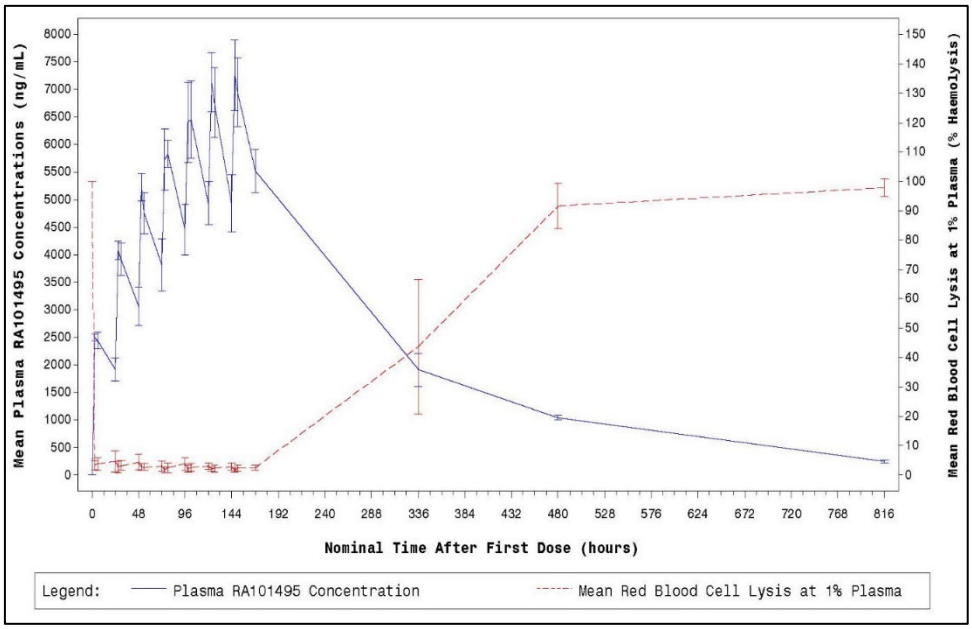
ジルコプラン 0.20mg/kg の反復投与では、補体活性におけるジルコプランの PD 効果は、治験薬投与後に速やかに認められ、投与期間をとおして維持された。

図 1.1-11　1%血漿存在下の RBC 溶血率と血漿中ジルコプラン濃度の経時変化：単回投与–PD 解析対象集団



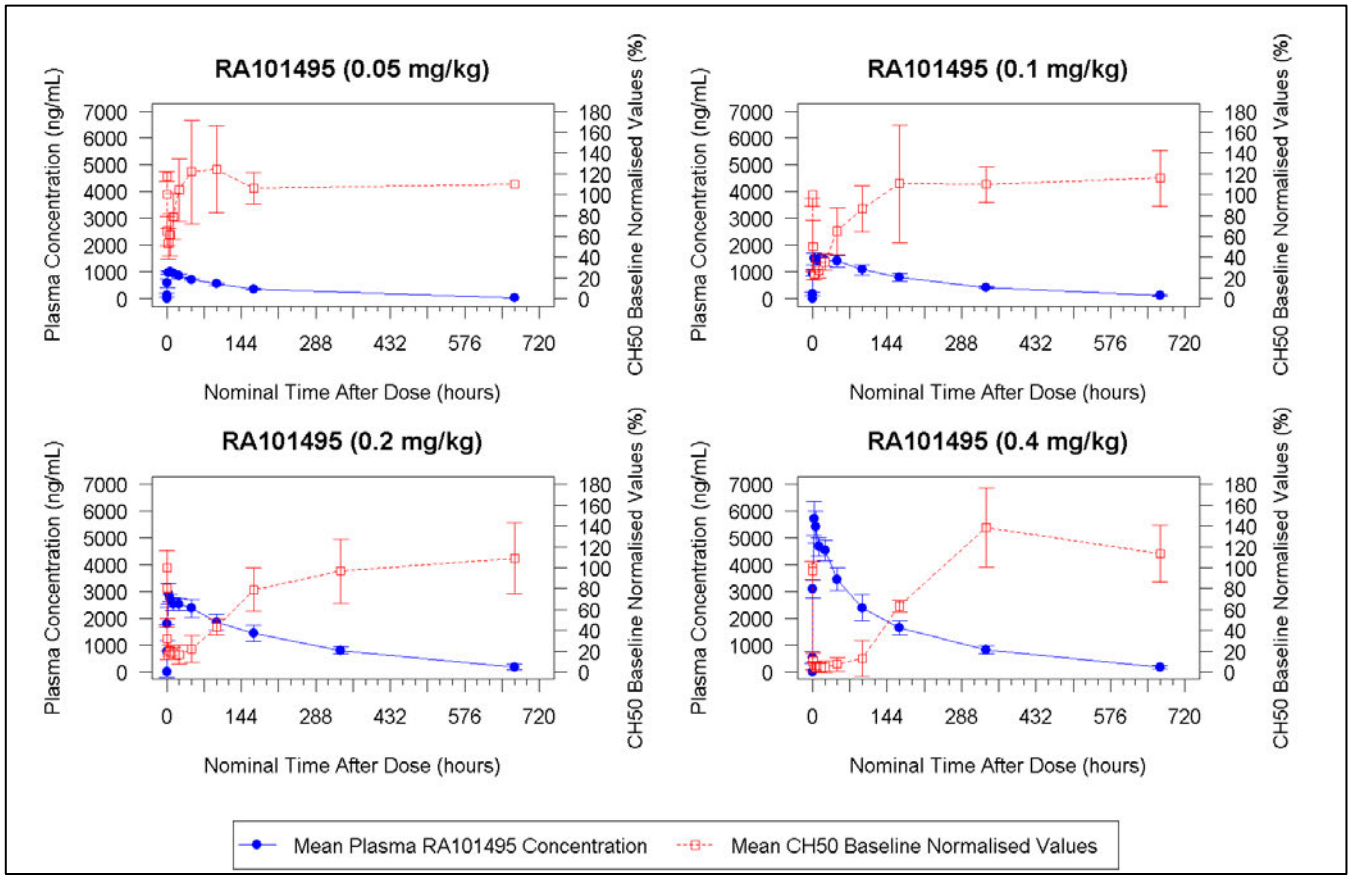
Note: Plasma RA101495 BLQ values have been set to zero for the calculation of summary statistics. As triplicate RBC Lysis assessments were performed, the mean of the triplicate measurements is used. Error bars represent the standard deviation.
Source: Figure 14.2.2.6a

図 1.1-12　1%血漿存在下の RBC 溶血率と血漿中ジルコプラン濃度の経時変化：反復投与–PD 解析対象集団



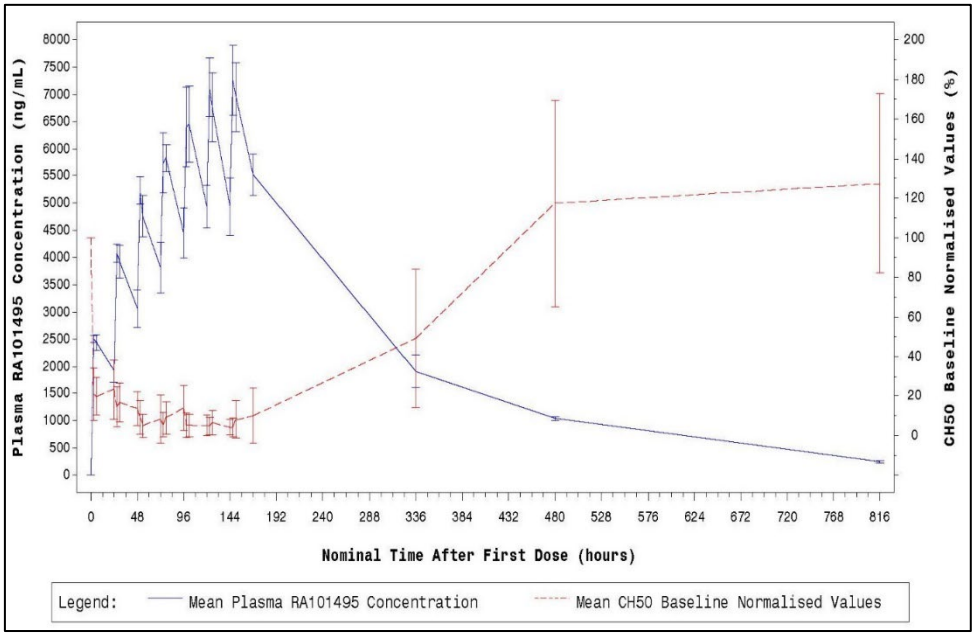
Note: Plasma RA101495 BLQ values have been set to zero. As triplicate RBC Lysis assessments were performed, the mean of the triplicate measurements is used.
Source: Figure 14.2.2.6b

図 1.1-13　ベースライン値で標準化した CH_{50} と血漿中ジルコプラン濃度の経時変化：単回投与–PD 解析対象集団



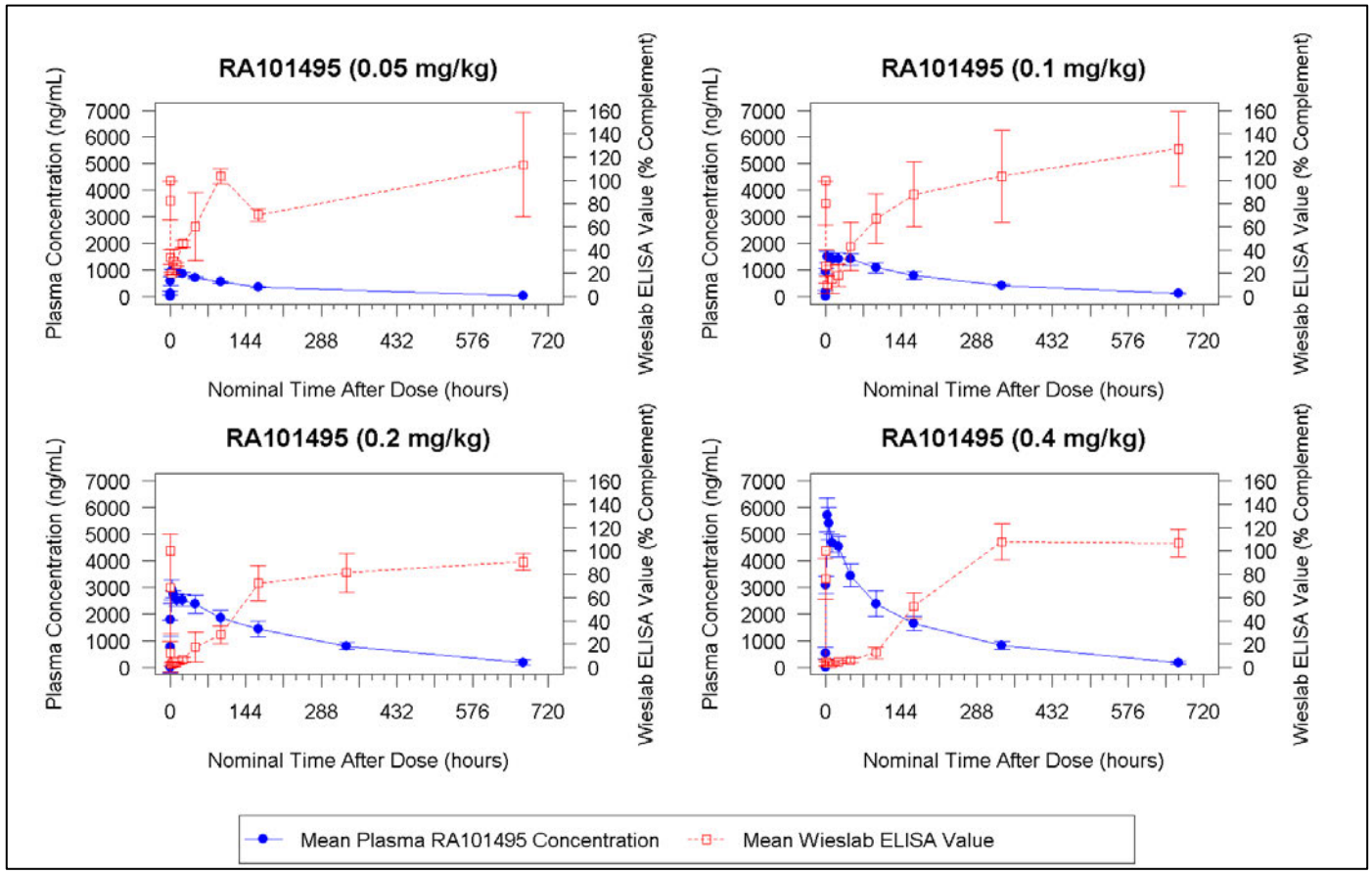
Note: Plasma RA101495 BLQ values have been set to zero for the calculation of summary statistics. As replicate CH_{50} measurements were performed, the mean of the replicate measurements is used for the calculation of summary statistics. Error bars represent the standard deviation.
Source: Figure 14.2.2.4a

図 1.1-14　ベースライン値で標準化した CH_{50} と血漿中ジルコプラン濃度の経時変化：反復投与−PD 解析対象集団



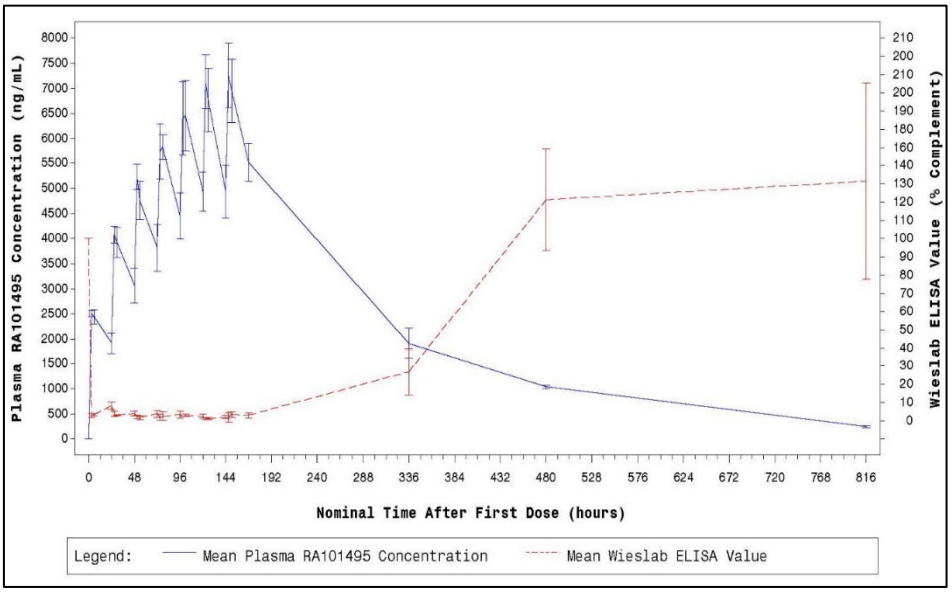
Note: Plasma RA101495 BLQ values have been set to zero for the calculation of summary statistics. As replicate CH_{50} measurements were performed, the mean of the replicate measurements is used for the calculation of summary statistics. Error bars represent the standard deviation.
Source: Figure 14.2.2.4b

図 1.1-15　補体活性阻害率（Wieslab ELISA）と血漿中ジルコプラン濃度の経時変化：単回投与–PD 解析対象集団



Note: Plasma RA101495 BLQ values have been set to zero for the calculation of summary statistics. As duplicate Wieslab ELISA measurements were performed, the mean of the duplicate measurements is used for the calculation of summary statistics. Error bars represent the standard deviation.
Source: Figure 14.2.2.10a

図 1.1-16　補体活性阻害率（Wieslab ELISA）と血漿中ジルコプラン濃度の経時変化：反復投与–PD 解析対象集団

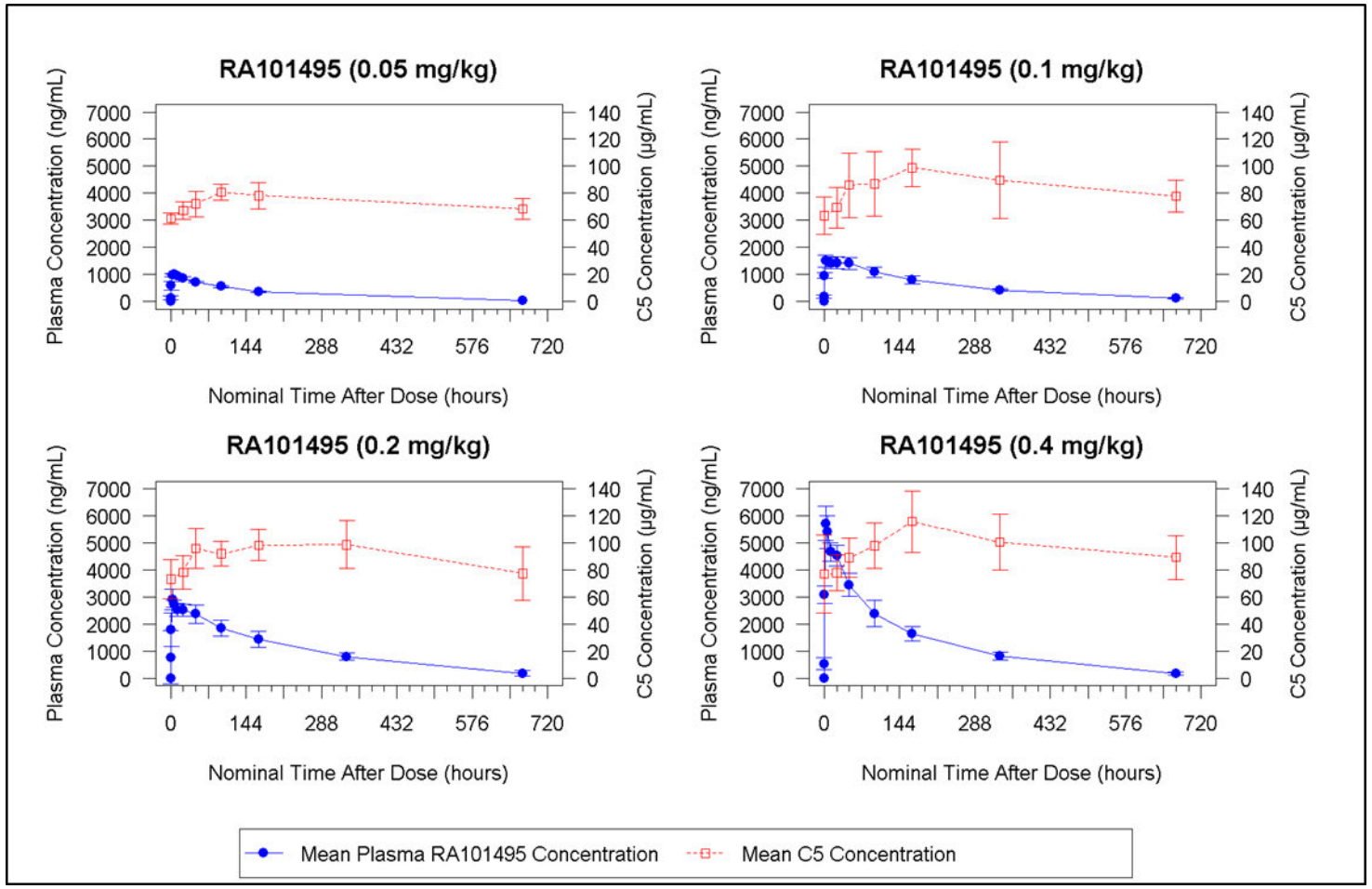


Note: Plasma RA101495 BLQ values have been set to zero for the calculation of summary statistics. As duplicate Wieslab ELISA measurements were performed, the mean of the duplicate measurements is used for the calculation of summary statistics. Error bars represent the standard deviation.
Source: Figure 14.2.2.10b

C5 濃度と血漿中ジルコプラン濃度の経時変化（PD 解析対象集団）を、それぞれ図 1.1-17（単回投与）及び図 1.1-18（反復投与）に示した。

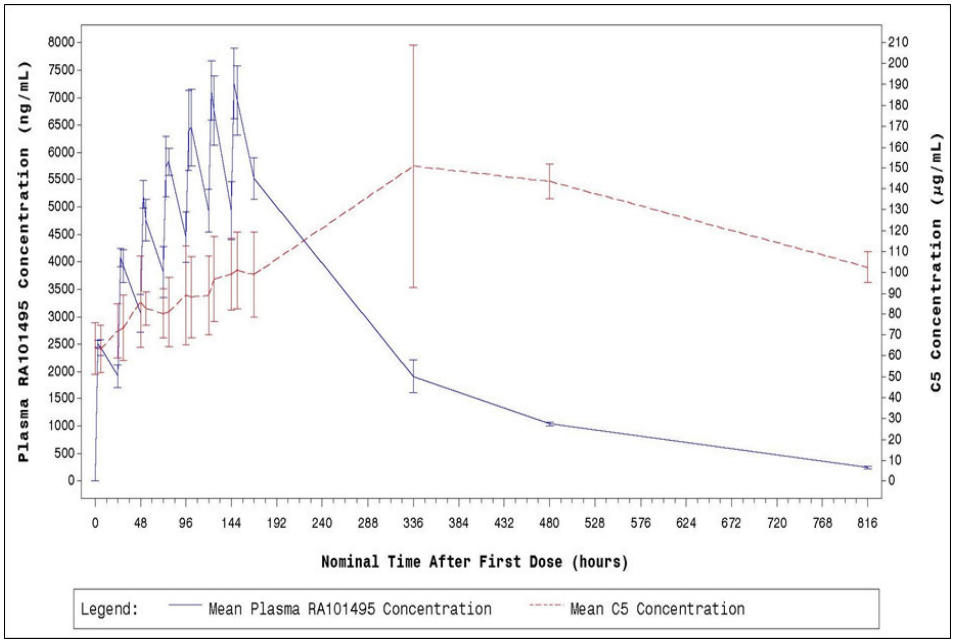
投与期間中の C5 濃度の上昇は血漿中ジルコプラン濃度の上昇と合致していたが、CH_{50} や RBC 溶血試験の PD データで示された溶血阻害活性の上昇は認められなかった。反復投与では、Day 15（最終投与 8 日後）～Day 35（最終来院）まで C5 濃度は下降し、この期間の血漿中ジルコプランの PK プロファイルを反映していた。

図 1.1-17　C5 濃度と血漿中ジルコプラン濃度の経時変化：単回投与–PD 解析対象集団



Note: Plasma RA101495 BLQ values were set to zero for the calculation of summary statistics. As duplicate C5 measurements were performed, the mean of the duplicate measurements is used for the calculation of summary statistics. Error bars represent the standard deviation.
Source: Figure 14.2.2.8a

図 1.1-18　C5 濃度と血漿中ジルコプラン濃度の経時変化：反復投与–PD 解析対象集団



Note: Plasma RA101495 BLQ values were set to zero for the calculation of summary statistics. As duplicate C5 measurements were performed, the mean of the duplicate measurements is used for the calculation of summary statistics. Error bars represent the standard deviation.
Source: Figure 14.2.2.8b

1.1.6　安全性

1.1.6.1　曝露状況

単回投与及び反復投与のいずれでも、すべての被験者（100%）が割り付けられた治験薬の投与を受け、治験実施計画書の規定どおりに試験を完了した（UP0112 試験 CSR Listing 16.2.5.2a、Listing 16.2.5.2b）。

1.1.6.2　有害事象

本試験では、医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集 ver. 18.0 を用いて TEAE を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」、「おそらく関連あり（Possible）」又は「関連あり（Definite）」の 3 段階で評価した。

1.1.6.2.1　有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（安全性解析対象集団）を、それぞれ表 1.1-8（単回投与）及び表 1.1-9（反復投与）に示した。

単回投与コホートでは、ジルコプラン群の 14 例中 7 例に 12 件の TEAE が発現した。これらの TEAE の大部分は 0.40mg/kg コホートの被験者に発現した。ジルコプラン群の 5 例に 6 件の治験薬と関連ありと判断された TEAE が認められた。全プラセボ群では、8 例中 3 例に 4 件の TEAE が認

められ、このうち 3 件が治験薬と関連ありと判断された。いずれの TEAE も消失した（UP0112 試験 CSR Listing 16.2.7.1a）。

治験薬の投与中止若しくは試験の中止、SAE 又は死亡に至った TEAE は認められなかった（UP0112 試験 CSR Listing 16.2.7.2a～Listing 16.2.7.4a）。

表 1.1-8　TEAE 発現例数の概要：単回投与–安全性解析対象集団

Adverse Event	Pooled Placebo (N=8) n (%)	RA101495 (0.05mg/kg) (N=2) n (%)	RA101495 (0.10mg/kg) (N=4) n (%)	RA101495 (0.20mg/kg) (N=4) n (%)	RA101495 (0.40mg/kg) (N=4) n (%)	Total of RA101495 (N=14) n (%)
	n (%) [number of TEAEs]					
Any TEAEs	3 (37.5%) [4]	2 (100%) [2]	0 (0.0%) [0]	1 (25.0%) [1]	4 (100%) [9]	7 (50.0%) [12]
Treatment Related TEAEs	3 (37.5%) [3]	1 (50.0%) [1]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	4 (100%) [5]	5 (35.7%) [6]
AEs Leading to Discontinuation	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]
SAEs	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]	0 (0.0%) [0]

Note: AE = adverse event; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event; N = number of subjects; n = number of subjects with an event, %= percentage of subjects with an event; [n] = number of TEAEs
Note: A TEAE is defined as an adverse event that occurred or worsened following the first administration of RA101495 or placebo. If a subject has multiple occurrences of a TEAE, the subject is presented only once in the subject count (n) column for a given System Organ Class and Preferred Term. A treatment-emergent related TEAE is defined as a TEAE with a relationship to study drug of possibly or definitely related.
Source: Table 14.3.1.1a

ジルコプラン 0.20mg/kg の反復投与では、すべての被験者に 1 件以上の TEAE が認められた。ジルコプラン群の 4 例に 17 件の TEAE が発現し、このうち 10 件は治験薬と関連ありと判断された。プラセボ群の 2 例では、6 件の TEAE が発現し、このうち 4 件が治験薬と関連ありと判断された。いずれの TEAE も消失した（UP0112 試験 CSR Listing 16.2.7.1b）。

治験薬の投与中止若しくは試験の中止、SAE 又は死亡に至った TEAE は認められなかった（UP0112 試験 CSR Listing 16.2.7.2b～Listing 16.2.7.4b）。

表 1.1-9　TEAE 発現例数の概要：反復投与–安全性解析対象集団

Adverse Event	Summary	Pooled Placebo (N=2) n (%)	RA101495 (0.20mg/kg) (N=4) n (%)	Total (N=6) n (%)
All TEAEs	Subjects	2 (100%)	4 (100%)	6 (100%)
	Total Events	6	17	23
Treatment Related TEAEs	Subjects	2 (100%)	4 (100%)	6 (100%)
	Total Events	4	10	14
SAEs	Subjects	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Total Events	0	0	0
AEs Leading to Discontinuation	Subjects	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Total Events	0	0	0

Note: AE = adverse event; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event; N = number of subjects; n = number of subjects with an event, %= percentage of subjects with an event; [n] = number of TEAEs
Note: A TEAE is defined as an adverse event that occurred or worsened following the first administration of RA101495 or placebo. If a subject has multiple occurrences of a TEAE, the subject is presented only once in the subject count (n) column for a given System Organ Class and Preferred Term. A treatment-emergent related TEAE is defined as a TEAE with a relationship to study drug of possibly or definitely related.
Source: Table 14.3.1.1b

1.1.6.2.2　比較的よくみられる有害事象

いずれかの投与群で 1 例以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団）を SOC 及び PT 別に、それぞれ表 1.1-10（単回投与）及び表 1.1-11（反復投与）に示した。

単回投与コホートのジルコプラン群で最もよくみられた TEAE は、注射部位紅斑（0.40mg/kg コホート 3 例）及び上気道感染（0.05mg/kg コホート 1 例及び 0.40mg/kg コホート 2 例）で、次いで頭痛（0.40mg/kg コホート 2 例）であった。全プラセボ群で 2 例以上に認められた TEAE はなかった。

表 1.1-10　いずれかの投与群で 1 例以上に発現した TEAE：単回投与–安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Pooled Placebo (N=8) n (%) M	RA101495 (0.05mg/kg) (N=2) n (%) M	RA101495 (0.10mg/kg) (N=4) n (%) M	RA101495 (0.20mg/kg) (N=4) n (%) M	RA101495 (0.40mg/kg) (N=4) n (%) M
Subjects with at least one TEAE	**3 (37.5%) 4**	**2 (100%) 2**	**0 (0.0%) 0**	**1 (25.0%) 1**	**4 (100%) 9**
一般・全身障害および投与部位の状態					
注射部位紅斑	0	0	0	0	3 (75.0%) 3
カテーテル留置部位静脈炎	0	0	0	1 (25.0%) 1	0
疲労	0	0	0	0	1 (25.0%) 1
Total	*0*	*0*	*0*	*1 (25.0%) 1*	*4 (100%) 4*
感染症および寄生虫症					
上気道感染	0	1 (50.0%) 1	0	0	2 (50.0%) 2
気管支炎	0	1 (50.0%) 1	0	0	0
Total	*0*	*2 (100%) 2*	*0*	*0*	*2 (50.0%) 2*
神経系障害					
頭痛	1 (12.5%) 1	0	0	0	2 (50.0%) 2
Total	*1 (12.5%) 1*	*0*	*0*	*0*	*2 (50.0%) 2*
筋骨格系および結合組織障害					
背部痛	0	0	0	0	1 (25.0%) 1
筋肉痛	1 (12.5%) 1	0	0	0	0
Total	*1 (12.5%) 1*	*0*	*0*	*0*	*1 (25.0%) 1*
胃腸障害					
下痢	1 (12.5%) 1	0	0	0	0
Total	*1 (12.5%) 1*	*0*	*0*	*0*	*0*
皮膚および皮下組織障害					
発疹	1 (12.5%) 1	0	0	0	0
Total	*1 (12.5%) 1*	*0*	*0*	*0*	*0*

Note: A TEAE is defined as an AE that occurred or worsened following the first administration of RA101495 or placebo. If a subject has multiple occurrences of a TEAE, the subject is presented only once in the subject count (n) column for a given SOC and PT. Occurrences are counted each time in the mentions/occurrence (M) column.
Source: Table 14.3.1.2a

ジルコプラン 0.20mg/kg を反復投与した時、ジルコプラン群で最もよくみられた TEAE は、注射部位紅斑（3 例）で、次いで頭痛（2 例）であった。1 例に髄膜炎菌の追加免疫ワクチン接種による注射部位疼痛が認められた。プラセボ群で 2 例以上に認められた TEAE は上気道感染（2 例）であった。

表 1.1-11 いずれかの投与群で 1 例以上に発現した TEAE：反復投与–安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Pooled Placebo (N=2) n (%) M	RA101495 (0.20mg/kg) (N=4) n (%) M
Subjects with at least one TEAE	2 (100%) 6	4 (100%) 17
胃腸障害	0 (0.0%) 0	1 (25.0%) 1
消化不良	0 (0.0%) 0	1 (25.0%) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (50.0%) 2	3 (75.0%) 7
注射部位紅斑	0 (0.0%) 0	3 (75.0%) 6
注射部位疼痛	1 (50.0%) 1	1 (25.0%) 1
注射部位反応	1 (50.0%) 1	0 (0.0%) 0
感染症および寄生虫症	2 (100%) 2	1 (25.0%) 1
上気道感染	2 (100%) 2	1 (25.0%) 1
筋骨格系および結合組織障害	1 (50.0%) 1	1 (25.0%) 1
背部痛	1 (50.0%) 1	1 (25.0%) 1
神経系障害	1 (50.0%) 1	2 (50.0%) 4
浮動性めまい	0 (0.0%) 0	1 (25.0%) 1
頭痛	1 (50.0%) 1	2 (50.0%) 3
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%) 0	3 (75.0%) 3
接触性皮膚炎	0 (0.0%) 0	1 (25.0%) 1
汗疹	0 (0.0%) 0	1 (25.0%) 1
発疹	0 (0.0%) 0	1 (25.0%) 1

Note: A TEAE is defined as an AE that occurred or worsened following the first administration of RA101495 or placebo. If a subject has multiple occurrences of a TEAE, the subject is presented only once in the subject count (n) column for a given System Organ Class and Preferred Term. Occurrences are counted each time in the mentions/occurrence (M) column.
Source: Table 14.3.1.2b

1.1.6.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象

治験薬と関連ありと判断された TEAE（安全性解析対象集団）を SOC 及び PT 別に、それぞれ表 1.1-12（単回投与）及び表 1.1-13（反復投与）に示した。

単回投与コホートでは、ジルコプラン群の 5 例に 6 件の治験薬と関連ありと判断された TEAE が認められた。このうち、0.40mg/kg コホートでは 4 例に 5 件の治験薬と関連ありと判断された TEAE が認められた。最もよく見られた治験薬と関連ありと判断された TEAE は注射部位紅斑で、0.40mg/kg コホートの 3 例に 3 件認められた。ジルコプラン群及び全プラセボ群で、この他に 2 例以上に認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE はなかった。

表 1.1-12 治験薬と関連ありと判断された TEAE：単回投与–安全性解析対象集団

Preferred Term	Severity	Pooled Placebo (N=8) n (%) M	RA101495 0.05mg/kg (N=2) n (%) M	RA101495 0.10mg/kg (N=4) n (%) M	RA101495 0.20mg/kg (N=4) n (%) M	RA101495 0.40mg/kg (N=4) n (%) M
Subjects with at least one treatment-related TEAE	*Grade 1 mild*	*3 (37.5%) 3*	*1 (50.0%) 1*	*0*	*0*	*4 (100%) 5*
注射部位紅斑	Grade 1 mild	0	0	0	0	3 (75.0%) 3
頭痛	Grade 1 mild	1 (12.5%) 1	0	0	0	1 (25.0%) 1
上気道感染	Grade 1 mild	0	1 (50.0%) 1	0	0	0
疲労	Grade 1 mild	0	0	0	0	1 (25.0%) 1
下痢	Grade 1 mild	1 (12.5%) 1	0	0	0	0
筋肉痛	Grade 1 mild	1 (12.5%) 1	0	0	0	0

Note: A TEAE is defined as an adverse event that occurred or worsened following the first administration of RA101495 or placebo. If a subject has multiple occurrences of a TEAE, the subject is presented only once in the subject count (n) column for a given System Organ Class and Preferred Term. Occurrences are counted each time in the mentions/occurrence (M) column. A treatment-related TEAE is defined as a TEAE with a relationship to study drug of Possibly or Definitely Related.
Source: Table 14.3.1.5a and Listing 16.2.7.1a

ジルコプラン 0.20mg/kg を反復投与した時、ジルコプラン群の 4 例に 10 件の治験薬と関連ありと判断された TEAE が認められた。最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE は注射部位紅斑（3 例に 6 件）であった。ジルコプラン群及びプラセボ群で、この他に 2 例以上に認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE はなかった。

表 1.1-13 治験薬と関連ありと判断された TEAE：反復投与–安全性解析対象集団

Preferred Term	Severity	Pooled Placebo (N=8) n (%) M	RA101495 (0.20mg/kg) (N=4) n (%) M
Subjects with at least one treatment-related TEAE	*Grade 2 moderate*	*0*	*1 (25.0%) 2*
頭痛	Grade 2 moderate	0	1 (25.0%) 2
Subjects with at least one treatment-related TEAE	*Grade 1 mild*	*2 (100.0%) 4*	*3 (75.0%) 8*
注射部位紅斑	Grade 1 mild	0	3 (75.0%) 6
注射部位疼痛	Grade 1 mild	1 (50.0%) 1	0
注射部位反応	Grade 1 mild	1 (50.0%) 1	0
頭痛	Grade 1 mild	1 (50.0%) 1	0
浮動性めまい	Grade 1 mild	0	1 (25.0%) 1
上気道感染	Grade 1 mild	1 (50.0%) 1	0
発疹	Grade 1 mild	0	1 (25.0%) 1

Note: A TEAE is defined as an adverse event that occurred or worsened following the first administration of RA101495 or placebo. If a subject has multiple occurrences of a TEAE, the subject is presented only once in the subject count (n) column, for the greatest level of severity. Occurrences are counted each time in the mentions/occurrence (M) column. A treatment-related TEAE is defined as a TEAE with a relationship to study drug of Possibly or Definitely Related.
Source: Table 14.3.1.5b and Listing 16.2.7.1b

1.1.6.2.4　重症度別の有害事象

単回投与コホートでは、ジルコプラン群の 3 例（0.05mg/kg コホート 1 例、0.40mg/kg コホート 2 例）に重症度が中等度（グレード 2）の TEAE（気管支炎、背部痛、上気道感染、各 1 例）が認められた（UP0112 試験 CSR Table 14.3.1.3a）。

ジルコプラン 0.20mg/kg を反復投与した時、ほとんどの TEAE の重症度は軽度（グレード 1）であった。グレード 2 の TEAE がジルコプラン群で 2 件（頭痛及び背部痛、各 1 例）認められた（UP0112 試験 CSR Table 14.3.1.3b）。

1.1.6.2.5　注射部位反応

ジルコプランの投与と関連ありと判断された ISR の一覧（安全性解析対象集団）を、それぞれ表 1.1-14（単回投与）及び表 1.1-15（反復投与）に示した。

単回投与コホートでは、0.40mg/kg コホートのジルコプラン群 3 例にのみ ISR が認められた。いずれの事象も、重症度が軽度（グレード 1）の紅斑／発赤を伴い、疼痛、圧痛、硬結／腫脹又はリンパ節症の兆候は認められなかった。これらの事象は、それぞれ治験薬投与後 1 時間以内に発現し、発現から 5 時間以内に処置なしで消失した。いずれの事象もジルコプランの投与と関連ありと判断された（UP0112 試験 CSR Listing 16.2.7.1a、Listing 16.4.6a）。

表 1.1-14　ジルコプランの投与と関連ありと判断された ISR の一覧：単回投与–安全性解析対象集団

Subject Number	Study Day	Assessment	Result	ISR Duration (Hours)
[redacted]	Day 1	Pain, tenderness, induration/swelling or signs of lymphadenopathy	None	3.1
		Erythema/redness	Grade 1 (Mild)	
		Erythema/redness measurement(cm)	2.5	
[redacted]	Day 1	Pain, tenderness, induration/swelling or signs of lymphadenopathy	None	4.9
		Erythema/redness	Grade 1 (Mild)	
		Erythema/redness measurement(cm)	3.5	
[redacted]	Day 1	Pain, tenderness, induration/swelling or signs of lymphadenopathy	None	2.0
		Erythema/redness	Grade 1 (Mild)	
		Erythema/redness measurement(cm)	2.5	

Note: ISR = Injection site reaction.
Source: Listing 16.4.6a

ジルコプラン 0.20mg/kg を反復投与した時、ジルコプラン群の 3 例に ISR が認められた。いずれの事象も、重症度が軽度（グレード 1）の紅斑／発赤を伴い、疼痛、圧痛、硬結／腫脹又はリンパ節症の兆候は認められなかった。1 例に、4 件（Day 1、2、5 及び 6、各 1 件）の注射部位紅斑が認められた。他の 2 例では、各 1 件（被験者[redacted]は Day 1、被験者[redacted]は Day 5）の事象が認

められた。いずれの事象でも、次の治験薬投与前に処置なしで自然に消失した。いずれの事象も、ジルコプランの投与と関連ありと判断された（UP0112 試験 CSR Listing 16.2.7.1b、Listing 16.4.6b）。

表 1.1-15　ジルコプランの投与と関連ありと判断された ISR の一覧：反復投与–安全性解析対象集団

Subject Number	Assessment	Study Day	Severity	Erythema/redness measurement (cm)	ISR Duration (hours)
[redacted]	Pain, tenderness, induration/swelling or signs of lymphadenopathy	NA	NA	None	NA
	Erythema/redness	Day 1	Grade 1 (mild)	3.0	3.5
		Day 2	Grade 1 (mild)	3.0	5.6
		Day 5	Grade 1 (mild)	2.5	23
		Day 6	Grade 1 (mild)	0.0	0.5
[redacted]	Pain, tenderness, induration/swelling or signs of lymphadenopathy	NA	NA	None	NA
	Erythema/redness	Day 5	Grade 1 (mild)	2.5	23
[redacted]	Pain, tenderness, induration/swelling or signs of lymphadenopathy	NA	NA	None	NA
	Erythema/redness	Day 1	Grade 1 (mild)	1.5	2.8

Note: ISR = Injection site reaction.
Source: Listing 16.4.6b

1.1.6.2.6　死亡

本試験では、死亡は認められなかった（UP0112 試験 CSR Table 14.3.1.10a、Table 14.3.1.10b）。

1.1.6.2.7　重篤な有害事象

本試験では、SAE は認められなかった（UP0112 試験 CSR Table 14.3.1.4a、Table 14.3.1.4b）。

1.1.6.2.8　治験薬の投与中止に至った有害事象

本試験では、治験薬の投与中止若しくは試験の中止に至った SAE 又は AE は認められなかった（UP0112 試験 CSR Table 14.3.1.7a、Table 14.3.1.7b、Table 14.3.1.8a、table 14.3.1.8b）。

1.1.6.2.9　その他の安全性評価項目

1.1.6.2.9.1　臨床検査値

（1）　血液学的検査

ジルコプラン 0.05～0.40mg/kg の単回投与では、血液学的検査の AE は認められず、認められたすべての血液学的検査の異常値は、臨床的に意義のあるものではないと判断された。

ベースラインに基準範囲内であった検査値がグレード 1 に変化した被験者数は、ジルコプラン群で 4 例及び全プラセボ群で 5 例（貧血、白血球数減少、好中球減少及びリンパ球減少）であった。

ベースラインに基準範囲内であった検査値がグレード 2 に変化した被験者数は、ジルコプラン群で 3 例（白血球数減少及び好中球減少）であり、全プラセボ群では認められなかった。ベースラインに基準範囲内であった検査値がグレード 3 又は 4 に変化した被験者は認められなかった（UP0112 試験 CSR Table 14.3.4.1a、Table 14.3.4.4a、Listing 16.2.8.1.2a、Listing 16.2.8.5a）。

ジルコプラン 0.20mg/kg の反復投与では、血液学的検査の AE は認められず、認められたすべての血液学的検査の異常値は、臨床的に意義のあるものではないと判断された。

ベースラインに基準範囲内であった検査値がグレード 1 に変化した被験者数は、ジルコプラン群で 1 例（ヘモグロビン減少）であった（UP0112 試験 CSR Table 14.3.4.1b、Table 14.3.4.4b、Listing 16.2.8.1.2b、Listing 16.2.8.5b）。

（2） 血液生化学検査

ジルコプラン 0.05～0.40mg/kg の単回投与では、血液生化学検査の AE は認められず、認められたすべての血液生化学検査の異常値は、臨床的に意義のあるものではないと判断された。

ベースラインに基準範囲内であった検査値がグレード 1 に変化した被験者数は、ジルコプラン群で 7 例及び全プラセボ群で 6 例であった。これらの事象はいずれも一過性で、Day 29 までに基準範囲内又はベースライン値付近に回復した。ベースラインに基準範囲内であった検査値が、試験期間中にグレード 3 又は 4 に変化した被験者は認められなかった。ジルコプラン群の 1 例では、Day 29 及び規定外の試験後追跡検査である Day 31 にグレード 2 以上に変化した事象が認められたが、臨床的に意義のある変化ではないと判断された（UP0112 試験 CSR Table 14.3.4.3a、Table 14.3.4.4a、Listing 16.2.8.3.2a、Listing 16.2.8.5a）。

ジルコプラン 0.20mg/kg の反復投与では、血液生化学検査の AE は認められず、認められたすべての血液生化学検査の異常値は、臨床的に意義のあるものではないと判断された。

ベースラインに基準範囲内であった検査値がグレード 1 に変化した被験者数は、ジルコプラン群及びプラセボ群で各 2 例であった（UP0112 試験 CSR Table 14.3.4.3b、Table 14.3.4.4b、Listing 16.2.8.3.2b、Listing 16.2.8.5b）。

（3） 凝固検査

単回投与及び反復投与のいずれでも、凝固検査の AE は認められず、認められたすべての凝固検査の異常値は、臨床的に意義のあるものではないと判断された。

試験期間中に、ベースラインに基準範囲内であった検査値がグレード 1 以上に変化した被験者は認められなかった（UP0112 試験 CSR Table 14.3.4.2a、Table 14.3.4.2b、Table 14.3.4.4a、Table 14.3.4.4b、Listing 16.2.8.2.1a、Listing 16.2.8.2.1b、Listing 16.2.8.5a、Listing 16.2.8.5b）。

（4） 尿検査

単回投与及び反復投与のいずれでも、試験期間中に臨床的に意義のある尿検査の異常所見は認められなかった（UP0112 試験 CSR Table 14.3.4.5a、Table 14.3.4.5b、Listing 16.2.8.4.2a、Listing 16.2.8.4.2b、Listing 16.2.8.4.3a、Listing 16.2.8.4.3b、Listing 16.2.8.5a、Listing 16.2.8.5b）。

1.1.6.2.9.2　バイタルサイン

単回投与及び反復投与のいずれでも、試験期間中のバイタルサイン及び身体所見結果は正常又は臨床的に意義のあるものではないと判断された（UP0112 試験 CSR Table 14.3.5.1a～Table 14.3.5.5a、Table 14.3.5.1b～Table 14.3.5.5b、Listing 16.4.1a、Listing 16.4.1b、Listing 16.4.2a、Listing 16.4.2b、Listing 16.4.4a、Listing 16.4.4b、Listing 16.4.5a、Listing 16.4.5b）。

1.1.6.2.9.3　12 誘導心電図

単回投与及び反復投与のいずれでも、12 誘導 ECG 検査でベースラインからの変化に関連した AE は認められなかった。認められたベースラインからの変化は、臨床的に意義のあるものではないと判断された（UP0112 試験 CSR Table 14.3.6.1a～Table 14.3.6.9a、Table 14.3.6.1b～Table 14.3.6.9b、Listing 16.4.3a、Listing 16.4.3b）。

1.1.7　結論

単回投与及び反復投与のいずれでも、ジルコプランの PK プロファイルは一貫性があり予測可能で、溶血阻害や補体活性抑制の PD 効果と緊密に相関していた。単回投与及び反復投与のいずれでも、ジルコプランの PK は用量比例的な曝露を示した。

被験者の血漿を用いた ex vivo の RBC 溶血試験では、単回投与を受けた被験者のすべての血漿検体で、ジルコプランは速やかな溶血阻害及び補体活性抑制を示した。反復投与を受けた被験者の血漿検体では、ジルコプランは速やかかつ頑健な溶血阻害を示し、PD 効果は投与期間中及び最終投与 24 時間後まで持続した。

単回投与及び反復投与のいずれでも、健康成人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った。特筆すべき AE は、グレード 1 の疼痛、圧痛又は腫脹を伴わない ISR のみであり、いずれも自然に消失した。

1.2　UP0113 試験［日本人及び白人の健康被験者を対象にジルコプランの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する第 I 相、二重盲検、無作為化試験］（5.3.3.1.2：評価資料）

1.2.1　試験方法の概略

本試験の試験方法の概略を表 1.2-1 に示した。

表 1.2-1　試験方法の概略：UP0113 試験

項目	内容
標題	日本人及び白人の健康被験者を対象にジルコプランの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する第 I 相、二重盲検、無作為化試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ・　日本人及び白人の健康被験者にジルコプランを単回及び反復皮下（SC）投与した時の安全性及び忍容性を評価する 副次目的： ・　日本人及び白人の健康被験者にジルコプランを単回及び反復 SC 投与した時の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）プロファイルを評価する
試験デザイン	単施設、二重盲検、無作為化、単回及び反復投与
試験方法	被験者は Day −1 に入院し、入院手続き及び規定の投与前評価をすべて受けた後、Day 1 に 2 つの単回投与コホート（コホート 1：ジルコプラン 0.1mg/kg、コホート 2：ジルコプラン 0.3mg/kg）又は反復投与コホート（コホート 3：ジルコプラン 0.3mg/kg）のいずれかに無作為に割り付けられた。無作為化は民族ごとに実施され、単回投与コホートには日本人及び白人被験者をそれぞれジルコプラン投与とプラセボ投与に 4：1 の割合で、反復投与コホートには日本人及び白人被験者をそれぞれジルコプラン投与とプラセボ投与に 6：2 の割合で割り付けた。 単回投与コホートの被験者は、Day 1 に治験薬の SC 投与を受け、Day 1 及び 2 に規定の評価を受けた後に退院した。その後、Day 7、14 及び 28 に来院して規定の評価を受けた。 反復投与コホートの被験者は、Day 1～14 に治験薬の SC 投与を 1 日 1 回受けた。被験者は Day 1 及び 2 に規定の評価を受けた後、Day 3～12 の間は退院して評価来院を継続するか、入院を継続して評価をうけるか選択できることとした。Day 15 に規定の評価を受けた後、すべての被験者は退院し、Day 21、28 及び 42 に来院して規定の評価を受けた。
対象	日本人及び白人の健康成人
被験者数	計画例数：最大 36 例 ジルコプラン 0.1mg/kg 単回投与コホート：日本人及び白人被験者各 5 例（ジルコプラン 4 例、プラセボ 1 例） ジルコプラン 0.3mg/kg 単回投与コホート：日本人及び白人被験者各 5 例（ジルコプラン 4 例、プラセボ 1 例） ジルコプラン 0.3mg/kg 反復投与コホート：日本人及び白人被験者各 8 例（ジルコプラン 6 例、プラセボ 2 例） 無作為化例数：36 例（日本人及び白人各 18 例） ジルコプラン 0.1mg/kg 単回投与コホート：日本人及び白人被験者各 5 例（ジルコプラン 4 例、プラセボ 1 例） ジルコプラン 0.3mg/kg 単回投与コホート：日本人及び白人被験者各 5 例（ジルコプラン 4 例、プラセボ 1 例） ジルコプラン 0.3mg/kg 反復投与コホート：日本人及び白人被験者各 8 例（ジルコプラン 6 例、プラセボ 2 例） 安全性解析対象集団：36 例（日本人及び白人被験者各 18 例） PK 解析対象集団：36 例（日本人及び白人被験者各 18 例） PD 解析対象集団：36 例（日本人及び白人被験者各 18 例）

項目	内容
主な選択／除外基準	選択基準： 1) スクリーニング時に年齢が 18 歳以上 65 歳以下の男性及び女性 2) 体格指数（BMI）が 18.0～30.0kg/m^{2}かつ体重が 43～120kg の者 3) 治験薬の投与開始前 3 年以内又は投与開始時に髄膜炎菌感染症に対するワクチン（4 価ワクチン及び血清型 B ワクチン）の接種を受けたすべての被験者。髄膜炎菌感染症に対するワクチン接種から 2 週間以内に治験薬の投与を開始した被験者は、ワクチン接種から 2 週間以上は抗生物質（シプロフロキサシン 500mg を 1 日 2 回等）による適切な予防治療を受けること 4) スクリーニング時の血清による妊娠検査及び治験薬の投与開始前 24 時間以内の尿による妊娠検査結果が陰性であった、妊娠可能で妊娠を予定していない女性及び授乳中ではない女性 5) 試験期間中及び治験薬の最終投与 4 週間後まで有効かつ許容可能な避妊法の使用に同意した妊娠可能な女性［閉経前の女性（55 歳超で自然な無月経が 12 ヵ月間継続している、又は 55 歳以下で医学的な原因なしに自然な無月経が 12 ヵ月間継続し、卵胞刺激ホルモンが閉経時の濃度範囲である場合を閉経と定義した）又は子宮摘出術、両側卵巣摘出術、若しくは両側卵管結紮術を受けた証明書を有さない女性］及び精管切除術を受けた証明書を有さないすべての男性 除外基準： 1) 髄膜炎菌陽性疾患の既往歴を有する者 2) スクリーニング前 2 週間以内に全身性の感染症に罹患した若しくは既往を有する者、又はスクリーニング前 4 週間以内に抗生物質の静脈内投与が必要な感染症に罹患した者 3) スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎抗体又はヒト免疫不全ウイルス抗体の検査結果が陽性であった者 4) スクリーニング前 3 ヵ月以内に 500mL 超の血液を損失した（献血を含む）者 5) スクリーニング前 1 ヵ月以内に全身に対する免疫抑制薬又は免疫刺激処方薬の投与を受けた者 6) スクリーニング前 12 ヵ月以内に外科手術、化学療法又は放射線療法を要する悪性腫瘍（切除術を行った皮膚の扁平上皮癌又は基底細胞癌を除く）と診断された者（スクリーニング前 12 ヵ月以内に悪性腫瘍の切除術を受けた又は治療を要さない悪性腫瘍と診断され、再発が認められない者を除く） 7) 治験薬、その添加物、又は治験薬と類似した化学構造を有する薬剤に対する過敏症の既往を有する者
治験薬、投与量及び投与方法	被験薬： ジルコプラン：バッチ番号[redacted] 被験薬は滅菌された防腐剤無添加の水溶液であり、pH7.0 の 50mM リン酸ナトリウム、76mM 塩化ナトリウム及び 40mg/mL ジルコプラン（0.416mL 中 16.6mg）を含む。被験薬は、29 ゲージ、0.5 インチの固定針が付属した自己注射用の 1mL プレフィルドシリンジに充填され供給された。 対照薬： プラセボ：バッチ番号[redacted] 投与量及び投与方法： 単回投与では、Day 1 に、各コホートで規定された用量のジルコプラン又はプラセボを被験者に SC 投与した。 反復投与では、Day 1～14 に、ジルコプラン 0.3mg/kg 又はプラセボを 1 日 1 回被験者に SC 投与した。毎日の投与は、おおむね同時刻に実施した。 治験実施医療機関の担当者が治験薬をプレフィルドシリンジから空のバイアルに移し替え、被験者ごとに正確な投与量となるように調整した。

項目		内容
試験期間		単回投与：8 週間 反復投与：10 週間 スクリーニング期間：Day −28～−2 投与前評価期間：Day −1～1 投与前 投与期間： ・　単回投与：Day 1（入院期間：Day −1～2） ・　反復投与：Day 1～14（入院期間：Day −1～2 及び Day 13～15。なお、Day 3～12 は任意で入院を継続できることとした。） 追跡調査期間： ・　単回投与：Day 2～28 ・　反復投与：Day 15～42
評価項目	安全性	・　有害事象（AE）、重篤な AE（SAE） ・　臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） ・　12 誘導心電図（ECG） ・　バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数、体温） ・　身体所見
	PK	・　ジルコプラン及びその主要代謝物（RA103488 及び RA102758）の血漿中濃度 ・　PK パラメータ 単回投与：Day 1 の C_{max} 及び t_{max}、$t_{1/2}$、$AUC_{(0-\infty)}$、$AUC_{(0-t)}$ 反復投与：Day 1 及び 14 の $AUC_{(0-24)}$、C_{max} 及び t_{max}
	PD	・　補体第 5 成分（C5）濃度 ・　ヒツジ赤血球（RBC）溶血試験による補体の古典経路活性化の評価 ・　Wieslab 酵素結合免疫吸着法による補体の第 2 経路の評価
統計解析方法		解析対象集団の定義： 無作為化解析対象集団：無作為化されたすべての被験者 安全性解析対象集団：無作為化解析対象集団のうち、治験薬を 1 回以上投与された被験者 PK 解析対象集団：無作為化解析対象集団のうち、測定可能な治験薬投与後の薬物濃度が 1 時点以上得られ、PK パラメータの正確な推定の根拠となる適切な薬物濃度データを 1 つ以上有する被験者 PD 解析対象集団：無作為化解析対象集団のうち、治験薬を 1 回以上投与され、測定可能な PD パラメータを 1 つ以上有する被験者 すべての統計解析には、SAS ver. 9.4 を用いた。 安全性及び PD の連続変数は、民族、投与群及びコホート別に要約統計量を用いて示した。カテゴリカル変数は、民族、投与群及びコホート別に各評価時点でデータが得られた被験者数、頻度及び割合を示した。 単回投与コホートでプラセボを投与された被験者のデータを民族（白人又は日本人被験者）別に併合し、全プラセボ群として民族ごとに示した。 原則として、欠測値の補完は実施しなかった。 本試験のサンプルサイズは、正式な検出力の算出に基づいたものではなかったが、過去に実施された多くの第 I 相試験を参考に設定した。すなわち、本試験のコホートサイズは、治験薬を単回及び反復投与した時に適切かつ十分な安全性、忍容性、PK 及び PD データを得て日本人集団と白人集団の比較を実施するために適切であると考えた。 安全性： 安全性解析対象集団を対象に解析した。 治験薬を 1 回以上投与した後に発現又は重症度が悪化した AE を治験薬投与後に発現した AE（TEAE）と定義し、全体、重症度別、治験薬との因果関係別の発現割合を民族、投与群及びコホートごとに要約した。SAE についても同様に、民族、投与群及びコホートごとに要約することとした。 臨床検査の定量的評価項目、12 誘導 ECG パラメータ及びバイタルサインの結果を、評価時点ごとに要約統計量を用いて示した。 身体所見を一覧に示し、臨床的に重要な身体所見の異常については、必要に応じて AE として報告することとした。

項目	内容
統計解析方法（続き）	PK： PK 解析対象集団を対象に解析した。 PK パラメータにつき、要約統計量を用いて示した。血漿中ジルコプラン濃度の推移図を投与群及び民族別に示した。 ジルコプランと代謝物の血漿中濃度につき、規定の評価時点における幾何平均値及び算術平均値の推移図を、各コホートの民族別に線形スケール及び片対数スケールで示した。また、実際の検体採取時間における各被験者のジルコプランと代謝物の血漿中濃度の推移図を、各コホートの民族別に線形スケール及び片対数スケールで示した。 投与量で標準化した反復投与の PK パラメータを民族別にボックスプロットで示した。 ジルコプランと代謝物の PK に及ぼす日本人被験者と白人被験者の民族間差を、AUC（$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-\infty)}$、$AUC_{(0-24)}$）及び C_{max} を従属変数、民族、用量及び投与日（カテゴリカル変数）、並びにベースラインの体重を説明（独立）変数とする共分散分析モデルを用いて各 PK パラメータの幾何平均比及びその 90%信頼区間を算出することにより推定した。 PD： PD 解析対象集団を対象に解析した。 各評価項目の結果につき要約統計量を用いて示し、必要に応じてベースラインからの変化量を示した。
治験責任医師	1 名
治験実施医療機関	1 医療機関（米国）
公表文献	なし
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

1.2.2　被験者の構成

1.2.2.1　被験者の内訳

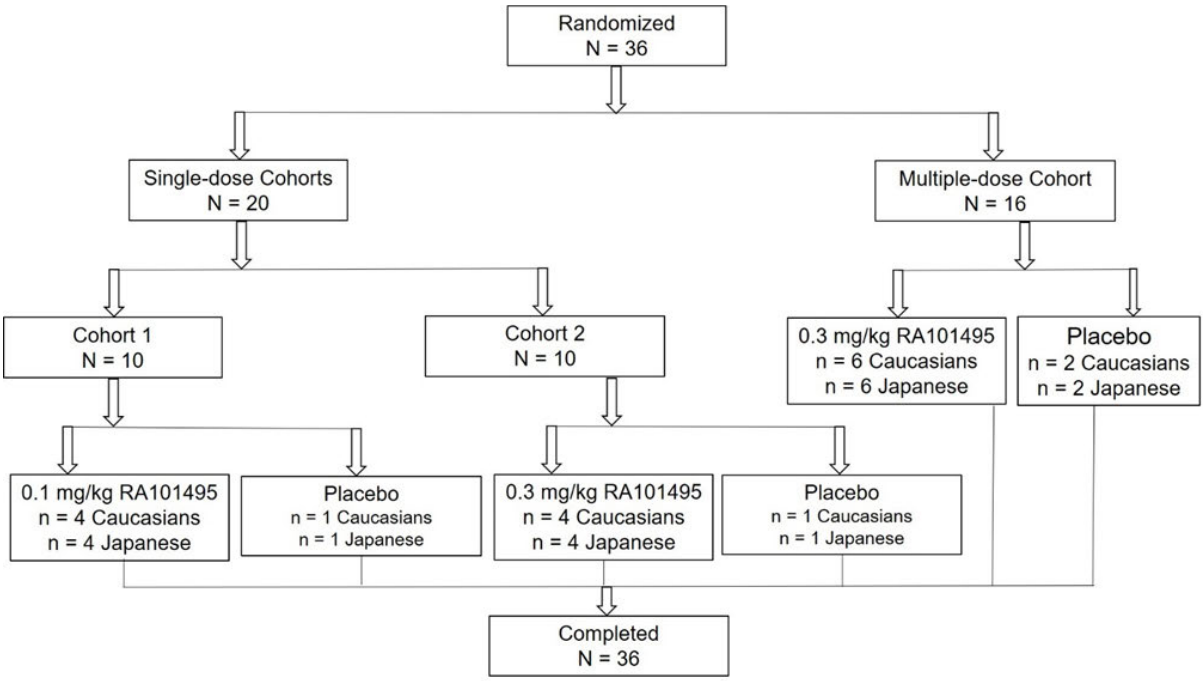
被験者の内訳を図 1.2-1 に示した。

合計 36 例が無作為化され、すべての被験者が試験を完了した。

単回 SC 投与では、2 つのコホートで合計 20 例（各コホート 10 例）が無作為化された。民族別では各コホートに日本人及び白人被験者が 5 例ずつ割り付けられ、投与別では各コホートのジルコプラン投与（0.1mg/kg 及び 0.3mg/kg）に日本人及び白人被験者各 4 例、各コホートのプラセボ投与に日本人及び白人被験者各 1 例が割り付けられた。

反復 SC 投与（1 日 1 回、14 日間）では、合計 16 例が無作為化された。民族別では日本人及び白人被験者が 8 例ずつ割り付けられ、投与別ではジルコプラン 0.3mg/kg 投与に各 6 例、プラセボ投与に各 2 例が割り付けられた。

図 1.2-1　被験者の内訳



Source: Figure 10-1

1.2.3　被験者背景

1.2.3.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性（安全性解析対象集団）を、それぞれ表 1.2-2（単回投与）及び表 1.2-3（反復投与）に示した。

単回投与には、合計で男性 8 例及び女性 12 例が組み入れられた。日本人男性でプラセボ群に割り付けられた被験者はいなかった。日本人被験者と白人被験者の人口統計学的特性はおおむね均衡していた。年齢の範囲は全体で 21～62 歳、平均年齢は日本人被験者 45.4 歳及び白人被験者 46.8

歳で同様であった。身長、体重及び BMI の範囲は、全体でそれぞれ 150～179cm、49.1～91.2kg 及び 19.4～29.1kg/m^2 であった。

表 1.2-2　人口統計学的特性：単回投与−安全性解析対象集団

		Pooled Active		Pooled Placebo		Total	
Characteristic	Category/Statistic	Caucasian (N = 8) n(%)	Japanese (N = 8) n(%)	Caucasian (N = 2) n(%)	Japanese (N = 2) n(%)	Caucasian (N = 10) n(%)	Japanese (N = 10) n(%)
Age (years)	n	8	8	2	2	10	10
	Mean	47.6	42.6	43.5	56.5	46.8	45.4
	SD	11.94	14.35	3.54	7.78	10.74	14.18
	SEM	4.22	5.07	2.50	5.50	3.40	4.49
	Median	47.5	44.0	43.5	56.5	46.0	49.0
	Minimum	24	21	[redacted]	[redacted]	24	21
	Maximum	62	60	[redacted]	[redacted]	62	62
Sex	Male	2 (25.0)	5 (62.5)	1 (50.0)	0	3 (30.0)	5 (50.0)
	Female	6 (75.0)	3 (37.5)	1 (50.0)	2 (100)	7 (70.0)	5 (50.0)
Race	Asian	0	8 (100)	0	2 (100)	0	10 (100)
	White	8 (100)	0	2 (100)	0	10 (100)	0
Height (cm)	n	8	8	2	2	10	10
	Mean	164.0	164.3	167.0	156.5	164.6	162.7
	SD	6.89	9.08	14.14	2.12	7.79	8.68
	SEM	2.43	3.21	10.00	1.50	2.46	2.74
	Median	163.5	168.5	167.0	156.5	163.5	163.5
	Minimum	158	150	[redacted]	[redacted]	157	150
	Maximum	179	175	[redacted]	[redacted]	179	175
Weight (kg)	n	8	8	2	2	10	10
	Mean	66.25	60.16	80.70	61.60	69.14	60.45
	SD	5.726	7.693	14.849	1.838	9.334	6.839
	SEM	2.024	2.720	10.500	1.300	2.952	2.163
	Median	65.95	62.25	80.70	61.60	69.40	61.60
	Minimum	60.4	49.1	[redacted]	[redacted]	60.4	49.1
	Maximum	75.5	68.8	[redacted]	[redacted]	91.2	68.8
BMI (kg/m^2)	n	8	8	2	2	10	10
	Mean	24.69	22.29	28.80	25.15	25.51	22.86
	SD	2.313	2.191	0.424	0.071	2.681	2.278
	SEM	0.818	0.775	0.300	0.050	0.848	0.721
	Median	24.00	22.50	28.80	25.15	25.10	23.25
	Minimum	21.7	19.4	28.5	25.1	21.7	19.4
	Maximum	28.0	25.6	29.1	25.2	29.1	25.6

Abbreviations: BMI = body mass index; N = number of subjects; n = number of subjects in the category; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean.
Height, weight and BMI at screening visit are summarized.
n(%) is presented only for categorical variables (Sex and Race).
Pooled placebo groups include all placebo treatments within each ethnicity.
Pooled active groups include all active treatments within each ethnicity.
Source: Table 14.1.5

反復投与には、男性 5 例及び女性 11 例が組み入れられた。日本人被験者と白人被験者の人口統計学的特性はおおむね均衡していた。全体の平均年齢は 50.1 歳（範囲：39～64 歳）で、身長、体重及び BMI の範囲は、全体でそれぞれ 149～179cm、48.0～88.9kg 及び 18.5～29.4kg/m^2 であった。

表 1.2-3　人口統計学的特性：反復投与−安全性解析対象集団

		Caucasian		Japanese		
Characteristic	Category/Statistic	0.3mg/kg (N = 6) n(%)	Placebo (N = 2) n(%)	0.3mg/kg (N = 6) n(%)	Placebo (N = 2) n(%)	Overall (N = 16) n(%)
Age (years)	n	6	2	6	2	16
	Mean	52.3	55.5	47.2	47.0	50.1
	SD	6.59	0.71	9.22	5.66	7.46
	SEM	2.69	0.50	3.76	4.00	1.86
	Median	50.0	55.5	46.0	47.0	49.5
	Minimum	47	[redacted]	39	[redacted]	39
	Maximum	64	[redacted]	64	[redacted]	64
Sex	Male	3 (50.0)	1 (50.0)	1 (16.7)	0	5 (31.3)
	Female	3 (50.0)	1 (50.0)	5 (83.3)	2 (100)	11 (68.8)
Race	Asian	0	0	6 (100)	2 (100)	8 (50.0)
	White	6 (100)	2 (100)	0	0	8 (50.0)
Height (cm)	n	6	2	6	2	16
	Mean	166.0	163.5	166.2	156.5	164.6
	SD	10.70	14.85	7.08	3.54	9.00
	SEM	4.37	10.50	2.89	2.50	2.25
	Median	166.5	163.5	167.0	156.5	164.0
	Minimum	149	[redacted]	156	[redacted]	149
	Maximum	179	[redacted]	176	[redacted]	179
Weight (kg)	n	6	2	6	2	16
	Mean	73.23	71.00	61.40	63.15	67.26
	SD	10.597	25.314	11.206	6.859	12.541
	SEM	4.326	17.900	4.575	4.850	3.135
	Median	74.40	71.00	60.90	63.15	66.45
	Minimum	58.5	[redacted]	48.0	[redacted]	48.0
	Maximum	88.1	[redacted]	76.7	[redacted]	88.9
BMI (kg/m^2)	n	6	2	6	2	16
	Mean	26.55	26.05	22.20	25.90	24.78
	SD	2.785	4.738	3.607	3.960	3.710
	SEM	1.137	3.350	1.472	2.800	0.927
	Median	27.15	26.05	21.55	25.90	25.50
	Minimum	22.0	22.7	18.5	23.1	18.5
	Maximum	29.2	29.4	26.5	28.7	29.4

Abbreviations: BMI = body mass index; N = number of subjects; n = number of subjects in the category; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean.
Height, weight and BMI at screening visit are summarized.
n(%) is presented only for categorical variables (Sex and Race).
Source: Table 14.1.6

1.2.4　薬物動態

1.2.4.1　ジルコプラン、RA102758 及び RA103488 の血漿中濃度

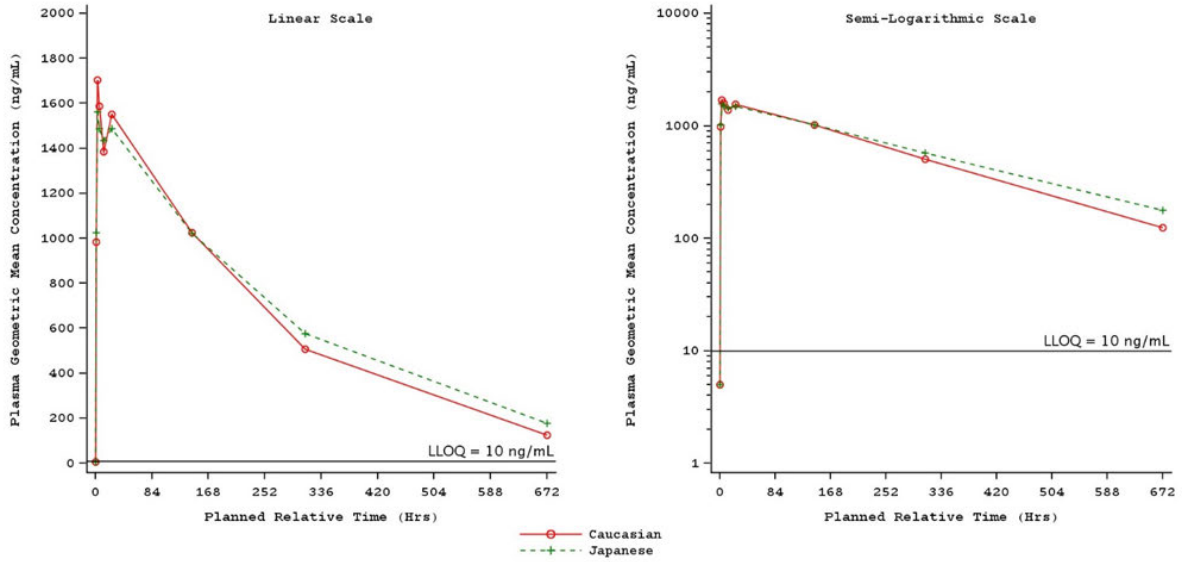
ジルコプラン、RA102758 及び RA103488 の血漿中濃度時間推移（PK 解析対象集団）を、それぞれ図 1.2-2、図 1.2-3 及び図 1.2-4 に示した。

ジルコプラン 0.1 及び 0.3mg/kg を単回 SC 投与並びに 0.3mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復 SC 投与した時、血漿中ジルコプラン濃度の幾何平均値の推移は日本人被験者と白人被験者でおおむね同様であった。また、ジルコプランの代謝物である RA102758 及び RA103488 の血漿中濃度推移も、日本人被験者と白人被験者でおおむね同様であった。

ジルコプラン 0.3mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復 SC 投与した時のジルコプラン及び RA103488 の血漿中濃度は、日本人及び白人被験者のいずれでも Day 14 より前に定常状態に到達した。血漿中 RA102758 濃度が定常状態に到達したかは明確でないが、日本人及び白人被験者のいずれでも Day 14 までに定常状態に近い状態まで到達したと考えた［UP0113 試験治験総括報告書（CSR）Figure 14.2.16～Figure 14.2.18］。

図 1.2-2　血漿中ジルコプラン濃度時間推移–PK 解析対象集団

単回投与：ジルコプラン 0.1mg/kg



単回投与：ジルコプラン 0.3mg/kg

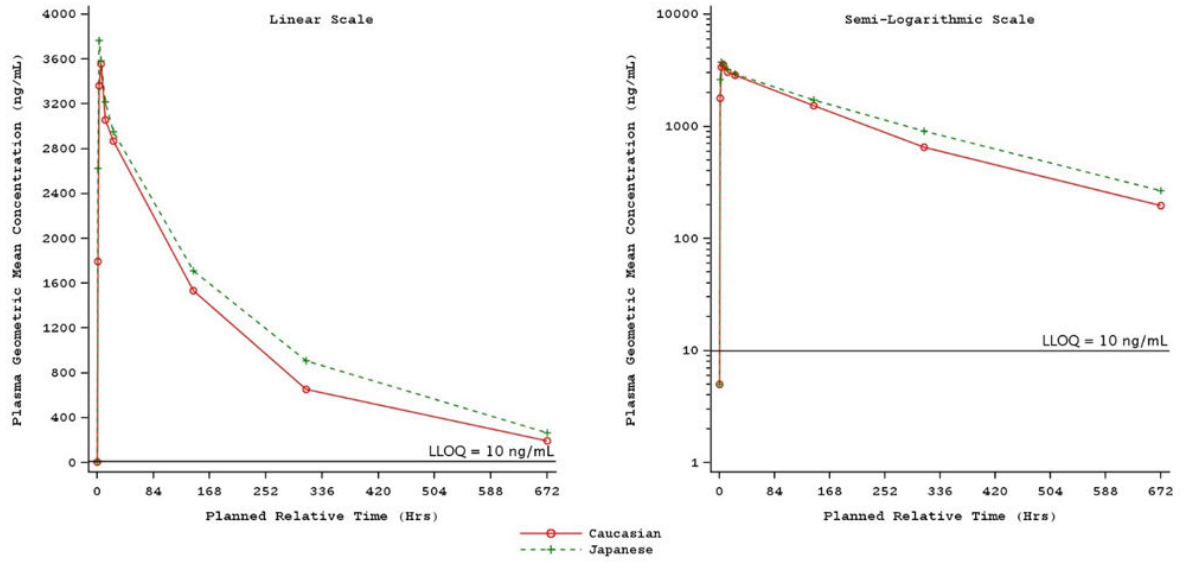
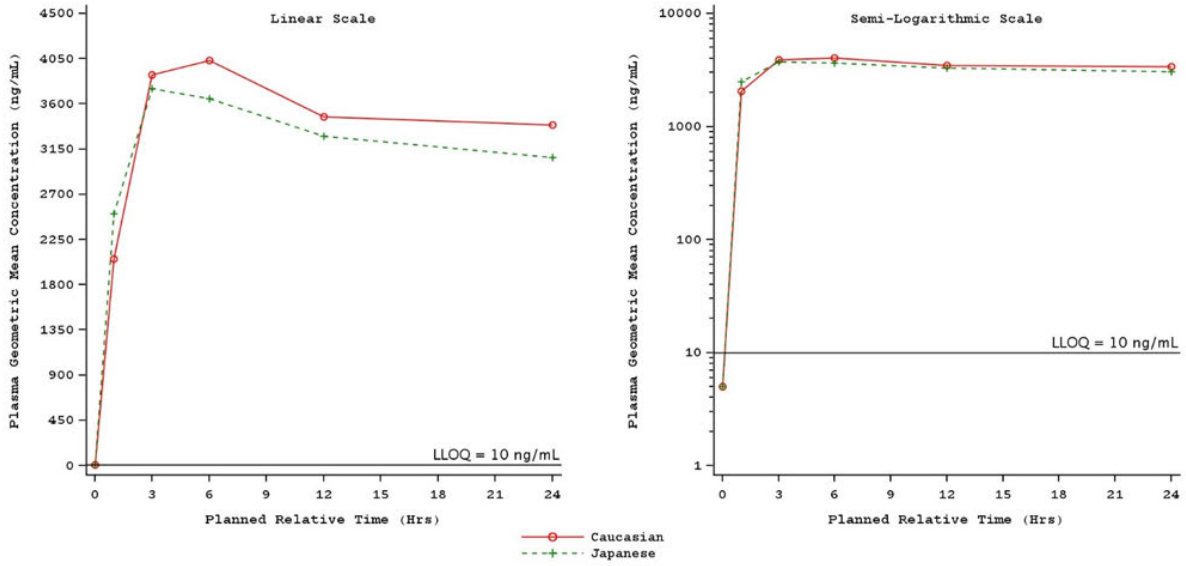
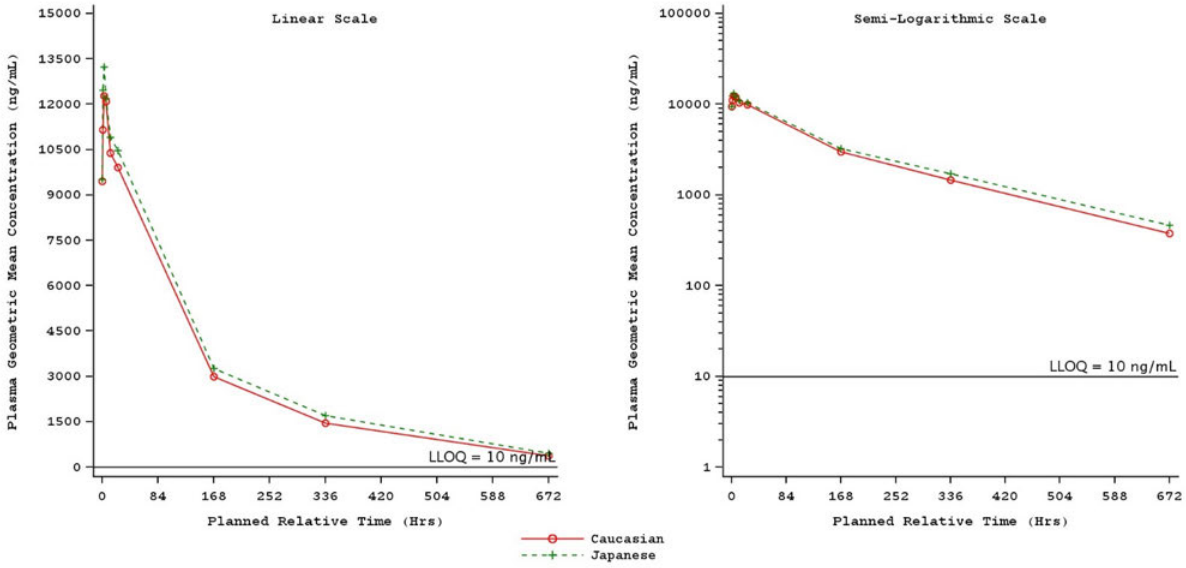


図 1.2-2　血漿中ジルコプラン濃度時間推移–PK 解析対象集団（続き）

反復投与：ジルコプラン 0.3mg/kg、Day 1



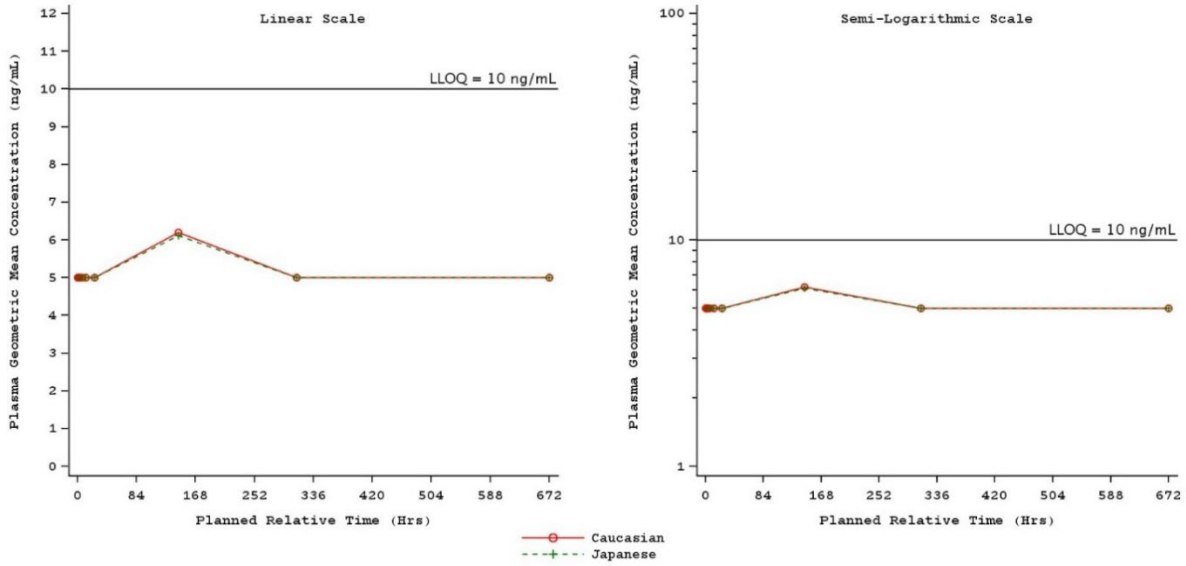
反復投与：ジルコプラン 0.3mg/kg、Day 14



Abbreviations: BLQ: below limit of quantification; LLOQ: lower limit of quantification
Notes: Cohort 1: 0.1mg/kg zilucoplan; Cohort 2: 0.3mg/kg zilucoplan and Cohort 3: 0.3mg/kg daily for 14 days.
Placebo subjects were excluded as the concentration values of placebo subjects were all below limit of quantification.
BLQ values are imputed as 0.5*LLOQ for geometric statistics.
Source: Figure 14.2.1

図 1.2-3　血漿中 RA102758 濃度時間推移−PK 解析対象集団

単回投与：ジルコプラン 0.1mg/kg



単回投与：ジルコプラン 0.3mg/kg

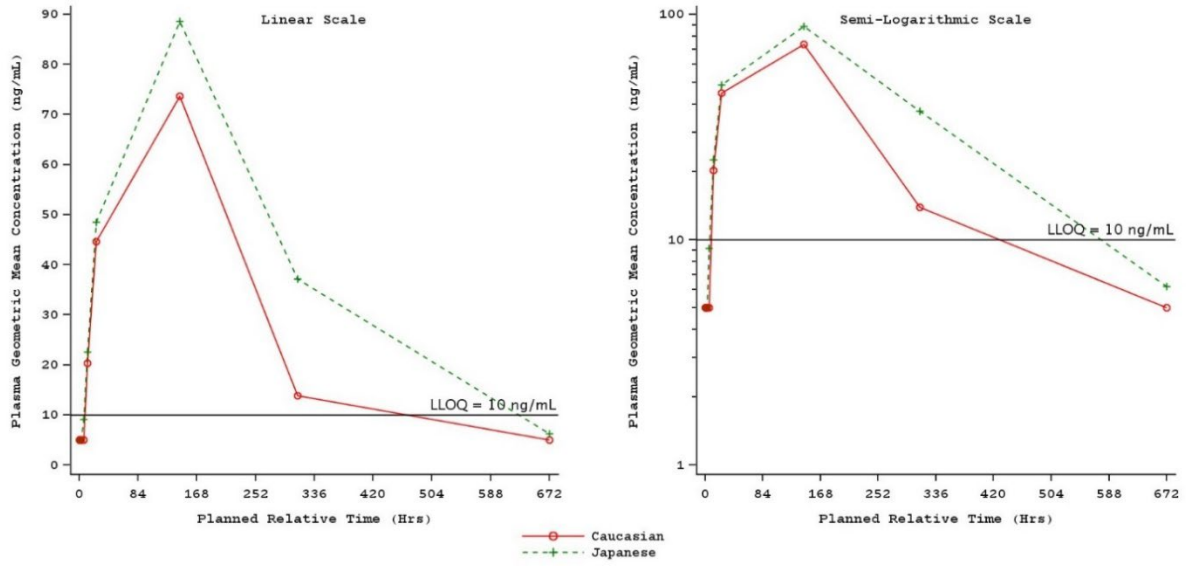
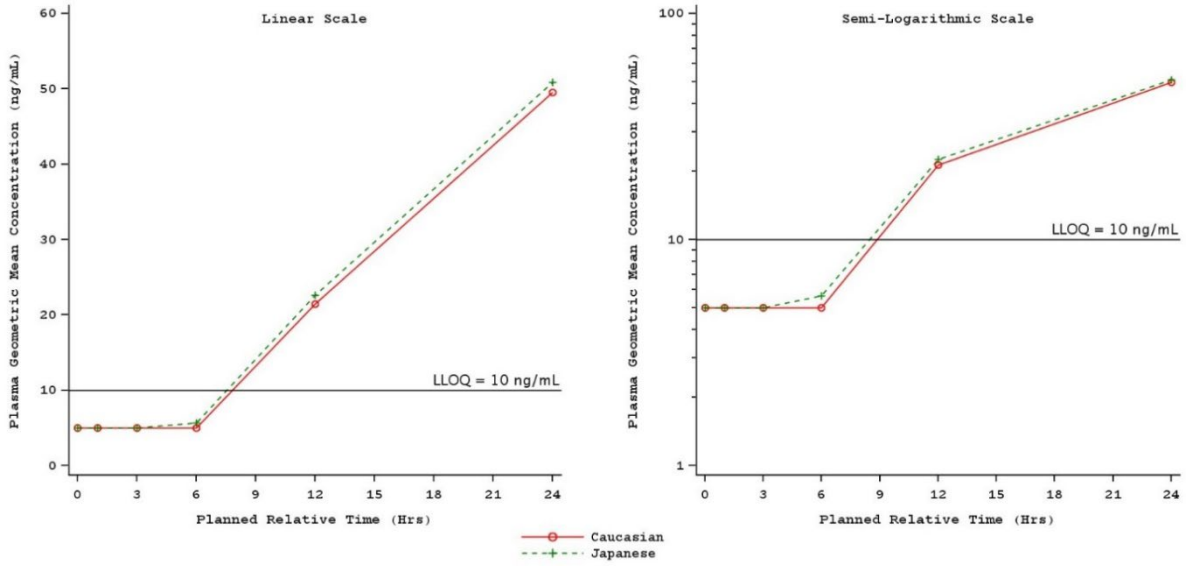
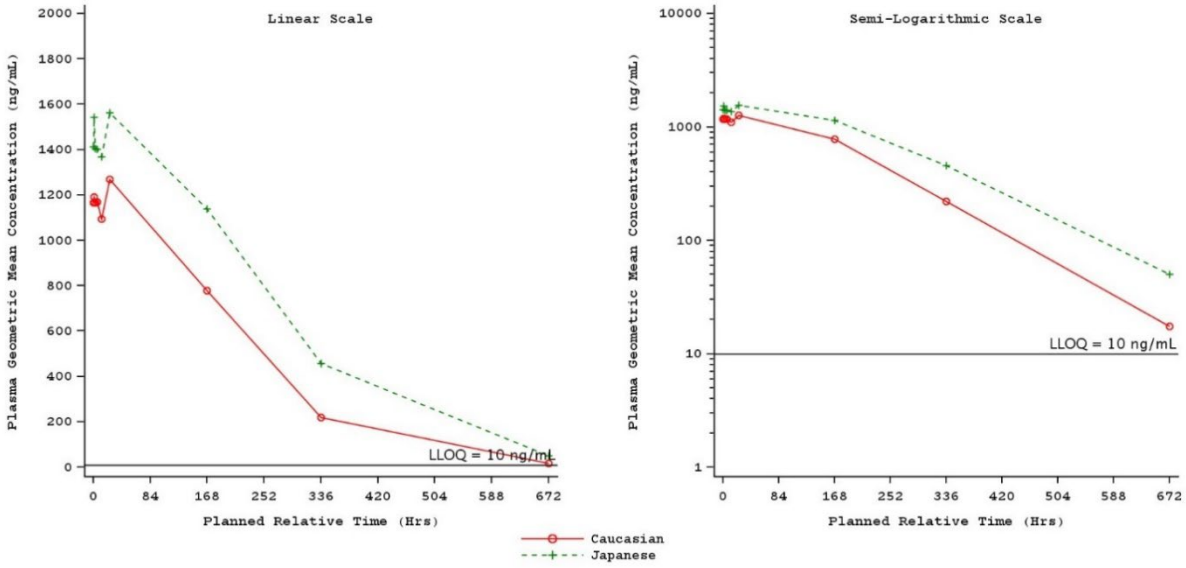


図 1.2-3 血漿中 RA102758 濃度時間推移–PK 解析対象集団（続き）

反復投与：ジルコプラン 0.3mg/kg、Day 1



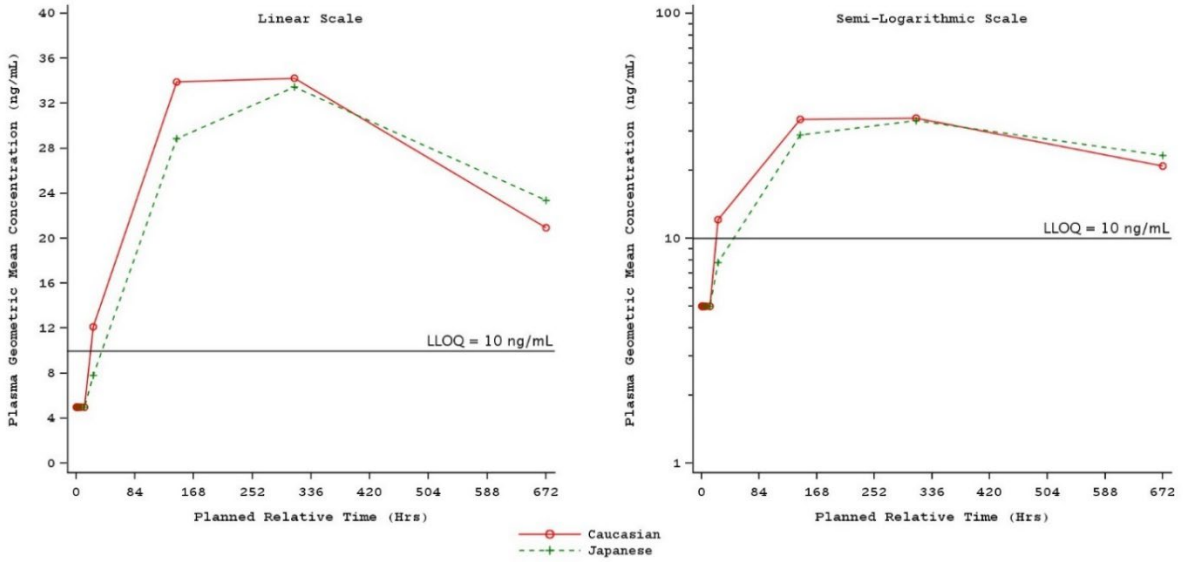
反復投与：ジルコプラン 0.3mg/kg、Day 14



Abbreviations: BLQ: below limit of quantification; LLOQ: lower limit of quantification
Notes: Cohort 1: 0.1mg/kg zilucoplan; Cohort 2: 0.3mg/kg zilucoplan and Cohort 3: 0.3mg/kg daily for 14 days.
Placebo subjects were excluded as the concentration values of placebo subjects were all below limit of quantification.
BLQ values are imputed as 0.5*LLOQ for geometric statistics.
Source: Figure 14.2.2

図 1.2-4　血漿中 RA103488 濃度時間推移−PK 解析対象集団

単回投与：ジルコプラン 0.1mg/kg



単回投与：ジルコプラン 0.3mg/kg

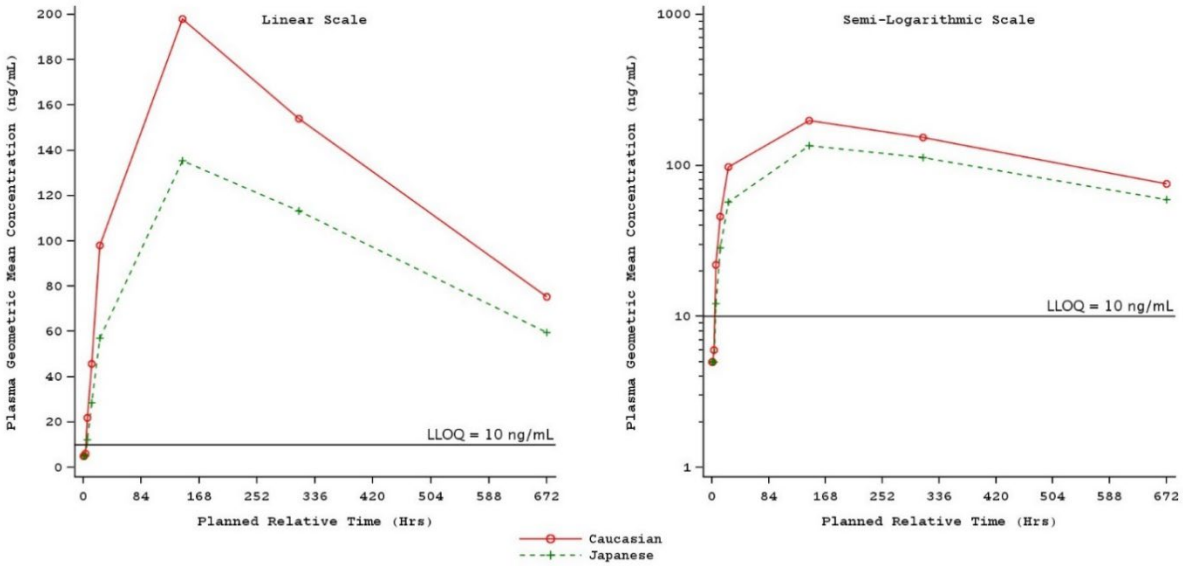
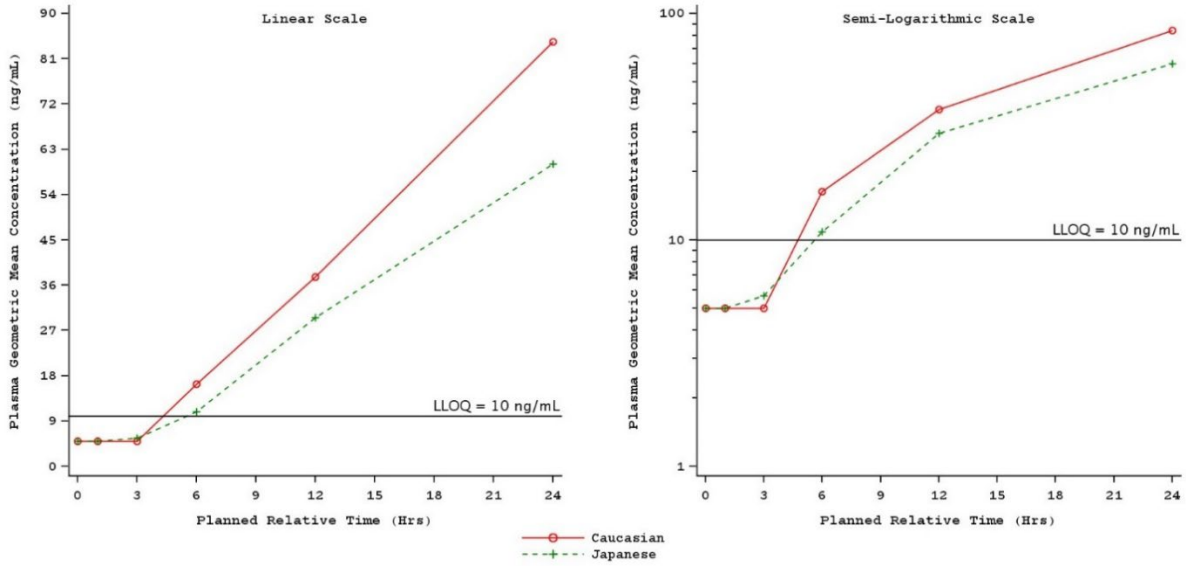
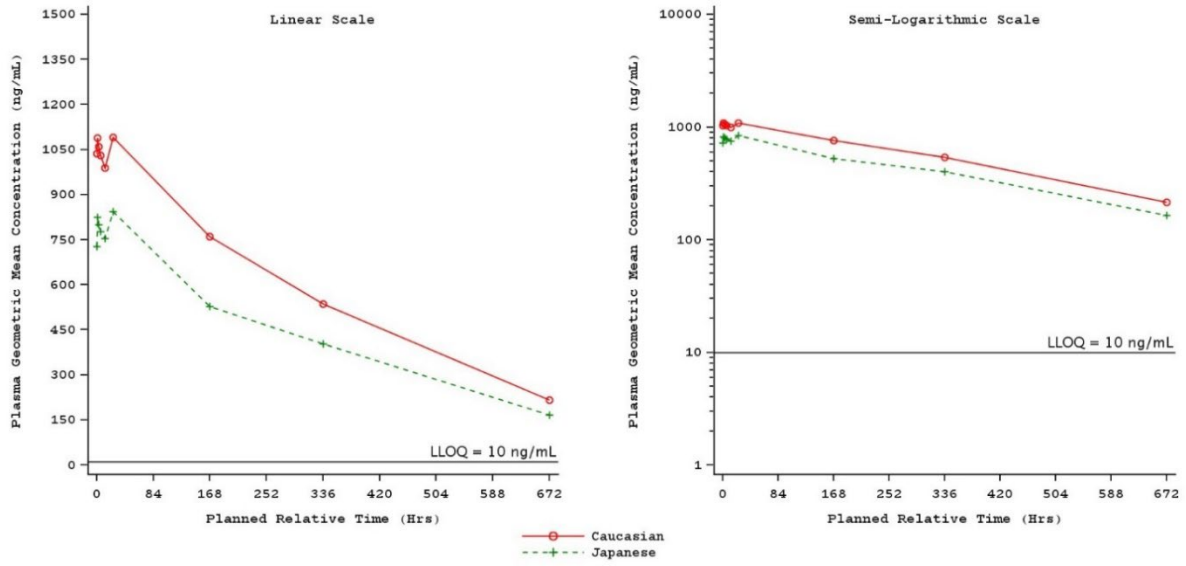


図 1.2-4　血漿中 RA103488 濃度時間推移–PK 解析対象集団（続き）

反復投与：ジルコプラン 0.3mg/kg、Day 1



反復投与：ジルコプラン 0.3mg/kg、Day 14



Abbreviations: BLQ: below limit of quantification; LLOQ: lower limit of quantification
Notes: Cohort 1: 0.1mg/kg zilucoplan; Cohort 2: 0.3mg/kg zilucoplan and Cohort 3: 0.3mg/kg daily for 14 days.
Placebo subjects were excluded as the concentration values of placebo subjects were all below limit of quantification.
BLQ values are imputed as 0.5*LLOQ for geometric statistics.
Source: Figure 14.2.3

1.2.4.2　薬物動態パラメータ

ジルコプランの主要な薬物動態パラメータ（PK 解析対象集団）をそれぞれ表 1.2-4（単回投与）及び表 1.2-5（反復投与）に、主要な薬物動態パラメータの民族間差（PK 解析対象集団）を表 1.2-6 に示した。

ジルコプラン 0.1 及び 0.3mg/kg を単回 SC 投与並びに 0.3mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復 SC 投与した時、ジルコプランの C_{max} 及び AUC は日本人被験者と白人被験者でおおむね同程度であった。

表 1.2-4　ジルコプランの主要な薬物動態パラメータ：単回投与–PK 解析対象集団

		Cohort 1: 0.1mg/kg Zilucoplan		Cohort 2: 0.3mg/kg Zilucoplan	
PK Parameters	Statistics	Caucasian (N = 4)	Japanese (N = 4)	Caucasian (N = 4)	Japanese (N = 4)
C_{max} (ng/mL)	n	4	4	4	4
	Geometric Mean	1700	1580	3580	3770
	Geometric CV (%)	4.4	14.0	8.8	5.1
t_{max} (h)	n	4	4	4	4
	Median	3.00	3.02	6.01	3.03
	Minimum	3.00	3.00	3.00	3.00
	Maximum	3.03	6.02	6.02	3.05
$AUC_{(0-t)}$ (h*ng/mL)	n	4	4	4	4
	Geometric Mean	401000	428000	607000	737000
	Geometric CV (%)	4.7	12.5	21.2	8.6
$t_{1/2}$ (h)	n	4	4	4	4
	Median	172	199	166	189
	Geometric Mean	174	201	165	183
	Geometric CV (%)	7.4	2.2	11.8	8.4
$AUC_{(0-\infty)}$ (h*ng/mL)	n	4	4	4	4
	Geometric Mean	439000	480000	653000	808000
	Geometric CV (%)	6.2	12.9	23.2	9.1

Abbreviations: $AUC_{(0-t)}$ = area under the concentration-time curve from pre-dose (time 0) to the time of the last quantifiable concentration; $AUC_{(0-\infty)}$ = area under the concentration-time curve from pre-dose (time 0) extrapolated to infinite time; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; N = the number of subjects in the Pharmacokinetic Population for each cohort and ethnicity; n = the number of subjects in the specific category; PK = pharmacokinetic(s); $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = time to reach the maximum plasma concentration.
Placebo subjects were excluded from this table as the concentration values of placebo subjects were all below limit of quantification.
No descriptive statistics were calculated when fewer than three individual PK parameters were available.
Source: CSR Addendum Table 14.2.2.1

表 1.2-5 ジルコプランの主要な薬物動態パラメータ：反復投与−PK 解析対象集団

		Cohort 3: 0.3mg/kg Zilucoplan Day 1		Cohort 3: 0.3mg/kg Zilucoplan Day 14	
PK Parameters	**Statistics**	**Caucasian (N = 6)**	**Japanese (N = 6)**	**Caucasian (N = 6)**	**Japanese (N = 6)**
C_{max} (ng/mL)	n	6	6	6	6
	Geometric Mean	4130	3890	12300	13300
	Geometric CV (%)	7.9	17.3	10.6	14.4
t_{max} (h)	n	6	6	6	6
	Median	5.99	3.04	3.00	3.00
	Minimum	3.00	1.00	3.00	1.00
	Maximum	6.02	6.00	6.00	3.08
$t_{1/2}$ (h)	n	0	0	6	6
	Geometric Mean	NC	NC	169	174
	Geometric CV (%)	NC	NC	7.2	3.9
$AUC_{(0-24)}$ (h*ng/mL)	n	6	6	6	6
	Geometric Mean	81600	76600	259000	272000
	Geometric CV (%)	5.5	13.0	11.4	14.6

Abbreviations: $AUC_{(0-24)}$ = area under the curve from time 0 to 24 hours on Days 1 and 14; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; NC = not calculated; N = the number of subjects in the Pharmacokinetic Population for each cohort and ethnicity; n = the number of subjects in the specific category; PK = pharmacokinetic(s); $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = time to reach the maximum plasma concentration.
Notes: Geometric CV = SQRT(exp(sÂ²)-1)*100.
Placebo subjects were excluded from this table as the concentration values of placebo subjects were all below limit of quantification.
No descriptive statistics were calculated when fewer than three individual PK parameters were available.
Source: CSR Addendum Table 14.2.2.4

表 1.2-6　ジルコプランの主要な薬物動態パラメータの民族間差（共分散分析）–PK 解析対象集団

			Caucasian			Japanese			Ethnicity Effect (Japanese/Caucasian)	
Parameter Type	Dose	PK Parameter	N	Geometric Mean	90% CI	N	Geometric Mean	90% CI	Geometric Mean Ratio	90% CI
Single Dose	0.1mg/kg	C_{max} (ng/mL)	4	1670	(1486.24, 1884.49)	4	1610	(1426.71, 1809.01)	95.99	(80.07, 115.09)
		$AUC_{(0-t)}$ (h*ng/mL)	4	388000	(355458.86, 423176.17)	4	443000	(405682.30, 482967.51)	114.13	(99.89, 130.40)
		$AUC_{(0-\infty)}$ (h*ng/mL)	4	422000	(386310.60, 460980.63)	4	499000	(456523.85, 544765.40)	118.18	(103.25, 135.26)
	0.3mg/kg	C_{max} (ng/mL)	4	3540	(3306.45, 3783.56)	4	3810	(3561.34, 4075.24)	107.71	(97.69, 118.75)
		$AUC_{(0-t)}$ (h*ng/mL)	4	604000	(504607.13, 722839.51)	4	741000	(619355.90, 887214.80)	122.74	(94.61, 159.23)
		$AUC_{(0-\infty)}$ (h*ng/mL)	4	648000	(533218.89, 787422.77)	4	814000	(669974.80, 989374.94)	125.65	(94.74, 166.63)
Multiple Doses (Day 1)	0.3mg/kg	C_{max} (ng/mL)	6	4090	(3654.88, 4582.74)	6	3930	(3508.69, 4399.43)	96.00	(80.87, 113.97)
		$AUC_{(0-24)}$ (h*ng/mL)	6	80000	(73930.59, 86562.83)	6	78200	(72250.53, 84595.71)	97.73	(86.71, 110.15)
Multiple Doses (Day 14)	0.3mg/kg	C_{max} (ng/mL)	6	12100	(10915.50, 13460.99)	6	13500	(12195.69, 15039.72)	111.73	(95.31, 130.98)
		$AUC_{(0-24)}$ (h*ng/mL)	6	256000	(229283.98, 285617.92)	6	276000	(247329.33, 308096.92)	107.87	(91.32, 127.42)

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; $AUC_{(0-t)}$ = area under the concentration-time curve from pre-dose (time 0) to the time of the last quantifiable concentration; $AUC_{(0-\infty)}$ = area under the concentration-time curve from pre-dose (time 0) extrapolated to infinite time; $AUC_{(0-24)}$ = area under the curve from time 0 to 24 hours on Days 1 and 14; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; N = the number of subjects in the Randomized Population in each ethnicity, cohort, treatment group, and overall; PK = pharmacokinetic(s).
Notes: An analysis of covariance (ANCOVA) model of the log-transformed PK parameters were used to assess the effect of ethnicity on PK parameters for Japanese versus Caucasian subjects using Ethnicity as independent variable and subject baseline weight as covariate.
PK parameters were the dependent variables.
Placebo subjects are excluded from this table as the concentration values of placebo subjects are all below limit of quantification.
Source: CSR Addendum Table 14.2.3.1

RA102758 及び RA103488 の主要な薬物動態パラメータ（PK 解析対象集団）を、単回投与についてそれぞれ表 1.2-7 及び表 1.2-10 に、反復投与についてそれぞれ表 1.2-8 及び表 1.2-11 に示した。また、主要な薬物動態パラメータの民族間差（PK 解析対象集団）を、それぞれ表 1.2-9 及び表 1.2-12 に示した。

ジルコプランの主要な代謝物である RA102758 及び RA103488 の C_{max} と AUC から、反復投与時の Day 14（定常状態）の曝露量は、日本人被験者と白人被験者でおおむね同程度であることが示された。

表 1.2-7 RA102758 の主要な薬物動態パラメータ：単回投与–PK 解析対象集団

PK Parameters	Statistics	Cohort 1: 0.1mg/kg Zilucoplan		Cohort 2: 0.3mg/kg Zilucoplan	
		Caucasian (N = 4)	Japanese (N = 4)	Caucasian (N = 4)	Japanese (N = 4)
C_{max} (ng/mL)	n	4	4	4	4
	Median	0.00	0.00	67.1	83.6
	Geometric Mean	11.8	11.3	64.7	88.7
	Geometric CV (%)	NC	NC	29.9	21.4
t_{max} (h)	n	4	4	4	4
	Median	0.00	0.00	143	146
	Minimum	0.00	0.00	143	146
	Maximum	144	145	167	146
$AUC_{(0-t)}$ (h*ng/mL)	n	1	1	4	4
	Median	NC	NC	13300	17700
	Geometric Mean	NC	NC	11900	20300
	Geometric CV (%)	NC	NC	44.0	39.4

Abbreviations: $AUC_{(0-t)}$ = area under the concentration-time curve from pre-dose (time 0) to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; N = the number of subjects in the Pharmacokinetic Population for each cohort and ethnicity; n = the number of subjects in the specific category; NC = not calculated; PK = pharmacokinetic(s); t_{max} = time to reach the maximum plasma concentration.
Placebo subjects were excluded from this table as the concentration values of placebo subjects were all below limit of quantification.
No descriptive statistics were calculated when fewer than three individual PK parameters were available.
Source: CSR Addendum Table 14.2.2.2

表 1.2-8 RA102758 の主要な薬物動態パラメータ：反復投与–PK 解析対象集団

PK Parameters	Statistics	Cohort 3: 0.3mg/kg Zilucoplan Day 1		Cohort 3: 0.3mg/kg Zilucoplan Day 14	
		Caucasian (N = 6)	Japanese (N = 6)	Caucasian (N = 6)	Japanese (N = 6)
C_{max} (ng/mL)	n	6	6	6	6
	Geometric Mean	49.5	50.8	1270	1610
	Geometric CV (%)	14.9	18.3	20.6	25.2
t_{max} (h)	n	6	6	6	6
	Median	23.7	23.7	13.0	23.0
	Minimum	23.6	23.7	0.00	1.00
	Maximum	23.9	23.7	23.0	23.2
$t_{1/2}$ (h)	n	0	0	6	6
	Geometric Mean	NC	NC	92.2	108
	Geometric CV (%)	NC	NC	8.1	9.3
$AUC_{(0-24)}$ (h*ng/mL)	n	6	6	6	6
	Geometric Mean	479	503	28100	34700
	Geometric CV (%)	15.9	18.6	20.4	24.1

Abbreviations: $AUC_{(0-24)}$ = area under the curve from time 0 to 24 hours on Days 1 and 14; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; NC = not calculated; N = the number of subjects in the Pharmacokinetic Population for each cohort and ethnicity; n = the number of subjects in the specific category; PK = pharmacokinetic(s); $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = time to reach the maximum plasma concentration.
Notes: Geometric CV = SQRT(exp(sÂ²)-1)*100.
Placebo subjects were excluded from this table as the concentration values of placebo subjects were all below limit of quantification.
No descriptive statistics were calculated when fewer than three individual PK parameters were available.
Source: CSR Addendum Table 14.2.2.5

表 1.2-9 RA102758 の主要な薬物動態パラメータの民族間差（共分散分析）–PK 解析対象集団

			Caucasian			Japanese			Ethnicity Effect (Japanese/Caucasian)	
Parameter Type	Dose	PK Parameter	N	Geometric Mean	90% CI	N	Geometric Mean	90% CI	Geometric Mean Ratio	90% CI
Single Dose	0.3mg/kg	C_{max} (ng/mL)	4	61.4	(50.57, 74.52)	4	93.4	(76.97, 113.44)	152.22	(114.95, 201.59)
		$AUC_{(0-t)}$ (h*ng/mL)	4	10900	(8150.05, 14703.78)	4	22100	(16419.94, 29623.77)	201.47	(131.41, 308.88)
Multiple Doses (Day 1)	0.3mg/kg	C_{max} (ng/mL)	6	49.3	(42.78, 56.76)	6	51.1	(44.36, 58.86)	103.69	(83.68, 128.49)
		$AUC_{(0-24)}$ (h*ng/mL)	6	476	(411.23, 551.02)	6	507	(437.79, 586.60)	106.46	(85.27, 132.91)
Multiple Doses (Day 14)	0.3mg/kg	C_{max} (ng/mL)	6	1260	(1038.84, 1532.03)	6	1620	(1331.52, 1963.64)	128.17	(95.47, 172.08)
		$AUC_{(0-24)}$ (h*ng/mL)	6	28000	(23145.12, 33767.72)	6	34800	(28817.16, 42042.99)	124.51	(93.50, 165.80)

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; $AUC_{(0-t)}$ = area under the concentration-time curve from pre-dose (time 0) to the time of the last quantifiable concentration; $AUC_{(0-24)}$ = area under the curve from time 0 to 24 hours on Days 1 and 14; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; N = the number of subjects in the Randomized Population in each ethnicity, cohort, treatment group, and overall; PK = pharmacokinetic(s).
Notes: An analysis of covariance (ANCOVA) model of the log-transformed PK parameters were used to assess the effect of ethnicity on PK parameters for Japanese versus Caucasian subjects using Ethnicity as independent variable and subject baseline weight as covariate.
PK parameters were the dependent variables.
Placebo subjects are excluded from this table as the concentration values of placebo subjects are all below limit of quantification.
Source: CSR Addendum Table 14.2.3.2

表 1.2-10 RA103488 の主要な薬物動態パラメータ：単回投与–PK 解析対象集団

		Cohort 1: 0.1mg/kg Zilucoplan		Cohort 2: 0.3mg/kg Zilucoplan	
PK Parameters	Statistics	Caucasian (N = 4)	Japanese (N = 4)	Caucasian (N = 4)	Japanese (N = 4)
C_{max} (ng/mL)	n	4	4	4	4
	Geometric Mean	36.0	33.4	211	135
	Geometric CV (%)	25.0	9.5	20.2	29.8
t_{max} (h)	n	4	4	4	4
	Median	228	312	143	146
	Minimum	143	312	143	146
	Maximum	313	313	167	146
$AUC_{(0-t)}$ (h*ng/mL)	n	4	4	4	4
	Geometric Mean	17300	16800	85900	60600
	Geometric CV (%)	27.3	9.9	16.3	24.5

Abbreviations: $AUC_{(0-t)}$ = area under the concentration-time curve from pre-dose (time 0) to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; N = the number of subjects in the Pharmacokinetic Population for each cohort and ethnicity; n = the number of subjects in the specific category; PK = pharmacokinetic(s); t_{max} = time to reach the maximum plasma concentration.
Placebo subjects were excluded from this table as the concentration values of placebo subjects were all below limit of quantification.
No descriptive statistics were calculated when fewer than three individual PK parameters were available.
Source: CSR Addendum Table 14.2.2.3

表 1.2-11 RA103488 の主要な薬物動態パラメータ：反復投与−PK 解析対象集団

		Cohort 3: 0.3mg/kg Zilucoplan Day 1		Cohort 3: 0.3mg/kg Zilucoplan Day 14	
PK Parameters	**Statistics**	**Caucasian (N = 6)**	**Japanese (N = 6)**	**Caucasian (N = 6)**	**Japanese (N = 6)**
C_{max} (ng/mL)	n	6	6	6	6
	Geometric Mean	84.4	60.1	1110	889
	Geometric CV (%)	19.2	25.3	9.6	32.5
t_{max} (h)	n	6	6	6	6
	Median	23.7	23.7	2.02	14.5
	Minimum	23.6	23.7	0.00	1.00
	Maximum	23.9	23.7	23.0	23.2
$t_{1/2}$ (h)	n	0	0	6	6
	Geometric Mean	NC	NC	275	288
	Geometric CV (%)	NC	NC	8.7	6.1
$AUC_{(0-24)}$ (h*ng/mL)	n	6	6	6	6
	Geometric Mean	900	658	24900	19000
	Geometric CV (%)	23.7	29.4	8.5	29.1

Abbreviations: $AUC_{(0-24)}$ = area under the curve from time 0 to 24 hours on Days 1 and 14; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; NC = not calculated; N = the number of subjects in the Pharmacokinetic Population for each cohort and ethnicity; n = the number of subjects in the specific category; PK = pharmacokinetic(s); $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = time to reach the maximum plasma concentration.
Notes: Geometric CV = SQRT(exp(sÂ²)-1)*100.
Placebo subjects were excluded from this table as the concentration values of placebo subjects were all below limit of quantification.
No descriptive statistics were calculated when fewer than three individual PK parameters were available.
Source: CSR Addendum Table 14.2.2.6

表 1.2-12　RA103488 の主要な薬物動態パラメータの民族間差（共分散分析）−PK 解析対象集団

			Caucasian			Japanese			Ethnicity Effect (Japanese/Caucasian)	
Parameter Type	Dose	PK Parameter	N	Geometric Mean	90% CI	N	Geometric Mean	90% CI	Geometric Mean Ratio	90% CI
Single Dose	0.1mg/kg	C_{max} (ng/mL)	4	38.4	(32.06, 45.89)	4	31.4	(26.26, 37.60)	81.93	(62.28, 107.77)
		$AUC_{(0-t)}$ (h*ng/mL)	4	18600	(15503.98, 22321.08)	4	15600	(13014.30, 18736.68)	83.94	(63.53, 110.90)
	0.3mg/kg	C_{max} (ng/mL)	4	214	(161.99, 282.33)	4	134	(101.24, 176.45)	62.50	(41.80, 93.45)
		$AUC_{(0-t)}$ (h*ng/mL)	4	86500	(68608.78, 108987.77)	4	60200	(47736.60, 75831.49)	69.58	(49.76, 97.28)
Multiple Doses (Day 1)	0.3mg/kg	C_{max} (ng/mL)	6	84.5	(69.92, 102.14)	6	60.0	(49.66, 72.55)	71.03	(53.29, 94.68)
		$AUC_{(0-24)}$ (h*ng/mL)	6	923	(740.04, 1150.57)	6	642	(514.59, 800.05)	69.54	(49.76, 97.17)
Multiple Doses (Day 14)	0.3mg/kg	C_{max} (ng/mL)	6	1100	(899.59, 1339.05)	6	903	(739.78, 1101.17)	82.24	(60.82, 111.19)
		$AUC_{(0-24)}$ (h*ng/mL)	6	24700	(20605.72, 29489.91)	6	19200	(16074.68, 23005.30)	78.01	(59.44, 102.38)

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; $AUC_{(0-t)}$ = area under the concentration-time curve from pre-dose (time 0) to the time of the last quantifiable concentration; $AUC_{(0-24)}$ = area under the curve from time 0 to 24 hours on Days 1 and 14; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; N = the number of subjects in the Randomized Population in each ethnicity, cohort, treatment group, and overall; PK = pharmacokinetic(s).
Notes: An analysis of covariance (ANCOVA) model of the log-transformed PK parameters were used to assess the effect of ethnicity on PK parameters for Japanese versus Caucasian subjects using Ethnicity as independent variable and subject baseline weight as covariate.
PK parameters were the dependent variables.
Placebo subjects are excluded from this table as the concentration values of placebo subjects are all below limit of quantification.
Source: CSR Addendum Table 14.2.3.3

1.2.4.3　用量比例性

低濃度で消失半減期が延長する標的介在性の薬物動態を有する薬物で予測されるとおり、ジルコプラン 0.1 及び 0.3mg/kg を単回 SC 投与した時のジルコプランの曝露量は、日本人被験者と白人被験者のいずれでも用量比例的な増加を下回った（UP0113 試験 CSR Table 14.2.4.1）。

1.2.5　薬力学

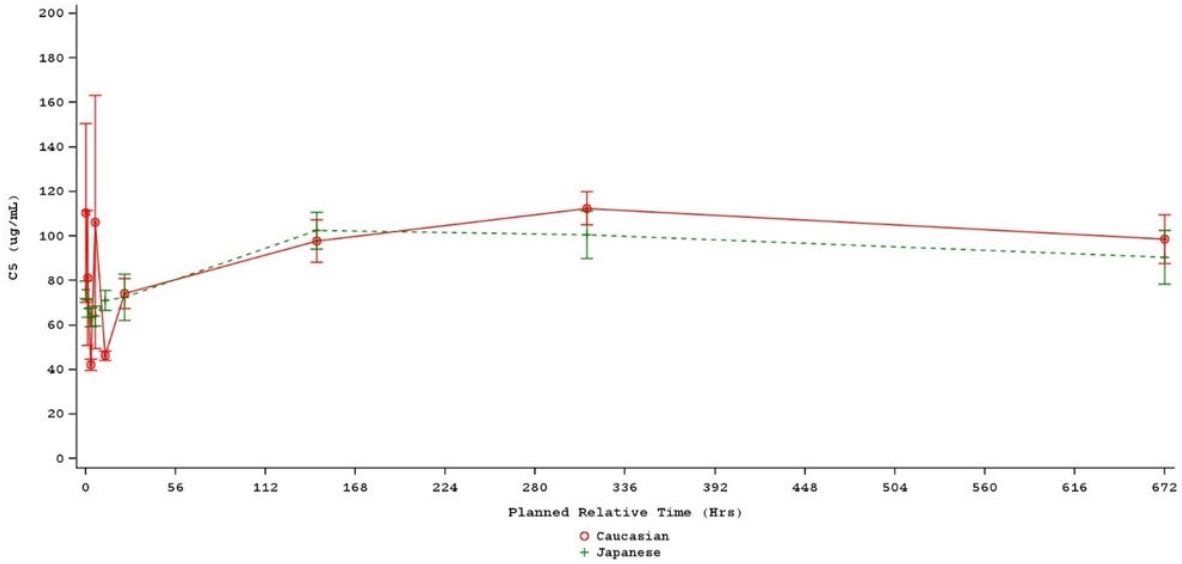
1.2.5.1　血漿中補体第 5 成分濃度

C5 濃度の経時的推移（PD 解析対象集団）を、それぞれ図 1.2-5（単回投与）及び図 1.2-6（反復投与）に示した。

ジルコプラン 0.1 及び 0.3mg/kg を単回 SC 投与した時、C5 濃度のベースラインからの変化率は、日本人被験者と白人被験者のいずれでも変動が認められたものの、おおむね同程度であった（UP0113 試験 CSR Table 14.2.5.1）。

図 1.2-5　C5 濃度の経時的推移：単回投与−PD 解析対象集団

ジルコプラン 0.1mg/kg 投与



ジルコプラン 0.3mg/kg 投与

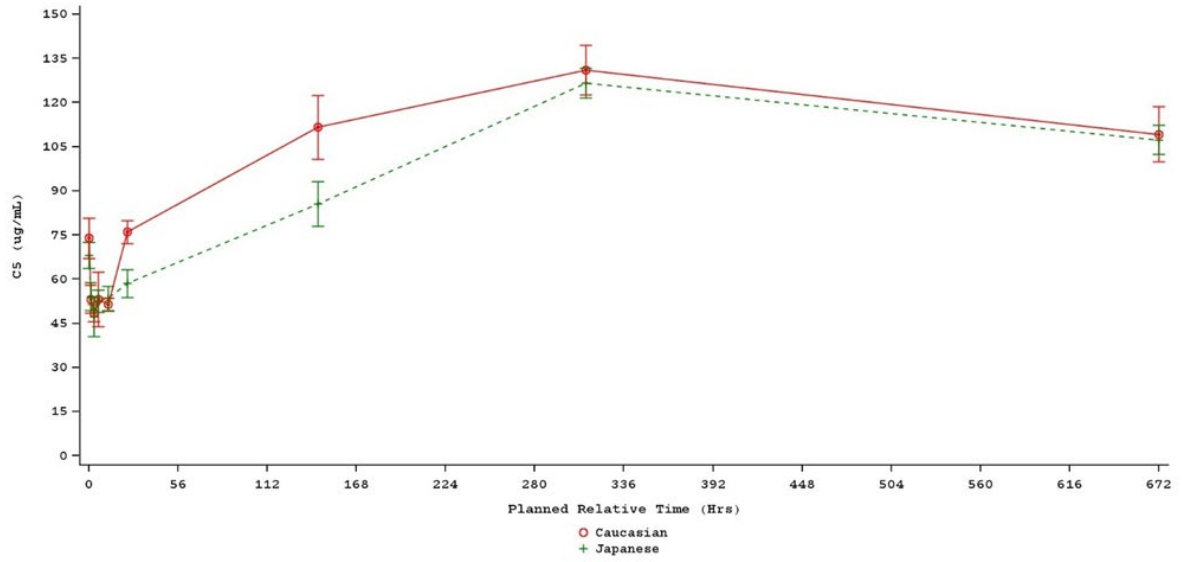
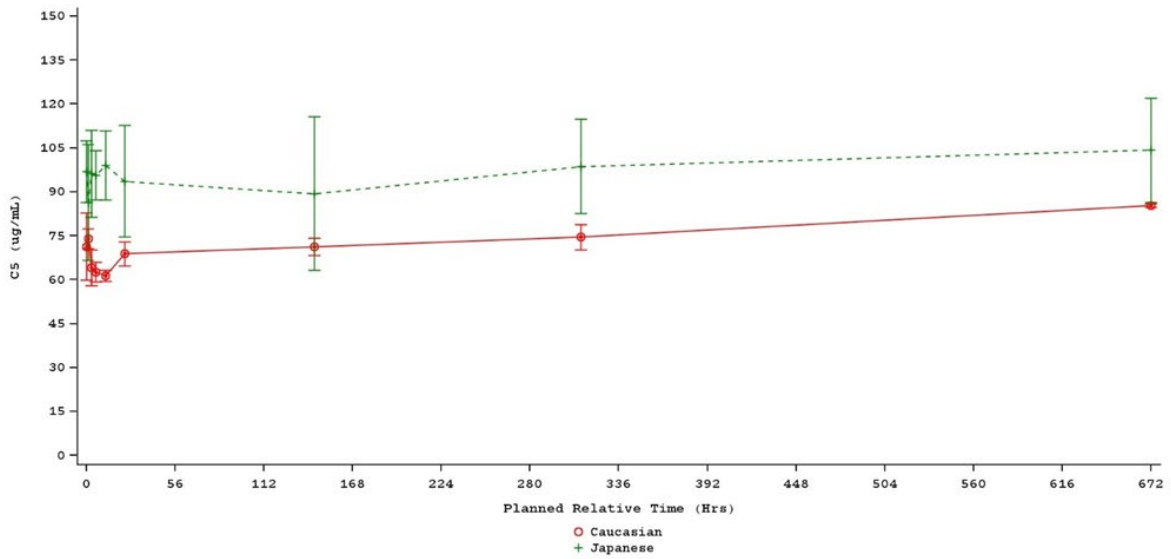


図 1.2-5　C5 濃度の経時的推移：単回投与−PD 解析対象集団（続き）

全プラセボ群

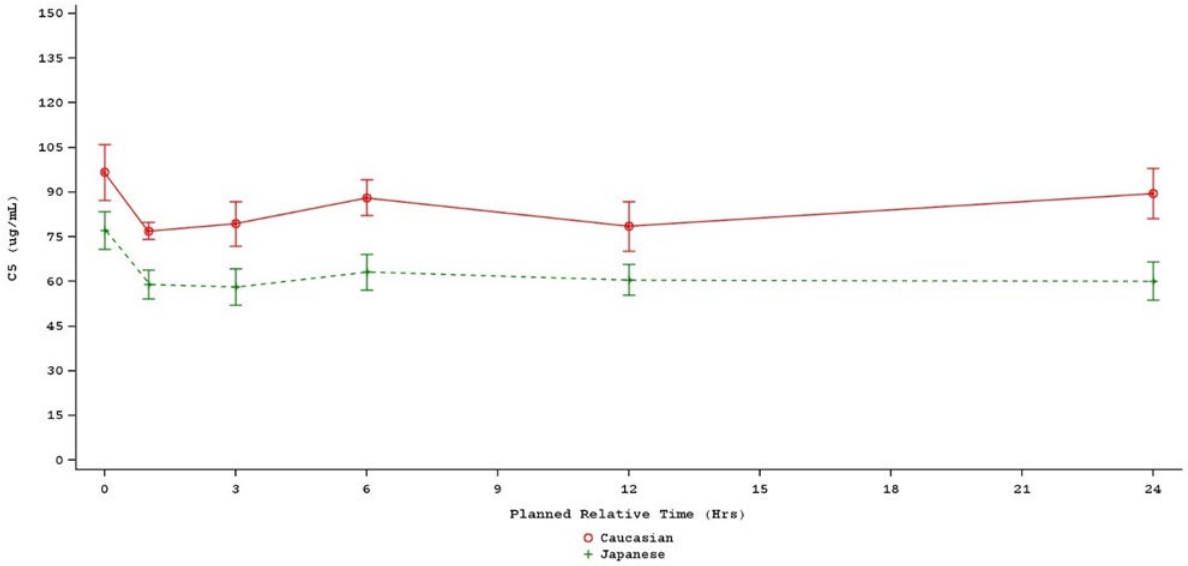


図は平均値±標準偏差を示す。
Source: Figure 14.2.19

ジルコプラン 0.3mg/kg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間反復 SC 投与した時の C5 濃度の推移は、日本人被験者と白人被験者で同様であった。ジルコプラン 0.3mg/kg 投与では定常状態の C5 濃度がベースラインから約 65%上昇し、Day 14 の投与後 24 時間における C5 濃度のベースラインからの変化率の平均値は、日本人被験者 69%（範囲：39%～97%）及び白人被験者 64%（範囲：24%～110%）であった（UP0113 試験 CSR Table 14.2.5.2）。ベースラインと比較してジルコプラン 0.3mg/kg 投与ではすべての被験者で C5 濃度が上昇したが、プラセボ投与では大部分の被験者で C5 濃度の上昇が認められなかった（UP0113 試験 CSR Listing 16.2.6.3.2）。

図 1.2-6　C5 濃度の経時的推移：反復投与−PD 解析対象集団

ジルコプラン 0.3mg/kg 投与、Day 1



ジルコプラン 0.3mg/kg 投与、Day 14

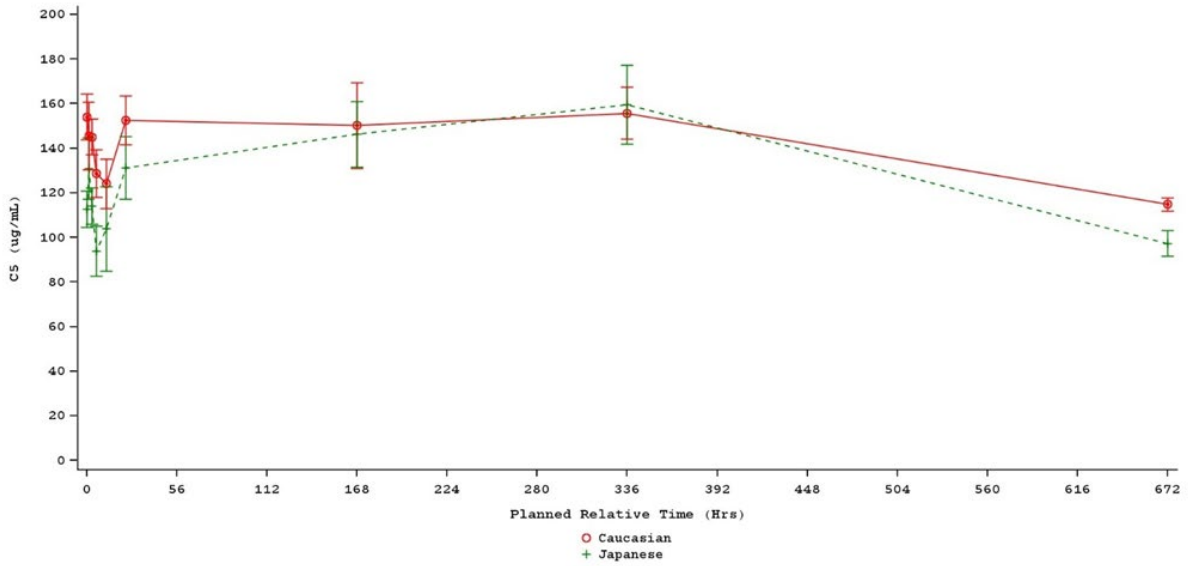
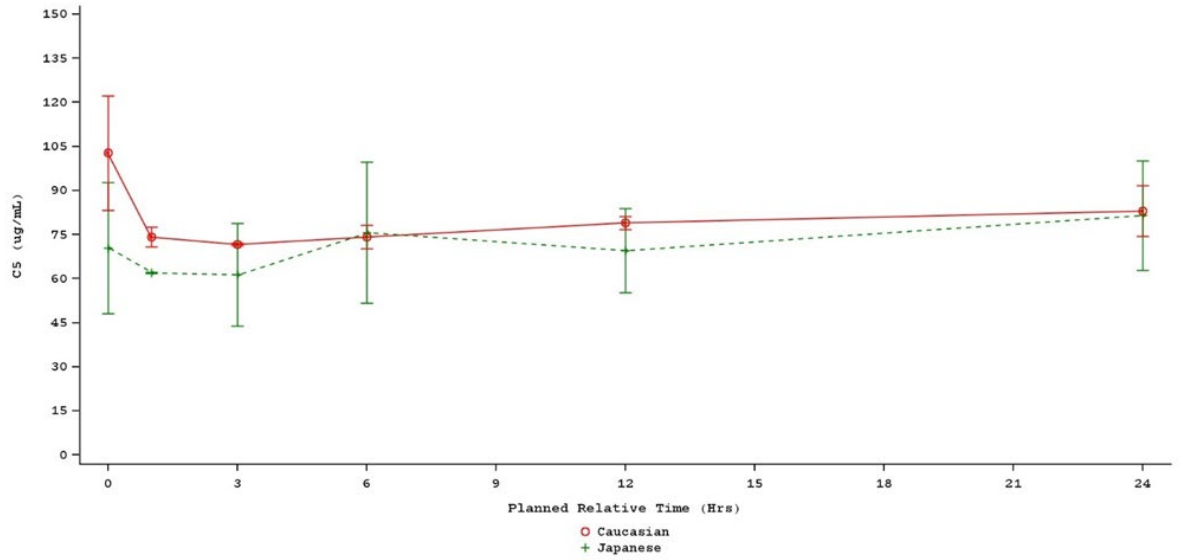
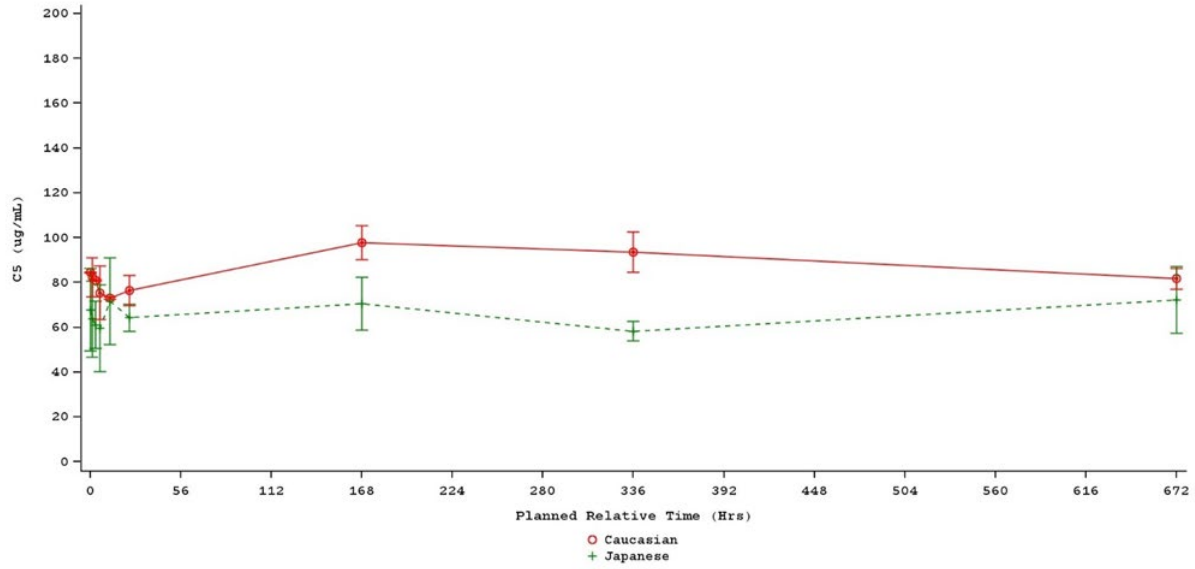


図 1.2-6　C5 濃度の経時的推移：反復投与−PD 解析対象集団（続き）

プラセボ投与、Day 1



プラセボ投与、Day 14



図は平均値±標準偏差を示す。
Source: Figure 14.2.19

1.2.5.2　ヒツジ赤血球溶血試験

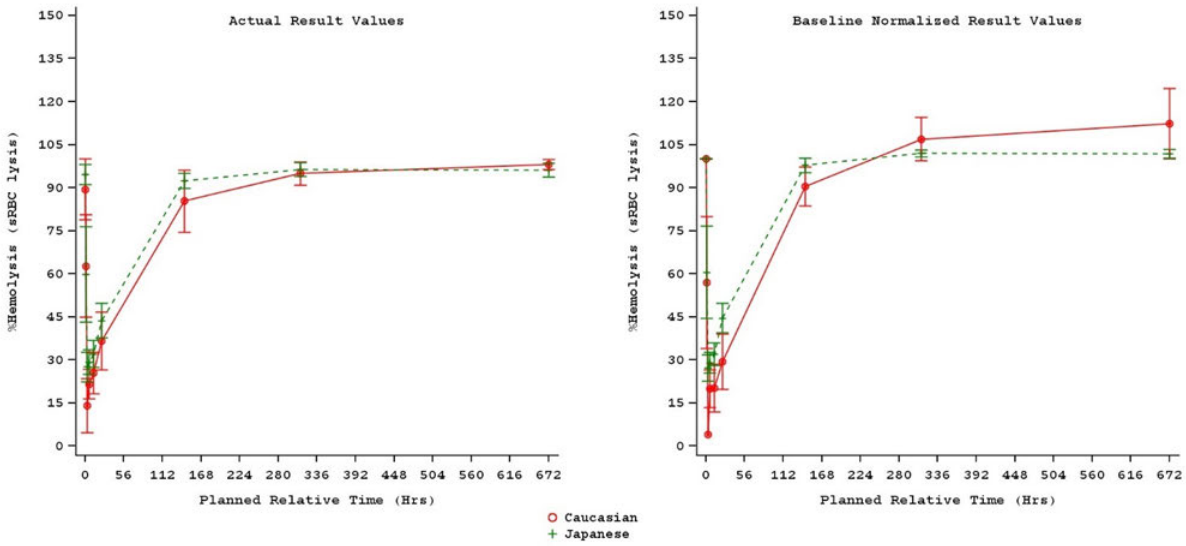
RBC 溶血率の経時的推移（PD 解析対象集団）を、それぞれ図 1.2-7（単回投与）及び図 1.2-8（反復投与）に示した。

ジルコプラン 0.1 及び 0.3mg/kg を単回 SC 投与した時、日本人及び白人被験者の治験薬投与 24 時間後における RBC 溶血率のベースラインからの変化率の平均値は、ジルコプラン 0.1mg/kg 投与でそれぞれ−54%（範囲：−62%～−40%）及び−69%（範囲：−87%～−58%）、ジルコプラン 0.3mg/kg

投与でそれぞれ−89%（範囲：−96%～−84%）及び−87%（範囲：−90%～−82%）で同程度であった（UP0113 試験 CSR Table 14.2.5.1）。

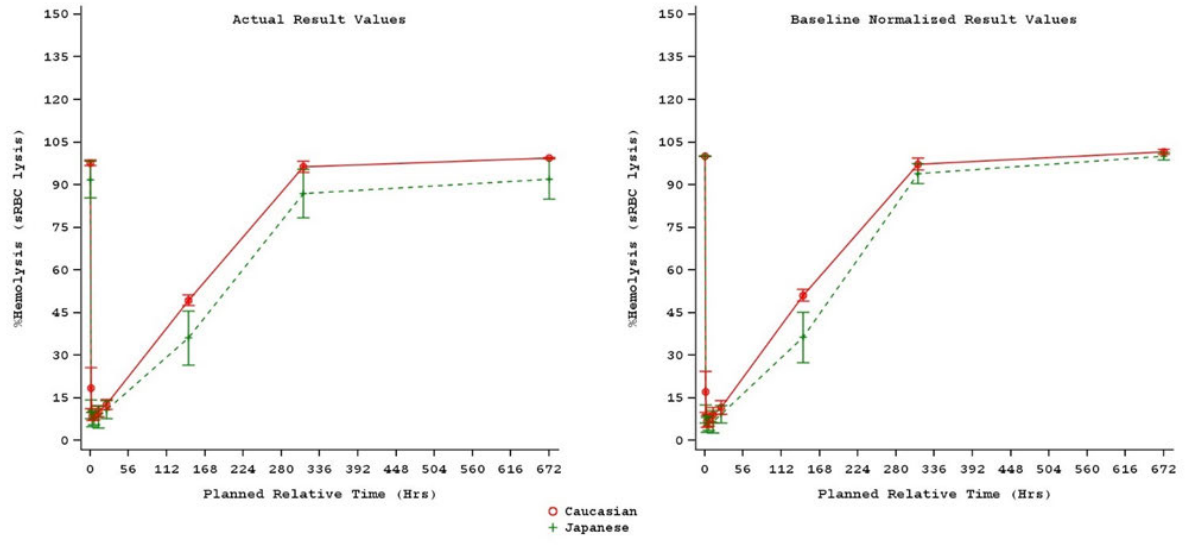
図 1.2-7　RBC 溶血率の経時的推移：単回投与−PD 解析対象集団

ジルコプラン 0.1mg/kg 投与



Note: LLOQ for %Hemolysis assay is 2%.

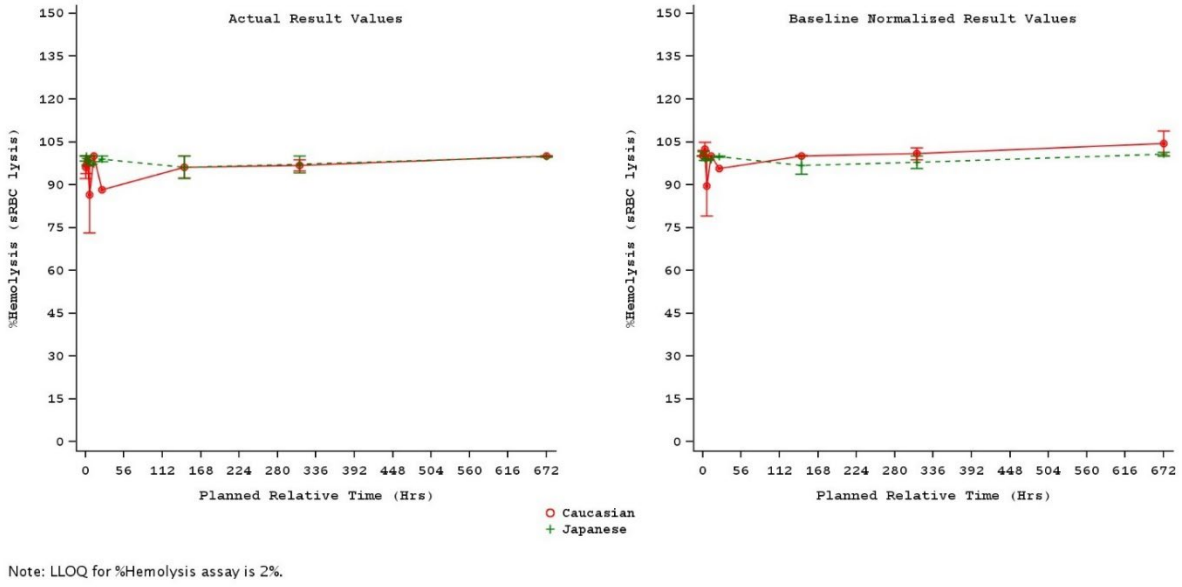
ジルコプラン 0.3mg/kg 投与



Note: LLOQ for %Hemolysis assay is 2%.

図 1.2-7　RBC 溶血率の経時的推移：単回投与–PD 解析対象集団（続き）

全プラセボ群

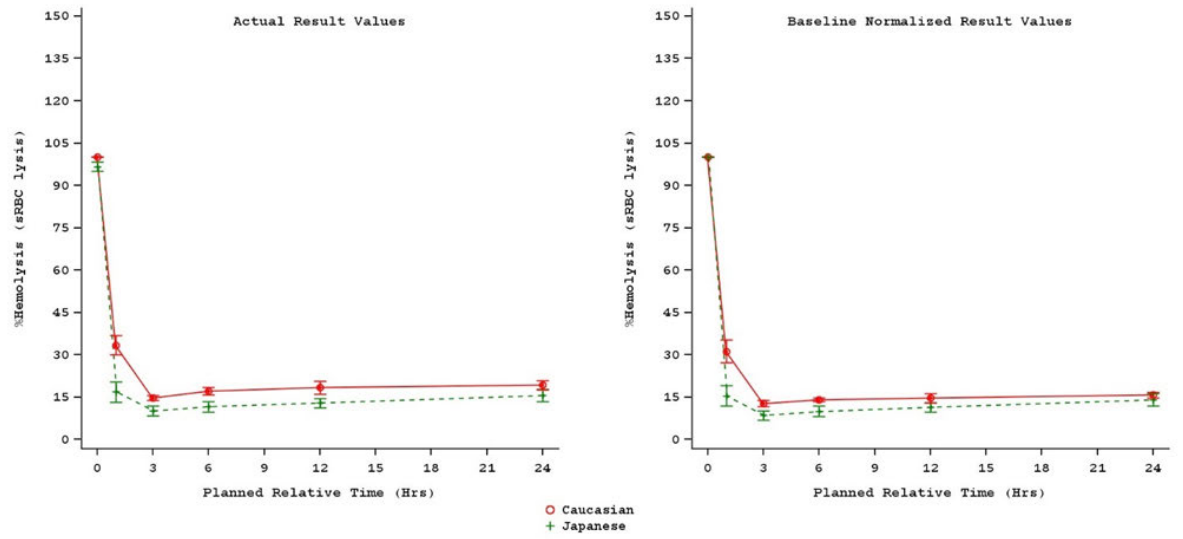


図は平均値±標準偏差を示す。
Abbreviations: LLOQ: lower limit of quantification
Source: Figure 14.2.19

ジルコプラン 0.3mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復 SC 投与した時、日本人及び白人被験者の RBC 溶血率のベースラインからの変化率の平均値は、Day 1 の治験薬投与 24 時間後でそれぞれ–84%（範囲：–92%～–81%）及び–83%（範囲：–85%～–80%）、Day 14 の治験薬投与 24 時間後でそれぞれ–96%（範囲：–98%～–94%）及び–95%（範囲：–95%～–94%）で同程度であった（UP0113 試験 CSR Table 14.2.5.2）。

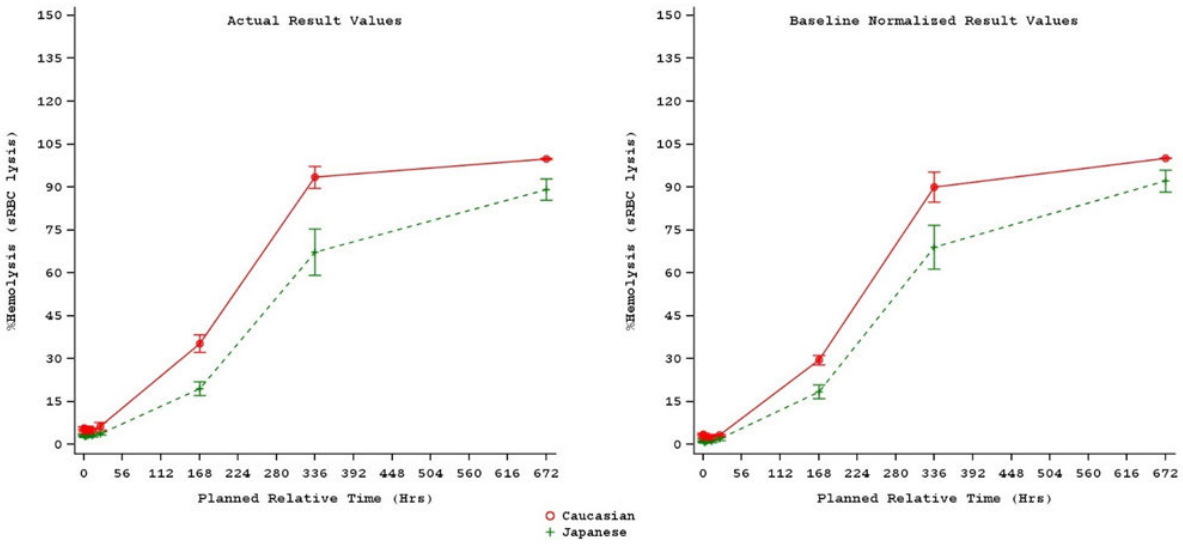
図 1.2-8　RBC 溶血率の経時的推移：反復投与−PD 解析対象集団

ジルコプラン 0.3mg/kg 投与、Day 1



Note: LLOQ for %Hemolysis assay is 2%.

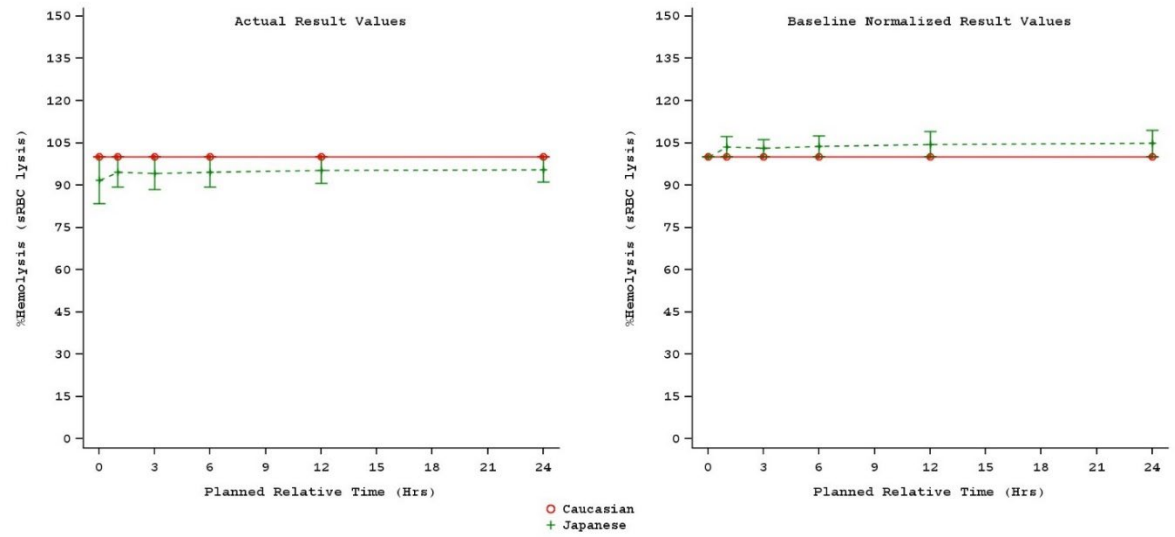
ジルコプラン 0.3mg/kg 投与、Day 14



Note: LLOQ for %Hemolysis assay is 2%.

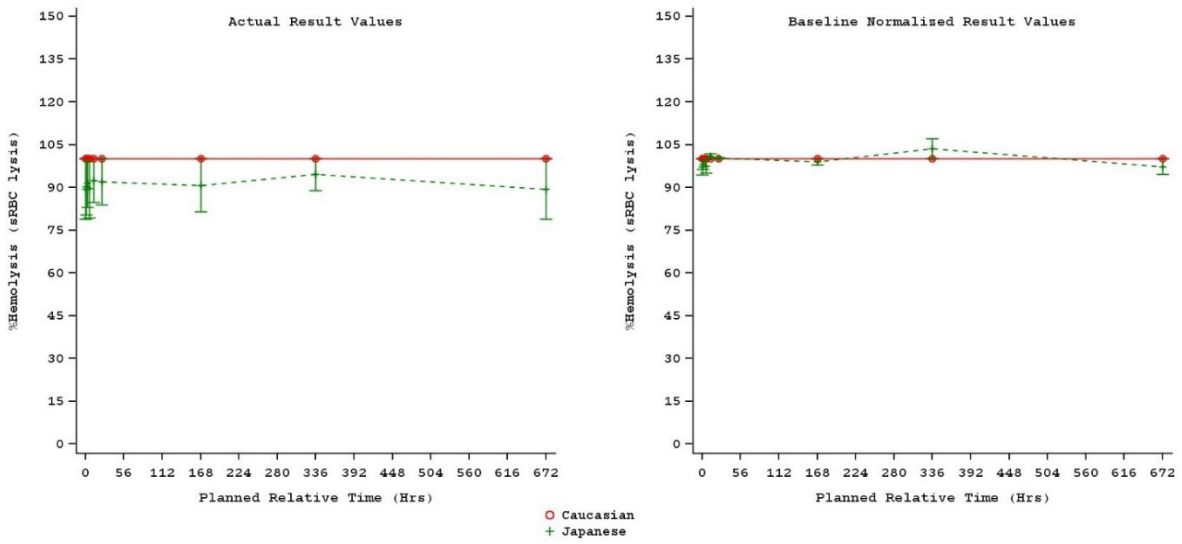
図 1.2-8　RBC 溶血率の経時的推移：反復投与−PD 解析対象集団（続き）

プラセボ投与、Day 1



Note: LLOQ for %Hemolysis assay is 2%.

プラセボ投与、Day 14



Note: LLOQ for %Hemolysis assay is 2%.

図は平均値±標準偏差を示す。
Abbreviations: LLOQ: lower limit of quantification
Source: Figure 14.2.19

1.2.5.3　Wieslab 酵素結合免疫吸着法

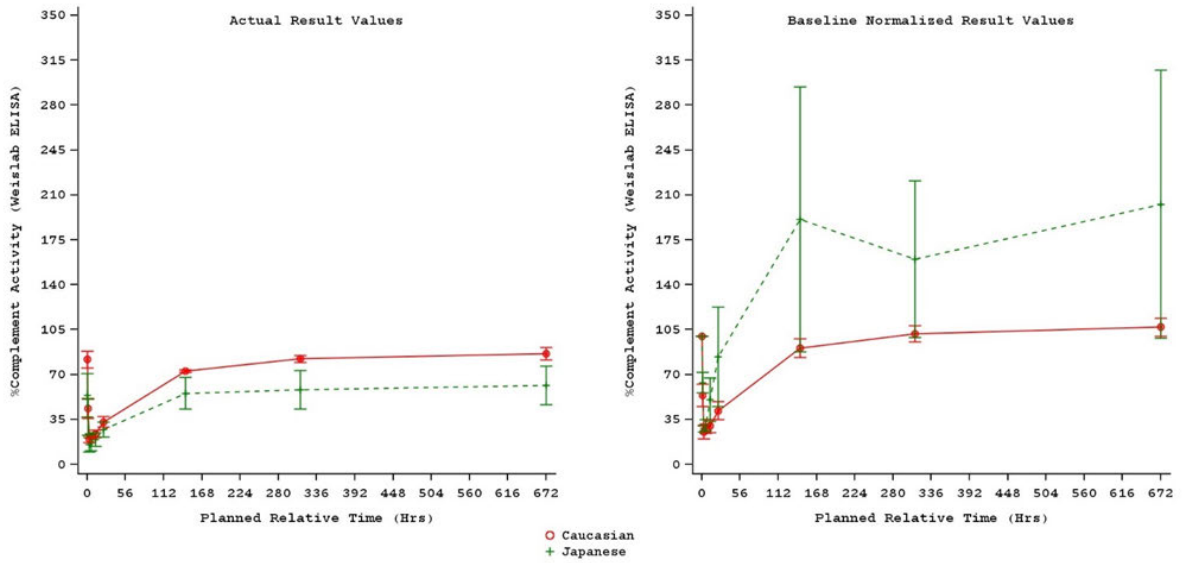
補体活性の経時的推移（PD 解析対象集団）を、それぞれ図 1.2-9（単回投与）及び図 1.2-10（反復投与）に示した。

ジルコプラン 0.1 及び 0.3mg/kg を単回 SC 投与した時、日本人及び白人被験者の治験薬投与 24 時間後における補体活性のベースラインからの変化率の平均値は、ジルコプラン 0.1mg/kg 投与でそれぞれ−16%（範囲：−61%～100%）及び−58%（範囲：−75%～−46%）、ジルコプラン 0.3mg/kg 投

与でそれぞれ−87%（範囲：−93%～−82%）及び−81%（範囲：−88%～−77%）であった（UP0113 試験 CSR Table 14.2.5.1）。ジルコプラン 0.1mg/kg 投与の日本人被験者 1 例で、ベースライン値で標準化した補体活性が治験薬投与後に顕著に上昇した。当該被験者では、ベースラインの補体活性の実測値（7%）が以降の評価時点と比較して低かったが、Day 28 の補体活性の実測値（36%）は他の被験者とおおむね同程度であった（UP0113 試験 CSR Listing 16.2.6.3.1）。

図 1.2-9　補体活性の経時的推移：単回投与−PD 解析対象集団

ジルコプラン 0.1mg/kg 投与



ジルコプラン 0.3mg/kg 投与

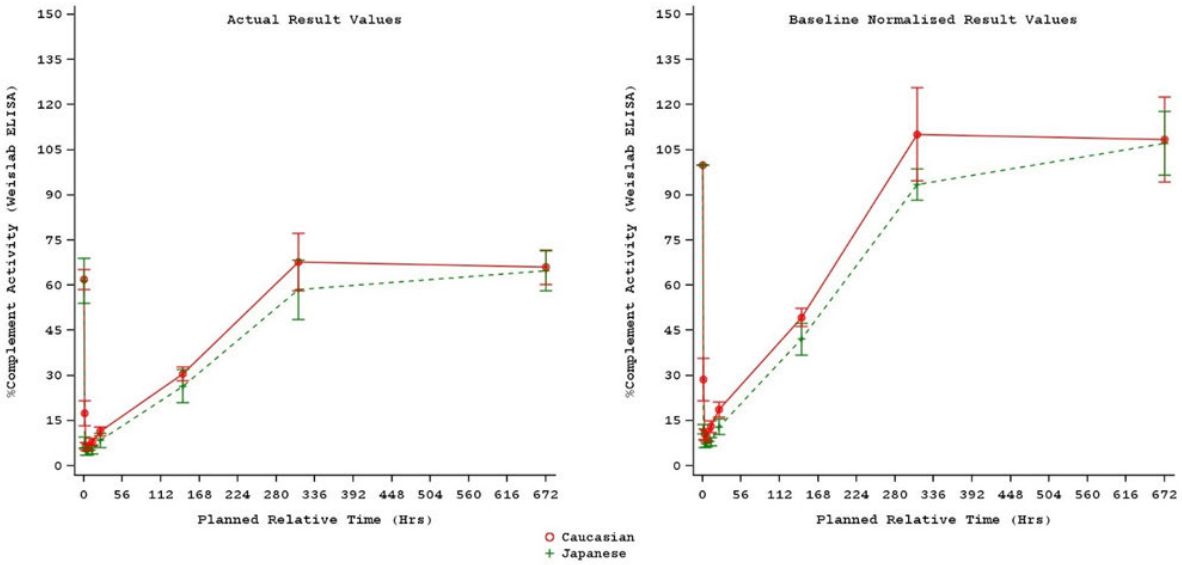
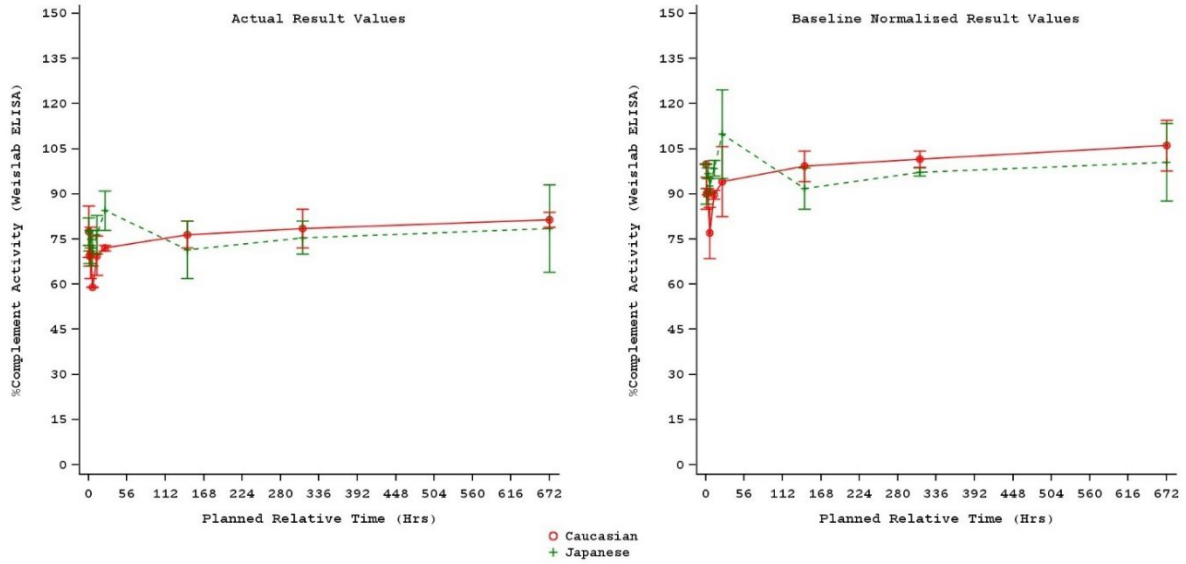


図 1.2-9　補体活性の経時的推移：単回投与–PD 解析対象集団（続き）

全プラセボ群

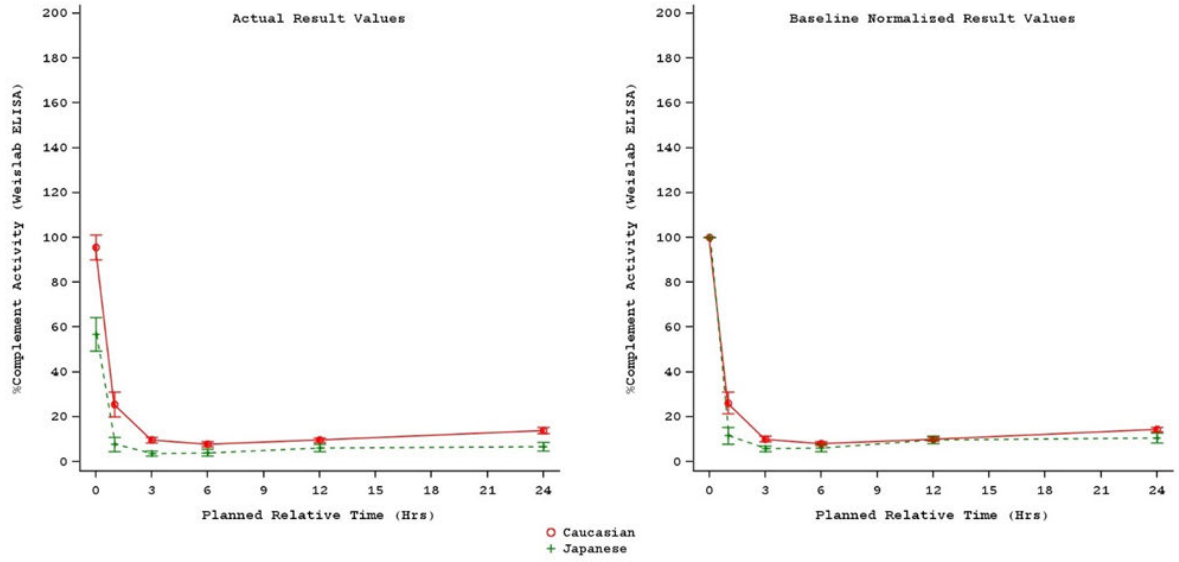


図は平均値±標準偏差を示す。
Source: Figure 14.2.19

ジルコプラン 0.3mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復 SC 投与した時、日本人及び白人被験者における補体活性のベースラインからの変化率の平均値は、Day 1 の治験薬投与 24 時間後ではそれぞれ −90%（範囲：−97%～−85%）及び−86%（範囲：−88%～−82%）、Day 14 の治験薬投与 24 時間後ではそれぞれ−97%（範囲：−100%～−95%）及び−94%（範囲：−95%～−91%）で、全体的に白人被験者と比較して日本人被験者で変化が大きかった（UP0113 試験 CSR Table 14.2.5.2）。

図 1.2-10　補体活性の経時的推移：反復投与−PD 解析対象集団

ジルコプラン 0.3mg/kg 投与、Day 1



ジルコプラン 0.3mg/kg 投与、Day 14

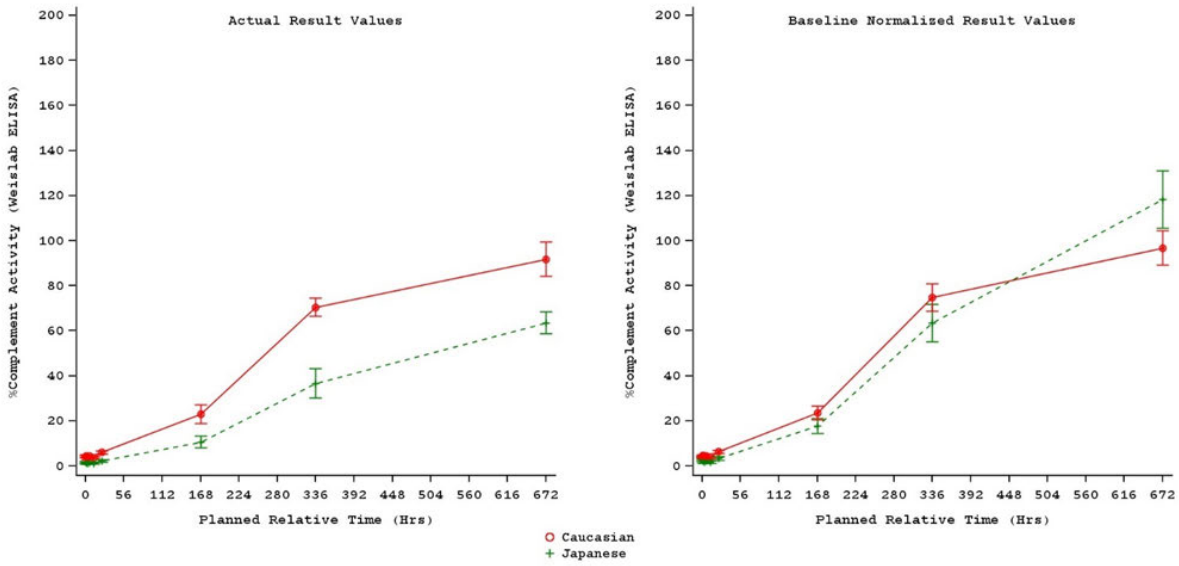
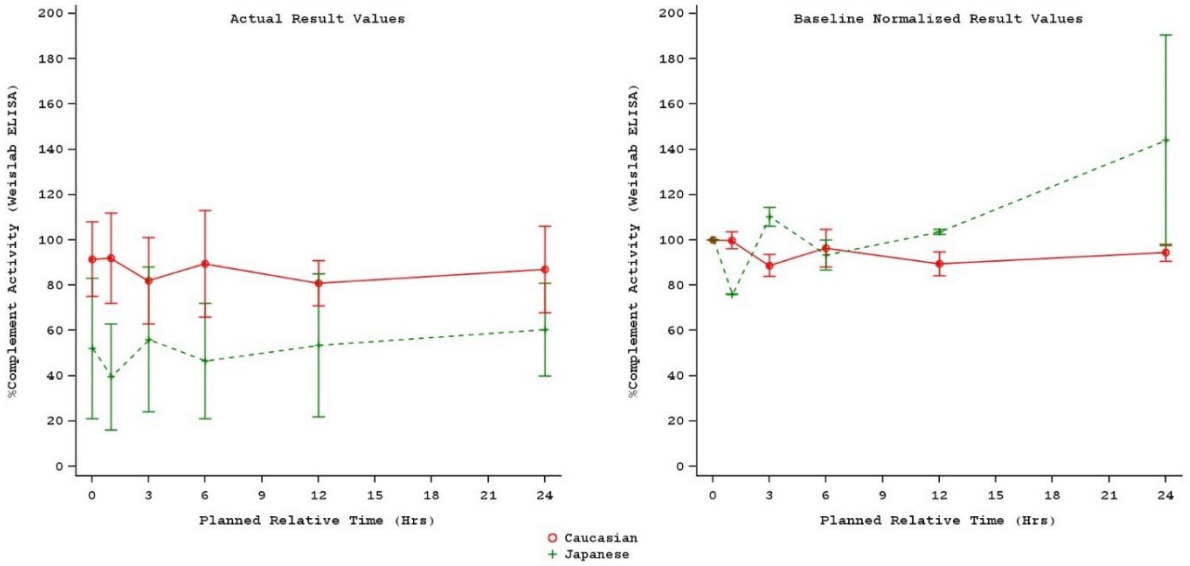
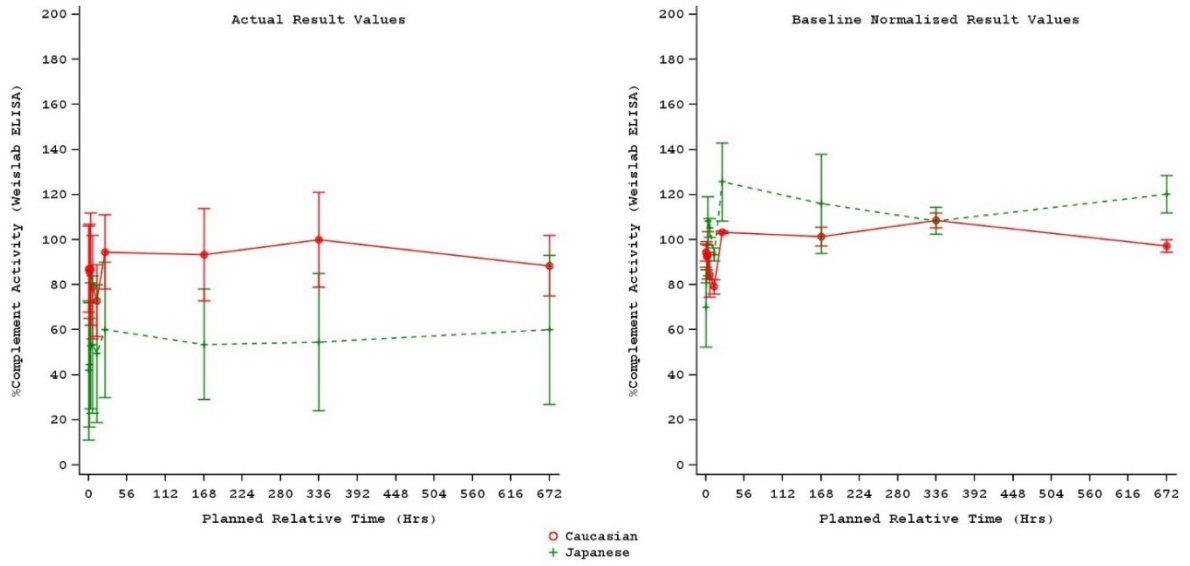


図 1.2-10　補体活性の経時的推移：反復投与−PD 解析対象集団（続き）

プラセボ投与、Day 1



プラセボ投与、Day 14



図は平均値±標準偏差を示す。
Source: Figure 14.2.19

1.2.6　安全性

1.2.6.1　曝露状況

単回投与及び反復投与のいずれのコホートでも、すべての被験者が割り付けられた治験薬の投与を受け、試験を完了した（UP0113 試験 CSR Listing 16.2.5.1、Listing 16.2.5.2）。

1.2.6.2 有害事象

本試験では、医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集 ver. 21.1 を用いて TEAE を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」又は「関連あり（Related）」の 2 段階で評価した。

1.2.6.2.1 有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（安全性解析対象集団）を、それぞれ表 1.2-13（単回投与）及び表 1.2-14（反復投与）に示した。

単回投与及び反復投与のいずれのコホートでも TEAE はほとんど発現せず、日本人被験者と白人被験者で顕著な違いは認められなかった。また、SAE、治験薬の投与中止若しくは試験の中止、又は死亡に至った TEAE は認められなかった。

単回投与コホートでは、ジルコプラン 0.1 及び 0.3mg/kg 投与の白人被験者各 1 例に各 1 件の TEAE が発現した。このうち、0.1mg/kg 投与の 1 例に発現した TEAE は、治験薬と関連ありと判断された。ジルコプラン投与を受けた日本人被験者に、TEAE は認められなかった。全プラセボ群では、日本人被験者 1 例に 4 件の TEAE が認められ、このうち 1 件が治験薬と関連ありと判断された。

表 1.2-13 TEAE 発現例数の概要：単回投与–安全性解析対象集団

	Cohort 1: 0.1mg/kg Active		Cohort 2: 0.3mg/kg Active		Pooled Placebo	
	Caucasian (N = 4) n (%) E	Japanese (N = 4) n (%) E	Caucasian (N = 4) n (%) E	Japanese (N = 4) n (%) E	Caucasian (N = 2) n (%) E	Japanese (N = 2) n (%) E
Any TEAE	1 (25.0) 1	0	1 (25.0) 1	0	0	1 (50.0) 4
Severity						
Mild	1 (25.0) 1	0	1 (25.0) 1	0	0	1 (50.0) 4
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
Any Drug-Related TEAE	1 (25.0) 1	0	0	0	0	1 (50.0) 1
Severity						
Mild	1 (25.0) 1	0	0	0	0	1 (50.0) 1
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
Any TEAEs Leading to Withdrawal	0	0	0	0	0	0
Severity						
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
Any Serious TEAEs	0	0	0	0	0	0
Any Drug-Related Serious TEAEs	0	0	0	0	0	0
Any Serious TEAEs Leading to Withdrawal	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: E = number of events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the Safety Population in each ethnicity, treatment group, cohort and overall; n = number of subjects with at least one TEAE in each category; % = 100*(n/N); TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: The Safety Population is defined as all randomized subjects who received at least one dose of study drug. Subjects were included in the analysis per the dose and study drug received.
Pooled placebo groups include all placebo treatments within each ethnicity.
All adverse events were coded using MedDRA version 21.1.
Source: Table 14.3.1.1

反復投与（1 日 1 回 14 日間）コホートでは、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与の 2 例（日本人及び白人被験者各 1 例）に 5 件及びプラセボ投与の白人被験者 1 例に 1 件の TEAE が認められた。このうち、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与では、日本人被験者に発現した 1 件が治験薬と関連ありと判断された。プラセボ投与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。

表 1.2-14　TEAE 発現例数の概要：反復投与–安全性解析対象集団

	Cohort 3				
	Caucasian		Japanese		
	0.3mg/kg (N = 6) n (%) E	Placebo (N = 2) n (%) E	0.3mg/kg (N = 6) n (%) E	Placebo (N = 2) n (%) E	Overall (N = 16) n (%) E
Any TEAE	1 (16.7) 1	1 (50.0) 1	1 (16.7) 4	0	3 (18.8) 6
Severity					
Mild	1 (16.7) 1	0	1 (16.7) 4	0	2 (12.5) 5
Moderate	0	1 (50.0) 1	0	0	1 (6.3) 1
Severe	0	0	0	0	0
Any Drug-Related TEAE	0	0	1 (16.7) 1	0	1 (6.3) 1
Severity					
Mild	0	0	1 (16.7) 1	0	1 (6.3) 1
Moderate	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0
Any TEAEs Leading to Withdrawal	0	0	0	0	0
Severity					
Mild	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0
Any Serious TEAEs	0	0	0	0	0
Any Drug-Related Serious TEAEs	0	0	0	0	0
Any Serious TEAEs Leading to Withdrawal	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0

Abbreviations: E = number of events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the Safety Population in each ethnicity, treatment group, cohort and overall; n = number of subjects with at least one TEAE in each category; % = 100*(n/N); TEAE = treatment-emergent adverse event.
All adverse events were coded using MedDRA version 21.1.
Cohort 3: 0.3mg/kg zilucoplan or Placebo daily for 14 days.
Source: Table 14.3.1.2

1.2.6.2.2　　比較的よくみられる有害事象

本試験で発現したすべての TEAE（安全性解析対象集団）を器官別大分類及び基本語別に、それぞれ表 1.2-15（単回投与）及び表 1.2-16（反復投与）に示した。

単回投与コホートでは、ジルコプラン 0.1 及び 0.3mg/kg 投与の白人被験者各 1 例に各 1 件の TEAE（注射部位疼痛及び丘疹）が発現した。全プラセボ群では、日本人被験者 1 例に 4 件の TEAE（上気道感染及び頚部痛：各 1 件、頭痛：2 件）が発現した。全プラセボ群で発現した頭痛を除いて、同一被験者に複数回発現した TEAE は認められなかった（UP0113 試験 CSR Listing 16.2.7.1）。

表 1.2-15　本試験で発現したすべての TEAE：単回投与–安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1: 0.1mg/kg Active		Cohort 2: 0.3mg/kg Active		Pooled Placebo	
	Caucasian (N = 4)	Japanese (N = 4)	Caucasian (N = 4)	Japanese (N = 4)	Caucasian (N = 2)	Japanese (N = 2)
	n (%) E	n (%) E	n (%) E	n (%) E	n (%) E	n (%) E
Any TEAE	1 (25.0) 1	0	1 (25.0) 1	0	0	1 (50.0) 4
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25.0) 1	0	0	0	0	0
注射部位疼痛	1 (25.0) 1	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	1 (50.0) 1
上気道感染	0	0	0	0	0	1 (50.0) 1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	1 (50.0) 1
頚部痛	0	0	0	0	0	1 (50.0) 1
神経系障害	0	0	0	0	0	1 (50.0) 2
頭痛	0	0	0	0	0	1 (50.0) 2
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (25.0) 1	0	0	0
丘疹	0	0	1 (25.0) 1	0	0	0

Abbreviations: E = number of events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the Safety Population in each ethnicity, treatment group, cohort and overall; n = number of subjects with at least one TEAE in each category; % = 100*(n/N); TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: The Safety Population is defined as all randomized subjects who received at least one dose of study drug. Subjects were included in the analysis per the dose and study drug received.
Pooled placebo groups include all placebo treatments within each ethnicity.
If a subject had multiple TEAEs with the same preferred term, then the subject was counted only once within each TEAE category.
All adverse events were coded using MedDRA version 21.1.
Source: Table 14.3.1.3

反復投与（1 日 1 回 14 日間）コホートでは、2 例以上に発現した TEAE は認められず、いずれの事象も同一被験者に複数回発現することはなかった。ジルコプラン 0.3mg/kg 投与の白人被験者 1 例に 1 件（筋骨格痛）及び日本人被験者 1 例に 4 件（羞明、腹痛、便秘及び注射部位疼痛）の TEAE が発現した。プラセボ投与では、白人被験者 1 例に 1 件（頭痛）の TEAE が発現したが、日本人被験者に TEAE は認められなかった（UP0113 試験 CSR Listing 16.2.7.2）。

表 1.2-16　本試験で発現したすべての TEAE：反復投与–安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Cohort 3 Caucasian 0.3mg/kg (N = 6) n (%) E	Cohort 3 Caucasian Placebo (N = 2) n (%) E	Cohort 3 Caucasian Total (N=8) n (%) E	Cohort 3 Japanese 0.3mg/kg (N = 6) n (%) E	Cohort 3 Japanese Placebo (N = 2) n (%) E	Cohort 3 Japanese Total (N=8) n (%) E	Overall (N = 16) n (%) E
Any TEAE	1 (16.7) 1	1 (50.0) 1	2 (25.0) 2	1 (16.7) 4	0	1 (12.5) 4	3 (18.8) 6
眼障害	0	0	0	1 (16.7) 1	0	1 (12.5) 1	1 (6.3) 1
羞明	0	0	0	1 (16.7) 1	0	1 (12.5) 1	1 (6.3) 1
胃腸障害	0	0	0	1 (16.7) 2	0	1 (12.5) 2	1 (6.3) 2
腹痛	0	0	0	1 (16.7) 1	0	1 (12.5) 1	1 (6.3) 1
便秘	0	0	0	1 (16.7) 1	0	1 (12.5) 1	1 (6.3) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (16.7) 1	0	1 (12.5) 1	1 (6.3) 1
注射部位疼痛	0	0	0	1 (16.7) 1	0	1 (12.5) 1	1 (6.3) 1
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7) 1	0	1 (12.5) 1	0	0	0	1 (6.3) 1
筋骨格痛	1 (16.7) 1	0	1 (12.5) 1	0	0	0	1 (6.3) 1
神経系障害	0	1 (50.0) 1	1 (12.5) 1	0	0	0	1 (6.3) 1
頭痛	0	1 (50.0) 1	1 (12.5) 1	0	0	0	1 (6.3) 1

Abbreviations: E = number of events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the Safety Population in each ethnicity, treatment group, cohort and overall; n = number of subjects with at least one TEAE in each category; % = 100*(n/N); TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: The Safety Population is defined as all randomized subjects who received at least one dose of study drug. Subjects were included in the analysis per the dose and study drug received.
If a subject had multiple TEAEs with the same preferred term, then the subject was counted only once within each TEAE category.
All adverse events were coded using MedDRA version 21.1.
Cohort 3: 0.3mg/kg zilucoplan or Placebo daily for 14 days.
Source: Table 14.3.1.4

1.2.6.2.3　治験薬と関連ありと判断された有害事象

単回投与コホートでは、ジルコプラン 0.1mg/kg 投与の白人被験者及び全プラセボ群の日本人被験者各 1 例に、治験薬と関連ありと判断された TEAE（それぞれ注射部位疼痛及び頭痛）が各 1 件認められた。いずれの事象も重症度は軽度で、発現から数時間後に処置なしで消失した。ジルコプラン 0.3mg/kg 投与では、治験薬と関連ありと判断された TEAE は認められなかった（UP0113 試験 CSR Table 14.3.1.7、Listing 16.2.7.1）。

反復投与（1 日 1 回 14 日間）コホートでは、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与の日本人被験者 1 例に治験薬と関連ありと判断された TEAE（羞明）が 1 件認められた。当該事象の重症度は軽度で、治験薬の 3 回目の投与後に発現し、発現から 3 日以内に処置なしで消失した。ジルコプラン 0.3mg/kg 投与及びプラセボ投与のいずれでも、この他に治験薬と関連ありと判断された TEAE は認められなかった（UP0113 試験 CSR Table 14.3.1.8、Listing 16.2.7.2）。

1.2.6.2.4　重症度別の有害事象

単回投与コホートでは、すべての TEAE の重症度が軽度であった（UP0113 試験 CSR Table 14.3.1.5）。

反復投与（1 日 1 回 14 日間）コホートでは、プラセボ投与を受けた白人被験者 1 例に重症度が中等度の頭痛が 1 件発現した。当該事象は治験薬の 5 回目の投与前に発現し、投薬治療により発現当日に消失した。その他の TEAE の重症度は、いずれも軽度であった（UP0113 試験 CSR Table 14.3.1.6、Listing 16.2.7.2）。

1.2.6.2.5　死亡

本試験では、死亡は認められなかった（UP0113 試験 CSR Listing 14.3.2.1.1、Listing 14.3.2.1.2）。

1.2.6.2.6　重篤な有害事象

本試験では、SAE は認められなかった（UP0113 試験 CSR Table 14.3.1.9、Table 14.3.1.10）。

1.2.6.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

本試験では、治験薬の投与中止若しくは試験中止に至った TEAE は認められなかった（UP0113 試験 CSR Table 14.3.1.11、Table 14.3.1.12）。

1.2.6.2.8　その他の安全性評価項目

1.2.6.2.8.1　臨床検査値

（1）　血液学的検査

単回投与及び反復投与のいずれのコホートでも、血液学的検査値の大半が基準範囲内であり、臨床的に重要な異常値は認められなかった。また、血液学的検査の TEAE は認められなかった（UP0113 試験 CSR Table 14.3.1.3、Table 14.3.1.4、Listing 14.3.4.2.1、Listing 14.3.4.2.2、Table 14.3.5.3、Table 14.3.5.4）。

（2）　血液生化学検査

単回投与及び反復投与のいずれのコホートでも、血液生化学検査値の大半が基準範囲内であり、臨床的に重要な異常値は認められなかった。また、血液生化学検査の TEAE は認められなかった（UP0113 試験 CSR Table 14.3.1.3、Table 14.3.1.4、Listing 14.3.4.1.1、Listing 14.3.4.1.2、Table 14.3.5.1、Table 14.3.5.2）。

（3）　尿検査

単回投与及び反復投与のいずれのコホートでも、尿検査値の大半が基準範囲内であり、臨床的に重要な異常値は認められなかった。また、尿検査の TEAE は認められなかった（UP0113 試験 CSR Table 14.3.1.3、Table 14.3.1.4、Listing 14.3.4.3.1、Listing 14.3.4.3.2、Listing 16.2.8.3.1、Listing 16.2.8.3.2）。

1.2.6.2.8.2　バイタルサイン

単回投与及び反復投与のいずれのコホートでも、バイタルサインのベースラインからの変化量の平均値に顕著な変動は認められなかった（UP0113 試験 CSR Table 14.3.6.1、Table 14.3.6.2）。

1.2.6.2.8.3　12 誘導心電図

単回投与及び反復投与のいずれのコホートでも、12 誘導 ECG 検査で臨床的に重要なベースラインからの変化、臨床的に重要な異常所見、及び治験薬投与に関連した又は臨床的に重要な傾向は認められなかった（UP0113 試験 CSR Table 14.3.6.3、Table 14.3.6.4、Listing 16.2.9.3、Listing 16.2.9.4）。

1.2.6.2.8.4　身体所見

単回投与及び反復投与のいずれのコホートでも、異常な身体所見の報告はなかった（UP0113 試験 CSR Listing 16.2.9.5、Listing 16.2.9.6）。

1.2.7　結論

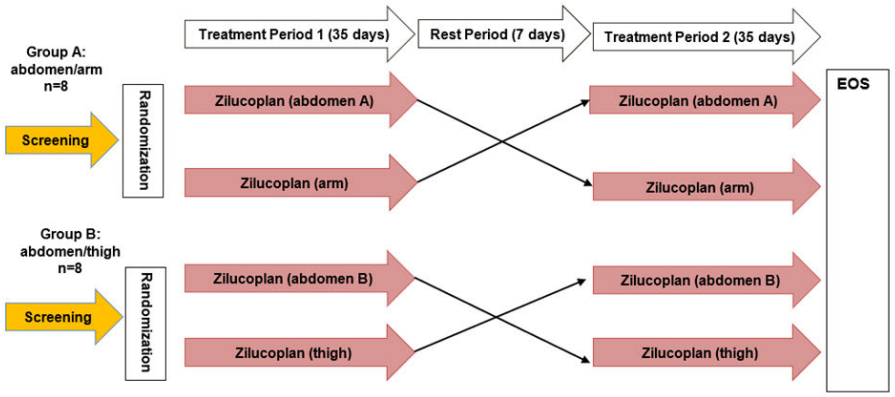
日本人及び白人の健康被験者にジルコプラン 0.1 及び 0.3mg/kg を単回 SC 投与並びに 0.3mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復 SC 投与した時の忍容性は良好であった。また、ジルコプランの PK 及び PD は日本人被験者と白人被験者で類似していた。本試験の PK 及び PD の結果から、白人被験者と比較した日本人被験者に対するジルコプランの用量調整は不要と考えられる。

1.3　UP0115 試験［健康被験者を対象にジルコプランを異なる部位に単回皮下投与した時の相対的バイオアベイラビリティ、薬力学、安全性、及び忍容性を評価する第 I 相、単施設、非盲検、無作為化、2-way 不完全クロスオーバー試験］（5.3.3.1.3：参考資料）

1.3.1　試験方法の概略

本試験の試験方法の概略を表 1.3-1 に示した。

表 1.3-1　試験方法の概略：UP0115 試験

項目	内容
標題	健康被験者を対象にジルコプランを異なる部位に単回皮下投与した時の相対的バイオアベイラビリティ、薬力学、安全性、及び忍容性を評価する第 I 相、単施設、非盲検、無作為化、2-way 不完全クロスオーバー試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ・　ジルコプランを異なる部位（腹部対上腕、腹部対大腿部）に単回皮下（SC）投与した時のジルコプランの薬物動態（PK）を評価及び比較する 副次目的： ・　ジルコプランを腹部及び上腕、又は腹部及び大腿部に単回 SC 投与した時のジルコプランの安全性及び忍容性を評価する 探索的目的： ・　ジルコプランを腹部及び上腕、又は腹部及び大腿部に単回 SC 投与した時のジルコプランの安全性及び忍容性をさらに評価する ・　ジルコプランを異なる部位（腹部対上腕、腹部対大腿部）に単回 SC 投与した時のジルコプランの PK をさらに評価及び比較する ・　ジルコプランを腹部及び上腕、又は腹部及び大腿部に単回 SC 投与した時のジルコプランの薬力学（PD）を評価する ・　ジルコプランを異なる部位（腹部対上腕、腹部対大腿部）に単回 SC 投与した時の投与部位間におけるジルコプラン代謝物（RA102758 及び RA103488）の PK プロファイルを評価する
試験デザイン	単施設、非盲検、無作為化、単回投与、不完全クロスオーバー
試験方法	試験デザインの概要を以下に示す。  EOS=End of Study; n=number of study participants 本試験では、ジルコプラン 0.3mg/kg を 3 箇所の異なる部位（対照部位：腹部、試験部位：上腕及び大腿部）に単回 SC 投与した時に、投与部位の違いが PK 及び PD の評価項目に及ぼす潜在的な影響を評価した。 本報告では、被験者が割り付けられたグループに基づいて腹部の投与部位を「腹部 A」（グループ A）及び「腹部 B」（グループ B）と示す。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>本試験は、スクリーニング期間、投与期間 1、休薬期間、及び投与期間 2 から構成された。両投与期間中、被験者は Day −1 に入院し、Day 1 にジルコプランを投与され、</td></tr>
<tr><td>試験方法（続き）</td><td>Day 2、3、及び 5 は入院したまま規定の評価を受けた（Day 3 及び 5 の入院は、治験責任医師の判断による）。投与期間 2 の Day 35（全試験期間の Day 77）に最終来院を実施した。

各被験者は、3 箇所の異なる投与部位のうち 2 箇所（各投与期間に 1 箇所ずつ）ジルコプランを単回投与された。合計 16 例が 4 つの投与順（1～4）のうちいずれか 1 つに無作為化された。グループ A は投与順 1（腹部→上腕）及び投与順 2（上腕→腹部）の 2 つの投与順から構成され、グループ B は投与順 3（腹部→大腿部）及び投与順 4（大腿部→腹部）の 2 つの投与順から構成された。各グループに 8 例が割り付けられた。割り付けられた投与順に従い、被験者は腹部及び上腕（グループ A）又は腹部及び大腿部（グループ B）の 2 箇所にジルコプランを投与された。治験実施計画書で規定した除外基準への抵触により試験を中止した 1 例（投与順 2）を除くすべての被験者が、腹部（対照部位）に投与された。</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>健康成人</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>計画例数：合計 16 例（各グループ 8 例）
全被験者集団：41 例
無作為化集団（RS）：16 例（各グループ 8 例）
安全性解析対象集団（SS）：16 例
最大の解析対象集団（FAS）：16 例
PK 解析対象集団（PKS）：16 例</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>1)　同意説明時に年齢が 18 歳以上 55 歳以下の男性及び女性
2)　治験責任医師の医学的評価（既往歴、身体所見、及び臨床検査を含む）により健康と判断された者
3)　治験薬の投与開始前 3 年以内に髄膜炎菌感染症に対するワクチン（4 価ワクチン及び血清型 B ワクチン）の接種を受けていない場合、治験薬の投与開始 2 週間前以内にワクチン接種を受けた者。過去にワクチン接種を受けていない場合は、スクリーニング期間中（治験薬の投与開始 2 週間前）に 4 価ワクチン及び血清型 B ワクチンの接種を受けること
4)　スクリーニング来院時の体格指数が 18.5～30.0kg/m^2 かつ体重が 50～120kg の者</td></tr>
<tr><td>治験薬、投与量及び投与方法</td><td>被験薬：
ジルコプラン
バッチ番号／製剤バッチ番号
・ [redacted]
・
・ 3
被験薬は、リン酸二水素ナトリウム一水和物、リン酸二水素ナトリウム，無水、塩化ナトリウム、及び注射用水から構成され、40mg/mL ジルコプランを含んだ。被験薬は、0.3mg/kg のプレフィルドシリンジ 7 本を含むキットとして供給され、各シリンジ及びキットには米国の規制要件を満たすラベルを貼付した。

投与量及び投与方法：
各投与期間の Day 1 に、認定された治験実施医療機関の職員が被験者の腹部、上腕、又は大腿部にジルコプラン 0.3mg/kg を単回 SC 投与した。
被験者は、割り付けられた投与順に従って、ジルコプランを各投与期間に 1 回（試験期間に 2 回）投与された。
ジルコプランの投与量は、Day −1 における各被験者の体重に基づき、下表に示す体重区分に従って決定された。
腹部への投与時には、臍部から 5cm/2 インチ周囲への投与を避けた。また、柔らかい、赤い、あざがある、硬い、並びに傷及び皮膚線条がある箇所には投与しなかった。

<table>
<tr><th rowspan="2">Target dose (mg/kg)</th><th colspan="2">ZLP dose presentation</th><th rowspan="2">Weight range (kg)</th><th rowspan="2">Dose range (mg/kg)</th></tr>
<tr><th>Fill volume (mL)</th><th>Dose (mg)</th></tr>
<tr><td>0.3</td><td>0.416</td><td>16.6</td><td>≥50 to <56</td><td>0.30 to 0.33</td></tr>
<tr><td>0.3</td><td>0.574</td><td>23</td><td>≥56 to <77</td><td>0.30 to 0.41</td></tr>
<tr><td>0.3</td><td>0.810</td><td>32.4</td><td>≥77 to ≤120</td><td>0.27 to 0.42</td></tr>
</table>
ZLP=zilucoplan</td></tr>
</table>

項目		内容
試験期間		最長 15 週間 スクリーニング期間：最長 4 週間 投与期間 1：5 週間（ジルコプランの $t_{1/2}$ の約 5 倍） 休薬期間：7 日間（評価の実施なし） 投与期間 2：5 週間 最終来院：投与期間 2 の Day 35（全試験期間の Day 77）
評価項目	PK	主要評価項目 · ジルコプラン単回 SC 投与後の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$ 探索的評価項目 · PK パラメータ：$t_{1/2}$、AUC、CL/F、t_{max} · ジルコプラン代謝物（RA102758 及び RA103488）の血漿中濃度
	PD	探索的評価項目 · ヒツジ赤血球（RBC）溶血活性のベースラインからの変化率 探索的パラメータ · 最終評価時点又は最大阻害時点より前までの効果曲線（パラメータの阻害曲線）下面積（$AUEC_{(0-t)}$） · ベースラインと比較した溶血活性の最大阻害率（$Inhibition_{max}$）
	安全性	副次評価項目 · 治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の発現割合 探索的評価項目 · 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）のベースラインからの変化量 · バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、口腔温）のベースラインからの変化量 · 12 誘導心電図（ECG）パラメータのベースラインからの変化量
統計解析方法		解析対象集団の定義： 全被験者集団：同意説明書に署名したすべての被験者 RS：無作為化されたすべての被験者 SS：無作為化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。なお、投与部位別に被験者を分類した。 FAS：SS のうち、ベースライン後の有効な PD 評価結果を 1 回以上有する被験者。なお、投与部位別に被験者を分類した。 PKS：SS のうち、1 時点以上の測定結果を有し、PK パラメータに影響する治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかった被験者。PKS に含まれた被験者に各評価時点の欠測及び評価時点のデータが得られなかった場合、該当する被験者は PKS に含み、必要に応じて該当する評価時点を PK の要約に含めなかった。 統計解析を含むすべての図表作成には SAS ver. 9.4 を用いた。 カテゴリカル変数については、各カテゴリの被験者数及びその割合を示した。割合の分母は、解析目的に適した被験者数とした。連続変数については、被験者数、算術平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値、及び最大値（又は 25 及び 75 パーセンタイル）を含む要約統計量を示した。 治験薬初回投与直近の欠測値ではない値をベースラインとした。 特に規定しない限り、欠測値は補完しなかった。 PK： PKS を対象に解析した。 血漿中ジルコプラン濃度については、幾何平均値及びその変動係数を示した。対数変換したデータの SD を用いて、幾何変動係数を算出した。すべての要約表について、投与部位、来院日、及び評価時点（該当する場合）ごとに示した。 実際の検体採取時間に基づき、ジルコプランの PK パラメータをノンコンパートメント解析（WinNonlin ver. 8.3）で算出した。 各投与部位におけるジルコプランの相対的バイオアベイラビリティの評価では、グループごとに分散分析（ANOVA）を実施した。腹部への投与を、各比較（腹部対上腕、腹部対大腿部）における対照とした。 期間、投与順、及び投与部位を固定効果、各投与順に割り付けられた被験者をランダム効果とした混合効果モデルを用いた ANOVA で、主要評価項目の PK パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$）を対数変換して統計解析した。対数変換したデータに基づいて、投与部位間

項目	内容
統計解析方法（続き）	（腹部対上腕、腹部対大腿部）の差の点推定値及びその 90%信頼区間（CI）を算出し、指数変換した。対数変換したデータにおける投与部位間の差の平均値の点推定値（真数）及びその 90% CI が、試験部位（上腕及び大腿部）と対照部位（腹部）の幾何平均値の比における点推定値及びその 90% CI である。これらの解析から、主要評価項目の PK パラメータの被験者内変動を算出した。 主要評価項目の PK パラメータと同様に、探索的評価項目の PK パラメータ（$t_{1/2}$、AUC、及び CL/F）について投与部位ごとに要約統計量を示した。t_{max}については、中央値、最小値、及び最大値のみを示した。 ジルコプラン代謝物（RA102758 及び RA103488）の血漿中濃度時間推移について、投与部位ごとに要約統計量を算出し、ジルコプラン濃度と共に示した。 PD： FAS を対象に解析した。 ジルコプランの投与部位間でヒツジ RBC 溶血活性（溶血率）のベースラインからの変化率を比較し、投与部位別に線形及び片対数スケールで図示した。ヒツジ RBC 溶血活性（溶血率）のベースラインからの変化率、ベースラインで補正した結果、及び逆補正した結果の要約統計量を算出した。逆補正したデータは、100（ベースラインの補正値）から補正した値を減算して算出した。溶血率データを逆補正した値から、PD パラメータ（$AUEC_{(0\text{-}t)}$及び $Inhibition_{max}$）を算出した（WinNonlin ver. 8.3）。期間、投与順、及び投与部位を固定効果、各投与順に割り付けられた被験者をランダム効果とした混合効果モデルを用いた ANOVA で PD パラメータ（$AUEC_{(0\text{-}t)}$及び $Inhibition_{max}$）を対数変換し、試験部位（上腕又は大腿部）と対照部位（腹部 A 又は腹部 B）を比較した。 安全性： SS を対象に解析した。 治験薬の投与時若しくは投与後に発現、又は治験薬投与前から罹患していた事象で治験薬投与後に重症度が悪化した有害事象（AE）を TEAE と定義し、すべての AE を投与前（ジルコプランの初回投与前）及び TEAE に分類した。 休薬期間に発現した AE は、投与期間 1 の治療に起因するとみなした。当該 AE が治験薬の初回投与前に発現したことを示す明確なエビデンスがある場合を除いて、日付不明又は部分的に不明な場合は TEAE に分類した。 全体、重症度別、治験薬との因果関係別の発現割合を医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集の器官別大分類及び基本語（PT）、並びに投与部位別に要約した。重篤な AE（SAE）についても同様に要約した。また、感染症、過敏症反応、アナフィラキシー反応、注射部位反応、薬剤に関連する肝障害、及び悪性腫瘍を注目すべき AE と定義し、被験者数及び発現割合を投与部位別に要約した。 臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査）パラメータについて、各評価時点の測定値及びベースラインからの変化量を投与部位別に要約した。臨床検査値の変動を検査項目分類（脂質関連、内分泌関連等）ごとにグループ化し、該当する場合は測定機関が提供した基準範囲に基づいて、正常、高、又は低に分類した。肝機能検査結果について、投与部位別に要約した。 同一来院日の評価で、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基準範囲上限値（ULN）の 3 倍以上、総ビリルビンが ULN の 2 倍以上、及びアルカリホスファターゼが ULN の 2 倍以下となった被験者を Hy's Law の可能性があると定義した。いずれかの来院時（規定外来院を含む）に、薬物性肝障害の可能性の基準に 1 回以上該当した被験者数及びその割合を投与部位別に要約した。 バイタルサインのすべての項目について、要約統計量を示した。脈拍数、収縮期及び拡張期血圧、並びに口腔内体温について、各評価時点の測定値及びベースラインからの変化量を投与部位別に要約した。 標準 12 誘導 ECG では、単回又は 3 回測定したすべての結果を記録した。記述的解析の生データとして各評価時点の個別又は複数測定の平均値を算出した。各評価時点の測定値及びベースラインからの変化量（3 回測定の平均値）を投与部位別に要約した。
治験責任医師	1 名
治験実施医療機関	1 医療機関（米国）
公表文献	なし
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

1.3.2　被験者の構成

1.3.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由（RS）を表 1.3-2 に示した。

本試験では 41 例をスクリーニングし、このうち 16 例を無作為化してジルコプランの投与を開始した。各投与順（投与順 1：腹部→上腕、投与順 2：上腕→腹部、投与順 3：腹部→大腿部、投与順 4：大腿部→腹部）に 4 例ずつ割り付けた。14 例（87.5%、投与順 1 及び 2：各 3 例、75.0%、投与順 3 及び 4：各 4 例、100%）が試験を完了した。腹部 A 及び上腕（グループ A）では各 7 例、腹部 B 及び大腿部（グループ B）では各 8 例からデータを収集した［UP0115 試験治験総括報告書（CSR）Table 1.2、Listing 5.1］。

投与順 1 及び 2 の各 1 例（25.0%）が、それぞれ「その他」の理由及び治験実施計画書からの逸脱により、投与期間 2 の前に試験を中止した（UP0115 試験 CSR Listing 1.1、Listing 5.1、Listing 7.1）。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の世界的流行により来院に影響があった被験者は全体で 3 例（18.8%）で、その内訳は投与順 1、2、及び 3 で各 1 例（25.0%）であった。投与順 1 の 1 例は、投与期間 2 の前に COVID-19 検査で陽性が示され、投与期間 2 のベースライン来院を実施できなかったため試験を中止した。投与順 2 及び 3 の各 1 例は、投与期間 2 の再入院時に COVID-19 検査で陽性が示され、投与期間 2 のベースライン来院を規定外来院で対応した（UP0115 試験 CSR Table 2.1、Listing 1.2、Listing 1.3）。

表 1.3-2　被験者の内訳及び中止理由−RS

Category	Group A		Group B		All participants N=16 n (%)
	Treatment Sequence 1: AC N=4 n (%)	Treatment Sequence 2: CA N=4 n (%)	Treatment Sequence 3: BD N=4 n (%)	Treatment Sequence 4: DB N=4 n (%)	
Started study	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	16 (100)
Completed study	3 (75.0)	3 (75.0)	4 (100)	4 (100)	14 (87.5)
Discontinued	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	2 (12.5)
Primary reason for discontinuation					
Adverse event	0	0	0	0	0
Protocol violation	0	1 (25.0)	0	0	1 (6.3)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Consent withdrawn (not due to adverse event)	0	0	0	0	0
Other	1 (25.0)	0	0	0	1 (6.3)

RS=Randomized Set
Note: Percentages were based on the number of study participants in the RS.
Note: Completed study was defined as a study participant who completed all portions of the study (ie, Screening, Baseline Visit, and 2 Treatment Periods).
Note: Treatment Sequence 1 (AC): Abdomen A at Treatment Period 1 followed by Arm at Treatment Period 2; Treatment Sequence 2 (CA): Arm at Treatment Period 1 followed by Abdomen A at Treatment Period 2; Treatment Sequence 3 (BD): Abdomen B at Treatment Period 1 followed by Thigh at Treatment Period 2 ; Treatment Sequence 4 (DB): Thigh at Treatment Period 1 followed by Abdomen B at Treatment Period 2.
Data source: Table 1.3.1

1.3.3　被験者背景

1.3.3.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性（SS）を表 1.3-3 に示した。

被験者全体では、平均年齢（SD、範囲）は 38.3（10.6、23～54）歳であった。被験者の半数が女性（50.0%）で、大部分が黒人（68.8%）、ヒスパニック系又はラテン系以外（81.3%）であった。体重及び体格指数の平均値（SD、範囲）は、それぞれ 76.33（9.88、58.0～90.8）kg 及び 25.81（2.26、21.4～29.9）kg/m^2 であった。被験者の人口学的特性及びベースライン特性は、いずれの投与順でもおおむね同程度であった。

表 1.3-3　人口統計学的特性−SS

Variable Statistic	Group A		Group B		All participants N=16 n (%)
	Treatment Sequence 1: AC N=4 n (%)	Treatment Sequence 2: CA N=4 n (%)	Treatment Sequence 3: BD N=4 n (%)	Treatment Sequence 4: DB N=4 n (%)	
Age (years)					
n	4	4	4	4	16
Mean (SD)	40.0 (15.0)	30.8 (5.7)	39.8 (9.9)	42.8 (9.9)	38.3 (10.6)
Median	39.5	32.0	38.5	43.5	37.0
Min, max	27, 54	23, 36	29, 53	30, 54	23, 54
Weight (kg)					
n	4	4	4	4	16
Mean (SD)	72.98 (8.95)	81.40 (8.92)	81.35 (8.48)	69.58 (10.62)	76.33 (9.88)
Median	76.95	82.55	80.80	70.30	76.95
Min, max	59.6, 78.4	71.3, 89.2	73.0, 90.8	58.0, 79.7	58.0, 90.8
Height (cm)					
n	4	4	4	4	16
Mean (SD)	174.3 (5.4)	178.3 (14.4)	171.3 (8.3)	163.8 (11.2)	171.9 (10.8)
Median	175.0	179.5	174.5	164.5	175.0
Min, max	167, 180	160, 194	159, 177	151, 175	151, 194
BMI (kg/m^2)					
n	4	4	4	4	16
Mean (SD)	23.95 (1.76)	25.78 (3.03)	27.73 (1.85)	25.80 (0.56)	25.81 (2.26)
Median	24.55	24.95	28.20	25.70	25.35
Min, max	21.4, 25.3	23.3, 29.9	25.2, 29.3	25.3, 26.5	21.4, 29.9
Gender, n (%)					
Male	2 (50.0)	3 (75.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	8 (50.0)
Female	2 (50.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	8 (50.0)
Racial group, n (%)					
American Indian/ Alaska native	0	0	0	0	0
Asian	0	0	0	0	0
Black	3 (75.0)	2 (50.0)	4 (100)	2 (50.0)	11 (68.8)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0
White	1 (25.0)	2 (50.0)	0	2 (50.0)	5 (31.3)
Other/mixed	0	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	0	1 (25.0)	0	2 (50.0)	3 (18.8)
Not Hispanic or Latino	4 (100)	3 (75.0)	4 (100)	2 (50.0)	13 (81.3)

BMI=body mass index; max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation; SS=Safety Set
Note: Treatment Sequence 1 (AC): Abdomen A at Treatment Period 1 followed by Arm at Treatment Period 2; Treatment Sequence 2 (CA): Arm at Treatment Period 1 followed by Abdomen A at Treatment Period 2; Treatment Sequence 3 (BD): Abdomen B at Treatment Period 1 followed by Thigh at Treatment Period 2 ; Treatment Sequence 4 (DB): Thigh at Treatment Period 1 followed by Abdomen B at Treatment Period 2.
Source: Table 3.1

1.3.4　薬物動態

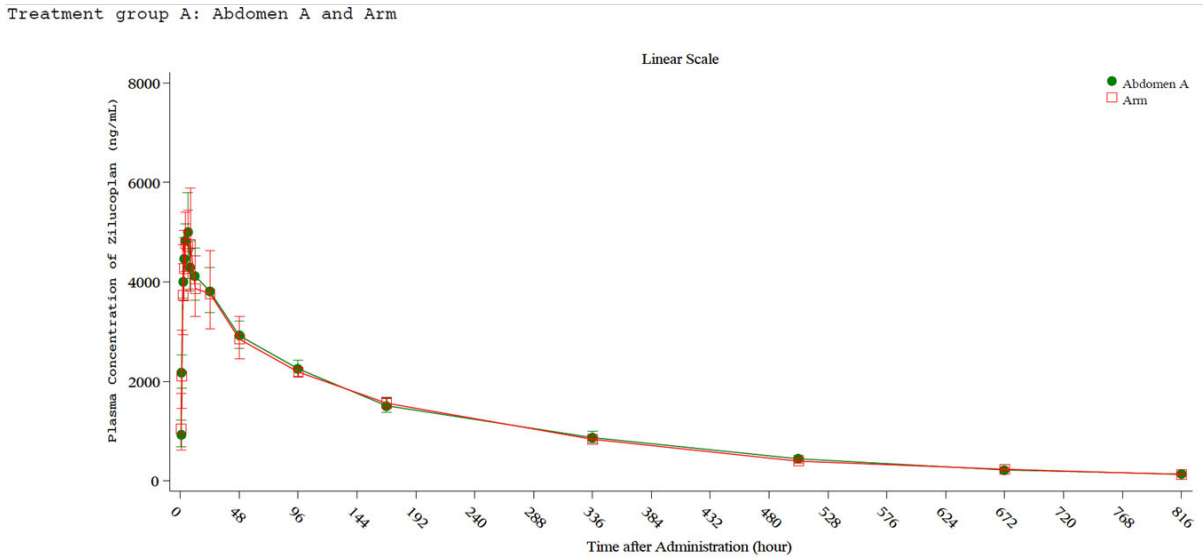
1.3.4.1　ジルコプラン及びその代謝物の血漿中濃度

ジルコプラン、RA102758 及び RA103488 の血漿中濃度時間推移（PKS）を、それぞれ図 1.3-1、図 1.3-2 及び図 1.3-3 に示した。

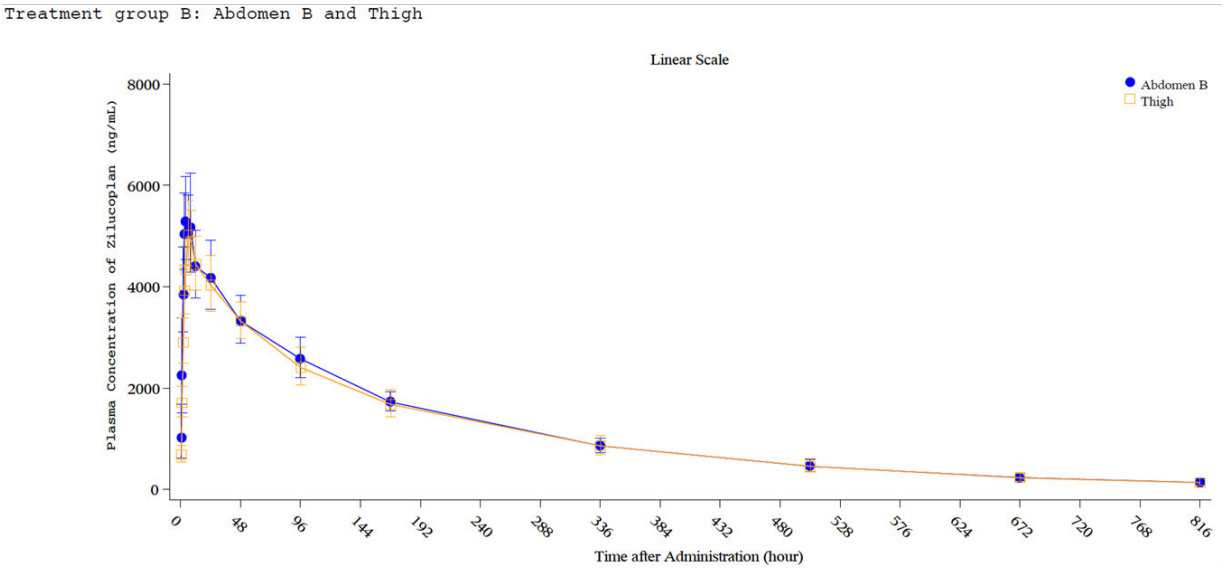
ジルコプラン 0.3mg/kg を異なる投与部位（腹部、上腕、又は大腿部）に SC 投与した時、グループ A（腹部 A 及び上腕）及びグループ B（腹部 B 及び大腿部）のいずれでも、血漿中ジルコプラン及びその代謝物（RA102758 及び RA103488）の濃度時間推移は、投与部位間で一致していた。

図 1.3-1　血漿中ジルコプラン濃度時間推移–PKS

グループ A：腹部 A 及び上腕



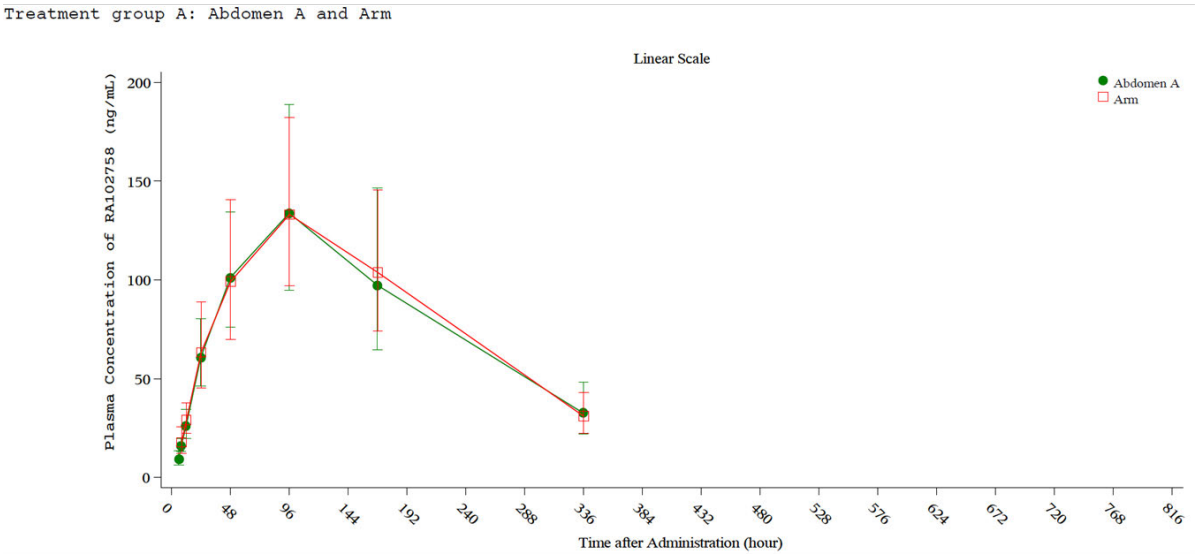
グループ B：腹部 B 及び大腿部



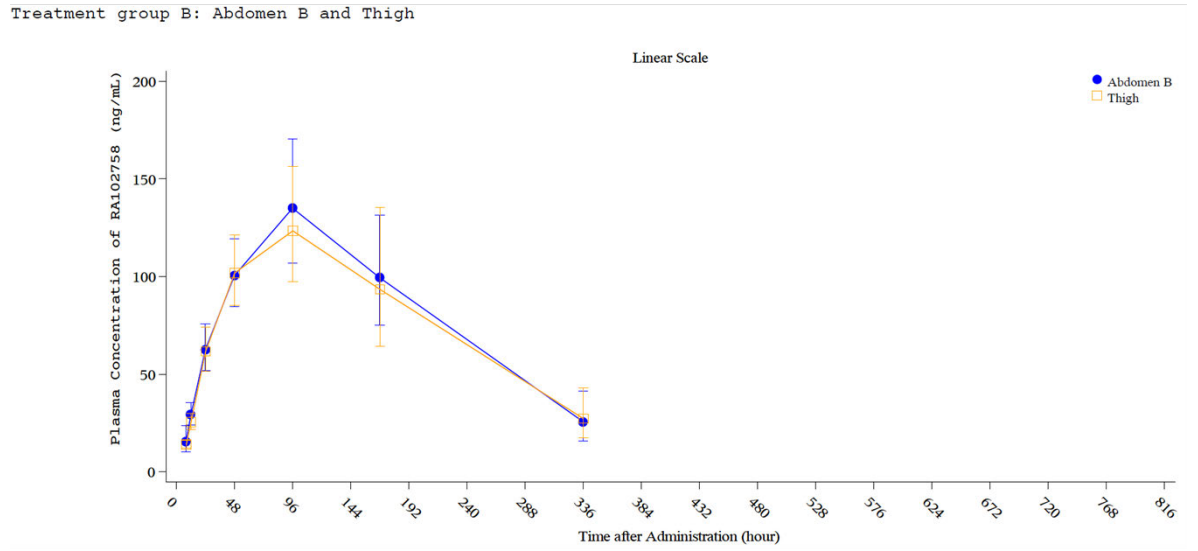
CI=confidence interval; LLOQ=lower limit of quantification; PKS=Pharmacokinetic Set; ZLP=zilucoplan
Note: LLOQ of ZLP was 10ng/mL.
Note: During each treatment period, Group A study participants received 1 injection in either the abdomen (labeled “Abdomen A” above) or arm in a randomized order. During each treatment period, Group B study participants received 1 injection in either the abdomen (labeled “Abdomen B” above) or thigh in a randomized order. The geometric means and corresponding 95% CIs for each pair of injection sites are displayed in this figure.
Data source: Figure 1.1.1

図 1.3-2　血漿中 RA102758 濃度時間推移–PKS

グループ A：腹部 A 及び上腕



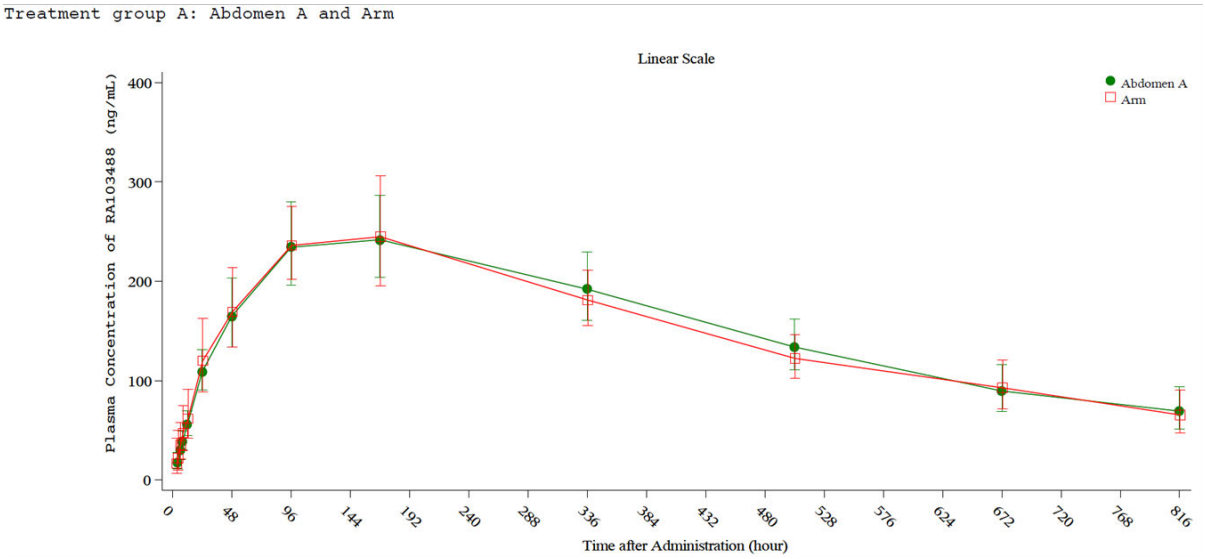
グループ B：腹部 B 及び大腿部



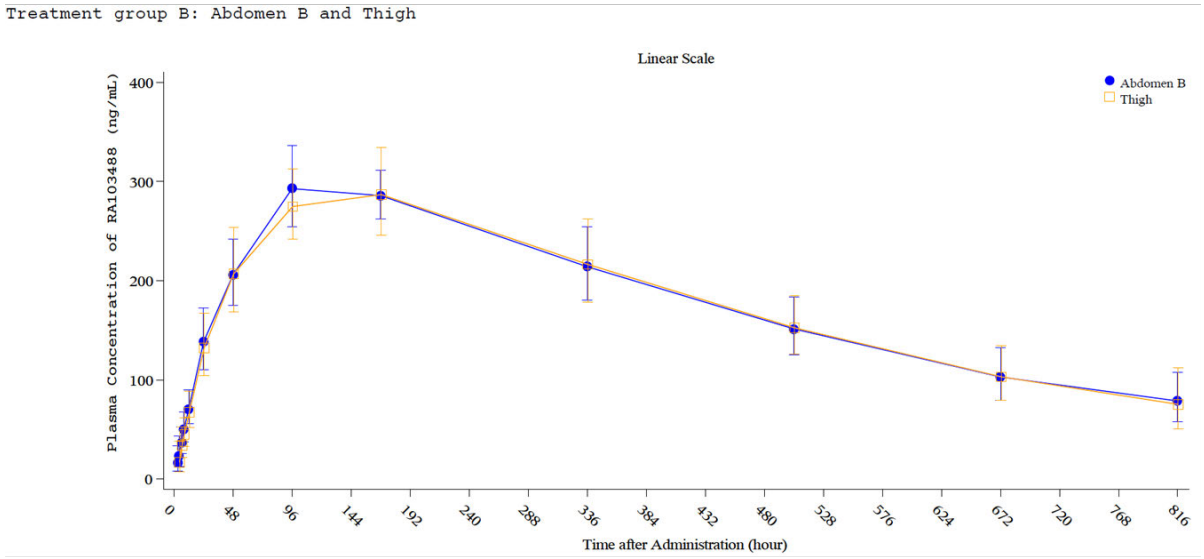
CI=confidence interval; LLOQ=lower limit of quantification; PKS=Pharmacokinetic Set
Note: LLOQ of metabolite RA102758 was 10ng/mL.
Note: During each treatment period, Group A study participants received 1 injection in either the abdomen (labeled “Abdomen A” above) or arm in a randomized order. During each treatment period, Group B study participants received 1 injection in either the abdomen (labeled “Abdomen B” above) or thigh in a randomized order. The geometric means and corresponding 95% CIs for each pair of injection sites are displayed in this figure.
Data source: Figure 1.1.3

図 1.3-3　血漿中 RA103488 濃度時間推移–PKS

グループ A：腹部 A 及び上腕



グループ B：腹部 B 及び大腿部



CI=confidence interval; LLOQ=lower limit of quantification; PKS=Pharmacokinetic Set
Note: LLOQ of metabolite RA103488 was 10ng/mL.
Note: During each treatment period, Group A study participants received 1 injection in either the abdomen (labeled “Abdomen A” above) or arm in a randomized order. During each treatment period, Group B study participants received 1 injection in either the abdomen (labeled “Abdomen B” above) or thigh in a randomized order. The geometric means and corresponding 95% CIs for each pair of injection sites are displayed in this figure.
Data source: Figure 1.1.4

1.3.4.2　　ジルコプランの血漿中薬物動態パラメータ

投与部位別のジルコプランの血漿中 PK パラメータ（PKS）を表 1.3-4 に、主要な PK パラメータに対する投与部位の影響を統計解析した結果（PKS）を表 1.3-5（グループ A）及び表 1.3-6（グループ B）に示した。

グループ A（腹部 A 及び上腕）及びグループ B（腹部 B 及び大腿部）のいずれでも、ジルコプランの PK パラメータの幾何平均値（t_{max} は中央値）に投与部位による顕著な差は認められなかった。

グループ A 及びグループ B のいずれでも、ジルコプランの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$ の最小二乗幾何平均値の比は 1 に近い値であり、その 90% CI は生物学的同等性の許容域である 0.80～1.25 の範囲内であった。

表 1.3-4　ジルコプランの血漿中 PK パラメータ–PKS

		Group A		Group B	
Parameter	**Statistic**	**Abdomen (A) N=7**	**Arm (C) N=7**	**Abdomen (B) N=8**	**Thigh (D) N=8**
Primary PK endpoints					
C_{max} (ng/mL)	GeoMean	5180	5187	5905	5103
	GeoCV (%)	13.12	17.86	18.26	14.70
$AUC_{(0-t)}$ (h*ng/mL)	GeoMean	821,700	806,300	903,400	876,300
	GeoCV (%)	6.46	5.32	16.11	16.20
Exploratory PK endpoints					
$t_{1/2}$ (h)	GeoMean	179.2	179.9	176.8	178.7
	GeoCV (%)	9.84	8.23	15.01	17.97
AUC (h*ng/mL)	GeoMean	858,200	841,300	942,400	916,300
	GeoCV (%)	6.37	5.00	17.50	17.79
t_{max} (h)	Median	6.00	4.01	6.00	6.05
	Min, max	3.01, 8.15	3.00, 8.08	2.99, 8.05	4.00, 23.98
CL/F (mL/h)	GeoMean	31.04	33.25	28.97	29.79
	GeoCV (%)	22.23	16.67	16.71	14.71

AUC=area under the plasma concentration-time curve; $AUC_{(0-t)}$= area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last time point with a quantifiable concentration; CL/F=apparent total body clearance; C_{max}=maximum observed concentration; CV=coefficient of variation; Geo=geometric; max=maximum; Min=minimum; PK=pharmacokinetics; PKS=Pharmacokinetic Set; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=terminal half-life; t_{max}=time to maximum observed concentration
Note: Geometric means, SDs and CVs were only calculated if at least 2/3 of the parameters were properly determined parameters (ie, calculated and nonflagged).
Note: During each treatment period, Group A study participants received 1 injection in either the abdomen (labeled "Abdomen (A)" above) or arm in a randomized order. During each treatment period, Group B study participants received 1 injection in either the abdomen (labeled "Abdomen (B)" above) or thigh in a randomized order.
Data source: Table 5.1.2

表 1.3-5　ジルコプランの主要な PK パラメータに対する投与部位の影響：グループ A–PKS

					Ratio (Arm/Abdomen)		
Parameter	**Injection site**	**n**	**Geo LSMean**	**95% CI**	**Estimate**	**90% CI**	**ANOVA CV [a] (%)**
C_{max} (ng/mL)	Abdomen (A)	7	5472	(4607, 6500)	0.9579	(0.8803, 1.042)	6.94
	Arm (C)	7	5242	(4413, 6226)			
$AUC_{(0-t)}$ (h*ng/mL)	Abdomen (A)	7	827500	(787200, 869800)	0.9776	(0.9260, 1.032)	4.71
	Arm (C)	7	808900	(769600, 850300)			

ANOVA=analysis of variance; $AUC_{(0-t)}$=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last time point with a quantifiable concentration; C_{max}=maximum plasma concentration; CI=confidence interval; CV=coefficient of variation; Geo=geometric; LSMean=least-squares mean; PKS=Pharmacokinetic Set
Note: During each treatment period, Group A study participants received 1 injection in either the abdomen (labeled "Abdomen (A)" above) or arm in a randomized order.
Note: The Abdomen A and Arm injection sites were imbalanced in the number of study participants per Treatment Period; this was accounted for in the geo LSMean.
a. Intra-individual CV
Data source: Table 5.1.3

表 1.3-6　ジルコプランの主要な PK パラメータに対する投与部位の影響：グループ B−PKS

Parameter	Injection site	n	Geo LSMean	95% CI	Ratio (Thigh/Abdomen)		
					Estimate	90% CI	ANOVA CV [a] (%)
C_{max} (ng/mL)	Abdomen (B)	8	5905	(5137, 6787)	0.8642	(0.8017, 0.9316)	7.74
	Thigh (D)	8	5103	(4440, 5865)			
$AUC_{(0-t)}$ (h*ng/mL)	Abdomen (B)	8	903400	(781400, 1044000)	0.9700	(0.9347, 1.007)	3.81
	Thigh (D)	8	876300	(757900, 1013000)			

ANOVA=analysis of variance; $AUC_{(0-t)}$=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last time point with a quantifiable concentration; C_{max}=maximum plasma concentration; CI=confidence interval; CV=coefficient of variation; Geo=geometric; LSMean=least-squares mean; PKS=Pharmacokinetic Set
Note: During each treatment period, Group B study participants received 1 injection in either the abdomen (labeled "Abdomen (B)" above) or thigh in a randomized order.
a. Intra-individual CV
Data source: Table 5.1.3

1.3.5　薬力学

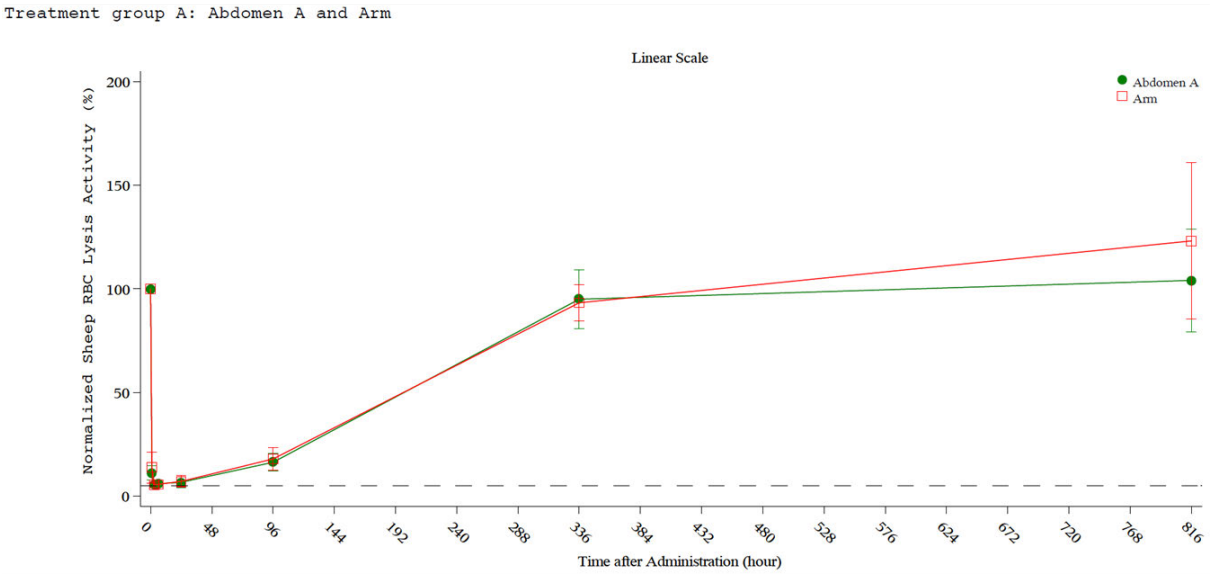
1.3.5.1　ヒツジ赤血球溶血活性

補正したヒツジ RBC 溶血活性の経時的推移（FAS）を図 1.3-4 に示した。

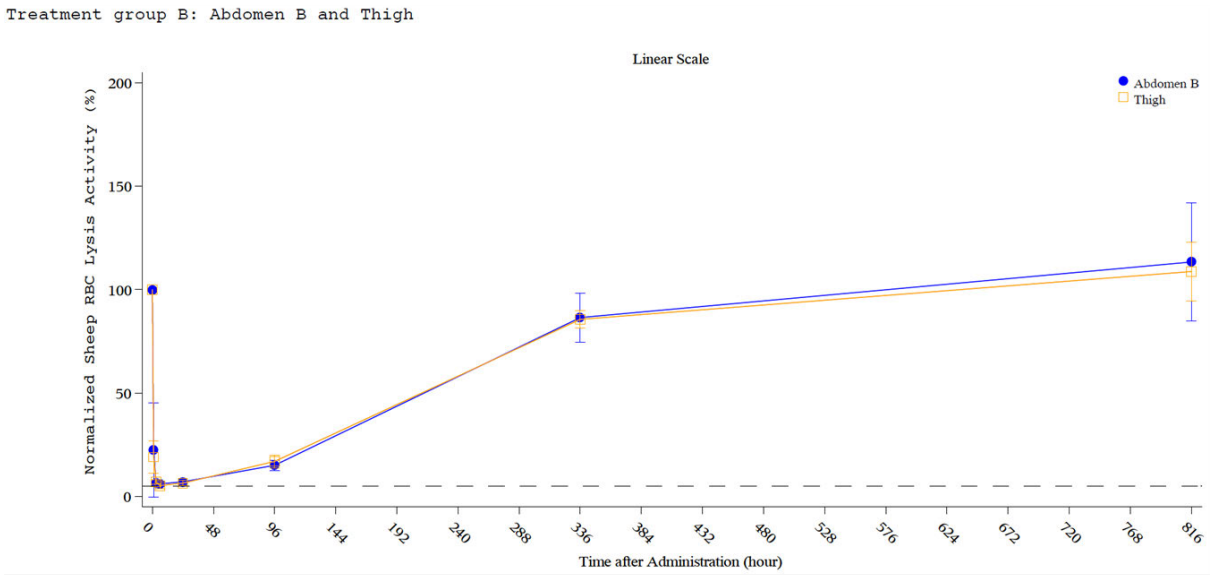
ジルコプラン 0.3mg/kg を異なる投与部位（腹部、上腕、又は大腿部）に SC 投与した時、グループ A（腹部 A 及び上腕）及びグループ B（腹部 B 及び大腿部）のいずれでも、補正したヒツジ RBC 溶血活性の平均値及びその 95% CI の推移は投与部位間で一致していた。

図 1.3-4　補正したヒツジ RBC 溶血活性の経時的推移–FAS

グループ A：腹部 A 及び上腕



グループ B：腹部 B 及び大腿部



CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; RBC=red blood cell
Note: Reference line indicates 5% normalized sheep RBC lysis activity.
Note: During each treatment period, Group A study participants received 1 injection in either the abdomen (labeled “Abdomen A” above) or arm in a randomized order. During each treatment period, Group B study participants received 1 injection in either the abdomen (labeled “Abdomen B” above) or thigh in a randomized order. The arithmetic means and corresponding 95% CIs for each pair of injection sites are displayed in this figure.
Data source: Figure 1.9

1.3.5.2　　ジルコプランの血漿中薬力学パラメータ

ヒツジ RBC 溶血活性（溶血率）から算出したジルコプランの血漿中 PD パラメータに対する投与部位の影響を統計解析した結果（FAS）を、表 1.3-7（グループ A）及び表 1.3-8（グループ B）に示した。

グループ A（腹部 A 及び上腕）及びグループ B（腹部 B 及び大腿部）のいずれでも、ジルコプランの $AUEC_{(0-t)}$及び $Inhibition_{max}$ の最小二乗幾何平均値の比は 1 に近い値であり、投与部位（腹部、上腕、又は大腿部）の違いがジルコプランを単回投与した時の PD 反応に影響しないことが示された。

表 1.3-7　ジルコプランの PD パラメータに対する投与部位の影響：グループ A−FAS

Parameter	Injection site	n	Geo LSMean	95% CI	Ratio (Arm/Abdomen)		
					Estimate	90% CI	ANOVA CV [a] (%)
$AUEC_{(0-t)}$ (h*%)	Abdomen (A)	7	19650	(18190, 21220)	0.9696	(0.9099, 1.033)	5.34
	Arm (C)	7	19050	(17640, 20580)			
$Inhibition_{max}$ (%)	Abdomen (A)	7	94.68	(93.05, 96.33)	1.002	(0.9974, 1.006)	0.356
	Arm (C)	7	94.84	(93.21, 96.50)			

ANOVA=analysis of variance; $AUEC_{(0-t)}$=area under the effect curve (inhibition curve of the parameter) from time 0 to time t, where time may be the last time point or earlier to the maximum inhibition; CI=confidence interval; CV=coefficient of variation; FAS=Full Analysis Set; Geo=geometric; $Inhibition_{max}$=maximum percentage inhibition of lysis activity expressed from Baseline; LSMean=least-squares mean

Note: During each treatment period, Group A study participants received 1 injection in either the abdomen (labeled "Abdomen (A)" above) or arm in a randomized order.

Note: The Abdomen A and Arm injection sites were imbalanced in the number of study participants per Treatment Period; this was accounted for in the geo LSMean.

a. Intra-individual CV

Data source: Table 5.2.3

表 1.3-8　ジルコプランの PD パラメータに対する投与部位の影響：グループ B−FAS

Parameter	Injection site	n	Geo LSMean	95% CI	Ratio (Thigh/Abdomen)		
					Estimate	90% CI	ANOVA CV [a] (%)
$AUEC_{(0-t)}$ (h*%)	Abdomen (B)	7	20600	(19520, 21730)	0.9817	(0.9322, 1.034)	4.89
	Thigh (D)	8	20220	(19240, 21250)			
$Inhibition_{max}$ (%)	Abdomen (B)	7	94.40	(93.36, 95.45)	1.004	(0.9946, 1.013)	0.857
	Thigh (D)	8	94.75	(93.77, 95.74)			

ANOVA=analysis of variance; $AUEC_{(0-t)}$=area under the effect curve (inhibition curve of the parameter) from time 0 to time t, where time may be the last time point or earlier to the maximum inhibition; CI=confidence interval; CV=coefficient of variation; FAS=Full Analysis Set; Geo=geometric; $Inhibition_{max}$=maximum percentage inhibition of lysis activity expressed from Baseline; LSMean=least-squares mean

Note: During each treatment period, Group B study participants received 1 injection in either the abdomen (labeled "Abdomen (B)" above) or thigh in a randomized order.

a. Intra-individual CV

Data source: Table 5.2.3

1.3.6　安全性

1.3.6.1　曝露状況

ジルコプランを単回投与された被験者数は、腹部 A 及び上腕が各 7 例、腹部 B 及び大腿部が各 8 例であった（UP0115 試験 CSR Listing 4.1、Listing 5.1）。

1.3.6.2　有害事象

本試験では、医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集 ver. 24.0 を用いて TEAE を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」又は「関連あり（Related）」の 2 段階で評価した。

1.3.6.2.1　有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（SS）を表 1.3-9 に示した。

試験期間中、全体で 11 例（68.8%）に 17 件の TEAE が発現した。投与部位別の内訳は、腹部 A で 2 例（28.6%）、上腕で 3 例（42.9%）、腹部 B で 4 例（50.0%）、及び大腿部で 2 例（25.0%）であった。

試験期間中に、死亡に至った TEAE、SAE、重症度が高度の 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。

表 1.3-9　TEAE 発現例数の概要–SS

TEAE category	Group A		Group B		All participants
	Abdomen A N=7 n (%) [#]	Arm N=7 n (%) [#]	Abdomen B N=8 n (%) [#]	Thigh N=8 n (%) [#]	N=16 n (%) [#]
Any TEAEs	2 (28.6) [3]	3 (42.9) [5]	4 (50.0) [7]	2 (25.0) [2]	11 (68.8) [17]
Serious TEAEs	0	0	0	0	0
Participant discontinuations due to TEAEs	0	0	0	0	0
Drug-related TEAEs	1 (14.3) [2]	2 (28.6) [2]	2 (25.0) [2]	2 (25.0) [2]	7 (43.8) [8]
Severe TEAEs	0	0	0	0	0
All Deaths (AEs leading to death)	0	0	0	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0	0	0

AE=adverse event; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE in that category. (%)=percentage of study participants among total N.
Note: [#]=number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: Drug-related TEAEs were those with a relationship of related or possibly related, or those with a missing relationship. Missing intensity was regarded as severe.
Note: During each treatment period, Group A study participants received 1 injection in either the abdomen (labeled “Abdomen A” above) or arm in a randomized order. During each treatment period, Group B study participants received 1 injection in either the abdomen (labeled “Abdomen B” above) or thigh in a randomized order.
Data source: Table 6.1

1.3.6.2.2　比較的よくみられる有害事象

本試験で発現したすべての TEAE（SS）を表 1.3-10 に示した。

最もよくみられた TEAE（PT）は注射部位疼痛（5 例、31.3%）で、次いでＣＯＶＩＤ－１９（3 例、18.8%）であった。

TEAE の発現割合に、投与部位の違いによる傾向は認められなかった。最もよくみられた TEAE（PT：注射部位疼痛）の投与部位別の発現割合は、腹部 A が 1 例（14.3%）、上腕が 2 例（28.6%）、腹部 B が 0 例、及び大腿部が 2 例（25.0%）であった。

表 1.3-10　本試験で発現したすべての TEAE−SS

MedDRA V24.0 SOC PT	Group A		Group B		All participants
	Abdomen A N=7 n (%) [#]	Arm N=7 n (%) [#]	Abdomen B N=8 n (%) [#]	Thigh N=8 n (%) [#]	N=16 n (%) [#]
Any TEAE	2 (28.6) [3]	3 (42.9) [5]	4 (50.0) [7]	2 (25.0) [2]	11 (68.8) [17]
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (14.3) [1]	2 (28.6) [2]	0	2 (25.0) [2]	5 (31.3) [5]
注射部位疼痛	1 (14.3) [1]	2 (28.6) [2]	0	2 (25.0) [2]	5 (31.3) [5]
感染症および寄生虫症	1 (14.3) [1]	1 (14.3) [1]	2 (25.0) [2]	0	4 (25.0) [4]
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (14.3) [1]	1 (14.3) [1]	1 (12.5) [1]	0	3 (18.8) [3]
上気道感染	0	0	1 (12.5) [1]	0	1 (6.3) [1]
神経系障害	0	1 (14.3) [1]	2 (25.0) [2]	0	3 (18.8) [3]
浮動性めまい	0	0	1 (12.5) [1]	0	1 (6.3) [1]
頭痛	0	0	1 (12.5) [1]	0	1 (6.3) [1]
錯感覚	0	1 (14.3) [1]	0	0	1 (6.3) [1]
胃腸障害	1 (14.3) [1]	0	0	0	1 (6.3) [1]
便秘	1 (14.3) [1]	0	0	0	1 (6.3) [1]
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (14.3) [1]	0	0	1 (6.3) [1]
皮膚裂傷	0	1 (14.3) [1]	0	0	1 (6.3) [1]
腎および尿路障害	0	0	1 (12.5) [1]	0	1 (6.3) [1]
非感染性膀胱炎	0	0	1 (12.5) [1]	0	1 (6.3) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (12.5) [2]	0	1 (6.3) [2]
咳嗽	0	0	1 (12.5) [1]	0	1 (6.3) [1]
口腔咽頭痛	0	0	1 (12.5) [1]	0	1 (6.3) [1]

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of study participants who reported at least 1 TEAE in SOC/PT.
Note: [#]=number of individual occurrences of the TEAE.
Note: During each treatment period, Group A study participants received 1 injection in either the abdomen (labeled “Abdomen A” above) or arm in a randomized order. During each treatment period, Group B study participants received 1 injection in either the abdomen (labeled “Abdomen B” above) or thigh in a randomized order.
Data source: Table 6.2

1.3.6.2.3　重症度別の有害事象

重症度が中等度の TEAE（PT：頭痛）が腹部 B の 1 例（12.5%）に認められた。その他のすべての TEAE の重症度は軽度であった。重症度が高度の TEAE は認められなかった（UP0115 試験 CSR Table 6.3）。

1.3.6.2.4　治験薬と関連ありと判断された有害事象

全体で、7 例（43.8%）に 8 件の治験薬と関連ありと判断された TEAE が認められた（UP0115 試験 CSR Table 6.4、Listing 6.2）。

全体で最もよく見られた治験薬と関連ありと判断された TEAE（PT）は注射部位疼痛（5 例、31.3%）で、その他のすべての治験薬と関連ありと判断された TEAE（便秘、浮動性めまい、及び頭痛）は各 1 例（6.3%）に発現した（UP0115 試験 CSR Table 6.4）。

治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合に投与部位の違いによる傾向は認められず、発現割合は投与部位間で同程度であった（発現割合：14.3%～28.6%）。投与部位別の最もよく見られた治験薬と関連ありと判断された TEAE（PT：注射部位疼痛）の発現割合は、腹部 A が 1 例

（14.3%）、上腕が 2 例（28.6%）、腹部 B が 0 例、及び大腿部が 2 例（25.0%）であった（UP0115 試験 CSR Table 6.4）。

1.3.6.2.5　死亡

本試験では、死亡は認められなかった（表 1.3-9）。

1.3.6.2.6　重篤な有害事象

本試験では、SAE は認められなかった（UP0115 試験 CSR Table 6.5、Listing 6.3）。

1.3.6.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

本試験では、治験薬の投与中止若しくは試験中止に至った TEAE は認められなかった（UP0115 試験 CSR Table 6.6、Listing 6.4）。

1.3.6.2.8　注目すべき有害事象

試験期間中に、全体で 8 例（50.0%）に 9 件の注目すべき TEAE が認められた。投与部位別の内訳は、腹部 A 及び上腕で各 2 例（28.6%）、並びに腹部 B 及び大腿部で各 2 例（25.0%）であった。発現が認められた事象（PT）は、注射部位疼痛（5 例、31.3%）、ＣＯＶＩＤ－１９（3 例、18.8%）、及び上気道感染（1 例、6.3%）であった。注目すべき TEAE の発現割合に投与部位の違いによる傾向は認められなかった（UP0115 試験 CSR Table 6.8）。

1.3.6.2.9　その他の安全性評価項目

1.3.6.2.9.1　臨床検査値

血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査結果に、臨床的に重要な傾向は認められなかった。また、Hy’s Lawの基準に該当する及び薬物性肝障害の可能性がある被験者はいなかった（UP0115 試験 CSR Table 7.1～Table 7.6、Listing 7.1～Listing 7.6）。

1.3.6.2.9.2　バイタルサイン

バイタルサインのベースラインからの変化量の平均値に、臨床的に重要な変動は認められなかった。また、バイタルサインの異常値は報告されなかった（UP0115 試験 CSR Table 8.1、Listing 8.1）。

1.3.6.2.9.3　12 誘導心電図

12 誘導 ECG 検査に、臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。また、臨床的に重要な異常所見は報告されなかった（UP0115 試験 CSR Table 8.2.1、Table 8.2.2、Listing 8.3、Listing 8.4）。

1.3.6.2.9.4 身体所見

臨床的に重要な異常な身体所見の報告はなかった（UP0115 試験 CSR Listing 8.2）。

1.3.7 結論

本試験の評価対象の投与部位（腹部、上腕、又は大腿部）のいずれでも、ジルコプランの投与により適切な曝露量及び PD 反応（溶血阻害）が認められた。

ジルコプラン 0.3mg/kg を異なる投与部位（腹部、上腕、及び大腿部）に単回 SC 投与した時、グループ A（腹部 A 対上腕）及びグループ B（腹部 B 対大腿部）のいずれでも、投与部位の違いによるジルコプランの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$）への影響は認められなかった。

また、グループ A 及びグループ B のいずれでも、投与部位の違いによるジルコプランの PD、$AUEC_{(0-t)}$、及び $Inhibition_{max}$ への影響は認められなかった。

健康被験者の腹部、上腕、及び大腿部にジルコプラン 0.3mg/kg を単回 SC 投与した時の忍容性は良好で、予期しない安全性の所見は認められなかった。ジルコプラン投与時の安全性プロファイルは良好であった。

2.　内因性要因を検討した薬物動態試験報告書

2.1　UP0094 試験［肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者を対象にジルコプランの薬物動態を評価する第 I 相、非盲検試験］（5.3.3.3.1：参考資料）

2.1.1　試験方法の概略

本試験の試験方法の概略を表 2.1-1 に示した。

表 2.1-1　試験方法の概略：UP0094 試験

項目	内容
標題	肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者を対象にジルコプランの薬物動態を評価する第 I 相、非盲検試験
開発の相	第 I 相
目的	・　中等度の肝機能障害（HIP）を有する被験者及び肝機能正常被験者にジルコプラン 0.3mg/kg を単回皮下（SC）投与した時のジルコプラン及びその代謝物（RA103488 及び RA102758）の薬物動態（PK）プロファイルを比較する ・　中等度の HIP 被験者及び肝機能正常被験者にジルコプラン 0.3mg/kg を単回 SC 投与した時の安全性及び忍容性を比較する
試験デザイン	単施設、非盲検
試験方法	本試験は、スクリーニング期間（最長 28 日間）及び評価期間（36 日間）から構成された。本試験には、Child-Pugh 分類で中等度（7～9 点）と診断された HIP 被験者、並びに各 HIP 被験者の年齢（±10 歳）、性別、及び体格指数（BMI）（±15%）に対応する肝機能正常被験者を各 8 例組み入れた。 被験者は Day −1 に入院し、Day 1 にジルコプラン 0.3mg/kg の単回 SC 投与を受けた。その後、Day 6 の PK 評価用検体採取後に退院し、Day 15、22、29、及び 36（最終来院）に来院して規定の試験手順を完了した。 髄膜炎菌感染のリスクを低減させるため、すべての被験者に、治験薬の投与前 3 年以内又は治験薬投与時の髄膜炎菌感染症に対するワクチン（4 価ワクチン及び血清型 B ワクチン）接種を義務付けた。髄膜炎菌感染症に対するワクチン接種から 2 週間が経過する前に治験薬を投与された被験者には、ワクチンの初回接種から 2 週間以上は抗生物質（シプロフロキサシン 500mg 又はペニシリン V 500mg を 1 日 2 回投与）による適切な予防治療を実施した。
対象	中等度の HIP を有する成人男女及び肝機能正常成人男女
被験者数	計画例数：16 例（中等度 HIP 被験者及び肝機能正常被験者各 8 例） 登録例数：16 例 安全性解析対象集団：16 例 PK 解析対象集団：16 例
主な選択基準	すべての被験者 1)　年齢が 18～75 歳の男性及び女性 2)　体重が 50kg 以上 120kg 未満で BMI が 18.0～40.0kg/m^2 である者 3)　治験薬の投与前 3 年以内又は治験薬投与時に髄膜炎菌感染症に対するワクチン（4 価ワクチン及び血清型 B ワクチン）接種を受ける者。髄膜炎菌感染症に対するワクチン接種から 2 週間が経過する前に治験薬の投与を受ける被験者は、ワクチン接種から 2 週間以上は抗生物質（シプロフロキサシン 500mg 又はペニシリン V 500mg を 1 日 2 回投与）による適切な予防治療を受けること 4)　スクリーニング時の血清による妊娠検査及び治験薬の投与開始前 24 時間以内の尿による妊娠検査結果が陰性であった妊娠可能な女性 5)　試験期間中に有効な避妊法の使用に同意した妊娠可能な女性（閉経前の女性又は子宮摘出術、両側卵巣摘出術、若しくは両側卵管結紮術を受けていない女性）及び精管切除術により断種していないすべての男性。なお、本試験の目的から、連続した 12 ヵ月間に無月経であった女性を閉経後の女性と定義する

<table>
<tr><th colspan="2">項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td colspan="2">主な選択基準（続き）</td><td>HIP 被験者
6) 治験薬投与前 14 日以内に Child-Pugh 分類で中等度の HIP を有する（スクリーニング時の Child-Pugh スコアが 7～9 点）と診断された者
7) HIP が原発性肝疾患に起因し続発性ではないことが、既往歴、身体所見、肝生検、肝超音波、コンピュータ断層撮影、又は核磁気共鳴画像により確認され、その記録を有する者
8) スクリーニング来院前 30 日以内の HIP の状態に臨床的に意味のある変化が認められない安定した中等度の HIP を有することが、直近の既往歴の記録により確認できる者
9) スクリーニング来院前 4 週間以上にわたり、安定した用量の投薬又は治療レジメンを受けており、本試験完了までにこれらが変更される可能性の低い者
肝機能正常被験者
10) 既往歴、完全な身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、及び安全性に関する臨床検査項目に臨床的に問題のある異常が認められない者
11) 既知の肝機能障害又は肝機能障害の疑いのない正常な肝機能を有する者。肝機能疾患に関連する可能性のある診断（アルコール依存、薬物依存、及び非アルコール性脂肪性肝炎等）を有さない者
12) 中等度の HIP 被験者に対応する年齢（±10 歳）、性別、及び BMI（±15%）である者</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験薬、投与量及び投与方法</td><td>被験薬：
ジルコプラン：バッチ番号[redacted]、[redacted]、及び[redacted]
被験薬は濃度 40mg/mL のジルコプランを含有し、投与デバイスに 29 ゲージ、0.5 インチの固定針が付属した 1mL プレフィルドシリンジに充填され、Ra Pharmaceuticals 社から供給された。該当する地域及び規制要件に従って、治験薬に包装表示を実施した。

投与量及び投与方法：
Day 1：ジルコプラン 0.3mg/kg を SC 投与
下表に示す体重区分に従って被験者に投与した。

<table>
<tr><th rowspan="2">Target Dose (mg/kg)</th><th colspan="2">Dose Presentation</th><th rowspan="2">Weight Range (kg)</th><th rowspan="2">Dose Range (mg/kg)</th></tr>
<tr><th>Fill Volume (mL)</th><th>Dose (mg)</th></tr>
<tr><td>0.3</td><td>0.416</td><td>16.6</td><td>≥50 to <56</td><td>0.33 to 0.39</td></tr>
<tr><td>0.3</td><td>0.574</td><td>23</td><td>≥56 to <77</td><td>0.30 to 0.41</td></tr>
<tr><td>0.3</td><td>0.810</td><td>32.4</td><td>≥77 to <120</td><td>0.27 to 0.42</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td colspan="2">試験期間</td><td>約 9 週間

スクリーニング期間：最長 28 日間
評価期間：36 日間</td></tr>
<tr><td rowspan="3">評価項目</td><td>PK</td><td>· 総ジルコプラン及びその代謝物の PK パラメータ：C_{max}、t_{max}、$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-\infty)}$、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F、F_e、及び A_e
· ジルコプランの F_u</td></tr>
<tr><td>薬力学（PD）</td><td>· ヒツジ赤血球（sRBC）溶血試験におけるベースラインと比較した溶血率の変化量（補体の古典経路活性化を評価）
· 補体第 5 成分（C5）濃度</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>· 有害事象（AE）
· 臨床検査値
· 12 誘導 ECG
· バイタルサイン
· 身体所見</td></tr>
</table>

項目	内容
統計解析方法	解析対象集団の定義： 登録解析対象集団：同意書に署名したすべての被験者（スクリーニング脱落した被験者を含む） 安全性解析対象集団：治験薬を投与されたすべての被験者 PK 解析対象集団：安全性解析対象集団のうち、1 時点以上の治験薬濃度が得られたすべての被験者 表、一覧、図、及びすべての統計解析には SAS ver. 9.4 を用いた。 本試験に組み入れ、治験薬を投与したすべての被験者のデータを一覧に示した。 連続変数は要約統計量［被験者数（n）、算術平均及び幾何平均、中央値、標準偏差（SD）、変動係数（CV）、最小値、並びに最大値］を用いて示した。離散データ（カテゴリカル変数）は頻度及び割合を用いて示した。安全性データの要約では、各被験者群で治験薬を投与された被験者の総数を分母としてすべての割合を算出した。 特に規定しない限り、一覧又はベースライン値とベースラインからの変化の測定データでは、治験薬投与前の最終測定値を治験薬投与後のすべての評価におけるベースラインとした。 欠測値はすべての統計解析から除外し、データの補完を実施しなかった。データの大部分から極端に解離した外れ値の変更又はデータ表示からの除外は行わなかった。 PK： 血漿中ジルコプラン及びその代謝物（RA103488 及び RA102758）濃度測定用の PK 血液検体を Day 1、2～6、15、22、29、及び 36、蓄便検体を Day 1 及び 2～6、並びに非結合型ジルコプラン濃度測定用の検体を Day 1 の治験薬投与 4 時間後に採取することとした。 安全性解析対象集団における血漿中ジルコプラン及びその代謝物濃度の一覧を、測定対象物、被験者番号、被験者群、規定の評価日、規定の検体採取時間、及び実際の検体採取時間別に作成し、規定の評価日、規定の検体採取時間、実際の検体採取時間、及び規定の検体採取時間と実際の検体採取時間の差別に濃度を示した。 PK 解析対象集団における血漿中ジルコプラン及びその代謝物濃度を、測定対象物、被験者群、規定の評価日、及び規定の検体採取時点別に要約し、被験者群別に図に示した。また、血漿中平均濃度と標準誤差を、測定対象物、被験者群、規定の評価日、及び規定の検体採取時点別に、線形スケール及び片対数スケールで図に示した。 ジルコプラン及びその代謝物の PK パラメータを、測定対象物、被験者群、及び規定の評価日別に要約統計量を用いて示した。 総ジルコプラン及びその代謝物の PK パラメータ（$AUC_{(0\text{-}t)}$、$AUC_{(0\text{-}\infty)}$、C_{max}、及び CL/F）を用いて、分散分析（ANOVA）により被験者群間の有意差を確認した。すべての PK パラメータを、自然対数で解析した。PK パラメータの被験者群間比は、平均値の群間差の推定値に対する逆対数を算出して評価した。肝機能正常被験者群に対する中等度 HIP 被験者群の主要な PK パラメータの比は、幾何最小二乗平均値（Geo LSM）とその 90%信頼区間（CI）を算出して評価した。 PD： C5 濃度及び sRBC 溶血試験用の PD 血液検体を、Day 1 の治験薬投与前 60 分以内、治験薬投与後 48 時間±60 分、120 時間±120 分、及び最終来院時に採取した。 安全性解析対象集団における C5 評価及び sRBC 溶血試験のすべての結果を、被験者別の一覧に示した。 C5 濃度及び sRBC 溶血試験の定量結果を、被験者群及び評価時点別に要約した。また、ベースラインからの変化量を算出し一覧に示した。実測値及びベースラインからの変化量を被験者群及び評価時点別に要約した。 安全性： すべての安全性結果の要約及び解析を、安全性解析対象集団に基づいて実施した。 以下のとおり、治験薬投与後に発現した AE（TEAE）を定義した。

項目	内容
統計解析方法（続き）	・　治験薬投与前（ベースライン）に認められず、治験薬投与中又は投与後に発現した事象 ・　ベースライン時に認められたが治験薬の初回投与前に消失し、治験薬投与中又は投与後に再発現した事象 ・　治験薬投与前から継続して認められ、治験薬投与前の状態と比較して治験薬投与中又は投与後に重症度が悪化した事象 すべての AE のデータ及び重篤な AE（SAE）を被験者別に一覧に示した。また、治験薬との因果関係を要約表に示した。National Cancer Institute Common Terminology Criteria for AEs ver. 4.03 に基づいてすべての AE の重症度を分類した。National Cancer Institute Common Terminology Criteria for AEs に記載されていない AE の重症度は、治験実施計画書で規定したとおりに分類した。 特に規定しない限り、すべての AE の要約には TEAE のみを含め、報告された AE 件数ではなく AE を報告した被験者数を集計した。AE を発現した被験者数及びその割合を、被験者群別に医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）及び基本語で示した。 すべての臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査）結果の要約統計量を評価時点別に算出し、n、平均値、中央値、SD、最小値、及び最大値を表に示した。バイタルサイン及び 12 誘導 ECG の実測値とベースラインからの変化につき、被験者群及び評価時点別に要約統計量を算出し、n、平均値、中央値、SD、最小値、及び最大値を表に示した。身体所見のすべての異常所見を一覧に示した。
治験責任医師	1 名
治験実施医療機関	1 医療機関（米国）
公表文献	なし
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

2.1.2　被験者の構成

2.1.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.1-2 に示した。

合計 18 例にスクリーニングを実施し、このうち 2 例（11.1%）が選択除外基準不適格のため脱落した。残りの 16 例（中等度 HIP 被験者群及び肝機能正常被験者群各 8 例）を本試験に組み入れ、すべての被験者が本試験を完了した。

表 2.1-2　被験者の内訳

Category	Moderate HIP N=8 n (%)	Normal N=8 n (%)	Overall N=16 n (%)
Study participants screened	--	--	18 (100)
Screen failures	--	--	2 (11.1)
Reason for screen failures			
Inclusion/Exclusion criteria not met	--	--	2 (11.1)
Completed study	8 (100)	8 (100)	16 (88.9)
Discontinued from study	0	0	0

HIP=hepatically impaired; ICF=informed consent form
Note: n =number of subjects in specific Category; % = (n/N)%100.
Note: N = total number of study participants in Enrolled Analysis Set within each arm (Moderate HIP, Normal)
Note: Overall was the number of study participants in the Enrolled Analysis set. All study participants who followed up by end of the study were considered to have completed the study. The Enrolled Analysis Set contained all study participants who signed the ICF including screening failures.
Data source: Table 14.1.1

試験期間中に、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に関連する治験実施計画書からの軽微な逸脱が認められた。肝機能正常被験者群の 1 例が COVID-19 に感染し、Day 22 来院の評価を完了できなかった。なお、治験実施計画書からの逸脱のために試験結果の解析から除外された被験者はいなかった［UP0094 試験治験総括報告書（CSR）Listing 16.2.2.1、Listing 16.2.2.2、Listing 16.2.3.1］。

2.1.3　被験者背景

2.1.3.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性（安全性解析対象集団）を表 2.1-3 に示した。

ベースラインの人口統計学的特性は、年齢、身長、体重、及び BMI の平均値において、中等度 HIP 被験者群と肝機能正常被験者群で同程度であった。多くの被験者は女性（62.5%）、白人（93.8%）、及びヒスパニック系又はラテン系（81.3%）であった。

中等度 HIP 被験者群の被験者は肝機能障害の臨床診断を有し、ベースラインの Child-Pugh の総スコアは中等度（7～9 点）であった（UP0094 試験 CSR Listing 16.2.4.6）。

表 2.1-3 人口統計学的特性–安全性解析対象集団

Characteristic	Moderate HIP N=8 n (%)	Normal N=8 n (%)	Overall N=16 n (%)
Age (years)			
Mean (SD)	59.4 (5.93)	63.4 (7.60)	61.4 (6.90)
Median (min, max)	59.0 (51, 69)	65.0 (48, 73)	63.0 (48, 73)
Height (cm)			
Mean (SD)	162.8 (7.96)	166.5 (9.43)	164.6 (8.65)
Median (min, max)	163.5 (151, 176)	166.0 (151, 180)	164.5 (151, 180)
Weight (kg)			
Mean (SD)	83.99 (12.935)	86.38(20.367)	85.18(16.528)
Median (min, max)	84.50 (63.4, 99.1)	89.00 (54.9, 114.4)	87.85 (54.9, 114.4)
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	31.616 (3.6278)	30.730 (4.3599)	31.173 (3.9016)
Median (min, max)	32.375 (26.60, 35.59)	30.995 (24.08, 37.36)	31.890 (24.08, 37.36)
Ethnicity , n (%)			
Hispanic/Latino	6 (75.0)	7 (87.5)	13 (81.3)
Non-Hispanic/Latino	2 (25.0)	1 (12.5)	3 (18.8)
Race, n (%)			
White	8 (100)	7 (87.5)	15 (93.8)
Black/African American	0	1 (12.5)	1 (6.3)
Gender, n (%)			
Female	5 (62.5)	5 (62.5)	10 (62.5)
Male	3 (37.5)	3 (37.5)	6 (37.5)

BMI=body mass index; HIP=hepatically impaired; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation
Note: % = n/N*100
Note: n = number of study participants in specific category
Note: N = total number of study participants in Safety Analysis set in respective arm (Moderate HIP, Normal) or overall
Note: Height, weight and BMI measured at screening visit were considered.
Note: Race and ethnicity to be sorted by the decreasing frequency of overall column.
Data source: Table 14.1.2 and Table 14.1.3

2.1.4　薬物動態

2.1.4.1　ジルコプラン及び代謝物の血漿中濃度

ジルコプラン及びその代謝物（RA102758 及び RA103488）の血漿中濃度時間推移（PK 解析対象集団）を、それぞれ図 2.1-1（総ジルコプラン）、図 2.1-2（RA102758）、及び図 2.1-3（RA103488）に示した。

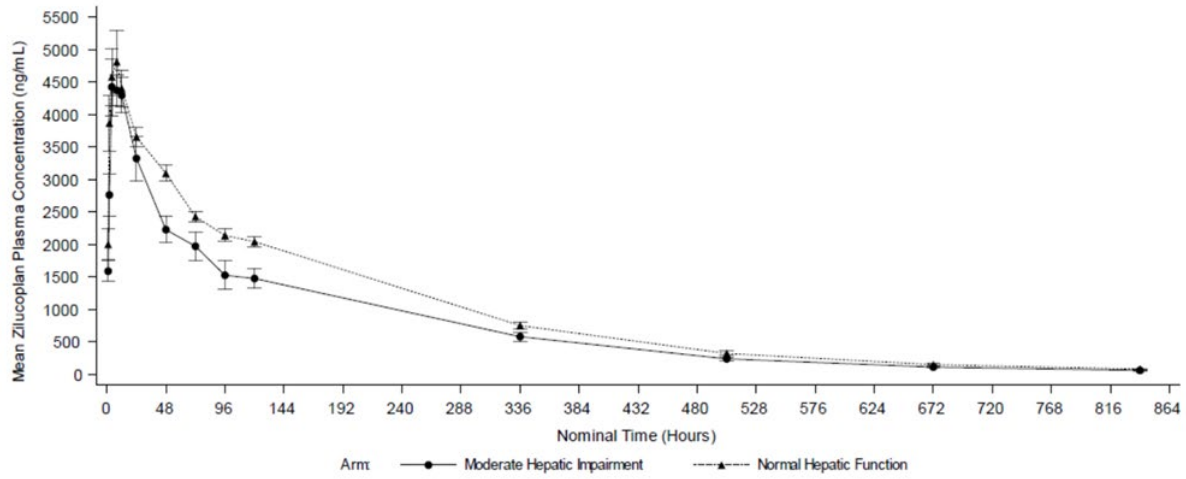
血漿中総ジルコプラン濃度の平均値は、中等度 HIP 被験者群で肝機能正常被験者群より低かった。いずれの被験者群でも、治験薬投与後の血漿中総ジルコプラン濃度は、最高値に到達後に多相的に低下し、終末相では両被験者群で平行して低下した。

RA102758 及び RA103488 の血漿中濃度の平均値は、中等度 HIP 被験者群で肝機能正常被験者群より高かった。血漿中 RA102758 濃度の平均値は、C_{max} 付近では中等度 HIP 被験者群と肝機能正常被験者群の間でわずかに乖離したが、最終評価時点では乖離は解消され両被験者群で同程度の濃度であった。血漿中 RA103488 濃度の平均値は、試験期間をとおして中等度 HIP 被験者群で肝機能正常被験者群より高く、両被験者群の濃度は平行して推移した。

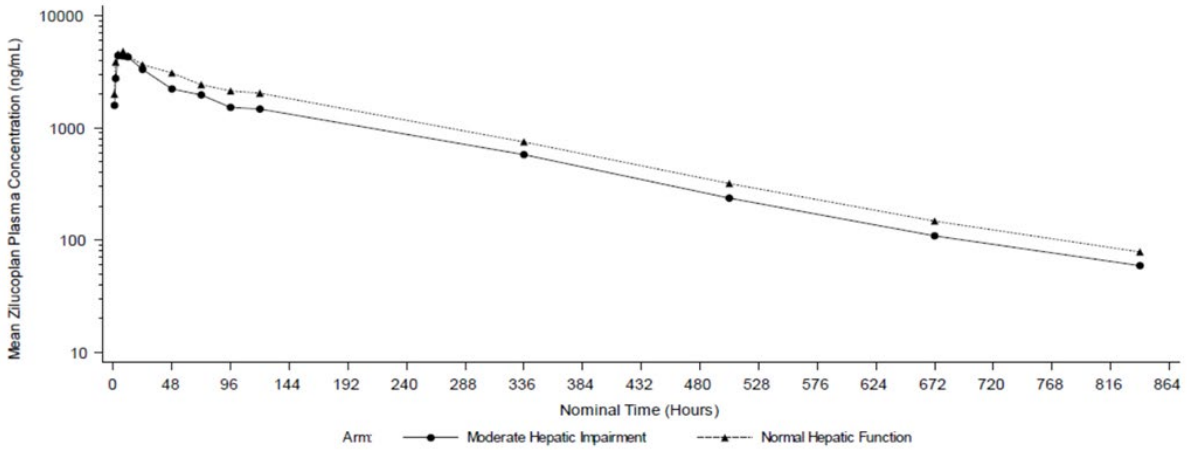
中等度 HIP 被験者群の血漿中非結合型ジルコプラン濃度の平均値は、Day 1 の治験薬投与 4 時間後に 16.79ng/mL であった。なお、肝機能正常被験者群では、Day 1 の治験薬投与 4 時間後に定量可能な濃度データを有する被験者が 8 例中 5 例であったため、血漿中非結合型ジルコプラン濃度の平均値を算出しなかった（UP0094 試験 CSR Table 14.2.4、Listing 16.2.6.4）。

図 2.1-1 血漿中総ジルコプラン濃度時間推移–PK 解析対象集団

線形スケール



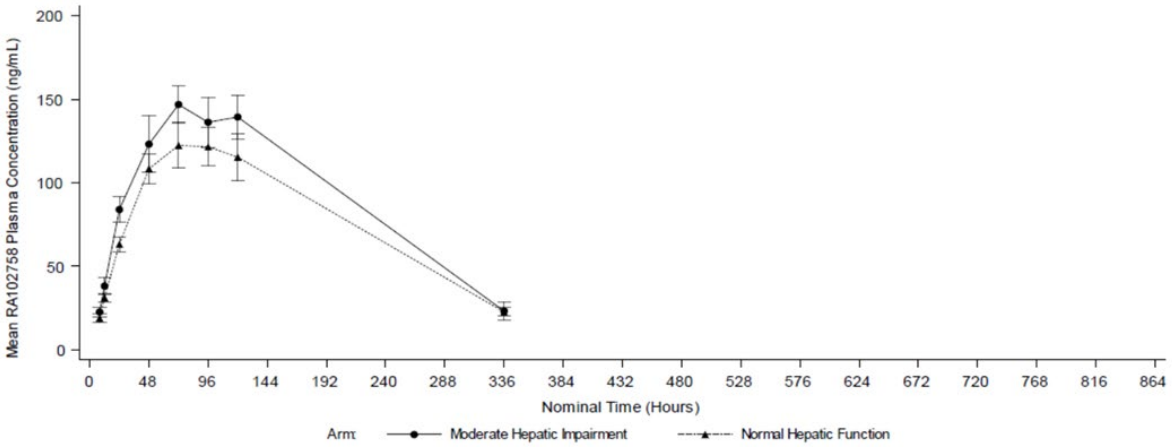
片対数スケール



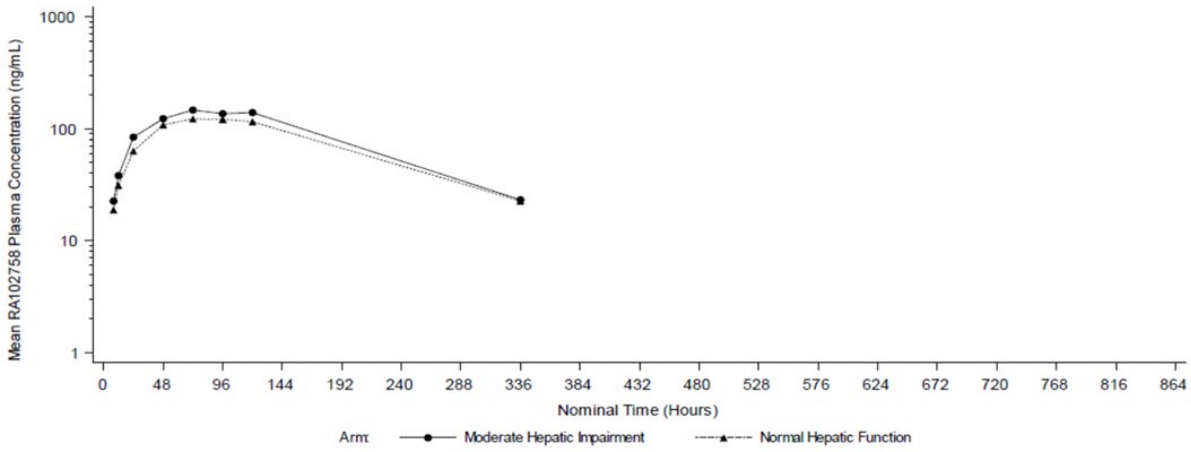
図は平均値±SE を示す。
BLQ=below the limit of quantification; LLOQ=lower limit of quantification; PK=pharmacokinetic; SE=standard error; ZLP=zilucoplan
Note: LLOQ = 10ng/mL
Note: BLQ concentrations were replaced by LLOQ/2 (10/2ng/mL).
Data source: Figure 14.2.1

図 2.1-2 血漿中 RA102758 濃度時間推移–PK 解析対象集団

線形スケール



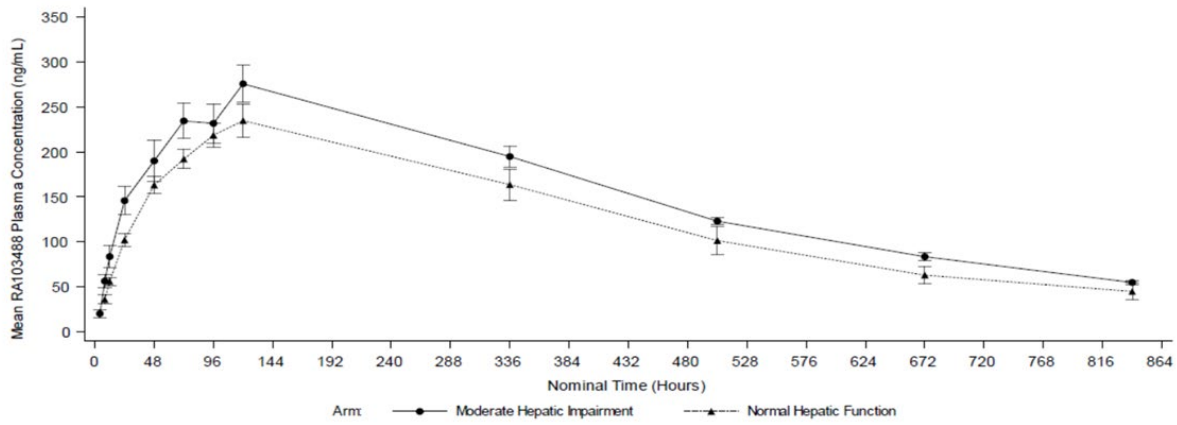
片対数スケール



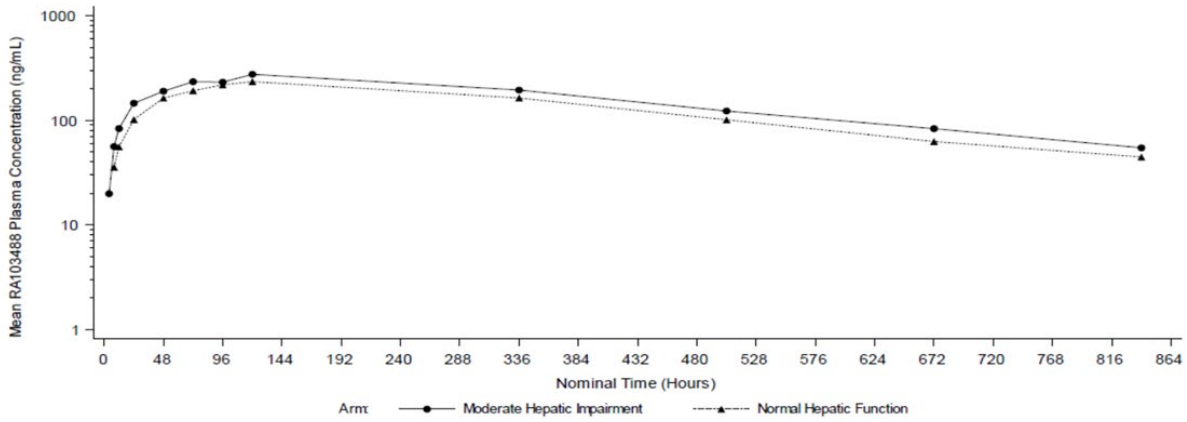
図は平均値±SE を示す。
BLQ=below the limit of quantification; LLOQ=lower limit of quantification; PK=pharmacokinetic; SE=standard error
Note: LLOQ = 10ng/mL
Note: BLQ concentrations were replaced by LLOQ/2 (10/2ng/mL).
Data source: Figure 14.2.2

図 2.1-3　血漿中 RA103488 濃度時間推移–PK 解析対象集団

線形スケール



片対数スケール



図は平均値±SE を示す。
BLQ=below the limit of quantification; LLOQ=lower limit of quantification; PK=pharmacokinetic; SE=standard error
Note: LLOQ = 10ng/mL
Note: BLQ concentrations were replaced by LLOQ/2 (10/2ng/mL).
Data source: Figure 14.2.3

2.1.4.2　　ジルコプラン及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

ジルコプラン及びその代謝物（RA102758 及び RA103488）の血漿中 PK パラメータ（PK 解析対象集団）を、それぞれ表 2.1-4（総ジルコプラン）、表 2.1-5（RA102758）、及び表 2.1-6（RA103488）に示した。

総ジルコプランの $AUC_{(0\text{-}t)}$、$AUC_{(0\text{-}\infty)}$、及び C_{max} の幾何平均値は、中等度 HIP 被験者群で 581400h·ng/mL、594500h·ng/mL、及び 4867ng/mL、肝機能正常被験者群で 769900h·ng/mL、787000h·ng/mL、及び 5128ng/mL で、いずれのパラメータでも中等度 HIP 被験者群で低かった。CL/F 及び V_z/F の幾何平均値は、中等度 HIP 被験者群で 0.008415mL/min/kg 及び 0.1107L/kg、肝機能

正常被験者群で 0.006354mL/min/kg 及び 0.08164L/kg で、両パラメータとも中等度 HIP 被験者群で高かった。

RA102758 及び RA103488 の $AUC_{(0-t)}$の幾何平均値は中等度 HIP 被験者群で 24830 及び 126600h·ng/mL、肝機能正常被験者群で 22810 及び 103400h·ng/mL、C_{max}の幾何平均値は中等度 HIP 被験者群で 152.0 及び 270.8ng/mL、肝機能正常被験者群で 125.6 及び 233.0ng/mL で、いずれのパラメータでも中等度 HIP 被験者群で高かった。代謝比の幾何平均値は中等度 HIP 被験者群と肝機能正常被験者群で明確な差がなかった。

中等度 HIP 被験者群におけるジルコプランの F_uの幾何平均値（CV%）は、0.3768%（58.7）であった。なお、肝機能正常被験者群では、定量可能な濃度データを有する被験者が 8 例中 5 例であったため、ジルコプランの F_uの幾何平均値を算出しなかった。肝機能正常被験者群のジルコプランの F_uの中央値は、0.37%（範囲：0.27%～0.51%）であった（UP0094 試験 CSR Table 14.2.10、Listing 16.2.6.4）。

表 2.1-4　血漿中総ジルコプランの PK パラメータ–PK 解析対象集団

Parameter	Statistic	Moderate HIP (N=8)	Normal (N=8)
C_{max} (ng/mL)	n	8	8
	Geometric mean	4867	5128
	Geometric CV(%)	14.4	19.3
t_{max} (h)	n	8	8
	Median	4.0	8.0
	Min, max	3.8, 23	2.0, 12
$AUC_{(0-t)}$ (h*ng/mL)	n	8	8
	Geometric mean	581400	769900
	Geometric CV(%)	21.3	12.8
$AUC_{(0-\infty)}$ (h*ng/mL)	n	8	8
	Geometric mean	594500	787000
	Geometric CV(%)	21.6	13.3
CL/F ([mL/min]/kg)	n	8	8
	Geometric mean	0.008415	0.006354
	Geometric CV(%)	21.7	13.2
V_z/F (L/kg)	n	8	8
	Geometric mean	0.1107	0.08164
	Geometric CV(%)	22.5	16.0
$t_{1/2}$ (h)	n	8	8
	Geometric mean	152.2	148.3
	Geometric CV(%)	10.7	17.5
F_u (%)	n	8	5
	Geometric mean	0.3768	NC
	Geometric CV(%)	58.7	NC

BLQ=below the limit of quantification; CL/F=clearance; CV=coefficient of variation; Geo=geometric; HIP=hepatically impaired; max=maximum; min=minimum; NC=not calculable; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation
Note: n = number of study participants in specific category
Note: N = total number of study participants in Pharmacokinetic Analysis Set in respective arm (Moderate HIP, Normal)
Note: Geometric CV% =100 x $[\exp(s^2)-1]^{1/2}$, where s is the standard deviation of the data on a log scale.
Note: Bioanalytical results indicated predose and t=840h postdose fraction-unbound samples were BLQ and therefore no summary data was available for these timepoints.
Note: NC because only <2/3 of the study participants had samples >BLQ, consequently only min, median, and max.
Data source: Table 14.2.5 and Table 14.2.10

表 2.1-5 血漿中 RA102758 の PK パラメータ–PK 解析対象集団

Parameter	Statistic	Moderate HIP (N=8)	Normal (N=8)
C_{max} (ng/mL)	n	8	8
	Geometric mean	152.0	125.6
	Geometric CV(%)	22.1	24.4
t_{max} (h)	n	8	8
	Median	96	83
	Min, max	72, 120	71, 120
$AUC_{(0-t)}$ (h*ng/mL)	n	8	8
	Geometric mean	24830	22810
	Geometric CV(%)	46.6	27.5
$AUC_{(0-\infty)}$ (h*ng/mL)	n	2	4
	Geometric mean	NC	NC
	Geometric CV(%)	NC	NC
$t_{1/2}$ (h)	n	8	8
	Median	81.10	95.30
	Min, max	66.20, 96.00	84.10, 99.60
MRC_{max}	n	8	8
	Geometric mean	0.05539	0.04520
	Geometric CV(%)	15.3	14.3
$MRAUC_{0-\infty}$	n	8	8
	Geometric mean	0.2184	0.1372
	Geometric CV(%)	25.0	20.4

CV=coefficient of variation; Geo=geometric; HIP=hepatically impaired; max=maximum; min=minimum; NC=not calculable; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation
Note: n = number of study participants in specific category
Note: N = total number of study participants in Pharmacokinetic Analysis Set in respective arm (Moderate HIP, Normal)
Note: Geometric CV% =100 x $[\exp(s^2)-1]^{1/2}$, where s is the standard deviation of the data on a log scale.
Data source: Table 14.2.6 and Table 14.2.8

表 2.1-6 血漿中 RA103488 の PK パラメータ–PK 解析対象集団

Parameter	Statistic	Moderate HIP (N=8)	Normal (N=8)
C_{max} (ng/mL)	n	8	8
	Geometric mean	270.8	233.0
	Geometric CV(%)	23.0	21.0
t_{max} (h)	n	8	8
	Median	120	120
	Min, max	48, 120	96, 120
$AUC_{(0-t)}$ (h*ng/mL)	n	8	8
	Geometric mean	126600	103400
	Geometric CV(%)	12.5	30.4
$AUC_{(0-\infty)}$ (h*ng/mL)	n	2	4
	Geometric mean	NC	NC
	Geometric CV(%)	NC	NC
$t_{1/2}$ (h)	n	8	8
	Median	228.5	221.5
	Min, max	220.0, 237.0	144.0, 269.0
MRC_{max}	n	8	8
	Geometric mean	0.06772	0.05313
	Geometric CV(%)	22.0	14.8
$MRAUC_{0-\infty}$	n	8	8
	Geometric mean	0.09254	0.06654
	Geometric CV(%)	50.3	24.8

CV=coefficient of variation; Geo=geometric; HIP=hepatically impaired; max=maximum; min=minimum; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation
Note: n = number of study participants in specific category
Note: N = total number of study participants in Pharmacokinetic Analysis Set in respective arm (Moderate HIP, Normal)
Note: Geometric CV% =100 x $[\exp(s^2)-1]^{1/2}$, where s is the standard deviation of the data on a log scale.
Data source: Table 14.2.7 and Table 14.2.9

2.1.4.3　ジルコプラン及び代謝物の薬物動態パラメータによる肝機能障害の統計学的評価

ジルコプラン及びその代謝物（RA102758 及び RA103488）の血漿中 PK パラメータにおける肝機能障害の影響を確認した ANOVA の結果（PK 解析対象集団）を、それぞれ表 2.1-7（総ジルコプラン）、表 2.1-8（RA102758）、及び表 2.1-9（RA103488）に示した。

ジルコプランの AUC は中等度 HIP 被験者群で肝機能正常被験者群より 24%低く（Geo LSM の比：0.76、90% CI：0.65～0.88）、C_{max} は両被験者群で同程度であった（Geo LSM の比：0.95、90% CI：0.82～1.10）。また、ジルコプランの CL/F は中等度 HIP 被験者群で肝機能正常被験者群より 32%（Geo LSM の比：1.32、90% CI：1.13～1.55）、及び体重で標準化した V_z/F は約 36%（肝機能正常被験者群の Geo LSM：0.08164L/kg、中等度 HIP 被験者群の Geo LSM：0.1107L/kg）高かった（表 2.1-4、UP0094 試験 CSR Table 14.2.5）。

代謝物の $AUC_{(0-t)}$及び C_{max} の Geo LSM の比（90% CI）は、RA102758 でそれぞれ 1.09（0.79～1.50）及び 1.21（0.99～1.48）、RA103488 でそれぞれ 1.22（1.00～1.50）及び 1.16（0.96～1.41）であった。

表 2.1-7 血漿中総ジルコプランの PK パラメータにおける肝機能障害の影響（ANOVA モデル）–PK 解析対象集団

Parameter	Arm	N	n	Geo LSMean	95% CI	Ratio	Ratio of Geo LSMeans	90% CI	ANOVA CV (%)
$AUC_{(0-t)}$ (h*ng/mL)	Moderate HIP	8	8	581400	(509500, 663500)	Moderate HIP/Normal	0.76	(0.65, 0.88)	17.5
	Normal	8	8	769900	(674700, 878600)				
$AUC_{(0-\infty)}$ (h*ng/mL)	Moderate HIP	8	8	594500	(519700, 680200)	Moderate HIP/Normal	0.76	(0.65, 0.88)	17.9
	Normal	8	8	787000	(687900, 900300)				
C_{max} (ng/mL)	Moderate HIP	8	8	4867	(4282, 5533)	Moderate HIP/Normal	0.95	(0.82, 1.10)	17.0
	Normal	8	8	5128	(4511, 5828)				
CL/F ([mL/min]/kg)	Moderate HIP	8	8	0.008415	(0.007354, 0.009630)	Moderate HIP/Normal	1.32	(1.13, 1.55)	17.9
	Normal	8	8	0.006354	(0.005552, 0.007271)				

ANOVA=analysis of variance; CI=confidence interval; CV=coefficient of variation; Geo LSMean=geometric least squares mean; HIP=hepatically impaired; PK=pharmacokinetic
Note: n = number of study participants in category
Note: N = number of study participants in respective arm (Moderate HIP, Normal)
Note: PK parameter was included in the statistical analysis if at least two-thirds of the total observations were available.
Note: ANOVA is used to test the significance of the effects of arm (moderate HIP study participants versus the control group of healthy study participants).
Data source: Table 14.2.11

表 2.1-8 血漿中 RA102758 の PK パラメータにおける肝機能障害の影響（ANOVA モデル）–PK 解析対象集団

Parameter	Arm	N	n	Geo LSMean	95% CI	Ratio	Ratio of Geo LSMeans	90% CI	ANOVA CV (%)
$AUC_{(0-t)}$ (h*ng/mL)	Moderate HIP	8	8	24830	(18800, 32810)	Moderate HIP/Normal	1.09	(0.79, 1.50)	38.0
	Normal	8	8	22810	(17260, 30130)				
C_{max} (ng/mL)	Moderate HIP	8	8	152.0	(127.7, 181.0)	Moderate HIP/Normal	1.21	(0.99, 1.48)	23.3
	Normal	8	8	125.6	(105.5, 149.5)				

ANOVA=analysis of variance; CI=confidence interval; CV=coefficient of variation; Geo LSMean=geometric least squares mean; HIP=hepatically impaired; PK=pharmacokinetic
Note: n = number of study participants in category
Note: N = number of study participants in respective arm (Moderate HIP, Normal)
Note: PK parameter was included in the statistical analysis if at least two-thirds of the total observations were available.
Note: ANOVA is used to test the significance of the effects of arm (moderate HIP study participants versus the control group of healthy study participants).
Data source: Table 14.2.11

表 2.1-9 血漿中 RA103488 の PK パラメータにおける肝機能障害の影響（ANOVA モデル）–PK 解析対象集団

Parameter	Arm	N	n	Geo LSMEAN	95% CI	Ratio	Ratio of Geo LSMeans	90% CI	ANOVA CV (%)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (h*ng/mL)	Moderate HIP	8	8	126600	(106500, 150500)	Moderate HIP/Normal	1.22	(1.00, 1.50)	23.1
	Normal	8	8	103400	(86990, 122900)				
C_{max} (ng/mL)	Moderate HIP	8	8	270.8	(229.6, 319.3)	Moderate HIP/Normal	1.16	(0.96, 1.41)	22.0
	Normal	8	8	233.0	(197.6, 274.7)				

ANOVA=analysis of variance; CI=confidence interval; CV=coefficient of variation; Geo LSMean=geometric least squares mean; HIP=hepatically impaired; PK=pharmacokinetic
Note: n = number of study participants in category
Note: N = number of study participants in respective arm (Moderate HIP, Normal)
Note: PK parameter was included in the statistical analysis if at least two-thirds of the total observations were available.
Note: ANOVA is used to test the significance of the effects of arm (moderate HIP study participants versus the control group of healthy study participants).
Data source: Table 14.2.11

2.1.4.4　ジルコプラン及び代謝物の便中排泄

治験実施計画書からの逸脱により、Day 1～5 のいずれでも 24 時間の蓄便が実施されず、1 日あたりの便重量を測定できなかった。このため、本試験の便中排泄データは、検体として採取した便（採便時に排泄された便の一部）のデータに基づいて推定した結果である（UP0094 試験 CSR 7.2 項、10.1.2 項）。データは限定的であり、結果の解釈には注意が必要である。

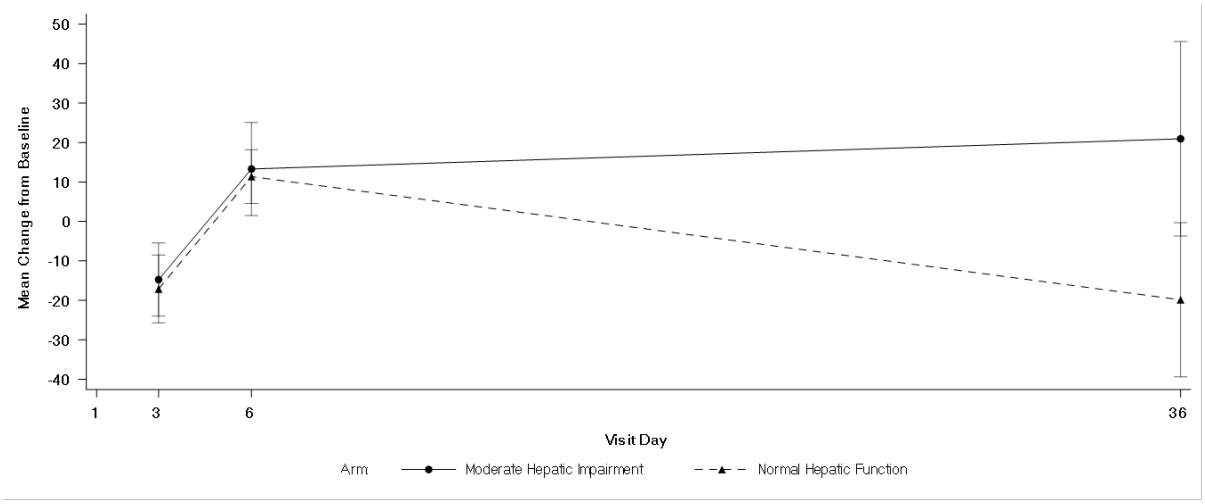
中等度 HIP 被験者群及び肝機能正常被験者群のいずれでも、ジルコプラン及び RA103488 の便中濃度は定量限界（10ng/mL）未満であった。便中 RA102758 濃度は一部の被験者で検出可能で、中等度 HIP 被験者群（6/8 例）で 10.10～59.50ng/mL、肝機能正常被験者群（5/8 例）で 11.90～81.90ng/mL であり、両被験者群の F_e は 1%未満であった（UP0094 試験 CSR Listing 16.2.5.3）。

2.1.5　薬力学

C5 濃度の平均値及び sRBC 溶血試験における溶血率のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）を、それぞれ図 2.1-4 及び図 2.1-5 に示した。

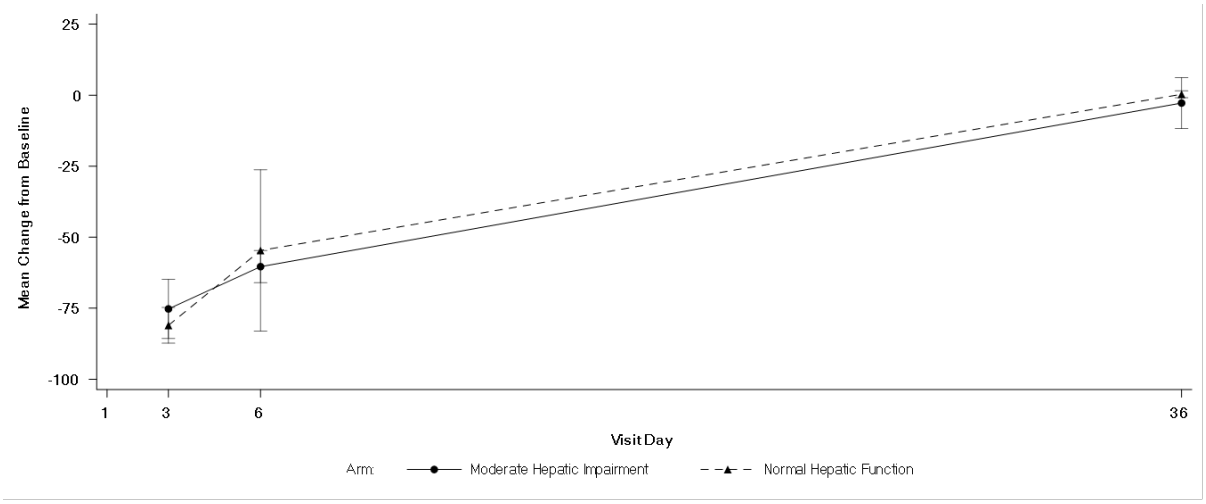
中等度 HIP 被験者群でジルコプランの AUC が 24%低かったにも関わらず、C5 濃度及び sRBC 溶血試験でのジルコプランによる補体活性阻害のいずれの PD データでも、中等度 HIP 被験者群と肝機能正常被験者群に意義のある差は認められなかった。

図 2.1-4　C5 濃度のベースラインからの変化量–安全性解析対象集団



図は平均値±SD（μg/mL）を示す。
SD=standard deviation
Data source: Figure 14.2.9

図 2.1-5　sRBC 溶血試験における溶血率のベースラインからの変化量–安全性解析対象集団



図は平均値±SD（%）を示す。
SD=standard deviation; sRBC=sheep red blood cell
Note: Complement activation = % hemolysis measured by the sRBC lysis assay
Data source: Figure 14.2.10

2.1.6　安全性

2.1.6.1　曝露状況

被験者は、治験実施医療機関で治験責任医師又は治験実施医療機関の担当者に治験薬を単回投与された。治験薬の投与に関連する治験実施計画書からの重大な逸脱はなかった（UP0094 試験 CSR Listing 16.2.2.1、Listing 16.2.5.1）。

2.1.6.2　有害事象

本試験では、MedDRA ver. 23.0 を用いて AE を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」又は「関連あり（Related）」の 2 段階で評価した。

2.1.6.2.1　有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（安全性解析対象集団）を表 2.1-10 に示した。

TEAE の発現に一定の傾向は認められなかった。全体で 3 例（18.8%）の被験者に 5 件の TEAE が認められ、このうち中等度 HIP 被験者群が 2 例（25.0%）4 件、肝機能正常被験者群が 1 例（12.5%）1 件であった。試験期間中に、SAE、高度の TEAE、試験中止に至った TEAE、及び死亡は認められなかった。

表 2.1-10　TEAE 発現例数の概要–安全性解析対象集団

Category	Moderate HIP N=8 n (%) E	Normal N=8 n (%) E	Overall N=16 n (%) E
Any TEAE	2 (25.0) 4	1 (12.5) 1	3 (18.8) 5

表 2.1-10　TEAE 発現例数の概要–安全性解析対象集団（続き）

Category	Moderate HIP N=8 n (%) E	Normal N=8 n (%) E	Overall N=16 n (%) E
TEAE worst Severity			
Mild	0	1 (12.5)	1 (6.3)
Moderate	2 (25.0)	0	2 (12.5)
Severe	0	0	0
Life-threatening	0	0	0
Death	0	0	0
Drug-related	1 (12.5) 1	0	1 (6.3) 1
TEAE leading to discontinuation	0	0	0
TEAE leading to death	0	0	0
Serious adverse events	0	0	0

HIP=hepatically impaired; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: % = n/N * 100
Note: n = number of participants with TEAEs
Note: N = total number of study participants in safety analysis set in respective arm (Moderate HIP, Normal)
Note: Study participants with multiple events were considered in the worst severity or maximum causality only in the severity and causality categories, respectively.
Note: E is the number of events.
Data Source Table 14.3.1.1

2.1.6.2.2　　比較的よくみられる有害事象

試験期間中に認められたすべての TEAE（安全性解析対象集団）を MedDRA の SOC 及び基本語別に表 2.1-11 に示した。

全体で最もよくみられた TEAE（SOC）は感染症および寄生虫症（2 例、12.5%）で、この他に 2 例以上の被験者に認められた TEAE（SOC）はなかった。中等度 HIP 被験者群では、1 例に下痢、不眠症、及び悪心（各 12.5%）、別の 1 例に尿路感染（12.5%）が認められた。肝機能正常被験者群の 1 例は、試験期間中に 1 件の TEAE（ＣＯＶＩＤ－１９、12.5%）を発現した（UP0094 試験 CSR Listing 16.2.7.1）。

表 2.1-11　試験期間中に認められたすべての TEAE–安全性解析対象集団

MedDRA 23.0 SOC PT	Moderate HIP N=8 n (%) E	Normal N=8 n (%) E	Overall N=16 n (%) E
Any TEAE	2 (25.0) 4	1 (12.5) 1	3 (18.8) 5
感染症および寄生虫症	1 (12.5) 1	1 (12.5) 1	2 (12.5) 2
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (12.5) 1	1 (6.3) 1
尿路感染	1 (12.5) 1	0	1 (6.3) 1
胃腸障害	1 (12.5) 2	0	1 (6.3) 2
下痢	1 (12.5) 1	0	1 (6.3) 1
悪心	1 (12.5) 1	0	1 (6.3) 1
精神障害	1 (12.5) 1	0	1 (6.3) 1
不眠症	1 (12.5) 1	0	1 (6.3) 1

HIP=hepatically impaired; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: % = n/N * 100
Note: n = number of participants with TEAEs
Note: N = total number of study participants in safety analysis set in respective arm (Moderate HIP, Normal)
Note: E is the number of events.
Note: Adverse events were coded to SOC and preferred term using MedDRA version 23.0.
Note: SOCs were sorted descending by total number of study participants and events; PTs were sorted within SOC in descending frequency, as reported in overall column.
Data Source: Table 14.3.1.2

2.1.6.2.3　治験薬と関連ありと判断された有害事象

中等度 HIP 被験者群の 1 例に、治験薬と関連ありと判断された悪心が発現した。当該事象の重症度は軽度、発現期間は 20 日間で、転帰は消失であった。肝機能正常被験者群では、治験薬と関連ありと判断された TEAE は認められなかった（UP0094 試験 CSR Listing 16.2.7.1）。

2.1.6.2.4　重症度別の有害事象

試験期間中に認められた TEAE の重症度はいずれも軽度又は中等度で、高度の TEAE は認められなかった（UP0094 試験 CSR Table 14.3.1.4）。

2.1.6.2.5　死亡

本試験では、死亡は認められなかった（UP0094 試験 CSR Listing 16.2.7.1）。

2.1.6.2.6　重篤な有害事象

本試験では、SAE は認められなかった（UP0094 試験 CSR Listing 16.2.7.2）。

2.1.6.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

本試験では、治験薬の投与中止及び試験中止に至った TEAE は認められなかった（UP0094 試験 CSR Listing 16.2.7.3）。

2.1.6.2.8　その他の安全性評価項目

2.1.6.2.8.1　臨床検査値

試験期間中に、臨床検査値に治験薬と関連する明確な傾向は認められなかった（UP0094 試験 CSR Table 14.3.5.1、Table 14.3.5.2、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.8.1～Listing 16.2.8.4）。

2.1.6.2.8.2　バイタルサイン

試験期間中に、バイタルサインに治験薬と関連する明確な傾向は認められなかった（UP0094 試験 CSR Table 14.3.6.1、Listing 16.2.9.1）。

2.1.6.2.8.3　12 誘導心電図

試験期間中に、12 誘導 ECG 所見に治験薬と関連する明確な傾向は認められなかった（UP0094 試験 CSR Table 14.3.6.2、Table 14.3.6.3、Listing 16.2.9.2）。

2.1.6.2.8.4　身体所見

試験期間中に、臨床的に重要な身体所見はほとんど認められず、治験薬と関連する明確な傾向は認められなかった（UP0094 試験 CSR Listing 16.2.9.3）。

2.1.7　結論

ジルコプランの AUC は中等度 HIP 被験者群で肝機能正常被験者群より 24%低く（Geo LSM の比：0.76、90% CI：0.65～0.88）、C_{max} は両被験者群で同程度であった（Geo LSM の比：0.95、90% CI：0.82～1.10）。

ジルコプランの CL/F は中等度 HIP 被験者群で肝機能正常被験者群より 32%（Geo LSM の比：1.32、90% CI：1.13～1.55）、及び体重で標準化した V_z/F は約 36%（肝機能正常被験者群の Geo LSM：0.08164L/kg、中等度 HIP 被験者群の Geo LSM：0.1107L/kg）高かった。結果として、終末相の半減期は中等度 HIP 被験者群と肝機能正常被験者群で同程度であり、ジルコプランの PK に肝機能が影響しないことが示唆された。

代謝物の $AUC_{(0-t)}$及び C_{max} は、中等度 HIP 被験者群で正常被験者群より高く、ジルコプランのクリアランスの比較から予想される結果と一致していた。

中等度 HIP 被験者群及び肝機能正常被験者群のいずれでも、ジルコプラン及び RA103488 の便中濃度は定量限界（10ng/mL）未満、便中 RA102758 の F_e はいずれの被験者群でも 1%未満であった。

中等度 HIP 被験者群でジルコプランの AUC が 24%低かったにも関わらず、C5 濃度及び sRBC 溶血試験でのジルコプランによる補体活性阻害のいずれの PD データでも、中等度 HIP 被験者群と肝機能正常被験者群に意義のある差は認められなかった。これらの結果から、中等度の HIP を有する患者に対するジルコプランの用量調整は不要と考える。

中等度の HIP 被験者及び肝機能正常被験者にジルコプラン 0.3mg/kg を単回 SC 投与した時の安全性及び忍容性は良好であった。

本試験の結果から、新たな安全性の所見及び中等度 HIP 被験者群と肝機能正常被験者群間の安全性の重要な差は認められなかった。

2.2　UP0114 試験［腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者を対象にジルコプランの薬物動態を評価する第 I 相、非盲検試験］（5.3.3.3.2：参考資料）

2.2.1　試験方法の概略

本試験の試験方法の概略を表 2.2-1 に示した。

表 2.2-1　試験方法の概略：UP0114 試験

項目	内容
標題	腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者を対象にジルコプランの薬物動態を評価する第 I 相、非盲検試験
開発の相	第 Ib 相
目的	主要目的： · 腎機能障害（RI）被験者及び腎機能正常被験者にジルコプラン 0.3mg/kg を単回皮下（SC）投与した時のジルコプラン及びその代謝物（RA103488、RA102758）の薬物動態（PK）を比較する 副次目的： · RI 被験者及び腎機能正常被験者にジルコプラン 0.3mg/kg を SC 投与した時のジルコプランの安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	多施設共同、非盲検、単回投与
試験方法	本試験は、スクリーニング期間（21 日間）及び評価期間（36 日間）で構成された。各地域の規制に従って髄膜炎菌感染症に対するワクチンの接種を行うため、スクリーニング期間は最長 49 日間まで延長可とした。髄膜炎菌感染症に対するワクチンが規定どおりに接種されない場合、被験者は抗生物質（シプロフロキサシン）による予防治療を受けることとした。各被験者の試験期間は最長で約 12 週間とした。 重度 RI 被験者及び腎機能正常被験者をそれぞれ約 8 例組み入れ、その結果次第で（すなわち重度 RI 被験者でジルコプランの PK に重要な影響が認められた場合）、更に約 16 例（中等度 RI 被験者 8 例及びマッチする腎機能正常被験者を最大 8 例）を追加で試験に組入れ可とした。RI 被験者群及び腎機能正常被験者群の評価可能被験者を各 8 例確保するため、被験者の交代又は追加の被験者の登録を可とした。 スクリーニング来院時に、Cockcroft-Gault の式を用いて CL_{cr} を推算し、RI の重症度を評価した。腎機能正常被験者は、RI 被験者と年齢、性別及び体格指数（BMI）がマッチする者を組み入れた。 被験者は Day −1 に入院し、Day 1 にジルコプラン 0.3mg/kg の単回 SC 投与を受けた。被験者は Day 3 に規定の評価をすべて受けた後、Day 4～6 の間は退院して外来で評価を受けるか、入院を継続して評価を受けるか選択できることとした。Day 6 の PK 評価用検体採取後にすべての被験者は退院し、Day 15、22、29 及び 36（最終来院）に来院して規定の評価を受けた。
対象	RI を有する成人男女及び腎機能正常成人男女
被験者数	計画例数：16 例 安全性解析対象集団：16 例（重度 RI 被験者及び腎機能正常被験者各 8 例） 治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団：16 例 PK 解析対象集団：16 例

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>主な選択／除外基準</td><td>選択基準：
<u>すべての被験者</u>
1)　年齢 18 歳以上 75 歳以下の男性及び女性
2)　BMI が 18.0～35.0kg/m^2 かつ体重が 43kg 以上 150kg 未満の者
3)　治験薬の投与開始前 2 週間以内に髄膜炎菌感染症に対するワクチンの接種を受けた者。該当しない場合、シプロフロキサシンの投与による予防治療を受けること
<u>RI 被験者</u>
1)　Cockcroft-Gault の式を用いて CL_{cr} を推算し、RI を有することが確認された者（重度 RI：CL_{cr} が 30mL/分未満、中等度 RI：CL_{cr} が 30～60mL/分未満）
2)　スクリーニング前 30 日以内に、病態に臨床的に重要な変化がなく、RI の症状が安定していると治験責任医師が判断した者
<u>腎機能正常被験者</u>
1)　CL_{cr} から腎機能が正常であることが確認された者（正常腎機能：CL_{cr} が 90mL/分以上）

除外基準：
<u>すべての被験者</u>
1)　薬物若しくは食品に対する複数及び／若しくは重度のアレルギーの既往を有する者、又は注射、薬物若しくはワクチンに対するアナフィラキシー反応の既往を有する者
2)　活動性の B 型肝炎、C 型肝炎又はヒト免疫不全ウイルス感染症を有する者
3)　スクリーニング前 3 ヵ月以内に 500mL 超の血液を損失した（献血を含む）者、又は試験期間中に献血を予定している者
4)　治験薬投与前に他の試験薬又は試験医療機器を使用してから 30 日又は他の試験薬の半減期の 5 倍の日数のいずれか長い方の期間以内の者
5)　治験薬投与前 60 日以内に、血清クレアチニンの消失に影響を及ぼすことが既知の薬物（例えば、トリメトプリムやシメチジン）及び腎尿細管分泌に競合する薬物（例えば、プロベネシド）を併用した者。抗生物質による予防治療としてのシプロフロキサシンの投与は可とした
<u>RI 被験者</u>
1)　RI の臨床所見及び／又は臨床検査結果から腎機能の変動、急性増悪又は改善が認められた者
2)　血液透析、腹膜透析又は他の腎代替療法が必要な末期腎不全の者
3)　腎移植の既往を有する者
4)　血清アルブミン濃度が 2g/dL 未満の者
5)　ヘモグロビン濃度が 10g/dL 未満の者
<u>腎機能正常被験者</u>
1)　蛋白尿を有する者</td></tr>
<tr><td>治験薬、投与量及び投与方法</td><td>被験薬：
ジルコプラン：ロット／バッチ番号[redacted]、[redacted]、[redacted]

投与量及び投与方法：
Day 1 にジルコプラン 0.3mg/kg を単回 SC 投与した。
ジルコプランの投与量は、体重区分別の固定用量を用いて被験者の体重別に決定した。体重区分は、目標とする最低投与量以上を各被験者に投与できるように体重別に設定した。ジルコプラン 0.3mg/kg を単回投与するため、最低投与量として 0.3mg/kg（範囲：0.30～0.42mg/kg）を投与した。本試験のジルコプランの投与量を下表に示した。体重の重い被験者（109kg 以上）は、メディカルモニターと相談のうえ個別に対応することとした。

<table>
<tr><th rowspan="2">Target Dose (mg/kg)</th><th colspan="2">Dose Presentation</th><th rowspan="2">Lot Number</th><th rowspan="2">Weight Range (kg)</th><th rowspan="2">Dose Range (mg/kg)</th></tr>
<tr><th>Fill Volume
mL</th><th>Dose
mg</th></tr>
<tr><td>0.3</td><td>0.416</td><td>16.6</td><td>0000392416</td><td>≥43 to <56</td><td>0.30 to 0.39</td></tr>
<tr><td>0.3</td><td>0.574</td><td>23</td><td>0000392418</td><td>≥56 to <77</td><td>0.30 to 0.41</td></tr>
<tr><td>0.3</td><td>0.810</td><td>32.4</td><td>0000412942</td><td>≥77 to <109</td><td>0.30 to 0.42</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

項目		内容
試験期間		最長約 12 週間 スクリーニング期間：Day −49～−2 評価期間：Day −1～29 最終来院：Day 36
評価項目	PK	・ ジルコプラン及びその代謝物（RA103488 及び RA102758）の血漿中濃度 ・ PK パラメータ：C_{max}、t_{max}、$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-\infty)}$、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F、A_e、F_e、CL_R、CL_{NR}、C_u
	薬力学	・ 補体第 5 成分（C5）濃度
	安全性	・ 有害事象（AE）、重篤な AE ・ 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査、尿検査） ・ 12 誘導心電図（ECG） ・ バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数、体温） ・ 身体所見
統計解析方法		解析対象集団の定義： 安全性解析対象集団：治験薬を投与されたすべての被験者 PP 解析対象集団：安全性解析対象集団のうち、評価期間を終了し、治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者 PK 解析対象集団：安全性解析対象集団のうち、PK の評価が可能な血漿中薬物濃度結果が 1 つ以上得られた被験者 解析方法： 連続変数は、評価例数、定量限界を超えた評価例数（該当する場合）、平均値、標準偏差、変動係数、幾何平均値、幾何変動係数、中央値及び範囲を用いて要約した。カテゴリカル変数は、頻度及び割合を用いて要約した。 特に記載がない限り、欠測値の補完は実施しなかった。 PK： PK パラメータは PK 解析対象集団を対象に、血漿中濃度は PP 解析対象集団を対象に解析した。 PK パラメータはノンコンパートメント法を用いて算出した。PK パラメータは、要約統計量を用いて解析し、スクリーニング時に推算した CL_{cr} で分類した RI 被験者群及び腎機能正常被験者群別に示した。 RI 被験者（試験群）及び腎機能正常被験者（対照群）の主要な PK パラメータ（$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-\infty)}$、C_{max}）の比較には、分散分析（ANOVA）及び共分散分析（ANCOVA）を用いた。解析前に測定値を対数変換した。幾何最小二乗平均値を用いて対照群に対する試験群の主要な PK パラメータの比を、90%信頼区間（CI）と共に算出した。 対数変換した PK パラメータ（$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-\infty)}$、C_{max}）とスクリーニング時の CL_{cr}（推定値）との相関について線形回帰を用いて解析した。対照群及び試験群の t_{max} は、Wilcoxon の順位和検定を用いて比較し、群間差の中央値（推定値）及び 90% CI を算出した。他の PK パラメータは要約統計量を用いて解析した。 薬力学： 安全性解析対象集団を対象に解析した。 C5 濃度は要約統計量を用いて解析し、RI 被験者群及び腎機能正常被験者群別に要約及び一覧に示した。 安全性： 安全性解析対象集団を対象に解析した。 安全性データは要約統計量を用いて解析し、RI 被験者群及び腎機能正常被験者群別に要約及び一覧に示した。
治験責任医師		3 名
治験実施医療機関		3 医療機関（スロバキア、チェコ共和国、ハンガリー）
公表文献		なし
治験実施期間		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

2.2.2　被験者の構成

2.2.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.2-2 に示した。

合計 16 例が組み入れられ、内訳は重度 RI 被験者群 8 例及び腎機能正常被験者群 8 例であった。全被験者が治験実施計画書の規定どおりに試験を完了し、安全性解析対象集団、PP 解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれた。

表 2.2-2　被験者の内訳

	Normal (N=8) n (%)	**Severe (N=8) n (%)**	**ALL (N=16) n (%)**
Safety Set	8 (100)	8 (100)	16 (100)
PP Set	8 (100)	8 (100)	16 (100)
PK Set	8 (100)	8 (100)	16 (100)
Completed	8 (100)	8 (100)	16 (100)
Withdrew	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N=total number of subjects in group; n (%)=number of subjects and percentage of N; PK=pharmacokinetic; PP=per protocol
Source: Table 14.1.1

2.2.3　被験者背景

2.2.3.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性（安全性解析対象集団）を表 2.2-3 に示した。

人口統計学的特性は重度 RI 被験者群及び腎機能正常被験者群の間で均衡していた。男性の割合は重度 RI 被験者群で 62.5%及び腎機能正常被験者群で 50.0%、平均年齢はそれぞれ 55.1 及び 55.4 歳、平均体重はそれぞれ 82.69 及び 77.31kg、平均 BMI はそれぞれ 28.14 及び 26.15kg/m^2 であった。

表 2.2-3　人口統計学的特性−安全性解析対象集団

	Category/Statistic	Normal (N=8)	Severe (N=8)	All (N=16)
Sex - n (%)	Male	4 (50.0)	5 (62.5)	9 (56.3)
	Female	4 (50.0)	3 (37.5)	7 (43.8)
Race - n (%)	White	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
Ethnicity - n (%)	Not Hispanic or Latino	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
Age (years)	Mean	55.4	55.1	55.3
	SD	6.67	15.72	11.66
	Median	56.5	59.0	58.0
	Min, Max	46, 63	25, 72	25, 72
Baseline Weight (kg)	Mean	77.31	82.69	80.00
	SD	6.478	9.888	8.539
	Median	75.95	81.50	76.95
	Min, Max	67.8, 88	69, 95	67.8, 95
Baseline Height (cm)	Mean	172.1	171.9	172.0
	SD	6.51	12.87	9.85
	Median	173.0	172.0	173.0
	Min, Max	163, 181	154, 191	154, 191
Baseline BMI (kg/m^2)	Mean	26.15	28.14	27.14
	SD	2.302	3.547	3.066
	Median	26.95	27.50	27.05
	Min, Max	22.1, 28.4	22.5, 33.2	22.1, 33.2

BMI=body mass index; Min, Max=range from minimum to maximum; N=total number of subjects; n (%)=number of subjects per category and percent of total population; SD=standard deviation
Source: Table 14.1.2.1

2.2.4　薬物動態

2.2.4.1　ジルコプラン、RA102758 及び RA103488 の血漿中濃度時間推移

ジルコプラン、RA102758 及び RA103488 の投与後 840 時間までの血漿中濃度時間推移（PP 解析対象集団）を、それぞれ図 2.2-1、図 2.2-2 及び図 2.2-3 に示した。

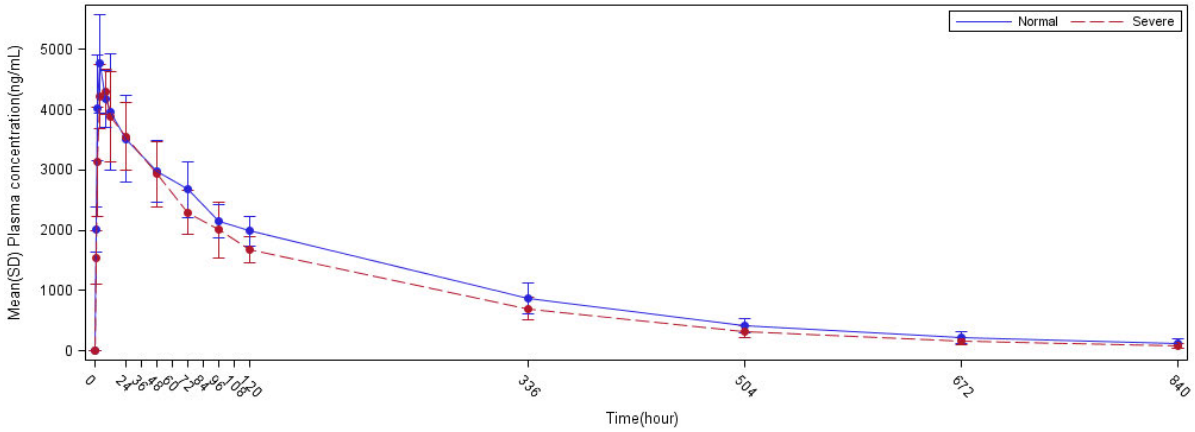
血漿中ジルコプラン濃度は、重度 RI 被験者群及び腎機能正常被験者群共に、ジルコプランの単回 SC 投与後の最初の評価時点である投与後 1 時間から、投与後 840 時間（Day 36、最終評価時点）まで検出可能であった。いずれの被験者群でも、血漿中ジルコプラン濃度の平均値は最大値に到達後に減少し、直線的な傾きを示した（片対数スケール）。最終評価時点（投与後 840 時間）でも血漿中ジルコプラン濃度はすべての被験者で検出可能であり、定量下限の 10ng/mL を上回った［UP0114 試験治験総括報告書（CSR）Table 14.2.1］。

血漿中 RA102758 濃度は、重度 RI 被験者群及び腎機能正常被験者群共に、投与後 8 時間にすべての被験者で検出可能であった。なお、投与後 120～336 時間（Day 15）に採血がなかったため、重度 RI 被験者群では投与後 120 時間より後に血漿中 RA102758 濃度が増加した可能性があった。重度 RI 被験者群では、血漿中 RA102758 濃度の減少はおおむね直線的であった（片対数スケール）。投与後 672 時間（Day 29）以降、血漿中 RA102758 濃度はいずれの被験者でも検出不可能であった（UP0114 試験 CSR Table 14.2.1）。

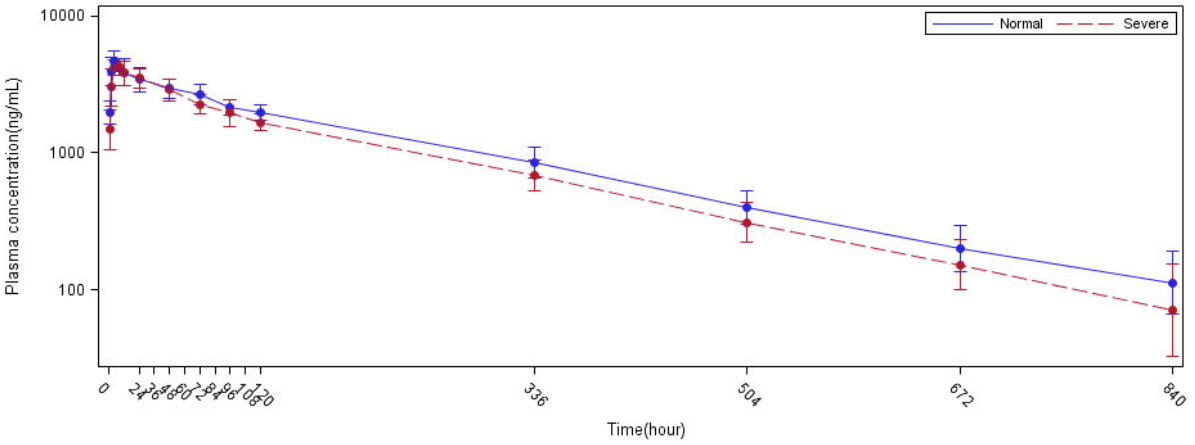
血漿中 RA103488 濃度は、重度 RI 被験者群及び腎機能正常被験者群共に、投与後 4 時間に一部の被験者で検出され、投与後 8 時間にすべての被験者で検出された。RA102758 と同様に、投与後 120～336 時間（Day 15）に採血がなかったため、重度 RI 被験者群では投与後 120 時間より後に血漿中 RA103488 濃度が増加した可能性があった。血漿中 RA103488 濃度時間推移の終末相は、おおむね直線的な傾きを示した（片対数スケール）。最終評価時点（投与後 840 時間）でも血漿中 RA103488 濃度はすべての被験者で定量下限を上回った（UP0114 試験 CSR Table 14.2.1）。

図 2.2-1　投与後 840 時間までの血漿中ジルコプラン濃度時間推移–PP 解析対象集団

線形スケール



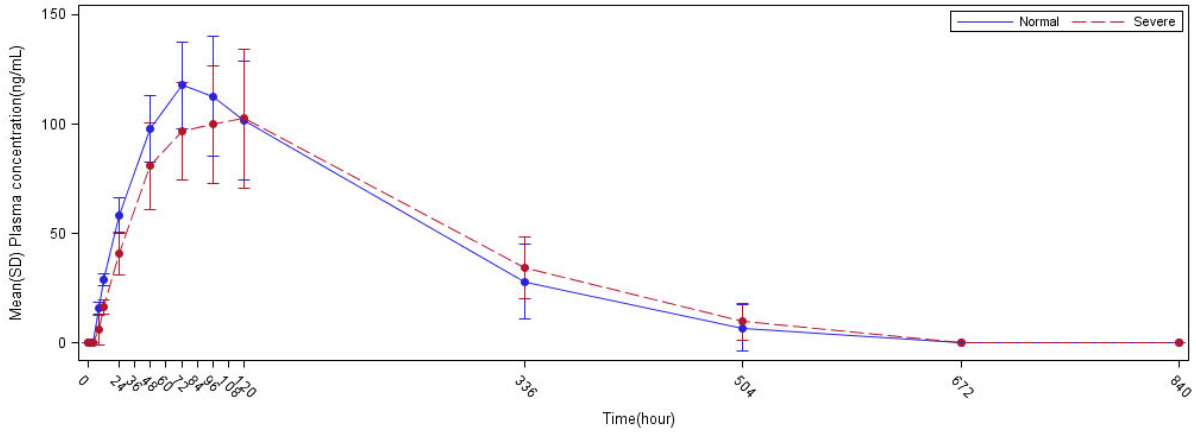
片対数スケール



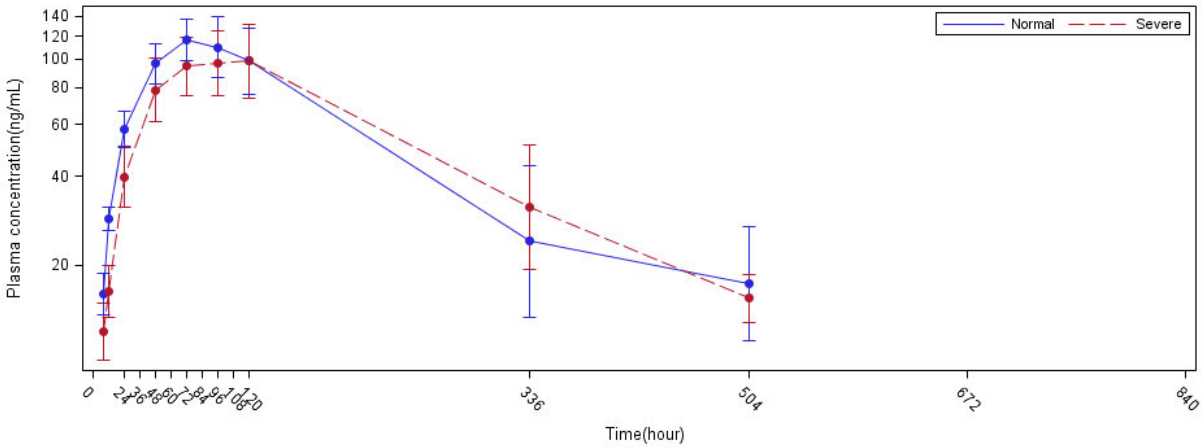
図は平均値±標準偏差を示す。
PP=per protocol; SD=standard deviation
Source: Figure 14.2.2.1.1 and Figure 14.2.2.2.1

図 2.2-2　投与後 840 時間までの血漿中 RA102758 濃度時間推移–PP 解析対象集団

線形スケール



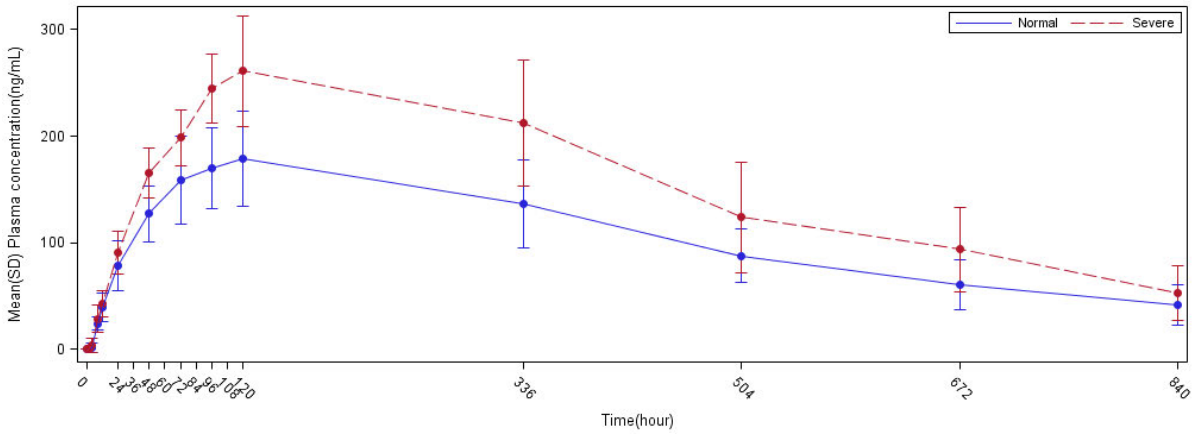
片対数スケール



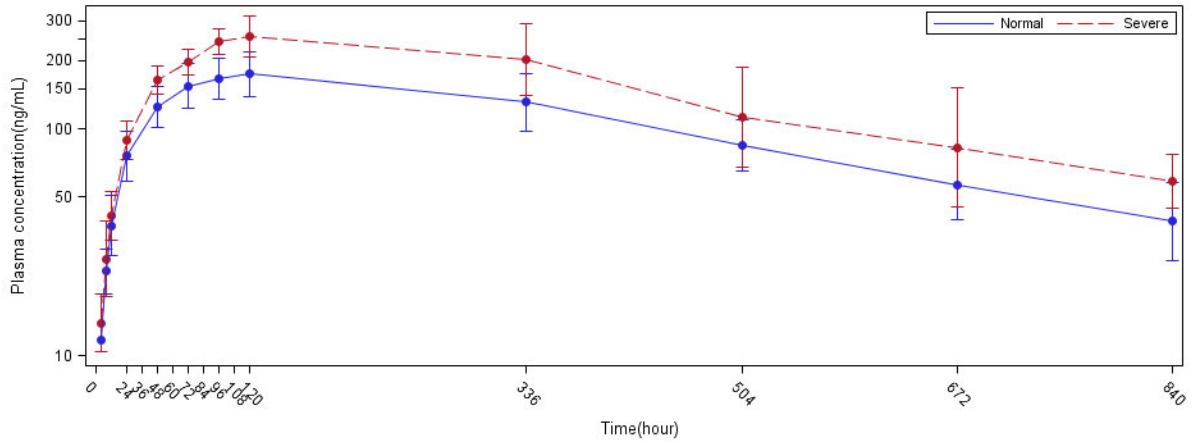
図は平均値±標準偏差を示す。
PP=per protocol; SD=standard deviation
Source: Figure 14.2.2.1.1 and Figure 14.2.2.2.1

図 2.2-3　投与後 840 時間までの血漿中 RA103488 濃度時間推移–PP 解析対象集団

線形スケール



片対数スケール



図は平均値±標準偏差を示す。
PP=per protocol; SD=standard deviation
Source: Figure 14.2.2.1.1 and Figure 14.2.2.2.1

2.2.4.2　血漿中薬物動態パラメータ

ジルコプラン、RA102758 及び RA103488 の血漿中 PK パラメータ（PK 解析対象集団）をそれぞれ表 2.2-4、表 2.2-5 及び表 2.2-6 に示した。

ジルコプラン、RA102758 及び RA103488 の血漿中 PK パラメータの平均値、中央値及び幾何平均値は、ばらつきを考慮すると重度 RI 被験者群と腎機能正常被験者群で同程度であった。

表 2.2-4 ジルコプランの血漿中 PK パラメータ–PK 解析対象集団

PK Parameter (unit)	Statistic	Normal (N=8)	Severe (N=8)
C_{max} (ng/mL)	n	8	8
	Mean	4902.50	4482.50
	SD	910.318	383.881
	%CV	19	9
	Median	4555.00	4440.00
	Min - Max	3910.0-6110.0	4020.0-5260.0
	Geometric Mean	4830.33	4468.65
	Geometric %CV	18	8
$AUC_{(0-t)}$ (h*ng/mL)	n	8	8
	Mean	801000.0	703875.0
	SD	152645.25	109321.85
	%CV	19	16
	Median	764500.0	724000.0
	Min - Max	653000-1120000	513000-843000
	Geometric Mean	789542.7	695854.5
	Geometric %CV	18	17
$AUC_{(0-\infty)}$ (h*ng/mL)	n	8	8
	Mean	836875.0	725875.0
	SD	183169.27	116135.93
	%CV	22	16
	Median	794500.0	746500.0
	Min - Max	666000-1230000	523000-879000
	Geometric Mean	821508.2	717144.3
	Geometric %CV	20	17
t_{max} (h)	n	8	8
	Mean	5.23	6.73
	SD	3.244	3.793
	%CV	62	56
	Median	4.00	6.00
	Min - Max	2.0-12.1	2.0-12.0
	Geometric Mean	4.55	5.73
	Geometric %CV	58	70
$t_{1/2}$ (h)	n	8	8
	Mean	178.75	168.63
	SD	38.007	31.232
	%CV	21	19
	Median	167.50	168.50
	Min - Max	150.0-269.0	106.0-198.0
	Geometric Mean	175.87	165.69
	Geometric %CV	18	21
V_z/F (mL/kg)	n	8	8
	Mean	92.90	102.73
	SD	8.159	25.765
	%CV	9	25
	Median	96.05	99.00
	Min - Max	79.5-103.2	66.6-139.7
	Geometric Mean	92.58	99.92
	Geometric %CV	9	26
CL/F (mL/h/kg)	n	8	8
	Mean	0.36	0.43
	SD	0.092	0.089
	%CV	25	21
	Median	0.40	0.40
	Min - Max	0.2-0.5	0.3-0.6
	Geometric Mean	0.35	0.42
	Geometric %CV	29	20

N=number of subjects per group; n=number of subjects assessed; SD=standard deviation; %CV=coefficient of variation in percent; Min-Max=range of minimum to maximum; PK=pharmacokinetic
Source: Table 14.2.4.1

表 2.2-5 RA102758 の血漿中 PK パラメータ–PK 解析対象集団

PK Parameter (unit)	Statistic	Normal (N=8)	Severe (N=8)
C_{max} (ng/mL)	n	8	8
	Mean	120.35	108.10
	SD	22.448	30.479
	%CV	19	28
	Median	116.50	101.60
	Min - Max	95.3-155.0	78.5-166.0
	Geometric Mean	118.57	104.67
	Geometric %CV	19	27
$AUC_{(0-t)}$ (h*ng/mL)	n	8	8
	Mean	24012.5	25000.0
	SD	8726.39	9165.15
	%CV	36	37
	Median	20800.0	25450.0
	Min - Max	14900-37800	15500-41000
	Geometric Mean	22726.2	23560.6
	Geometric %CV	36	38
$AUC_{(0-\infty)}$ (h*ng/mL)	n	7	4
	Mean	26857.1	23650.0
	SD	10579.68	7318.70
	%CV	39	31
	Median	21400.0	21950.0
	Min - Max	16000-43600	17100-33600
	Geometric Mean	25201.2	22860.0
	Geometric %CV	40	30
t_{max} (h)	n	8	8
	Mean	80.55	98.79
	SD	12.390	27.014
	%CV	15	27
	Median	71.95	107.60
	Min - Max	71.1-96.0	47.7-120.0
	Geometric Mean	79.75	94.72
	Geometric %CV	15	34
$t_{1/2}$ (h)	n	7	4
	Mean	106.80	118.10
	SD	23.583	20.872
	%CV	22	18
	Median	95.90	124.00
	Min - Max	77.5-142.0	89.4-135.0
	Geometric Mean	104.60	116.59
	Geometric %CV	22	19

N=number of subjects per group; n=number of subjects assessed; SD=standard deviation; %CV=coefficient of variation in percent; Min-Max=range of minimum to maximum; PK=pharmacokinetic
Source: Table 14.2.4.1

表 2.2-6　RA103488 の血漿中 PK パラメータ−PK 解析対象集団

PK Parameter (unit)	Statistic	Normal (N=8)	Severe (N=8)
C_{max} (ng/mL)	n	8	8
	Mean	182.88	266.88
	SD	42.286	43.245
	%CV	23	16
	Median	166.00	257.50
	Min - Max	144.0-274.0	206.0-353.0
	Geometric Mean	179.19	263.97
	Geometric %CV	21	16
$AUC_{(0-t)}$ (h*ng/mL)	n	8	8
	Mean	85212.5	127387.5
	SD	22092.43	31717.97
	%CV	26	25
	Median	79850.0	138000.0
	Min - Max	64000-127000	59100-166000
	Geometric Mean	82942.8	122732.7
	Geometric %CV	25	33
$AUC_{(0-\infty)}$ (h*ng/mL)	n	8	6
	Mean	104975.0	147316.7
	SD	34999.38	46762.82
	%CV	33	32
	Median	95450.0	169000.0
	Min - Max	75300-171000	64900-189000
	Geometric Mean	100567.4	138998.3
	Geometric %CV	31	42
t_{max} (h)	n	8	8
	Mean	107.50	113.84
	SD	18.000	11.105
	%CV	17	10
	Median	118.75	119.85
	Min - Max	71.9-120.0	95.7-120.0
	Geometric Mean	105.99	113.33
	Geometric %CV	19	10
$t_{1/2}$ (h)	n	8	6
	Mean	301.38	247.83
	SD	59.981	56.361
	%CV	20	23
	Median	268.50	255.50
	Min - Max	258.0-396.0	174.0-318.0
	Geometric Mean	296.67	242.29
	Geometric %CV	19	24

N=number of subjects per group; n=number of subjects assessed; SD=standard deviation; %CV=coefficient of variation in percent; Min-Max=range of minimum to maximum; PK=pharmacokinetic
Source: Table 14.2.4.1

2.2.4.3　血漿中薬物動態パラメータの解析結果

主要な血漿中 PK パラメータの解析結果（PK 解析対象集団）を表 2.2-7 に示した。

ジルコプラン及び RA102758 の主要な血漿中 PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-\infty)}$）を ANOVA 及び ANCOVA により解析した結果、幾何平均値の比の点推定値の 90% CI が 1 を含んだことから、重度 RI 被験者群と腎機能正常被験者群の間で統計学的に有意又は臨床的に意義のある差は認められなかった。RA103488 の C_{max}、$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-\infty)}$の点推定値は、腎機能正常被験者群と比較して重度 RI 被験者群で約 1.4～1.5 倍増加し、C_{max}及び $AUC_{(0-t)}$では統計学的有意差が認められた（すなわち、90% CI が 1 を含まなかった）。

性別を共変量として含めた場合には、RA103488 の $AUC_{(0-t)}$の腎機能正常被験者群に対する重度 RI 被験者群の比の点推定値が増加した。また、RA103488 の $AUC_{(0-\infty)}$でも両群間に統計学的有意差が認められた（90% CI が 1 を含まなかった）。

年齢、BMI、性別又はアルブミン尿を共変量とした解析の結果、ジルコプラン及び RA102758 の主要な血漿中 PK パラメータはいずれも幾何平均値の比の点推定値の 90% CI が 1 を含んだことから、重度 RI 被験者群と腎機能正常被験者群の間で統計学的有意差は認められなかった（UP0114 試験 CSR Table 14.2.5.2）。

表 2.2-7　主要な血漿中 PK パラメータの解析結果（ANOVA 及び ANCOVA）−PK 解析対象集団

		Geometric LS Mean		Geometric Mean Ratio		
					Confidence Interval 90%	
Analyte	**PK Parameter (unit)**	**Severe**	**Normal**	**Estimate**	**Lower**	**Upper**
RA101495	C_{max} (ng/mL)	4468.653	4830.329	0.9251	0.8161	1.0487
	$AUC_{(0-t)}$ (h*ng/mL)	695854.5	789542.7	0.8813	0.7578	1.0250
	$AUC_{(0-\infty)}$ (h*ng/mL)	717144.3	821508.2	0.8730	0.7414	1.0278
RA102758	C_{max} (ng/mL)	104.6672	118.5701	0.8827	0.7215	1.0801
	$AUC_{(0-t)}$ (h*ng/mL)	23560.60	22726.16	1.0367	0.7550	1.4236
	$AUC_{(0-\infty)}$ (h*ng/mL)	22859.98	25201.15	0.9071	0.6032	1.3640
RA103488	C_{max} (ng/mL)	263.9682	179.1889	1.4731	1.2522	1.7330
	$AUC_{(0-t)}$ (h*ng/mL)	122732.7	82942.76	1.4797	1.1536	1.8980
	$AUC_{(0-t)}$ (h*ng/mL) *sex	124872.2	81521.63	1.5318	1.2237	1.9173
	$AUC_{(0-\infty)}$ (h*ng/mL)	138998.3	100567.4	1.3821	0.9871	1.9353
	$AUC_{(0-\infty)}$ (h*ng/mL) *sex	138998.3	100567.4	1.3821	1.0292	1.8561

ANCOVA=analysis of covariance; ANOVA=analysis of variance; BMI=body mass index; LS=least squares; PK=pharmacokinetic
*sex: sex as covariate for ANCOVA calculation
For C_{max}, none of the covariates: age, BMI, sex or albuminuria group were found to be significant.
For AUC, sex was found to be significant for RA103488.
Number of subjects for ANOVA/ANCOVA calculations: 8 severe; 8 normal.
Sources: Table 14.2.5.1 and Table 14.2.5.2

主要な血漿中 PK パラメータと CL_{cr} の線形回帰による解析結果（PK 解析対象集団）を表 2.2-8 に示した。

ジルコプラン及び RA102758 の主要な血漿中 PK パラメータと CL_{cr} の間に相関は認められなかった（すべての傾きの 90% CI が 0 を含み、すべての p 値>0.05）。

RA103488 については、C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$ が CL_{cr} の減少に伴い増加し、C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$ と CL_{cr} の間に統計学的に有意な相関が認められた（p 値<0.05）。RA103488 の $AUC_{(0-\infty)}$ と CL_{cr} の間に統計学的に有意な相関は認められなかった（90% CI が 0 を含み、p 値>0.05）。

表 2.2-8　主要な血漿中 PK パラメータと CL_{cr} の解析結果（線形回帰）−PK 解析対象集団

Analyte	PK Parameter (unit)	n	Slope Estimate	90% CI of Slope	p-value
RA101495	C_{max} (ng/mL)	16	0.001123	(−0.000284, 0.002530)	0.182
	$AUC_{(0-t)}$ (h*ng/mL)	16	0.001233	(−0.000456, 0.002922)	0.219
	$AUC_{(0-\infty)}$ (h*ng/mL)	16	0.001318	(−0.000516, 0.003152)	0.225
RA102758	C_{max} (ng/mL)	16	0.001425	(−0.000910, 0.003760)	0.301
	$AUC_{(0-t)}$ (h*ng/mL)	16	−0.000910	(−0.004764, 0.002944)	0.683
	$AUC_{(0-\infty)}$ (h*ng/mL)	11	0.000432	(−0.004504, 0.005369)	0.875
RA103488	C_{max} (ng/mL)	16	−0.003728	(−0.005940, −0.001515)	0.010
	$AUC_{(0-t)}$ (h*ng/mL)	16	−0.004551	(−0.007340, −0.001762)	0.013
	$AUC_{(0-\infty)}$ (h*ng/mL)	14	−0.003270	(−0.006843, 0.000304)	0.129

n=number of subjects included in the calculation, CI=confidence interval; PK=pharmacokinetic
Source: Table 14.2.7.2

Hodges-Lehmann 推定量を用いた t_{max} の中央値の点推定及び CI（PK 解析対象集団）を表 2.2-9 に示した。

ジルコプラン及び RA103488 の t_{max} を重度 RI 被験者群及び腎機能正常被験者群で比較した結果、t_{max} の中央値の差の 90% CI がいずれも 0 を含むことから、重度 RI 被験者群及び腎機能正常被験者群の間で t_{max} に統計学的有意差は示されなかった。RA102758 の t_{max} の中央値の群間差は 23.95 時間であり、重度 RI 被験者群で t_{max} の延長が認められ、90% CI から統計学的有意差が示された（90% CI が 0 を含まなかった）。

表 2.2-9　t_{max} の中央値の点推定及び CI（Hodges-Lehmann 推定量）−PK 解析対象集団

			Median		Median Difference		
						90% CI	
Analyte	Comparison (Test vs. Reference)	Number of Subjects	Severe	Normal	Estimate	Lower	Upper
RA101495	Severe vs Normal	8/8	6.00	4.00	2.05	−0.10	4.20
RA102758	Severe vs Normal	8/8	107.60	71.95	23.95	0.10	47.80
RA103488	Severe vs Normal	8/8	119.85	118.75	11.90	−0.10	23.90

CI=confidence interval; PK=pharmacokinetic
t_{max} の単位：時間
Source: Table 14.2.6

2.2.4.4　尿中薬物動態パラメータ

ジルコプランは、重度 RI 被験者 1 例を除き、尿中からの検出が不可能であった。RA102758 は、腎機能正常被験者 8 例中 7 例の尿中から検出されたが、重度 RI 被験者の尿からは検出されなかった。RA103488 は、いずれの被験者の尿からも検出不可能であった。重度 RI 被験者及び腎機能正常被験者共に、ジルコプラン、RA102758 及び RA103488 の腎排泄量は最小限であった（ジルコプラン、RA102758 及び RA103488 の合計で総投与量の 1%未満）（UP0114 試験 CSR Table 14.2.9、Listing 16.2.3.3、Listing 16.2.3.4）。

2.2.5　薬力学

2.2.5.1　血漿中補体第 5 成分濃度

血漿中 C5 濃度の経時変化（安全性解析対象集団）を表 2.2-10 及び図 2.2-4 に示した。

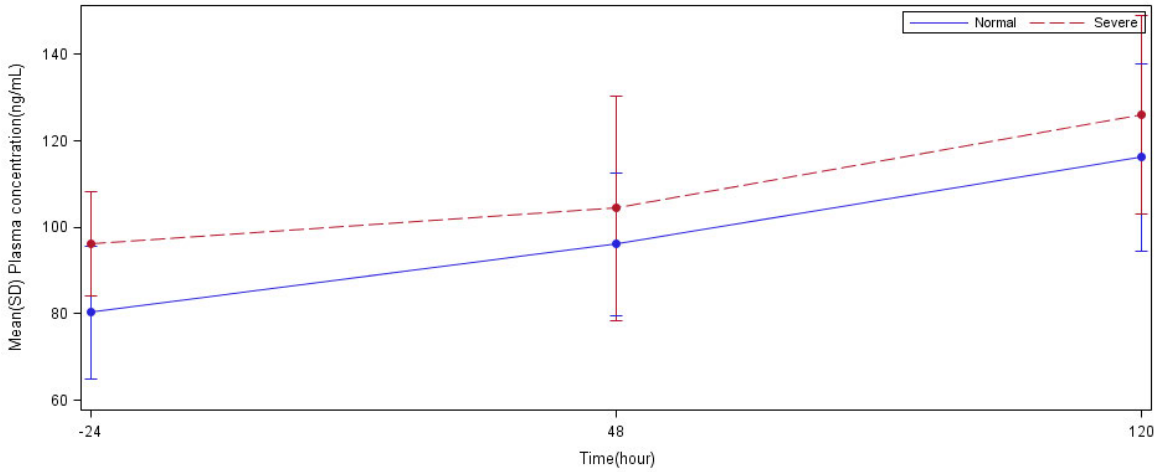
血漿中 C5 濃度は、予想されたとおり、重度 RI 被験者群及び腎機能正常被験者群共に、ベースライン（Day −1）と比較して治験薬投与後 Day 3 及び 6 に増加した。

表 2.2-10　血漿中 C5 濃度−安全性解析対象集団

Statistic	Normal (N=8)			Severe (N=8)		
	Day −1	**Day 3**	**Day 6**	**Day −1**	**Day 3**	**Day 6**
n	8	8	8	8	8	8
Mean (µg/mL)	80.375	96.083	116.19	96.088	104.42	125.99
SD (µg/mL)	15.3745	16.4284	21.6672	12.0772	25.9126	23.0332
%CV	19	17	19	13	25	18
Median (µg/mL)	85.665	88.430	112.31	94.050	115.18	130.78
Minimum (µg/mL)	56.48	81.91	86.52	83.65	61.44	92.23
Maximum (µg/mL)	100.19	124.51	152.51	118.59	129.07	161.79
Geometric Mean (µg/mL)	78.957	94.926	114.43	95.453	101.14	124.02
Geometric %CV	21	17	19	12	29	20

C5=complement 5; N=total number of subjects; n=number of subjects per category; SD=standard deviation; %CV=coefficient of variation in percent
Source: Table 14.3.1

図 2.2-4　血漿中 C5 濃度時間推移−安全性解析対象集団



図は平均値±標準偏差を示す。
C5=complement 5; SD=standard deviation
Source: Figure 14.3.2

2.2.6　安全性

2.2.6.1　曝露状況

重度 RI 被験者群及び腎機能正常被験者群共に、すべての被験者が Day 1 の朝にジルコプラン 0.3mg/kg の単回 SC 投与を受けた（UP0114 試験 CSR Listing 16.2.2.2）。

2.2.6.2　有害事象

本試験では、医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集 ver. 20.0 を用いて AE を集計した。

治験薬との因果関係は、「関連なし（Not related）」又は「関連あり（Related）」の 2 段階で評価した。

2.2.6.2.1　有害事象発現例数の概要

本試験でジルコプラン 0.3mg/kg を単回 SC 投与後、重度 RI 被験者群及び腎機能正常被験者群共に AE の発現は認められなかった。また、治験薬の投与中止に至った AE も認められなかった（UP0114 試験 CSR Table 14.4.1.1、Listing 16.2.5.1）。

2.2.6.2.2　死亡

本試験では、死亡は認められなかった（UP0114 試験 CSR Table 14.4.2）。

2.2.6.2.3　重篤な有害事象

本試験では、重篤な AE は認められなかった（UP0114 試験 CSR Table 14.4.2）。

2.2.6.2.4　治験薬の投与中止に至った有害事象

本試験では、治験薬の投与中止に至った AE は認められなかった（UP0114 試験 CSR Table 14.4.2）。

2.2.6.2.5　その他の安全性評価項目

2.2.6.2.5.1　臨床検査値

臨床検査値及びそのベースラインからの変動に傾向又は治験薬投与との関連は認められなかった（UP0114 試験 CSR Table 14.4.4.1、Table 14.4.4.2）。

試験期間中（スクリーニング及び Day −1～最終来院）、臨床検査値の大半が基準範囲内であった。試験期間中に認められた臨床検査値の基準範囲からの個々の逸脱の多くは、スクリーニング又はベースライン（Day −1）に既に確認されており、試験対象集団の全般的な健康状態又は基礎疾患に起因している可能性があった。血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査及び尿検査で各被験者に認められた基準範囲からの逸脱は、軽度の逸脱であることから臨床的に重要ではないと判断された（UP0114 試験 CSR Listings 16.2.6.1～Listing 16.2.6.3）。

臨床的に重要な臨床検査の異常値は認められなかった（UP0114 試験 CSR Table 14.4.3）。

2.2.6.2.5.2　バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、体温）の結果から、本試験中に治験薬投与に起因する重要な変動は認められなかった（UP0114 試験 CSR Table 14.4.5）。

2.2.6.2.5.3　12 誘導心電図

12 誘導 ECG（心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB、QTcF）の測定値及びベースラインからの変動に、いずれの被験者でも臨床的に重要なばらつきは認められなかった（UP0114 試験 CSR Table 14.4.6）。各被験者の 12 誘導 ECG を評価した結果、臨床的に重要な変動は認められなかった（UP0114 試験 CSR Listing 16.2.8.1、Listing 16.2.8.2）。

2.2.6.2.5.4　身体所見

重度 RI 被験者 1 例（被験者番号[redacted]）で、Day −1 に足首の軽度腫脹が認められ臨床的に重要ではないと評価された以外に、スクリーニング以降の身体所見に変動は認められなかった（UP0114 試験 CSR Listing 16.2.9）。

2.2.7　結論

ジルコプラン及びその不活性代謝物である RA102758 の曝露量に、重度 RI 被験者と腎機能正常被験者の間で統計学的有意差は認められなかった（90% CI が 1 を含んだ）。ジルコプランの活性代謝物である RA103488 の曝露量は、C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$が腎機能正常被験者と比較して重度 RI 被験者で約 1.5 倍大きく、統計学的有意差が認められた（90% CI が 1 を含まなかった）。RA103488 の $AUC_{(0-\infty)}$は、腎機能正常被験者と比較して重度 RI 被験者で約 1.4 倍大きかったが、統計学的有意差は認められなかった（90% CI が 1 を含んだ）。しかし、親化合物のジルコプランと比較して RA103488 の曝露量の絶対値は非常に少ないこと（C_{max} は 20 分の 1 程度、$AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-\infty)}$は 6～7 分の 1 程度）を考慮すると、重度 RI 被験者における曝露量増加の臨床的な影響はごくわずかであると考えられる。ジルコプラン、RA102758 及び RA103488 の腎排泄量は、重度 RI 被験者及び腎機能正常被験者共に最小限であった（ジルコプラン、RA102758 及び RA103488 の合計で総投与量の 1%未満）。

C5 濃度は、重度 RI 被験者及び腎機能正常被験者共に、ジルコプラン 0.3mg/kg を単回 SC 投与後、Day −1 と比較して Day 3 及び 6 に増加した。

重度 RI 被験者及び腎機能正常被験者にジルコプラン 0.3mg/kg を単回 SC 投与した時の安全性が確認され、忍容性は良好であった。