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

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）

3.1.1 試験方法の概略

本試験の試験方法の概略を表 3.1-1 に示した。

表 3.1-1　試験方法の概略：UP0093 試験

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>標題</td><td>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</td></tr>
<tr><td>開発の相</td><td>第 I 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>主要目的
・　QTc に対する治療域を超える血漿中ジルコプラン濃度の影響を評価する
副次目的
・　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を、モキシフロキサシンを陽性対照として検証する
・　健康被験者に治療域を超えるジルコプランを反復皮下（SC）投与した時のジルコプランの薬物動態（PK）を評価する
・　治療域を超えるジルコプランを反復 SC 投与した時の心拍数（HR）、PR 間隔及び QRS 間隔、並びに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を評価する
・　健康被験者に治療域を超えるジルコプランを反復 SC 投与した時の安全性及び忍容性を評価する</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ及び実薬対照、反復投与、並行群間、クロスオーバー</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>本試験は、スクリーニング来院（40 日間に 2 回）、投与期間（11 日間）、及び追跡調査来院［ジルコプラン又はプラセボ（ジルコプラン）最終投与後 40±2 日］から構成された。本試験への参加が適格と判断された被験者を、評価可能な被験者が合計で 56 例以上となるように、3 つの投与群（グループ 1、サブグループ 2A、サブグループ 2B）のいずれかに 2：1：1 の比で以下のとおりに無作為に割り付けた。
<table>
<tr><th rowspan="2">Study Drug</th><th rowspan="2">Group 1
(N=32)</th><th colspan="2">Group 2
(N=32)</th></tr>
<tr><th>Subgroup 2A
(N=16)</th><th>Subgroup 2B
(N=16)</th></tr>
<tr><td>Zilucoplan</td><td>Daily dose of 0.6mg/kg of zilucoplan from Day 1 to Day 7</td><td>Placebo for zilucoplan from Day 1 to Day 7</td><td>Placebo for zilucoplan from Day 1 to Day 7</td></tr>
<tr><td>Moxifloxacin</td><td>Placebo for moxifloxacin on Days 2 and 8</td><td>Moxifloxacin 400mg on Day 2 and placebo for moxifloxacin on Day 8</td><td>Placebo for moxifloxacin on Day 2 and moxifloxacin 400mg on Day 8</td></tr>
</table>
Day −2～9 に被験者は治験実施医療機関に入院し、割り付けられた治験薬を Day 1～8 まで 1 日 1 回投与された。その後、Day 9 に治験薬投与 24 時間後の PK 評価用検体採取及びすべての安全性評価関連手順を完了して退院した。
ジルコプラン又はプラセボ（ジルコプラン）最終投与後 40±2 日に、すべての被験者は追跡調査のため治験実施医療機関に来院し、その前の来院から有害事象（AE）の状況に変化がないか［AE の消失又は重篤な AE（SAE）の発現有無等］を確認された。</td></tr>
</table>

項目	内容
試験方法（続き）	治験薬の投与開始前 3 年以内に髄膜炎菌感染症のワクチン接種を受けていない被験者に対し、治験薬投与開始の 2 週間以上前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）接種を義務付けた。 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の世界的流行中又はその他の特別な事情が生じた場合には遠隔での追跡調査を実施することとし、治験実施計画書に規定したスケジュールに従って被験者に電話又はビデオで連絡して可能な限り詳細に評価した。可能な場合は、一部の試験手順を他の遠隔手段で実施することを可とした。
対象	健康成人男女
被験者数	・ 計画例数：約 64 例 ・ 無作為化例数：65 例（グループ 1：32 例、サブグループ 2A：16 例、サブグループ 2B：17 例） ・ 安全性解析対象集団：64 例（グループ 1：32 例、サブグループ 2A：16 例、サブグループ 2B：16 例） ・ PK 解析対象集団：64 例（グループ 1：32 例、サブグループ 2A：16 例、サブグループ 2B：16 例） ・ QT/QTc 解析対象集団：64 例（グループ 1：32 例、サブグループ 2A：16 例、サブグループ 2B：16 例） ・ PK/QTc 解析対象集団：64 例（グループ 1：32 例、サブグループ 2A：16 例、サブグループ 2B：16 例）
主な選択基準	1) スクリーニング来院時の年齢が 18～55 歳の健康な男性及び女性 2) 治験薬の投与開始前 3 ヵ月以内にニコチン含有製品を使用していない継続的な非喫煙者 3) 治験責任医師により臨床的に重要な既往歴、身体所見、臨床検査結果、バイタルサイン、心電図（ECG）所見を有さないと判断された医学的に健康な者 4) 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接種を受けていない場合は、治験薬投与開始の 2 週間以上前に髄膜炎菌感染症に対するワクチン（4 価ワクチン：メナクトラ®及び血清型 B ワクチン：Bexsero®）接種を受ける者
治験薬、投与量及び投与方法	被験薬： ジルコプラン：ロット／バッチ番号[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、包装表示を実施した。 対照薬： ・ プラセボ（ジルコプラン）：ロット／バッチ番号[redacted] 及び [redacted] ・ プラセボ（モキシフロキサシン）：ロット／バッチ番号[redacted] 及び [redacted] ・ モキシフロキサシン塩酸塩錠（400mg）：ロット／バッチ番号 [redacted] 及び [redacted] モキシフロキサシンはオーバーカプセル化されて提供された。なお、プラセボ（モキシフロキサシン）の剤形はカプセルであり、その成分はコーンスターチ粉であった。 投与量及び投与方法： 以下のとおりに治験薬を 1 日 1 回（朝）各被験者に絶食下で投与した。 ・ グループ 1：Day 1～7 にジルコプラン 0.6mg/kg（0.3mg/kg を左右の腹部に 1 ヵ所ずつ）を SC 投与。Day 2 及び 8 にプラセボ（モキシフロキサシン）を経口投与。 ・ グループ 2A：Day 1～7 にプラセボ（ジルコプラン）を SC 投与。Day 2 にモキシフロキサシン 400mg を経口投与。Day 8 にプラセボ（モキシフロキサシン）を経口投与。 ・ グループ 2B：Day 1～7 にプラセボ（ジルコプラン）を SC 投与。Day 2 にプラセボ（モキシフロキサシン）を経口投与。Day 8 にモキシフロキサシン 400mg を経口投与。

項目		内容
治験薬、投与量及び投与方法（続き）		本試験における被験薬の用量設定根拠： 第 I 相ヒト初回投与試験（UP0112 試験）及びエスノブリッジング試験（UP0113 試験）における反復投与レジメンの最高 1 日投与量は、それぞれ 0.2mg/kg（7 日間）及び 0.3mg/kg（14 日間）であった。いずれの用量でも、薬力学的マーカーであるヒツジ赤血球の溶血を 95%以上阻害することが確認され、より増量しても阻害レベルをわずかに増加させるのみであった。また、安全性プロファイルには問題が認められなかった。更に、安全性の観点からジルコプラン 0.6mg/kg 投与時の曝露量を予測した結果、霊長類にジルコプランを 39 週間投与した非臨床毒性試験の最大耐量に対して AUC で約 1.3 倍及び C_{max} で約 1.6 倍の安全域であった。これらの結果に基づき、ジルコプラン 0.6mg/kg の 1 日 1 回 7 日間投与（第 III 相臨床試験の名目用量である 0.3mg/kg を 1 日 1 回の 2 倍量）をジルコプランの治療域を超える用量として設定した。
試験期間		約 90 日間 スクリーニング期間：最長 40 日間 投与期間：11 日間 追跡調査来院：ジルコプラン又はプラセボ（ジルコプラン）最終投与後 40±2 日
評価項目	心臓安全性	主要評価項目 · QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF） 副次評価項目 · ΔQTcF に対するモキシフロキサシンの影響を評価する濃度－QTc（C-QTc）分析による分析感度 · HR、PR 間隔、及び QRS 間隔のベースラインからの変化量（ΔHR、ΔPR、及び ΔQRS） · HR、QTcF、PR 間隔及び QRS 間隔のプラセボで補正したベースラインからの変化量（ΔΔHR、ΔΔQTcF、ΔΔPR 及び ΔΔQRS） · QTcF、HR、PR 間隔、及び QRS 間隔のカテゴリ外れ値 · 治験薬投与後に出現した T 波異常及び U 波出現の回数
	PK	· ジルコプラン、その代謝物（RA102758 及び RA103488）、及びモキシフロキサシンの PK パラメータ：$AUC_{(0-24)}$、C_{max}、t_{max}、及び C_{trough}（C_{trough} はジルコプラン及びその代謝物のみ）
	安全性	· AE · 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） · 12 誘導 ECG · バイタルサイン · 身体所見 · 臨床的徴候及び症状
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、治験薬投与後に 1 回以上の安全性結果が得られたすべての被験者 · PK 解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与され、1 時点以上の評価可能な血漿中薬物濃度（ジルコプラン、ジルコプランの代謝物、又はモキシフロキサシン濃度）が得られたすべての被験者 · QT/QTc 解析対象集団：安全性解析対象集団のうち、ベースライン時及び治験薬投与後に 1 時点以上の評価可能な ΔQTcF 値が得られたすべての被験者 · PK/QTc 解析対象集団：PK 解析対象集団及び QT/QTc 解析対象集団の両方に含まれた被験者のうち、1 対以上の同時点における PK 結果及び QTcF 値が得られたすべての被験者、並びに QT/QTc 解析対象集団のうち、プラセボを投与さ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. 9.3 及び 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、最小値、並びに最大値］を用いて示した。離散（カテゴリカル）データは頻度及び割合で示した。AE 以外の評価項目における安全性データの要約では、各投与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。

項目	内容
統計解析方法（続き）	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。 心臓安全性： QT/QTc 解析対象集団を対象に、心力学 ECG パラメータの評価時点別解析及びカテゴリカル解析を実施した。また、PK/QTc 解析対象集団を対象に、C-QTc 解析を実施した。 ジルコプラン及びその代謝物（RA102758 及び RA103488）の血漿中濃度と ΔQTcF との関係を、線形混合効果アプローチで定量した。このモデルには、ΔQTcF を従属変数、ジルコプラン、RA102758 及び RA103488 の血漿中濃度（交互作用なしを仮定、プラセボ：0）を説明変数、治療（実薬：1 又はプラセボ：0）及び評価時点（Day 1 及び 7 における治験薬投与前の 1 時点及び治験薬投与後の全評価時点を含むベースライン後の評価時点）を固定効果、並びに各被験者の濃度に対するランダム切片及び傾きを含んだ（Garnett et al, 2018[1]）。 推定値の自由度を Kenward-Roger 法で算出した。 ジルコプラン及びその代謝物（RA102758 及び RA103488）濃度の測定値における中央値－四分位と ΔΔQTcF の平均値及び 90%信頼区間（CI）のプロット、並びに ΔΔQTcF の予測値（90% CI）の回帰直線（Tornøe et al, 2011[2]）から、線形回帰の仮定に適合するモデルの妥当性及び C-QTc 関係の定量化における影響を評価した。C-QTc モデルから得た時間効果の推定値（プラセボ投与下における日内効果の推定値）で、実薬投与における ΔQTcF の測定値を調整した。図の提示又はモデルフィッティングによる追加の探索的解析では、遅延効果（ヒステリシス）及び薬力学モデル選択（線形対非線形）の妥当性を評価した。 Day 1 及び 7 の両日における上記の濃度及び臨床的に重要な血漿中濃度から予測された QTc 作用（ΔΔQTcF）が 10 ミリ秒未満（ΔΔQTcF の両側 90% CI の上限が 10 ミリ秒未満）であった場合に、評価した血漿中濃度範囲内では、いずれの解析対象物（ジルコプラン、RA102758、及び RA103488）も臨床的に問題となる QT 延長を生じさせないと判断した。 評価時点別の解析から得たベースライン後の各評価時点におけるジルコプラン投与下の ΔQTcF とプラセボ投与下の ΔQTcF の最小二乗（LS）平均値の差（ΔΔQTcF）、並びに ΔΔQTcF と同一評価時点のジルコプラン、RA102758、及び RA103488 の平均濃度を統合して図に示し、ヒステリシスを評価した。 主要モデル、並びに適用可能な場合には、ジルコプラン単独モデル、RA102758 単独モデル、及び RA103488 単独モデルにおける標準化した残差及びランダム効果の正規分位数－分位数プロット、標準化した残差に対する濃度、フィットした値、規定時間、及び実薬投与のプロットを作成し、線形モデルの妥当性を評価した。標準化した残差に対する連続共変量の散布図及び標準化した残差に対する離散共変量のボックスプロットを作成した。また、赤池情報量基準（AIC）で選択した最適な平滑化パラメータを補正し（Hurvich et al, 1998[3]）、局所的に重み付けした散布図平滑化（Cleveland, 1979[4]）でフィッティングした標準化した残差に対する濃度の散布図を作成した。各解析対象物の実測濃度及び ΔQTcF の局所的に重み付けした散布図

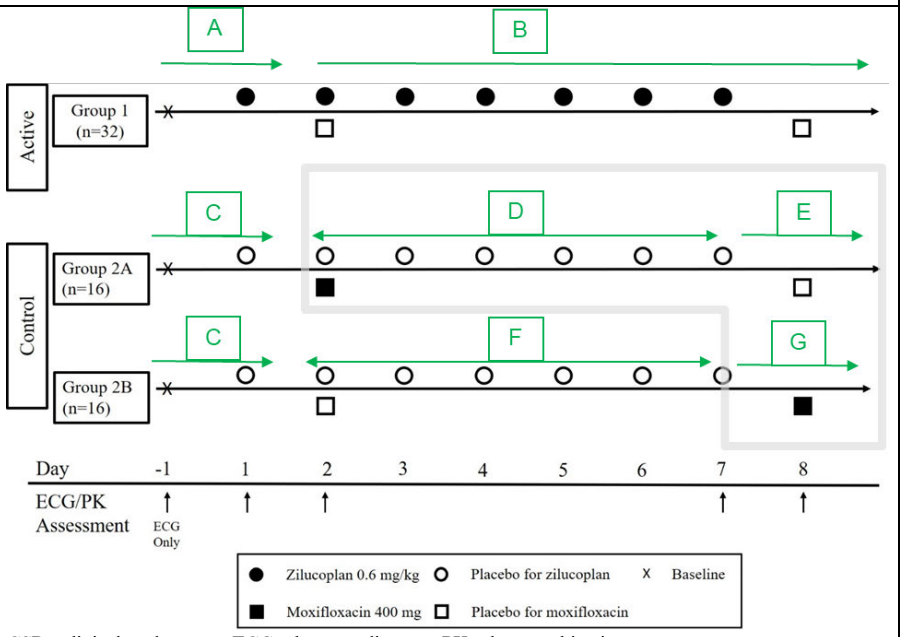
[1] Garnett C, Bonate PL, Dang Q, Ferber G, Huang D, Liu J, et al. Scientific white paper on concentration-QTc modeling. [Published correction appears in J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2018;45(3):399]. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2018;45(3):383-97.

[2] Tornøe CW, Garnett CE, Wang Y, Florian J, Li M, Gobburu JV. Creation of a knowledge management system for QT analyses. J Clin Pharmacol. 2011;51(7):1035-42.

[3] Hurvich CM, Simonoff JS, and Tsai CL. Smoothing parameter selection in nonparametric regression using an improved Akaike Information Criterion. J R Stat Soc Series B Stat Methodol. 1998;60(2):271-93.

[4] Cleveland WS. Robust locally weighted regression and smoothing scatterplots. J Am Stat Assoc. 1979;74(368):829-36.

項目	内容
統計解析方法（続き）	平滑化曲線とその 90% CI 及び線形回帰直線を作成し、線形 C-QTc 関係の仮定を確認した。 同様に、モキシフロキサシン 400mg（陽性対照）の経口投与データにおける ΔΔQTcF への影響の C-QTc 解析により、分析感度を確認した。モキシフロキサシンの C-QTc 関係（ΔQTcF）の傾きが有意水準 10%の両側検定で統計学的に有意、かつ 400mg 用量の C_{max} の実測値に基づく幾何平均値における予測効果の 90% CI 下限が 5 ミリ秒超であった場合に、分析感度が実証されたと判断した。 QTcF の解析には、ΔQTcF を従属変数、評価時点（Day 1 及び 7 における治験薬投与前の 1 時点及び治験薬投与後の全評価時点を含むベースライン後の評価時点）、治療［Day 1：ジルコプラン、Day 7：ジルコプラン、及びプラセボ（ジルコプラン）］、及び時間と各治療の交互作用を固定効果とした線形混合効果モデルを用いた。QTcF の解析と同様の評価時点ごとの解析モデルで、HR、PR 間隔、及び QRS 間隔の治験薬投与後の評価時点におけるベースラインからの変化量（ΔHR、ΔPR、及び ΔQRS）を解析した。LS 平均値、標準誤差、並びにベースラインからの変化量及びプラセボで補正したベースラインからの変化量における統計学的モデルから算出した 90% CI を表及び図に示した。 カテゴリ外れ値、T 波の形態、及び U 波出現を結果表に要約し、それらが認められた被験者数及び評価時点の回数、並びに割合を頻度表に示した。被験者のデータを要約し、各カテゴリの被験者数及び総被験者数に対する割合を示した。 PK： PK 解析対象集団を対象に PK パラメータを算出した。 ジルコプラン、その代謝物（RA102758 及び RA103488）、及びモキシフロキサシンの PK パラメータ（$AUC_{(0-24)}$、C_{max}、t_{max}、C_{trough}）を、バリデートされたソフトウェア（WinNonlin ver. 8.0 以上）を用いてノンコンパートメント解析により、治験薬投与後の実際の検体採取時間に基づいて算出した。ジルコプラン及びその代謝物のすべての PK パラメータを、各解析対象物について評価時点別に要約した。 ジルコプラン及びその代謝物の血漿中濃度を、分析対象物質、被験者番号、規定の評価日及び検体採取時間、並びに実際の検体採取時間ごとに一覧に示した。血漿中濃度データを分析対象物質及び規定の評価日ごとに要約し、濃度－時間推移を図に示した。血漿中濃度の平均値及びその標準誤差を、規定の評価日及び検体採取時間別に各分析対象物質についてそれぞれ線形スケール及び片対数スケール（底数：10）で図に示した。別に、血漿中濃度の平均値を図に示した。 安全性： 安全性解析対象集団を対象にすべての安全性結果の要約及び安全性解析を実施した。 下図に示すとおり、本試験では複数の治験薬を組み合わせて投与した期間ごと（治療群 A～G）に治験薬投与後に発現した AE（TEAE）を集計し、各治療群、並びに治療群 A+B（ジルコプラン投与）、治療群 C+F［プラセボ（ジルコプラン）投与］、及び治療群 D+E+G（モキシフロキサシン投与）別に要約した。 AE の要約では、各治療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。

項目	内容
統計解析方法（続き）	 CSR= clinical study report; ECG=electrocardiogram; PK=pharmacokinetic Source: Study UP0093 CSR Figure 10-1 以下のとおり、TEAE を定義した。 · 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 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、治療群ごとに医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集の器官別大分類及び基本語（PT）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、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

3.1.2 被験者の構成

3.1.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 3.1-2 に示した。

合計 184 例にスクリーニングを実施し、このうち代替被験者 1 例を含む 65 例を 3 つの投与群（グループ 1：32 例、グループ 2A：16 例、グループ 2B：17 例）に無作為に割り付けた。グループ 2B の 1 例では、Day 1 の治験薬投与前に測定した triplicate 12 誘導 ECG（1 分間隔で 3 回の 12 誘導 ECG 測定）で PR 間隔の延長が認められたため治験薬投与前に試験を中止し、治験実施計画書の規定に基づいて代替被験者を組み入れた。65 例のうち、55 例（84.6%）が本試験を完了した［UP0093 試験治験総括報告書（CSR）Listing 16.2.1］。

10 例（15.4%）が本試験を中止した。最も多かった中止理由は COVID-19 関連（7 例、10.8%）であった。この 7 例中 6 例はホルターECG 評価を完了したが、COVID-19 の世界的流行により追跡調査来院を完了できなかった。治験実施計画書からの逸脱、追跡不能、及び死亡により試験を中止した被験者はいなかった（UP0093 試験 CSR Listing 16.2.1、Listing 16.2.2.3）。

表 3.1-2　被験者の内訳

Category	Group 1 N=32 n (%)	Group 2A N=16 n (%)	Group 2B N=17 n (%)	Overall N=65 n (%)
Screened				184
Screen failure				119 (64.7)
Reasons for screen failure				
Cohort filled				1 (0.5)
Failed to meet inclusion/exclusion criteria				63 (34.2)
Fell out of screening window				13 (7.1)
Fell out of screening window due to COVID-19				34 (18.5)
Met eligibility criteria but not needed [a]				1 (0.5)
Neck dermatitis				1 (0.5)
Positive SARS-COV-2 RT PCR				1 (0.5)
Use of concomitant medication during study exclusion period				1 (0.5)
Withdrawal by study participant				4 (2.2)
Randomized	32 (100)	16 (100)	17 (100) [b]	65 (100)
Completed study	26 (81.3)	15 (93.8)	14 (82.4)	55 (84.6)
Discontinued from Study	6 (18.8)	1 (6.3)	3 (17.6)	10 (15.4)
Reasons for discontinuation from study				
Adverse event	0 [c]	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0	0
Consent withdrawn	2 (6.3) [c]	0	0	2 (3.1)
Lost to follow up	0	0	0	0
Death	0	0	0	0
Other reasons for discontinuation from study	4 (12.5)	1 (6.3)	3 (17.6)	8 (12.3)
Noncompliance	0	0	0	0
Pregnant while receiving IMP	0	0	0	0
Intercurrent illness requiring medication	0	0	0	0
CS safety assessment [d]	0	0	1 (5.9)	1 (1.5)
Pathologically raised body temperature prior to IMP administration	0	0	0	0
Request of sponsor, regulatory agency, or IRB	0	0	0	0
COVID-19 related	4 (12.5)	1 (6.3)	2 (11.8)	7 (10.8)

AE=adverse event; COVID-19=coronavirus disease 2019; CS=clinically significant; CSR= Clinical study report; ECG= electrocardiogram; IMP=investigational medicinal product; IRB=institutional review board; PCR=polymerase chain reaction; RT=reverse transcriptase; SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
Group 1: Daily dose of 0.6mg/kg of zilucoplan from Day 1 to Day 7, placebo for moxifloxacin on Days 2 and 8
Group 2A: Placebo for zilucoplan from Day 1 to Day 7, moxifloxacin 400mg on Day 2, and placebo for moxifloxacin on Day 8
Group 2B: Placebo for zilucoplan from Day 1 to Day 7, placebo for moxifloxacin on Day 2, and moxifloxacin 400mg on Day 8
Note: n=number of study participants in specific category; %=(n/N)/100.
Note: N=total number of enrolled study participants within each treatment group.
Note: Overall was the number of enrolled study participants.

a. Study participants were screened but not randomized because the number of planned study participants had already been met.
b. Participant [redacted] was randomized but not treated.
c. Study participant [redacted] (Group 1) discontinued the study due to an AE (as recorded on the AE form); however, this was recorded on the Subject and Study Termination forms as discontinuation by withdrawal of consent, so the study participant is included in this table under Consent withdrawn rather than Adverse event.
d. Exclusion criterion 5: Confirmed clinically significant results of safety assessments that might put the subject at risk, including, but not limited to clinical chemistry, hematology, vital signs, or ECG. See Study UP0093 CSR Section 3.3.2.

Data source: Table 14.1.1

試験期間中に、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。COVID-19 のため、6 例（グループ 1：3 例、グループ 2A：1 例、グループ 2B：2 例）が追跡調査来院を完了しなかった。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（UP0093 試験 CSR Listing 16.2.2.2、Listing 16.2.2.3、Listing 16.2.2.4）。

3.1.3　被験者背景

3.1.3.1　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 3.1-3 に示した。

ベースラインの人口統計学的特性は、年齢、体重、及び体格指数の平均値において、投与群間で同程度であった。多くの被験者は黒人（65.6%）、ヒスパニック系又はラテン系以外（73.4%）で、男性の割合は 54.7%であった。

表 3.1-3　人口統計学的特性–安全性解析対象集団

	Group 1 N=32	Group 2A N=16	Group 2B N=16	Overall N=64
Age (years)				
Mean (SD)	38.5 (11.21)	37.9 (8.74)	34.7 (9.46)	37.4 (10.19)
Median (min, max)	40.0 (20, 55)	37.5 (22, 54)	30.5 (26, 54)	35.0 (20, 55)
Weight (kg)				
Mean (SD)	74.94 (12.678)	75.56 (10.989)	74.17 (12.020)	74.90 (11.937)
Median (min, max)	77.10 (51.4, 94.4)	75.35 (58.5, 100.7)	77.30 (52.2, 93.2)	76.95 (51.4, 100.7)
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	26.04 (3.313)	25.87 (3.155)	25.68 (3.167)	25.91 (3.191)
Median (min, max)	26.95 (20.3, 30)	26.35 (19.9, 30)	26.55 (20.1, 29.5)	26.70 (19.9, 30)
Gender, n (%)				
Female	17 (53.1)	6 (37.5)	6 (37.5)	29 (45.3)
Male	15 (46.9)	10 (62.5)	10 (62.5)	35 (54.7)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic/Latino	10 (31.3)	4 (25.0)	3 (18.8)	17 (26.6)
Non-Hispanic/Latino	22 (68.8)	12 (75.0)	13 (81.3)	47 (73.4)
Race, n (%)				
White	11 (34.4)	4 (25.0)	4 (25.0)	19 (29.7)
American Indian/Alaska Native	0	0	1 (6.3)	1 (1.6)
Asian	0	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (3.1)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0
Black/African American	21 (65.6)	11 (68.8)	10 (62.5)	42 (65.6)
Other	0	0	0	0

BMI=body mass index; max =maximum; min =minimum; SD=standard deviation
Group 1: Daily dose of 0.6mg/kg of zilucoplan from Day 1 to Day 7, placebo for moxifloxacin on Days 2 and 8
Group 2A: Placebo for zilucoplan from Day 1 to Day 7, moxifloxacin 400mg on Day 2, and placebo for moxifloxacin on Day 8
Group 2B: Placebo for zilucoplan from Day 1 to Day 7, placebo for moxifloxacin on Day 2, and moxifloxacin 400mg on Day 8
Note: n=number of study participants in specific category; %=(n/N)/100.
Note: N=total number of enrolled study participants within each treatment group.
Note: Overall was the number of enrolled study participants.
Data source: Table 14.1.2, Table 14.1.3

3.1.4　心臓安全性

3.1.4.1　ベースラインの心電図パラメータ

ベースライン時にデータを得られた被験者数は、グループ 1（ジルコプラン投与）で 32 例、グループ 2A 及び 2B（プラセボ及びモキシフロキサシン投与）で各 16 例であった。ベースラインにおける 12 誘導ホルターECG 結果の平均値は、いずれの投与群でも健康成人で予測される範囲内であった（UP0093 試験 CSR Table 14.2.11.1.1.1、Table 14.2.11.1.1.1.2、Table 14.2.11.1.1.2.2、Table 14.2.11.1.1.3.2、Table 14.2.11.1.1.4.2）。

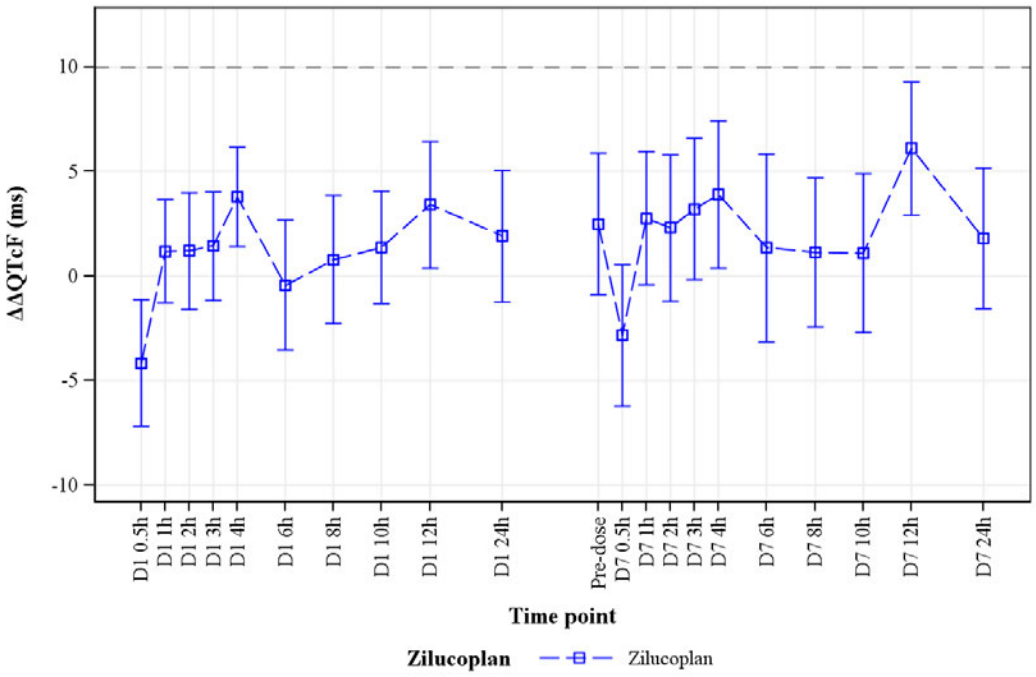
3.1.4.2　主要評価項目：心室再分極に対する影響

3.1.4.2.1　評価時点別解析（中心傾向）の結果

ジルコプランを 1 日 1 回反復投与した時の Day 1 及び 7 における ΔΔQTcF の推移及び LS 平均値（QT/QTc 解析対象集団）を、それぞれ図 3.1-1 及び表 3.1-4 に示した。

Day 1 のジルコプラン初回投与後及び 7 日間の反復投与後における ΔΔQTcF の LS 平均値は、それぞれ–4.2 ミリ秒（投与後 0.5 時間）～3.8 ミリ秒（投与後 4 時間）及び–2.8 ミリ秒（投与後 0.5 時間）～6.1 ミリ秒（投与後 12 時間）の範囲内であった。

図 3.1-1　Day 1 及び 7 における ΔΔQTcF の推移：ジルコプラン–QT/QTc 解析対象集団



ΔQTcF=change-from-Baseline QT (interval) corrected for heart rate using Fridericia's formula; ΔΔQTcF=placebo corrected change-from-Baseline QT (interval) corrected for heart rate using Fridericia's formula; CI=confidence interval; D=Day; h=hour; LS=least squared; ms=millisecond; QTc=QT interval corrected for heart rate
The LS mean and 90% CI were based on a linear mixed-effects model: ΔQTcF=treatment+time+treatment×time+sequence. An unstructured covariance matrix was used to specify the repeated measures (time within study participant).
Data source: Figure 14.2.11.2.3.1.1

表 3.1-4　Day 1 及び 7 における ΔΔQTcF の LS 平均値：ジルコプラン−QT/QTc 解析対象集団

Day	Time point	LS mean (SE) [90% CI]
Day 1	0.5h Post dose	−4.2 (1.81) [−7.20; −1.14]
	1h Post dose	1.2 (1.48) [−1.30; 3.65]
	2h Post dose	1.2 (1.67) [−1.58; 4.00]
	3h Post dose	1.4 (1.55) [−1.16; 4.03]
	4h Post dose	3.8 (1.42) [1.42; 6.16]
	6h Post dose	−0.4 (1.86) [−3.55; 2.66]
	8h Post dose	0.8 (1.84) [−2.29; 3.86]
	10h Post dose	1.4 (1.61) [−1.31; 4.05]
	12h Post dose	3.4 (1.79) [0.39; 6.42]
	24h Post dose	1.9 (1.88) [−1.24; 5.05]
Day 7	Predose	2.5 (2.02) [−0.89; 5.86]
	0.5h Post dose	−2.8 (2.02) [−6.22; 0.53]
	1h Post dose	2.8 (1.90) [−0.43; 5.94]
	2h Post dose	2.3 (2.10) [−1.21; 5.82]
	3h Post dose	3.2 (2.02) [−0.18; 6.59]
	4h Post dose	3.9 (2.10) [0.40; 7.42]
	6h Post dose	1.4 (2.69) [−3.14; 5.84]
	8h Post dose	1.1 (2.13) [−2.43; 4.70]
	10h Post dose	1.1 (2.28) [−2.72; 4.90]
	12h Post dose	6.1 (1.91) [2.91; 9.29]
	24h Post dose	1.8 (2.02) [−1.57; 5.16]

ΔQTcF=change-from-Baseline QT (interval) corrected for heart rate using Fridericia's formula; ΔΔQTcF=placebo-corrected change-from-Baseline QT (interval) corrected for heart rate using Fridericia's formula; CI=confidence interval; h=hour(s); LS=least squared; QTc=QT interval corrected for heart rate; SE=standard error
Based on a linear mixed-effects model: ΔQTcF=treatment+time+treatment×time. An unstructured covariance matrix was used to specify the repeated measures (time within study participant).
Data source: Table 14.2.11.1.4.1.1

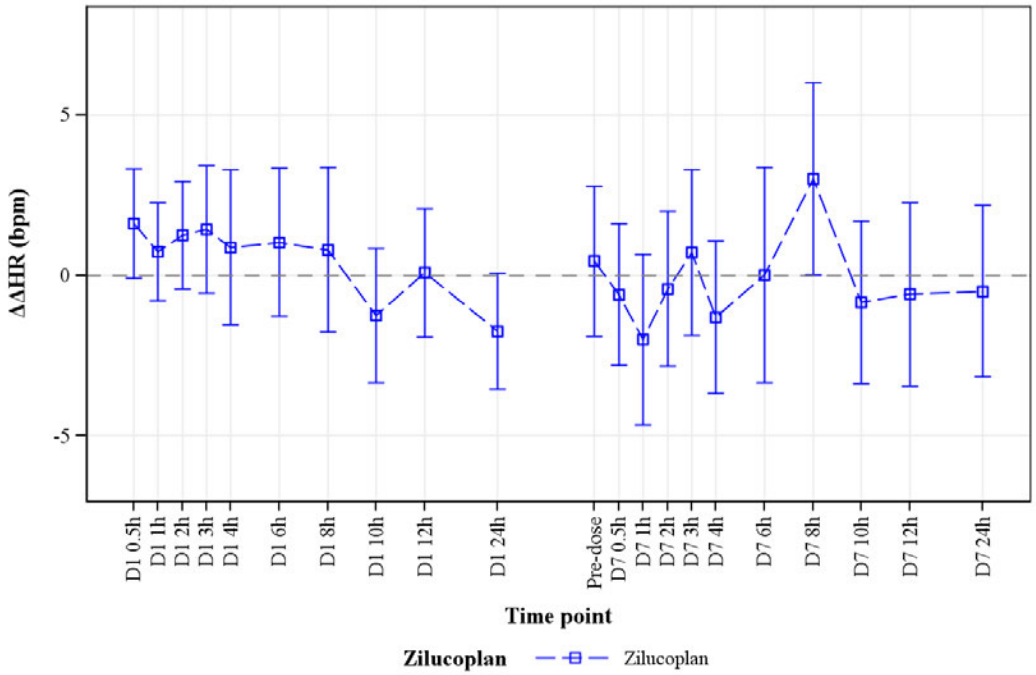
3.1.4.2.2　濃度－QTc の解析結果

3.1.4.2.2.1　心拍数に対する影響

ジルコプランを 1 日 1 回反復投与した時の Day 1 及び 7 における ΔΔHR の推移及び LS 平均値（QT/QTc 解析対象集団）を、それぞれ図 3.1-2 及び表 3.1-5 に示した。

Day 1 及び 7 におけるジルコプラン投与後のすべての評価時点で、ΔΔHR の LS 平均値は 10bpm 未満であった。

図 3.1-2 Day 1 及び 7 における ΔΔHR の推移：ジルコプラン–QT/QTc 解析対象集団



ΔHR=change-from-Baseline heart rate; ΔΔHR=placebo-corrected change-from-Baseline heart rate; bpm=beats per minute; CI=confidence interval; D=Day; h=hour(s); HR=heart rate; LS=least squared; QTc=QT interval corrected for heart rate
The LS mean and 90% CI were based on a linear mixed-effects model: ΔHR=treatment+time+treatment×time. An unstructured covariance matrix was used to specify the repeated measures (time within study participant).
Data source: Figure 14.2.11.2.3.2.1

表 3.1-5 Day 1 及び 7 における ΔΔHR の LS 平均値：ジルコプラン–QT/QTc 解析対象集団

Day	Time point	LS mean (SE) [90% CI]
Day 1	0.5h Post dose	1.6 (1.01) [−0.09; 3.30]
	1h Post dose	0.7 (0.91) [−0.78; 2.27]
	2h Post dose	1.3 (1.00) [−0.42; 2.93]
	3h Post dose	1.4 (1.19) [−0.56; 3.43]
	4h Post dose	0.9 (1.45) [−1.54; 3.30]
	6h Post dose	1.0 (1.38) [−1.28; 3.33]
	8h Post dose	0.8 (1.54) [−1.77; 3.37]
	10h Post dose	−1.2 (1.25) [−3.34; 0.84]
	12h Post dose	0.1 (1.19) [−1.92; 2.08]
	24h Post dose	−1.7 (1.08) [−3.53; 0.08]
Day 7	Predose	0.4 (1.39) [−1.88; 2.77]
	0.5h Post dose	−0.6 (1.32) [−2.80; 1.61]
	1h Post dose	−2.0 (1.59) [−4.65; 0.66]
	2h Post dose	−0.4 (1.44) [−2.83; 1.99]
	3h Post dose	0.7 (1.55) [−1.87; 3.29]
	4h Post dose	−1.3 (1.43) [−3.69; 1.08]
	6h Post dose	0.0 (2.01) [−3.34; 3.38]
	8h Post dose	3.0 (1.80) [0.01; 6.01]
	10h Post dose	−0.8 (1.51) [−3.38; 1.68]
	12h Post dose	−0.6 (1.71) [−3.45; 2.27]
	24h Post dose	−0.5 (1.60) [−3.16; 2.18]

ΔHR=change-from-Baseline heart rate; ΔΔHR=placebo-corrected change-from-Baseline heart rate; CI=confidence interval; h=hour(s); HR=heart rate; LS=least squared; QTc=QT interval corrected for heart rate; SE=standard error
The LS mean and 90% CI were based on a linear mixed-effects model: ΔHR=treatment+time+treatment×time. An unstructured covariance matrix was used to specify the repeated measures (time within study participant).
Data source: Table 14.2.11.1.4.2.1

3.1.4.2.2.2　モデル選択

C-QTc 解析に用いた全解析モデルの AIC 値（PK/QTc 解析対象集団）を表 3.1-6 に示した。

C-QTc 解析では、最小の AIC 値が得られたモデル（モデル E：ジルコプラン単独）を主要モデルとして選択し、受入れ可能な方法でデータを示した。

表 3.1-6　C-QTc 解析に用いた全解析モデルの AIC 値−PK/QTc 解析対象集団

Model	Terms included in model	AIC value	Treatment effect (ms) (t-value)	Zilucoplan (ng/mL) (p-value)	RA102758 (ng/mL) (p-value)	RA103488 (ng/mL) (p-value)
A	Zilucoplan + RA102758 + RA103488	8315.9	−0.410 (-0.32)	0.00028 (0.0377)	−0.00257 (0.1201)	0.00054 (0.7173)
B	Zilucoplan + RA102758	8304.9	−0.461 (-0.37)	0.00029 (0.0229)	−0.00220 (0.0913)	—
C	Zilucoplan + RA103488	8307.4	0.13 (0.11)	0.00017 (0.1388)	—	−0.000885 (0.4558)
D	RA102758 + RA103488	8304.2	1.18 (1.17)	—	−0.000776 (0.5827)	0.0014 (0.3206)
E	Zilucoplan	8287.1	0.46 (0.41)	0.000092 (0.0645)	—	—
F	RA102758	8289.4	1.26 (1.25)	—	0.00053 (0.2970)	—
G	RA103488	8293.2	1.14 (1.14)	—	—	0.00069 (0.1825)

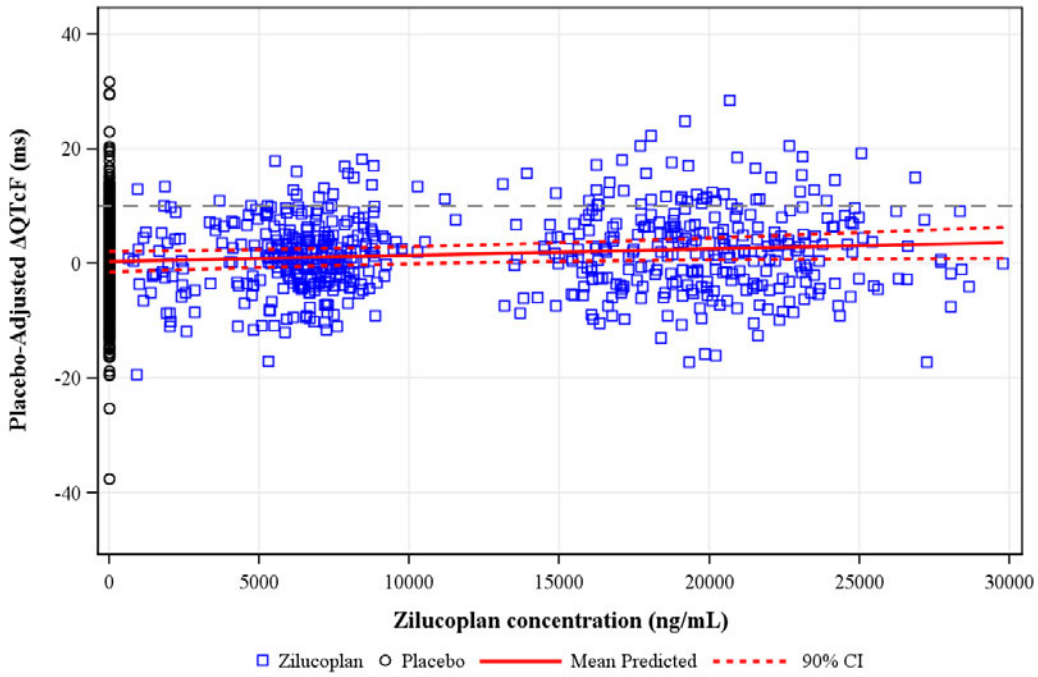
AIC=Akaike Information Criterion; PK=pharmacokinetic; QTc=QT (interval) corrected for heart rate
Data source: Table 14.2.11.1.11.1

3.1.4.2.2.3　主要モデルによる濃度－QTc：ジルコプラン、モデル E

モデル E による各被験者の血漿中ジルコプラン濃度の実測値と ΔΔQTcF 推定値の散布図（PK/QTc 解析対象集団）を図 3.1-3 に示し、ジルコプランの C-QTc 解析結果（PK/QTc 解析対象集団）を表 3.1-7 に要約した。

ジルコプランの C-QTc 解析で推定された傾きは 1ng/mL あたり 0.00011 ミリ秒となだらかで、統計学的に有意であった（90% CI：1ng/mL あたり 0.000001～0.000220 ミリ秒）。薬剤特異的効果による切片は 0.29 ミリ秒と小さく、統計学的に有意ではなかった（90% CI：−1.485～2.069）。

図 3.1-3　各被験者の血漿中濃度の実測値と ΔΔQTcF 推定値の散布図：ジルコプラン、モデル E−PK/QTc 解析対象集団



ΔQTcF=change-from-Baseline QT (interval) corrected for heart rate using Fridericia's formula; ΔΔQTcF=placebo corrected change-from-Baseline QT (interval) corrected for heart rate using Fridericia's formula; CI=confidence interval; ms=millisecond; PK=pharmacokinetic; QTc=QT (interval) corrected for heart rate

The solid red line with dashed red lines denotes the model-predicted mean ΔΔQTcF with 90% CI, which was calculated from the equation ΔΔQTcF(ms)=0.29(ms)+0.00011(ms per ng/mL)×zilucoplan plasma concentration (ng/mL). The plotted points denote the pairs of observed drug plasma concentrations and estimated ΔΔQTcF by study participants for each active group and placebo group. The individually estimated $\Delta\Delta QTcF_{i,k}$ equals the individual $\Delta QTcF_{i,k}$ for study participant i administered with active drug or placebo at time point k minus the estimation of the time effect at time point k.

Data source: Figure 14.2.11.2.9.5

表 3.1-7　C-QTc 解析結果の要約：ジルコプラン、モデル E−PK/QTc 解析対象集団

Parameter	Estimate	SE	df	t-value	p-value	90% CI
Treatment effect (ms)	0.29	1.0717	112.5	0.27	0.7858	−1.485, 2.069
Zilucoplan slope (ms per ng/mL)	0.00011	0.0001	40.7	1.70	0.0961	0.000001, 0.000220
Day 1 0.5h post dose effect (ms)	−3.22	1.0451	358.6	-3.08	0.0022	−4.941, −1.494
Day 1 1h post dose effect (ms)	−3.41	1.0373	349.5	-3.29	0.0011	−5.119, −1.697
Day 1 2h post dose effect (ms)	−3.84	1.0166	328.7	-3.78	0.0002	−5.520, −2.166
Day 1 3h post dose effect (ms)	−3.55	1.0167	328.6	-3.49	0.0005	−5.227, −1.873
Day 1 4h post dose effect (ms)	−3.57	1.0401	352.8	-3.43	0.0007	−5.281, −1.850
Day 1 6h post dose effect (ms)	−2.22	1.0164	327.7	-2.19	0.0295	−3.899, −0.546
Day 1 8h post dose effect (ms)	−0.69	1.0131	324.7	-0.68	0.4942	−2.365, 0.978
Day 1 10h post dose effect (ms)	−1.06	1.0147	326.2	-1.04	0.2982	−2.731, 0.616
Day 1 12h post dose effect (ms)	−1.33	1.0430	355.6	-1.27	0.2046	−3.046, 0.394
Day 1 24h post dose effect (ms)	−1.78	1.0166	334.2	-1.76	0.0800	−3.462, −0.108
Day 7 predose effect (ms)	−3.54	1.0326	345.5	-3.43	0.0007	−5.241, −1.835
Day 7 0.5h post dose effect (ms)	−4.20	1.0228	334.9	-4.11	<0.0001	−5.890, −2.516
Day 7 1h post dose effect (ms)	−4.06	1.0389	352.2	-3.91	0.0001	−5.774, −2.348
Day 7 2h post dose effect (ms)	−4.79	1.0320	344.8	-4.64	<0.0001	−6.488, −3.084
Day 7 3h post dose effect (ms)	−4.92	1.0427	356.2	-4.72	<0.0001	−6.642, −3.203
Day 7 4h post dose effect (ms)	−5.04	1.0645	379.7	-4.73	<0.0001	−6.795, −3.285
Day 7 6h post dose effect (ms)	0.12	1.0401	353.1	0.12	0.9075	−1.594, 1.836
Day 7 8h post dose effect (ms)	−0.70	1.0501	364.1	-0.67	0.5058	−2.431, 1.032
Day 7 10h post dose effect (ms)	−3.07	1.0365	349.6	-2.96	0.0033	−4.777, −1.358
Day 7 12h post dose effect (ms)	−1.59	1.0346	347.0	-1.53	0.1263	−3.292, 0.121
Day 7 24h post dose effect (ms)	−3.58	1.0115	328.5	-3.54	0.0005	−5.248, −1.911

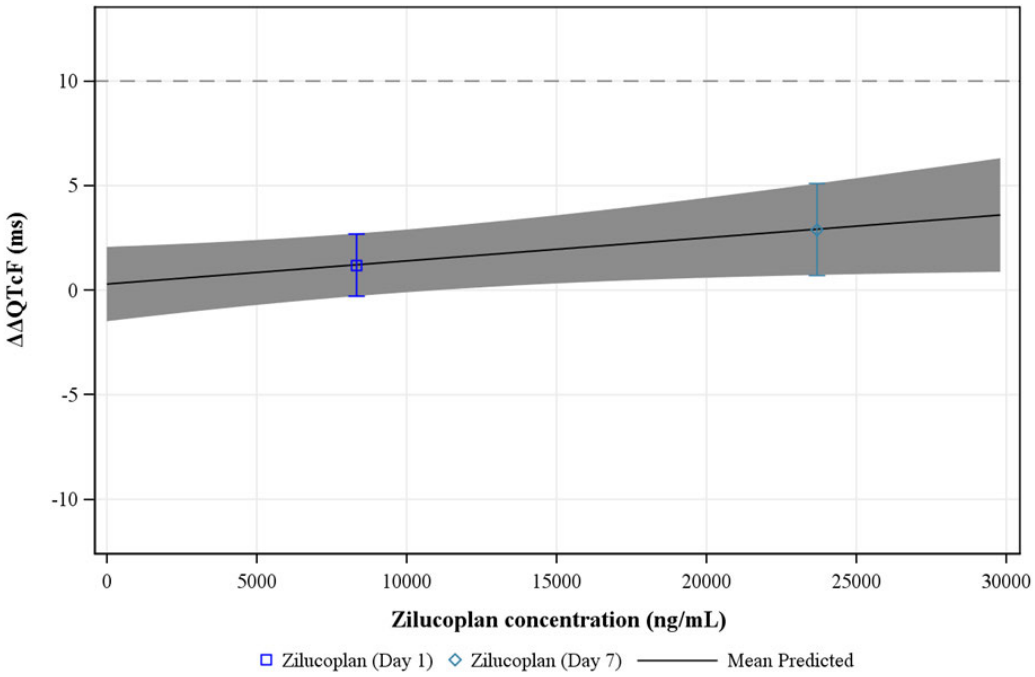
ΔQTcF=change-from-Baseline QT (interval) corrected for heart rate using Fridericia's formula; CI=confidence interval; C-QTc=concentration-QT interval corrected for heart rate; df=degrees of freedom; h=hour(s); ms=millisecond; PK=pharmacokinetic; QTc=QT (interval) corrected for heart rate; SE=standard error
Based on a linear mixed-effects model with ΔQTcF as the dependent variable, time-matched zilucoplan plasma concentration as an explanatory variate, treatment (active=1 or placebo=0) and time as fixed effects, and a random intercept and slope per study participant.
Data source: Table 14.2.11.1.9.5.1

モデル E によるジルコプランの C_{max}（幾何平均値）到達時における ΔΔQTcF の予測値（PK/QTc 解析対象集団）を図 3.1-4 及び表 3.1-8 に示した。

血漿中ジルコプラン濃度が C_{max}（幾何平均値）に到達した時の ΔΔQTcF に対する影響は、Day 1 で 1.2 ミリ秒（90% CI：−0.28～2.71 ミリ秒）、Day 7 で 2.9 ミリ秒（90% CI：0.73～5.10 ミリ秒）と予測された。

C-QTc 解析結果に基づき、本試験で確認された血漿中ジルコプラン濃度の範囲内（最高 29800ng/mL）では、ジルコプランが 10 ミリ秒を超える ΔΔQTcF 延長作用を有する可能性は除外可能であると判断した。また、他のモデルにおける予測結果もモデル E（主要モデル）の結果と同様であったことから、すべてのモデルにおいて、本試験で確認された血漿中ジルコプラン濃度の範囲内では、10 ミリ秒を超える ΔΔQTcF 延長作用の可能性は除外可能であると結論付けられた（UP0093 試験 CSR Table 14.2.11.1.10.6.1、Table 14.2.11.1.10.7.1、Figure 14.2.11.2.11.6、Figure 14.2.11.2.11.7）。

図 3.1-4　C_{max} 到達時における ΔΔQTcF の予測値：ジルコプラン、モデル E−PK/QTc 解析対象集団



ΔQTcF=change-from-Baseline QT (interval) corrected for heart rate using Fridericia's formula; ΔΔQTcF=placebo corrected change-from-Baseline QT (interval) corrected for heart rate using Fridericia's formula; BLQ = below the limit of quantification; CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentration; ms=millisecond; PK=pharmacokinetic; QTc=QT (interval) corrected for heart rate
The solid black line with gray shaded area denotes the model-predicted mean ΔΔQTcF with 90% CI, which was calculated from the equation ΔΔQTcF(ms)=0.29(ms)+0.00011(ms per ng/mL)×zilucoplan (alone) plasma concentration (ng/mL).
The vertical blue lines denote the estimated mean (90% CI) ΔΔQTcF with plotted points at the geometric mean (90% CI) C_{max} of zilucoplan. Participants who had only BLQ values for the calculation of C_{max} were replaced with ½ BLQ.
Data source: Figure 14.2.11.2.11.5

表 3.1-8　C_{max} 到達時における ΔΔQTcF の予測値：ジルコプラン、モデル E−PK/QTc 解析対象集団

Treatment	Day of prediction	Geometric mean (ng/mL) C_{max} of zilucoplan	ΔΔQTcF estimate (ms) (90% CI)
Zilucoplan	Day 1	8311.7	1.21 (-0.28, 2.71)
Zilucoplan	Day 7	23687.5	2.92 (0.73, 5.10)

ΔQTcF=change-from-Baseline QT (interval) corrected for heart rate using Fridericia's formula; ΔΔQTcF=placebo-corrected change-from-Baseline QT (interval) corrected for heart rate using Fridericia's formula; BLQ=below the limit of quantification; CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentration; PK=pharmacokinetic; QTc=QT (interval) corrected for heart rate
Based on a linear mixed-effects model with ΔQTcF as the dependent variable, time-matched zilucoplan plasma concentration as an explanatory variate, treatment (active=1 or placebo=0) and time as fixed effects, and a random intercept and slope per study participant.
Participants who had only BLQ values for the calculation of C_{max} were replaced with ½ BLQ.
Data source: Table 14.2.11.1.10.5.1

3.1.4.3　副次評価項目

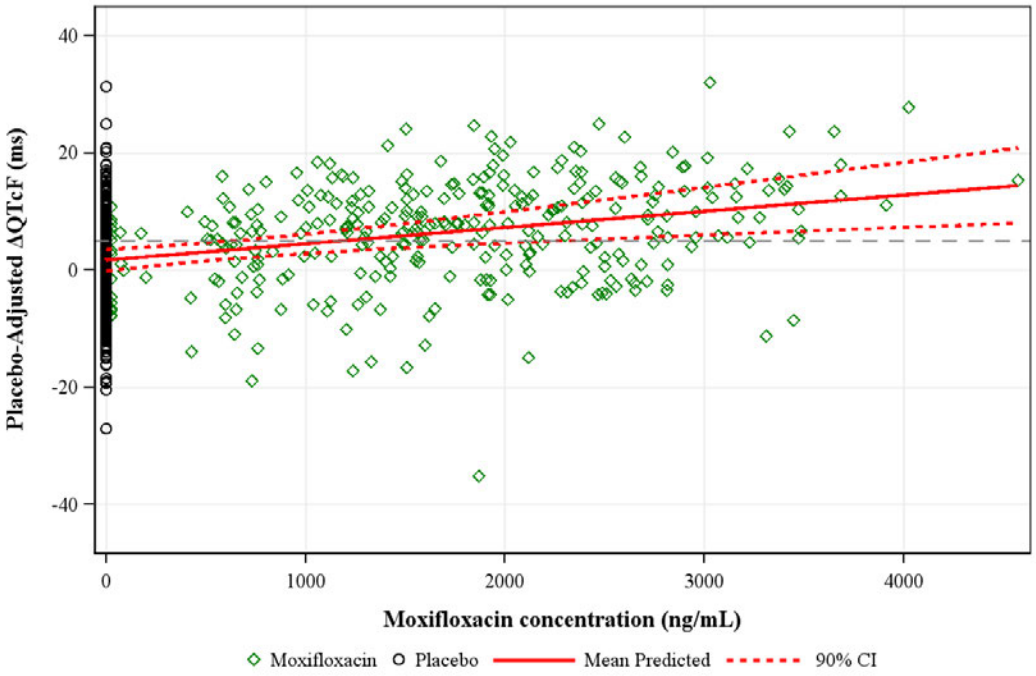
3.1.4.3.1　分析感度

陽性対照であるモキシフロキサシンを用いた分析感度の解析を、ジルコプランの C-QTc 解析と同じモデルで実施した。

各被験者の血漿中モキシフロキサシン濃度の実測値と ΔΔQTcF 推定値の散布図（PK/QTc 解析対象集団）を図 3.1-5 に示し、モキシフロキサシンの C-QTc 解析結果（PK/QTc 解析対象集団）を表 3.1-9 に要約した。

モキシフロキサシンの C-QTc 解析で推定された傾きは 1ng/mL あたり 0.0028 ミリ秒と正の値で、統計学的に有意であった（90% CI：0.00122～0.00434）。

図 3.1-5　各被験者の血漿中濃度の実測値と ΔΔQTcF 推定値の散布図：モキシフロキサシン −PK/QTc 解析対象集団



ΔQTcF=change-from-Baseline QT (interval) corrected for heart rate using Fridericia's formula; ΔΔQTcF=placebo adjusted change-from-Baseline QT (interval) corrected for heart rate using Fridericia's formula; CI=confidence interval; ms=millisecond; PK=pharmacokinetic; QTc=QT (interval) corrected for heart rate

The solid red line with dashed red lines denotes the model-predicted mean ΔΔQTcF with 90% CI, which was calculated from the equation ΔΔQTcF(ms)=1.66(ms)+0.0028(ms per ng/mL)×moxifloxacin plasma concentration (ng/mL). The plotted points denote the pairs of observed moxifloxacin plasma concentrations and estimated ΔΔQTcF by study participants for the moxifloxacin group and placebo group. The individually estimated $\Delta\Delta QTcF_{i,k}$ equals the individual $\Delta QTcF_{i,k}$ for study participant i administered with moxifloxacin or placebo at time point k minus the estimation of the time effect at time point k.

Data source: Figure 14.2.11.2.9.4

表 3.1-9　C-QTc 解析結果の要約：モキシフロキサシン−PK/QTc 解析対象集団

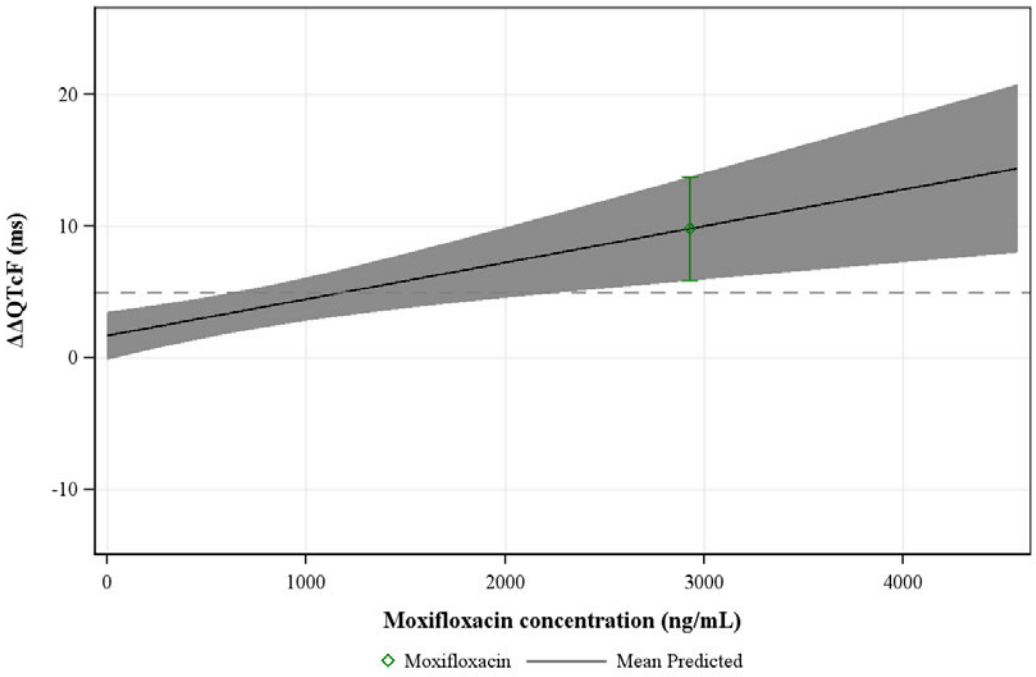
Parameter	Estimate	SE	df	t-value	p-value	90% CI
Treatment effect (ms)	1.66	1.1051	612.4	1.50	0.1339	−0.162, 3.479
Moxifloxacin slope (ms per ng/mL)	0.0028	0.0009	60.6	2.98	0.0042	0.00122, 0.00434
Day 1 predose effect (ms)	2.08	1.3892	287.5	1.50	0.1350	−0.210, 4.375
Day 1 0.5h post dose effect (ms)	−1.92	1.1666	171.4	−1.65	0.1017	−3.849, 0.010
Day 1 1h post dose effect (ms)	−1.82	1.1182	148.6	−1.63	0.1048	−3.676, 0.026
Day 1 2h post dose effect (ms)	0.11	1.1496	163.5	0.09	0.9267	−1.796, 2.008
Day 1 3h post dose effect (ms)	1.56	1.1373	157.8	1.37	0.1731	−0.326, 3.438
Day 1 4h post dose effect (ms)	0.095	1.1287	153.8	0.08	0.9329	−1.7726, 1.9630
Day 1 6h post dose effect (ms)	0.20	1.1222	150.8	0.18	0.8561	−1.653, 2.061
Day 1 8h post dose effect (ms)	1.78	1.1143	147.2	1.59	0.1129	−0.067, 3.622
Day 1 10h post dose effect (ms)	0.25	1.1178	148.8	0.23	0.8208	−1.596, 2.104
Day 1 12h post dose effect (ms)	0.13	1.1267	152.8	0.11	0.9101	−1.737, 1.992
Day 1 24h post dose effect (ms)	1.84	1.1662	171.1	1.58	0.1164	−0.088, 3.769

ΔQTcF=change-from-Baseline QT (interval) corrected for heart rate using Fridericia's formula; C-QTc=concentration-QT interval corrected for heart rate; CI=confidence interval; df=degrees of freedom; h=hour(s); ms=millisecond; PK=pharmacokinetic; QTc=QT (interval) corrected for heart rate; SE=standard error
Based on a linear mixed-effects model with ΔQTcF as the dependent variable, time-matched Moxifloxacin plasma concentration as an explanatory variate, treatment (active=1 or placebo=0) and time as fixed effects, and a random intercept and slope per study participant.
Data source: Table 14.2.11.1.9.2

モキシフロキサシンの C_{max}（幾何平均値）到達時における ΔΔQTcF の予測値（PK/QTc 解析対象集団）を図 3.1-6 に示した。

血漿中モキシフロキサシン濃度が C_{max}（幾何平均値）に到達した時の ΔΔQTcF に対する影響は 9.80 ミリ秒（90% CI：5.84～13.75 ミリ秒）と予測され、90% CI の下限値が 5 ミリ秒超であった（UP0093 試験 CSR Table 14.2.11.1.10.2）。

図 3.1-6　C_{max} 到達時における ΔΔQTcF の予測値：モキシフロキサシン−PK/QTc 解析対象集団



ΔΔQTcF=placebo adjusted change-from-Baseline QT (interval) corrected for heart rate using Fridericia's formula; CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentration; ms=millisecond; PK=pharmacokinetic; QTc=QT (interval) corrected for heart rate
The solid black line with gray shaded area denotes the model-predicted mean ΔΔQTcF with 90% CI, which was calculated from the equation ΔΔQTcF(ms)=1.66(ms)+0.0028(ms per ng/mL)×moxifloxacin plasma concentration (ng/mL).
The vertical green lines denote the estimated mean (90% CI) ΔΔQTcF with plotted points at the geometric mean (90% CI) Cmax of moxifloxacin.
Data source: Figure 14.2.11.2.11.4

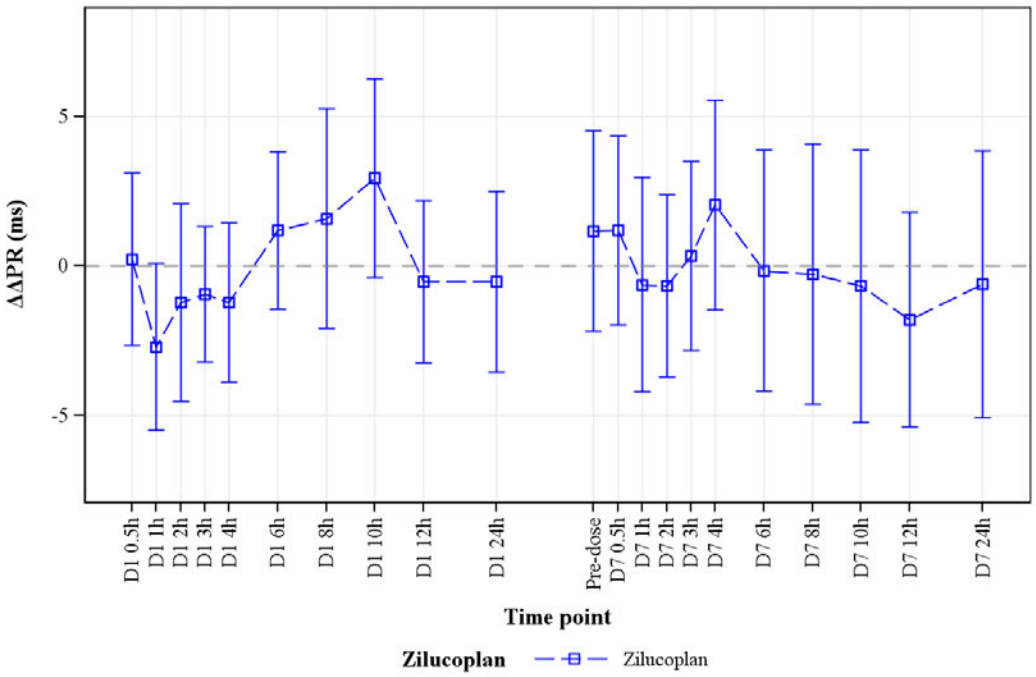
3.1.4.4　心臓伝導に対する影響

ジルコプランを 1 日 1 回反復投与した時の Day 1 及び 7 における ΔΔPR の推移及び LS 平均値（QT/QTc 解析対象集団）を、それぞれ図 3.1-7 及び表 3.1-10 に示した。

ジルコプランを投与した被験者における Day 1 及び 7 の ΔPR は、プラセボを投与した被験者で認められた傾向と同様に推移した（UP0093 試験 CSR Figure 14.2.11.2.2.3.1、Table 14.2.11.1.3.3.1）。

ジルコプランを投与した被験者における Day 1 及び 7 の ΔΔPR の LS 平均値は、−2.7 ミリ秒（Day 1、投与後 1 時間）～2.9 ミリ秒（Day 1、投与後 10 時間）の範囲内であった。

図 3.1-7　Day 1 及び 7 における ΔΔPR の推移：ジルコプラン–QT/QTc 解析対象集団



ΔPR=change-from-Baseline PR (interval); ΔΔPR=placebo-adjusted change-from-Baseline PR (interval); CI=confidence interval; D=day; h=hour(s); LS=least squared; ms=millisecond; QTc=QT (interval) corrected for heart rate
The LS mean and 90% CI were based on a linear mixed-effects model: ΔPR=treatment+time+treatment×time. An unstructured covariance structure was used to specify the repeated measures (time within study participant).
Data source: Figure 14.2.11.2.3.3.1

表 3.1-10　Day 1 及び 7 における ΔΔPR の LS 平均値：ジルコプラン–QT/QTc 解析対象集団

Day	Time point	LS mean (SE) [90% CI]
Day 1	0.5h Post dose	0.2 (1.72) [−2.66; 3.10]
	1h Post dose	−2.7 (1.67) [−5.50; 0.09]
	2h Post dose	−1.2 (1.98) [−4.54; 2.07]
	3h Post dose	−1.0 (1.36) [−3.22; 1.32]
	4h Post dose	−1.2 (1.59) [−3.88; 1.45]
	6h Post dose	1.2 (1.58) [−1.45; 3.84]
	8h Post dose	1.6 (2.20) [−2.09; 5.27]
	10h Post dose	2.9 (1.99) [−0.38; 6.27]
	12h Post dose	−0.5 (1.63) [−3.25; 2.19]
	24h Post dose	−0.5 (1.81) [−3.56; 2.50]
Day 7	Predose	1.2 (2.01) [−2.19; 4.53]
	0.5h Post dose	1.2 (1.89) [−1.98; 4.35]
	1h Post dose	−0.6 (2.16) [−4.23; 2.98]
	2h Post dose	−0.7 (1.82) [−3.72; 2.38]
	3h Post dose	0.3 (1.89) [−2.82; 3.48]
	4h Post dose	2.0 (2.11) [−1.48; 5.56]
	6h Post dose	−0.2 (2.42) [−4.20; 3.89]
	8h Post dose	−0.3 (2.60) [−4.64; 4.07]
	10h Post dose	−0.7 (2.73) [−5.23; 3.89]
	12h Post dose	−1.8 (2.14) [−5.38; 1.79]
	24h Post dose	−0.6 (2.67) [−5.08; 3.87]

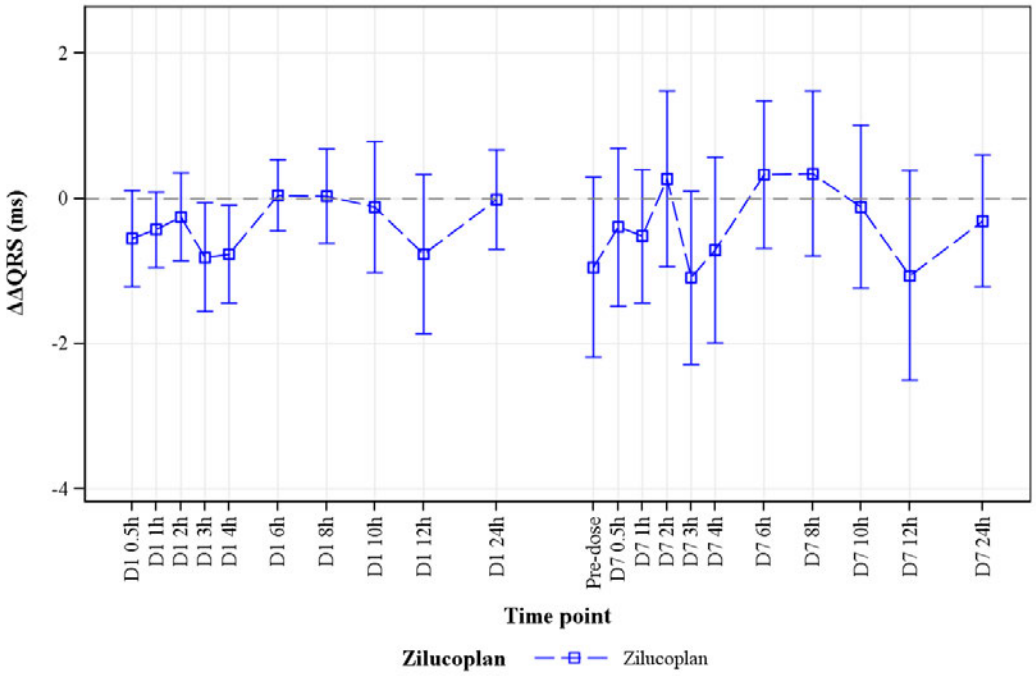
ΔPR=change-from-Baseline PR (interval); ΔΔPR=placebo-adjusted change-from-Baseline PR (interval); CI=confidence interval; h=hour(s); LS=least squared; QTc=QT (interval) corrected for heart rate; SE=standard error
Based on a linear mixed-effects model: ΔPR=treatment+time+treatment×time. An unstructured covariance matrix was used to specify the repeated measures (time within study participant).
Data source: Table 14.2.11.1.4.3.1

ジルコプランを 1 日 1 回反復投与した時の Day 1 及び 7 における ΔΔQRS の推移及び LS 平均値（QT/QTc 解析対象集団）を、それぞれ図 3.1-8 及び表 3.1-11 に示した。

ジルコプランを投与した被験者における Day 1 及び 7 の ΔQRS は小さかった（UP0093 試験 CSR Figure 14.2.11.2.2.4.1、Table 14.2.11.1.3.4.1）。

ジルコプランを投与した被験者における Day 1 及び 7 の ΔΔQRS の LS 平均値は、−1.1 ミリ秒（Day 7、投与後 3 及び 12 時間）～0.3 ミリ秒（Day 7、投与後 2、6、8 時間）の範囲内であった。

図 3.1-8　Day 1 及び 7 における ΔΔQRS の推移：ジルコプラン–QT/QTc 解析対象集団



ΔQRS=change-from-Baseline QRS; ΔΔQRS=placebo-adjusted change-from-Baseline QRS; CI=confidence interval; D=day; h=hour(s); LS=least squared; ms=millisecond; QTc=QT (interval) corrected for heart rate
The LS mean and 90% CI were based on a linear mixed-effects model: ΔQRS=treatment+time+treatment×time. An unstructured covariance matrix was used to specify the repeated measures (time within study participant).
Data source: Figure 14.2.11.2.3.4.1

表 3.1-11 Day 1 及び 7 における ΔΔQRS の LS 平均値：ジルコプラン−QT/QTc 解析対象集団

Day	Time point	LS mean (SE) [90% CI]
Day 1	0.5h Post dose	−0.6 (0.40) [−1.21; 0.11]
	1h Post dose	−0.4 (0.31) [−0.95; 0.09]
	2h Post dose	−0.3 (0.36) [−0.85; 0.35]
	3h Post dose	−0.8 (0.45) [−1.56; −0.06]
	4h Post dose	−0.8 (0.40) [−1.44; −0.10]
	6h Post dose	0.0 (0.30) [−0.45; 0.53]
	8h Post dose	0.0 (0.39) [−0.62; 0.68]
	10h Post dose	−0.1 (0.54) [−1.02; 0.78]
	12h Post dose	−0.8 (0.65) [−1.86; 0.32]
	24h Post dose	0.0 (0.41) [−0.70; 0.67]
Day 7	Predose	−0.9 (0.74) [−2.19; 0.30]
	0.5h Post dose	−0.4 (0.65) [−1.48; 0.69]
	1h Post dose	−0.5 (0.55) [−1.44; 0.39]
	2h Post dose	0.3 (0.73) [−0.94; 1.48]
	3h Post dose	−1.1 (0.71) [−2.28; 0.10]
	4h Post dose	−0.7 (0.76) [−1.99; 0.57]
	6h Post dose	0.3 (0.61) [−0.69; 1.34]
	8h Post dose	0.3 (0.68) [−0.80; 1.48]
	10h Post dose	−0.1 (0.67) [−1.24; 1.01]
	12h Post dose	−1.1 (0.86) [−2.50; 0.38]
	24h Post dose	−0.3 (0.55) [−1.22; 0.60]

ΔQRS=change-from-Baseline QRS; ΔΔQRS=placebo-adjusted change-from-Baseline QRS; CI=confidence interval; h=hour(s); LS=least squared; QTc=QT (interval) corrected for heart rate; SE=standard error
Based on a linear mixed-effects model: ΔQRS=treatment+time+treatment×time. An unstructured covariance matrix was used to specify the repeated measures (time within study participant).
Data source: Table 14.2.11.1.4.4.1

3.1.5 薬物動態

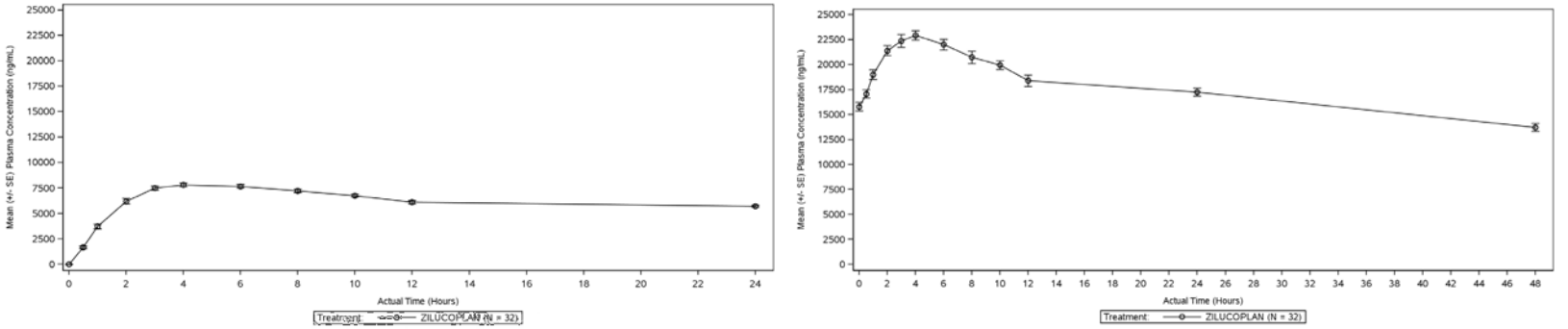
3.1.5.1 ジルコプランの血漿中濃度及び血漿中薬物動態解析

ジルコプランの血漿中濃度時間推移及び血漿中 PK パラメータ（PK 解析対象集団）を、それぞれ図 3.1-9 及び表 3.1-12 に示した。

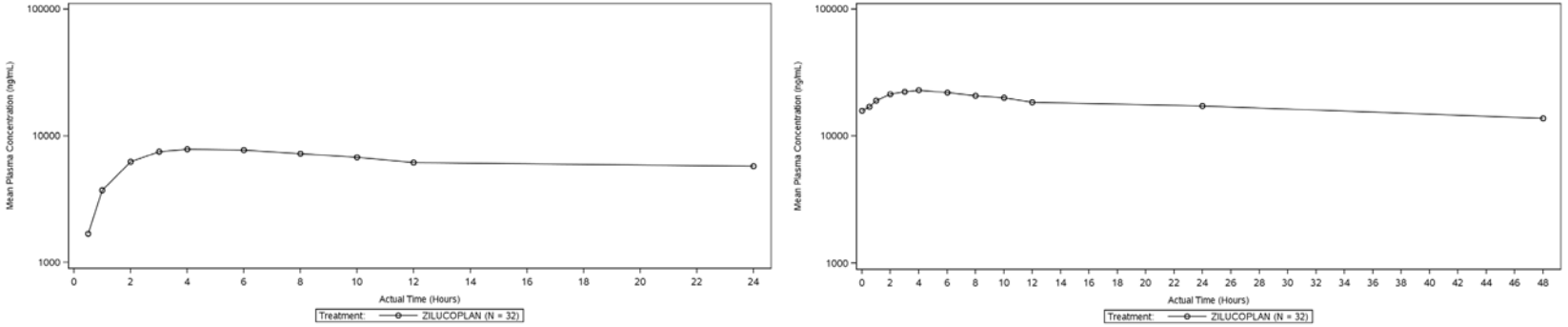
ジルコプラン 0.6mg/kg（通常の治療域である 0.3mg/kg の 2 倍）を 1 日 1 回 7 日間反復投与した結果、Day 7 の C_{max} 及び AUC_{tau} の幾何平均値はそれぞれ 23940ng/mL 及び 459100ng·h/mL であった。これは、第 I 相ヒト初回投与試験である UP0112 試験結果に基づいて予測した 0.3mg/kg 投与時の値と比較して約 2 倍高かった。Day 1 と比較して Day 7 の C_{max} 及び AUC_{tau} の幾何平均値はいずれも高く、連日投与による蓄積性を示し、ジルコプランのクリアランスが比較的低いことを反映している。Day 7 の C_{max} 及び AUC_{tau} は Day 1 と比較して約 3 倍高く、これは UP0112 試験及びエスノブリッジング試験である UP0113 試験の結果と一致していた。

図 3.1-9　血漿中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：Day 1～2（左）、Day 7～9（右）



片対数スケール：Day 1～2（左）、Day 7～9（右）



線形スケールの図は平均値±SE を示す。
PK=pharmacokinetic; SE=standard error
Data source: Figure 14.2.4.3、Figure 14.2.4.4

表 3.1-12　血漿中ジルコプランの PK パラメータ–PK 解析対象集団

Time point/parameter	Day 1	Day 7
C_{max} (ng/mL)		
n	32	30
Geometric mean	8372	23,940
Geometric CV(%)	11.52	11.37
Minimum – maximum	6430 – 10,500	20,200 – 29,800
AUC_{tau} (h*ng/mL) [a]		
N	32	30
Geometric mean	149,000	459,100
Geometric CV(%)	9.32	11.20
Minimum – maximum	124,000 – 181,000	338,000 – 549,000
t_{max} (h)		
N	32	30
Median	4.01	4.00
Minimum – maximum	2.00 – 8.05	1.97 – 10.10

AUC_{tau}=area under the concentration-time curve over the dosing interval; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation; t_{max}= time to maximum observed plasma concentration
Geometric CV=100×[exp (s^2)-1]^1/2, where s is the standard deviation of the data on a log scale.
Geometric CV% was calculated only if at least two thirds of the parameters were properly determined parameters.
a. On Day 1, AUC_{tau} reflects the area under the concentration-time curve from predose (time 0) to 24 hours (AUC_{0-24}).
Data source: Table 14.2.5

3.1.5.2　モキシフロキサシンの血漿中濃度及び血漿中薬物動態解析

モキシフロキサシン 400mg を Day 2（グループ 2A）又は Day 8（グループ 2B）にそれぞれ単回投与した時の血漿中濃度は、予測どおりに最高値に到達した後、二相性の低下推移を示した。Day 2 及び 8 の血漿中モキシフロキサシン濃度プロファイルは同様であった（UP0093 試験 CSR Figure 14.2.4.9、Figure 14.2.4.10、Table 14.2.4）。

Day 2 及び 8 におけるモキシフロキサシンの血漿中 PK パラメータの幾何平均値は、C_{max} がそれぞれ 2998 及び 2865ng/mL、$AUC_{(0-24)}$がそれぞれ 32120 及び 32130h·ng/mL で、t_{max} の中央値は両日とも 2 時間であった。Day 2 及び 8 におけるモキシフロキサシンの PK パラメータに差は認められなかった（UP0093 試験 CSR Table 14.2.9）。

本試験で確認されたモキシフロキサシンの PK は文献で報告されている結果と同様であり、妥当な結果であることが示唆された。

3.1.6　安全性

3.1.6.1　曝露状況

合計 32 例がグループ 1 に割り付けられ、ジルコプランを投与された。このうち 30 例が規定どおりにジルコプランを 1 日 1 回 7 日間投与された。残り 2 例のうち 1 例は 5 日間、別の 1 例は 2 日間、それぞれ 1 日 1 回ジルコプランを投与された（UP0093 試験 CSR Listing 16.2.5.2）。

3.1.6.2　有害事象

本試験では、ICH 国際医薬用語集 ver. 22.1 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。

3.1.6.2.1　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 3.1-13 に示した。

治療群 A+B（ジルコプラン投与）及び治療群 C+F［プラセボ（ジルコプラン）投与］では、それぞれ 21 例（65.6%）及び 9 例（28.1%）に TEAE が発現した。治験薬と関連ありと判断された TEAE は、治療群 C+F で 3 例（9.4%）であったのに対し、治療群 A+B では約 1/3（10 例、31.3%）の被験者に認められた。TEAE の重症度は、治療群 A+B 及び C+F のいずれでもほとんどが軽度で、高度の TEAE は認められなかった。本試験では、死亡及び SAE は認められなかった。治療群 A+B の 1 例が、TEAE により試験を中止した。

治療群 D+E+G（モキシフロキサシン投与）では、10 例（31.3%）に TEAE が発現した。治験薬と関連ありと判断された TEAE は 4 例（12.5%）に認められた。TEAE の重症度はほとんどが軽度で、高度の TEAE は認められなかった。

表 3.1-13　TEAE 発現例数の概要–安全性解析対象集団

Category	A+B [ZLP] [a] N=32 n (%) E	C+F [Placebo] [a] N=32 n (%) E	D+E+G [Moxifloxacin] [a] N=32 n (%) E
All TEAEs	21 (65.6) 51	9 (28.1) 17	10 (31.3) 17
TEAEs “related to IMP”	10 (31.3) 16	3 (9.4) 5	4 (12.5) 5
Mild TEAEs	20 (62.5) 42	9 (28.1) 14	9 (28.1) 16
Moderate TEAEs	5 (15.6) 9	3 (9.4) 3	1 (3.1) 1
Severe TEAEs	0	0	0
Deaths	0	0	0
Serious TEAEs	0	0	0
TEAE leading to discontinuation from study	1 (3.1) 3 [b]	0	0

AE=adverse event; CSR= Clinical study report; E=number of events; IMP=investigational medicinal product; n=number of participants with TEAEs; N=number of study participants exposed; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: The study participants who experienced TEAEs were accounted in Categories A to G according to the treatment group to which they belong and the days on/after which their AE started:
A=Group 1, on Day 1 (ZLP alone); B=Group 1, on and after Day 2 (ZLP+placebo for moxifloxacin);
C=Group 2, on Day 1 (placebo for ZLP); D=Group 2A between Day 2 and Day 7 (moxifloxacin+placebo for ZLP); E=Group 2A, on and after Day 8 (placebo for ZLP+moxifloxacin+placebo for moxifloxacin);
F=Group 2B, between Day 2 and Day 7 (placebo for ZLP+placebo for moxifloxacin), and
G=Group 2B, on and after Day 8 (placebo for ZLP+placebo for moxifloxacin+moxifloxacin)
Note: % =n/N*100
Note: Study participants with multiple events were considered in the worst severity or maximum causality only in the severity and causality categories, respectively.
Note: Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22.1

a. A+B includes TEAEs for ZLP (+placebo for moxifloxacin) from Day 1 to Safety Follow-Up at Day 47, C+F includes TEAEs for placebo from Days 1 to 7, and D+E+G includes all AEs after moxifloxacin intake.
b. Study participant [redacted] (Group 1) discontinued the study due to an AE (as recorded on the AE form). Note, however, that because this was recorded on the Subject and Study Termination forms as discontinuation by withdrawal of consent, the study participant **is** included as having discontinued due to Consent withdrawal rather than Adverse event in UP0093 study CSR Table 7 1.

Data Source: Table 14.3.1.1

3.1.6.2.2　比較的よくみられる有害事象

いずれかの治療群で 2 例以上に認められた TEAE（安全性解析対象集団）を表 3.1-14 に示した。また、すべての TEAE の発現例数を 3.1.8 項に示した。

治療群 A+B（ジルコプラン投与）で 10%以上の被験者に発現した TEAE（PT）は、接触皮膚炎（15 例、46.9%）及び頭痛（4 例、12.5%）であった。

治療群 C+F［プラセボ（ジルコプラン）投与］で 2 例以上に発現した TEAE（PT）は、接触皮膚炎（7 例、21.9%）及び頭痛（2 例、6.3%）であった。

治療群 D+E+G（モキシフロキサシン投与）で 2 例以上に発現した TEAE（PT）は、接触皮膚炎（7 例、21.9%）であった。

全治療群で認められた接触皮膚炎の原因として、2 例（治療群 B 及び F：各 1 例）では包帯の粘着剤、残りのすべての被験者では ECG の電極によると報告された。

表 3.1-14　いずれかの治療群で 2 例以上に認められた TEAE–安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	A+B [ZLP] [a] N=32 n (%)	C+F [Placebo] [a] N=32 n (%)	D+E+G [Moxifloxacin] [a] N=32 n (%)
胃腸障害	2 (6.3)	0	1 (3.1)
下痢	2 (6.3)	0	0
悪心	2 (6.3)	0	1 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (28.1)	3 (9.4)	4 (12.5)
注射部位内出血	3 (9.4)	1 (3.1)	1 (3.1)
注射部位疼痛	3 (9.4)	0	1 (3.1)
神経系障害	4 (12.5)	2 (6.3)	1 (3.1)
頭痛	4 (12.5)	2 (6.3)	1 (3.1)
皮膚および皮下組織障害	15 (46.9)	8 (25.0)	7 (21.9)
接触皮膚炎	15 (46.9)	7 (21.9)	7 (21.9)

AE=adverse event; n=number of participants with TEAEs; N=number of study participants exposed; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: The study participants who experienced TEAEs were accounted in Categories A to G according to the treatment group to which they belong and the days on/after which their AE started:
A=Group 1, on Day 1 (ZLP alone); B=Group 1, on and after Day 2 (ZLP+placebo for moxifloxacin);
C=Group 2, on Day 1 (placebo for ZLP); D=Group 2A between Day 2 and Day 7 (moxifloxacin+placebo for ZLP); E=Group 2A, on and after Day 8 (placebo for ZLP+moxifloxacin+placebo for moxifloxacin);
F=Group 2B, between Day 2 and Day 7 (placebo for ZLP+placebo for moxifloxacin), and
G=Group 2B, on and after Day 8 (placebo for ZLP+placebo for moxifloxacin+moxifloxacin)
Note: System Organ Class was included in this in-text table only when preferred terms from that class met the table criteria; all study participants for whom TEAEs were reported were included in the data rows for System Organ Class (ie, not limited to the total who met the table criteria).
Note: Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22.1
a. A+B includes TEAEs for ZLP (+placebo for moxifloxacin) from Day 1 to Safety Follow-Up at Day 47, C+F includes TEAEs for placebo from Days 1 to 7, and D+E+G includes all AEs after moxifloxacin intake.
Data Source Table 14.3.1.2

3.1.6.2.3　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 を表 3.1-15 に示した。

治療群 A+B（ジルコプラン投与）で最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE（PT）は注射部位内出血及び注射部位疼痛（各 3 例、9.4%）で、次いで下痢及び悪心（各 2 例、6.3%）であった。

治療群 C+F［プラセボ（ジルコプラン）投与］及び治療群 D+E+G（モキシフロキサシン投与）では、2 例以上に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE（PT）はなかった。

表 3.1-15 治験薬と関連ありと判断された TEAE−安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	A+B [ZLP] [a] N=32 n (%)	C+F [Placebo] [a] N=32 n (%)	D+E+G [Moxifloxacin] [a] N=32 n (%)
心臓障害	0	0	1 (3.1)
動悸	0	0	1 (3.1)
胃腸障害	2 (6.3)	0	1 (3.1)
腹痛	1 (3.1)	0	0
下痢	2 (6.3)	0	0
悪心	2 (6.3)	0	1 (3.1)
嘔吐	1 (3.1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (21.9)	2 (6.3)	2 (6.3)
注射部位内出血	3 (9.4)	1 (3.1)	1 (3.1)
注射部位紅斑	0	1 (3.1)	0
注射部位疼痛	3 (9.4)	0	1 (3.1)
注射部位腫脹	1 (3.1)	0	0
神経系障害	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (3.1)
頭痛	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (3.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.1)	1 (3.1)	0
鼻出血	0	1 (3.1)	0
鼻閉	1 (3.1)	0	0

AE=adverse event; n=number of participants with TEAEs; N=number of study participants exposed; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan

Note: The study participants who experienced TEAEs were accounted in Categories A to G according to the treatment group to which they belong and the days on/after which their AE started:

A=Group 1, on Day 1 (ZLP alone); B=Group 1, on and after Day 2 (ZLP+placebo for moxifloxacin);

C=Group 2, on Day 1 (placebo for ZLP); D=Group 2A between Day 2 and Day 7 (moxifloxacin+placebo for ZLP); E=Group 2A, on and after Day 8 (placebo for ZLP+moxifloxacin+placebo for moxifloxacin);

F=Group 2B, between Day 2 and Day 7 (placebo for ZLP+placebo for moxifloxacin), and

G=Group 2B, on and after Day 8 (placebo for ZLP+placebo for moxifloxacin+moxifloxacin)

Note: % =n/N*100

Note: Each subject was counted once within each System Organ Class and Preferred Term according to the maximum causality for all TEAEs within that System Organ Class or Preferred Term.

Note: Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22.1

a. A+B includes TEAEs for ZLP (+placebo for moxifloxacin) from Day 1 to Safety Follow-Up at Day 47, C+F includes TEAEs for placebo from Days 1 to 7, and D+E+G includes all AEs after moxifloxacin intake.

Data Source Table 14.3.1.3

3.1.6.2.4 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（UP0093 試験 CSR Table 14.3.1.4）。

3.1.6.2.5 死亡

本試験では、死亡は認められなかった（UP0093 試験 CSR Listing 16.2.7.1）。

3.1.6.2.6 重篤な有害事象

本試験では、SAE は認められなかった（UP0093 試験 CSR Listing 16.2.7.2）。

3.1.6.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

治療群 B［ジルコプラン及びプラセボ（モキシフロキサシン）投与］の 1 例が TEAE により本試験を中止した。当該被験者は、腹痛、悪心、及び下痢を発現した。いずれの TEAE も重症度は軽度で、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断され、発現から 24 時間以内に消失した（UP0093 試験 CSR Listing 16.2.7.3）。

3.1.6.2.8　その他の重要な有害事象

治療群 E［プラセボ（ジルコプラン）、モキシフロキサシン、及びプラセボ（モキシフロキサシン）投与］の 1 例が、Day 8 のプラセボ（モキシフロキサシン）投与の約 30 分後に軽度の動悸を発現した。当該事象は治験薬と関連ありと判断され、発現から 10 分後に消失した。治療群 B［ジルコプラン及びプラセボ（モキシフロキサシン）投与］の 1 例が、Day 5 のジルコプラン投与前に軽度のコロナウイルス感染を発現した。当該被験者の COVID-19 検査結果は陽性であった。当該事象は治験薬と関連なしと判断され、発現の約 10 日後に消失した。試験期間中にナイセリア感染は認められなかった（UP0093 試験 CSR Listing 16.2.5.2、Listing 16.2.7.1）。

3.1.6.2.9　その他の安全性評価項目

3.1.6.2.9.1　臨床検査値

試験期間中に、臨床検査値にジルコプランと関連する明確な傾向は認められなかった（UP0093 試験 CSR Table 14.3.2.1～Table 14.3.2.4、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.8.1～Listing 16.2.8.4）。

3.1.6.2.9.2　バイタルサイン

試験期間中に、バイタルサインにジルコプランと関連する明確な傾向は認められなかった（UP0093 試験 CSR Table 14.3.3.1、Table 14.3.3.2、Listing 16.2.9.1、Listing 16.2.9.2）。

3.1.6.2.9.3　12 誘導心電図

試験期間中に、12 誘導 ECG 所見にジルコプランと関連する明確な傾向は認められなかった（UP0093 試験 CSR Table 14.3.4.1～Table 14.3.4.4、Listing 16.2.10.1～Listing 16.2.10.4）。

3.1.6.2.9.4　身体所見

試験期間中に、身体所見にジルコプランと関連する明確な傾向は認められなかった（UP0093 試験 CSR Listing 16.2.11.1、Listing 16.2.11.2）。

グループ 1 の 1 例に、臨床的に重要な身体所見が認められた。当該被験者では、Day 5（規定外評価）に 2×5cm 大の紅斑性黄斑発疹が額に認められた。当該事象は軽度の TEAE（発疹、治験薬と関連なし）と報告され、発現から約 2 日後に消失した。当該被験者では、額の発疹の前にマスク及びクリーニングシートによる右耳の発疹の TEAE（軽度、治験薬と関連なし）が発現していた。右耳の発疹の TEAE に対して 1%ヒドロコルチゾンクリームによる治療を行い、事象は発現から約 2 日後に消失した（UP0093 試験 CSR Listing 16.2.5.1、Listing 16.2.7.1）。

3.1.7　結論

ICH 臨床に関するガイドライン E14 に記載されているように、本試験の結果からジルコプランの QT/QTc 評価は陰性であった。

C-QTc 解析結果に基づき、本試験で確認された血漿中ジルコプラン濃度の範囲内（C_{max}：29800ng/mL、AUC_{tau}：549000ng·h/mL）では、ジルコプランが 10 ミリ秒を超える ΔΔQTcF 延長作用を有する可能性は除外可能であると判断した。

モキシフロキサシンを陽性対照とした時、本試験の分析感度が実証された。

治療域を超えるジルコプランを投与した時、HR 又は心臓伝導（PR 間隔及び QRS 間隔）における臨床的に重要な影響は認められなかった。

治療域を超えるジルコプランを投与した時、ジルコプランの PK（C_{max} 及び AUC_{tau}）は予測どおりであった。また、反復投与による蓄積性を示した。

ジルコプラン 0.6mg/kg を 1 日 1 回反復投与した時、予期しない安全性の所見は認められず、ジルコプラン投与とプラセボ投与の間に安全性上の違いはなかった。

ジルコプランの忍容性はおおむね良好であった。

3.1.8 付録

3.1.8.1 すべての有害事象

表 3.1-16 すべての TEAE：−安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	A+B N=32 n (%)	C+F N=32 n (%)	D+E+G N=32 n (%)	All TEAE N=64 n (%)
心臓障害	0	0	1 (3.1%)	1 (1.6%)
動悸	0	0	1 (3.1%)	1 (1.6%)
胃腸障害	2 (6.3%)	0	1 (3.1%)	3 (4.7%)
腹痛	1 (3.1%)	0	0	1 (1.6%)
下痢	2 (6.3%)	0	0	2 (3.1%)
悪心	2 (6.3%)	0	1 (3.1%)	3 (4.7%)
嘔吐	1 (3.1%)	0	0	1 (1.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (28.1%)	3 (9.4%)	4 (12.5%)	16 (25.0%)
カテーテル留置部位疼痛	1 (3.1%)	0	0	1 (1.6%)
カテーテル留置部位異常感覚	0	1 (3.1%)	0	1 (1.6%)
カテーテル留置部位腫脹	0	0	1 (3.1%)	1 (1.6%)
注射部位内出血	3 (9.4%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	5 (7.8%)
注射部位紅斑	0	1 (3.1%)	0	1 (1.6%)
注射部位疼痛	3 (9.4%)	0	1 (3.1%)	4 (6.3%)
注射部位腫脹	1 (3.1%)	0	0	1 (1.6%)
医療機器使用部位反応	1 (3.1%)	0	0	1 (1.6%)
血管穿刺部位内出血	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)	2 (3.1%)
感染症および寄生虫症	1 (3.1%)	0	0	1 (1.6%)
コロナウイルス感染	1 (3.1%)	0	0	1 (1.6%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (3.1%)	1 (3.1%)	2 (3.1%)
皮膚損傷	0	1 (3.1%)	1 (3.1%)	2 (3.1%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (6.3%)	0	1 (3.1%)	3 (4.7%)
背部痛	1 (3.1%)	0	0	1 (1.6%)
頚部痛	1 (3.1%)	0	0	1 (1.6%)
四肢痛	0	0	1 (3.1%)	1 (1.6%)
神経系障害	4 (12.5%)	2 (6.3%)	1 (3.1%)	7 (10.9%)
頭痛	4 (12.5%)	2 (6.3%)	1 (3.1%)	7 (10.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0	2 (3.1%)
鼻出血	0	1 (3.1%)	0	1 (1.6%)
鼻閉	1 (3.1%)	0	0	1 (1.6%)
皮膚および皮下組織障害	15 (46.9%)	8 (25.0%)	7 (21.9%)	30 (46.9%)
接触皮膚炎	15 (46.9%)	7 (21.9%)	7 (21.9%)	29 (45.3%)
発疹	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0	2 (3.1%)
皮膚刺激	0	1 (3.1%)	0	1 (1.6%)
血管障害	1 (3.1%)	0	0	1 (1.6%)
表在性血栓性静脈炎	1 (3.1%)	0	0	1 (1.6%)

AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=Treatment Emergent Adverse Event
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term. MedDRA Version: 22.1
The subjects experiencing AEs are accounted in categories A to G according to the treatment group they belong to and days on/after which their AE started:
A = Group 1, on Day 1 (zilucoplan alone); B = Group 1, on and after Day 2(zilucoplan + placebo for moxifloxacin); C = Group 2, on Day 1 (placebo for zilucoplan); D = Group 2A between Day 2 and Day 7 (moxifloxacin + placebo for zilucoplan); E = Group 2A, on and after Day 8 (placebo for zilucoplan + moxifloxacin + placebo for moxifloxacin); F = Group 2B, between Day 2 and Day 7 (placebo for zilucoplan + placebo for moxifloxacin); G = Group 2B, on and after Day 8(placebo for zilucoplan + placebo for moxifloxacin + moxifloxacin)
A and C is Day 1 for zilucoplan and placebo for zilucoplan, respectively; A+B is zilucoplan (+ placebo for moxi) from Day 1 to safety follow-up at D47; C+F is placebo from Day 1 to 7; D+E+G all AEs after moxifloxacin intake
Source: Table 14.3.1.2

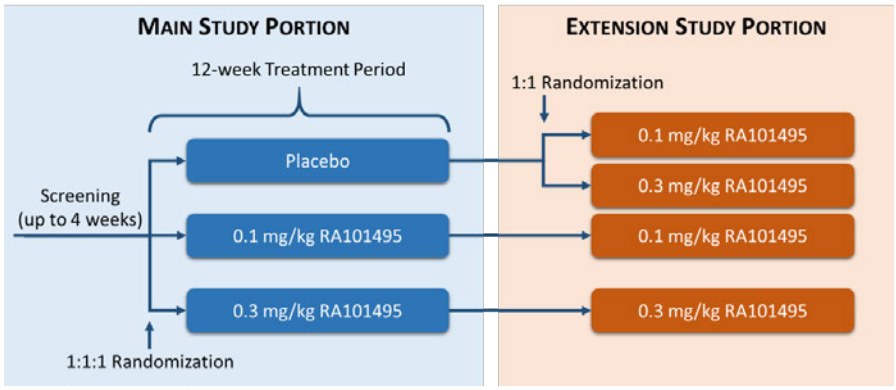
4. 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

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）

4.1.1 試験方法の概略

本試験の試験方法の概略を表 4.1-1 に示した。

表 4.1-1　試験方法の概略：MG0009 試験

項目	内容
標題	全身型重症筋無力症患者を対象にジルコプランの安全性、忍容性、及び予備的有効性を評価する第 II 相、多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験
開発の相	第 II 相
目的	・　全身型重症筋無力症（gMG）患者におけるジルコプランの安全性及び忍容性を評価する ・　gMG 患者におけるジルコプランの予備的有効性を評価する
試験デザイン	多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照
試験方法	試験デザインの概要を以下に示す。  Abbreviation: ZLP=zilucoplan Note: ZLP was named RA101495 previously in the development process. Note: Following Protocol Version 3.0, all study participants received ZLP 0.3mg/kg/day during the Extension Portion. 本試験は、スクリーニング期間（最長 4 週間）、主要パート（投与期間：12 週間）、及び継続パートから構成された。 主要パートの投与期間中、被験者は Day 1 来院の後の最初の 2 週は毎週（Day 8 及び 15）、以降は Week 4（Day 29）、Week 8（Day 57）及び Week 12（Day 84）に、安全性、忍容性、及び予備的有効性の評価のために治験実施医療機関に来院した。追加の評価項目には、生活の質質問票、バイオマーカー検体採取、薬物動態（PK）、薬力学（PD）、及び任意のファーマコゲノミクス検査を含んだ。安全性評価項目は、有害事象（AE）、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、身体所見、臨床検査、及び免疫原性であった。 すべての選択基準に適合した被験者をスクリーニング時の Quantitative Myasthenia Gravis（QMG）スコアに基づいて層別化し（17 以下又は 18 以上）、ジルコプラン 0.1mg/kg 群、ジルコプラン 0.3mg/kg 群、又はプラセボ群のいずれかに 1：1：1 の割合で割り付けて、Day 1 に治験薬を皮下（SC）投与した。治験実施医療機関でトレーニングを受けた後、以降の 12 週間はすべての被験者が割り付けられた治験薬を盲検下で連日自己投与した。試験期間中、治験薬は SC 投与用のプレフィルドシリンジに充填されて供給された。

項目	内容
	試験期間中、被験者は gMG の標準治療（ピリドスチグミン、コルチコステロイド、又は免疫抑制剤）を安定した用量で継続した。被験者の臨床状態が悪化した場合
試験方法（続き）	は、治験責任医師の判断により gMG 治療の強化（レスキュー療法）を実施し、被験者は免疫グロブリン静注療法（IVIg）又は血漿交換（PLEX）療法を受けた。 被験者の安全性を、盲検下で継続的にモニタリングした。本試験は二重盲検、プラセボ対照の試験デザインであることから、盲検下で標準的な安全性レビューを実施した。なお、安全性モニタリング委員会は設置しなかった。 試験期間中に髄膜炎菌感染症のリスクを厳密にモニタリングした。本試験開始前に髄膜炎菌ワクチン接種を受けていないすべての被験者は、治験薬投与開始（Day 1 来院）の遅くとも 14 日前までに 4 価ワクチン及び可能であれば血清型 B ワクチンの接種が必要であった。臨床的知見から、追加のワクチン接種も地域の標準治療に従って実施することとした。 感染症のリスクを低減させるため、投与期間中に被験者へのカウンセリングを実施し、髄膜炎菌感染症の初期の徴候及び症状を注意喚起した。感染症の徴候及び症状が詳述され、かつ速やかな受診の指示を記載した被験者安全性カードを各被験者に提供した。 すべての被験者は、主要パートの投与期間完了時に継続パートの選択基準に適合している場合に、継続パートでジルコプランの投与を受けることを選択できた。主要パートでジルコプラン群に割り付けられた被験者には、継続パートでも同用量のジルコプランを投与した。主要パートでプラセボ群に割り付けられた被験者は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群又はジルコプラン 0.3mg/kg 群に 1：1 の割合で割り付けられた。プラセボ投与からジルコプラン投与に切り替えた被験者の適切なモニタリングを担保し、割付けの盲検性を維持するために、継続パートの最初の 12 週間では、すべての被験者で主要パートと同様の来院間隔とした。主要パートのデータが確認、固定、及び盲検解除されるまで、継続パートの二重盲検を維持した。 治験実施計画書第 3 版の承認及び適切な再同意に基づき、継続パートに参加してジルコプラン 0.1mg/kg を投与されたすべての被験者を、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切り替えた。この投与量は、主要な第 III 相試験である MG0010 試験で選択された投与量であった。 Day 84 の前に被験者が治験薬の投与を中止した場合は、中止理由を問わず、当該被験者の継続パートへの参加を不可とした。レスキュー療法を受けて治験薬の投与を継続した被験者は、継続パートに参加可能とした。継続パートに参加しなかった被験者には、治験薬の最終投与 40 日後に電話による安全性追跡調査を実施し、継続中の AE 又は最終来院以降に新たに発現した重篤な AE（SAE）の情報を収集した。継続パートに移行して完了した被験者は、最終的に第 III 相非盲検継続試験である MG0011 試験に移行した。
対象	成人 gMG 患者
被験者数	計画例数：約 36 例 登録例数：45 例 Intention to treat（ITT）集団：45 例（各投与群 15 例） Modified intention to treat（mITT）集団：44 例 安全性解析対象集団：44 例 PD 解析対象集団：44 例 ジルコプラン安全性解析対象集団：43 例 PK 解析対象集団：43 例 継続集団：42 例 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：39 例 切替え集団：22 例（プラセボ群：7 例、ジルコプラン 0.1mg/kg 群：15 例） PK 切替え集団：22 例（プラセボ群：7 例、ジルコプラン 0.1mg/kg 群：15 例） PD 切替え集団：22 例（プラセボ群：7 例、ジルコプラン 0.1mg/kg 群：15 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>主要パート</u>
1) 年齢が 18 歳以上 85 歳未満の男性又は女性
2) スクリーニング時に gMG［米国重症筋無力症研究財団（MGFA）の重症度基準でクラス II～IVa］と診断された者
3) 血清中の抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体が陽性の者
4) 抗アセチルコリンエステラーゼ薬を 10 時間以上中止した状態でスクリーニング時及びベースライン時の QMG スコアが 12 以上、かつ 4 項目以上のスコアが 2 以上の者
5) コルチコステロイドの用量がベースラインの 30 日以上前から変更されておらず、投与期間の 12 週間に変更予定がない者

<u>継続パート</u>
1) 本試験の主要パートを完了した者
2) 血清中の抗 AChR 抗体が陽性の者
3) 医学的な指示があった場合を除き、本試験の主要パートの除外基準に従い、使用禁止薬物の投与を開始しなかった、又は併用薬の用量を変更しなかった者
4) 主要パートへの登録以降に発現した新規の病状又は治験責任医師により本試験の継続パートへの参加が不適格と判断される他の理由を有さない者

除外基準：
<u>主要パート</u>
1) 血清中の抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体又は抗低比重リポ蛋白受容体関連蛋白質 4 抗体が陽性である者
2) 肝機能検査値が高い［総ビリルビン又はアミノ基転移酵素：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準範囲上限値（ULN）の 2 倍超］者
3) ベースライン前 30 日以内又は半減期の 5 倍以内（いずれか長い方）に他の治験薬又は補体阻害薬による治療を受けた者
4) ベースライン前 6 ヵ月以内にリツキシマブによる治療を受けた者
5) ベースライン前 4 週間以内に IVIg 又は PLEX 療法を受けた者</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[redacted]、[redacted]、及び[redacted]
被験薬は自己注射用の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] 及び[redacted]
2 種類のプラセボ（ジルコプラン 0.1mg/kg 用：0.220mL 及びジルコプラン 0.3mg/kg 用：0.574mL）が供給された。自己注射用のプレフィルドシリンジにシリンジ内容物の視認を遮るようにラベルを貼付し、容量のわずかな違いを盲検化した。

投与量及び投与方法：
本試験のジルコプランの投与量を下表に示した。
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目標用量及び体重別に決定した。体重区分は、治療用量より少ない投与量となることを避けるために目標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。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した。
被験者は、1 日投与量の治験薬を自己注射するように指示された。

<table>
<tr><th rowspan="2">Target dose (mg/kg/day)</th><th colspan="2">Dose presentation</th><th rowspan="2">Weight range (kg)</th><th rowspan="2">Dose range (mg/kg/day)</th></tr>
<tr><th>Fill volume mL</th><th>Dose mg</th></tr>
<tr><td>0.1</td><td>0.150</td><td>6</td><td>≥43 to <61</td><td>0.10 to 0.14</td></tr>
<tr><td></td><td>0.220</td><td>8.8</td><td>≥61 to <88</td><td>0.10 to 0.14</td></tr>
<tr><td></td><td>0.310</td><td>12.4</td><td>≥88 to <109</td><td>0.11 to 0.14</td></tr>
<tr><td>0.3</td><td>0.416</td><td>16.6</td><td>≥43 to <56</td><td>0.30 to 0.39</td></tr>
<tr><td></td><td>0.574</td><td>23</td><td>≥56 to <77</td><td>0.30 to 0.41</td></tr>
<tr><td></td><td>0.810</td><td>32.4</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		主要パート：最長 12 週間 継続パート：最長 Week 116 まで
評価項目	安全性	· 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 ECG · バイタルサイン（心拍数、体温、血圧） · 身体所見 · 抗薬物抗体
	有効性	主要評価項目： · Week 12（Day 84）における QMG スコアのベースラインからの変化量 副次評価項目： · Week 12 における Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living（MG-ADL）スコアのベースラインからの変化量 · Week 12 における Myasthenia Gravis-Quality of Life 15r（MG-QOL15r）スコアのベースラインからの変化量 · Week 12 における Myasthenia Gravis Composite（MGC）スコアのベースラインからの変化量 · Week 12 に QMG スコアが 3 点以上低下した被験者 · 投与期間の 12 週間にレスキュー療法が必要となった被験者 探索的評価項目： · Week 12 における QMG、MG-ADL、MG-QOL15r、及び MGC スコアのベースラインからの変化量に対するレスポンダー解析 · QMG、MG-ADL、MG-QOL15r、及び MGC スコアの機能的サブスコア
	PK	· ジルコプラン及びその主要代謝物の血漿中濃度 · Day 1 の C_{max} · Day 1 の t_{max}
	PD	· ヒツジ赤血球（sRBC）溶血試験による補体の古典経路活性化の評価 · 補体第 5 成分（C5）濃度
	バイオマーカー及びファーマコゲノミクス	探索的評価項目： · PD バイオマーカー［gMG 病態生理学、補体結合、補体機能、補体経路蛋白質、抗体の特性（力価及び免疫グロブリンのクラス）、及び炎症マーカー］ · ファーマコゲノミクス解析におけるジルコプランの影響（任意）
統計解析方法		解析対象集団の定義： ITT 集団：無作為化されたすべての被験者。ITT 集団は無作為化された投与群に基づいた。 mITT 集団：ITT 集団のうち、治験薬を 1 回以上投与された被験者。mITT 集団は無作為化された投与群に基づいた。 PPS：mITT 集団のうち、主要パートの 12 週間を完了し、主要パートの 12 週間に治験実施計画書からの重大な逸脱が認められない被験者 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。安全性解析対象集団では、被験者は実際に投与された治験薬に基づいて解析された。 ジルコプラン安全性解析対象集団：主要パートの安全性解析対象集団のうち、ジルコプラン投与群に割り付けられたすべての被験者、又は継続パートでジルコプランを 1 回以上投与されたすべての被験者 PK 解析対象集団：mITT 集団のうち、PK 評価が可能なデータを 1 つ以上有する被験者 PD 解析対象集団：mITT 集団のうち、PD 評価が可能なデータを 1 つ以上有する被験者 継続集団：Day E1 来院の記録を有する継続パートに参加したすべての被験者 切替え集団：継続パートでジルコプラン 0.1mg/kg 群に割り付けられた被験者のうち、治験実施計画書第 3 版の規定に従ってジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切替えた被験者 PK 切替え集団：切替え集団のすべての被験者のうち、評価可能な PK データを 1 つ以上有する被験者 PD 切替え集団：切替え集団のすべての被験者のうち、評価可能な PD データを 1 つ以上有する被験者 PPS、安全性解析対象集団、及びジルコプラン安全性解析対象集団では、主要パート中に複数用量の異なる治験薬（プラセボ、ジルコプラン 0.1mg/kg、又はジルコプラ

項目	内容
統計解析方法（続き）	ン 0.3mg/kg）を投与された被験者を、最も多く投与された治験薬の投与群に割り付けて解析した。継続パートでも同様に取り扱った。 有効性及び安全性の多くの評価項目では、主要パートと継続パートから得たデータを併合して要約した。特に、主要パートのジルコプラン 0.1mg/kg 群の被験者から得たデータは、主要パートにプラセボ群で継続パートにジルコプラン 0.1mg/kg 群に再割付された被験者から得たデータと併合した。ジルコプラン 0.3mg/kg 群にも、同様のデータ併合方法を適用した。継続パートの来院日名（E1、E8、E84 等）に示されるように、主要パートと継続パートでは両方のパートの評価スケジュールが一致していた。これらの解析におけるベースライン値は、主要パートでは治験薬初回投与前の直近の値（欠測値ではない値）とし、継続パートではジルコプランの初回投与前の値とした。 安全性： 安全性解析対象集団を対象に解析し、投与群別及び全体の結果を示した。 ジルコプラン 0.1mg/kg 群とジルコプラン 0.3mg/kg 群の結果について、投与群別及び両投与群の併合データを示した。 治験薬の初回投与時若しくはその後に発現した AE、又は治験薬の初回投与時に認められていた事象の場合は治験薬の初回投与後に重症度が悪化した AE を治験薬投与後に発現した AE（TEAE）と定義した。発現日に基づいて、各 TEAE を主要パート又は継続パートのいずれかに割り付けて報告した。延長パートのジルコプラン投与開始日である Day 84 より前に発現した TEAE を主要パートに割り付け、Day 84 以降に発現した TEAE を継続パートに割り付けた。National Cancer Institute Common Terminology Criteria for AEs（CTCAE）ver. 4.03 に基づいて、以下のとおり AE の重症度を分類した。 · グレード 1：軽度 · グレード 2：中等度 · グレード 3：高度 · グレード 4：生命を脅かす · グレード 5：死亡 重症度別の TEAE（グレード 3 以上）、因果関係別の TEAE、SAE、及び治験薬の投与中止に至った TEAE を医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類及び基本語（PT）別に、主要パート、主要パート及び継続パート、及びジルコプラン投与開始後の 24 週間で要約した。 MedDRA の高位語（HLT）「注射部位反応」及び「投与部位反応 NEC」に該当する AE を注射部位反応と定義した。注射部位反応については、治験責任医師が電子症例報告書（eCRF）で報告した場合に AE として報告する必要がなかったが、eCRF で事前に定義された基準に適合しなかった場合に、治験責任医師は AE として報告できた。注射部位反応の解析には、対応する試験期間中における被験者の最大グレードを用いた評価の投与別要約及び特定の注射部位反応が報告された回数を含んだ。また、安全性解析対象集団を対象に主要パート、ジルコプラン安全性解析対象集団を対象にジルコプラン投与開始後の 12 及び 24 週間のデータを解析した。 定量的な臨床検査値、バイタルサイン、及び 12 誘導 ECG の評価項目について、主要パートでは投与群別及びジルコプラン投与群の併合データを規定の評価時点ごとに要約統計量で示し、継続パートではジルコプラン 0.1mg/kg 群とジルコプラン 0.3mg/kg 群の併合データを規定の評価時点ごとに要約した。 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 に含んで報告した。

項目	内容
統計解析方法（続き）	有効性： mITT 集団を主要な解析対象集団とし、主に最終観察期による欠測値補完（LOCF）により欠測データを取り扱った。また、主要評価項目及び連続変数で示される副次評価項目では、PPS（LOCF 及び observed case）、ジルコプラン安全性解析対象集団（LOCF 及び observed case）、並びに mITT 集団及びジルコプラン安全性解析対象集団［mixed model repeated measures（MMRM）］を対象に解析した。探索的評価項目では、mITT 集団（LOCF）を対象に解析した。 主要評価項目ついて、治験薬を因子、ベースラインの QMG スコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルで投与群間の差を評価した。主要解析では、ANCOVA モデル（片側、有意水準 0.10）に基づいてジルコプラン 0.3mg/kg 群とプラセボ群を比較した。副次解析では、ANCOVA モデル（片側、有意水準 0.10）に基づいてジルコプラン 0.1mg/kg 群とプラセボ群を比較した。また、各投与群の最小二乗平均値（LSM）を示した。 連続変数で示される副次評価項目（MG-ADL、MG-QOL15r、及び MGC）について、主要評価項目と同様に ANCOVA モデルで解析した。その他のカテゴリカル変数で示される副次評価項目について、各ジルコプラン投与群で評価項目を満たした被験者の割合をカテゴリー別に被験者数及び割合で示した。 探索的評価項目について、規定の評価時点ごとに要約統計量で示した。また、治験薬を因子、ベースラインの各スコアを共変量とした ANCOVA モデルで投与群間の差を評価した。探索的評価項目は、主要パートについてのみ解析した。 PK： PK 解析対象集団を対象に解析した。 ジルコプラン及び 2 つの主要代謝物（RA103488 及び RA102758）の血漿中濃度、C_{max}、及び t_{max} の測定値について、投与群及び規定の検体採取日別に要約した。 PD： PD 解析対象集団を対象に解析した。 主要パート及びジルコプラン投与開始後の 24 週間のデータについて、測定値並びにベースラインからの変化量及び変化率を規定の評価時点別に要約統計量で示した。 また、主要パートについては、治験薬を因子、ベースラインの各スコアを共変量とした ANCOVA モデルで各評価項目のベースラインからの変化量を評価した。 ANCOVA モデルに基づき、各ジルコプラン投与群とプラセボ群を比較した。 なお、探索的評価項目である PD バイオマーカーのデータ及び解析結果については、本報告に含めていない。
治験責任医師	29 名
治験実施医療機関	29 医療機関（米国及びカナダ）
公表文献	Howard JF, et al. Clinical Effects of the Self-administered Subcutaneous Complement Inhibitor Zilucoplan in Patients With Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: Results of a Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial. JAMA Neurol. 2020; 77(5):582-92.
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

4.1.2　被験者の構成

4.1.2.1　被験者の内訳

本試験では約 36 例の被験者登録を計画したが、以下 2 つの理由により実際には 45 例を組み入れた。理由のうち 1 つは、治験実施計画書第 2 版で、Day 84（Week 12）来院より前に試験を中止した被験者がいた場合に、代替被験者の組入れを可能と規定したためであった。また、20[redacted]年[redacted]月までに登録した場合は本試験に含まれると治験実施医療機関に通知したため、治験実施医療機関がスクリーニング及び無作為化のスケジュールに注力したことも一因となった。

4.1.2.1.1　主要パート

主要パートの被験者の内訳及び中止理由（ITT 集団）を表 4.1-2 に示した。

合計 45 例（各投与群 15 例）が無作為化され、43/45 例（95.6%）の被験者が主要パートを完了した。投与群別の内訳は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 15/15 例（100%）、ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 13/15 例（86.7%）、及びプラセボ群で 15/15 例（100%）であった。主要パートを完了した被験者のうち、42/45 例（93.3%）が継続パートに移行した［MG0009 試験治験総括報告書（CSR）Table 14.1.1.1］。

ジルコプラン 0.3mg/kg 群の 1 例（6.7%）は、治験薬を投与されず追跡不能となり、主要パートを完了しなかったため本試験を中止した。当該被験者は ITT 集団以外のすべての解析対象集団から除外された。ジルコプラン 0.3mg/kg 群の別の 1 例（6.7%）は、その他の理由により主要パートを完了しなかった。元来、当該被験者は継続パートへの参加を希望していたが、Day 65 に発現した憩室炎及び腹部膿瘍が消失した後に継続パートへの参加に同意しなかったため、eCRF 上の中止理由として「その他」が記録された。当該被験者は ITT 集団、mITT 集団、安全性解析対象集団、ジルコプラン安全性解析対象集団、PK 解析対象集団、及び PD 解析対象集団以外の解析対象集団から除外された。プラセボ群の 1 例は、主要パート中に治験薬に関連する治験実施計画書からの重大な逸脱が認められたため、継続パートに移行しなかった。当該被験者は ITT 集団、mITT 集団、安全性解析対象集団、及び PD 解析対象集団以外の解析対象集団から除外された（MG0009 試験 CSR Table 14.1.1.1、Listing 16.2.1、Listing 16.2.2.1、Listing 16.2.3.1、Listing 16.2.5）。

表 4.1-2　被験者の内訳及び中止理由：主要パート–ITT 集団

Category	Placebo N=15 n (%)	ZLP 0.1mg/kg/day N=15 n (%)	ZLP 0.3mg/kg/day N=15 n (%)	Total N=45 n (%)
Completed Main Portion[a]	15 (100)	15 (100)	13 (86.7)	43 (95.6)
Discontinued Main Portion	0	0	2 (13.3)	2 (4.4)
Primary reason for discontinuation				
Lost to follow up	0	0	1 (6.7)	1 (2.2)
Other	0	0	1 (6.7)	1 (2.2)
Enrolled in the Extension Portion	14 (93.3)	15 (100)	13 (86.7)	42 (93.3)

eCRF=electronic case report form; ITT=intention to treat; ZLP=zilucoplan
Note: Reasons for discontinuation were based on the end-of-study eCRF page.
a.　Completed study visit Day 84 (Week 12)
Data source: Table 14.1.1.2

4.1.2.1.2　主要パート及び継続パート

主要パート及び継続パートの被験者の内訳及び中止理由（ジルコプラン安全性解析対象集団）を表 4.1-3 に示した。

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

表 4.1-3　被験者の内訳及び中止理由：主要パート及び継続パート–ジルコプラン安全性解析対象集団

Category	ZLP 0.1mg/kg/day N=22 n (%)	ZLP 0.3mg/kg/day N=21 n (%)	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=43 n (%)
Completed Main and Extension Portions[a]	20 (90.9)	17 (81.0)	37 (86.0)
Discontinued Main or Extension Portion[b]	2 (9.1)	4 (19.0)	6 (14.0)
Primary reason for discontinuation			
Death	1 (4.5)	2 (9.5)	3 (7.0)
Consent withdrawn	1 (4.5)	1 (4.8)	2 (4.7)
Other	0	1 (4.8)	1 (2.3)

CSR=clinical study report; eCRF=electronic case report form; TEAE= treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: Reasons for discontinuation were based on the End of Extension study eCRF page.
Note: See Section 8.3 of the CSR for details regarding TEAEs leading to death.
a. Study participants who completed active treatment in the Main Portion and the Extension Portion (received active treatment during the Main Portion) and/or study participants who completed active treatment in the Extension Portion (received placebo during the Main Portion).
b. Includes 1: Discontinuations in the Main Portion or Extension Portion for study participants who received active treatment in the Main Portion. 2: Discontinuations in the Extension Portion for study participants who received placebo in the Main Portion.
Data source: Table 14.1.1.6

ITT 集団における治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた被験者数は、主要パートでは 5 例（11.1%、ジルコプラン 0.1mg/kg 群：1 例、ジルコプラン 0.3mg/kg 群：3 例、プラセボ群：1 例）及び継続パートでは 3 例（6.7%、プラセボ／ジルコプラン 0.1mg/kg 群、ジルコプラン 0.1mg/kg 群、及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群各 1 例）であった。ITT 集団 45 例のうち 39 例が PPS に含まれた。主要パートで治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた 5 例及び治験薬を投与されなかったジルコプラン 0.3mg/kg 群の 1 例が PPS から除外された（MG0009 試験 CSR Table 14.1.1.1、Table 14.1.7.1、Listing 16.2.2.1、Listing 16.2.3.1）。

4.1.2.1.3　ジルコプラン投与開始後の 24 週間

ジルコプラン投与開始後の 24 週間における被験者の内訳及び中止理由（ジルコプラン安全性解析対象集団）を表 4.1-4 に示した。

主要パートを完了した 43 例のうち、41 例（95.3%）が主要パート及び継続パート開始後の 12 週間（主要パートでジルコプラン投与群に割り付けられた被験者）又は継続パート開始後の 24 週間（主要パートでプラセボ群に割り付けられた被験者）のいずれかにおいて、最初の 24 週間のジル

コプラン投与を完了した。投与群別の内訳は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 21 例（95.5%）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で 20 例（95.2%）であった。

表 4.1-4　被験者の内訳及び中止理由：ジルコプラン投与開始後の 24 週間–ジルコプラン安全性解析対象集団

Category	ZLP 0.1mg/kg/day N=22 n (%)	ZLP 0.3mg/kg/day N=21 n (%)	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=43 n (%)
Completed first 24 weeks of active treatment[a]	21 (95.5)	20 (95.2)	41 (95.3)
Discontinued during first 24 weeks of active treatment[b]	1 (4.5)	1 (4.8)	2 (4.7)
Primary reason for discontinuation			
Consent withdrawn	1 (4.5)	0	1 (2.3)
Other	0	1 (4.8)	1 (2.3)

CRF=case report form; ZLP=zilucoplan
Note: Reasons for discontinuation were based on the end-of-study CRF page.
a. Study participants were able to complete 24 weeks of active treatment in a combination of the Main Portion and first 12 weeks of the Extension Portion or during 24 weeks of the Extension Portion. This summary includes study participants in the active treatment dose group during the Main Portion, as well as study participants in the placebo arm during the Main Portion who switched to the active treatment dose group during the Extension Portion.
b. Includes 1: Discontinuations in the Main Portion or first 12 weeks of Extension Portion for study participants who received active treatment in the Main Portion. 2: Discontinuations in the first 24 weeks of the Extension Portion for study participants who received placebo in the Main Portion.
Data source: Table 14.1.1.5

4.1.3　被験者背景

4.1.3.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性（ITT 集団）を表 4.1-5 に示した。

主要パートに登録した被験者の人口統計学的特性は、広範囲の gMG 患者を表しており、主要な人口統計学的特性の項目については 3 つの投与群間でおおむねバランスがとれていた。

ITT 集団のベースラインの人口統計学的特性について、平均年齢の範囲は 45.5～54.5 歳、白人の割合は 73.3%～86.7%、ヒスパニック系又はラテン系以外の割合は 86.7%、平均体重の範囲は 85.27～110.94kg、及び体格指数の平均値の範囲は 30.856～36.000kg/m^2 で、投与群間で同程度であった。一方で、性別の割合は各投与群で異なり、ジルコプラン 0.1mg/kg 群では男性（46.7%）と女性（53.3%）の割合が同程度、ジルコプラン 0.3mg/kg 群では女性の割合（33.3%）と比較して男性の割合（66.7%）が高く、プラセボ群では女性の割合（73.3%）と比較して男性の割合（26.7%）が低かった。

mITT 集団、安全性解析対象集団、及び PP 集団のベースラインの人口統計学的特性は、ITT 集団と同様であった（MG0009 試験 CSR Table 14.1.2.2、Table 14.1.2.3、Table 14.1.2.4）。

表 4.1-5　人口統計学的特性：ITT 集団

Characteristic	Placebo N=15 n (%)	ZLP 0.1mg/kg/day N=15 n (%)	ZLP 0.3mg/kg/day N=15 n (%)	Total N=45 n (%)
Sex, n (%)				
Female	11 (73.3)	8 (53.3)	5 (33.3)	24 (53.3)
Male	4 (26.7)	7 (46.7)	10 (66.7)	21 (46.7)
Race, n (%)				
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Asian	1 (6.7)	0	1 (6.7)	2 (4.4)
Black or African American	2 (13.3)	2 (13.3)	3 (20.0)	7 (15.6)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0
White	12 (80.0)	13 (86.7)	11 (73.3)	36 (80.0)
Not reported	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	2 (13.3)	2 (13.3)	1 (6.7)	5 (11.1)
Not Hispanic or Latino	13 (86.7)	13 (86.7)	13 (86.7)	39 (86.7)
Not reported	0	0	1 (6.7)	1 (2.2)
Unknown	0	0	0	0
Age (years)				
n	15	15	15	45
Mean (SD)	48.4 (15.7)	45.5 (15.6)	54.5 (14.9)	49.5 (15.5)
Median	43.0	52.0	58.0	54.0
Min, max	23, 73	20, 65	21, 76	20, 76
Age Group, n (%)				
<65 years	13 (86.7)	14 (93.3)	11 (73.3)	38 (84.4)
≥65 years to <75 years	2 (13.3)	1 (6.7)	3 (20.0)	6 (13.3)
≥75 years	0	0	1 (6.7)	1 (2.2)
Weight (kg)				
n	15	15	14	44
Mean (SD)	85.27 (21.44)	93.71 (24.72)	110.94 (30.79)	96.31 (27.38)
Median	79.10	87.50	99.70	91.15
Min, max	56.4, 128.3	58.0, 140.3	75.0, 171.1	56.4, 171.1
Height (m)				
n	15	15	14	44
Mean (SD)	1.664 (0.138)	1.682 (0.092)	1.748 (0.098)	1.697 (0.115)
Median	1.630	1.720	1.765	1.710
Min, max	1.52, 2.02	1.52, 1.81	1.52, 1.88	1.52, 2.02
BMI (kg/m^2)				
n	15	15	14	44
Mean (SD)	30.856 (7.386)	32.804 (6.548)	36.000 (8.242)	33.157 (7.535)
Median	29.770	30.490	32.510	31.110
Min, max	21.46, 46.01	24.14, 43.79	25.06, 55.87	21.46, 55.87

BMI=body mass index; ITT=intention to treat; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan
Note: Study participant [redacted] (randomized to ZLP 0.3mg/kg) never received treatment and therefore does not have any baseline weight, height, or BMI measurements in this table.
Note: Treatment group assignments were based on randomization during the Main Portion.
Data source: Table 14.1.2.1

4.1.3.2　ベースラインの疾患特性及び全身型重症筋無力症の既往歴

ベースラインの疾患特性及び gMG の既往歴（mITT 集団）を表 4.1-6 に示した。

ベースラインの疾患特性は、幅広い罹病期間及び標準治療を過去に受けた若しくは併用した経験を有する中等度から重度の gMG 集団が幅広く選択されたことを示した。有効性の主要評価項目（QMG）及び 1 つ目の副次評価項目（MG-ADL）のベースラインスコアは、投与群間でバランスがとれていた。

ベースラインの疾患特性［罹病期間、重症筋無力症（MG）クリーゼの既往、胸腺摘出の有無、MGFA 分類による gMG の疾患重症度］は投与群間で同様で、ジルコプラン 0.1mg/kg 群及びプラセボ群では、すべての被験者が MGFA 分類の Class II（軽度）又は Class III（中等度）であった。ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、大部分（71.4%）の被験者が Class II 又は III であったが、4 例（28.6%）が Class IV（重度）であった。

gMG 特有のベースラインの疾患特性は、有効性の主要評価項目（QMG）及び 1 つ目の副次評価項目（MG-ADL）についてバランスがとれており、ジルコプラン 0.1mg/kg 群、ジルコプラン 0.3mg/kg 群、及びプラセボ群における各スコアのベースラインの平均値は、QMG スコアがそれぞれ 18.7、19.1、及び 18.7、MG-ADL スコアがそれぞれ 6.9、7.6、及び 8.8 であった。その他の副次評価項目における各スコアのベースラインの平均値は、MG-QOL15r がそれぞれ 19.1、16.5、及び 15.9、MGC スコアがそれぞれ 14.5、14.6、及び 18.7 であった。

表 4.1-6 ベースラインの疾患特性及び gMG の既往歴−mITT 集団

Characteristic	Placebo N=15 n (%)	ZLP 0.1mg/kg/day N=15 n (%)	ZLP 0.3mg/kg/day N=14 n (%)	Total N=44 n (%)
MGFA Class at Screening	15	15	14	44
Class II	7 (46.7)	5 (33.3)	5 (35.7)	17 (38.6)
Class III	8 (53.3)	10 (66.7)	5 (35.7)	23 (52.3)
Class IV	0	0	4 (28.6)	4 (9.1)
Age at Disease Onset (years), n	15	15	14	44
Mean (SD)	40.3 (17.8)	37.3 (16.0)	46.9 (19.5)	41.4 (17.8)
Median	31.0	29.0	53.5	42.5
Min, max	15, 64	17, 63	15, 69	15, 69
Duration of Disease (years), n	15	15	14	44
Mean (SD)	8.04 (7.65)	8.71 (7.57)	8.30 (8.27)	8.35 (7.65)
Median	6.30	6.50	5.25	5.80
Min, max	0.1, 20.9	1.6, 24.1	0.5, 26.0	0.1, 26.0
Prior thymectomy, n (%)	5 (33.3)	8 (53.3)	7 (50.0)	20 (45.5)
Prior MG crisis, n (%)	3 (20.0)	4 (26.7)	2 (14.3)	9 (20.5)
Screening QMG score				
n	15	15	14	44
Mean (SD)	18.4 (4.3)	18.9 (3.8)	19.4 (6.8)	18.9 (5.0)
Median	17.0	18.0	17.5	17.5
Min, max	14, 29	15, 28	13, 34	13, 34
p-value	—	—	—	0.8784
Screening QMG score, n (%)				
n	15	15	14	44
≤17	9 (60.0)	6 (40.0)	7 (50.0)	22 (50.0)
≥18	6 (40.0)	9 (60.0)	7 (50.0)	22 (50.0)
Baseline QMG score, n (%)				
n	15	15	14	44
Mean (SD)	18.7 (4.0)	18.7 (4.0)	19.1 (5.1)	18.8 (4.3)
Median	17.0	18.0	18.5	18.0
Min, max	14, 30	13, 29	12, 33	12, 33
p-value	—	—	—	0.9447
Baseline QMG score, n (%)				
n	15	15	14	44
≤17	8 (53.3)	6 (40.0)	6 (42.9)	20 (45.5)
≥18	7 (46.7)	9 (60.0)	8 (57.1)	24 (54.5)
Baseline MG-ADL score				
n	15	15	14	44
Mean (SD)	8.8 (3.6)	6.9 (3.3)	7.6 (2.6)	7.8 (3.2)
Median	9.0	7.0	7.5	7.0
Min, max	3, 14	0, 11	2, 11	0, 14
p-value	—	—	—	0.2815

ADL=Activities of Daily Living; ANOVA=analysis of variance; Max=maximum; MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; MGFA=Myasthenia Gravis Foundation of America; Min=minimum; mITT=modified intention to treat; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan
Note: p-values were obtained for continuous endpoints, screening QMG score, baseline QMG score, baseline ADL score, from the overall F-test from an ANOVA.
Data sources: Table 14.1.2.2, Table 14.1.3.2

4.1.4 安全性

4.1.4.1 曝露状況

4.1.4.1.1 主要パート

主要パートの安全性解析対象集団では、すべての被験者が治験薬を 56 日以上投与された。12 週間の主要パート中に治験薬を 84 日以上投与された被験者数は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 8 例、ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 10 例、及びプラセボ群で 10 例であった（MG0009 試験 CSR Table 14.3.1.3）。

4.1.4.1.2　主要パート及び継続パート

主要パート及び継続パートのジルコプラン安全性解析対象集団におけるジルコプラン 0.1mg/kg 群とジルコプラン 0.3mg/kg 群の併合データでは、総曝露期間の平均値は 586.3 日及び治験薬投与期間の合計は 69.02 人年であった。投与群別の総曝露期間の平均値及び治験薬投与期間の合計は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群（0.3mg/kg 切替え前）で 357.8 日及び 21.55 人年、ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 557.0 日及び 32.02 人年であった（MG0009 試験 CSR Table 14.3.1.2）。

4.1.4.1.2.1　切替えデータ

主要パート及び継続パートのジルコプラン安全性解析対象集団におけるジルコプラン 0.1mg/kg 群における総リスク時間は、0.3mg/kg 投与切替え前で 23.94 人年、0.3mg/kg 切替え後で 15.63 人年であった。また、総曝露期間の平均値及び治験薬投与期間の合計は、0.3mg/kg 投与切替え前で 357.8 日及び 21.55 人年、0.3mg/kg 切替え後で 268.7 日及び 15.45 人年であった（MG0009 試験 CSR Table 14.3.1.2）。

4.1.4.2　有害事象

本試験では、MedDRA 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。

4.1.4.2.1　有害事象発現例数の概要

4.1.4.2.1.1　主要パート

主要パートにおける TEAE 発現例数の概要（安全性解析対象集団）を表 4.1-7 に示した。

主要パートでは、ジルコプラン投与群全体で 27 例（93.1%）に TEAE が発現した。投与群別の内訳は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 15 例（100%）、ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 12 例（85.7%）、及びプラセボ群で 14 例（93.3%）であった。

主要パート中のジルコプラン投与群全体及びプラセボ群では、グレード 3 以上の TEAE が 6 例（20.7%）及び 4 例（26.7%）、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE が 11 例（37.9%）及び 5 例（33.3%）、SAE が 5 例（17.2%）及び 3 例（20.0%）、治験薬の投与中止に至った TEAE が 0 例及び 1 例（6.7%）に認められた。

主要パートでは、いずれの投与群でもグレード 3 以上の治験薬と関連ありと判断された TEAE、死亡に至った TEAE、治験薬と関連ありと判断された SAE、及び治験薬と関連ありと判断された治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

表 4.1-7　TEAE 発現例数の概要：主要パート–安全性解析対象集団

Adverse event category	Placebo (N=15) n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/day (N=15) n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg/day (N=14) n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day (N=29) n (%) [#]
Any TEAEs	14 (93.3) [59]	15 (100) [58]	12 (85.7) [61]	27 (93.1) [119]
Any Grade 3 or greater TEAEs	4 (26.7) [4]	2 (13.3) [3]	4 (28.6) [6]	6 (20.7) [9]
Any treatment-related TEAEs	5 (33.3) [7]	8 (53.3) [22]	3 (21.4) [5]	11 (37.9) [27]
Any Grade 3 or greater treatment-related TEAEs	0	0	0	0
Any TEAEs with outcome of death	0	0	0	0
Any serious TEAEs	3 (20.0) [3]	0	5 (35.7) [6]	5 (17.2) [6]
Any treatment-related serious TEAEs	0	0	0	0
Any TEAEs leading to discontinuation of IMP	1 (6.7) [1]	0	0	0
Any treatment-related TEAEs leading to discontinuation of IMP	0	0	0	0

AE=adverse event; IMP=investigational medicinal product; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: [#]=number of events
Note: For each category, study participants were included only once, even if they reported multiple events in that category. Treatment-emergence was defined as an AE that occurred after a treatment start date or an AE that increased in severity after treatment start date.
Data source: Table 14.3.2.1.1

4.1.4.2.1.2　主要パート及び継続パート

主要パート及び継続パートにおけるジルコプラン 0.3mg/kg に切替え前後の TEAE 発現例数の概要（ジルコプラン安全性解析対象集団）を表 4.1-8 に示した。

主要パート及び継続パートでは、ジルコプラン投与群全体で 43 例（100%）に TEAE が発現した。投与群別では、ジルコプラン 0.1mg/kg 群（0.3mg/kg 切替え前）で 22 例（100%）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で 21 例（100%）に TEAE が発現した。

主要パート及び継続パート中のジルコプラン投与群全体では、グレード 3 以上の TEAE が 17 例（39.5%）、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE が 17 例（39.5%）、SAE が 19 例（44.2%）、死亡に至った TEAE が 3 例（7.0%）に認められた。

主要パート及び継続パートでは、いずれの投与群でもグレード 3 以上の治験薬と関連ありと判断された TEAE 及び治験薬と関連ありと判断された SAE は認められなかった。

表 4.1-8　ジルコプラン 0.3mg/kg に切替え前後の TEAE 発現例数の概要：主要パート及び継続パート–ジルコプラン安全性解析対象集団

Adverse event category	ZLP 0.1mg/kg/day (N=22) Before switch to 0.3mg/kg/day (N=22) 23.94 participant-years n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/day (N=22) After switch to 0.3mg/kg/day (N=21) 15.63 participant-years n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg/day (N=21) 32.33 participant-years n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day (N=43) 69.61 participant years n (%) [#]
Any TEAEs	22 (100) [218]	17 (81.0) [81]	21 (100) [307]	43 (100) [606]
Any Grade 2 or greater TEAEs	15 (68.2) [81]	12 (57.1) [44]	19 (90.5) [97]	36 (83.7) [222]
Any Grade 3 or greater TEAEs	6 (27.3) [15]	3 (14.3) [4]	10 (47.6) [27]	17 (39.5) [46]
Any Grade 4 or greater TEAEs	0	1 (4.8) [1]	3 (14.3) [8]	4 (9.3) [9]
Any treatment-related TEAEs	10 (45.5) [37]	1 (4.8) [1]	7 (33.3) [16]	17 (39.5) [54]
Any Grade 2 or greater treatment-related TEAEs	3 (13.6) [4]	1 (4.8) [1]	1 (4.8) [1]	5 (11.6) [6]
Any Grade 3 or greater treatment-related TEAEs	0	0	0	0
Any Grade 4 or greater treatment-related TEAEs	0	0	0	0
Any serious TEAEs	5 (22.7) [8]	4 (19.0) [9]	11 (52.4) [33]	19 (44.2) [50]
Any treatment-related serious TEAEs	0	0	0	0
Any TEAEs with outcome of death	0	1 (4.8) [1]	2 (9.5) [3]	3 (7.0) [4]

AE=adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: [#]=number of events
Note: The study participants were assigned to the treatment group for which they received that dose at the highest frequency.
Note: For each treatment group and for each AE category, study participants were included only once, even if they reported multiple AEs in that category. Treatment-emergence was defined as an AE that occurred after a treatment start date or an AE that increased in severity after treatment start date.
Note: Included AEs occurring while the study participant was receiving active treatment in the Main or Extension Portions of the study.
Note: Data for study participants who received placebo in the Main Portion and ZLP in the Extension Portion were combined with data for study participants who received ZLP in both the Main and Extension Portions.
Note: The ZLP 0.3mg/kg/day treatment column only contains TEAEs occurring for study participants who were randomized to the ZLP 0.3mg/kg/day dose group in the Main or Extension portions of the study. It does not include TEAEs that occurred for study participants randomized to the ZLP 0.1mg/kg/day dose group in the Main and Extension portions of the study after they switched to the ZLP 0.3mg/kg/day dose group in the Extension Portion of the study.
Data source: Table 14.3.2.1.1.1 and Table 14.3.1.2

（1）　切替えデータ

試験期間中に、ジルコプラン投与群全体で 43 例（100%）に TEAE が発現した。ジルコプラン 0.1mg/kg 群に割り付けられた被験者のうち、0.3mg/kg 投与切替え前の 22 例（100%）及び 0.3mg/kg 投与切替え後の 17 例（81.0%）に TEAE が発現した（表 4.1-8）。

試験期間中のジルコプラン 0.3mg/kg 投与切替え前及び切替え後では、グレード 3 以上の TEAE が 6 例（27.3%）及び 3 例（14.3%）、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE が 10 例（45.5%）及び 1 例（4.8%）、SAE が 5 例（22.7%）及び 4 例（19.0%）、死亡に至った TEAE が 0 例及び 1 例（4.8%）に認められた（表 4.1-8）。

試験期間中のジルコプラン 0.3mg/kg 投与切替え前及び後のいずれでも、グレード 3 以上の治験薬と関連ありと判断された TEAE、及び治験薬と関連ありと判断された SAE は認められなかった（表 4.1-8）。

4.1.4.2.1.3　ジルコプラン投与開始後の 24 週間

ジルコプラン投与開始後の 24 週間における TEAE 発現例数の概要（ジルコプラン安全性解析対象集団）を表 4.1-9 に示した。

ジルコプラン投与開始後の 24 週間では、ジルコプラン投与群全体で 43 例（100%）に TEAE が発現した。投与群別の内訳は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 22 例（100%）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で 21 例（100%）であった。

ジルコプラン投与開始後の 24 週間全体では、グレード 3 以上の TEAE が 12 例（27.9%）、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE が 16 例（37.2%）、SAE が 12 例（27.9%）、治験薬の投与中止に至った TEAE が 1 例（2.3%）に認められた。

ジルコプラン投与開始後の 24 週間では、いずれの投与群でもグレード 3 以上の治験薬と関連ありと判断された TEAE、死亡に至った TEAE、治験薬と関連ありと判断された SAE、及び治験薬と関連ありと判断された治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

表 4.1-9　TEAE 発現例数の概要：ジルコプラン投与開始後の 24 週間−ジルコプラン安全性解析対象集団

Adverse event category	ZLP 0.1mg/kg/day (N=22) n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg/day (N=21) n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day (N=43) n (%) [#]
Any TEAEs	22 (100) [142]	21 (100) [148]	43 (100) [290]
Any Grade 3 or greater TEAEs	5 (22.7) [11]	7 (33.3) [14]	12 (27.9) [25]
Any treatment-related TEAEs	10 (45.5) [34]	6 (28.6) [13]	16 (37.2) [47]
Any Grade 3 or greater treatment-related TEAEs	0	0	0
Any TEAEs with outcome of death	0	0	0
Any serious TEAEs	4 (18.2) [7]	8 (38.1) [14]	12 (27.9) [21]
Any treatment-related serious TEAEs	0	0	0
Any TEAEs leading to discontinuation of IMP	1 (4.5) [1]	0	1 (2.3) [1]
Any treatment-related TEAEs leading to discontinuation of IMP	0	0	0

AE=adverse event; IMP=investigational medicinal product; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: [#]=number of events
Note: For each category, study participants were included only once, even if they reported multiple events in that category. Treatment-emergence was defined as an AE that occurred after a treatment start date or an AE that increased in severity after treatment start date.
Note: Includes 1: AEs with a start date in the Main Portion and first 12 weeks of the Extension Portion of the study for study participants who received active treatment in the Main Portion. 2: AEs with a start date in the first 24 weeks of the Extension Portion of the study for study participants who received placebo in the Main Portion and switched to active treatment in the Extension Portion of the study.
Data source: Table 14.3.2.1.3

4.1.4.2.2 比較的よくみられる有害事象

すべての TEAE の発現例数については、4.1.10 項に示した。

4.1.4.2.2.1 主要パート

主要パートのいずれかの投与群で 2 例以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団）を表 4.1-10 に示した。

主要パートのジルコプラン投与群全体で最もよくみられた TEAE（PT 別）は頭痛（9 例、31.0%）で、次いで重症筋無力症（MG の悪化）、注射部位痂皮、疲労、及び接触皮膚炎（各 3 例、10.3%）であった。

主要パートで比較的よくみられた TEAE の投与群別の発現割合（ジルコプラン 0.1mg/kg 群、ジルコプラン 0.3mg/kg 群、及びプラセボ群。以降同順）は、頭痛が 6 例（40.0%）、3 例（21.4%）、及び 4 例（26.7%）、重症筋無力症（MG の悪化）が 2 例（13.3%）、1 例（7.1%）、及び 3 例（20.0%）、浮動性めまいが 1 例（6.7%）、0 例、及び 4 例（26.7%）であった。

表 4.1-10　いずれかの投与群で 2 例以上に発現した TEAE：主要パート−安全性解析対象集団

MedDRA V24.0 SOC PT	Placebo (N=15) n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/day (N=15) n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg/day (N=14) n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day (N=29) n (%) [#]
Any TEAEs	14 (93.3) [59]	15 (100) [58]	12 (85.7) [61]	27 (93.1) [119]
神経系障害	9 (60.0) [16]	8 (53.3) [10]	5 (35.7) [9]	13 (44.8) [19]
頭痛	4 (26.7) [5]	6 (40.0) [6]	3 (21.4) [3]	9 (31.0) [9]
重症筋無力症	3 (20.0) [5]	2 (13.3) [2]	1 (7.1) [1]	3 (10.3) [3]
浮動性めまい	4 (26.7) [4]	1 (6.7) [1]	0	1 (3.4) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (26.7) [6]	6 (40.0) [14]	3 (21.4) [6]	9 (31.0) [20]
注射部位内出血	2 (13.3) [2]	2 (13.3) [2]	0	2 (6.9) [2]
注射部位痂皮	0	3 (20.0) [4]	0	3 (10.3) [4]
疲労	1 (6.7) [1]	2 (13.3) [2]	1 (7.1) [1]	3 (10.3) [3]
皮膚および皮下組織障害	4 (26.7) [4]	2 (13.3) [5]	5 (35.7) [10]	7 (24.1) [15]
接触皮膚炎	1 (6.7) [1]	1 (6.7) [1]	2 (14.3) [2]	3 (10.3) [3]
そう痒症	2 (13.3) [2]	1 (6.7) [1]	0	1 (3.4) [1]
筋骨格系および結合組織障害	3 (20.0) [6]	6 (40.0) [6]	2 (14.3) [2]	8 (27.6) [8]
関節腫脹	2 (13.3) [2]	0	0	0
臨床検査	4 (26.7) [5]	0	3 (21.4) [5]	3 (10.3) [5]
アミラーゼ増加	1 (6.7) [1]	0	2 (14.3) [2]	2 (6.9) [2]
リパーゼ増加	2 (13.3) [3]	0	1 (7.1) [1]	1 (3.4) [1]
胃腸障害	2 (13.3) [3]	2 (13.3) [8]	1 (7.1) [2]	3 (10.3) [10]
悪心	0	2 (13.3) [3]	0	2 (6.9) [3]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (13.3) [3]	1 (6.7) [1]	2 (14.3) [2]	3 (10.3) [3]
呼吸困難	2 (13.3) [2]	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	2 (14.3) [3]	2 (6.9) [3]
扁平上皮癌	0	0	2 (14.3) [2]	2 (6.9) [2]

AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: [#]=number of events
Note: For each category, study participants were included only once, even if they reported multiple events in that category. Treatment-emergence was defined as an AE that occurred after a treatment start date or an AE that increased in severity after treatment start date.
Data source: Table 14.3.2.2.1

4.1.4.2.2.2　主要パート及び継続パート

主要パート及び継続パートのいずれかの投与群で 2 例以上に発現したジルコプラン 0.3mg/kg に切替え前後の TEAE（ジルコプラン安全性解析対象集団）を表 4.1-11 に示した。

主要パート及び継続パートのジルコプラン投与群全体で最もよくみられた TEAE（PT 別）は上咽頭炎（16 例、37.2%）で、次いで頭痛（14 例、32.6%）であった。

主要パート及び継続パートで比較的よくみられた TEAE の投与群別の発現割合［ジルコプラン 0.1mg/kg 群（0.3mg/kg 切替え前）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群。以降同順］は、上咽頭炎が 6 例（27.3%）及び 8 例（38.1%）、頭痛が 10 例（45.5%）及び 4 例（19.0%）であった。

表 4.1-11　いずれかの投与群で 2 例以上に発現したジルコプラン 0.3mg/kg に切替え前後の TEAE：主要パート及び継続パート–ジルコプラン安全性解析対象集団

MedDRA V24.0 SOC PT	ZLP 0.1mg/kg/day (N=22) Before switch to 0.3mg/kg/day (N=22) 23.94 participant-years n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/day (N=22) After switch to 0.3mg/kg/day (N=21) 15.63 participant-years n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg/day (N=21) 32.33 participant-years n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day (N=43) 69.61 participant years n (%) [#]
Any TEAEs	22 (100) [218]	17 (81.0) [81]	21 (100) [307]	43 (100) [606]
感染症および寄生虫症	16 (72.7) [34]	11 (52.4) [15]	17 (81.0) [50]	36 (83.7) [99]
上咽頭炎	6 (27.3) [9]	5 (23.8) [6]	8 (38.1) [8]	16 (37.2) [23]
上気道感染	3 (13.6) [3]	2 (9.5) [3]	4 (19.0) [5]	8 (18.6) [11]
尿路感染	3 (13.6) [3]	2 (9.5) [2]	1 (4.8) [2]	6 (14.0) [7]
気管支炎	3 (13.6) [3]	0	2 (9.5) [2]	5 (11.6) [5]
肺炎	2 (9.1) [2]	1 (4.8) [1]	2 (9.5) [2]	5 (11.6) [5]
副鼻腔炎	2 (9.1) [2]	0	3 (14.3) [3]	5 (11.6) [5]
膣感染	0	0	2 (9.5) [2]	2 (4.7) [2]
ウイルス性上気道感染	0	0	2 (9.5) [2]	2 (4.7) [2]
神経系障害	13 (59.1) [33]	5 (23.8) [8]	12 (57.1) [37]	25 (58.1) [78]
頭痛	10 (45.5) [13]	3 (14.3) [4]	4 (19.0) [10]	14 (32.6) [27]
片頭痛	2 (9.1) [2]	0	2 (9.5) [2]	4 (9.3) [4]
浮動性めまい	4 (18.2) [4]	3 (14.3) [3]	3 (14.3) [3]	8 (18.6) [10]
錯感覚	1 (4.5) [3]	0	3 (14.3) [3]	4 (9.3) [6]
感覚鈍麻	2 (9.1) [3]	0	2 (9.5) [2]	4 (9.3) [5]
重症筋無力症	4 (18.2) [7]	0	5 (23.8) [6]	9 (20.9) [13]
筋骨格系および結合組織障害	10 (45.5) [18]	9 (42.9) [11]	14 (66.7) [34]	27 (62.8) [63]
背部痛	3 (13.6) [5]	0	5 (23.8) [6]	8 (18.6) [11]
四肢痛	1 (4.5) [1]	2 (9.5) [2]	1 (4.8) [3]	4 (9.3) [6]
筋痙縮	1 (4.5) [1]	0	4 (19.0) [4]	5 (11.6) [5]
筋肉痛	0	1 (4.8) [1]	4 (19.0) [4]	5 (11.6) [5]
筋攣縮	1 (4.5) [1]	0	2 (9.5) [2]	3 (7.0) [3]
関節痛	2 (9.1) [2]	1 (4.8) [1]	3 (14.3) [5]	6 (14.0) [8]
滑液包炎	0	0	2 (9.5) [2]	2 (4.7) [2]
胃腸障害	9 (40.9) [21]	6 (28.6) [10]	12 (57.1) [39]	24 (55.8) [70]
悪心	4 (18.2) [7]	1 (4.8) [1]	5 (23.8) [8]	9 (20.9) [16]
嘔吐	2 (9.1) [3]	2 (9.5) [2]	3 (14.3) [4]	6 (14.0) [9]
腹部膨満	0	0	2 (9.5) [2]	2 (4.7) [2]
上腹部痛	1 (4.5) [1]	0	2 (9.5) [2]	3 (7.0) [3]
嚥下障害	0	0	2 (9.5) [2]	2 (4.7) [2]
下痢	2 (9.1) [2]	0	5 (23.8) [6]	7 (16.3) [8]
便秘	2 (9.1) [2]	0	1 (4.8) [1]	3 (7.0) [3]
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (45.5) [35]	6 (28.6) [7]	10 (47.6) [26]	21 (48.8) [68]
注射部位内出血	6 (27.3) [13]	0	3 (14.3) [3]	9 (20.9) [16]
注射部位痂皮	3 (13.6) [4]	0	0	3 (7.0) [4]
注射部位結節	0	2 (9.5) [2]	1 (4.8) [1]	3 (7.0) [3]
末梢性浮腫	1 (4.5) [1]	1 (4.8) [1]	3 (14.3) [3]	5 (11.6) [5]
疲労	2 (9.1) [2]	1 (4.8) [1]	2 (9.5) [3]	4 (9.3) [6]
インフルエンザ様疾患	2 (9.1) [3]	0	1 (4.8) [2]	3 (7.0) [5]
発熱	1 (4.5) [3]	1 (4.8) [1]	2 (9.5) [2]	4 (9.3) [6]

表 4.1-11　いずれかの投与群で 2 例以上に発現したジルコプラン 0.3mg/kg に切替え前後の TEAE：主要パート及び継続パート–ジルコプラン安全性解析対象集団（続き）

MedDRA V24.0 SOC PT	ZLP 0.1mg/kg/day (N=22) Before switch to 0.3mg/kg/day (N=22) 23.94 participant-years n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/day (N=22) After switch to 0.3mg/kg/day (N=21) 15.63 participant-years n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg/day (N=21) 32.33 participant-years n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day (N=43) 69.61 participant years n (%) [#]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (36.4) [11]	4 (19.0) [5]	9 (42.9) [15]	18 (41.9) [31]
咳嗽	3 (13.6) [3]	1 (4.8) [1]	5 (23.8) [7]	9 (20.9) [11]
呼吸困難	1 (4.5) [2]	2 (9.5) [2]	1 (4.8) [2]	4 (9.3) [6]
鼻閉	1 (4.5) [2]	0	2 (9.5) [2]	3 (7.0) [4]
皮膚および皮下組織障害	5 (22.7) [14]	0	10 (47.6) [28]	15 (34.9) [42]
接触皮膚炎	2 (9.1) [4]	0	3 (14.3) [3]	5 (11.6) [7]
発疹	1 (4.5) [2]	0	2 (9.5) [8]	3 (7.0) [10]
汗疹	0	0	3 (14.3) [3]	3 (7.0) [3]
光線角化症	0	0	2 (9.5) [2]	2 (4.7) [2]
傷害、中毒および処置合併症	5 (22.7) [10]	3 (14.3) [5]	6 (28.6) [13]	13 (30.2) [28]
挫傷	2 (9.1) [3]	0	1 (4.8) [1]	3 (7.0) [4]
転倒	0	2 (9.5) [2]	0	2 (4.7) [2]
処置後合併症	0	0	2 (9.5) [2]	2 (4.7) [2]
代謝および栄養障害	5 (22.7) [6]	2 (9.5) [4]	4 (19.0) [5]	11 (25.6) [15]
脱水	1 (4.5) [1]	0	2 (9.5) [2]	3 (7.0) [3]
低カリウム血症	2 (9.1) [2]	0	0	2 (4.7) [2]
精神障害	2 (9.1) [2]	2 (9.5) [2]	6 (28.6) [7]	10 (23.3) [11]
不眠症	2 (9.1) [2]	1 (4.8) [1]	1 (4.8) [1]	4 (9.3) [4]
うつ病	0	0	3 (14.3) [3]	3 (7.0) [3]
臨床検査	4 (18.2) [11]	0	5 (23.8) [10]	9 (20.9) [21]
アミラーゼ増加	1 (4.5) [1]	0	2 (9.5) [2]	3 (7.0) [3]
リパーゼ増加	2 (9.1) [2]	0	1 (4.8) [1]	3 (7.0) [3]
心臓障害	3 (13.6) [4]	2 (9.5) [2]	4 (19.0) [8]	8 (18.6) [14]
動悸	2 (9.1) [2]	0	1 (4.8) [1]	3 (7.0) [3]
腎および尿路障害	2 (9.1) [2]	2 (9.5) [6]	5 (23.8) [5]	8 (18.6) [13]
腎結石症	2 (9.1) [2]	1 (4.8) [2]	3 (14.3) [3]	5 (11.6) [7]
血液およびリンパ系障害	5 (22.7) [6]	1 (4.8) [1]	2 (9.5) [3]	7 (16.3) [10]
貧血	0	0	2 (9.5) [2]	2 (4.7) [2]
内出血発生の増加傾向	2 (9.1) [2]	0	0	2 (4.7) [2]
血管障害	2 (9.1) [2]	1 (4.8) [1]	3 (14.3) [4]	6 (14.0) [7]
低血圧	0	0	2 (9.5) [2]	2 (4.7) [2]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	5 (23.8) [8]	5 (11.6) [8]
扁平上皮癌	0	0	2 (9.5) [2]	2 (4.7) [2]
基底細胞癌	0	0	2 (9.5) [2]	2 (4.7) [2]
眼障害	3 (13.6) [5]	2 (9.5) [3]	2 (9.5) [2]	6 (14.0) [10]
白内障	1 (4.5) [2]	1 (4.8) [2]	2 (9.5) [2]	4 (9.3) [6]
耳および迷路障害	1 (4.5) [1]	0	3 (14.3) [4]	4 (9.3) [5]
回転性めまい	0	0	2 (9.5) [3]	2 (4.7) [3]

表 4.1-11　いずれかの投与群で 2 例以上に発現したジルコプラン 0.3mg/kg に切替え前後の TEAE：主要パート及び継続パート–ジルコプラン安全性解析対象集団（続き）

MedDRA V24.0 SOC PT	ZLP 0.1mg/kg/day (N=22) Before switch to 0.3mg/kg/day (N=22) 23.94 participant-years n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/day (N=22) After switch to 0.3mg/kg/day (N=21) 15.63 participant-years n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg/day (N=21) 32.33 participant-years n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day (N=43) 69.61 participant years n (%) [#]
肝胆道系障害	1 (4.5) [1]	0	2 (9.5) [4]	3 (7.0) [5]
胆嚢炎	0	0	2 (9.5) [3]	2 (4.7) [3]

AE=adverse event; incl=including; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC= system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: [#]=number of events
Note: The study participants were assigned to the treatment group which they received that dose at the highest frequency.
Note: For each treatment group and for each category, study participants were included only once, even if they reported multiple events in that category. Treatment-emergence was defined as an AE that occurred after a treatment start date or an AE that increased in severity after treatment start date.
Note: Included AEs occurring while the study participant was receiving active treatment in the Main or Extension Portions of the study.
Note: The ZLP 0.3mg/kg/day treatment column only contains TEAEs occurring for study participants who were randomized to the ZLP 0.3mg/kg/day dose group in the Main or Extension Portions of the study. It does not include TEAEs that occurred for study participants randomized to the ZLP 0.1mg/kg/day dose group in the Main and Extension Portions of the study after they switched to the ZLP 0.3mg/kg/day dose group in the Extension Portion of the study.
Data source: Table 14.3.2.2.1.1 and Table 14.3.1.2

（1）　切替えデータ

ジルコプラン 0.1mg/kg 群のうち、0.3mg/kg 投与切替え前及び切替え後に最もよくみられた TEAE（PT 別）は頭痛（10 例、45.5%及び 3 例、14.3%）で、次いで上咽頭炎（6 例、27.3%及び 5 例、23.8%）、及び浮動性めまい（4 例、18.2%及び 3 例、14.3%）であった（表 4.1-11）。

4.1.4.2.2.3　　ジルコプラン投与開始後の 24 週間

ジルコプラン投与開始後の 24 週間にいずれかの投与群で 2 例以上に発現した TEAE（ジルコプラン安全性解析対象集団）を表 4.1-12 に示した。

ジルコプラン投与開始後の 24 週間全体で最もよくみられた TEAE（PT 別）は頭痛（13 例、30.2%）で、次いで注射部位内出血（9 例、20.9%）及び上気道感染（6 例、14.0%）であった。

ジルコプラン投与開始後の 24 週間全体で比較的よくみられた TEAE の投与群別の発現割合（ジルコプラン 0.1mg/kg 群及びジルコプラン 0.3mg/kg 群）は、頭痛が 10 例（45.5%）及び 3 例（14.3%）、注射部位内出血が 6 例（27.3%）及び 3 例（14.3%）、上気道感染が 3 例（13.6%）及び 3 例（14.3%）であった。

表 4.1-12　いずれかの投与群で 2 例以上に発現した TEAE：ジルコプラン投与開始後の 24 週間–ジルコプラン安全性解析対象集団

MedDRA V24.0 SOC PT	ZLP 0.1mg/kg/day (N=22) n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg/day (N=21) n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day (N=43) n (%) [#]
Any TEAEs	22 (100) [142]	21 (100) [148]	43 (100) [290]
感染症および寄生虫症	13 (59.1) [22]	14 (66.7) [23]	27 (62.8) [45]
上気道感染	3 (13.6) [3]	3 (14.3) [3]	6 (14.0) [6]
上咽頭炎	3 (13.6) [4]	2 (9.5) [2]	5 (11.6) [5]
気管支炎	3 (13.6) [3]	1 (4.8) [1]	4 (9.3) [4]
尿路感染	3 (13.6) [3]	0	3 (7.0) [3]
肺炎	2 (9.1) [2]	0	2 (4.7) [2]
神経系障害	12 (54.5) [23]	9 (42.9) [21]	21 (48.8) [44]
頭痛	10 (45.5) [12]	3 (14.3) [7]	13 (30.2) [19]
浮動性めまい	4 (18.2) [4]	1 (4.8) [1]	5 (11.6) [5]
錯感覚	1 (4.5) [1]	2 (9.5) [2]	3 (7.0) [3]
重症筋無力症	3 (13.6) [5]	2 (9.5) [3]	5 (11.6) [8]
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (40.9) [28]	7 (33.3) [17]	16 (37.2) [45]
注射部位内出血	6 (27.3) [11]	3 (14.3) [3]	9 (20.9) [14]
注射部位痂皮	3 (13.6) [4]	0	3 (7.0) [4]
疲労	2 (9.1) [2]	1 (4.8) [1]	3 (7.0) [4]
末梢性浮腫	0	3 (14.3) [3]	3 (7.0) [3]
インフルエンザ様疾患	2 (9.1) [3]	0	2 (4.7) [3]
筋骨格系および結合組織障害	9 (40.9) [12]	7 (33.3) [15]	16 (37.2) [27]
背部痛	3 (13.6) [5]	2 (9.5) [2]	5 (11.6) [7]
筋痙縮	0	3 (14.3) [3]	3 (7.0) [3]
筋攣縮	1 (4.5) [1]	2 (9.5) [2]	3 (7.0) [3]
胃腸障害	6 (27.3) [14]	8 (38.1) [15]	14 (32.6) [29]
悪心	3 (13.6) [5]	2 (9.5) [2]	5 (11.6) [7]
腹部膨満	0	2 (9.5) [2]	2 (4.7) [2]
下痢	1 (4.5) [1]	2 (9.5) [2]	3 (7.0) [3]
便秘	2 (9.1) [2]	0	2 (4.7) [2]
皮膚および皮下組織障害	5 (22.7) [12]	6 (28.6) [12]	11 (25.6) [24]
接触皮膚炎	2 (9.1) [3]	2 (9.5) [2]	4 (9.3) [5]
汗疹	0	2 (9.5) [2]	2 (4.7) [2]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (18.2) [4]	5 (23.8) [5]	9 (20.9) [9]
咳嗽	1 (4.5) [1]	3 (14.3) [3]	4 (9.3) [4]
臨床検査	3 (13.6) [4]	5 (23.8) [8]	8 (18.6) [12]
アミラーゼ増加	1 (4.5) [1]	2 (9.5) [2]	3 (7.0) [3]
リパーゼ増加	2 (9.1) [2]	1 (4.8) [1]	3 (7.0) [3]
傷害、中毒および処置合併症	3 (13.6) [7]	4 (19.0) [8]	7 (16.3) [15]
挫傷	2 (9.1) [3]	1 (4.8) [1]	3 (7.0) [4]
精神障害	2 (9.1) [2]	4 (19.0) [4]	6 (14.0) [6]
不眠症	2 (9.1) [2]	1 (4.8) [1]	3 (7.0) [3]
血液およびリンパ系障害	4 (18.2) [4]	1 (4.8) [1]	5 (11.6) [5]
内出血発生の増加傾向	2 (9.1) [2]	0	2 (4.7) [2]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	3 (14.3) [4]	3 (7.0) [4]
扁平上皮癌	0	2 (9.5) [2]	2 (4.7) [2]

表 4.1-12　いずれかの投与群で 2 例以上に発現した TEAE：ジルコプラン投与開始後の 24 週間−ジルコプラン安全性解析対象集団（続き）

MedDRA V24.0 SOC PT	ZLP 0.1mg/kg/day (N=22) n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg/day (N=21) n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day (N=43) n (%) [#]
耳および迷路障害	0	2 (9.5) [3]	2 (4.7) [3]
回転性めまい	0	2 (9.5) [3]	2 (4.7) [3]

AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: [#]=number of events
Note: For each category, study participants were included only once, even if they reported multiple events in that category. Treatment-emergence was defined as an AE that occurred after a treatment start date or an AE that increased in severity after treatment start date.
Note: Includes 1: AEs with a start date in the Main Portion and first 12 weeks of the Extension Portion of the study for study participants who received active treatment in the Main Portion. 2: AEs with a start date in the first 24 weeks of the Extension Portion of the study for study participants who received placebo in the Main Portion and switched to active treatment in the Extension Portion of the study.
Data source: Table 14.3.2.2.3

4.1.4.2.3　重症度別の有害事象

4.1.4.2.3.1　主要パート

主要パートで認められた CTCAE グレード 3 以上の TEAE（安全性解析対象集団）を表 4.1-13 に示した。

主要パートで認められた TEAE の重症度は、大部分が軽度又は中等度であった。グレード 3 以上の TEAE の発現割合は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 2 例（13.3%）、ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 4 例（28.6%）、及びプラセボ群で 4 例（26.7%）であった（MG0009 試験 CSR Table 14.3.2.4.1）。

主要パートのジルコプラン投与群全体では、6 例（20.7%）にグレード 3 以上の TEAE が認められた。主要パートのすべての被験者で最もよくみられたグレード 3 以上の TEAE（PT 別）は重症筋無力症（MG の悪化）で、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 1 例（6.7%）、ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 0 例、及びプラセボ群で 3 例（20.0%）に認められた。主要パートでは、この他に各投与群で複数の被験者に認められたグレード 3 以上の TEAE（PT 別）はなかった。

表 4.1-13　CTCAE グレード 3 以上の TEAE：主要パート–安全性解析対象集団

MedDRA V24.0 SOC PT	Placebo (N=15) n (%)	ZLP 0.1mg/kg/day (N=15) n (%)	ZLP 0.3mg/kg/day (N=14) n (%)	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day (N=29) n (%)
Any CTCAE Grade 3 TEAE	4 (26.7)	2 (13.3)	4 (28.6)	6 (20.7)
神経系障害	3 (20.0)	1 (6.7)	0	1 (3.4)
重症筋無力症	3 (20.0)	1 (6.7)	0	1 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (7.1)	1 (3.4)
全身性炎症反応症候群	0	0	1 (7.1)	1 (3.4)
感染症および寄生虫症	0	0	2 (14.3)	2 (6.9)
腹部膿瘍	0	0	1 (7.1)	1 (3.4)
蜂巣炎	0	0	1 (7.1)	1 (3.4)
憩室炎	0	0	1 (7.1)	1 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (6.7)	0	1 (3.4)
頚部痛	0	1 (6.7)	0	1 (3.4)
臨床検査	0	0	1 (7.1)	1 (3.4)
血液培養陽性	0	0	1 (7.1)	1 (3.4)
代謝および栄養障害	1 (6.7)	0	1 (7.1)	1 (3.4)
脱水	0	0	1 (7.1)	1 (3.4)
高血糖	1 (6.7)	0	0	0
眼障害	0	1 (6.7)	0	1 (3.4)
眼瞼下垂	0	1 (6.7)	0	1 (3.4)

AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC= system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: For each category, study participants were included only once, even if they reported multiple events in that category. Treatment-emergence was defined as an AE that occurred after a treatment start date or an AE that increased in severity after treatment start date.
Note: No TEAEs greater than CTCAE Grade 3 were reported during the Main Portion of the study.
Data source: Table 14.3.2.4.1

4.1.4.2.3.2　主要パート及び継続パート

主要パート及び継続パートで認められた CTCAE グレード 3 以上の TEAE（ジルコプラン安全性解析対象集団）を表 4.1-14 に示した。

主要パート及び継続パートのジルコプラン投与群全体で認められた TEAE の重症度は、大部分が軽度又は中等度であった。ジルコプラン投与群全体における重症度別の TEAE の発現割合は、グレード 3 が 13 例（30.2%）、グレード 4 が 1 例（2.3%）、及びグレード 5 が 3 例（7.0%）であった。

主要パート及び継続パートのジルコプラン投与群全体で最もよくみられたグレード 3 の TEAE（PT 別）は重症筋無力症（MG の悪化）（3 例、7.0%）で、次いで腹痛、処置後合併症、及び胆嚢炎（各 2 例、4.7%）であった。重症筋無力症（MG の悪化）は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 1 例（4.5%）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で 2 例（9.5%）に認められた。主要パート及び継続パートでは、これらの他に各投与群で複数の被験者に認められたグレード 3 の TEAE（PT 別）はなかった。

ジルコプラン 0.3mg/kg 群の 1 例（4.8%）に 5 件（膵感染、腹腔内液貯留、心房粗動、心筋梗塞、及び肝膿瘍）のグレード 4 の TEAE が発現した。この他にグレード 4 の TEAE は認められなかった（MG0009 試験 CSR Listing 16.2.5）。

主要パート及び継続パート中に認められた各投与群におけるグレード 5 の TEAE の発現割合は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 1 例（4.5%）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で 2 例（9.5%）であった。グレード 5 の TEAE は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群の 1 例（4.5%）のＣＯＶＩＤ－１９、ジルコプラン 0.3mg/kg 群の 1 例（4.8%）の呼吸不全及び心停止、並びにジルコプラン 0.3mg/kg 群の別の 1 例（4.8%）の膵癌であった（MG0009 試験 CSR Table 14.3.2.10.1）。

表 4.1-14　CTCAE グレード 3 以上の TEAE：主要パート及び継続パート–ジルコプラン安全性解析対象集団

MedDRA V24.0 SOC PT	Maximum toxicity grade	ZLP 0.1mg/kg/day (N=22) 23.94 participant years n (%)	ZLP 0.3mg/kg/day (N=21) 32.33 participant years n (%)	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day (N=43) 69.61 participant years n (%)
Any TEAEs	Grade 3	6 (27.3)	7 (33.3)	13 (30.2)
	Grade 4	0	1 (4.8)	1 (2.3)
	Grade 5	1 (4.5)	2 (9.5)	3 (7.0)
感染症および寄生虫症	Grade 3	1 (4.5)	4 (19.0)	5 (11.6)
	Grade 4	0	1 (4.8)	1 (2.3)
	Grade 5	1 (4.5)	0	1 (2.3)
ＣＯＶＩＤ－１９	Grade 5	1 (4.5)	0	1 (2.3)
膵感染	Grade 3	0	1 (4.8)	1 (2.3)
	Grade 4	0	1 (4.8)	1 (2.3)
肝膿瘍	Grade 4	0	1 (4.8)	1 (2.3)
神経系障害	Grade 3	1 (4.5)	2 (9.5)	3 (7.0)
重症筋無力症	Grade 3	1 (4.5)	2 (9.5)	3 (7.0)
胃腸障害	Grade 3	2 (9.1)	1 (4.8)	3 (7.0)
	Grade 4	0	1 (4.8)	1 (2.3)
腹痛	Grade 3	2 (9.1)	0	2 (4.7)
腹腔内液貯留	Grade 4	0	1 (4.8)	1 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Grade 5	0	1 (4.8)	1 (2.3)
呼吸不全	Grade 5	0	1 (4.8)	1 (2.3)
傷害、中毒および処置合併症	Grade 3	0	3 (14.3)	3 (7.0)
処置後合併症	Grade 3	0	2 (9.5)	2 (4.7)
心臓障害	Grade 4	0	1 (4.8)	1 (2.3)
	Grade 5	0	1 (4.8)	1 (2.3)
心房粗動	Grade 4	0	1 (4.8)	1 (2.3)
心筋梗塞	Grade 4	0	1 (4.8)	1 (2.3)
心停止	Grade 5	0	1 (4.8)	1 (2.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Grade 5	0	1 (4.8)	1 (2.3)
膵癌	Grade 5	0	1 (4.8)	1 (2.3)
肝胆道系障害	Grade 3	0	2 (9.5)	2 (4.7)
胆嚢炎	Grade 3	0	2 (9.5)	2 (4.7)

AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Event; incl=including; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan

本表には、いずれかの投与群で 2 例以上に発現したグレード 3 の TEAE、並びにいずれかの投与群で 1 例以上に発現したグレード 4 及び 5 の TEAE を示した。

Note: For each category, study participants were included only once, even if they reported multiple events in that category. Treatment-emergence was defined as an AE that occurred after a treatment start date or an AE that increased in severity after treatment start date.

Note: Included any AE in Main or Extension Portions which started during active treatment.

Note: The ZLP 0.3mg/kg/day treatment column only contains TEAEs occurring for study participants who were randomized to the ZLP 0.3mg/kg/day dose group in the Main or Extension Portions of the study. It does not include TEAEs that occurred for study participants randomized to the ZLP 0.1mg/kg/day dose group in the Main and Extension Portions of the study after they switched to the ZLP 0.3mg/kg/day dose group in the Extension Portion of the study.

Data source: Table 14.3.2.4.4 and Table 14.3.1.2

4.1.4.2.3.3 ジルコプラン投与開始後の 24 週間

ジルコプラン投与開始後の 24 週間に発現した CTCAE グレード 3 以上の TEAE（ジルコプラン安全性解析対象集団）を表 4.1-15 に示した。

ジルコプラン投与開始後の 24 週間全体で認められた TEAE の重症度は、大部分が軽度又は中等度であった。ジルコプラン投与開始後の 24 週間全体における重症度別の TEAE の発現割合は、グレード 3 が 11 例（25.6%）及びグレード 4 が 1 例（2.3%）で、グレード 5 の TEAE は認められなかった。

ジルコプラン投与開始後の 24 週間におけるグレード 3 の TEAE の投与群別の発現割合は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 5 例（22.7%）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で 6 例（28.6%）であった。ジルコプラン投与群全体で最もよくみられたグレード 3 の TEAE（PT 別）は重症筋無力症（MG の悪化）（2 例、4.7%）で、ジルコプラン 0.1mg/kg 群（1 例、4.5%）とジルコプラン 0.3mg/kg 群（1 例、4.8%）で同程度であった。ジルコプラン投与開始後の 24 週間では、この他にいずれかの投与群で複数の被験者に認められたグレード 3 の TEAE（PT 別）はなかった。

表 4.1-15　CTCAE グレード 3 以上の TEAE：ジルコプラン投与開始後の 24 週間–ジルコプラン安全性解析対象集団

MedDRA V24.0 SOC PT	Maximum toxicity grade	ZLP 0.1mg/kg/day (N=22) n (%)	ZLP 0.3mg/kg/day (N=21) n (%)	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day (N=43) n (%)
Any TEAEs	Grade 3	5 (22.7)	6 (28.6)	11 (25.6)
	Grade 4	0	1 (4.8)	1 (2.3)
感染症および寄生虫症	Grade 3	1 (4.5)	2 (9.5)	3 (7.0)
	Grade 4	0	1 (4.8)	1 (2.3)
肺炎	Grade 3	1 (4.5)	0	1 (2.3)
腹部膿瘍	Grade 3	0	1 (4.8)	1 (2.3)
憩室炎	Grade 3	0	1 (4.8)	1 (2.3)
肝膿瘍	Grade 4	0	1 (4.8)	1 (2.3)
蜂巣炎	Grade 3	0	1 (4.8)	1 (2.3)
神経系障害	Grade 3	1 (4.5)	1 (4.8)	2 (4.7)
頭痛	Grade 3	1 (4.5)	0	1 (2.3)
重症筋無力症	Grade 3	1 (4.5)	1 (4.8)	2 (4.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	Grade 3	0	1 (4.8)	1 (2.3)
全身性炎症反応症候群	Grade 3	0	1 (4.8)	1 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	Grade 3	2 (9.1)	0	2 (4.7)
背部痛	Grade 3	1 (4.5)	0	1 (2.3)
頚部痛	Grade 3	1 (4.5)	0	1 (2.3)
胃腸障害	Grade 3	1 (4.5)	2 (9.5)	3 (7.0)
腹痛	Grade 3	1 (4.5)	0	1 (2.3)
膵嚢胞	Grade 3	0	1 (4.8)	1 (2.3)
急性膵炎	Grade 3	0	1 (4.8)	1 (2.3)
臨床検査	Grade 3	1 (4.5)	1 (4.8)	2 (4.7)
リパーゼ増加	Grade 3	1 (4.5)	0	1 (2.3)
血液培養陽性	Grade 3	0	1 (4.8)	1 (2.3)
傷害、中毒および処置合併症	Grade 3	0	2 (9.5)	2 (4.7)
処置後合併症	Grade 3	0	1 (4.8)	1 (2.3)
術後高血圧	Grade 3	0	1 (4.8)	1 (2.3)
心臓障害	Grade 4	0	1 (4.8)	1 (2.3)
心筋梗塞	Grade 4	0	1 (4.8)	1 (2.3)
代謝および栄養障害	Grade 3	1 (4.5)	1 (4.8)	2 (4.7)
脱水	Grade 3	0	1 (4.8)	1 (2.3)
低カリウム血症	Grade 3	1 (4.5)	0	1 (2.3)
眼障害	Grade 3	1 (4.5)	0	1 (2.3)
眼瞼下垂	Grade 3	1 (4.5)	0	1 (2.3)
肝胆道系障害	Grade 3	0	1 (4.8)	1 (2.3)
胆嚢炎	Grade 3	0	1 (4.8)	1 (2.3)

AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: For each category, study participants were included only once, even if they reported multiple events in that category. Treatment-emergence was defined as an AE that occurred after a treatment start date or an AE that increased in severity after treatment start date.
Note: Includes 1: AEs with a start date in the Main Portion and first 12 weeks of the Extension Portion of the study for study participants who received active treatment in the Main Portion. 2: AEs with a start date in the first 24 weeks of the Extension Portion of the study for study participants who received placebo in the Main Portion and switched to active treatment in the Extension Portion of the study.
Data source: Table 14.3.2.4.3

4.1.4.2.4　治験薬と関連ありと判断された有害事象

本項には、治験責任医師が治験薬と関連ありと判断した TEAE について記載した。治験薬と関連ありと判断されたすべての TEAE の発現例数については、4.1.10 項に示した。

4.1.4.2.4.1　主要パート

主要パートのいずれかの投与群で 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（安全性解析対象集団）を表 4.1-16 に示した。

主要パートで認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE の割合は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 8 例（53.3%）、ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 3 例（21.4%）、及びプラセボ群で 5 例（33.3%）であった。

主要パートで最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE（PT 別）は頭痛（7 例、15.9%）で、次いで注射部位内出血及び注射部位痂皮（各 3 例、6.8%）であった。これらの TEAE の投与群別の発現割合（ジルコプラン 0.1mg/kg 群、ジルコプラン 0.3mg/kg 群、及びプラセボ群。以降同順）は、頭痛が 4 例（26.7%）、2 例（14.3%）、及び 1 例（6.7%）、注射部位内出血が 2 例（13.3%）、0 例、及び 1 例（6.7%）、注射部位痂皮が 3 例（20.0%）、0 例、及び 0 例であった。

主要パートでは、治験薬と関連ありと判断された SAE 及び治験薬の投与中止に至った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 4.1-7）。

表 4.1-16　いずれかの投与群で 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：主要パート–安全性解析対象集団

MedDRA V24.0 SOC PT	Placebo (N=15) n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/day (N=15) n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg/day (N=14) n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day (N=29) n (%) [#]
Any treatment-related TEAE	5 (33.3) [7]	8 (53.3) [22]	3 (21.4) [5]	11 (37.9) [27]
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (13.3) [2]	6 (40.0) [9]	0	6 (20.7) [9]
注射部位内出血	1 (6.7) [1]	2 (13.3) [2]	0	2 (6.9) [2]
注射部位痂皮	0	3 (20.0) [4]	0	3 (10.3) [4]
神経系障害	2 (13.3) [2]	4 (26.7) [5]	2 (14.3) [2]	6 (20.7) [7]
頭痛	1 (6.7) [1]	4 (26.7) [4]	2 (14.3) [2]	6 (20.7) [6]
胃腸障害	0	2 (13.3) [4]	0	2 (6.9) [4]
悪心	0	2 (13.3) [3]	0	2 (6.9) [3]

AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: [#]=number of events
Note: For each category, study participants were included only once, even if they reported multiple events in that category. Treatment-emergence was defined as an AE that occurred after a treatment start date or an AE that increased in severity after treatment start date.
Data source: Table 14.3.2.5.1

4.1.4.2.4.2　主要パート及び継続パート

主要パート及び継続パートのいずれかの投与群で 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（ジルコプラン安全性解析対象集団）を表 4.1-17 に示した。

主要パート及び継続パートでは、治験薬と関連ありと判断された TEAE が全体で 17 例（39.5%）に認められた。投与群別の発現割合は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 10 例（45.5%）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で 7 例（33.3%）であった。

主要パート及び継続パートで最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE（PT 別）は頭痛及び注射部位内出血（各 6 例、14.0%）で、次いで悪心及び注射部位痂皮（各 3 例、7.0%）であった。これらの TEAE の投与群別の発現割合［ジルコプラン 0.1mg/kg 群（0.3mg/kg 切替え前）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群。以降同順］は、頭痛が 4 例（18.2%）及び 2 例（9.5%）、注射部位内出血が 5 例（22.7%）及び 1 例（4.8%）、悪心が 2 例（9.1%）及び 1 例（4.8%）、注射部位痂皮が 3 例（13.6%）及び 0 例であった。

表 4.1-17　いずれかの投与群で 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：主要パート及び継続パート–ジルコプラン安全性解析対象集団

MedDRA V24.0 SOC PT	ZLP 0.1mg/kg/day (N=22) Before switch to 0.3mg/kg/day (N=22) 23.94 participant-years n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/day (N=22) After switch to 0.3mg/kg/day (N=21) 15.63 participant-years n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg/day (N=21) 32.33 participant-years n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day (N=43) 69.61 participant years n (%) [#]
Any treatment-related TEAE	10 (45.5) [37]	1 (4.8) [1]	7 (33.3) [16]	17 (39.5) [54]
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (31.8) [21]	0	3 (14.3) [5]	10 (23.3) [26]
注射部位内出血	5 (22.7) [12]	0	1 (4.8) [1]	6 (14.0) [13]
注射部位痂皮	3 (13.6) [4]	0	0	3 (7.0) [4]
神経系障害	4 (18.2) [5]	1 (4.8) [1]	2 (9.5) [4]	6 (14.0) [10]
頭痛	4 (18.2) [4]	0	2 (9.5) [4]	6 (14.0) [8]
胃腸障害	3 (13.6) [6]	0	1 (4.8) [1]	4 (9.3) [7]
悪心	2 (9.1) [4]	0	1 (4.8) [1]	3 (7.0) [5]
耳および迷路障害	0	0	2 (9.5) [3]	2 (4.7) [3]
回転性めまい	0	0	2 (9.5) [3]	2 (4.7) [3]

AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: [#]=number of events
Note: The study participants were assigned to the treatment group which they received that dose at the highest frequency.
Note: For each treatment group and for each category, study participants were included only once, even if they reported multiple events in that category. Treatment-emergence was defined as an AE that occurred after a treatment start date or an AE that increased in severity after treatment start date.
Note: Included AEs occurring while the study participant was receiving active treatment in the Main or Extension Portions of the study.
Note: The ZLP 0.3mg/kg/day treatment column only contains TEAEs occurring for study participants who were randomized to the ZLP 0.3mg/kg/day dose group in the Main or Extension Portions of the study. It does not include TEAEs that occurred for study participants randomized to the ZLP 0.1mg/kg/day dose group in the Main and Extension Portions of the study after they switched to the ZLP 0.3mg/kg/day dose group in the Extension Portion of the study.
Data source: Table 14.3.2.3.1.1 and Table 14.3.1.2

（1）　切替えデータ

ジルコプラン 0.1mg/kg 群のうち、0.3mg/kg 投与切替え前及び切替え後に最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE（PT 別）は注射部位内出血（5 例、22.7%及び 0 例）で、次いで

頭痛（4 例、18.2%及び 0 例）、注射部位痂皮（3 例、13.6%及び 0 例）、及び悪心（2 例、9.1%及び 0 例）であった（表 4.1-17）。

4.1.4.2.4.3　ジルコプラン投与開始後の 24 週間

ジルコプラン投与開始後の 24 週間にいずれかの投与群で 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（ジルコプラン安全性解析対象集団）を表 4.1-18 に示した。

ジルコプラン投与開始後の 24 週間では、治験薬と関連ありと判断された TEAE が全体で 16 例（37.2%）に認められた。全体で最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE（PT 別）は注射部位内出血及び頭痛（各 6 例、14.0%）で、次いで注射部位痂皮及び悪心（各 3 例、7.0%）であった。

ジルコプラン投与開始後の 24 週間では、治験薬と関連ありと判断された SAE 及び治験薬の投与中止に至った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 4.1-9）。

表 4.1-18　いずれかの投与群で 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：ジルコプラン投与開始後の 24 週間–ジルコプラン安全性解析対象集団

MedDRA V24.0 SOC PT	ZLP 0.1mg/kg/day (N=22) n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg/day (N=21) n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day (N=43) n (%) [#]
Any treatment-related TEAEs	10 (45.5) [34]	6 (28.6) [13]	16 (37.2) [47]
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (31.8) [19]	2 (9.5) [3]	9 (20.9) [22]
注射部位内出血	5 (22.7) [10]	1 (4.8) [1]	6 (14.0) [11]
注射部位痂皮	3 (13.6) [4]	0	3 (7.0) [4]
神経系障害	4 (18.2) [5]	2 (9.5) [4]	6 (14.0) [9]
頭痛	4 (18.2) [4]	2 (9.5) [4]	6 (14.0) [8]
胃腸障害	3 (13.6) [6]	1 (4.8) [1]	4 (9.3) [7]
悪心	2 (9.1) [4]	1 (4.8) [1]	3 (7.0) [5]
耳および迷路障害	0	2 (9.5) [3]	2 (4.7) [3]
回転性めまい	0	2 (9.5) [3]	2 (4.7) [3]

AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: [#]=number of events
Note: For each category, study participants were included only once, even if they reported multiple events in that category. Treatment-emergence was defined as an AE that occurred after a treatment start date or an AE that increased in severity after treatment start date.
Note: Includes 1: AEs with a start date in the Main Portion and first 12 weeks of the Extension Portion of the study for study participants who received active treatment in the Main Portion. 2: AEs with a start date in the first 24 weeks of the Extension Portion of the study for study participants who received placebo in the Main Portion and switched to active treatment in the Extension Portion of the study.
Data source: Table 14.3.2.5.3

4.1.4.2.5　死亡

本項には死亡及び死亡に至った TEAE の概要を示し、4.1.9 項に詳細を示した。

4.1.4.2.5.1　主要パート

主要パートでは、死亡に至った TEAE は認められなかった（MG0009 試験 CSR Table 14.3.2.10.1）。

4.1.4.2.5.2　主要パート及び継続パート

継続パートでは、3 例（7.0%）に死亡に至った TEAE が認められた。これらの TEAE の内訳は、ＣＯＶＩＤ－１９が 1 例（4.8%、ジルコプラン 0.1mg/kg 群）、膵癌が 1 例（4.8%、ジルコプラン 0.3mg/kg 群）、呼吸不全及び心停止が 1 例（各 4.8%、ジルコプラン 0.3mg/kg 群）であった。呼吸不全及び心停止を発現した被験者は、複数の心血管系リスク因子を有していた。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された事象はなかった（MG0009 試験 CSR Table 14.3.2.4.1.1、Table 14.3.2.10.2、Listing 16.2.4.2.1、Listing 16.2.7）。

4.1.4.2.5.3　ジルコプラン投与開始後の 24 週間

ジルコプラン投与開始後の 24 週間に、死亡に至った TEAE は認められなかった（MG0009 試験 CSR Table 14.3.2.10.1）。

4.1.4.2.6　重篤な有害事象

本項には SAE の概要を示し、4.1.9 項に詳細を示した。

4.1.4.2.6.1　主要パート

主要パートで認められた SAE の概要（安全性解析対象集団）を表 4.1-19 に示した。

主要パートで認められた投与群別の SAE の発現割合は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 0 例、ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 5 例（35.7%）、及びプラセボ群で 3 例（20.0%）であった。ジルコプラン 0.3mg/kg 群で認められた SAE は、蜂巣炎、全身性炎症反応症候群、筋骨格系胸痛、及び血液培養陽性が各 1 例（7.1%）、腹部膿瘍及び憩室炎が同一被験者に各 1 件（各 7.1%）であった。また、プラセボ群の 3 例（20.0%）に重症筋無力症が各 1 件認められた（MG0009 試験 CSR Table 14.3.2.10.2）。

表 4.1-19　SAE の概要：主要パート–安全性解析対象集団

MedDRA V24.0 SOC PT	Placebo (N=15) n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/day (N=15) n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg/day (N=14) n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day (N=29) n (%) [#]	Total (N=44) n (%) [#]
Any serious TEAEs	3 (20.0) [3]	0	5 (35.7) [6]	5 (17.2) [6]	8 (18.2) [9]
神経系障害	3 (20.0) [3]	0	0	0	3 (6.8) [3]
重症筋無力症	3 (20.0) [3]	0	0	0	3 (6.8) [3]
感染症および寄生虫症	0	0	2 (14.3) [3]	2 (6.9) [3]	2 (4.5) [3]
蜂巣炎	0	0	1 (7.1) [1]	1 (3.4) [1]	1 (2.3) [1]
腹部膿瘍	0	0	1 (7.1) [1]	1 (3.4) [1]	1 (2.3) [1]
憩室炎	0	0	1 (7.1) [1]	1 (3.4) [1]	1 (2.3) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (7.1) [1]	1 (3.4) [1]	1 (2.3) [1]
全身性炎症反応症候群	0	0	1 (7.1) [1]	1 (3.4) [1]	1 (2.3) [1]
臨床検査	0	0	1 (7.1) [1]	1 (3.4) [1]	1 (2.3) [1]
血液培養陽性	0	0	1 (7.1) [1]	1 (3.4) [1]	1 (2.3) [1]
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (7.1) [1]	1 (3.4) [1]	1 (2.3) [1]
筋骨格系胸痛	0	0	1 (7.1) [1]	1 (3.4) [1]	1 (2.3) [1]

AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SAE=serious adverse event; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: [#]=number of events
Note: For each category, study participants were included only once, even if they reported multiple events in that category. Treatment-emergence was defined as an AE that occurred after a treatment start date or an AE that increased in severity after treatment start date.
Data source: Table 14.3.2.12.1

4.1.4.2.6.2　主要パート及び継続パート

主要パート及び継続パートのいずれかの投与群で 2 例以上に認められた SAE（ジルコプラン安全性解析対象集団）を表 4.1-20 に示した。すべての SAE の発現例数については、4.1.10 項に示した。

主要パート及び継続パートでは全体で 19 例（44.2%）に SAE が認められ、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された事象はなかった。

主要パート及び継続パートのジルコプラン 0.1mg/kg 群（0.3mg/kg 切替え前）では 5 例（22.7%）に SAE が認められ、複数の被験者に認められた事象（PT 別）は肺炎（2 例、9.1%）のみであった。

主要パート及び継続パートのジルコプラン 0.3mg/kg 群で 11 例（52.4%）に SAE が認められた。複数の被験者に認められた事象（PT 別）は、重症筋無力症（MG の悪化）（3 例、14.3%）、並びに膣感染、処置後合併症、及び胆嚢炎（各 2 例、9.5%）であった。

表 4.1-20　いずれかの投与群で 2 例以上に認められた SAE：主要パート及び継続パート–ジルコプラン安全性解析対象集団

MedDRA V24.0 SOC PT	ZLP 0.1mg/kg/day (N=22) Before switch to 0.3mg/kg/day (N=22) 23.94 participant-years n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/day (N=22) After switch to 0.3mg/kg/day (N=21) 15.63 participant-years n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg/day (N=21) 32.33 participant-years n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day (N=43) 69.61 participant years n (%) [#]
Any serious TEAEs	5 (22.7) [8]	4 (19.0) [9]	11 (52.4) [33]	19 (44.2) [50]
感染症および寄生虫症	2 (9.1) [3]	2 (9.5) [3]	5 (23.8) [9]	9 (20.9) [15]
肺炎	2 (9.1) [2]	1 (4.8) [1]	1 (4.8) [1]	4 (9.3) [4]
膵感染	0	0	2 (9.5) [2]	2 (4.7) [2]
神経系障害	1 (4.5) [1]	0	4 (19.0) [4]	5 (11.6) [5]
重症筋無力症	1 (4.5) [1]	0	3 (14.3) [3]	4 (9.3) [4]
傷害、中毒および処置合併症	0	0	3 (14.3) [4]	3 (7.0) [4]
処置後合併症	0	0	2 (9.5) [2]	2 (4.7) [2]
肝胆道系障害	0	0	2 (9.5) [2]	2 (4.7) [2]
胆嚢炎	0	0	2 (9.5) [2]	2 (4.7) [2]

AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SAE=serious adverse event; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: [#]=number of events
Note: The study participants were assigned to the treatment group which they received that dose at the highest frequency.
Note: For each treatment group and for each category, study participants were included only once, even if they reported multiple events in that category. Treatment-emergence was defined as an AE that occurred after a treatment start date or an AE that increased in severity after treatment start date.
Note: Included AEs occurring while the study participant was receiving active treatment in the Main or Extension Portions of the study.
Note: The ZLP 0.3mg/kg/day treatment column only contains TEAEs occurring for study participants who were randomized to the ZLP 0.3mg/kg/day dose group in the Main or Extension Portions of the study. It does not include TEAEs that occurred for study participants randomized to the ZLP 0.1mg/kg/day dose group in the Main and Extension Portions of the study after they switched to the ZLP 0.3mg/kg/day dose group in the Extension Portion of the study.
Data source: Table 14.3.2.4.1.1 and Table 14.3.1.2

（1）　切替えデータ

ジルコプラン 0.1mg/kg 群のうち、0.3mg/kg 投与切替え前及び切替え後に最もよくみられた SAE（PT 別）は肺炎（2 例、9.1%及び 1 例、4.8%）であった。この他に、0.3mg/kg 投与切替え前及び切替え後で複数の被験者に発現した SAE はなかった（表 4.1-20）。

4.1.4.2.6.3　　ジルコプラン投与開始後の 24 週間

ジルコプラン投与開始後の 24 週間に認められた SAE の概要（ジルコプラン安全性解析対象集団）を表 4.1-21 に示した。

ジルコプラン投与開始後の 24 週間では全体で 12 例（27.9%）に SAE が認められた。投与群別の発現割合は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 4 例（18.2%）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で 8 例（38.1%）であった。

ジルコプラン投与開始後の 24 週間で最もよくみられた SAE は肺炎（2 例、4.7%）で、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 2 例（9.1%）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で 0 例であった。この他に各投与群で複数の被験者に認められた SAE（PT 別）はなかった。

表 4.1-21 SAE の概要：ジルコプラン投与開始後の 24 週間−ジルコプラン安全性解析対象集団

MedDRA V24.0 SOC PT	ZLP 0.1mg/kg/day (N=22) n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg/day (N=21) n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day (N=43) n (%) [#]
Any serious TEAEs	4 (18.2) [7]	8 (38.1) [14]	12 (27.9) [21]
感染症および寄生虫症	2 (9.1) [3]	3 (14.3) [4]	5 (11.6) [7]
肺炎	2 (9.1) [2]	0	2 (4.7) [2]
腹部膿瘍	0	1 (4.8) [1]	1 (2.3) [1]
憩室炎	0	1 (4.8) [1]	1 (2.3) [1]
肝膿瘍	0	1 (4.8) [1]	1 (2.3) [1]
蜂巣炎	0	1 (4.8) [1]	1 (2.3) [1]
ブドウ球菌性菌血症	1 (4.5) [1]	0	1 (2.3) [1]
胃腸障害	1 (4.5) [1]	2 (9.5) [2]	3 (7.0) [3]
膵嚢胞	0	1 (4.8) [1]	1 (2.3) [1]
急性膵炎	0	1 (4.8) [1]	1 (2.3) [1]
腹痛	1 (4.5) [1]	0	1 (2.3) [1]
臨床検査	1 (4.5) [1]	1 (4.8) [1]	2 (4.7) [2]
フィブリンDダイマー増加	1 (4.5) [1]	0	1 (2.3) [1]
血液培養陽性	0	1 (4.8) [1]	1 (2.3) [1]
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.5) [1]	1 (4.8) [1]	2 (4.7) [2]
背部痛	1 (4.5) [1]	0	1 (2.3) [1]
筋骨格系胸痛	0	1 (4.8) [1]	1 (2.3) [1]
神経系障害	1 (4.5) [1]	1 (4.8) [1]	2 (4.7) [2]
重症筋無力症	1 (4.5) [1]	1 (4.8) [1]	2 (4.7) [2]
心臓障害	0	1 (4.8) [1]	1 (2.3) [1]
心筋梗塞	0	1 (4.8) [1]	1 (2.3) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (4.8) [1]	1 (2.3) [1]
全身性炎症反応症候群	0	1 (4.8) [1]	1 (2.3) [1]
肝胆道系障害	0	1 (4.8) [1]	1 (2.3) [1]
胆嚢炎	0	1 (4.8) [1]	1 (2.3) [1]
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (9.5) [2]	2 (4.7) [2]
処置後合併症	0	1 (4.8) [1]	1 (2.3) [1]
術後高血圧	0	1 (4.8) [1]	1 (2.3) [1]

AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan

Note: AEs were coded using MedDRA version 24.0.

Note: [#]=number of events

Note: For each category, study participants were included only once, even if they reported multiple events in that category. Treatment-emergence was defined as an AE that occurred after a treatment start date or an AE that increased in severity after treatment start date.

Note: Includes 1: AEs with a start date in the Main Portion and first 12 weeks of the Extension Portion of the study for study participants who received active treatment in the Main Portion. 2: AEs with a start date in the first 24 weeks of the Extension Portion of the study for study participants who received placebo in the Main Portion and switched to active treatment in the Extension Portion of the study.

Data source: Table 14.3.2.12.3

4.1.4.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

4.1.4.2.7.1　主要パート

主要パートでは、プラセボ群の 1 例が重症筋無力症（MG の悪化）により治験薬の投与を中止した。ジルコプラン 0.1mg/kg 群及び 0.3mg/kg 群では、TEAE により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（MG0009 試験 CSR Table 14.3.2.6.1）。

4.1.4.2.7.2　主要パート及び継続パート

継続パートでは、ジルコプラン 0.1mg/kg 群及び 0.3mg/kg 群の各 1 例が、それぞれ浮動性めまい及び筋骨格痛により治験薬の投与を中止した。治験責任医師により、浮動性めまいは治験薬と関連あり、筋骨格痛は治験薬と関連なしと判断された（MG0009 試験 CSR Listing 16.2.6）。

4.1.4.2.7.3　ジルコプラン投与開始後の 24 週間

ジルコプラン投与開始後の 24 週間では、ジルコプラン 0.1mg/kg 群の 1 例が肺炎により治験薬の投与を中止した。治験責任医師により、肺炎は治験薬と関連なしと判断された。ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、ジルコプラン投与開始後の 24 週間に治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（MG0009 試験 CSR Table 14.3.2.6.3 及び Table 14.3.2.7.3）。

4.1.4.2.8　その他の注目すべき有害事象

4.1.4.2.8.1　注射部位反応

（1）　主要パート

主要パート中に eCRF で注射部位反応と報告された事象（安全性解析対象集団）を最大重症度で集計し、表 4.1-22 に示した。

主要パートのジルコプラン投与群では、7 例（24.1%）にグレード 1 の eCRF で注射部位反応と報告された事象が認められた。投与群別の内訳は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 4 例（26.7%）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で 3 例（21.4%）であった。ジルコプラン投与後に、この他に eCRF で注射部位反応と報告された事象は認められなかった。プラセボ群では、2 例（13.3%）にグレード 1 及び 1 例（6.7%）にグレード 2 の eCRF で注射部位反応と報告された事象が認められた。

主要パートでは、グレード 3 及び 4 の注射部位反応は認められなかった。

表 4.1-22　eCRF で注射部位反応と報告された事象：主要パート–安全性解析対象集団

Injection site reaction	Maximum Severity Grade	Placebo N=15 n (%)	ZLP 0.1mg/kg/day N=15 n (%)	ZLP 0.3mg/kg/day N=14 n (%)	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=29 n (%)
Any Injection Site Reaction	Grade 1	2 (13.3)	4 (26.7)	3 (21.4)	7 (24.1)
	Grade 2	1 (6.7)	0	0	0
Pain	Grade 1	0	2 (13.3)	3 (21.4)	5 (17.2)
Tenderness	Grade 1	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (14.3)	3 (10.3)
Erythema/Redness	Grade 1	1 (6.7)	2 (13.3)	0	2 (6.9)
	Grade 2	1 (6.7)	0	0	0
Induration/Swelling	Grade 1	0	0	1 (7.1)	1 (3.4)

eCRF=electronic case report form; ZLP=zilucoplan
Note: Injection site reactions in this table are directly collected in electronic case report form “Injection Site Reactions.”
Note: For each category, study participants were included only once, even if they reported multiple events in that category.
Data source: Table 14.3.2.11.1

主要パート中に TEAE として報告された事象のうち「注射部位反応」又は「投与部位反応 NEC」の HLT に該当する事象（安全性解析対象集団）を最大重症度（CTCAE グレード）で集計し、表 4.1-23 に示した。

主要パートで TEAE として報告された事象のうち「注射部位反応」又は「投与部位反応 NEC」の HLT に該当する事象の発現割合は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群（1 例、7.1%）及びプラセボ群（3 例、20.0%）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg 群（5 例、33.3%）で数値的に高かった。CTCAE グレード 2 以上の TEAE として報告された事象のうち「注射部位反応」及び「投与部位反応 NEC」の HLT に該当する事象は認められなかった。

表 4.1-23　「注射部位反応」及び「投与部位反応 NEC」の HLT に該当する事象：主要パート–安全性解析対象集団

MedDRA V24.0 HLT PT	Maximum CTCAE Grade	Placebo N=15 n (%)	ZLP 0.1mg/kg/day N=15 n (%)	ZLP 0.3mg/kg/day N=14 n (%)	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=29 n (%)	Total N=44 n (%)
注射部位反応	Grade 1	3 (20.0)	5 (33.3)	1 (7.1)	6 (20.7)	9 (20.5)
注射部位内出血	Grade 1	2 (13.3)	2 (13.3)	0	2 (6.9)	4 (9.1)
注射部位痂皮	Grade 1	0	3 (20.0)	0	3 (10.3)	3 (6.8)
注射部位不快感	Grade 1	0	1 (6.7)	0	1 (3.4)	1 (2.3)
注射部位出血	Grade 1	0	0	1 (7.1)	1 (3.4)	1 (2.3)
注射部位疼痛	Grade 1	1 (6.7)	0	0	0	1 (2.3)

AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; HLT=high level term; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; ZLP=zilucoplan
Note: Injection site reactions in this table were reported in the HLTs of Administration site reactions NEC and Injection site reactions.
Note: For each category, study participants were included only once, even if they reported multiple events in that category.
Treatment-emergence was defined as an AE that occurred after a treatment start date or an AE that increased in severity after treatment start date.
Data source: Table 14.3.2.4.1

（2）　主要パート及び継続パート

主要パート及び継続パート中に eCRF で注射部位反応と報告された事象（ジルコプラン安全性解析対象集団）を最大重症度で集計し、表 4.1-24 に示した。

主要パート及び継続パートでは、全体で 11 例（25.6%）にグレード 1 の eCRF で注射部位反応と報告された事象が認められた。投与群別の内訳は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 6 例（27.3%）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で 5 例（23.8%）であった。ジルコプラン投与後に、グレード 2 以上の eCRF で注射部位反応と報告された事象は認められなかった。

表 4.1-24　eCRF で注射部位反応と報告された事象：主要パート及び継続パート–ジルコプラン安全性解析対象集団

Injection Site Reaction	Maximum Severity Grade	ZLP 0.1mg/kg/day N=22 n (%)	ZLP 0.3mg/kg/day N=21 n (%)	Total N=43 n (%)
Any Injection Site Reaction	Grade 1	6 (27.3)	5 (23.8)	11 (25.6)
Pain	Grade 1	4 (18.2)	5 (23.8)	9 (20.9)
Tenderness	Grade 1	1 (4.5)	2 (9.5)	3 (7.0)
Erythema/Redness	Grade 1	2 (9.1)	0	2 (4.7)
Induration/Swelling	Grade 1	0	1 (4.8)	1 (2.3)

eCRF=electronic case report form; ZLP=zilucoplan
Note: For each category, study participants were included only once, even if they reported multiple events in that category.
Note: Injection site reactions in this table were directly collected in eCRF form “Injection Site Reactions'.
Note: Included any injection site reaction in Main or Extension which started during active treatment.
Data source: Table 14.3.2.11.4

主要パート及び継続パート中に TEAE として報告された事象のうち「注射部位反応」又は「投与部位反応 NEC」の HLT に該当する事象（ジルコプラン安全性解析対象集団）を最大重症度（CTCAE グレード）で集計し、表 4.1-25 に示した。

主要パート及び継続パートでは、全体で 12 例（27.9%）に CTCAE グレード 1 の「注射部位反応」又は「投与部位反応 NEC」の HLT に該当する事象が認められた。投与群別の内訳は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 6 例（27.3%）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で 6 例（28.6%）であった。ジルコプラン投与後に、CTCAE グレード 2 以上の「注射部位反応」及び「投与部位反応 NEC」の HLT に該当する事象は認められなかった。

表 4.1-25　「注射部位反応」及び「投与部位反応 NEC」の HLT に該当する事象：主要パート及び継続パート–ジルコプラン安全性解析対象集団

MedDRA V24.0 HLT PT	Maximum CTCAE grade	ZLP 0.1mg/kg/day (N=22) 23.94 participant years n (%)	ZLP 0.3mg/kg/day (N=21) 32.33 participant years n (%)	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day (N=43) 69.61 participant years n (%)
注射部位反応	Grade 1	6 (27.3)	6 (28.6)	12 (27.9)
注射部位内出血	Grade 1	6 (27.3)	3 (14.3)	9 (20.9)
注射部位結節	Grade 1	2 (9.1)	1 (4.8)	3 (7.0)
注射部位痂皮	Grade 1	3 (13.6)	0	3 (7.0)
注射部位不快感	Grade 1	1 (4.5)	0	1 (2.3)
注射部位出血	Grade 1	0	1 (4.8)	1 (2.3)
注射部位疼痛	Grade 1	0	1 (4.8)	1 (2.3)
注射部位そう痒感	Grade 1	1 (4.5)	0	1 (2.3)
注射部位小水疱	Grade 1	0	1 (4.8)	1 (2.3)

AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; HLT=high level term; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: Injection site reactions in this table were reported in the HLTs of Administration site reactions NEC and Injection site reactions.
Note: For each category, study participants were included only once, even if they reported multiple events in that category. Treatment-emergence was defined as an AE that occurred after a treatment start date or an AE that increased in severity after treatment start date.
Note: Included AEs occurring while the study participant was receiving active treatment in the Main or Extension Portions of the study.
Note: The ZLP 0.3mg/kg/day treatment column only contains TEAEs occurring for study participants who were randomized to the ZLP 0.3mg/kg/day dose group in the Main or Extension Portions of the study. It does not include TEAEs that occurred for study participants randomized to the ZLP 0.1mg/kg/day dose group in the Main and Extension Portions of the study after they switched to the ZLP 0.3mg/kg/day dose group in the Extension Portion of the study.
Data source: Table 14.3.2.4.4 and Table 14.3.1.2

（3）　ジルコプラン投与開始後の 24 週間

ジルコプラン投与開始後の 24 週間に eCRF で注射部位反応と報告された事象（ジルコプラン安全性解析対象集団）を最大重症度で集計し、表 4.1-26 に示した。

ジルコプラン投与開始後の 24 週間では、9 例（20.9%）にグレード 1 の eCRF で注射部位反応と報告された事象が認められた。投与群別の内訳は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 5 例（22.7%）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で 4 例（19.0%）であった。ジルコプラン投与開始後の 24 週間に、グレード 2 以上の eCRF で注射部位反応と報告された事象は認められなかった。

表 4.1-26　eCRF で注射部位反応と報告された事象：ジルコプラン投与開始後の 24 週間−ジルコプラン安全性解析対象集団

Injection Site Reaction	Maximum Severity Grade	ZLP 0.1mg/kg/day N=22 n (%)	ZLP 0.3mg/kg/day N=21 n (%)	Total N=43 n (%)
Any Injection Site Reaction	Grade 1	5 (22.7)	4 (19.0)	9 (20.9)
Pain	Grade 1	3 (13.6)	4 (19.0)	7 (16.3)
Tenderness	Grade 1	1 (4.5)	2 (9.5)	3 (7.0)
Erythema/redness	Grade 1	2 (9.1)	0	2 (4.7)
Induration/swelling	Grade 1	0	1 (4.8)	1 (2.3)

eCRF= electronic case report form; ZLP=zilucoplan
Note: For each category, study participants were included only once, even if they reported multiple events in that category.
Note: Injection site reactions in this table were directly collected in eCRF form “Injection Site Reactions'.
Data source: Table 14.3.2.11.3

ジルコプラン投与開始後の 24 週間に TEAE として報告された事象のうち「注射部位反応」又は「投与部位反応 NEC」の HLT に該当する事象（ジルコプラン安全性解析対象集団）を最大重症度（CTCAE グレード）で集計し、表 4.1-27 に示した。

ジルコプラン投与開始後の 24 週間では、全体で 11 例（25.6%）に CTCAE グレード 1 の「注射部位反応」又は「投与部位反応 NEC」の HLT に該当する事象が認められた。投与群別の内訳は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 6 例（27.3%）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で 5 例（23.8%）であった。ジルコプラン投与開始後の 24 週間に、CTCAE グレード 2 以上の「注射部位反応」及び「投与部位反応 NEC」の HLT に該当する事象は認められなかった。

表 4.1-27　「注射部位反応」及び「投与部位反応 NEC」の HLT に該当する事象：ジルコプラン投与開始後の 24 週間−ジルコプラン安全性解析対象集団

MedDRA V24.0 HLT PT	Maximum CTCAE grade	ZLP 0.1mg/kg/day (N=22) 23.94 participant years n (%)	ZLP 0.3mg/kg/day (N=21) 32.33 participant years n (%)	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day (N=43) 69.61 participant years n (%)
注射部位反応	Grade 1	6 (27.3)	5 (23.8)	11 (25.6)
注射部位内出血	Grade 1	6 (27.3)	3 (14.3)	9 (20.9)
注射部位痂皮	Grade 1	3 (13.6)	0	3 (7.0)
注射部位不快感	Grade 1	1 (4.5)	0	1 (2.3)
注射部位出血	Grade 1	0	1 (4.8)	1 (2.3)
注射部位疼痛	Grade 1	0	1 (4.8)	1 (2.3)
注射部位そう痒感	Grade 1	1 (4.5)	0	1 (2.3)

AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; HLT=high level term; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: Injection site reactions in this table were reported in the HLTs of Administration site reactions NEC and Injection site reactions.
Note: For each category, study participants are included only once, even if they reported multiple events in that category. Treatment-emergence is defined as an AE that occurs after a treatment start date or an AE that increases in severity after treatment start date.
Note: Includes 1: AEs with a start date in the Main Portion and first 12 weeks of the Extension Portion of the study for study participants who received active treatment in the Main Portion. 2: AEs with a start date in the first 24 weeks of the Extension Portion of the study for study participants who received placebo in the Main Portion and switched to active treatment in the Extension Portion of the study.
Data source: Table 14.3.2.4.3 and Table 14.3.1.2

4.1.4.2.9　臨床検査値

4.1.4.2.9.1　主要パート

主要パートの血液学的検査、血液生化学検査、肝毒性検査、膵酵素検査、及び尿検査結果では、臨床的に重要な傾向は認められなかった（MG0009 試験 CSR Table 14.3.3.1.1、Table 14.3.3.1.1.4、Table 14.3.3.1.1.8、Table 14.3.3.2.1、Table 14.3.3.2.2.4、Table 14.3.3.2.2.8、Table 14.3.3.2.3、Table 14.3.3.2.3.3、Table 14.3.3.2.4.4、Table 14.3.3.2.5、Table 14.3.3.2.7、Table 14.3.3.3.1、Table 14.3.3.4.1、Listing 16.2.8.2.1）。

主要パートの血液学的検査では、ジルコプラン 0.1mg/kg 群の 1 例（6.7%）でベースライン後のリンパ球に顕著な低値が認められた（MG0009 試験 CSR Table 14.3.3.1.1.8）。

主要パートの血液生化学検査では、ジルコプラン 0.1mg/kg 群の 3 例（20.0%）、ジルコプラン 0.3mg/kg 群の 2 例（14.3%）、及びプラセボ群の 2 例（13.3%）でグルコースの顕著な高値が認められた。なお、臨床検査は非絶食下で実施した（MG0009 試験 CSR Table 14.3.3.2.4.8）。

主要パートの膵酵素検査では、グレード 3 のリパーゼ値がジルコプラン 0.1mg/kg 群（各時点 0～3 例）、ジルコプラン 0.3mg/kg 群（各時点 0～2 例）、及びプラセボ群（各時点 0～2 例）に、グレード 4 のリパーゼ値がジルコプラン 0.3mg/kg 群（Week 8：1 例）に認められた。リパーゼ値の上昇は散発的かつ一過性で、ジルコプラン投与中に消失したか悪化しなかった（MG0009 試験 CSR Table 14.3.3.2.7、Listing 16.2.8.2、Listing 16.2.8.2.1）。

主要パートでは、Hy's Law の基準に該当する可能性がある臨床検査結果及び肝毒性検査における顕著な異常値は認められなかった（MG0009 試験 CSR Table 14.3.3.2.3、Table 14.3.3.2.3.3、Table 14.3.3.2.7、Listing 16.2.8.2.1）。

4.1.4.2.9.2　主要パート及び継続パート

主要パート及び継続パートの血液学的検査、血液生化学検査、肝毒性検査、膵酵素検査、及び尿検査結果では、臨床的に重要な傾向は認められなかった（MG0009 試験 CSR Table 14.3.3.1.1.2、Table 14.3.3.1.1.6、Table 14.3.3.1.1.10、Table 14.3.3.2.2.6、Table 14.3.3.2.2.10、Table 14.3.3.2.3.3.1、Table 14.3.3.2.3.5、Table 14.3.3.2.4.2.1、Table 14.3.3.2.4.6、Table 14.3.3.2.5.2、Listing 16.2.5、Listing 16.2.6、Listing 16.2.8.2.1）。

主要パート及び継続パートの血液学的検査では、ジルコプラン 0.1mg/kg 群の 2 例（9.1%）及び 0.3mg/kg 群の 1 例（4.8%）でベースライン後のリンパ球に顕著な低値、ジルコプラン 0.3mg/kg 群の 1 例（4.8%）でベースライン後のヘモグロビンに顕著な低値が認められた（MG0009 試験 CSR Table 14.3.3.1.1.10）。

主要パート及び継続パートの血液生化学検査では、ジルコプラン 0.3mg/kg 群の 1 例（4.8%）でベースライン後の γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）値が ULN の 5 倍超であった。当該被験者では、継続パートの Week E36、Week E48、及び最終来院時にグレード 1 の GGT 上昇、並びに Day E8 にグレード 1 の AST 上昇が認められた。この他に肝機能検査値の上昇は認められず、関連する TEAE の報告はなかった。また、ジルコプラン 0.1mg/kg 群の 4 例（18.2%）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群の 4 例（19.0%）でグルコースの顕著な高値が認められた。なお、臨床検査は非絶食下で実施した（MG0009 試験 CSR Table 14.3.3.2.2.10、Table 14.3.3.2.4.10、Listing 16.2.5、Listing 16.2.8.2.1）。

主要パート及び継続パートの膵酵素検査では、グレード 3 のリパーゼ値がジルコプラン 0.1mg/kg 群（各時点 0～3 例）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群（各時点 0～2 例）に、グレード 4 のリパーゼ値がジルコプラン 0.1mg/kg 群（Week 12：1 例）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群（Week 8：1 例）に認められた。リパーゼ値の上昇は散発的かつ一過性で、ジルコプラン投与中に消失したか悪化しなかった。また、膵酵素値の上昇は、膵炎の AE に関連していなかった（MG0009 試験 CSR Table 14.3.3.2.5.2、Listing 16.2.5、Listing 16.2.6、Listing 16.2.8.2.1）。

主要パート及び継続パートでは、Hy's Law の基準に該当する可能性がある臨床検査結果は認められなかった。ジルコプラン 0.3mg/kg 群の 1 例で、ベースライン時にグレード 3 の GGT 上昇が認められた。ジルコプラン 0.3mg/kg 群の別の 1 例では、Week E24 来院時にグレード 3 の GGT 上昇が認められた。この他に、血液生化学検査及び肝胆道系検査項目に顕著な異常値が認められた被験者はいなかった（MG0009 試験 CSR Table 14.3.3.2.3.3.1、Table 14.3.3.2.3.5、Listing 16.2.8.2.1）。

（1） 切替えデータ

主要パート及び継続パートのジルコプラン 0.1mg/kg 群における 0.3mg/kg 投与切替え前及び切替え後の血液学的検査、血液生化学検査、肝毒性検査、膵酵素検査、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（MG0009 試験 CSR Table 14.3.3.1.1.3、Table 14.3.3.1.1.7、Table 14.3.3.1.1.11、Table 14.3.3.2.2.3、Table 14.3.3.2.2.7、Table 14.3.3.2.2.11、Table 14.3.3.2.3.4、Table 14.3.3.2.4.7、Table 14.3.3.2.4.11、Table 14.3.3.2.5.3、Listing 16.2.8.2.1）。

主要パート及び継続パートのジルコプラン 0.1mg/kg 群における血液学的検査では、0.3mg/kg 投与切替え前の 2 例（9.1%）及び 0.3mg/kg 投与切替え後 1 例（4.8%）にベースライン後の顕著なリンパ球値の低下が認められた（MG0009 試験 CSR Table 14.3.3.1.1.11）。

主要パート及び継続パートのジルコプラン 0.1mg/kg 群における血液生化学検査では、0.3mg/kg 投与切替え前の 4 例（18.2%）及び 0.3mg/kg 投与切替え後 2 例（9.5%）にグルコースの顕著な高値が認められた（MG0009 試験 CSR Table 14.3.3.2.4.11）。

主要パート及び継続パートのジルコプラン 0.1mg/kg 群における膵酵素検査では、グレード 3 のリパーゼ値が 0.3mg/kg 投与切替え前（各時点：0～3 例）及び 0.3mg/kg 投与切替え後（各時点：0～3 例）に、グレード 4 のリパーゼ値がジルコプラン 0.3mg/kg 投与切り替え前（Week 12：1 例）に認められた。リパーゼ値の上昇は散発的かつ一過性で、ジルコプラン投与中に消失したか悪化しなかった（MG0009 試験 CSR Table 14.3.3.2.5.3、Listing 16.2.8.2.1）。

主要パート及び継続パートのジルコプラン 0.1mg/kg 群では、0.3mg/kg 投与切替え前及び切替え後にグレード 3 以上の ALT、AST、アルカリホスファターゼ、GGT、及びビリルビン上昇は認められず、Hy's Law の基準に該当する可能性がある臨床検査結果も認められなかった（MG0009 試験 CSR Table 14.3.3.2.3.4）。

4.1.4.2.9.3　ジルコプラン投与開始後の 24 週間

ジルコプラン投与開始後の 24 週間における血液学的検査、血液生化学検査、肝毒性検査、膵酵素検査、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（MG0009 試験 CSR Table 14.3.3.1.1.5、Table 14.3.3.1.2、Table 14.3.3.2.2、Table 14.3.3.2.2.5、Table 14.3.3.2.2.9、Table 14.3.3.2.4、Table 14.3.3.2.4.9、Table 14.3.3.2.6、Table 14.3.3.2.8、Table 14.3.3.4.2、Listing 16.2.8.2.1）。

ジルコプラン投与開始後の 24 週間における血液学的検査では、ジルコプラン 0.1mg/kg 群の 2 例（9.1%）及び 0.3mg/kg 群の 1 例（4.8%）にベースライン後の顕著なリンパ球値の低下、ジルコプラン 0.3mg/kg 群の 1 例（4.8%）にベースライン後の顕著なヘモグロビン値の低下が認められた（MG0009 試験 CSR Table 14.3.3.1.1.9）。

ジルコプラン投与開始後の 24 週間における血液生化学検査では、ジルコプラン 0.3mg/kg 群の 1 例（4.8%）で GGT 値が ULN の 5 倍超、ジルコプラン 0.1mg/kg 群の 4 例（18.2%）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群の 3 例（14.3%）でグルコースの顕著な高値が認められた。なお、臨床検査は非絶食下で実施した（MG0009 試験 CSR Table 14.3.3.2.2.9、Table 14.3.3.2.4.9）。

ジルコプラン 0.3mg/kg 群の 1 例で、ベースライン時にグレード 3 の GGT 上昇が認められた。ジルコプラン 0.3mg/kg 群の別の 1 例では、Week E24 来院時にグレード 3 の GGT 上昇が認められた（MG0009 試験 CSR Table 14.3.3.2.4、Listing 16.2.8.2.1）。

ジルコプラン投与開始後の 24 週間における膵酵素検査では、グレード 3 のリパーゼ値がジルコプラン 0.1mg/kg 群（各時点 1～3 例）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群（各時点 0～2 例）に、グレード 4 のリパーゼ値がジルコプラン 0.1mg/kg 群（Week 12：1 例）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群（Week 8：1 例）に認められた。リパーゼ値の上昇は散発的かつ一過性で、ジルコプラン投与中に消失したか悪化しなかった（MG0009 試験 CSR Table 14.3.3.2.8、Listing 16.2.8.2.1）。

4.1.4.2.10　バイタルサイン

4.1.4.2.10.1　主要パート

主要パートでは、バイタルサインに臨床的に重要な傾向は認められなかった（MG0009 試験 CSR Table 14.3.4.1）。

4.1.4.2.10.2　主要パート及び継続パート

主要パート及び継続パートでは、バイタルサインに臨床的に重要な傾向は認められなかった（MG0009 試験 CSR Table 14.3.4.1、Table 14.3.4.1.1）。

4.1.4.2.10.3　ジルコプラン投与開始後の 24 週間

ジルコプラン投与開始後の 24 週間では、バイタルサインに臨床的に重要な傾向は認められなかった（MG0009 試験 CSR Table 14.3.4.2）。

4.1.4.2.11　12 誘導心電図

試験期間中に、12 誘導 ECG の所見に臨床的に重要な傾向は認められなかった（MG0009 試験 CSR Table 14.3.5.1～Table 14.3.5.3、Listing 16.2.10.1、Listing 16.2.10.2）。

主要パート中（Week 12）に、ジルコプラン 0.1mg/kg 群の 2 例（13.3%）、ジルコプラン 0.3mg/kg 群の 4 例（28.6%）、及びプラセボ群の 2 例（13.3%）に、臨床的に重要ではない 12 誘導 ECG パラメータの上昇が認められた（MG0009 試験 CSR Table 14.3.5.2）。

4.1.4.2.12 身体所見

試験期間中に、身体所見に臨床的に重要な傾向は認められなかった（MG0009 試験 CSR Listing 16.2.11）。

4.1.5 有効性

4.1.5.1 主要評価項目：QMG スコア

QMG スコアの変化量が 3 点以上であった場合に、臨床的に意義があると定義した。

4.1.5.1.1 主要パート

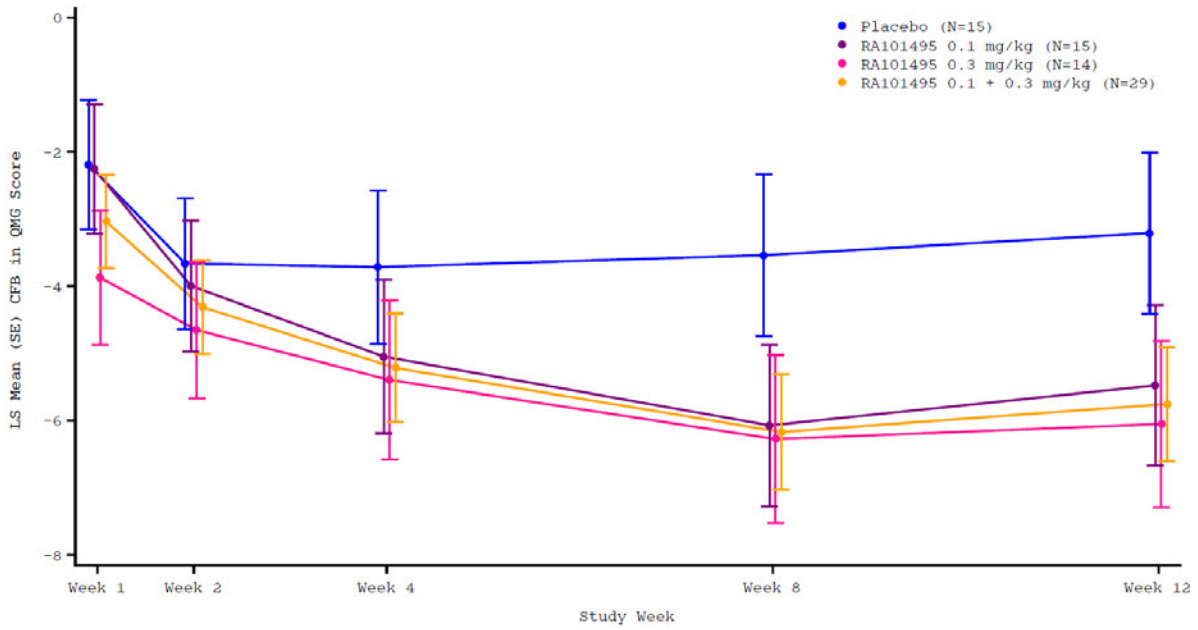
主要パートにおける QMG スコアのベースラインからの変化量の推移（LOCF、ANCOVA）（mITT 集団）を図 4.1-1 に、QMG スコアのベースラインからの変化量（LOCF、ANCOVA）（mITT 集団）を表 4.1-28 に示した。

Week 12 における QMG スコアのベースラインからの変化量（LOCF、ANCOVA）は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群及び 0.3mg/kg 群のいずれでも統計学的に有意であった。プラセボ群との LSM の差は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群（−2.8、p=0.0538）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg 群（−2.3、p=0.0941）でわずかに小さかった。

ジルコプランの有効性を示す統計学的に有意な QMG スコアのベースラインからの変化量（LOCF、ANCOVA）は Week 8 から認められ、Week 12 まで維持された。変化量は用量依存的で、ジルコプラン 0.3mg/kg 群においてより大きな改善が示された。

プラセボ群との比較に基づいた主要パートの QMG スコアにおけるジルコプラン投与の効果は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群では Week 4 以降、ジルコプラン 0.3mg/kg 群では Week 1 以降に認められた。全体的に、ジルコプラン 0.3mg/kg 群と比較してジルコプラン 0.1mg/kg 群では QMG スコアにおけるジルコプラン投与の効果が小さかった。

図 4.1-1 QMG スコアのベースラインからの変化量の推移（LOCF、ANCOVA）：主要パート−mITT 集団



ANCOVA=analysis of covariance; CFB=change from Baseline; LOCF=last observation carried forward; LS=least squares; mITT=modified intention to treat; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; RA101495=zilucoplan; SE=standard error
Note: The LS means and SEs were from an ANCOVA model on the CFB in QMG score with a fixed factor for treatment and Baseline QMG score as a covariate.
Data source: Figure 1.1.1

表 4.1-28　QMG スコアのベースラインからの変化量（LOCF、ANCOVA）：主要パート −mITT 集団

Timepoint Variable	Placebo N=15	ZLP 0.1mg/kg/day N=15	ZLP 0.3mg/kg/day N=14	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=29
Baseline				
Mean (SD)	18.7 (4.0)	18.7 (4.0)	19.1 (5.1)	18.9 (4.5)
Median	17.0	18.0	18.5	18.0
Min, max	14, 30	13, 29	12, 33	12, 33
Week 1				
LS mean (SE)[a]	−2.2 (1.0)	−2.3 (1.0)	−3.9 (1.0)	−3.0 (0.7)
80% CI	(−3.4, −0.9)	(−3.5, −1.0)	(−5.2, −2.6)	(−3.9, −2.1)
LS mean difference (SE)[b]	—	−0.1 (1.4)	−1.7 (1.4)	−0.8 (1.2)
80% CI[b]	—	(−1.8, 1.7)	(−3.5, 0.1)	(−2.4, 0.7)
1-sided p-value[b]	—	0.4806	0.1167	0.2416
Week 2				
LS mean (SE)[a]	−3.7 (1.0)	−4.0 (1.0)	−4.7 (1.0)	−4.3 (0.7)
80% CI	(−4.9, −2.4)	(−5.3, −2.7)	(−6.0, −3.3)	(−5.2, −3.4)
LS mean difference (SE)[b]	—	−0.3 (1.4)	−1.0 (1.4)	−0.7 (1.2)
80% CI[b]	—	(−2.1, 1.5)	(−2.8, 0.8)	(−2.2, 0.9)
1-sided p-value[b]	—	0.4051	0.2424	0.2939
Week 4				
LS mean (SE)[a]	−3.7 (1.1)	−5.0 (1.1)	−5.4 (1.2)	−5.2 (0.8)
80% CI	(−5.2, −2.2)	(−6.5, −3.6)	(−6.9, −3.9)	(−6.3, −4.2)
LS mean difference (SE)[b]	—	−1.3 (1.6)	−1.7 (1.6)	−1.5 (1.4)
80% CI[b]	—	(−3.4, 0.8)	(−3.8, 0.5)	(−3.3, 0.3)
1-sided p-value[b]	—	0.2070	0.1566	0.1435
Week 8				
LS mean (SE)[a]	−3.5 (1.2)	−6.1 (1.2)	−6.3 (1.2)	−6.2 (0.9)
80% CI	(−5.1, −2.0)	(−7.6, −4.5)	(−7.9, −4.6)	(−7.3, −5.1)
LS mean difference (SE)[b]	—	−2.5 (1.7)	−2.7 (1.7)	−2.6 (1.5)
80% CI[b]	—	(−4.8, −0.3)	(−5.0, −0.5)	(−4.5, −0.7)
1-sided p-value[b]	—	0.0724	0.0614	0.0401
Week 12				
LS mean (SE)[a]	−3.2 (1.2)	−5.5 (1.2)	−6.0 (1.2)	−5.8 (0.9)
80% CI	(−4.8, −1.6)	(−7.0, −3.9)	(−7.7, −4.4)	(−6.9, −4.6)
LS mean difference (SE)[b]	—	−2.3 (1.7)	−2.8 (1.7)	−2.5 (1.5)
80% CI[b]	—	(−4.5, −0.1)	(−5.1, −0.6)	(−4.4, −0.6)
1-sided p-value[b]	—	0.0941	0.0538	0.0444

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; LOCF=last observation carried forward; LS=least squares; Max=maximum; Min=minimum; mITT=modified intention to treat; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SD=standard deviation; SE=standard error; ZLP=zilucoplan

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

b. p-values (tested at the 1-sided 0.10 significance level), LS mean differences and associated confidence intervals were presented for ZLP dose group (and combined group) compared with the placebo group.

Data source: Table 14.2.1.1

4.1.5.1.2　主要パート及び継続パート

主要パート及び継続パートにおける QMG スコアのベースラインからの変化量（observed case）（ジルコプラン安全性解析対象集団）を表 4.1-29 に示した。

主要パート及び継続パートのジルコプラン投与群では、QMG スコアのベースラインからの変化におけるジルコプラン投与の効果が最長で Week 84 まで持続した。ジルコプラン投与群における QMG スコアのベースラインからの変化量（observed case）は、Week 12 では同程度（ジルコプラン 0.1mg/kg 群：−5.8 及びジルコプラン 0.3mg/kg 群：−5.7、以降同順）で、Week 24（−6.8 及び−7.7）及び Week 84（−7.3 及び−11.8）ではジルコプラン 0.3mg/kg 群でより大きかった。

表 4.1-29 QMG スコアのベースラインからの変化量（observed case）：主要パート及び継続パート–ジルコプラン安全性解析対象集団

Timepoint / Variable	ZLP 0.1mg/kg/day N=22		ZLP 0.3mg/kg/day N=21		ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=43	
	Value	CFB	Value	CFB	Value	CFB
Baseline						
n	22	—	21	—	43	—
Mean (SD)	17.5 (4.4)	—	18.0 (5.9)	—	17.7 (5.1)	—
Median	17.5	—	18.0	—	18.0	—
Min, max	9, 29	—	8, 33	—	8, 33	—
Week 1						
n	22	22	21	21	43	43
Mean (SD)	15.0 (5.7)	−2.5 (3.6)	13.7 (4.6)	−4.3 (4.3)	14.3 (5.2)	−3.4 (4.0)
Median	14.0	−1.5	15.0	−4.0	15.0	−2.0
Min, max	8, 31	−11, 2	3, 19	−17, 1	3, 31	−17, 2
Week 2						
n	22	22	21	21	43	43
Mean (SD)	13.4 (5.1)	−4.0 (4.4)	13.7 (5.5)	−4.3 (4.3)	13.6 (5.2)	−4.2 (4.3)
Median	13.0	−4.0	14.0	−4.0	14.0	−4.0
Min, max	7, 29	−14, 3	0, 24	−17, 2	0, 29	−17, 3
Week 4						
n	21	21	21	21	42	42
Mean (SD)	12.0 (5.4)	−5.5 (4.5)	13.0 (5.7)	−5.0 (4.2)	12.5 (5.5)	−5.2 (4.3)
Median	10.0	−5.0	13.0	−4.0	12.0	−5.0
Min, max	4, 28	−13, 1	2, 23	−16, 1	2, 28	−16, 1
Week 8						
n	21	21	19	19	40	40
Mean (SD)	11.7 (5.1)	−5.8 (4.7)	11.7 (4.6)	−6.0 (4.8)	11.7 (4.8)	−5.9 (4.7)
Median	10.0	−6.0	13.0	−4.0	11.0	−4.5
Min, max	6, 25	−15, 1	3, 19	−19, 0	3, 25	−19, 1
Week 12						
n	21	21	19	19	40	40
Mean (SD)	11.8 (5.5)	−5.8 (4.9)	12.0 (4.8)	−5.7 (5.3)	11.9 (5.1)	−5.7 (5.0)
Median	10.0	−6.0	12.0	−4.0	12.0	−4.5
Min, max	3, 25	−15, 2	2, 19	−21, 0	2, 25	−21, 2
Week 13						
n	14	14	11	11	25	25
Mean (SD)	12.3 (5.8)	−6.6 (5.3)	12.0 (2.9)	−6.9 (5.0)	12.2 (4.7)	−6.7 (5.1)
Median	10.5	−6.0	13.0	−6.0	12.0	−6.0
Min, max	5, 24	−16, 2	4, 15	−18, 0	4, 24	−18, 2
Week 14						
n	13	13	12	12	25	25
Mean (SD)	12.8 (6.5)	−6.1 (5.1)	11.1 (3.4)	−8.3 (4.5)	12.0 (5.2)	−7.1 (4.8)
Median	10.0	−6.0	11.0	−8.0	11.0	−7.0
Min, max	5, 27	−15, 2	4, 16	−17, −1	4, 27	−17, 2
Week 16						
n	14	14	13	13	27	27
Mean (SD)	21.1 (6.4)	−6.7 (5.5)	11.2 (4.4)	−8.3 (5.6)	11.7 (5.4)	−7.5 (5.5)
Median	11.0	−5.5	12.0	−9.0	11.0	−7.0
Min, max	4, 28	−15, 1	2, 16	−18, −1	2, 28	−18, 1
Week 20						
n	14	14	13	13	27	27
Mean (SD)	11.5 (6.4)	−7.4 (5.9)	10.6 (4.5)	−8.8 (6.1)	11.1 (5.5)	−8.1 (5.9)
Median	9.5	−8.5	11.0	−7.0	11.0	−7.0
Min, max	4, 23	−18, 3	2, 18	−20, −2	2, 23	−20, 3
Week 24						
n	20	20	19	19	39	39
Mean (SD)	11.2 (5.5)	−6.8 (5.0)	10.0 (4.7)	−7.7 (5.3)	10.6 (5.1)	−7.2 (5.1)
Median	11.0	−6.5	10.0	−7.0	11.0	−7.0
Min, max	1, 24	−14, 0	2, 20	−20, −1	1, 24	−20, 0

表 4.1-29　QMG スコアのベースラインからの変化量（observed case）：主要パート及び継続パート–ジルコプラン安全性解析対象集団（続き）

Timepoint / Variable	ZLP 0.1mg/kg/day N=22		ZLP 0.3mg/kg/day N=21		ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=43	
	Value	CFB	Value	CFB	Value	CFB
Week 36						
n	19	19	16	16	35	35
Mean (SD)	11.3 (5.2)	−6.6 (3.8)	9.3 (5.8)	−8.4 (5.0)	10.4 (5.5)	−7.4 (4.5)
Median	10.0	−7.0	8.5	−6.5	9.0	−7.0
Min, max	5, 24	−13, 2	2, 18	−18, −2	2, 24	−18, 2
Week 48						
n	18	18	16	16	34	34
Mean (SD)	9.6 (6.3)	−8.1 (5.3)	9.5 (5.2)	−8.2 (5.0)	9.5 (5.7)	−8.1 (5.1)
Median	8.5	−8.5	9.5	−8.0	9.0	−8.0
Min, max	1, 27	−21, 0	0, 17	−18, −1	0, 27	−21, 0
Week 60						
n	18	18	14	14	32	32
Mean (SD)	9.8 (6.3)	−7.9 (5.4)	11.1 (5.7)	−6.5 (4.3)	10.3 (6.0)	−7.3 (4.9)
Median	9.0	−9.0	10.5	−6.5	10.0	−7.5
Min, max	2, 25	−19, 2	1, 19	−17, 1	1, 25	−19, 2
Week 72						
n	17	17	14	14	31	31
Mean (SD)	10.3 (6.4)	−7.5 (5.8)	9.6 (6.6)	−8.2 (4.4)	10.0 (6.4)	−7.8 (5.2)
Median	10.0	−9.0	9.0	−8.0	9.0	−9.0
Min, max	0, 25	−19, 2	0, 20	−19, −2	0, 25	−19, 2
Week 84						
n	11	11	4	4	15	15
Mean (SD)	9.5 (5.4)	−7.3 (4.9)	5.8 (2.6)	−11.8 (3.9)	8.5 (5.0)	−8.5 (4.9)
Median	8.0	−9.0	6.0	−11.0	8.0	−10.0
Min, max	3, 19	−15, 0	3, 8	−17, −8	3, 19	−17, 0

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

4.1.5.1.2.1　切替えデータ

継続パートにおける QMG スコアのベースラインからの変化量（observed case）（切替え集団）を表 4.1-30 に示した。

Week 1～36 のジルコプラン 0.1mg/kg 群（0.3mg/kg 投与切替え前）における QMG スコアのベースラインからの変化量［標準偏差（SD）］（observed case）は、−7.4（5.9）～−2.5（3.6）の範囲であった（表 4.1-29）。

Week 48～84 のジルコプラン 0.1mg/kg 群（0.3mg/kg 投与切替え後）における QMG スコアのベースラインからの変化量（SD）（observed case）は−8.7（6.8）～−7.3（4.9）の範囲で、0.3mg/kg 投与切替え前より大きな改善を示した。

表 4.1-30　QMG スコアのベースラインからの変化量（observed case）：継続パート–切替え集団

Timepoint / Variable	ZLP 0.1mg/kg/day N=22					
	Before switch to 0.3mg/kg/day N=22		After switch to 0.3mg/kg/day N=21		Overall N=22	
	Value	CFB	Value	CFB	Value	CFB
Week 36						
n	18	18	1	1	19	19
BL mean	17.9	17.9	16.0	16.0	17.8	17.8
Mean (SD)	11.1 (5.3)	−6.9 (3.7)	15.0 (—)	−1.0 (—)	11.3 (5.2)	−6.6 (3.8)
Median	9.5	−7.5	15.0	−1.0	10.0	−7.0
Min, max	5, 24	−13, 2	15, 15	−1, −1	5, 24	−13, 2
Week 48						
n	12	12	6	6	18	18
BL mean	16.2	16.2	20.7	20.7	17.7	17.7
Mean (SD)	8.3 (4.6)	−7.8 (4.7)	12.0 (8.8)	−8.7 (6.8)	9.6 (6.3)	−8.1 (5.3)
Median	8.0	−8.5	12.0	−8.0	8.5	−8.5
Min, max	3, 18	−16, 0	1, 27	−21, −2	1, 27	−21, 0
Week 60						
n	3	3	15	15	18	18
BL mean	18.0	18.0	17.6	17.6	17.7	17.7
Mean (SD)	11.0 (7.9)	−7.0 (7.9)	9.5 (6.2)	−8.1 (5.1)	9.8 (6.3)	−7.9 (5.4)
Median	8.0	−10.0	10.0	−9.0	9.0	−9.0
Min, max	5, 20	−13, 2	2, 25	−19, 0	2, 25	−19, 2
Week 72						
n	—	—	17	17	17	17
BL mean	—	—	17.8	17.8	17.8	17.8
Mean (SD)	—	—	10.3 (6.4)	−7.5 (5.8)	10.3 (6.4)	−7.5 (5.8)
Median	—	—	10.0	−9.0	10.0	−9.0
Min, max	—	—	0, 25	−19, 2	0, 25	−19, 2
Week 84						
n	—	—	11	11	11	11
BL mean	—	—	16.7	16.7	16.7	16.7
Mean (SD)	—	—	9.5 (5.4)	−7.3 (4.9)	9.5 (5.4)	−7.3 (4.9)
Median	—	—	8.0	−9.0	8.0	−9.0
Min, max	—	—	3, 19	−15, 0	3, 19	−15, 0

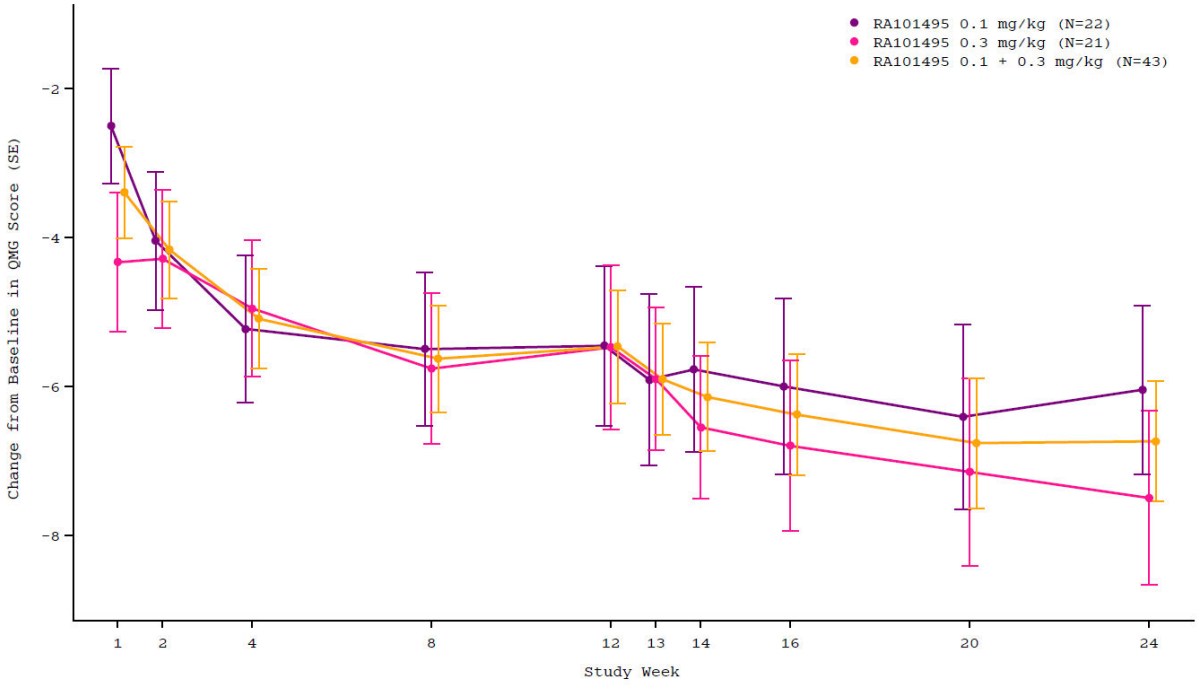
CFB=change from Baseline; Max=maximum; Min=minimum; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan
Note: Observed case method censored observations post-rescue therapy medication and was not imputed.
Note: Baseline defined as the value obtained prior to receiving the first administration of ZLP.
Note: Data for study participants who received placebo in the Main Portion and ZLP in the Extension Portion were combined with data for study participants who received ZLP in both the Main and Extension Portions. Baseline for study participants in Extension Period was Week 12/Day E1.
Note: Study participants who received ZLP 0.1mg/kg/day during the Extension Portion were switched to the ZLP 0.3mg/kg/day dose following Protocol Version 3.0.
Data source: Table 14.2.1.1.2

4.1.5.1.3　ジルコプラン投与開始後の 24 週間

ジルコプラン投与開始後の 24 週間における QMG スコアのベースラインからの変化量の推移（LOCF）（ジルコプラン安全性解析対象集団）を図 4.1-2 に、QMG スコアのベースラインからの変化量（LOCF）（ジルコプラン安全性解析対象集団）を表 4.1-31 に示した。

ジルコプラン投与開始後の 24 週間では、ジルコプラン 0.1mg/kg 群及び 0.3mg/kg 群のいずれでも QMG スコアにおけるジルコプラン投与の効果が持続した。Week 24 における QMG スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）（LOCF）は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で−6.05（5.31）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で−7.50（5.24）で、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で小さかった。

図 4.1-2　QMG スコアのベースラインからの変化量の推移（LOCF）：ジルコプラン投与開始後の 24 週間–ジルコプラン安全性解析対象集団



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

表 4.1-31　QMG スコアのベースラインからの変化量（LOCF）：ジルコプラン投与開始後の 24 週間–ジルコプラン安全性解析対象集団

Timepoint / Variable	ZLP 0.1mg/kg/day N=22		ZLP 0.3mg/kg/day N=21		ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=43	
	Value	CFB	Value	CFB	Value	CFB
Baseline						
n	22	—	21	—	43	—
Mean (SD)	17.45 (4.40)	—	18.00 (5.86)	—	17.72 (5.11)	—
Median	17.50	—	18.00	—	18.00	—
Min, max	9.0, 29.0	—	8.0, 33.0	—	8.0, 33.0	—
Week 1						
n	22	22	21	21	43	43
Mean (SD)	14.95 (5.68)	−2.50 (3.62)	13.67 (4.63)	−4.33 (4.28)	14.33 (5.17)	−3.40 (4.02)
Median	14.00	−1.50	15.00	−4.00	15.00	−2.00
Min, max	8.0, 31.0	−11.0, 2.0	3.0, 19.0	−17.0, 1.0	3.0, 31.0	−17.0, 2.0
Week 2						
n	22	22	21	21	43	43
Mean (SD)	13.41 (5.07)	−4.05 (4.37)	13.71 (5.51)	−4.29 (4.27)	13.56 (5.22)	−4.16 (4.27)
Median	13.00	−4.00	14.00	−4.00	14.00	−4.00
Min, max	7.0, 29.0	−14.0, 3.0	0.0, 24.0	−17.0, 2.0	0.0, 29.0	−17.0, 3.0
Week 4						
n	22	22	21	21	43	43
Mean (SD)	12.23 (5.37)	−5.23 (4.65)	13.05 (5.65)	−4.95 (4.18)	12.63 (5.46)	−5.09 (4.37)
Median	10.50	−5.00	13.00	−4.00	12.00	−5.00
Min, max	4.0, 28.0	−13.0, 1.0	2.0, 23.0	−16.0, 1.0	2.0, 28.0	−16.0, 1.0

表 4.1-31　QMG スコアのベースラインからの変化量（LOCF）：ジルコプラン投与開始後の 24 週間−ジルコプラン安全性解析対象集団（続き）

Timepoint / Variable	ZLP 0.1mg/kg/day N=22		ZLP 0.3mg/kg/day N=21		ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=43	
	Value	CFB	Value	CFB	Value	CFB
Week 8						
n	22	22	21	21	43	43
Mean (SD)	11.95 (5.13)	−5.50 (4.86)	12.24 (4.99)	−5.76 (4.66)	12.09 (5.00)	−5.63 (4.71)
Median	10.50	−5.00	13.00	−4.00	12.00	−4.00
Min, max	6.0, 25.0	−15.0, 1.0	3.0, 23.0	−19.0, 0.0	3.0, 25.0	−19.0, 1.0
Week 12						
n	22	22	21	21	43	43
Mean (SD)	12.00 (5.50)	−5.45 (5.03)	12.52 (5.15)	−5.48 (5.06)	12.26 (5.28)	−5.47 (4.98)
Median	10.50	−5.00	12.00	−4.00	12.00	−4.00
Min, max	3.0, 25.0	−15.0, 2.0	2.0, 23.0	−21.0, 0.0	2.0, 25.0	−21.0, 2.0
Week 13						
n	22	22	20	20	42	42
Mean (SD)	11.55 (5.50)	−5.91 (5.38)	12.25 (4.89)	−5.90 (4.30)	11.88 (5.17)	−5.90 (4.84)
Median	10.00	−5.00	13.00	−4.50	12.00	−5.00
Min, max	3.0, 24.0	−16.0, 2.0	2.0, 23.0	−18.0, 0.0	2.0, 24.0	−18.0, 2.0
Week 14						
n	22	22	20	20	42	42
Mean (SD)	11.68 (5.83)	−5.77 (5.18)	11.60 (5.14)	−6.55 (4.30)	11.64 (5.45)	−6.14 (4.74)
Median	9.50	−5.50	11.00	−6.00	10.50	−5.50
Min, max	3.0, 27.0	−15.0, 2.0	2.0, 23.0	−17.0, −1.0	2.0, 27.0	−17.0, 2.0
Week 16						
n	22	22	20	20	42	42
Mean (SD)	11.45 (5.88)	−6.00 (5.54)	11.35 (5.50)	−6.80 (5.12)	11.40 (5.63)	−6.38 (5.29)
Median	10.50	−4.00	11.50	−4.50	11.00	−4.00
Min, max	3.0, 28.0	−15.0, 1.0	2.0, 23.0	−18.0, −1.0	2.0, 28.0	−18.0, 1.0
Week 20						
n	22	22	20	20	42	42
Mean (SD)	11.05 (5.85)	−6.41 (5.82)	11.00 (5.57)	−7.15 (5.62)	11.02 (5.65)	−6.76 (5.67)
Median	9.50	−6.00	11.00	−4.50	10.50	−6.00
Min, max	3.0, 23.0	−18.0, 3.0	2.0, 23.0	−20.0, −1.0	2.0, 23.0	−20.0, 3.0
Week 24						
n	22	22	20	20	42	42
Mean (SD)	11.41 (5.36)	−6.05 (5.31)	10.65 (5.42)	−7.50 (5.24)	11.05 (5.34)	−6.74 (5.26)
Median	11.00	−5.50	10.50	−6.50	11.00	−6.00
Min, max	1.0, 24.0	−14.0, 1.0	2.0, 23.0	−20.0, −1.0	1.0, 24.0	−20.0, 1.0

CFB=change from Baseline; LOCF=last observation carried forward; Max=maximum; Min=minimum; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan
Note: Study participants were able to complete 24 weeks of active treatment in a combination of the Main Portion and first 12 weeks of the Extension Portion or during 24 weeks of the Extension Portion. This summary includes study participants in the active treatment dose group during the Main Portion, as well as study participants in the placebo arm during the Main Portion who switched to the active treatment dose group during the Extension Portion.
Data source: Table 14.2.1.8

QMG スコアのベースラインからの変化量（LOCF、MMRM）（ジルコプラン安全性解析対象集団）を表 4.1-32 に示した。

Week 24 における QMG スコアのベースラインからの変化量（LOCF、MMRM）の LSM［80%信頼区間（CI）］は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で−5.8（−7.0～−4.5）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で−6.9（−8.2～−5.6）で、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で小さかった。

表 4.1-32 QMG スコアのベースラインからの変化量（LOCF、MMRM）：ジルコプラン投与開始後の 24 週間−ジルコプラン安全性解析対象集団

MMRM ANCOVA Timepoint Variable	ZLP 0.1mg/kg/day N=22	ZLP 0.3mg/kg/day N=21	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=43
Week 1			
n	22	21	43
LS mean (SE)[a]	−2.8 (0.9)	−4.4 (1.0)	−3.5 (0.7)
80% CI[a]	−4.0, −1.6	−5.6, −3.1	−4.4, −2.7
Week 2			
n	22	21	43
LS mean (SE)[a]	−4.3 (0.9)	−4.3 (1.0)	−4.3 (0.7)
80% CI[a]	−5.5, −3.1	−5.5, −3.1	−5.2, −3.5
Week 4			
n	22	21	43
LS mean (SE)[a]	−5.5 (0.9)	−5.0 (1.0)	−5.2 (0.7)
80% CI[a]	−6.7, −4.3	−6.2, −3.8	−6.1, −4.4
Week 8			
n	22	21	43
LS mean (SE)[a]	−5.8 (0.9)	−5.8 (1.0)	−5.8 (0.7)
80% CI[a]	−7.0, −4.6	−7.0, −4.6	−6.6, −4.9
Week 12			
n	22	21	43
LS mean (SE)[a]	−5.7 (0.9)	−5.5 (1.0)	−5.6 (0.7)
80% CI[a]	−6.9, −4.5	−6.7, −4.3	−6.5, −4.8
Week 13			
n	22	20	42
LS mean (SE)[a]	−5.6 (1.0)	−5.3 (1.0)	−5.5 (0.7)
80% CI[a]	−6.9, −4.4	−6.6, −4.0	−6.4, −4.5
Week 14			
n	22	20	42
LS mean (SE)[a]	−5.5 (1.0)	−6.0 (1.0)	−5.7 (0.7)
80% CI[a]	−6.8, −4.2	−7.3, −4.7	−6.7, −4.8
Week 16			
n	22	20	42
LS mean (SE)[a]	−5.7 (1.0)	−6.2 (1.0)	−6.0 (0.7)
80% CI[a]	−7.0, −4.5	−7.5, −4.9	−6.9, −5.0
Week 20			
n	22	20	42
LS mean (SE)[a]	−6.1 (1.0)	−6.6 (1.0)	−6.3 (0.7)
80% CI[a]	−7.4, −4.9	−7.9, −5.3	−7.3, −5.4
Week 24			
n	22	20	42
LS mean (SE)[a]	−5.8 (1.0)	−6.9 (1.0)	−6.3 (0.7)
80% CI[a]	−7.0, −4.5	−8.2, −5.6	−7.3, −5.4

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; LOCF=last observation carried forward; LS=least squares; MMRM=mixed model repeated measures; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SE=standard error; ZLP=zilucoplan

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

Note: The analysis used the post-Baseline scheduled visits of Week 1, 2, 4, 8, 12, 13, 14, 16, 20, and 24.

a. LS means, SEs, CIs, and p-values were from an MMRM on the change from Baseline in QMG score with fixed factors for treatment, visit, treatment*visit interaction, and study portion and Baseline QMG score as a covariate. An unstructured covariance matrix was used to account for within-participant variability.

Data source: Table 14.2.1.9

4.1.5.2 副次評価項目

4.1.5.2.1 MG-ADL スコア

MG-ADL スコアの変化量が 2 点以上であった場合に、臨床的に意義があると定義した。

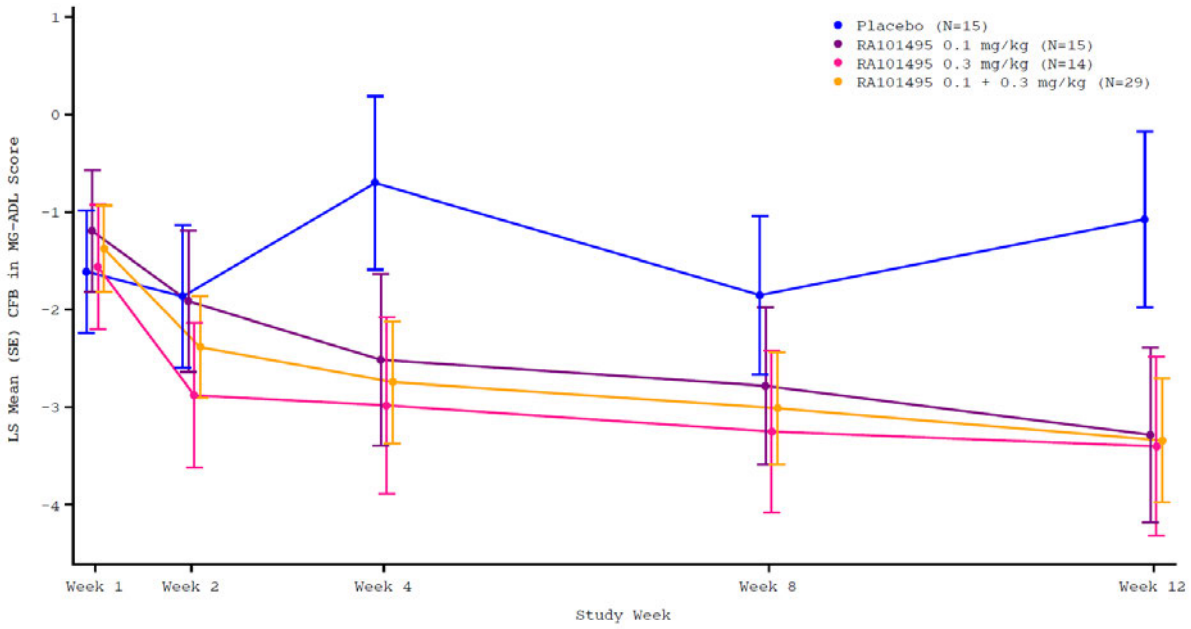
4.1.5.2.1.1　主要パート

主要パートにおける MG-ADL スコアのベースラインからの変化量の推移（LOCF、ANCOVA）（mITT 集団）を図 4.1-3 に、Week 12 における MG-ADL スコアのベースラインからの変化量（LOCF、ANCOVA）（mITT 集団）を表 4.1-33 に示した。

Week 12 における MG-ADL スコアのベースラインからの変化量（LOCF、ANCOVA）では、ジルコプラン 0.1mg/kg 群及び 0.3mg/kg 群のいずれでも統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。プラセボ群との LSM の差は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で−2.2（p=0.0470）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で−2.3（p=0.0392）で、ジルコプラン 0.1mg/kg 群でわずかに小さかった。

プラセボ群との比較に基づいた主要パートの MG-ADL スコアにおけるジルコプラン投与の効果は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群では Week 4 以降、ジルコプラン 0.3mg/kg 群では Week 2 以降に認められた。全体的に、ジルコプラン 0.3mg/kg 群と比較してジルコプラン 0.1mg/kg 群では MG-ADL スコアにおけるジルコプラン投与の効果が小さかった。

図 4.1-3　MG-ADL スコアのベースラインからの変化量の推移（LOCF、ANCOVA）：主要パート−mITT 集団



ANCOVA=analysis of covariance; CFB=change from Baseline; LOCF=last observation carried forward; LS=least squares; MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; mITT=modified intention to treat; RA101495=zilucoplan; SE=standard error
Note: The LS means and SEs were from an ANCOVA model on the CFB in MG-ADL score with a fixed factor for treatment, and Baseline MG-ADL score as a covariate.
Data source: Figure 1.2.1

表 4.1-33　Week 12 における MG-ADL スコアのベースラインからの変化量（LOCF、ANCOVA）：主要パート−mITT 集団

Timepoint Variable	Placebo N=15	ZLP 0.1mg/kg/day N=15	ZLP 0.3mg/kg/day N=14	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=29
Baseline				
n	15	15	14	29
Mean (SD)	8.8 (3.6)	6.9 (3.3)	7.6 (2.6)	7.2 (2.9)
Median	9.0	7.0	7.5	7.0
Min, max	3, 14	0, 11	2, 11	0, 11
Week 12				
n	15	15	14	29
LS mean (SE)[a]	−1.1 (0.9)	−3.3 (0.9)	−3.4 (0.9)	−3.3 (0.6)
80% CI	(−2.2, 0.1)	(−4.4, −2.1)	(−4.6, −2.2)	(−4.2, −2.5)
LS mean difference (SE)[b]	—	−2.2 (1.3)	−2.3 (1.3)	−2.3 (1.1)
80% CI[b]	—	(−3.9, −0.5)	(−4.0, −0.6)	(−3.7, −0.8)
1-sided p-value[b]	—	0.0470	0.0392	0.0233

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; LOCF=last observation carried forward; LS=least squares; Max=maximum; Min=minimum; mITT=modified intention to treat; MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; SD= standard deviation; SE=standard error; ZLP=zilucoplan

a. LS means, standard errors, CIs, and p-values were from an ANCOVA model on the change from Baseline in MG-ADL score with a fixed factor for treatment, and Baseline MG-ADL score as a covariate.

b. p-values (tested at the 1-sided 0.10 significance level), LS mean differences and associated confidence intervals were presented for each ZLP dose group (and combined group) compared with the placebo group.

Data sources: Table 14.2.2.1

4.1.5.2.1.2　主要パート及び継続パート

主要パート及び継続パートにおける MG-ADL スコアのベースラインからの変化量（observed case）（ジルコプラン安全性解析対象集団）を表 4.1-34 に示した。

主要パート及び継続パートのジルコプラン投与群では、MG-ADL スコアのベースラインからの変化におけるジルコプラン投与の効果が最長で Week 84 まで持続した。Week 12、24、及び 84 における MG-ADL スコアのベースラインからの変化量（SD）（observed case）は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群でそれぞれ−3.2（2.8）、−2.9（3.2）、及び−3.2（3.3）、ジルコプラン 0.3mg/kg 群でそれぞれ−3.7（3.7）、−3.4（3.5）、及び−5.2（4.5）で、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で小さかった。

表 4.1-34　MG-ADL スコアのベースラインからの変化量（observed case）：主要パート及び継続パート−ジルコプラン安全性解析対象集団

Timepoint	ZLP 0.1mg/kg/day N=22		ZLP 0.3mg/kg/day N=21		ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=43	
Variable	Value	CFB	Value	CFB	Value	CFB
Baseline						
n	22	—	21	—	43	—
Mean (SD)	6.9 (2.8)	—	7.2 (3.5)	—	7.0 (3.1)	—
Median	7.0	—	7.0	—	7.0	—
Min, max	0, 11	—	0, 14	—	0, 14	—
Week 1						
n	22	22	21	21	43	43
Mean (SD)	5.1 (3.4)	−1.8 (2.7)	5.4 (4.1)	−1.8 (2.7)	5.3 (3.7)	−1.8 (2.6)
Median	5.0	−0.5	5.0	−1.0	5.0	−1.0
Min, max	0, 11	−8, 2	0, 15	−8, 1	0, 15	−8, 2

表 4.1-34 MG-ADL スコアのベースラインからの変化量（observed case）：主要パート及び継続パート–ジルコプラン安全性解析対象集団（続き）

Timepoint / Variable	ZLP 0.1mg/kg/day N=22		ZLP 0.3mg/kg/day N=21		ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=43	
	Value	CFB	Value	CFB	Value	CFB
Week 2						
n	22	22	21	21	43	43
Mean (SD)	4.7 (3.3)	−2.2 (2.7)	4.6 (3.8)	−2.6 (2.7)	4.7 (3.5)	−2.4 (2.7)
Median	4.0	−2.0	4.0	−2.0	4.0	−2.0
Min, max	0, 12	−7, 1	0, 14	−9, 1	0, 14	−9, 1
Week 4						
n	21	21	21	21	42	42
Mean (SD)	4.3 (3.5)	−2.7 (3.0)	4.3 (3.6)	−2.9 (3.0)	4.3 (3.5)	−2.8 (3.0)
Median	4.0	−2.0	4.0	−3.0	4.0	−2.0
Min, max	0, 11	−8, 2	0, 14	−11, 0	0, 14	−11, 2
Week 8						
n	21	21	19	19	40	40
Mean (SD)	4.2 (3.3)	−2.8 (3.1)	3.3 (3.1)	−3.6 (3.5)	3.8 (3.2)	−3.2 (3.3)
Median	4.0	−3.0	3.0	−3.0	3.5	−3.0
Min, max	0, 12	−9, 1	0, 11	−11, 1	0, 12	−11, 1
Week 12						
n	21	21	19	19	40	40
Mean (SD)	3.7 (2.9)	−3.2 (2.8)	3.2 (3.7)	−3.7 (3.7)	3.5 (3.2)	−3.5 (3.2)
Median	4.0	−3.0	2.0	−3.0	3.5	−3.0
Min, max	0, 10	−10, 0	0, 12	−11, 2	0, 12	−11, 2
Week 13						
n	14	14	11	11	25	25
Mean (SD)	4.0 (3.7)	−3.0 (3.1)	4.8 (3.9)	−3.2 (3.8)	4.4 (3.7)	−3.1 (3.3)
Median	3.5	−3.0	5.0	−3.0	4.0	−3.0
Min, max	0, 11	−9, 3	0, 11	−11, 2	0, 11	−11, 3
Week 14						
n	13	13	13	13	26	26
Mean (SD)	4.4 (3.8)	−2.8 (3.6)	3.7 (3.1)	−4.0 (2.9)	4.0 (3.4)	−3.4 (3.2)
Median	3.0	−3.0	4.0	−3.0	3.5	−3.0
Min, max	0, 11	−10, 3	0, 10	−10, 0	0, 11	−10, 3
Week 16						
n	14	14	13	13	27	27
Mean (SD)	4.6 (4.1)	−2.4 (3.3)	3.4 (3.6)	−4.3 (3.5)	4.0 (3.9)	−3.3 (3.5)
Median	4.5	−2.0	3.0	−3.0	4.0	−3.0
Min, max	0, 13	−10, 3	0, 11	−11, 1	0, 13	−11, 3
Week 20						
n	14	14	13	13	27	27
Mean (SD)	3.9 (3.7)	−3.1 (3.4)	3.2 (3.5)	−4.5 (3.3)	3.6 (3.6)	−3.8 (3.4)
Median	3.5	−3.0	3.0	−3.0	3.0	−3.0
Min, max	0, 11	−11, 3	0, 10	−11, 0	0, 11	−11, 3
Week 24						
n	20	20	19	19	39	39
Mean (SD)	4.1 (3.4)	−2.9 (3.2)	3.5 (3.6)	−3.4 (3.5)	3.8 (3.5)	−3.1 (3.3)
Median	4.0	−2.0	2.0	−2.0	3.0	−2.0
Min, max	0, 11	−11, 3	0, 10	−10, 0	0, 11	−11, 3
Week 36						
n	20	20	16	16	36	36
Mean (SD)	3.9 (2.9)	−3.0 (2.7)	3.0 (3.2)	−4.3 (3.4)	3.5 (3.0)	−3.6 (3.1)
Median	3.5	−2.5	2.0	−4.5	3.0	−3.0
Min, max	0, 9	−11, 0	0, 10	−11, 0	0, 10	−11, 0
Week 48						
n	19	19	16	16	35	35
Mean (SD)	3.2 (2.8)	−3.7 (2.9)	3.1 (3.2)	−4.2 (3.1)	3.1 (2.9)	−3.9 (3.0)
Median	3.0	−3.0	2.0	−3.5	2.0	−3.0
Min, max	0, 9	−10, 1	0, 10	−10, 0	0, 10	−10, 1

表 4.1-34　MG-ADL スコアのベースラインからの変化量（observed case）：主要パート及び継続パート–ジルコプラン安全性解析対象集団（続き）

Timepoint Variable	ZLP 0.1mg/kg/day N=22		ZLP 0.3mg/kg/day N=21		ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=43	
	Value	CFB	Value	CFB	Value	CFB
Week 60						
n	19	19	15	15	34	34
Mean (SD)	2.7 (2.7)	−4.2 (2.9)	3.3 (3.4)	−3.9 (3.5)	3.0 (3.0)	−4.0 (3.1)
Median	2.0	−4.0	3.0	−3.0	2.0	−3.0
Min, max	0, 8	−11, 0	0, 10	−11, 0	0, 10	−11, 0
Week 72						
n	17	17	15	15	32	32
Mean (SD)	2.7 (2.6)	−4.3 (2.9)	2.6 (2.8)	−4.6 (3.6)	2.7 (2.7)	−4.4 (3.2)
Median	3.0	−4.0	1.0	−5.0	2.0	−4.0
Min, max	0, 9	−11, 0	0, 8	−10, 1	0, 9	−11, 1
Week 84						
n	12	12	6	6	18	18
Mean (SD)	3.2 (3.8)	−3.2 (3.3)	3.0 (3.0)	−5.2 (4.5)	3.1 (3.5)	−3.8 (3.7)
Median	2.0	−3.5	3.0	−6.0	2.0	−4.5
Min, max	0, 13	−8, 2	0, 8	−10, 2	0, 13	−10, 2

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

（1）　切替えデータ

継続パートにおける MG-ADL スコアのベースラインからの変化量（observed case）（切替え集団）を表 4.1-35 に示した。

Week 1～36 のジルコプラン 0.1mg/kg 群（0.3mg/kg 投与切替え前）における MG-ADL スコアのベースラインからの変化量（SD）（observed case）は、−3.2（2.8）～−1.8（2.7）の範囲であった（表 4.1-34）。

Week 48～84 のジルコプラン 0.1mg/kg 群（0.3mg/kg 投与切替え後）における MG-ADL スコアのベースラインからの変化量（SD）（observed case）は−4.4（3.0）～−3.2（3.3）の範囲で、0.3mg/kg 投与切替え前より大きな改善を示した。

表 4.1-35　MG-ADL スコアのベースラインからの変化量（observed case）：継続パート–切替え集団

Timepoint / Variable	ZLP 0.1mg/kg/day N=22					
	Before switch to 0.3mg/kg/day N=22		After switch to 0.3mg/kg/day N=21		Overall N=22	
	Value	CFB	Value	CFB	Value	CFB
Week 36						
n	19	19	1	1	20	20
Mean (SD)	3.8 (3.0)	−3.2 (2.7)	6.0 (—)	0.0 (—)	3.9 (2.9)	−3.0 (2.7)
Median	3.0	−3.0	6.0	0.0	3.5	−2.5
Min, max	0, 9	−11, 0	6, 6	0, 0	0, 9	−11, 0
Week 48						
n	13	13	6	6	19	19
Mean (SD)	2.8 (3.0)	−3.4 (2.8)	3.8 (2.5)	−4.3 (3.4)	3.2 (2.8)	−3.7 (2.9)
Median	2.0	−3.0	3.5	−2.5	3.0	−3.0
Min, max	0, 9	−8, 1	1, 8	−10, −2	0, 9	−10, 1
Week 60						
n	4	4	15	15	19	19
Mean (SD)	4.0 (3.3)	−3.3 (2.6)	2.3 (2.6)	−4.4 (3.0)	2.7 (2.7)	−4.2 (2.9)
Median	4.0	−2.5	2.0	−4.0	2.0	−4.0
Min, max	0, 8	−7, −1	0, 8	−11, 0	0, 8	−11, 0
Week 72						
n	—	—	17	17	17	17
Mean (SD)	—	—	2.7 (2.6)	−4.3 (2.9)	2.7 (2.6)	−4.3 (2.9)
Median	—	—	3.0	−4.0	3.0	−4.0
Min, max	—	—	0, 9	−11, 0	0, 9	−11, 0
Week 84						
n	—	—	12	12	12	12
Mean (SD)	—	—	3.2 (3.8)	−3.2 (3.3)	3.2 (3.8)	−3.2 (3.3)
Median	—	—	2.0	−3.5	2.0	−3.5
Min, max	—	—	0, 13	−8, 2	0, 13	−8, 2

CFB=change from Baseline; Max=maximum; MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; Min=minimum; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan
Note: Observed case method censored observations post-rescue therapy medication and was not imputed.
Note: Baseline was defined as the value obtained prior to receiving the first administration of ZLP.
Note: Data for study participants who received placebo in the Main Portion and ZLP in the Extension Portion were combined with data for study participants who received ZLP in both the Main and Extension Portions. Baseline for study participants in Extension Period was Week 12/Day E1.
Note: Study participants who received ZLP 0.1mg/kg/day during the Extension Portion were switched to the ZLP 0.3mg/kg/day dose following Protocol Version 3.0.
Data source: Table 14.2.2.1.2

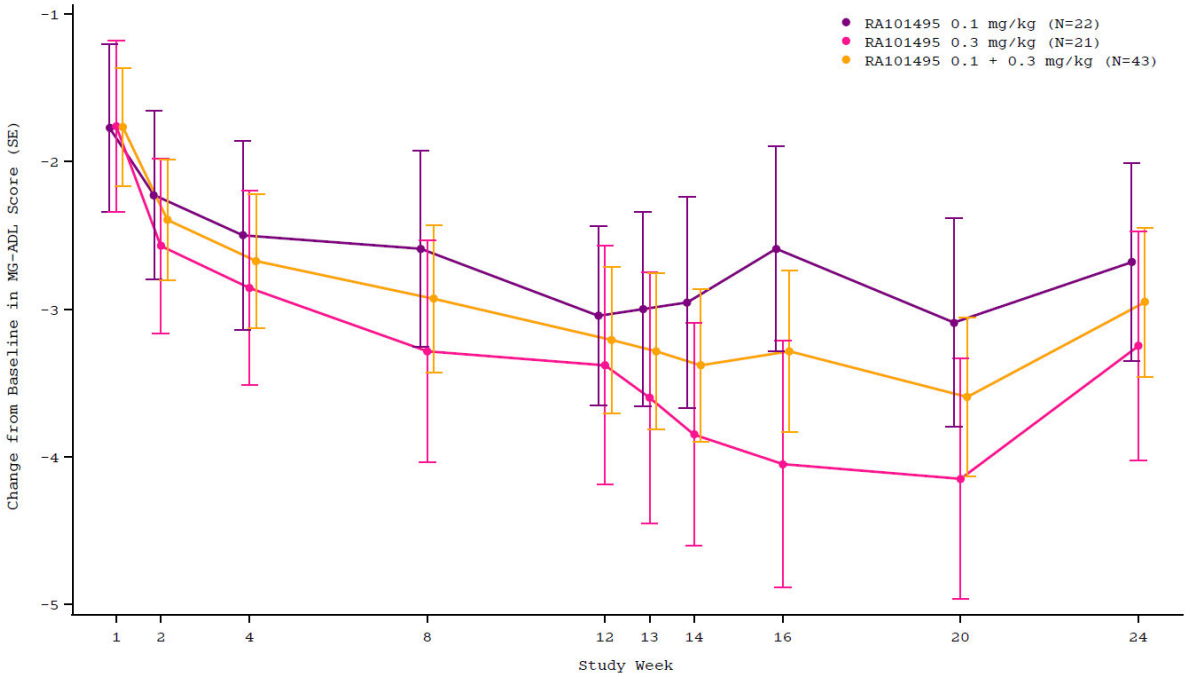
4.1.5.2.1.3　ジルコプラン投与開始後の 24 週間

ジルコプラン投与開始後の 24 週間における MG-ADL スコアのベースラインからの変化量の推移（LOCF）（ジルコプラン安全性解析対象集団）を図 4.1-4 に、MG-ADL スコアのベースラインからの変化量（LOCF）（ジルコプラン安全性解析対象集団）を表 4.1-36 に示した。

ジルコプラン投与開始後の 24 週間では、ジルコプラン 0.1mg/kg 群及び 0.3mg/kg 群のいずれでも MG-ADL スコアの改善が認められた。ベースラインから Week 12 までの MG-ADL スコアの変化量（LOCF）は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群で大きかった。Week 12 における MG-ADL スコアのベースラインからの変化量は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群（−3.05、SD：2.85）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群（−3.38、SD：3.71）で大きく、Week 24 までジルコプラン 0.3mg/kg 群の変化量が大きいまま推移した。Week 24 における MG-ADL スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）

は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で−2.68（3.15）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で−3.25（3.46）で、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で小さかった。

図 4.1-4　MG-ADL スコアのベースラインからの変化量の推移（LOCF）：ジルコプラン投与開始後の 24 週間−ジルコプラン安全性解析対象集団



LOCF=last observation carried forward; MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; RA101495=zilucoplan; SE=standard error
Data source: Figure 1.2.3

表 4.1-36　MG-ADL スコアのベースラインからの変化量（LOCF）：ジルコプラン投与開始後の 24 週間−ジルコプラン安全性解析対象集団

Timepoint	ZLP 0.1mg/kg/day N=22		ZLP 0.3mg/kg/day N=21		ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=43	
Variable	Value	CFB	Value	CFB	Value	CFB
Baseline						
n	22	—	21	—	43	—
Mean (SD)	6.91 (2.78)	—	7.19 (3.53)	—	7.05 (3.13)	—
Median	7.00	—	7.00	—	7.00	—
Min, max	0.0, 11.0	—	0.0, 14.0	—	0.0, 14.0	—
Week 1						
n	22	22	21	21	43	43
Mean (SD)	5.14 (3.37)	−1.77 (2.67)	5.43 (4.14)	−1.76 (2.66)	5.28 (3.72)	−1.77 (2.64)
Median	5.00	−0.50	5.00	−1.00	5.00	−1.00
Min, max	0.0, 11.0	−8.0, 2.0	0.0, 15.0	−8.0, 1.0	0.0, 15.0	−8.0, 2.0
Week 2						
n	22	22	21	21	43	43
Mean (SD)	4.68 (3.34)	−2.23 (2.67)	4.62 (3.83)	−2.57 (2.71)	4.65 (3.54)	−2.40 (2.66)
Median	4.00	−2.00	4.00	−2.00	4.00	−2.00
Min, max	0.0, 12.0	−7.0, 1.0	0.0, 14.0	−9.0, 1.0	0.0, 14.0	−9.0, 1.0

表 4.1-36　MG-ADL スコアのベースラインからの変化量（LOCF）：ジルコプラン投与開始後の 24 週間−ジルコプラン安全性解析対象集団（続き）

Timepoint / Variable	ZLP 0.1mg/kg/day N=22		ZLP 0.3mg/kg/day N=21		ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=43	
	Value	CFB	Value	CFB	Value	CFB
Week 4						
n	22	22	21	21	43	43
Mean (SD)	4.41 (3.47)	−2.50 (3.00)	4.33 (3.60)	−2.86 (3.02)	4.37 (3.49)	−2.67 (2.98)
Median	4.00	−1.50	4.00	−3.00	4.00	−2.00
Min, max	0.0, 11.0	−8.0, 2.0	0.0, 14.0	−11.0, 0.0	0.0, 14.0	−11.0, 2.0
Week 8						
n	22	22	21	21	43	43
Mean (SD)	4.32 (3.30)	−2.59 (3.13)	3.90 (3.81)	−3.29 (3.45)	4.12 (3.52)	−2.93 (3.27)
Median	4.00	−2.50	3.00	−3.00	4.00	−3.00
Min, max	0.0, 12.0	−9.0, 1.0	0.0, 14.0	−11.0, 1.0	0.0, 14.0	−11.0, 1.0
Week 12						
n	22	22	21	21	43	43
Mean (SD)	3.86 (2.90)	−3.05 (2.85)	3.81 (4.23)	−3.38 (3.71)	3.84 (3.57)	−3.21 (3.26)
Median	4.00	−2.50	3.00	−2.00	4.00	−2.00
Min, max	0.0, 10.0	−10.0, 1.0	0.0, 14.0	−11.0, 2.0	0.0, 14.0	−11.0, 2.0
Week 13						
n	22	22	20	20	42	42
Mean (SD)	3.91 (3.32)	−3.00 (3.10)	3.65 (4.31)	−3.60 (3.80)	3.79 (3.78)	−3.29 (3.42)
Median	4.00	−2.50	2.50	−3.50	3.00	−3.00
Min, max	0.0, 11.0	−9.0, 3.0	0.0, 14.0	−11.0, 2.0	0.0, 14.0	−11.0, 3.0
Week 14						
n	22	22	20	20	42	42
Mean (SD)	3.95 (3.42)	−2.95 (3.36)	3.40 (3.76)	−3.85 (3.38)	3.69 (3.55)	−3.38 (3.36)
Median	3.50	−3.00	3.00	−3.00	3.00	−3.00
Min, max	0.0, 11.0	−10.0, 3.0	0.0, 14.0	−10.0, 1.0	0.0, 14.0	−10.0, 3.0
Week 16						
n	22	22	20	20	42	42
Mean (SD)	4.32 (3.62)	−2.59 (3.26)	3.20 (4.06)	−4.05 (3.75)	3.79 (3.83)	−3.29 (3.54)
Median	4.50	−2.00	2.00	−3.00	3.50	−3.00
Min, max	0.0, 13.0	−10.0, 3.0	0.0, 14.0	−11.0, 1.0	0.0, 14.0	−11.0, 3.0
Week 20						
n	22	22	20	20	42	42
Mean (SD)	3.82 (3.35)	−3.09 (3.32)	3.10 (3.96)	−4.15 (3.65)	3.48 (3.62)	−3.60 (3.48)
Median	4.00	−3.00	2.00	−3.00	3.00	−3.00
Min, max	0.0, 11.0	−11.0, 3.0	0.0, 14.0	−11.0, 1.0	0.0, 14.0	−11.0, 3.0
Week 24						
n	22	22	20	20	42	42
Mean (SD)	4.23 (3.29)	−2.68 (3.15)	4.00 (4.21)	−3.25 (3.46)	4.12 (3.71)	−2.95 (3.28)
Median	4.00	−2.00	2.00	−2.00	3.50	−2.00
Min, max	0.0, 11.0	−11.0, 3.0	0.0, 14.0	−10.0, 0.0	0.0, 14.0	−11.0, 3.0

CFB=change from Baseline; LOCF=last observation carried forward; Max=maximum; MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; Min=minimum; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan
Note: Study participants were able to complete 24 weeks of active treatment in a combination of the Main Portion and first 12 weeks of the Extension Portion or during 24 weeks of the Extension Portion. This summary includes study participants in the active treatment dose group during the Main Portion, as well as study participants in the placebo arm during the Main Portion who switched to the active treatment dose group during the Extension Portion.
Data sources: Table 14.2.2.8

MG-ADL スコアのベースラインからの変化量（LOCF、MMRM）（ジルコプラン安全性解析対象集団）を表 4.1-37 に示した。

Week 24 における MG-ADL スコアのベースラインからの変化量（LOCF、MMRM）の LSM（80% CI）は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で−2.6（−3.5〜−1.7）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で−3.0（−3.9〜−2.1）で、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で小さかった。

表 4.1-37　MG-ADL スコアのベースラインからの変化量（LOCF、MMRM）：ジルコプラン投与開始後の 24 週間−ジルコプラン安全性解析対象集団

MMRM ANCOVA Timepoint Variable	ZLP 0.1mg/kg/day N=22	ZLP 0.3mg/kg/day N=21	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=43
Week 1			
n	22	21	43
LS mean (SE)[a]	−1.9 (0.6)	−1.8 (0.7)	−1.8 (0.5)
80% CI[a]	(−2.7, −1.0)	(−2.6, −0.9)	(−2.4, −1.2)
Week 2			
n	22	21	43
LS mean (SE)[a]	−2.3 (0.6)	−2.6 (0.7)	−2.4 (0.5)
80% CI[a]	(−3.2, −1.5)	(−3.4, −1.7)	(−3.0, −1.9)
Week 4			
n	22	21	43
LS mean (SE)[a]	−2.6 (0.6)	−2.9 (0.7)	−2.7 (0.5)
80% CI[a]	(−3.4, −1.8)	(−3.7, −2.0)	(−3.3, −2.1)
Week 8			
n	22	21	43
LS mean (SE)[a]	−2.7 (0.6)	−3.3 (0.7)	−3.0 (0.5)
80% CI[a]	(−3.5, −1.9)	(−4.1, −2.4)	(−3.6, −2.4)
Week 12			
n	22	21	43
LS mean (SE)[a]	−3.1 (0.6)	−3.4 (0.7)	−3.3 (0.5)
80% CI[a]	(−4.0, −2.3)	(−4.2, −2.5)	(−3.9, −2.7)
Week 13			
n	22	20	42
LS mean (SE)[a]	−2.9 (0.7)	−3.3 (0.7)	−3.1 (0.5)
80% CI[a]	(−3.8, −2.0)	(−4.2, −2.4)	(−3.7, −2.4)
Week 14			
n	22	20	42
LS mean (SE)[a]	−2.9 (0.7)	−3.5 (0.7)	−3.2 (0.5)
80% CI[a]	(−3.7, −2.0)	(−4.4, −2.6)	(−3.8, −2.5)
Week 16			
n	22	20	42
LS mean (SE)[a]	−2.5 (0.7)	−3.8 (0.7)	−3.1 (0.5)
80% CI[a]	(−3.4, −1.6)	(−4.7, −2.9)	(−3.8, −2.4)
Week 20			
n	22	20	42
LS mean (SE)[a]	−3.0 (0.7)	−3.9 (0.7)	−3.4 (0.5)
80% CI[a]	(−3.9, −2.1)	(−4.8, −3.0)	(−4.1, −2.8)
Week 24			
n	22	20	42
LS mean (SE)[a]	−2.6 (0.7)	−3.0 (0.7)	−2.8 (0.5)
80% CI[a]	(−3.5, −1.7)	(−3.9, −2.1)	(−3.4, −2.1)

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; LOCF=last observation carried forward; LS=least squares; MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; MMRM=mixed model repeated measures; SE=standard error; ZLP=zilucoplan

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

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

Data source: Table 14.2.2.9

4.1.5.2.2　MSE

MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点の場合に、minimal symptom expression（MSE）と定義した。

4.1.5.2.2.1　主要パート

主要パートで MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点であった被験者数及びその割合（LOCF）（mITT 集団）を表 4.1-38 に示した。

Week 12 に MSE を達成した被験者の割合（LOCF）は、プラセボ群（2 例、13.3%）と比較して、ジルコプラン 0.1mg/kg 群（4 例、26.7%）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群（5 例、35.7%）で多かった。

表 4.1-38　MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点であった被験者数及びその割合（LOCF）：主要パート−mITT 集団

Timepoint Variable	Placebo N=15 n (%)	ZLP 0.1mg/kg/day N=15 n (%)	ZLP 0.3mg/kg/day N=14 n (%)	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=29 n (%)
Baseline				
n	15	15	14	29
MG-ADL score of 0 or 1	0	1 (6.7)	0	1 (3.4)
Week 1				
n	15	15	14	29
MG-ADL score of 0 or 1	0	2 (13.3)	1 (7.1)	3 (10.3)
Week 2				
n	15	15	14	29
MG-ADL score of 0 or 1	0	2 (13.3)	1 (7.1)	3 (10.3)
Week 4				
n	15	15	14	29
MG-ADL score of 0 or 1	1 (6.7)	4 (26.7)	1 (7.1)	5 (17.2)
Week 8				
n	15	15	14	29
MG-ADL score of 0 or 1	2 (13.3)	4 (26.7)	3 (21.4)	7 (24.1)
Week 12				
n	15	15	14	29
MG-ADL score of 0 or 1	2 (13.3)	4 (26.7)	5 (35.7)	9 (31.0)

LOCF=last observation carried forward; MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; mITT=modified intention to treat; ZLP=zilucoplan
Note: Percentages were based on the number of study participants at each time point and treatment group.
Data source: Table 14.2.2.17

4.1.5.2.2.2　主要パート及び継続パート

主要パート及び継続パートで MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点であった被験者数及びその割合（observed case）（ジルコプラン安全性解析対象集団）を表 4.1-39 に示した。

主要パート及び継続パート（Week 1 以降）のジルコプラン投与群における MSE を達成した被験者の割合（observed case）は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 13.6%～42.1%及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で 19.0%～53.3%で、試験期間をとおしてジルコプラン 0.1mg/kg 群でおおむね少なかった。MSE を達成した被験者数が少なかったため、結果の解釈は限定的かつ探索的である。

表 4.1-39 MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点であった被験者数及びその割合（observed case）：主要パート及び継続パート–ジルコプラン安全性解析対象集団

Timepoint Variable	ZLP 0.1mg/kg N=22 n (%)	ZLP 0.3mg/kg N=21 n (%)	ZLP 0.1mg/kg + 0.3mg/kg N=43 n (%)
Baseline			
n	22	21	43
MG-ADL score of 0 or 1	1 (4.5)	2 (9.5)	3 (7.0)
Week 1			
n	22	21	43
MG-ADL score of 0 or 1	3 (13.6)	4 (19.0)	7 (16.3)
Week 2			
n	22	21	43
MG-ADL score of 0 or 1	4 (18.2)	4 (19.0)	8 (18.6)
Week 4			
n	21	21	42
MG-ADL score of 0 or 1	6 (28.6)	5 (23.8)	11 (26.2)
Week 8			
n	21	19	40
MG-ADL score of 0 or 1	6 (28.6)	8 (42.1)	14 (35.0)
Week 12			
n	21	19	40
MG-ADL score of 0 or 1	6 (28.6)	9 (47.4)	15 (37.5)
Week 13			
n	14	11	25
MG-ADL score of 0 or 1	4 (28.6)	3 (27.3)	7 (28.0)
Week 14			
n	13	13	26
MG-ADL score of 0 or 1	3 (23.1)	4 (30.8)	7 (26.9)
Week 16			
n	14	13	27
MG-ADL score of 0 or 1	4 (28.6)	5 (38.5)	9 (33.3)
Week 20			
n	14	13	27
MG-ADL score of 0 or 1	5 (35.7)	5 (38.5)	10 (37.0)
Week 24			
n	20	19	39
MG-ADL score of 0 or 1	5 (25.0)	8 (42.1)	13 (33.3)
Week 36			
n	20	16	36
MG-ADL score of 0 or 1	5 (25.0)	6 (37.5)	11 (30.6)
Week 48			
n	19	16	35
MG-ADL score of 0 or 1	7 (36.8)	7 (43.8)	14 (40.0)
Week 60			
n	19	15	34
MG-ADL score of 0 or 1	8 (42.1)	7 (46.7)	15 (44.1)
Week 72			
n	17	15	32
MG-ADL score of 0 or 1	7 (41.2)	8 (53.3)	15 (46.9)
Week 84			
n	12	6	18
MG-ADL score of 0 or 1	5 (41.7)	2 (33.3)	7 (38.9)

MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; ZLP=zilucoplan
Note: Percentages were based on the number of study participants at each time point and treatment group.
Note: Baseline was defined as the value obtained prior to receiving the first administration of ZLP.
Note: Data were combined from ZLP dose groups in Main Portion and "matched" Extension Portion Results from placebo group patients receiving ZLP in the Extension Period. Baseline for patients in Extension Period was Week 12/Day E1.
Data source: Table 14.2.2.17.1

（1） 切替えデータ

継続パートで MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点であった被験者数及びその割合（observed case）（切替え集団）を表 4.1-40 に示した。

ジルコプラン 0.1mg/kg 群（0.3mg/kg 投与切替え前）で MSE を達成した被験者の割合（observed case）は、Week 12 で 28.6%及び Week 24 で 25.0%であった（表 4.1-39）。

ジルコプラン 0.1mg/kg 群（0.3mg/kg 投与切替え後）で MSE を達成した被験者の割合（observed case）は Week 84 で 41.7%であり、0.3mg/kg 投与切替え前より増加した。MSE を達成した被験者数が少なかったため、結果の解釈は限定的かつ探索的である。

表 4.1-40　MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点であった被験者数及びその割合（observed case）：継続パート–切替え集団

Timepoint Variable	ZLP 0.1mg/kg/day N=22		
	Before switch to 0.3mg/kg/day N=22 n (%)	After switch to 0.3mg/kg/day N=21 n (%)	Overall N=22 n (%)
Week 36			
n	19	1	20
MG-ADL score of 0 or 1	5 (26.3)	0	5 (25.0)
Week 48			
n	13	6	19
MG-ADL score of 0 or 1	6 (46.2)	1 (16.7)	7 (36.8)
Week 60			
n	4	15	19
MG-ADL score of 0 or 1	1 (25.0)	7 (46.7)	8 (42.1)
Week 72			
n	0	17	17
MG-ADL score of 0 or 1	0	7 (41.2)	7 (41.2)
Week 84			
n	0	12	12
MG-ADL score of 0 or 1	0	5 (41.7)	5 (41.7)

MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; ZLP=zilucoplan
Note: Percentages were based on the number of study participants at each time point and treatment group.
Note: Baseline was defined as the value obtained prior to receiving the first administration of ZLP.
Note: Data for study participants who received placebo in the Main Portion and ZLP in the Extension Portion were combined with data for study participants who received ZLP in both the Main and Extension Portions. Baseline for study participants in Extension Period was Week 12/Day E1.
Note: Study participants who received ZLP 0.1mg/kg/day during the Extension Portion were switched to the ZLP 0.3mg/kg/day dose following Protocol Version 3.0.
Data source: Table 14.2.2.17.2

4.1.5.2.2.3　ジルコプラン投与開始後の 24 週間

ジルコプラン投与開始後の 24 週間に MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点であった被験者数及びその割合（LOCF）（ジルコプラン安全性解析対象集団）を表 4.1-41 に示した。

ジルコプラン投与開始後の 24 週間に MSE を達成した被験者の割合（LOCF）は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群及び 0.3mg/kg 群のいずれの投与群でも増加した。Week 24 における MSE を達成した被験者の割合は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 5 例（22.7%）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で 8 例（40.0%）で、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で低かった。MSE を達成した被験者数が少なかったため、結果の解釈は限定的かつ探索的である。

表 4.1-41　MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点であった被験者数及びその割合（LOCF）：ジルコプラン投与開始後の 24 週間−ジルコプラン安全性解析対象集団

Timepoint Variable	ZLP 0.1mg/kg/day N=22 n (%)	ZLP 0.3mg/kg/day N=21 n (%)	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=43 n (%)
Baseline			
n	22	21	43
MG-ADL score of 0 or 1	1 (4.5)	2 (9.5)	3 (7.0)
Week 1			
n	22	21	43
MG-ADL score of 0 or 1	3 (13.6)	4 (19.0)	7 (16.3)
Week 2			
n	22	21	43
MG-ADL score of 0 or 1	4 (18.2)	4 (19.0)	8 (18.6)
Week 4			
n	22	21	43
MG-ADL score of 0 or 1	6 (27.3)	5 (23.8)	11 (25.6)
Week 8			
n	22	21	43
MG-ADL score of 0 or 1	6 (27.3)	8 (38.1)	14 (32.6)
Week 12			
n	22	21	43
MG-ADL score of 0 or 1	6 (27.3)	9 (42.9)	15 (34.9)
Week 13			
n	22	20	42
MG-ADL score of 0 or 1	6 (27.3)	9 (45.0)	15 (35.7)
Week 14			
n	22	20	42
MG-ADL score of 0 or 1	6 (27.3)	8 (40.0)	14 (33.3)
Week 16			
n	22	20	42
MG-ADL score of 0 or 1	6 (27.3)	9 (45.0)	15 (35.7)
Week 20			
n	22	20	42
MG-ADL score of 0 or 1	7 (31.8)	9 (45.0)	16 (38.1)
Week 24			
n	22	20	42
MG-ADL score of 0 or 1	5 (22.7)	8 (40.0)	13 (31.0)

LOCF=last observation carried forward; MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; ZLP=zilucoplan
Note: Study participants were able to complete 24 weeks of active treatment in a combination of the Main Portion and first 12 weeks of the Extension Portion or during 24 weeks of the Extension Portion. This summary includes study participants in the active treatment dose group during the Main Portion, as well as study participants in the placebo arm during the Main Portion who switched to the active treatment dose group during the Extension Portion.
Note: Percentages were based on the number of study participants at each time point and treatment group.
Data source: Table 14.2.2.18

4.1.5.2.3　MG-QOL15r スコア

4.1.5.2.3.1　主要パート

Week 12 における MG-QOL15r スコアのベースラインからの変化量（LOCF、ANCOVA）（mITT 集団）を表 4.1-42 に示した。

Week 12 における MG-QOL15r スコアのベースラインからの変化量（LOCF、ANCOVA）は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群及び 0.3mg/kg 群のいずれでも統計学的に有意であった。プラセボ群との LSM の差は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で−5.3（p=0.0170）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で−3.7（p=0.0624）で、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で大きかった。

表 4.1-42　Week 12 における MG-QOL15r スコアのベースラインからの変化量（LOCF、ANCOVA）：主要パート−mITT 集団

Timepoint Variable	Placebo N=15	ZLP 0.1mg/kg/day N=15	ZLP 0.3mg/kg/day N=14	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=29
Baseline				
n	15	15	14	29
Mean (SD)	15.9 (7.4)	19.1 (5.0)	16.5 (7.3)	17.9 (6.3)
Median	14.0	20.0	16.5	18.0
Min, max	3, 26	9, 25	3, 27	3, 27
Week 12				
n	15	15	14	29
LS mean (SE)[a]	−2.1 (1.7)	−7.4 (1.7)	−5.9 (1.7)	−6.6 (1.2)
80% CI	(−4.3, 0.1)	(−9.6, −5.2)	(−8.1, −3.6)	(−8.2, −5.1)
LS mean difference (SE)[b]	—	−5.3 (2.4)	−3.7 (2.4)	−4.5 (2.0)
80% CI[b]	—	(−8.4, −2.1)	(−6.9, −0.6)	(−7.2, −1.8)
1-sided p-value[b]	—	0.0170	0.0624	0.0169

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; LOCF=last observation carried forward; LS=least squares; Max=maximum; Min=minimum; mITT=modified intention to treat; MG-QOL15r=Myasthenia Gravis Quality of Life 15r; SD=standard deviation; SE=standard error: ZLP=zilucoplan

a. LS means, standard errors, CIs, and p-values were from an ANCOVA model on the change from Baseline in MG-QOL15r score with a fixed factor for treatment, and Baseline MG-QOL15r score as a covariate.

b. p-values (tested at the 1-sided 0.10 significance level), LS mean differences and associated confidence intervals were presented for each ZLP dose group (and combined group) compared with the placebo group.

Data source: Table 14.2.3.1

4.1.5.2.3.2　ジルコプラン投与開始後の 24 週間

ジルコプラン投与開始後の 24 週間における MG-QOL15r スコアのベースラインからの変化量（LOCF）（ジルコプラン安全性解析対象集団）を表 4.1-43 に示した。

MG-QOL15r スコアのベースラインからの変化量（LOCF）は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群及び 0.3mg/kg 群のいずれの投与群でも Week 12 まで継続して低下し、その後、低下したまま推移してジルコプラン投与の効果を示した。Week 24 における MG-QOL15r スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で−8.5（7.4）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で−6.1（7.5）で、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で大きかった。

表 4.1-43　MG-QOL15r スコアのベースラインからの変化量（LOCF）：ジルコプラン投与開始後の 24 週間−ジルコプラン安全性解析対象集団

Timepoint	ZLP 0.1mg/kg/day N=22		ZLP 0.3mg/kg/day N=21		ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=43	
Variable	Value	CFB	Value	CFB	Value	CFB
Baseline						
n	22	—	21	—	43	—
Mean (SD)	17.1 (7.1)	—	15.7 (7.9)	—	16.4 (7.5)	—
Median	20.0	—	16.0	—	18.0	—
Min, max	1, 25	—	0, 27	—	0, 27	—
Week 1						
n	22	22	21	21	43	43
Mean (SD)	13.8 (7.8)	−3.3 (5.1)	13.7 (8.9)	−2.0 (4.0)	13.7 (8.2)	−2.7 (4.6)
Median	15.5	−2.0	15.0	−2.0	15.0	−2.0
Min, max	0, 26	−19, 1	0, 28	−12, 4	0, 28	−19, 4

表 4.1-43 MG-QOL15r スコアのベースラインからの変化量（LOCF）：ジルコプラン投与開始後の 24 週間−ジルコプラン安全性解析対象集団（続き）

Timepoint	ZLP 0.1mg/kg/day N=22		ZLP 0.3mg/kg/day N=21		ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=43	
Variable	Value	CFB	Value	CFB	Value	CFB
Week 2						
n	22	22	21	21	43	43
Mean (SD)	12.5 (8.3)	−4.6 (6.2)	11.8 (8.5)	−3.9 (6.4)	12.2 (8.3)	−4.2 (6.2)
Median	14.0	−2.0	13.0	−3.0	14.0	−2.0
Min, max	0, 26	−19, 2	0, 27	−25, 5	0, 27	−25, 5
Week 4						
n	22	22	21	21	43	43
Mean (SD)	11.2 (7.5)	−6.0 (5.9)	11.5 (8.6)	−4.2 (7.3)	11.3 (8.0)	−5.1 (6.6)
Median	11.0	−5.0	11.0	−2.0	11.0	−3.0
Min, max	0, 25	−19, 2	0, 25	−27, 6	0, 25	−27, 6
Week 8						
n	22	22	21	21	43	43
Mean (SD)	10.3 (7.4)	−6.8 (6.4)	10.6 (8.1)	−5.1 (7.4)	10.4 (7.7)	−6.0 (6.9)
Median	9.5	−6.5	11.0	−5.0	11.0	−5.0
Min, max	0, 27	−20, 3	0, 25	−27, 4	0, 27	−27, 4
Week 12						
n	22	22	21	21	43	43
Mean (SD)	9.6 (6.8)	−7.5 (7.2)	10.4 (8.3)	−5.2 (7.6)	10.0 (7.5)	−6.4 (7.4)
Median	8.5	−8.5	9.0	−5.0	9.0	−5.0
Min, max	0, 25	−21, 3	0, 25	−26, 8	0, 25	−26, 8
Week 13						
n	22	22	20	20	42	42
Mean (SD)	9.5 (7.1)	−7.7 (7.2)	9.3 (8.0)	−6.0 (8.2)	9.4 (7.4)	−6.9 (7.7)
Median	8.5	−8.5	9.0	−5.0	8.5	−5.5
Min, max	0, 27	−21, 3	0, 25	−27, 6	0, 27	−27, 6
Week 14						
n	22	22	20	20	42	42
Mean (SD)	9.5 (7.3)	−7.6 (7.2)	8.9 (7.3)	−6.4 (8.2)	9.2 (7.2)	−7.0 (7.7)
Median	9.0	−8.5	7.5	−5.5	8.5	−7.0
Min, max	0, 27	−21, 3	0, 25	−25, 5	0, 27	−25, 5
Week 16						
n	22	22	20	20	42	42
Mean (SD)	9.5 (6.5)	−7.7 (7.0)	9.1 (7.5)	−6.2 (8.0)	9.3 (6.9)	−7.0 (7.4)
Median	9.0	−9.0	8.5	−5.5	9.0	−6.5
Min, max	0, 23	−21, 3	0, 25	−26, 5	0, 25	−26, 5
Week 20						
n	22	22	20	20	42	42
Mean (SD)	8.7 (7.1)	−8.4 (7.7)	8.8 (7.7)	−6.5 (7.9)	8.8 (7.3)	−7.5 (7.7)
Median	8.5	−9.0	9.0	−5.5	8.5	−8.0
Min, max	0, 24	−21, 3	0, 25	−26, 4	0, 25	−26, 4
Week 24						
n	22	22	20	20	42	42
Mean (SD)	8.6 (7.9)	−8.5 (7.4)	9.2 (7.7)	−6.1 (7.5)	8.9 (7.7)	−7.4 (7.5)
Median	5.5	−8.5	8.0	−5.5	7.5	−8.0
Min, max	0, 27	−22, 2	0, 25	−26, 4	0, 27	−26, 4

CFB=change from Baseline; LOCF=last observation carried forward; Max=maximum; MG-QOL15r= Myasthenia Gravis-Quality of Life 15r; Min=minimum; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan

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

Data sources: Table 14.2.3.14

ジルコプラン投与開始後の 24 週間における MG-QOL15r スコアのベースラインからの変化量（LOCF、MMRM）（ジルコプラン安全性解析対象集団）を表 4.1-44 に示した。

Week 24 における MG-QOL15r スコアのベースラインからの変化量（LOCF、MMRM）の LSM（80% CI）は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で−8.0（−9.8～−6.2）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で−6.0（−7.8～−4.1）で、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で大きかった。

表 4.1-44 MG-QOL15r スコアのベースラインからの変化量（LOCF、MMRM）：ジルコプラン投与開始後の 24 週間−ジルコプラン安全性解析対象集団

MMRM ANCOVA Timepoint Variable	ZLP 0.1mg/kg/day N=22	ZLP 0.3mg/kg/day N=21	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=43
Week 1			
n	22	21	43
LS mean (SE)[a]	−3.2 (1.3)	−2.3 (1.4)	−2.7 (1.0)
80% CI[a]	(−4.9, −1.4)	(−4.1, −0.5)	(−4.0, −1.5)
Week 2			
n	22	21	43
LS mean (SE)[a]	−4.4 (1.3)	−4.2 (1.4)	−4.3 (1.0)
80% CI[a]	(−6.2, −2.7)	(−5.9, −2.4)	(−5.5, −3.1)
Week 4			
n	22	21	43
LS mean (SE)[a]	−5.8 (1.3)	−4.5 (1.4)	−5.2 (1.0)
80% CI[a]	(−7.5, −4.1)	(−6.3, −2.7)	(−6.4, −3.9)
Week 8			
n	22	21	43
LS mean (SE)[a]	−6.7 (1.3)	−5.4 (1.4)	−6.0 (1.0)
80% CI[a]	(−8.4, −4.9)	(−7.2, −3.6)	(−7.3, −4.8)
Week 12			
n	22	21	43
LS mean (SE)[a]	−7.4 (1.3)	−5.5 (1.4)	−6.5 (1.0)
80% CI[a]	(−9.1, −5.7)	(−7.3, −3.8)	(−7.7, −5.3)
Week 13			
n	22	20	42
LS mean (SE)[a]	−7.2 (1.4)	−5.8 (1.4)	−6.5 (1.0)
80% CI[a]	(−9.0, −5.3)	(−7.6, −3.9)	(−7.8, −5.1)
Week 14			
n	22	20	42
LS mean (SE)[a]	−7.1 (1.4)	−6.1 (1.4)	−6.6 (1.0)
80% CI[a]	(−8.9, −5.3)	(−8.0, −4.3)	(−8.0, −5.3)
Week 16			
n	22	20	42
LS mean (SE)[a]	−7.2 (1.4)	−6.0 (1.4)	−6.6 (1.0)
80% CI[a]	(−9.0, −5.3)	(−7.9, −4.2)	(−8.0, −5.3)
Week 20			
n	22	20	42
LS mean (SE)[a]	−7.9 (1.4)	−6.3 (1.4)	−7.1 (1.0)
80% CI[a]	(−9.7, −6.1)	(−8.2, −4.4)	(−8.5, −5.8)
Week 24			
n	22	20	42
LS mean (SE)[a]	−8.0 (1.4)	−6.0 (1.4)	−7.0 (1.0)
80% CI[a]	(−9.8, −6.2)	(−7.8, −4.1)	(−8.4, −5.7)

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; LOCF=last observation carried forward; LS=least squares; MG-QOL15r =Myasthenia Gravis Quality of Life 15r; MMRM=mixed model repeated measures; SE=standard error; ZLP=zilucoplan

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

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

Data source: Table 14.2.3.7

4.1.5.2.4　MGC スコア

MGC スコアの変化量が 3 点以上であった場合に、臨床的に意義があると定義した。

4.1.5.2.4.1　主要パート

Week 12 における MGC スコアのベースラインからの変化量（LOCF、ANCOVA）（mITT 集団）を表 4.1-45 に示した。

Week 12 のジルコプラン 0.3mg/kg 群における MGC スコアのベースラインからの変化量（LOCF、ANCOVA）では、プラセボ群との LSM の差は−4.1（p=0.0391）で、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた。ジルコプラン 0.1mg/kg 群におけるプラセボ群との LSM の差はジルコプラン 0.3mg/kg より小さく、統計学的に有意な差ではなかった（−2.0、p=0.1866）。

表 4.1-45　Week 12 における MGC スコアのベースラインからの変化量（LOCF、ANCOVA）：主要パート−mITT 集団

Timepoint Variable	Placebo N=15	ZLP 0.1mg/kg/day N=15	ZLP 0.3mg/kg/day N=14	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=29
Baseline				
n	15	15	14	29
Mean (SD)	18.7 (5.7)	14.5 (6.3)	14.6 (6.3)	14.5 (6.2)
Median	16.0	15.0	14.5	15.0
Min, max	12, 31	3, 26	5, 28	3, 28
Week 12				
n	15	15	14	29
LS mean (SE)[a]	−3.3 (1.6)	−5.3 (1.5)	−7.4 (1.6)	−6.3 (1.1)
80% CI	(−5.4, −1.3)	(−7.3, −3.3)	(−9.4, −5.3)	(−7.7, −4.9)
LS mean difference (SE)[b]	—	−2.0 (2.2)	−4.1 (2.2)	−3.0 (1.9)
80% CI[b]	—	(−4.9, 0.9)	(−7.0, −1.1)	(−5.5, −0.5)
1-sided p-value[b]	—	0.1866	0.0391	0.0660

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; LOCF=last observation carried forward; LS=least squares; Max=maximum; MGC=Myasthenia Gravis Composite; Min=minimum; mITT=modified intention to treat; SD=standard deviation; SE=standard error; ZLP=zilucoplan

a. LS means, standard errors, CIs, and p-values were from an ANCOVA model on the change from Baseline in MGC score with a fixed factor for treatment, and Baseline MGC score as a covariate.

b. p-values(tested at the 1-sided 0.10 significance level), LS mean differences and associated confidence intervals were presented for each ZLP dose group (and combined group) compared with the placebo group.

Data source: Table 14.2.4.1

4.1.5.2.4.2　ジルコプラン投与開始後の 24 週間

ジルコプラン投与開始後の 24 週間における MGC スコアのベースラインからの変化量（LOCF）（ジルコプラン安全性解析対象集団）を表 4.1-46 に示した。

MGC スコアのベースラインからの変化量（LOCF）は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群及び 0.3mg/kg 群のいずれの投与群でも Week 8 まで継続して低下し、その後、低下したまま推移してジルコプラン投与の効果を示した。Week 24 における MGC スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で−6.3（6.7）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で−7.6（7.8）で、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で小さかった。

表 4.1-46 MGC スコアのベースラインからの変化量（LOCF）：ジルコプラン投与開始後の 24 週間−ジルコプラン安全性解析対象集団

Timepoint / Variable	ZLP 0.1mg/kg/day N=22		ZLP 0.3mg/kg/day N=21		ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=43	
	Value	CFB	Value	CFB	Value	CFB
Baseline						
n	22	—	21	—	43	—
Mean (SD)	14.3 (5.7)	—	14.1 (8.2)	—	14.2 (6.9)	—
Median	13.5	—	14.0	—	14.0	—
Min, max	3, 26	—	0, 35	—	0, 35	—
Week 1						
n	22	22	21	21	43	43
Mean (SD)	11.5 (7.2)	−2.8 (5.0)	9.9 (5.7)	−4.2 (4.6)	10.7 (6.5)	−3.5 (4.8)
Median	10.0	−2.5	11.0	−3.0	10.0	−3.0
Min, max	1, 26	−14, 7	0, 22	−14, 0	0, 26	−14, 7
Week 2						
n	22	22	21	21	43	43
Mean (SD)	9.9 (6.5)	−4.5 (5.0)	9.0 (5.2)	−5.2 (5.5)	9.4 (5.8)	−4.8 (5.2)
Median	9.5	−3.5	8.0	−4.0	9.0	−4.0
Min, max	0, 27	−15, 5	1, 22	−18, 2	0, 27	−18, 5
Week 4						
n	22	22	21	21	43	43
Mean (SD)	9.0 (6.1)	−5.3 (6.0)	8.6 (4.6)	−5.6 (5.4)	8.8 (5.4)	−5.4 (5.7)
Median	8.0	−4.0	8.0	−5.0	8.0	−5.0
Min, max	0, 25	−18, 6	0, 21	−18, 3	0, 25	−18, 6
Week 8						
n	22	22	21	21	43	43
Mean (SD)	8.5 (6.6)	−5.8 (6.6)	7.6 (4.9)	−6.6 (6.1)	8.1 (5.8)	−6.2 (6.3)
Median	7.0	−4.0	7.0	−7.0	7.0	−5.0
Min, max	0, 19	−19, 6	0, 21	−21, 2	0, 21	−21, 6
Week 12						
n	22	22	21	21	43	43
Mean (SD)	8.9 (6.1)	−5.4 (6.0)	7.2 (5.4)	−6.9 (6.5)	8.1 (5.8)	−6.1 (6.3)
Median	8.0	−4.0	7.0	−7.0	8.0	−4.0
Min, max	0, 23	−22, 4	0, 21	−24, 2	0, 23	−24, 4
Week 13						
n	22	22	20	20	42	42
Mean (SD)	8.6 (6.5)	−5.7 (7.2)	7.2 (5.0)	−7.0 (5.7)	7.9 (5.8)	−6.3 (6.5)
Median	8.0	−4.0	7.0	−8.0	7.5	−6.0
Min, max	0, 20	−22, 10	0, 21	−19, 2	0, 21	−22, 10
Week 14						
n	22	22	20	20	42	42
Mean (SD)	8.0 (6.2)	−6.3 (6.8)	6.7 (4.9)	−7.5 (5.9)	7.4 (5.6)	−6.9 (6.3)
Median	7.0	−4.5	7.0	−8.0	7.0	−6.0
Min, max	0, 21	−22, 6	0, 21	−20, 0	0, 21	−22, 6
Week 16						
n	22	22	20	20	42	42
Mean (SD)	8.6 (6.0)	−5.7 (6.8)	6.4 (5.6)	−7.8 (6.3)	7.5 (5.8)	−6.7 (6.6)
Median	8.5	−4.5	6.0	−8.0	7.0	−6.0
Min, max	0, 19	−22, 6	0, 21	−18, 0	0, 21	−22, 6
Week 20						
n	22	22	20	20	42	42
Mean (SD)	7.3 (5.9)	−7.0 (7.2)	5.9 (5.5)	−8.3 (6.7)	6.6 (5.7)	−7.6 (6.9)
Median	7.0	−4.5	5.5	−8.5	6.5	−7.5
Min, max	0, 18	−22, 6	0, 21	−22, 2	0, 21	−22, 6
Week 24						
n	22	22	20	20	42	42
Mean (SD)	8.0 (5.8)	−6.3 (6.7)	6.6 (5.9)	−7.6 (7.8)	7.3 (5.9)	−6.9 (7.2)
Median	7.0	−5.0	5.0	−7.5	6.0	−5.0
Min, max	0, 21	−22, 6	0, 21	−24, 5	0, 21	−24, 6

表 4.1-46　MGC スコアのベースラインからの変化量（LOCF）：ジルコプラン投与開始後の 24 週間−ジルコプラン安全性解析対象集団（続き）

Timepoint Variable	ZLP 0.1mg/kg/day N=22		ZLP 0.3mg/kg/day N=21		ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=43	
	Value	CFB	Value	CFB	Value	CFB

CFB=change from Baseline; LOCF=last observation carried forward; Max=maximum; MGC=Myasthenia Gravis Composite; Min=minimum; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan
Note: Study participants were able to complete 24 weeks of active treatment in a combination of the Main Portion and first 12 weeks of the Extension Portion or during 24 weeks of the Extension Portion. This summary includes study participants in the active treatment dose group during the Main Portion, as well as study participants in the placebo arm during the Main Portion who switched to the active treatment dose group during the Extension Portion.
Data source: Table 14.2.4.15

ジルコプラン投与開始後の 24 週間における MGC スコアのベースラインからの変化量（LOCF、MMRM）（ジルコプラン安全性解析対象集団）を表 4.1-47 に示した。

Week 24 における MGC スコアのベースラインからの変化量（LOCF、MMRM）の LSM（80% CI）は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で−5.9（−7.4〜−4.5）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で−7.3（−8.8〜−5.7）で、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で小さかった。

表 4.1-47　MGC スコアのベースラインからの変化量（LOCF、MMRM）：ジルコプラン投与開始後の 24 週間−ジルコプラン安全性解析対象集団

MMRM ANCOVA Timepoint Variable	ZLP 0.1mg/kg/day N=22	ZLP 0.3mg/kg/day N=21	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=43
Week 1			
n	22	21	43
LS mean (SE)[a]	−2.9 (1.1)	−4.4 (1.1)	−3.6 (0.8)
80% CI[a]	(−4.2, −1.5)	(−5.8, −3.0)	(−4.6, −2.6)
Week 2			
n	22	21	43
LS mean (SE)[a]	−4.5 (1.1)	−5.4 (1.1)	−4.9 (0.8)
80% CI[a]	(−5.9, −3.2)	(−6.8, −4.0)	(−5.9, −4.0)
Week 4			
n	22	21	43
LS mean (SE)[a]	−5.4 (1.1)	−5.7 (1.1)	−5.6 (0.8)
80% CI[a]	(−6.8, −4.0)	(−7.1, −4.3)	(−6.6, −4.6)
Week 8			
n	22	21	43
LS mean (SE)[a]	−5.9 (1.1)	−6.7 (1.1)	−6.3 (0.8)
80% CI[a]	(−7.2, −4.5)	(−8.1, −5.3)	(−7.3, −5.3)
Week 12			
n	22	21	43
LS mean (SE)[a]	−5.5 (1.1)	−7.1 (1.1)	−6.3 (0.8)
80% CI[a]	(−6.9, −4.1)	(−8.5, −5.7)	(−7.3, −5.3)
Week 13			
n	22	20	42
LS mean (SE)[a]	−5.3 (1.1)	−6.6 (1.2)	−5.9 (0.9)
80% CI[a]	(−6.7, −3.8)	(−8.1, −5.1)	(−7.0, −4.8)
Week 14			
n	22	20	42
LS mean (SE)[a]	−5.9 (1.1)	−7.1 (1.2)	−6.5 (0.9)
80% CI[a]	(−7.4, −4.5)	(−8.6, −5.6)	(−7.6, −5.4)
Week 16			
n	22	20	42
LS mean (SE)[a]	−5.3 (1.1)	−7.4 (1.2)	−6.3 (0.9)
80% CI[a]	(−6.8, −3.9)	(−8.9, −5.9)	(−7.5, −5.2)
Week 20			
n	22	20	42
LS mean (SE)[a]	−6.6 (1.1)	−7.9 (1.2)	−7.3 (0.9)
80% CI[a]	(−8.1, −5.2)	(−9.4, −6.4)	(−8.4, −6.1)
Week 24			
n	22	20	42
LS mean (SE)[a]	−5.9 (1.1)	−7.3 (1.2)	−6.6 (0.9)
80% CI[a]	(−7.4, −4.5)	(−8.8, −5.7)	(−7.7, −5.4)

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; LOCF=last observation carried forward; LS=least squares; MGC=Myasthenia Gravis Composite; MMRM=mixed model repeated measures; SE=standard error; ZLP=zilucoplan
Note: Data were combined from ZLP dose groups in Main Portion and "matched" Extension Portion Results from placebo group patients receiving ZLP in the Extension Period. Baseline for patients in Extension Period was Week 12/Day E1.

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

Data source: Table 14.2.4.7

4.1.5.2.5　QMG スコアの 3 点以上の低下

QMG において確立された臨床的に重要な最小限の差の上限に従い、QMG 総スコアが 3 点以上低下した場合に臨床的に意義のある効果が認められたと定義した。

4.1.5.2.5.1　主要パート

主要パートで QMG スコアがベースラインから 3 点以上低下した被験者数及びその割合（LOCF）（mITT 集団）を表 4.1-48 に示した。

Week 12 における QMG スコア（主要評価項目）で臨床的に意義のある効果が認められた被験者の割合（LOCF）は、プラセボ群の 8 例（53.3%）に対し、ジルコプラン 0.1mg/kg 群では 10 例（66.7%）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群では 10 例（71.4%）であった。

表 4.1-48　QMG スコアがベースラインから 3 点以上低下した被験者数及びその割合（LOCF）：主要パート−mITT 集団

Timepoint Variable	Placebo N=15 n (%)	ZLP 0.1mg/kg/day N=15 n (%)	ZLP 0.3mg/kg/day N=14 n (%)	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=29 n (%)
Week 1				
n	15	15	14	29
≥0-point reduction	11 (73.3)	10 (66.7)	13 (92.9)	23 (79.3)
≥1-point reduction	9 (60.0)	10 (66.7)	10 (71.4)	20 (69.0)
≥2-point reduction	7 (46.7)	8 (53.3)	9 (64.3)	17 (58.6)
≥3-point reduction	7 (46.7)	6 (40.0)	7 (50.0)	13 (44.8)
Week 2				
n	15	15	14	29
≥0-point reduction	13 (86.7)	13 (86.7)	14 (100)	27 (93.1)
≥1-point reduction	11 (73.3)	11 (73.3)	13 (92.9)	24 (82.8)
≥2-point reduction	10 (66.7)	10 (66.7)	10 (71.4)	20 (69.0)
≥3-point reduction	8 (53.3)	9 (60.0)	9 (64.3)	18 (62.1)
Week 4				
n	15	15	14	29
≥0-point reduction	13 (86.7)	14 (93.3)	14 (100)	28 (96.6)
≥1-point reduction	12 (80.0)	13 (86.7)	12 (85.7)	25 (86.2)
≥2-point reduction	8 (53.3)	9 (60.0)	11 (78.6)	20 (69.0)
≥3-point reduction	6 (40.0)	9 (60.0)	10 (71.4)	19 (65.5)
Week 8				
n	15	15	14	29
≥0-point reduction	13 (86.7)	13 (86.7)	14 (100)	27 (93.1)
≥1-point reduction	12 (80.0)	12 (80.0)	13 (92.9)	25 (86.2)
≥2-point reduction	12 (80.0)	12 (80.0)	13 (92.9)	25 (86.2)
≥3-point reduction	9 (60.0)	11 (73.3)	10 (71.4)	21 (72.4)
Week 12				
n	15	15	14	29
≥0-point reduction	13 (86.7)	12 (80.0)	14 (100)	26 (89.7)
≥1-point reduction	12 (80.0)	12 (80.0)	12 (85.7)	24 (82.8)
≥2-point reduction	10 (66.7)	11 (73.3)	11 (78.6)	22 (75.9)
≥3-point reduction	8 (53.3)	10 (66.7)	10 (71.4)	20 (69.0)

LOCF=last observation carried forward; mITT=modified intention to treat; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; ZLP=zilucoplan
Note: Percentages were based on the number of study participants at each time point and treatment group.
Data source: Table 14.2.1.11

4.1.5.2.5.2　主要パート及び継続パート

主要パート及び継続パートで QMG スコアがベースラインから 3 点以上低下した被験者数及びその割合（observed case）（ジルコプラン安全性解析対象集団）を表 4.1-49 に示した。

主要パート及び継続パートの QMG スコアに臨床的に意義のある効果が認められた被験者の割合（observed case）は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 40.9%～89.5%及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で 57.1%～100%で、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で少なかった。

表 4.1-49　QMG スコアがベースラインから 3 点以上低下した被験者数及びその割合（observed case）：主要パート及び継続パート–ジルコプラン安全性解析対象集団

Timepoint Variable	ZLP 0.1mg/kg/day N=22 n (%)	ZLP 0.3mg/kg/day N=21 n (%)	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=43 n (%)
Week 1			
n	22	21	43
≥0-point reduction	17 (77.3)	20 (95.2)	37 (86.0)
≥1-point reduction	16 (72.7)	17 (81.0)	33 (76.7)
≥2-point reduction	11 (50.0)	16 (76.2)	27 (62.8)
≥3-point reduction	9 (40.9)	12 (57.1)	21 (48.8)
Week 2			
n	22	21	43
≥0-point reduction	19 (86.4)	19 (90.5)	38 (88.4)
≥1-point reduction	16 (72.7)	18 (85.7)	34 (79.1)
≥2-point reduction	15 (68.2)	15 (71.4)	30 (69.8)
≥3-point reduction	13 (59.1)	14 (66.7)	27 (62.8)
Week 4			
n	21	21	42
≥0-point reduction	20 (95.2)	20 (95.2)	40 (95.2)
≥1-point reduction	18 (85.7)	18 (85.7)	36 (85.7)
≥2-point reduction	14 (66.7)	17 (81.0)	31 (73.8)
≥3-point reduction	14 (66.7)	16 (76.2)	30 (71.4)
Week 8			
n	21	19	40
≥0-point reduction	20 (95.2)	19 (100)	39 (97.5)
≥1-point reduction	17 (81.0)	18 (94.7)	35 (87.5)
≥2-point reduction	17 (81.0)	18 (94.7)	35 (87.5)
≥3-point reduction	15 (71.4)	14 (73.7)	29 (72.5)
Week 12			
n	21	19	40
≥0-point reduction	18 (85.7)	19 (100)	37 (92.5)
≥1-point reduction	18 (85.7)	17 (89.5)	35 (87.5)
≥2-point reduction	17 (81.0)	15 (78.9)	32 (80.0)
≥3-point reduction	14 (66.7)	12 (63.2)	26 (65.0)
Week 13			
n	14	11	25
≥0-point reduction	13 (92.9)	11 (100)	24 (96.0)
≥1-point reduction	12 (85.7)	10 (90.9)	22 (88.0)
≥2-point reduction	11 (78.6)	10 (90.9)	21 (84.0)
≥3-point reduction	11 (78.6)	9 (81.8)	20 (80.0)
Week 14			
n	13	12	25
≥0-point reduction	12 (92.3)	12 (100)	24 (96.0)
≥1-point reduction	11 (84.6)	12 (100)	23 (92.0)
≥2-point reduction	11 (84.6)	11 (91.7)	22 (88.0)
≥3-point reduction	9 (69.2)	11 (91.7)	20 (80.0)
Week 16			
n	14	13	27
≥0-point reduction	13 (92.9)	13 (100)	26 (96.3)
≥1-point reduction	12 (85.7)	13 (100)	25 (92.6)
≥2-point reduction	11 (78.6)	12 (92.3)	23 (85.2)
≥3-point reduction	11 (78.6)	12 (92.3)	23 (85.2)

表 4.1-49　QMG スコアがベースラインから 3 点以上低下した被験者数及びその割合（observed case）：主要パート及び継続パート–ジルコプラン安全性解析対象集団（続き）

Timepoint Variable	ZLP 0.1mg/kg/day N=22 n (%)	ZLP 0.3mg/kg/day N=21 n (%)	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=43 n (%)
Week 20			
n	14	13	27
≥0-point reduction	12 (85.7)	13 (100)	25 (92.6)
≥1-point reduction	12 (85.7)	13 (100)	25 (92.6)
≥2-point reduction	11 (78.6)	13 (100)	24 (88.9)
≥3-point reduction	11 (78.6)	11 (84.6)	22 (81.5)
Week 24			
n	20	19	39
≥0-point reduction	20 (100)	19 (100)	39 (100)
≥1-point reduction	17 (85.0)	19 (100)	36 (92.3)
≥2-point reduction	15 (75.0)	16 (84.2)	31 (79.5)
≥3-point reduction	14 (70.0)	16 (84.2)	30 (76.9)
Week 36			
n	19	16	35
≥0-point reduction	18 (94.7)	16 (100)	34 (97.1)
≥1-point reduction	18 (94.7)	16 (100)	34 (97.1)
≥2-point reduction	17 (89.5)	16 (100)	33 (94.3)
≥3-point reduction	17 (89.5)	15 (93.8)	32 (91.4)
Week 48			
n	18	16	34
≥0-point reduction	18 (100)	16 (100)	34 (100)
≥1-point reduction	17 (94.4)	16 (100)	33 (97.1)
≥2-point reduction	17 (94.4)	15 (93.8)	32 (94.1)
≥3-point reduction	16 (88.9)	14 (87.5)	30 (88.2)
Week 60			
n	18	14	32
≥0-point reduction	17 (94.4)	13 (92.9)	30 (93.8)
≥1-point reduction	16 (88.9)	13 (92.9)	29 (90.6)
≥2-point reduction	16 (88.9)	13 (92.9)	29 (90.6)
≥3-point reduction	15 (83.3)	12 (85.7)	27 (84.4)
Week 72			
n	17	14	31
≥0-point reduction	16 (94.1)	14 (100)	30 (96.8)
≥1-point reduction	16 (94.1)	14 (100)	30 (96.8)
≥2-point reduction	15 (88.2)	14 (100)	29 (93.5)
≥3-point reduction	13 (76.5)	13 (92.9)	26 (83.9)
Week 84			
n	11	4	15
≥0-point reduction	11 (100)	4 (100)	15 (100)
≥1-point reduction	10 (90.9)	4 (100)	14 (93.3)
≥2-point reduction	9 (81.8)	4 (100)	13 (86.7)
≥3-point reduction	9 (81.8)	4 (100)	13 (86.7)

QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; ZLP=zilucoplan
Note: Percentages were based on the number of study participants at each time point and treatment group.
Note: Baseline was defined as the value obtained prior to receiving the first administration of ZLP.
Note: Data combined from ZLP dose groups in Main Portion and "matched" Extension Portion Results from placebo group study participants receiving ZLP in the Extension Period. Baseline for study participants in Extension Portion is Week 12/Day E1.
Data source: Table 14.2.1.15.1

4.1.5.2.5.3　ジルコプラン投与開始後の 24 週間

ジルコプラン投与開始後の 24 週間に QMG スコアがベースラインから 3 点以上低下した被験者数及びその割合（LOCF）（ジルコプラン安全性解析対象集団）を表 4.1-50 に示した。

ジルコプラン投与開始後の 24 週間では、QMG スコア（LOCF）の臨床的に意義のある効果は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群及び 0.3mg/kg 群のいずれの投与群でも Week 12 以降にわずかに認められた。Week 24 に QMG スコアがベースラインから 3 点以上低下した被験者の割合は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 63.6%及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で 85.0%で、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で小さかった。QMG レスポンダー解析における被験者数が少ないため、結果の解釈は限定的である。

表 4.1-50　QMG スコアがベースラインから 3 点以上低下した被験者数及びその割合（LOCF）：ジルコプラン投与開始後の 24 週間−ジルコプラン安全性解析対象集団

Timepoint Variable	ZLP 0.1mg/kg/day N=22 n (%)	ZLP 0.3mg/kg/day N=21 n (%)	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=43 n (%)
Week 1			
n	22	21	43
≥0-point reduction	17 (77.3)	20 (95.2)	37 (86.0)
≥1-point reduction	16 (72.7)	17 (81.0)	33 (76.7)
≥2-point reduction	11 (50.0)	16 (76.2)	27 (62.8)
≥3-point reduction	9 (40.9)	12 (57.1)	21 (48.8)
Week 2			
n	22	21	43
≥0-point reduction	19 (86.4)	19 (90.5)	38 (88.4)
≥1-point reduction	16 (72.7)	18 (85.7)	34 (79.1)
≥2-point reduction	15 (68.2)	15 (71.4)	30 (69.8)
≥3-point reduction	13 (59.1)	14 (66.7)	27 (62.8)
Week 4			
n	22	21	43
≥0-point reduction	20 (90.9)	20 (95.2)	40 (93.0)
≥1-point reduction	18 (81.8)	18 (85.7)	36 (83.7)
≥2-point reduction	14 (63.6)	17 (81.0)	31 (72.1)
≥3-point reduction	14 (63.6)	16 (76.2)	30 (69.8)
Week 8			
n	22	21	43
≥0-point reduction	20 (90.9)	21 (100)	41 (95.3)
≥1-point reduction	17 (77.3)	20 (95.2)	37 (86.0)
≥2-point reduction	17 (77.3)	20 (95.2)	37 (86.0)
≥3-point reduction	15 (68.2)	16 (76.2)	31 (72.1)
Week 12			
n	22	21	43
≥0-point reduction	18 (81.8)	21 (100)	39 (90.7)
≥1-point reduction	18 (81.8)	19 (90.5)	37 (86.0)
≥2-point reduction	17 (77.3)	17 (81.0)	34 (79.1)
≥3-point reduction	14 (63.6)	14 (66.7)	28 (65.1)
Week 13			
n	22	20	42
≥0-point reduction	19 (86.4)	20 (100)	39 (92.9)
≥1-point reduction	18 (81.8)	19 (95.0)	37 (88.1)
≥2-point reduction	17 (77.3)	18 (90.0)	35 (83.3)
≥3-point reduction	15 (68.2)	15 (75.0)	30 (71.4)
Week 14			
n	22	20	42
≥0-point reduction	19 (86.4)	20 (100)	39 (92.9)
≥1-point reduction	18 (81.8)	20 (100)	38 (90.5)
≥2-point reduction	18 (81.8)	18 (90.0)	36 (85.7)
≥3-point reduction	14 (63.6)	16 (80.0)	30 (71.4)

表 4.1-50　QMG スコアがベースラインから 3 点以上低下した被験者数及びその割合（LOCF）：ジルコプラン投与開始後の 24 週間−ジルコプラン安全性解析対象集団（続き）

Timepoint Variable	ZLP 0.1mg/kg/day N=22 n (%)	ZLP 0.3mg/kg/day N=21 n (%)	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=43 n (%)
Week 16			
n	22	20	42
≥0-point reduction	19 (86.4)	20 (100)	39 (92.9)
≥1-point reduction	18 (81.8)	20 (100)	38 (90.5)
≥2-point reduction	17 (77.3)	18 (90.0)	35 (83.3)
≥3-point reduction	15 (68.2)	16 (80.0)	31 (73.8)
Week 20			
n	22	20	42
≥0-point reduction	18 (81.8)	20 (100)	38 (90.5)
≥1-point reduction	18 (81.8)	20 (100)	38 (90.5)
≥2-point reduction	17 (77.3)	19 (95.0)	36 (85.7)
≥3-point reduction	15 (68.2)	15 (75.0)	30 (71.4)
Week 24			
n	22	20	42
≥0-point reduction	20 (90.9)	20 (100)	40 (95.2)
≥1-point reduction	17 (77.3)	20 (100)	37 (88.1)
≥2-point reduction	15 (68.2)	17 (85.0)	32 (76.2)
≥3-point reduction	14 (63.6)	17 (85.0)	31 (73.8)

LOCF=last observation carried forward; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; ZLP=zilucoplan
Note: Percentages were based on the number of study participants at each time point and treatment group.
Note: Study participants were able to complete 24 weeks of active treatment in a combination of the Main Portion and first 12 weeks of the Extension Portion or during 24 weeks of the Extension Portion. This summary includes study participants in the active treatment dose group during the Main Portion, as well as study participants in the placebo arm during the Main Portion who switched to the active treatment dose group during the Extension Portion.
Data source: Table 14.2.1.15

4.1.5.2.6　レスキュー療法

4.1.5.2.6.1　主要パート

主要パートのレスキュー療法の概要（mITT 集団）を表 4.1-51 に示した。

主要パートのジルコプラン 0.3mg/kg 群では、レスキュー療法を受けた被験者はいなかった。3 コース以上のレスキュー療法を受けた被験者数はジルコプラン 0.1mg/kg 群及びプラセボ群で各 1 例（6.7%）、1 コースのレスキュー療法を受けた被験者数はプラセボ群で 2 例（13.3%）であった。

表 4.1-51　レスキュー療法の概要：主要パート−mITT 集団

Characteristic	Placebo (N=15)	ZLP 0.1mg/kg/day (N=15)	ZLP 0.3mg/kg/day (N=14)	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day (N=29)	Total (N=44)
Patients receiving rescue therapy (number of courses), n (%)					
1	2 (13.3)	0	0	0	2 (4.5)
2	0	0	0	0	0
≥3	1 (6.7)	1 (6.7)	0	1 (3.4)	2 (4.5)
Time to rescue therapy (days)[a, b]					
N	3	1	0	1	4
Mean (SD)	51.7 (21.0)	14.0	—	14.0	42.3 (25.5)
Median	59.0	14.0	—	14.0	43.5
Min, max	28, 68	14, 14	—	14, 14	14, 68
Number of doses of immunoglobin received[a], n (%)					
1	1 (6.7)	0	0	0	1 (2.3)
2	0	0	0	0	0
≥3	1 (6.7)	0	0	0	1 (2.3)
Number of cycles of Plasma Exchange received[a], n (%)					
1	1 (6.7)	0	0	0	1 (2.3)
2	0	0	0	0	0
≥3	0	1 (6.7)	0	1 (3.4)	1 (2.3)

Max=maximum; Min=minimum; mITT=modified intention to treat; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan
a. Only included study participants who received rescue therapy.
b. Time to rescue therapy = Date of rescue therapy – Date of first dose.
Data source: Table 14.3.6.1

4.1.5.2.6.2　主要パート及び継続パート

主要パート及び継続パートのレスキュー療法の概要（ジルコプラン安全性解析対象集団）を表 4.1-52 に示した。

主要パート及び継続パートで 3 コース以上のレスキュー療法を受けた被験者数は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群（0.3mg/kg 投与切替え前）で 2 例（9.1%）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で 3 例（21.4%）であった。

表 4.1-52　レスキュー療法の概要：主要パート及び継続パート–ジルコプラン安全性解析対象集団

Characteristic	ZLP 0.1mg/kg/day (N=22) Before switch to 0.3mg/kg/day (N=22)	ZLP 0.1mg/kg/day (N=22) After switch to 0.3mg/kg/day (N=21)	ZLP 0.3mg/kg/day (N=21)	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day (N=43)
Patients receiving rescue therapy (number of courses), n (%)				
2	0	1 (4.8)	0	1 (2.3)
≥3	2 (9.1)	1 (4.8)	3 (21.4)	5 (11.6)
Time to rescue therapy (days)[a,b]				
N	2	2	3	6
Mean (SD)	101.5 (123.74)	108.0 (84.85)	274.7 (295.37)	220.5 (215.69)
Median	101.5	108.0	183.0	186.0
Min, max	14, 189	48, 168	36, 605	14, 605
Number of doses of immunoglobin received[a], n (%)				
2	0	1 (4.8)	0	1 (2.3)
≥3	1 (4.5)	0	2 (14.3)	3 (7.0)
Number of cycles of Plasma Exchange received[a], n (%)				
≥3	2 (9.1)	1 (4.8)	1 (7.1)	3 (7.0)

Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan
a. Only included study participants who received rescue therapy.
b. Time to rescue therapy = Date of rescue therapy – Date of first dose.
Data source: Table 14.3.6.2.1

（1）　切替えデータ

ジルコプラン 0.1mg/kg 群（0.3mg/kg 投与切替え前）で 3 コース以上のレスキュー療法を受けた被験者数は 2 例（9.1%）で、そのうち 1 例（4.5%）が 3 回以上の IVIg、2 例（9.1%）が 3 サイクル以上の PLEX 療法を受けた。0.3mg/kg 投与切替え後の被験者ではレスキュー療法のコース数が減少し、2 コースのレスキュー療法及び 3 コース以上のレスキュー療法を受けた被験者数は各 1 例（4.8%）で、そのうち 1 例（4.8%）が 2 回の IVIg、別の 1 例（4.8%）が 3 サイクル以上の PLEX 療法を受けた（表 4.1-52、MG0009 試験 CSR Listing 16.5.1、Listing 16.5.2）。

4.1.5.2.6.3　ジルコプラン投与開始後の 24 週間

ジルコプラン投与開始後の 24 週間におけるレスキュー療法の概要（ジルコプラン安全性解析対象集団）を表 4.1-53 に示した。

ジルコプラン投与開始後の 24 週間に 3 コース以上のレスキュー療法を受けた被験者の割合は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群の 1 例（4.5%）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群の 1 例（4.8%）で、いずれの投与群の被験者も 3 回以上の IVIg を受けた。また、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 3 コース以上のレスキュー療法を受けた被験者 1 例（4.5%）は 3 サイクル以上の PLEX 治療も受けた。

表 4.1-53　レスキュー療法の概要：ジルコプラン投与開始後の 24 週間–ジルコプラン安全性解析対象集団

Characteristic	ZLP 0.1mg/kg/day (N=22)	ZLP 0.3mg/kg/day (N=21)	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day (N=43)
Patients receiving rescue therapy (number of courses), n(%)			
≥3	1 (4.5)	1 (4.8)	2 (4.7)
Time to rescue therapy (days)[a,b]			
N	1	1	2
Mean (SD)	14.0	117.0	65.5 (72.8)
Median	14.0	117.0	65.5
Min, max	14, 14	117, 117	14, 117
Number of doses of immunoglobin received[a], n(%)			
≥3	1 (4.5)	1 (4.8)	2 (4.7)
Number of cycles of plasma exchange received[a], n(%)			
≥3	1 (4.5)	0	1 (2.3)

Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan
a. Only included study participants who received rescue therapy.
b. Time to rescue therapy = Date of rescue therapy – Date of first dose.
Data source: Table 14.3.6.3

4.1.5.3　探索的評価項目

4.1.5.3.1　レスポンダー解析

4.1.5.3.1.1　MG-ADL スコア

主要パートの Week 12 において MG-ADL スコアがベースラインから 2 点以上低下した被験者の割合は、プラセボ群（8 例、53.3%）と比較して、ジルコプラン 0.1mg/kg 群（9 例、60.0%）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群（10 例、71.4%）で多かった（MG0009 試験 CSR Table 14.2.2.11）。

4.1.5.3.1.2　MG-QOL15r スコア

主要パートの Week 12 において MG-QOL15r スコアがベースラインから 2 点以上低下した被験者の割合は、プラセボ群（7 例、46.7%）と比較して、ジルコプラン 0.1mg/kg 群（11 例、73.3%）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群（10 例、71.4%）で多かった（MG0009 試験 CSR Table 14.2.3.9）。

4.1.5.3.1.3　MGC スコア

主要パートの Week 12 において MGC スコアがベースラインから 3 点以上低下した被験者の割合は、プラセボ群（8 例、53.3%）と比較して、ジルコプラン 0.1mg/kg 群（10 例、66.7%）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群（9 例、64.3%）で多かった（MG0009 試験 CSR Table 14.2.4.9）。

4.1.5.3.2　QMG 構成スコア

眼筋サブスコア

Week 12 の眼筋サブスコアにおけるベースラインからの変化量の LSM は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群（−1.1）、ジルコプラン 0.3mg/kg 群（−1.4）、及びプラセボ群（−1.0）で同程度であった（MG0009 試験 CSR Table 14.2.1.16）。

延髄サブスコア

Week 12 の延髄サブスコアでは、ジルコプラン投与群で改善が示された。プラセボ群に対するベースラインからの変化量の LSM の差は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で−0.5（p=0.1139）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で−0.6（p=0.0500）であった（MG0009 試験 CSR Table 14.2.1.17）。

呼吸機能サブスコア

Week 12 の呼吸機能サブスコアにおけるベースラインからの変化量の LSM は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群（−0.3）、ジルコプラン 0.3mg/kg 群（−0.2）、及びプラセボ群（−0.4）で同程度であった（MG0009 試験 CSR Table 14.2.1.18）。

四肢及び脊椎機能サブスコア

Week 12 の四肢及び脊椎機能サブスコアでは、ジルコプラン投与群で改善が示された。プラセボ群に対するベースラインからの変化量の LSM の差は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で−1.9（p=0.0305）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で−2.0（p=0.0244）であった（MG0009 試験 CSR Table 14.2.1.19）。

4.1.5.3.3　MG-ADL 構成スコア

眼筋サブスコア

Week 12 の眼筋サブスコアにおけるベースラインからの変化量の LSM は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群（−1.0）、ジルコプラン 0.3mg/kg 群（−1.1）、及びプラセボ群（−0.5）で同程度であった（MG0009 試験 CSR Table 14.2.2.13）。

延髄サブスコア

Week 12 の延髄サブスコアでは、ジルコプラン投与群で改善が示された。プラセボ群に対するベースラインからの変化量の LSM の差は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で−0.8（p=0.0498）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で−0.9（p=0.0308）であった（MG0009 試験 CSR Table 14.2.2.14）。

呼吸機能サブスコア

Week 12 の呼吸機能サブスコアでは、ジルコプラン投与群で改善が示された。プラセボ群に対するベースラインからの変化量の LSM の差は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群（−0.4、p=0.0695）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg 群（−0.2、p=0.2189）でわずかに小さかった（MG0009 試験 CSR Table 14.2.2.15）。

四肢及び脊椎機能サブスコア

Week 12 の四肢及び脊椎機能サブスコアでは、ジルコプラン投与群で改善が示された。プラセボ群に対するベースラインからの変化量の LSM の差は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群（−0.4、p=0.1880）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg 群（−0.7、p=0.0504）でわずかに大きかった（MG0009 試験 CSR Table 14.2.2.16）。

4.1.5.3.4　MG-QOL15r 構成スコア

眼筋サブスコア

Week 12 の眼筋サブスコアでは、ジルコプラン投与群で改善が示された。プラセボ群に対するベースラインからの変化量の LSM の差は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で−0.3（p=0.1733）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で−0.4（p=0.0631）であった（MG0009 試験 CSR Table 14.2.3.11）。

延髄サブスコア

Week 12 の延髄サブスコアでは、ジルコプラン投与群で改善が示された。プラセボ群に対するベースラインからの変化量の LSM の差は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で−0.7（p=0.0193）及びジルコプラン 0.3mg/kg 群で−0.5（p=0.0646）であった（MG0009 試験 CSR Table 14.2.3.12）。

四肢及び脊椎機能サブスコア

Week 12 の四肢及び脊椎機能サブスコアにおけるベースラインからの変化量の LSM は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群（−0.6）、ジルコプラン 0.3mg/kg 群（−0.5）、及びプラセボ群（−0.2）で同程度であった（MG0009 試験 CSR Table 14.2.3.13）。

4.1.5.3.5　MGC 構成スコア

眼筋サブスコア

Week 12 の眼筋サブスコアにおけるベースラインからの変化量の LSM は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群（−0.9）、ジルコプラン 0.3mg/kg 群（−1.3）、及びプラセボ群（−0.9）で同程度であった（MG0009 試験 CSR Table 14.2.4.11）。

延髄サブスコア

Week 12 の延髄サブスコアでは、ジルコプラン投与群で改善が示された。プラセボ群に対するベースラインからの変化量の LSM の差は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群（−1.9、p=0.0282）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg 群（−1.5、p=0.0573）でわずかに小さかった（MG0009 試験 CSR Table 14.2.4.12）。

呼吸機能サブスコア

Week 12 の呼吸機能サブスコアでは、ジルコプラン投与群で改善が示された。プラセボ群に対するベースラインからの変化量の LSM の差は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群（−0.7、p=0.0642）と比較してジルコプラン 0.1mg/kg 群（−0.3、p=0.2331）でわずかに小さかった（MG0009 試験 CSR Table 14.2.4.13）。

四肢及び脊椎機能サブスコア

Week 12 の四肢及び脊椎機能サブスコアにおけるベースラインからの変化量の LSM は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群（−1.9）、ジルコプラン 0.3mg/kg 群（−2.9）、及びプラセボ群（−1.8）で同程度であった（MG0009 試験 CSR Table 14.2.4.14）。

4.1.6　薬物動態

PK 切替え集団でジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切り替えた後の PK 結果を得た被験者数が少ないため、本項には切替えデータについては記載していない。

4.1.6.1 ジルコプラン及びその代謝物の血漿中濃度

4.1.6.1.1 主要パート

主要パートにおける血漿中ジルコプラン濃度の概要（PK 解析対象集団）を表 4.1-54 に示した。

主要パートのジルコプラン 0.1mg/kg 群及び 0.3mg/kg 群における血漿中ジルコプラン濃度の幾何平均値（ジルコプラン投与前）は Week 1～4 に上昇し、Week 4～12 では定常状態のまま推移した。規定の測定時点における血漿中ジルコプラン濃度の幾何平均値は、予測された範囲内であった。投与群間の血漿中ジルコプラン濃度増加の程度は、用量比例をわずかに下回った。

主要パートにおけるジルコプランの主要な代謝物（RA102758 及び RA103488）では、血漿中ジルコプラン濃度の幾何平均値と比較して血漿中代謝物濃度の幾何平均値は低かった。血漿中代謝物濃度の幾何平均値（ジルコプラン投与前）は Week 4 まで緩やかに上昇した。RA102758 の血漿中濃度は用量比例的に上昇したが、血漿中 RA103488 濃度では用量比例的な上昇をわずかに下回った（MG0009 試験 CSR Table 14.3.8.1）。

表 4.1-54　血漿中ジルコプラン濃度の概要：主要パート−PK 解析対象集団

Time point	Statistic	ZLP 0.1mg/kg/day N=15	ZLP 0.3mg/kg/day N=14
ZLP			
Day 1, predose	n	14	14
	Geometric mean (ng/mL)	NC[a]	NC[a]
	Geometric CV(%)	NC	NC
Day 1, 1 hour postdose	n	14	14
	Geometric mean (ng/mL)	442.927	2017.077
	Geometric CV(%)	242.6	52.6
Day 1, 3 hour postdose	n	15	14
	Geometric mean (ng/mL)	1632.069	4029.142
	Geometric CV(%)	28.1	27.8
Day 1, 6 hour postdose	n	14	13
	Geometric mean (ng/mL)	1901.812	4572.579
	Geometric CV(%)	16.0	17.3
Week 1, predose	n	14	14
	Geometric mean (ng/mL)	4521.705	8708.866
	Geometric CV(%)	15.2	43.8
Week 2, predose	n	15	13
	Geometric mean (ng/mL)	4864.996	10091.411
	Geometric CV(%)	14.6	17.1
Week 4, predose	n	14	12
	Geometric mean (ng/mL)	5037.841	10153.275
	Geometric CV(%)	16.2	15.6
Week 8, predose	n	15	12
	Geometric mean (ng/mL)	5179.576	9913.061
	Geometric CV(%)	13.3	19.1
Week 12, predose	n	15	13
	Geometric mean (ng/mL)	5143.432	10133.601
	Geometric CV(%)	25.9	18.4

BLQ=below limit of quantification; CSR=clinical study report; CV=coefficient of variation; NC=not calculated; LLOQ=lower limit of quantification; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan
Note: Day 1=Baseline (see Study MG0009 CSR Table 3-2 for the Main Portion).
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2 (=5ng/mL) in calculations of means, SDs, and CVs.
Note: Geometric means and geometric CVs were only calculated if at least 2/3 of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: The predose geometric mean plasma concentrations for ZLP were not calculated on Day 1 (Baseline) for study participants in the ZLP 0.1mg/kg/day and ZLP 0.3mg/kg/day dose groups.
a.　All samples measured at Day 1 predose were BLQ.
Data source: Table 14.3.8.1

4.1.6.1.2　ジルコプラン投与開始後の 24 週間

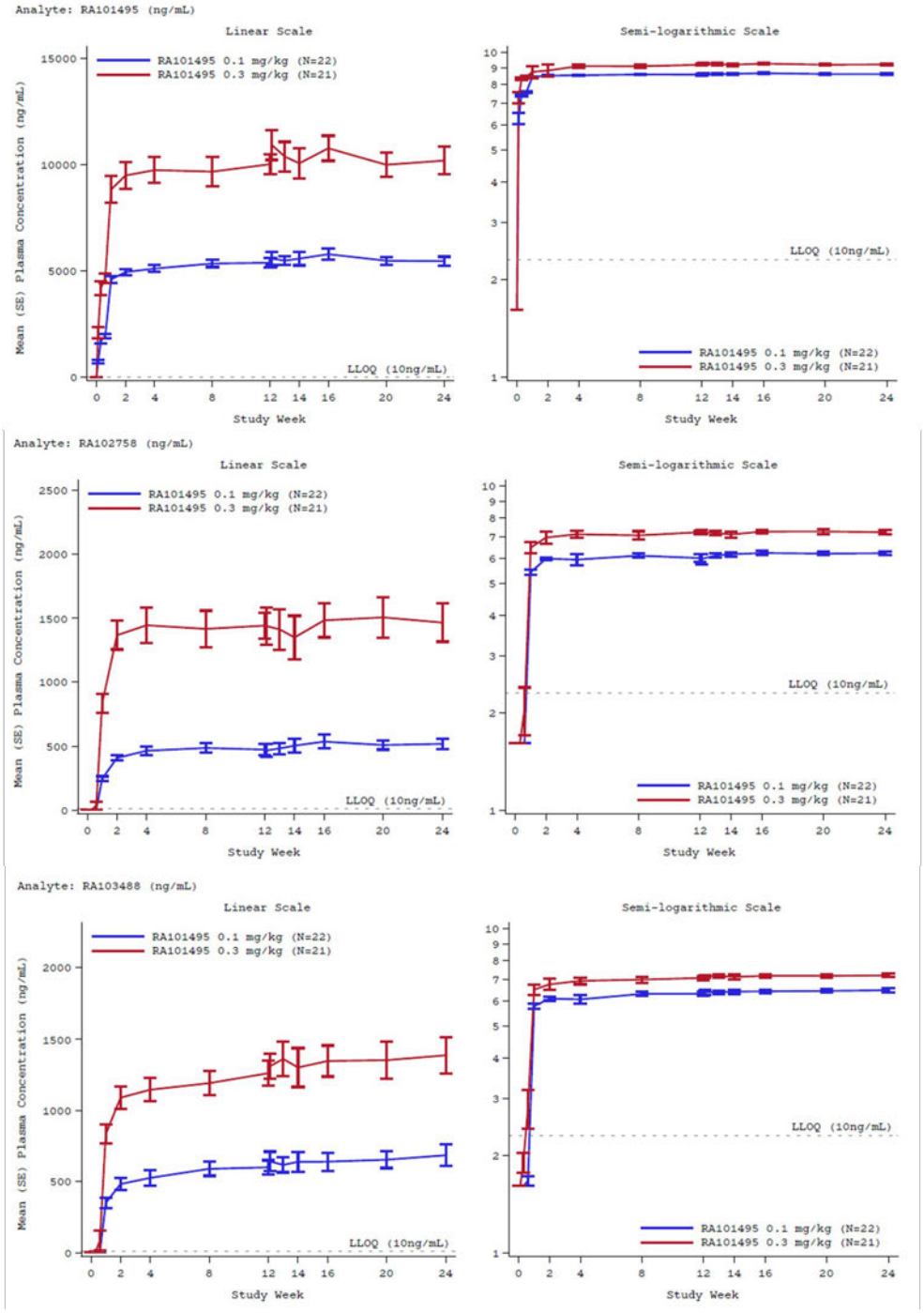
ジルコプラン投与開始後の 24 週間における血漿中ジルコプラン濃度の幾何平均値の時間推移（PK 解析対象集団）を図 4.1-5 に示した。

ジルコプラン投与開始後の 24 週間では、ジルコプラン 0.1mg/kg 群及び 0.3mg/kg 群における血漿中ジルコプラン濃度の幾何平均値（ジルコプラン投与前）は Week 1～4 に上昇し、Week 4～24 では定常状態のまま推移した。投与群間の血漿中ジルコプラン濃度増加の程度は、用量比例をわずかに下回った。

ジルコプラン投与開始後の 24 週間では、ジルコプランの主要な代謝物（RA102758 及び RA103488）の血漿中濃度の幾何平均値（ジルコプラン投与前）は、血漿中ジルコプラン濃度の幾何平均値と同様の傾向を示した。RA102758 の血漿中濃度は用量比例的に上昇したが、血漿中 RA103488 濃度では用量比例的な上昇をわずかに下回った（MG0009 試験 CSR Table 14.3.8.1）。

ジルコプラン 0.3mg/kg 群の被験者 1 例で、継続パートの Day E1、Week E1 及び E2 に血漿検体を採取しなかったため測定値が定量限界未満となったことから、ジルコプラン及びその代謝物の血漿中濃度の相対標準偏差が大きくなった（200%超）。当該被験者は、主要パート中はプラセボ群に割り付けられていた（MG0009 試験 CSR Listing 16.2.6.1）。

図 4.1-5　血漿中ジルコプラン濃度の幾何平均値の時間推移：ジルコプラン投与開始後の 24 週間−PK 解析対象集団



BLQ=below limit of quantification; LLOQ=lower limit of quantification; PK=pharmacokinetic; RA101495=zilucoplan; SE=standard error; ZLP=zilucoplan

Note: ZLP was named RA101495 previously in the development process.

Note: Values BLQ were replaced by the value LLOQ/2 (=5ng/mL).

Note: Geometric mean and SE were only calculated if at least 2/3 of the concentrations were quantified at the respective time point.

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

Data source: Figure 2.1.1

4.1.6.2 薬物動態パラメータ

4.1.6.2.1 主要パート

主要パートにおけるジルコプランの血漿中 PK パラメータ及び主要な代謝物の比（PK 解析対象集団）を表 4.1-55 に示した。

主要パートの Day 1 におけるジルコプランの C_{max} の幾何平均値は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群（1907.237ng/mL）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群（4766.446ng/kg）で約 2.5 倍高かった。Day 1 におけるジルコプランの t_{max} の中央値は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群（4.550 時間）とジルコプラン 0.3mg/kg 群（4.700 時間）で同程度であった。

主要パートでは、RA102758 及び RA103488 が Week 1 から経時的に増加した。ジルコプランに対する代謝物の比は、RA102758 ではジルコプラン 0.1mg/kg 群（0.115～0.210）でジルコプラン 0.3mg/kg 群（0.199～0.315）よりわずかに小さく、RA103488 では両投与群でおおむね同程度（ジルコプラン 0.1mg/kg 群：0.073～0.111、ジルコプラン 0.3mg/kg 群：0.092～0.125）であった。

表 4.1-55　ジルコプランの血漿中 PK パラメータ及び主要な代謝物の比：主要パート–PK 解析対象集団

Time point	Statistic	ZLP 0.1mg/kg/day N=15	ZLP 0.3mg/kg/day N=14
ZLP C_{max} (ng/mL)			
Day 1	n	15	14
	Geometric mean	1907.237	4766.446
	Geometric CV(%)	20.8	20.3
ZLP t_{max} (hour)			
Day 1	n	15	14
	Median	4.550	4.700
	Min, Max	2.95, 5.50	2.62, 5.92
Ratio of RA102758 to ZLP			
Week 1, predose	n	14	14
	Geometric mean	0.115	0.199
	Geometric CV(%)	34.9	20.3
Week 2, predose	n	15	13
	Geometric mean	0.177	0.302
	Geometric CV(%)	24.8	18.8
Week 4, predose	n	13	12
	Geometric mean	0.210	0.315
	Geometric CV(%)	19.7	23.2
Week 8, predose	n	15	12
	Geometric mean	0.185	0.294
	Geometric CV(%)	40.1	23.3
Week 12, predose	n	15	13
	Geometric mean	0.163	0.297
	Geometric CV(%)	70.4	20.2
Ratio of RA103488 to ZLP			
Week 1, predose	n	14	14
	Geometric mean	0.073	0.092
	Geometric CV(%)	42.2	36.1
Week 2, predose	n	15	13
	Geometric mean	0.097	0.109
	Geometric CV(%)	38.2	28.9
Week 4, predose	n	13	12
	Geometric mean	0.084	0.114
	Geometric CV(%)	128.8	30.1
Week 8, predose	n	15	12
	Geometric mean	0.111	0.123
	Geometric CV(%)	35.5	29.2
Week 12, predose	n	15	13
	Geometric mean	0.111	0.125
	Geometric CV(%)	32.6	32.7

C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation; Max=maximum; Min=minimum; PK=pharmacokinetics; t_{max}=time corresponding to C_{max}; ZLP=zilucoplan
Note: Geometric means, and geometric CVs were only calculated if at least 2/3 of the PK samples had properly determined parameters (ie, calculated and nonflagged).
Note: The geometric mean ratios were not calculated at Day 1 predose and 1 h post dose for study participants in the ZLP 0.1mg/kg/day and ZLP 0.3mg/kg/day dose groups for the ratio of ZLP to each of the metabolites.
Data source: Table 14.3.8.5

4.1.7　薬力学

PD 切替え集団でジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切り替えた後の PD 結果を得た被験者数が少ないため、本項には切替えデータについては記載していない。

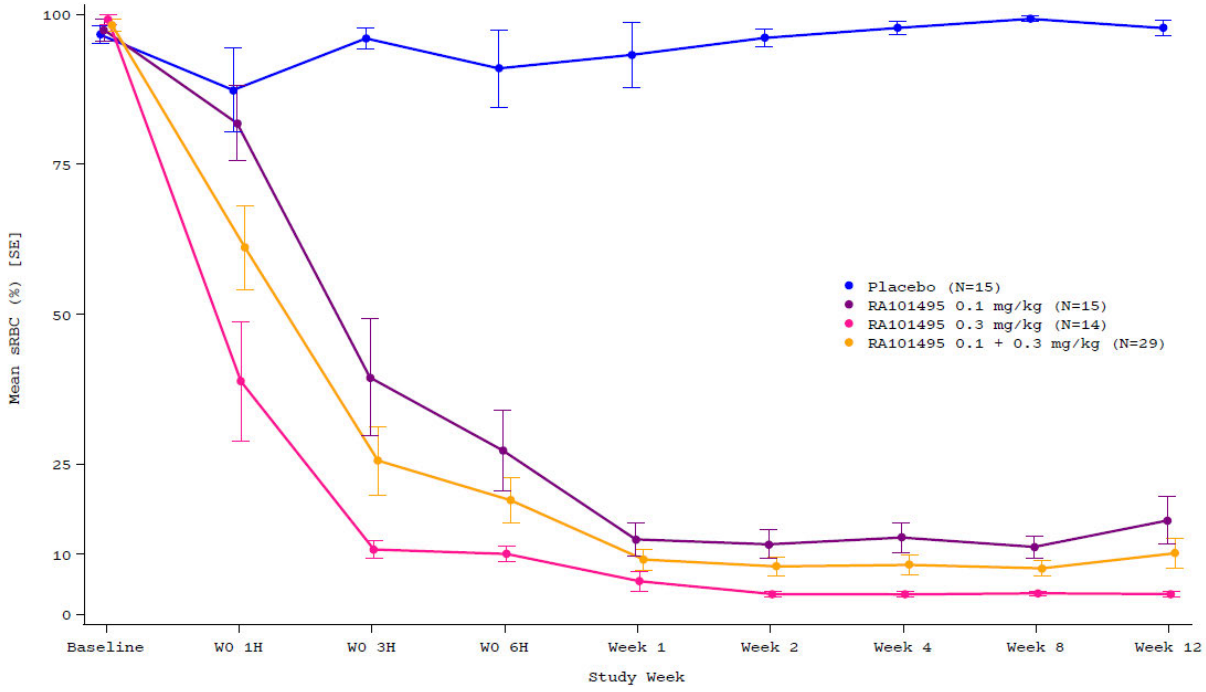
4.1.7.1　ヒツジ赤血球溶血試験

4.1.7.1.1　主要パート

主要パートにおける sRBC 溶血率の経時的推移（PD 解析対象集団）を図 4.1-6 に、sRBC 溶血試験におけるベースラインからの変化量（PD 解析対象集団）を表 4.1-56 に示した。

主要パートの Day 1 におけるジルコプラン投与群では、sRBC 溶血阻害が経時的に増加し、治験薬投与 1 時間後に顕著な PD 効果が認められた。溶血阻害は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群でより速やかかつ顕著に認められ、治験薬投与 3 時間後に 90%阻害レベルに達した。ジルコプラン 0.3mg/kg 群では Week 2 に完全な溶血阻害レベル（95%）に到達し、主要パートの以降の期間中はこのレベルが維持された。主要パートのプラセボ群におけるベースラインからの変化量の LSM は、ごくわずかな sRBC 溶血阻害を示した。

図 4.1-6　sRBC 溶血率の経時的推移：主要パート–PD 解析対象集団



H=hour; PD=pharmacodynamic; SE=standard error; sRBC=sheep red blood cell; W=week; ZLP=zilucoplan
Note: ZLP was named RA101495 previously in the development process.
Data source: Figure 2.2.1

表 4.1-56　sRBC 溶血試験におけるベースラインからの変化量：主要パート−PD 解析対象集団

Time point Variable Statistic	Placebo N=15	ZLP 0.1mg/kg/day N=15	ZLP 0.3mg/kg/day N=14
Baseline, n	15	15	13
Mean (SD)	96.610 (5.923)	97.400 (7.310)	99.102 (3.101)
Day 1, 1h postdose **ANCOVA results[a], n**	14	14	13
LS mean	−8.329	−15.218	−61.332
80% CI	(−18.096, 1.437)	(−24.927, −5.509)	(−71.931, −50.734)
LS Mean Difference (SE)[b]	—	−6.889 (10.534)	−53.003 (11.129)
80% CI[b]	—	(−20.641, 6.863)	(−67.532, −38.474)
CFB, n	14	14	12
CFB, mean (SD)	−8.989 (26.267)	−15.367 (19.171)	−60.389 (36.424)
Day 1, 3h postdose **ANCOVA results[a], n**	14	15	14
LS mean	−0.190	−57.890	−89.093
80% CI	(−8.032, 7.652)	(−65.416, −50.365)	(−97.261, −80.925)
LS Mean Difference (SE)[b]	—	−57.700 (8.323)	−88.903 (8.755)
80% CI[b]	—	(−68.555, −46.846)	(−100.322, −77.484)
CFB, n	14	15	13
CFB, mean (SD)	−0.454 (4.013)	−57.938 (36.345)	−88.754 (5.276)
Day 1, 6h postdose **ANCOVA results[a], n**	15	14	13
LS mean	−6.052	−70.132	−89.648
80% CI	(−13.273, 1.170)	(−77.558, −62.706)	(−97.834, −81.462)
LS Mean Difference (SE)[b]	—	−64.080 (7.906)	−83.596 (8.478)
80% CI[b]	—	(−74.397, −53.763)	(−94.658, −72.534)
CFB, n	15	14	12
CFB, mean (SD)	−5.615 (25.629)	−69.917 (23.969)	−90.445 (4.425)
Week 12, predose **ANCOVA results[a], n**	14	15	12
LS mean	0.775	−81.822	−94.914
80% CI	(−2.582, 4.132)	(−85.045, −78.599)	(−98.711, −91.117)
LS Mean Difference (SE)[b]	—	−82.597 (3.563)	−95.689 (3.910)
80% CI[b]	—	(−87.249, −77.946)	(−100.794, −90.585)
CFB, n	14	15	11
CFB, mean (SD)	1.345 (4.147)	−81.790 (15.404)	−95.684 (3.301)

ANCOVA=analysis of covariance; CFB=change from Baseline; CI=confidence interval; h=hour; LS=least squares; PD=pharmacodynamic; SD=standard deviation; SE=standard error; sRBC=sheep red blood cell; ZLP=zilucoplan

a. The LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values are from an ANCOVA model on the score variable change from Baseline in assay with a fixed factor for treatment, and baseline assay value as a covariate.

b. One-sided p-values, LS mean differences, and associated confidence intervals are presented for each active treatment arm compared with the placebo treatment arm.

Data source: Table 14.3.7.1

4.1.7.1.2　ジルコプラン投与開始後の 24 週間

ジルコプラン投与開始後の 24 週間における sRBC 溶血試験のベースラインからの変化量（PD 解析対象集団）を表 4.1-57 に示した。

ジルコプラン投与開始後の 24 週間におけるジルコプラン 0.3mg/kg 群では、完全な溶血阻害レベル（95%）が 24 週間をとおして維持され、主要パートと同様の溶血阻害が認められた。

表 4.1-57　sRBC 溶血試験のベースラインからの変化量：ジルコプラン投与開始後の 24 週間−PD 解析対象集団

Time Point Variable Statistic	ZLP 0.1mg/kg/day N=22	ZLP 0.3mg/kg/day N=20	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=42
Baseline, n	22	20	42
Mean (SD)	98.05 (6.10)	98.01 (4.51)	98.03 (5.34)
Week 12, predose			
CFB, n	22	18	40
CFB, mean (SD)	−81.52 (14.25)	−92.04 (9.66)	−86.25 (13.35)
Week 24, predose			
CFB, n	18	18	36
CFB, mean (SD)	−75.37 (20.80)	−93.50 (4.62)	−84.44 (17.46)

CFB=change from Baseline; PD=pharmacodynamic; SD=standard deviation; sRBC=sheep red blood cell; ZLP=zilucoplan
Note: Study participants were able to complete 24 weeks of active treatment in a combination of the Main Portion and first 12 weeks of the Extension Portion or during 24 weeks of the Extension Portion. This summary includes study participants in the active treatment dose group during the Main Portion, as well as study participants in the placebo arm during the Main Portion who switched to the active treatment dose group during the Extension Portion.
Data source: Table 14.3.7.2.1

4.1.7.2　補体第 5 成分

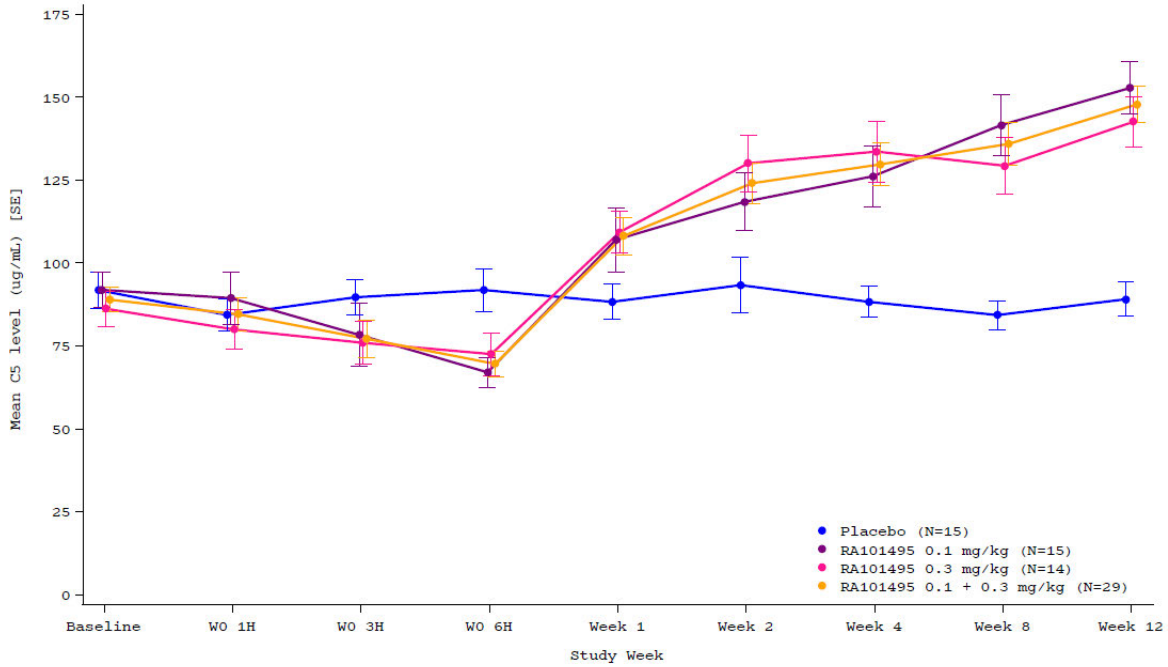
4.1.7.2.1　主要パート

主要パートにおける C5 濃度の経時的推移（PD 解析対象集団）を図 4.1-7 に、C5 濃度のベースラインからの変化量（PD 解析対象集団）を表 4.1-58 に示した。

主要パートの C5 濃度はジルコプラン 0.1mg/kg 群と 0.3mg/kg 群で同程度であり、主要パートをとおして上昇して推移した。プラセボ群のベースラインからの変化量の平均値はごくわずかであった。

本測定結果から得たデータにはばらつきが認められるため、データの解釈は限定的である。

図 4.1-7　C5 濃度の経時的推移：主要パート−PD 解析対象集団



C5=complement 5; H=hour; PD=pharmacodynamic; SE=standard error; W=week; ZLP=zilucoplan
Note: ZLP was named RA101495 previously in the development process.
Data source: Figure 2.2.2

表 4.1-58　C5 濃度のベースラインからの変化量：主要パート–PD 解析対象集団

Time point Variable Statistic	Placebo N=15	ZLP 0.1mg/kg/day N=15	ZLP 0.3mg/kg/day N=14
Baseline, n	14	13	14
Mean (SD)	91.806 (20.656)	91.878 (19.003)	86.179 (20.126)
Day 1, 1h postdose **ANCOVA results[a], n**	13	13	14
LS Mean	−6.153	−1.131	−8.632
80% CI	(−14.229, 1.924)	(−9.210, 6.948)	(−16.451, −0.814)
CFB, n	13	13	14
CFB, mean (SD)	−7.378 (22.994)	−2.468 (30.111)	−6.253 (23.327)
Day 1, 3h postdose **ANCOVA results[a], n**	14	14	14
LS Mean	−1.144	−11.773	−12.241
80% CI	(−10.409, 8.120)	(−21.387, −2.159)	(−21.549, −2.932)
CFB, n	14	13	14
CFB, mean (SD)	−2.156 (21.629)	−12.824 (36.597)	−10.253 (25.080)
Day 1, 6h postdose **ANCOVA results[a], n**	14	14	12
LS Mean	1.405	−25.795	−17.036
80% CI	(−5.890, 8.701)	(−33.667, −17.923)	(−24.932, −9.141)
CFB, n	14	12	12
CFB, mean (SD)	0.048 (25.400)	−26.518 (21.632)	−14.729 (31.370)
Week 12, predose **ANCOVA results[a], n**	15	13	12
LS Mean	−2.774	57.349	54.302
80% CI	(−10.931, 5.382)	(48.120, 66.578)	(45.404, 63.199)
CFB, n	14	11	12
CFB, mean (SD)	−3.979 (22.508)	55.027 (31.179)	57.835 (27.084)

ANCOVA=analysis of covariance; C5=complement 5; CFB=change from Baseline; CI=confidence interval; h=hour; LS=least squares; PD=pharmacodynamic; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan

a. The LS means and confidence intervals are from an ANCOVA model on the score variable change from Baseline in assay with a fixed factor for treatment, and baseline assay value as a covariate.

Data source: Table 14.3.7.3

4.1.7.2.2　ジルコプラン投与開始後の 24 週間

ジルコプラン投与開始後の 24 週間をとおして、ジルコプラン 0.1mg/kg 群と 0.3mg/kg 群における C5 濃度のベースラインからの変化量の平均値はおおむね同程度で、24 週間をとおして上昇した（MG0009 試験 CSR Table 14.3.7.4.1）。

本測定結果から得たデータにはばらつきが認められるため、データの解釈は限定的である。

4.1.8　結論

本試験の継続パートでは、ジルコプラン 0.1mg/kg と比較してより高い有効性及び PD 作用を示し、主要パートで用量依存的な安全性プロファイルを示さなかったジルコプラン 0.3mg/kg を選択した。また、主要パートにおけるプラセボと比較したジルコプラン投与の効果発現は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群の QMG スコア及び MG-ADL スコアでは投与 4 週間後であったのに対し、ジルコプラン 0.3mg/kg 群の QMG スコアで投与 1 週間後、MG-ADL スコアで投与 2 週間後に認められた。更に、ジルコプラン 0.1mg/kg 群の投与効果は、ジルコプラン 0.3mg/kg 群と比較して小さかった。

プラセボを対照とした本試験の主要パートでは、TEAE の発現割合及びプロファイルにジルコプラン投与とプラセボ投与、及びジルコプラン 0.1mg/kg 群と 0.3mg/kg 群で重要な違いは認められな

かった。gMG 患者に 1 日投与量 0.1mg/kg 又は 0.3mg/kg のジルコプランを 12 週間 SC 投与した時の忍容性は良好で、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は低かった。プラセボ投与と比較してジルコプラン投与後の注射部位反応の発現割合が高かったが、ジルコプラン 0.1mg/kg 群又は 0.3mg/kg 群で認められたすべての注射部位反応の重症度はグレード 1 であった。プラセボ群で認められた注射部位反応の重症度は大部分がグレード 1 で、1 例にグレード 2 の事象が認められた。ジルコプランを長期間投与したジルコプラン投与開始後の 24 週間及び継続パートにおいて、安全性上の新たな所見は示されず、ジルコプラン 0.1mg/kg 群と 0.3mg/kg 群に違いは認められなかった。

本試験の主要パート及び継続パートにおける曝露期間の平均値は 586.3 日で、グレード 3 以上の治験薬と関連ありと判断された TEAE 及び治験薬と関連ありと判断された SAE は認められなかった。

試験期間中に、髄膜炎菌感染症は認められなかった。

本試験の主要パートでは、死亡例は認められなかった。継続パートでは、死亡に至った TEAE が 3 例に認められた。その内訳は、ＣＯＶＩＤ－１９が 1 例（ジルコプラン 0.1mg/kg 群）、膵癌が 1 例（ジルコプラン 0.3mg/kg 群）、呼吸不全及び心停止が 1 例（ジルコプラン 0.3mg/kg 群、当該被験者は複数の心血管系リスク因子を有していた）であった。いずれの事象も、治験薬と関連ありと判断されなかった。

ジルコプラン 0.1mg/kg 群から 0.3mg/kg 投与に切り替えた被験者では、0.3mg/kg 投与への切替え前後に TEAE の種類、発現割合、及び忍容性に違いは認められず、治験薬の投与開始時にジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられた被験者と比較しても差はなかった。

血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査の平均値及び各被験者の値では、臨床的に重要な傾向は認められなかった。バイタルサイン、12 誘導 ECG、及び身体所見に、臨床的に重要な傾向は認められなかった。

被験者数が少ないため、全体的に、曝露期間の増加に伴う膵酵素値の上昇傾向は認められなかった。特に、二重盲検下で実施した主要パートでプラセボ群に割り付けられ、非盲検下で実施した継続パートでジルコプラン投与に切り替えた被験者では認められなかった。アミラーゼ値及びリパーゼ値の上昇は散発的かつ一過性で、ジルコプラン投与中に消失したか悪化しなかった。また、膵酵素値の上昇は、膵炎の AE に関連していなかった。

本試験で得られた結果は有効性の主要目的を達成した。gMG を有する被験者の疾患活動性の徴候及び症状において、Week 12 の QMG スコアのベースラインからの変化量で頑健かつ統計学的に有意な改善を認め、プラセボ投与に対するジルコプラン 0.1mg/kg 及び 0.3mg/kg の優越性を示した。主要パートでは、有効性の主要評価項目である Week 12 における QMG スコアのベースラインからの変化量（mITT 集団）について、ジルコプラン 0.1mg/kg 群及び 0.3mg/kg 群でプラセボ群に対して統計学的に有意（片側、有意水準 0.10）であった。また、ジルコプラン 0.1mg/kg 投与と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 投与時の QMG スコアは数値的に高い改善を示し、この有効性が 24 週間のジルコプラン投与をとおして持続した。

本試験の主要パートでは、有効性の主要な副次評価項目である Week 12 における MG-ADL スコアのベースラインからの変化量（mITT 集団）について、ジルコプラン 0.1mg/kg 群及び 0.3mg/kg 群でプラセボ群に対して統計学的に有意（片側、有意水準 0.10）かつ臨床的に意義のある改善が認められた。有効性の副次評価項目である Week 12 における MGC スコアのベースラインからの変化量（mITT 集団）では、ジルコプラン 0.3mg/kg 群のみでプラセボ群に対して統計学的に有意（片側、有意水準 0.10）かつ臨床的に意義のある差が認められた。有効性の副次評価項目である Week 12 に

おける MG-QOL15r スコアのベースラインからの変化量（mITT 集団）では、ジルコプラン 0.1mg/kg 群及び 0.3mg/kg 群でプラセボ群に対して統計学的に有意な改善が認められた。MG-QOL15r スコアでは、臨床的な意義に関する閾値が確立されていない。

Week 12 における有効性の主要評価項目（QMG スコア）及び副次評価項目（MG-ADL スコア、MG-QOL15r スコア、及び MGC スコア）の連続変数について、他の解析対象集団、他の欠測値補完法、及び追加の共変量を用いた解析方法で解析した結果、有効性の主要解析結果とおおむね一致しており、主要解析結果を担保するものであった。

Week 12 に MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点であった被験者の割合は、プラセボ群と比較してジルコプラン 0.1mg/kg 群及び 0.3mg/kg 群で多かった。

QMG スコア、MG-ADL スコア、MG-QOL15r スコア、及び MGC スコアのレスポンダー解析では、概してジルコプラン 0.1mg/kg 投与より 0.3mg/kg 投与を支持する結果であった。

主要パートの 12 週間にレスキュー療法を要した被験者数は、ジルコプラン 0.1mg/kg 群で 1 例及びプラセボ群で 3 例であったが、ジルコプラン 0.3mg/kg 群ではいなかった。

本試験の主要パート及び継続パートでは、全般的にジルコプラン 0.1mg/kg 群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群でより高い有効性が示された。また、ジルコプラン 0.1mg/kg 投与から 0.3mg/kg 投与に切り替えた被験者では、全般的に 0.3mg/kg 投与に切り替えた後に有効性の主要及び副次評価項目の改善が認められた。

ジルコプラン投与開始後の 24 週間におけるジルコプラン投与群では、有効性のすべての主要及び副次評価項目にわたってジルコプランの投与効果が持続した。

ジルコプラン 0.1mg/kg 群及び 0.3mg/kg 群における血漿中ジルコプラン濃度の幾何平均値（ジルコプラン投与前）は Week 4 までに定常状態に到達し、試験期間をとおして定常状態のまま推移した。規定の測定時点における血漿中ジルコプラン濃度の幾何平均値は、予測された範囲内であった。ジルコプランの主要な代謝物（RA102758 及び RA103488）における血漿中濃度の幾何平均値はジルコプランと比較して低かった。RA102758 及び RA103488 の血漿中濃度は、Week 4 まで緩やかに上昇した。

ジルコプランの初回投与後の PK パラメータでは、ジルコプラン 0.1mg/kg 群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 群の C_{max} は約 2.5 倍高く、t_{max} は同程度であった。

ジルコプランは sRBC の溶血を阻害し、ジルコプラン 0.1mg/kg 投与と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 投与で速やかかつ顕著に阻害し、補体の古典経路におけるジルコプラン活性を示した。また、プラセボ群では、ごくわずかな溶血阻害が認められた。

C5 濃度に対するジルコプランの用量依存的な作用は認められなかったが、データにばらつきがあるため、結果の解釈は限定的であった。プラセボ群では、C5 濃度のベースラインからの変化量の平均値はごくわずかであった。

4.1.9　重篤な有害事象の詳細

4.1.9.1　死亡及び死亡に至った有害事象

（1）　ジルコプラン 0.1mg/kg 群／ジルコプラン 0.1mg/kg 群

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.1mg/kg 群（主要パート）／ジルコプラン 0.1mg/kg 群（継続パート）、SAE：ＣＯＶＩＤ－１９】

年齢、人種、性別、体重	5投与歳、白人、男性、13投与kg
既往歴	脊椎すべり症、カンジダ感染、冠動脈ステント挿入、心筋梗塞
合併症	過敏症、不眠症、甲状腺機能低下症、疼痛、関節痛、不安、血中テストステロン減少、高血圧、頻脈、２型糖尿病、末梢性浮腫、睡眠時無呼吸症候群、薬疹（間欠性プレドニゾン関連発疹）、ドライアイ、関節炎、慢性閉塞性肺疾患、筋痙縮、リンパ節症、末梢静脈疾患
MG と診断された時期	20投与年投与月（日にち不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	acetylsalicylic acid、alprazolam、glimepiride、metformin、losartan、insulin、fluticasone、salbutamol、clonidine、erythromycin、fish oil、furosemide、nystatin、tizanidine、lidocaine、potassium、ketoconazole、spironolactone、hydrocodone with paracetamol、temazepam、metolazone、clopidogrel、pyridostigmine、guaifenesin、testosterone、sildenafil、cetirizine、probiotics、prednisone、levothyroxine、mycophenolate、diltiazem
SAE（PT）	COVID-19（ＣＯＶＩＤ－１９）
重症度、治験薬の処置、転帰	死亡、投与中止、死亡
発現までの日数[a]、持続期間[b]	644 日、3 日間
SAE 発現時の投与量	不明*
治験薬との因果関係	関連なし

a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数
* 国際医学団体協議会（CIOMS）# 2020038192 によると、治験薬の最終投与は翌々年*4 月 2 日であると治験責任医師が推測した。

処置及び経過

投与年*6 月 6 日	本試験に参加。
20[redacted]年 7 月 2 日	ジルコプラン 0.1mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプラン 0.1mg/kg の初回投与を受けた。
翌年*8 月 28 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切り替えた。
翌々年*4 月 5 日	継続パート中にＣＯＶＩＤ－１９が発現した（治験薬投与開始 644 日後。ＣＯＶＩＤ－１９の発現時に、被験者はジルコプランを投与されていなかった。CIOMS# 2020038192 によると、治験薬の最終投与日は翌々年*4 月 2 日であると治験責任医師が推測した。被験者は、翌年*8 月 28 日からおおむね翌々年*4 月 2 日までジルコプラン 0.3mg/kg を投与されていた）。ＣＯＶＩＤ－１９は重篤、重症度は死亡、治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2020038192
翌々年*4 月 1 日、被験者は、自身がＣＯＶＩＤ－１９に罹患していると考えた。翌々年*4 月 3 日、被験者の唇が青く、錯乱した状態であることを被験者の妻が発見した。被験者は急性呼吸窮迫のため救急救命室を受診し、次いで入院した。被験者は挿管され、深刻な状態であった。胸部 X 線検査では両肺全体の多発性気腔疾患を伴う心拡大が認められ、両側性肺炎及びＣＯＶＩＤ－１９の強い疑いが示唆された。血液培養では生育を認めなかった。鼻咽頭スワブ検体の核酸増幅検査では、呼吸器に病原体を認めなかった。翌々年*4 月 4 日、被験者の血圧は 118/41、心拍数は 82、体温は 38.4°C（101.1°F）、呼吸数は 21、及び酸素飽和度は 97%であった。被験者は挿管されたままで落ち着いた状態であり、意識がなかった。被験者の瞳孔は 2mm で動きが鈍く、疼痛に対する反射反応がなく、腕や脚は動いていなかった。胸部 X 線検査では、遠位端が右大静脈心房接合部の直上に位置した右鎖骨下中心静脈カテーテルの間隔配置、気管内チューブの安定した配置、及び横隔膜より下に伸長した腸管が示された。右肺優位の肺胞周囲分布では間質性及び腫瘤様の肺胞混濁に変化は認められず、適度に拡大した心臓像及び中等度の肺血管うっ血が認められた。翌々年*4 月 5 日、鼻咽頭スワブ検体をアボット社の新型コロナウイルスアッセイ及び定性ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）で検査した結果、呼吸窮迫症候群に急速進行したＣＯＶＩＤ－１９であることを確認した。また、被験者は乏尿を伴う急性腎不全も発現した。被験者の血圧は 106/73、心拍数は 89、体温は 38.8°C（101.8°F）、呼吸数は 34、及び酸素飽和度は 90%であった。被験者は抗生物質及び積極的な昇圧剤投与、並びにコロナウイルスに対する積極的な治療を受けた。同日（翌々年*4 月 5 日）、胸部 X 線再検査では、留置チューブ及び右鎖骨下カテーテルが安定していることが確認された。特に左肺基部において、以前の検査後にわずかに改善したと思われるびまん性の両肺浸潤が認められた。血液培養では生育を認めなかった。翌々年*4 月 6 日、被験者は昇圧剤に反応しなかった。胸部 X 線検査では、鎖骨下カテーテル、気管内チューブ、及び経鼻胃管が安定していることが確認された。中等度の心拡大は安定しており、血管分布は ULN であった。また、軽度の改善を伴う左肺基部のびまん性両肺浸潤（中等度）が認められた。被験者の C 反応性蛋白値は

304.0mg/L（基準範囲：≤9.00mg/L）であった。入院中、被験者は acetaminophen、azithromycin、chlorhexidine、dexmedetomidine、sodium chloride、dextrose、fentanyl、hydrocortisone、insulin regular、magnesium sulfate、meropenem、metoprolol、midazolam、norepinephrine、ondansetron、pantoprazole、phenylephrine、propofol、sodium phosphate、vancomycin、vasopressin、ipratropium、及び salbutamol を投与された。積極的手段は有効ではなかったと報告された。中止治療の前に、被験者の心拍及び血圧は停止した。事前に、被験者は蘇生を希望しない旨を伝えていた。ＣＯＶＩＤ－１９のため、翌々年*4 月 7 日に被験者の死亡が宣告された。剖検の実施状況は不明である。
被験者の臨床検査結果を以下に示した。

Date	Study Day[a]	ZLP dose	Tests	Results	Normal range
03 Apr 翌々年*	Day 667	0.3mg/kg	Anion gap	23mmol/L	≤20
			Base excess	−7.2mmol/L	Low normal range: −4
			Blood albumin	3gm/dL	3.5 – 5
			Blood bicarbonate	18.1mmol/L	20 – 30
			Blood calcium	10.6mg/dL	8.5 – 10.5
			Blood chloride	95mmol/dL	96 – 110
			Blood creatine phosphokinase	10713U/L	39 – 308
			Blood creatinine	2.69mg/dL	0.60 – 1.30
			Blood glucose	630mg/dL and 606mg/dL	70 – 100
			Blood ketone body	37.7mg/dL	0.2 – 2.8
			Blood lactic acid	3.7mmol/dL	0.4 – 2
			Blood pH	7.31	7.35 – 7.45
			Blood potassium	7mmol/L	3.7 – 5.1
			Blood sodium	127mmol/L	135 – 145
			Blood triglycerides	385mg/dL	≥149
			Blood urea	75mg/dL	6 – 24
			Carbon dioxide	16mmol/L	22 – 32
			Glycosylated hemoglobin	8.3%	4.5 – 5.6
			International normalized ratio	1.2	0.9 – 1.1
			Lymphocyte count	0.6k/µL	1.0 – 4.5
			Neutrophil count	9.9k/µL	1.5 – 8.0
			PCO2	37mmHg	35 – 45
			PO2	242mmHg	80 – 100
			Platelet count	210k/µL	140 – 400
			Procalcitonin	16ng/mL	≤0.05
			Protein total	8.8gm/dL	6 – 8.4
			Prothrombin time	14 second	9 – 13.6
			Red blood cell count	6.19k/µL	4.3 – 5.9
			Troponin I	0.32ng/mL	≤0.04
			White blood cell count	11k/µL	4 – 12
05 Apr 翌々年*	Day 669	0.3mg/kg	Blood calcium	7.9mg/dL	8.5 – 10.5
			Blood chloride	114mmol/dL	96 – 110
			Blood creatinine	1.73mg/dL	0.60 – 1.30
			Blood glucose	255mg/dL	70 – 100
			Blood potassium	5.9mmol/L	3.7 – 5.1
			Blood urea	35mg/dL	6 – 24
06 Apr 翌々年*	Day 670	0.3mg/kg	C-reactive protein	304mg/L	≤9.00

Date	Study Day[a]	ZLP dose	Tests	Results	Normal range
07 Apr 翌々年*	Day 671	0.3mg/kg	Anion gap	15mmol/L	≤20
			Base excess	−15.5mmol/L	Low normal range: −4
			Blood albumin	1.6gm/dL	3.5 – 5
			Blood bicarbonate	15.7mmol/L	20 – 30
			Blood calcium	6.4mg/dL	8.5 – 10.5
			Blood chloride	111mmol/dL	96 – 110
			Blood creatine phosphokinase	3542U/L	39 – 308
			Blood creatinine	3.80mg/dL	0.60 – 1.30
			Blood glucose	259mg/dL	70 – 100
			Blood pH	7.07	7.35 – 7.45
			Blood potassium	5.6mmol/L	3.7 – 5.1
			Blood sodium	140mmol/L	135 – 145
			Blood urea	54mg/dL	6 – 24
			C-reactive protein	231mg/L	≤9.00
			Carbon dioxide	20mmol/L	22 – 32
			Lymphocyte count	1.0k/µL	1.0 – 4.5
			Neutrophil count	4.9k/µL	1.5 – 8.0
			PCO2	56mmHg	35 – 45
			PO2	86mmHg	80 – 100
			Platelet count	70k/µL	140 – 400
			Troponin I	22.7ng/mL	≤0.04
			White blood cell count	6.5k/µL	4 – 12

N/A=not applicable; ZLP=zilucoplan
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): CIOMS# 2020038192, Listing 16.1.7, Listing 16.2.6.1

翌々年＊4月7日　ＣＯＶＩＤ－１９に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。ＣＯＶＩＤ－１９の転帰は「死亡」であった（発現から3日後）。
被験者は、ＣＯＶＩＤ－１９により死亡したため試験を中止した。死亡前の最終来院は翌々年＊3月12日であった（CIOMS# 2020038192によると、治験薬最終投与日は翌々年＊4月2日であると治験責任医師が推測した）。

（2） ジルコプラン 0.3mg/kg 群／ジルコプラン 0.3mg/kg 群

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg 群（主要パート）／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（継続パート）、SAE：心停止、呼吸不全】

年齢、人種、性別、体重	6[redacted] 歳、白人、男性、14[redacted]kg
既往歴	腎癌
合併症	睡眠時無呼吸症候群、眼瞼下垂、血中テストステロン減少、糖尿病、疲労、末梢性ニューロパチー、血中コレステロール増加、胃食道逆流性疾患、高血圧、下痢、関節痛、末梢性浮腫
MG と診断された時期	20[redacted]年[redacted]月（日にち不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	心停止及び呼吸不全：testosterone、calcium、cyanocobalamin、insulin、prednisone、vitamin D、atorvastatin、acetylsalicylic acid、hydrochlorothiazide with losartan、omeprazole、cyclobenzaprine
SAE（PT）	心停止（心停止）*、呼吸不全（呼吸不全）*
重症度、治験薬の処置、転帰	心停止：死亡、投与中止、死亡 呼吸不全：死亡、投与中止、死亡
発現までの日数[a]、持続期間[b]	心停止：188 日、1 日間 呼吸不全：188 日、1 日間
SAE 発現時の投与量	心停止：該当せず 呼吸不全：該当せず

治験薬との因果関係	心停止：関連なし 呼吸不全：関連なし
a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数 * 事象は、直近の治験薬投与 1 日後に発現した。	
処置及び経過	
投与年*4 月 3 日 20[redacted] 年 4 月 30 日 投与年*11 月 3 日	本試験に参加。 ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。 継続パート中に心停止及び呼吸不全が発現した（治験薬投与開始 188 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与中止 1 日後）。心停止及び呼吸不全は重篤、重症度は死亡、治験薬と関連なしと判断された。 CIOMS# 2020038118 投与年*11 月 3 日、心停止及び呼吸不全のため、被験者は突然死亡した。剖検は実施されなかった。治験責任医師は、心停止及び呼吸不全の診断は、制御不良の糖尿病及び顕著な血管障害の既往に関連すると判断した。この他の情報は得られなかった。 心停止及び呼吸不全に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。心停止及び呼吸不全の転帰は「死亡」であった（発現と同日）。 被験者は、死亡のため試験を中止した。死亡前の最終来院は投与年*10 月 16 日であった（治験薬最終投与日は投与年*11 月 2 日）。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg 群（主要パート）／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（継続パート）、SAE：筋骨格系胸痛、膵癌】

年齢、人種、性別、体重	7[redacted] 歳、白人、男性、9[redacted] kg
既往歴	冠動脈バイパス（3 回）、心臓ペースメーカー挿入、虫垂切除、膀胱手術、冠動脈ステント挿入、脊椎手術、副鼻腔手術、扁桃摘出、顔面麻痺、リパーゼ増加、アミラーゼ増加
合併症	ヨウ素アレルギー、冠動脈疾患、四肢痛、勃起不全、急性膵炎、脂質異常症、高血圧、急性心筋梗塞（非 ST 上昇型心筋梗塞）、狭心症、心房細動、良性前立腺肥大症、甲状腺機能低下症、僧帽弁疾患、睡眠時無呼吸症候群、血尿、ベル麻痺（右側のベル麻痺）
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
併用薬（SAE 発現時に使用）	筋骨格系胸痛及び膵癌：pyridostigmine、atorvastatin、acetylsalicylic acid、doxazosin、finasteride、levothyroxine、warfarin、glyceryl trinitrate、potassium chloride、metoprolol、furosemide、prednisone 筋骨格系胸痛：azathioprine、acyclovir
SAE（PT）	筋骨格系胸痛（筋骨格系胸痛）、膵癌（膵癌）*
重症度、治験薬の処置、転帰	筋骨格系胸痛：軽度、用量変更なし、回復 膵癌：死亡、投与中止、死亡
発現までの日数[a]、持続期間[b]	筋骨格系胸痛：55 日、2 日間 膵癌：241 日、71 日間
SAE 発現時の投与量	筋骨格系胸痛：ジルコプラン 0.3mg/kg 膵癌：該当せず
治験薬との因果関係	筋骨格系胸痛：関連なし 膵癌：関連なし
a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数 * 事象は、直近の治験薬投与 1 日後に発現した。	
処置及び経過	
投与年*3 月 5 日 20[redacted] 年 3 月 28 日 投与年*5 月 21 日	本試験に参加。 ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。 主要パート中に筋骨格系胸痛が発現した（治験薬投与開始 55 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与開始 55 日後）。筋骨格系胸痛は重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2020038717

投与年*5 月 21 日夜、被験者は胸痛で目覚めた。被験者は観察のために病院に移送された。胸痛は鋭く、胸骨下領域に限定的であった。最悪時の疼痛は中程度であった。被験者には、明らかに関連する徴候及び症状が認められなかった。被験者の血圧は 130/57mmHg、心拍数は 72bpm、呼吸数は 18bpm、体温は 98.2°F、及び室温の酸素飽和度は 97%であった。被験者には、発熱、息切れ、又は腹痛はなかった。同日、胸部 X 線検査では、肺基部に無気肺を示す慢性変化の可能性が示唆された。ECG は正常であった。臨床検査結果は基準範囲内であった。被験者は筋骨格系胸痛と診断された。被験者は aspirin を投与された。

投与年*5 月 22 日、被験者は退院した。

被験者の臨床検査結果を以下に示した。

Date	Study Day[a]	ZLP dose	Tests	Results	Units	Normal range
21 May 投与年*	Day 77	0.3mg/kg	Glucose	111	mg/dL	74 – 106
			Calcium	7.7	mg/dL	8.5 – 10.1
			Total protein	5.4	g/dL	6.4 – 8.2
			Albumin	2.8	g/dL	3.4 – 5.0
			Globulin	2.6	gm/dL	2.8 – 3.2
			Creatine kinase	30	IU/L	39 – 308
			Creatine kinase-MB	1.2	ng/mL	0 – 5
			Magnesium	2.0	mg/dL	1.6 – 2.6
			Troponin I	<0.015	ng/mL	0.00 – 0.045
			White blood cell	11.1	$\times 10^3/mm^3$	5.0 – 10.0
			Red blood cell	3.92	M/mm^3	4.30 – 5.90
			Hemoglobin	12.5	g/dL	12.6 – 15.0
			Hematocrit	36.6	%	42.0 – 54.0
			Mean cell hemoglobin	31.7	pg	26.0 – 31.0
			Red cell distribution width	16.2	%	11.5 – 15.5
			Lymphocytes	11	%	20 – 40
			Eosinophils	43	%	0.9 – 2.9
			Basophils	0	%	0.2 – 1.0
			Monocyte count	1.1	$\times 10^3/mm^3$	0.0 – 0.8
			Eosinophil count	4.8	$\times 10^3/mm^3$	0.0 – 0.7
			Prothrombin time	26.1	seconds	9.0 – 11.7
			International normalized ratio	2.5	N/A	0.8 – 1.2

ZLP=zilucoplan; N/A=not applicable

a. The study day is calculated from the date of informed consent.

Data source(s): CIOMS# 2020038717, Listing 16.1.7, Listing 16.2.2.1

投与年*5 月 22 日　筋骨格系胸痛に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。筋骨格系胸痛の転帰は「回復」であった（発現から 2 日後）。

投与年*11 月 23 日　継続パート中に膵癌が発現した（治験薬投与開始 241 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与中止 1 日後）。膵癌は重篤、重症度は死亡、治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2020037909

投与年*11 月 23 日、被験者は入院した。被験者のビリルビン値は 11（単位及び基準範囲の報告なし）で、被験者は黄疸を有していた。被験者は肝臓と肺への転移を伴う膵臓の悪性新生物（ステージ 4）と診断された。報告によると、投与年*11 月 24 日に、被験者はビリルビン高値による錯乱を発現した。投与年*11 月 27 日、内視鏡的逆行性胆道膵管造影（ERCP）で、胆管が腫瘍の影響を完全に受けていることが示された。被験者は、閉鎖した胆管にステントを留置する超音波内視鏡検査を受けた。排出後の被験者のビリルビン値は 5 であった。被験者の状態は改善し、疼痛を感じなかった。投与年*11 月 29 日、被験者は退院した。翌年*2 月 1 日、被験者は死亡し、剖検は実施されなかった。

翌年*2 月 1 日　膵癌に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。膵癌の転帰は「死亡」であった（発現から 71 日後）。

被験者は、膵癌により死亡したため試験を中止した。死亡前の最終来院は投与年*11 月 7 日であった（治験薬最終投与日は投与年*11 月 22 日）。

4.1.9.2　その他の重篤な有害事象

（1）　ジルコプラン 0.3mg/kg 群

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg 群（主要パート）、SAE：腹部膿瘍、憩室炎】

年齢、人種、性別、体重	7[redacted] 歳、白人、女性、17[redacted] kg
既往歴	胆嚢切除、胃バイパス、皮膚潰瘍、深部静脈血栓症、肺塞栓症（2 回）、憩室炎、子宮摘出
合併症	サルコイドーシス、末梢性ニューロパチー、慢性骨髄性白血病、末梢性浮腫、うっ血性心不全、椎間板圧迫、慢性閉塞性肺疾患、高血圧、甲状腺機能低下症、肥満、睡眠時無呼吸症候群
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
併用薬（SAE 発現時に使用）	腹部膿瘍及び憩室炎：cyanocobalamin、furosemide、levothyroxine、nifedipine、nilotinib、pantoprazole、potassium chloride、prednisone、pyridostigmine、hydrochlorothiazide、warfarin
SAE（PT）	腹部膿瘍（腹部膿瘍）、憩室炎（憩室炎）
重症度、治験薬の処置、転帰	腹部膿瘍：高度、投与中断、回復 憩室炎：高度、投与中断、回復（後遺症あり）
発現までの日数[a]、持続期間[b]	腹部膿瘍：65 日、3 日間 憩室炎：65 日、28 日間
SAE 発現時の投与量	腹部膿瘍：ジルコプラン 0.3mg/kg 憩室炎：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	腹部膿瘍：関連なし 憩室炎：関連なし

a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

投与年*7 月 19 日	本試験に参加。
20[redacted] 年 8 月 3 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
投与年*10 月 6 日	主要パート中に腹部膿瘍及び憩室炎が発現した（治験薬投与開始 65 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与開始 65 日後）。腹部膿瘍及び憩室炎は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 CIOMS# 2020038600 投与年*10 月 6 日、悪心及び嘔吐を伴う左下四半部腹痛（疼痛スコア：10/10）のため、被験者は救急救命室を受診し、入院した。被験者の白血球数は 21×10^9/L（基準範囲：4～11×10^9/L）及び好中球数は 19×10^9/L（基準範囲：1.8～7.5×10^9/L）であった。コンピュータ断層撮影（CT）検査では、蜂巣炎を伴う急性憩室炎（膀胱に隣接する左下四半部）及び腹部血腫膿瘍（結腸周囲膿瘍）が示された。腸と腹壁膿瘍の間に瘻孔が認められた。被験者は、グレード 3 の腹痛及びグレード 3 の憩室炎と診断された。投与年*10 月 7 日、被験者は cefixime、ceftriaxone、及び metronidazole を投与された。投与年*10 月 8 日、被験者は腹壁膿瘍の切開排膿術を受け、手術の数日後に便が腹壁をとおり抜け始めた。投与年*10 月 12 日、被験者の状態が臨床的に改善していることが確認された。下腹部のパンヌス標本検査結果は、白血球が 4+、赤血球が 2+、細胞内及び細胞外グラム陽性桿菌が 2+、細胞内及び細胞外のグラム陽性連鎖球菌が 2+で、ampicillin、cefazolin、及び ceftriaxone 耐性、かつ vancomycin 低感受性の *Citrobacter freundii* の存在が確認された。真菌の成分は認められなかった。投与年*10 月 15 日、憩室炎への対応として、被験者は Hartman 結腸切除術を受けた。被験者の創傷及び結腸皮膚瘻領域は排出され、パックされた。後に、真空支援創傷閉鎖治療が実施された。術後診断には、結腸皮膚瘻を伴う穿孔性結腸憩室炎が含まれた。 投与年*11 月 2 日、被験者の状態は改善し、動くことが可能であった。同日、被験者は退院した。
投与年*10 月 8 日	腹部膿瘍に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。腹部膿瘍の転帰は「回復」であった（発現から 3 日後）。

投与年＊11 月 2 日	憩室炎に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。憩室炎の転帰は「回復（後遺症あり：結腸瘻造設）」であった（発現から 28 日後）。 被験者は継続パートに参加する意向を示していたが、同意しなかった又は腹部膿瘍及び憩室炎の消失後に継続パートに参加しなかったため、試験を中止した。中止前の最終来院は投与年＊10 月 15 日であった［CIOMS# 2020038600 によると、治験薬最終投与日は 投与年＊10 月（日にち不明）］。

（2） ジルコプラン 0.1mg/kg 群／ジルコプラン 0.1mg/kg 群

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.1mg/kg 群（主要パート）／ジルコプラン 0.1mg/kg 群（継続パート）、SAE：徐脈】

年齢、人種、性別、体重	6[redacted] 歳、白人、女性、8[redacted] kg
既往歴	帝王切開（2 回）、手根管症候群、手根管症候群（手根管症候群修復術）、外骨腫（右肩骨棘除去）、ヘルニア修復（2 回）、神経腫、扁平上皮癌、胃切除、外科的脊椎固定、腹壁形成、足関節部骨折、虫垂切除、胆管結石（胆管結石除去）、注入に伴う反応（リツキシマブに対する注入反応）、カテーテル留置、不整脈、心雑音、脊柱管狭窄症、胆嚢切除、アフェレーシス、脊柱後弯症、卵管結紮、植込み型ループレコーダー
合併症	関節炎、徐脈、骨減少症、うつ病、尿失禁、疼痛、神経圧迫、ビタミンD欠乏、食道炎
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月（日にち不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	citalopram、vitamin D、cyanocobalamin、oxybutynin、alendronate、calcium、multivitamins plain、mycophenolate、pantoprazole、potassium、pyridostigmine、gabapentin、tolterodine
SAE（PT）	徐脈（徐脈）
重症度、治験薬の処置、転帰	中等度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	574 日、2 日間
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし

a. 治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過	
投与年＊ 11 月 30 日	本試験に参加。
20[redacted] 年 3 月 15 日	ジルコプラン 0.1mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプラン 0.1mg/kg の初回投与を受けた。
翌年＊6 月 12 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切り替えた。
翌年＊10 月 9 日	継続パート中に徐脈が発現した（治験薬投与開始 574 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与開始 120 日後）。徐脈は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。 CIOMS# 2020039822 翌年＊10 月 9 日、症候性の洞性徐脈により、被験者は入院した。甲状腺異常、陰性変時作用を有する薬の服用、又は可逆的な電解質異常はなかった。被験者は疲労、運動不耐性、活力低下を訴え、安静時心拍数は 50bpm 以下であった。心血管検査では、正常な S1 及び S2 心音が認められ期外収縮はなかったが、徐脈が認められた。最大興奮点は移動せず、奔馬調律は認められなかった。ECG の結果は、心拍数が 57、心房レートが 57、PR 間隔が 140、QRS 間隔が 88、QT 間隔が 454 で、洞性徐脈が示された。同日（翌年＊10 月 9 日） 16 時 23 分、核磁気共鳴画像法（MRI）対応型メドトロニックデュアルペースメーカーを左側に植え込み、洞結節機能不全のループレコーダーを除去した。17 時 20 分、胸部 X 線検査では、デュアルリード永久ペースメーカーが認められ、気胸及び軽度の肺血管鬱血の徴候は認められなかった。経胸壁心エコーでは、心嚢液貯留は示されなかった。同日（翌年＊10 月 9 日）、被験者は atropine、cefazolin、diphenhydramine、fentanyl、lidocaine、magnesium hydroxide、methylprednisolone、midazolam、morphine、ondansetron、paracetamol、potassium、sodium chloride、vancomycin、及び xylocaine with epinephrine を投与された。また、治療薬として calcium with vitamin D、citalopram、multivitamins、及び oxycocet も投与された。翌年＊10 月 10 日、胸部 X 線検査では、左側にデュアルリードペースメーカーが認められ、気胸は認められなかった。12 誘導 ECG では洞調律が示された。被験者の心拍数は 60、心房レートは 60、PR 間隔は 98、QRS 間隔は 86、QT 間隔は 420 で、低電位の QRS

も認められた。肺疾患、心嚢液貯留、又は正常変異が疑われた。12 時 35 分、被験者に胸部不快感はなく、明らかな血腫は認められなかった。洞性徐脈はスクリーニング前から認められたが重篤の基準に合致しないと、治験責任医師が判断した。また、pyridostigmine が洞性徐脈の進行に寄与した可能性を報告した。同日、被験者は退院した。ペースメーカーの植込みに帰結した洞性徐脈の転帰は「回復」であった。
被験者の臨床検査結果を以下に示した。

Date	Study Day[a]	ZLP dose (mg/kg)	Test	Result	Unit	Normal range
09 Oct 翌年*	Day 678	0.3	Activated partial thromboplastin time	35	Second	24 – 37
			Blood creatinine	0.58	mg/dL	0.51 – 1
			Blood glucose	93	mg/dL	70 – 199
			Blood potassium	4.5	mmol/L	3.5 – 5.1
			Blood pressure	96/56	mmHg	N/A
			Blood sodium	139	mmol/L	136 – 145
			Blood urea	10	mg/dL	7 – 25
			Hemoglobin	11.8	g/dL	11.4 – 15
			Heart rate	100	N/A	N/A
			International normalized ratio	0.97	N/A	<1.30
			Mean plateletvolume	6.8	fL	7.5 – 11.2
			Platelet count	301	$10^3/\mu L$	150 – 450
			Prothrombin time	11	NAV	9.9 – 12.7
			Red blood cell count	4.03	M/µL	3.63 – 4.92
			White blood cell count	5.3	K/µL	3.6 – 11.2

N/A=not applicable; NAV=not available; ZLP=zilucoplan
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): CIOMS# 2020039822, Listing 16.1.7, Listing 16.2.9.1

翌年＊10 月 10 日　徐脈に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。徐脈の転帰は「回復」であった（CIOMS#: 2020039822 によると、発現から 2 日後）。
翌々年＊ 2 月 11 日　最終来院。被験者は試験を完了した（治験薬の最終投与日：翌々年＊ 1 月 14 日）。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.1mg/kg 群（主要パート）／ジルコプラン 0.1mg/kg 群（継続パート）、SAE：重症筋無力症（2 回目）、肺炎】

年齢、人種、性別、体重	3[redacted] 歳、白人、女性、8[redacted]kg
既往歴	虫垂切除、ループ式電気焼灼切除法、異常子宮頚部スミア（異常ＰＡＰスミア）、貧血、輸血（輸血）、帝王切開（2 回）、皮膚真菌感染（皮膚真菌症）
合併症	便秘（慢性）、過敏性腸症候群、背部痛（下背部痛）、卵巣嚢胞、痔核、無月経、早発閉経
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日
併用薬（SAE 発現時に使用）	重症筋無力症（2 回目）及び肺炎：ceftriaxone、pyridostigmine
SAE（PT）	MG の悪化（重症筋無力症）（2 回目）*、肺炎（肺炎）*
重症度、治験薬の処置、転帰	重症筋無力症（2 回目）：高度、該当せず、回復 肺炎：高度、該当せず、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	重症筋無力症（2 回目）：101 日、22 日間 肺炎：101 日、4 日間
SAE 発現時の投与量	重症筋無力症（2 回目）：該当せず 肺炎：該当せず
治験薬との因果関係	重症筋無力症（2 回目）：関連なし 肺炎：関連なし
a. 治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数 * 事象は、直近の治験薬投与 2 日後に発現した。	
処置及び経過	
投与年＊1 月 24 日	本試験に参加。
20[redacted] 年 2 月 14 日	ジルコプラン 0.1mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプラン 0.1mg/kg の初回投与を受けた。

投与年*5月9日　MGの悪化（1回目）が発現した。MGの悪化（1回目）は非重篤、治験薬と関連なしと判断された。

投与年*5月24日　MGの悪化（1回目）の転帰は「未回復」であった。

投与年*5月25日　継続パート中にMGの悪化（2回目）及び肺炎が発現した（治験薬投与開始101日後、ジルコプラン0.1mg/kg投与中止2日後）。MGの悪化（2回目）及び肺炎は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2020037910

投与年*5月24日、被験者は、両側頭骨の頭痛のために救急救命室を受診した。被験者は、羞明、部分的な息切れ、自宅での発熱、嚥下障害、及び日光曝露による眼瞼下垂を訴えた。救急救命室で、被験者は悪心及び嘔吐を発現した。被験者はceftriaxone及びondansetronを投与された。翌日（投与年*5月25日）、被験者は入院した。胸部X線検査では右中葉の浸潤を認めた。被験者の体温は98.6°F及び酸素飽和度は95%であった。被験者は肺炎と診断された。被験者はclindamycin、metronidazole、levofloxacin、piperacillin、及びacetaminophenを投与され、酸素療法を受けた。また、bisacodyl、topiramate、及びpyridostigmineも投与された。投与年*5月28日、piperacillin及びacetaminophenの投与が中止され、MGの悪化の治療薬としてprednisone、肺炎の治療薬としてamoxicillin with clavulanic acidを投与された。被験者は体調が良くなったと感じ、発語がベースラインと同程度まで回復した。また、被験者は嚥下評価に合格した。同日、被験者は退院し、本試験参加の同意を撤回した。
被験者の臨床検査結果を以下に示した。

Date	Study Day[a]	Study drug dose	Tests	Results	Units	Normal range
24 May 投与年*	Day 120	N/A	White blood cell	6.6	$\times 10^3/mm^3$	NAV
			Neutrophils	63.1	%	NAV
			Lymphocytes	28.9	%	NAV
			Monocytes	6.9	%	NAV
			C-reactive protein	<0.29	mg/dL	NAV
			Total protein	9.3	gm/dL	6.4 – 8.2
			Albumin	3.2	gm/dL	3.4 – 5.0
			Calcium	8.4	mg/dL	8.5 – 10.1
			Alkaline phosphatase	56	U/L	45 – 117
25 May 投与年*	Day 121	N/A	Arterial pH	7.45	N/A	7.38 – 7.42
			SPO_2	95	%	90 – 100
			Blood urea nitrogen	8	mg/dL	7 – 18
			Creatinine	0.72	mg/dL	0.50 – 1.00
			Glomerular filtration rate	95	mL/min	>89
			Calcium	8.4	mg/dL	8.5 – 10.1
			Sodium	139	meq/L	136 – 145
			Potassium	3.5	meq/L	3.5 – 5.1
			Chloride	107	meq/L	98 – 107
28 May 投与年*	Day 124	N/A	Glomerular filtration rate	142	mL/min	>89
			Calcium	8.8	mg/dL	8.5 – 10.1
			Sodium	138	meq/L	136 – 145
			Potassium	3.2	meq/L	3.5 – 5.1
			Chloride	102	meq/L	98 – 107

NAV=not available; N/A=not applicable
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): CIOMS# 2020037910, Listing 16.1.7, Listing 16.2.2.1

投与年*5月28日　肺炎に対する治験薬の処置は「該当せず」であった。肺炎の転帰は「回復」であった（発現から4日後）。

投与年*6月15日　MGの悪化（2回目）に対する治験薬の処置は「該当せず」であった。MGの悪化（2回目）の転帰は「回復」であった（発現から22日後）。

投与年*6月27日　最終来院。被験者は同意撤回により試験を中止した（治験薬の最終投与日：投与年*5月23日）。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.1mg/kg 群（主要パート）／ジルコプラン 0.1mg/kg 群（継続パート）、SAE：腎結石症（1 回目）、肺炎、敗血症、尿管結石症、腎結石症（2 回目）】

年齢、人種、性別、体重	6[redacted] 歳、白人、男性、9[redacted] kg
既往歴	単径ヘルニア、扁桃摘出、砕石、腎結石症（腎結石の悪化）、狭心症
合併症	腎結石症、関節痛、高血圧、副鼻腔炎、回転性めまい、鼻中隔弯曲（鼻中隔弯曲）、喘息、耐糖能障害、動悸（断続的動悸）、斜視、椎間板変性症（首の椎間板変性症）
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
併用薬（SAE 発現時に使用）	腎結石症（1 回目）、肺炎、敗血症、尿管結石症、腎結石症（2 回目）：enalapril、vitamin D、omeprazole、prednisolone、pyridostigmine、salbutamol、fluticasone 尿管結石症、腎結石症（2 回目）：tamulosin、pyridoxine
SAE（PT）	腎臓結石（腎結石症）（1 回目）、肺炎（肺炎）、敗血症（敗血症）、左閉塞性尿管結石（尿管結石症）、腎臓結石（腎結石症）（2 回目）*
重症度、治験薬の処置、転帰	腎結石症（1 回目）：中等度、投与中断、回復 肺炎：中等度、用量変更なし、回復 敗血症：中等度、投与中断、回復 尿管結石症：中等度、用量変更なし、回復 腎結石症（2 回目）：中等度、該当せず、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	腎結石症（1 回目）：406 日、28 日間 肺炎：408 日、16 日間 敗血症：408 日、7 日間 尿管結石症：428 日、6 日間 腎結石症（2 回目）：555 日、2 日間
SAE 発現時の投与量	腎結石症（1 回目）：ジルコプラン 0.3mg/kg 肺炎：ジルコプラン 0.3mg/kg 敗血症：ジルコプラン 0.3mg/kg 尿管結石症：ジルコプラン 0.3mg/kg 腎結石症（2 回目）：該当せず
治験薬との因果関係	腎結石症（1 回目）：関連なし 肺炎：関連なし 敗血症：関連なし 尿管結石症：関連なし 腎結石症（2 回目）：関連なし

a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数
* 事象は、治験薬最終投与 23 日後に発現した。

処置及び経過

投与年*6 月 26 日	本試験に参加。
20[redacted] 年 7 月 25 日	ジルコプラン 0.1mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプラン 0.1mg/kg の初回投与を受けた。
翌年*6 月 26 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切り替えた。
翌年*9 月 3 日	継続パート中に腎結石症（1 回目）が発現した（治験薬投与開始 406 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与開始 70 日後）。腎結石症（1 回目）は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。
翌年*9 月 5 日	継続パート中に肺炎及び敗血症が発現した（治験薬投与開始 408 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与開始 72 日後）。肺炎及び敗血症は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。
翌年*9 月 11 日	敗血症に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。敗血症の転帰は「回復」であった（発現から 7 日後）。
翌年*9 月 20 日	肺炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。肺炎の転帰は「回復」であった（発現から 16 日後）。
翌年*9 月 25 日	継続パート中に尿管結石症が発現した（治験薬投与開始 428 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与開始 92 日後）。尿管結石症は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2020038663
翌年＊9 月 3 日、被験者は側腹部痛、尿意切迫、発熱、及び悪寒を訴え、救急救命室を受診した。救急救命室受診前に、被験者は amoxicillin with clavulanic acid の服用を開始した。同日、腹部及び骨盤の CT 検査では、直径 4mm の両側腎結石及び左尿管膀胱移行部の軽度な閉塞が認められた。被験者は ketorolac 及び fluticasone を投与され、同日に退院した。翌年＊9 月 5 日、発熱、悪寒、悪心、及び尿意切迫に関連する左側腹部痛のため被験者は再入院したが、咳嗽、息切れ、運動耐容能の悪化、腹痛、嘔吐、排尿障害、血尿、又は下痢は認められなかった。被験者の体温は 39.2°C、心拍数は 129bpm、呼吸数は 22 呼吸／分、血圧は 172/82mmHg、及び酸素飽和度は 95%であった。同日、尿検査では、大量の血液、中程度の細菌、及び微量の白血球が認められ、亜硝酸塩は認められなかった。被験者の尿蛋白は 100（単位及び基準範囲の報告なし）、グルコースは 50mg/dL（基準範囲の報告なし）、及びケトン体は 20mg/dL（基準範囲の報告なし）であった。胸部 X 線検査では、左下肺野の不明瞭な圧密及び左後心臓領域の密度増加が示された。被験者の状態は肺炎を疑われるものであった。被験者は、plasmalyte、ketorolac、paracetamol、metoclopramide、acetaminophen、及び vancomycin を投与された。同日、被験者の心拍数が 150bpm に上昇し、新規に中等度の心房細動が認められた。被験者は発作性心房細動と診断された。
翌年＊9 月 6 日、頭部 CT 検査では、急性頭蓋内出血、正中線シフト若しくは水頭症、又は副鼻腔疾患の徴候は認められなかった。腹部及び骨盤の CT 検査では、視認できた肺基部内末梢分布に両側性の不明瞭な圧密が示された。部分的に視認できた後縦隔リンパ節症は悪化していた。精嚢隆起及び広範囲の結腸憩室症も認められ、シグモイド結腸では悪化していた。ECG では、敗血症に関連した急速な心室反応を伴う心房細動の新規発現が認められた。被験者は、metoclopramide、azithromycin、cefepime、heparin、pyridoxine、tamsulosin、diltiazem、salbutamol、ramelteon、ipratropium、apixaban、及び ibuprofen を投与された。被験者の洞調律は正常に回復した。翌年＊9 月 11 日、被験者の血圧は 136/67mmHg、心拍数は 70bpm、体温は 36.8°C、呼吸数は 18 呼吸／分、及び酸素飽和度は 95%であった。被験者のクレアチニン値は 0.89mg/mL（基準範囲の報告なし）であった。敗血症、腎結石の再発、肺炎、及び心房細動は消失した。被験者自身が医師であり、入院中の全身状態が心房細動を引き起こしたと感じた。同日（翌年＊9 月 11 日）、被験者は退院した。
翌年＊9 月 16 日、労作時息切れ及び疲労のため、被験者は再入院した。被験者は心臓専門医の診察を受け、心房細動は認められなかった。ECG で洞調律が正常であることが示された。被験者は、対症的酸素治療を一晩受けた。入院時、被験者のクレアチニン値は 1.70mg/mL であった。胸部 X 線検査では肺過膨張が示されたが、肺炎、胸水、及び気胸は陰性であった。被験者は ketorolac 及び cefipime を投与された。被験者のクレアチニン値は 0.89mg/mL であった。翌年＊9 月 18 日、被験者は退院した。翌年＊9 月 19 日、息切れ及び立ちくらみの症状が軽快した。翌年＊9 月 25 日、被験者は医師の診察を受け、心調律のモニタリングを勧められた。被験者は apixaban の服用を継続した。

CIOMS# 2020038198
翌年＊9 月 25 日、被験者は左閉塞性尿管結石を発現し、泌尿器科医を受診した。同日、腹部及び骨盤の非造影 CT 検査では、左水腎症及び遠位左尿管に結石による最長 5mm の閉塞を伴う水尿管症が間隔をあけて発現していることが示された。非閉塞性腎結石（両側）及び胆石症も認められた。膵体後部沿いに 1.6cm の低密度病変が認められ、前回の CT 検査以降に徐々に拡大していた。肺基部の肺硬変の消失が認められた。翌年＊9 月 26 日、側腹部痛、腎仙痛、及び収縮期血圧の上昇（190mmHg）のため、被験者は救急救命室を受診した。被験者は頭痛を訴えたが、悪心、嘔吐、発熱、悪寒、胸痛、又は息切れは認められなかった。臨床検査では、総二酸化炭素が 7.9mEq/L から 21.9mEq/L（基準範囲：24～32mEq/L）に上昇したことが示された。被験者のクレアチニン値は 1.32mg/mL、推定糸球体ろ過率は 41.03mL/min/1.73m^2 であった。尿検査では中程度の血液が認められ、グルコース値は 50mg/dL（基準範囲の報告なし）であった。同日、被験者は、hydralazine、oxycodone with acetaminophen、sulfamethaxole with trimethoprim、及び labetalol を投与されたが、apixaban の投与が中止された。翌年＊9 月 27 日、尿培養では微生物の成育を認めなかった。同日、膀胱尿道鏡検査で、ダブル J 尿管ステントが留置された。被験者のカリウム値は 10.0mEq/Lに上昇し、カルシウム値は 2.00mg/dL に低下した。被験者は、morphine、ketorolac、trometamol、及び ondansetron を投与された。翌年＊9 月 29 日、被験者の血圧は 170/94mmHg、心拍数は 66bpm、体温は 36.6°C、呼吸数は 18 呼吸／分、及び酸素飽和度は 95%であった。同日、被験者の状態は安定し、退院した。翌年＊9 月 30 日、ステントが抜去された。
被験者の臨床検査結果を以下に示した。

Date	Study Day[a]	ZLP dose (mg/kg)	Tests	Results	Units	Normal range
05 Sep 翌年*	Day 436	0.3	Leucocyte count	24.6	$\times 10^3/\mu L$	4.0 – 10.7
			Polymorphonuclear count	94	%	NAV
			Hemoglobin	14.5	g/dL	13.9 – 16.3
			Hematocrit	43.1	g/dL	49 – 52
			Platelet count	190	$\times 10^3/\mu L$	150 – 350
			Aspartate aminotransferase	36	U/L	1 – 35
			Alanine aminotransferase	47	U/L	1 – 45
			Total bilirubin	1.3	mg/dL	0.1 – 1.2
			Gamma glutamyl transferase	99	U/L	10 – 54
			Creatinine	0.85	mg/dL	0.70 – 1.30
			Glomerular filtration rate	>60	mL/min/ $1.73m^2$	>60
			Lipase	24	U/L	8 – 78
			Albumin	3.1	g/dL	3.5 – 4.9
			Blood alkaline phosphatase	74	U/L	38 – 126
			Direct bilirubin	0.5	mg/dL	0.0 – 0.8
			pH	7.47	N/A	7.33 – 7.43
			pCO_2	37	mmHg	40 – 50
			pO_2	31	mmHg	20 – 50
			Bicarbonate	27	mEq/L	20 – 27
			Glucose	203	mg/dL	60 – 120
06 Sep 翌年*	Day 437	0.3	Phosphorus	2.1	mg/dL	2.4 – 4.7
			Prothrombin time	14.3	sec	12.3 – 14.9
			International normalized ratio	1.1	N/A	N/A
			Troponin I	0.02	ng/mL	0.00 – 0.03
17 Sep 翌年*	Day 448	0.3	Glycosylated hemoglobin	8.3	%	4.0 – 6.0
			pCO_2	36	mmHg	40 – 50
			pO_2	53	mmHg	20 – 50
			Bicarbonate	20	mEq/L	20 – 27
			Glucose	216	mg/dL	60 – 120
			Sodium	135	mEq/L	135 – 145
			Potassium	4.5	mEq/L	3.5 – 4.5
			Chloride	109	mEq/L	96 – 108
			Ionized calcium	1.41	mmol/L	1.14 – 1.29
			Lactate	3.0	mmol/L	0.5 – 2.2
26 Sep 翌年*	Day 457	0.3	Calcium	10.1	mg/dL	8.5 – 10.5
			Chloride	106	mEq/L	96 – 108
			Creatinine	1.6	mg/dL	0.7 – 1.3
			Glucose	137	mg/dL	60 – 100
			Potassium	4.6	mEq/L	3.5 – 5.0
			Sodium	136	mEq/L	135 – 145
			Blood urea nitrogen	31	mg/dL	6 – 23
			Carbon dioxide total	21.9	mEq/L	24 – 32
			Estimated Glomerular Filtration Rate	41.03	mL/min/ $1.72m^2$	≥60
			White blood cell	12.9	$\times 10^3/\mu L$	4.5 – 11
			Red blood cell	4.26	$\times 10^6/\mu L$	4.5 – 6.0
			Hemoglobin	12.6	g/dL	13.9 – 16.3
			Hematocrit	38.6	%	42 – 52
			Platelet count	281	$\times 10^3/\mu L$	150 – 450

Date	Study Day[a]	ZLP dose (mg/kg)	Tests	Results	Units	Normal range
29 Sep 翌年*	Day 460	0.3	Carbon dioxide total	20.7	mEq/L	24 – 32
			Chlorine	112	mEq/L	96 – 108
			Creatinine	1.03	mg/dL	0.7 – 1.3
			Glucose	104	mg/dL	60 – 100
			Potassium	4.3	mEq/L	3.5 – 5.0
			Blood urea nitrogen	28	mg/dL	6 – 23
			Calcium	10.1	mg/dL	8.5 – 10.5
			Estimated Glomerular Filtration Rate	>60	mL/min/ 1.73m^2	>60
			White blood cell	11.7	×10^3/µL	4.5 – 11
			Red blood cell	3.97	×10^6/µL	4.5 – 6.0
			Hemoglobin	11.9	g/dL	13.9 – 16.3
			Hematocrit	35.6	%	42 – 52
			Platelet count	231	×10^3/µL	150 – 450

ZLP=zilucoplan; N/A=not applicable; NAV=not available
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): CIOMS# 2020038198, Listing 16.1.7, Listing 16.2.9.1

腎結石症（1 回目）に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。腎結石症（1 回目）の転帰は「回復」であった（発現から 28 日後）。

翌年*9 月 30 日

尿管結石症に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。尿管結石症の転帰は「回復」であった（発現から 6 日後）。

翌々年* 1 月 30 日

継続パート中（治験薬最終投与後）に腎結石症（2 回目）が発現した（治験薬投与開始 555 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 最終投与 23 日後）。腎結石症（2 回目）は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2020038136 及び 2020038663

翌々年* 1 月 30 日、腎結石症のため、被験者は入院した。被験者は、右鼠径部と陰嚢に広がる右側腹部痛を訴えた。被験者は食欲減退及び悪心を有し、食事療法に忍容的であった。

被験者には発熱、悪寒、又は嘔吐がなかった。被験者は ketorolac を投与された。被験者の血圧は 144/80mmHg、心拍数は 87bpm、体温は 36.3℃、呼吸数は 18 呼吸／分、及び酸素飽和度は 95%であった。同日（翌々年* 1 月 30 日）、腹部及び骨盤の CT 検査では軽度の両肺底部無気肺が認められ、明確な限局性硬化又は胸水は認められなかった。腹部及び骨盤内臓器の評価は、静脈に造影剤を注入しなかったため限定的であった。胆嚢は体液で満たされ、肝臓及び膵臓は正常な大きさであった。1.5cm の嚢胞性構造物が膵体内後縁に沿って認められ、管内乳頭粘液性新生物の可能性が示唆された。膵管拡張は認められなかった。副腎の単相非造影検査では、脾臓の大きさは正常で腫瘤は認められなかった。尿管膀胱接合部の上 7～10cm の近位に、最大直径 0.4cm の閉塞結石を有する軽度の右水腎症及び近位水尿管症が間隔を置いて発現した。左腎中極に安定した非閉塞性結石（0.5cm）が認められ、左側の水腎症及び水尿管症は認められなかった。両腎は小葉状で、軽度の萎縮を示した。腎周囲の体液貯留又は腎実質造影像の遅延は認められなかった。両腎に体液密度が低下した低密度病変が認められ、嚢胞の可能性があったが、前回の検査から安定していた。腹部大動脈は正常なコースと内径を有し、左腎中央部分で最大 1.7cm であった。後腹膜にはリンパ節肥大は認められず、腹膜には free air、体液貯留、又は腹水は認められなかった。小腸及び結腸の内径は正常であった。膀胱は体液で満たされていた。骨盤リンパ節、鼠径リンパ節、及び前立腺の大きさは正常であった。皮下及び筋軟組織に顕著な異常は認められなかった。視認できた脊椎に、変性変化が認められた。翌々年* 1 月 31 日、尿管瘻造設、腎盂鏡検査、及び砕石とダブルステントの留置を伴う膀胱尿道鏡検査が実施された。被験者は、iohexol、ketorolac、acetaminophen、sodium chloride、electrolyte、morphine、docusate、ondansetron、tamsulosin、pyridostigmine、hydromorphone、prednisone、fentanyl、iopamidol、heparin、phenazopyridine、ceftriaxone、及び ibuprofen を投与された。同日、被験者は退院した。

翌々年* 2 月 14 日、造影及び非造影核磁気共鳴胆管膵管検査では、非肝硬変が示され、鉄の沈着はなく、中等度の脂肪肝（脂肪分画 19%）が認められた。肝嚢胞の病変分節は 0.8cmであった。血管には、明瞭／不明瞭な門脈及び肝静脈、並びに通常／特殊な肝動脈構造が認められた。また、胆石症のない正常な胆嚢が認められた。胆管膨満、陰影欠損、腫瘤、又は狭窄は認められなかった。わずかに肥厚し亢進した中隔を伴う膵体内に 2.1cm の複雑性嚢胞が認められ、翌々年* 1 月 30 日の CT 検査時と比較してわずかに大きくなっていた。被験者は、腎臓結石及び腎仙痛に関する慢性的な問題を軽減するためにステント留置を勧められた。

被験者の臨床検査結果を以下に示した。

Date	Study Day[a]	Study drug dose (mg/kg)	Tests	Results	Units	Normal range
30 Jan 翌々年*	Day 583	N/A	Glucose	260	mg/dL	60 – 100
			Sodium	139	mmol/L	135 – 145
			Potassium	4.8	mmol/L	3.5 – 5.2
			Chloride	107	mEq/L	96 – 108
			Carbon dioxide	20.1	mmol/L	22 – 30
			Blood urea nitrogen	24	mg/dL	6 – 34
			Calcium	11.1	mg/dL	8.5 – 10.5
			Creatinine	1.15	mg/dL	0.7 – 1.3
			Estimated glomerular filtration rate	>60.0	mL/min/ 1.73m^2	>60.0
			White blood cells	15.8	10^3/µL	4.5 – 11.0
			Red blood cells	5.12	M/µL	4.50 – 6.0
			Hemoglobin	15.1	g/dL	13.9 – 16.3
			Hematocrit	45.4	%	42.0 – 52.0
			Mean corpuscular hemoglobin concentration	33.2	g/dL	32.0 – 36.5
			Red cell distribution width	13.1	%	11.5 – 15.0
			Platelet count	253	10^3/µL	150 – 450
31 Jan 翌々年*	Day 584	N/A	Glucose	251	mg/dL	60 – 100
			Sodium	135	mmol/L	135 – 145
			Potassium	4.3	mmol/L	3.5 – 5.2
			Chloride	105	mEq/L	96 – 108
			CO_2	20.9	mmol/L	22 – 30
			Blood urea nitrogen	28	mg/dL	6 – 34
			Calcium	9.2	mg/dL	8.5 – 10.5
			Creatinine	1.86	mg/dL	0.7 – 1.3
			Estimated glomerular filtration rate	>44.40	mL/min/ 1.73m^2	>60
			White blood cells	15.6	k/µL	4.5 – 11
			Red blood cells	4.57	M/µL	4.5 – 6.0
			Hemoglobin	13.3	g/dL	13.9 – 16.3
			Hematocrit	41.0	%	42.0 – 52.0
			Mean corpuscular hemoglobin concentration	34.4	g/dL	32.0 – 36.5
			Red cell distribution width	12.9	%	11.5 – 15.0
			Platelet count	193	10^3/µL	150 – 450
01 Feb 翌々年*	Day 585	N/A	Glucose	322	mg/dL	60 – 100
			Sodium	136	mmol/L	135 – 145
			Potassium	4.4	mmol/L	3.5 – 5.2
			Chloride	104	mEq/L	96 – 108
			Blood urea nitrogen	21	mg/dL	6 – 34
			Calcium	9.6	mg/dL	8.5 – 10.5
			Creatinine	0.98	mg/dL	0.7 – 1.3
			Estimated glomerular filtration rate	>60	mL/min/ 1.73m^2	>60

N/A=not applicable
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): CIOMS# 2020038136, Listing 16.1.7, Listing 16.2.9.1

翌々年＊ 1月 31 日　腎結石症（2 回目）に対する治験薬の処置は「該当せず」であった。腎結石症（2 回目）の転帰は「回復」であった（発現から 2 日後）。

翌々年＊ 2月 11 日　最終来院。被験者は試験を完了した（治験薬の最終投与日：翌々年＊ 1月 7 日）。

（3） ジルコプラン 0.3mg/kg 群／ジルコプラン 0.3mg/kg 群

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg 群（主要パート）／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（継続パート）、SAE：胆嚢炎（2 回目）】

年齢、人種、性別、体重	2[redacted] 歳、黒人、女性、8[redacted] kg

既往歴	虫垂切除、気管切開
合併症	喘息、複合アレルギー、不安、うつ病、ビタミンＢ１２欠乏、発疹、本態性高血圧症
MG と診断された時期	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
併用薬（SAE 発現時に使用）	azelastine、cyanocobalamin、salbutamol、buspirone、prednisone、pyridostigmine
SAE（PT）	胆嚢炎（胆嚢炎）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	265 日、2 日間
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし

a. 治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

投与年* 11 月 28 日	本試験に参加。
20[redacted]年 12 月 21 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
翌年* 9 月 7 日	胆嚢炎（1 回目）が発現した。胆嚢炎（1 回目）は非重篤、治験薬と関連なしと判断された。被験者は fentanyl、pantoprazole、sodium chloride、oxycodone、及び ondansetron を投与された。
翌年* 9 月 10 日	胆嚢炎（1 回目）の転帰は「回復」であった。
翌年* 9 月 11 日	継続パート中に胆嚢炎（2 回目）が発現した（治験薬投与開始 265 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与開始 265 日後）。胆嚢炎（2 回目）は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 CIOMS# 2020038702 翌年* 9 月 9 日、2 日間にわたる右上腹部痛及び嘔吐のため、被験者は救急救命室を受診した。被験者には食事中の疼痛が認められたが、胸痛、息切れ、排尿困難、又は頻尿は認められなかった。被験者は 2 ヵ月前に CT 検査を受け、異常がなかった。身体所見では、腹痛、悪心、及び嘔吐が陽性であった。腸音は正常で、血便、便秘、又は下痢は認められなかった。右上四半部又は心窩部に腹部膨満又は圧痛は認められなかった。被験者には腹壁防御が認められたが、固縮又は反跳の徴候や肋椎圧痛は認められなかった。マックバーニー圧痛点の圧痛はなく、Murphy 徴候は陰性であった。皮膚に発疹及び創傷はなかった。被験者の体温は 36.9°C、血圧は 112/84mmHg、心拍数は 90bpm、呼吸数は 20 呼吸／分、酸素飽和度は 100%であった。被験者は、sodium chloride、pantoprazole、fentanyl、及び ondansetron を投与された。尿検査では濁りのある黄色の尿外観を呈し、尿ビリルビンは陰性、尿細菌は 1+(A)であった。右上四半部の腹部超音波検査では、胆嚢壁の軽度の肥厚及び少なくとも軽度の線筋様外観に加えて、胆嚢内の胆泥及び結石の可能性が示され、急性胆嚢炎の懸念が生じた。総胆管及び胆嚢管内に胆泥又は組織片の可能性を示すいくつかのエコーが認められたが、総胆管の拡張は認められなかった。腹部 X 線検査では、確実な腸閉塞又は明確な free air は認められなかったが、横行結腸に軽度のガス膨満が認められた。翌年* 9 月 10 日、被験者は救急救命室で腹痛又は嘔吐を発現しなかった。被験者は、自身が慢性的な白血球数増加を有していると報告した。Ondansetron 及び oxycodone の投与が継続された。翌年* 9 月 11 日、被験者は腹腔鏡下胆嚢摘出術を受けた。ECG の結果は心拍数が 60～99bpm の洞調律で、境界 T 波異常であった。被験者は、acetaminophen、ciprofloxacin、hydrocodone with paracetamol、metronidazole、pyridostigmine、promethazine、diphenhydramine、famotidine、ketorolac、methylprednisolone、midazolam、ondansetron、heparin、phenylephrine、dextromethorphan with acetaminophen、ibuprofen、guaifenesin、及び Ringer's infusion を投与された。翌年* 9 月 12 日、被験者の状態は安定しており、食事療法を容認した。被験者は退院し、1 週間の追跡調査を外来受診した。 被験者の臨床検査結果を以下に示した。

Date	Study Day[a]	ZLP Dose	Tests	Results	Units	Normal range
09 Sep 翌年*	Day 285	0.3mg/kg	White blood cell	15.50	$\times 10^3/\mu L$	4.6 – 9.3
			Red blood cell	4.35	M/µL	4.00 – 5.20
			Hemoglobin	11.7	g/dL	12.0 – 16.0
			Neutrophils	83	%	50.2 – 74.2
			Lymphocytes	8	%	16.4 – 39.2
			Sodium	137	mEq/L	136 – 145
			Potassium	3.5	mEq/L	3.6 – 5.2
			Chloride	100	mEq/L	100 – 108
			Bicarbonate	22	mEq/L	21 – 32
			Total protein	8.8	g/dL	6.4 – 8.2
			Total bilirubin	0.5	mg/dL	0.2 – 1.0
			Alkaline phosphatase	89	U/L	46 – 116
			Aspartate aminotransferase	11	U/L	15 – 37
			Alanine aminotransferase	17	U/L	12 – 78
			Lipase level	87	U/L	65 – 230
			Amylase level	66	U/L	25 – 115

ZLP=zilucoplan
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): CIOMS# 2020038702, Listing 16.1.7, Listing 16.2.6.1

翌年* 9 月 12 日	胆嚢炎（2 回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。胆嚢炎（2 回目）の転帰は「回復」であった（発現から 2 日後）。
3 年後*2 月 13 日	最終来院。被験者は試験を完了した（治験薬の最終投与日：翌々年*11 月 19 日）。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg 群（主要パート）／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（継続パート）、SAE：全身性炎症反応症候群】

年齢、人種、性別、体重	4[redacted] 歳、アジア人、女性、10[redacted] kg
既往歴	脂肪腫切除
合併症	片頭痛、早発閉経、骨減少症、酒さ、脂肪肝、高脂血症、高血圧、ビタミンＢ１２欠乏、ビタミンD欠乏、肝腫大
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
併用薬（SAE 発現時に使用）	pyridostigmine、losartan、thiazides、amlodipine、metronidazole、fish oil、vitamin D、vitamin E、ascorbic acid、biotin、calcium、cyanocobalamin、lutein with zeaxanthin、ubidecarenone
SAE（PT）	全身性炎症反応症候群（全身性炎症反応症候群）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、投与中断、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	5 日、4 日間
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし

a. 治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

投与年*6 月 28 日	本試験に参加。
20[redacted] 年 7 月 23 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
投与年*7 月 27 日	主要パート中に全身性炎症反応症候群が発現した（治験薬投与開始 5 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与開始 5 日後）。全身性炎症反応症候群は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 CIOMS# 2020037860 投与年*7 月 27 日の朝、被験者は、悪寒、悪心、及び全身痛を伴う急性の発熱を発現した。被験者は救急救命室を受診し、低血圧であることが判明した。被験者の血圧は 85/36mmHg、心拍数は 84bpm、呼吸数は 18bpm、及び酸素飽和度は 100%であった。白血球数の増加（16000。単位及び基準範囲は報告なし）及び乳酸値の上昇が認められた。また、被験者には、息切れの悪化及び後頭部への圧力の知覚が認められた。髄膜炎の可能性があ

ったため、被験者は linezolid 及び ceftriaxone を投与され、他院に移送された。入院中、被験者の体温は 102.8°F、心拍数は 100bpm、血圧は 112/59mmHg、呼吸数は 18bpm、及び酸素飽和度は 98%であった。被験者は全身性炎症反応症候群と診断された。被験者は生理食塩水を投与され、直ちに状態が改善した。被験者は抗高血圧薬の服用を中止した。尿検査では、尿潜血、白血球エステラーゼ、亜硝酸塩、ウロビリノーゲン、及びビリルビンは陰性であったが、白血球数は 0～2/HPF（基準範囲：0～5/HPF）、赤血球数は 0～2/HPF（基準範囲：0～2/HPF）で、いくつかの細菌/HPF（陰性）、及びいくつかの扁平上皮細胞/HPF が認められた。また、尿中レジオネラ抗原検査は陰性であった。1 回目の胸部 X 線検査では一部に異常が認められたが、肺感染症の疑いは低かった。被験者は piperacillin with tazobactam、enoxaparin、acetaminophen、Lactated Ringer's solution、及び *Acidophilus lactobacillus* を投与された。投与年*7 月 28 日、被験者の症状は改善したが、継続観察のために入院を継続した。血液培養の結果は陰性であった。投与年*7 月 29 日、尿培養では生育を認めなかった。入院中に、被験者は神経内科医の診察を受け、被験者の状態が筋無力症クリーゼ又は筋無力症悪化の基準に該当しないことを確認した。投与年*7 月 30 日、被験者は臨床的に改善し、退院した。投与年*7 月 31 日、重症筋無力症の治療として、被験者は pyridostigmine を投与された。投与年*8 月 2 日、偏頭痛の既往に関連する後頭部の圧力の知覚を除き、被験者の状態は改善した。投与年*8 月 6 日、治験薬の投与再開後、全身性炎症反応症候群の再発は認められず、被験者の状態は良好であると治験責任医師が報告した。被験者の体温は 37°C（口腔）、呼吸数は 16bpm、血圧は 132/76mmHg、平均動脈圧は 95mmHg、及び末梢心拍数は 88bpm であった。身体所見は正常で、重要な所見は認められなかった。投与年*8 月 30 日、被験者の体温は 36.4°C（口腔）、呼吸数は 15bpm、血圧は 118/82mmHg、平均動脈圧は 94mmHg、及び末梢心拍数は 78bpm であった。身体所見は正常で、重要な所見は認められなかった。
被験者の臨床検査結果を以下に示した。

Date	Study Day[a]	ZLP Dose (mg/kg)	Tests	Results	Units	Normal range
27 Jul 投与年*	Day 29	0.3	White blood cell	13.8	$\times 10^3/\mu L$	3.8 – 10.5
			Neutrophil count	11.7	$\times 10^3/\mu L$	1.8 – 7.4
			Creatinine kinase	95	U/L	25 – 170
			Creatine kinase-MB	1.0	ng/mL	0.0 – 3.8
			Troponin T	<6	ng/L	0 – 51
			pH arterial	7.51	N/A	7.35 – 7.45
			pCO_2 arterial	27	mmHg	32 – 46
28 Jul 投与年*	Day 30	0.3	White blood cell	13.8	$\times 10^3/\mu L$	3.8 – 10.5
			Neutrophil count	11.7	$\times 10^3/\mu L$	1.8 – 7.4

N/A=not applicable, ZLP=zilucoplan
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): CIOMS# 2020037860, Listing 16.1.7, Listing 16.2.2.1

投与年*7 月 30 日　全身性炎症反応症候群に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。全身性炎症反応症候群の転帰は「回復」であった（発現から 4 日後）。

翌々年*11 月 19 日　最終来院。被験者は試験を完了した（治験薬の最終投与日：翌々年*6 月 4 日）。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg 群（主要パート）／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（継続パート）、SAE：胆嚢炎、処置後合併症、心筋梗塞、肝膿瘍、急性膵炎、心房細動（1 回目）、膵感染、肺炎、腹腔内液貯留、心房粗動、心房細動（2 回目）、重症筋無力症】

年齢、人種、性別、体重	5[redacted] 歳、白人、男性、10[redacted] kg
既往歴	虫垂切除、頚部手術、膝関節形成、腎結石症
合併症	関節炎、胃食道逆流性疾患、痛風、心筋症、睡眠時無呼吸症候群、口内乾燥、急性胆嚢炎、血中カリウム減少、貧血、うつ病、不眠症、裂孔ヘルニア、アレルギー性鼻炎、頚部痛、肋骨骨折、肺腫瘤、腎嚢胞
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月（日にち不明）

併用薬（SAE 発現時に使用）	胆嚢炎：allopurinol、carvedilol、pyridostigmine、spironolactone、potassium、famotidine、ferrous、fluorouracil、mupirocin、 mycophenolate、prednisone、cholecalciferol、bupropion、trazodone、varenicline、diclofenac、cyanocobalamin、fluticasone、bupivacaine（発現日に投与開始） 処置後合併症及び心筋梗塞：allopurinol、pyridostigmine、potassium、famotidine、ferrous、prednisone、mycophenolate、cholecalciferol、bupropion、trazodone、diclofenac、cyanocobalamin、fluticasone、linezolid（心筋梗塞発現日に投与開始） 肝膿瘍及び急性膵炎：allopurinol、pyridostigmine、potassium、famotidine、ferrous、prednisone、mycophenolate、cholecalciferol、diclofenac、fluticasone、ipratropium、salbutamol、torasemide、omeprazole、macrogol、enoxaparin、influenza vaccine、acetylsalicylic acid、bupropion、retinol、spironolactone、sulfamethoxazole with trimethoprim 心房細動（1 回目）、膵感染、肺炎、腹腔内液貯留、心房粗動、心房細動（2 回目）：allopurinol、pyridostigmine、famotidine、ferrous、mycophenolate、prednisone、cholecalciferol、diclofenac、fluticasone、lisinopril、metoprolol、acetylsalicylic acid、spironolactone、sulfamethoxazole with trimethoprim、apixaban 心房細動（1 回目）、膵感染、肺炎、腹腔内液貯留：baclofen 心房細動（1 回目）、膵感染、肺炎、腹腔内液貯留、心房粗動：gabapentin、amiodarone 心房粗動、心房細動（2 回目）：isosorbide、pravastatin、methocarbamol 腹腔内液貯留：ceftriaxone、micafungin、topiramate、bisacodyl（発現日に投与開始）、macrogol（発現日に投与開始） 心房粗動：topiramate 心房細動（2 回目）：amiodarone 心房細動（1 回目）、膵感染、肺炎：diltiazem（発現日に投与開始） 重症筋無力症：allopurinol、pyridostigmine、ferrous、mycophenolate、prednisone、cholecalciferol、diclofenac、fluticasone、spironolactone、sulfamethoxazole with trimethoprim、pravastatin、amiodarone、glyceryl trinitrate、acetylsalicylic acid、apixaban、isosorbide、metoprolol、pantoprazole、rosuvastatin
SAE（PT）	胆嚢炎（胆嚢炎）、胆嚢摘出術後の合併症（処置後合併症）、心筋梗塞（心筋梗塞）、肝膿瘍（肝膿瘍）、急性膵炎（急性膵炎）、発作性心房細動（心房細動、1 回目）、膵周囲仮性嚢胞の感染（膵感染）、市中肺炎（肺炎）、感染性肝周囲液貯留の再発（腹腔内液貯留）、急速な心室反応を伴う心房粗動（心房粗動）、心房細動（心房細動、2 回目）、MG の悪化（重症筋無力症）
重症度、治験薬の処置、転帰	胆嚢炎：高度、用量変更なし、回復 処置後合併症：高度、用量変更なし、回復 心筋梗塞：生命を脅かす、投与中断、回復 肝膿瘍：生命を脅かす、用量変更なし、回復 急性膵炎：高度、用量変更なし、回復 心房細動（1 回目）：高度、用量変更なし、回復 膵感染：生命を脅かす、用量変更なし、回復 肺炎：中等度、用量変更なし、回復 腹腔内液貯留：生命を脅かす、用量変更なし、回復 心房粗動：生命を脅かす、用量変更なし、回復 心房細動（2 回目）：中等度、用量変更なし、回復 重症筋無力症：中等度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	胆嚢炎：92 日、1 日間 処置後合併症：98 日、44 日間 心筋梗塞：104 日、1 日間 肝膿瘍：144 日、1 日間 急性膵炎：144 日、6 日間 心房細動（1 回目）：277 日、9 日間 膵感染：277 日、9 日間 肺炎：277 日、9 日間 腹腔内液貯留：322 日、5 日間 心房粗動：452 日、4 日間 心房細動（2 回目）：584 日、2 日間 重症筋無力症：605 日、12 日間

SAE 発現時の投与量	胆嚢炎：ジルコプラン 0.3mg/kg 処置後合併症：ジルコプラン 0.3mg/kg 心筋梗塞：ジルコプラン 0.3mg/kg 肝膿瘍：ジルコプラン 0.3mg/kg 急性膵炎：ジルコプラン 0.3mg/kg 心房細動（1 回目）：ジルコプラン 0.3mg/kg 膵感染：ジルコプラン 0.3mg/kg 肺炎：ジルコプラン 0.3mg/kg 腹腔内液貯留：ジルコプラン 0.3mg/kg 心房粗動：ジルコプラン 0.3mg/kg 心房細動（2 回目）：ジルコプラン 0.3mg/kg 重症筋無力症：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	胆嚢炎：関連なし 処置後合併症：関連なし 心筋梗塞：関連なし 肝膿瘍：関連なし 急性膵炎：関連なし 心房細動（1 回目）：関連なし 膵感染：関連なし 肺炎：関連なし 腹腔内液貯留：関連なし 心房粗動：関連なし 心房細動（2 回目）：関連なし 重症筋無力症：関連なし

a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

投与年*6 月 12 日	本試験に参加。
20[redacted]年 6 月 26 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
投与年*9 月 25 日	継続パート中に胆嚢炎が発現した（治験薬投与開始 92 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与開始 92 日後）。胆嚢炎は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 胆嚢炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。胆嚢炎の転帰は「回復」であった（発現と同日）。
投与年*10 月 1 日	継続パート中に処置後合併症が発現した（治験薬投与開始 98 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与開始 98 日後）。処置後合併症は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。
投与年*10 月 7 日	継続パート中に心筋梗塞が発現した（治験薬投与開始 104 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与開始 104 日後）。心筋梗塞は重篤、重症度は生命を脅かす、治験薬と関連なしと判断された。 CIOMS# 2020037903 前年*　5 月 17 日（規定外スクリーニング来院）、胆嚢炎と診断されたと被験者は報告した。投与年*9 月 18 日（Day 84）、被験者は投与年*9 月 25 日に胆嚢摘除術を受ける予定であると治験実施医療機関に報告した。投与年*9 月 25 日、被験者は胆嚢切除術を受けた。投与年*9 月 26 日、被験者は退院した。 投与年*10 月 1 日、腹痛、食欲不振、及び悪心を伴う胆嚢切除後の合併症のため、被験者は入院した。同日、被験者は総胆管の ERCP を受けた。胆汁漏出を管理する経皮的肝周囲ドレーンを備えたステントが挿管された。投与年*10 月 2 日、術後、被験者は軟飯食を許容できた。被験者の発語、嚥下、呼吸、及び四肢の強度は正常で、重症筋無力症に関連する異常所見である軽度の右眼瞼下垂が認められた。同日、被験者は退院した。 投与年*10 月 7 日、胆汁漏出の再発により、被験者は再入院した。入院時、被験者には胸痛があった。被験者のトロポニン値は 20（単位及び基準範囲の報告なし）及び脳性ナトリウム利尿ペプチド値は 1800（単位及び基準範囲の報告なし）であった。被験者は心筋梗塞と診断された。同日、心筋梗塞は消失した。投与年*10 月 8 日、被験者は心停止を発現し、翌日、更に 2 回の心筋梗塞を発現した。被験者の蘇生は成功した。冠動脈のほぼ完全な閉塞が認められた。投与年*10 月 10 日、冠動脈血行再建が実施された。経皮的冠インターベンションで、2 つのベアメタルステントが留置された。投与年*10 月 12 日、胆汁ドレーンが交換された。投与年*10 月 23 日、ECG で正常洞調律が示された（89）。投与年*10 月 24日、経胸壁心エコー像で軽度の左心室拡張が示され、このグレード 2 の拡張機能障害

は、駆出率が 40%～45%の左動脈圧上昇と一致していた。血栓は認められなかった。投与年*10 月 25 日、ERCP が再実施され、2 つの胆管プラスチックステントが留置された。投与年*11 月 2 日、以前に留置した 2 つの胆管ステントをメタルステントに交換した。投与年*11 月 13 日、被験者の状態は改善し、退院した。

心筋梗塞に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。CIOMS# 2020037903 によると、投与年*10 月 2 日以降、治験薬を投与されていないと被験者が報告した。心筋梗塞の転帰は「回復」であった（発現と同日）。

投与年*11 月 13 日　処置後合併症に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。処置後合併症の転帰は「回復」であった（発現から 44 日後）。

投与年*11 月 16 日　継続パート中に肝膿瘍及び急性膵炎が発現した（治験薬投与開始 144 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与開始 144 日後）。肝膿瘍は重篤、重症度は生命を脅かす、治験薬と関連なし、急性膵炎は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2020038615

投与年*11 月 16 日、被験者は胆嚢炎の術後合併症に起因する激しい腹痛を発現し、入院した。また、被験者は右手に錯感覚があり、clopidogrel を投与された。被験者の血圧は 103/64mmHg、心拍数は 86、及び呼吸数は 16 であった。ECG で、駆出率が約 35%～40%の軽度の同心左心室肥大が示された。CT 検査では、右横隔膜下腔の膿瘍、化膿性物質の存在、及びドレナージ用カテーテル（左）の留置が示された。胸部 X 線検査では、急性所見は認められなかった。腹部及び骨盤の CT 再検査では、肝右葉周辺に大量の気液の蓄積が認められ、肝周囲膿瘍が示唆された。両腎の結石症も認められたが、尿路閉塞の徴候はなかった。総胆管ステントは所定の位置にあり、胆道気腫が認められた。被験者は経皮的膿瘍ドレナージを受けた。体液培養の結果は *Staphylococcus epidermidis*、*Enterobacter cloacae* 複合体、及び *Candida albicans* 陽性で、血液培養では生育を認めなかった。投与年*11 月 20 日、体液培養の再検査結果では、*Staphylococcus epidermidis* 及び *Enterobacter cloacae* 複合体陽性であった。被験者は、肝膿瘍及び急性膵炎と診断された。投与年*11 月 21 日、血液培養では生育を認めなかった。肝膿瘍及び急性膵炎は消失し、被験者は退院した。
被験者の臨床検査結果を以下に示した。

Date	Study Day[a]	ZLP dose (mg/kg)	Test	Result	Normal range	Unit
16 Nov 投与年*	Day 157	0.3	Alanine aminotransferase	56	17 – 63	IU/L
			Aspartate aminotransferase	39	15 – 41	IU/L
			Blood alkaline phosphatase	112	38 – 126	IU/L
			Blood glucose	125	74 – 118	mg/dL
			Blood glucose	143	74 – 118	mg/dL
			Hemoglobin	9.3	13 – 18	g/dL
			International normalized ratio	1.11	N/A	N/A
			Platelet count	507	150 – 450	$\times 10^3/\mu L$
			Red blood cell count	3.39	4.2 – 6.2	$\times 10^3/\mu L$
			Troponin I	0.04	0.04	ng/mL
			White blood cell count	17.10	3.8 – 12	$\times 10^3/\mu L$
20 Nov 投与年*	Day 161	0.3	Hemoglobin	7	13 – 18	g/dL
			Platelet count	354	150 – 450	$\times 10^3/\mu L$
			Red blood cell count	2.50	4.2 – 6.2	$\times 10^3/\mu L$
			White blood cell count	7.18	3.8 – 12	$\times 10^3/\mu L$
21 Nov 投与年*	Day 162	0.3	Blood creatinine	0.66	0.7 – 1.4	mg/dL
			Blood potassium	3.3	3.6 – 5.1	mEq/L
			Blood glucose	130	74 – 118	mg/dL
23 Nov 投与年*	Day 164	0.3	Blood glucose	130	74 – 118	mg/dL

N/A=not applicable; ZLP=zilucoplan
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): CIOMS# 2020038615, Listing 16.1.7, Listing 16.2.9.1

CIOMS#: 2020038615 によると、肝膿瘍に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。肝膿瘍の転帰は「回復」であった（発現と同日）。

投与年*11 月 21 日　CIOMS#: 2020038615 によると、急性膵炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。急性膵炎の転帰は「回復」であった（発現から 6 日後）。

翌年*3 月 29 日　継続パート中に心房細動（1 回目）、膵感染、及び肺炎が発現した（治験薬投与開始 277 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与開始 277 日後）。心房細動（1 回目）は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なし、膵感染は重篤、重症度は生命を脅かす、治験薬と関連なし、肺炎は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2020038700
翌年*3 月 29 日、被験者は、感染性膵仮性嚢胞及び発作性心房細動（洞調律 160）を発現した。被験者は胸痛、腹痛、及び動悸を訴えたが、発熱、悪寒、喀血、吐血、頭痛、浮動性めまい、又は失神は認められなかった。被験者は機敏で覚醒しており、呼吸困難は認められなかった。被験者の心拍数は 110、収縮期血圧は 120、酸素飽和度は 90%超で、呼吸数は 18 であった。同日、被験者は入院した。胸部 X 線検査で、肺水腫及び感染性の肺炎症に起因する可能性がある非定型の両肺混濁が示された。同日、骨盤及び腹部の CT 検査では、肺左右の下葉にわたる中等度の斑状浸潤が認められ、肺炎の可能性が示唆された。横隔膜下に貯留（1.9×5.5cm）及び肝臓の右側に少量の体液が認められた。過去の試験で確認された肝臓隣接部の顕著な液体及び空気は適量で、膵尾部を含む中程度の大きさの偽嚢胞形成を伴う膵炎（軽度）が認められた。この箇所の膵炎は、過去の検査で確認されていた。
翌年*3 月 31 日、心エコー検査で、非常に凝集した左心室の収縮機能が認められ、駆出率は 30%～35%であった。左心室の全体的な高度運動低下及び僧帽弁逆流の徴候が認められた。右心室の収縮機能は正常であった。同日、胸部 X 線再検査で、被験者は市中肺炎を罹患していると確認された。被験者は、diltiazem、amiodarone、digoxin、ceftriaxone、及び micafungin を投与された。翌年*4 月 1 日、拡張した総胆管からの漏出がないことを ERCP で確認した。翌年*4 月 2 日、CT スキャンガイドを伴う針吸引で採取した右肝葉外側の被膜下貯留物に化膿性物質が認められ、微生物分析を実施した。左腹部膵仮性嚢胞の培養では、嫌気性微生物の痕跡を認めなかった。胸部 X 線検査では、両肺斑状浸潤の減少が認められ、通気の改善及び軽度の血管隆起が示された。翌年*4 月 4 日、以前に実施された胆嚢手術に起因する疼痛のため、被験者は入院を継続した。胸部 X 線検査では中枢間質及び肺胞の混濁の改善が認められ、浸潤に対する浮腫が示唆された。左側基部に肺胞混濁の増加が認められ、浸潤及び少量の左滲出の可能性が示唆された。翌年*4 月 5 日、左腹部の膵仮性嚢胞の培養では、多くのグラム陰性桿菌及び *Klebsiella pneumoniae* が検出された。*Klebsiella* は ampicillin 耐性、並びに ceftriaxone、ciprofloxacin、gemcitabine、tobramycin、ampicillin with sulbactam、cefepime、及び levofloxacin 感受性を有した。翌年*4 月 6 日、胸部 X 線再検査では、正中線をまたいで上大静脈に達した左側末梢挿入中心静脈カテーテル像が認められ、重大な変化は認められなかった。同日、被験者は退院した。
被験者の臨床検査結果を以下に示した。

Date	Study Day[a]	ZLP dose (mg/kg)	Test	Result	Units	Normal range
29 Mar 翌年*	Day 290	0.3	Activated partial thromboplastin time prolonged	36.6	NAV	NAV
			Blood creatine phosphokinase	50	U/L	49 – 397
			Blood creatine phosphokinase MB	2.5	ng/mL	0.6 – 6.3
			Blood urea	22	NAV	NAV
			Brain natriuretic peptide	360	pg/mL	0 – 100
			International normalized ratio	1.29	N/A	N/A
			Lymphocyte count	4.7	%	24 – 44
			Monocyte count	6.5	%	0 – 9
			Neutrophil count	87.8	%	31 – 76
			Platelet count	211	$\times 10^3/\mu L$	150 – 450
			Troponin I	0.04	ng/mL	0 – 0.4
			White blood cell count	13.32	$\times 10^3/\mu L$	3.8 – 12
			Partial prothrombin time	36.6	sec	NAV
01 Apr 翌年*	Day 293	0.3	Platelet count	197	$\times 10^3/\mu L$	150 – 450
			White blood cell count	9.63	$\times 10^3/\mu L$	3.8 – 12
05 Apr 翌年*	Day 297	0.3	Platelet count	400	$\times 10^3/\mu L$	150 – 450
			White blood cell count	11.7	$\times 10^3/\mu L$	3.8 – 12

NAV=not available; N/A=not applicable; ZLP=zilucoplan
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): CIOMS# 2020038700, Listing 16.1.7, Listing 16.2.9.1

翌年*4月6日　心房細動（1回目）、膵感染、及び肺炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。心房細動（1回目）、膵感染、及び肺炎の転帰は「回復」であった（発現から9日後）。

翌年*5月13日　継続パート中に腹腔内液貯留が発現した（治験薬投与開始322日後、ジルコプラン0.3mg/kg投与開始322日後）。腹腔内液貯留は重篤、重症度は生命を脅かす、治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2020038634
翌年*5月13日、被験者は、肝及び膵付近に複数の膿瘍を報告した。被験者に発熱、悪寒、排便習慣の変化、黄疸、又は便の色の変化はなかった。同日、腹部感染のために被験者は入院した。腹痛は、持続した後に上腹部に拡散して悪化した（疼痛スケール12/10）。報告によると、腹痛と飲食物又は被験者の排便習慣に関連はなかった。被験者に短時間の胸痛が認められたが、発汗及び疼痛はなかった。被験者は機敏で、急性疲労又は努力呼吸の徴候を認めなかった。精神検査は正常であった。同日、CT検査では、過去の所見と同様の肝及び膵周辺の体液貯留が示された。左下四半部に結腸結腸間及び結腸小腸間の瘻孔形成が認められ、S状結腸憩室炎の既往に起因する可能性があると考えられた。胸部X線検査では両側下葉の無気肺の徴候である小さい斑状浸潤が認められ、胸骨正中切開像による心臓の大きさは顕著であり、左側に末梢挿入中心静脈カテーテルの留置が確認された。被験者の肺血管分布は正常であった。肺血管うっ血、肺水腫、肺硬変、又は胸水は認められなかった。被験者は、vancomycin、piperacillin with tazobactam、oxycodone、morphine、及びsulfamethoxazole with trimethoprimを投与された。翌年*5月14日、被験者は吸引を受け、15ccの化膿性液体が排出された。吸引液の培養で*Klebsiella*が検出された。翌年*5月17日、被験者は退院した。
被験者の臨床検査結果を以下に示した。

Date	Study Day[a]	ZLP dose (mg/kg)	Tests	Result	Normal range
13 May 翌年*	Day 335	0.3	White blood cell count	9.99	$3.90 – 9.90\times10^{9}$/L
			Red blood cell count	4.26	$4.10 – 5.70\times10^{12}$/L
			Hemoglobin	12.7	13.0 – 17.0g/dL
			Hematocrit	41.0	39.0 – 49.0%
			Mean cell hemoglobin concentration	31.0	31.0 – 35.0g/dL
			Red cell distribution width	59.5	38.0 – 50.0fL
			Platelet count	317.0	$167 – 378\times10^{9}$/L
			Granulocytes	0.08	$0.00 – 0.05\times10^{9}$/L
			Neutrophils	8.81	$1.73 – 6.37\times10^{9}$/L
			Lymphocytes	0.56	$1.18 – 3.41\times10^{9}$/L
			Monocytes	0.48	$0.29 – 0.93\times10^{9}$/L
			Eosinophils	0.03	$0.05 – 0.45\times10^{9}$/L
			Basophils	0.03	$0.00 – 0.08\times10^{9}$/L
			Prothrombin time	14.6	10.7 – 12.9 second
			International normalized ratio	1.27	0.90 – 1.10
			CO_2	24	22 – 32mmol/L
			Albumin	3.7	4.0 – 4.9g/dL
			Aspartate aminotransferase	16	10 – 46U/L
			Alanine aminotransferase	22	11 – 44U/L
			Alkaline phosphatase	64	25 – 125U/L
			Total bilirubin	0.3	0.2 – 1.3mg/dL

NAV=not available; ZLP=zilucoplan
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): CIOMS# 2020038634, Listing 16.1.7, Listing 16.2.9.1

翌年*5月17日　腹腔内液貯留に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。腹腔内液貯留の転帰は「回復」であった（発現から5日後）。

翌年*9月20日　継続パート中に心房粗動が発現した（治験薬投与開始452日後、ジルコプラン0.3mg/kg投与開始452日後）。心房粗動は重篤、重症度は生命を脅かす、治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2020038674
翌年*9月20日、被験者は、胸痛、動悸、及び横臥位で悪化する息切れを感じて目覚めた。被験者は、脱力及び浮動性めまいを訴えたが、悪心、嘔吐、又は発熱はなかった。同日8時30分、被験者は救急救命室を受診した。9時56分、被験者の血圧は101/75、酸素飽和度は99%、呼吸数は18で、心拍数143の頻脈であった。被験者は、digoxin、

adenosine、lactated Ringer's solution、sodium chloride、diltiazem、及び amiodarone を投与された。10 時 34 分、被験者の血圧は 92/62 に低下し、心拍数は 138 であった。12 誘導 ECG では、洞性又は異所性心房頻脈が示された。胸部 X 線検査では、心拡大及び軽度の肺血管うっ血が認められた。肺血管系は不明瞭で間質性の隆起があり、これは肺血管のうっ血に関連している可能性があった。大規模の滲出液及び気胸は認められなかった。翌年*9 月 21 日、心エコー検査では、中等度から高度の拡張型左心室機能不全、軽度の僧帽弁逆流、及び大動脈弁硬化症が示された。駆出率は 30%であった。翌年*9 月 23 日、被験者の心拍数は 130 台で、軽度の息切れ及び浮動性めまいが認められた。被験者は、apixaban、pravastatin、sulfamethoxazole with trimethoprim、spironolactone、topiramate、bupirocin、amiodarone、metoprolol、acetylsalicylic acid、mycophenolate、allopurinol、famotidine、prednisone、pyridostimine、fluticasone、及び torsemide を投与された。同日、被験者は退院した。
被験者の臨床検査結果を以下に示す。

Date	Study Day[a]	ZLP dose (mg/kg)	Test	Result	Normal range
20 Sep 翌年*	Day 465	0.3	White blood cell count	6.4×10^3/μL	3.8 – 10.6
			Red blood cell count	4.68×10^6/μL	4.10 – 5.90
			Hemoglobin	14.8g/dL	13.0 – 18.0
			Hematocrit	45.0%	40.0 – 52.0
			Mean cell hemoglobin concentration	33.0g/dL	32.0 – 36.0
			Red cell distribution width	15.1%	10.5 – 14.5
			Platelet count	214×10^3/μL	150 – 440
			Prothrombin time	14.4 second	11.7 – 14.4
			International normalized ratio	1.13	N/A
			Glucose	123mg/dL	74 – 104
			Nitrogen urea	24mg/dL	9 – 20
			Creatinine	1.24mg/dL	0.58 – 1.30
			Sodium	138mmol/L	135 – 144
			Potassium	4.0mmol/L	3.5 – 5.1
			Chloride	107mmol/L	98 – 110
			Albumin	3.7g/dL	3.5 – 5.0
			Alkaline phosphatase	55U/L	38 – 126
			Aspartate aminotransferase	26U/L	17 – 59
			Alanine aminotransferase	19U/L	<50
			Total bilirubin	0.9mg/dL	0.0 – 1.1
			Glomerular filtration rate	59.3mL/min/1.73m	>60
			N-terminal-prohormone brain natriuretic peptide	1270.0pg/mL	<300
			Troponin I	0.020ng/mL	<0.034
			D-dimer	0.66FEU	<0.50

N/A=not applicable; ZLP=zilucoplan
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source: CIOMS# 2020038674, Listing 16.1.7, Listing 16.2.9.1

翌年*9 月 23 日　心房粗動に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。心房粗動の転帰は「回復」であった（発現から 4 日後）。

翌々年*1 月 30 日　継続パート中に心房細動（2 回目）が発現した（治験薬投与開始 584 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与開始 584 日後）。心房細動（2 回目）は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2020038656
翌々年*1 月 30 日、被験者は、急性の胸痛、息切れ、及び直腸出血（明赤色の便と報告）を発現した。同日、被験者は入院した。被験者は、入院の数時間前から胸骨中央に持続的な胸痛を認めた。被験者に、悪心、嘔吐、発汗、動悸、又は浮動性めまいはなかった。被験者は入院前に寒気を覚え、頻発する頭痛のため paracetamol、aspirin、及び caffeine を服用した。被験者の血圧は 107/74、心拍数は 74、体温は 36.9°C、呼吸数は 18、及び酸素飽和度は 96%であった。医師によると、明赤色の便は非ステロイド性抗炎症薬の使用に続発して認められた。便潜血検査は陽性で、不特定型の胃腸出血と診断された。ECG の結果は異常で、心拍数 60～99 の洞調律、複数の心室性期外収縮、RR 間隔が短い心室複合体、左心房拡大の可能性、非特異的心室内伝導遅延、境界 T 波異常、及び T 波平低（陰性）が示された。急性虚血性変化の徴候は認められなかった。胸部 X 線検査では軽度の胸骨切開後心肥大を認め、肺野は明瞭であった。前頸椎椎間板切除及び融合プレートが認められた。投与年*の血行再建術後、被験者には顕著な残存冠動脈疾患はなく、翌年*9 月からのストレス

検査は陰性であった。狭心症の可能性があったが、心酵素が陰性であったことから急性冠症候群ではなかった。心拍数の管理又は nitroglycerin の投与により、症状に変化はなかった。被験者の血圧は 98/74、心拍数は 66、体温は 97.9°F、及び呼吸数は 18 であった。被験者は抗凝固剤及び aspirin の服用を中止し、amiodarone with beta blocker の服用を継続した。また、予防薬として nitroglycerin 2% ointment を投与された。翌々年*1 月 31 日、被験者の状態及びヘモグロビン値は安定し、更なる出血は認められなかった。消化器科を受診し、血便は非ステロイド性抗炎症薬の使用によるものであることが確認された。心エコー検査では、左心室の駆出率は 30%～35%であった。胸部 X 線検査で、急性所見は陰性であった。入院中、被験者は apixaban、aspirin、allopurinol、amiodarone、atorvastatin、methocarbamol、mycophenolate、prednisone、pyridostigmine、spironolactone、varenicline、isosorbide、lisinopril、metoprolol、及び pantoprazole を投与された。同日、被験者は退院した。

被験者の臨床検査結果を以下に示した。

Date	Study Day[a]	ZLP dose (mg/kg)	Test	Result	Normal range
30 Jan 翌々年*	Day 597	0.3	Troponin I	<0.012ng/mL	0 – 0.034
			Prothrombin time	12.7sec	11.7 – 14.4
			International normalized ratio	1.00	N/A
			Thyroid stimulating hormone	1.36mg/dL	0.465 – 4.827
			Hemoglobin	13.6g/dL	13.0 – 18.0

N/A=not applicable; ZLP=zilucoplan
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source: CIOMS# 2020038656, Listing 16.1.7, Listing 16.2.9.1

被験者のバイタルサイン測定結果を以下に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	ZLP dose (mg/kg)	Blood pressure (mmHg)	Heart rate (bpm)
26 Jun 投与年*/ Baseline	Day 14	0.3	105/71	76
10 Oct 翌年*/ Week E48	Day 485	0.3	114/78	73
07 Jan 翌々年*/ Week E60	Day 574	0.3	95/61	68
21 Feb 翌々年*/ Unscheduled	Day 619	0.3	109/79	75

ZLP=zilucoplan
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): Listing 16.1.7, Listing 16.2.9, Listing 16.2.9.1

翌々年*1 月 31 日　心房細動（2 回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。心房細動（2 回目）の転帰は「回復」であった（発現から 2 日後）。

翌々年*2 月 20 日　継続パート中に MG の悪化が発現した（治験薬投与開始 605 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与開始 605 日後）。MG の悪化は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2020038699
翌々年*2 月 18 日から、被験者は咀嚼が困難であると感じていた。翌々年*2 月 20 日、延髄障害及び近位の四肢脱力を伴う MG の悪化により、被験者は入院した。被験者は、規定どおりに治験薬を投与されていた。同日、神経科医の診察後に被験者は帰宅した。帰宅後、被験者は眼瞼下垂、四肢脱力、疲労、及び労作性呼吸困難の悪化を発現した。その後、被験者は 5 回の PLEX 療法を受けるため、神経科に入院した。胸部 X 線検査では、急性症状の徴候がない透明な肺、軽度の瘢痕、又は右外側肋骨横隔膜溝の胸膜肥厚が示された。神経学的検査では、会話時の呼吸困難を認めず、一息で 21 まで数えることが出来た。精神状態は正常範囲で、構語障害は認められなかった。脳神経の痕跡から遅延性嗅覚が示され、顕著な右眼瞼下垂が認められた。被験者は、対面する周辺視野を損なわない短時間の開眼が可能になった。PERRLA（瞳孔は左右均等で丸く、光反射、及び調整反射が正常）及び上方向の凝視を伴う複視（右凝視より左凝視が大きい）が記録され、V1、V2、及び V3 における感覚は左右対称で正常、顔面運動は完全対称、聴力は著しく正常、咽頭反射は遅延、口蓋は対称的に上昇（両側性）、口蓋垂は正中線上にあり、胸鎖乳突筋と僧帽筋は 5/5（左
右対称）、挺舌は左右対称であった。被験者の筋骨格状態は基準範囲内であった。同日、被験者は mycophenolate、prednisone、pyridostigmine、及び sulfamethoxazole with trimethoprim を投与された。翌々年*2 月 21 日、予定されていた PLEX 療法の前に、被験者は治験責任

	医師の診察を受けた。治験責任医師は悪化を引き起こした併存疾患を特定できず、原因不明の発現状況及び合併症を罹患しているにも関わらず被験者の状態が安定していたことに驚いた。MG の悪化発現の 3 週間前から、被験者には pantoprazole の投与が開始されたが、これは偶発的であると考えられた。被験者は、悪化の原因となった可能性のある複数の社会的ストレス要因を認めた。被験者は嚥下困難であると報告した。被験者の血圧は 95/65 で、PLEX 治療中の lisinopril 投与は保留となった。被験者は、lidocaine、acetaminophen、albumin、citrate dextrose、calcium gluconate、famotidine、heparin、metoprolol、sodium chloride を投与され、トンネル型カテーテルを介した PLEX 療法（初回）を受けた。翌々年*2 月 22 日、被験者には、疲労、右側から凝視時の複視、及び嚥下困難が認められたが、顎及び頸部の脱力はわずかに改善した。被験者の血圧は 105/73 であった。神経学的検査結果は、対立視野の完全性を除いて、前回の検査から変化なかった。被験者はビタミンＢ１２欠乏であった（206pg/mL、基準範囲：218～1124pg/mL）。 翌々年*2 月 23 日、投与年*5 月に受けた嚥下の評価で、被験者は通常の食事と薄い飲料が推奨される発語／嚥下の機能であったことが報告された。被験者は、国際嚥下食分類のレベル 6　であった。被験者は嚥下障害の症状を否定し、誤嚥の徴候及び症状はなく、嚥下の変化もなくベースラインに通常の固形物と薄い飲料を摂取した。顎の疲労の症状は自発的な休憩で軽減され、被験者は休息／回復して食事の 100%を終えることができた。被験者の食欲は良好で、意図しない体重減少はなかった。検査では、口腔咽頭嚥下機能が認められ、口腔代償不全又は誤嚥の症状は認められなかった。被験者はベースライン食の再開に十分な能力を有し、発語は 100%理解可能で構語障害はなかった。被験者の血圧は 122/69であった。被験者は rosuvastatin を投与され、PLEX 療法（2 回目）を受けた。翌々年*2 月24 日、被験者の血圧は 90/50 で、後に 100/64 となった。理学療法で、ベッドに寝起きする能力、修正自立、及び両下肢の適切な機能的強度（5 回立ち上がりテストスコア：12 秒）が示された。被験者は、バランスを失うことなくコンタクトガードアシストを用いて 250 フィートを歩行した。6 分間歩行検査では、被験者と同年齢の健康な人と比較して、歩行速度及び有酸素能力／耐久性の低下が示された。翌々年*2 月 25 日、被験者のコルチゾール値は低かった（1.1μg/dL、基準範囲：3.7～19.4μg/dL）。被験者の状態は、慢性的なステロイド使用に続発する副腎機能不全と診断された。被験者は PLEX 療法（3 回目）を受けた。翌々年*2 月 26 日、被験者は体調が良くなったと感じ、理学療法を開始した。被験者は独力で移動可能であり、補助器具を使用せずに安定した足取りで 600 フィートを歩行した。翌々年*2 月 27 日、被験者は PLEX 療法（4 回目）を受けた。被験者のビタミン B12 値は 1000pg/mL 超（基準範囲：218～1124pg/mL）であった。被験者の血圧は低く、100/60 であった。翌々年*2 月 28 日、被験者は、顎の疲労をそれほど感じることなく食事を摂取できた。翌々年*2 月 29 日、被験者は PLEX 療法（5 回目）を受けた。入院中、被験者は cyanocobalamin、metoprolol、ondansetron、及び folic acid を投与された。翌々年*3 月 1 日、被験者は、機能的運動性を要するすべての動作を独力で実施することが可能であった。翌々年*3 月 2 日、近位端の脱力及び延髄の症状が著しく改善した。被験者の血圧は低いままであり、心臓専門医の診察まで isosorbide mononitrate、lisinopril、及び spironolacton の投与を引き続き保留とした。MG の悪化は消失し、同日、被験者は退院した（翌々年*3 月 2 日）。 日付不明、心臓専門医による追跡診察で、被験者の駆出率が改善したため除細動器は必要ないと判断された。
翌々年*3 月 2 日	MG の悪化に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。MG の悪化の転帰は「回復」であった（発現から 12 日後）。
翌々年*3 月 3 日	最終来院。被験者は試験を完了した（治験薬の最終投与日：翌々年*2 月 21 日）。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg 群（主要パート）／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（継続パート）、SAE：血液培養陽性、ブドウ球菌性菌血症】

年齢、人種、性別、体重	[redacted]歳、白人、男性、9[redacted]kg
既往歴	基底細胞癌、虫垂切除、回盲部切除（回盲部切除×4）、肺塞栓症、腹壁手術、大脳静脈血栓症、末梢動脈血栓症、心停止、気管切開、発熱、白内障手術

合併症	腹壁障害（腹壁脱力）、胃食道逆流性疾患、高血圧、心臓ペースメーカー挿入、下肢静止不能症候群、ストーマ袋装着、胃瘻造設術（経皮内視鏡的胃瘻造設術チューブ）、副腎腫瘤、加齢黄斑変性（老人性網膜黄斑変性症）、バレット食道（異形成を伴うバレット食道）、良性前立腺肥大症（尿路閉塞を伴わない良性前立腺肥大症）、手根管症候群、大腸腺腫、糖尿病、嚥下障害（口腔咽頭嚥下障害）、腸管瘻、黄斑円孔、片頭痛、洞結節機能不全、睡眠時無呼吸症候群、静脈血栓症
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
併用薬（SAE 発現時に使用）	血液培養陽性及びブドウ球菌性菌血症：acetylsalicylic acid、enoxaparin、ferrous sulfate、amoxicillin、azathioprine、bacitracin、dextromethorphan、fluticasone、protein supplements、pyridostigmine、lansoprazole、lisinopril、loperamide、nystatin、ondansetron、paracetamol、piperacillin、atovaquone、loratadine、lactated Ringer's、docusate、famotidine、hydromorphone、multivitamins、prednisolone 血液培養陽性：calcium、prednisone、colecalciferol、warfarin、ropinirole ブドウ球菌性菌血症：calcium、ropinirole、lipids、apixaban
SAE（PT）	*Acinetobacter*、*Brevibacterium*、及び *Corynebacterium* に対する血液培養陽性（血液培養陽性）、表皮ブドウ球菌菌血症（ブドウ球菌性菌血症）
重症度、治験薬の処置、転帰	血液培養陽性：高度、用量変更なし、回復 ブドウ球菌性菌血症：高度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	血液培養陽性：71 日、17 日間 ブドウ球菌性菌血症：504 日、8 日間
SAE 発現時の投与量	血液培養陽性：ジルコプラン 0.3mg/kg ブドウ球菌性菌血症：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	血液培養陽性：関連なし ブドウ球菌性菌血症：関連なし

a. 治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

投与年*7 月 18 日	本試験に参加。
20[redacted] 年 8 月 1 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
投与年*10 月 10 日	主要パート中に血液培養陽性が発現した（治験薬投与開始 71 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与開始 71 日後）。血液培養陽性は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 CIOMS# 2020038703 本試験に登録以降、被験者は以下の AE を発現した。 投与年*8 月 6 日：左眼下垂、悪心、複視、疲労増強、嘔吐 投与年*8 月 11 日：頭痛（高度）、頚部硬直、悪寒 投与年*8 月 11～12 日：発熱 投与年*8 月 19 日：ウイルス性上気道感染 日付不明、被験者は、発熱、咳嗽、及び悪寒を発現した。投与年*10 月 8 日、瘻孔の評価のため、被験者は医師の診察を受けた。血液培養が実施され、*Acinetobacter* 及び *Corynebacterium* 陽性であった。被験者は入院した。投与年*10 月 10 日、血液再培養の結果、*Acinetobacter* 及び *Brevibacterium* 陽性であった。胸部、腹部、及び骨盤の CT 検査では、感染原因を特定できなかった。投与年*10 月 11 日、被験者の Hickman カテーテルが抜去され、カテーテル先端培養は陰性であった。投与年*10 月 12 日、再培養結果は陰性であった。被験者は、dextrose、osmotan、及び meropenem を投与された。投与年*10 月 15 日、新しい Hickman カテーテルを留置し、合併症は発現しなかった。投与年*10 月 16 日、被験者の血圧は 139/70mmHg、心拍数は 69bpm、及び体温は 36.5°C であった。同日、被験者は退院した。 被験者の臨床検査結果を以下に示した。

Date	Study Day[a]	ZLP Dose (mg/kg)	Test	Result	Unit	Normal range
13 Oct 投与年*	Day 87	0.3	Blood glucose	131	mg/dL	65 – 110
			Blood sodium	130	mEq/L	136 – 145
			Neutrophil count	6.4	$\times 10^9$/L	1.73 – 6.37
			White blood cell count	11.2	$\times 10^9$/L	3.9 – 9.9
16 Oct 投与年*	Day 90	0.3	Blood glucose	93	mg/dL	65 – 110
			Blood sodium	134	mEq/L	136 – 145
			Neutrophil count	4.87	$\times 10^9$/L	1.73 – 6.37
			White blood cell count	9.23	$\times 10^9$/L	3.9 – 9.9

ZLP=zilucoplan
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): CIOMS# 2020038703, Listing 16.1.7, Listing 16.2.9.1

投与年* 10 月 26 日　血液培養陽性に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。血液培養陽性の転帰は「回復」であった（発現から 17 日後）。

翌年* 12 月 17 日　継続パート中にブドウ球菌性菌血症が発現した（治験薬投与開始 504 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与開始 504 日後）。ブドウ球菌性菌血症は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2020038647

翌年* 12 月 17 日、被験者の胸部 X 線検査では、肺炎又はうっ血性心不全の画像所見を認めず、アテローム性動脈硬化症及び被験者が 前年*以来罹患していた右半横隔膜の上昇が認められた。血液培養の結果、*Staphylococcus epidermidis* 陽性であった。被験者の白血球数は 9.87×10^9/L（基準範囲：3.90～9.90×10^9/L）であった。同日、治療薬として被験者は髄膜炎菌ワクチン B を接種された。

翌年* 12 月 18 日深夜、被験者は発熱（102.7°F）し、入院した。被験者の心拍数は最大 90bpm で、低血圧も発現した（89/55mmHg）。被験者の乳酸値が上昇した。被験者には咳嗽が認められたが、胸部 X 線検査では浸潤物を認めなかった。被験者は、azithromycin、piperacillin with tazobactam、及び vancomycin を投与された（aminoglycosides 及び quinolones の投与は回避された）。被験者は、metronidazole、cefepime、micafungin、及び intravenous fluidsも投与された。MG は pyridostigmine 及び azathioprine で管理されていたが、被験者は部分的な脱力及び延髄症状を伴わない軽度の呼吸困難を発現した。CT 検査では腎結石が認められた。被験者のクレアチニン値は 1.2（単位及び基準範囲の報告なし）で、その後、夜には1.5 であった。被験者は、急性腎障害と診断された。腎機能保護のため、piperacillin with tazobactam の投与が中止された。同日（翌年* 12 月 18 日）、被験者の血行動態的状態は改善し、血圧は 108/52 及び体温は 100°F であった。胸部 X 線検査では、両肺底部の斑状陰影を伴う低拡張が認められ、無気肺又は誤嚥が示唆された。気胸又は多量の胸水は認められなかった。右半横隔膜の上昇は安定していた。血液培養の結果は依然として *Staphylococcus epidermidis* 陽性であった。翌年* 12 月 19 日 12 時 35 分、48 時間の血液培養では生育を認めなかった。同日、腹部及び骨盤の造影 CT 検査では、再発性腸管皮膚瘻を伴う前正中線体壁の慢性欠損が示され、腹腔内膿瘍は認められなかった。瘻孔痛の治療薬として、被験者は hydromorphone を投与された。翌年* 12 月 20 日、鑑別診断にはライン感染が含まれ、泌尿生殖器感染又は呼吸器感染である可能性は低かった。被験者は、トンネル型カテーテル及び中心静脈栄養（TPN）を介した可能性のある菌血症に罹患していた。被験者の食事中、TPN を一時中断した。投薬のため、被験者には胃瘻カテーテル（G チューブ）が留置されていた。長期療養施設の推薦について、一般外科に相談した。翌年* 12 月 19 日の血液培養結果は陰性であったが、被験者には TPN がまだ必要であったため、Hickman カテーテルの抜去は保留となった。翌年* 12 月 21 日、vancomycin の投与が継続された。翌年* 12 月 23 日、D キシロースは 3.6L（基準範囲：4.1～8.2L）で被験者は吸収能を有すると考えられたが、TPN を完全に中止するには十分ではなかった。治験責任医師は、培養で検出されないβ-ラクタマーゼ耐性を懸念した。翌年* 12 月 24 日、被験者は平熱であった。被験者は退院し、カテーテルは留置されたままであった。

翌年* 12 月 24 日　ブドウ球菌性菌血症に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。ブドウ球菌性菌血症の転帰は「回復」であった（発現から 8 日後）。

翌々年* 3 月 4 日　最終来院。被験者は試験を完了した（治験薬の最終投与日：翌々年* 2 月 10 日）。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg 群（主要パート）／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（継続パート）、SAE：蜂巣炎、消化管感染】

年齢、人種、性別、体重	5[redacted] 歳、白人、男性、13[redacted] kg
既往歴	回腸瘻造設、心筋梗塞、冠動脈ステント挿入、心障害、血栓症、高血圧、一過性脳虚血発作、潰瘍性大腸炎、小腸手術、扁桃摘出、心臓手術、アルコール摂取
合併症	潰瘍性大腸炎、タバコ使用者、肥満、冠動脈疾患、下痢、筋痙縮、筋攣縮、流涎過多、動物による引っかき傷
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月（日にち不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	蜂巣炎及び消化管感染：paracetamol、methocarbamol、pyridostigmine 蜂巣炎：prednisone 消化管感染：cyanocobalamin、naproxen、prednisone、salbutamol
SAE（PT）	蜂巣炎感染（蜂巣炎）、胃腸ウイルス（消化管感染）
重症度、治験薬の処置、転帰	蜂巣炎：高度、用量変更なし、回復 消化管感染：高度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	蜂巣炎：53 日、12 日間 消化管感染：570 日、3 日間
SAE 発現時の投与量	蜂巣炎：ジルコプラン 0.3mg/kg 消化管感染：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	蜂巣炎：関連なし 消化管感染：関連なし

a. 治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

投与年*6 月 21 日	本試験に参加。
20[redacted] 年 7 月 12 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
投与年* 9 月 2 日	主要パート中に蜂巣炎が発現した（治験薬投与開始 53 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与開始 53 日後）。蜂巣炎は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 CIOMS# 2020038193 入院 5 日前、50lbs の鉄鋼が被験者の左手に落下し、被験者の創傷は化膿した。被験者は topical antibiotics ointment（非特定）を塗布された。腫脹はなく、治療により創傷が改善した。 投与年* 9 月 1 日、被験者の妻が被験者の左手及び左足首に腫脹を発見した。腫脹のため、被験者は両関節を屈曲できず、発熱及び悪寒も発現した。投与年* 9 月 2 日、左手の腫脹及び疼痛のため、被験者は入院した。評価時、左手にはびまん性の腫脹、発赤、及び温感があり、手の甲は柔らかかった。被験者の前腕内側に沿って赤い筋及び圧痛が認められ、腫脹のために可動域が制限された。化膿創又は開放創は認められなかった。指の関節摩擦音又は紡錘状腫脹は認められなかった。正中、尺骨、及び橈骨は強度を有していたが、疼痛後に減弱した。治療の各段階で、左手及び前腕に複数の擦過傷及び痂皮が散在していた。遠位感覚の損傷は認められず、毛細血管再充満試験は左手のすべての指で 3 秒未満で、正常であった。被験者は蜂巣炎と診断された。被験者は、vancomycin 及び ampicillin with sulbactam を投与された。同日（投与年* 9 月 2 日）、被験者の血圧は 138/86mmHg、心拍数は 71、体温は 36.4°C、及び呼吸数は 20 であった。被験者の状態は、徐脈による合併症であった。心臓専門医を受診し、徐脈は自然に消失した。胸部 X 線検査では左基部の無気肺が示され、それ以外の急性症状は確認されなかった。左手の X 線検査では、急性の骨折又は脱臼はなく、第 1～3 中手指節関節の軽度変形性関節症及び非特異的な甲側軟部組織浮腫が認められた。被験者の疼痛の強度は 10/10 であった。被験者の白血球数は $12.8\times10^3/mm^3$（基準範囲：4.0～$10.5\times10^3/mm^3$）、分葉核好中球は 83.6%（基準範囲：36%～66%）、リンパ球は 6.2%（基準範囲：24%～44%）、単球は 5.2%（基準範囲：0%～4%）、好酸球は 4%（基準範囲：0%～3%）、血糖値は 151mg/dL（基準範囲：70～99mg/dL）、及び血中乳酸は1.4mmol/L（基準範囲：0.5～1.9mmol/L）であった。血液培養では、Day 5 に生育を認めなかった。投与年* 9 月 3 日、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）スクリーニング培養結果は陰性であった。被験者の白血球数は $10.4\times10^3/mm^3$、血糖値は 136mg/dL、分葉核好中球は 69.8%、リンパ球は 13.4%、単球は 7.7%、及び好酸球は 7.4%であった。投与年* 9 月 4 日、ECG テレメトリーにおける心拍数は 32 と低いまま 1 分間程度持続し、その後 60 台に回復した。また、被験者は心房性期外収縮も有していた。ECG では短い PR 間隔、心房

	性期外収縮、及び異常伝導を伴う洞調律が示され、それ以外は正常所見であった。被験者に amoxicillin with clavulanic acid 及び clindamycin の投与が開始された。同日（投与年* 9 月 4 日）、手の腫脹が軽快し、被験者は退院した。退院時に acetaminophen 及び vitamin B12 が処方された。投与年* 9 月 13 日、被験者は症状が消失したことを確認した。
投与年*9 月 13 日	蜂巣炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。蜂巣炎の転帰は「回復」であった（発現から 12 日後）。
翌々年*2 月 1 日	継続パート中に消化管感染が発現した（治験薬投与開始 570 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与開始 570 日後）。消化管感染は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 CIOMS# 2020038661 翌々年*2 月 1 日、被験者は水性下痢、下肢の皮疹、及び嘔吐のため入院した。被験者は、ウイルス性の消化管感染と診断された。日付不明、*Clostridium difficile* 検査は陰性であった。消化管感染は特定の病原体に起因していないことが確認された。下肢の皮疹は、ウイルス感染に関連した症状であるとみなされた。被験者は、sodium chloride、calcium gluconate with dextrose、potassium chloride、potassium bicarbonate with citric acid、diphenhydramine、enoxaparin、famotidine、lopamidol、magnesium sulfate、及び ondansetron を投与された。翌々年*2 月 3 日、被験者は退院した。
翌々年*2 月 3 日	消化管感染に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。消化管感染の転帰は「回復」であった（発現から 3 日後）。
翌々年*3 月 11 日	最終来院。被験者は試験を完了した（治験薬の最終投与日：翌々年*2 月 13 日）。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg 群（主要パート）／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（継続パート）、SAE：非心臓性胸痛、失神】

年齢、人種、性別、体重	5[redacted] 歳、白人、男性、15[redacted]kg
既往歴	脳振盪（4 回）、腎結石症、深部静脈血栓症、膵炎、失神（8 年超）
合併症	心房細動、心障害、喘息、季節性アレルギー、片頭痛、胃食道逆流性疾患、多発性関節炎（背部、首、膝、肩、肘、腰の関節炎）、血中テストステロン減少、悪心、血管デバイス使用者（2 つの心臓ステント）、複視、良性前立腺肥大症、食道潰瘍、胆石症、浮動性めまい、湿疹、蒼白、乾癬、全身性浮腫、不安、うつ病、頚髄神経根障害、椎間板変性症、睡眠時無呼吸症候群、蕁麻疹様（蕁麻疹）、筋力低下、血中コレステロール増加
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
併用薬（SAE 発現時に使用）	非心臓性胸痛及び失神：paracetamol、betamethasone、fluocinolone、hydrocortisone、furosemide、potassium、cyclobenzaprine、pyridostigmine、diclofenac、fluoxetine、tamsulosin、prednisone、omeprazole、losartan
SAE（PT）	胸痛／非心臓性（非心臓性胸痛）、失神（失神）
重症度、治験薬の処置、転帰	非心臓性胸痛：中等度、投与中断、回復 失神：中等度、投与中断、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	非心臓性胸痛：394 日、3 日間 失神：394 日、3 日間
SAE 発現時の投与量	非心臓性胸痛：ジルコプラン 0.3mg/kg 失神：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	非心臓性胸痛：関連なし 失神：関連なし
a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数	
処置及び経過	
投与年*7 月 17 日	本試験に参加。
20[redacted] 年 7 月 31 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
投与年* 10 月 16 日	錯感覚が発現した。錯感覚は非重篤、治験薬と関連なしと判断された。
投与年* 10 月 30 日	錯感覚の転帰は「回復」であった。
翌年* 8 月日にち不明	感覚鈍麻が発現した。感覚鈍麻は非重篤、治験薬と関連なしと判断された。本報告時点の感覚鈍麻の転帰は「未回復」であった。

翌年*8月28日　継続パート中に非心臓性胸痛及び失神が発現した（治験薬投与開始394日後、ジルコプラン0.3mg/kg投与開始394日後）。非心臓性胸痛及び失神は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2020039820
翌年*8月28日、被験者に非心臓性胸痛及び失神が発現した。医師は、非心臓性胸痛の原因が血管迷走神経反応であると確信した。被験者には急性冠動脈症候群を発現するリスクが高い懸念があり、同日、評価及び医療管理のために入院した。2日前、被験者は頭部に圧力を感じ、冷汗が認められた。被験者は、立ちくらみ、浮動性めまい、視野の点滅を認めた。被験者は、以前にこれらの症状を月に1回程度発現していたが、1日3回に悪化した。被験者の体温は36.4℃、心拍数は64bpm、呼吸数は18呼吸／分、血圧は122/73mmHg、及び酸素飽和度は93%であった。非造影頭部CT検査では、心室及びくも膜下腔の大きさは正常であった。脳質全体で減衰の異常な増加又は減少は特定されなかった。異常な軸外体液貯留又は急性頭蓋骨異常は認められなかった。視認できた副鼻腔及び乳突蜂巣は明瞭で、眼窩の視認できた箇所に顕著な異常は認められなかった。胸部CT血管造影検査では、右下葉の内側後面に単一の非閉塞性亜分節性肺塞栓症が認められ、急性ではなく慢性の可能性があった。肺塞栓症又は他の急性胸部病変の徴候は認められなかった。ECGでは下向きのQ波及びV2の顕著なRを伴う異常所見が認められ、主として冠状動脈疾患の既往に関連するか下層の病変である可能性があったが、QTcは正常であった。翌年*8月29日、経胸壁心エコー検査では、左心室サイズ、壁の厚さ、及び収縮機能は正常であった。明確な局所壁運動異常は認められなかったが、グレード2の拡張機能障害が認められた。視覚的に推定された駆出率は60%～65%で、三尖弁逆流が記録された。同日、治験薬の投与が中断された。被験者は、fluoxetine、losartan、enoxaparin、polyethylene glycol、morphine、hydrocodone with acetaminophen、prednisone、pyridostigmine、sodium chloride、及びondansetronの投与を受けた。翌年*8月30日、非心臓性胸痛及び失神は消失し、被験者は退院した。同日、治験薬の投与が再開された。
被験者の臨床検査結果を以下に示した。

Date	Study Day[a]	ZLP dose (mg/kg)	Test	Results	Units	Normal range
28 Aug 翌年*	Day 407	0.3	White blood cells	6.92	K/mcL	4.50 – 10.50
			Red blood cells	5.24	$\times 10^6$/mcL	4.40 – 5.60
			Hemoglobin	15.9	g/dL	14.0 – 17.0
			Hematocrit	47.1	%	41.0 – 50.0
			Mean cell hemoglobin concentration	33.8	%	32.0 – 36.0
			Lymphocyte count	1.55	K/mcL	0.90 – 4.20
			D-dimer	0.89	N/A	0.19 – 0.50
			International normalized ratio	0.95	N/A	0.00 – 5.09
			Partial thromboplastin time	29.9	second	23.0 – 33.0
			Troponin I	<0.017	ng/mL	0.000 – 0.056
			Blood urea nitrogen	10.2	NAV	12.0 – 20.0
			Glucose	138	mg/dL	74 – 106
			Bilirubin total	1.5	mg/dL	0.2 – 1.0
30 Aug 翌年*	Day 409	0.3	White blood cells	7.28	K/mcL	4.50 – 10.50
			Red blood cells	4.79	$\times 10^6$/mcL	4.40 – 5.60
			Hemoglobin	14.1	g/dL	14.0 – 17.0
			Hematocrit	43.7	%	41.0 – 50.0
			Mean cell hemoglobin concentration	32.3	%	32.0 – 36.0
			Lymphocyte absolute	1.99	K/mcL	0.90 – 4.20
			Blood urea nitrogen	14.2	NAV	12.0 – 20.0
			Glucose	97	mg/dL	74 – 106
			White blood cells	6.92	K/mcL	4.50 – 10.50

ZLP=zilucoplan; NAV=not available, N/A=not applicable
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): CIOMS# 2020039820, Listing 16.1.7, Listing 16.2.9.1

翌年*8月30日　非心臓性胸痛及び失神に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。CIOMS# 2020039820によると、治験薬は翌年*8月29日に投与中断され、翌年*8月30日に投与再開された。非心臓性胸痛及び失神の転帰は「回復」であった（発現から3日後）。

翌々年*4月13日　最終来院。被験者は試験を完了した（治験薬の最終投与日：翌々年*4月13日）。

（4） プラセボ／ジルコプラン 0.1mg/kg 群

【被験者番号：[redacted]、投与群：プラセボ群（主要パート）／ジルコプラン 0.1mg/kg 群（継続パート）、SAE：急速進行性変形性関節症】

年齢、人種、性別、体重	6[redacted] 歳、白人、女性、7[redacted] kg
既往歴	卵巣嚢胞（2 回）、乳房形成、膝関節形成（右膝関節置換術）、子宮摘出、膝関節形成、膝関節置換、膝関節形成、胃食道逆流性疾患
合併症	回転性めまい、変形性脊椎症、うつ病、裂孔ヘルニア、消化性潰瘍、関節炎、便秘、皮膚乾燥、挫傷（皮膚母斑）、関節痛、関節腫脹、過敏症、光線過敏性反応、頚部痛（頸部痛）、湿性咳嗽（喀痰を伴う咳嗽）、化学物質アレルギー、貧血、不整脈、心房細動、血中コレステロール増加、認知症、薬物過敏症（codeine、propoxyphene、ibuprofen、cefuroxime、meperidine、及び oxybutynin に対するアレルギー）、嚥下障害、食物アレルギー、動悸、ゴム過敏症、睡眠時無呼吸症候群、子宮脱
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
併用薬（SAE 発現時に使用）	omeprazole、 polycarbophil、ammonium lactate、epinephrine、prednisone、pyridostigmine、ascorbic acid、ergocalciferol、clobetasol、rivaroxaban、metoprolol
SAE（PT）	右膝の進行性変形性関節症（急速進行性変形性関節症）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	335 日、73 日間
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.1mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし

a. 治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

投与年*5 月 24 日	本試験に参加。
20[redacted] 年 6 月 21 日	プラセボ群に割り付けられ、プラセボの初回投与を受けた。
投与年*9 月 11 日	ジルコプラン 0.1mg/kg 群に再割付けされた。
翌年*5 月 1 日	関節痛が発現した。関節痛は非重篤、治験薬と関連なしと判断された。本報告時点の関節痛の転帰は「未回復」であった。
翌年*5 月 21 日	継続パート中に急速進行性変形性関節症が発現した（治験薬投与開始 335 日後、ジルコプラン 0.1mg/kg 投与開始 253 日後）。急速進行性変形性関節症は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 CIOMS# 2020037907 投与年*6 月 21 日、被験者は右膝の腫脹及び圧痛の悪化を認めた。投与年*6 月 30 日、右膝の腫脹及び圧痛の悪化の転帰は「回復」であった。翌年*5 月 21 日、右膝の進行性変形性関節症に対する予定された手術のため、被験者は入院した。手術は合併症を発現することなく実施された。被験者は、手術当日の pyridostigmine 用量を維持するように指示され、重症筋無力症の症状に関する問題を報告しなかった。入院中、被験者の体温は 98.4°F、血圧は 144/84mmHg、心拍数は 59bpm、呼吸数は 18bpm、酸素飽和度は 97%であった。身体所見では、被験者には介護者 1 名による最低限の介護が必要であると指摘された。被験者は自力で食事を摂取でき、入浴中にも最低限の介護を必要としたのみであった。被験者は自信を持って松葉杖と手すりを組み合わせて階段を上ることができた。上肢及び左下肢の可動性は正常で、右下肢の可動性に障害が認められた。被験者は acetaminophen、ibuprofen、gabapentin、及び oxycodone を投与された。翌年*5 月 23 日、被験者はステッキ及び松葉杖を使用する状態で退院した。退院時、被験者は ammonium lactate、epinephrine、ergocalciferol、escitalopram、metoprolol、omeprazole、prednisone、pyridostigmine、及び rivaroxaban の投与を継続するように指示された。また、足首ポンプ、理学療法による運動（歩行訓練及び筋力／バランス運動）、シャワー浴の許可（2 週間は 90°を超えて屈曲しない）、以前の食事の再開、及び整形外科での追跡診察まで右膝の包帯をそのままにしておくことも指示された。被験者は、傷を清潔で乾燥させておくこと、並びに発熱、発赤、及び傷からの分泌物が認められた場合は医師に連絡することを指示された。
翌年*7 月 1 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切り替えた。
翌年*8 月 1 日	急速進行性変形性関節症に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。急速進行性変形性関節症の転帰は「回復」であった（発現から 73 日後）。
翌々年*11 月 18 日	最終来院。被験者は試験を完了した（治験薬の最終投与日：翌々年*4 月 16 日）。

【被験者番号：[redacted]、投与群：プラセボ群（主要パート）／ジルコプラン 0.1mg/kg 群（継続パート）、SAE：重症筋無力症（2 回目）、肺炎、フィブリンDダイマー増加、ブドウ球菌性菌血症】

年齢、人種、性別、体重	2[redacted] 歳、黒人、女性、8[redacted] kg
既往歴	—
合併症	頭痛、うつ病、構語障害、嚥下障害、胃食道逆流性疾患
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
併用薬（SAE 発現時に使用）	重症筋無力症（2 回目）、肺炎、フィブリンDダイマー増加、ブドウ球菌性菌血症：pyridostigmine、multivitamins plain、*Curcuma longa rhizome* フィブリンDダイマー増加：glyceryl trinitrate（発現日に投与開始）、paracetamol（発現日に投与開始） ブドウ球菌性菌血症：azithromycin、ceftriaxone、ipratropium with salbutamol、enoxaparin、ondansetron、prednisone、nystatin
SAE（PT）	MG の悪化（重症筋無力症）（2 回目）、市中肺炎（肺炎）、D ダイマー増加（フィブリンDダイマー増加）、菌血症／*Staphylococcus homis*（ブドウ球菌性菌血症）
重症度、治験薬の処置、転帰	重症筋無力症（2 回目）：高度、用量変更なし、回復 肺炎：中等度、用量変更なし、回復 フィブリンDダイマー増加：中等度、用量変更なし、回復 ブドウ球菌性菌血症：中等度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	重症筋無力症（2 回目）：59 日、4 日間 肺炎：176 日、7 日間 フィブリンDダイマー増加：179 日、4 日間 ブドウ球菌性菌血症：180 日、3 日間
SAE 発現時の投与量	重症筋無力症（2 回目）：プラセボ 肺炎：ジルコプラン 0.1mg/kg フィブリンDダイマー増加：ジルコプラン 0.1mg/kg ブドウ球菌性菌血症：ジルコプラン 0.1mg/kg
治験薬との因果関係	重症筋無力症（2 回目）：関連なし 肺炎：関連なし フィブリンDダイマー増加：関連なし ブドウ球菌性菌血症：関連なし

a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

投与年*6 月 14 日	本試験に参加。
20[redacted]年 7 月 2 日	プラセボ群に割り付けられ、プラセボの初回投与を受けた。
投与年* 8 月 23 日	MG の悪化（1 回目）が発現した。MG の悪化（1 回目）は非重篤、治験薬と関連なしと判断された。
投与年*8 月 29 日	主要パート中に MG の悪化（2 回目）が発現した（治験薬投与開始 59 日後、プラセボ投与開始 59 日後）。MG の悪化（2 回目）は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 CIOMS# 2020038094 投与年*8 月 22 日、被験者は、重症筋無力症症状の増悪を覚えた。投与年*8 月 23 日、レスキュー療法の評価のため、被験者は治験実施医療機関に来院した。治験責任医師は、悪化に対する保険承認を得るための手順を開始したが、最終的に承認されなかった。投与年*8 月 28 日、身体所見では、中等度の構語障害、鼻声、両側眼瞼下垂、及び QMG スコアの悪化（21、ベースライン時：16）を伴う顔面脱力が認められた。投与年*8 月 29 日、被験者の AChR 抗体の抗体価は 77.5（基準範囲の報告なし）で、筋電図は 15%の低下を示した。投与年*8 月 30 日、被験者は入院し、IVIg を受けた。胸部 X 線検査では、通常の大きさの心臓図が認められた。大動脈及び肺動脈は正常であった。肺は通気良好で透明であった。胸水又は気胸は認められなかった。投与年*9 月 1 日、被験者の状態は安定し、良好な状態で退院した。 被験者の臨床検査結果を以下に示した。

Date	Study Day[a]	Study drug dose (mg/kg)	Test	Result	Units	Normal range
30 Aug 投与年*	Day 77	PBO	Basophil count	0.5	%	0 – 2
			Blood magnesium	2.2	mg/dL	1.6 – 2.6
			Eosinophil count	2.6	%	0 – 6
			Hematocrit	30.7	%	37.7 – 47.9
			Hemoglobin	10.4	g/dL	12.2 – 16.2
			Lymphocyte count	47.8	%	15 – 47
			Monocyte count	12.7	%	3 – 13
			Neutrophil count	36.2	%	39 – 77
			Platelet count	189	$10^3/\mu L$	142 – 424
			Red blood cell analysis	3.35	$10^6/\mu L$	4.04 – 5.48
			White blood cell count	5.73	$10^3/\mu L$	4.6 – 10.2
31 Aug 投与年*	Day 78	PBO	Basophil count	0.6	%	0 – 2
			Eosinophil count	3.8	%	0 – 6
			Hematocrit	30.6	%	37.7 – 47.9
			Hemoglobin	10.4	g/dL	12.2 – 16.2
			Lymphocyte count	52.8	%	15 – 47
			Monocyte count	11.4	%	3 – 13
			Neutrophil count	31.2	%	39 – 77
			Platelet count	177	$10^3/\mu L$	142 – 424
			Red blood cell analysis	3.39	$10^6/\mu L$	4.04 – 5.48
			White blood cell count	5.00	$10^3/\mu L$	4.6 – 10.2
01 Sep 投与年*	Day 79	PBO	Basophil count	0.2	%	0 – 2
			Blood magnesium	1.9	mg/dL	1.6 – 2.6
			Eosinophil count	2.7	%	0 – 6
			Hematocrit	32.4	%	37.7 – 47.9
			Hemoglobin	10.9	g/dL	12.2 – 16.2
			Lymphocyte count	55.2	%	15 – 47
			Monocyte count	13.8	%	3 – 13
			Neutrophil count	28.1	%	39 – 77
			Platelet count	186	$10^3/\mu L$	142 – 424
			Red blood cell count	3.53	$10^6/\mu L$	4.04 – 5.48
			White blood cell count	4.06	$10^3/\mu L$	4.6 – 10.2

PBO=placebo
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): CIOMS# 2020038094, Listing 16.1.7, Listing 16.2.6.1

投与年*9月1日　MGの悪化（1回目）の転帰は「回復」であった。
MGの悪化（2回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。MGの悪化（2回目）の転帰は「回復」であった（発現から4日後）。

投与年*9月25日　ジルコプラン0.1mg/kg群に再割付けされた。

投与年*12月24日　継続パート中に肺炎が発現した（治験薬投与開始176日後、ジルコプラン0.1mg/kg投与開始91日後）。肺炎は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2020038599
投与年*12月24日、被験者はインフルエンザ様症状を呈し、Theraflu、Nyquil、acetaminophen、及びmultivitaminsを服用した。

投与年*12月27日　継続パート中にフィブリンDダイマー増加が発現した（治験薬投与開始179日後、ジルコプラン0.1mg/kg投与開始94日後）。フィブリンDダイマー増加は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。

投与年*12月28日　継続パート中にブドウ球菌性菌血症が発現した（治験薬投与開始180日後、ジルコプラン0.1mg/kg投与開始95日後）。ブドウ球菌性菌血症は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2020038599
投与年*12月26日、被験者の症状は悪化し、救急救命室を受診した。投与年*12月27日1時、被験者は入院し、Theraflu、Nyquil、acetaminophen、及びmultivitaminsの服用を中止した。被験者には状態によって24～48時間の入院が予定されていたが、医師の忠告に反して病院を離れた。被験者は病院に戻り、咳嗽、息切れ、発熱、悪寒、咳嗽の悪化に伴う深呼

吸困難、3 日間継続している胸膜炎性胸痛を訴えた。CT 検査では濃い肺胞硬化が広範囲に示され、多くは右下葉に認められた。画像から大葉性肺炎が示唆された。胸部大動脈瘤、解離、心嚢液貯留、又は中枢性肺塞栓症は認められなかった。被験者にはフィブリンDダイマー増加（2749、単位及び基準範囲の報告なし）が認められた。被験者のトロポニン値は 0（単位及び基準範囲の報告なし）、インフルエンザ検査は陰性であった。被験者の血圧は 140/97、体温は 102.8、心拍数は 112、呼吸数は 22、及び酸素飽和度は 97%であった。呼吸器検査では、右下葉に労力を要しない呼吸、軽度のラ音、及び低音性連続性ラ音が認められ、喘鳴は認められなかった。心血管検査では、頻脈が認められ、S1 及び S2 プラスで、雑音又は摩擦は認められなかった。ECG では、拍数 112 の洞性頻脈及び非特異的 T 波異常が示された。同日、被験者は市中肺炎及び菌血症の治療薬として ceftriaxone、肺炎の治療薬として azithromycin、重症筋無力症の治療薬として prednisone、D ダイマー増加の治療薬として enoxaparin、悪心及び嘔吐の治療薬として ondansetron、息切れ及び喘鳴の治療薬として ipratropium、肺炎の治療薬として nitroglycerin、菌血症の治療薬として nystatin を投与された。投与年* 12 月 28 日、血液培養の結果、各セットから 1 つずつかつ 4 本中 2 本でグラム陽性球菌陽性であった。コアグラーゼ陰性ブドウ球菌が 1 本の容器から同定された。*Staphylococcus hominis* による菌血症も疑われたが、コンタミネーションが原因である可能性があった。鼻腔から採取した検体の PCR 検査結果が判明するまで、MRSA への対応として被験者は vancomycin を投与された。また、Day 2 又は 5 に生育を認めなかった。同日、被験者の体温は 97.8、室温での酸素飽和度は 93%であった。肺後方右下の肺野に気管支呼吸音があり、心音の速度とリズムは規則的であった。ドップラー超音波検査では両側下肢静脈が正常であることが示され、急性又は慢性深部静脈血栓症の痕跡は認められなかった。同日、鼻腔から採取した検体における PCR 検査結果が判明し、MRSA 陰性で、鼻腔内で MRSA がコロニーを形成している可能性は低かった。呼吸器の PCR 病原体パネル検査結果は陰性であった。被験者のプロカルシトニン値が上昇し（12.82ng/mL、基準範囲：0.00～0.24ng/mL）、細菌感染が示唆された。同日に採取した検体による喀痰培養では、内因性微生物叢の繁茂が示された。便秘、悪心、及び嘔吐は肺炎、菌血症、及び D ダイマー増加に起因する症状であると報告された。入院中、被験者は docusate、guaifenesin、famotidine、sodium chloride、paracetamol、hydralazine、morphine、及び pyridostigmine を処方された。被験者は azithromycin も処方されたが、3 日間のみ服用した。

投与年* 12 月 30 日、被験者は脱力及び活動性低下を発現し、発熱又は悪寒はなかった。脱力は、pyridostigmine を 2 日間中断したためであると考えられた。呼吸器系検査では咳嗽の改善が認められ、息切れ、喘鳴、又はチアノーゼはなかった。肺の聴診は明瞭で、呼吸には労力を要さず、呼吸音は等しく、胸壁の対称的な拡張が認められた。被験者の体温は 98.2、心拍数は 67、呼吸数は 17、収縮期血圧は 135/91、酸素飽和度は 97 であった。退院時、被験者は cefuroxime（菌血症）及び guaifenesin（市中肺炎）を投与された。同日（投与年* 12 月 30 日）、被験者はすべての事象から回復し、次いで退院した。

被験者の臨床検査結果を以下に示した。

Date	Study Day[a]	ZLP dose (mg/kg)	Test	Result	Normal range
28 Dec 投与年*	Day 197	0.1	Platelet count	197K/µL	140 – 450
			Procalcitonin	12.82ng/mL	0 – 0.24
			Red blood cell count	4.04mill/µL	3.60 – 5.40
			White blood cell count	6.0K/µL	4.5 – 11
			Lymphocyte count	12.2%	24 – 44
			Neutrophil count	82%	45 – 75
			Monocyte count	5.7%	0 – 10
			Hemoglobin	12.6g/dL	12 – 16
30 Dec 投与年*	Day 199	0.1	Procalcitonin	3.81ng/mL	0 – 0.24

ZLP=zilucoplan

a. The study day is calculated from the date of informed consent.

Data source: CIOMS# 2020038599, Listing 16.1.7, Listing 16.2.6.1

投与年* 12 月 30 日　肺炎、フィブリンDダイマー増加、及びブドウ球菌性菌血症に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。肺炎、フィブリンDダイマー増加、及びブドウ球菌性菌血症の転帰は「回復」であった（それぞれ、発現から 7、4、及び 3 日後）。

翌年* 5 月 30 日　ジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切り替えた。

翌年* 12 月 23 日　最終来院。被験者は試験を完了した（治験薬の最終投与日：翌年* 11 月 13 日）。

【被験者番号：[redacted]、投与群：プラセボ群（主要パート）／ジルコプラン 0.1mg/kg 群（継続パート）、SAE：背部痛、胃潰瘍、腹痛】

年齢、人種、性別、体重	5[redacted] 歳、白人、女性、12[redacted] kg
既往歴	子宮摘出、メタボリック手術、糖尿病、消化性潰瘍、帯状疱疹
合併症	高血圧、うつ病、高脂血症、睡眠時無呼吸症候群、注意欠如・多動性障害、不安、鉄欠乏性貧血、腹圧性尿失禁、深部静脈血栓症
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月（日にち不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	背部痛、胃潰瘍、及び腹痛：multivitamins、potassium、calcium、vitamin D、pyridostigmine、azathioprine、hydrochlorothiazide、losartan、ezetimibe、sitagliptin、gabapentin 背部痛：prednisone 背部痛及び胃潰瘍：fluoxetine、omeprazole、apixaban 胃潰瘍：prednisone 胃潰瘍及び腹痛：gabapentin、tizanidine、denosumab 腹痛：ondansetron、pantoprazole、prednisone、famotidine、vortioxetine、ertapenem、vancomycin
SAE（PT）	腰痛（背部痛）、胃潰瘍（胃潰瘍）、腹痛（腹痛）
重症度、治験薬の処置、転帰	背部痛：高度、用量変更なし、回復 胃潰瘍：高度、用量変更なし、回復 腹痛：高度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	背部痛：202 日、82 日間 胃潰瘍：432 日、6 日間 腹痛：601 日、8 日間
SAE 発現時の投与量	背部痛：ジルコプラン 0.1mg/kg 胃潰瘍：ジルコプラン 0.3mg/kg 腹痛：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	背部痛：関連なし 胃潰瘍：関連なし 腹痛：関連なし

a. 治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

投与年* 4 月 26 日　本試験に参加。

20[redacted] 年 5 月 22 日　プラセボ群に割り付けられ、プラセボの初回投与を受けた。

投与年* 8 月 14 日　ジルコプラン 0.1mg/kg 群に再割付けされた。

投与年* 12 月 9 日　継続パート中に背部痛が発現した（治験薬投与開始 202 日後、ジルコプラン 0.1mg/kg 投与開始 118 日後）。背部痛は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2020038093
投与年* 12 月 9 日、被験者は腰痛を発現し、gabapentin 及び tizanidine を投与された。翌年* 1 月 9 日、胸椎 MRI 検査で、T12 の圧迫骨折が認められた。被験者は hydrocodone with paracetamol を投与された。翌年* 1 月 29 日、hydrocodone with paracetamol の投与が中止され、oxycodone with paracetamol の投与が開始された。翌年* 2 月 14 日、被験者は神経外科医を紹介され、T12 及び椎骨 L2 の椎体形成術を受けた。翌年* 2 月 15 日、術後、長引く腰痛のため被験者は入院した。また、被験者は悪心及び嘔吐を発現した。翌年* 2 月 19 日、MG の悪化のため、被験者は翌年* 2 月 27 日まで PLEX 療法を受けた。翌年* 2 月 28 日、被験者は退院した。

翌年* 2 月 28 日　CIOMS# 2020038093 によると、背部痛に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。背部痛の転帰は「回復」であった（発現から 82 日後）。

翌年* 6 月 10 日　ジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切り替えた。

翌年* 7 月 27 日　継続パート中に胃潰瘍が発現した（治験薬投与開始 432 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与開始 48 日後）。胃潰瘍は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2020038598
翌年* 7 月 30 日 4 時 30 分頃、被験者は悪心及び嘔吐を発現した。同日 11 時頃、被験者は救急救命室を受診した。被験者は黒色便を訴えた。被験者は、翌年* 8 月に胆石のため腹腔鏡下胆嚢摘出術を受ける予定であると報告した。以前、被験者は右上四半部から背部中央に

放射状に広がる疼痛を有していたが、この時点では疼痛はなかった。また、被験者には発熱、悪寒、胸痛、息切れ、又は上腹部痛もなかった。被験者には非ステロイド系抗炎症剤の使用歴がなかった。入院時、被験者のヘモグロビン値は 13.5g/dL 及びヘマトクリット値は 41.2%（いずれも基準範囲の報告なし）で、顕著な異常は認められなかった。被験者の便及び吐瀉物の検査結果はグアヤク陽性であった。直腸及び尿に明赤色の血液は認められず、血尿もなかった。被験者の体温は 37°C、血圧は 98/67mmHg、心拍数は 111bpm、呼吸数は 16bpm、及び酸素飽和度は 96%であった。身体所見では病的肥満、柔らかく圧痛及び膨満のない腹部、活発な腸音が示され、肝脾腫は認められなかった。腹部及び骨盤の CT 検査では、急性異常を認めなかった。急性炎症又は放射線高密度の胆石症を示す胆嚢周囲脂肪の取り残しは認められなかった。臨床的所見から急性胆嚢炎が疑われた。結腸周囲の平坦なねじれを伴わない S 状結腸憩室症が認められた。CT 検査中、被験者は明赤色の吐血を発現し、活発な吐気からマロリーワイス裂傷の疑いがあった。

翌年*7 月 31 日、食道胃十二指腸内視鏡検査では、吻合の胃側に血栓を伴う大きく深い吻合部潰瘍が認められた。胃の出血又は血液貯留は認められなかった。空腸は正常で、他に潰瘍はなかった。被験者に腹部膨満が認められた。食道粘膜は正常で静脈瘤がなく、炎症性変化又は潰瘍形成は認められなかった。所見では良性であると考えられたため、生検を実施しなかった。同日（翌年*7 月 31 日）、被験者は sucralfate、pantoprazole、及び ondansetron を投与された。同日、尿検査ではビリルビン、ブドウ糖、ケトン体、及び血液が陰性で、白血球数は 1（基準範囲：0～6、単位の報告なし）、赤血球数は 1 未満（基準範囲：0～6、単位の報告なし）、並びに微生物は 1+A であった。粘液及び複数の扁平上皮細胞が認められた。翌年*8 月 1 日、胃潰瘍は消失した。被験者の血糖値及び血圧は管理されており、被験者は抗凝固療法を中止するように忠告された。同日、被験者は退院し、pantoprazole、ondansetron、sucralfate、baclofen、及び lorazepam を処方された。

被験者の臨床検査結果を以下に示した。

Date	Study Day[a]	ZLP (mg/kg)	Test	Result	Units	Normal range
30 Jul 翌年*	460 days	0.3	Alanine aminotransferase	46	U/L	13 – 56
			Amylase	18	IU/L	25 – 115
			Anion gap	4	NAV	5 – 20
			Aspartate aminotransferase	30	U/L	15 – 37
			Blood alkaline phosphatase	43	U/L	45 – 117
			Blood bilirubin	1.7	mg/dL	0.2 – 1.0
			Blood calcium	9.1	mg/dL	8.5 – 10.1
			Blood chloride	108	mmol/L	98 – 107
			Blood glucose	102	mg/dL	65 – 99
			Blood sodium	143	mmol/L	136 – 145
			Blood urea	37	mg/dL	7 – 18
			Hematocrit	42.7	%	34.6 – 43.8
			Hemoglobin	13.9	g/dL	11.5 – 14.8
			Lymphocyte count	4.7	%	14.0 – 46.0
			Mean cell hemoglobin concentration	32.6	g/dL	31.8 – 34.9
			Neutrophil count	90.6	%	40 – 76
			Occult blood	Positive	NAV	NAV
			Red blood cell count	4.42	10^6/mcL	3.80 – 5.30
			White blood cell count	10.8	10^3/mcL	4.2 – 10.2
01 Aug 翌年*	462 days	0.3	Blood calcium	7.9	mg/dL	8.5 – 10.1
			Blood chloride	114	mmol/L	98 – 107
			Blood glucose	91	mg/dL	65 – 99
			Blood sodium	147	mmol/L	136 – 145
			Blood urea	17	mg/dL	7 – 18
			Hematocrit	32.9	%	34.6 – 43.8
			Hemoglobin	10.7	g/dL	11.5 – 14.8
			Mean cell hemoglobin concentration	32.6	g/dL	31.8 – 34.9
			Red blood cell count	3.40	10^6/mcL	3.80 – 5.30
			White blood cell count	7.0	10^3/mcL	4.2 – 10.2

NAV=not available; ZLP=zilucoplan

a. The study day is calculated from the date of informed consent.

Data source: CIOMS# 2020038598, Listing 16.1.7, Listing 16.2.9.1

翌年*8 月 1 日　胃潰瘍に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。胃潰瘍の転帰は「回復」であった（発現から 6 日後）。

翌々年*1 月 12 日	継続パート中に腹痛が発現した（治験薬投与開始 601 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与開始 217 日後）。腹痛は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 CIOMS# 2020038117 翌々年*1 月 16 日、被験者は、翌年*12 月 30 日に受けた腹腔鏡下胆嚢摘出術後の悪心及び嘔吐に関連した上腹部痛を発現した。被験者には、発熱、悪寒、発汗、吐血、又は下痢は認められなかった。同日（翌々年*1 月 16 日）、被験者は、術後膿瘍の可能性のため入院した。腹部及び骨盤の CT 検査で視認できた下胸部に、顕著な異常は認められなかった。被験者の肝臓、胆道系、膵臓、脾臓、及び左副腎は正常であった。胆嚢摘出術以降の術後変化として、周囲の浮腫を伴う胆嚢窩における 4.0×3.2cm の空気及び体液の貯留が認められた。1cm 大の右副腎結節に変化は認められず、腺腫の可能性が高かった。腎臓に限局性異常はなく、大動脈の散在性アテローム性動脈硬化症が認められた。下大静脈及び視認できた腸間膜血管が開存していた。胃バイパス手術後の胃の術後変化が認められた。内径の小さい虫垂は正常で、腸閉塞又は石灰化はなかった。被験者の体の大きさのため、左側腹部が視野に含まれなかった。膀胱は減圧され、 遊離液又は気腹はなく、 病理学的リンパ節腫脹は認められなかった。被験者は、椎体形成術後に T11、T12、及び L2 の慢性的な左下恥骨枝骨折及びびまん性胸腰椎圧迫骨折を有していた。被験者は vancomycin 及び ertapenem を投与され、急速輸液が実施された。腹痛の原因は、手術中に小さな出血を止めるために使用した接着剤に起因し、膿瘍ではないと結論付けられた。翌々年*1 月 19 日、腹痛は消失したが、モニタリングのため、被験者の入院は継続された。翌々年*1 月 21 日、被験者には、胸痛、息切れ、腹痛、悪心又は嘔吐が認められなかった。被験者の血圧は 96/56、体温は 37°C、呼吸数は 17、及び酸素飽和度は 98%であった。同日、被験者は退院し、cefuroxime、acetaminophen、azathioprine、baclofen、calcium with vitamin D、ezetimibe、famotidine、gabapentin、lorazepam、losartan、ondansetron、及び prednisone を処方された。
翌々年*1 月 19 日	腹痛に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。腹痛の転帰は「回復」であった（発現から 8 日後）。
翌々年*2 月 24 日	最終来院。被験者は試験を完了した（治験薬の最終投与日：翌々年*1 月 30 日）。

【被験者番号：[redacted]、投与群：プラセボ群（主要パート）／ジルコプラン 0.1mg/kg 群（継続パート）、SAE：腹痛】

年齢、人種、性別、体重	7[redacted] 歳、白人、女性、5[redacted] kg
既往歴	椎間板突出（L4～5 の椎間板ヘルニア）、脊椎手術（L4～5 の背部手術）、小腸切除
合併症	片頭痛、背部痛、椎間板変性症、緑内障、ビタミンＢ１２欠乏性ニューロパチー、ビタミンＢ１２欠乏、クローン病、季節性アレルギー、高血圧、冠動脈疾患、リウマチ性多発筋痛、ビタミンD欠乏
MG と診断された時期	19[redacted] 年[redacted] 月（日にち不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	paracetamol、hydrocodone、ibuprofen、latanoprost、timolol、vitamin B12、loperamide、bismuth subsalicylate、cetirizine、metoprolol、acetylsalicylic acid 、vitamin D、mycophenolate、pyridostigmine、prednisone、ammonium chloride with dextromethorpan and sodium、doxycycline
SAE（PT）	腹痛（腹痛）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、投与中断、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	143 日、22 日間
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.1mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし
a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数	
処置及び経過	
投与年*6 月 28 日	本試験に参加。
20[redacted] 年 7 月 17 日	プラセボ群に割り付けられ、プラセボの初回投与を受けた。
投与年*10 月 8 日	ジルコプラン 0.1mg/kg 群に再割付けされた。
投与年*　10 月 15 日	上腹部痛が発現した。上腹部痛は非重篤、治験薬と関連なしと判断された。上腹部痛の転帰は「回復」であった。
投与年*12 月 6 日	継続パート中に腹痛が発現した（治験薬投与開始 143 日後、ジルコプラン 0.1mg/kg 投与開始 60 日後）。腹痛は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2020037840
投与年* 12 月 6 日夕方、被験者は腹痛を発現した。被験者は自宅で hydrocodone を服用し、腹痛がやや緩和した。投与年* 12 月 7 日、疼痛が持続したため被験者はかかりつけ医を受診し、更なる評価のために救急救命室に移送された。同日、被験者の AST 値は 17U/L（基準範囲：5～50U/L）、ALT 値は 13U/L（基準範囲：5～50U/L）、リパーゼ値 76U/L（基準範囲：7～78U/L）、及びカリウム値 2.8mmol/L（基準範囲：3.5～5.6mmol/L）であった。被験者は、ondansetron、hydromorphone、及び potassium chloride を投与された。同日（投与年* 12 月 7 日）、腹部及び骨盤の非造影 CT 検査では、クローン病の臨床診断に適合する散在性の肥厚した中等度の小腸ループが認められた。異常腫瘤又は体液貯留は認められなかった。腹部ヘルニア及び結腸に腸閉塞の痕跡は認められなかった。胆嚢は膨張していたが、胆嚢壁肥厚の痕跡は認められなかった。投与年* 12 月 8 日、被験者の白血球数は 12×10^9/L（基準範囲：4～10.5×10^9/L）、カリウム値は 3.6mmol/L、及びリパーゼ値は 187U/L であった。被験者は、metoclopramide 及び magnesium sulfate を投与された。被験者には慢性的な軟便が認められ、通常は毎朝 4～6 回の排便（軟便）があり、これがカリウム値低下の原因である可能性があると報告された。投与年* 12 月 9 日、身体所見では、腹部は柔らかく、動悸時の圧痛、反跳痛、及び膨満は認められず、正常な活動的腸音が認められた。尿検査結果は正常であった。被験者のリパーゼ値が 76U/L から 180U/L に上昇したが、被験者は、治験薬投与開始以降、値が流動的であると報告した。投与年* 12 月 9 日、治験薬による治療が中断された。同日、被験者の状態は改善し、被験者は退院した。投与年* 12 月 12 日、被験者のリパーゼ値は 80U/L（基準範囲：7～60U/L）であった。投与年* 12 月 14 日、治験薬の投与が再開された。

投与年* 12 月 27 日　腹痛に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。腹痛の転帰は「回復」であった（発現から 22 日後）。
翌年* 6 月 10 日　ジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切り替えた。
翌々年* 3 月 5 日　最終来院。被験者は試験を完了した（治験薬の最終投与日：翌々年* 1 月 29 日）。

(5) プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群

【被験者番号：[redacted]、投与群：プラセボ群（主要パート）／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（継続パート）、SAE：重症筋無力症（1 回目）、術後高血圧、重症筋無力症（3 回目）、脊椎骨折】

年齢、人種、性別、体重	3[redacted] 歳、黒人、男性、7[redacted] kg
既往歴	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、胸腺腫
合併症	本態性高血圧症、高血糖、肥満、筋痙縮、非心臓性胸痛
MG と診断された時期	20[redacted] 年（日付不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	全事象：pyridostigmine、prednisone、multivitamins 重症筋無力症（1 回目）：pneumococcal vaccine（発現日に接種開始） 重症筋無力症（1 回目）、術後高血圧、重症筋無力症（3 回目）：mycophenolate 術後高血圧、重症筋無力症（3 回目）、脊椎骨折：heparin、diphenhydramine 重症筋無力症（3 回目）、脊椎骨折：bisacodyl、tramadol、paracetamol、cannabidiol 重症筋無力症（3 回目）：lisinopril、nifedipine 脊椎骨折：metformin、nifedipine、hydralazine（発現日に投与開始）
SAE（PT）	MG の悪化（重症筋無力症、1 回目）、術後高血圧クリーゼの詳細なモニタリングのための夜間入院を含む入院の延長（術後高血圧）、MG の悪化（重症筋無力症、3 回目）、脊椎骨折（脊椎骨折）
重症度、治験薬の処置、転帰	重症筋無力症（1 回目）：高度、用量変更なし、回復 術後高血圧：高度、用量変更なし、回復 重症筋無力症（3 回目）：高度、用量変更なし、回復 脊椎骨折：中等度、用量変更なし、軽快
発現までの日数[a]、持続期間[b]	重症筋無力症（1 回目）：28 日、4 日間 術後高血圧：124 日、2 日間 重症筋無力症（3 回目）：189 日、4 日間 脊椎骨折：468 日、罹患中

SAE 発現時の投与量	重症筋無力症（1 回目）：プラセボ 術後高血圧：ジルコプラン 0.3mg/kg 重症筋無力症（3 回目）：ジルコプラン 0.3mg/kg 脊椎骨折：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	重症筋無力症（1 回目）：関連なし 術後高血圧：関連なし 重症筋無力症（3 回目）：関連なし 脊椎骨折：関連なし

a. 治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

投与年*7 月 18 日　本試験に参加。

20[redacted]年 8 月 2 日　プラセボ群に割り付けられ、プラセボの初回投与を受けた。

投与年*8 月 29 日　主要パート中に MG の悪化（1 回目）が発現した（治験薬投与開始 28 日後、プラセボ投与開始 28 日後）。MG の悪化（1 回目）は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2020039809

投与年*8 月 27 日（Day 27）、被験者は規定評価のため来院した。被験者は、来院前 24 時間に息切れの悪化を認め、伸展して臥位をとることができなかった。被験者に発熱、鼻漏、及び咳嗽は認められなかったが、同居する被験者の子供がウイルス性上気道感染症に罹患中であると報告した。神経学的検査結果から、四肢、頸部、及び顔面の脱力亢進を伴う MG の悪化が示唆された。不明朗な発語を伴う構語障害の悪化が認められた。投与年*8 月 29 日、被験者は MG の悪化に続発する進行性の脱力のため入院し、hypromellose glycerin、sodium chloride、mycophenolate、prednisone、heparin、acetaminophen、immunoglobulin、及び diphenhydramine を投与された。同日、被験者は高度の嚥下障害により口から飲食できなかったため、ドブホフ経鼻胃管が挿管された。投与年*9 月 1 日、免疫グロブリン療法を中止し、ドブホフ経鼻胃管を抜去した。被験者は退院した。
被験者の臨床検査結果の一部を以下に示した。

Date	Study Day[a]	Study drug dose (mg/kg)	Test	Result*
30 Aug 投与年*	Day 43	PBO	White blood cells	5.68
			Red blood cells	4.99
			Hemoglobin	15.2
			Hematocrit	45.2
			Mean corpuscular volume	90.6
			Mean corpuscular hemoglobin	30.5
			Mean corpuscular hemoglobin concentration	33.6
			Red blood cell distribution width	13.3
			Platelet count	255
01 Sep 投与年*	Day 45	PBO	Sodium	136
			Potassium	4.4
			Chloride	103
			Carbon-dioxide	28
			Anion gap	9
			Urea nitrogen	12
			Creatinine	0.8
			Blood urea nitrogen/creatinine ratio	15
			Glomerular filtration	60
			Glucose	124

PBO=placebo
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
*Units and normal ranges are not reported.
Data source(s): CIOMS# 2020039809, Listing 16.1.7, Listing 16.2.6.1

投与年*9 月 1 日　MG の悪化（1 回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。MG の悪化（1 回目）の転帰は「回復」であった（発現から 4 日後）。

投与年*10 月 22 日　ジルコプラン 0.3mg/kg 群に再割付けされた。

投与年*12 月 3 日　継続パート中に術後高血圧が発現した（治験薬投与開始 124 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与開始 43 日後）。術後高血圧は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2020039818

投与年* 11 月 15 日、静脈内（IV）造影剤を使用しない胸部及び腹部の CT 検査により、前縦隔の主肺動脈の前方に滑らかに縁取られた小葉状の細長い軟組織構造（長軸断：約 0.8×3.5cm、頭尾：約 1.8cm 大）が示された。縦隔リンパ節の腫大は認められなかった。IV 造影剤を使用しなかったため、肺門リンパ節の評価は限定的であった。前縦隔の小葉軟組織の密度は、被験者の胸腺腫の既往歴に対応する可能性があった。非造影 CT 検査では、胸部、腹部、骨盤、及び左非閉塞性腎結石に転移性疾患の痕跡は認められなかった。CT 検査により胸腺腫の再発を認めた。胸腺摘出術の予防的術前治療として、被験者は 2mg/kg の IVIg を 4 日間受けた。IVIg を受ける前の被験者の状態は、臨床的に悪化していなかった。投与年* 12 月 3 日、再発した胸腺腫の摘除のため、被験者は入院した。手術前及び手術後に、被験者は高血圧を発現した。この高血圧は、被験者が罹患している高血圧の急性増悪と判断された。被験者は、atropine、bupivacaine、ephedrine、epinephrine、fentanyl、hydralazine、hydrocortisone、labetalol、lidocaine、magnesium、metoprolol、midazolam、morphine、ondansetron、paracetamol、phenylephrine、potassium、prednisone、propofol、rocuronium、sugammadex、suxamethonium、vancomycin、及び vecuronium を投与された。被験者の血圧は改善し、疼痛は tramadol で適切に管理された。投与年* 12 月 4 日、被験者は退院した。術後、被験者の状態は臨床的に安定した。投与年* 12 月 5 日、前縦隔腫瘤の生検では 2 つの良性リンパ節を含む成熟脂肪組織を認め、胸腺腫の残存はなかった。治験責任医師は、術後高血圧の副次的病因は本態性高血圧症であると判断した。
被験者のバイタルサイン測定結果の一部を以下に示した。

Visit/ Date	Study Day[a]	ZLP dose (mg/kg)	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (bpm)
22 Oct 投与年*/ Baseline	Day 96	0.3	141/101	127
07 Nov 投与年*/ Day E15	Day 112	0.3	155/110	79
21 Nov 投与年*/ Day E29	Day 126	0.3	178/124	87
19 Dec 投与年*/ Day E57	Day 154	0.3	151/104	115
11 Jan 翌年*/ Day E84	Day 177	0.3	153/109	126

E=extension; ZLP=zilucoplan
a. The study day is calculated form the date of informed consent.
Data source(s): Listing 16.1.7, Listing 16.2.6.1, Listing 16.2.9.1

投与年* 12 月 4 日　術後高血圧に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。術後高血圧の転帰は「回復」であった（発現から 2 日後）。

投与年* 12 月 19 日　構語障害（MG に関連する構語障害の悪化）及び流涎過多（MG に関連する流涎過多の悪化）が発現した。構語障害及び流涎過多は非重篤、治験薬と関連なしと判断された。

翌年* 1 月 11 日　構語障害及び流涎過多の転帰は「回復」であった。

翌年* 1 月 17 日　MG の悪化（2 回目）が発現した。MG の悪化（2 回目）は非重篤、治験薬と関連なしと判断された。

翌年* 1 月 21 日　MG の悪化（2 回目）の転帰は「回復」であった。

翌年* 2 月 6 日　継続パート中に MG の悪化（3 回目）が発現した（治験薬投与開始 189 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与開始 108 日後）。MG の悪化（3 回目）は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2020038202

翌年* 2 月 6 日、ジストニア及び顔面脱力の悪化のため、被験者は救急救命室を受診した。同日、被験者は重症筋無力症のため入院し、IVIg を受けた。翌年* 2 月 9 日、IVIg が中止され、被験者は退院した。

翌年* 2 月 9 日　MG の悪化（3 回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。MG の悪化（3 回目）の転帰は「回復」であった（発現から 4 日後）。

翌年* 11 月 12 日　継続パート中に脊椎骨折が発現した（治験薬投与開始 468 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与開始 387 日後）。脊椎骨折は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2020039831

翌年* 11 月 12 日、被験者は氷上で滑り、後方に転倒して左後頭部を打撲した。閉鎖性頭部損傷のため、被験者は入院した。被験者は頸部及び左上肢の疼痛を訴え、変形は認められなかった。被験者に意識消失、嘔吐、及び精神状態の変化は認められなかった。被験者

	は脱力及び発語困難を有していたが、脱力の亢進を訴えなかった。発熱、感覚鈍麻、又は新規の限局性脱力を認めなかった。被験者の血圧は 153/102mmHg、心拍数は 89、体温は 36.6℃、呼吸数は 16、及び酸素飽和度は 100%であった。翌年*11 月 12 日、後前方及び側面の胸部 X 線検査で左中肺の瘢痕に対する線形の亜分節無気肺が認められた。左側横隔膜の挙上が認められ、右肺は透明、心縦隔の輪郭は通常範囲内で、急性の心肺進行は認められなかった。胸水及び気胸は認められなかった。左臀部、骨盤、左肩、左肘、及び左手首の X 線検査では、急性の骨折又は脱臼の痕跡は認められず、明確な変性変化も認められなかった。胸椎 X 線検査では、側面画像から頸胸接合部に重なった異物（軽度）が認められ、脊椎すべり症又は限局性傍脊柱線の転位／血腫は認められず、胸椎の急性圧迫骨折又は亜脱臼も認められなかった。腰椎 X 線検査では、L1-L2 を頂点とした左側弯症に起因し得る L1 の非対称右上終板圧迫変形が認められ、原因となる上終板圧迫骨折を除外しなかった。 頭部 CT 検査では、出血、塊又は脳実質外体液貯留の痕跡は認められず、急性の頭蓋内異常も認められなかった。頸椎 CT 検査では、脊柱は正常に整列し、脊柱管又は神経孔狭窄の痕跡は認められず、頸椎の急性圧迫骨折又は亜脱臼も認められなかった。腰椎 CT 検査では、脊柱管への骨の陥入を伴わない L1 椎体の上部終板圧迫骨折、左 L2 横突起の慢性骨折、及び L1 椎体の急性破裂骨折が認められた。胸椎 CT 検査では、T3 椎体の横破裂型骨折により 2 個の胸椎中を含む 25%未満の身長低下が認められ、後部要素への陥入又は伸展は認められず、無気肺に対する小規模の硬化を伴う左基底部空隙疾患が認められた。被験者は、hydromorphone、hydrocodone with acetaminophen、hydralazine、nifedipine、prednisone、及び pyridostigmine を投与された。翌年*11 月 13 日、被験者の血圧は 125/67mmHg、心拍数は93、体温は 37°C、呼吸数は 14、及び酸素飽和度は 99%であった。被験者は新規の不快感を訴えず、疼痛管理に満足していた。同日、被験者は退院した。治験責任医師は、脊椎骨折は偶発的な転倒に起因すると判断した。 脊椎骨折に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。脊椎骨折の転帰は「軽快」であった。
翌々年*1 月 10 日	最終来院。被験者は試験を完了した（治験薬の最終投与日：翌年*10 月 18 日）。

【被験者番号：[redacted]、投与群：プラセボ群（主要パート）／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（継続パート）、SAE：膵嚢胞、重症筋無力症、処置後合併症、膵感染】

年齢、人種、性別、体重	5[redacted] 歳、白人、男性、10[redacted] kg
既往歴	ヘルニア修復
合併症	家族性危険因子（心血管疾患の家族歴）、機能的単腎、高血圧、第 6 脳神経麻痺、膵嚢胞、末梢性ニューロパチー、甲状腺機能低下症、耐糖能障害、片頭痛、過敏性腸症候群
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月（日にち不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	膵嚢胞及び重症筋無力症：amlodipine、doxazosin、gabapentin、metformin、rosuvastatin、levothyroxine、sulfamethoxazole with trimethoprim、tacrolimus、acetylsalicylic acid、hydrochlorothiazide with losartan、prednisone、latanoprost、potassium chloride、vitamin D 重症筋無力症：glucose、heparin、insulin、ondansetron、docusate、paracetamol、diphenhydramine、Senna alexandrina、oxycodone 処置後合併症及び膵感染：amlodipine、doxazosin、gabapentin、metformin、rosuvastatin、levothyroxine、sulfamethoxazole with trimethoprim、tacrolimus、hydrochlorothiazide with losartan、prednisone、latanoprost、potassium、vitamin D、calcium、acetylsalicylic acid、ondansetron、cyclobenzaprine、promethazine 処置後合併症：diphenhydramine 膵感染：docusate
SAE（PT）	膵嚢胞の悪化（膵嚢胞）、術後の MG の悪化（重症筋無力症）、術後合併症（処置後合併症）、膵偽嚢胞の感染（膵感染）
重症度、治験薬の処置、転帰	膵嚢胞：高度、用量変更なし、回復 重症筋無力症：高度、用量変更なし、回復 処置後合併症：高度、用量変更なし、回復 膵感染：高度、用量変更なし、回復

発現までの日数[a]、持続期間[b]	膵嚢胞：258 日、8 日間 重症筋無力症：267 日、4 日間 処置後合併症：302 日、7 日間 膵感染：324 日、8 日間
SAE 発現時の投与量	膵嚢胞：ジルコプラン 0.3mg/kg 重症筋無力症：ジルコプラン 0.3mg/kg 処置後合併症：ジルコプラン 0.3mg/kg 膵感染：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	膵嚢胞：関連なし 重症筋無力症：関連なし 処置後合併症：関連なし 膵感染：関連なし

a. 治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

投与年*3 月 6 日	本試験に参加。
20[redacted]年 3 月 22 日	プラセボ群に割り付けられ、プラセボの初回投与を受けた。
投与年*6 月 14 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 群に再割付けされた。
投与年*12 月 4 日	継続パート中に膵嚢胞が発現した（治験薬投与開始 258 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与開始 174 日後）。膵嚢胞は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 CIOMS# 2020038677 投与年*11 月 1 日、被験者は腹部 MRI 検査を受け、膵嚢胞が直径 4.1cm に拡大していることが示された。投与年*12 月 4 日、膵嚢胞悪化に対する手術のため、被験者は入院した。外科病理学報告書では、膵管未接続の良性多房性嚢胞（最大直径 4.1cm）、内側は単純な扁平上皮及び立方上皮、低グレードの限局性慢性膵炎ですべての辺縁は腫瘍に対して陰性、5 つの良性リンパ節（0/5）、及びうっ血を伴う良性脾臓が示された。被験者は、うっ血した良性副脾と、成熟脂肪組織を除去する部分的大網切除のため、後腹膜腫瘤切除を受けた。遠位膵切除術及び脾臓摘出術が実施され、予期しない所見は認められなかった。内視鏡的経鼻胃管を挿管し、泌尿器科でフォーリーカテーテルも挿管した。被験者は、高流量酸素を一晩投与された。胸部 X 線検査結果は陰性であった。被験者は、promethazine、clindamycin、acetaminophen、insulin、heparin、及び phenol を投与された。投与年*12 月 5 日、被験者の体温は 37.1°C、心拍数は 91、呼吸数は 18、及び血圧は 127/68 であった。被験者は、oxycodone、acetaminophen、hydrocortisone、及び Lactated Ringer's solutions を投与された。また、被験者は管理不良な疼痛を有していたため、hydromorphone も投与された。投与年*12月 6 日、フォーリーカテーテルが抜去された。投与年*12 月 7 日、経鼻胃管が抜去された。被験者のアミラーゼ値は 8905U/L であった。投与年*12 月 8 日、被験者は、炭水化物が制限された澄明な流動食を摂取した。投与年*12 月 9 日、hydromorphone の投与が中止され、経口麻酔剤に変更された。投与年*12 月 10 日、被験者は腸プログラムを適用され、3 回の排便が確認された。投与年*12 月 11 日、被験者は、dextrose、glucose、docusate、doxazosin、gabapentin、ipratropium with albuterol、levothyroxine、naloxone、ondansetron、oxycodone、*Senna*、及び polyethylene glycol を投与された。同日（投与年*12 月 11 日）、膵嚢胞は消失し、被験者は安定した状態で退院した。 被験者の臨床検査結果を以下に示した。

Date	Study Day[a]	ZLP dose (mg/kg)	Tests	Results	Normal ranges
05 Dec 投与年*	Day 274	0.3	Alanine aminotransferase	55IU/L	10 – 52
			Amylase	11250IU/L	NAV
			Aspartate aminotransferase	35IU/L	14 – 40
			Bilirubin conjugated	0.2mg/dL	NAV
			Blood alkaline phosphatase	34IU/L	32 – 126
			Blood bilirubin	1mg/dL	NAV
			Blood calcium	7.5mg/dL	8.6 – 10.5
			Blood chloride	106mmol/L	98 – 108
			Blood creatinine	0.98mg/dL	0.7 – 1.3
			Blood glucose	212mg/dL	70 – 99
			Blood potassium	4.3mmol/L	3.5 – 5
			Blood sodium	138mmol/L	133 – 143
			Blood urea	16mg/dL	7 – 22
			Carbon dioxide	25mmol/L	22 – 30
			Hematocrit	33.5%	39.6 – 48.8
			Hemoglobin	12.1gm/dL	13.4 – 16.8
			International normalized ratio	1.2	0.19 – 1.1
			Lipase	116	11 – 82
			Protein total	5.3gm/dL	6.4 – 8.3
			Prothrombin time	15second	11.9 – 14.2
			Red blood cell count	4.3K/mm^3	4.38 – 5.83
			White blood cell count	14.72×10^3/µL	3.73 – 10.1
11 Dec 投与年*	Day 280	0.3	Mean cell volume	86.1	79 – 94.5
			Blood calcium	8mg/dL	8.6 – 10.5
			Blood chloride	100mmol/L	98 – 108
			Blood creatinine	0.74mg/dL	0.7 – 1.3
			Blood glucose	118mg/dL	70 – 99
			Blood potassium	4.2mmol/L	3.5 – 5
			Blood sodium	137mmol/L	133 – 143
			Blood urea	9mg/dL	7 – 22
			Carbon dioxide	27mmol/L	22 – 30
			Hematocrit	35.5%	39.6 – 48.8
			Hemoglobin	10.7gm/dL	13.4 – 16.8
			Platelet count	390×10^3/µL	146 – 337
			Red blood cell count	3.89K/mm^3	4.38 – 5.83
			White blood cell count	15.02×10^3/µL	3.73 – 10.1

NAV=not available; ZLP=zilucoplan
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): CIOMS# 2020038677, Listing 16.1.7, Listing 16.2.9.1

投与年*12 月 11 日　CIOMS# 2020038677 によると、膵嚢胞に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。膵嚢胞の転帰は「回復」であった（発現から 8 日後）。

投与年*12 月 13 日　継続パート中に術後の MG の悪化が発現した（治験薬投与開始 267 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与開始 183 日後）。術後の MG の悪化は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。

CIOMS# 2020038092
日付不明、被験者には、脱力、呼吸困難、並びに胴及び背部の疼痛増加の症状があった。被験者には、複視、咀嚼困難、発話困難、又は嚥下困難は認められなかった。投与年*12 月 13 日、被験者はかろうじて歩行可能であった。同日、被験者は術後の MG の悪化を発現して入院した。入院時、被験者は倦怠感、疲労、体重減少、息切れ、胸痛、便秘、悪心、嘔吐、背部痛、筋肉痛、浮動性めまい、限局性脱力、うつ病、及び腹痛を訴えたが、発熱、悪寒、振戦、又は感覚の変化はなかった。同日の臨床検査結果では、白血球増加症が確認された。被験者の白血球数は 17.6×10^3/µL 及び血小板数は 729×10^3/µL であった。尿検査は正常であった。胸部 X 線検査では、左側に少量の胸水を伴う左側横隔膜の上昇が認められ、線形無気肺の可能性があった。また、右底部に線形の不透明像が認められた。急性心肺疾患の所見は認められなかった。同日、被験者はヒト免疫グロブリンを投与された（1 回目）。投与年*12 月 14 日、被験者はヒト免疫グロブリンを投与された（2 回目）。同日、被験者は著しい疲労を認め、嗄声により発語困難であった。被験者の体力は、四肢が 5/5 及び膝蓋反射が 3+と評価された。投与年*12 月 15 日、被験者はヒト免疫グロブリンを投与された（3 回目）。投与年*12 月 16 日、被験者の白血球数は 14.97×10^3/µL、血小板数は767×10^3/µL、血圧は 133/82、心拍数は 74、呼吸数は 16、及び体温は 36.2°C であった。被験者は、状態がベースラインと同程度に回復したため、4 及び 5 回目の免疫グロブリン投与を辞退した。被験者は、予定された 5 回のうち、3 回の免疫グロブリン投与を受けた。同日、症状が消失し、被験者は退院した。

投与年*12月16日	術後のMGの悪化に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。術後のMGの悪化の転帰は「回復」であった（発現から4日後）。
翌年*　1月17日	継続パート中に処置後合併症が発現した（治験薬投与開始302日後、ジルコプラン0.3mg/kg投与開始218日後）。処置後合併症は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 CIOMS# 2020038697 翌年*1月7日、被験者は、悪心（中等度）及び背部痛を発現した。翌年*1月9日、被験者は、悪心、腹部膨満、疲労、及び持続する体重減少の症状について、外科腫瘍医の診察を受けた。被験者は、悪心の治療にondansetron、背部痛の治療にcyclobenzaprineの投与を受けた。翌年*1月11日、以前（投与年*11月1日）の腹部MRI検査と比較した腹部及び骨盤のCT検査では、膵切除縁及び左横隔膜下領域における体液貯留を伴う遠位膵切除及び脾摘後の状態が示された。左横隔膜の上昇が認められ、術後の自然現象と考えられた。 腎摘除及び胆嚢切除の手術歴のため、右腎窩に右腎は視認できなかった。翌年*1月17日、被験者は、疲労、脱力、及び全身の感覚鈍麻を訴えたが、発熱、急性ストレス、又は悪心はなかった。被験者の血圧は139/83、心拍数は90、及び呼吸数は20であった。消化器系検査では、腹痛又は排便習慣（黒色便又は血便）の変化は認められなかった。被験者は、腸管ドレナージを伴う超音波内視鏡検査及び1L超の濃緑帯茶色の体液排出を伴う嚢胞胃吻合術を受けた。また、2つの10Fr/3cmダブルピッグテールステントが留置された。内視鏡検査では、食道全体及び十二指腸球に肉眼で観察可能な病変は認められなかった。外部からの圧迫が胃の大弯に認められた。膵周囲領域に大きな貯留（120mm超）が認められた。内視鏡検査では、過去の遠位膵切除に起因した膵周囲液の貯留であると考えられた。 被験者は、術後の膵液漏出のため観察下に置かれた。治療計画は、経口摂取を行わず、IV輸液蘇生及び電解質、並びに疼痛及び悪心の管理であった。同日、被験者は、ondansetron、hydromorphone、ertapenem、pethidine、meperidineを投与された。翌年*1月23日、内視鏡再検査では、食道全体、十二指腸球根、又は十二指腸の第2部分に肉眼で観察可能な病変は認められなかった。以前に留置された嚢胞胃吻合ステントが抜去された。内腔並置金属ステント及び2つのピッグテールステントが抜去された。同日、被験者は退院した。
翌年*1月23日	処置後合併症に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。処置後合併症の転帰は「回復」であった（発現から7日後）。
翌年*2月8日	継続パート中に膵感染が発現した（治験薬投与開始324日後、ジルコプラン0.3mg/kg投与開始240日後）。膵感染は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 CIOMS# 2020038182 翌年*2月8日、被験者は内視鏡ステント交換及び膵切除部位での感染が疑われる偽嚢胞からの体液貯留後に入院した。被験者は、fentanyl、morphine、及びertapenemを投与された。翌年*2月9日、被験者は澄明な流動食を摂取した。翌年*2月10日、被験者は機械的無刺激食を摂取した。翌日、被験者は*Senna*を投与された。翌年*2月12日、腹部CT検査で偽嚢胞膿瘍の感染が示された。翌年*2月13日、被験者はamoxicillin及びclavulanateを投与された。翌年*2月14日、被験者は内視鏡検査を受けたが、貯留体液が腸ループに囲まれていたため、体液排出は実施されなかった。翌年*2月15日、臨床検査では、白血球数11.66×10^3/μL（基準範囲：4.23～9.07×10^3/μL）、ヘモグロビン値12.3g/dL（基準範囲：13.7～17.5g/dL）、ヘマトクリット値38.1%（基準範囲：40.1%～51.0%）、血小板数826×10^3/μL（基準範囲：163～337×10^3/μL）、及び血糖値235mg/dL（基準範囲：70～99mg/dL）であった。偽嚢胞排出のため、食道胃十二指腸内視鏡検査が実施された。同日（翌年*2月15日）、被験者は退院した。翌年*2月28日、漏出した膵液を再度排出した。
翌年*2月15日	膵感染に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。膵感染の転帰は「回復」であった（発現から8日後）。
翌々年*3月9日	最終来院。被験者は試験を完了した（治験薬の最終投与日：翌々年*1月8日）。

4.1.10 付録

4.1.10.1 すべての有害事象

表 4.1-59 すべての TEAE：主要パート–安全性解析対象集団

MedDRA V24.0 System Organ Class Preferred Term	RA101495 0.1mg/kg (N=15)	RA101495 0.3mg/kg (N=14)	RA101495 0.1mg/kg + 0.3mg/kg (N=29)	Placebo (N=15)	Total (N=44)
	[n (%) m]				
Any TEAEs	15 (100) 58	12 (85.7) 61	27 (93.1) 119	14 (93.3) 59	41 (93.2) 178
神経系障害	8 (53.3) 10	5 (35.7) 9	13 (44.8) 19	9 (60.0) 16	22 (50.0) 35
頭痛	6 (40.0) 6	3 (21.4) 3	9 (31.0) 9	4 (26.7) 5	13 (29.5) 14
前兆を伴う片頭痛	0	1 (7.1) 4	1 (3.4) 4	0	1 (2.3) 4
浮動性めまい	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	4 (26.7) 4	5 (11.4) 5
錯感覚	1 (6.7) 1	1 (7.1) 1	2 (6.9) 2	0	2 (4.5) 2
傾眠	0	0	0	1 (6.7) 1	1 (2.3) 1
重症筋無力症	2 (13.3) 2	1 (7.1) 1	3 (10.3) 3	3 (20.0) 5	6 (13.6) 8
振戦	0	0	0	1 (6.7) 1	1 (2.3) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (40.0) 14	3 (21.4) 6	9 (31.0) 20	4 (26.7) 6	13 (29.5) 26
注射部位内出血	2 (13.3) 2	0	2 (6.9) 2	2 (13.3) 2	4 (9.1) 4
注射部位痂皮	3 (20.0) 4	0	3 (10.3) 4	0	3 (6.8) 4
注射部位不快感	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
注射部位出血	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
注射部位疼痛	0	0	0	1 (6.7) 1	1 (2.3) 1
疲労	2 (13.3) 2	1 (7.1) 1	3 (10.3) 3	1 (6.7) 1	4 (9.1) 4
悪寒	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
インフルエンザ様疾患	1 (6.7) 2	0	1 (3.4) 2	0	1 (2.3) 2
末梢性浮腫	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
疼痛	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
末梢腫脹	0	0	0	1 (6.7) 2	1 (2.3) 2
顔面腫脹	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
全身性炎症反応症候群	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
発熱	1 (6.7) 2	0	1 (3.4) 2	0	1 (2.3) 2
感染症および寄生虫症	3 (20.0) 3	6 (42.9) 9	9 (31.0) 12	3 (20.0) 5	12 (27.3) 17
気管支炎	1 (6.7) 1	1 (7.1) 1	2 (6.9) 2	0	2 (4.5) 2
腹部膿瘍	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
憩室炎	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
限局性感染	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
上咽頭炎	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
咽頭炎	0	0	0	1 (6.7) 1	1 (2.3) 1
肺炎	0	0	0	1 (6.7) 1	1 (2.3) 1
尿路感染	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
腟感染	0	0	0	1 (6.7) 2	1 (2.3) 2
ウイルス性上気道感染	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	1 (6.7) 1	2 (4.5) 2
帯状疱疹	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
ウイルス感染	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
蜂巣炎	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
大腸菌性尿路感染	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
筋骨格系および結合組織障害	6 (40.0) 6	2 (14.3) 2	8 (27.6) 8	3 (20.0) 6	11 (25.0) 14
背部痛	1 (6.7) 1	1 (7.1) 1	2 (6.9) 2	1 (6.7) 1	3 (6.8) 3
筋骨格系胸痛	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	1 (6.7) 1	2 (4.5) 2
頚部痛	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
四肢痛	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
筋力低下	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	1 (6.7) 1	2 (4.5) 2
筋攣縮	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1

表 4.1-59　すべての TEAE：主要パート–安全性解析対象集団（続き）

MedDRA V24.0 System Organ Class Preferred Term	RA101495 0.1mg/kg (N=15)	RA101495 0.3mg/kg (N=14)	RA101495 0.1mg/kg + 0.3mg/kg (N=29)	Placebo (N=15)	Total (N=44)
	[n (%) m]				
関節腫脹	0	0	0	2 (13.3) 2	2 (4.5) 2
関節痛	0	0	0	1 (6.7) 1	1 (2.3) 1
腱炎	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
皮膚および皮下組織障害	2 (13.3) 5	5 (35.7) 10	7 (24.1) 15	4 (26.7) 4	11 (25.0) 19
接触皮膚炎	1 (6.7) 1	2 (14.3) 2	3 (10.3) 3	1 (6.7) 1	4 (9.1) 4
そう痒症	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	2 (13.3) 2	3 (6.8) 3
発疹	1 (6.7) 1	1 (7.1) 2	2 (6.9) 3	0	2 (4.5) 3
紅斑	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
皮膚剥脱	0	0	0	1 (6.7) 1	1 (2.3) 1
冷汗	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
汗疹	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
爪変色	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
爪の障害	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
爪破損	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
光線角化症	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
皮膚腫瘤	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
臨床検査	0	3 (21.4) 5	3 (10.3) 5	4 (26.7) 5	7 (15.9) 10
アミラーゼ増加	0	2 (14.3) 2	2 (6.9) 2	1 (6.7) 1	3 (6.8) 3
リパーゼ増加	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	2 (13.3) 3	3 (6.8) 4
血液培養陽性	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
体重減少	0	0	0	1 (6.7) 1	1 (2.3) 1
尿検査異常	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
精神障害	1 (6.7) 1	3 (21.4) 3	4 (13.8) 4	3 (20.0) 3	7 (15.9) 7
不眠症	1 (6.7) 1	1 (7.1) 1	2 (6.9) 2	1 (6.7) 1	3 (6.8) 3
睡眠障害	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	1 (6.7) 1	2 (4.5) 2
初期不眠症	0	0	0	1 (6.7) 1	1 (2.3) 1
うつ病	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
代謝および栄養障害	2 (13.3) 2	1 (7.1) 1	3 (10.3) 3	3 (20.0) 3	6 (13.6) 6
耐糖能障害	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
高血糖	0	0	0	1 (6.7) 1	1 (2.3) 1
低血糖	0	0	0	1 (6.7) 1	1 (2.3) 1
脱水	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	1 (6.7) 1	2 (4.5) 2
体重変動	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
胃腸障害	2 (13.3) 8	1 (7.1) 2	3 (10.3) 10	2 (13.3) 3	5 (11.4) 13
悪心	2 (13.3) 3	0	2 (6.9) 3	0	2 (4.5) 3
腹部不快感	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
上腹部痛	0	0	0	1 (6.7) 1	1 (2.3) 1
嘔吐	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
下痢	1 (6.7) 1	1 (7.1) 1	2 (6.9) 2	1 (6.7) 1	3 (6.8) 3
便秘	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (6.7) 1	1 (2.3) 1
口内乾燥	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
口唇乾燥	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.7) 1	2 (14.3) 2	3 (10.3) 3	2 (13.3) 3	5 (11.4) 6
呼吸困難	0	0	0	2 (13.3) 2	2 (4.5) 2
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
鼻閉	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
副鼻腔うっ血	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
胸膜炎	0	0	0	1 (6.7) 1	1 (2.3) 1
傷害、中毒および処置合併症	1 (6.7) 3	2 (14.3) 4	3 (10.3) 7	1 (6.7) 1	4 (9.1) 8
挫傷	1 (6.7) 1	1 (7.1) 1	2 (6.9) 2	1 (6.7) 1	3 (6.8) 3

表 4.1-59 すべての TEAE：主要パート–安全性解析対象集団（続き）

MedDRA V24.0 System Organ Class Preferred Term	RA101495 0.1mg/kg (N=15)	RA101495 0.3mg/kg (N=14)	RA101495 0.1mg/kg + 0.3mg/kg (N=29)	Placebo (N=15)	Total (N=44)
	[n (%) m]				
動物咬傷	1 (6.7) 1	1 (7.1) 1	2 (6.9) 2	0	2 (4.5) 2
四肢損傷	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
足骨折	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
第２度熱傷	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
血管障害	1 (6.7) 1	1 (7.1) 1	2 (6.9) 2	1 (6.7) 1	3 (6.8) 3
チアノーゼ	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
ほてり	0	0	0	1 (6.7) 1	1 (2.3) 1
末梢静脈疾患	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
血液およびリンパ系障害	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	1 (6.7) 3	2 (4.5) 4
鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (6.7) 1	1 (2.3) 1
内出血発生の増加傾向	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
リンパ節症	0	0	0	1 (6.7) 2	1 (2.3) 2
眼障害	2 (13.3) 3	0	2 (6.9) 3	0	2 (4.5) 3
白内障	1 (6.7) 2	0	1 (3.4) 2	0	1 (2.3) 2
眼瞼下垂	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (14.3) 3	2 (6.9) 3	0	2 (4.5) 3
扁平上皮癌	0	2 (14.3) 2	2 (6.9) 2	0	2 (4.5) 2
基底細胞癌	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
耳および迷路障害	0	1 (7.1) 2	1 (3.4) 2	0	1 (2.3) 2
回転性めまい	0	1 (7.1) 2	1 (3.4) 2	0	1 (2.3) 2
肝胆道系障害	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
胆道仙痛	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
腎および尿路障害	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
腎結石症	0	1 (7.1) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1

AE=adverse event; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of subjects; RA101495=zilucoplan; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: For each category, subjects are included only once, even if they experienced multiple events in that category. Treatment-emergence is defined as an AE that occurs after a treatment start date or an AE that increases in severity after treatment start date.
Source: Table 14.3.2.2.1

表 4.1-60 すべての TEAE：主要パート及び継続パート–ジルコプラン安全性解析対象集団

MedDRA V24.0 System Organ Class Preferred Term	RA101495 0.1mg/kg (N=22)		RA101495 0.3mg/kg (N=21)	RA101495 0.1mg/kg + 0.3mg/kg (N=43)
	Before switch to 0.3mg/kg (N=22)	After switch to 0.3mg/kg (N=21)		
	[n (%) m]			
Total Number of Patient-Years	21.55	15.45	32.02	69.02
Any TEAEs	22 (100) 218	17 (81.0) 81	21 (100) 307	43 (100) 606
感染症および寄生虫症	16 (72.7) 34	11 (52.4) 15	17 (81.0) 50	36 (83.7) 99
上咽頭炎	6 (27.3) 9	5 (23.8) 6	8 (38.1) 8	16 (37.2) 23
上気道感染	3 (13.6) 3	2 (9.5) 3	4 (19.0) 5	8 (18.6) 11
尿路感染	3 (13.6) 3	2 (9.5) 2	1 (4.8) 2	6 (14.0) 7
気管支炎	3 (13.6) 3	0	2 (9.5) 2	5 (11.6) 5
肺炎	2 (9.1) 2	1 (4.8) 1	2 (9.5) 2	5 (11.6) 5
副鼻腔炎	2 (9.1) 2	0	3 (14.3) 3	5 (11.6) 5
限局性感染	1 (4.5) 1	0	1 (4.8) 1	2 (4.7) 2
膵感染	0	0	2 (9.5) 2	2 (4.7) 2
膣感染	0	0	1 (4.8) 3	1 (2.3) 3

表 4.1-60　すべての TEAE：主要パート及び継続パート–ジルコプラン安全性解析対象集団（続き）

MedDRA V24.0 System Organ Class Preferred Term	RA101495 0.1mg/kg (N=22)		RA101495 0.3mg/kg (N=21)	RA101495 0.1mg/kg + 0.3mg/kg (N=43)
	Before switch to 0.3mg/kg (N=22)	After switch to 0.3mg/kg (N=21)		
	[n (%) m]			
腹部膿瘍	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
結膜炎	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
憩室炎	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
胃腸炎	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
消化管感染	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
麦粒腫	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
膿痂疹	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
肝膿瘍	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
鼻炎	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
敗血症	0	1 (4.8) 1	0	1 (2.3) 1
ウイルス性消化管感染	1 (4.5) 1	1 (4.8) 1	0	2 (4.7) 2
口腔ヘルペス	1 (4.5) 1	0	1 (4.8) 1	2 (4.7) 2
ウイルス性上気道感染	0	0	2 (9.5) 2	2 (4.7) 2
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (4.8) 1	0	1 (2.3) 1
帯状疱疹	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
ウイルス性気道感染	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
ウイルス感染	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
ウイルス性咽頭炎	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
爪真菌症	1 (4.5) 2	0	0	1 (2.3) 2
皮膚真菌感染	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
真菌性性器感染	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
口腔カンジダ症	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
股部白癬	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
白癬感染	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
癜風	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
ブドウ球菌性菌血症	1 (4.5) 1	0	1 (4.8) 1	2 (4.7) 2
細菌性膣症	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
蜂巣炎	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
大腸菌性尿路感染	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
ダニ皮膚炎	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
筋骨格系および結合組織障害	10 (45.5) 18	9 (42.9) 11	14 (66.7) 34	27 (62.8) 63
背部痛	3 (13.6) 5	0	5 (23.8) 6	8 (18.6) 11
四肢痛	1 (4.5) 1	2 (9.5) 2	1 (4.8) 3	4 (9.3) 6
四肢腫瘤	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
筋骨格系胸痛	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
筋骨格痛	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
頚部痛	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
筋痙縮	1 (4.5) 1	0	4 (19.0) 4	5 (11.6) 5
筋肉痛	0	1 (4.8) 1	4 (19.0) 4	5 (11.6) 5
筋力低下	1 (4.5) 2	1 (4.8) 1	1 (4.8) 1	3 (7.0) 4
筋攣縮	1 (4.5) 1	0	2 (9.5) 2	3 (7.0) 3
筋緊張	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
関節痛	2 (9.1) 2	1 (4.8) 1	3 (14.3) 5	6 (14.0) 8
変形性関節症	0	1 (4.8) 2	1 (4.8) 1	2 (4.7) 3
関節腫脹	1 (4.5) 1	1 (4.8) 1	0	2 (4.7) 2
関節滲出液	0	1 (4.8) 1	0	1 (2.3) 1
急速進行性変形性関節症	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
関節リウマチ	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1

表 4.1-60 すべての TEAE：主要パート及び継続パート–ジルコプラン安全性解析対象集団（続き）

MedDRA V24.0 System Organ Class Preferred Term	RA101495 0.1mg/kg (N=22)		RA101495 0.3mg/kg (N=21)	RA101495 0.1mg/kg + 0.3mg/kg (N=43)
	Before switch to 0.3mg/kg (N=22)	After switch to 0.3mg/kg (N=21)		
	[n (%) m]			
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (4.8) 1	0	1 (2.3) 1
腱炎	1 (4.5) 1	1 (4.8) 1	1 (4.8) 1	3 (7.0) 3
骨減少症	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
顎痛	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
滑液包炎	0	0	2 (9.5) 2	2 (4.7) 2
神経系障害	13 (59.1) 33	5 (23.8) 8	12 (57.1) 37	25 (58.1) 78
頭痛	10 (45.5) 13	3 (14.3) 4	4 (19.0) 10	14 (32.6) 27
片頭痛	2 (9.1) 2	0	2 (9.5) 2	4 (9.3) 4
前兆を伴う片頭痛	0	0	1 (4.8) 4	1 (2.3) 4
緊張性頭痛	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
浮動性めまい	4 (18.2) 4	3 (14.3) 3	3 (14.3) 3	8 (18.6) 10
錯感覚	1 (4.5) 3	0	3 (14.3) 3	4 (9.3) 6
感覚鈍麻	2 (9.1) 3	0	2 (9.5) 2	4 (9.3) 5
構語障害	0	0	1 (4.8) 2	1 (2.3) 2
失神寸前の状態	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
下肢静止不能症候群	0	1 (4.8) 1	0	1 (2.3) 1
失神	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
重症筋無力症	4 (18.2) 7	0	5 (23.8) 6	9 (20.9) 13
ニューロミオパチー	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
不全片麻痺	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
ナルコレプシー	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
胃腸障害	9 (40.9) 21	6 (28.6) 10	12 (57.1) 39	24 (55.8) 70
悪心	4 (18.2) 7	1 (4.8) 1	5 (23.8) 8	9 (20.9) 16
嘔吐	2 (9.1) 3	2 (9.5) 2	3 (14.3) 4	6 (14.0) 9
腹部不快感	1 (4.5) 1	1 (4.8) 1	1 (4.8) 1	3 (7.0) 3
腹痛	1 (4.5) 1	1 (4.8) 1	1 (4.8) 1	3 (7.0) 3
上腹部痛	1 (4.5) 1	0	2 (9.5) 2	3 (7.0) 3
腹部膨満	0	0	2 (9.5) 2	2 (4.7) 2
嚥下障害	0	0	2 (9.5) 2	2 (4.7) 2
腹部圧痛	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
下痢	2 (9.1) 2	0	5 (23.8) 6	7 (16.3) 8
便秘	2 (9.1) 2	0	1 (4.8) 1	3 (7.0) 3
胃食道逆流性疾患	0	1 (4.8) 1	1 (4.8) 1	2 (4.7) 2
流涎過多	0	1 (4.8) 1	1 (4.8) 1	2 (4.7) 2
口内乾燥	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
口唇乾燥	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
痔瘻	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
食中毒	0	1 (4.8) 1	0	1 (2.3) 1
胃腸障害	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
膵嚢胞	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
急性膵炎	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
歯痛	0	0	1 (4.8) 2	1 (2.3) 2
臍ヘルニア	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
腸憩室	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
血便排泄	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
大腸炎	0	1 (4.8) 1	0	1 (2.3) 1
胃潰瘍	0	1 (4.8) 1	0	1 (2.3) 1
痔出血	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
腹腔内液貯留	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1

表 4.1-60　すべての TEAE：主要パート及び継続パート–ジルコプラン安全性解析対象集団（続き）

MedDRA V24.0 System Organ Class Preferred Term	RA101495 0.1mg/kg (N=22)		RA101495 0.3mg/kg (N=21)	RA101495 0.1mg/kg + 0.3mg/kg (N=43)
	Before switch to 0.3mg/kg (N=22)	After switch to 0.3mg/kg (N=21)		
	[n (%) m]			
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (45.5) 35	6 (28.6) 7	10 (47.6) 26	21 (48.8) 68
注射部位内出血	6 (27.3) 13	0	3 (14.3) 3	9 (20.9) 16
注射部位痂皮	3 (13.6) 4	0	0	3 (7.0) 4
注射部位結節	0	2 (9.5) 2	1 (4.8) 1	3 (7.0) 3
注射部位不快感	1 (4.5) 3	0	0	1 (2.3) 3
注射部位疼痛	0	0	1 (4.8) 2	1 (2.3) 2
注射部位小水疱	0	0	1 (4.8) 2	1 (2.3) 2
注射部位出血	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
注射部位そう痒感	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
ワクチン接種部位疼痛	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
末梢性浮腫	1 (4.5) 1	1 (4.8) 1	3 (14.3) 3	5 (11.6) 5
疲労	2 (9.1) 2	1 (4.8) 1	2 (9.5) 3	4 (9.3) 6
インフルエンザ様疾患	2 (9.1) 3	0	1 (4.8) 2	3 (7.0) 5
悪寒	1 (4.5) 1	1 (4.8) 1	1 (4.8) 1	3 (7.0) 3
非心臓性胸痛	1 (4.5) 1	1 (4.8) 1	1 (4.8) 1	3 (7.0) 3
胸部不快感	1 (4.5) 1	0	1 (4.8) 1	2 (4.7) 2
疼痛	1 (4.5) 1	0	1 (4.8) 1	2 (4.7) 2
無力症	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
顔面腫脹	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
全身性炎症反応症候群	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
発熱	1 (4.5) 3	1 (4.8) 1	2 (9.5) 2	4 (9.3) 6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (36.4) 11	4 (19.0) 5	9 (42.9) 15	18 (41.9) 31
咳嗽	3 (13.6) 3	1 (4.8) 1	5 (23.8) 7	9 (20.9) 11
呼吸困難	1 (4.5) 2	2 (9.5) 2	1 (4.8) 2	4 (9.3) 6
呼吸不全	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
上気道抵抗症候群	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
鼻閉	1 (4.5) 2	0	2 (9.5) 2	3 (7.0) 4
副鼻腔うっ血	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
口腔咽頭痛	1 (4.5) 1	0	1 (4.8) 1	2 (4.7) 2
鼻漏	0	1 (4.8) 1	0	1 (2.3) 1
上気道咳症候群	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
喘鳴	0	1 (4.8) 1	0	1 (2.3) 1
肺うっ血	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
皮膚および皮下組織障害	5 (22.7) 14	0	10 (47.6) 28	15 (34.9) 42
接触皮膚炎	2 (9.1) 4	0	3 (14.3) 3	5 (11.6) 7
発疹	1 (4.5) 2	0	2 (9.5) 8	3 (7.0) 10
そう痒症	1 (4.5) 1	0	1 (4.8) 1	2 (4.7) 2
そう痒性皮疹	0	0	1 (4.8) 2	1 (2.3) 2
皮膚炎	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
紅斑	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
乾癬	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
汗疹	0	0	3 (14.3) 3	3 (7.0) 3
脱毛症	1 (4.5) 1	0	1 (4.8) 1	2 (4.7) 2
爪痛	1 (4.5) 4	0	0	1 (2.3) 4
冷汗	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
嵌入爪	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
爪変色	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1

表 4.1-60　すべての TEAE：主要パート及び継続パート–ジルコプラン安全性解析対象集団（続き）

MedDRA V24.0 System Organ Class Preferred Term	RA101495 0.1mg/kg (N=22)		RA101495 0.3mg/kg (N=21)	RA101495 0.1mg/kg + 0.3mg/kg (N=43)
	Before switch to 0.3mg/kg (N=22)	After switch to 0.3mg/kg (N=21)		
	[n (%) m]			
爪の障害	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
爪破損	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
光線角化症	0	0	2 (9.5) 2	2 (4.7) 2
皮膚腫瘤	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
紫斑	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
傷害、中毒および処置合併症	5 (22.7) 10	3 (14.3) 5	6 (28.6) 13	13 (30.2) 28
挫傷	2 (9.1) 3	0	1 (4.8) 1	3 (7.0) 4
動物咬傷	1 (4.5) 1	0	1 (4.8) 1	2 (4.7) 2
転倒	0	2 (9.5) 2	0	2 (4.7) 2
引っかき傷	1 (4.5) 1	0	1 (4.8) 1	2 (4.7) 2
節足動物咬傷	1 (4.5) 1	1 (4.8) 1	0	1 (2.3) 2
動物による引っかき傷	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
眼挫傷	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
眼瞼挫傷	0	1 (4.8) 1	0	1 (2.3) 1
靭帯捻挫	0	1 (4.8) 1	0	1 (2.3) 1
四肢損傷	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
皮膚擦過傷	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
皮膚裂傷	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
歯牙破折	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
足骨折	0	0	1 (4.8) 2	1 (2.3) 2
半月板損傷	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
脊椎骨折	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
処置後合併症	0	0	2 (9.5) 2	2 (4.7) 2
術後高血圧	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
第２度熱傷	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
代謝および栄養障害	5 (22.7) 6	2 (9.5) 4	4 (19.0) 5	11 (25.6) 15
脱水	1 (4.5) 1	0	2 (9.5) 2	3 (7.0) 3
低カリウム血症	2 (9.1) 2	0	0	2 (4.7) 2
耐糖能障害	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
高血糖	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
２型糖尿病	0	1 (4.8) 1	0	1 (2.3) 1
食欲減退	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
体重変動	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
アルコール不耐性	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
グルテン過敏症	0	1 (4.8) 1	0	1 (2.3) 1
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
ビタミンＤ欠乏	0	1 (4.8) 1	0	1 (2.3) 1
脂質異常症	0	1 (4.8) 1	0	1 (2.3) 1
精神障害	2 (9.1) 2	2 (9.5) 2	6 (28.6) 7	10 (23.3) 11
不眠症	2 (9.1) 2	1 (4.8) 1	1 (4.8) 1	4 (9.3) 4
睡眠障害	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
うつ病	0	0	3 (14.3) 3	3 (7.0) 3
不安	0	1 (4.8) 1	1 (4.8) 1	2 (4.7) 2
易刺激性	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
臨床検査	4 (18.2) 11	0	5 (23.8) 10	9 (20.9) 21
アミラーゼ増加	1 (4.5) 1	0	2 (9.5) 2	3 (7.0) 3
リパーゼ増加	2 (9.1) 2	0	1 (4.8) 1	3 (7.0) 3
フィブリンＤダイマー増加	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
ヘマトクリット増加	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1

表 4.1-60　すべての TEAE：主要パート及び継続パート–ジルコプラン安全性解析対象集団（続き）

MedDRA V24.0 System Organ Class Preferred Term	RA101495 0.1mg/kg (N=22)		RA101495 0.3mg/kg (N=21)	RA101495 0.1mg/kg + 0.3mg/kg (N=43)
	Before switch to 0.3mg/kg (N=22)	After switch to 0.3mg/kg (N=21)		
	[n (%) m]			
ヘモグロビン増加	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
国際標準比変動	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
国際標準比増加	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
血中クレアチニン増加	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
血中尿素増加	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
糸球体濾過率減少	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
糸球体濾過率増加	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
尿検査異常	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
心電図異常	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
ＱＲＳ軸異常	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
血中ブドウ糖増加	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
血液培養陽性	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
血中カルシウム増加	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
心臓障害	3 (13.6) 4	2 (9.5) 2	4 (19.0) 8	8 (18.6) 14
心房細動	1 (4.5) 1	1 (4.8) 1	1 (4.8) 2	3 (7.0) 4
心房粗動	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
徐脈	0	1 (4.8) 1	0	1 (2.3) 1
心停止	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
結節性調律	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
心室性期外収縮	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
動悸	2 (9.1) 2	0	1 (4.8) 1	3 (7.0) 3
冠動脈疾患	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
心筋梗塞	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
腎および尿路障害	2 (9.1) 2	2 (9.5) 6	5 (23.8) 5	8 (18.6) 13
腎結石症	2 (9.1) 2	1 (4.8) 2	3 (14.3) 3	5 (11.6) 7
尿管結石症	0	1 (4.8) 1	0	1 (2.3) 1
排尿困難	0	1 (4.8) 1	0	1 (2.3) 1
多尿	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
腎仙痛	0	1 (4.8) 1	0	1 (2.3) 1
尿流量減少	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
水腎症	0	1 (4.8) 1	0	1 (2.3) 1
血液およびリンパ系障害	5 (22.7) 6	1 (4.8) 1	2 (9.5) 3	7 (16.3) 10
鉄欠乏性貧血	1 (4.5) 2	1 (4.8) 1	1 (4.8) 1	2 (4.7) 4
貧血	0	0	2 (9.5) 2	2 (4.7) 2
内出血発生の増加傾向	2 (9.1) 2	0	0	2 (4.7) 2
血小板増加症	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
リンパ節症	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
眼障害	3 (13.6) 5	2 (9.5) 3	2 (9.5) 2	6 (14.0) 10
白内障	1 (4.5) 2	1 (4.8) 2	2 (9.5) 2	4 (9.3) 6
眼瞼下垂	1 (4.5) 2	1 (4.8) 1	0	1 (2.3) 3
複視	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
血管障害	2 (9.1) 2	1 (4.8) 1	3 (14.3) 4	6 (14.0) 7
ほてり	1 (4.5) 1	0	1 (4.8) 1	2 (4.7) 2
チアノーゼ	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
末梢静脈疾患	1 (4.5) 1	1 (4.8) 1	0	2 (4.7) 2
低血圧	0	0	2 (9.5) 2	2 (4.7) 2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	5 (23.8) 8	5 (11.6) 8
皮膚良性新生物	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1

表 4.1-60 すべての TEAE：主要パート及び継続パート–ジルコプラン安全性解析対象集団（続き）

MedDRA V24.0 System Organ Class Preferred Term	RA101495 0.1mg/kg (N=22)		RA101495 0.3mg/kg (N=21)	RA101495 0.1mg/kg + 0.3mg/kg (N=43)
	Before switch to 0.3mg/kg (N=22)	After switch to 0.3mg/kg (N=21)		
	[n (%) m]			
皮膚乳頭腫	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
扁平上皮癌	0	0	2 (9.5) 2	2 (4.7) 2
基底細胞癌	0	0	2 (9.5) 2	2 (4.7) 2
膵癌	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
胸腺腫	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
生殖系および乳房障害	2 (9.1) 2	0	2 (9.5) 4	4 (9.3) 6
不規則月経	1 (4.5) 1	0	1 (4.8) 2	2 (4.7) 3
重度月経出血	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
勃起不全	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
膀胱瘤	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
耳および迷路障害	1 (4.5) 1	0	3 (14.3) 4	4 (9.3) 5
回転性めまい	0	0	2 (9.5) 3	2 (4.7) 3
耳閉	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
耳痛	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
肝胆道系障害	1 (4.5) 1	0	2 (9.5) 4	3 (7.0) 5
胆嚢炎	0	0	2 (9.5) 3	2 (4.7) 3
胆石症	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
胆道仙痛	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
内分泌障害	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
副腎機能不全	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
免疫系障害	0	1 (4.8) 1	0	1 (2.3) 1
過敏症	0	1 (4.8) 1	0	1 (2.3) 1

AE=adverse event; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of subjects who received the corresponding dose; n=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse event; RA101495=zilucoplan
Note: The subjects are assigned to the treatment group which they received that dose at the highest frequency.
Note: For each treatment group and for each category, subjects are included only once, even if they experienced multiple events in that category. Treatment-emergence is defined as an AE that occurs after a treatment start date or an AE that increases in severity after treatment start date.
Note: Includes AEs occurring while the patient was receiving active treatment in the Main or Extension portions of the study.
Note: RA101495 0.3mg/kg treatment column only contains AEs occuring for subjects who were randomized to 0.3mg/kg in the Main or Extension portions of the study. It does not include AEs that occurred for subjects randomized to the 0.1mg/kg treatment arm in the main and extension portion after they switched to 0.3mg/kg.
Source: Table 14.3.2.2.1.1

表 4.1-61 すべての TEAE：ジルコプラン投与開始後の 24 週間–ジルコプラン安全性解析対象集団

MedDRA V24.0 System Organ Class Preferred Term	RA101495 0.1mg/kg (N=22)	RA101495 0.3mg/kg (N=21)	RA101495 0.1mg/kg + 0.3mg/kg (N=43)
	[n (%) m]		
Any TEAEs	22 (100) 142	21 (100) 148	43 (100) 290
感染症および寄生虫症	13 (59.1) 22	14 (66.7) 23	27 (62.8) 45
上気道感染	3 (13.6) 3	3 (14.3) 3	6 (14.0) 6
上咽頭炎	3 (13.6) 4	2 (9.5) 2	5 (11.6) 6
気管支炎	3 (13.6) 3	1 (4.8) 1	4 (9.3) 4
尿路感染	3 (13.6) 3	0	3 (7.0) 3
肺炎	2 (9.1) 2	0	2 (4.7) 2
腹部膿瘍	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
憩室炎	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1

表 4.1-61　すべての TEAE：ジルコプラン投与開始後の 24 週間–ジルコプラン安全性解析対象集団（続き）

MedDRA V24.0 System Organ Class Preferred Term	RA101495 0.1mg/kg (N=22)	RA101495 0.3mg/kg (N=21)	RA101495 0.1mg/kg + 0.3mg/kg (N=43)
	[n (%) m]		
麦粒腫	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
肝膿瘍	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
限局性感染	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
鼻炎	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
副鼻腔炎	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
膣感染	0	1 (4.8) 2	1 (2.3) 2
皮膚真菌感染	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
爪真菌症	1 (4.5) 2	0	1 (2.3) 2
口腔カンジダ症	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
股部白癬	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
白癬感染	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
口腔ヘルペス	1 (4.5) 1	1 (4.8) 1	2 (4.7) 2
帯状疱疹	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
ウイルス感染	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
ウイルス性上気道感染	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
蜂巣炎	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
大腸菌性尿路感染	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
眼窩周囲蜂巣炎	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
ブドウ球菌性菌血症	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
神経系障害	12 (54.5) 23	9 (42.9) 21	21 (48.8) 44
頭痛	10 (45.5) 12	3 (14.3) 7	13 (30.2) 19
片頭痛	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
前兆を伴う片頭痛	0	1 (4.8) 4	1 (2.3) 4
緊張性頭痛	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
浮動性めまい	4 (18.2) 4	1 (4.8) 1	5 (11.6) 5
錯感覚	1 (4.5) 1	2 (9.5) 2	3 (7.0) 3
構語障害	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
感覚鈍麻	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
重症筋無力症	3 (13.6) 5	2 (9.5) 3	5 (11.6) 8
ニューロミオパチー	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (40.9) 28	7 (33.3) 17	16 (37.2) 45
注射部位内出血	6 (27.3) 11	3 (14.3) 3	9 (20.9) 14
注射部位痂皮	3 (13.6) 4	0	3 (7.0) 4
注射部位不快感	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
注射部位出血	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
注射部位疼痛	0	1 (4.8) 2	1 (2.3) 2
注射部位そう痒感	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
疲労	2 (9.1) 2	1 (4.8) 2	3 (7.0) 4
末梢性浮腫	0	3 (14.3) 3	3 (7.0) 3
胸部不快感	1 (4.5) 1	1 (4.8) 1	2 (4.7) 2
インフルエンザ様疾患	2 (9.1) 3	0	2 (4.7) 3
疼痛	1 (4.5) 1	1 (4.8) 1	2 (4.7) 2
無力症	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
悪寒	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
非心臓性胸痛	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
顔面腫脹	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
全身性炎症反応症候群	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
発熱	1 (4.5) 2	1 (4.8) 1	2 (4.7) 3
筋骨格系および結合組織障害	9 (40.9) 12	7 (33.3) 15	16 (37.2) 27

表 4.1-61 すべての TEAE：ジルコプラン投与開始後の 24 週間–ジルコプラン安全性解析対象集団（続き）

MedDRA V24.0 System Organ Class Preferred Term	RA101495 0.1mg/kg (N=22)	RA101495 0.3mg/kg (N=21)	RA101495 0.1mg/kg + 0.3mg/kg (N=43)
	[n (%) m]		
背部痛	3 (13.6) 5	2 (9.5) 2	5 (11.6) 7
四肢痛	1 (4.5) 1	1 (4.8) 2	2 (4.7) 3
筋骨格系胸痛	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
頚部痛	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
筋痙縮	0	3 (14.3) 3	3 (7.0) 3
筋攣縮	1 (4.5) 1	2 (9.5) 2	3 (7.0) 3
筋力低下	1 (4.5) 2	1 (4.8) 1	2 (4.7) 3
筋肉痛	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
関節痛	0	1 (4.8) 3	1 (2.3) 3
関節腫脹	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
腱炎	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
胃腸障害	6 (27.3) 14	8 (38.1) 15	14 (32.6) 29
悪心	3 (13.6) 5	2 (9.5) 2	5 (11.6) 7
腹部不快感	1 (4.5) 1	1 (4.8) 1	2 (4.7) 2
腹部膨満	0	2 (9.5) 2	2 (4.7) 2
嘔吐	1 (4.5) 1	1 (4.8) 1	2 (4.7) 2
腹痛	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
上腹部痛	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
嚥下障害	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
下痢	1 (4.5) 1	2 (9.5) 2	3 (7.0) 3
便秘	2 (9.1) 2	0	2 (4.7) 2
胃食道逆流性疾患	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
膵嚢胞	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
急性膵炎	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
口内乾燥	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
口唇乾燥	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
流涎過多	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
歯痛	0	1 (4.8) 2	1 (2.3) 2
皮膚および皮下組織障害	5 (22.7) 12	6 (28.6) 12	11 (25.6) 24
接触皮膚炎	2 (9.1) 3	2 (9.5) 2	4 (9.3) 5
発疹	1 (4.5) 1	1 (4.8) 3	2 (4.7) 4
紅斑	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
そう痒症	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
汗疹	0	2 (9.5) 2	2 (4.7) 2
脱毛症	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
冷汗	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
爪変色	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
爪の障害	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
爪痛	1 (4.5) 4	0	1 (2.3) 4
爪破損	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
光線角化症	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
皮膚腫瘤	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (18.2) 4	5 (23.8) 5	9 (20.9) 9
咳嗽	1 (4.5) 1	3 (14.3) 3	4 (9.3) 4
呼吸困難	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
鼻閉	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
副鼻腔うっ血	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
口腔咽頭痛	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
臨床検査	3 (13.6) 4	5 (23.8) 8	8 (18.6) 12

表 4.1-61　すべての TEAE：ジルコプラン投与開始後の 24 週間−ジルコプラン安全性解析対象集団（続き）

MedDRA V24.0 System Organ Class Preferred Term	RA101495 0.1mg/kg (N=22)	RA101495 0.3mg/kg (N=21)	RA101495 0.1mg/kg + 0.3mg/kg (N=43)
	[n (%) m]		
アミラーゼ増加	1 (4.5) 1	2 (9.5) 2	3 (7.0) 3
リパーゼ増加	2 (9.1) 2	1 (4.8) 1	3 (7.0) 3
心電図異常	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
ＱＲＳ軸異常	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
フィブリンＤダイマー増加	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
国際標準比増加	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
血液培養陽性	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
尿検査異常	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
傷害、中毒および処置合併症	3 (13.6) 7	4 (19.0) 8	7 (16.3) 15
挫傷	2 (9.1) 3	1 (4.8) 1	3 (7.0) 4
動物咬傷	1 (4.5) 1	1 (4.8) 1	2 (4.7) 2
引っかき傷	1 (4.5) 1	1 (4.8) 1	2 (4.7) 2
四肢損傷	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
皮膚裂傷	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
歯牙破折	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
処置後合併症	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
術後高血圧	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
足骨折	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
第２度熱傷	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
精神障害	2 (9.1) 2	4 (19.0) 4	6 (14.0) 6
不眠症	2 (9.1) 2	1 (4.8) 1	3 (7.0) 3
睡眠障害	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
うつ病	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
易刺激性	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
血液およびリンパ系障害	4 (18.2) 4	1 (4.8) 1	5 (11.6) 5
貧血	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
鉄欠乏性貧血	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
内出血発生の増加傾向	2 (9.1) 2	0	2 (4.7) 2
血小板増加症	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
代謝および栄養障害	3 (13.6) 3	2 (9.5) 2	5 (11.6) 5
脱水	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
低カリウム血症	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
耐糖能障害	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
高血糖	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
体重変動	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
心臓障害	1 (4.5) 2	3 (14.3) 4	4 (9.3) 6
心房細動	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
結節性調律	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
心室性期外収縮	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
動悸	1 (4.5) 1	1 (4.8) 1	2 (4.7) 2
心筋梗塞	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	3 (14.3) 4	3 (7.0) 4
扁平上皮癌	0	2 (9.5) 2	2 (4.7) 2
胸腺腫	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
基底細胞癌	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
耳および迷路障害	0	2 (9.5) 3	2 (4.7) 3
回転性めまい	0	2 (9.5) 3	2 (4.7) 3
眼障害	2 (9.1) 3	0	2 (4.7) 3
白内障	1 (4.5) 2	0	1 (2.3) 2

表 4.1-61 すべての TEAE：ジルコプラン投与開始後の 24 週間−ジルコプラン安全性解析対象集団（続き）

MedDRA V24.0 System Organ Class Preferred Term	RA101495 0.1mg/kg (N=22)	RA101495 0.3mg/kg (N=21)	RA101495 0.1mg/kg + 0.3mg/kg (N=43)
	[n (%) m]		
眼瞼下垂	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
腎および尿路障害	0	2 (9.5) 2	2 (4.7) 2
尿流量減少	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
腎結石症	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
生殖系および乳房障害	1 (4.5) 1	1 (4.8) 1	2 (4.7) 2
不規則月経	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
勃起不全	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
血管障害	1 (4.5) 1	1 (4.8) 1	2 (4.7) 2
末梢静脈疾患	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
チアノーゼ	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
肝胆道系障害	0	1 (4.8) 2	1 (2.3) 2
胆道仙痛	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
胆嚢炎	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1

AE=adverse event; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of subjects; RA101495=zilucoplan; TEAE=treatment-emergent adverse event;
Note: For each category, subjects are included only once, even if they experienced multiple events in that category. Treatment-emergence is defined as an AE that occurs after a treatment start date or an AE that increases in severity after treatment start date.
Note: Includes 1: AEs with a start date in the Main Portion and first 12 weeks of Extension Portion for patients who received active treatment in the Main portion. 2: AEs with a start date in the first 24 weeks of the Extension Portion for patients who received placebo in the Main Portion.
Source: Table 14.3.2.2.3

4.1.10.2 治験薬と関連ありと判断された有害事象

表 4.1-62 治験薬と関連ありと判断されたすべての TEAE：主要パート−安全性解析対象集団

MedDRA V24.0 System Organ Class Preferred Term	RA101495 0.1mg/kg (N=15)	RA101495 0.3mg/kg (N=14)	RA101495 0.1mg/kg + 0.3mg/kg (N=29)	Placebo (N=15)	Total (N=44)
	[n (%) m]				
Any Treatment-emergent and Treatment-Related Adverse Events	8 (53.3) 22	3 (21.4) 5	11 (37.9) 27	5 (33.3) 7	16 (36.4) 34
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (40.0) 9	0	6 (20.7) 9	2 (13.3) 2	8 (18.2) 11
注射部位内出血	2 (13.3) 2	0	2 (6.9) 2	1 (6.7) 1	3 (6.8) 3
注射部位痂皮	3 (20.0) 4	0	3 (10.3) 4	0	3 (6.8) 4
注射部位不快感	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
注射部位疼痛	0	0	0	1 (6.7) 1	1 (2.3) 1
悪寒	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
疲労	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
神経系障害	4 (26.7) 5	2 (14.3) 2	6 (20.7) 7	2 (13.3) 2	8 (18.2) 9
頭痛	4 (26.7) 4	2 (14.3) 2	6 (20.7) 6	1 (6.7) 1	7 (15.9) 7
浮動性めまい	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
傾眠	0	0	0	1 (6.7) 1	1 (2.3) 1
皮膚および皮下組織障害	2 (13.3) 2	0	2 (6.9) 2	1 (6.7) 1	3 (6.8) 3
発疹	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
皮膚剥脱	0	0	0	1 (6.7) 1	1 (2.3) 1
皮膚腫瘤	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1

表 4.1-62 治験薬と関連ありと判断されたすべての TEAE：主要パート–安全性解析対象集団（続き）

MedDRA V24.0 System Organ Class Preferred Term	RA101495 0.1mg/kg (N=15)	RA101495 0.3mg/kg (N=14)	RA101495 0.1mg/kg + 0.3mg/kg (N=29)	Placebo (N=15)	Total (N=44)
	[n (%) m]				
胃腸障害	2 (13.3) 4	0	2 (6.9) 4	0	2 (4.5) 4
悪心	2 (13.3) 3	0	2 (6.9) 3	0	2 (4.5) 3
嘔吐	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
傷害、中毒および処置合併症	1 (6.7) 1	1 (7.1) 1	2 (6.9) 2	0	2 (4.5) 2
挫傷	1 (6.7) 1	1 (7.1) 1	2 (6.9) 2	0	2 (4.5) 2
血液およびリンパ系障害	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
内出血発生の増加傾向	1 (6.7) 1	0	1 (3.4) 1	0	1 (2.3) 1
耳および迷路障害	0	1 (7.1) 2	1 (3.4) 2	0	1 (2.3) 2
回転性めまい	0	1 (7.1) 2	1 (3.4) 2	0	1 (2.3) 2
臨床検査	0	0	0	1 (6.7) 2	1 (2.3) 2
リパーゼ増加	0	0	0	1 (6.7) 2	1 (2.3) 2

AE=adverse event; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of subjects; RA101495=zilucoplan; TEAE=treatment-emergent adverse event;
Note: For each category, subjects are included only once, even if they experienced multiple events in that category. Treatment-emergence is defined as an AE that occurs after a treatment start date or an AE that increases in severity after treatment start date.
Source: Table 14.3.2.5.1

表 4.1-63 治験薬と関連ありと判断されたすべての TEAE：主要パート及び継続パート–ジルコプラン安全性解析対象集団

MedDRA V24.0 System Organ Class Preferred Term	RA101495 0.1mg/kg (N=22)		RA101495 0.3mg/kg (N=21)	RA101495 0.1mg/kg + 0.3mg/kg (N=43)
	Before switch to 0.3mg/kg (N=22)	After switch to 0.3mg/kg (N=21)		
	[n (%) m]			
Any Treatment-emergent and Treatment-Related Adverse Events	10 (45.5) 37	1 (4.8) 1	7 (33.3) 16	17 (39.5) 54
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (31.8) 21	0	3 (14.3) 5	10 (23.3) 26
注射部位内出血	5 (22.7) 12	0	1 (4.8) 1	6 (14.0) 13
注射部位痂皮	3 (13.6) 4	0	0	3 (7.0) 4
注射部位疼痛	0	0	1 (4.8) 2	1 (2.3) 2
注射部位小水疱	0	0	1 (4.8) 2	1 (2.3) 2
注射部位不快感	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
注射部位そう痒感	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
胸部不快感	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
悪寒	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
疲労	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
神経系障害	4 (18.2) 5	1 (4.8) 1	2 (9.5) 4	6 (14.0) 10
頭痛	4 (18.2) 4	0	2 (9.5) 4	6 (14.0) 8
浮動性めまい	1 (4.5) 1	1 (4.8) 1	0	2 (4.7) 2
胃腸障害	3 (13.6) 6	0	1 (4.8) 1	4 (9.3) 7
悪心	2 (9.1) 4	0	1 (4.8) 1	3 (7.0) 5
嘔吐	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
便秘	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
耳および迷路障害	0	0	2 (9.5) 3	2 (4.7) 3
回転性めまい	0	0	2 (9.5) 3	2 (4.7) 3

表 4.1-63 治験薬と関連ありと判断されたすべての TEAE：主要パート及び継続パート–ジルコプラン安全性解析対象集団（続き）

MedDRA V24.0 System Organ Class Preferred Term	RA101495 0.1mg/kg (N=22)		RA101495 0.3mg/kg (N=21)	RA101495 0.1mg/kg + 0.3mg/kg (N=43)
	Before switch to 0.3mg/kg (N=22)	After switch to 0.3mg/kg (N=21)		
	[n (%) m]			
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.5) 1	0	1 (4.8) 1	2 (4.7) 2
挫傷	1 (4.5) 1	0	1 (4.8) 1	2 (4.7) 2
皮膚および皮下組織障害	2 (9.1) 2	0	0	2 (4.7) 2
発疹	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
皮膚腫瘤	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
血液およびリンパ系障害	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
内出血発生の増加傾向	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
感染症および寄生虫症	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
上咽頭炎	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
筋肉痛	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
生殖系および乳房障害	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
不規則月経	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1

AE=adverse event; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of subjects who received the corresponding dose; n=number of subjects; RA101495=zilucoplan; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: The subjects are assigned to the treatment group which they received that dose at the highest frequency.
Note: For each treatment group and for each category, subjects are included only once, even if they experienced multiple events in that category. Treatment-emergence is defined as an AE that occurs after a treatment start date or an AE that increases in severity after treatment start date.
Note: Includes AEs occurring while the patient was receiving active treatment in the Main or Extension portions of the study.
Note: RA101495 0.3mg/kg treatment column only contains AEs occurring for subjects who were randomized to 0.3mg/kg in the Main or Extension portions of the study. It does not include AEs that occurred for subjects randomized to the 0.1mg/kg treatment arm in the main and extension portion after they switched to 0.3mg/kg.
Source: Table 14.3.2.3.1.1

表 4.1-64 治験薬と関連ありと判断されたすべての TEAE：ジルコプラン投与開始後の 24 週間–ジルコプラン安全性解析対象集団

MedDRA V24.0 System Organ Class Preferred Term	RA101495 0.1mg/kg (N=22)	RA101495 0.3mg/kg (N=21)	RA101495 0.1mg/kg + 0.3mg/kg (N=43)
	[n (%) m]		
Any Treatment-emergent and Treatment-Related Adverse Events	10 (45.5) 34	6 (28.6) 13	16 (37.2) 47
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (31.8) 19	2 (9.5) 3	9 (20.9) 22
注射部位内出血	5 (22.7) 10	1 (4.8) 1	6 (14.0) 11
注射部位痂皮	3 (13.6) 4	0	3 (7.0) 4
注射部位不快感	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
注射部位疼痛	0	1 (4.8) 2	1 (2.3) 2
注射部位そう痒感	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
胸部不快感	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
悪寒	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
疲労	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
神経系障害	4 (18.2) 5	2 (9.5) 4	6 (14.0) 9
頭痛	4 (18.2) 4	2 (9.5) 4	6 (14.0) 8
浮動性めまい	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
胃腸障害	3 (13.6) 6	1 (4.8) 1	4 (9.3) 7
悪心	2 (9.1) 4	1 (4.8) 1	3 (7.0) 5
嘔吐	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1

表 4.1-64　治験薬と関連ありと判断されたすべての TEAE：ジルコプラン投与開始後の 24 週間−ジルコプラン安全性解析対象集団（続き）

MedDRA V24.0 System Organ Class Preferred Term	RA101495 0.1mg/kg (N=22)	RA101495 0.3mg/kg (N=21)	RA101495 0.1mg/kg + 0.3mg/kg (N=43)
	[n (%) m]		
便秘	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
耳および迷路障害	0	2 (9.5) 3	2 (4.7) 3
回転性めまい	0	2 (9.5) 3	2 (4.7) 3
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.5) 1	1 (4.8) 1	2 (4.7) 2
挫傷	1 (4.5) 1	1 (4.8) 1	2 (4.7) 2
皮膚および皮下組織障害	2 (9.1) 2	0	2 (4.7) 2
発疹	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
皮膚腫瘤	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
血液およびリンパ系障害	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
内出血発生の増加傾向	1 (4.5) 1	0	1 (2.3) 1
感染症および寄生虫症	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
上咽頭炎	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1

AE=adverse event; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activitiesn; n=number of subjects; RA101495=zilucoplan; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: For each category, subjects are included only once, even if they experienced multiple events in that category. Treatment-emergence is defined as an AE that occurs after a treatment start date or an AE that increases in severity after treatment start date.
Note: Includes 1: AEs with a start date in the Main Portion and first 12 weeks of Extension Portion for patient s who received active treatment in the Main portion. 2: AEs with a start date in the first 24 weeks of the Extension Portion for patients who received placebo in the Main Portion.
Source: Table 14.3.2.5.3

4.1.10.3　重篤な有害事象

表 4.1-65　すべての SAE：主要パート及び継続パート−ジルコプラン安全性解析対象集団

MedDRA V24.0 System Organ Class Preferred Term	RA101495 0.1mg/kg (N=22)		RA101495 0.3mg/kg (N=21)	RA101495 0.1mg/kg + 0.3mg/kg (N=43)
	Before switch to 0.3mg/kg (N=22)	After switch to 0.3mg/kg (N=21)		
	[n (%) m]			
Any Serious TEAEs	5 (22.7) 8	4 (19.0) 9	11 (52.4) 33	19 (44.2) 50
感染症および寄生虫症	2 (9.1) 3	2 (9.5) 3	5 (23.8) 9	9 (20.9) 15
肺炎	2 (9.1) 2	1 (4.8) 1	1 (4.8) 1	4 (9.3) 4
膵感染	0	0	2 (9.5) 2	2 (4.7) 2
腹部膿瘍	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
憩室炎	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
消化管感染	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
肝膿瘍	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
敗血症	0	1 (4.8) 1	0	1 (2.3) 1
ブドウ球菌性菌血症	1 (4.5) 1	0	1 (4.8) 1	2 (4.7) 2
蜂巣炎	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (4.8) 1	0	1 (2.3) 1
神経系障害	1 (4.5) 1	0	4 (19.0) 4	5 (11.6) 5
重症筋無力症	1 (4.5) 1	0	3 (14.3) 3	4 (9.3) 4
失神	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
胃腸障害	1 (4.5) 1	1 (4.8) 2	2 (9.5) 3	4 (9.3) 6
膵嚢胞	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
急性膵炎	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
腹痛	1 (4.5) 1	1 (4.8) 1	0	2 (4.7) 2

表 4.1-65 すべての SAE：主要パート及び継続パート–ジルコプラン安全性解析対象集団（続き）

MedDRA V24.0 System Organ Class Preferred Term	RA101495 0.1mg/kg (N=22)		RA101495 0.3mg/kg (N=21)	RA101495 0.1mg/kg + 0.3mg/kg (N=43)
	Before switch to 0.3mg/kg (N=22)	After switch to 0.3mg/kg (N=21)		
	[n (%) m]			
胃潰瘍	0	1 (4.8) 1	0	1 (2.3) 1
腹腔内液貯留	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
心臓障害	0	1 (4.8) 1	2 (9.5) 5	3 (7.0) 6
心房細動	0	0	1 (4.8) 2	1 (2.3) 2
心房粗動	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
徐脈	0	1 (4.8) 1	0	1 (2.3) 1
心停止	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
心筋梗塞	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	3 (14.3) 4	3 (7.0) 4
処置後合併症	0	0	2 (9.5) 2	2 (4.7) 2
術後高血圧	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
脊椎骨折	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
筋骨格系および結合組織障害	2 (9.1) 2	0	1 (4.8) 1	3 (7.0) 3
背部痛	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
筋骨格系胸痛	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
急速進行性変形性関節症	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (9.5) 2	2 (4.7) 2
非心臓性胸痛	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
全身性炎症反応症候群	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
肝胆道系障害	0	0	2 (9.5) 2	2 (4.7) 2
胆嚢炎	0	0	2 (9.5) 2	2 (4.7) 2
臨床検査	1 (4.5) 1	0	1 (4.8) 1	2 (4.7) 2
フィブリンDダイマー増加	1 (4.5) 1	0	0	1 (2.3) 1
血液培養陽性	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
腎および尿路障害	0	1 (4.8) 3	0	1 (2.3) 3
腎結石症	0	1 (4.8) 2	0	1 (2.3) 2
尿管結石症	0	1 (4.8) 1	0	1 (2.3) 1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
膵癌	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1
呼吸不全	0	0	1 (4.8) 1	1 (2.3) 1

AE=adverse event; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of subjects who received the corresponding dose; n=number of subjects; RA101495=zilucoplan; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: The subjects are assigned to the treatment group which they received that dose at the highest frequency.

Note: For each treatment group and for each category, subjects are included only once, even if they experienced multiple events in that category. Treatment-emergence is defined as an AE that occurs after a treatment start date or an AE that increases in severity after treatment start date.

Note: Includes AEs occurring while the patient was receiving active treatment in the Main or Extension portions of the study.

Note: RA101495 0.3mg/kg treatment column only contains AEs occuring for subjects who were randomized to 0.3mg/kg in the Main or Extension portions of the study. It does not include AEs that occurred for subjects randomized to the 0.1mg/kg treatment arm in the main and extension portion after they switched to 0.3mg/kg.

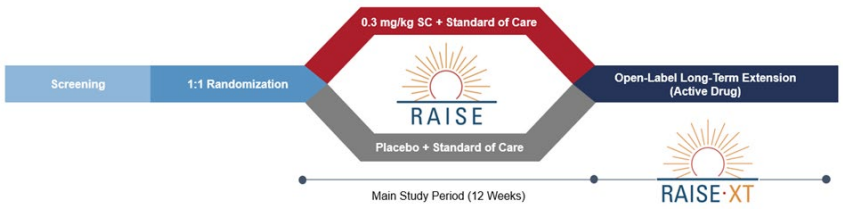
Source: Table 14.3.2.4.1.1

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）

4.2.1　試験方法の概略

本試験の試験方法の概略を表 4.2-1 に示した。

表 4.2-1　試験方法の概略：MG0010 試験

項目	内容
標題	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
開発の相	第 III 相
目的	主要目的 ・　全身型重症筋無力症（gMG）患者におけるジルコプランの有効性を評価する 副次目的 ・　gMG 患者におけるジルコプランの有効性を評価する ・　gMG 患者におけるジルコプランの安全性及び忍容性を評価する その他の目的 ・　gMG 患者における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 ・　ジルコプランの薬物動態（PK）を評価する ・　ジルコプランの薬力学（PD）を評価する ・　追加の有効性評価項目におけるジルコプランの有効性を探索する ・　ジルコプランの抗薬物抗体（ADA）の発現を評価する ・　バイオマーカーに対する影響を評価する
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照
試験方法	試験デザインの概要を以下に示す。  SC=subcutaneous(ly) Note: Ra Pharmaceuticals, Inc. RA101495 02.301 (RAISE)=MG0010. Ra Pharmaceuticals, Inc. RA101495 02.302 (RAISE·XT)=MG0011. 本試験は、スクリーニング期間（最長 4 週間）及び投与期間（12 週間）から構成された。投与期間中、被験者は Week 1 及び 2、以降は月に 1 回（Week 4、Week 8、及び Week 12）治験実施医療機関に来院して有効性、安全性、及び忍容性の評価を受けた。追加の評価項目には、質問票、バイオマーカー検体採取、PK、PD、及び任意のファーマコゲノミクス検査を含んだ。 被験者をベースライン時の Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living（MG-ADL）総スコア（9 以下又は 10 以上）、Quantitative Myasthenia Gravis（QMG）総スコア（17 以下又は 18 以上）、及び地理的地域（北米、欧州、及び東アジア）に基づいて層別化し、ジルコプラン群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の割合で割り付けて、治験薬を連日皮下（SC）投与した。 治験実施医療機関の職員の監督下、被験者は Day 1 来院時にジルコプラン 0.3mg/kg 又はプラセボを自己 SC 投与した。治験実施医療機関でトレーニングを受けて自己投与方法を適切に習得したことが確認された後、以降の 12 週間はすべての被験者

項目	内容
	が割り付けられた治験薬を盲検下で連日自己 SC 投与した。試験期間中、単回使用のプレフィルドシリンジが装填された投与デバイスとして治験薬を供給した。
試験方法（続き）	本邦では、段階的に試験を開始させるため、各治験実施医療機関における被験者登録数を 1 例／週以下に制限した。また、治験薬投与後の安全性を確認するために、Day 1 の治験薬投与後に被験者は一晩入院した。治験薬を適切に自己投与できることを確認するため、被験者は Day 2 の治験薬投与を治験実施医療機関の職員の監督下で退院前に実施し、追加の質問に回答した。本試験では、このような事前に予定された一晩の入院については重篤な有害事象（SAE）とみなさなかった（注射技術の向上のみを目的に入院期間が延長した場合も同様）。一晩の観察が終了した後、投与期間の 12 週間にわたり、被験者は割り付けられた治験薬を盲検下で連日自己投与した。 医学的に変更が必要と判断された場合を除き、被験者はすべての投薬治療を安定した用量で継続した。試験期間をとおして、被験者は gMG の標準治療（コルチコステロイド及び免疫抑制剤）を安定した用量で継続した。被験者の臨床状態が著しく悪化した場合、又は重症筋無力症（MG）クリーゼのリスクがあると治験責任医師が判断した場合に、gMG 治療の強化（レスキュー療法）として、被験者は免疫グロブリン静注療法（IVIg）又は血漿交換（PLEX）療法を受けた。 被験者の安全性を盲検下で継続的にモニタリングした。本試験では、安全性モニタリング委員会を設置しなかった。髄膜炎菌感染症のリスクを低減させるため、すべての被験者に髄膜炎菌ワクチンの接種を義務づけた。髄膜炎菌感染症のリスクを低減させるため、投与期間中に被験者へのカウンセリングを実施し、髄膜炎菌感染症の初期の徴候及び症状を注意喚起した。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の世界的流行中又はその他の特別な事情が生じた場合は、遠隔での追跡調査を実施した。治験実施計画書に規定したスケジュールに従って被験者に電話又はビデオで連絡して可能な限り多くの詳細情報を入手し、被験者への治験薬投与継続が適切かを評価した。 継続試験（MG0011 試験）の選択基準に適合している場合に、すべての被験者は 12 週間の投与期間終了時に継続試験でジルコプランの投与を受けることを選択できた。 Week 12 来院の前に被験者が治験薬の投与を中止した場合は、中止理由を問わず、当該被験者の継続試験への参加を不可とした。治験薬の投与を中止した被験者には、治験薬の最終投与 40 日後に安全性追跡調査を実施し、継続中の有害事象（AE）又は最終来院以降に新たに発現した SAE の情報を収集した。
対象	成人 gMG 患者
被験者数	計画例数：約 156 例（2020 年 12 月 18 日付で改訂された治験実施計画書第 2.0 版で 130 例から増加） 無作為化集団（RS）：174 例（ジルコプラン群：86 例、プラセボ群：88 例） Modified intention to treat（mITT）集団：174 例（ジルコプラン群：86 例、プラセボ群：88 例） 新型コロナウイルス感染症の影響を受けなかった集団（CFS）：158 例（ジルコプラン群：77 例、プラセボ群：81 例） 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：147 例（ジルコプラン群：70 例、プラセボ群：77 例） 安全性解析対象集団（SS）：174 例（ジルコプラン群：86 例、プラセボ群：88 例） 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：173 例（ジルコプラン群：85 例、プラセボ群：88 例） 治験実施計画書に適合した薬力学解析対象集団（PD-PPS）：173 例（ジルコプラン群：85 例、プラセボ群：88 例）
主な選択基準	1) 年齢が 18 歳以上 75 歳未満の男性又は女性 2) スクリーニング時に gMG［米国重症筋無力症研究財団（MGFA）の重症度基準で Class II～IV］と診断された者 3) スクリーニング時の血清中抗アセチルコリン受容体抗体が陽性の者 4) スクリーニング時及びベースライン時の MG-ADL 総スコアが 6 以上の者 5) 抗アセチルコリンエステラーゼ薬を 10 時間以上中止した状態でスクリーニング時及びベースライン時の QMG 総スコアが 12 以上の者

<table>
<tr><td colspan="2">項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>6) スクリーニング時及びベースライン時の 4 項目以上の QMG 総スコアが 2 以上の者</td></tr>
<tr><td colspan="2">主な選択基準（続き）</td><td>7) コルチコステロイドの用量がベースラインの 30 日以上前から変更されておらず、投与期間の 12 週間に変更予定がない者
8) 免疫抑制剤がベースラインの 30 日以上前から変更されておらず（用量を含む）、投与期間の 12 週間に変更予定がない者</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]、及び[redacted]
被験薬はプレフィルドシリンジに充填されて供給された。

対照薬：
プラセボ：バッチ番号[redacted]、及び[redacted]
対照薬は 1 製剤当たり 0.574mL であった。

投与量及び投与方法：
被験者は、1 日投与量の治験薬を連日自己 SC 投与するように指示された。
下表に示す体重区分に従って各被験者の体重に応じて固定量のジルコプランを含む自己投与用の製剤として被験薬を供給した。この体重区分により、0.22～0.42mg/kg/日の範囲で投与可能となった。体重の重い被験者（150kg 超）又は軽い被験者（43kg 未満）については、メディカルモニターと相談のうえ個別に対応した。
<table>
<tr><th>Minimum (nominal) target dose (mg/kg)</th><th>Actual dose (mg)</th><th>Weight range (kg)</th><th>Dose range (mg/kg)</th></tr>
<tr><td>0.3</td><td>16.6</td><td>≥43 to <56</td><td>0.30 to 0.39</td></tr>
<tr><td>0.3</td><td>23.0</td><td>≥56 to <77</td><td>0.30 to 0.41</td></tr>
<tr><td>0.3</td><td>32.4</td><td>≥77 to 150</td><td>0.22 to 0.42</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td colspan="2">試験期間</td><td>最長約 16 週間

スクリーニング期間：最長 4 週間
投与期間：12 週間</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性</td><td>主要評価項目：
· Week 12 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量
重要な副次評価項目：
· Week 12 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量
· Week 12 における Myasthenia Gravis Composite（MGC）総スコアのベースラインからの変化量
· Week 12 における Myasthenia Gravis-Quality of Life revised（MG-QOL15r）総スコアのベースラインからの変化量
その他の副次評価項目：
· 投与期間の 12 週間における初回のレスキュー療法までの時間
· Minimal symptom expression（MSE：レスキュー療法を受けずに Week 12 に MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点と定義）を達成した被験者の割合
· レスキュー療法を受けずに Week 12 に MG-ADL 総スコアが 3 点以上低下した被験者の割合
· レスキュー療法を受けずに Week 12 に QMG 総スコアが 5 点以上低下した被験者の割合
探索的評価項目：
· レスキュー療法を受けずに Week 12 に MGFA Post-Intervention Status（MGFA-PIS）の minimal manifestation status を達成した被験者の割合
· Week 12 における Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem（WPAI:SHP：健康問題による仕事の欠勤および就業時間の量を評価する質問票）のベースラインからの変化量</td></tr>
</table>

項目		内容
		· Week 12 における EuroQol-5Dimention-5Level（全般的な健康状態を評価するための標準化されたツール）及び視覚的アナログスケールのベースラインからの変化量
評価項目（続き）	有効性（続き）	· Week 12 における Neuro-QOL Fatigue Short Form（神経症状のある患者が経験した身体的、精神的及び社会的影響を定量的に測定するための測定ツールの一部で、疲労度を測定するツール）のベースラインからの変化量 · MG-ADL、QMG、MG-QOL15r、及び MGC 総スコアのレスポンダー解析（レスキュー療法を受けなかった被験者におけるベースラインからの変化量） · Week 12 における MG-ADL、QMG、MG-QOL15r、及び MGC 構成スコア（眼筋、延髄、呼吸機能、並びに四肢及び脊椎機能サブスコア）のベースラインからの変化量
	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 その他の評価項目： · 注目すべき TEAE · 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（脈拍数、体温、血圧） · 身体所見 · コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS） · 免疫原性
	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
	PD	· ヒツジ赤血球（sRBC）溶血試験による補体の古典経路活性化の評価 · 補体第 5 成分（C5）濃度
	免疫原性	· ADA、中和抗体（NAb）、及び抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体の抗体価
	バイオマーカー、抗体、及びファーマコゲノミクス	探索的評価項目： · gMG 病態生理学関連の PD バイオマーカー［補体結合、補体機能、補体経路蛋白質、抗体の特性（力価及び免疫グロブリンのクラス）、及び炎症マーカー］ · ファーマコゲノミクス解析におけるジルコプランの影響（任意）
統計解析方法		解析対象集団の定義： 登録集団：スクリーニング脱落を含む、スクリーニングされたすべての被験者 RS：無作為化されたすべての被験者 mITT 集団：RS のうち、治験薬を 1 回以上投与され、治験薬投与後 1 時点以上の MG-ADL 総スコアを有する被験者 PPS：mITT 集団のうち、12 週間の投与期間を完了し、有効性の主要評価項目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い被験者 SS：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。被験者は実際に投与された治験薬に基づいて解析された。 CFS：mITT 集団のうち、COVID-19 に関連する治験実施計画書からの重大な逸脱が認められず、電子症例報告書の COVID-19 による影響ページ上に COVID-19 による影響があった来院の記録がなく、かつ電子症例報告書の AE フォーム上に COVID-19 に関連する AE の記録がない被験者 PK-PPS：SS のうち、治験薬を 1 回以上投与され、定量可能な治験薬投与後の PK データを 1 つ以上有し、PK 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い被験者 PD-PPS：SS のうち、治験薬を 1 回以上投与され、定量可能な治験薬投与後の PD データを 1 つ以上有し、PD 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い被験者 試験結果の概要を要約統計量で示した。連続変数については、測定可能であった被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値、及び最大値を示した。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。 特に規定しない限り、投与期間に得られた治験薬初回投与直近の有効な値（欠測の場合はスクリーニング値）をベースライン値とし、規定された測定時点又は規定外の測定時点のいずれかを用いた。ベースラインの測定が実施できず、規定のベース

項目	内容
	ライン測定時点より後に規定外の測定を実施した時は、その規定外測定が治験薬投与前であった場合にベースライン値とした。
統計解析方法（続き）	日本人被験者について、TEAE の安全性解析、並びに被験者特性、有効性評価項目、PK、PD、及び免疫原性を解析した。また、TEAE の安全性解析、並びに有効性の主要及び副次評価項目について、部分集団解析を実施した。 COVID-19 の世界的流行のカットオフ日として定義した 2020 年 3 月 11 日に対する登録日に基づき、2020 年 3 月 11 日以降を COVID-19 の世界的流行中と定義した。なお、本試験の被験者募集終了までに COVID-19 の世界的流行の収束が世界保健機関により宣言されていないため、COVID-19 の世界的流行後は設定していない。 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性： mITT 集団、PPS、及び SS を対象に解析した。前治療薬及び併用薬については SS を対象に解析した。 以下のいずれかの基準に適合した被験者を治療抵抗性集団と定義した。 · Prednisone、アザチオプリン、ミコフェノール酸、シクロスポリン、シクロホスファミド、メトトレキサート、タクロリムス、リツキシマブ、エクリズマブ、その他のコルチコステロイド、及びその他の免疫抑制療法のうち 2 種類以上の治療を 1 年以上受けている者 · 上記のうち 1 種類以上の治療を 1 年以上受けており、かつ本試験登録の 12 ヵ月前から慢性的に PLEX、IVIg、又は SC 免疫グロブリン療法（SCIg）を少なくとも 3 ヵ月間隔で受けている者 有効性： 主要解析では、mITT 集団を対象に Week 12 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量［最小二乗（LS）平均値］をジルコプラン群とプラセボ群で比較した（両側、有意水準 0.05）。主要評価項目には、以下の estimand を用いた。 · 治験薬：ジルコプラン 0.3mg/kg を連日 SC 投与とプラセボ投与 · 対象集団：選択除外基準で定義した gMG を有する成人 · 評価項目：Week 12 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 · 中間事象（ICE）の取扱い： 　· ICE1・レスキュー療法の実施；レスキュー療法実施以降は治療効果なしとみなした。 　· ICE2・死亡又は筋無力症クリーゼ；死亡又は筋無力症クリーゼ発現以降は治療効果なしとみなした。 　· ICE3・その他の単調なデータ欠測；データの欠測はランダムで、試験期間をとおして、被験者が割り付けられた治験薬の投与を継続したとみなした（仮想ストラテジー：被験者が試験を中止せずに治験薬の投与を継続したと仮定）。 · 集団レベルにおける要約：主要評価項目（Week 12 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量）におけるジルコプラン群とプラセボ群の差 主要評価項目ついて、治験薬、ベースラインの MG-ADL 及び QMG 総スコア、地理的地域（北米、欧州、及び東アジア）、治験薬と来院の交互作用項、並びにベースラインの MG-ADL 総スコアと来院の交互作用項を固定効果、被験者をランダム効果とした共分散分析（ANCOVA）［mixed model repeated measures（MMRM）］で投与群間の差を評価した。この ANCOVA（MMRM）では、Week 1、2、4、8、及び 12 のデータを評価した。 主要評価項目の感度解析を、mITT 集団を対象とした Jump to Reference（J2R）アプローチ及び tipping point analysis による ANCOVA（MMRM）、並びに CFS を対象とした ANCOVA（MMRM）で実施した。主要評価項目の追加解析を、mITT 集団を対象とした treatment policy アプローチ及び pattern-mixture アプローチによる ANCOVA（MMRM）、並びに PPS を対象とした ANCOVA（MMRM）で実施した。主要評価項目の探索的解析を、mITT 集団を対象とした Week 12 における worst-rank ANCOVA で実施した。 副次評価項目の統計解析では、多重性を説明し、試験全体における第一種の過誤を制御した（両側、有意水準 0.05）。これには、第一種の過誤を制御する 2 つの仮説族それぞれに対応した異なる検定手順を備えた並列型 gatekeeping 法を用いた。仮説族 1 には重要な副次評価項目を含み、固定順序法により Week 12 におけるベースラインからの変化量を QMG 総スコア、MGC 総スコア、MG-QOL15r 総スコアの順に

項目	内容
	検定した。仮説族 1 のすべての副次評価項目が統計学的に有意（両側、第一種の過誤確率 5%）であった場合に、仮説族 2（仮説族 1 を除くすべての副次評価項目）を
統計解析方法（続き）	Holm 法（両側）で検定した。 連続変数で表される各副次評価項目（QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアの Week 12 におけるベースラインからの変化量）について、mITT 集団を対象に ANCOVA（MMRM）で解析した。連続変数で表される副次評価項目の感度解析を、mITT 集団を対象とした J2R アプローチによる ANCOVA（MMRM）及び CFS を対象とした ANCOVA（MMRM）で実施した。連続変数で表される副次評価項目の追加解析を、mITT 集団を対象とした treatment policy アプローチ及び pattern-mixture アプローチによる ANCOVA（MMRM）、並びに PPS を対象とした ANCOVA（MMRM）で実施した。 投与期間の 12 週間における初回のレスキュー療法までの時間について、mITT 集団を対象に Time-to-Event 解析を実施し、Kaplan-Meier プロットで図示した。感度解析では、mITT 集団を対象とした試験を中止した被験者がレスキュー療法を受けたと仮定した解析、及び CFS を対象とした Time-to-Event 解析を実施した。また、追加解析では PPS を対象に Time-to-Event 解析を実施した。 レスキュー療法を受けずに MSE を達成した被験者の割合では、mITT 集団を対象に、補完された各データセットについて治験薬を因子、ベースラインの MG-ADL 総スコアを共変量としたロジスティック回帰で解析した。レスキュー療法を受けずに Week 12 に MG-ADL 総スコアが 3 点以上低下した被験者及び QMG 総スコアが 5 点以上低下した被験者の割合では、mITT 集団を対象に、補完された各データセットについて治験薬を因子、ベースラインの MG-ADL 及び QMG 総スコア、並びに地理的地域（北米、欧州、及び東アジア）を共変量として解析した。レスキュー療法を受けずに MSE を達成した被験者の割合、並びにレスキュー療法を受けずに Week 12 に MG-ADL 総スコアが 3 点以上低下した被験者及び QMG 総スコアが 5 点以上低下した被験者の割合の感度解析を、mITT 集団を対象とした J2R アプローチによる多重補完法、non responder imputation によるロジスティック回帰、Week 1、2、4、8、及び 12 のデータを一般化推定方程式で重み付けしたモデル、並びに CFS を対象とした仮想ストラテジーを用いたロジスティック回帰で実施した。また、追加解析を、PPS を対象とした仮想ストラテジーを用いたロジスティック回帰で実施した。 mITT 集団を対象に探索的解析を実施した。 安全性： SS を対象に解析した。 すべての被験者において、AE の報告期間を Day 1 の治験薬初回投与から最終来院（試験終了来院又は Week 12 来院）までとし、以降に発現した非重篤な AE は報告の対象外とした。スクリーニング期間及び MG0011 試験に移行しない被験者の安全性追跡調査期間中は、SAE のみが報告された。治験薬の初回投与時から治験薬の最終投与 40 日後（又は最終接触日のいずれか早い方）までに発現した AE を TEAE と定義した。治験薬の初回投与前に発現した AE については、TEAE とみなさなかった。重症度別の TEAE、因果関係別の TEAE、SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、及び死亡に至った TEAE 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）別に要約した。ナイセリア感染を含む感染症、注射部位反応、アナフィラキシー反応を含む過敏症反応、肝臓系事象、及び悪性腫瘍を注目すべき TEAE と定義した。それぞれの注目すべき TEAE について、発現した被験者数及びその割合を投与群別に要約した。 臨床検査値、バイタルサインのパラメータ、及び ECG パラメータについて、測定値及びベースラインからの変化量を規定の評価時点ごとに投与群別に要約し、一覧表では顕著な異常又は本試験に関連した顕著な異常をフラグ化した。臨床的に重要な身体所見の異常結果については、AE として報告した。 C-SSRS の結果について、各評価項目（自殺念慮、自殺企図、自殺念慮又は企図、自殺念慮を伴わない自傷行為）の被験者数及びその割合を規定の評価時点ごとに投与群別に要約した。血清中の総免疫グロブリン G（IgG）濃度及び IgG サブクラスについて、測定値、並びにベースラインからの変化量を評価時点ごとに投与群別に要約した。また、血清中総 IgG のベースラインからの最大減少量及びその割合を投与群別に要約した。 PK：

項目	内容
	PK-PPS を対象に解析した。
統計解析方法（続き）	ジルコプラン及び 2 つの主要代謝物（RA103488 及び RA102758）の血漿中濃度について、規定の検体採取時点ごとに被験者数、算術平均値、中央値、SD、最小値、最大値、幾何平均値、幾何変動係数、及び幾何平均値の 95%信頼区間（CI）（対数正規分布データと仮定）を要約した。また、ジルコプラン及び 2 つの主要代謝物の血漿中濃度とすべての規定の検体採取時点をとおした時間推移について、線形スケール（幾何平均値±95% CI）及び片対数スケール（幾何平均値）で図示した。実測値に基づいて PK データを要約し、欠測値は補完しなかった。 PD： PD-PPS を対象に解析した。 sRBC 溶血試験結果及び C5 濃度について、ベースラインからの変化量及び変化率を規定の評価時点ごとに要約統計量で示した。各評価項目のベースラインからの変化量について、治験薬を因子、対応するベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルで解析し、ジルコプラン群とプラセボ群を比較した。 免疫原性： 主に SS を対象に解析した。 治験薬投与前（ベースライン）及び投与後（ベースライン後）の規定の評価時点における ADA の発現状況について、ジルコプラン群及びプラセボ群の両投与群を評価した。なお、ADA 評価用の検体は、抗 PEG 抗体の評価にも使用した。 バイオマーカー、抗体、及びファーマコゲノミクス： 抗体の結果に関しては本試験の治験総括報告書（CSR）に要約したが、他のバイオマーカー評価を実施した場合、その結果を別途報告予定である。
治験責任医師	75 名
治験実施医療機関	75 医療機関（米国、カナダ、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、及び日本）
公表文献	なし
治験実施期間	2019 年 9 月～2021 年 12 月

4.2.2　被験者の構成

4.2.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由（mITT 集団）を表 4.2-2 に示した。

合計 174 例が無作為化された。国別の内訳は、米国 88 例、ポーランド 23 例、英国 19 例、日本 16 例、フランス 7 例、ノルウェー6 例、スペイン 5 例、イタリア 4 例、カナダ 3 例、及びドイツ 3 例であった。このうち、166 例（95.4%）の被験者が試験を完了し、本試験のデータベースロック時点で 165 例（94.8%）が MG0011 試験に移行した。本試験を完了した 166 例の投与群別の内訳は、ジルコプラン群が 82 例（95.3%）及びプラセボ群が 84 例（95.5%）であった（MG0010 試験 CSR Table 14.1.1.2、Table 14.1.3.1、Listing 16.2.1.1）。

登録し無作為化された合計 174 例（ジルコプラン群：86 例、プラセボ群：88 例）全例が mITT 集団、RS、及び SS に含まれた。PK-PPS 及び PD-PPS には 173 例（ジルコプラン群：85 例、プラセボ群：88 例）が含まれた（MG0010 試験 CSR Table 14.1.1.3）。

本試験を中止した被験者は 8 例（4.6%）と少なかった。主な中止理由は、同意撤回が 3 例（1.7%、ジルコプラン群：1 例 1.2%、プラセボ群：2 例 2.3%）、死亡が 2 例（1.1%、ジルコプラン群：1 例 1.2%、プラセボ群：1 例 1.1%）、AE が 2 例（1.1%、ジルコプラン群：2 例 2.3%、プラセボ群：0 例）、及び医師の判断が 1 例（0.6%、ジルコプラン群：0 例、プラセボ群：1 例 1.1%）であった。

安全性追跡調査を実施した被験者は 4 例（2.3%）、実施しなかった被験者は 164 例（94.3%）であった。

表 4.2-2　被験者の内訳及び中止理由−mITT 集団

Category	Placebo N=88 n (%)	ZLP 0.3mg/kg N=86 n (%)	All study participants N=174 n (%)
Started study	88 (100)	86 (100)	174 (100)
Completed study	84 (95.5)	82 (95.3)	166 (95.4)
Discontinued	4 (4.5)	4 (4.7)	8 (4.6)
Primary reason for discontinuation			
Adverse event	0	2 (2.3)	2 (1.1)
Lost to follow up	0	0	0
Withdrawal by study participant	2 (2.3)	1 (1.2)	3 (1.7)
Physician decision	1 (1.1)	0	1 (0.6)
Protocol violation	0	0	0
Death	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (1.1)
Safety reasons as determined by the Investigator or Sponsor	0	0	0
Intolerability of IMP	0	0	0
Other	0	0	0
Entered MG0011 [a]	84 (95.5)	81 (94.2)	165 (94.8)
Safety Follow-Up Visit performed	1 (1.1)	3 (3.5)	4 (2.3)
Safety Follow-Up Visit not performed	84 (95.5)	80 (93.0)	164 (94.3)
Reason not performed			
Lost to follow up	1 (1.1)	0	1 (0.6)
Withdrawal by study participant	0	0	0
Death	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (1.1)
Other [a]	82 (93.2)	79 (91.9)	161 (92.5)

IMP=investigational medicinal product; mITT=modified intention to treat; ZLP=zilucoplan
Note: Study completers were defined as those study participants who performed the Week 12 Visit.
a. Safety Follow-Up was not required for study participants who enrolled in MG0011. The reason 'Other' includes study participants enrolling in MG0011.
Data source: Table 14.1.1.5.2

無作為化された 174 例のうち、COVID-19 の世界的流行前に登録した被験者は 19 例（ジルコプラン群：11 例、プラセボ群：8 例）、COVID-19 の世界的流行中に登録した被験者は 155 例（ジルコプラン群：75 例、プラセボ群：80 例）であった。COVID-19 が規定来院に及ぼした影響は最小限であった。影響を受けた被験者が比較的多かった来院は Week 2（3.4%）、Week 4（4.6%）、及び Week 8（2.9%）であった（MG0010 試験 CSR Table 14.1.1.5.2、Table 14.1.1.8）。

試験期間中に治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた被験者数は 65/174 例（37.4%、ジルコプラン群：33/86 例 38.4%、プラセボ群：32/88 例 36.4%）であった。最もよく見られた治験実施計画書からの重大な逸脱は禁止併用薬の使用（43/174 例 24.7%、ジルコプラン群：24/86 例 27.9%、プラセボ群：19/88 例 21.6%）で、次いで試験手順不適合（19/174 例 10.9%、ジルコプラン群：8/86 例 9.3%、プラセボ群：11/88 例 12.5%）、選択基準逸脱（13/174 例 7.5%、ジルコプラン群：7/86 例 8.1%、プラセボ群：6/88 例 6.8%）であった。COVID-19 の世界的流行に関連した治験実施計画書からの重大な逸脱が 6/174 例（3.4%、ジルコプラン群：2/86 例 2.3%、プラセボ群：4/88 例 4.5%）に認められ、いずれも試験手順不適合であった（MG0010 試験 CSR Table 14.1.2.1）。

4.2.3　被験者背景

4.2.3.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性（mITT 集団）を表 4.2-3 に示した。

mITT 集団全体のベースラインの人口統計学的特性は、平均年齢が 53.0 歳（範囲：19～75 歳）、被験者の半数以上が女性（56.9%）、大多数が白人（73.6%）及びヒスパニック系又はラテン系以外（86.8%）であった。体重及び体格指数（BMI）の平均値（SD）は、それぞれ 89.1（24.77）kg 及び 31.0（7.63）kg/m^2 であった。

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

mITT 集団の人口統計学的特性は、COVID-19 の世界的流行前及び世界的流行中で顕著な違いが認められなかった。PPS 及び SS の人口統計学的特性は、mITT 集団と同様であった（MG0010 試験 CSR Table 14.1.3.1、Table 14.1.3.2、Table 14.1.3.4、Table 14.1.3.5）。

表 4.2-3 人口統計学的特性−mITT 集団

Variable Statistic	Placebo N=88	ZLP 0.3mg/kg N=86	All study participants N=174
Sex, n (%)			
Female	47 (53.4)	52 (60.5)	99 (56.9)
Male	41 (46.6)	34 (39.5)	75 (43.1)
Race, n (%)			
American Indian or Alaska Native	1 (1.1)	0	1 (0.6)
Asian	14 (15.9)	7 (8.1)	21 (12.1)
Black	7 (8.0)	6 (7.0)	13 (7.5)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
White	62 (70.5)	66 (76.7)	128 (73.6)
Other/Mixed	0	0	0
Missing	4 (4.5)	7 (8.1)	11 (6.3)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	5 (5.7)	7 (8.1)	12 (6.9)
Not Hispanic or Latino	79 (89.8)	72 (83.7)	151 (86.8)
Missing	4 (4.5)	7 (8.1)	11 (6.3)
Region, n (%)			
East Asia	9 (10.2)	7 (8.1)	16 (9.2)
Europe	33 (37.5)	34 (39.5)	67 (38.5)
North America	46 (52.3)	45 (52.3)	91 (52.3)
Age (years)[a]			
n	88	86	174
Mean (SD)	53.3 (15.7)	52.6 (14.6)	53.0 (15.1)
Median	55.5	54.5	55.0
Min, max	19, 75	21, 75	19, 75
Age group, n (%)[b]			
≤18 years	0	0	0
19 years to <65 years	62 (70.5)	64 (74.4)	126 (72.4)
≥65 years	26 (29.5)	22 (25.6)	48 (27.6)
Weight (kg)			
n	88	86	174
Mean (SD)	88.2 (26.58)	90.1 (22.87)	89.1 (24.77)
Median	87.0	85.5	86.5
Min, max	41, 169	50, 145	41, 169
Weight (kg) , n (%)			
<56	6 (6.8)	5 (5.8)	11 (6.3)
56 to <77	25 (28.4)	21 (24.4)	46 (26.4)
77 to <150	54 (61.4)	60 (69.8)	114 (65.5)
≥150	3 (3.4)	0	3 (1.7)
Height (cm)			
n	88	86	174
Mean (SD)	169.52 (9.98)	169.25 (10.51)	169.39 (10.21)
Median	168.00	168.00	168.00
Min, max	150.0, 200.0	147.6, 193.0	147.6, 200.0
BMI (kg/m^2)			
n	88	86	174
Mean (SD)	30.5 (8.02)	31.4 (7.22)	31.0 (7.63)
Median	29.0	30.5	30.0
Min, max	16, 54	19, 50	16, 54

BMI=body mass index; max=maximum; min=minimum; mITT=modified intention to treat; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan

Note: Due to local regulations in France, race and ethnicity were not recorded.

a. Age was calculated as: Year informed consent signed–year of birth.

b. Clinicaltrials.gov age categories.

Data source: Table 14.1.3.1

4.2.3.2　ベースラインの疾患特性及び全身型重症筋無力症の既往歴

ベースラインの疾患特性及び gMG の既往歴（mITT 集団）を表 4.2-4 に示した。

ベースラインの疾患特性は、多様な重症度及び罹病期間を有する幅広い gMG 集団が選択されたことを示した。有効性の主要評価項目（MG-ADL）及び 1 つ目の重要な副次評価項目（QMG）のベースラインスコアは、投与群間でバランスがとれていた。

ベースラインの疾患特性（発現時期、罹病期間、MG クリーゼの既往、治療抵抗性集団の割合）は投与群間で同様であった。MGFA 分類による gMG 疾患重症度の分布は投与群間で同程度で、いずれの投与群でも大多数の被験者が MGFA 分類の Class II（軽度）又は Class III（中等度）であった。ジルコプラン群及びプラセボ群でそれぞれ約 5%の被験者が、Class IV（重度）であった。過去に胸腺摘除術を受けた被験者の割合は、プラセボ群（42.0%）と比較してジルコプラン群（52.3%）でやや高かった。

gMG 特有のベースラインの疾患特性は、有効性の主要評価項目（MG-ADL）及び 1 つ目の重要な副次評価項目（QMG）についてバランスがとれており、ジルコプラン群及びプラセボ群における各スコアのベースラインの平均値は、MG-ADL 総スコアがそれぞれ 10.3 及び 10.9、QMG 総スコアがそれぞれ 18.7 及び 19.4 であった。追加の重要な副次評価項目における各スコアのベースラインの平均値は、MGC 総スコアがそれぞれ 20.1 及び 21.6、MG-QOL15r がそれぞれ 18.6 及び 18.9 であった（MG0010 試験 CSR Table 14.2.3.1、Table 14.2.4.1）。

表 4.2-4 ベースラインの疾患特性及び gMG の既往歴−mITT 集団

Variable Statistic	Placebo N=88	ZLP 0.3mg/kg N=86	All study participants N=174
MGFA class at Screening, n (%)			
Class II	27 (30.7)	22 (25.6)	49 (28.2)
Class III	57 (64.8)	60 (69.8)	117 (67.2)
Class IV	4 (4.5)	4 (4.7)	8 (4.6)
Age at disease onset (years)			
n	88	85	173
Mean (SD)	44.02 (18.67)	43.47 (17.35)	43.75 (17.98)
Median	44.50	43.00	44.00
Min, max	9.0, 73.0	13.0, 73.0	9.0, 73.0
Duration of disease (years)			
n	88	86	174
Mean (SD)	8.96 (10.43)	9.34 (9.47)	9.15 (9.94)
Median	4.75	5.55	5.00
Min, max	0.2, 51.9	0.1, 42.3	0.1, 51.9
Symptoms at onset, n (%)			
Ocular	34 (38.6)	28 (32.6)	62 (35.6)
Generalized	54 (61.4)	58 (67.4)	112 (64.4)
Prior thymectomy, n (%)	37 (42.0)	45 (52.3)	82 (47.1)
Prior MG crisis, n (%)	29 (33.0)	28 (32.6)	57 (32.8)
Time since most recent crisis (months) [a]			
n	29	28	57
Mean (SD)	72.26 (109.76)	75.61 (91.81)	73.91 (100.45)
Median	21.98	38.98	26.94
Min, max	1.4, 469.8	1.4, 277.6	1.4, 469.8
gMG refractory, n(%) [b]	44 (50.0)	44 (51.2)	88 (50.6)
Baseline MG-ADL score			
n	88	86	174
Mean (SD)	10.9 (3.4)	10.3 (2.5)	10.6 (3.0)
Median	10.5	10.0	10.0
Min, max	6, 19	6, 16	6, 19
Baseline MG-ADL score, n (%)			
≤9	33 (37.5)	33 (38.4)	66 (37.9)
≥10	55 (62.5)	53 (61.6)	108 (62.1)
Baseline QMG score			
n	88	86	174
Mean (SD)	19.4 (4.5)	18.7 (3.6)	19.1 (4.1)
Median	18.5	18.0	18.0
Min, max	13, 36	12, 31	12, 36
Baseline QMG score, n (%)			
≤17	38 (43.2)	38 (44.2)	76 (43.7)
≥18	50 (56.8)	48 (55.8)	98 (56.3)

gMG=generalized myasthenia gravis; IVIg=intravenous immunoglobulin; max=maximum; MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGFA=Myasthenia Gravis Foundation of America; min=minimum; mITT=modified intention to treat; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SCIg=subcutaneous immunoglobulin; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan

a. Time since most recent crisis (months) was calculated as: (Date of Study Day 1−Date of crisis)/(365.25/12).

b. A study participant was considered "gMG Refractory" if they met the following criteria: (1) Treatment for at least 1 year with 2 or more of the following therapies: prednisone, azathioprine, mycophenolate, cyclosporine, cyclophosphamide, methotrexate, tacrolimus, rituximab, eculizumab, or other corticosteroids, or (2) History of treatment with at least 1 of the therapies listed in (1) for 1 year or more and required chronic plasma exchange or IVIg or SCIg at least every 3 months for the 12 months prior to enrollment.

Data sources: Table 14.1.3.1, Table 14.1.5.1, Table 14.1.9.1

4.2.3.3　前治療薬及び併用薬

4.2.3.3.1　全身型重症筋無力症に対する前治療薬

gMG に対する前治療薬の概要（SS）を表 4.2-5 に示した。

SS のすべての被験者で gMG に対する前治療薬の使用歴が認められた。全体の 10%以上の被験者で使用が確認された gMG に対する前治療薬（併用薬クラス別）のうち、もっともよく見られた薬剤は抗コリンエステラーゼ薬（168 例、96.6%）で、次いで prednisone（149 例、85.6%）、IVIg、SCIg、又は PLEX（120 例、69.0%）、IVIg（111 例、63.8%）、アザチオプリン（70 例、40.2%）、ミコフェノール酸（57 例、32.8%）、その他のコルチコステロイド（43 例、24.7%）、シクロスポリン（21 例、12.1%）、及びタクロリムス（20 例、11.5%）であった。

表 4.2-5　gMG に対する前治療薬の概要–SS

Group Concomitant Preferred term	Placebo N=88 n (%)	ZLP 0.3mg/kg N=86 n (%)	All study participants N=174 n (%)
Any gMG-specific prior medications	88 (100)	86 (100)	174 (100)
Group A	74 (84.1)	77 (89.5)	151 (86.8)
Prednisone for gMG	72 (81.8)	77 (89.5)	149 (85.6)
Prednisone	72 (81.8)	77 (89.5)	149 (85.6)
Other corticosteroids for gMG	21 (23.9)	22 (25.6)	43 (24.7)
Other corticosteroids	9 (10.2)	7 (8.1)	16 (9.2)
Prednisolone	17 (19.3)	20 (23.3)	37 (21.3)
Methylprednisolone	5 (5.7)	5 (5.8)	10 (5.7)
Group B	54 (61.4)	49 (57.0)	103 (59.2)
Azathioprine	37 (42.0)	33 (38.4)	70 (40.2)
Azathioprine	37 (42.0)	33 (38.4)	70 (40.2)
Mycophenolate	26 (29.5)	31 (36.0)	57 (32.8)
Mycophenolate mofetil	26 (29.5)	31 (36.0)	57 (32.8)
Group C	57 (64.8)	54 (62.8)	111 (63.8)
IVIg	57 (64.8)	54 (62.8)	111 (63.8)
Immunoglobulins NOS	57 (64.8)	54 (62.8)	111 (63.8)
SCIg	2 (2.3)	1 (1.2)	3 (1.7)
Immunoglobulins NOS	2 (2.3)	1 (1.2)	3 (1.7)
Group D	63 (71.6)	57 (66.3)	120 (69.0)
IVIg, SCIg, or PLEX	63 (71.6)	57 (66.3)	120 (69.0)
Immunoglobulins NOS	57 (64.8)	54 (62.8)	111 (63.8)
PLEX	28 (31.8)	31 (36.0)	59 (33.9)
Group E	31 (35.2)	26 (30.2)	57 (32.8)
Cyclosporine	11 (12.5)	10 (11.6)	21 (12.1)
Ciclosporin	11 (12.5)	10 (11.6)	21 (12.1)
Cyclophosphamide	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (1.1)
Cyclophosphamide	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (1.1)
Methotrexate	6 (6.8)	7 (8.1)	13 (7.5)
Methotrexate	6 (6.8)	7 (8.1)	13 (7.5)
Tacrolimus	11 (12.5)	9 (10.5)	20 (11.5)
Tacrolimus	11 (12.5)	9 (10.5)	20 (11.5)
Rituximab	12 (13.6)	5 (5.8)	17 (9.8)
Rituximab	12 (13.6)	5 (5.8)	17 (9.8)
Group F	84 (95.5)	84 (97.7)	168 (96.6)
Cholinesterase inhibitors	84 (95.5)	84 (97.7)	168 (96.6)
Pyridostigmine	82 (93.2)	82 (95.3)	164 (94.3)
Ambenonium	4 (4.5)	5 (5.8)	9 (5.2)

gMG=generalized myasthenia gravis; IMP=investigational medicinal product; IVIg=intravenous immunoglobulin; NOS=not otherwise specified; PLEX=plasma exchange; SCIg=subcutaneous immunoglobulin; SS=Safety Set; ZLP=zilucoplan
Note: Prior medications include any medications that started before the first administration of IMP.
Data source: Table 14.1.8.1

4.2.3.3.2　ベースラインにおける全身型重症筋無力症治療薬の使用状況

SS の大多数の被験者（167 例、96.0%）がベースライン時に gMG 治療薬を使用していた。全体の 10%以上の被験者でベースライン時に使用が確認された gMG 治療薬（併用薬クラス別）のうち、もっともよく見られた薬剤は、抗コリンエステラーゼ薬（147 例、84.5%）で、次いで prednisone（71 例、40.8%）、その他のコルチコステロイド（39 例、22.4%）、ミコフェノール酸（34 例、19.5%）、及びアザチオプリン（31 例、17.8%）であった（MG0010 試験 CSR Table 14.1.8.3）。

ベースライン時に gMG 治療薬を使用していた被験者の割合は、ジルコプラン群とプラセボ群でおおむね同程度であった（MG0010 試験 CSR Table 14.1.8.3）。

4.2.4　有効性

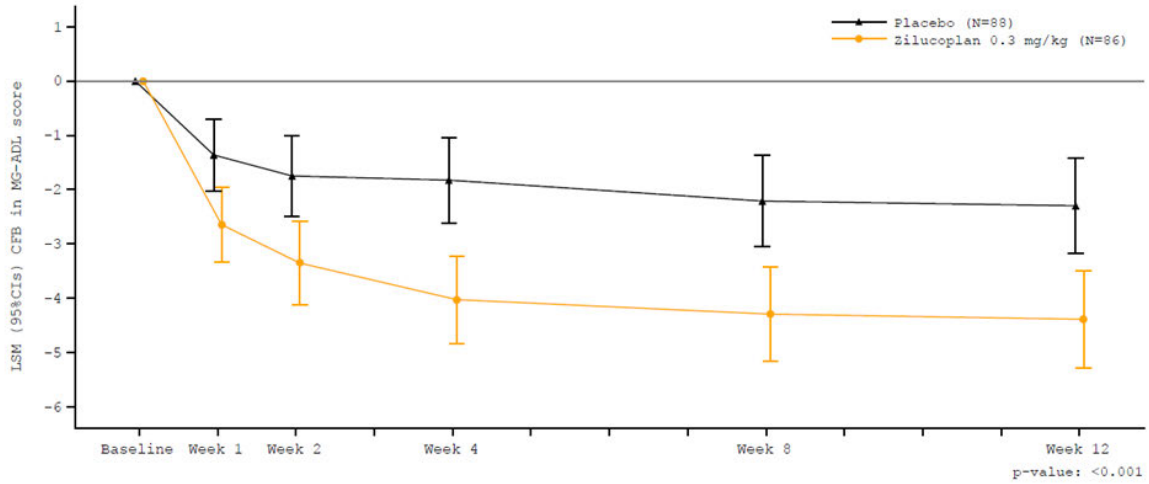
4.2.4.1　主要評価項目：Week 12 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量

MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移（MMRM、ANCOVA）（mITT 集団）を図 4.2-1 に、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（MMRM、ANCOVA）（mITT 集団）を表 4.2-6 に示した。

Week 12 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の LS 平均値［標準誤差（SE）］は、ジルコプラン群で−4.39（0.45）及びプラセボ群で−2.30（0.44）であった。ジルコプラン群とプラセボ群の LS 平均値の差は−2.09（p<0.001）で、統計学的に有意かつ臨床的に意義があるものであった。ジルコプラン群とプラセボ群の LS 平均値の差の 95% CI は、ベースライン後の各評価時点のいずれでも 0 を含まなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.2.1.6）。

ジルコプラン群では迅速な治療効果が Week 1 から認められ、Week 4 まで増大し、以降は安定して Week 12 まで持続した。

図 4.2-1　MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移（MMRM、ANCOVA）−mITT 集団



ANCOVA=analysis of covariance; CFB=change from Baseline; CI=confidence interval; LSM=least squares mean; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; mITT=modified intention to treat; MMRM=mixed model repeated measures; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis

Note: The MG-ADL total score ranged from 0 to 24; higher score indicated more severe disability. A decrease from Baseline indicated improvement.

Note: Week 12 p-value was derived by a MMRM ANCOVA model (based on imputed data following to treatment failure) using an unstructured correlation matrix with treatment, Baseline MG-ADL score, Baseline QMG score, region (North America, Europe, and East Asia) and interactions terms treatment-by-visit and Baseline MG-ADL score-by-visit as fixed effects; study participants were added as random effects in the model.

Data source: Figure 1.1.2

表 4.2-6　MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（MMRM、ANCOVA）−mITT 集団

Visit Statistic	Placebo N=88	ZLP 0.3mg/kg N=86
Week 12		
LS mean (SE)	−2.30 (0.44)	−4.39 (0.45)
95% CI	−3.17, −1.43	−5.28, −3.50
LS mean difference (SE)[a]	—	−2.09 (0.58)
95% CI	—	−3.24, −0.95
p-value[b]	—	<0.001

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; ICE=intercurrent event; IMP=investigational medicinal product; LS=least squares; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; mITT=modified intention to treat; MMRM=mixed model repeated measures; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SE=standard error; ZLP=zilucoplan

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

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

Note: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living scores after rescue therapy (ICE1) or any death or myasthenic crisis (ICE2) were censored and considered as treatment failure. Any missing data due to ICE1 or ICE2 were imputed based on Baseline MG-ADL score or on the last available MG-ADL score, whichever was worst. Other missing scores were handled based on the maximum likelihood estimation method under the missing at random assumption.

Note: Analysis was based on a MMRM ANCOVA model using an unstructured correlation matrix with treatment, Baseline MG-ADL score, Baseline QMG score, region (North America, Europe, and East Asia) and interactions terms treatment-by-visit and Baseline MG-ADL score-by-visit as fixed effects; study participants were added as random effects in the model. The MMRM ANCOVA includes Weeks 1, 2, 4, 8, and 12.

a. The LS mean difference presented was ZLP 0.3mg/kg minus placebo.

b. p-value corresponded to the primary analysis of the primary endpoint of change from Baseline to Week 12 in MG-ADL score.

Data source: Table 14.2.1.6

4.2.4.2　副次評価項目

4.2.4.2.1　重要な副次評価項目：仮説族 1

重要な副次評価項目のすべてが統計学的に有意（p≤0.05）であった（表 4.2-7、表 4.2-8、表 4.2-9）。

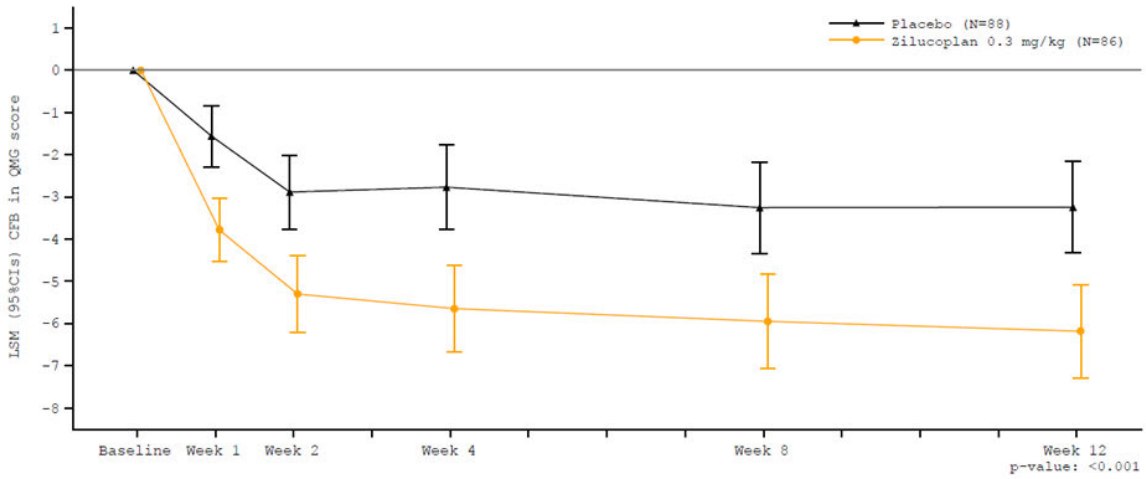
4.2.4.2.1.1　Week 12 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量

QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移（MMRM、ANCOVA）（mITT 集団）を図 4.2-2 に、Week 12 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量（MMRM、ANCOVA）（mITT 集団）を表 4.2-7 に示した。

Week 12 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の LS 平均値（SE）は、ジルコプラン群で−6.19（0.56）及びプラセボ群で−3.25（0.55）であった。ジルコプラン群とプラセボ群の LS 平均値の差は−2.94（p<0.001）で、臨床的に意義があるものであった。ジルコプラン群とプラセボ群の LS 平均値の差の 95% CI は、ベースライン後の各評価時点のいずれでも 0 を含まなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.2.2.6）。

MG-ADL 総スコアの推移と同様に、QMG 総スコアでもジルコプラン群では迅速な治療効果が Week 1 から認められ、Week 4 まで増大し、以降は安定して Week 12 まで持続した。

図 4.2-2　QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移（MMRM、ANCOVA）−mITT 集団



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

表 4.2-7　Week 12 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量（MMRM、ANCOVA）−mITT 集団

Visit Statistic	Placebo N=88	ZLP 0.3mg/kg N=86
Week 12		
LS mean (SE)	−3.25 (0.55)	−6.19 (0.56)
95% CI	−4.32, −2.17	−7.29, −5.08
LS mean difference (SE) [a]	—	−2.94 (0.73)
95% CI	—	−4.39, −1.49
p-value [b]	—	<0.001

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; ICE=intercurrent event; IMP=investigational medicinal product; LS=least squares; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; mITT=modified intention to treat; MMRM=mixed model repeated measures; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SE=standard error; ZLP=zilucoplan

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

Note: The total QMG score was the sum of the individual scores, range 0 to 39, with a higher score indicating more severe disability.

Note: Quantitative Myasthenia Gravis scores after rescue therapy (ICE1) or any death or myasthenic crisis (ICE2) were censored and considered as treatment failure. Any missing data due to ICE1 or ICE2 were imputed based on Baseline QMG score or on the last available QMG score, whichever was worst. Other missing scores were handled based on the maximum likelihood estimation method under the missing at random assumption.

Note: Analysis was based on a MMRM ANCOVA model using an unstructured correlation matrix with treatment, Baseline MG-ADL score, Baseline QMG score, region (North America, Europe, and East Asia) and interactions terms treatment-by-visit and Baseline QMG score-by-visit as fixed effects; study participants were added as random effects in the model. The MMRM ANCOVA included Weeks 1, 2, 4, 8, and 12.

a. The LS mean difference presented was ZLP 0.3mg/kg minus placebo.

b. p-value corresponded to the primary analysis of the secondary endpoint of change from Baseline to Week 12 in QMG score. Following the multiplicity adjustment, a result was considered statistically significant if the primary analysis of change from Baseline to Week 12 in MG-ADL score was also statistically significant at α=0.05 using 2-sided statistical testing.

Data source: Table 14.2.2.6

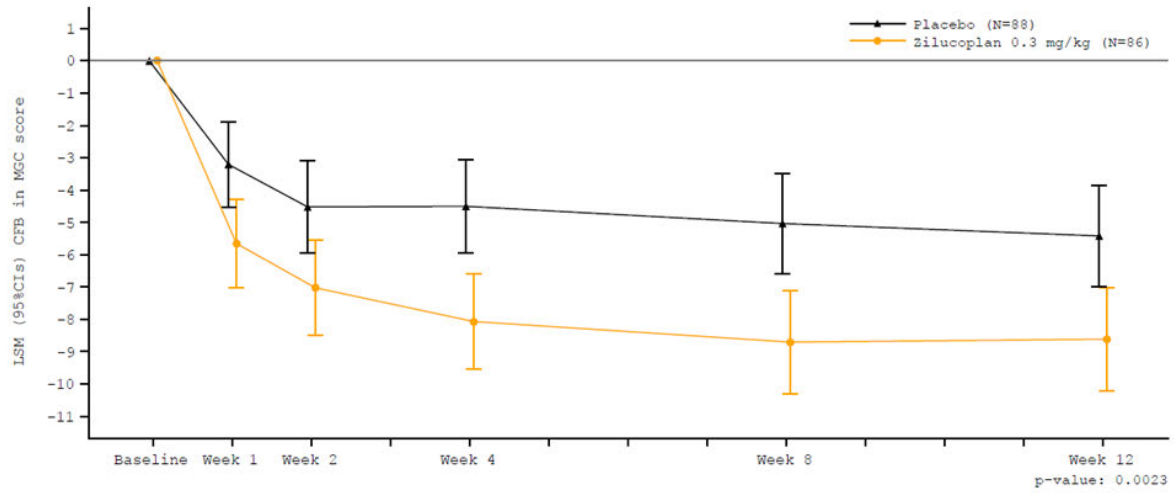
4.2.4.2.1.2　Week 12 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量

MGC 総スコアのベースラインからの変化量の推移（MMRM、ANCOVA）（mITT 集団）を図 4.2-3 に、Week 12 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量（MMRM、ANCOVA）（mITT 集団）を表 4.2-8 に示した。

Week 12 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量の LS 平均値（SE）は、ジルコプラン群で−8.62（0.81）及びプラセボ群で−5.42（0.79）であった。ジルコプラン群とプラセボ群の LS 平均値の差は−3.20（p=0.0023）で、臨床的に意義があるものであった。ジルコプラン群とプラセボ群の LS 平均値の差の 95% CI は、ベースライン後の各評価時点のいずれでも 0 を含まなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.2.3.6）。

MG-ADL 総スコアの推移と同様に、MGC 総スコアでもジルコプラン群では迅速な治療効果が Week 1 から認められ、Week 4 まで増大し、以降は安定して Week 12 まで持続した。

図 4.2-3　MGC 総スコアのベースラインからの変化量の推移（MMRM、ANCOVA）−mITT 集団



ANCOVA=analysis of covariance; CFB=change from Baseline; CI=confidence interval; LSM=least squares mean; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living, MGC=Myasthenia Gravis Composite; mITT=modified intention to treat; MMRM=mixed model repeated measures; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis

Note: The MGC score ranged from 0 to 50; higher score indicated more severe disability. A decrease from Baseline indicated improvement.

Note: Week 12 p-value was derived by a MMRM ANCOVA model (based on imputed data following to treatment failure) using an unstructured correlation matrix with treatment, Baseline MG-ADL score, Baseline QMG score, region (North America, Europe, and East Asia) and interactions terms treatment-by-visit and Baseline MGC score by visit as fixed effects; study participants were added as random effects in the model.

Data source: Figure 1.2.3

表 4.2-8　Week 12 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量（MMRM、ANCOVA）−mITT 集団

Visit Statistic	Placebo N=88	ZLP 0.3mg/kg N=86
Week 12		
LS mean (SE)	−5.42 (0.79)	−8.62 (0.81)
95% CI	−6.98, −3.86	−10.22, −7.01
LS mean difference (SE)[a]	—	−3.20 (1.03)
95% CI	—	−5.24, −1.16
p-value[b]	—	0.0023

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

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

Note: The total MGC score was the sum of the 10 individual scores, range 0 to 50, with a higher score indicating more severe disability.

Note: The MGC scores after rescue therapy (ICE1) or any death or myasthenic crisis (ICE2) were censored and considered as treatment failure. Any missing data due to ICE1 or ICE2 were imputed based on Baseline MGC score or on the last available MGC score, whichever was worst. Other missing scores were handled based on the maximum likelihood estimation method under the missing at random assumption.

Note: Analysis was based on a MMRM ANCOVA model using an unstructured correlation matrix with treatment, Baseline MG-ADL score, Baseline QMG score, Baseline MGC score, region (North America, Europe, and East Asia) and interactions terms treatment-by-visit and Baseline MGC score-by-visit as fixed effects; study participants were added as random effects in the model. The MMRM ANCOVA included Weeks 1, 2, 4, 8, and 12.

a. The LS mean difference presented was ZLP 0.3mg/kg minus placebo.

b. The p-value corresponds to the primary analysis of the secondary endpoint of change from Baseline to Week 12 in MGC score. Following the multiplicity adjustment, result was considered statistically significant if the primary analysis of the primary efficacy endpoint of change from Baseline to Week 12 in MG-ADL score and the primary analysis of the secondary efficacy endpoint of change from Baseline to Week 12 in QMG scores were also statistically significant at α=0.05 using 2-sided statistical testing.

Data source: Table 14.2.3.6

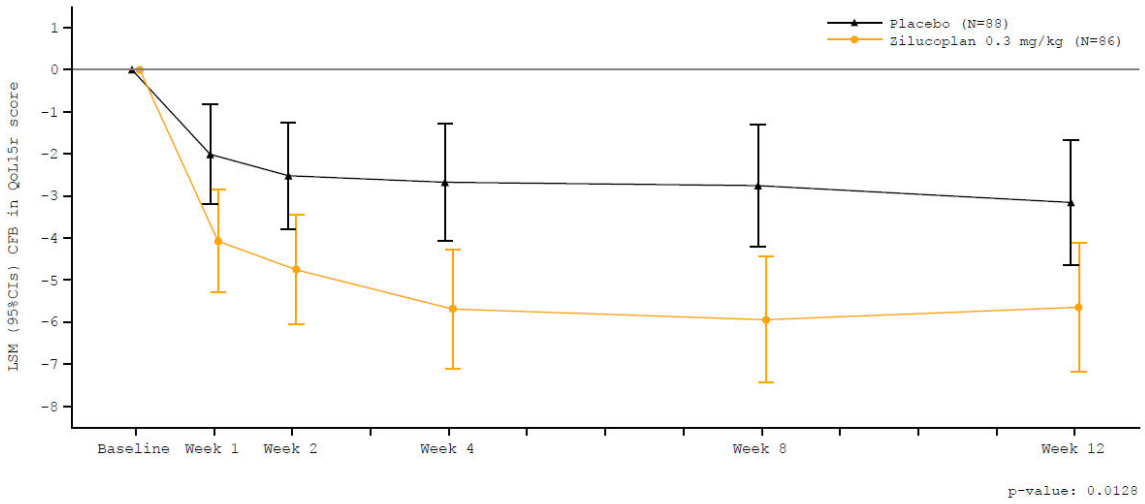
4.2.4.2.1.3　Week 12 における MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量

MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量の推移（MMRM、ANCOVA）（mITT 集団）を図 4.2-4 に、Week 12 における MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量（MMRM、ANCOVA）（mITT 集団）を表 4.2-9 に示した。

Week 12 における MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量の LS 平均値（SE）は、ジルコプラン群で−5.65（0.77）及びプラセボ群で−3.16（0.76）であった。ジルコプラン群とプラセボ群の LS 平均値の差は−2.49（p=0.0128）であった。ジルコプラン群とプラセボ群の LS 平均値の差の 95% CI は、ベースライン後の各評価時点のいずれでも 0 を含まなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.2.4.6）。

MG-ADL 総スコアの推移と同様に、MG-QOL15r 総スコアでもジルコプラン群では迅速な治療効果が Week 1 から認められ、Week 4 まで増大し、以降は安定して Week 12 まで持続した。

図 4.2-4　MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量の推移（MMRM、ANCOVA）−mITT 集団



ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; CFB=change from Baseline; LSM=least squares mean; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QOL15r=Myasthenia Gravis-Quality of Life revised; mITT=modified intention to treat; MMRM=mixed model repeated measures, QMG=Quantitative Myasthenia Gravis

Note: The MG-QOL15r score ranged from 0 to 30; higher score indicated more severe impact on study participant's quality of life. A decrease from Baseline indicated improvement.

Note: Week 12 p-value was derived by a MMRM ANCOVA model (based on imputed data following to treatment failure) using an unstructured correlation matrix with treatment, Baseline MG-ADL score, Baseline QMG score, region (North America, Europe, and East Asia) and interactions terms treatment-by-visit and Baseline QMG score by visit as fixed effects; study participants were added as random effects in the model.

Data source: Figure 1.2.5

表 4.2-9　Week 12 における MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量（MMRM、ANCOVA）−mITT 集団

Visit Statistic	Placebo N=88	ZLP 0.3mg/kg N=86
Week 12		
LS mean (SE)	−3.16 (0.76)	−5.65 (0.77)
95% CI	−4.65, −1.67	−7.17, −4.12
LS mean difference (SE)[a]	—	−2.49 (0.99)
95% CI	—	−4.45, −0.54
p-value[b]	—	0.0128

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

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

Note: The total score of MG-QOL15r ranged from 0 to 30, with a higher score indicating more severe disability.

Note: The MG-QOL15r scores after rescue therapy (ICE1) or any death or myasthenic crisis (ICE2) were censored and considered as treatment failure. Any missing data due to ICE1 or ICE2 were imputed based on Baseline MG-QOL score or on the last available MG-QOL score, whichever was worst. Other missing scores were handled based on the maximum likelihood estimation method under the missing at random assumption.

Note: Analysis was based on a MMRM ANCOVA model using an unstructured correlation matrix with treatment, Baseline MG-ADL score, Baseline QMG score, Baseline MG-QOL15r, region (North America, Europe, and East Asia) and interactions terms treatment-by-visit and Baseline MG-QOL15r score by-visit as fixed effects; study participants were added as random effects in the model. The MMRM ANCOVA included Weeks 1, 2, 4, 8, and 12.

a. The LS mean difference presented was ZLP 0.3mg/kg minus placebo.

b. The p-value corresponded to the primary analysis of the secondary endpoint of change from Baseline to Week 12 in MG-QOL15r score. Following the multiplicity adjustment, a result was considered statistically significant if the primary analysis of change from Baseline to Week 12 in MG-ADL score and the primary analyses of change from Baseline to Week 12 in QMG and MGC scores were also statistically significant at α=0.05 using 2-sided statistical testing.

Data source: Table 14.2.4.6

4.2.4.2.2　その他の副次評価項目：仮説族 2

仮説族 1 のすべての評価項目が統計学的に有意（p≤0.05）であったため、仮説族 2 について検定した。その結果、4 つの副次評価項目のうち、2 項目で統計学的に有意な結果を得た。

4.2.4.2.2.1　Week 12 に MG-ADL 総スコアが 3 点以上低下した被験者の割合

レスキュー療法を受けずに Week 12 に MG-ADL 総スコアが 3 点以上低下した被験者の割合（ロジスティック回帰）（mITT 集団）を表 4.2-10 に示した。

レスキュー療法を受けずに Week 12 に MG-ADL 総スコアが 3 点以上低下した被験者の割合は、プラセボ群（46.1%）と比較してジルコプラン群（73.1%）で高く、この差は臨床的に意義がありかつ統計学的に有意であった（オッズ比：3.184、p<0.001）。

表 4.2-10　レスキュー療法を受けずに Week 12 に MG-ADL 総スコアが 3 点以上低下した被験者の割合（ロジスティック回帰）−mITT 集団

Visit Descriptor/statistic	Placebo N=88	ZLP 0.3mg/kg N=86
Week 12		
Responder – imputed (%)	46.1	73.1
Odds ratio vs placebo [a]	—	3.184
95% CI for odds ratio	—	1.662, 6.101
p-value	—	<0.001

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

Note: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living response was defined as ≥3-point improvement (decrease) from Baseline at the given visit.

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

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

Note: Following the multiplicity adjustment, result was considered statistically significant if the primary analysis of change from Baseline to Week 12 in MG-ADL score and the primary analysis of change from Baseline to Week 12 in QMG, MGC, and MG-QOL15r scores were also statistically significant at α=0.05 using 2-sided statistical testing and if p-value passed the criteria based on Holms procedure for multiplicity, within primary analysis of the endpoints of time to rescue therapy, achieving MSE and ≥5-point improvement in QMG score without rescue therapy.

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

Data source: Table 14.2.6.5

4.2.4.2.2.2　Week 12 に QMG 総スコアが 5 点以上低下した被験者の割合

レスキュー療法を受けずに Week 12 に QMG 総スコアが 5 点以上低下した被験者の割合（ロジスティック回帰）（mITT 集団）を表 4.2-11 に示した。

レスキュー療法を受けずに Week 12 に QMG 総スコアが 5 点以上低下した被験者の割合は、プラセボ群（33.0%）と比較してジルコプラン群（58.0%）で高く、この差は臨床的に意義がありかつ統計学的に有意であった（オッズ比：2.865、p=0.0012）。

表 4.2-11　レスキュー療法を受けずに Week 12 に QMG 総スコアが 5 点以上低下した被験者の割合（ロジスティック回帰）−mITT 集団

Visit Descriptor/statistic	Placebo N=88	ZLP 0.3mg/kg N=86
Week 12		
Responder – imputed (%)	33.0	58.0
Odds ratio vs placebo [a]	—	2.865
95% CI for odds ratio	—	1.518, 5.409
p-value	—	0.0012

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

Note: Quantitative Myasthenia Gravis response was defined as ≥5-point improvement (decrease) from Baseline at the given visit. Study participants who received rescue therapy were classified as non-responders after the first rescue therapy administration.

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

Note: Missing QMG scores are imputed under the missing at random assumption. Following to the imputation, study participants were considered as responders or non-responders based on the 5-point improvement from Baseline; study participants who received rescue therapy (ICE1) or experienced an AE of death or myasthenic crisis (ICE2) were considered also as non-responders after the date of the ICE (NRI approach).

Note: Following the multiplicity adjustment, result was considered statistically significant if the primary analysis of change from Baseline to Week 12 in MG-ADL score and the primary analysis of change from Baseline to Week 12 in QMG, MGC, and MG-QOL15r scores were also statistically significant at α=0.05 using 2-sided statistical testing and if p-value passed the criteria based on Holms procedure for multiplicity, within primary analysis of the endpoints of time to rescue therapy, achieving MSE and ≥5-point improvement in MG-ADL score without rescue therapy.

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

Data source: Table 14.2.7.5

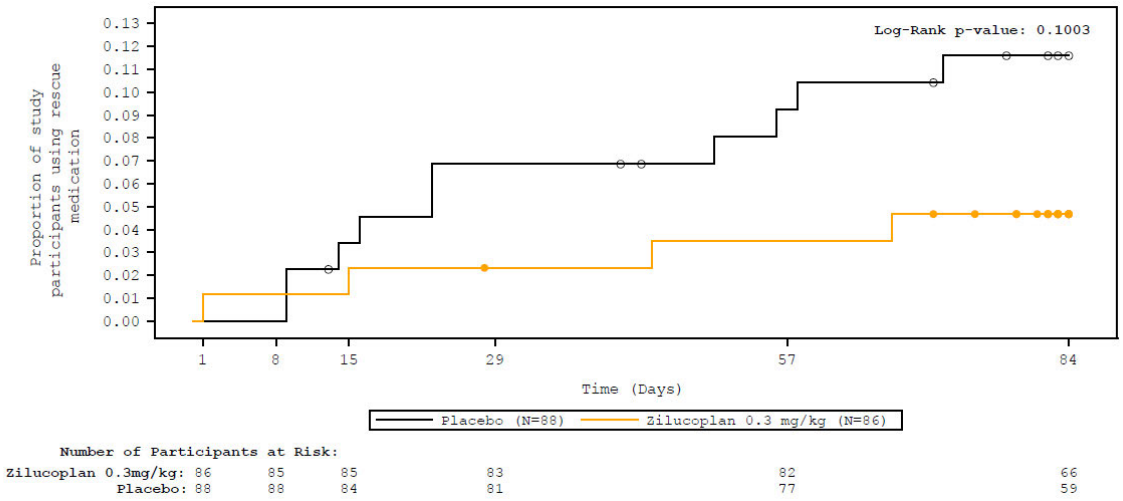
4.2.4.2.2.3　初回のレスキュー療法までの時間

初回のレスキュー療法までの時間（mITT 集団）を図 4.2-5 に示した。

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

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

図 4.2-5 初回のレスキュー療法までの時間−mITT 集団



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

4.2.4.2.2.4 MSE

Week 12 までレスキュー療法を受けずに MSE を達成した被験者の割合（ロジスティック回帰）（mITT 集団）を表 4.2-12 に示した。

Week 12 までレスキュー療法を受けずに MSE を達成した被験者の割合は、プラセボ群（5.8%）と比較してジルコプラン群（14.0%）で数値的に高かった（p=0.0885）。

表 4.2-12　Week 12 までレスキュー療法を受けずに MSE を達成した被験者の割合（ロジスティック回帰）−mITT 集団

Visit Descriptor/statistic	Placebo N=88	ZLP 0.3mg/kg N=86
Week 12		
Responder – imputed (%)	5.8	14.0
Odds ratio vs placebo [a]	—	2.608
95% CI for odds ratio	—	(0.866, 7.860)
p-value	—	0.0885

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

Note: Minimal Symptom Expression was defined as an MG-ADL score of 0 or 1.

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

Note: Following the multiplicity adjustment, result was considered statistically significant if the primary analysis of change from Baseline to Week 12 in MG-ADL score and the primary analysis of change from Baseline to Week 12 in QMG, MGC, and MG-QOL15r scores were also statistically significant at α=0.05 using 2-sided statistical testing and if p-value passed the criteria based on Holms procedure for multiplicity, within primary analysis of the endpoints of time to rescue therapy, achieving ≥3-point improvement in MG-ADL score and ≥5-point improvement in QMG score without rescue therapy.

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

Data source: Table 14.2.8.5

4.2.4.3　探索的評価項目

4.2.4.3.1　レスキュー療法を受けずに Week 12 に MGFA-PIS の minimal manifestation status を達成した被験者の割合

Week 12 に MGFA-PIS の薬理学的寛解（Pharmacologic Remission）及び minimal manifestation status を達成した被験者の割合は、プラセボ群（0%及び 19.3%）と比較してジルコプラン群（2.6%及び 28.2%）でやや高かった（MG0010 試験 CSR Table 14.2.9.1）。

4.2.4.3.2　Week 12 における WPAI:SHP のベースラインからの変化量

Week 12 における WPAI:SHP スコアのベースラインからの変化量は、ジルコプラン群とプラセボ群で差が認められなかった。Week 12 における WPAI:SHP 各項目のベースラインからの変化量の LS 平均値の差は、疾患のために作業できなかった時間の割合で−3.30、疾患による作業中の障害の割合で−11.89、疾患による全般的な作業上の障害の割合で−12.83、及び疾患による活動障害の割合で−2.13 であった（MG0010 試験 CSR Table 14.2.9.3）。

4.2.4.3.3　Week 12 における EuroQol-5Dimention-5Level

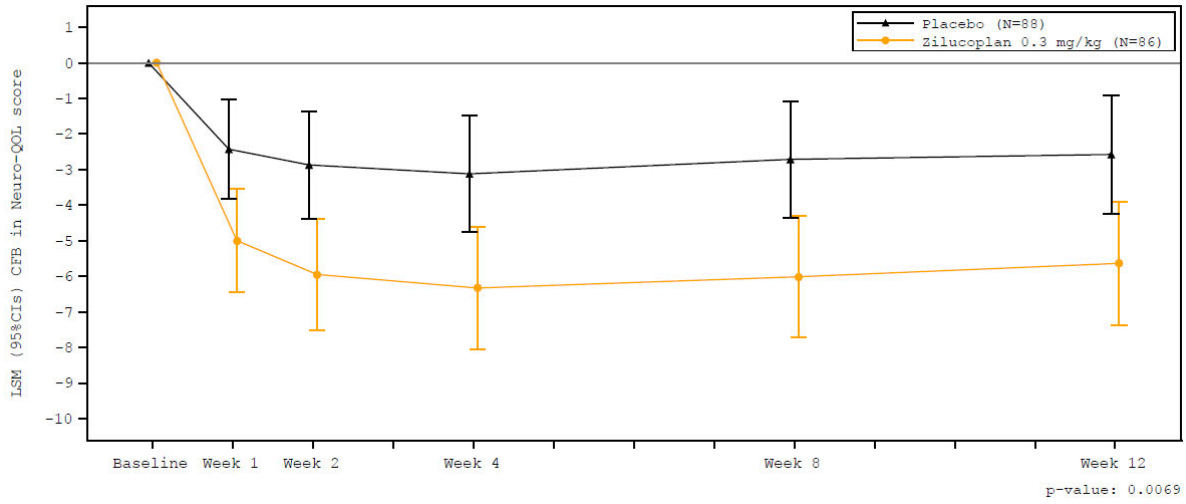
EuroQol-5Dimention-5Level の各項目に対して Week 12 に「問題がない」と回答した被験者の割合は、移動の程度でジルコプラン群 36.6%及びプラセボ群 32.5%（以降同順）、身の回りの管理で 50.0%及び 42.2%、ふだんの活動で 30.5%及び 19.3%、痛み／不快感で 35.4%及び 36.1%、不安／ふさぎ込みで 47.6%及び 37.3%であった（MG0010 試験 CSR Table 14.2.9.4）。

4.2.4.3.4　Week 12 における Neuro-QOL Fatigue Short Form のベースラインからの変化量

Neuro-QOL Fatigue Short Form のベースラインからの変化量の推移（mITT 集団）を図 4.2-6 に示した。

Neuro-QOL Fatigue Short Form のベースラインからの変化量の LS 平均値は、プラセボ群と比較してジルコプラン群で Week 1 から大きな低下を示し、Week 12 まで維持された。Neuro-QOL Fatigue Short Form のベースラインからの変化量の LS 平均値は、Week 1 のジルコプラン群−5.00 及びプラセボ群−2.43、Week 12 のジルコプラン群−5.64 及びプラセボ群−2.57 であった。Week 12 の LS 平均値は、プラセボ群と比較してジルコプラン群で数値的に低かった（−3.06、名目上の p 値=0.0069）（MG0010 試験 CSR Table 14.2.9.7）。

図 4.2-6　Neuro-QOL Fatigue Short Form のベースラインからの変化量の推移−mITT 集団



CFB=change from Baseline; CI=confidence interval; LSM=least squares mean; mITT=modified intention to treat
Data source: Figure 1.3.8

4.2.4.3.5　レスポンダー解析：レスキュー療法を受けなかった被験者のベースラインからの変化量

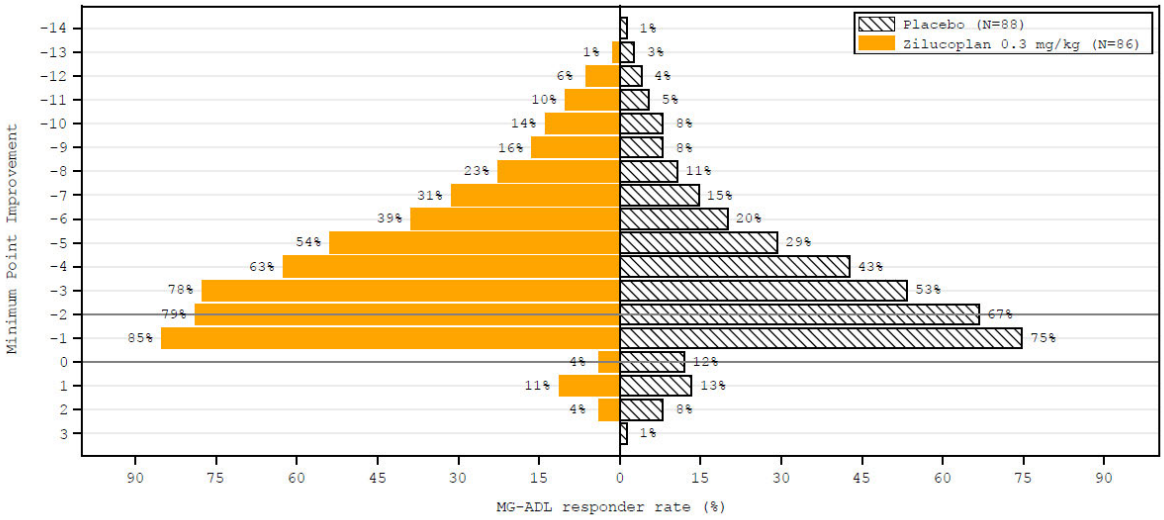
4.2.4.3.5.1　MG-ADL 総スコア

Week 12 における MG-ADL 総スコアのレスポンダー解析結果（mITT 集団）を図 4.2-7 に示した。

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

各被験者の MG-ADL 総スコアが臨床的に意義のある改善（2 又は 3 点以上低下）に到達するまでの時間の中央値は、プラセボ群と比較してジルコプラン群で短かった。2 点以上低下するまでの時間の中央値は、プラセボ群（14.0 日）と比較してジルコプラン群（9.0 日）で数値的に短かった（名目上の p 値=0.1354）。3 点以上低下するまでの時間の中央値は、ジルコプラン群 15.0 日及びプラセボ群 29.0 日であった（名目上の p 値=0.0012）（MG0010 試験 CSR Table 14.2.6.13）。

図 4.2-7　Week 12 における MG-ADL 総スコアのレスポンダー解析結果–mITT 集団



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

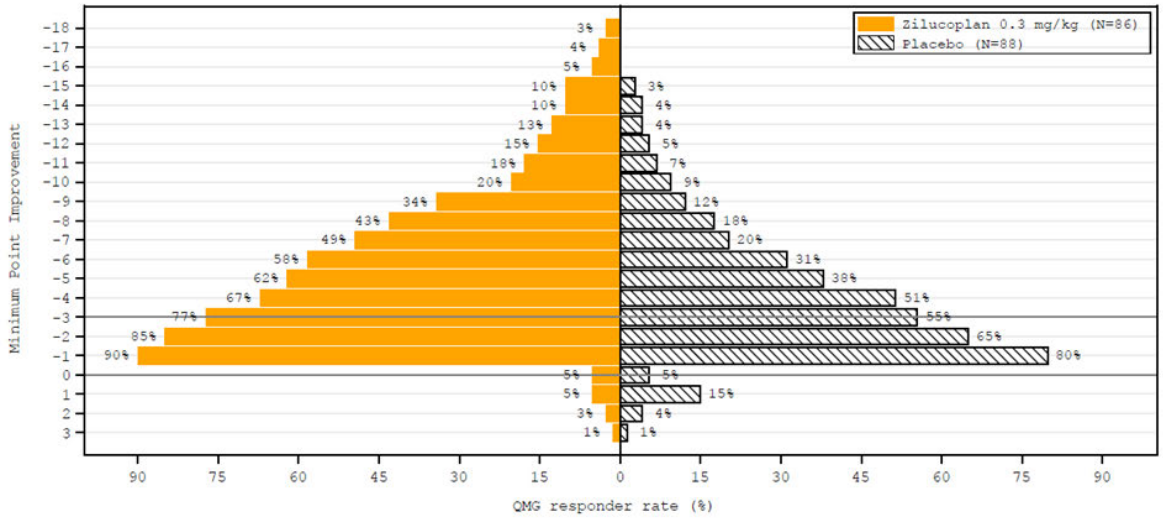
4.2.4.3.5.2　QMG 総スコア

Week 12 における QMG 総スコアのレスポンダー解析結果（mITT 集団）を図 4.2-8 に示した。

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

QMG 総スコアが臨床的に意義のある改善（3 又は 5 点以上低下）に到達するまでの時間の中央値は、プラセボ群と比較してジルコプラン群で短かった。3 点以上低下するまでの時間の中央値は、ジルコプラン群 9.0 日及びプラセボ群 16.0 日（名目上の p 値=0.0031）、5 点以上低下するまでの時間の中央値はジルコプラン群 16.0 日及びプラセボ群 86.0 日（名目上の p 値<0.001）であった（MG0010 試験 CSR Table 14.2.7.13）。

図 4.2-8　Week 12 における QMG 総スコアのレスポンダー解析結果−mITT 集団



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

4.2.4.3.5.3　MG-QOL15r スコア

レスキュー療法を受けずに Week 12 に MG-QOL15r 総スコアが改善した被験者の割合は、いずれの最小改善スコア（最小改善スコアの範囲：−1〜−27）でも、プラセボ群と比較してジルコプラン群で高かった（MG0010 試験 CSR Figure 1.3.6、Table 14.2.9.9）。

4.2.4.3.5.4　MGC スコア

レスキュー療法を受けずに Week 12 に MGC 総スコアが改善した被験者の割合は、最小改善スコアの範囲が−25〜−30 及び−1〜−18 において、プラセボ群と比較してジルコプラン群で高かった。改善スコアの範囲が−19〜−24 では、いずれの投与群も 1〜4 例が該当し同程度の割合であった（MG0010 試験 CSR Figure 1.3.5、Table 14.2.9.8）。

4.2.4.3.5.5　MG-ADL、QMG、MG-QOL15r、及び MGC 構成スコア

眼筋サブスコア

Week 12 の MG-ADL、QMG、及び MGC 眼筋サブスコアにおけるベースラインからの変化量の中央値は、プラセボ群（0.00、−1.00、及び−1.00）と比較してジルコプラン群（−1.00、−2.00、及び−2.00）でより大きな改善を示した。MG-QOL15r では、いずれの投与群でも 0.00 であった（MG0010 試験 CSR Table 14.2.10.1、Table 14.2.10.3、Table 14.2.10.5、Table 14.2.10.7）。

延髄サブスコア

Week 12 の MG-ADL、MG-QOL15r、及び MGC 延髄サブスコアにおけるベースラインからの変化量の中央値は、プラセボ群（−1.00、0.00、及び−1.00）と比較してジルコプラン群（−2.00、−1.00、及び−2.00）でより大きな改善を示した。QMG ではいずれの投与群でも−1.00 であったが、プラセ

ボ群で延髄サブスコアにおけるベースラインからの変化量の中央値が改善を示したのは Week 12 のみであった（MG0010 試験 CSR Table 14.2.10.1、Table 14.2.10.3、Table 14.2.10.5、Table 14.2.10.7）。

呼吸機能サブスコア

Week 12 の MG-ADL、QMG、及び MGC 呼吸機能サブスコアにおけるベースラインからの変化量の中央値は、いずれの投与群でも 0.00 であった。なお、MG-QOL15r には呼吸機能サブスコアが含まれていない（MG0010 試験 CSR Table 14.2.10.1、Table 14.2.10.3、Table 14.2.10.5、Table 14.2.10.7）。

四肢及び脊椎機能サブスコア

Week 12 の MG-ADL、QMG、及び MGC 四肢及び脊椎機能サブスコアにおけるベースラインからの変化量の中央値は、プラセボ群（0.00、−1.00、及び−1.00）と比較してジルコプラン群（−1.00、−3.00、及び−2.00）でより大きな改善を示した。MG-QOL15r ではいずれの投与群でも 0.00 であった（MG0010 試験 CSR Table 14.2.10.1、Table 14.2.10.3、Table 14.2.10.5、Table 14.2.10.7）。

4.2.4.4　部分集団解析

治療抵抗性集団及び治療抵抗性以外の集団を含む部分集団について、Week 12 における MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量（mITT 集団）を、それぞれ表 4.2-13 及び表 4.2-14 に示した。

全般的に、Week 12 における MG-ADL、QMG、及び MGC 総スコアは、すべての部分集団でプラセボ群と比較してジルコプラン群でベースラインから低下（改善）した。

治療抵抗性集団及び治療抵抗性以外の集団のいずれでも、プラセボ群と比較してジルコプラン群では迅速な治療効果が Week 1 から認められ、Week 4 まで増大し、以降は安定して Week 12 まで持続した。Week 12 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の LS 平均値は、治療抵抗性集団のジルコプラン群で−4.72 及びプラセボ群で−1.62、治療抵抗性以外の集団のジルコプラン群で−3.30 及びプラセボ群で−2.18 であった（MG0010 試験 CSR Table 14.2.1.15）。

表 4.2-13 Week 12 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量：部分集団解析 −mITT 集団

Subgroup Category	Placebo N=88		ZLP 0.3mg/kg N=86	
	n	Mean CFB (SD)	n	Mean CFB (SD)
Overall CFB at Week 12	85	−2.85 (3.60)	84	−4.70 (3.93)
Age				
<65 years	59	−2.75 (3.83)	63	−4.56 (4.14)
≥65 years	26	−3.08 (3.07)	21	−5.14 (3.24)
Gender				
Male	40	−2.85 (3.62)	33	−5.12 (3.62)
Female	45	−2.84 (3.62)	51	−4.43 (4.12)
Duration of disease at Baseline				
<Median	46	−3.04 (3.71)	39	−3.92 (3.59)
≥Median	39	−2.62 (3.51)	45	−5.38 (4.12)
MGFA disease class at Baseline				
Class II (IIa, IIb)	26	−3.69 (3.60)	22	−4.23 (3.26)
Class III (IIIa, IIIb)	55	−2.42 (3.44)	58	−4.69 (3.96)
Class IV (IVa or IVb)	4	−3.25 (5.74)	4	−7.50 (6.45)
Baseline MG-ADL				
≤9	31	−2.48 (2.97)	33	−3.88 (2.76)
≥10	54	−3.06 (3.93)	51	−5.24 (4.47)
Baseline QMG				
≤17	37	−2.81 (3.93)	37	−4.19 (3.08)
≥18	48	−2.88 (3.37)	47	−5.11 (4.47)
Region				
North America	44	−3.61 (3.60)	43	−4.67 (3.70)
Europe	32	−2.31 (3.69)	34	−4.74 (4.35)
East Asia	9	−1.00 (2.29)	7	−4.71 (3.68)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	5	−3.20 (4.44)	6	−6.33 (1.63)
Not Hispanic or Latino	76	−2.97 (3.57)	71	−4.75 (3.96)
MG refractory				
Yes	42	−2.26 (3.39)	44	−4.89 (4.09)
No	43	−3.42 (3.75)	40	−4.50 (3.78)
Ever had a crisis				
Yes	28	−4.14 (4.01)	28	−5.54 (3.98)
No	57	−2.21 (3.23)	55	−4.44 (3.74)
Prior thymectomy				
Yes	36	−2.78 (3.64)	43	−5.02 (4.32)
No	49	−2.90 (3.61)	41	−4.37 (3.48)
Prior steroid therapy				
Yes	72	−3.00 (3.74)	75	−4.88 (3.95)
No	13	−2.00 (2.65)	9	−3.22 (3.60)
Steroid therapy taken at Baseline				
Yes	50	−2.80 (3.84)	59	−4.58 (3.59)
No	35	−2.91 (3.28)	25	−5.00 (4.69)
Prior immunosuppressive therapy (nonsteroidal)				
Yes	31	−1.71 (3.47)	26	−4.62 (4.45)
No	54	−3.50 (3.54)	58	−4.74 (3.71)
Immunosuppressive therapy (nonsteroidal) at Baseline				
Yes	15	−1.07 (2.25)	12	−3.83 (4.09)
No	70	−3.23 (3.73)	72	−4.85 (3.91)
Prior history of IVIg or sc immunoglobulin or PLEX				
Yes	62	−2.94 (3.97)	57	−4.93 (4.05)
No	23	−2.61 (2.41)	27	−4.22 (3.68)
Diagnosed with thymoma				
Yes	18	−2.61 (4.00)	20	−5.80 (3.19)
No	67	−2.91 (3.52)	64	−4.36 (4.09)
Timing of study participants enrollment relative to COVID-19 pandemic periods				
Pre	8	−4.13 (4.05)	11	−4.64 (4.80)
During	77	−2.71 (3.55)	73	−4.71 (3.82)

表 4.2-13 Week 12 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量：部分集団解析 −mITT 集団（続き）

Subgroup Category	Placebo N=88		ZLP 0.3mg/kg N=86	
	n	Mean CFB (SD)	n	Mean CFB (SD)
Timing of Week 12 visit relative to COVID-19 pandemic periods				
Pre	4	−4.75 (5.38)	2	−4.00 (4.24)
During	80	−2.79 (3.52)	80	−4.84 (3.92)

CFB=change from Baseline; COVID-19=coronavirus disease 2019; disease caused by SARS-CoV-2; gMG=generalized myasthenia gravis; IMP=investigational medicinal product; IVIg=intravenous immunoglobulin; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG=myasthenia gravis; mITT=modified intention to treat; MGFA=Myasthenia Gravis Foundation of America; PLEX=plasma exchange; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; sc=subcutaneous(ly); SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan

Note: The MG-ADL Total Score ranged from 0 to 24 with a higher score indicating more severe symptoms of gMG.

Note: The change from Baseline was defined as post baseline value−baseline value. A decrease from Baseline indicated improvement.

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

Data source: Table 14.2.1.4

表 4.2-14 Week 12 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量：部分集団解析 −mITT 集団

Subgroup Category	Placebo N=88		ZLP 0.3mg/kg N=86	
	n	Mean CFB (SD)	n	Mean CFB (SD)
Overall CFB at Week 12	84	−3.38 (4.21)	83	−6.31 (4.92)
Age				
<65 years	58	−3.17 (4.15)	62	−6.35 (5.21)
≥65 years	26	−3.85 (4.37)	21	−6.19 (4.04)
Gender				
Male	40	−3.15 (3.96)	33	−6.88 (4.10)
Female	44	−3.59 (4.45)	50	−5.94 (5.40)
Duration of disease at Baseline				
<Median	46	−3.22 (4.38)	39	−5.87 (4.37)
≥Median	38	−3.58 (4.03)	44	−6.70 (5.38)
MGFA disease class at Baseline				
Class II (IIa, IIb)	26	−3.65 (3.88)	22	−5.86 (5.13)
Class III (IIIa, IIIb)	54	−3.24 (4.41)	57	−6.44 (4.83)
Class IV (IVa or IVb)	4	−3.50 (4.43)	4	−7.00 (6.27)
Baseline MG-ADL				
≤9	30	−2.87 (4.11)	33	−6.03 (4.91)
≥10	54	−3.67 (4.27)	50	−6.50 (4.96)
Baseline QMG				
≤17	37	−2.43 (3.88)	37	−5.70 (3.98)
≥18	47	−4.13 (4.34)	46	−6.80 (5.56)
Region				
North America	44	−3.59 (3.77)	42	−6.00 (4.71)
Europe	31	−3.32 (4.31)	34	−7.03 (5.25)
East Asia	9	−2.56 (6.02)	7	−4.71 (4.57)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	5	−3.00 (4.42)	6	−7.83 (4.75)
Not Hispanic or Latino	75	−3.61 (4.20)	70	−6.16 (5.01)
MG refractory				
Yes	41	−3.12 (4.41)	43	−6.05 (5.16)
No	43	−3.63 (4.04)	40	−6.60 (4.69)
Ever had a crisis				
Yes	28	−4.82 (4.35)	28	−6.07 (4.71)
No	56	−2.66 (3.98)	54	−6.57 (5.00)

表 4.2-14　Week 12 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量：部分集団解析 −mITT 集団（続き）

Subgroup Category	Placebo N=88		ZLP 0.3mg/kg N=86	
	n	Mean CFB (SD)	n	Mean CFB (SD)
Prior thymectomy				
Yes	35	−3.69 (4.28)	42	−6.31 (5.19)
No	49	−3.16 (4.19)	41	−6.32 (4.69)
Prior steroid therapy				
Yes	71	−3.28 (4.27)	74	−6.26 (4.90)
No	13	−3.92 (3.93)	9	−6.78 (5.38)
Steroid therapy taken at Baseline				
Yes	50	−3.00 (4.26)	59	−6.14 (4.94)
No	34	−3.94 (4.13)	24	−6.75 (4.95)
Prior immunosuppressive therapy (nonsteroidal)				
Yes	30	−2.77 (5.13)	26	−5.27 (4.75)
No	54	−3.72 (3.60)	57	−6.79 (4.96)
Immunosuppressive therapy (nonsteroidal) at Baseline				
Yes	15	−2.27 (5.01)	12	−4.33 (4.21)
No	69	−3.62 (4.01)	71	−6.65 (4.98)
Prior history of IVIg or sc immunoglobulin or PLEX				
Yes	61	−3.51 (4.11)	56	−6.23 (5.12)
No	23	−3.04 (4.52)	27	−6.48 (4.56)
Diagnosed with thymoma				
Yes	17	−4.18 (5.39)	20	−7.10 (3.80)
No	67	−3.18 (3.87)	63	−6.06 (5.23)
Timing of study participants enrollment relative to COVID-19 pandemic periods				
Pre	8	−3.00 (4.07)	11	−5.91 (4.35)
During	76	−3.42 (4.24)	72	−6.38 (5.03)
Timing of Week 12 visit relative to COVID-19 pandemic periods				
Pre	4	−4.50 (5.45)	2	−5.00 (5.66)
During	79	−3.39 (4.15)	79	−6.38 (4.97)

CFB=change from Baseline; COVID-19=coronavirus disease 2019; disease caused by SARS-CoV-2; IMP=investigational medicinal product; IVIg=intravenous immunoglobulin; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG=myasthenia gravis; mITT=modified intenion to treat; MGFA=Myasthenia Gravis Foundation of America; PLEX=plasma exchange; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; sc=subcutaneous(ly); SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan
Note: The Total Score was the sum of the individual scores, ranged 0 to 39, with a higher score indicating more severe disability.
Note: The change from Baseline was defined as post baseline value – baseline value. A decrease from Baseline indicated improvement.
Note: Baseline was the last available value prior to the first injection of IMP in the Treatment Period, or if missing, the Screening value.
Data source: Table 14.2.2.4

4.2.5　安全性

4.2.5.1　曝露状況

治験薬の曝露状況（SS）を表 4.2-15 に示した。

治験薬の曝露期間の平均値（SD）は、ジルコプラン群で 81.9（11.0）日及びプラセボ群で 81.1（13.0）日であった。Week 12 の総リスク期間は、ジルコプラン群で 19.8 人年及びプラセボ群で 20.0 人年であった。

表 4.2-15　治験薬の曝露状況–SS

Variable Statistic	Placebo N=88	ZLP 0.3mg/kg N=86
IMP duration (days)		
n	88	86
Mean (SD)	81.1 (13.0)	81.9 (11.0)
Median	84.0	84.0
Min, max	1, 92	15, 91
Cumulative IMP duration (days), n (%)		
≥1	88 (100)	86 (100)
≥8	87 (98.9)	86 (100)
≥15	87 (98.9)	86 (100)
≥29	86 (97.7)	84 (97.7)
≥57	84 (95.5)	84 (97.7)
≥84	57 (64.8)	63 (73.3)
Participant-years exposure	20.0	19.8

IMP=investigational medicinal product; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; SS=Safety Set; ZLP=zilucoplan
Note: Investigational medicinal product duration = [(Date of Last Dose Received) − (Date of First Dose Received)] + 1.
Note: Participant-years exposure was the sum of the duration of exposure in all study participants derived as follows: [(min(Date of Last Dose + 40 days, Last Visit/Contact) − Date of First Dose Received + 1)] / 365.25.
Data source: Table 14.3.1.1

4.2.5.2　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。

4.2.5.2.1　有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（SS）を表 4.2-16 に示した。

すべての TEAE の発現割合は、プラセボ群（62 例、70.5%）と比較してジルコプラン群（66 例、76.7%）で 5%以上高かった。

SAE（ジルコプラン群：11 例、12.8%及びプラセボ群：13 例、14.8%、以降同順）、重症度が高度の TEAE（10 例、11.6%及び 11 例、12.5%）、及び治験薬の投与中止に至った TEAE（4 例、4.7%及び 2 例、2.3%）の発現割合は、いずれの投与群でも同程度であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、プラセボ群（22 例、25.0%）と比較してジルコプラン群（28 例、32.6%）で高かった。

試験期間中に 2 例（ジルコプラン群：1 例、1.2%及びプラセボ群：1 例、1.1%）が SAE により死亡した。

表 4.2-16 TEAE 発現例数の概要–SS

Category	Placebo N=88 n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg N=86 n (%) [#]
Any TEAEs	62 (70.5) [222]	66 (76.7) [291]
Serious TEAEs	13 (14.8) [18]	11 (12.8) [15]
TEAEs resulting in permanent withdrawal from IMP[a]	2 (2.3) [2]	4 (4.7) [4]
Treatment-related TEAEs	22 (25.0) [34]	28 (32.6) [55]
Severe TEAEs	11 (12.5) [14]	10 (11.6) [24]
All deaths (number of study participants with AEs leading to death)[b]	1	1
Deaths (TEAEs leading to death)	1 (1.1) [1]	1 (1.2) [2]

AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP=investigational medicinal product; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: Treatment-related TEAEs were considered to be related to IMP by the Investigator.
Note: Severe TEAEs were those with CTCAE Grade 3 or above or those without a CTCAE grading classified as 'severe' by the Investigator.
a. Includes all deaths.
b. All deaths were based on all study participants screened and refers to all deaths that occurred on study.
Data source: Table 14.3.2.1

4.2.5.2.2 比較的よくみられる有害事象

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE（PT）（SS）を表 4.2-17 に示した。また、すべての TEAE の発現例数を 4.2.12 項に示した。

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE のうち、プラセボ群と比較してジルコプラン群で発現割合が 5%以上高かった TEAE（PT 別）は、注射部位内出血（ジルコプラン群：14 例、16.3%及びプラセボ群：8 例、9.1%、以降同順）、下痢（9 例、10.5%及び 2 例、2.3%）、注射部位疼痛（8 例、9.3%及び 3 例、3.4%）、及びリパーゼ増加（7 例、8.1%及び 1 例、1.1%）であった。

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE のうち、プラセボ群と比較してジルコプラン群で発現割合が 2.5%以上 5%未満高かった TEAE（PT 別）は、挫傷（ジルコプラン群：7 例、8.1%及びプラセボ群：3 例、3.4%、以降同順）、尿路感染（7 例、8.1%及び 4 例、4.5%）、及びアミラーゼ増加（5 例、5.8%及び 2 例、2.3%）であった。

その他のいずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE（PT 別）の発現割合は、ジルコプラン群とプラセボ群で同程度（2.5%未満の差）であった。

表 4.2-17　いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE−SS

MedDRA Version 24.0 SOC PT	Placebo N=88 n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg N=86 n (%) [#]
Any TEAEs	62 (70.5) [222]	66 (76.7) [291]
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (22.7) [25]	32 (37.2) [55]
注射部位内出血	8 (9.1) [11]	14 (16.3) [18]
注射部位疼痛	3 (3.4) [3]	8 (9.3) [9]
神経系障害	26 (29.5) [41]	26 (30.2) [39]
頭痛	14 (15.9) [19]	13 (15.1) [16]
重症筋無力症	8 (9.1) [12]	9 (10.5) [13]
感染症および寄生虫症	16 (18.2) [23]	23 (26.7) [33]
上咽頭炎	3 (3.4) [3]	5 (5.8) [5]
尿路感染	4 (4.5) [4]	7 (8.1) [7]
胃腸障害	18 (20.5) [25]	17 (19.8) [32]
下痢	2 (2.3) [2]	9 (10.5) [9]
嘔吐	5 (5.7) [6]	3 (3.5) [3]
皮膚および皮下組織障害	10 (11.4) [16]	14 (16.3) [19]
発疹	5 (5.7) [9]	3 (3.5) [3]
傷害、中毒および処置合併症	8 (9.1) [11]	12 (14.0) [21]
挫傷	3 (3.4) [3]	7 (8.1) [8]
臨床検査	7 (8.0) [10]	12 (14.0) [19]
リパーゼ増加	1 (1.1) [1]	7 (8.1) [7]
アミラーゼ増加	2 (2.3) [2]	5 (5.8) [5]

HLT=high level term; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/HLT/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: System organ classes are sorted by decreasing total frequency based on the ZLP 0.3mg/kg treatment group; ties are sorted alphabetically. High level terms are sorted by decreasing total frequency based on the ZLP 0.3mg/kg treatment group within SOCs. Preferred terms are presented by decreasing total frequency based on the ZLP 0.3mg/kg treatment group within HLTs; ties are sorted alphabetically.
Data source: Table 14.3.3.1

4.2.5.2.3　重症度別の有害事象

重症度が高度（有害事象共通用語基準グレード 3、4、及び 5）の TEAE（SS）を表 4.2-18 に示した。

TEAE の重症度は、大部分が軽度（ジルコプラン群：36 例、41.9%及びプラセボ群：29 例、33.0%、以降同順）又は中等度（20 例、23.3%及び 22 例、25.0%）であった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.10.1）。

重症度が高度の TEAE の発現割合は、ジルコプラン群（10 例、11.6%）及びプラセボ群（11 例、12.5%）で同程度であった。いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した重症度が高度の TEAE（PT 別）は、重症筋無力症（MG の悪化）（ジルコプラン群：3 例、3.5%及びプラセボ群：3 例、3.4%）及びＣＯＶＩＤ－１９肺炎（ジルコプラン群：1 例、1.2%及びプラセボ群：2 例、2.3%）で、各投与群の発現割合は同程度であった。

表 4.2-18　重症度が高度（CTCAE グレード 3、4、及び 5）の TEAE−SS

MedDRA Version 24.0 SOC PT	Placebo N=88 n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg N=86 n (%) [#]
Any severe TEAE	11 (12.5) [14]	10 (11.6) [24]
感染症および寄生虫症	3 (3.4) [4]	4 (4.7) [7]
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.1) [1]	1 (1.2) [1]
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	2 (2.3) [2]	1 (1.2) [1]
食道カンジダ症	0	1 (1.2) [1]
口腔カンジダ症	0	1 (1.2) [1]
肺炎	0	1 (1.2) [1]
敗血症	0	1 (1.2) [1]
扁桃炎	0	1 (1.2) [1]
歯感染	1 (1.1) [1]	0
胃腸障害	1 (1.1) [1]	3 (3.5) [4]
上腹部痛	0	1 (1.2) [1]
アフタ性潰瘍	0	1 (1.2) [1]
口腔内潰瘍形成	0	1 (1.2) [1]
嚥下痛	0	1 (1.2) [1]
嘔吐	1 (1.1) [1]	0
臨床検査	0	3 (3.5) [3]
アミラーゼ増加	0	1 (1.2) [1]
リパーゼ増加	0	1 (1.2) [1]
体重減少	0	1 (1.2) [1]
神経系障害	5 (5.7) [7]	3 (3.5) [4]
重症筋無力症	3 (3.4) [5]	3 (3.5) [4]
脳出血	1 (1.1) [1]	0
脳血管発作	1 (1.1) [1]	0
血液およびリンパ系障害	0	2 (2.3) [2]
貧血	0	1 (1.2) [1]
白血球減少症	0	1 (1.2) [1]
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.1) [1]	1 (1.2) [1]
筋痙縮	0	1 (1.2) [1]
筋力低下	1 (1.1) [1]	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.2) [2]
呼吸困難	0	1 (1.2) [1]
肺塞栓症	0	1 (1.2) [1]
血管障害	0	1 (1.2) [1]
深部静脈血栓症	0	1 (1.2) [1]
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (1.1) [1]	0
妊娠悪阻	1 (1.1) [1]	0

COVID-19=coronavirus disease 2019; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Severe TEAEs were those with CTCAE Grade 3 or above or those without a CTCAE grading classified as ‘severe’ by the Investigator.
Note: System organ classes are sorted by decreasing total frequency based on the ZLP 0.3mg/kg treatment group; ties are sorted alphabetically. Preferred terms are presented by decreasing total frequency based on the ZLP 0.3mg/kg treatment group within SOCs; ties are sorted alphabetically.
Data source: Table 14.3.5.1

4.2.5.2.4　　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（SS）を表 4.2-19 に示した。

治験薬と関連ありと判断された TEAE の割合は、プラセボ群（22 例、25.0%）と比較してジルコプラン群（28 例、32.6%）で高かった。

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE（PT 別）は、注射部位内出血（ジルコプラン群：10 例、11.6%及びプラセボ群：4 例、4.5%）及び注射部位疼痛（ジルコプラン群：8 例、9.3%及びプラセボ群：3 例、3.4%）で、プラセボ群と比較してジルコプラン群で発現割合が高かった。

表 4.2-19　治験薬と関連ありと判断された TEAE–SS

MedDRA Version 24.0 **SOC** **PT**	**Placebo** **N=88** **n (%) [#]**	**ZLP 0.3mg/kg** **N=86** **n (%) [#]**
Any treatment-related TEAE	22 (25.0) [34]	28 (32.6) [55]
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (10.2) [9]	20 (23.3) [29]
注射部位内出血	4 (4.5) [4]	10 (11.6) [13]
注射部位疼痛	3 (3.4) [3]	8 (9.3) [9]
注射部位反応	0	3 (3.5) [3]
無力症	0	1 (1.2) [1]
空腹	0	1 (1.2) [1]
注射部位血腫	0	1 (1.2) [1]
注射部位出血	0	1 (1.2) [1]
注射部位発疹	2 (2.3) [2]	0
皮膚および皮下組織障害	4 (4.5) [6]	4 (4.7) [6]
発疹	2 (2.3) [4]	2 (2.3) [2]
血管浮腫	0	1 (1.2) [1]
そう痒症	0	1 (1.2) [1]
蕁麻疹	0	1 (1.2) [2]
脱毛症	1 (1.1) [1]	0
嵌入爪	1 (1.1) [1]	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.3) [2]	3 (3.5) [4]
挫傷	1 (1.1) [1]	3 (3.5) [4]
転倒	1 (1.1) [1]	0
臨床検査	3 (3.4) [3]	3 (3.5) [6]
リパーゼ増加	0	3 (3.5) [3]
アミラーゼ増加	1 (1.1) [1]	2 (2.3) [2]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.2) [1]
リンパ球数減少	1 (1.1) [1]	0
リンパ球数増加	1 (1.1) [1]	0
神経系障害	4 (4.5) [4]	3 (3.5) [3]
頭痛	3 (3.4) [3]	3 (3.5) [3]
錯感覚	1 (1.1) [1]	0
胃腸障害	0	2 (2.3) [4]
上腹部痛	0	1 (1.2) [1]
アフタ性潰瘍	0	1 (1.2) [2]
悪心	0	1 (1.2) [1]
血液およびリンパ系障害	1 (1.1) [1]	1 (1.2) [1]
白血球減少症	0	1 (1.2) [1]
リンパ球減少症	1 (1.1) [1]	0
感染症および寄生虫症	4 (4.5) [4]	1 (1.2) [1]
口腔カンジダ症	0	1 (1.2) [1]
歯肉炎	1 (1.1) [1]	0
単純ヘルペス性髄膜脳炎	1 (1.1) [1]	0
歯感染	1 (1.1) [1]	0
尿路感染	1 (1.1) [1]	0

表 4.2-19 治験薬と関連ありと判断された TEAE−SS（続き）

MedDRA Version 24.0 SOC PT	Placebo N=88 n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg N=86 n (%) [#]
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.1) [1]	1 (1.2) [1]
筋痙縮	0	1 (1.2) [1]
筋肉痛	1 (1.1) [1]	0
免疫系障害	1 (1.1) [1]	0
季節性アレルギー	1 (1.1) [1]	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2.3) [2]	0
アクロコルドン	1 (1.1) [1]	0
髄膜転移	1 (1.1) [1]	0
精神障害	1 (1.1) [1]	0
易刺激性	1 (1.1) [1]	0

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: System organ classes are sorted by decreasing total frequency based on the ZLP 0.3mg/kg treatment group; ties are sorted alphabetically. Preferred terms are presented by decreasing total frequency based on the ZLP 0.3mg/kg treatment group within SOCs; ties are sorted alphabetically.
Note: Treatment-related TEAEs were considered to be related to investigational medicinal product by the Investigator.
Data source: Table 14.3.6.1

4.2.5.2.5 新型コロナウイルス感染症関連の有害事象

いずれの地域（北米、欧州、及び東アジア）でも、大部分の被験者が COVID-19 の世界的流行中（2020 年 3 月 11 日より後）に本試験に登録した。COVID-19 の世界的流行前に TEAE を発現した被験者数が少なかったため、COVID-19 の世界的流行が TEAE に及ぼす影響を結論付けることはできなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.1.1.5.3、Table 14.3.2.2、Table 14.3.2.4）。

COVID-19 関連の TEAE の発現割合は全体的に低く、ジルコプラン群で 3 例（3.5%）及びプラセボ群で 4 例（4.5%）で同程度であった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.12.4.1）。

4.2.5.2.6 有害事象の部分集団解析

全般的に、各部分集団（人種、年齢、性別、ベースライン時の罹病期間、ベースライン時の MGFA Class 分類、慢性腎疾患のステージ、及び治療抵抗性の状態）における投与群間の TEAE の発現割合は、全体集団の結果と同程度であった。いくつかの部分集団では被験者数が少ないため、結果の解釈には注意が必要である（MG0010 試験 CSR Table 14.3.2.4、Table 14.3.3.4）。

全体及び治療抵抗性の状態による部分集団の TEAE の概要を表 4.2-20 に示した。

表 4.2-20　全体及び治療抵抗性の状態による部分集団の TEAE の概要–SS

Category	Overall		Refractory		Nonrefractory	
	Placebo N=88 n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg N=86 n (%) [#]	Placebo N=44 n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg N=44 n (%) [#]	Placebo N=44 n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg N=42 n (%) [#]
Any TEAEs	62 (70.5) [222]	66 (76.7) [291]	34 (77.3) [128]	39 (88.6) [176]	28 (63.6) [94]	27 (64.3) [115]
Serious TEAEs	13 (14.8) [18]	11 (12.8) [15]	8 (18.2) [12]	6 (13.6) [9]	5 (11.4) [6]	5 (11.9) [6]
TEAEs resulting in permanent withdrawal from IMP [a]	2 (2.3) [2]	4 (4.7) [4]	0	1 (2.3) [1]	2 (4.5) [2]	3 (7.1) [3]
Treatment-related TEAEs	22 (25.0) [34]	28 (32.6) [55]	13 (29.5) [17]	16 (36.4) [28]	9 (20.5) [17]	12 (28.6) [27]
Severe TEAEs	11 (12.5) [14]	10 (11.6) [24]	8 (18.2) [10]	6 (13.6) [17]	3 (6.8) [4]	4 (9.5) [7]
All deaths (number of study participants with AEs leading to death) [b]	1	1	0	0	1	1
Deaths (TEAEs leading to death)	1 (1.1) [1]	1 (1.2) [2]	0	0	1 (2.3) [1]	1 (2.4) [2]

AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP=investigational medicinal product; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: Treatment-related TEAEs were considered to be related to IMP by the Investigator.
Note: Severe TEAEs were those with CTCAE Grade 3 or above or those without a CTCAE grading classified as 'severe' by the Investigator.
a. Includes all deaths.
b. All deaths were based on all study participants screened and refers to all deaths that occurred on study.
Data sources: Table 14.3.2.1 and Table 14.3.2.4

4.2.5.2.7　死亡

本項には死亡及び死亡に至った TEAE の概要を示し、4.2.10 項に詳細を示した。

本試験では、2 例（ジルコプラン群：1 例、1.2%及びプラセボ群：1 例、1.1%）が死亡した。ジルコプラン群の 1 例は、ＣＯＶＩＤ－１９及びＣＯＶＩＤ－１９肺炎（いずれも死亡に至った TEAE、重篤）、プラセボ群の 1 例は脳出血（死亡に至った TEAE、重篤）により死亡した。いずれの事象も、治験薬と関連なしと判断された。ＣＯＶＩＤ－１９及び脳出血は、治験薬の投与中止に至った TEAE であった（表 4.2-16、MG0010 試験 CSR Table 14.3.7.1、Table 14.3.9.1、Table 14.3.11.5、Listing 16.2.7.2、Listing 16.2.7.3）。

4.2.5.2.8　重篤な有害事象

本項には SAE の概要を示し、4.2.10 項に詳細を示した。

SAE の概要（SS）を表 4.2-21 に示した。

SAE の発現割合は、ジルコプラン群で 11 例（12.8%）及びプラセボ群で 13 例（14.8%）で同程度であった。いずれかの投与群で 2%超の被験者に発現した SAE（PT 別）のうち、ＣＯＶＩＤ－１９及びＣＯＶＩＤ－１９肺炎の発現割合は両投与群で同程度（各事象ジルコプラン群：1 例、1.2%及びプラセボ群：2 例、2.3%）、重症筋無力症（MG の悪化）はプラセボ群（5 例、5.7%）と比較してジルコプラン群（2 例、2.3%）でやや低かった。

各投与群で認められた治験薬と関連ありと判断された SAE（PT 別）は、ジルコプラン群で口腔カンジダ症、アフタ性潰瘍、リパーゼ増加、及び血管浮腫（各 1 例、1.2%）、プラセボ群で単純ヘルペス性髄膜脳炎及び髄膜転移（各 1 例、1.1%）であった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.11.3）。

SAE のうち、ジルコプラン群の 1 例に発現したＣＯＶＩＤ－１９及びプラセボ群の 1 例に発現した脳出血では、いずれも治験薬の投与を中止し、転帰は死亡であった。この他の治験薬の投与中止に至った SAE は、ジルコプラン群の 1 例に発現したアフタ性潰瘍及びプラセボ群の 1 例に発現した妊娠悪阻であった（MG0010 試験 CSR Listing 16.2.7.2）。

表 4.2-21　SAE の概要−SS

MedDRA Version 24.0 **SOC** **PT**	**Placebo** **N=88** **n (%) [#]**	**ZLP 0.3mg/kg** **N=86** **n (%) [#]**
Any serious TEAE	13 (14.8) [18]	11 (12.8) [15]
感染症および寄生虫症	4 (4.5) [6]	4 (4.7) [6]
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (2.3) [2]	1 (1.2) [1]
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	2 (2.3) [2]	1 (1.2) [1]
食道カンジダ症	0	1 (1.2) [1]
口腔カンジダ症	0	1 (1.2) [1]
肺炎	0	1 (1.2) [1]
敗血症	0	1 (1.2) [1]
単純ヘルペス性髄膜脳炎	1 (1.1) [2]	0
神経系障害	7 (8.0) [8]	2 (2.3) [3]
重症筋無力症	5 (5.7) [6]	2 (2.3) [3]
脳出血	1 (1.1) [1]	0
脳血管発作	1 (1.1) [1]	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.2) [1]
貧血	0	1 (1.2) [1]
胃腸障害	1 (1.1) [1]	1 (1.2) [1]
アフタ性潰瘍	0	1 (1.2) [1]
嘔吐	1 (1.1) [1]	0
臨床検査	0	1 (1.2) [1]
リパーゼ増加	0	1 (1.2) [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.1) [1]	1 (1.2) [1]
基底細胞癌	0	1 (1.2) [1]
髄膜転移	1 (1.1) [1]	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.1) [1]	1 (1.2) [1]
肺塞栓症	0	1 (1.2) [1]
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.1) [1]	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.2) [1]
血管浮腫	0	1 (1.2) [1]
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (1.1) [1]	0
妊娠悪阻	1 (1.1) [1]	0

COVID-19=coronavirus disease 2019; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SAE=serious adverse event; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan

Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.

Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.

Note: System organ classes are sorted by decreasing total frequency based on the ZLP 0.3mg/kg treatment group; ties are sorted alphabetically. Preferred terms are presented by decreasing total frequency based on the ZLP 0.3mg/kg treatment group within SOCs; ties are sorted alphabetically.

Data source: Table 14.3.4.1

4.2.5.2.9　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE の概要（SS）を表 4.2-22 に示した。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、ジルコプラン群で 4 例（4.7%）及びプラセボ群で 2 例（2.3%）で同程度であった。

ジルコプラン群で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE（PT 別）は、アフタ性潰瘍、口腔内潰瘍形成、ＣＯＶＩＤ－１９、及び肝酵素上昇（各 1 例、1.2%）であった。このうち、アフタ性潰瘍は重篤かつ治験薬と関連あり、ＣＯＶＩＤ－１９は重篤かつ転帰が死亡であった。また、アフタ性潰瘍を発現した被験者は、非重篤なＣＯＶＩＤ－１９を発現した（MG0010 試験 CSR Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.7.2）。

プラセボ群で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE（PT 別）は、脳出血及び妊娠悪阻（各 1 例、1.1%）であった。いずれの事象も重篤で、脳出血の転帰は死亡であった（MG0010 試験 CSR Listing 16.2.7.2、Listing 16.2.7.3）。

表 4.2-22　治験薬の投与中止に至った TEAE の概要–SS

MedDRA Version 24.0 SOC PT	Placebo N=88 n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg N=86 n (%) [#]
Any TEAEs resulting in permanent withdrawal from IMP [a]	2 (2.3) [2]	4 (4.7) [4]
胃腸障害	0	2 (2.3) [2]
アフタ性潰瘍	0	1 (1.2) [1]
口腔内潰瘍形成	0	1 (1.2) [1]
感染症および寄生虫症	0	1 (1.2) [1]
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (1.2) [1]
臨床検査	0	1 (1.2) [1]
肝酵素上昇	0	1 (1.2) [1]
神経系障害	1 (1.1) [1]	0
脳出血	1 (1.1) [1]	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (1.1) [1]	0
妊娠悪阻	1 (1.1) [1]	0

COVID-19=coronavirus disease 2019; IMP=investigational medicinal product; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: System organ classes are sorted by decreasing total frequency based on the ZLP 0.3mg/kg treatment group; ties are sorted alphabetically. Preferred terms are presented by decreasing total frequency based on the ZLP 0.3mg/kg treatment group within SOCs; ties are sorted alphabetically.
a.　Includes all deaths.
Data source: Table 14.3.7.1

4.2.5.2.10　その他の注目すべき有害事象

注目すべき TEAE の概要（SS）をカテゴリ及び重篤／非重篤別に表 4.2-23 に示した。

感染症、注射部位反応、過敏症、肝臓系事象、及び悪性腫瘍の注目すべき TEAE が認められた。アナフィラキシー反応の注目すべき TEAE は認められなかった。

感染症の注目すべき TEAE では、プラセボ群（16 例、18.2%）と比較してジルコプラン群（23 例、26.7%）で発現割合が高く、これは非重篤な事象（ジルコプラン群：19 例、22.1%及びプラセボ群：12 例、13.6%）の発現割合に起因していた。非重篤な感染症事象（高位語別）の発現割合で

は、上気道感染でプラセボ群（6 例、6.8%）と比較してジルコプラン群（12 例、14.0%）で 5%以上高く、尿路感染でプラセボ群（4 例、4.5%）と比較してジルコプラン群（7 例、8.1%）で 2.5%以上 5%未満高かった。重篤な感染症事象（PT 別）は、ＣＯＶＩＤ－１９及びＣＯＶＩＤ－１９肺炎（各事象ジルコプラン群：1 例、1.2%及びプラセボ群：2 例、2.3%）、食道カンジダ症、口腔カンジダ症、肺炎、及び敗血症（各事象ジルコプラン群：1 例、1.2%及びプラセボ群：0 例）、単純ヘルペス性髄膜脳炎（ジルコプラン群：0 例、プラセボ群：1 例、1.1%）であった。本試験では、ナイセリア感染は報告されなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.14.1、Listing 16.2.7.4）。

注射部位反応の注目すべき TEAE では、プラセボ群（13 例、14.8%）と比較してジルコプラン群（23 例、26.7%）で発現割合が高く、これは PT の注射部位内出血（ジルコプラン群：14 例、16.3%及びプラセボ群：8 例、9.1%）及び注射部位疼痛（ジルコプラン群：8 例、9.3%及びプラセボ群：3 例、3.4%）の発現割合に起因していた。注射部位反応の注目すべき TEAE では、重篤及び重症度が高度と判断された事象、並びに治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.5.1、Table 14.3.7.1、Table 14.3.14.1、Table 14.3.14.4、Listing 16.2.7.4）。

その他の注目すべき TEAE の発現割合は、ジルコプラン群（過敏症：8 例、9.3%、肝臓系事象：3 例、3.5%、悪性腫瘍：1 例、1.2%）とプラセボ群（過敏症：8 例、9.1%、肝臓系事象：1 例、1.1%、悪性腫瘍：1 例、1.1%）で同程度であった。重篤な事象（PT 別）は、過敏症事象の血管浮腫（ジルコプラン群：1 例、1.2%及びプラセボ群：0 例）、悪性腫瘍の基底細胞癌（ジルコプラン群：1 例、1.2%及びプラセボ群：0 例）及び髄膜転移（ジルコプラン群：0 例及びプラセボ群：1 例、1.1%）であった。肝臓系事象では重篤な事象はなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.14.1）。

表 4.2-23　注目すべき TEAE の概要−SS

MedDRA Version 24.0 Event category Seriousness	Placebo N=88 n (%)	ZLP 0.3mg/kg N=86 n (%)
Any TEAEs of interest	29 (33.0)	41 (47.7)
Infections [a]	16 (18.2)	23 (26.7)
Nonserious	12 (13.6)	19 (22.1)
Serious	4 (4.5)	4 (4.7)
Injection site reactions [b]	13 (14.8)	23 (26.7)
Nonserious	13 (14.8)	23 (26.7)
Serious	0	0
Hypersensitivity [c]	8 (9.1)	8 (9.3)
Nonserious	8 (9.1)	7 (8.1)
Serious	0	1 (1.2)
Hepatic events [d]	1 (1.1)	3 (3.5)
Nonserious	1 (1.1)	3 (3.5)
Serious	0	0
Malignancies [e]	1 (1.1)	1 (1.2)
Nonserious	0	0
Serious	1 (1.1)	1 (1.2)

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SMQ=Standard MedDRA Query; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan

Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within PT.

a. Infections: TEAEs in MedDRA SOC “Infections and infestations” and/or with high level term “Neisseria infections.”
b. Injection site reactions: TEAEs in MedDRA high level term “Injection site reactions” or high level term “Administration site reactions NEC."
c. Hypersensitivity: Serious TEAEs in MedDRA SMQ “Hypersensitivity (narrow scope)” and TEAEs in SMQ “Hypersensitivity (narrow scope).”
d. Hepatic events: TEAEs in MedDRA SMQ narrow scope of “Drug-related hepatic disorders–comprehensive search (SMQ)” excluding the 2 sub-SMQs of “Liver neoplasms, benign (incl cysts and polyps) (SMQ)” and “Liver neoplasms, malignant and unspecified (SMQ).”
e. Malignancies: TEAEs in either "Malignant or unspecified tumours (SMQ)" or "Malignant tumours (SMQ)" MedDRA SMQs.

Data source: Table 14.3.14.1

4.2.5.2.11　臨床検査値

4.2.5.2.11.1　血液学的検査

血液学的検査結果では、好酸球数（白血球分画：好酸球を含む）の増加を除き、治験薬に関連する明確な傾向及び投与群間の顕著な違いは認められなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.15.2、Table 14.3.15.8、Table 14.3.15.11、Listing 16.2.8.1）。

ベースラインに基準範囲内であった血液学的検査値がベースライン後に基準範囲外（5%以上の被験者で低値又は高値）に変動した被験者の割合のうち、プラセボ群と比較してジルコプラン群で 5%以上高かった検査項目は、好酸球数（ベースライン後高値）、リンパ球数（ベースライン後低値）、白血球分画：好酸球（ベースライン後高値）、及び平均赤血球ヘモグロビン濃度（ベースライン後低値）であった。一方で、ベースラインに基準範囲内であった血液学的検査値がベースライン後に基準範囲外（5%以上の被験者で低値又は高値）に変動した被験者の割合のうち、プラセボ群と比較してジルコプラン群で 5%以上低かった検査項目は、白血球分画：リンパ球（ベースライン後低値）及び白血球分画：好中球（ベースライン後高値）であった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.15.8）。

好酸球数では、ベースラインに基準範囲内であった値がベースライン後に高値に変動した被験者の割合が、プラセボ群（1 例、1.1%）と比較してジルコプラン群（16 例、18.6%）で高かった。この差は Day 57 来院（ジルコプラン群：12 例、14.0%及びプラセボ群：0 例）及び Day 84 来院（ジルコプラン群：10 例、11.6%及びプラセボ群：1 例、1.1%）で確認された。その他の来院時の

割合は、ジルコプラン群とプラセボ群で同程度であった。ベースライン後に好酸球数が高値となった被験者では、治験薬の投与中止に至った被験者、並びに明確な臓器障害及び好酸球増加症候群を有した被験者はいなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.15.8、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.8.1）。

血液学的検査に顕著な異常値が認められた被験者の割合は、リンパ球絶対数（低値）を除いて、いずれの評価時点でもジルコプラン群とプラセボ群でおおむね同程度であった。リンパ球絶対数（低値）で顕著な異常値が認められた被験者の割合は、プラセボ群（11 例、12.5%）と比較してジルコプラン群（7 例、8.1%）でやや低かった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.15.11）。

全体的に、血液学的検査項目に関連した TEAE の発現割合は低かった。血液学的検査項目に関連した TEAE のうち、貧血（全体で 1/2 例、ジルコプラン群）は重篤、白血球減少症（全体で 1/1 例、ジルコプラン群）、リンパ球数減少（全体で 1/3 例、プラセボ群）、リンパ球数増加（全体で 1/1 例、プラセボ群）、及びリンパ球減少症（全体で 1/1 例、プラセボ群）は治験薬と関連ありと判断された（MG0010 試験 CSR Table 14.3.3.1、Table 14.3.4.1、Table 14.3.6.1、Listing 16.2.7.1）。

4.2.5.2.11.2　血液生化学検査

血液生化学検査結果では、膵酵素値（アミラーゼ及びリパーゼ）の上昇を除き、治験薬に関連する明確な傾向及び投与群間の顕著な違いは認められなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.15.1、Table 14.3.15.7、Table 14.3.15.12、Listing 16.2.1.1、Listing 16.2.4.4、Listing 16.2.4.6、Listing 16.2.4.7、Listing 16.2.5.1、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.8.2）。

ベースラインに基準範囲内であった血液生化学検査値がベースライン後に基準範囲外（5%以上の被験者で低値又は高値）に変動した被験者の割合のうち、プラセボ群と比較してジルコプラン群で 5%以上高かった検査項目は、アルカリホスファターゼ（ALP）（ベースライン後高値）、リパーゼ（ベースライン後高値）、蛋白（ベースライン後低値）、及びカリウム（ベースライン後高値）であった。ベースラインに基準範囲内であった血液生化学検査値がベースライン後に基準範囲外（5%以上の被験者で低値又は高値）に変動した被験者の割合のうち、プラセボ群と比較してジルコプラン群で 5%以上低かった検査項目はなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.15.7）。

ベースラインに基準範囲内であった膵酵素値がベースライン後に高値に変動した被験者の割合は、リパーゼではプラセボ群（8 例、9.1%）と比較してジルコプラン群（18 例、20.9%）で高く、アミラーゼではプラセボ群（10 例、11.4%）と比較してジルコプラン群（12 例、14.0%）でやや高かった。ベースライン後に膵酵素値が高値となった被験者の大部分では、ジルコプラン投与を継続している間の膵酵素値上昇は一過性であった。このうち、治験薬の投与中止に至った被験者及び TEAE（膵炎）に関連する膵酵素値上昇を生じた被験者はいなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.15.7、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.8.2）。

血液生化学検査に顕著な異常値が認められた被験者の割合は、リパーゼ及びアミラーゼ［いずれも基準範囲上限値（ULN）の 2 倍超］を除いて、いずれの評価時点でもジルコプラン群とプラセボ群でおおむね同程度であった。リパーゼ及びアミラーゼで顕著な異常値が認められた被験者の割合は、プラセボ群（2 例、2.3%及び 0 例）と比較してジルコプラン群（10 例、11.6%及び 6 例、7.0%）で 5%以上高かった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.15.12）。

全体的に、血液生化学検査項目に関連した TEAE の発現割合は低かった。血液生化学検査項目に関連した TEAE のうち、リパーゼ増加（ジルコプラン群：1/7 例）は重篤、リパーゼ増加（ジルコプラン群：3/7 例）、アミラーゼ増加（ジルコプラン群：2/5 例、プラセボ群：1/2 例）、及びアラ

ニンアミノトランスフェラーゼ増加（ジルコプラン群：1/1 例）は治験薬と関連ありと判断された。本試験では、膵炎の TEAE は報告されなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.3.1、Table 14.3.4.1、Table 14.3.6.1、Listing 16.2.7.1）。

Hy's Law の基準（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値又はアラニンアミノトランスフェラーゼ値が ULN の 3 倍超、総ビリルビン値が ULN の 2 倍超、及び ALP 値が ULN の 2 倍未満）を含む薬物性肝障害の可能性の臨床検査基準に該当した被験者はいなかった。肝機能検査値の上昇については、ジルコプラン群の 2 例（2.3%）で総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超（このうち 1 例は 2 倍超まで上昇）、及びジルコプラン群の 2 例（2.3%）で ALP 値が ULN の 1.5 倍超となった。ジルコプラン群の 1 例では複数の肝機能検査値の上昇が認められ、肝酵素上昇の TEAE（非重篤、治験薬との関連なし）により治験薬の投与を中止した。当該被験者の肝機能検査値はジルコプランの初回投与前から高く、ジルコプラン投与中止後の検査結果は、検査項目間の整合性に乏しいパターンを示した。また、肝酵素上昇と同時期に発現した末梢性浮腫に反映された多剤投与、病的肥満、及び潜在的な心疾患因子が肝機能検査値上昇の交絡因子であった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.15.13、Table 14.3.15.14、Listing 16.2.1.1、Listing 16.2.4.6、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.7.2、Listing 16.2.8.2、Listing 16.2.8.10）。

4.2.5.2.11.3　尿検査

尿検査結果では、治験薬に関連する明確な傾向及び投与群間の顕著な違いは認められなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.15.4、Table 14.3.15.5）。

ベースラインに基準範囲内であった尿検査値がベースライン後に高値に変動した被験者の割合のうち、プラセボ群と比較してジルコプラン群で 5%以上高かった検査項目は尿比重（ジルコプラン群：17 例、19.8%及びプラセボ群：11 例、12.5%）であった。この他に、ベースラインに基準範囲内であった尿検査値がベースライン後に基準範囲外（5%以上の被験者で低値又は高値）に変動した尿検査項目は、いずれの投与群及び評価時点でも認められなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.15.10）。

全体的に、尿検査項目に関連した TEAE の発現割合は低かった。尿検査項目に関連した TEAE のうち、尿路感染（プラセボ群：1/4 例）は治験薬と関連ありと判断された。SAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.3.1、Table 14.3.4.1、Table 14.3.6.1、Table 14.3.7.1、Listing 16.2.7.1）。

4.2.5.2.12　バイタルサイン

バイタルサイン所見に、治験薬に関連する明確な傾向及び投与群間の顕著な違いは認められなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.16.1、Table 14.3.16.2、Listing 16.2.9）。

全体的に、治験薬投与に関連したバイタルサインの異常所見の割合は、脈拍数（50bpm 以下かつベースラインから 15bpm 以上低下）を除いて、ジルコプラン群とプラセボ群でおおむね同程度であった。脈拍数が 50bpm 以下かつベースラインから 15bpm 以上低下に該当した被験者の割合は、プラセボ群（3 例、3.4%）と比較してジルコプラン群（0 例）でやや低かった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.16.3）。

全体的に、バイタルサインパラメータ及び体重に関連した TEAE の発現割合は低く、SAE、治験薬と関連ありと判断された TEAE、及び治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.3.1、Table 14.3.4.1、Table 14.3.6.1、Table 14.3.7.1、Listing 16.2.7.1）。

4.2.5.2.13　12 誘導心電図

12 誘導 ECG 所見に、治験薬に関連する明確な傾向及び投与群間の顕著な違いは認められなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.17.1、Table 14.3.17.2、Listing 16.2.10.1、Listing 16.2.10.2）。

全体的に、治験薬投与に関連した 12 誘導 ECG の異常所見の割合は、QRS 間隔（治験薬投与後の値が 100 ミリ秒超）を除いて、ジルコプラン群とプラセボ群でおおむね同程度であった。QRS 間隔の治験薬投与後の値が 100 ミリ秒超に該当した被験者の割合は、プラセボ群（1 例、1.1%）と比較してジルコプラン群（4 例、4.7%）でやや高かった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.17.3）。

全体的に、12 誘導 ECG に関連した TEAE の発現割合は低く、SAE、治験薬と関連ありと判断された TEAE、及び治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.3.1、Table 14.3.4.1、Table 14.3.6.1、Table 14.3.7.1、Listing 16.2.7.1）。

4.2.5.2.14　コロンビア自殺評価スケール

ベースライン後に C-SSRS で「はい」と回答した被験者は、ほとんどいなかった。ベースライン後に自殺念慮の質問に対して「はい」と回答した被験者数は、ジルコプラン群で 2 例及びプラセボ群で 1 例で、いずれの被験者もベースライン時に「はい」と回答していなかった。ベースライン後に、自殺企図及び自殺念慮を伴わない自傷行為に「はい」と回答した被験者はいなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.20.1、Listing 16.2.11.1）。

4.2.5.2.15　血清中総免疫グロブリン G

いずれの投与群でも、IgG 濃度のベースラインからの変化率の推移（平均値）は臨床的に重要なものではなく、ジルコプラン群とプラセボ群で特筆すべき違いはなかった（MG0010 試験 CSR Figure 2.2.1、Table 14.3.18.1、Table 14.3.18.2、Table 14.3.18.5、Listing 16.2.8.5）。

4.2.6　薬物動態

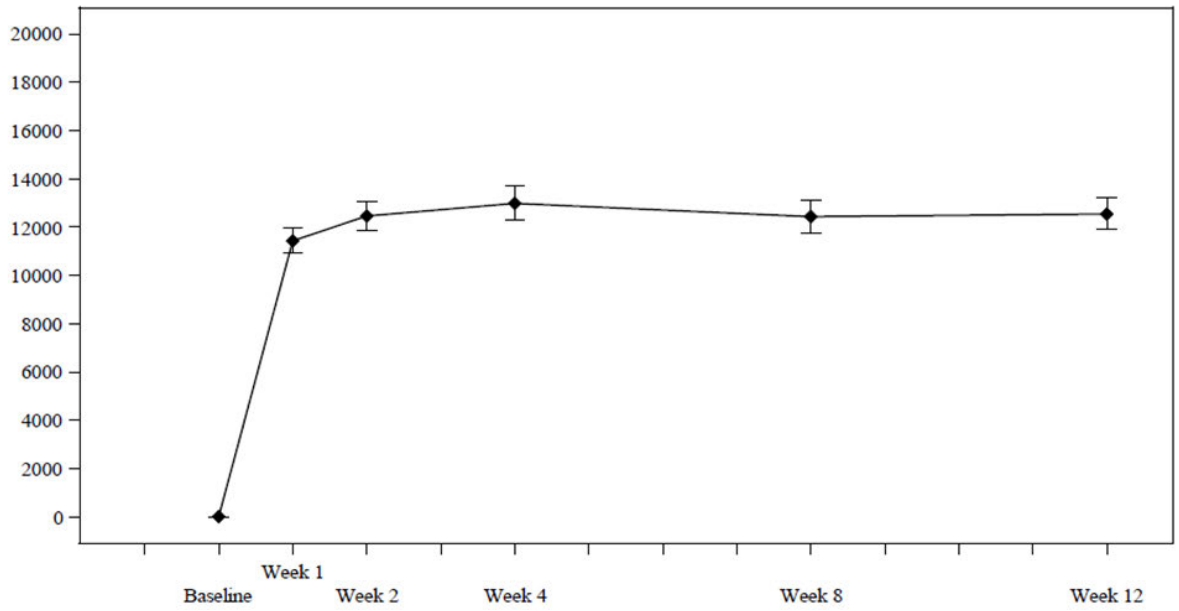
4.2.6.1　ジルコプラン及びその代謝物の血漿中濃度

ジルコプラン群におけるジルコプラン、RA103488、及び RA102758 の血漿中濃度時間推移（PK-PPS）を、それぞれ図 4.2-9、図 4.2-10、及び図 4.2-11 に示した。

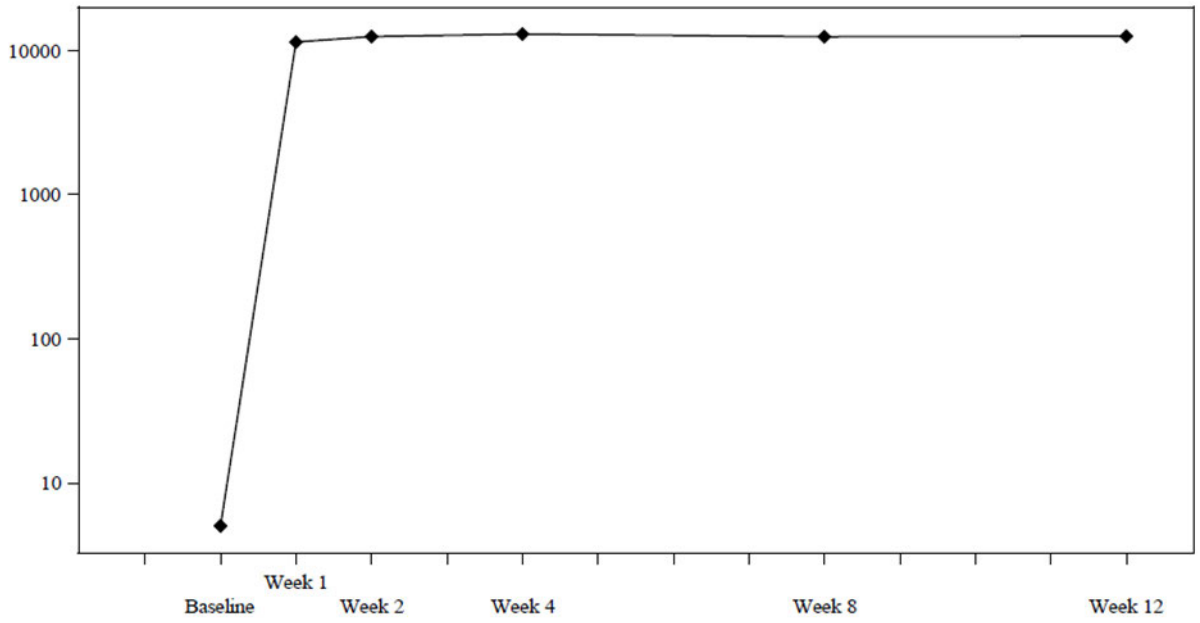
血漿中ジルコプラン濃度は Week 4 に定常状態に到達し、その後 Week 12 まで安定して維持された。Week 4～12 における血漿中ジルコプラン濃度の幾何平均値は、12433.2～12981.7ng/mL であった。ジルコプランの代謝物（RA103488 及び RA102758）の血漿中濃度も同様に、Week 4 に定常状態レベルに到達し、その後 Week 12 まで安定して維持された。Week 4～12 における RA103488 及び RA102758 の血漿中濃度の幾何平均値は、それぞれ 1553.0～1554.3ng/mL 及び 1865.5～2011.8ng/mL であった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.21.1）。

図 4.2-9　血漿中ジルコプラン濃度時間推移–PK-PPS

線形スケール



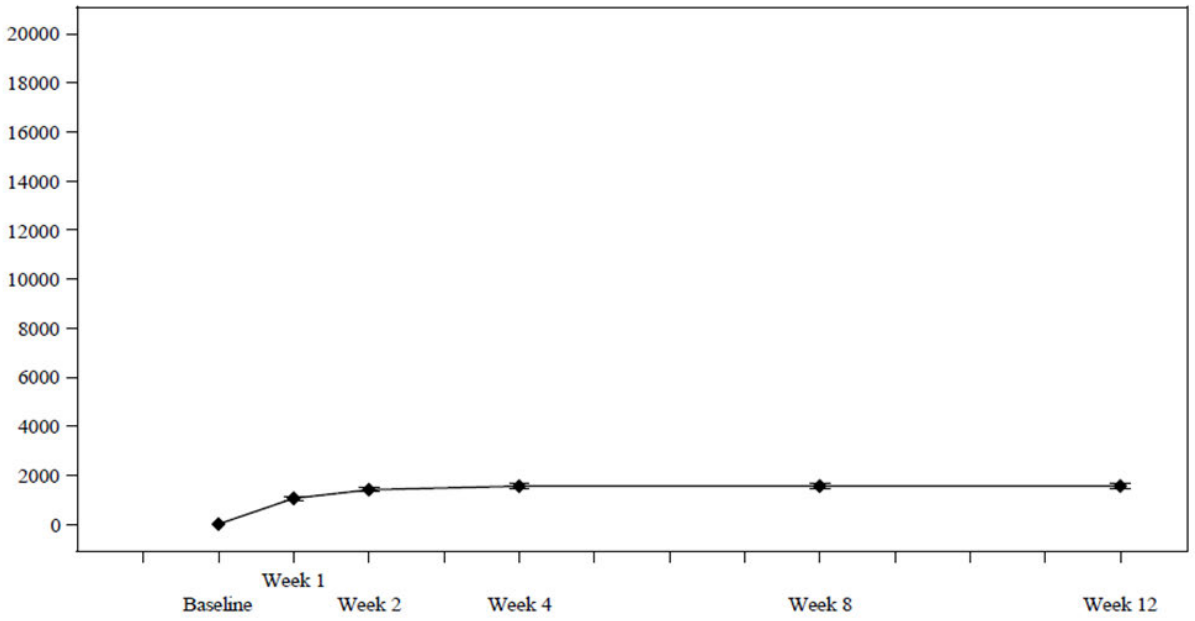
片対数スケール



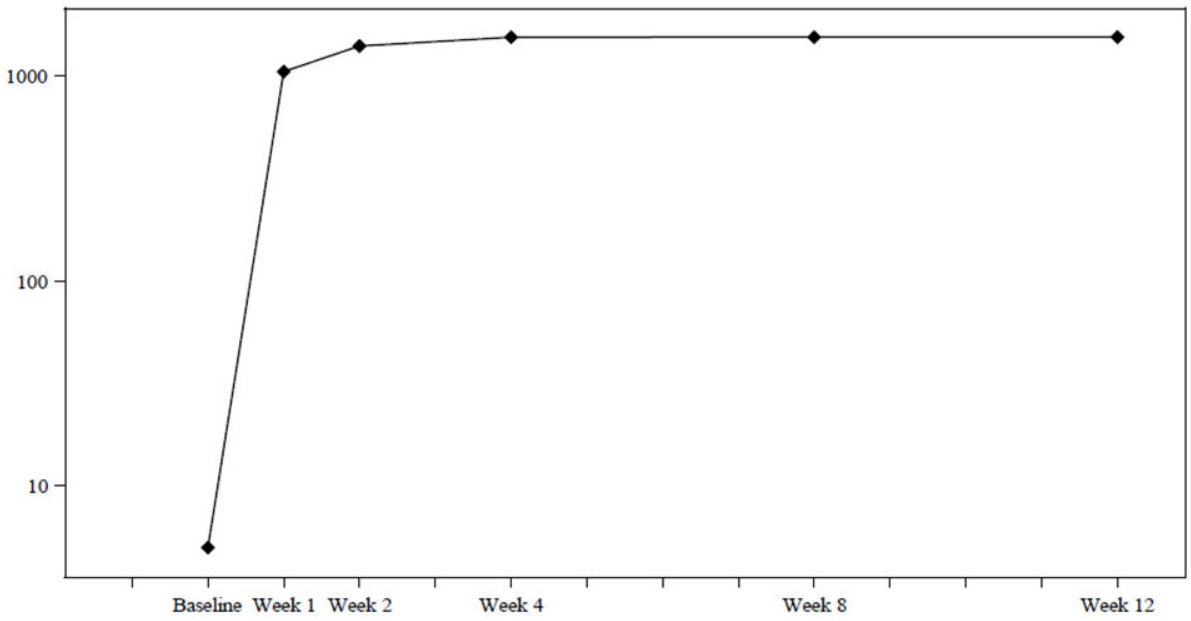
IMP=investigational medicinal product; PK-PPS=Pharmacokinetic Per Protocol Set; ZLP=zilucoplan
Note: The top graph displays the geometric mean ZLP plasma concentrations (ng/mL) on a linear scale with 95% confidence intervals, and the bottom graph displays the geometric mean ZLP plasma concentrations (ng/mL) on a semilogarithmic scale.
Note: Week 12 data of 3 study participants and Week 4 data of 1 study participant were excluded as the assessments occurred when they were off IMP for at least 2 weeks prior.
Data source: Figure 2.3.2

図 4.2-10　血漿中 RA103488 濃度時間推移−PK-PPS

線形スケール



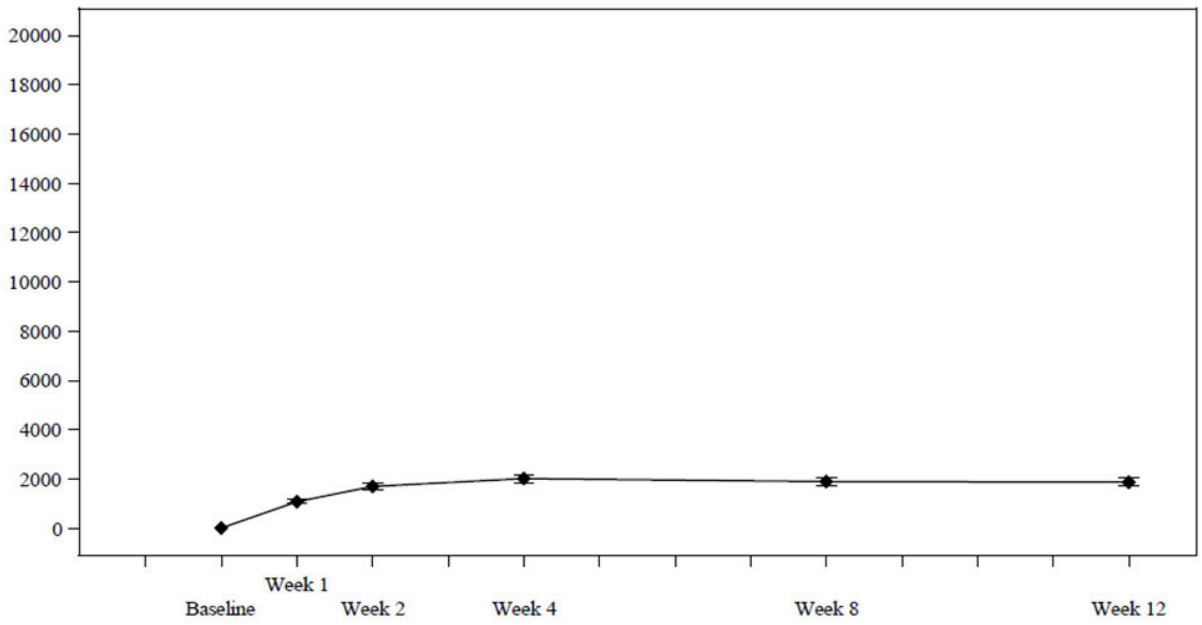
片対数スケール



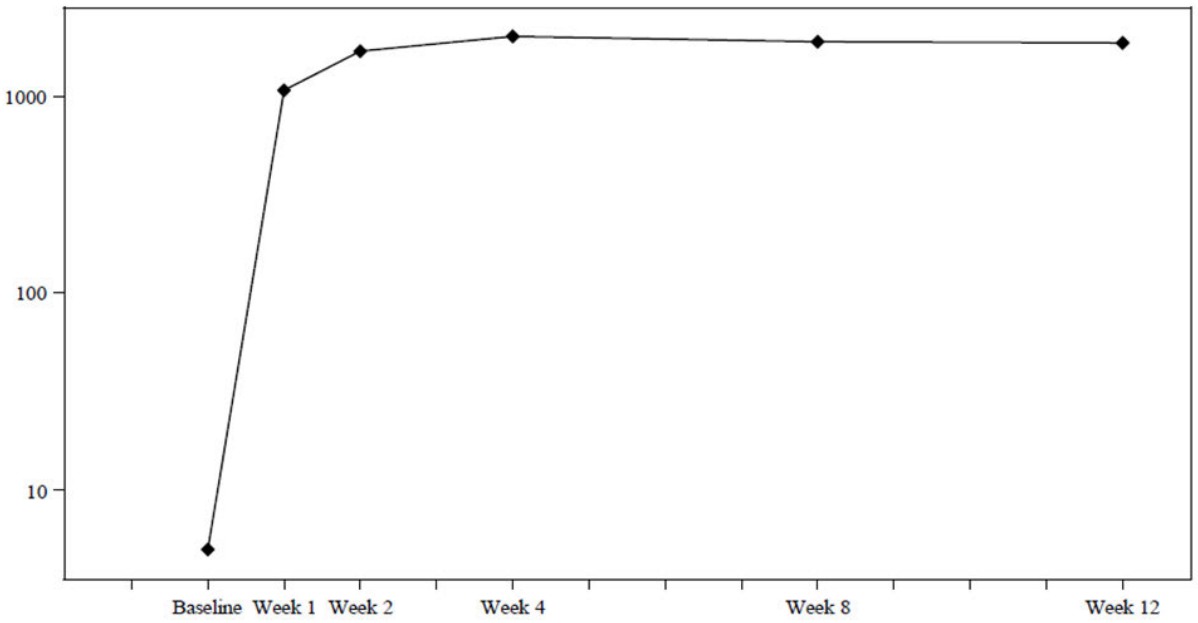
IMP=investigational medicinal product; PK-PPS=Pharmacokinetic Per Protocol Set
Note: The top graph displays the geometric mean RA103488 plasma concentrations (ng/mL) on a linear scale with 95% confidence intervals, and the bottom graph displays the geometric mean RA103488 plasma concentrations (ng/mL) on a semilogarithmic scale.
Note: Week 12 data of 3 study participants and Week 4 data of 1 study participant were excluded as the assessments occurred when they were off IMP for at least 2 weeks prior.
Data source: Figure 2.3.2

図 4.2-11 血漿中 RA102758 濃度時間推移−PK-PPS

線形スケール



片対数スケール



IMP=investigational medicinal product; PK-PPS=Pharmacokinetic Per Protocol Set
Note: The top graph displays the geometric mean RA102758 plasma concentrations (ng/mL) on a linear scale with 95% confidence intervals, and the bottom graph displays the geometric mean RA102758 plasma concentrations (ng/mL) on a semilogarithmic scale.
Note: Week 12 data of 3 study participants and Week 4 data of 1 study participant were excluded as the assessments occurred when they were off IMP for at least 2 weeks prior.
Data source: Figure 2.3.2

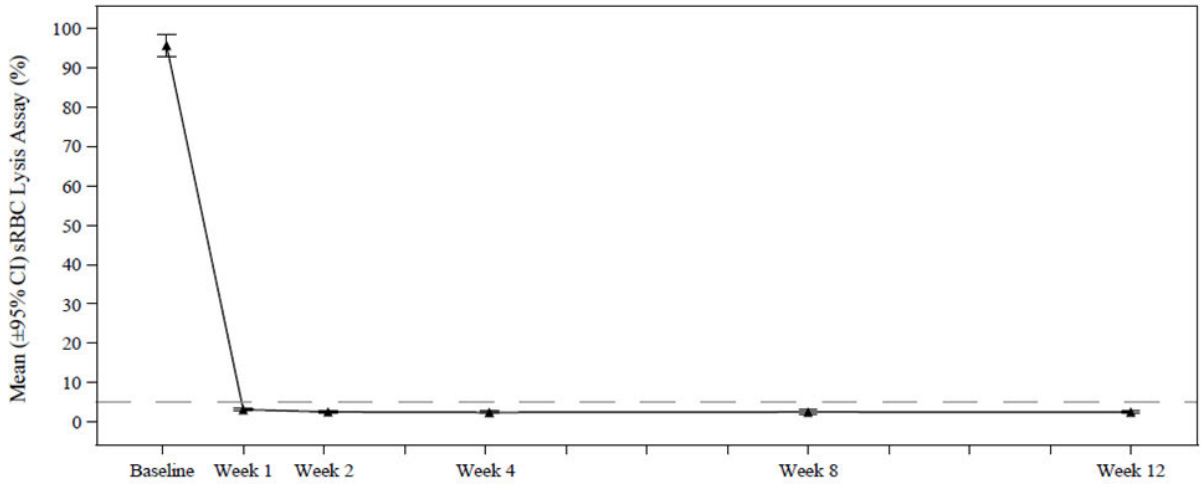
4.2.7　薬力学

4.2.7.1　ヒツジ赤血球溶血試験

ジルコプラン群における sRBC 溶血率の経時的推移（PD-PPS）を図 4.2-12 に示した。

ジルコプラン群における sRBC 溶血阻害の程度は、ベースライン後のすべての評価時点で一貫していた。ジルコプラン群では完全な補体阻害が Week 1～12 に示され、Week 12 のベースラインからの変化率の平均値は−97.51（95% CI：−97.8～−97.2）%であった。プラセボ群における sRBC 溶血率のベースラインからの変化は、試験期間をとおしてほとんど認められなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.22.3.1）。

図 4.2-12　sRBC 溶血率の経時的推移−PD-PPS



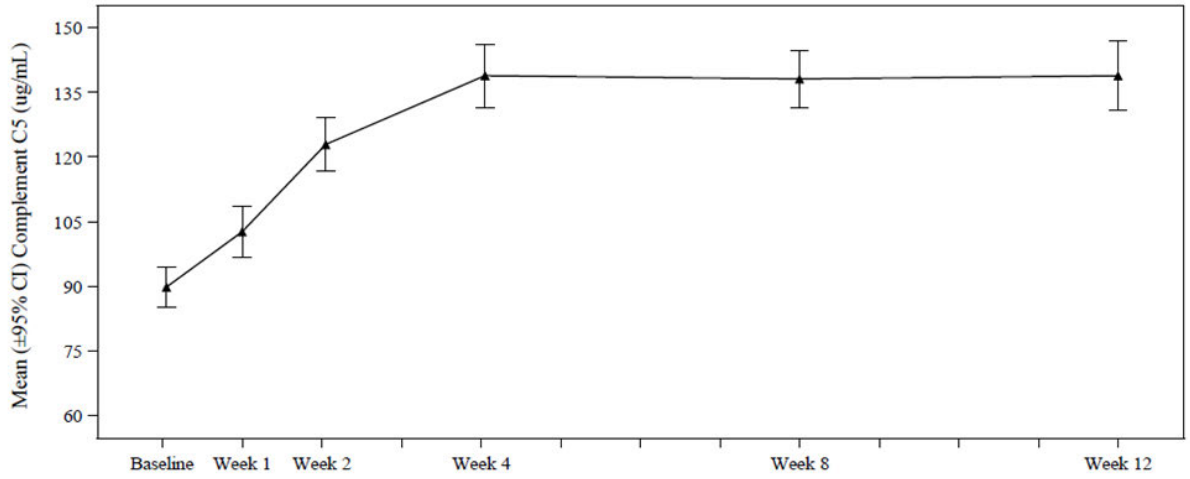
CI=confidence interval; IMP=investigational medicinal product; PD-PPS=Pharmacodynamic Per Protocol Set; sRBC=sheep red blood cell
図はジルコプラン群における sRBC 溶血率の平均値±95% CI を示す。
Note: Week 12 data of 3 study participants and Week 4 data of 1 study participant were excluded as the assessments occurred when they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

4.2.7.2　補体第 5 成分

ジルコプラン群における C5 濃度の経時的推移（PD-PPS）を図 4.2-13 に示した。

ベースラインにおける C5 濃度の平均値は、ジルコプラン群（89.8μg/mL）とプラセボ群（91.4μg/mL）で同程度であった。ジルコプラン群では、C5 濃度の平均値は Week 4 まで経時的に上昇し、その濃度が Week 12 まで維持された。プラセボ群では、C5 濃度の変化は試験期間をとおしてほとんど示されなかった。Week 12 における C5 濃度の平均値は、ジルコプラン群で 138.8μg/mL 及びプラセボ群で 91.3μg/mL であった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.22.1）。

図 4.2-13　C5 濃度の経時的推移−PD-PPS



C5=complement component 5; CI=confidence interval; IMP=investigational medicinal product; PD-PPS=Pharmacodynamic Per Protocol Set
図はジルコプラン群における C5 濃度の平均値±95% CI を示す。
Note: Week 12 data of 3 study participants and Week 4 data of 1 study participant were excluded as the assessments occurred when they were off IMP for at least 2 weeks.
Data source: Figure 2.3.3

4.2.8　免疫原性

NAb 評価用の血液検体採取を計画していたが、薬剤耐性及び測定感度が十分ではなかったため、NAb 測定試験法を確立できなかった。このため、NAb 測定及び評価を実施しなかった。

4.2.8.1　抗薬物抗体

試験期間中の ADA 発現状況の概要（SS）を表 4.2-24 に示した。

ベースライン時に ADA 陽性であった被験者はジルコプラン群で 1/86 例（1.2%）で、プラセボ群ではいなかった。Week 12 までの 1 評価時点以上で治験薬投与後に ADA 陽性となった被験者の割合は低く、ジルコプラン群で 2/86 例（2.3%）及びプラセボ群で 2/88 例（2.3%）で同程度であった。治験薬投与後に ADA 陽性となった 4 例における ADA 抗体価は低かった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.19.1、Table 14.3.19.5、Listing 16.2.8.8）。

表 4.2-24　ADA 発現状況の概要−SS

ADA titer category	Placebo N=88 n/Nsub (%)	ZLP 0.3mg/kg N=86 n/Nsub (%)
Pre-ADA negative–treatment induced ADA negative [a]	83/88 (94.3)	80/86 (93.0)
Pre-ADA negative–treatment induced ADA positive [b]	2/88 (2.3)	2/86 (2.3)
Pre-ADA positive–treatment reduced ADA [c]	0	1/86 (1.2)
Pre-ADA positive–treatment unaffected ADA [d]	0	0
Pre-ADA positive–treatment boosted ADA positive [e]	0	0
Inconclusive [f]	0	0
Missing [g]	3/88 (3.4)	3/86 (3.5)
Total treatment-emergent ADA positive [h]	2/88 (2.3)	2/86 (2.3)
Total pre-ADA positive [i]	0	1/86 (1.2)

ADA=antidrug antibody; Nsub=number of study participants who had a nonmissing measurement for at least 1 post-Baseline visit; SS=Safety Set; ZLP=zilucoplan

Note: Percentages were calculated based on Nsub.

a. Pre-ADA negative–treatment induced ADA negative: Included study participants who were ADA negative at Baseline, and ADA negative at all sampling points posttreatment (up to 1 missing posttreatment sample was allowed).
b. Pre-ADA negative–treatment induced ADA positive: Included study participants who were ADA negative at Baseline and ADA positive at any sampling point posttreatment. This group also included study participants who had a missing pretreatment sample (either missing or insufficient volume) at Baseline with 1 or more ADA positive posttreatment samples.
c. Pre-ADA positive–treatment reduced ADA: Included study participants who were ADA positive at Baseline, and ADA negative at all sampling points posttreatment.
d. Pre-ADA positive–treatment unaffected ADA: Included study participants who were ADA positive at Baseline and were ADA positive at any sampling point posttreatment with titer values of the same magnitude as Baseline (less than or equal to a 2.44-fold difference increase from the Baseline value) The minimum significant ratio of 2.44 was determined during assay validation.
e. Pre-ADA positive–treatment boosted ADA positive: Included study participants who were ADA positive at Baseline and at any sampling point posttreatment with increased titer values compared to Baseline (greater than 2.44-fold increase from Baseline). The minimum significant ratio of 2.44 was determined during assay validation.
f. Inconclusive: Included study participants who were ADA positive at Baseline and some (or all) post-Baseline samples were missing, while other (if present) posttreatment samples were ADA negative.
g. Missing: Included study participants who were ADA negative at Baseline and more than 1 postdose treatment sample was missing, while other (if present) posttreatment samples were ADA negative.
h. Treatment-emergent ADA positive was defined as either pre-ADA negative–treatment induced ADA positive or pre-ADA positive-treatment boosted ADA positive [(b, e)].
i. Pre-ADA positive was defined as all study participants classified as pre-ADA positive [(c, d, e)].

Data source: Table 14.3.19.3

有効性に対する影響

ジルコプラン群で治験薬投与後に ADA 陽性となった被験者 2 例における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は、ADA 陰性であった被験者と比較して数値的に大きかった（MG0010 試験 CSR Figure 2.1.4：図にはベースライン時に ADA 陽性であった被験者 1 例を含む、Table 14.2.1.1、Listing 16.2.8.7、Listing 16.2.8.8）。

PK に対する影響

ジルコプラン群で治験薬投与後に ADA 陽性となった被験者 2 例における血漿中ジルコプラン濃度は、ADA 陰性であった被験者と同程度であった（MG0010 試験 CSR Figure 2.2.3：図にはベースライン時に ADA 陽性であった被験者 1 例を含む、Table 14.3.21.1、Listing 16.2.8.7、Listing 16.2.8.8）。

PD に対する影響

ジルコプラン群で治験薬投与後に ADA 陽性となった被験者 2 例における sRBC 溶血率のベースラインからの変化率（ADA 陽性時）は、ジルコプラン群の他の被験者と同程度であった。試験期間中に ADA 陽性が確認された被験者と陰性であった被験者では、ベースライン後のすべての評価時点で sRBC 溶血率のベースラインからの変化率に特筆すべき違いはなかった（MG0010 試験 CSR Figure 2.3.5.1、Table 14.3.22.3、Listing 16.2.8.7、Listing 16.2.8.9）。

ジルコプラン群で治験薬投与後に ADA 陽性となった被験者 2 例における C5 濃度のベースラインからの変化率（ADA 陽性時）は、ジルコプラン群の他の被験者と同程度であった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.22.3、Listing 16.2.8.7、Listing 16.2.8.9）。

TEAE への影響

ジルコプラン群で治験薬投与後に ADA 陽性となった被験者 2 例のうち、最初に ADA 陽性が認められた時点以降に TEAE を発現した被験者は 1 例（50.0%、1 件：不整脈）であった。プラセボ群で治験薬投与後に ADA 陽性となった被験者 2 例では、最初に ADA 陽性が認められた時点以降に発現した TEAE はなかった。いずれの投与群でも、治験薬投与後に ADA 陽性となった被験者に、自己免疫障害、過敏症反応、及び注射部位反応の TEAE は認められなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.13.1）。

IgG 濃度への影響

いずれの投与群でも、試験期間中に ADA 陽性が確認された被験者と陰性であった被験者では、試験期間をとおした IgG 濃度の幾何平均値の変化量に臨床的に重要な変化は認められず、投与群間の違いに特筆すべきものはなかった（MG0010 試験 CSR Figure 2.2.2、Table 14.3.18.1）。

4.2.8.2 抗ポリエチレングリコール抗体

試験期間中の抗 PEG 抗体発現状況の概要（SS）を表 4.2-25 に示した。

ベースライン時に抗 PEG 抗体陽性であった被験者は、ジルコプラン群で 5/86 例（5.8%）及びプラセボ群で 7/88（8.0%）であった。Week 12 までの 1 評価時点以上で治験薬投与後に抗 PEG 抗体陽性となった被験者の割合は、ADA 陽性となった被験者の割合より高かったが依然として低く、ジルコプラン群で 8/86 例（9.3%）及びプラセボ群で 6/88 例（6.8%）で同程度であった。治験薬投与後に抗 PEG 抗体陽性となった被験者の抗 PEG 抗体価は低かった（表 4.2-24、MG0010 試験 CSR Table 14.3.19.13、Table 14.3.19.15、Listing 16.2.8.7、Listing 16.2.8.8）。

表 4.2-25　抗 PEG 抗体発現状況の概要−SS

APA titer category	Placebo N=88 n/Nsub (%)	ZLP 0.3mg/kg N=86 n/Nsub (%)
Pre-APA negative–treatment induced APA negative [a]	74/88 (84.1)	71/86 (82.6)
Pre-APA negative–treatment induced APA positive [b]	4/88 (4.5)	8/86 (9.3)
Pre-APA positive–treatment reduced APA [c]	1/88 (1.1)	2/86 (2.3)
Pre-APA positive–treatment unaffected APA [d]	4/88 (4.5)	2/86 (2.3)
Pre-APA positive–treatment boosted APA positive [e]	2/88 (2.3)	0
Inconclusive [f]	0	1/86 (1.2)
Missing [g]	3/88 (3.4)	2/86 (2.3)
Total treatment-emergent APA positive [h]	6/88 (6.8)	8/86 (9.3)
Total pre-APA positive [i]	7/88 (8.0)	4/86 (4.7)

APA=anti-PEG antibody; Nsub=number of study participants who had a nonmissing measurement for at least 1 post-Baseline visit; PEG=polyethylene glycol; SS=Safety Set; ZLP=zilucoplan

Note: Percentages were calculated based on Nsub.

a. Pre-APA negative–treatment induced APA negative: Included study participants who were APA negative at Baseline, and APA negative at all sampling points posttreatment (up to 1 missing posttreatment sample was allowed).
b. Pre-APA negative–treatment induced APA positive: Included study participants who were APA negative at Baseline and APA positive at any sampling point posttreatment. This category also included study participants who had a missing pretreatment sample (either missing or insufficient volume) at Baseline with 1 or more APA positive posttreatment samples.
c. Pre-APA positive–treatment reduced APA: Included study participants who were APA positive at Baseline, and APA negative at all sampling points posttreatment.
d. Pre-APA positive–treatment unaffected APA: Included study participants who were APA positive at Baseline and APA positive at any sampling point posttreatment with titer values of the same magnitude as Baseline (less than or equal to 2.24-fold increase from Baseline value). The minimum significant ratio of 2.24 was determined during assay validation.
e. Pre-APA positive–treatment boosted APA positive: Included study participants who were APA positive at Baseline and at any sampling point posttreatment with increased titer values compared with Baseline (greater than 2.24-fold increase from Baseline value). The minimum significant ratio of 2.24 was determined during assay validation.
f. Inconclusive: Included study participants who were APA positive at Baseline and some (or all) post-Baseline samples were missing, while other (if present) posttreatment samples were APA negative.
g. Missing: Included study participants who were APA negative at Baseline and were missing more than 1 postdose treatment sample, while other (if present) posttreatment samples were APA negative.
h. Treatment-emergent APA positive was defined as either pre-APA negative–treatment induced APA positive or pre-APA positive–treatment boosted APA positive [(b, e)].
i. Pre-APA positive was defined as all study participants classified as pre-APA positive [(c, d, e)].

Data source: Table 14.3.19.14

有効性に対する影響

治験薬投与後に抗 PEG 抗体陽性となり試験を完了した被験者数は、ジルコプラン群で 7 例及びプラセボ群で 6 例であった。このうち、各投与群 4 例では MG-ADL 総スコアが Week 12 までにベースラインから 3 点以上低下した。MG-ADL 総スコアのばらつきが大きく、抗 PEG 抗体陽性となった被験者が少なかったことから、抗 PEG 抗体が陽性であった場合の MG-ADL 総スコアに対する影響について結論付けることができなかった（MG0010 試験 CSR Figure 2.1.4.1、Table 14.2.1.1、Listing 16.2.8.8）。

PK に対する影響

抗 PEG 抗体陽性であった被験者における血漿中ジルコプラン濃度は、抗 PEG 抗体陰性であった被験者とおおむね同程度の範囲内であった（MG0010 試験 CSR Figure 2.2.3.1、Listing 16.2.8.8）。

PD に対する影響

ジルコプラン群で治験薬投与後に抗 PEG 抗体陽性となり試験を完了した被験者 7 例では、Week 12 における sRBC 溶血率のベースラインからの変化量が 95%超であり、これらの被験者で完全な補体阻害の維持に十分なジルコプラン濃度であったことが示された。試験期間中に抗 PEG 抗体陽性が確認された被験者と陰性であった被験者では、ベースライン後のすべての評価時点で sRBC アッセイの結果に特筆すべき違いはなかった（MG0010 試験 CSR Figure 2.3.5.2、Listing 16.2.8.7、Listing 16.2.8.9）。

TEAE に対する影響

ジルコプラン群で治験薬投与後に抗 PEG 抗体陽性となった被験者 8 例のうち、最初に抗 PEG 抗体陽性が認められた時点以降に TEAE を発現した被験者は、3 例（37.5%、32 件）であった。このうち、2 例に発現した 4 件の TEAE は過敏症反応又は注射部位反応のカテゴリに分類される事象であった（1 例：発疹、別の 1 例：そう痒性皮疹、蕁麻疹、注射部位腫瘤）。自己免疫障害の TEAE は認められなかった。プラセボ群で治験薬投与後に抗 PEG 抗体陽性となった被験者 6 例のうち、最初に抗 PEG 抗体陽性が認められた時点以降に TEAE を発現した被験者は 3 例（50.0%、9 件）であった。プラセボ群では、自己免疫障害、過敏症反応、及び注射部位反応の TEAE は認められなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.13.1.1、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.8.7）。

IgG 濃度に対する影響

いずれの投与群でも、試験期間中に抗 PEG 抗体陽性が確認された被験者と陰性であった被験者では、試験期間をとおした IgG 濃度の幾何平均値の変化量に臨床的に重要な変化は認められず、投与群間の違いに特筆すべきものはなかった（MG0010 試験 CSR Figure 2.2.2.1、Table 14.3.18.1）。

4.2.9　結論

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

重要な副次評価項目（Week 12 における QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量）のすべてで、プラセボ投与と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 投与で統計学的に有意な改善を示した。また、Week 12 の MGC 総スコアでは、プラセボ投与と比較して臨床的に意義のある改善を示した。

その他の 4 つの副次評価項目のうち 2 項目（MG-ADL 総スコアが 3 点以上低下、及び QMG 総スコアが 5 点以上低下）では、プラセボ投与と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 投与で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示した。残りの 2 項目（初回のレスキュー療法までの時間、及び MSE）では、数値的にジルコプラン投与を支持する結果を得たが、統計学的有意性を示すには至らなかった。全般的に、MG-ADL 総スコアが 3 点以上低下、QMG 総スコアが 5 点以上低下、及び MSE を達成した被験者の割合は、いずれの評価時点でもプラセボ群と比較してジルコプラン群で高かった。

有効性の主要及び副次評価項目を、異なる解析対象集団、欠測値推定法、及び解析方法で評価した結果、すべてが主要及び副次解析の結果と同様であった。

医師評価及び患者評価のいずれの項目でも、プラセボ投与と比較してジルコプラン 0.3mg/kg 投与では、顕著な改善が最も速い場合は最初の評価時点である Week 1 から速やかに示された。疾患活動性の徴候及び症状（MG-ADL、QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコア）の改善は Week 12 まで持続した。また、MG-ADL 及び QMG 総スコアでは、臨床的に意義のある改善に到達するまでの時間が、プラセボ群と比較してジルコプラン群で早かった。

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

MG-ADL、QMG、及び MGC の部分集団解析においても、ジルコプラン投与では、一貫してプラセボ投与より大幅なベースラインからの低下を示した。

gMG を有する被験者にジルコプラン 0.3mg/kg を SC 投与した時、安全性プロファイル及び忍容性は良好であった。

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE のうち、プラセボ群と比較してジルコプラン群で発現割合が 5%以上高かった TEAE（PT 別）は、注射部位内出血、下痢、注射部位疼痛、及びリパーゼ増加であった。また、プラセボ群と比較してジルコプラン群で発現割合が高かった注目すべき TEAE のカテゴリは、感染症（非重篤な上気道感染）及び注射部位反応であった。これらの TEAE の大部分は、非重篤であった。

SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、死亡、及び注目すべき TEAE（過敏症、肝臓系事象、及び悪性腫瘍）の発現割合は、ジルコプラン群とプラセボ群で同程度であった。

臨床検査結果では、好酸球（白血球分画：好酸球を含む）増加及び膵酵素値（アミラーゼ及びリパーゼ）上昇を除き、治験薬に関連する明確な傾向及び投与群間の顕著な違いは認められなかった。

ジルコプラン 0.3mg/kg を投与した時、ジルコプラン及びその代謝物（RA103488 及び RA102758）の血漿中濃度は Week 4 に定常状態に到達し、その後 Week 12 まで安定して維持された。

ジルコプラン群では、sRBC 溶血試験における完全な補体阻害が Week 1～12 に示された。また、C5 濃度の平均値が Week 4 まで経時的に上昇し、その濃度が Week 12 まで維持された。

治験薬投与後に ADA 陽性及び抗 PEG 抗体陽性となった被験者の割合は低く、ジルコプラン群とプラセボ群で同程度であった。

ジルコプラン群で治験薬投与後に ADA 陽性となった被験者 2 例では、ADA がジルコプラン濃度及び sRBC 溶血率のベースラインからの変化率に対する影響を認めなかった。

ADA 及び抗 PEG 抗体の発現が TEAE の発現割合に及ぼす影響は確認されなかった。

4.2.10　重篤な有害事象の詳細

4.2.10.1　死亡及び死亡に至った有害事象

（1）　ジルコプラン群

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン群、SAE：ＣＯＶＩＤ－１９、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎】

年齢、人種、性別、体重	4[redacted]歳、白人、女性、7[redacted]kg
既往歴	胸腺腫
合併症	喘息、２型糖尿病、薬物過敏症（penicillin アレルギー）、胸腺摘除、睡眠時無呼吸症候群、胃食道逆流性疾患、甲状腺機能低下症
MG と診断された時期	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
併用薬（SAE 発現時に使用）	pyridostigmine、famotidine、budesonide with formoterol、prednisone、salbutamol、levothyroxine、metformin、montelukast
SAE（PT）	COVID-19 確定診断（ＣＯＶＩＤ－１９）、COVID-19 による肺炎（ＣＯＶＩＤ－１９肺炎）
重症度、治験薬の処置、転帰	ＣＯＶＩＤ－１９：死亡、用量変更なし、死亡 ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：死亡、投与中止、死亡
発現までの日数[a]、持続期間[b]	ＣＯＶＩＤ－１９：10 日、66 日間 ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：18 日、58 日間
SAE 発現時の投与量	ＣＯＶＩＤ－１９：ジルコプラン 0.3mg/kg ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	ＣＯＶＩＤ－１９：関連なし ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：関連なし

a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

被験者の COVID-19 ワクチンに関する記録はない。

投与年*6 月 30 日	本試験に参加。
20[redacted]年 7 月 28 日	ジルコプラン群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
投与年*8 月 6 日	ＣＯＶＩＤ－１９が発現した（治験薬投与開始 10 日後）。ＣＯＶＩＤ－１９は重篤、重症度は死亡、治験薬と関連なしと判断された。
	投与年*8 月 6 日、咳嗽が発現し、被験者はかかりつけ医を受診した。COVID-19 検査結果は陽性であった。被験者は azithromycin を投与された。
投与年*8 月 14 日	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎が発現した（治験薬投与開始 18 日後）。ＣＯＶＩＤ－１９肺炎は重篤、重症度は死亡、治験薬と関連なしと判断された。
	投与年*8 月 14 日、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎（グレード 5、生命を脅かす）のため、被験者は入院した。被験者の状態は悪化し、気管内挿管が必要であった。
投与年*8 月 25 日	最終来院。
投与年*10 月 10 日	ＣＯＶＩＤ－１９及びＣＯＶＩＤ－１９肺炎に対する治験薬の処置は、それぞれ「用量変更なし」及び「投与中止」であった。ＣＯＶＩＤ－１９及びＣＯＶＩＤ－１９肺炎の転帰は「死亡」であった（ＣＯＶＩＤ－１９発現から 66 日後）。
	投与年*10 月 10 日、グレード 5 のＣＯＶＩＤ－１９により、被験者は死亡した。死因は呼吸不全、肺炎、及びＣＯＶＩＤ－１９と報告された。剖検は実施されなかった。リスク因子には、２型糖尿病、気管支喘息、重症筋無力症、及び甲状腺機能低下症が含まれた。
	被験者は、グレード 5 のＣＯＶＩＤ－１９により病院で死亡したため、試験を中止した（治験薬の最終投与日：投与年*8 月 13 日）。

4.2.10.2　その他の重篤な有害事象

（1）　ジルコプラン群

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン群、SAE：貧血】

年齢、人種、性別、体重	6[redacted] 歳、白人、女性、7[redacted] kg
既往歴	外科的脊椎固定、膝手術、胆嚢切除、白内障手術、慢性腎臓病、元アルコール摂取者、末梢性ニューロパチー
合併症	２型糖尿病、背部痛、高脂血症、季節性アレルギー、高血圧、振戦、ビタミンＤ欠乏、ビタミンＢ１２欠乏、胃食道逆流性疾患、痛風、貧血
MG と診断された時期	20[redacted] 年（日付不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	mycophenolate mofetil、glimepiride、metformin、prednisone、gabapentin、fluticasone、lisinopril、diclofenac、pyridostigmine、atorvastatin、iron、metronidazole、vitamin B complex、esomeprazole、insulin
SAE（PT）	貧血（貧血）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	34 日、4 日間
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし

a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

被験者は、癌、糖尿病（母及び兄弟姉妹）、重症筋無力症（兄弟姉妹）の家族歴を有していた。

投与年*8 月 19 日　本試験に参加。

20[redacted] 年 9 月 13 日　ジルコプラン群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。

投与年*10 月 16 日　貧血が発現した（治験薬投与開始 34 日後）。貧血は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、直近の 3 週間にわたって脱力、ぐらつき、及び持続的な口渇を有していた。投与年*10 月 16 日、被験者は気分が悪かった。投与年*10 月 18 日、被験者はかかりつけ医を受診した。同日 17 時、被験者は、血液検査結果が貧血を示したというかかりつけ医の助言に従って、救急救命室を受診した。被験者の全血算結果（単位及び基準範囲の報告なし）は、ヘモグロビンが 6.3、ヘマトクリットが 23、白血球数が 7.2、血小板数が 175、平均赤血球ヘモグロビン濃度が 27.9、カリウムが 5.3、クレアチニンが 1.84、糸球体ろ過量が 30、及び便潜血反応検査が陽性であった。同日（投与年*10 月 18 日）夜、鉄欠乏、胃腸出血、及び慢性腎臓病、並びに高カリウム血症に続発する可能性のある症候性の貧血のため、被験者は入院した。被験者は、食道胃十二指腸内視鏡検査及び結腸内視鏡検査を受け、出血の痕跡は確認されなかった。被験者は、感覚鈍麻及び錯感覚、頭部ふらふら感及び浮動性めまい、視覚及び聴覚の変化、発熱及び悪寒、胸痛及び息切れ、便秘及び下痢、メレナ、血尿、血便排泄及び喀血、悪心及び嘔吐、腹痛、並びに活発な出血を有さなかった。被験者は機敏で冷静であった。貧血の治療として、被験者は sodium zirconium cyclosilicate with sodium polystyrene sulfonate を投与され、濃厚赤血球（1 ユニット）を輸血された。濃厚赤血球輸血後の被験者の全血算結果（単位及び基準範囲の報告なし）は、ヘモグロビンが 7.4、ヘマトクリットが 25、白血球数が 4.7、血小板が 167、平均赤血球ヘモグロビン濃度が 28.7、カリウムが 4.9、クレアチニンが 1.47、糸球体ろ過量が 39、総ビリルビンが 0.2、並びにビタミン B12 及び葉酸が基準範囲内（結果値の報告なし）であった。

投与年*10 月 19 日	被験者は退院した。投与年*10 月 20 日、被験者は気分が良かった。治験責任医師によると、溶血、免疫グロブリン血症、及び栄養不足のチェックを含む貧血の精密検査が予定された。本報告時点で、被験者は鉄分補給を受けており、退院後に血液学検査及び腫瘍検査の追跡調査を実施した。 被験者の臨床検査結果を以下に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	Erythrocytes (3.9 – 5.5×10^{12}/L)	Hematocrit (0.34 – 0.48L)	Hemoglobin (115 – 158g/L)
30 Aug 投与年*/ Screening	Day 11	3.1	0.26	79
13 Sep 投与年*/ Baseline	Day 25	3.1	0.26	80
22 Sep 投与年*/ Week 1	Day 34	2.8	0.24	76
29 Sep 投与年*/ Week 2	Day 41	2.9	0.26	75
12 Oct 投与年*/ Week 4	Day 54	2.8	0.24	73
10 Nov 投与年*/ Week 8	Day 83	2.8	0.25	69
06 Dec 投与年*/ Week 12	Day 109	3.4	0.31	91

a. The study day is calculated from the informed consent date.
Data source: Listing 16.2.1.1, Listing 16.2.8.1

	投与年*10 月 19 日、貧血に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。貧血の転帰は「回復」であった（発現から 4 日後）。
投与年*12 月 6 日	最終来院。被験者は試験を完了した（治験薬の最終投与日：投与年*12 月 5 日）。被験者は MG0011 試験（非盲検、継続試験）に参加した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン群、SAE：重症筋無力症】

年齢、人種、性別、体重	6[redacted] 歳、白人、女性、9[redacted] kg
既往歴	子宮摘出、副甲状腺機能亢進症、副甲状腺摘出、外科的脊椎固定（C5-6 の頸部融合）、胃バイパス手術
合併症	睡眠時無呼吸症候群、不安、高血圧、片頭痛、季節性アレルギー、尿路感染、胃食道逆流性疾患、喘息、挫傷、クッシング様症状
MG と診断された時期	20[redacted] 年（日付不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	dexlansoprazole、fexofenadine、hydrochlorothiazide with lisinopril、prednisone、sertraline、pyridostigmine、topiramate、zafirlukast、amoxicillin with clavulanate
SAE（PT）	MG の悪化（重症筋無力症）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	67 日、13 日間
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし
a. 治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数	
処置及び経過	
投与年*7 月 15 日	本試験に参加。
20[redacted] 年 7 月 29 日	ジルコプラン群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
投与年*9 月 7 日	尿路感染が発現した。尿路感染は非重篤、治験薬と関連なしと判断された。尿培養検査結果は陰性であった。被験者は cephalexin 及び cephalosporin を投与された。
投与年*9 月 23 日	被験者の好酸球数は 1.93×10^9/L（高値）（基準範囲：0～0.57×10^9/L）であった。

投与年*10 月 3 日	MG の悪化が発現した（治験薬投与開始 67 日後）。MG の悪化は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 投与年*10 月 3 日、被験者は、直近の 2 週間における重症筋無力症（グレード 3）と一致する嚥下及び発話が困難な MG（グレード 3）の悪化のため、入院した。被験者は、免疫グロブリンによる治療を開始した。被験者の状態は著しく改善したが、複視及び頸部伸筋の脱力を有していた。投与年*10 月 5 日、被験者は退院した。被験者によると、気管支炎の退院診断書は作成されなかったが、気管支炎の疑いに対する治療として amoxicillin with clavulanic acid を投与された。好酸球数は徐々に軽快したが、病因は特定されなかった。治験責任医師は、MG の悪化の原因は尿路感染であると考えた。
投与年*10 月 4 日	尿路感染の転帰は「回復」であった。
投与年*10 月 15 日	MG の悪化に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。MG の悪化の転帰は「回復」であった（発現から 13 日後）。
投与年*10 月 21 日	最終来院。被験者は試験を完了した（治験薬の最終投与日：投与年*10 月 20 日）。被験者は MG0011 試験（非盲検、継続試験）に参加した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン群、SAE：重症筋無力症（1 回目）、重症筋無力症（2 回目）、肺炎】

年齢、人種、性別、体重	7[redacted]歳、白人、女性、5[redacted]kg
既往歴	両側白内障、両眼水晶体摘出、大腸炎、胸腺摘除、呼吸不全、ストレス心筋症、心原性ショック、失神、副鼻腔うっ血、急性収縮、脈絡膜血管新生、眼内レンズ摘出、心臓弁膜症、子宮摘出、結腸内視鏡検査、卵巣摘除、大動脈内バルーン挿入、MG の悪化に起因する心原性ショック、心原性ショック、換気延長、プラスマフェレシス
合併症	無力症、悪心、胃食道逆流性疾患、ドライアイ、クローン病、黄斑変性（両目の黄斑変性）、うっ血性心不全、冠動脈疾患、高脂血症、片頭痛、口腔内潰瘍形成、うつ病、非心臓性胸痛
MG と診断された時期	20[redacted]年[redacted]月（日にち不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	cyanocobalamin、bevacizumab、furosemide、potassium、carvedilol、clobetasol、paracetamol、bupropion、colesevelam、pregabalin、trazodone、ondansetron、colecalciferol、guaifenesin、loteprednol
SAE（PT）	急性増悪を伴う MG（重症筋無力症）（1 回目）、MG の急性増悪（重症筋無力症）（2 回目）、肺炎（肺炎）
重症度、治験薬の処置、転帰	重症筋無力症（1 回目）：高度、用量変更なし、回復 重症筋無力症（2 回目）：高度、投与中断、回復[a] 肺炎：高度、投与中断、回復[a]
発現までの日数[b]、持続期間[c]	重症筋無力症（1 回目）：43 日、24 日間 重症筋無力症（2 回目）：76 日、17 日間[a] 肺炎：76 日、17 日間[a]
SAE 発現時の投与量	重症筋無力症（1 回目）：ジルコプラン 0.3mg/kg 重症筋無力症（2 回目）：ジルコプラン 0.3mg/kg 肺炎：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	重症筋無力症（1 回目）：関連なし 重症筋無力症（2 回目）：関連なし 肺炎：関連なし

a. 国際医学団体協議会に基づく情報
b. 治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
c. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

被験者は、乳癌（母系祖母）、糖尿病（母）、心疾患（母）、高血圧（母）、及び脳卒中（父母）の家族歴を有していた。被験者にはアレルギーの既往はなかった。

投与年*7 月 29 日	本試験に参加。
20[redacted]年 8 月 11 日	ジルコプラン群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
日付不明	被験者は、息切れが増加する上気道症状を 2 週間有していた。被験者は、緊急治療により抗生物質の投与を受けた。

投与年*9 月 22 日	急性憎悪を伴う高度の MG（1 回目）が発現した（治験薬投与開始 43 日後）。急性憎悪を伴う MG（1 回目）は重篤、治験薬と関連なしと判断された。
投与年*10 月 5 日	夜、被験者は気分が良くなかった。投与年*10 月 6 日、被験者には Day 57 来院が予定されていた。被験者は非常に衰弱して息切れを有し、両下肺野に喘鳴及び断続性ラ音を認めた。被験者の症状は急激に悪化し、MG の急性増悪（2 回目）のため入院した。肺検査では、両側の低音性連続性ラ音、並びに息切れ及び咳嗽を伴うラ音が示された。神経学的検査では、顕著な疲労を伴う全身の筋力低下が認められた。検査された他のすべての器官は陰性であった。 同日（投与年*10 月 6 日）、胸部 X 線検査では、気管支壁に軽度の気管支周囲間質性浮腫又は気管支炎、後部下側下葉に軽度の斑状無気肺性肺炎、小さい両側依存性の胸水、軽度の尖部瘢痕、下頸部及び中胸部脊椎に軽度の変性変化、並びに軽度の先天性漏斗胸が認められた。被験者の血圧は 112/63、脈拍数は 72、体温は 36.7℃、呼吸数は 18、及び酸素飽和度は 95%であった。ECG 検査では正常洞調律（69）が示され、急性の ST 変化及び T 波の変化は認められなかった。被験者のリンパ球数は 8%（基準範囲：20%～40%）、絶対好中球数は 7.14（基準範囲：1.8～7、単位の報告なし）、グルコースは 117mg/dL（基準範囲：70～99mg/dL）、血清クレアチニンは 1.03mg/d（基準範囲：0.5～0.9mg/dL）、ALP は 168U/L（基準範囲：30～115U/L）、総蛋白は 5.7g/dL（基準範囲：6～8g/dL で、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）検査は陰性であった。 投与年*10 月 7 日、ECG の再検査が実施され、結果は正常であった。胸部 X 線再検査では、左下葉に新規の無気肺及び増加した血管マーキングを伴う胸水が認められた。被験者は循環器科医及び呼吸器科医の検査を受け、経験的抗生物質療法を受けた。被験者はステロイド（詳細不明）及び ceftriaxone を投与され、肺が清浄になった。被験者は補助なしに 200 フィート超を歩行可能で、ベースラインの状態に近いと考えられた。投与年*10 月 8 日、肺検査では被験者の肺は清浄で喘鳴はなく、神経学的検査では最小限の疲労を伴う全身の筋力低下が認められた。同日（投与年*10 月 8 日）、被験者は良好な状態で退院した。退院時に carvedilol、bupropion、ciclosporin、furosemide、loperamide、mycophenolate、ondansetron、prednisone、pregabalin、trazodone、vitamin B12、vitamin D3、及び colesevelam を処方された。
投与年*10 月 15 日	急性憎悪を伴う高度の MG（1 回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。急性憎悪を伴う高度の MG（1 回目）の転帰は「回復」であった（発現から 24 日後）。
投与年*10 月 25 日	MG の高度の急性憎悪（2 回目）及び高度の肺炎が発現した（治験薬投与開始 76 日後）。MG の高度の急性憎悪（2 回目）及び高度の肺炎は重篤、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は、急性の低酸素性呼吸不全及び異型肺炎（不特定の感染性微生物による両肺の肺炎）のため入院した。胸部 X 線検査では浸潤が示された。被験者は、肺炎の治療として cefepime、vancomycin、及び diphenhydramine を投与され、MG の急性増悪の治療としてPLEX が実施された。また、被験者はステロイドを投与され、酸素吸入（ネブライザー）を受けた。被験者の常備薬である mycophenolate 及び methylprednisolone は prednisone に変更された。投与年*11 月 4 日、被験者は最後の PLEX 療法を受け、安定した状態で退院した。退院時に cefdinir、prednisone、salbutamol、bupropion、carvedilol、cyclosporine、furosemide、loperamide、mycophenolate、nystatin、ondansetron、pregabalin、trazodone、cyanocobalamin、cholecalciferol、及び colesevelam を処方された。日付不明、ジルコプランの投与が一時的に中断された。治験責任医師によると、気管支鏡検査は実施されなかった。 MG の急性憎悪（2 回目）及び肺炎に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。MG の急性憎悪（2 回目）及び肺炎の転帰は「回復」であった（発現から 17 日後）。
投与年*11 月 10 日	最終来院。被験者は試験を完了した（治験薬の最終投与日：投与年*10 月 25 日）。被験者は MG0011 試験（非盲検、継続試験）に参加した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン群、SAE：リパーゼ増加】

年齢、人種、性別、体重	6[redacted] 歳、情報収集されず、男性、14[redacted] kg
既往歴	—
合併症	脊椎関節障害、糖尿病、睡眠時無呼吸症候群、高血圧、肥満、脂肪肝、不整脈
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月（日にち不明）

併用薬（SAE 発現時に使用）	pyridostigmine、azathioprine、cholecalciferol、metformin、nicardipine、ursodeoxycholic acid、paracetamol、tramadol、potassium、amiodarone、naproxen、pantoprazole、semaglutide、phenoxymethylpenicillin、lidocaine、losartan
SAE（PT）	リパーゼ増加（リパーゼ増加）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、投与中断、軽快
発現までの日数[a]、持続期間[b]	57 日、罹患中
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連あり

a. 治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

20[redacted]年（日付不明）	重症筋無力症の治療として、共被疑薬である azathioprine 150mg／日の服用を開始した。20[redacted] 年（日付不明）～投与年*3 月、高血圧の治療として、losartan 50mg を服用した。投与年*3 月 16 日、losartan の用量が 100mg／日に増量された。投与年*3 月 16 日～投与年*3 月 20 日、被験者は、軽度の頭痛及び高血圧を発現した。
投与年*1 月 13 日	本試験に参加。
20[redacted]年 2 月 3 日	ジルコプラン群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
投与年*3 月 31 日	リパーゼ増加が発現した（治験薬投与開始 57 日後）。リパーゼ増加は重篤、重症度は高度、治験薬と関連ありと判断された。 投与年*3 月 30 日、治験薬による治療が一時的に中断された。治験責任医師によると、リパーゼ値の変動は常に基準範囲超であった。被験者に膵炎の臨床徴候はなく、投与年*4 月 14 日に実施したコンピュータ断層撮影（CT）及び投与年*4 月 21 に実施した超音波検査における腹部画像に異常は認められなかった。治験責任医師によると、被験者のリパ ーゼ値は治験薬の投与中断中に低下し、その後、治験薬の投与再開後に上昇した。治験責任医師は、リパーゼ増加が治験薬、azathioprine、及び losartan による治療と関連があると判断したが、ジルコプランとこの一時的なリパーゼ増加はより確実に関連があった。 被験者の臨床検査結果を以下に示した。

Date	Study day[a]	Tests	Results	Normal range	Units
13 Jan 投与年*/ (Screening Visit)	Day 0	Lipase level	80	0 – 120	U/L
03 Feb 投与年*/ Baseline	Day 21	Basophils	1.8	0 – 2	%
		Lipase level	96	0 – 120	U/L
10 Feb 投与年*	Day 28	Lipase level	109	0 – 120	U/L
17 Feb 投与年*	Day 35	Lipase level	83	0 – 120	U/L
		Basophils	2.6%	0 – 2	%
03 Mar 投与年*	Day 49	Lipase level	140	0 – 120	U/L
		Basophils	1	0 – 2	%
		Eosinophils	3.2	0 – 6.8	%
		Lymphocytes	18.6	15.4 – 48.5	%
31 Mar 投与年*	Day 77	Lipase level	812	0 – 120	U/L
		Eosinophils	16.4	0 – 6.8	%
		Lymphocytes	14.4	15.4 – 48.5	%
02 Apr 投与年*	Day 79	Lipase level	670	0 – 120	U/L
06 Apr 投与年*	Day 83	Lipase level	807	0 – 120	U/L
08 Apr 投与年*	Day 85	Lipase level	636	0 – 120	U/L
12 Apr 投与年*	Day 89	Lipase level	592	0 – 120	U/L
19 Apr 投与年*	Day 96	Lipase level	354	0 – 120	U/L
23 Apr 投与年*	Day 100	Lipase level	389	0 – 120	U/L
26 Apr 投与年*	Day 103	Lipase level	543	0 – 120	U/L
05 May 投与年*	Day 112	Lipase level	290	0 – 120	U/L
02 Jun 投与年*	Day 140	Lipase level	179	0 – 120	U/L

a. The study day is calculated from the informed consent date.
Data source: CIOMS# 2021015906, Listing 16.2.1.1

	リパーゼ増加に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。投与中断前の投与年*2 月 3 日～投与年*3 月 30 日まで、被験者はジルコプラン 0.3mg/kg を連日 SC 投与された。投与年*4 月 9 日、治験薬の投与が再開された。本報告時点のリパーゼ増加の転帰は「軽快」であった。
投与年*4 月 28 日	最終来院。被験者は試験を完了した（治験薬の最終投与日：投与年*4 月 27 日）。被験者は MG0011 試験（非盲検、継続試験）に参加した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン群、SAE：アフタ性潰瘍】

年齢、人種、性別、体重	4[redacted]歳、白人、女性、5[redacted]kg
既往歴	扁桃炎、虫垂炎、乳頭腫ウイルス感染、ウイルス性髄膜炎、膵炎、脳振盪、腓骨骨折、頻脈、一過性脳虚血発作
合併症	ミクロアルブミン尿、高脂血症、薬物過敏症（rocephin アレルギー）、うつ病、不眠症、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、抗リン脂質抗体症候群、高血圧
MG と診断された時期	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
併用薬（SAE 発現時に使用）	escitalopram、cholecalciferol、omega-3 fatty acid、acetylsalicylic acid、lorazepam、lisinopril、Monascus purpureus、vitamin B complex、pyridostigmine
SAE（PT）	アフタ性口腔潰瘍の悪化（アフタ性潰瘍）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、投与中止、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	44 日、22 日間
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連あり

a. 治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

投与年*1 月 7 日	本試験に参加。
20[redacted]年 1 月 26 日	ジルコプラン群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
投与年*2 月 1 日	被験者は、COVID-19 ワクチンの副反応として悪寒、発熱、及び筋肉痛を発現した。投与年*2 月 3 日、副反応の転帰は「回復」であった。投与年*2 月 10 日、被験者は、2 回目の COVID-19 ワクチンを接種された。投与年*2 月 16 日、被験者は中等度のＣＯＶＩＤ－１９を発現した（感染源不明）。被験者は入院しなかったが、自宅で 2 週間隔離された。投与年*2 月 18 日、被験者は、中等度のアフタ性口腔潰瘍における最初の症状を発現し、飲食困難及び疼痛を有した。治療薬として ibuprofen を投与された。Day 29 来院は、ＣＯＶＩＤ－１９による隔離のため延期された。投与年*2 月 24 日、ＣＯＶＩＤ－１９の転帰は「回復」であった。
投与年*3 月 2 日	Day 29 来院時、リパーゼ値が 226U/L（基準範囲：1～100U/L）及びアミラーゼ値が 651U/L（基準範囲：28～100U/L）であった。投与年*3 月 8 日、リパーゼ値及びアミラーゼ値の上昇のため、治験責任医師は胃腸専門医の受診を助言した。その際、被験者は口腔潰瘍のみを報告し、膵炎の症状はなかった。
投与年*3 月 10 日	アフタ性潰瘍（アフタ性口腔潰瘍の悪化）が発現した（治験薬投与開始 44 日後）。アフタ性潰瘍は重篤、重症度は高度、治験薬と関連ありと判断された。 投与年*3 月 10 日、アフタ性口腔潰瘍の悪化を発現した。投与年*3 月 12 日、被験者は近位を受診し、潰瘍はＣＯＶＩＤ－１９に関連すると考えられた。Lidocaine 及び morphine sulfate 洗口液により、症状が幾分緩和した。また、被験者は diphenhydramine も投与された。投与年*3 月 18 日、被験者は胃腸専門医による電話診察を受け、追加の臨床検査（検査項目は特定されず）、腹部核磁気共鳴画像（MRI）、及び内視鏡検査の実施を提案された。投与年*3 月 23 日、治験薬最終投与。
投与年*3 月 24 日	Day 57 来院時、口腔潰瘍は改善せず、嚥下及び飲食困難を伴って悪化していた。治験責任医師は生検の実施を提案し、潰瘍が改善するかを見定めるために、治験薬の投与を 2 週間中断することを決定した。
投与年*3 月 31 日	アフタ性潰瘍（アフタ性口腔潰瘍の悪化）の転帰は「回復」であった（発現から 22 日後）。アフタ性潰瘍に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。
投与年*4 月 2 日	被験者のアミラーゼ値は 182U/L 及びリパーゼ値は 185U/L であった。投与年*4 月 6 日、被験者は潰瘍の改善が進んでいると述べ、治験責任医師は潰瘍が消失したことを確認した。ジルコプラン投与の中断によって潰瘍の改善が認められたため、治験責任医師は治験薬の投与中止を決定した。
投与年*4 月 28 日	最終来院。被験者は、アフタ性潰瘍（アフタ性口腔潰瘍の悪化）のため試験を中止した（治験薬の最終投与日：投与年*3 月 23 日）。本試験の中止後、被験者は MG0011 試験に参加しなかった。

投与年*4 月 7 日	被験者は、MG の治療として prednisone の投与を開始した。投与年*4 月 15 日、上部消化管の内視鏡検査で、びらん性胃炎及び十二指腸炎が示された。胃腸専門医は潰瘍の根本的な病因を特定できず、内視鏡検査の結果から潰瘍の明確な病因は判明しなかった。治験責任医師によると、試験終了時にも臨床検査の異常値（リパーゼ値及びアミラーゼ値）が認められたが、口腔潰瘍の再発はなかった。ジルコプラン投与の中断による改善が認められたことから、治験責任医師はアフタ性口腔潰瘍の悪化がジルコプラン投与と関連していると考えた。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン群、SAE：敗血症】

年齢、人種、性別、体重	3[redacted] 歳、黒人、女性、9[redacted] kg
既往歴	胸腺摘除、長期間の免疫抑制療法
合併症	過体重、ビタミンD欠乏
MG と診断された時期	19[redacted] 年（日付不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	pyridostigmine、prednisolone、alendronic acid、ciclosporin、paracetamol、phenoxymethylpenicillin、calcium carbonate with colecalciferol、desogestrel、propantheline
SAE（PT）	敗血症（敗血症）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、投与中断、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	33 日、5 日間
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし

a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

投与年*2 月 24 日	本試験に参加。
20[redacted] 年 3 月 9 日	ジルコプラン群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
投与年*4 月 7 日	咽喉痛及び顎下リンパ節症が発現した。投与年*4 月 8 日、症状が悪化した。投与年*4 月9 日、被験者はやや気分が良くなったと感じたが、関節痛を発現した。 Phenoxymethylpenicillin の投与が開始された。
投与年*4 月 10 日	敗血症及び蕁麻疹（断続的な蕁麻疹の全身性発疹）が発現した（治験薬投与開始 33 日後）。敗血症は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。蕁麻疹は非重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。 投与年*4 月 10 日、phenoxymethylpenicillin の投与が中止された。被験者の状態は、数日前から罹患している咽頭痛による扁桃炎であると診断された。被験者に発熱及び他の全身症状がなかったため、治験責任医師はＣＯＶＩＤ－１９に感染した可能性はないと判断した（コロナウイルス検査結果は陰性）。また、被験者の MG 状態は安定していた。関節痛が悪化し、新規の皮疹（かゆみはなく、青白化）を発現した。また、好中球減少症及び白血球減少症を発現した。被験者は最終的に敗血症と診断され、入院した。被験者は臨床的に安定しており、体温は 37.6°C で、連鎖球菌検査結果は陰性であった。同日（投与年*4 月 10 日）、被験者は clindamycin 及び paracetamol を投与された。ジルコプランの投与が一時的に中断された。投与年*4 月 11 日、被験者は prednisolone、ceftriaxone、cyclizine、ceftriaxone、及び dalteparin を投与された。
投与年*4 月 12 日	被験者の状態は臨床的に改善し、血液検査では高度の好中球減少症に対する好中球数の改善が示され、この状態は抗生物質の静脈内投与開始後 12 時間持続した。同日、COVID-19 蔓延に対する安全性確保のため、被験者は退院した。被験者は clindamycin を投与され、ceftriaxone、dalteparin、及び cyclizine の投与が中止された。
投与年*4 月 14 日	敗血症の転帰は「回復」であった（発現から 5 日後）。敗血症に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。 被験者は臨床的に改善し、敗血症は消失したと考えられた。発疹及び関節痛は認められなかった。しかし、被験者は MG 症状の悪化を報告した。COVID-19、サイトメガロウイルス、トキソプラズマ症、及び血液培養検査の結果は陰性であった。細菌及びウイルス病原体は認められなかった。同日、ジルコプランの投与が再開された。微生物を特定できないにもかかわらず、MG 症状の悪化の原因が細菌感染であると考えられたため、被験者は高用量の経口抗生物質服用を継続した。被験者は治療に対して良好な反応を示した。投与年*4 月 17 日、腹痛を発現した。同日、clindamycin の投与が中止された。

投与年*4 月 20 日　被験者の MG 症状が再び悪化したが、関節痛が消失した。胃の保護のため、被験者は omeprazole を投与された。投与年*4 月 21 日、レスキュー療法（PLEX 療法）が開始された。投与年*4 月 23 日、被験者は 2 回目の PLEX 治療を受け、口腔カンジダ症を発現した。口腔カンジダ症の治療として、被験者は fluconazole を経口投与された。口腔カンジダ症と PLEX 治療及び基礎疾患は関連なしと判断され、免疫抑制療法に起因すると考えられた。

投与年*4 月 24 日　そう痒性皮疹（fluconazole 投与開始 24 時間後に発現したかゆみを伴う発疹）が発現した。そう痒性皮疹は非重篤、重症度は中等度、治験薬との関連なしと判断された。被験者は chlorphenamine を投与された（投与年*4 月 26 日～投与年*4 月 28 日）。投与年*4 月26 日、皮疹が悪化した。口腔カンジダ症の診断に疑義が生じたため、fluconazole の投与が中止された。被験者が好中球減少症を罹患したことから、治験責任医師は補体阻害剤の投与が被験者の感染症に感染するリスクを高めた可能性があると報告し、これがジルコプラン投与の一時中断の理由であった。治験責任医師は、敗血症の重症度が高度（グレード 3）で、ジルコプランの投与と関連なしと判断した。以前に、被験者は問題なく penicillin に忍容性を示したが、発疹及び白血球減少症が投薬又は疾患のいずれかに関連しているかが議論された。しかし、発疹及び白血球減少症の経過から、これらの別の病因として感染症及び全身反応が報告された。
被験者の臨床検査結果を以下に示した。

Date	Study Day[a]	Test	Result	Normal range
10 Apr 投与年*	Day 46	Blood urea	2mm/L	2.5 – 6.7
		C-reactive protein	63.9mg/L	0 – 5
		Eosinophil count	0.01×10^9/L	0.02 – 0.5
		Lymphocyte count	0.62×10^9/L	1 – 4
		Neutrophil count	0.52×10^9/L	2 – 7
		Red blood cell count	5.05×10^{12}/L	3.8 – 4.8
		White blood cell count	1.55×10^9/L	4 – 11
11 Apr 投与年*	Day 47	C-reactive protein	115mg/L	0 – 5
12 Apr 投与年*	Day 48	Neutrophil count	0.7×10^9/L	2 – 7
14 Apr 投与年*	Day 50	White blood cell count	2.57×10^9/L	4 – 11
		Neutrophil count	1.28×10^9/L	2 – 7
		Lymphocyte count	0.97×10^9/L	1 – 4
		Eosinophil count	0.01×10^9/L	0.02 – 0.5
		C-reactive protein	21.6mg/L	0 – 5
		Blood urea	3.6mm/L	2.5 – 6.7
20 Apr 投与年*	Day 56	C-reactive protein	16.1mg/L	0 – 5
		Eosinophil count	0.05×10^9/L	0.02 – 0.5
		Hematocrit	0.46L/L	0.3 – 0.46
		Lymphocyte count	0.98×10^9/L	1 – 4
		Neutrophil count	1.27×10^9/L	2 – 7
		Red blood cell count	5.02×10^{12}/L	3.8 – 4.8
		White blood cell count	2.93×10^9/L	4 – 11
28 Apr 投与年*	Day 64	White blood cell count	2.85×10^9/L	4 – 11
		Red blood cell count	4.62×10^{12}/L	3.8 – 4.8
		Neutrophil count	1.07×10^9/L	2 – 7
		Lymphocyte count	0.98×10^9/L	1 – 4
		Hematocrit	0.41L/L	0.3 – 0.46
		Eosinophil count	0.14×10^9/L	0.02 – 0.5
		C-reactive protein	20.9mg/L	0 – 5

a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): CIOMS# 2020038621, Listing 16.2.1.1

投与年*4 月 28 日　皮疹の治療として cetirizine、口腔潰瘍の治療として benzydamine の投与が開始された。口腔カンジダ症及び皮疹のため、ジルコプランの投与が中断された。

投与年*5 月 4 日　そう痒性皮疹（fluconazole 投与開始 24 時間後に発現したかゆみを伴う発疹）の転帰は「回復」であった。

投与年*6 月 1 日　蕁麻疹（断続的な蕁麻疹の全身性発疹）の転帰は「回復」であった。

最終来院。被験者は試験を完了した（治験薬の最終投与日：投与年*5 月 31 日）。被験者は MG0011 試験（非盲検、継続試験）に参加した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン群、SAE：血管浮腫】

年齢、人種、性別、体重	2[redacted] 歳、白人、女性、10[redacted] kg

既往歴	皮膚嚢腫、胸腺摘除、肛門膿瘍、生後 1 年時の二重腎臓の手術（3 回）、髄膜炎菌ワクチン接種
合併症	抑うつ気分、腱炎
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted]月（日にち不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	pyridostigmine、fluoxetine、naproxen、phenoxymethylpenicillin、codeine、omeprazole
SAE（PT）	血管浮腫（血管浮腫）
重症度、治験薬の処置、転帰	軽度、投与中断、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	23 日、2 日間
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連あり
a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数	
処置及び経過	
投与年*4 月 19 日	本試験に参加。
20[redacted] 年 5 月 17 日	ジルコプラン群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
投与年*6 月 2 日	挫傷及び口腔咽頭痛が発現した。挫傷及び口腔咽頭痛はいずれも非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。
投与年*6 月 6 日	口腔咽頭痛の転帰は「回復」であった。 急性の自発性蕁麻疹が発現した。急性の自発性蕁麻疹は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連ありと判断された。投与年*6 月 6 日、被験者は治験薬を投与されなかった。被験者は救急救命室を受診し、診察後に帰宅した。被験者は fexofenadine 及び loratadine を投与された。
投与年*6 月 7 日	急性の自発性蕁麻疹の転帰は「回復」であった。
投与年*6 月 8 日	血管浮腫が発現した（治験薬投与開始 23 日後）。血管浮腫は重篤、重症度は軽度、治験薬と関連ありと判断された。 同日（投与年*6 月 8 日）、急性の自発性蕁麻疹の重症度が軽度から中等度になった。被験者は救急車を呼び、救急救命室を受診した。自発性蕁麻疹の治療として、被験者は cetirizine を投与された。被験者は血管浮腫に対する矯正治療を受けなかった。被験者は退院可能であったが、時刻が遅く一人暮らしである等の実質的な理由により、翌朝まで入院することが決定された。MG の既往から、被験者は神経内科棟に移送された。投与年*6 月 9 日、被験者は退院した。日付不明、治験薬の投与が中断された。
投与年*6 月 9 日	血管浮腫の転帰は「回復」であった（発現から 2 日後）。血管浮腫に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。
投与年*6 月 10 日	急性の自発性蕁麻疹の重症度が中等度から軽度になった。同日、phenoxymethylpenicillin の投与が中止された。投与年*6 月 13 日、erythromycin の投与が開始された。治験責任医師によると、phenoxymethylpenicillin 及び erythromycin は予防的に投与された。投与年*6 月 16 日、治験薬の投与が再開された。治験薬の投与再開後、血管浮腫の再発はなかった。血管浮腫の考え得る病因として、治験責任医師は治験薬及び phenoxymethylpenicillin を含む最近追加した薬剤を挙げた。
投与年*8 月 9 日	最終来院。被験者は試験を完了した（治験薬の最終投与日：投与年*8 月 8 日）。被験者は MG0011 試験（非盲検、継続試験）に参加した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン群、SAE：食道カンジダ症、口腔カンジダ症】

年齢、人種、性別、体重	3[redacted] 歳、白人、女性、8[redacted]kg
既往歴	胸腺腫
合併症	尋常性白斑、ビタミンＢ１２欠乏、胸腺摘除、大腸炎、下痢、カンジダ感染、義歯使用者、抑うつ気分
MG と診断された時期	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
併用薬（SAE 発現時に使用）	cyanocobalamin、pyridostigmine、citalopram
SAE（PT）	食道カンジダ症（食道カンジダ症）、口腔カンジダ症（口腔カンジダ症）
重症度、治験薬の処置、転帰	食道カンジダ症：高度、用量変更なし、回復 口腔カンジダ症：高度、用量変更なし、回復

発現までの日数[a]、持続期間[b]	食道カンジダ症：43 日、8 日間 口腔カンジダ症：43 日、36 日間
SAE 発現時の投与量	食道カンジダ症：ジルコプラン 0.3mg/kg 口腔カンジダ症：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	食道カンジダ症：関連なし 口腔カンジダ症：関連あり

a. 治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

投与年*6 月 10 日	本試験に参加。
20[redacted]年 6 月 17 日	ジルコプラン群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
投与年*7 月 9 日	口腔内潰瘍形成が発現した（治験薬投与開始 23 日後）。口腔内潰瘍形成は非重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 同日、下痢、嚥下痛、上気道感染、体重減少、及び蕁麻疹が発現した。いずれの事象も非重篤、治験薬と関連なしと判断された。
投与年*7 月 27 日	嚥下痛の転帰は「回復」であった。
投与年*7 月 29 日	食道カンジダ症及び口腔カンジダ症が発現した（治験薬投与開始 43 日後）。食道カンジダ症は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。口腔カンジダ症は重篤、重症度は高度、治験薬と関連ありと判断された。 投与年*7 月 29 日、大腸炎、下痢、体重減少（10kg）、口腔内潰瘍、及び嚥下時疼痛の症状のため、被験者は入院した。既往症である MG の治療に C5 阻害剤の投与を開始して以来、被験者は大腸炎の症状を有していた。入院中、被験者は血液検査を受け、その結果に特筆すべき点はなく、大腸炎、嚥下時疼痛、及び体重減少に関連する要因は特定されなかった。被験者は食道胃十二指腸内視鏡検査を受け、複数の顕著な食道カンジダ症が認められた。被験者の CT 経動脈性門脈造影は、高度の食道カンジダ症を示した。高度の食道カンジダ症が潰瘍の原因と報告され、嚥下痛／嚥下障害も口腔カンジダ症に続発したものであった。胃腸病変は認められなかったが、付属器の嚢胞が認められた。被験者のアラニンアミノトランスフェラーゼ値及び ALP 値はいずれも高く、それぞれ 117 及び 182（単位及び基準範囲の報告なし）であった。高度の食道カンジダ症の治療として amoxicillin with clavulanate、嚥下障害の治療として menthol、paracetamol、combination of carbohydrates、fats、minerals、protein、vitamins、及び fluconazole、他に miconazole 及び dalteparin（理由は特定されず）が投与された。その後、fluconazole による治療は 1 週間コースの nystatin に切り替えられた。嚥下障害の改善が認められた。症状の管理のため、被験者はプロトンポンプ阻害剤、lansoprazole、及び、benzydamine スプレーも投与された。また、そう痒の治療として fexofenadine も投与された。投与年*8 月 5 日、被験者は退院した。Fluconazole との相互作用のため citalopram の投与が一時的に中断され、退院時に同用量で再開された。下痢は改善し、体重減少率は低下し、口腔の状態は良好に感じられたが疼痛が続き、高度の食道カンジダ症及び口腔カンジダ症が認められた。
投与年*8 月 5 日	下痢の転帰は「回復」であった。 食道カンジダ症の転帰は「回復」であった（発現から 8 日後）。食道カンジダ症に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。
投与年*8 月 9 日	上気道感染の転帰は「回復」であった。
投与年*8 月 30 日	蕁麻疹の転帰は「回復」であった。
投与年*9 月 2 日	体重減少の転帰は「回復」であった。 口腔カンジダ症の転帰は「回復」であった（発現から 36 日後）。口腔カンジダ症に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。 口腔内潰瘍形成の転帰は「回復」であった（発現から 56 日後）。口腔内潰瘍形成に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。
投与年*9 月 30 日	最終来院。被験者は同意撤回により試験を中止した（治験薬の最終投与日：投与年*8 月 22 日）。本試験中止後、被験者は MG0011 試験（非盲検、継続試験）に参加しなかった。
投与年*12 月 14 日	投与年*12 月 14 日、クリニック来院中、被験者の嚥下及び嚥下時の疼痛は完全に改善した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン群、SAE：肺塞栓症】

年齢、人種、性別、体重	6[redacted] 歳、白人、男性、13[redacted] kg
既往歴	下肢骨折（右脚骨折）、肩回旋筋腱板修復（左肩回旋筋腱板手術）、外科的脊椎固定（L4 及び L5 の固定）
合併症	痔核、痛風、深部静脈血栓症
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月（日にち不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	prednisone、pyridostigmine
SAE（PT）	右下大葉性動脈の急性肺塞栓症（肺塞栓症）
重症度、治験薬の処置、転帰	生命を脅かす、用量変更なし、未回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	45 日、罹患中
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし

a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

被験者は非喫煙者であったが、時折、飲酒を嗜んだ。

投与年*1 月 25 日	本試験に参加。
20[redacted] 年 2 月 22 日	ジルコプラン群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
投与年*4 月 3 日	呼吸困難及び深部静脈血栓症が発現した。呼吸困難は非重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。深部静脈血栓症は非重篤、重症度は高度、治験薬との関連なしと判断された。本報告時点で、深部静脈血栓症の転帰は不明である。 被験者は、息切れ及び右脚の発赤を 5 日間にわたって発現していた。被験者は全身発疹及び脚の疼痛を訴えた。検査では、右脚の腫脹及び頻呼吸が認められた。被験者は軽度の努力性呼吸を発現したが、低酸素症ではなく、嚥下障害、眼症状、及び筋力低下は報告されなかった。胸部及び下肢の肌色変化が認められた。右脚静脈のドップラー超音波検査で、深部静脈血栓症（グレード 3）が示された。
投与年*4 月 7 日	呼吸困難の重症度が中等度から生命を脅かすになった（息切れの悪化）。生命を脅かす呼吸困難は、治験薬と関連なしと判断された。 肺塞栓症が発現した（治験薬投与開始 45 日後）。肺塞栓症は重篤、重症度は生命を脅かす、治験薬と関連なしと判断された。 投与年*4 月 7 日、呼吸困難の症状が仰臥位を取ると悪化し、被験者は受診した。病院での全身検査では胸痛及び肺水腫が認められ、発熱及び悪寒はなかった。肺の聴診は明瞭で、呼吸困難であった。被験者は 2～4 語の文章を発話した。呼吸音は対称拡張と同等であった。その他の全身状態は陰性であった。ベースラインと一致する右向きの凝視及び長時間の上向きの凝視を伴う軽度の複視が認められたが、眼瞼下垂及び延髄脱力の痕跡は認められなかった。被験者の呼吸数は 26、最小酸素飽和度は 94%、COVID-19 検査は陰性であった。 同日（投与年*4 月 7 日）、血管造影 CT 像は、右上葉と中葉の肺動脈及びその分岐、並びに右下葉の亜分節性肺動脈を含む急性肺塞栓症を示した。これらは右心室の軽度の拡大と関連しており、心臓右側の緊張機能障害、並びに硬化及び胸水を伴わない軽度の潜在的肺線維症の可能性を示唆していた。ECG 検査では、正常洞調律（94bpm）、第 1 度房室ブロック、並びに非特異的 ST 及び T 波所見が認められた。被験者の凝固因子は基準範囲内で、プロトロンビン値は 12.3 秒（基準範囲：9.4～12.5 秒）、国際標準比は 1.06（基準範囲の報告なし）、部分トロンボプラスチン時間は 28.4 秒（基準範囲：2.1～36.5秒）、二酸化炭素は 20mmol/L（基準範囲：21～31mmol/L）と低く、ヘパリンアッセイは2units/mL 超（基準範囲：0.3～0.7units/mL）であった。ヘパリン点滴が開始され、被験者は快適に休息した。呼吸困難は MG に起因していなかった。

投与年*4 月 8 日　生命を脅かす呼吸困難の転帰は「回復」であった。
投与年*4 月 8 日、心エコー検査で心臓右側の緊張は示されず、酸素飽和度は 95%であった。同日、ヘパリンアッセイは 1.77units/mL、二酸化炭素は 25mmol/L、コレステロールは 273mg/dL（基準範囲：200mg/dL 未満）、高密度リポ蛋白は 52mg/dL（基準範囲：27～67mg/dL）、低密度リポ蛋白は 197mg/d（基準範囲：0～130mg/dL）、及び低密度リポ蛋白／高密度リポ蛋白比は 3.78（基準範囲：0～3.55）であった。同日、被験者は退院し rivaroxaban を処方された。
被験者のバイタルサイン及び ECG 検査結果を以下に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (bpm)
25 Jan 投与年*/ Screening	Day 0	129/81	79
22 Feb 投与年*/ Baseline	Day 28	110/70	62
03 Mar 投与年*/ Week 1	Day 37	127/87	67
10 Mar 投与年*/ Week 2	Day 44	117/87	71
24 Mar 投与年*/ Week 4	Day 58	110/80	85
21 Apr 投与年*/ Week 8	Day 86	121/82	87
19 May 投与年*/ Week 12	Day 114	128/86	72

a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): Listing 16.2.1.1, Listing 16.2.9

Date/ Visit	Study Day[a]	Heart rate (bpm)	RR (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)
25 Jan 投与年*/ Screening	Day 0	64	937	224	121	408	421.4	416.9

QTcB=QT corrected using Bazett's formula; QTcF=QT corrected using Fridericia's formula
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): Listing 16.2.1.1, Listing 16.2.10.1

肺塞栓症の転帰は、本報告時点で「未回復」であった。肺塞栓症に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。
投与年*5 月 19 日　最終来院。被験者は試験を完了した（治験薬の最終投与日：投与年*5 月 18 日）。被験者は MG0011 試験（非盲検、継続試験）に参加した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン群、SAE：基底細胞癌】

年齢、人種、性別、体重	5[redacted] 歳、アジア人、女性、5[redacted] kg
既往歴	発疹（背中の皮疹）、血尿、胸腺腫
合併症	季節性アレルギー、背部痛、薬物性肝障害、高脂血症、甲状腺障害、卵巣嚢胞、胸腺摘除
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
併用薬（SAE 発現時に使用）	alfacalcidol、ursodeoxycholic acid、levothyroxine、polaprezinc、pyridostigmine、tacrolimus、bilastine、prednisolone、levocetirizine、fluorometholone、gentamicin
SAE（PT）	基底細胞癌（基底細胞癌）
重症度、治験薬の処置、転帰	中等度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	45 日、28 日間
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし
a. 治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数	
処置及び経過	
被験者は、癌（父：前立腺癌）の家族歴を有していた。 投与年*1 月 5 日　本試験に参加。 20[redacted] 年 1 月 25 日　ジルコプラン群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。	

投与年*3 月 10 日	基底細胞癌が発現した（治験薬投与開始 45 日後）。基底細胞癌は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。 3 年前、背中の発疹のため、被験者はかかりつけ医に病院に行くことを助言された。投与年*3 月 3 日、背中の発疹の剖検が実施された。病理報告書（カルテ上では投与年*3 月 10日）では基底細胞癌が示された。投与年*3 月 15 日、Week 8 検査が実施された。投与年*3 月 16 日、病理診断が確定された。投与年*3 月 30 日、部分麻酔を伴う皮膚病変の切除が実施された。投与年*3 月 31 日、排液管が抜管され、外科的創傷からわずかな出血があったが、他の問題は認められなかった。投与年*4 月に抜糸予定であった。治験責任医師によると、被験者は良好で、特定のリスク因子はなかった。被験者は、長時間の日光の曝露及び人工的な日焼けをしていなかった。
投与年*4 月 6 日	基底細胞癌に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。基底細胞癌の転帰は「回復」であった（発現から 28 日後）。
投与年*4 月 19 日	最終来院。被験者は試験を完了した（治験薬の最終投与日：投与年*4 月 18 日）。被験者は MG0011 試験（非盲検、継続試験）に参加した。

4.2.11　日本人集団の結果

（1）　被験者背景

1）　被験者の内訳

全体集団及び日本人集団の被験者の内訳（mITT 集団）を表 4.2-26 に示した。

本試験の無作為化被験者 174 例のうち、日本の治験実施医療機関で無作為化された被験者（以下、日本人被験者）は 16 例（9.2%、ジルコプラン群：7/86 例 8.1%、プラセボ群：9/88 例 10.2%）であった。日本人 16 例全例（100%）が試験を完了し、MG0011 試験に移行した。安全性追跡調査を実施した被験者は 0 例、実施しなかった被験者は 16 例（100%）であった（MG0010 試験 CSR Table 14.1.3.1）。

治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた日本人被験者はいなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.1.2.2）。

全体集団及び日本人集団の被験者の内訳及び治験実施計画書からの重大な逸脱に、重要な違いは認められなかった（MG0010 試験 CSR Table 14.1.2.1、Table 14.1.2.2）。

表 4.2-26　全体集団及び日本人集団の被験者の内訳−mITT 集団

Category	Placebo n (%)	ZLP 0.3mg/kg n (%)	All study participants n (%)
All Subjects, N	88	86	174
Started study	88 (100)	86 (100)	174 (100)
Completed study	84 (95.5)	82 (95.3)	166 (95.4)
Discontinued	4 (4.5)	4 (4.7)	8 (4.6)
Entered MG0011 [a]	84 (95.5)	81 (94.2)	165 (94.8)
Safety Follow-Up Visit performed	1 (1.1)	3 (3.5)	4 (2.3)
Safety Follow-Up Visit not performed	84 (95.5)	80 (93.0)	164 (94.3)
Japanese Subjects, N	9	7	16
Started study	9 (100)	7 (100)	16 (100)
Completed study	9 (100)	7 (100)	16 (100)
Discontinued	0	0	0
Entered MG0011 [a]	9 (100)	7 (100)	16 (100)
Safety Follow-Up Visit performed	0	0	0
Safety Follow-Up Visit not performed	9 (100)	7 (100)	16 (100)

mITT=modified intention to treat; ZLP=zilucoplan
Note: Study completers were defined as those study participants who performed the Week 12 Visit.
a. Safety Follow-Up was not required for study participants who enrolled in MG0011. The reason 'Other' includes study participants enrolling in MG0011.
Data source: Table 14.1.1.5.2 and Table 14.1.1.6.2

2)　被験者背景

全体集団及び日本人集団の主な被験者背景（mITT 集団）を表 4.2-27 に示した。

全般的に、一部の項目を除いて、全体集団及び日本人集団の被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性に重要な違いは認められなかった。全体集団と日本人集団では、体重、BMI、及び過去に胸腺摘除術を受けた被験者の割合に違いが認められた。全体集団及び日本人集団における体重の平均値（SD）は 89.1（24.77）kg 及び 67.8（15.87）kg、BMI の平均値（SD）は 31.0（7.63）kg/m^2 及び 25.4（6.81）kg/m^2、過去に胸腺摘除術を受けた被験者の割合は 47.1%及び 75.0%であった。

治療抵抗性集団の割合は全体集団（88/174 例、50.6%）と比較して日本人集団（14/16 例、87.5%）で高く、日本人集団における割合はジルコプラン群（6/7 例、85.7%）とプラセボ群（8/9 例、88.9%）で同程度であった。

表 4.2-27 全体集団及び日本人集団の主な被験者背景−mITT 集団

Variable Statistic	Placebo	ZLP 0.3mg/kg	All study participants
All Subjects, N	88	86	174
Sex, n (%)			
Female	47 (53.4)	52 (60.5)	99 (56.9)
Male	41 (46.6)	34 (39.5)	75 (43.1)
Age (years) [a]			
Mean (SD)	53.3 (15.7)	52.6 (14.6)	53.0 (15.1)
Weight (kg)			
Mean (SD)	88.2 (26.58)	90.1 (22.87)	89.1 (24.77)
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	30.5 (8.02)	31.4 (7.22)	31.0 (7.63)
MGFA class at Screening, n (%)			
Class II	27 (30.7)	22 (25.6)	49 (28.2)
Class III	57 (64.8)	60 (69.8)	117 (67.2)
Class IV	4 (4.5)	4 (4.7)	8 (4.6)
Age at disease onset (years)			
Mean (SD)	44.02 (18.67)	43.47 (17.35)	43.75 (17.98)
Duration of disease (years)			
Mean (SD)	8.96 (10.43)	9.34 (9.47)	9.15 (9.94)
Symptoms at onset, n (%)			
Ocular	34 (38.6)	28 (32.6)	62 (35.6)
Generalized	54 (61.4)	58 (67.4)	112 (64.4)
Prior thymectomy, n (%)	37 (42.0)	45 (52.3)	82 (47.1)
Prior MG crisis, n (%)	29 (33.0)	28 (32.6)	57 (32.8)
gMG refractory, n(%) [b]	44 (50.0)	44 (51.2)	88 (50.6)
Baseline MG-ADL score			
Mean (SD)	10.9 (3.4)	10.3 (2.5)	10.6 (3.0)
Baseline MG-ADL score, n (%)			
≤9	33 (37.5)	33 (38.4)	66 (37.9)
≥10	55 (62.5)	53 (61.6)	108 (62.1)
Baseline QMG score			
Mean (SD)	19.4 (4.5)	18.7 (3.6)	19.1 (4.1)
Baseline QMG score, n (%)			
≤17	38 (43.2)	38 (44.2)	76 (43.7)
≥18	50 (56.8)	48 (55.8)	98 (56.3)
Japanese Subjects, N	9	7	16
Sex, n (%)			
Female	4 (44.4)	4 (57.1)	8 (50.0)
Male	5 (55.6)	3 (42.9)	8 (50.0)
Age (years) [a]			
Mean (SD)	52.7 (9.0)	53.7 (11.1)	53.1 (9.6)
Weight (kg)			
Mean (SD)	64.7 (15.60)	71.7 (16.50)	67.8 (15.87)
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	23.7 (4.47)	27.7 (8.86)	25.4 (6.81)
MGFA class at Screening, n (%)			
Class II	1 (11.1)	2 (28.6)	3 (18.8)
Class III	8 (88.9)	5 (71.4)	13 (81.3)
Class IV	0	0	0
Age at disease onset (years)			
Mean (SD)	42.00 (15.07)	42.86 (11.94)	42.38 (13.35)
Duration of disease (years)			
Mean (SD)	10.16 (12.45)	10.27 (9.39)	10.21 (10.86)
Symptoms at onset, n (%)			
Ocular	1 (11.1)	0	1 (6.3)
Generalized	8 (88.9)	7 (100)	15 (93.8)
Prior thymectomy, n (%)	7 (77.8)	5 (71.4)	12 (75.0)
Prior MG crisis, n (%)	2 (22.2)	3 (42.9)	5 (31.3)
gMG refractory, n(%) [b]	8 (88.9)	6 (85.7)	14 (87.5)
Baseline MG-ADL score			
Mean (SD)	11.0 (3.4)	10.7 (2.8)	10.9 (3.0)

表 4.2-27　全体集団及び日本人集団の主な被験者背景−mITT 集団（続き）

Variable Statistic	Placebo	ZLP 0.3mg/kg	All study participants
Baseline MG-ADL score, n (%)			
≤9	3 (33.3)	3 (42.9)	6 (37.5)
≥10	6 (66.7)	4 (57.1)	10 (62.5)
Baseline QMG score			
Mean (SD)	18.3 (3.0)	17.0 (2.0)	17.8 (2.6)
Baseline QMG score, n (%)			
≤17	4 (44.4)	3 (42.9)	7 (43.8)
≥18	5 (55.6)	4 (57.1)	9 (56.3)

BMI=body mass index; gMG=generalized myasthenia gravis; IVIg=intravenous immunoglobulin; MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGFA=Myasthenia Gravis Foundation of America; mITT=modified intention to treat; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SCIg=subcutaneous immunoglobulin; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan

a. Age was calculated as: Year informed consent signed–year of birth.

b. A study participant was considered "gMG Refractory" if they met the following criteria: (1) Treatment for at least 1 year with 2 or more of the following therapies: prednisone, azathioprine, mycophenolate, cyclosporine, cyclophosphamide, methotrexate, tacrolimus, rituximab, eculizumab, or other corticosteroids, or (2) History of treatment with at least 1 of the therapies listed in (1) for 1 year or more and required chronic plasma exchange or IVIg or SCIg at least every 3 months for the 12 months prior to enrollment.

Data source: Table 14.1.3.1, Table 14.1.3.3, Table 14.1.5.1, Table 14.1.5.2, Table 14.1.9.1, and Listing 16.2.4.8

3）　全身型重症筋無力症に対する前治療薬及びベースラインにおける全身性重症筋無力症治療薬の使用状況

日本人集団における gMG に対する前治療薬の概要（SS）を表 4.2-28 に示した。

gMG に対する前治療薬の使用歴は、全体集団及び日本人集団でわずかな違いが認められた。併用薬クラス別では、IVIg、SCIg、又は PLEX の使用歴を有する被験者の割合が、全体集団（120/174 例、69.0%）と比較して日本人集団（15/16 例、93.8%）で高かった（表 4.2-5）。

日本人集団における gMG に対する前治療薬の使用歴及びベースライン時の gMG 治療薬の使用状況は、ジルコプラン群とプラセボ群でおおむね同程度であった（MG0010 試験 CSR Table 14.1.8.4）。

表 4.2-28　日本人集団の gMG に対する前治療薬の概要−SS

Group Concomitant Preferred term	Placebo N=9 n (%)	ZLP 0.3mg/kg N=7 n (%)	All study participants N=16 n (%)
Any gMG-specific prior medications	9 (100)	7 (100)	16 (100)
Group A	9 (100)	7 (100)	16 (100)
Prednisone for gMG	9 (100)	7 (100)	16 (100)
Prednisone	9 (100)	7 (100)	16 (100)
Other corticosteroids for gMG	9 (100)	7 (100)	16 (100)
Dexamethasone	0	0	0
Methylpredonisone	0	0	0
Methylpredonisone sodium succinate	0	0	0
Other corticosteroids	6 (66.7)	6 (85.7)	12 (75.0)
Prednisolone	9 (100)	7 (100)	16 (100)
Methylprednisolone	3 (33.3)	3 (42.9)	6 (37.5)
Group B	0	2 (28.6)	2 (12.5)
Azathioprine	0	2 (28.6)	2 (12.5)
Azathioprine	0	2 (28.6)	2 (12.5)
Mycophenolate	0	0	0
Mycophenolate mofetil	0	0	0
Group C	8 (88.9)	7 (100)	15 (93.8)
IVIg	8 (88.9)	7 (100)	15 (93.8)
Immunoglobulins NOS	8 (88.9)	7 (100)	15 (93.8)
SCIg	0	0	0
Immunoglobulins NOS	0	0	0
Group D	8 (88.9)	7 (100)	15 (93.8)
IVIg, SCIg, or PLEX	8 (88.9)	7 (100)	15 (93.8)
Immunoglobulins NOS	8 (88.9)	7 (100)	15 (93.8)
PLEX	4 (44.4)	6 (85.7)	10 (62.5)
Group E	9 (100)	7 (100)	16 (100)
Cyclosporine	6 (66.7)	5 (71.4)	11 (68.8)
Ciclosporin	6 (66.7)	5 (71.4)	11 (68.8)
Cyclophosphamide	1 (11.1)	0	1 (6.3)
Cyclophosphamide	1 (11.1)	0	1 (6.3)
Methotrexate	0	0	0
Methotrexate	0	0	0
Tacrolimus	9 (100)	6 (85.7)	15 (93.8)
Tacrolimus	9 (100)	6 (85.7)	15 (93.8)
Rituximab	0	0	0
Rituximab	0	0	0
Group F	7 (77.8)	6 (85.7)	13 (81.3)
Cholinesterase inhibitors	7 (77.8)	6 (85.7)	13 (81.3)
Pyridostigmine	7 (77.8)	5 (71.4)	12 (75.0)
Ambenonium	0	1 (14.3)	1 (6.3)

gMG=generalized myasthenia gravis; IMP=investigational medicinal product; IVIg=intravenous immunoglobulin; NOS=not otherwise specified; PLEX=plasma exchange; SCIg=subcutaneous immunoglobulin; SS=Safety Set; ZLP=zilucoplan
Note: Prior medications include any medications that started before the first administration of IMP.
Data source: Table 14.1.8.2

（2）　有効性

1）　主要評価項目

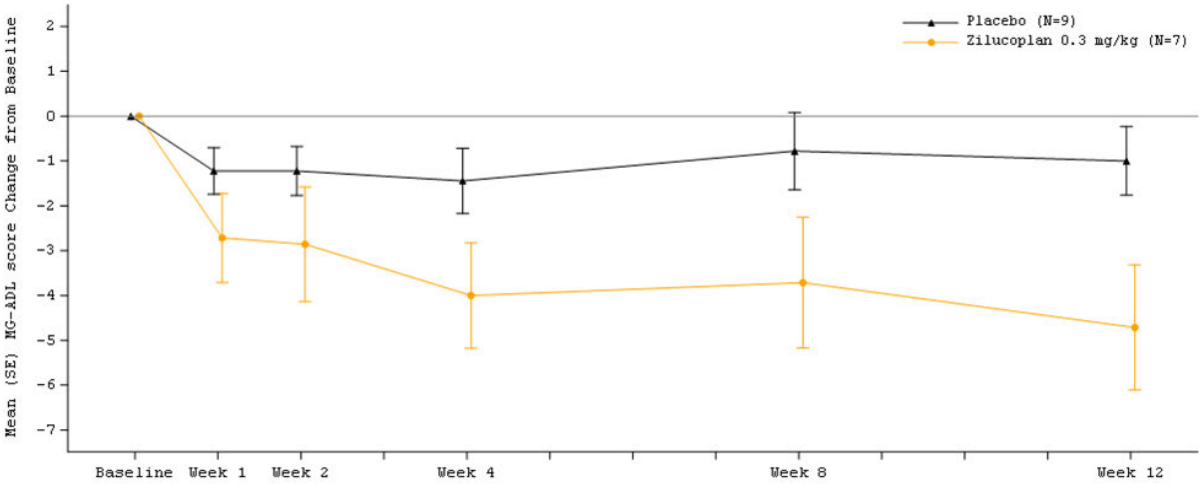
日本人集団における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移（mITT 集団）を図 4.2-14 に、全体集団及び日本人集団における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（MMRM、ANCOVA）（mITT 集団）を表 4.2-29 に示した。

日本人集団の Week 12 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の LS 平均値（SE）は、ジルコプラン群で−4.71（1.12）及びプラセボ群で−0.45（0.98）で、ジルコプラン投与時に顕著な低下を示した。ジルコプラン群とプラセボ群の LS 平均値の差は−4.26（95% CI：−7.40

～−1.12）で、臨床的に意義があるものであった。ジルコプラン群とプラセボ群の LS 平均値の差の 95% CI は、0 を含まなかった。

全体集団と同様に、日本人集団でもジルコプラン群で迅速な治療効果が Week 1 から認められ、Week 4 まで増大し、以降は安定して Week 12 まで持続した。

図 4.2-14　日本人集団における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移−mITT 集団



gMG=generalized myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; mITT=modified intention to treat; SE=standard error
Note: The MG-ADL Total Score ranges from 0 to 24 with a higher score indicating more severe symptoms of gMG.
Data source: Figure 1.4.1

表 4.2-29　全体集団及び日本人集団における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（MMRM、ANCOVA）−mITT 集団

Visit Statistic	Placebo	ZLP 0.3mg/kg
All Subjects, N	88	86
Week 12		
LS mean (SE)	−2.30 (0.44)	−4.39 (0.45)
95% CI	−3.17, −1.43	−5.28, -3.50
LS mean difference (SE)[a]	—	−2.09 (0.58)
95% CI	—	−3.24, -0.95
p-value[b]	—	<0.001
Japanese Subjects, N	9	7
Week 12		
LS mean (SE)	−0.45 (0.98)	−4.71 (1.12)
95% CI	−2.49, 1.59	−7.03, −2.38
LS mean difference (SE)[a]	—	−4.26 (1.51)
95% CI	—	−7.40, −1.12

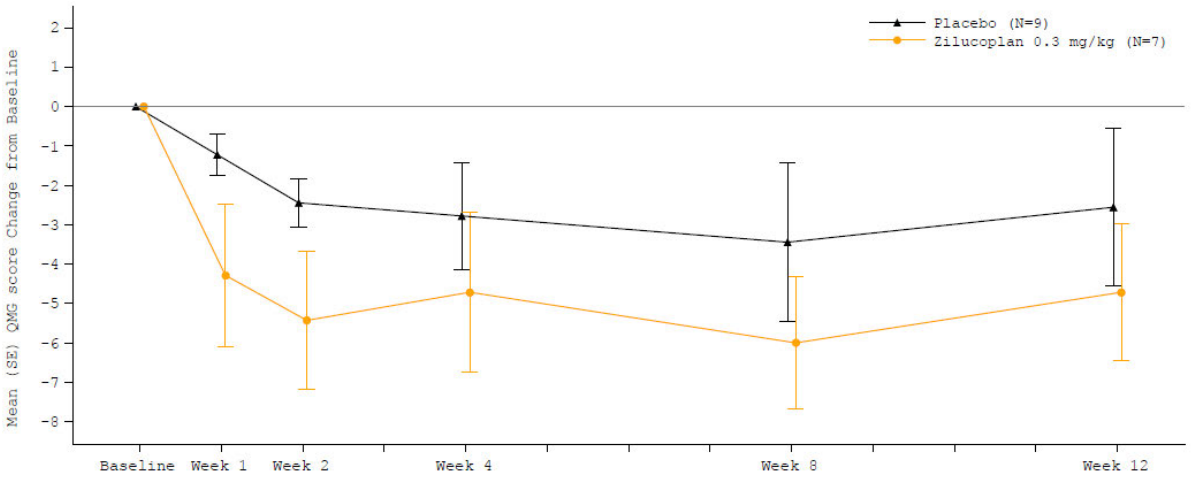
ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; ICE=intercurrent event; IMP=investigational medicinal product; LS=least squares; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; mITT=modified intention to treat; MMRM=mixed model repeated measures; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SE=standard error; ZLP=zilucoplan
Note: Baseline was defined as the last available predose value prior to the first injection of IMP in the Treatment Period, or if missing, the Screening value.
Note: The total MG-ADL score ranged from 0 to 24 with a higher score indicating more severe disability.
Note: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living scores after rescue therapy (ICE1) or any death or myasthenic crisis (ICE2) were censored and considered as treatment failure. Any missing data due to ICE1 or ICE2 were imputed based on Baseline MG-ADL score or on the last available MG-ADL score, whichever was worst. Other missing scores were handled based on the maximum likelihood estimation method under the missing at random assumption.
Note: Analysis was based on a MMRM ANCOVA model using an unstructured correlation matrix with treatment, Baseline MG-ADL score, Baseline QMG score, region (North America, Europe, and East Asia) and interactions terms treatment-by-visit and Baseline MG-ADL score-by-visit as fixed effects; study participants were added as random effects in the model. The MMRM ANCOVA includes Weeks 1, 2, 4, 8, and 12.
a. The LS mean difference presented was ZLP 0.3mg/kg minus placebo.
b. p-value corresponded to the primary analysis of the primary endpoint of change from Baseline to Week 12 in MG-ADL score.
Data source: Table 14.2.1.6 and Table 14.2.1.7

2）　副次評価項目

日本人集団における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移（mITT 集団）を図 4.2-15 に、Week 12 における全体集団及び日本人集団の QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量（mITT 集団）を、それぞれ表 4.2-30、表 4.2-31、及び表 4.2-32 に示した。

日本人集団の Week 12 における重要な副次評価項目のベースラインからの変化量の平均値は、QMG 総スコアがジルコプラン群−4.71（SE：1.73）及びプラセボ群−2.56（SE：2.01）（以降同順）、MGC 総スコアが−7.14（SD：6.82）及び−3.44（SD：5.36）、並びに MG-QOL15r 総スコアが−5.00（SD：4.16）及び−1.11（SD：6.53）であった。

図 4.2-15 日本人集団における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移−mITT 集団



mITT=modified intention to treat; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SE=standard error.
Note: The total QMG score is the sum of the individual scores, range 0 to 39, with a higher score indicating more severe disability.
Data source: Figure 1.4.2

表 4.2-30 全体集団及び日本人集団の QMG 総スコアのベースラインからの変化量−mITT 集団

Visit **Statistic**	**Placebo**	**ZLP 0.3mg/kg**
All Subjects, N	88	86
Week 12		
Mean (SD)	−3.38 (4.21)	−6.31 (4.92)
Median	−3.00	−6.00
Min, max	−15.0, 3.0	−18.0, 3.0
Japanese Subjects, N	9	7
Week 12		
Mean (SE)	−2.56 (2.01)	−4.71 (1.73)
Median	−1.00	−4.00
Min, max	−15.0, 3.0	−13.0, 1.0

IMP=investigational medicinal product; max=maximum; min=minimum; mITT=modified intention to treat; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SD=standard deviation; SE=standard error; ZLP=zilucoplan
Note: Baseline was defined as the last available predose value prior to the first injection of IMP in the Treatment Period, or if missing, the Screening value.
Note: The total QMG score was the sum of the individual scores, range 0 to 39, with a higher score indicating more severe disability.
Note: The Change from baseline is defined as post baseline value − baseline value. A decrease from Baseline indicates improvement.
Data source: Table 14.2.2.1 and Table 14.2.2.3

表 4.2-31　全体集団及び日本人集団の MGC 総スコアのベースラインからの変化量−mITT 集団

Visit Statistic	Placebo	ZLP 0.3mg/kg
All Subjects, N	88	86
Week 12		
Mean (SD)	−6.58 (6.46)	−9.20 (6.35)
Median	−6.00	−9.00
Min, max	−24.0, 7.0	−30.0, 6.0
Japanese Subjects, N	9	7
Week 12		
Mean (SD)	−3.44 (5.36)	−7.14 (6.82)
Median	−2.00	−6.00
Min, max	−12.0, 4.0	−18.0, 0.0

gMG=generalized myasthenia gravis; IMP=investigational medicinal product; max=maximum; min=minimum; MGC=Myasthenia Gravis Composite; mITT=modified intention to treat; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan
Note: Baseline was defined as the last available predose value prior to the first injection of IMP in the Treatment Period, or if missing, the Screening value.
Note: The MGC Score ranges from 0 to 50 with a higher score indicating more severe impairment due to gMG.
Note: The Change from baseline is defined as post baseline value − baseline value. A decrease from Baseline indicates improvement.
Data source: Table 14.2.3.1 and Table 14.2.3.3

表 4.2-32　全体集団及び日本人集団の MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量−mITT 集団

Visit Statistic	Placebo	ZLP 0.3mg/kg
All Subjects, N	88	86
Week 12		
Mean (SD)	−3.93 (6.34)	−6.09 (7.10)
Median	−3.00	−5.00
Min, max	−22.0, 8.0	−27.0, 5.0
Japanese Subjects, N	9	7
Week 12		
Mean (SD)	−1.11 (6.53)	−5.00 (4.16)
Median	0.00	−5.00
Min, max	−15.0, 8.0	−11.0, 0.0

IMP=investigational medicinal product; max=maximum; min=minimum; MG-QOL15r=Myasthenia Gravis-Quality of Life revised; mITT=modified intention to treat; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan
Note: Baseline was defined as the last available predose value prior to the first injection of IMP in the Treatment Period, or if missing, the Screening value.
Note: The total score ranges from 0 to 30, with higher scores showing more severe impact on the participant's quality of life.
Note: The Change from baseline is defined as post baseline value − baseline value. A decrease from Baseline indicates improvement.
Data source: Table 14.2.4.1 and Table 14.2.4.3

全体集団及び日本人集団におけるレスキュー療法を受けずに Week 12 に MG-ADL 総スコアが 3 点以上低下した被験者の割合、QMG 総スコアが 5 点以上低下した被験者の割合、及び Week 12 までにレスキュー療法を受けずに MSE を達成した被験者の割合（mITT 集団）を、それぞれ表 4.2-33、表 4.2-34、及び表 4.2-35 に示した。

日本人集団でレスキュー療法を受けずに Week 12 に MG-ADL 総スコアが 3 点以上低下、QMG 総スコアが 5 点以上低下、及び MSE を達成した被験者の割合は、プラセボ群（33.3%、22.2%、及び 0%）と比較してジルコプラン群（85.7%、42.9%、及び 28.6%）で大幅に高かった。日本人集団で Week 12 までにレスキュー療法を受けた被験者数及びその累積割合は、プラセボ群（3 例、33%）と比較してジルコプラン群（0 例）で低かった（MG0010 試験 CSR Table 14.2.5.2）。

表 4.2-33 全体集団及び日本人集団におけるレスキュー療法を受けずに Week 12 に MG-ADL 総スコアが 3 点以上低下した被験者の割合−mITT 集団

Visit Descriptor/statistic	Placebo	ZLP 0.3mg/kg
All Subjects, N	88	86
Week 12		
Responder – imputed (%)	46.1	73.1
Odds ratio vs placebo [b]	—	3.184
95% CI for odds ratio	—	1.662, 6.101
p-value	—	<0.001
Japanese Subjects, N	9	7
Week 12		
Responder, n (%) [a]	3 (33.3)	6 (85.7)

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

Note: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living response was defined as ≥3-point improvement (decrease) from Baseline at the given visit.

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

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

Note: Following the multiplicity adjustment, result was considered statistically significant if the primary analysis of change from Baseline to Week 12 in MG-ADL score and the primary analysis of change from Baseline to Week 12 in QMG, MGC, and MG-QOL15r scores were also statistically significant at α=0.05 using 2-sided statistical testing and if p-value passed the criteria based on Holms procedure for multiplicity, within primary analysis of the endpoints of time to rescue therapy, achieving MSE and ≥5-point improvement in QMG score without rescue therapy.

a. Percentages are based on the number of participants with available information at the corresponding time point.

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

Data source: Table 14.2.6.3 and Table 14.2.6.5

表 4.2-34 全体集団及び日本人集団におけるレスキュー療法を受けずに Week 12 に QMG 総スコアが 5 点以上低下した被験者の割合−mITT 集団

Visit Descriptor/statistic	Placebo	ZLP 0.3mg/kg
All Subjects, N	88	86
Week 12		
Responder – imputed (%)	33.0	58.0
Odds ratio vs placebo [b]	—	2.865
95% CI for odds ratio	—	1.518, 5.409
p-value	—	0.0012
Japanese Subjects, N	9	7
Week 12		
Responder, n (%) [a]	2 (22.2)	3 (42.9)

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

Note: Quantitative Myasthenia Gravis response was defined as ≥5-point improvement (decrease) from Baseline at the given visit. Study participants who received rescue therapy were classified as non-responders after the first rescue therapy administration.

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

Note: Missing QMG scores are imputed under the missing at random assumption. Following to the imputation, study participants were considered as responders or non-responders based on the 5-point improvement from Baseline; study participants who received rescue therapy (ICE1) or experienced an AE of death or myasthenic crisis (ICE2) were considered also as non-responders after the date of the ICE (NRI approach).

Note: Following the multiplicity adjustment, result was considered statistically significant if the primary analysis of change from Baseline to Week 12 in MG-ADL score and the primary analysis of change from Baseline to Week 12 in QMG, MGC, and MG-QOL15r scores were also statistically significant at α=0.05 using 2-sided statistical testing and if p-value passed the criteria based on Holms procedure for multiplicity, within primary analysis of the endpoints of time to rescue therapy, achieving MSE and ≥5-point improvement in MG-ADL score without rescue therapy.

a. Percentages are based on the number of participants with available information at the corresponding time point.

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

Data source: Table 14.2.7.3 and Table 14.2.7.5

表 4.2-35　全体集団及び日本人集団における Week 12 までレスキュー療法を受けずに MSE を達成した被験者の割合−mITT 集団

Visit Descriptor/statistic	Placebo	ZLP 0.3mg/kg
All Subjects, N	88	86
Week 12		
Responder – imputed (%)	5.8	14.0
Odds ratio vs placebo [b]	—	2.608
95% CI for odds ratio	—	(0.866, 7.860)
p-value	—	0.0885
Japanese Subjects, N	9	7
Week 12		
Responder, n (%) [a]	0	2 (28.6)

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

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

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

Note: Following the multiplicity adjustment, result was considered statistically significant if the primary analysis of change from Baseline to Week 12 in MG-ADL score and the primary analysis of change from Baseline to Week 12 in QMG, MGC, and MG-QOL15r scores were also statistically significant at α=0.05 using 2-sided statistical testing and if p-value passed the criteria based on Holms procedure for multiplicity, within primary analysis of the endpoints of time to rescue therapy, achieving ≥3-point improvement in MG-ADL score and ≥5-point improvement in QMG score without rescue therapy.

a. Percentages are based on n i.e. the number of subjects who have completed each individual time point.

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

Data source: Table 14.2.8.3 and Table 14.2.8.5

（3）　安全性

全体集団及び日本人集団の TEAE 発現例数の概要（SS）を表 4.2-36 に示した。

全体集団と日本人集団で、すべての TEAE 発現例数に重要な違いはなかった。

日本人集団では、すべての TEAE の発現割合がジルコプラン群（4 例、57.1%）とプラセボ群（5 例、55.6%）で同程度であった。

表 4.2-36　全体集団及び日本人集団の TEAE 発現例数の概要−SS

Category	Placebo n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg n (%) [#]
All Subjects, N	88	86
Any TEAEs	62 (70.5) [222]	66 (76.7) [291]
Serious TEAEs	13 (14.8) [18]	11 (12.8) [15]
TEAEs resulting in permanent withdrawal from IMP[a]	2 (2.3) [2]	4 (4.7) [4]
Treatment-related TEAEs	22 (25.0) [34]	28 (32.6) [55]
Severe TEAEs	11 (12.5) [14]	10 (11.6) [24]
All deaths (number of study participants with AEs leading to death)[b]	1	1
Deaths (TEAEs leading to death)	1 (1.1) [1]	1 (1.2) [2]
Japanese Subjects, N	9	7
Any TEAEs	5 (55.6) [10]	4 (57.1) [5]
Serious TEAEs	3 (33.3) [4]	1 (14.3) [1]
TEAEs resulting in permanent withdrawal from IMP[a]	0	0
Treatment-related TEAEs	3 (33.3) [4]	0
Severe TEAEs	2 (22.2) [4]	0
All deaths (number of study participants with AEs leading to death)[b]	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0

AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP=investigational medicinal product; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category. The number of Japanese study participants was based on the number of study participants included in the country of Japan at Baseline.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: Treatment-related TEAEs were considered to be related to IMP by the Investigator.
Note: Severe TEAEs were those with CTCAE Grade 3 or above or those without a CTCAE grading classified as 'severe' by the Investigator.
a. Includes all deaths.
b. All deaths were based on all study participants screened and refers to all deaths that occurred on study.
Data source: Table 14.1.3.1, Table 14.3.2.1, and Table 14.3.2.3

日本人集団で発現したすべての TEAE（SS）を表 4.2-37 に示した。

全体集団と日本人集団で、比較的よくみられた TEAE に重要な違いはなかった（表 4.2-17）。

いずれかの投与群で 2 例以上の日本人被験者に発現した TEAE（PT 別）は重症筋無力症（MG の悪化）（ジルコプラン群：0 例及びプラセボ群：3 例、33.3%）であった。ジルコプラン群で 2 例以上の日本人被験者に発現した TEAE（PT 別）はなかった。

表 4.2-37　日本人集団で発現したすべての TEAE−SS

MedDRA Version 24.0 SOC PT	Placebo N=9 n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg N=7 n (%) [#]
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (22.2) [2]	2 (28.6) [2]
胸痛	0	1 (14.3) [1]
発熱	0	1 (14.3) [1]
注射部位内出血	1 (11.1) [1]	0
注射部位発疹	1 (11.1) [1]	0
代謝および栄養障害	0	1 (14.3) [1]
低血糖	0	1 (14.3) [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (14.3) [1]
基底細胞癌	0	1 (14.3) [1]
神経系障害	3 (33.3) [5]	1 (14.3) [1]
頭痛	0	1 (14.3) [1]
重症筋無力症	3 (33.3) [5]	0
臨床検査	1 (11.1) [1]	0
リンパ球数減少	1 (11.1) [1]	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (11.1) [1]	0
筋骨格障害	1 (11.1) [1]	0
皮膚および皮下組織障害	1 (11.1) [1]	0
嵌入爪	1 (11.1) [1]	0

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT. The number of Japanese study participants was based on the number of study participants included in the country of Japan at Baseline.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: System organ classes are sorted by decreasing total frequency based on the ZLP 0.3mg/kg treatment group; ties are sorted alphabetically. Preferred terms are presented by decreasing total frequency based on the ZLP 0.3mg/kg treatment group within SOCs; ties are sorted alphabetically.
Data sources: Table 14.1.3.1 and Table 14.3.3.3

全体集団と日本人集団で、重症度が高度の TEAE に重要な違いはなかった。日本人集団では、重症度が高度の TEAE がプラセボ群の 2 例（22.2%）に認められ、いずれも重症筋無力症（MG の悪化）であった。日本人集団のジルコプラン群では、重症度が高度の TEAE は認められなかった（表 4.2-17、表 4.2-36、MG0010 試験 CSR Table 14.3.5.3）。

全体集団と日本人集団で、治験薬と関連ありと判断された TEAE に重要な違いはなかった。日本人集団では、治験薬と関連ありと判断された TEAE がプラセボ群の 3 例（33.3%）に認められた。事象の内訳は、注射部位内出血、注射部位発疹、リンパ球数減少、及び嵌入爪（各 1 例、11.1%）であった。日本人集団のジルコプラン群では、治験薬と関連ありと判断された TEAE は認められなかった（表 4.2-19、表 4.2-36、MG0010 試験 CSR Table 14.3.6.3）。

日本人集団では、死亡は認められなかった（表 4.2-36）。

全体集団と日本人集団で、SAE に重要な違いはなかった。日本人集団では、ジルコプラン群の 1 例（14.3%）及びプラセボ群の 3 例（33.3%）に SAE が認められた。日本人集団で認められた SAE（PT）は、基底細胞癌（ジルコプラン群：1 例、14.3%、プラセボ群：0 例）及び重症筋無力症（MG の悪化）（ジルコプラン群：0 例、プラセボ群：3 例、33.3%）であった。いずれの事象も、治験薬と関連なしと判断された（表 4.2-21、表 4.2-36、MG0010 試験 CSR Table 14.3.4.3、Table 14.3.11.4）。

全体集団と日本人集団で、治験薬の投与中止に至った TEAE に重要な違いはなかった。日本人集団では、治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（表 4.2-22、表 4.2-36）。

全体集団と日本人集団で、注目すべき TEAE に重要な違いはなかった。日本人集団では、ジルコプラン群の 1 例（14.3%）及びプラセボ群の 2 例（22.2%）に注目すべき TEAE が認められた。日本人集団で認められた注目すべき TEAE は、ジルコプラン群の 1 例（14.3%）で悪性腫瘍（基底細胞癌、重篤）、プラセボ群の 2 例（22.2%）で注射部位反応（注射部位内出血及び注射部位発疹、各 1 例、非重篤）、及びプラセボ群の 1 例で過敏症（注射部位発疹、非重篤）であった。アナフィラキシー反応、肝臓系事象、及び感染症の注目すべき TEAE は認められなかった（表 4.2-23、MG0010 試験 CSR Table 14.3.14.2）。

（4） 薬物動態

ジルコプラン群の日本人集団におけるジルコプラン及びその代謝物（RA103488 及び RA102758）の血漿中濃度は、全体集団と同程度であった。日本人集団におけるジルコプラン及びその代謝物（RA103488 及び RA102758）の血漿中濃度は Week 4 に定常状態に到達し、その後 Week 12 まで安定して維持された。日本人集団における Week 4～12 におけるジルコプラン、RA103488、及び RA102758 の血漿中濃度の幾何平均値（ジルコプラン群）は、それぞれ 13162.8～13677.9ng/mL、1610.4～1715.2ng/mL、及び 2406.8～2455.0ng/mL であった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.21.1、Table 14.3.21.2）。

（5） 薬力学

日本人集団における sRBC 溶血阻害及び C5 濃度は、全体集団と同程度であった。ジルコプラン群の日本人集団における sRBC 溶血阻害の程度は、全体集団と同様にベースライン後のすべての評価時点で一貫し、Week 12 におけるベースラインからの変化率の平均値は−97.67%（95% CI：−99.0%～−96.3%）であった。日本人集団における C5 濃度の平均値は、Week 1 に全体集団より低かったが、Week 2 より後では全体集団と同程度であった。Week 12 における C5 濃度の平均値は、ジルコプラン群で 136.5μg/mL 及びプラセボ群で 95.9μg/mL であった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.22.1、Table 14.3.22.2、Table 14.3.22.3、Table 14.3.22.4）。

（6） 免疫原性

日本人集団では、ベースラインから Week 12 にかけて治験薬投与後に ADA 陽性となった被験者は認められなかった。また、すべての日本人被験者は、治験薬投与前の ADA が陰性かつ治験薬投与後の ADA が陰性であった（MG0010 試験 CSR Table 14.3.19.2、Table 14.3.19.4）。

（7） まとめ

全体集団と日本人集団の有効性、安全性、臨床薬理、及び免疫原性のデータに、重要な違いは認められなかった。

全般的に、主要及び副次評価項目を含む有効性では、全体集団と日本人集団で一貫した結果が得られた。

gMG を有する日本人被験者にジルコプラン 0.3mg/kg を SC 投与した時、安全性プロファイル及び忍容性は良好であった。TEAE の発現割合、比較的よくみられた TEAE、重症度が高度の TEAE、治験薬と関連ありと判断された TEAE、SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、及び注目すべき TEAE を含む全般的な安全性データに、全体集団と日本人集団の重要な違いは認められなかった。

4.2.12 付録

4.2.12.1 すべての有害事象

表 4.2-38 すべての TEAE－SS

MedDRA 24.0 **SOC** **PT**	**Placebo** **N=88** **n (%) [#]**	**Zilucoplan** **0.3 mg/kg** **N=86** **n (%) [#]**
Any TEAE	62 (70.5) [222]	66 (76.7) [291]
血液およびリンパ系障害	1 (1.1) [1]	4 (4.7) [4]
貧血	0	2 (2.3) [2]
好酸球増加症	0	1 (1.2) [1]
白血球減少症	0	1 (1.2) [1]
リンパ球減少症	1 (1.1) [1]	0
心臓障害	2 (2.3) [2]	1 (1.2) [1]
不整脈	0	1 (1.2) [1]
頻脈	1 (1.1) [1]	0
洞性頻脈	1 (1.1) [1]	0
耳および迷路障害	1 (1.1) [1]	1 (1.2) [1]
耳鳴	0	1 (1.2) [1]
回転性めまい	1 (1.1) [1]	0
眼障害	3 (3.4) [5]	3 (3.5) [3]
ドライアイ	1 (1.1) [1]	0
眼瞼刺激	1 (1.1) [1]	0
眼痛	1 (1.1) [1]	0
眼充血	1 (1.1) [1]	2 (2.3) [2]
羞明	1 (1.1) [1]	0
複視	0	1 (1.2) [1]
胃腸障害	18 (20.5) [25]	17 (19.8) [32]
齲歯	2 (2.3) [2]	0
歯痛	0	1 (1.2) [1]
歯の知覚過敏	1 (1.1) [1]	0
下痢	2 (2.3) [2]	9 (10.5) [9]
消化不良	1 (1.1) [1]	0
胃炎	1 (1.1) [1]	0
上腹部痛	2 (2.3) [2]	3 (3.5) [3]
腹痛	1 (1.1) [1]	1 (1.2) [1]
下腹部痛	1 (1.1) [1]	0
便秘	1 (1.1) [1]	1 (1.2) [1]
胃腸障害	0	1 (1.2) [1]
嚥下痛	0	1 (1.2) [1]
腹部不快感	1 (1.1) [1]	0
嚥下障害	1 (1.1) [1]	0
食道痙攣	0	1 (1.2) [1]
悪心	1 (1.1) [1]	4 (4.7) [5]
嘔吐	5 (5.7) [6]	3 (3.5) [3]
メレナ	0	1 (1.2) [1]
口内乾燥	1 (1.1) [1]	0
口の感覚鈍麻	1 (1.1) [2]	0
アフタ性潰瘍	0	2 (2.3) [3]
口腔内潰瘍形成	0	2 (2.3) [2]
口唇潰瘍	1 (1.1) [1]	0

表 4.2-38　すべての TEAE－SS（続き）

MedDRA 24.0 SOC PT	Placebo N=88 n (%) [#]	Zilucoplan 0.3 mg/kg N=86 n (%) [#]
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (22.7) [25]	32 (37.2) [55]
疲労	0	3 (3.5) [3]
無力症	0	2 (2.3) [2]
倦怠感	0	1 (1.2) [1]
発熱	0	4 (4.7) [4]
空腹	0	2 (2.3) [2]
悪寒	0	1 (1.2) [1]
活力増進	1 (1.1) [1]	0
インフルエンザ様疾患	1 (1.1) [1]	0
末梢腫脹	2 (2.3) [2]	0
炎症	0	1 (1.2) [1]
注射部位内出血	8 (9.1) [11]	14 (16.3) [18]
注射部位疼痛	3 (3.4) [3]	8 (9.3) [9]
注射部位反応	0	3 (3.5) [3]
注射部位血腫	0	2 (2.3) [2]
注射部位出血	0	1 (1.2) [1]
注射部位発疹	2 (2.3) [2]	0
末梢性浮腫	1 (1.1) [1]	4 (4.7) [4]
疼痛	0	2 (2.3) [3]
胸痛	1 (1.1) [1]	1 (1.2) [1]
ワクチン接種部位疼痛	1 (1.1) [1]	0
ワクチン接種部位知覚異常	1 (1.1) [1]	0
ワクチン接種部位腫脹	1 (1.1) [1]	0
肝胆道系障害	2 (2.3) [2]	1 (1.2) [1]
胆道仙痛	1 (1.1) [1]	0
肝臓痛	0	1 (1.2) [1]
脂肪肝	1 (1.1) [1]	0
免疫系障害	1 (1.1) [1]	1 (1.2) [1]
季節性アレルギー	1 (1.1) [1]	1 (1.2) [1]
感染症および寄生虫症	16 (18.2) [23]	23 (26.7) [33]
憩室炎	1 (1.1) [1]	0
蜂巣炎	0	1 (1.2) [1]
食道カンジダ症	0	1 (1.2) [1]
口腔カンジダ症	0	1 (1.2) [1]
外陰部腟カンジダ症	1 (1.1) [1]	1 (1.2) [1]
ＣＯＶＩＤ－１９	4 (4.5) [4]	3 (3.5) [3]
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	2 (2.3) [2]	1 (1.2) [1]
歯肉膿瘍	0	1 (1.2) [1]
歯肉炎	1 (1.1) [1]	0
歯感染	1 (1.1) [1]	0
耳感染	1 (1.1) [1]	0
皮膚真菌感染	0	1 (1.2) [1]
単純ヘルペス性髄膜脳炎	1 (1.1) [2]	0
インフルエンザ	0	1 (1.2) [1]
肺炎	0	1 (1.2) [1]
敗血症	0	1 (1.2) [2]
上咽頭炎	3 (3.4) [3]	5 (5.8) [5]
副鼻腔炎	0	4 (4.7) [4]
上気道感染	3 (3.4) [3]	2 (2.3) [2]
扁桃炎	0	1 (1.2) [1]
尿路感染	4 (4.5) [4]	7 (8.1) [7]

表 4.2-38　すべての TEAE－SS（続き）

MedDRA 24.0 SOC PT	Placebo N=88 n (%) [#]	Zilucoplan 0.3 mg/kg N=86 n (%) [#]
傷害、中毒および処置合併症	8 (9.1) [11]	12 (14.0) [21]
関節脱臼	0	1 (1.2) [1]
歯科修復不成功	1 (1.1) [1]	0
靭帯捻挫	0	1 (1.2) [1]
転倒	3 (3.4) [4]	2 (2.3) [2]
節足動物刺傷	0	1 (1.2) [1]
四肢損傷	0	1 (1.2) [1]
挫傷	3 (3.4) [3]	7 (8.1) [8]
皮膚擦過傷	1 (1.1) [1]	0
顎の骨折	1 (1.1) [1]	0
第２度熱傷	1 (1.1) [1]	0
肋骨骨折	0	1 (1.2) [1]
ワクチン接種合併症	0	2 (2.3) [5]
ワクチン接種後症候群	0	1 (1.2) [1]
臨床検査	7 (8.0) [10]	12 (14.0) [19]
血中ブドウ糖増加	1 (1.1) [1]	1 (1.2) [1]
リパーゼ増加	1 (1.1) [1]	7 (8.1) [7]
アミラーゼ増加	2 (2.3) [2]	5 (5.8) [5]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.2) [1]
肝酵素上昇	0	1 (1.2) [1]
血中ナトリウム増加	0	1 (1.2) [1]
体重減少	0	2 (2.3) [2]
呼吸音異常	0	1 (1.2) [1]
尿中蛋白陽性	1 (1.1) [1]	0
リンパ球数減少	3 (3.4) [4]	0
リンパ球数増加	1 (1.1) [1]	0
代謝および栄養障害	5 (5.7) [5]	7 (8.1) [8]
食欲亢進	2 (2.3) [2]	1 (1.2) [1]
２型糖尿病	1 (1.1) [1]	1 (1.2) [1]
コントロール不良の糖尿病	1 (1.1) [1]	0
高コレステロール血症	0	1 (1.2) [1]
高血糖	1 (1.1) [1]	2 (2.3) [2]
低血糖	0	1 (1.2) [1]
高ナトリウム血症	0	1 (1.2) [1]
脱水	0	1 (1.2) [1]
筋骨格系および結合組織障害	15 (17.0) [24]	16 (18.6) [19]
関節炎	0	1 (1.2) [1]
顎痛	1 (1.1) [1]	0
関節痛	1 (1.1) [1]	3 (3.5) [3]
筋肉痛	1 (1.1) [1]	2 (2.3) [2]
筋痙縮	4 (4.5) [4]	4 (4.7) [5]
筋攣縮	0	1 (1.2) [1]
筋緊張	1 (1.1) [1]	0
筋力低下	1 (1.1) [1]	2 (2.3) [3]
咀嚼障害	1 (1.1) [1]	0
筋骨格障害	1 (1.1) [1]	0
筋骨格硬直	1 (1.1) [1]	0
背部痛	4 (4.5) [4]	1 (1.2) [1]
筋骨格痛	0	1 (1.2) [1]
頚部痛	2 (2.3) [2]	1 (1.2) [1]
四肢痛	3 (3.4) [4]	1 (1.2) [1]
側腹部痛	1 (1.1) [1]	0

表 4.2-38　すべての TEAE－SS（続き）

MedDRA 24.0 SOC PT	Placebo N=88 n (%) [#]	Zilucoplan 0.3 mg/kg N=86 n (%) [#]
筋骨格系胸痛	1 (1.1) [1]	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (3.4) [3]	1 (1.2) [1]
乳房の良性新生物	1 (1.1) [1]	0
髄膜転移	1 (1.1) [1]	0
アクロコルドン	1 (1.1) [1]	0
基底細胞癌	0	1 (1.2) [1]
神経系障害	26 (29.5) [41]	26 (30.2) [39]
頭蓋内動脈瘤	1 (1.1) [1]	0
脳出血	1 (1.1) [1]	0
脳血管発作	1 (1.1) [1]	0
平衡障害	0	1 (1.2) [1]
嗜眠	1 (1.1) [1]	0
傾眠	1 (1.1) [1]	0
頭痛	14 (15.9) [19]	13 (15.1) [16]
腰髄神経根障害	0	1 (1.2) [1]
腰仙部神経根障害	0	1 (1.2) [1]
坐骨神経痛	0	1 (1.2) [1]
健忘	0	1 (1.2) [1]
浮動性めまい	0	1 (1.2) [1]
頭部不快感	0	1 (1.2) [1]
重症筋無力症	8 (9.1) [12]	9 (10.5) [13]
感覚鈍麻	1 (1.1) [1]	0
錯感覚	2 (2.3) [2]	0
味覚不全	0	1 (1.2) [1]
構語障害	1 (1.1) [2]	0
振戦	0	2 (2.3) [2]
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (1.1) [1]	0
妊娠悪阻	1 (1.1) [1]	0
精神障害	6 (6.8) [6]	7 (8.1) [9]
不安	1 (1.1) [1]	2 (2.3) [2]
ストレス	0	1 (1.2) [1]
うつ病	0	3 (3.5) [3]
不眠症	2 (2.3) [2]	1 (1.2) [1]
気分変化	0	1 (1.2) [1]
易刺激性	1 (1.1) [1]	0
精神状態変化	1 (1.1) [1]	0
異常な夢	1 (1.1) [1]	0
リビドー亢進	0	1 (1.2) [1]
腎および尿路障害	5 (5.7) [5]	2 (2.3) [2]
頻尿	1 (1.1) [1]	0
腎結石症	2 (2.3) [2]	1 (1.2) [1]
腎嚢胞	1 (1.1) [1]	0
高ナトリウム尿症	0	1 (1.2) [1]
血尿	1 (1.1) [1]	0
生殖系および乳房障害	1 (1.1) [1]	2 (2.3) [4]
閉経期症状	0	1 (1.2) [1]
重度月経出血	0	1 (1.2) [1]
卵巣嚢胞	1 (1.1) [1]	0
外陰腟灼熱感	0	1 (1.2) [1]
外陰腟そう痒症	0	1 (1.2) [1]

表 4.2-38 すべての TEAE－SS（続き）

MedDRA 24.0 SOC PT	Placebo N=88 n (%) [#]	Zilucoplan 0.3 mg/kg N=86 n (%) [#]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (10.2) [11]	7 (8.1) [15]
呼吸困難	0	1 (1.2) [2]
減呼吸	0	1 (1.2) [1]
労作性呼吸困難	1 (1.1) [1]	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.1) [1]	0
喘鳴	1 (1.1) [1]	0
咳嗽	1 (1.1) [1]	0
鼻の炎症	1 (1.1) [1]	0
アレルギー性鼻炎	1 (1.1) [1]	0
咽頭の炎症	1 (1.1) [1]	0
扁桃の炎症	1 (1.1) [1]	0
肺塞栓症	0	1 (1.2) [1]
呼吸器症状	0	1 (1.2) [1]
口腔咽頭痛	1 (1.1) [1]	3 (3.5) [9]
上気道うっ血	0	1 (1.2) [1]
鼻漏	2 (2.3) [2]	0
皮膚および皮下組織障害	10 (11.4) [16]	14 (16.3) [19]
脱毛症	1 (1.1) [1]	1 (1.2) [1]
血管浮腫	0	1 (1.2) [1]
寝汗	1 (1.1) [1]	0
水疱	1 (1.1) [1]	0
皮膚病変	1 (1.1) [1]	2 (2.3) [2]
接触皮膚炎	0	1 (1.2) [1]
薬疹	0	1 (1.2) [1]
嵌入爪	1 (1.1) [1]	0
爪破損	1 (1.1) [1]	0
毛髪成長異常	0	1 (1.2) [1]
そう痒症	0	2 (2.3) [2]
斑状出血	1 (1.1) [1]	1 (1.2) [1]
発疹	5 (5.7) [9]	3 (3.5) [3]
そう痒性皮疹	0	1 (1.2) [1]
蕁麻疹	0	3 (3.5) [5]
血管障害	3 (3.4) [3]	4 (4.7) [4]
深部静脈血栓症	1 (1.1) [1]	1 (1.2) [1]
上大静脈症候群	0	1 (1.2) [1]
高血圧	2 (2.3) [2]	2 (2.3) [2]

HLT=high level term; 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 participants reporting at least one TEAE within System Organ Class / Preferred Term.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: SOCs are sorted alphabetically. HLTs are sorted alphabetically within SOC. PTs are presented by decreasing total frequency based on the Zilucoplan treatment group; ties are sorted alphabetically.
Source: Table 14.3.3.1

5. 非対照試験報告書

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）

5.1.1 試験方法の概略

本試験の試験方法の概略を表 5.1-1 に示した。

表 5.1-1　試験方法の概略：MG0011 試験

項目	内容
標題	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
開発の相	第 III 相
目的	主要目的 · 先行試験（MG0009 試験及び MG0010 試験）を完了した全身型重症筋無力症（gMG）患者におけるジルコプランの長期安全性及び忍容性を評価する 副次目的 · 先行試験を完了した gMG 患者におけるジルコプランの長期有効性を評価する その他の目的 · gMG 患者を対象に追加の安全性評価項目におけるジルコプランの長期安全性及び忍容性を確認する 探索的目的 · ジルコプランの薬物動態（PK）を評価する · ジルコプランの薬力学（PD）を評価する · 追加の有効性評価項目におけるジルコプランの有効性を探索的に評価する · ジルコプランの抗薬物抗体（ADA）の発現を評価する · ジルコプラン自己投与を評価する（米国のみ）
試験デザイン	多施設共同、非盲検、継続投与
試験方法	本試験の最初の 12 週間の来院スケジュールは、MG0010 試験の二重盲検投与期間（12 週間）と同じであった。これは、本試験でプラセボからジルコプランに切り替える被験者のモニタリングを適切かつ確実に行うためであった。MG0009 試験から移行する被験者は、来院が既に完了していれば再来院は不要とした（例えば、MG0009 試験での次回来院予定が Week E20 であり、Week E20 に被験者が本試験に移行する場合、本試験での前回来院は「未実施」とした）。 Day E1 来院時に被験者はジルコプラン 0.3mg/kg の皮下（SC）投与を受けた。治験実施医療機関でトレーニングを受けて自己投与方法を適切に習得したことが確認された後、以降はすべての被験者又は介護者が治験薬を連日自己投与した。試験期間中、単回使用のプレフィルドシリンジが装填された投与デバイスとして治験薬を供給し、体重区分別に投与した（すなわち、各被験者の体重に応じて、各体重区分に対応する固定量のジルコプランを含むプレフィルドシリンジが提供された）。体重区分別の投与により、ジルコプランを 0.22～0.42mg/kg/日の用量範囲で投与可能となった。ジルコプランが承認され入手可能になるまで、又は治験依頼者が gMG 治療薬としてのジルコプランの開発を中止するまで、被験者が治験依頼者から提供されたジルコプランの投与を継続することを可能とした。本試験が実施されたもののジルコプランが承認及び上市されなかった国では、被験者がコンパッショネート・ユースを介してジルコプランの投与を継続することを可能とした。 医学的に変更が必要と判断された場合を除き、被験者はすべての投薬治療を一定の用量で継続した。本試験の最初の 12 週間、被験者は gMG の標準治療（コルチコステロイド及び免疫抑制剤）を一定の用量で継続した。最初の 12 週間経過後は、gMG の標準治療の減量が適切であると治験責任医師が判断した場合、来院後に減量を開始し、次回来院前 4 週間以上、新たな投与方法を一定に維持することとした。被験者の臨床状態が著しく悪化した場合、又はクリーゼのリスクがあると治験責任医師が判断した場合に、gMG 治療の強化（レスキュー療法）として、被験者は免疫グロブリン静注療法（IVIg）又は血漿交換（PLEX）療法を受けた。

項目	内容
試験方法（続き）	被験者の安全性を確保するために必要と判断された場合は、安全性モニタリング委員会を開催し、試験データの適切性を評価することとした。 髄膜炎菌感染症のリスクを低減させるため、すべての被験者に髄膜炎菌ワクチンの接種を義務づけた（4 価ワクチン、入手可能かつ各地の標準接種に従い入手可能な場合には血清群 B ワクチン）。各地の標準接種に従いブースター接種も行うこととした。 試験期間中に被験者へのカウンセリングを実施し、髄膜炎菌感染症の初期の徴候及び症状を注意喚起した。該当する症状が認められた場合には速やかに受診するよう被験者に指示し、感染症の徴候及び症状を詳細に示した患者安全性カードを提供した。 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の世界的流行中又はその他の特別な事情が生じた場合は、遠隔での追跡調査を実施した。治験実施計画書に規定したスケジュールに従って被験者に電話又はビデオで連絡して可能な限り多くの詳細情報を入手し、被験者への治験薬投与継続が適切かを評価した。 被験者がジルコプランの投与を中止した場合は、安全性追跡調査を実施した。安全性追跡調査は、治験薬の最終投与 40 日後に実施し、継続中の有害事象（AE）又は最終来院以降に新たに発現した重篤な有害事象（SAE）の情報を収集した。
対象	成人 gMG 患者
被験者数	計画例数：約 200 例（MG0009 試験及び MG0010 試験から移行した被験者） Intention to treat（ITT）集団：199 例 Modified intention to treat（mITT）集団：199 例 新型コロナウイルス感染症の影響を受けなかった集団（CFS）：126 例 安全性解析対象集団（SS）：199 例 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：198 例 治験実施計画書に適合した薬力学解析対象集団（PD-PPS）：198 例
主な選択基準	1)　先行試験（MG0009 試験又は MG0010 試験）を完了した男性又は女性被験者
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]、及び[redacted] 被験薬はプレフィルドシリンジに充填されて供給された。 投与量及び投与方法： 被験者は、1 日投与量の治験薬を連日自己 SC 投与するように指示された。 下表に示す体重区分に従って各被験者の体重に応じて固定量のジルコプランを含む自己投与用のプレフィルドシリンジ製剤として被験薬を供給した。この体重区分により、ジルコプランを 0.22～0.42mg/kg/日の範囲で投与可能となった。体重の重い被験者（150kg 超）又は軽い被験者（43kg 未満）については、メディカルモニターと相談のうえ個別に対応した。

Minimum (nominal) target dose (mg/kg)	Actual dose (mg)	Weight range (kg)	Dose range (mg/kg)
0.3	16.6	≥43 to <56	0.30 to 0.39
0.3	23.0	≥56 to <77	0.30 to 0.41
0.3	32.4	≥77 to 150	0.22 to 0.42

項目		内容
試験期間		ジルコプランが承認され入手可能になるまで、又は治験依頼者が gMG 治療薬としてのジルコプランの開発を中止するまで、被験者が治験依頼者から提供されたジルコプランの投与を継続することを可能とした。本試験が実施されたもののジルコプランが承認及び上市されなかった国では、被験者がコンパッショネート・ユースを介してジルコプランの投与を継続することを可能とした。
評価項目	安全性	主要評価項目： · 治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の発現割合 その他の評価項目： · 注目すべき TEAE · 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） · バイタルサイン（心拍数、体温、血圧） · 12 誘導心電図（ECG） · 身体所見 · コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS） · 免疫原性
	有効性	副次評価項目： · 本試験の Week 12（Week E12）における Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living（MG-ADL）総スコアのベースラインからの変化量 · Week E12 における Quantitative Myasthenia Gravis（QMG）総スコアのベースラインからの変化量 · Week E12 における Myasthenia Gravis Composite（MGC）総スコアのベースラインからの変化量 · Week E12 における Myasthenia Gravis-Quality of Life revised（MG-QOL15r）総スコアのベースラインからの変化量 · レスキュー療法の使用状況 探索的評価項目： · レスキュー療法を受けずに Week E12 に MGFA Post-Intervention Status（MGFA-PIS）の minimal manifestation status を達成した被験者の割合 · Week E12 における Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem（WPAI:SHP、健康問題による仕事の欠勤および就業時間の量を評価する質問票）のベースラインからの変化量 · Week E12 における EuroQol-5Dimention-5Level（EQ-5D-5L、全般的な健康状態を評価するための標準化されたツール）及び視覚的アナログスケールのベースラインからの変化量 · Week E12 における Neuro-QOL Fatigue Short Form（神経症状のある患者が経験した身体的、精神的及び社会的影響を定量的に測定するための測定ツールの一部で、疲労度を測定するツール）のベースラインからの変化量 · MG-ADL 及び QMG 総スコアのレスポンダー解析（レスキュー療法を受けなかった被験者におけるベースラインからの変化量） · Minimal symptom expression（MSE：レスキュー療法を受けずに MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点と定義）を達成した被験者の割合 · 自己投与後の自己投与評価質問票（2.0 版）（米国のみ）
	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
	PD	· ヒツジ赤血球（sRBC）溶血試験による補体の古典経路活性化の評価 · 補体第 5 成分（C5）濃度
	免疫原性	· ADA、中和抗体（NAb）、及び抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体の抗体価
統計解析方法		解析対象集団の定義： ITT 集団：登録されたすべての被験者 mITT 集団：ITT 集団のうち、治験薬を 1 回以上投与され、治験薬投与後 1 時点以上の MG-ADL 総スコアを有する被験者 SS：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 CFS：mITT 集団のうち、COVID-19 に関連する治験実施計画書からの重大な逸脱が認められず、電子症例報告書の COVID-19 による影響ページ上に COVID-19 による影響があった来院の記録がなく、かつ電子症例報告書の AE フォーム上に COVID-19 に関連する AE の記録がない被験者 PK-PPS：SS のうち、治験薬投与後の定量可能な PK データを 1 つ以上有し、PK 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い被験者

項目	内容
統計解析方法（続き）	PD-PPS：SS のうち、治験薬投与後の定量可能な PD データを 1 つ以上有し、PD 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い被験者 試験結果の概要を要約統計量で示した。連続変数については、測定可能であった被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値、及び最大値を示した。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。特に規定しない限り、各解析対象集団に含まれる被験者数を分母として割合を算出した。 安全性及び有効性のすべての解析で、非盲検継続投与期の治験薬初回投与直前に得られた測定値をベースライン値（非盲検下のベースライン値）に用いた。MG0009 試験から移行した被験者では、MG0009 試験の非盲検継続パートでの治験薬初回投与直前に得られた測定値をベースライン値とした。MG0010 試験から移行した被験者では、本試験での治験薬初回投与直前に得られた測定値をベースライン値とした。 更に、有効性解析では、先行試験（MG0009 試験又は MG0010 試験）のベースライン値（二重盲検下のベースライン値）も用いた。ADA 及び抗 PEG 抗体の解析では、ジルコプランの初回投与直前に得られた測定値をベースライン値とした。 ITT 集団、mITT 集団、及び CFS を対象に、先行試験で無作為化された投与及び本試験で計画された投与（ジルコプラン 0.3mg/kg）に基づき解析し、以下に示す投与別に要約した。 · プラセボ／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群 · プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群 · 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 · ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群 · 全ジルコプラン群 日本人被験者について、TEAE の安全性解析、並びに被験者特性、有効性評価項目、PK、及び PD を解析した。TEAE の安全性解析、及び有効性の副次評価項目について、部分集団解析を実施した。 COVID-19 の世界的流行のカットオフ日として定義した 2020 年 3 月 11 日に対する登録日に基づき、2020 年 3 月 11 日以降を COVID-19 の世界的流行中と定義した。 被験者集団： 被験者の内訳について、ITT 集団を対象に要約した。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性について、ITT 集団、mITT 集団、及び SS を対象に、投与群別及び全体の要約統計量を示した。全体の既往歴について、ITT 集団を対象に、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）、高位語、及び基本語（PT）別に示した。全体の前治療薬及び併用薬について、SS を対象に要約した。 以下のいずれかの基準に適合した被験者を治療抵抗性集団と定義した。治療抵抗性集団の解析は、MG0010 試験から移行した被験者のみを対象とした。 · Prednisone、アザチオプリン、ミコフェノール酸、シクロスポリン、シクロホスファミド、メトトレキサート、タクロリムス、リツキシマブ、エクリズマブ、その他のコルチコステロイド、及びその他の免疫抑制療法のうち 2 種類以上の治療を 1 年以上受けている者 · 上記のうち 1 種類以上の治療を 1 年以上受けており、かつ試験登録の 12 ヵ月前から PLEX、IVIg、又は SC 免疫グロブリン療法（SCIg）を 3 ヵ月以内の間隔で受けている者 ITT 集団のうち、MG0010 試験から移行した被験者を対象に、先行試験のベースラインの治療抵抗性の状態を評価した。更に、上記の gMG 治療薬のうち 1 種類以上の治療を受けたことのある被験者数及びその割合を表に要約した。

項目	内容
統計解析方法（続き）	安全性： SS を対象に解析した。 すべての被験者において、AE の報告期間を Day E1 の治験薬初回投与から最終来院までとし、以降に発現した非重篤な AE は報告の対象外とした。非盲検継続投与期での治験薬初回投与日（MG0010 試験から移行した被験者は本試験での治験薬初回投与日、MG0009 試験から移行した被験者は MG0009 試験の非盲検継続パートでの治験薬初回投与日）から治験薬最終投与 40 日後（又は最終接触日のいずれか早い方）までに発現した AE を TEAE と定義した。治験薬初回投与前に発現した AE については、TEAE とみなさなかった。すべての TEAE、重症度別の TEAE、因果関係別の TEAE、SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、及び死亡に至った TEAE を MedDRA の SOC 及び PT 別に要約した。ナイセリア感染を含む感染症、注射部位反応、アナフィラキシー反応を含む過敏症反応、薬物性肝障害、及び悪性腫瘍を注目すべき TEAE と定義した。それぞれの注目すべき TEAE について、発現した被験者数及びその割合を投与群別に要約した。 臨床検査値、バイタルサイン、及び ECG のパラメータについて、測定値及びベースラインからの変化量を規定の評価時点ごとに投与群別に要約し、一覧表では顕著な異常又は治験薬投与後に発現した顕著な異常をフラグ化した。臨床的に重要な身体所見の異常については、AE として報告した。 C-SSRS の結果について、各評価項目（自殺念慮、自殺行為、自殺念慮又は行為、自殺念慮を伴わない自傷行為）の被験者数及びその割合を規定の評価時点ごとに投与群別に要約した。 血清中の総免疫グロブリン G（IgG）濃度及び IgG サブクラスについて、測定値、ベースラインからの変化量及び変化率を評価時点ごとに投与群別に要約した。また、血清中総 IgG のベースラインからの最大減少量及びその割合を投与群別に要約した。 有効性： mITT 集団及び CFS を対象に副次評価項目を解析し、mITT 集団を対象に探索的解析を実施した。 Week E12 における MG-ADL、QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量について、ベースラインの MG-ADL、QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコア、地理的地域（北米、欧州、及び日本）、先行試験、並びに MG-ADL 総スコアと来院の交互作用項を固定効果、被験者をランダム効果とした共分散分析（ANCOVA）［mixed model repeated measures（MMRM）］で評価した。プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群を対象に、上記の ANCOVA（MMRM）を用いて、先行試験二重盲検期の Week 1～12 及び本試験の Week E1～E12 のデータを評価した。各投与群の評価に個別のモデルを適用した。 MMRM では、反復測定のため「無構造」共分散構造を用いた。「無構造」共分散構造モデルで収束しなかった場合、AR (1)共分散構造を用いた。自由度の推定には Kenward-Roger 法を用いた。プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群のすべての来院の MG-ADL、QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアのベースラインからの変化量［最小二乗（LS）平均値］を、対応する両側 95%信頼区間（CI）と共に示した。両投与群の Week 1～E12 の統計解析データ（LS 平均値及び CI）を、一つの図に重ねて示した。 非盲検投与期間における初回のレスキュー療法までの時間について、Time-to-Event 解析を実施し、Kaplan-Meier プロットで図示した。非盲検投与期間における初回のレスキュー療法までの時間の中央値及び 95% CI も適宜算出した。

項目	内容
統計解析方法（続き）	PK/PD： PK-PPS 及び PD-PPS を対象にそれぞれ PK 及び PD を解析した。 ジルコプラン及び 2 つの主要代謝物（RA103488 及び RA102758）の血漿中濃度について、規定の検体採取時点ごとに被験者数、算術平均値、中央値、SD、最小値、最大値、幾何平均値、幾何変動係数、及び幾何平均値の 95% CI（対数正規分布データと仮定）を要約した。実測値に基づいて PK データを要約し、欠測値は補完しなかった。sRBC 溶血試験結果及び C5 濃度について、測定値、ベースラインからの変化量及び変化率を規定の評価時点ごとに要約統計量で示した。 免疫原性： SS を対象に解析した。 MG0010 試験から本試験に移行した被験者のみを対象に、ADA 解析のための検体を採取し、ADA 及び抗 PEG 抗体の発現状況を評価した。ジルコプラン投与中に採取した検体のみを用いた（MG0010 試験でプラセボ投与中に採取した検体は評価対象外とした）。ジルコプランの初回投与直前に得られた測定値をベースライン値とした。ADA 及び抗 PEG 抗体の発現状況（ジルコプランに対する免疫原性）を、ADA 及び抗 PEG 抗体の測定からなるデュアルアッセイにより評価した。特に規定しない限り、ADA 及び抗 PEG 抗体別に結果を図表に示した。
治験責任医師	70 名
治験実施医療機関	70 医療機関（米国、カナダ、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、及び日本）
公表文献	なし
治験実施期間	2019 年 12 月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）

5.1.2　被験者の構成

5.1.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由（ITT 集団）を表 5.1-2 に示した。

データカットオフ日までに、先行試験（MG0009 試験及び MG0010 試験）から合計 199 例が本試験に登録された。国別の内訳は、米国 115 例、ポーランド 22 例、英国 17 例、日本 16 例、フランス 7 例、ノルウェー6 例、スペイン 5 例、イタリア 4 例、カナダ 4 例、及びドイツ 3 例であった（MG0011 試験 CSR Table 14.1.3.1）。MG0010 試験を完了したがデータカットオフ日までに本試験に登録されなかった 1 例を除き、MG0010 試験を完了した被験者はすべて本試験に登録された。Week E12 来院を完了した被験者は 158 例（79.4%）であり、15 例は試験を継続中で Week E12 来院を完了していなかった。ほとんどの被験者（173 例、86.9%）がデータカットオフ時点で試験を継続中であった。

データカットオフ日までに本試験を中止した被験者は 26 例（13.1%）であった。主な中止理由は、同意撤回が 8 例（4.0%）、死亡が 5 例（2.5%）、医師の判断が 5 例（2.5%）、AE が 4 例（2.0%）、その他の理由が 3 例（1.5%）、治験責任医師又は治験依頼者の判断による安全性上の理由が 1 例（0.5%）であった。

表 5.1-2　被験者の内訳及び中止理由−ITT 集団

Category	Placebo/ ZLP 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=5 n (%)	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90 n (%)	ZLP 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=12 n (%)	ZLP 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=92 n (%)	All ZLP doses N=199 n (%)
Entered MG0011	5 (100)	90 (100)	12 (100)	92 (100)	199 (100)
Completed MG0011 Week E12	5 (100)	68 (75.6)	12 (100)	73 (79.3)	158 (79.4)
Ongoing	4 (80.0)	74 (82.2)	11 (91.7)	84 (91.3)	173 (86.9)
Discontinued	1 (20.0)	16 (17.8)	1 (8.3)	8 (8.7)	26 (13.1)
Primary reason for discontinuation					
Adverse event	0	4 (4.4)	0	0	4 (2.0)
Withdrawal by study participant	0	7 (7.8)	1 (8.3)	0	8 (4.0)
Physician decision	0	3 (3.3)	0	2 (2.2)	5 (2.5)
Death	0	1 (1.1)	0	4 (4.3)	5 (2.5)
Safety reasons as determined by the Investigator or Sponsor	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)
Other	1 (20.0)	0	0	2 (2.2)	3 (1.5)
Safety Follow Up Visit performed [a]	1 (20.0)	14 (15.6)	1 (8.3)	9 (9.8)	25 (12.6)
Safety Follow Up Visit not performed	0	4 (4.4)	0	8 (8.7)	12 (6.0)
Reason not performed					
Lost to follow up	0	2 (2.2)	0	2 (2.2)	4 (2.0)
Withdrawal by study participant	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	2 (1.0)
Death	0	1 (1.1)	0	4 (4.3)	5 (2.5)
Other	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)

E=Extension; ITT=intention to treat; ZLP=zilucoplan

a. Because the majority of study participants were ongoing, complete Safety Follow-Up Visit data were not available at the time of the clinical data cut-off date.

Data source: Table 14.1.1.4

データカットオフ日までに登録された 199 例のうち、COVID-19 の世界的流行前に登録された被験者は 26 例、COVID-19 の世界的流行中に登録された被験者は 173 例であった。COVID-19 が規定

来院に及ぼした影響は最小限であり、いずれの来院でも影響を受けた被験者は 15 例未満であった（MG0011 試験 CSR Table 14.1.1.4、Table 14.1.1.7）。

データカットオフ日までに治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた被験者数は 44/199 例（22.1%）であった。最もよくみられた治験実施計画書からの重大な逸脱は、併用禁止薬の使用（24 例、12.1%）で、次いで試験手順不適合（20 例、10.1%）であった。COVID-19 の世界的流行に関連した治験実施計画書からの重大な逸脱が 7 例（3.5%）に認められ、内訳は試験手順不適合が 3 例、併用禁止薬の使用が 3 例、試験手順不適合及び投与不適合が 1 例であった（MG0011 試験 CSR Table 14.1.2.1、Table 14.1.2.2）。

データカットオフ時点で ITT 集団、mITT 集団、及び SS にそれぞれ 199 例が含まれた（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、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群 92 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、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群 90 例）。CFS には 126 例（63.3%）、PK-PPS 及び PD-PPS にはそれぞれ 198 例（99.5%）が含まれた（MG0011 試験 CSR Table 14.1.1.2）。

5.1.3　被験者背景

5.1.3.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性（ITT 集団）を表 5.1-3 に示した。

ITT 集団全体のベースラインの人口統計学的特性は、年齢の平均値（SD）が 53.3 歳（15.0 歳）（範囲：19～76 歳）、被験者の半数以上が女性（54.8%）、大多数が白人（75.9%）及びヒスパニック系又はラテン系以外（88.9%）であった。体重及び体格指数（BMI）の平均値（SD）は、それぞれ 91.0（25.16）kg 及び 31.5（7.52）kg/m^2 であった。データカットオフ日までに登録された 199 例のうち、MG0009 試験から移行した被験者は 34 例（17.1%）、MG0010 試験から移行した被験者は 165 例（82.9%）であった。

主な人口統計学的特性パラメータは、各投与群でおおむねバランスがとれていた。ITT 集団の人口統計学的特性は、COVID-19 の世界的流行前及び世界的流行中で顕著な違いが認められなかった。SS 及び mITT 集団の人口統計学的特性は、ITT 集団と同様であった（MG0011 試験 CSR Table 14.1.3.1、Table 14.1.3.2、Table 14.1.3.4、Table 14.1.3.5）。

表 5.1-3 人口統計学的特性−ITT 集団

Variable Statistic	Placebo/ ZLP 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=5	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90	ZLP 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=12	ZLP 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=92	All ZLP doses N=199
Sex, n (%)					
Male	1 (20.0)	42 (46.7)	6 (50.0)	41 (44.6)	90 (45.2)
Female	4 (80.0)	48 (53.3)	6 (50.0)	51 (55.4)	109 (54.8)
Race, n (%)					
Asian	0	15 (16.7)	0	8 (8.7)	23 (11.6)
Black	0	7 (7.8)	2 (16.7)	8 (8.7)	17 (8.5)
White	5 (100)	65 (72.2)	10 (83.3)	71 (77.2)	151 (75.9)
Missing	0	3 (3.3)	0	5 (5.4)	8 (4.0)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	0	6 (6.7)	1 (8.3)	7 (7.6)	14 (7.0)
Not Hispanic or Latino	5 (100)	81 (90.0)	11 (91.7)	80 (87.0)	177 (88.9)
Missing	0	3 (3.3)	0	5 (5.4)	8 (4.0)
Region, n (%)					
East Asia	0	9 (10.0)	0	7 (7.6)	16 (8.0)
Europe	0	32 (35.6)	0	32 (34.8)	64 (32.2)
North America	5 (100)	49 (54.4)	12 (100)	53 (57.6)	119 (59.8)
Age (years)[a]					
n	5	90	12	92	199
Mean (SD)	60.6 (14.8)	53.7 (15.5)	50.4 (15.3)	52.9 (14.6)	53.3 (15.0)
Median	63.0	56.0	56.5	55.5	56.0
Min, max	36, 76	19, 75	23, 69	21, 75	19, 76
Age group, n (%)[b]					
≤18 years	0	0	0	0	0
19 years to <65 years	3 (60.0)	61 (67.8)	10 (83.3)	68 (73.9)	142 (71.4)
≥65 years	2 (40.0)	29 (32.2)	2 (16.7)	24 (26.1)	57 (28.6)
Weight (kg)					
n	5	89	12	91	197
Mean (SD)	89.0 (29.57)	88.6 (26.39)	96.0 (23.54)	92.9 (24.05)	91.0 (25.16)
Median	80.0	88.0	89.5	90.0	88.0
Min, max	55, 130	42, 171	66, 143	50, 163	42, 171
Weight (kg) , n (%)					
<56	1 (20.0)	5 (5.6)	0	5 (5.4)	11 (5.5)
56 to <77	1 (20.0)	26 (28.9)	1 (8.3)	21 (22.8)	49 (24.6)
77 to <150	3 (60.0)	55 (61.1)	11 (91.7)	63 (68.5)	132 (66.3)
≥150	0	3 (3.3)	0	2 (2.2)	5 (2.5)
Missing	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	2 (1.0)
Height (cm)					
n	5	90	12	92	199
Mean (SD)	162.74 (7.64)	169.91 (10.84)	169.24 (9.17)	169.94 (10.59)	169.70 (10.56)
Median	162.80	168.00	172.40	169.65	168.80
Min, max	153.0, 170.2	150.0, 202.0	152.4, 180.5	147.6, 193.0	147.6, 202.0
BMI (kg/m^2)					
n	5	89	12	91	197
Mean (SD)	33.0 (8.92)	30.6 (7.88)	33.3 (6.36)	32.0 (7.23)	31.5 (7.52)
Median	34.0	29.0	32.0	31.0	31.0
Min, max	22, 45	16, 56	25, 45	19, 50	16, 56
Source study protocol					
MG0009	5 (100)	6 (6.7)	12 (100)	11 (12.0)	34 (17.1)
MG0010	0	84 (93.3)	0	81 (88.0)	165 (82.9)

BMI=body mass index; ITT=intention to treat; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan

Note: Due to local regulations in France, race and ethnicity were not recorded.

Note: Baseline was defined as the last available assessment before first administration in the open-label period.

a. Age was calculated as: Year informed consent of MG0011 signed-year of birth.

b. Clinicaltrials.gov age categories.

Data source: Table 14.1.3.1

5.1.3.2　ベースラインの疾患特性及び全身型重症筋無力症の既往歴

ベースラインの疾患特性及び gMG の既往歴（ITT 集団）を表 5.1-4 に示した。

ベースラインの疾患特性から、多様な重症度及び罹病期間を有する幅広い gMG 集団が選択されたことが示された。

ベースラインの疾患特性（発現時期、罹病期間）は投与群間でおおむね同様であった。クリーゼの既往は全体で 61 例（30.7%）に認められ、プラセボ／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群を除き、クリーゼの既往を有する被験者の割合は投与群間で同程度であった。プラセボ／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群は最も被験者数が少なく、クリーゼの既往を有する被験者がいなかった。米国重症筋無力症研究財団（MGFA）分類による gMG 疾患重症度の分布は投与群間で同程度であり、大多数の被験者が MGFA 分類の Class II（軽度）又は Class III（中等度）であった。治療抵抗性の状態について、MG0009 試験では記録されなかったため、MG0010 試験から移行した被験者のみ報告された。治療抵抗性集団の割合は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（42/92 例、51.9%）とプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（42/90 例、50.0%）で同程度であった。

gMG 特有のベースラインの疾患特性として、副次評価項目の各スコアのベースラインの平均値は、MG-ADL 総スコアが 6.3、QMG 総スコアが 13.8 であった。追加の副次評価項目の各スコアのベースラインの平均値は、MGC 総スコアが 12.1、MG-QOL15r 総スコアが 13.0 であった（MG0011 試験 CSR Table 14.2.3.1、Table 14.2.4.1）。

ベースラインの疾患特性に、COVID-19 の世界的流行前及び世界的流行中で注目すべき違いは認められなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.1.3.2）。

表 5.1-4 ベースラインの疾患特性及び gMG の既往歴−ITT 集団

Variable Statistic	Placebo/ ZLP 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=5	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90	ZLP 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=12	ZLP 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=92	All ZLP doses N=199
MGFA class at Screening, n (%)					
Class II (IIa, IIb)	2 (40.0)	29 (32.2)	3 (25.0)	25 (27.2)	59 (29.6)
Class III (IIIa, IIIb)	3 (60.0)	57 (63.3)	9 (75.0)	59 (64.1)	128 (64.3)
Class IV (IVa, IVb)	0	4 (4.4)	0	8 (8.7)	12 (6.0)
Age at disease onset (years)					
n	5	90	12	91	198
Mean (SD)	52.60 (12.66)	44.03 (18.70)	38.58 (16.46)	43.75 (17.45)	43.79 (17.86)
Median	56.00	44.50	34.50	44.00	44.00
Min, max	31.0, 63.0	9.0, 73.0	17.0, 63.0	13.0, 73.0	9.0, 73.0
Missing	0	0	0	1	1
Duration of disease (years) [a]					
n	5	90	12	92	199
Mean (SD)	7.30 (8.09)	9.25 (10.45)	11.53 (8.19)	9.05 (8.95)	9.25 (9.56)
Median	3.30	4.85	9.00	5.65	5.70
Min, max	2.7, 21.6	0.2, 51.9	3.3, 26.0	0.2, 42.3	0.2, 51.9
Symptoms at onset, n (%)					
Ocular	2 (40.0)	37 (41.1)	5 (41.7)	35 (38.0)	79 (39.7)
Generalized	3 (60.0)	53 (58.9)	7 (58.3)	57 (62.0)	120 (60.3)
Prior thymectomy, n (%)	1 (20.0)	38 (42.2)	4 (33.3)	45 (48.9)	88(44.2)
Prior MG crisis, n (%)	0	29 (32.2)	3 (25.0)	29 (31.5)	61 (30.7)
Time since most recent crisis (months) [b]					
n	0	29	3	29	61
Mean (SD)	—	74.38 (109.88)	24.67 (9.17)	68.61 (84.10)	69.19 (95.13)
Median	—	24.80	24.94	29.70	28.91
Min, max	—	4.1, 472.6	15.4, 33.7	4.2, 280.3	4.1, 472.6
gMG refractory, n(%) [c]	—	42 (50.0)	—	42 (51.9)	84 (50.9)
Baseline MG-ADL score					
n	5	90	12	92	199
Mean (SD)	6.4 (1.5)	7.7 (4.5)	4.3 (3.1)	5.2 (3.9)	6.3 (4.3)
Median	6.0	8.0	4.5	4.0	6.0
Min, max	5, 8	0, 20	0, 10	0, 14	0, 20
Baseline MG-ADL score, n (%)					
≤9	5 (100)	59 (65.6)	11 (91.7)	76 (82.6)	151 (75.9)
≥10	0	31 (34.4)	1 (8.3)	16 (17.4)	48 (24.1)
Baseline QMG score					
n	5	90	12	92	199
Mean (SD)	12.6 (2.7)	15.6 (6.0)	13.4 (6.0)	12.3 (5.0)	13.8 (5.7)
Median	13.0	15.0	11.5	12.0	14.0
Min, max	9, 16	2, 38	7, 25	0, 23	0, 38
Baseline QMG score, n (%)					
≤17	5 (100)	61 (67.8)	9 (75.0)	75 (81.5)	150 (75.4)
≥18	0	29 (32.2)	3 (25.0)	17 (18.5)	49 (24.6)

gMG=generalized myasthenia gravis; ITT=intention to treat; max=maximum; MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGFA=Myasthenia Gravis Foundation of America; min=minimum; PBO=placebo; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan

Note: Baseline was defined as the last available assessment before first administration in the open-label period.

a. Duration of disease (years) was calculated as: (Date of Study Day 1 − Date of Diagnosis) / 365.25.

b. Time since most recent crisis (months) was calculated as: (Date of Study Day 1 − Date of crisis) / (365.25 / 12).

c. Refractory status was not recorded for study participants in MG0009. The N for PBO/ZLP 0.3mg/kg, ZLP 0.3/0.3mg/kg, and All ZLP doses were 84, 81, and 165 study participants, respectively.

Data sources: Table 14.1.3.1, Table 14.1.5.1, and Table 14.1.9.1

5.1.3.3　前治療薬及び併用薬

5.1.3.3.1　全身型重症筋無力症に対する前治療薬

gMG に対する前治療薬の概要（ITT 集団）を表 5.1-5 に示した。

ITT 集団のすべての被験者で gMG に対する前治療薬の使用歴が認められた。全体の 10%以上の被験者で使用が確認された gMG に対する前治療薬（併用薬クラス別）のうち、最もよくみられた薬剤は抗コリンエステラーゼ薬（193 例、97.0%）であり、次いで prednisone（176 例、88.4%）、IVIg、SCIg、又は PLEX（142 例、71.4%）、IVIg（131 例、65.8%）、アザチオプリン（78 例、39.2%）、ミコフェノール酸（74 例、37.2%）、その他のコルチコステロイド（52 例、26.1%）、シクロスポリン（24 例、12.1%）、タクロリムス（22 例、11.1%）、及びリツキシマブ（21 例、10.6%）であった。

gMG に対する前治療薬の使用状況は、投与群間でおおむね同様であった。

表 5.1-5　gMG に対する前治療薬の概要–ITT 集団

Group Concomitant Preferred term	Placebo/ ZLP 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=5	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90	ZLP 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=12	ZLP 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=92	All ZLP doses N=199
Any gMG-specific prior medications	5 (100)	90 (100)	12 (100)	92 (100)	199 (100)
Group A	5 (100)	77 (85.6)	11 (91.7)	85 (92.4)	178 (89.4)
Prednisone for gMG	5 (100)	75 (83.3)	11 (91.7)	85 (92.4)	176 (88.4)
Other corticosteroids for gMG	0	25 (27.8)	3 (25.0)	24 (26.1)	52 (26.1)
Dexamethasone	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Prednisolone	0	19 (21.1)	1 (8.3)	19 (20.7)	39 (19.6)
Methylprednisolone	0	7 (7.8)	2 (16.7)	8 (8.7)	17 (8.5)
Other corticosteroids [a]	0	9 (10.0)	0	7 (7.6)	16 (8.0)
Group B	4 (80.0)	56 (62.2)	10 (83.3)	53 (57.6)	123 (61.8)
Azathioprine	1 (20.0)	38 (42.2)	5 (41.7)	34 (37.0)	78 (39.2)
Mycophenolate	3 (60.0)	30 (33.3)	8 (66.7)	33 (35.9)	74 (37.2)
Group C	1 (20.0)	62 (68.9)	7 (58.3)	61 (66.3)	131 (65.8)
IVIg	1 (20.0)	62 (68.9)	7 (58.3)	61 (66.3)	131 (65.8)
Immunoglobulins NOS	1 (20.0)	62 (68.9)	7 (58.3)	61 (66.3)	131 (65.8)
SCIg	0	2 (2.2)	0	1 (1.1)	3 (1.5)
Immunoglobulins NOS	0	2 (2.2)	0	1 (1.1)	3 (1.5)
Group D	2 (40.0)	68 (75.6)	9 (75.0)	63 (68.5)	142 (71.4)
IVIg, SCIg, or PLEX	2 (40.0)	68 (75.6)	9 (75.0)	63 (68.5)	142 (71.4)
Immunoglobulins NOS	1 (20.0)	62 (68.9)	7 (58.3)	61 (66.3)	131 (65.8)
PLEX	2 (40.0)	30 (33.3)	3 (25.0)	32 (34.8)	67 (33.7)
Group E	0	33 (36.7)	4 (33.3)	26 (28.3)	63 (31.7)
Cyclosporine	0	11 (12.2)	2 (16.7)	11 (12.0)	24 (12.1)
Cyclophosphamide	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	2 (1.0)
Methotrexate	0	7 (7.8)	0	5 (5.4)	12 (6.0)
Tacrolimus	0	12 (13.3)	0	10 (10.9)	22 (11.1)
Rituximab	0	12 (13.3)	3 (25.0)	6 (6.5)	21 (10.6)
Group E and Group B (immunosupressants)	4 (80.0)	69 (76.7)	10 (83.3)	63 (68.5)	146 (73.4)
Group F	5 (100)	86 (95.6)	12 (100)	90 (97.8)	193 (97.0)
Cholinesterase inhibitors	5 (100)	86 (95.6)	12 (100)	90 (97.8)	193 (97.0)
Pyridostigmine	5 (100)	84 (93.3)	12 (100)	88 (95.7)	189 (95.0)
Ambenonium	0	4 (4.4)	0	5 (5.4)	9 (4.5)

eCRF=electronic Case Report Form; gMG=generalized myasthenia gravis; IMP=investigational medicinal product; ITT=intention to treat; IVIg=intravenous immunoglobulin; NOS=not otherwise specified; PLEX=plasma exchange; SCIg=subcutaneous immunoglobulin; ZLP=zilucoplan

Note: Prior medications include any medications that were started before the first administration of IMP in MG0011.

Note: Within this table, where the concomitant and preferred terms are the same, only the concomitant term is displayed.

a.　Medications in this row were reported as "Other corticosteroids" on the eCRF.

Data source: Table 14.1.8.1

5.1.3.3.2　ベースラインにおける全身型重症筋無力症治療薬の使用状況

ITT 集団全体で 191 例（96.0%）がベースライン時に gMG 治療薬を使用していた。全体の 10%以上の被験者でベースライン時に使用が確認された gMG 治療薬（併用薬クラス別）のうち、最もよくみられた薬剤は抗コリンエステラーゼ薬（168 例、84.4%）であり、次いで prednisone（86 例、43.2%）、ミコフェノール酸（43 例、21.6%）、その他のコルチコステロイド（40 例、20.1%）、及びアザチオプリン（32 例、16.1%）であった。ベースライン時の gMG 治療薬の使用状況は、投与群間でおおむね同様であった（MG0011 試験 CSR Table 14.1.8.3）。

5.1.4　安全性

5.1.4.1　曝露状況

治験薬の曝露状況（SS）を表 5.1-6 に示した。

非盲検継続投与期間（MG0009 試験及び本試験）の治験薬の曝露期間（中央値）は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 276.5 日（範囲：7～1433 日）、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 198.5 日（範囲：14～1337 日）、ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 1223.5 日（範囲：981～1351 日）、及びプラセボ／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 1233.0 日（範囲：1208～1373 日）であった。

データカットオフ日までの総リスク期間は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 94.9 人年、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 75.6 人年、ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 40.3 人年、及びプラセボ／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 17.5 人年であった。

表 5.1-6 治験薬の曝露状況−SS

Variable Statistic	Placebo/ ZLP 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=5	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90	ZLP 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=12	ZLP 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=92	All ZLP doses N=199
IMP duration (days)					
n	5	90	12	92	199
Mean (SD)	1265.6 (68.3)	299.1 (306.9)	1219.8 (86.4)	370.3 (365.7)	411.8 (410.9)
Median	1233.0	198.5	1223.5	276.5	252.0
Min, max	1208, 1373	14, 1337	981, 1351	7, 1433	7, 1433
Exposure duration (days)					
n	5	90	12	92	199
Mean (SD)	1281.2 (68.7)	306.7 (304.1)	1225.6 (78.9)	376.8 (366.5)	419.0 (410.5)
Median	1261.0	201.5	1224.0	278.0	253.0
Min, max	1208, 1374	29, 1343	1019, 1352	29, 1434	29, 1434
Duration of exposure (years)					
n	5	90	12	92	199
Mean (SD)	3.5 (0.2)	0.8 (0.8)	3.4 (0.2)	1.0 (1.0)	1.1 (1.1)
Median	3.5	0.6	3.4	0.8	0.7
Min, max	3.31, 3.76	0.08, 3.68	2.79, 3.7	0.08, 3.93	0.08, 3.93
Duration of exposure (participant years) [a]	17.5	75.6	40.3	94.9	228.3
Study participants with cumulative exposure levels (days), n (%)					
Any exposure	5 (100)	90 (100)	12 (100)	92 (100)	199 (100)
≥E1 day	5 (100)	90 (100)	12 (100)	92 (100)	199 (100)
≥E30 days	5 (100)	89 (98.9)	12 (100)	90 (97.8)	196 (98.5)
≥E60 days	5 (100)	75 (83.3)	12 (100)	76 (82.6)	168 (84.4)
≥E90 days	5 (100)	66 (73.3)	12 (100)	66 (71.7)	149 (74.9)
≥E182 days	5 (100)	49 (54.4)	12 (100)	55 (59.8)	121 (60.8)
≥E365 days	5 (100)	30 (33.3)	12 (100)	37 (40.2)	84 (42.2)
≥E547 days	5 (100)	14 (15.6)	12 (100)	21 (22.8)	52 (26.1)
≥E730 days	5 (100)	6 (6.7)	12 (100)	12 (13.0)	35 (17.6)
≥E1095 days	5 (100)	5 (5.6)	11 (91.7)	10 (10.9)	31 (15.6)
Number of missed doses					
n	1	22	3	19	45
Mean (SD)	—	11.6 (26.1)	19.3 (—)	6.6 (9.4)	10.0 (20.0)
Median	—	3.5	8.0	2.0	3.0
Min, max	10, 10	1, 124	3, 47	1, 39	1, 124

E=Extension; IMP=investigational medicinal product; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; SS=Safety Set; ZLP=zilucoplan

Note: Investigational medicinal product duration in open label extension study = [(Date of Last Dose Received in MG0011) – (Date of First Dose Received in open-label Treatment Period)] + 1.

Note: Duration of exposure in years (or Participant Exposure Years) = [(min(Date of Last Dose in MG0011 + 40 days, Last Visit in MG0011) – Date of First Dose in open-label Treatment Period + 1)] / 365.25.

Note: Missed doses prior to treatment discontinuation were included.

a. Presented as 100 participant years in Table 14.3.1.1.

Data sources: Table 14.3.1.1 and Table 14.3.1.3

5.1.4.2 有害事象

本試験では、MedDRA 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。

5.1.4.2.1　有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（SS）を表 5.1-7 に示した。

データカットオフ日までに、TEAE は全体で 169 例（84.9%）に発現した。すべての TEAE の発現割合は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（76 例、82.6%）及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（76 例、84.4%）で同程度であった。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 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群は、被験者数がそれぞれ 12 例及び 5 例と少なく、TEAE の発現割合を投与群間で比較しても意味のある結論は得られなかった。

重症度が高度の TEAE は全体で 39 例（19.6%）に発現し、発現割合はプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（13 例、14.4%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（18 例、19.6%）で高かった。治験薬と関連ありと判断された TEAE は全体で 51 例（25.6%）に発現し、発現割合はジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（23 例、25.0%）とプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（23 例、25.6%）で同程度であった。SAE は全体で 46 例（23.1%）に発現し、発現割合はプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（14 例、15.6%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（25 例、27.2%）で高かった。治験薬の投与中止に至った TEAE は全体で 14 例（7.0%）に発現し、発現割合はジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（6 例、6.5%）とプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（8 例、8.9%）で同程度であった。

全体で 5 例が死亡し、死亡に至った TEAE による死亡が 4 例、治験薬投与終了後の致死性の AE による死亡が 1 例であった（MG0011 試験 CSR Listing 16.2.7.4）。死亡に至った TEAE の発現割合は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（3 例、3.3%）とプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（1 例、1.1%）で同程度であった。

表 5.1-7　TEAE 発現例数の概要–SS

Category	Placebo/ ZLP 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=5 100PEY=0.175 n (%) [#] Incidence (95% CI) Event rate	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90 100PEY=0.756 n (%) [#] Incidence (95% CI) Event rate	ZLP 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=12 100PEY=0.403 n (%) [#] Incidence (95% CI) Event rate	ZLP 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=92 100PEY=0.949 n (%) [#] Incidence (95% CI) Event rate	All ZLP doses N=199 100PEY=2.283 n (%) [#] Incidence (95% CI) Event rate
Any TEAEs	5 (100) [102] 1790.44 (745.23, 4301.59) 581.57	76 (84.4) [451] 445.00 (355.40, 557.18) 596.73	12 (100) [211] 658.11 (373.75, 1158.83) 524.02	76 (82.6) [612] 394.42 (315.00, 493.85) 644.86	169 (84.9) [1376] 439.53 (378.02, 511.05) 602.75
Serious TEAEs	4 (80.0) [7] 48.09 (18.05, 128.13) 39.91	14 (15.6) [31] 20.47 (12.13, 34.57) 41.02	3 (25.0) [21] 8.68 (2.80, 26.90) 52.15	25 (27.2) [59] 34.90 (23.58, 51.65) 62.17	46 (23.1) [118] 25.15 (18.84, 33.58) 51.69
TEAEs resulting in permanent withdrawal from IMP[a]	0	8 (8.9) [14] 10.75 (5.38, 21.50) 18.52	0	6 (6.5) [6] 6.52 (2.93, 14.51) 6.32	14 (7.0) [20] 6.24 (3.70, 10.54) 8.76
Treatment-related TEAEs	0	23 (25.6) [47] 42.43 (28.20, 63.86) 62.19	5 (41.7) [20] 19.06 (7.93, 45.79) 49.67	23 (25.0) [40] 30.45 (20.24, 45.82) 42.15	51 (25.6) [107] 29.39 (22.34, 38.68) 46.87
Severe TEAEs	4 (80.0) [11] 77.34 (29.03, 206.07) 62.72	13 (14.4) [29] 18.87 (10.96, 32.49) 38.37	4 (33.3) [16] 11.78 (4.42, 31.38) 39.74	18 (19.6) [45] 23.10 (14.55, 36.66) 47.42	39 (19.6) [101] 20.97 (15.32, 28.70) 44.24
All deaths (number of study participants with AEs leading to death)[b]	0	1	0	4	5
Deaths (TEAEs leading to death)	0	1 (1.1) [1] 1.32 (0.19, 9.39) 1.32	0	3 (3.3) [3] 3.16 (1.02, 9.80) 3.16	4 (2.0) [4] 1.75 (0.66, 4.67) 1.75

AE=adverse event; CI=confidence interval; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Event; IMP=investigational medicinal product; PEY=participant exposure years; SS=Safety Set; TEAE=treatment emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: Treatment-related TEAEs were considered to be related to IMP by the Investigator.
Note: Severe TEAEs were those with CTCAE Grade 3 or above or those without a CTCAE grading classified as 'severe' by the Investigator.
a. Includes all deaths.
b. All deaths were based on all study participants screened and refers to all deaths that occurred on study.
Data source: Table 14.3.2.1, Table 14.3.3.6, Table 14.3.4.6, Table 14.3.5.4, Table 14.3.6.4, Table 14.3.7.4, and Table 14.3.9.4

5.1.4.2.2　比較的よくみられる有害事象

すべての TEAE の発現例数については、5.1.12 項に示した。

全体で 5%以上の被験者に発現した TEAE（PT 別）（SS）を表 5.1-8 に示した。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で発現割合が高かった TEAE（PT 別）は、下痢（ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：13 例、14.1%及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：6 例、6.7%、以降同順）、嘔吐及び発疹（各 8 例、8.7%及び各 3 例、3.3%）であった。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で発現割合がやや高かった TEAE（PT 別）は、頭痛（ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン

0.3mg/kg 群：15 例、16.3%及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：12 例、13.3%、以降同順）、関節痛（9 例、9.8%及び 6 例、6.7%）、背部痛（7 例、7.6%及び 3 例、3.3%）、筋痙縮（7 例、7.6%及び 4 例、4.4%）、うつ病（8 例、8.7%及び 4 例、4.4%）、及び咳嗽（6 例、6.5%及び 3 例、3.3%）であった。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で発現割合がやや低かった TEAE（PT 別）は、注射部位内出血（ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：3 例、3.3%及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：7 例、7.8%）であった。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で発現割合が低かった TEAE（PT 別）は、重症筋無力症［重症筋無力症（MG）の悪化］（ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：11 例、12.0%及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：16 例、17.8%）であった。

全体で 5%以上の被験者に発現したその他の TEAE（PT 別）の発現割合は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で同程度であった。

表 5.1-8　全体で 5%以上の被験者に発現した TEAE−SS

MedDRA Version 24.0 SOC PT	Placebo/ ZLP 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=5 n (%) [#]	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90 n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=12 n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=92 n (%) [#]	All ZLP doses N=199 n (%) [#]
Any TEAEs	5 (100) [102]	76 (84.4) [451]	12 (100) [211]	76 (82.6) [612]	169 (84.9) [1376]
感染症および寄生虫症	5 (100) [16]	40 (44.4) [78]	11 (91.7) [46]	42 (45.7) [97]	98 (49.2) [237]
上咽頭炎	0	10 (11.1) [13]	6 (50.0) [12]	9 (9.8) [9]	25 (12.6) [34]
上気道感染	3 (60.0) [6]	8 (8.9) [8]	1 (8.3) [1]	7 (7.6) [8]	19 (9.5) [23]
ＣＯＶＩＤ－１９	0	11 (12.2) [12]	3 (25.0) [4]	13 (14.1) [15]	27 (13.6) [31]
尿路感染	2 (40.0) [2]	6 (6.7) [10]	2 (16.7) [2]	6 (6.5) [6]	16 (8.0) [20]
神経系障害	3 (60.0) [12]	34 (37.8) [69]	7 (58.3) [34]	33 (35.9) [96]	77 (38.7) [211]
重症筋無力症	1 (20.0) [2]	16 (17.8) [25]	5 (41.7) [8]	11 (12.0) [40]	33 (16.6) [75]
頭痛	2 (40.0) [7]	12 (13.3) [18]	4 (33.3) [12]	15 (16.3) [21]	33 (16.6) [58]
胃腸障害	5 (100) [17]	27 (30.0) [45]	6 (50.0) [20]	34 (37.0) [88]	72 (36.2) [170]
悪心	1 (20.0) [3]	12 (13.3) [12]	2 (16.7) [3]	10 (10.9) [14]	25 (12.6) [32]
嘔吐	3 (60.0) [4]	3 (3.3) [3]	2 (16.7) [3]	8 (8.7) [11]	16 (8.0) [21]
下痢	2 (40.0) [2]	6 (6.7) [7]	2 (16.7) [2]	13 (14.1) [14]	23 (11.6) [25]
筋骨格系および結合組織障害	4 (80.0) [16]	28 (31.1) [52]	6 (50.0) [11]	31 (33.7) [64]	69 (34.7) [143]
四肢痛	1 (20.0) [1]	5 (5.6) [7]	1 (8.3) [1]	7 (7.6) [7]	14 (7.0) [16]
背部痛	2 (40.0) [4]	3 (3.3) [4]	0	7 (7.6) [7]	12 (6.0) [15]
関節痛	2 (40.0) [2]	6 (6.7) [9]	3 (25.0) [3]	9 (9.8) [9]	20 (10.1) [23]
筋痙縮	1 (20.0) [1]	4 (4.4) [4]	0	7 (7.6) [8]	12 (6.0) [13]
筋肉痛	1 (2.0) [1]	5 (5.6) [7]	0	4 (4.3) [5]	10 (5.0) [13]
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (40.0) [4]	32 (35.6) [56]	7 (58.3) [26]	26 (28.3) [50]	67 (33.7) [136]
注射部位内出血	0	7 (7.8) [9]	4 (33.3) [10]	3 (3.3) [4]	14 (7.0) [23]
疲労	0	4 (4.4) [4]	2 (16.7) [2]	6 (6.5) [6]	12 (6.0) [12]
末梢性浮腫	1 (20.0) [1]	5 (5.6) [5]	1 (8.3) [1]	4 (4.3) [4]	11 (5.5) [11]
傷害、中毒および処置合併症	2 (40.0) [9]	9 (10.0) [15]	4 (33.3) [11]	21 (22.8) [36]	36 (18.1) [71]
転倒	1 (20.0) [1]	5 (5.6) [5]	2 (16.7) [2]	4 (4.3) [4]	12 (6.0) [12]
精神障害	0	7 (7.8) [8]	3 (25.0) [4]	15 (16.3) [18]	25 (12.6) [30]
うつ病	0	4 (4.4) [4]	0	8 (8.7) [9]	12 (6.0) [13]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (40.0) [4]	18 (20.0) [25]	4 (33.3) [14]	12 (13.0) [22]	36 (18.1) [65]
呼吸困難	1 (20.0) [1]	4 (4.4) [4]	2 (16.7) [4]	3 (3.3) [3]	10 (5.0) [12]
咳嗽	2 (40.0) [2]	3 (3.3) [8]	2 (16.7) [2]	6 (6.5) [6]	13 (6.5) [18]
皮膚および皮下組織障害	2 (40.0) [4]	11 (12.2) [14]	4 (33.3) [6]	22 (23.9) [39]	39 (19.6) [63]
発疹	0	3 (3.3) [3]	1 (8.3) [1]	8 (8.7) [15]	12 (6.0) [19]

COVID-19=coronavirus disease 2019; excl=excluding; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: System organ classes are sorted by decreasing total frequency based on the All ZLP doses column; ties are sorted alphabetically. Preferred terms are presented by decreasing total frequency based on the All ZLP doses column.
Data source: Table 14.3.3.1

5.1.4.2.3　重症度別の有害事象

全体で 1%以上の被験者に発現した重症度が高度［有害事象共通用語基準グレード 3、4、及び 5］の TEAE（SS）を表 5.1-9 に示した。

TEAE の重症度は、ほとんどが軽度（ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：28 例、30.4%及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：28 例、31.1%、以降同順）又は中等度（30 例、32.6%及び 35 例、38.9%）であった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.10.1）。

重症度が高度の TEAE の発現割合は、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（13 例、14.4%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（18 例、19.6%）で高かった。ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群のいずれかで 2%以上の被験者に発現し、各投与群の発現割合が同程度であった重症度が高度の TEAE（PT 別）は、重症筋無力症（MG の悪化）（ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：3 例、3.3%及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：5 例、5.6%、以降同順）、心停止、心房細動、及び胆嚢炎（各 2 例、2.2%及び各 0 例）であった。重症度が高度の心筋梗塞の発現割合は、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（0 例）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（3 例、3.3%）でやや高かった。

表 5.1-9　全体で 1%以上の被験者に発現した重症度が高度（CTCAE グレード 3、4、及び 5）の TEAE−SS

MedDRA Version 24.0 SOC PT	Placebo/ ZLP 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=5 n (%) [#]	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90 n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=12 n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=92 n (%) [#]	All ZLP doses N=199 n (%) [#]
Any severe TEAE	4 (80.0) [11]	13 (14.4) [29]	4 (33.3) [16]	18 (19.6) [45]	39 (19.6) [101]
神経系障害	0	7 (7.8) [13]	1 (8.3) [1]	6 (6.5) [8]	14 (7.0) [22]
重症筋無力症	0	5 (5.6) [8]	1 (8.3) [1]	3 (3.3) [4]	9 (4.5) [13]
感染症および寄生虫症	0	5 (5.6) [8]	3 (25.0) [9]	4 (4.3) [9]	12 (6.0) [26]
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	1 (1.1) [1]	2 (16.7) [2]	0	3 (1.5) [3]
肺炎	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [2]	0	2 (1.0) [3]
敗血症	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	0	2 (1.0) [2]
膵感染	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
心臓障害	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	6 (6.5) [9]	8 (4.0) [11]
心筋梗塞	0	0	0	3 (3.3) [3]	3 (1.5) [3]
心停止	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
心房細動	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
胃腸障害	2 (40.0) [5]	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	3 (3.3) [4]	7 (3.5) [11]
腹痛	2 (40.0) [2]	0	0	0	2 (1.0) [2]
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	4 (4.3) [4]	6 (3.0) [6]
処置後合併症	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
肝胆道系障害	0	0	1 (8.3) [1]	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [3]
胆嚢炎	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
腎および尿路障害	0	0	1 (8.3) [2]	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [3]
急性腎障害	0	0	1 (8.3) [2]	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [3]

COVID-19=coronavirus disease 2019; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan

Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.

Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.

Note: System organ classes are sorted by decreasing total frequency based on the All ZLP doses column; ties are sorted alphabetically. Preferred terms are presented by decreasing total frequency based on the All ZLP doses column within SOCs; ties are sorted alphabetically.

Note: Severe TEAEs were those with CTCAE Grade 3 or above or those without a CTCAE grading classified as ‘severe’ by the Investigator.

Data source: Table 14.3.5.1

5.1.4.2.4　治験薬と関連ありと判断された有害事象

全体で 1%以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE（SS）を表 5.1-10 に示した。

治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（23 例、25.0%）及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（23 例、25.6%）で同程度であった。

比較的よくみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE（PT 別）のうち、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で発現割合がやや低かった TEAE（PT 別）は、注射部位内出血（ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：2 例、2.2%及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：5 例、5.6%）であった。治験薬と関連ありと判断されたその他の TEAE（PT 別）の発現割合は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で同程度であった。

表 5.1-10　全体で 1%以上の被験者に発現した治験薬と関連ありと判断された TEAE−SS

MedDRA Version 24.0 SOC PT	Placebo/ ZLP 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=5 n (%) [#]	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90 n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=12 n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=92 n (%) [#]	All ZLP doses N=199 n (%) [#]
Any treatment-related TEAE	0	23 (25.6) [47]	5 (41.7) [20]	23 (25.0) [40]	51 (25.6) [107]
一般・全身障害および投与部位の状態	0	14 (15.6) [16]	5 (41.7) [12]	11 (12.0) [14]	30 (15.1) [42]
注射部位内出血	0	5 (5.6) [5]	3 (25.0) [9]	2 (2.2) [2]	10 (5.0) [16]
注射部位疼痛	0	4 (4.4) [5]	0	3 (3.3) [4]	7 (3.5) [9]
注射部位そう痒感	0	2 (2.2) [2]	1 (8.3) [1]	0	3 (1.5) [3]
注射部位結節	0	0	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
注射部位発疹	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
注射部位反応	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
末梢性浮腫	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
臨床検査	0	3 (3.3) [10]	2 (16.7) [4]	6 (6.5) [9]	11 (5.5) [23]
リパーゼ増加	0	1 (1.1) [2]	0	3 (3.3) [3]	4 (2.0) [5]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.1) [1]	0	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [3]
リンパ球数減少	0	0	1 (8.3) [1]	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [3]
アミラーゼ増加	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
好中球数増加	0	0	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
胃腸障害	0	4 (4.4) [8]	2 (16.7) [2]	2 (2.2) [2]	8 (4.0) [12]
悪心	0	2 (2.2) [2]	1 (8.3) [1]	0	3 (1.5) [3]
腹痛	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	0	2 (1.0) [2]
神経系障害	0	3 (3.3) [3]	0	3 (3.3) [6]	6 (3.0) [9]
頭痛	0	0	0	2 (2.2) [3]	2 (1.0) [3]
重症筋無力症	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [3]	2 (1.0) [4]

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: System organ classes are sorted by decreasing total frequency based on the All ZLP doses column; ties are sorted alphabetically. Preferred terms are presented by decreasing total frequency based on the All ZLP doses column within SOCs; ties are sorted alphabetically.
Note: Treatment-related TEAEs were considered to be related to investigational medicinal product by the Investigator.
Data source: Table 14.3.6.1

5.1.4.2.5　新型コロナウイルス感染症関連の有害事象

いずれの地域（北米、欧州、及び東アジア）でも、ほとんどの被験者が COVID-19 の世界的流行中（2020 年 3 月 11 日より後）に本試験に登録された。このため、COVID-19 の世界的流行前に TEAE を発現した被験者数が少なかったため、COVID-19 の世界的流行が TEAE に及ぼす影響を結論づけることができなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.1.1.4、Table 14.3.2.5）。死亡に至った TEAE はいずれも COVID-19 の世界的流行中に報告されたが、COVID-19 との関連は認められなかった（MG0011 試験 CSR Listing 16.2.7.4）。

COVID-19 関連の TEAE は全体で 31 例（15.6%）に発現し、発現割合はプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（11 例、12.2%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（16 例、17.4%）で高かった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.3.8）。

5.1.4.2.6　有害事象の部分集団解析

全体及び治療抵抗性の状態による部分集団における TEAE の概要（SS）を表 5.1-11 に示した。

全般的に、各部分集団（年齢、性別、ベースライン時の罹病期間、ベースライン時の MGFA クラス分類、及び治療抵抗性の状態）における投与群別の TEAE の発現割合は、全体集団の結果と同程度であった。いくつかの部分集団では被験者数が少ないため、結果の解釈には注意が必要である（MG0011 試験 CSR Table 14.3.2.3、Table 14.3.3.3）。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、すべての TEAE 及び治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合が、治療抵抗性以外の集団（それぞれ 38 例、76.0%及び 11 例、22.0%）と比較して治療抵抗性集団（それぞれ 38 例、90.5%及び 12 例、28.6%）で高かった。ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の高度の TEAE 及び SAE の発現割合は、治療抵抗性以外の集団（それぞれ 14 例、28.0%及び 17 例、34.0%）と比較して治療抵抗性集団（それぞれ 4 例、9.5%及び 8 例、19.0%）で低かった。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、すべての TEAE の発現割合が治療抵抗性以外の集団（39 例、81.3%）と比較して治療抵抗性集団（37 例、88.1%）で高かった。プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、治療抵抗性以外の集団（16 例、33.3%）と比較して治療抵抗性集団（7 例、16.7%）で低かった。

治療抵抗性集団では、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群のすべての TEAE の発現割合に全体集団と同様の傾向が認められた。高度の TEAE、治験薬と関連ありと判断された TEAE、及び SAE の発現割合には、全体集団と異なる傾向が認められた。

治療抵抗性以外の集団では、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の高度の TEAE 及び SAE の発現割合に全体集団と同様の傾向が認められた。すべての TEAE、治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合には、全体集団と異なる傾向が認められた。

死亡に至った TEAE が発現した 4 例のうち、治療抵抗性集団が 1 例（ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群）及び治療抵抗性以外の集団が 3 例（ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群 2 例、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群 1 例）であった。

表 5.1-11　全体及び治療抵抗性の状態による部分集団における TEAE の概要–SS

	Overall		Yes		No	
Category	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90 n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=92 n (%) [#]	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=42 n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=42 n (%) [#]	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=48 n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=50 n (%) [#]
Any TEAEs	76 (84.4) [451]	76 (82.6) [612]	37 (88.1) [172]	38 (90.5) [190]	39 (81.3) [279]	38 (76.0) [422]
Serious TEAEs	14 (15.6) [31]	25 (27.2) [59]	6 (14.3) [13]	8 (19.0) [9]	8 (16.7) [18]	17 (34.0) [50]
TEAEs resulting in permanent withdrawal from IMP[a]	8 (8.9) [14]	6 (6.5) [6]	5 (11.9) [9]	1 (2.4) [1]	3 (6.3) [5]	5 (10.0) [5]
Treatment-related TEAEs	23 (25.6) [47]	23 (25.0) [40]	7 (16.7) [15]	12 (28.6) [19]	16 (33.3) [32]	11 (22.0) [21]
Severe TEAEs	13 (14.4) [29]	18 (19.6) [45]	5 (11.9) [11]	4 (9.5) [5]	8 (16.7) [18]	14 (28.0) [40]
All deaths (number of study participants with AEs leading to death)[b]	1	4	0	1	1	3
Deaths (TEAEs leading to death)	1 (1.1) [1]	3 (3.3) [3]	0	1 (2.4) [1]	1 (2.1) [1]	2 (4.0) [2]

AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Event; IMP=investigational medicinal product; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: Treatment-related TEAEs were considered to be related to IMP by the Investigator.
Note: Severe TEAEs were those with CTCAE Grade 3 or above or those without a CTCAE grading classified as 'severe' by the Investigator.
a. Includes all deaths.
b. All deaths were based on all study participants screened and refers to all deaths that occurred on study.
Data source: Table 14.3.2.1 and Table 14.3.2.3

5.1.4.2.7　死亡

本項には死亡及び死亡に至った TEAE の概要を示し、5.1.10 項に詳細を示した。

本試験では、5 例が死亡した。このうち 4 例は死亡に至った TEAE、1 例は治験薬投与終了後の致死性の AE により死亡した。ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、死亡に至った TEAE（PT 別、重篤）として、心停止が 2 例（2.2%）、頭部損傷が 1 例（1.1%）に報告された。プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、死亡に至った TEAE（PT 別、重篤）として、死亡が 1 例（1.1%）に報告された。死亡に至った TEAE はいずれも、治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中止に至った（表 5.1-7、MG0011 試験 CSR Table 14.3.7.1、Table 14.3.9.1、Table 14.3.11.6、Listing 16.2.7.2、Listing 16.2.7.4）。

5.1.4.2.8　重篤な有害事象

本項には SAE の概要を示し、5.1.10 項に詳細を示した。

全体で 1%以上の被験者に発現した SAE（SS）を表 5.1-12 に示した。

SAE の発現割合は、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（14 例、15.6%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（25 例、27.2%）で高かった。治験薬を投与された被験者に報告された SAE をレビューした結果、全体的に安全性に関わる懸念は確認されなかった。

全体で 2%以上の被験者に発現した SAE（PT 別）は、重症筋無力症（MG の悪化）（ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群 5 例、5.4%及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群 5 例、

5.6%、以降同順）及びＣＯＶＩＤ－１９肺炎（2 例、2.2%及び 1 例、1.1%）であり、発現割合は投与群間で同程度であった。

治験薬と関連ありと判断された SAE は、全体で 3 例（1.5%）に認められ、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の食道炎（1 例、1.1%）及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の精巣上体炎、クレブシエラ菌性肺炎、及び髄膜障害（各 1 例、1.1%）であった。精巣上体炎及びクレブシエラ菌性肺炎（クレブシエラ菌性肺炎を伴う尿路感染）は同一被験者に発現した。髄膜障害は、先行試験でプラセボ投与中に単純ヘルペス性髄膜脳炎が発現した被験者の核磁気共鳴画像（MRI）検査で認められた軟髄膜拡張所見であった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.11.4、Listing 16.2.7.1）。

死亡に至った SAE は、心停止（ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：2 例、2.2%）、頭部損傷（ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：1 例、1.1%）、及び死亡（プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：1 例、1.1%）であり、いずれも治験薬の投与中止に至った。この他に治験薬の投与中止に至った SAE は、虚血性脳卒中（ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：1 例）、重症筋無力症クリーゼ（プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：2 例）、重症筋無力症（MG の悪化）、冠動脈疾患、敗血症、及び誤嚥性肺炎（プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：各 1 例）であった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.4.1、Table 14.3.9.1、Listing 16.2.7.2、Listing 16.2.7.4）。

表 5.1-12　全体で 1%以上の被験者に発現した SAE−SS

MedDRA Version 24.0 SOC PT	Placebo/ ZLP 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=5 n (%) [#]	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90 n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=12 n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=92 n (%) [#]	All ZLP doses N=199 n (%) [#]
Any serious TEAE	4 (80.0) [7]	14 (15.6) [31]	3 (25.0) [21]	25 (27.2) [59]	46 (23.1) [118]
神経系障害	0	9 (10.0) [14]	0	8 (8.7) [14]	17 (8.5) [28]
重症筋無力症	0	5 (5.6) [8]	0	5 (5.4) [10]	10 (5.0) [18]
重症筋無力症クリーゼ	0	2 (2.2) [3]	0	0	2 (1.0) [3]
失神	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
感染症および寄生虫症	1 (20.0) [1]	4 (4.4) [7]	2 (16.7) [9]	7 (7.6) [13]	14 (7.0) [30]
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	1 (1.1) [1]	2 (16.7) [2]	2 (2.2) [2]	5 (2.5) [5]
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [2]	1 (1.1) [1]	3 (1.5) [4]
肺炎	0	0	1 (8.3) [1]	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [3]
膵感染	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
敗血症	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [2]	0	2 (1.0) [3]
心臓障害	0	1 (1.1) [1]	2 (16.7) [2]	7 (7.6) [11]	10 (5.0) [14]
心筋梗塞	0	0	0	3 (3.3) [3]	3 (1.5) [3]
心房細動	0	0	0	2 (2.2) [3]	2 (1.0) [3]
心停止	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
胃腸障害	2 (40.0) [3]	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	4 (4.3) [5]	8 (4.0) [10]
腹痛	2 (40.0) [2]	0	0	0	2 (1.0) [2]
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	4 (4.3) [4]	6 (3.0) [6]
処置後合併症	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
肝胆道系障害	0	0	1 (8.3) [2]	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [4]
胆嚢炎	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]

COVID-19=coronavirus disease 2019; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SAE=serious adverse event; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: System organ classes are sorted by decreasing total frequency based on the All ZLP doses column; ties are sorted alphabetically. Preferred terms are presented by decreasing total frequency based on the All ZLP doses column within SOCs; ties are sorted alphabetically.
Data source: Table 14.3.4.1

5.1.4.2.9　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE（SS）を表 5.1-13 に示した。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（6 例、6.5%）及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（8 例、8.9%）で同程度であった。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で治験薬の投与中止に至った TEAE（PT 別）は、心停止（2 例、2.2%）、頭部損傷、虚血性脳卒中、筋骨格痛、及び重症筋無力症（MG の悪化）（各 1 例、1.1%）であった。このうち心停止、頭部損傷、及び虚血性脳卒中は重篤であり、心停止及び頭部損傷の転帰は死亡であった。この他に重篤又は転帰が死亡の事象はなく、治験薬の投与中止に至った TEAE はいずれも治験薬と関連なしと判断された（MG0011 試験 CSR Table 14.3.4.1、Table 14.3.7.1、Table 14.3.8.1、Listing 16.2.7.2）。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で治験薬の投与中止に至った TEAE（PT 別）は、重症筋無力症（MG の悪化）及び重症筋無力症クリーゼ（各 2 例、2.2%）、冠動脈疾患、鼓腸、死亡、注射部位疼痛、敗血症、リパーゼ増加、腎機能障害、及び誤嚥性肺炎（各 1 例、1.1%）であった。この

うち重症筋無力症（MG の悪化）（2 例中 1 例）、重症筋無力症クリーゼ、冠動脈疾患、敗血症、死亡、及び誤嚥性肺炎は重篤、腎機能障害、注射部位疼痛、及びリパーゼ増加は治験薬と関連ありと判断され、死亡の転帰は死亡であった。この他に重篤、治験薬と関連ありと判断された、又は転帰が死亡の事象はなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.4.1、Table 14.3.7.1、Table 14.3.8.1、Listing 16.2.7.2）。

表 5.1-13　治験薬の投与中止に至った TEAE−SS

MedDRA Version 24.0 SOC PT	Placebo/ ZLP 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=5 n (%) [#]	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90 n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=12 n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=92 n (%) [#]	All ZLP doses N=199 n (%) [#]
Any TEAEs resulting in permanent withdrawal from IMP	0	8 (8.9) [14]	0	6 (6.5) [6]	14 (7.0) [20]
心臓障害	0	1 (1.1) [1]	0	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [3]
心停止	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
冠動脈疾患	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (2.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
死亡	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
注射部位疼痛	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
胃腸障害	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
鼓腸	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
感染症および寄生虫症	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
敗血症	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
頭部損傷	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
臨床検査	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
リパーゼ増加	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
神経系障害	0	4 (4.4) [6]	0	2 (2.2) [2]	6 (3.0) [8]
虚血性脳卒中	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
重症筋無力症	0	2 (2.2) [3]	0	1 (1.1) [1]	3 (1.5) [4]
重症筋無力症クリーゼ	0	2 (2.2) [3]	0	0	2 (1.0) [3]
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
筋骨格痛	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
腎および尿路障害	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
腎機能障害	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
誤嚥性肺炎	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]

IMP=investigational medicinal product; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: System organ classes are sorted by decreasing total frequency based on the All ZLP doses column; ties are sorted alphabetically. Preferred terms are presented by decreasing total frequency based on the All ZLP doses column within SOCs; ties are sorted alphabetically.
Data source: Table 14.3.7.1

5.1.4.2.10　その他の注目すべき有害事象

注目すべき TEAE の概要（SS）をカテゴリ及び重篤／非重篤別に表 5.1-14 に示した。

感染症、注射部位反応、過敏症、肝臓系事象、及び悪性腫瘍の注目すべき TEAE が認められた。感染症、肝臓系事象、及び悪性腫瘍の注目すべき TEAE には、重篤と判断された事象が認めら

れた。アナフィラキシー反応の注目すべき TEAE は認められなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.14.1）。

感染症の注目すべき TEAE の発現割合は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（42 例、45.7%）及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（40 例、44.4%）で同程度であった。感染症の注目すべき TEAE のほとんどは非重篤であり、治験薬の投与中止に至った SAE はプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の 1 例に認められた敗血症のみであった。本試験では、ナイセリア感染は報告されなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.14.1、Listing 16.2.7.5）。

注射部位反応の注目すべき TEAE の発現割合は、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（15 例、16.7%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（13 例、14.1%）でやや低かった。注射部位反応の注目すべき TEAE のうち、重篤又は重症度が高度と判断された事象は認められなかった。プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の 1 例が注射部位疼痛のため治験薬の投与を中止した（MG0011 試験 CSR Table 14.3.14.1、Table 14.3.14.4、Table 14.3.14.6、Listing 16.2.7.5）。

過敏症の注目すべき TEAE の発現割合は、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（6 例、6.7%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（13 例、14.1%）で高く、これは発疹（ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：8 例、8.7%及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：3 例、3.3%）の発現割合に起因していた。過敏症の注目すべき TEAE のうち、重篤又は重症度が高度と判断された事象、及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.14.1、Table 14.3.14.4、Table 14.3.14.6、Listing 16.2.7.5）。

肝臓系事象の注目すべき TEAE の発現割合は、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（2 例、2.2%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（7 例、7.6%）で高かった。ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で認められたトランスアミナーゼ上昇は重篤と判断された。肝臓系事象の注目すべき TEAE のうち、重症度が高度と判断された事象、及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.14.1、Table 14.3.14.6、Listing 16.2.7.5）。

悪性腫瘍の注目すべき TEAE の発現割合は、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（6 例、6.7%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（2 例、2.2%）でやや低かった。2 例以上に認められた悪性腫瘍の注目すべき TEAE は、基底細胞癌（2 例、1.0%）のみであった。悪性腫瘍の注目すべき TEAE のうち、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で認められた骨新生物（1 例、1.1%）、並びにプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で認められた遠隔転移を伴う悪性黒色腫及び遠隔転移を伴う新生物（各 1 例、1.1%）は重篤と判断され、遠隔転移を伴う悪性黒色腫及び遠隔転移を伴う新生物の重症度は高度であった。悪性腫瘍の注目すべき TEAE のうち、治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.14.1、Table 14.3.14.4、Table 14.3.14.6、Listing 16.2.7.5）。

表 5.1-14　注目すべき TEAE の概要−SS

MedDRA Version 24.0 Event category Seriousness	Placebo/ ZLP 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=5 n (%)	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90 n (%)	ZLP 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=12 n (%)	ZLP 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=92 n (%)	All ZLP doses N=199 n (%)
Any TEAEs of interest	5 (100)	47 (52.2)	11 (91.7)	50 (54.3)	113 (56.8)
Infections [a]	5 (100)	40 (44.4)	11 (91.7)	42 (45.7)	98 (49.2)
Nonserious	4 (80.0)	36 (40.0)	9 (75.0)	35 (38.0)	84 (42.2)
Serious	1 (20.0)	4 (4.4)	2 (16.7)	7 (7.6)	14 (7.0)
Injection site reactions [b]	0	15 (16.7)	5 (41.7)	13 (14.1)	33 (16.6)
Nonserious	0	15 (16.7)	5 (41.7)	13 (14.1)	33 (16.6)
Serious	0	0	0	0	0
Hypersensitivity and anaphylaxis [c]	2 (40.0)	6 (6.7)	3 (25.0)	13 (14.1)	24 (12.1)
Nonserious	2 (40.0)	6 (6.7)	3 (25.0)	13 (14.1)	24 (12.1)
Serious	0	0	0	0	0
Hypersensitivity [c1]	2 (40.0)	6 (6.7)	3 (25.0)	13 (14.1)	24 (12.1)
Anaphylaxis [c2]	0	0	0	0	0
Hepatic events [d]	0	2 (2.2)	0	7 (7.6)	9 (4.5)
Nonserious	0	2 (2.2)	0	6 (6.5)	8 (4.0)
Serious	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Malignancies [e]	0	6 (6.7)	0	2 (2.2)	8 (4.0)
Nonserious	0	4 (4.4)	0	1 (1.1)	5 (2.5)
Serious	0	2 (2.2)	0	1 (1.1)	3 (1.5)

HLT=high level term; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; NEC=not elsewhere classified; PT=preferred term; SAP= Statistical Analysis Plan; SMQ=Standard MedDRA Query; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment emergent adverse event; ZLP=zilucoplan

Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within Adverse Event of Interest Category/ PT.

a. Infections: TEAEs in MedDRA SOC “Infections and infestations” and/or with HLT “Neisseria infections”.
b. Injection site reactions: TEAEs in MedDRA HLT “Injection site reactions” or HLT “Administration site reactions NEC”.
c. Hypersensitivity and anaphylaxis
   c1. Hypersensitivity: Serious TEAEs in MedDRA SMQ “Hypersensitivity (narrow scope)” and TEAEs in SMQ “Hypersensitivity (narrow scope)”.
   c2. Anaphylaxis: MedDRA algorithmic approach to anaphylaxis among TEAEs as described in SAP section 5.6.3.
d. Hepatic events: TEAEs in MedDRA SMQ narrow scope of “Drug related hepatic disorders – comprehensive search (SMQ)” excluding the 2 sub-SMQs of “Liver neoplasms, benign (including cysts and polyps) (SMQ)” and “Liver neoplasms, malignant and unspecified (SMQ)”.
e. Malignancies: TEAEs in either “Malignant or unspecified tumours (SMQ)” or “Malignant tumours (SMQ)” MedDRA SMQs.

Data source: Table 14.3.14.1

5.1.4.2.11　臨床検査値

5.1.4.2.11.1　血液学的検査

血液学的検査結果では、好酸球数［白血球（WBC）分画：好酸球を含む］の増加を除き、治験薬に関連する明確な傾向及び投与群間の顕著な違いは認められなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.15.2、Table 14.3.15.8、Table 14.3.15.11、Listing 16.2.8.1）。

ベースラインに基準範囲内であった血液学的検査値がベースライン後に基準範囲外（5%以上の被験者で低値又は高値）に変動した被験者の割合がプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 5%以上高かった検査項目は、リンパ球数（ベースライン後低値）であった。ベースラインに基準範囲内であった血液学的検査値がベースライン後に基準範囲外（5%以上の被験者で低値又は高値）に変動した被験者の割合がプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 5%以上低かった検査項目は、好塩基球数（ベースライン後高値）、WBC 分画：好酸球（ベースライン後高値）、赤血球（RBC）数（ベースライン後低値）、WBC 数（ベースライン後高値）、WBC 分画：

リンパ球（ベースライン後低値）、好中球数（ベースライン後高値）、及び WBC 分画：好中球（ベースライン後高値）であった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.15.8）。

好酸球数がベースラインに基準範囲内でベースライン後に高値に変動した被験者の割合は、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（16 例、17.8%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（6 例、6.5%）で低かった。ベースライン後に好酸球数が高値に変動した被験者のうち、6 例（ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：1 例、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：5 例）が好酸球増加症の基準（好酸球数：1.5×10^9/L 以上）に合致した（Weller and Klion, 2022）。この 6 例に発熱、発疹、及び臨床的に重要な臓器機能不全は認められなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.15.8、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.8.1、Listing 16.2.9）。

血液学的検査に顕著な異常値が認められた被験者の割合は、いずれの評価時点でもジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群でおおむね同程度であった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.15.11）。

全体的に、血液学的検査項目に関連した TEAE の発現割合は低かった。血液学的検査項目に関連した TEAE のうち、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の貧血（3 例中 1 例）は重篤、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群のリンパ球数減少及び好中球数増加、並びにプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の好塩基球数増加、好酸球数増加、リンパ球数増加、及び単球数減少は治験薬と関連ありと判断された。血液学的検査項目に関連したその他の TEAE のうち、SAE 又は治験薬と関連ありと判断された TEAE、及び治験薬の投与中止又は死亡に至った TEAE は報告されなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.3.1、Table 14.3.4.1、Table 14.3.6.1、Table 14.3.7.1、Table 14.3.9.1、Listing 16.2.7.1）。

5.1.4.2.11.2　血液生化学検査

血液生化学検査結果では、膵酵素値（アミラーゼ及びリパーゼ）の変動を除き、治験薬に関連する明確な傾向及び投与群間の顕著な違いは認められなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.15.1、Table 14.3.15.7、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.8.2）。

ベースラインに基準範囲内であった血液生化学検査値がベースライン後に基準範囲外（5%以上の被験者で低値又は高値）に変動した被験者の割合のうち、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 5%以上高かった検査項目は、ビリルビン（ベースライン後低値）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ（ベースライン後高値）であった。ベースラインに基準範囲内であった血液生化学検査値がベースライン後に基準範囲外（5%以上の被験者で低値又は高値）に変動した被験者の割合のうち、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 5%以上低かった検査項目は、グルコース（ベースライン後高値）及びリパーゼ（ベースライン後高値）であった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.15.7）。

膵酵素値がベースラインに基準範囲内でベースライン後に高値に変動した被験者の割合は、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（リパーゼ：17 例、18.9%及びアミラーゼ 16 例、17.8%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（リパーゼ：7 例、7.6%及びアミラーゼ 12 例、13.0%）でやや低かった。全体的に、先行試験でジルコプランを投与された被験者ではアミラーゼ及びリパーゼがベースラインから低下し、先行試験でプラセボを投与された被験者ではアミラーゼ及びリパーゼがベースラインから上昇した。全般に、ジルコプランの長期投与に伴ってアミラーゼ及びリパーゼが基準範囲内になる傾向が認められた。ジルコプランによる膵炎の誘発が

示唆される所見は認められなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.3.1、Table 14.3.15.7、Listing 16.2.8.2）。

血液生化学検査に顕著な異常値が認められた被験者の割合は、推定糸球体ろ過量（eGFR）を除いて、いずれの評価時点でもジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群とプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群でおおむね同程度であった。eGFR に顕著な異常値（29mL/分/1.73m^{2}未満）が認められた被験者の割合は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（0 例）と比較してプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（3 例、3.3%）でやや高かった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.15.12）。

全体的に、血液生化学検査項目に関連した TEAE の発現割合は低かった。血液生化学検査項目に関連した TEAE のうち、トランスアミナーゼ上昇及び血中ブドウ糖変動（全体で各 1 例）は重篤、リパーゼ増加（全体で 4/8 例）、アミラーゼ増加（全体で 2/5 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（全体で 3/4 例）、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（全体で 1 例）は治験薬と関連ありと判断された。リパーゼ増加が発現した 8 例中 1 例が治験薬の投与を中止した。血液生化学検査項目に関連した TEAE のうち、死亡に至った TEAE は認められなかった。肝臓系のその他の TEAE のうち、SAE 又は治験薬と関連ありと判断された TEAE、及び治験薬の投与中止に至った TEAE は報告されなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.3.1、Table 14.3.4.1、Table 14.3.6.1、Table 14.3.7.1、Table 14.3.9.1、Listing 16.2.7.1）。

Hy's Law の基準［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準範囲上限値（ULN）の 3 倍超、総ビリルビンが ULN の 2 倍超、及びアルカリホスファターゼ（ALP）が ULN の 2 倍未満］を含む薬物性肝障害の可能性の臨床検査基準に該当した被験者はいなかった。ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、総ビリルビン上昇（ULN の 1.5 倍超）が 3 例（3.3%）、AST 上昇（ULN の 3 倍超）、AST 又は ALT 上昇（ULN の 3 倍超）、及び ALP 上昇（ULN の 1.5 倍超）が各 2 例（2.2%）、並びに AST 上昇（ULN の 5 倍超）、ALT 上昇（ULN の 3 倍超）、及び AST 又は ALT 上昇（ULN の 5 倍超）が各 1 例（1.1%）に認められた。プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、総ビリルビン上昇（ULN の 1.5 倍超及び 2 倍超）が各 1 例（1.1%）に認められた（MG0011 試験 CSR Table 14.3.15.13、Table 14.3.15.14、Listing 16.2.8.10）。

5.1.4.2.11.3　尿検査

尿検査結果では、治験薬に関連する明確な傾向及び投与群間の顕著な違いは認められなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.15.4、Table 14.3.15.5）。

ベースラインに基準範囲内であった尿検査値がベースライン後に基準範囲外（5%以上の被験者で低値又は高値）に変動した被験者の割合がプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で高かった又は低かった検査項目は認められなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.15.10）。

全体的に、尿検査項目に関連した TEAE の発現割合は低かった。尿検査項目に関連した TEAE のうち、尿中結晶陽性は治験薬と関連ありと判断され、腎機能障害は治験薬と関連ありと判断されて治験薬の投与中止に至った。尿路感染はいずれも注目すべき TEAE と判断された。ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の尿検査項目に関連したその他の TEAE のうち、SAE 又は治験薬と関連ありと判断された TEAE、及び治験薬の投与中

止に至った TEAE は報告されなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.3.1、Table 14.3.4.1、Table 14.3.6.1、Table 14.3.7.1、Table 14.3.14.1、Listing 16.2.7.1）。

5.1.4.2.12　バイタルサイン

バイタルサイン所見に、治験薬に関連する明確な傾向及び投与群間の顕著な違いは認められなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.16.1、Table 14.3.16.2、Listing 16.2.9）。

ベースラインに基準範囲内であった測定値がベースライン後に基準範囲外（ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群のいずれかの投与群で 5%以上の被験者で低値又は高値）に変動したバイタルサインパラメータは、いずれの評価時点でも認められなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.16.2）。

全体的に、治験薬投与に関連したバイタルサインの異常所見の割合は、拡張期血圧（105mmHg 以上かつベースラインから 15mmHg 以上上昇）を除いて、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群でおおむね同程度であった。拡張期血圧が 105mmHg 以上かつベースラインから 15mmHg 以上上昇に該当した被験者の割合は、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（1 例、1.1%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（4 例、4.4%）でやや高かった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.16.3）。

全体的に、バイタルサインパラメータ及び体重に関連した TEAE の発現割合は低かった。バイタルサインパラメータ及び体重に関連した TEAE のうち、起立性低血圧（ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群 1 例）は重篤と判断され、その他に SAE、治験薬と関連ありと判断された TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、及び死亡に至った TEAE は報告されなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.3.1、Table 14.3.4.1、Table 14.3.6.1、Table 14.3.7.1、Table 14.3.9.1、Listing 16.2.7.1）。

5.1.4.2.13　12 誘導心電図

12 誘導 ECG 所見に、治験薬に関連する明確な傾向及び投与群間の顕著な違いは認められなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.17.1、Table 14.3.17.2、Listing 16.2.10.1、Listing 16.2.10.2）。

試験期間中、臨床的に重要ではない又は臨床的に重要な 12 誘導 ECG パラメータの異常所見は認められなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.17.2）。

全体的に、治験薬投与に関連した 12 誘導 ECG パラメータの異常所見の割合は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群でおおむね同程度であった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.17.3）。

全体的に、12 誘導 ECG パラメータに関連した TEAE の発現割合は低かった。12 誘導 ECG パラメータに関連した TEAE のうち、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の心房細動及び心停止（各 2 例）並びに心房粗動（1 例）は重篤と判断された。このうち心停止（2 例）は死亡に至った TEAE であり、被験者は治験薬の投与を中止した。ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の 12 誘導 ECG に関連したその他の TEAE のうち、SAE、治験薬と関連ありと判断された TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、及び死亡に至った TEAE は報告されなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.3.1、Table 14.3.4.1、Table 14.3.6.1、Table 14.3.7.1、Table 14.3.9.1、Listing 16.2.7.1）。

5.1.4.2.14　コロンビア自殺評価スケール

C-SSRS で自殺念慮（「死んでしまいたいという願望」）に「はい」と回答した被験者は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 2 例及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 1 例であった。その他、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の 1 例が C-SSRS で自殺念慮（「死んでしまいたいという願望」）及び自殺念慮［「死んでしまいたいという願望」、「積極的な自殺念慮－具体性なし」、「積極的な自殺念慮－自殺方法の考えあり（計画はなし）、実行する意思なし」］に「はい」と回答した。ベースライン後に、自殺行為及び自殺企図を伴わない自傷行為に「はい」と回答した被験者はいなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.20.1、Listing 16.2.11.1）。

5.1.4.2.15　血清中総免疫グロブリン G

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で、IgG 濃度のベースラインからの平均変化率の推移は臨床的に重要なものではなく、投与群間で特筆すべき違いは認められなかった（MG0011 試験 CSR Figure 2.2.1、Table 14.3.18.1、Table 14.3.18.2、Table 14.3.18.5、Listing 16.2.8.5）。

5.1.5　有効性

gMG 患者を対象とした本試験の主要目的は、ジルコプランの長期安全性及び忍容性を評価することであり、副次目的はジルコプランの長期有効性を評価することであった。本中間報告書では、Week E12 までの有効性データに焦点を置いて評価した。

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

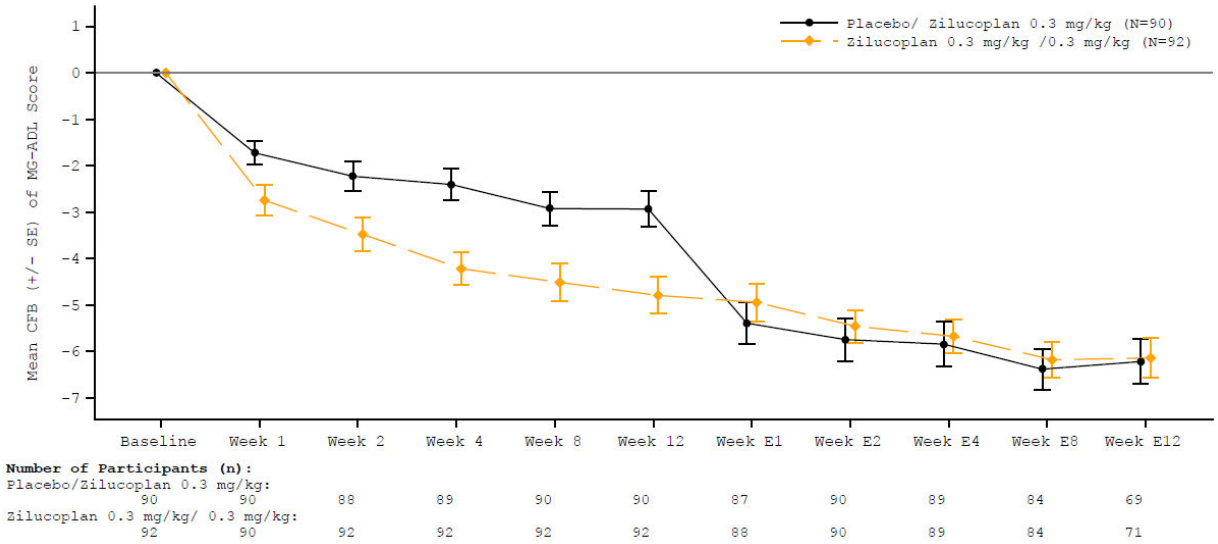
MG-ADL 総スコアの先行試験のベースラインからの平均変化量の推移（mITT 集団）を図 5.1-1 に、MG-ADL 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量（MMRM、ANCOVA）（mITT 集団）を表 5.1-15 に示した。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、MG-ADL 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量（LS 平均値）が Week 12 に−4.05（95% CI：−5.11～−2.98）であり、Week E12 には−6.30（95% CI：−7.44～−5.15）に更に改善した。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、MG-ADL 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量（LS 平均値）が Week 12 に−2.93（95% CI：−4.31～−1.56）であり、ジルコプランに切替え後の Week E1 に速やかな改善［−5.55（95% CI：−7.20～−3.89）］が認められ、Week E12［−6.32（95% CI：−8.00～−4.65）］まで継続して改善が認められた（MG0011 試験 CSR Table 14.2.1.10）。

Week 12 に対する Week E12 の MG-ADL 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量（LS 平均値）の差は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−2.25（95% CI：−3.41～−1.10、p=0.0002）、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−3.39（95% CI：−5.85～−0.93、p=0.0075）であった。いずれの投与群でも、MG-ADL 総スコアは Week 12 以降も低下し、ジルコプランの持続的な有効性が示された。

図 5.1-1 MG-ADL 総スコアの先行試験のベースラインからの平均変化量の推移−mITT 集団



CFB=change from Baseline; E=Extension; gMG=generalized myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; mITT=modified intention to treat; SE=standard error

Note: The MG-ADL Total Score ranged from 0 to 24, with a higher score indicating more severe symptoms of gMG. A decrease from Baseline indicated improvement.

Note: Baseline was defined as the last available assessment before first administration in the 'double-blind study' or 'parent study'.

Data source: Figure 1.1.4

表 5.1-15　MG-ADL 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量（MMRM、ANCOVA）−mITT 集団

Visit Statistic	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90	ZLP 0.3/ 0.3mg/kg N=92
Week 12, n	90	92
Mean (SE)	−2.93 (0.38)	−4.79 (0.40)
Median	−3.00	−5.00
Min, max	−14.0, 4.0	−13.0, 4.0
LS mean (SE)	−2.93 (0.70)	−4.05 (0.54)
95% CI[a]	[−4.31, −1.56]	[−5.11, −2.98]
Week E12, n	69	71
Mean (SE)	−6.22 (0.49)	−6.14 (0.43)
Median	−6.00	−6.00
Min, max	−14.0, 3.0	−15.0, 2.0
LS mean (SE)	−6.32 (0.84)	−6.30 (0.58)
95% CI[a]	[−8.00, −4.65]	[−7.44, −5.15]
Difference[b] between Week E12 versus parent study Week 12	−3.39	−2.25
95% CI	[−5.85, −0.93]	[−3.41, −1.10]
p-value[a]	0.0075	0.0002

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; E=Extension; LS=least squares; max=maximum; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; min=minimum; mITT=modified intention to treat; MMRM=mixed model repeated measures; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SE=standard error; ZLP=zilucoplan

Note: Baseline was defined as the last available assessment before first administration in the open-label Extension; for the Double-Blind Treatment Period Baseline, this was obtained from the parent study (MG0009/MG0010).

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

Note: If a study participant was missing a response for 1 of the 8 individual MG-ADL items, the participant's corresponding item score from the previous MG-ADL assessment was imputed for the missing item score (and the total score calculated using this imputed value and the nonmissing item scores). If the item response was also missing from the previously scheduled MG-ADL, the MG-ADL total score was set to missing for that visit. If the participant was missing responses to more than 1 of the 8 items, the MG-ADL total score was set to missing for that visit.

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

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

Data source: Table 14.2.1.10

5.1.5.2　Week E12 における QMG 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量

QMG 総スコアの先行試験のベースラインからの平均変化量の推移（mITT 集団）を図 5.1-2 に、QMG 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量（MMRM、ANCOVA）（mITT 集団）を表 5.1-16 に示した。

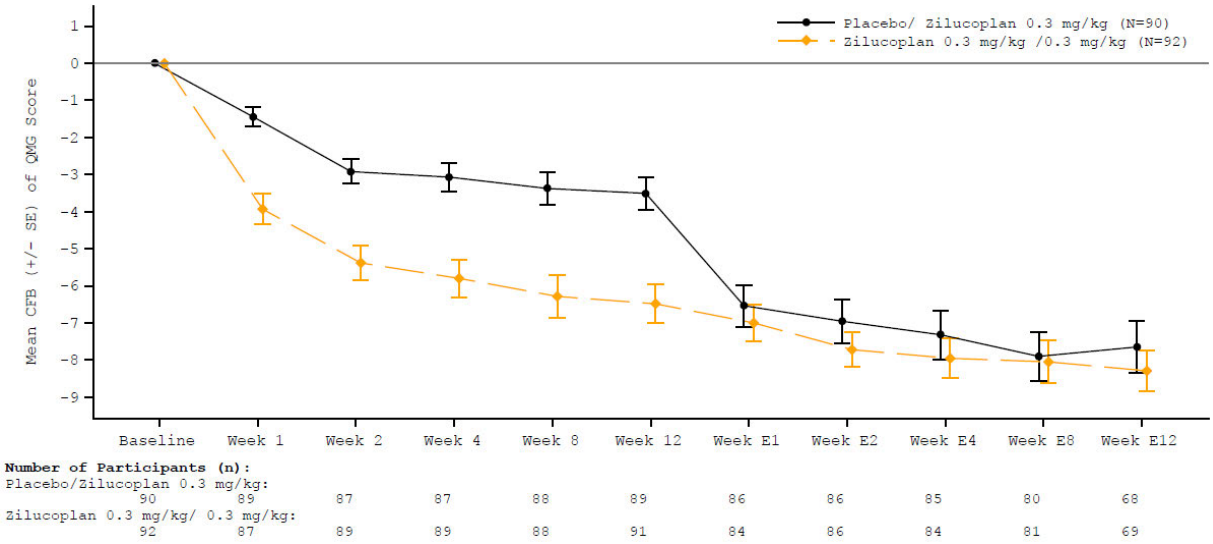
ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、QMG 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量（LS 平均値）が Week 12 に−7.04（95% CI：−8.51～−5.58）であり、Week E12 には−8.87（95% CI：−10.31～−7.42）に更に改善した。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、QMG 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量（LS 平均値）が Week 12 に−3.20（95% CI：−4.82～−1.58）であり、ジルコプランに切替え後の Week E1 に速やかな改善［−7.67（95% CI：−10.00～−5.34）］が認められ、Week E12［−8.52（95% CI：−10.89～−6.16）］まで継続して改善が認められた（MG0011 試験 CSR Table 14.2.2.10）。

Week 12 に対する Week E12 の QMG 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量（LS 平均値）の差は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−1.82（95% CI：−3.60～−0.04、

p=0.0450）、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−5.33（95% CI：−8.54～−2.12、p=0.0014）であった。いずれの投与群でも、QMG 総スコアは Week 12 以降も低下し、ジルコプランの持続的な有効性が示された。

図 5.1-2　QMG 総スコアの先行試験のベースラインからの平均変化量の推移−mITT 集団



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

Note: The total score was the sum of the individual scores, ranged 0 to 39, with a higher score indicating more severe disability.

Note: Baseline was defined as the last available assessment before first administration in the 'double-blind study' or 'parent study'.

Note: A decrease from Baseline indicates improvement.

Data source: Figure 1.2.4

表 5.1-16　QMG 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量（MMRM、ANCOVA）−mITT 集団

Visit Statistic	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90	ZLP 0.3/ 0.3mg/kg N=92
Week 12, n	89	91
Mean (SE)	−3.51 (0.44)	−6.48 (0.53)
Median	−3.00	−6.00
Min, max	−15.0, 3.0	−21.0, 3.0
LS mean (SE)	−3.20 (0.82)	−7.04 (0.74)
95% CI[a]	[−4.82, −1.58]	[−8.51, −5.58]
Week E12, n	68	69
Mean (SE)	−7.65 (0.69)	−8.29 (0.55)
Median	−7.00	−8.00
Min, max	−26.0, 5.0	−20.0, 2.0
LS mean (SE)	−8.52 (1.19)	−8.87 (0.73)
95% CI[a]	[−10.89, −6.16]	[−10.31, −7.42]
Difference[b] between Week E12 versus parent study Week 12	−5.33	−1.82
95% CI	[−8.54, −2.12]	[−3.60, −0.04]
p-value[a]	0.0014	0.0450

ANCOVA=analysis of covariance; CFB=change from Baseline; CI=confidence interval; E=Extension; LS=least squares; max=maximum; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; min=minimum; mITT=modified intention to treat; MMRM=mixed model repeated measures; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SE=standard error; ZLP=zilucoplan
Note: Baseline was defined as the last available assessment before first administration in the parent study (MG0009/MG0010).
Note: The total score was the sum of the individual scores, ranged 0 to 39, with a higher score indicating more severe disability.
Note: If a study participant was missing a response for 1 of the 13 individual QMG items, the study participant's corresponding item score from the previous QMG assessment was imputed for the missing item score (and the total score calculated using this imputed value and the nonmissing item scores). If the item response was also missing from the previously scheduled QMG, the QMG total score was set to missing for that visit. If the study participant was missing responses to more than 1 of the 13 items, the QMG total score was set to missing for that visit.

a. Each CFB in QMG Score were estimated using a MMRM ANCOVA with Baseline MG-ADL Score, Baseline QMG Score, geographical region, parent study factor and Baseline QMG Score X visit (interaction term) as fixed effects and participant as a random effect. Two models were performed for Weeks 1 to 12 (Double-Blind Treatment Period) and Week E1 to Week E12 (Open-label Extension) for groups of Placebo/ZLP 0.3mg/kg and ZLP 0.3/ZLP 0.3 mg/kg separately. Unstructured correlation structure was used.
b. LS mean difference presented was Open-Label Extension Weeks vs Double Blind Week.

Data source: Table 14.2.2.10

5.1.5.3　Week E12 における MGC 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量

MGC 総スコアの先行試験のベースラインからの平均変化量の推移（mITT 集団）を図 5.1-3 に、MGC 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量（MMRM、ANCOVA）（mITT 集団）を表 5.1-17 に示した。

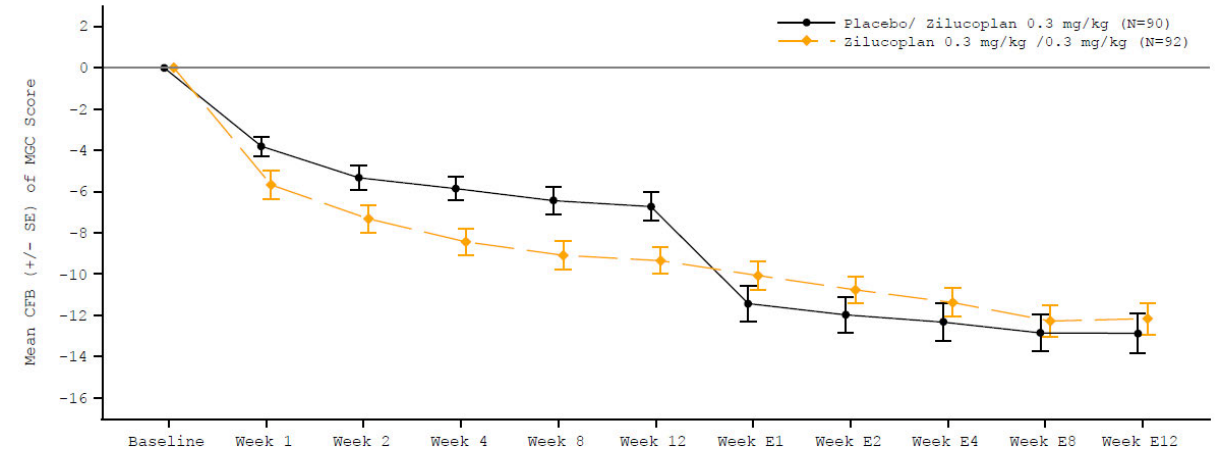
ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、MGC 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量（LS 平均値）が Week 12 に−9.34（95% CI：−11.36～−7.32）であり、Week E12 には−11.92（95% CI：−13.94～−9.89）に更に改善した。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、MGC 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量（LS 平均値）が Week 12 に−7.56（95% CI：−10.31～−4.81）であり、ジルコプランに切替え後の Week E1 に速やかな改善［−11.29（95% CI：−14.64～−7.93）］が認められ、Week E12［−12.57（95% CI：−15.94～−9.20）］まで継続して改善が認められた（MG0011 試験 CSR Table 14.2.3.9）。

Week 12 に対する Week E12 の MGC 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量（LS 平均値）の差は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−2.58（95% CI：−5.21～0.06、p=0.0550）、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−5.01（95% CI：−10.07～0.05、p=0.0525）であ

った。いずれの投与群でも、MGC 総スコアは Week 12 以降も低下し、ジルコプランの持続的な有効性が示された。

図 5.1-3　MGC 総スコアの先行試験のベースラインからの平均変化量の推移−mITT 集団



CFB=change from Baseline; E=Extension; MGC=Myasthenia Gravis Composite; mITT=modified intention to treat; SE=standard error

Note: The total score is the sum of the 10 individual scores, range 0 to 50, with a higher score indicating more severe disability. A decrease from Baseline indicates improvement.

Note: Baseline was defined as the last available assessment before first administration in the 'double-blind study' or 'parent study'.

Data source: Figure 1.3.2

表 5.1-17　MGC 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量（MMRM、ANCOVA）−mITT 集団

Visit Statistic	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90	ZLP 0.3/ 0.3mg/kg N=92
Week 12, n	89	91
Mean (SE)	−6.73 (0.68)	−9.35 (0.65)
Median	−6.00	−9.00
Min, max	−24.0, 7.0	−30.0, 3.0
LS mean (SE)	−7.56 (1.39)	−9.34 (1.02)
95% CI[a]	[−10.31, −4.81]	[−11.36, −7.32]
Week E12, n	68	69
Mean (SE)	−12.87 (0.97)	−12.16 (0.76)
Median	−14.00	−13.00
Min, max	−29.0, 3.0	−29.0, 1.0
LS mean (SE)	−12.57 (1.70)	−11.92 (1.02)
95% CI[a]	[−15.94, −9.20]	[−13.94, −9.89]
Difference[b] between Week E12 versus parent study Week 12	−5.01	−2.58
95% CI	[−10.07, 0.05]	[−5.21, 0.06]
p-value[a]	0.0525	0.0550

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

Note: Baseline was defined as the last available assessment before first administration in the parent study (MG0009/MG0010).

Note: The total MGC score was the sum of the 10 individual scores, range 0 to 50, with a higher score indicating more severe disability.

a. Each CFB in MGC Score were estimated using a MMRM ANCOVA with Baseline MGC score, Baseline MG-ADL Score, Baseline QMG Score, geographical region, parent study factor and Baseline MGC Score X visit (interaction term) as fixed effects and participant as a random effect. Two models were performed for Weeks 1 to 12 (Double-Blind Treatment Period) and Week E1 to Week E12 (Open-label Extension) for groups of Placebo/ZLP 0.3mg/kg and ZLP 0.3/ZLP 0.3 mg/kg separately. Unstructured correlation structure was used.

b. LS mean difference presented was Open-Label Extension Weeks vs Double Blind Week.

Data source: Table 14.2.3.9

5.1.5.4　Week E12 における MG-QOL15r 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量

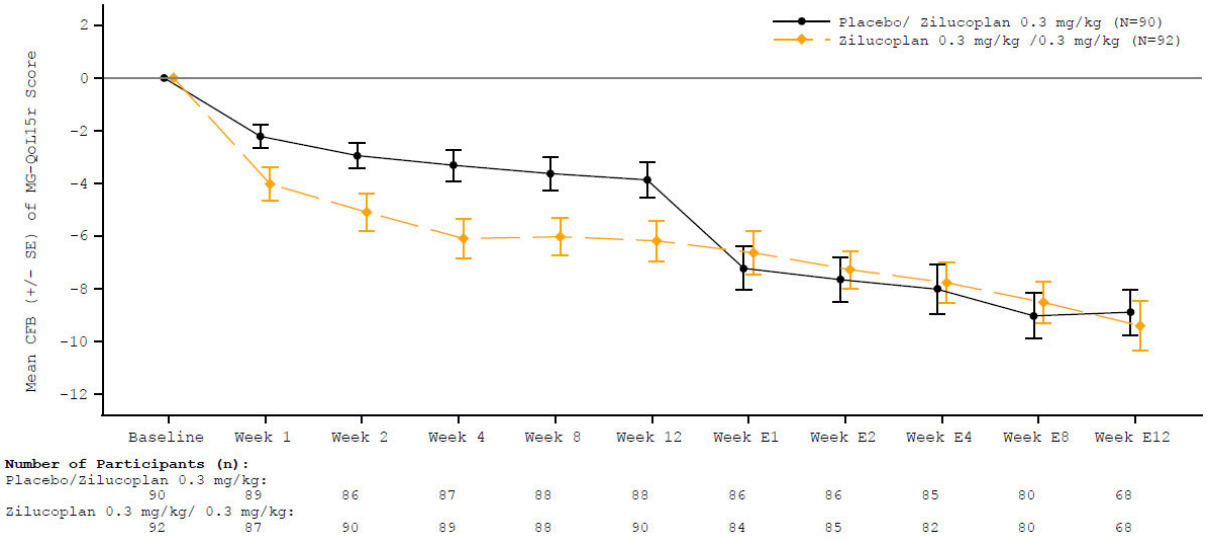
MG-QOL15r 総スコアの先行試験のベースラインからの平均変化量の推移（mITT 集団）を図 5.1-4 に、MG-QOL15r 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量（MMRM、ANCOVA）（mITT 集団）を表 5.1-18 に示した。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、MG-QOL15r 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量（LS 平均値）が Week 12 に−5.72（95% CI：−7.89～−3.54）であり、Week E12 には−9.06（95% CI：−11.28～−6.84）に更に改善した。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、MG-QOL15r 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量（LS 平均値）が Week 12 に−2.36（95% CI：−4.56～−0.15）であり、ジルコプランに切替え後の Week E1 に速やかな改善［−7.10（95% CI：−10.34～−3.85）］が認められ、Week E12［−8.52（95% CI：−11.76～−5.27）］まで継続して改善が認められた（MG0011 試験 CSR Table 14.2.4.9）。

Week 12 に対する Week E12 の MG-QOL15r 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量（LS 平均値）の差は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−3.35（95% CI：−5.67～−1.02、p=0.0053）、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−6.16（95% CI：−10.13～−2.19、p=0.0027）であった。いずれの投与群でも、MG-QOL15r 総スコアは Week 12 以降も低下し、ジルコプランの持続的な有効性が示された。

図 5.1-4 MG-QOL15r 総スコアの先行試験のベースラインからの平均変化量の推移−mITT 集団



CFB=change from Baseline; E=Extension; MG-QOL15r=Myasthenia Gravis-Quality of Life revised; mITT=modified intention to treat; SE=standard error

Note: The total score ranges from 0 to 30, with higher scores showing more severe impact on the participant's quality of life. A decrease from Baseline indicates improvement.

Note: Baseline was defined as the last available assessment before first administration in the 'double-blind study' or 'parent study'.

Data source: Figure 1.4.2

表 5.1-18　MG-QOL15r 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量（MMRM、ANCOVA）−mITT 集団

Visit Statistic	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90	ZLP 0.3/ 0.3mg/kg N=92
Week 12, n	88	90
Mean (SE)	−3.88 (0.68)	−6.19 (0.77)
Median	−3.00	−5.00
Min, max	−22.0, 11.0	−27.0, 8.0
LS mean (SE)	−2.36 (1.12)	−5.72 (1.10)
95% CI[a]	[−4.56, −0.15]	[−7.89, −3.54]
Week E12, n	68	68
Mean (SE)	−8.90 (0.86)	−9.41 (0.94)
Median	−9.00	−8.00
Min, max	−25.0, 9.0	−26.0, 4.0
LS mean (SE)	−8.52 (1.64)	−9.06 (1.12)
95% CI[a]	[−11.76, −5.27]	[−11.28, −6.84]
Difference[b] between Week E12 versus parent study Week 12	−6.16	−3.35
95% CI	[−10.13, −2.19]	[−5.67, −1.02]
p-value[a]	0.0027	0.0053

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

Note: Baseline was defined as the last available assessment before first administration in the parent study (MG0009/MG0010).

Note: The total score was the sum of the 15 individual item scores with a range of 0 to 30, with a higher score indicating more severe disability.

Note: If a study participant was missing a response for 1 of the 15 individual MG-QOL15r items, the study participant's corresponding item score from the previous MG-QOL15r assessment was imputed for the missing item score (and the total score was calculated using this imputed value and the nonmissing item scores). If the item response was also missing from the previously scheduled MG-QOL15r, the MG-QOL15r total score was set to missing for that visit. If the participant was missing responses to more than 1 of the 10 items, the MG QOL15r total score was set to missing for that visit.

a. Each CFB in MG-QOL15r Score were estimated using a MMRM ANCOVA with Baseline MG-QOL15r score, Baseline MG-ADL Score, Baseline QMG Score, geographical region, parent study factor and Baseline MG-QOL15r Score X visit (interaction term) as fixed effects and participant as a random effect. Two models were performed for Weeks 1 to 12 (Double-Blind Treatment Period) and Week E1 to Week E12 (Open-label Extension) for groups of Placebo/ZLP 0.3mg/kg and ZLP 0.3/ZLP 0.3 mg/kg separately. Unstructured correlation structure was used.

b. LS mean difference presented was Open-Label Extension Weeks vs Double Blind Week.

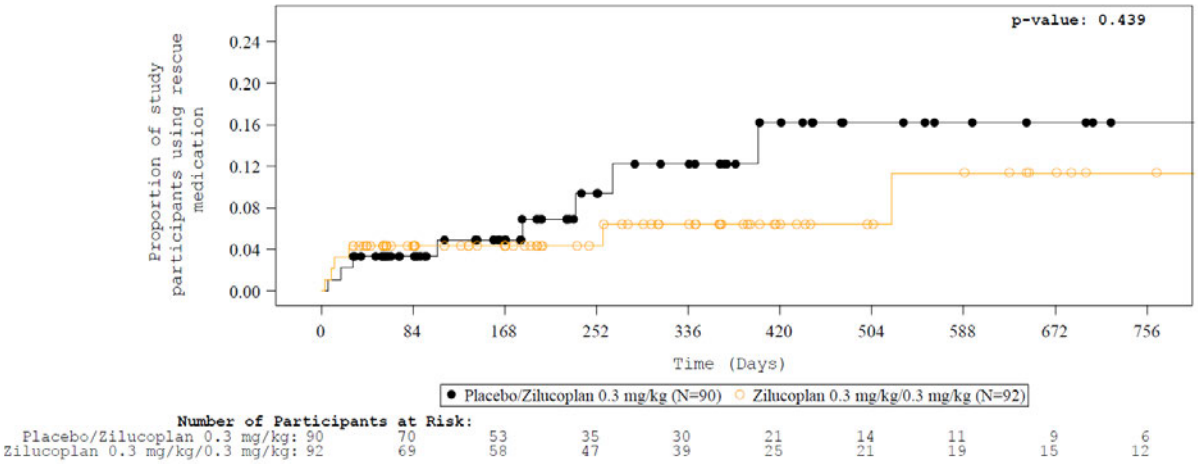
Data source: Table 14.2.4.9

5.1.5.5　レスキュー療法の使用状況

初回のレスキュー療法までの時間（mITT 集団）を図 5.1-5 に示した。

データカットオフ日までにレスキュー療法を受けた被験者は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 6/92 例（6.5%）及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 8/90 例（8.9%）であった（MG0011 試験 CSR Table 14.2.5.4）。

図 5.1-5　初回のレスキュー療法までの時間−mITT 集団



mITT=modified intention to treat
Note: Circles represent censored study participants.
Data source: Figure 1.5.1

5.1.5.6　探索的評価項目

5.1.5.6.1　レスキュー療法を受けずに MGFA-PIS の minimal manifestation status を達成した被験者の割合

Week E1 に MGFA-PIS の薬理学的寛解（Pharmacologic Remission）及び minimal manifestation status を達成した被験者の割合は、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（それぞれ 1.2%及び 23.2%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（それぞれ 8.0%及び 33.3%）でやや高かった。先行試験のベースラインと比較して MGFA-PIS が改善した被験者の割合も、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（63.4%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（69.3%）でやや高かった（MG0011 試験 CSR Table 14.2.9.1）。

Week E12 に MGFA-PIS の薬理学的寛解（Pharmacologic Remission）及び minimal manifestation status を達成した被験者の割合は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（それぞれ 6.8%及び 40.7%）とプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（それぞれ 5.0%及び 38.3%）で同程度であった。先行試験のベースラインと比較して MGFA-PIS が改善した被験者の割合は、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（66.7%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（78.0%）で高かった（MG0011 試験 CSR Table 14.2.9.1）。

5.1.5.6.2　WPAI:SHP のベースラインからの変化量

ベースラインの WPAI:SHP スコアの平均値は、疾患のために作業できなかった時間の割合がジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 11.2 及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 21.1（以下同順）、疾患による作業中の障害の割合が 33.4 及び 41.9、疾患による全般的な作業上の障害の割合が 35.9 及び 47.8、並びに疾患による活動障害の割合が 40.6 及び 47.8 であった（MG0011 試験 CSR Table 14.2.9.2）。

Week E12 の WPAI:SHP スコアのベースラインからの平均変化量は、疾患のために作業できなかった時間の割合がジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−0.72 及びプラセボ／ジルコ

プラン 0.3mg/kg 群で−3.24（以下同順）、疾患による作業中の障害の割合が 0.00 及び−15.45、疾患による全般的な作業上の障害の割合が−0.36 及び−13.73、並びに疾患による活動障害の割合が−3.91 及び−15.00 であった（MG0011 試験 CSR Table 14.2.9.2）。

5.1.5.6.3　EuroQol-5Dimention-5Level のベースラインからの変化量

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、EQ-5D-5L の各項目に対してベースラインに「問題がない」と回答した被験者の割合は、移動の程度で 37.0%、身の回りの管理で 50.6%、ふだんの活動で 31.3%であった。Week E12 に「問題がない」と回答した被験者の割合は、移動の程度で 37.5%、身の回りの管理で 58.9%、ふだんの活動で 30.4%であった。（MG0011 試験 CSR Table 14.2.9.3）。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、EQ-5D-5L の各項目に対してベースラインに「問題がない」と回答した被験者の割合は、移動の程度で 35.8%、身の回りの管理で 45.1%、ふだんの活動で 21.0%であった。Week E12 に「問題がない」と回答した被験者の割合は、移動の程度で 47.5%、身の回りの管理で 69.4%、ふだんの活動で 41.0%であった（MG0011 試験 CSR Table 14.2.9.3）。

5.1.5.6.4　Neuro-QOL Fatigue Short Form のベースラインからの変化量

Neuro-QOL Fatigue Short Form の平均値は、ベースラインにジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 23.3、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 26.2 であり、Week E12 にそれぞれ 21.2 及び 22.3 であった。Week E12 の Neuro-QOL Fatigue Short Form のベースラインからの平均変化量は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−2.07、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−3.98 であり、いずれも改善が認められた（MG0011 試験 CSR Table 14.2.9.5）。

5.1.5.6.5　レスポンダー解析：レスキュー療法を受けなかった被験者の先行試験のベースラインからの変化量

5.1.5.6.5.1　MG-ADL 総スコア

レスキュー療法を受けずに MG-ADL 総スコアが先行試験のベースラインから 3 点以上改善した被験者を、MG-ADL 総スコアのレスポンダーとした。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、MG-ADL 総スコアのレスポンダーの割合が Week 12 の 75.0%から Week E12 の 80.3%に改善した。プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、MG-ADL 総スコアのレスポンダーの割合が Week 12 の 52.2%から、ジルコプランに切替え後、Week E1（75.9%）に速やかに改善し、Week E12（78.3%）まで更に改善した（MG0011 試験 CSR Table 14.2.6.1）。

5.1.5.6.5.2　QMG 総スコア

レスキュー療法を受けずに QMG 総スコアが先行試験のベースラインから 5 点以上改善した被験者を、QMG 総スコアのレスポンダーとした。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、QMG 総スコアのレスポンダーの割合が Week 12 の 60.4%から Week E12 の 75.4%に改善した。プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、QMG 総スコアのレスポンダーの割合が Week 12 に 37.1%であり、ジルコプランに切替え後、

Week E1（62.8%）に速やかに改善し、Week E12（69.1%）まで更に改善した（MG0011 試験 CSR Table 14.2.7.1）。

5.1.5.6.6　MSE を達成した被験者の割合

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、MSE（レスキュー療法を受けずに MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点と定義）を達成した被験者の割合が Week 12 の 19.6%から Week E12 の 26.8%に改善した。プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、MSE を達成した被験者の割合が Week 12 の 7.8%から、ジルコプランに切替え後、Week E1（21.8%）に速やかに改善し、Week E12（29.0%）まで更に改善した（MG0011 試験 CSR Table 14.2.8.1）。

5.1.5.7　部分集団解析

治療抵抗性集団及び治療抵抗性以外の集団を含む部分集団のほとんどで、先行試験の Week 12 における MG-ADL 総スコア、QMG 総スコア、MGC 総スコア、及び MG-QOL15r 総スコアが、ジルコプランの投与によりベースラインから Week E12 までに低下し、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群と比較してプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で大きく低下した。

以下に MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの結果を記載した。

5.1.5.7.1　MG-ADL 総スコア

Week E12 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の部分集団解析結果（mITT 集団）を表 5.1-19 に示した。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群でクリーゼの既往を有する集団を除き、すべての部分集団で、ジルコプランの投与により、Week E12 の MG-ADL 総スコアがベースラインから低下した。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、治療抵抗性集団及び治療抵抗性以外の集団共に、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）が Week E1［治療抵抗性集団：−0.40（1.73）、治療抵抗性以外の集団：−0.17（1.72）、以降同順］から Week E12［−0.97（3.27）、−1.39（2.56）］にやや低下した（MG0011 試験 CSR Table 14.2.1.7）。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、治療抵抗性集団及び治療抵抗性以外の集団共に、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）がジルコプランへの切替え後速やかに低下し、Week E1［治療抵抗性集団：−3.10（3.73）、治療抵抗性以外の集団：−1.83（2.86）、以降同順］から Week E12［−3.87（3.63）、−2.67（4.00）］にやや低下した（MG0011 試験 CSR Table 14.2.1.7）。

MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群と比較してプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で大きく、治療抵抗性集団及び治療抵抗性以外の集団で同様の傾向が認められた。

表 5.1-19 Week E12 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の部分集団解析結果 −mITT 集団

Subgroup Category	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90		ZLP 0.3/ 0.3mg/kg N=92	
	n	Mean CFB (SD)	n	Mean CFB (SD)
Overall CFB at Week E12	69	−3.19 (3.86)	71	−1.20 (2.90)
Age				
<65 years	47	−3.57 (4.31)	54	−1.15 (3.25)
≥65 years	22	−2.36 (2.56)	17	−1.35 (1.37)
Gender				
Male	32	−3.19 (3.83)	29	−0.90 (2.54)
Female	37	−3.19 (3.94)	42	−1.40 (3.14)
Duration of disease at Baseline				
<Median	33	−3.15 (3.95)	35	−1.63 (2.71)
≥Median	36	−3.22 (3.83)	36	−0.78 (3.05)
MGFA disease class at Baseline				
Class II (IIa, IIb)	20	−2.35 (2.92)	17	−1.53 (3.04)
Class III (IIIa, IIIb)	46	−3.02 (3.51)	46	−0.89 (2.80)
Class IV (IVa or IVb)	3	−11.33	8	−2.25 (3.24)
Baseline MG-ADL				
≤9	46	−1.76 (2.39)	59	−0.56 (2.16)
≥10	23	−6.04 (4.66)	12	−4.33 (4.01)
Baseline QMG				
≤17	49	−2.43 (2.67)	56	−0.50 (2.15)
≥18	20	−5.05 (5.50)	15	−3.80 (3.84)
Region				
North America	42	−3.21 (4.02)	47	−1.21 (2.74)
Europe	20	−2.80 (3.85)	18	−1.28 (3.64)
East Asia	7	−4.14 (3.24)	6	−0.83 (1.83)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	5	−3.00 (2.65)	6	−0.17 (0.98)
Not Hispanic or Latino	62	−3.31 (3.97)	60	−1.15 (2.63)
MG refractory				
Yes	30	−3.87 (3.63)	33	−0.97 (3.27)
No	39	−2.67 (4.00)	38	−1.39 (2.56)
Ever had a crisis				
Yes	22	−3.27 (3.33)	22	0.05 (2.24)
No	47	−3.15 (4.12)	48	−1.50 (2.45)
Prior thymectomy				
Yes	30	−3.03 (3.85)	35	−1.11 (3.16)
No	35	−3.06 (3.78)	29	−1.28 (2.68)
Prior steroid therapy				
Yes	29	−2.55 (3.88)	44	−0.86 (2.63)
No	40	−3.65 (3.83)	27	−1.74 (3.28)
Steroid therapy taken at Baseline				
Yes	29	−2.55 (3.88)	44	−0.86 (2.63)
No	40	−3.65 (3.83)	27	−1.74 (3.28)
Prior immunosuppressive therapy (nonsteroidal)				
Yes	15	−4.80 (4.39)	15	−1.40 (4.24)
No	54	−2.74 (3.62)	56	−1.14 (2.47)
Immunosuppressive therapy (nonsteroidal) at Baseline				
Yes	13	−3.69 (3.45)	10	−1.50 (1.90)
No	56	−3.07 (3.97)	61	−1.15 (3.04)
Prior history of IVIg or sc immunoglobulin or PLEX				
Yes	54	−3.19 (4.05)	50	−0.98 (3.03)
No	15	−3.20 (3.21)	21	−1.71 (2.57)
Diagnosed with thymoma				
Yes	18	−2.72 (2.95)	17	−0.88 (1.76)
No	51	−3.35 (4.15)	54	−1.30 (3.18)

表 5.1-19　Week E12 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の部分集団解析結果 −mITT 集団（続き）

Subgroup Category	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90		ZLP 0.3/ 0.3mg/kg N=92	
	n	Mean CFB (SD)	n	Mean CFB (SD)
Timing of study participants enrollment relative to COVID-19 pandemic periods				
Pre	5	−2.60 (3.78)	10	−1.40 (2.67)
During	64	−3.23 (3.89)	61	−1.16 (2.96)

CFB=change from Baseline; COVID-19=coronavirus disease 2019; E=Extension; gMG=generalized myasthenia gravis; IVIg=intravenous immunoglobulin; MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGFA=Myasthenia Gravis Foundation of America; mITT=modified intention to treat; PLEX=plasma exchange; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; sc=subcutaneous(ly); SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan
Note: The MG-ADL Total Score ranges from 0 to 24 with a higher score indicating more severe symptoms of gMG. A decrease from Baseline indicates improvement.
Note: MG Refractory captured only for participants from MG0010 and not MG0009.
Data source: Table 14.2.1.7

5.1.5.7.2　QMG 総スコア

Week E12 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の部分集団解析結果（mITT 集団）を表 5.1-20 に示した。

すべての部分集団で、ジルコプランの投与により、Week E12 の QMG 総スコアがベースラインから低下した。ベースラインからの変化量はジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群と比較してプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で大きかった。

表 5.1-20　Week E12 の QMG 総スコアのベースラインからの変化量の部分集団解析結果 −mITT 集団

Subgroup Category	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90		ZLP 0.3/ 0.3mg/kg N=92	
	n	Mean CFB (SD)	n	Mean CFB (SD)
Overall CFB at Week E12	68	−3.74 (4.86)	69	−1.65 (3.33)
Age				
<65 years	46	−4.24 (5.30)	53	−1.51 (3.50)
≥65 years	22	−2.68 (3.68)	16	−2.13 (2.75)
Gender				
Male	32	−3.81 (4.60)	29	−1.90 (3.58)
Female	36	−3.67 (5.14)	40	−1.48 (3.17)
Duration of disease at Baseline				
<Median	32	−4.22 (4.71)	34	−1.82 (3.28)
≥Median	36	−3.31 (5.02)	35	−1.49 (3.42)
MGFA disease class at Baseline				
Class II (IIa, IIb)	20	−3.90 (4.08)	17	−2.47 (3.30)
Class III (IIIa, IIIb)	45	−2.93 (3.27)	44	−1.09 (3.03)
Class IV (IVa or IVb)	3	−14.67	8	−3.00 (4.57)
Baseline MG-ADL				
≤9	45	−2.80 (3.06)	58	−1.34 (3.32)
≥10	23	−5.57 (6.92)	11	−3.27 (3.04)
Baseline QMG				
≤17	48	−2.69 (3.20)	56	−1.07 (3.06)
≥18	20	−6.25 (6.97)	13	−4.15 (3.41)

表 5.1-20　Week E12 の QMG 総スコアのベースラインからの変化量の部分集団解析結果 −mITT 集団（続き）

Subgroup Category	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90		ZLP 0.3/ 0.3mg/kg N=92	
	n	Mean CFB (SD)	n	Mean CFB (SD)
Region				
North America	41	−3.83 (4.21)	45	−2.00 (3.17)
Europe	20	−3.20 (6.43)	18	−0.50 (3.68)
East Asia	7	−4.71 (3.55)	6	−2.50 (3.08)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	5	−1.00 (1.41)	6	−1.17 (2.04)
Not Hispanic or Latino	61	−4.08 (5.00)	58	−1.69 (3.51)
MG refractory				
Yes	30	−4.03 (5.54)	32	−1.44 (3.08)
No	38	−3.50 (4.31)	37	−1.84 (3.56)
Ever had a crisis				
Yes	22	−3.05 (2.90)	21	−0.33 (1.98)
No	46	−4.07 (5.56)	47	−2.15 (3.64)
Prior thymectomy				
Yes	29	−3.93 (5.37)	34	−1.82 (3.64)
No	35	−3.54 (4.69)	28	−1.21 (2.57)
Prior steroid therapy				
Yes	28	−3.11 (3.90)	43	−1.84 (3.31)
No	40	−4.18 (5.44)	26	−1.35 (3.41)
Steroid therapy taken at Baseline				
Yes	28	−3.11 (3.90)	43	−1.84 (3.31)
No	40	−4.18 (5.44)	26	−1.35 (3.41)
Prior immunosuppressive therapy (nonsteroidal)				
Yes	15	−5.20 (6.81)	15	−1.73 (3.06)
No	53	−3.32 (4.15)	54	−1.63 (3.43)
Immunosuppressive therapy (nonsteroidal) at Baseline				
Yes	13	−3.77 (3.37)	10	−2.30 (2.95)
No	55	−3.73 (5.18)	59	−1.54 (3.40)
Prior history of IVIg or sc immunoglobulin or PLEX				
Yes	53	−3.45 (5.04)	48	−1.52 (3.50)
No	15	−4.73 (4.15)	21	−1.95 (2.96)
Diagnosed with thymoma				
Yes	17	−3.41 (3.64)	17	−2.29 (2.97)
No	51	−3.84 (5.23)	52	−1.44 (3.44)
Timing of study participants enrollment relative to COVID-19 pandemic periods				
Pre	5	−3.00 (4.18)	9	−2.11 (3.95)
During	63	−3.79 (4.94)	60	−1.58 (3.26)

CFB=change from Baseline; COVID-19=coronavirus disease 2019; E=Extension; gMG=generalized myasthenia gravis; IMP=investigational medicinal product; IVIg=intravenous immunoglobulin; MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGFA=Myasthenia Gravis Foundation of America; mITT=modified intention to treat; PLEX=plasma exchange; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; sc=subcutaneous(ly); SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan

Note: The QMG Total Score ranges from 0 to 39 with a higher score indicating more severe symptoms of gMG. A decrease from Baseline indicates improvement.

Note: MG Refractory captured only for participants from MG0010 and not MG0009.

Data source: Table 14.2.2.7

5.1.6　薬物動態

5.1.6.1　ジルコプラン及びその代謝物の血漿中濃度

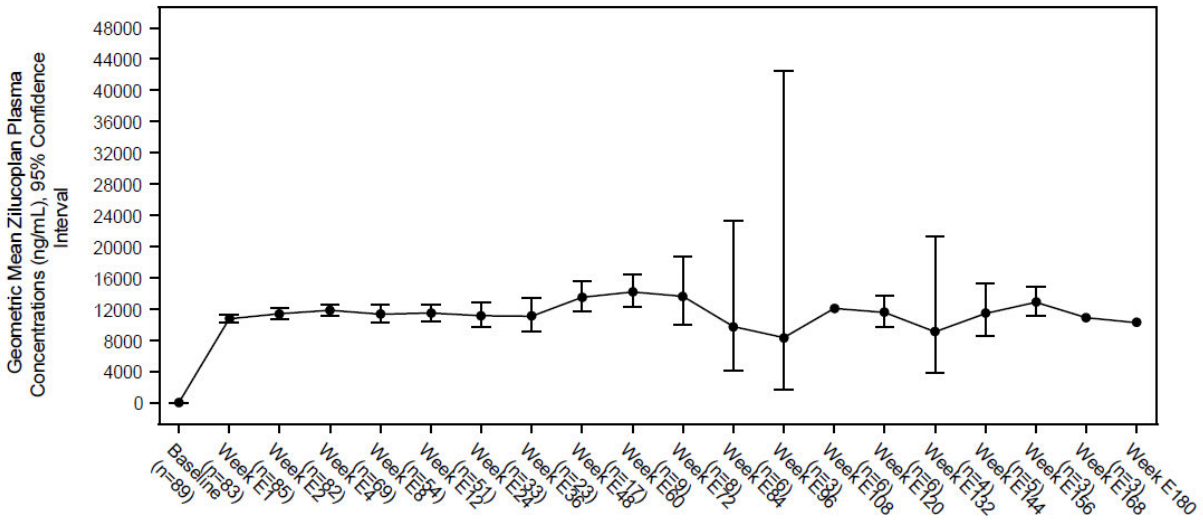
ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の血漿中ジルコプラン濃度時間推移（PK-PPS）を図 5.1-6 に示した。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の血漿中ジルコプラン濃度の幾何平均値は、ベースラインから Week E24 まで安定して維持された。プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の血漿中ジルコプラン濃度の幾何平均値は、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与開始から 4 週間で定常状態に到達し、Week E24 まで安定して維持された。いずれの投与群でも、Week E24 より後のデータの解釈については、本試験の中間報告書のデータカットオフ日に対する被験者登録のタイミングに依存するため、注意が必要である。

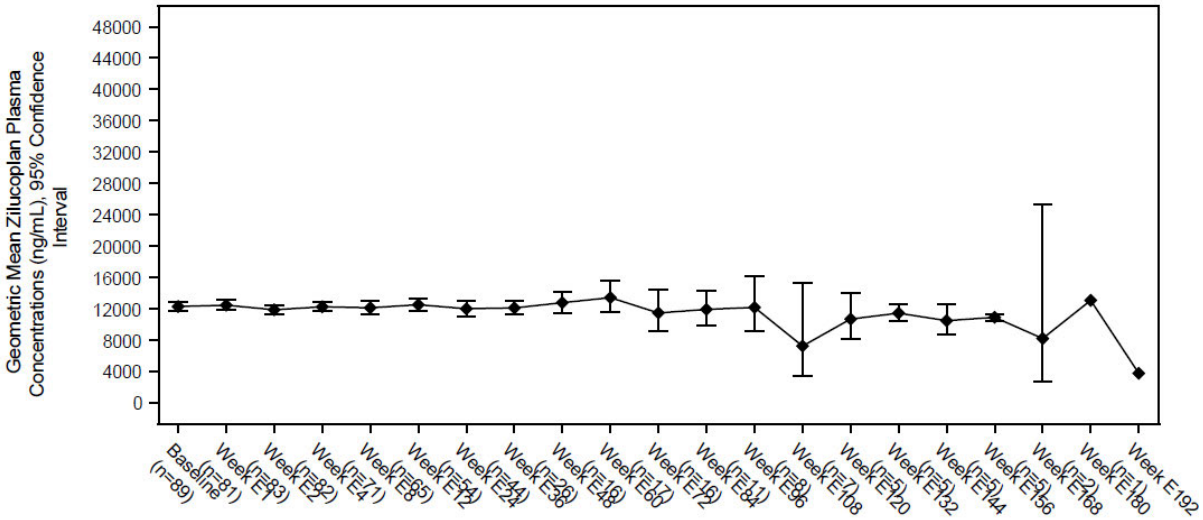
ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群のジルコプランの代謝物（RA103488 及び RA102758）の血漿中濃度には、それぞれ血漿中ジルコプラン濃度と同様の経時変化が認められた（MG0011 試験 CSR Figure 2.3.2）。

図 5.1-6　血漿中ジルコプラン濃度時間推移−PK-PPS

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=90）



ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=91）



E=Extension; IMP=investigational medicinal product; PBO=placebo; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set; ZLP=Zilucoplan
Note: Results are presented with the MG0011 Baseline, which was defined as the last available predose value prior to the first administration in the open-label Extension Period.
Note: In the PBO/ZLP 0.3mg/kg treatment group, plasma concentrations were excluded from the following study visits because the affected study participants were off IMP for more than 2 weeks: 1 study participant at Week E12, 1 study participant at Week E24, 1 study participant at Week E36, and 1 study participant at Week E60.
Note: In the ZLP 0.3/ZLP 0.3mg/kg treatment group, plasma concentrations were excluded from the following study visits because the affected study participants were off IMP for more than 2 weeks: 1 study participant at Extension Baseline and 1 study participant at Week E120.
Data source: Figure 2.3.2

5.1.7　薬力学

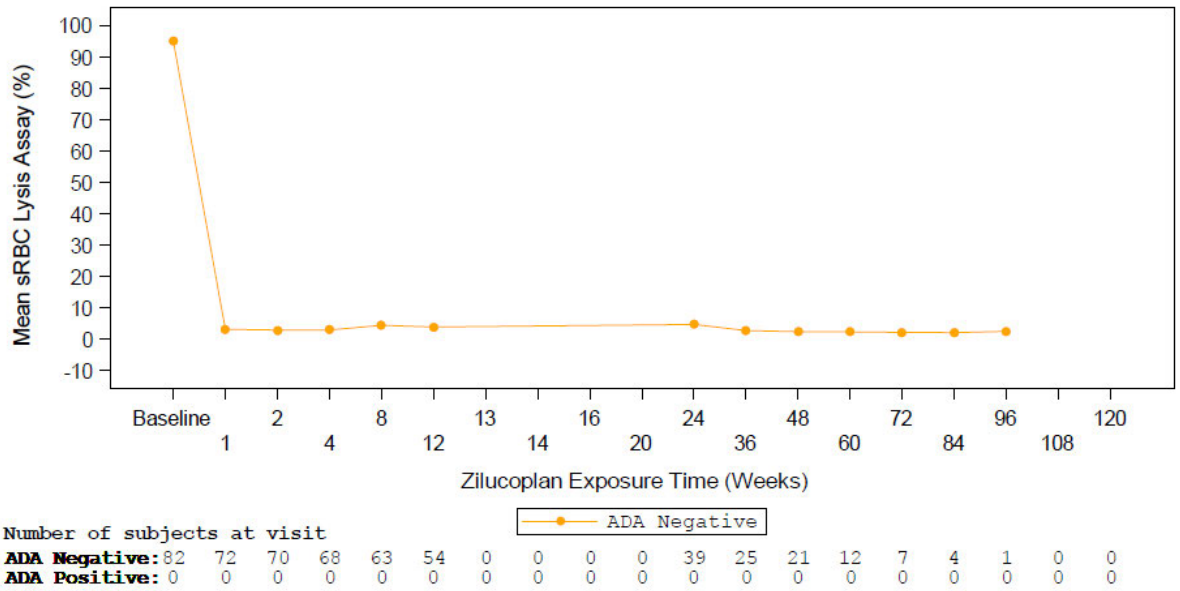
5.1.7.1　ヒツジ赤血球溶血試験

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の sRBC 溶血率の経時的推移（PD-PPS）を ADA 発現状況別に図 5.1-7 に示した。

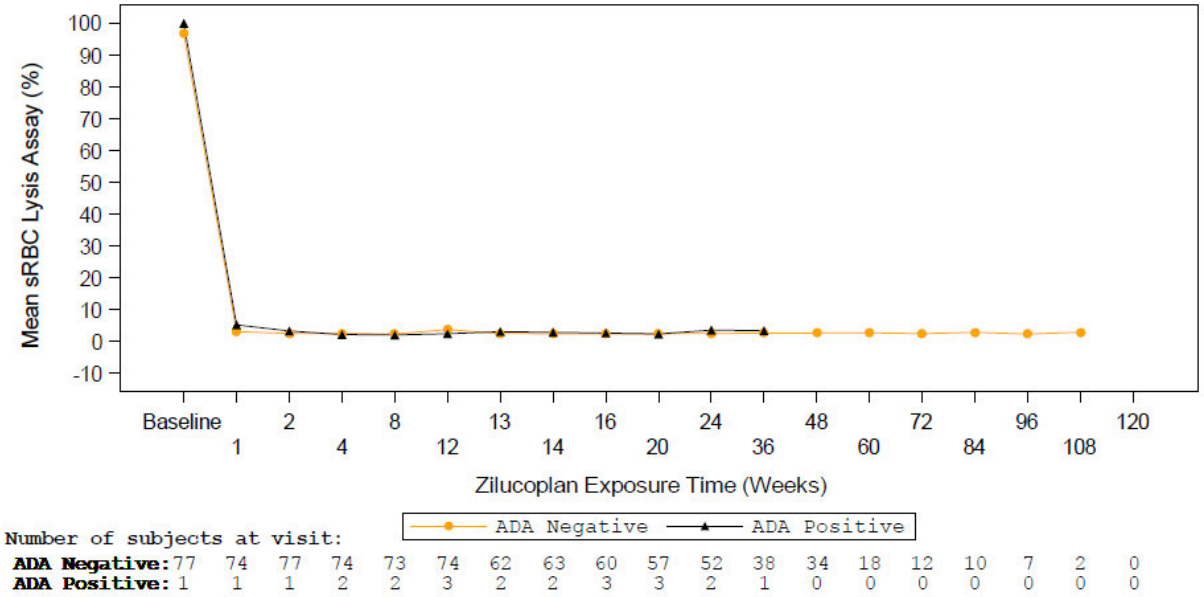
ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群共に、ジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与から 1 週間後に完全な補体阻害（sRBC 溶血率の先行試験のベースラインからの変化率が−95%以上）が認められ、36 週間後（ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で Week E24、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で Week E36）まで安定して維持された。sRBC 溶血率の先行試験のベースラインからの平均変化率は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（Week E24）で−97.2%及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（Week E36）で−97.0%であった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.22.3）。全般的に、試験期間をとおして完全な補体阻害が維持されたが、ジルコプランの初回投与から 36 週間後より後のデータの解釈については、いずれの投与群でも、本試験の中間報告書のデータカットオフ日に対する被験者登録のタイミングに依存するため、注意が必要である。

図 5.1-7　sRBC 溶血率の経時的推移−PD-PPS

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=90）



ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=91）



ADA=antidrug antibody; E=Extension; PBO=placebo; PD-PPS=Pharmacodynamic Per-Protocol Set; sRBC=sheep red blood cell; ZLP=zilucoplan
Note: Baseline was the last available assessment prior to the first injection of ZLP in the parent study (MG0010).
Note: Pharmacodynamic values were excluded from 2 study participants during the Extension Baseline, 1 study participant during Week E4, 2 study participants during Week E12, 1 study participant during Week E48, and 1 study participant from Week E120, as participants were off drug for more than 2 weeks.
Note: All sRBC lysis assay data of 1 study participant were excluded due to potential data entry error at Baseline.
Note: Antidrug antibody data were not considered for MG0009 study participants.
Note: There were no ADA-positive study participants in the PBO/ZLP◦0.3mg/kg treatment group.
Data source: Figure 2.5.1

5.1.7.2　補体第 5 成分

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の C5 濃度の平均値は、継続投与中に 135.5～160.9μg/mL の範囲内で安定して維持され、先行試験のベースラインからの変化率はいずれの評価時点でも 60%超であった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.22.3）。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の C5 濃度の平均値は、先行試験のベースライン及びベースラインから Week E8 まで上昇し、Week E60 まで安定して維持された。来院ごとに被験者数が減少するため Week E60 の C5 濃度にはばらつきがより大きかったが、Week E8～E60 の C5 濃度の平均値は 141.8～157.1μg/mL の範囲内であり、ベースラインからの変化率はいずれの評価時点でも 60%超であった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.22.3）。

5.1.8　免疫原性

NAb 評価用の血液検体採取を計画していたが、技術的な課題及び制限のため NAb 測定試験法を確立できなかった。このため、NAb 測定及び評価を実施しなかった。

5.1.8.1　抗薬物抗体の発現状況

ADA 発現状況の概要（SS）を表 5.1-21 に示した。

ジルコプラン初回投与前に ADA 陽性であった被験者は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の 1/81 例（1.2%）であり、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群ではいなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.19.1）。ジルコプラン初回投与前に ADA 陽性であった被験者は ADA 陰性にならなかったため、ADA 不確定として分類された（MG0011 試験 CSR Listing 16.2.8.7）。

ジルコプラン初回投与から 12 週後までに ADA 陽性となった被験者の割合は低く、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（2 例、2.5%）及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（0 例）で同程度であった。多くの被験者は、ADA 発現状況が不明であった［ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：57 例（70.4%）、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：64 例（76.2%）］。ジルコプラン初回投与から 12 週より後に ADA 陽性となった被験者はいずれの投与群でも認められなかった。また、本試験期間中に ADA 陽性となった被験者はいずれの投与群でも認められなかった。

本試験では治験薬投与後に ADA 陽性となった 2 例の ADA 抗体価は測定されなかった。これらの被験者の先行試験での ADA 抗体価はいずれも低く、最小希釈倍率（MRD）に近かった（MG0011 試験 CSR Listing 16.2.8.7）。

表 5.1-21　ADA 発現状況の概要−SS

ADA titer category	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90 n/Nsub (%)	ZLP 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=92 n/Nsub (%)
Pre-ADA negative treatment induced ADA negative [a]	20/84 (23.8)	21/81 (25.9)
Pre-ADA negative treatment induced ADA positive [b]	0	2/81 (2.5)
Pre-ADA positive treatment reduced ADA [c]	0	0
Pre-ADA positive treatment unaffected ADA [d]	0	0
Pre-ADA positive treatment boosted ADA positive [e]	0	0
Inconclusive [f]	0	1/81 (1.2)
Missing [g]	64/84 (76.2)	57/ 81 (70.4)
Total treatment emergent ADA positive [h]	0	2/81 (2.5)
Total pre-ADA positive [i]	0	0

ADA=anti-drug antibody; Nsub=number of study participants who had a nonmissing measurement for at least 1 post Baseline visit; PBO=placebo; SS=Safety Set; ZLP=zilucoplan

Note: Anti-drug antibody data were not considered for MG0009 study participants.

Note: Baseline was the last available assessment prior to the first injection of Zilucoplan.

Note: For the PBO/ZLP 0.3 mg/kg study participants, classification was based on the open-label treatment period, whereas for the ZLP 0.3/ZLP 0.3 mg/kg participants, it was based on both double-blind and open-label treatment periods.

Note: Immunogenicity data are only presented for study participants who come from the MG0010 parent study.

a. Pre-ADA negative-treatment induced ADA negative: Included study participants who were ADA negative at baseline and ADA negative at all sampling points posttreatment (up to 1 missing posttreatment sample was allowed).
b. Pre-ADA negative-treatment induced ADA positive: Included study participants who were ADA negative at Baseline and ADA positive at any sampling point posttreatment. It also included study participants who had a missing pretreatment sample (either missing or insufficient volume) at Baseline with 1 or more ADA positive posttreatment samples.
c. Pre-ADA positive-treatment reduced ADA: Included study participants who were ADA positive at Baseline and ADA negative at all sampling points posttreatment.
d. Pre-ADA positive-treatment unaffected ADA: Included study participants who were ADA positive at Baseline and ADA positive at any sampling point posttreatment with titer values of the same magnitude as Baseline (less than or equal than 2.44 fold increase from the Baseline value). The minimum significant ratio of 2.44 was determined during assay validation.
e. Pre-ADA positive-treatment boosted ADA positive: Included study participants who were ADA positive at Baseline and at any sampling point posttreatment with increased titer values compared to Baseline (greater than 2.44-fold increase from Baseline value). The minimum significant ratio of 2.44 was determined during assay validation.
f. Inconclusive: Included study participants who were ADA positive at Baseline and some (or all) post Baseline samples were missing, while other (if present) posttreatment samples were ADA negative.
g. Missing: Included study participants who were ADA negative or with no ADA results at Baseline and more than 1 postdose treatment samples were missing, while other (if present) posttreatment samples were ADA negative.
h. Treatment-emergent ADA positive was defined as either pre-ADA negative-treatment induced ADA positive or pre-ADA-positive treatment boosted ADA positive ([b], [e]).
i. Pre-ADA positive was defined as all participants classified as pre-ADA positive ([c], [d], [e]).

Data source: Table 14.3.19.3

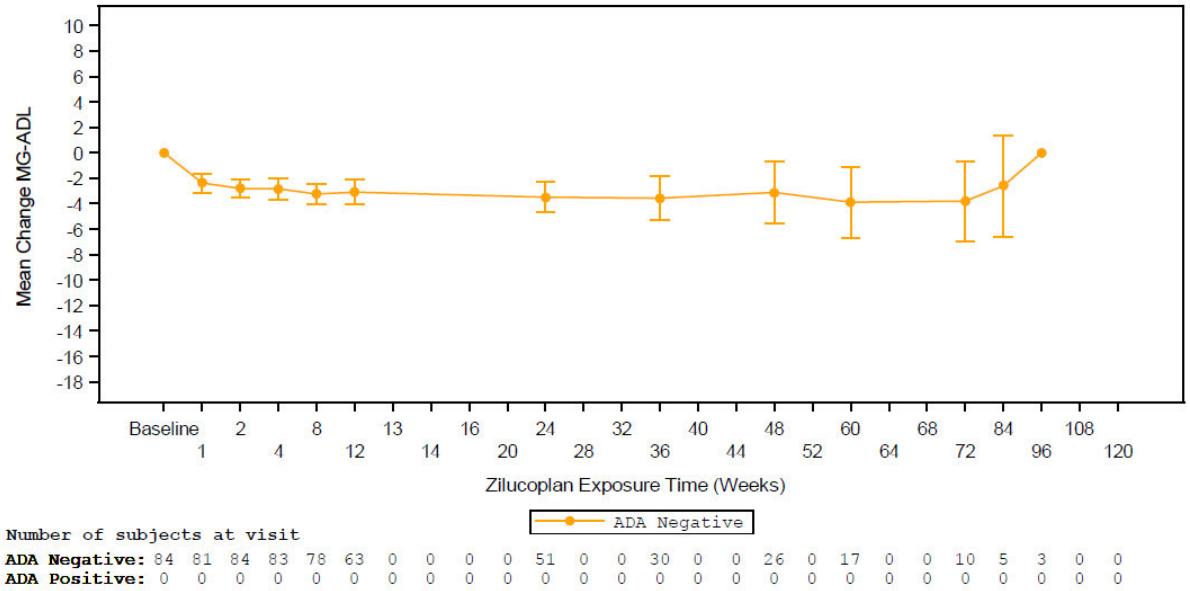
有効性に対する影響

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の ADA 発現状況別の MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移（SS）を図 5.1-8 に示した。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で ADA 陽性であった被験者の MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量は、ADA 陰性であった被験者の結果と同程度であった。しかし、ADA 陽性の被験者数が少ないため、MG-ADL 総スコアに及ぼす ADA 発現状況の影響について意味のある結論は得られなかった。

図 5.1-8　ADA 発現状況別の MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移–SS

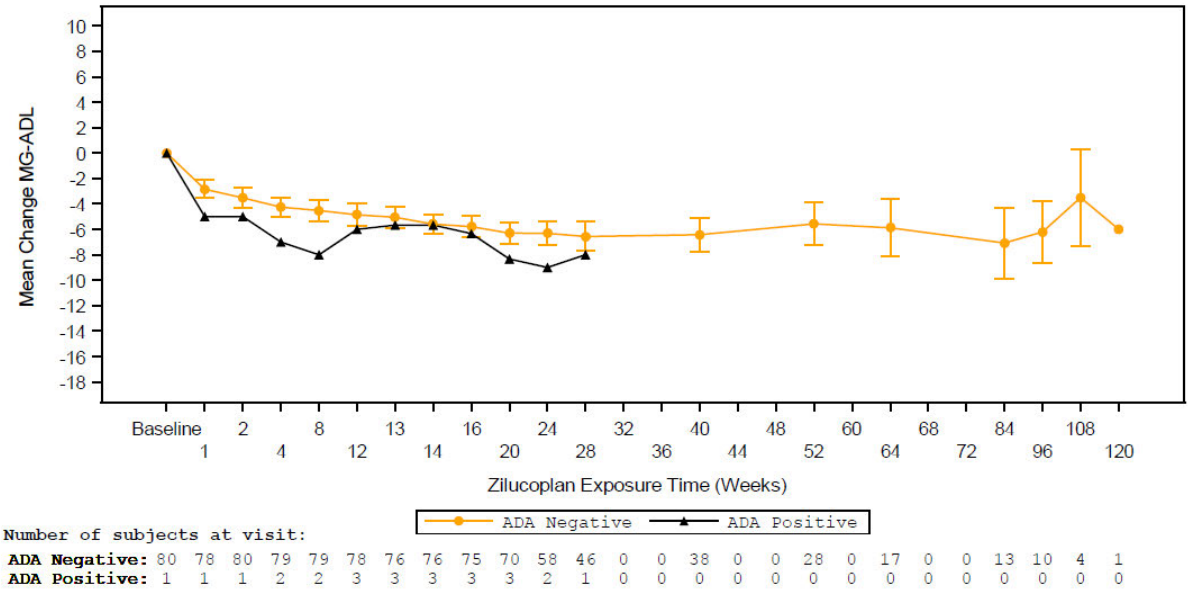
プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=90）



Number of subjects at visit

ADA Negative:	84	81	84	83	78	63	0	0	0	0	51	0	0	30	0	0	26	0	17	0	0	10	5	3	0	0
ADA Positive:	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=92）



Number of subjects at visit:

ADA Negative:	80	78	80	79	79	78	76	76	75	70	58	46	0	0	38	0	0	28	0	17	0	0	13	10	4	1
ADA Positive:	1	1	1	2	2	3	3	3	3	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

ADA=antidrug antibody; CI=confidence interval; E=Extension; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; PBO=placebo; SS=Safety Set; ZLP=zilucoplan

図は MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値±95% CI を示す。

Note: Baseline was the last available assessment prior to the first injection of ZLP; this was the MG0011 Baseline for study participants in the PBO/ZLP 0.3mg/kg treatment group and the MG0010 Baseline for study participants in the ZLP 0.3/ZLP 0.3mg/kg treatment group.

Note: There were no ADA-positive study participants in the PBO/ZLP 0.3mg/kg treatment group.

Data source: Figure 2.1.3

PK に対する影響

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で、いずれかの評価時点に ADA 陽性であった 3 例の血漿中ジルコプラン濃度は、ADA 陰性であった被験者と同程度であった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.19.7、Figure 2.3.3）。

PD に対する影響

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で、試験期間中に ADA 陽性が確認された被験者と陰性であった被験者では、データが入手可能であったベースライン後のすべての評価時点で sRBC 溶血率のベースラインからの変化率に特筆すべき違いはなかった（図 5.1-7）。

TEAE への影響

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で、治験薬投与後に ADA 陽性となった 2 例では、最初に ADA 陽性が認められた時点以降に TEAE が 9 件発現した。最初に ADA 陽性が認められた時点以降に 2 例共に発現した TEAE（PT 別）は、注射部位疼痛であった。最初に ADA 陽性が認められた時点以降に発現した注射部位反応の TEAE（PT 別）は、注射部位疼痛（2 例）及び注射部位内出血（1 例）であり、過敏症反応及び自己免疫障害の TEAE は認められなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.13.1）。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で治験薬投与後に ADA 陽性となった被験者はなく、最初に ADA 陽性が認められた時点以降に発現した TEAE の報告もなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.13.1）。

IgG 濃度への影響

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群共に、試験期間中に ADA 陽性が確認された被験者と陰性であった被験者では、試験期間をとおした IgG 濃度の幾何平均値の変化量に臨床的に重要な変化は認められず、投与群間で特筆すべき違いはなかった（MG0011 試験 CSR Figure 2.2.2）。

5.1.8.2　抗ポリエチレングリコール抗体

抗 PEG 抗体発現状況の概要（SS）を表 5.1-22 に示した。

ジルコプラン初回投与前に抗 PEG 抗体陽性であった被験者は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 5/81 例（6.2%）及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 8/84（9.5%）であった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.19.10）。ジルコプラン初回投与前に抗 PEG 抗体陽性であったジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の 3 例及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の 7 例は、抗 PEG 抗体不確定として分類された。Week 60 までに、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の 8 例が 1 評価時点以上で治験薬投与後の抗 PEG 抗体陽性となった。Week E72 までに、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の 1 例が 1 評価時点以上で治験薬投与後の抗 PEG 抗体陽性となった。本試験期間中、2 例（ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラ

セボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の各 1 例）が治験薬投与後の抗 PEG 抗体陽性となった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.19.12）。

治験薬投与後に抗 PEG 抗体陽性となった被験者の割合は、ADA 陽性となった被験者の割合よりも高かったが、全体としては低く、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 8/81 例（9.9%）及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 1/84 例（1.2%）であった。ジルコプラン初回投与前に抗 PEG 抗体陽性であった被験者（不確定を除く）の割合は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 2/81 例（2.5%）及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 1/84 例（1.2%）であった。抗 PEG 抗体発現状況が不明であった被験者の割合は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 50/81 例（61.7%）及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 57/84 例（67.9%）であった。

本試験期間中に抗 PEG 抗体陽性となった 2 例の抗 PEG 抗体価は低く、MRD に近かった（MG0011 試験 CSR Listing 16.2.8.7）。

表 5.1-22　抗 PEG 抗体発現状況の概要−SS

APA titer category	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90 n/Nsub (%)	ZLP 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=92 n/Nsub (%)
Pre-APA negative–treatment induced APA negative [a]	18/84 (21.4)	18/81 (22.2)
Pre-APA negative–treatment induced APA positive [b]	1/84 (1.2)	8/81 (9.9)
Pre-APA positive–treatment reduced APA [c]	0	0
Pre-APA positive–treatment unaffected APA [d]	1/84 (1.2)	2/81 (2.5)
Pre-APA positive–treatment boosted APA positive [e]	0	0
Inconclusive [f]	7/84 (8.3)	3/81 (3.7)
Missing [g]	57/84 (67.9)	50/81 (61.7)
Total treatment-emergent APA positive [h]	1/84 (1.2)	8/81 (9.9)
Total pre-APA positive [i]	1/84 (1.2)	2/81 (2.5)

APA=anti-PEG antibody; Nsub=number of study participants who had a nonmissing measurement for at least 1 post Baseline visit; PBO=placebo; PEG= polyethylene glycol; SS=Safety Set; ZLP=zilucoplan

Note: Anti-PEG antibody data were not considered for MG0009 study participants.

Note: For the ZLP 0.3/ZLP 0.3 mg/kg study participants, classification was based on both double-blind and open label treatment periods, whereas for the PBO/ZLP 0.3 mg/kg study participants it was based on the open label treatment period.

Note: Immunogenicity data are only presented for study participants who come from the MG0010 parent study.

a. Pre-APA negative-treatment induced APA negative: Included study participants who were APA negative at baseline and APA negative at all sampling points posttreatment (up to 1 missing posttreatment sample was allowed).
b. Pre-APA negative-treatment induced APA positive: Included study participants who were APA negative at Baseline and APA positive at any sampling point posttreatment. It also included study participants who had a missing pretreatment sample (either missing or insufficient volume) at Baseline with 1 or more APA positive posttreatment samples.
c. Pre-APA positive-treatment reduced APA: Included study participants who were APA positive at Baseline and APA negative at all sampling points posttreatment.
d. Pre-APA positive-treatment unaffected APA: Included study participants who were APA positive at Baseline and APA positive at any sampling point posttreatment with titer values of the same magnitude as Baseline (less than or equal than 2.24 fold increase from the Baseline value). The minimum significant ratio of 2.24 was determined during assay validation.
e. Pre-APA positive-treatment boosted APA positive: Included study participants who were APA positive at Baseline and at any sampling point posttreatment with increased titer values compared to Baseline (greater than 2.24-fold increase from Baseline value). The minimum significant ratio of 2.24 was determined during assay validation.
f. Inconclusive: Included study participants who were APA positive at Baseline and some (or all) post Baseline samples were missing, while other (if present) posttreatment samples were APA negative.
g. Missing: Included study participants who were APA negative or with no APA results at Baseline and more than 1 postdose treatment sample was missing, while other (if present) posttreatment samples were APA negative.
h. Treatment-emergent APA positive was defined as either pre-APA negative treatment induced APA positive or pre-APA positive treatment boosted APA positive ([b], [e]).
i. Pre-APA positive was defined as all participants classified as pre-APA positive ([c], [d], [e]).

Data source: Table 14.3.19.11

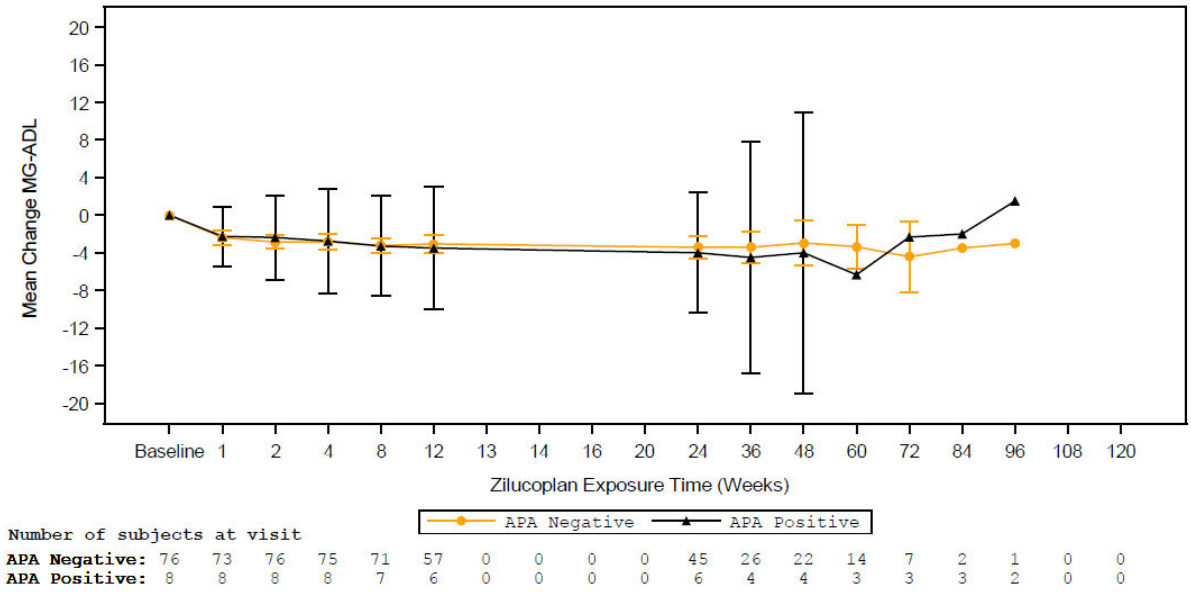
有効性に対する影響

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の抗 PEG 抗体発現状況別の MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移（SS）を図 5.1-9 に示した。

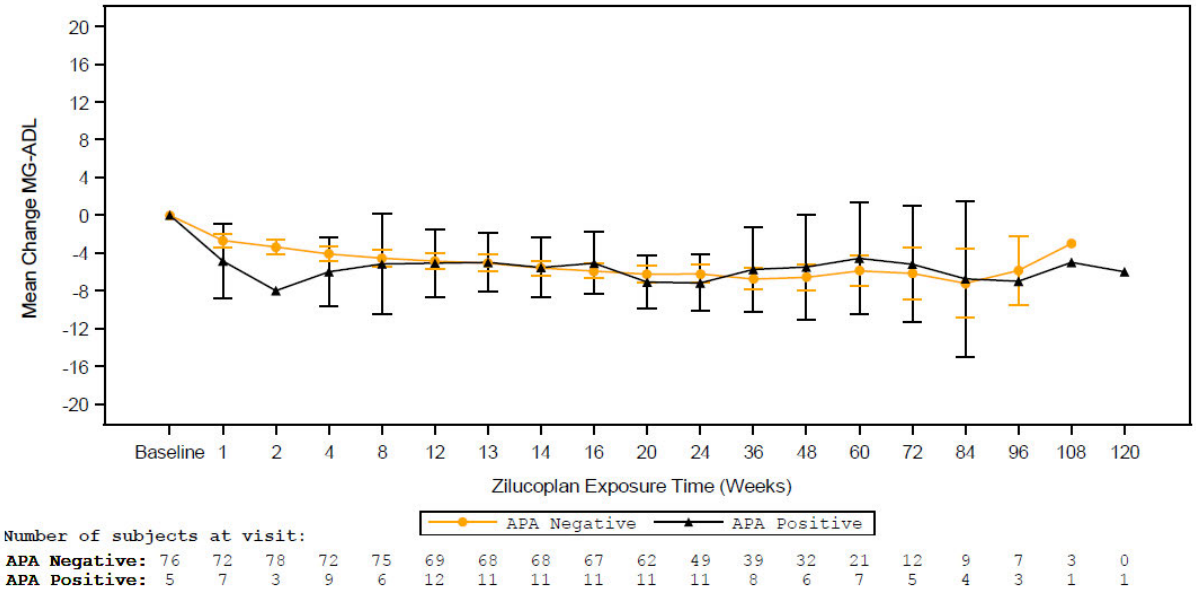
ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で、抗 PEG 抗体陽性であった被験者の MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量は、抗 PEG 抗体陰性であった被験者の結果と同程度であった。しかし、抗 PEG 抗体陽性の被験者数が少ないため、MG-ADL 総スコアに及ぼす抗 PEG 抗体発現状況の影響について意味のある結論は得られなかった。

図 5.1-9　抗 PEG 抗体発現状況別の MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移–SS

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=90）



ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（N=92）



APA=anti-PEG antibody; CI=confidence interval; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; PBO=placebo; PEG=polyethylene glycol; SS=Safety Set; ZLP=zilucoplan
図は MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値±95% CI を示す。
Note: Baseline was the last available assessment prior to the first injection of ZLP; this was the MG0011 Baseline for study participants in the PBO/ZLP 0.3mg/kg treatment group and the MG0010 Baseline for study participants in the ZLP 0.3/ZLP 0.3mg/kg treatment group.
Data source: Figure 2.1.4

PK に対する影響

いずれかの評価時点に抗 PEG 抗体陽性であったジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の 13 例及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の 9 例の血漿中ジルコプラン濃度は、抗 PEG 抗体陰性であった被験者と同程度であった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.19.13、Figure 2.3.4）。

PD に対する影響

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で、抗 PEG 抗体陽性が確認された被験者と陰性であった被験者では、データが入手可能であったベースライン後のすべての評価時点で sRBC 溶血率のベースラインからの変化率に特筆すべき違いはなかった（MG0011 試験 CSR Figure 2.5.2）。

TEAE に対する影響

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で、治験薬投与後に抗 PEG 抗体陽性となった 8 例では、最初に抗 PEG 抗体陽性が認められた時点以降に TEAE が 48 件発現し、2 例以上に発現した TEAE（PT 別）は尿路感染及び重症筋無力症（MG の悪化）（各 2 例、25.0%）であった。最初に抗 PEG 抗体陽性が認められた時点以降に発現した TEAE（PT 別）のうち、過敏症反応の TEAE は接触皮膚炎が 1 例、注射部位反応の TEAE は注射部位出血及び注射部位疼痛が各 1 例に発現し、自己免疫障害の TEAE は認められなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.13.2）。

プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で治験薬投与後に抗 PEG 抗体陽性となった 1 例では、最初に抗 PEG 抗体陽性が認められた時点以降に TEAE は認められなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.13.2）。

IgG 濃度に対する影響

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群共に、抗 PEG 抗体陽性が確認された被験者と陰性であった被験者では、試験期間をとおした IgG 濃度の幾何平均値の変化量に臨床的に重要な変化は認められず、投与群間で特筆すべき違いはなかった（MG0011 試験 CSR Figure 2.2.3）。

5.1.9　結論

gMG を有する被験者にジルコプラン 0.3mg/kg を SC 投与した時、データカットオフ日時点で、全体的に良好な安全性プロファイル及び忍容性が認められた。

比較的よくみられた TEAE（PT 別）である下痢、嘔吐、及び発疹の発現割合、並びに過敏症の注目すべき TEAE の発現割合は、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で高かった。これらの TEAE のほとんどは非重篤であり、ジルコプランを投与された被験者に発現した SAE から安全性上の懸念は確認されなかった。

治験薬と関連ありと判断された TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、死亡、及び感染症の注目すべき TEAE の発現割合は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群とプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で同程度であった。

Week E12 の有効性の副次評価項目及びその他の評価項目の結果は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群とプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で同様であった。

先行試験でジルコプラン 0.3mg/kg を 12 週間投与された被験者では、Week 12 に MG-ADL、QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアで評価した疾患活動性の徴候及び症状、並びに生活の質が改善し、ジルコプラン 0.3mg/kg の長期投与により Week E12 まで継続して更なる改善が認められた。本試験では MG-ADL 総スコアに臨床的に意味のある改善が認められた。

先行試験でプラセボを 12 週間投与された被験者では、ジルコプラン 0.3mg/kg に切替え後 1 週間以内に、MG-ADL、QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアのすべての評価項目で速やかな改善がみられ、Week E12 まで更に改善が認められた。本試験では MG-ADL、QMG、及び MGC 総スコアに臨床的に意味のある改善が認められた。Week E12 の副次評価項目及びその他の評価項目の結果はいずれも、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で同様であった。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群共に、全体的にレスキュー療法を受けた被験者の割合が低かった。

MGFA-PIS の薬理学的寛解（Pharmacologic Remission）又は minimal manifestation status を達成した被験者の割合は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では Week E1～E12 まで持続し、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では Week E1 から Week E12 にかけて上昇した。Week E1～E12 の Neuro-QOL Fatigue Short Form には、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で同様の改善が認められた。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、血漿中ジルコプラン濃度が Week E24 まで安定して維持された。プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、ジルコプラン 0.3mg/kg を 4 週間投与後に血漿中ジルコプラン濃度が定常状態に到達し、Week E24 まで安定して維持された。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群共に、ジルコプラン 0.3mg/kg の投与開始から 1 週間後に完全な補体阻害（sRBC 溶血率のベースラインからの変化率が−95%以上）が認められた。プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の C5 濃度の平均値は、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与後に上昇した。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群共に、治験薬投与後に ADA 陽性又は抗 PEG 抗体陽性となった被験者の割合がいずれも低く、治験薬投与後に ADA 陽性となった被験者の割合は投与群間で同程度であった。治験薬投与後に ADA 陽性又は抗 PEG 抗体陽性となった被験者の ADA 又は抗 PEG 抗体の抗体価はいずれも低く、MRD に近かった。

ADA 及び抗 PEG 抗体の発現状況と、ジルコプランの PK、PD、有効性、及び TEAE 発現割合との間に関連は認められなかった。

5.1.10　重篤な有害事象の詳細

5.1.10.1　死亡及び死亡に至った有害事象

（1）　プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群

【被験者番号：[redacted]、投与群：プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：死亡】

年齢、人種、性別、体重	7[redacted] 歳、白人、男性、10[redacted]kg
既往歴	脊椎手術（背部手術、3 回）、膝手術、肩関節手術、高血圧、扁桃摘出
合併症	体液貯留、２型糖尿病、血中コレステロール増加、肝炎、季節性アレルギー、憩室炎、関節炎、ビタミンＢ１２異常、うっ血性心不全、高脂血症
MG と診断された時期	20[redacted] 年（日付不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	furosemide、insulin、lisinopril、linagliptin with metformin、*Monascus purpureus*、pyridostigmine、vitamin B12、empagliflozin、vitamin D、azithromycin
SAE（PT）	死亡（死因不明）（死亡）
重症度、治験薬の処置、転帰	死亡、該当せず、死亡
発現までの日数[a]、持続期間[b]	88 日、1 日間
SAE 発現時の投与量	該当せず
治験薬との因果関係	関連なし
a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数	
処置及び経過	
投与年*6 月 17 日	MG0010 試験に参加。
投与年*7 月 1 日	プラセボ群に割り付けられ、プラセボの初回投与を受けた。
投与年*9 月 21 日	MG0010 試験最終投与。MG00010 試験を完了した。
20[redacted] 年 9 月 22 日	本試験に参加。ジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。 霧視が発現した。霧視は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。
投与年*9 月 23 日	転倒が発現した。転倒は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。転倒の転帰は「回復」であった。
投与年*12 月 16 日	肺炎が発現した。肺炎は非重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。被験者は azithromycin を投与された。

投与年*12 月 18 日	被験者は死亡した（グレード 5）（本試験の治験薬投与開始 88 日後）。死亡は重篤、重症度は死亡、治験薬と関連なしと判断された。 死因の報告はなかった。被験者の家族は剖検を依頼せず、更なる医学的情報を入手することはできなかった。 被験者は、死亡のため試験を中止した。死亡前の最終来院は投与年*12 月 8 日であった（治験薬最終投与日：投与年*12 月 7 日）。

（2） ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：頭部損傷】

年齢、人種、性別、体重	6[redacted]歳、白人、男性、13[redacted]kg
既往歴	精管切除、半月板変性、右膝関節置換（2 回）、医療機器不具合（両膝関節置換の欠陥）、口蓋垂口蓋咽頭形成、左膝関節置換（2 回）、白内障手術、鼻中隔手術、外科的脊椎固定、心房細動、肺塞栓症、坐骨神経痛、胸腺摘除、左膝人工関節全再置換、胆嚢切除、胸腺腫
合併症	睡眠時無呼吸症候群、関節炎、頭痛、高コレステロール血症、２型糖尿病、末梢性ニューロパチー、下痢、筋痙縮、吐き戻し、耳鳴
MG と診断された時期	20[redacted]年（日付不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	atorvastatin、azathioprine、gabapentin、pyridostigmine、diltiazem、metoprolol、naproxen、loperamide、other antidiarrheals、tizanidine、metformin
SAE（PT）	鈍的頭部外傷（頭部損傷）
重症度、治験薬の処置、転帰	死亡、該当せず、死亡
発現までの日数[a]、持続期間[b]	45 日、1 日間
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし

a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

前年*12 月 10 日	MG0010 試験に参加。
前年*12 月 27 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
投与年*3 月 16 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted]年 3 月 17 日	本試験に参加。本試験におけるジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
投与年*4 月 30 日	頭部損傷が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 126 日後、本試験の治験薬投与開始 45 日後）。頭部損傷は重篤、重症度は死亡、治験薬と関連なしと判断された。 投与年*4 月 30 日、被験者の妻は、リゾート地の仕事場で被験者が死亡しているのを発見した。発見時、被験者の周囲は血まみれであった。救急隊が呼ばれ、目撃者のないまま被験者が一人で死亡したことから、詳細な調査が実施された。投与年*5 月 1 日、殺人か事故かの判断のために剖検が実施された。剖検の結果、事故であると判断された。被験者は鈍的頭部外傷のため死亡した。剖検では、くも膜下出血、硬膜下出血、脳挫傷、及び頭蓋骨骨折を伴う鈍的頭部外傷が認められた。後部頭皮及び右後部頭皮には広範囲の帽状腱膜下出血があった。脳円蓋部には硬膜下出血及びくも膜下出血が認められた。脳の下部表面は硬膜下出血及びくも膜下出血で薄く覆われていた。右乳様突起及び右錐体稜に沿って頭蓋骨骨折が認められた。骨折端に幾分かの変位が認められた。右錐体稜の骨折に関連する少量の硬膜外出血が認められた。右前頭葉の前方部に限局性の脳挫傷が認められた。脳底動脈に動脈瘤はなかった。脳脊髄液（CSF）には血液が混入していた。前述の外傷性の異常の他に、皮質灰白質、白質、中脳、小脳、脳橋、及び髄質の異常は認められなかった。環椎後頭関節は無傷であった。死亡後の X 線検査では、右乳様突起の骨折及び頚椎に埋め込まれた外科用ハードウェアが認められた。 頭部損傷に対する治験薬の処置は「該当せず」であった。頭部損傷の転帰は「死亡」であった（発現と同日）。 被験者は、頭部損傷により死亡したため試験を中止した。死亡前の最終来院は投与年*4 月 14 日であった（治験薬最終投与日：投与年*4 月 30 日）。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：心停止】

年齢、人種、性別、体重	4[redacted] 歳、白人、男性、9[redacted] kg
既往歴	胸腺摘除、大動脈解離、胸腺腫
合併症	高血圧、不眠症、不安
MG と診断された時期	19[redacted] 年（日付不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	pyridostigmine、clonazepam、amlodipine、lorazepam、hydrochlorothiazide、prednisone
SAE（PT）	心停止（心停止）
重症度、治験薬の処置、転帰	死亡、投与中止、死亡
発現までの日数[a]、持続期間[b]	562 日、1 日間
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし

a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

前々年*2 月 14 日	MG0009 試験に参加。
前々年*3 月 2 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
投与年*1 月 17 日	MG0009 試験最終投与。MG0009 試験を完了した。 本試験に参加。
20[redacted] 年 2 月 21 日	本試験におけるジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
翌年*　9 月 4 日	心停止が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始 1283 日後、本試験の治験薬投与開始 562 日後）。心停止は重篤、重症度は死亡、治験薬と関連なしと判断された。

被験者は、旅行から帰宅するために車を運転していた。被験者は父親と 15 分程会話した後、道路上で無反応になっているところを他人に発見された。翌年* 9 月 4 日、被験者は病院へ搬送され、心停止のため死亡した。剖検は実施されなかった。被験者は毎日の投薬を遵守しており、死亡するまで治験薬による治療を継続していた。翌年* 9 月 7 日、治験実施医療機関に SAE の発現及び被験者の死亡が知らされた。治験責任医師によると、被験者には管理不良の高血圧があり、かかりつけ医による高血圧の治療を受けていた。

被験者のバイタルサインの一部を以下に示した。

Date/Visit	Study Day[a]	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (bpm)
NAV/Baseline	NAV	132/89	79
21 Feb 投与年*/ Week E84	Day 35	126/80	84
16 Sep 投与年*/ Week E120	Day 243	135/93	75
04 Mar 翌年*/ Week E144	Day 412	138/86	57
27 May 翌年*/ Week E156	Day 496	140/89	73
12 Aug 翌年*/ Week E168	Day 573	146/82	64

NAV=not available
a.　The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): Listing 16.2.1.1, Listing 16.2.9

心停止に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。心停止の転帰は「死亡」であった（発現と同日）。
被験者は、心停止により死亡したため試験を中止した。死亡前の最終来院は翌年* 8 月 12 日であった（治験薬最終投与日：翌年* 9 月 4 日朝）。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：心停止】

年齢、人種、性別、体重	6[redacted] 歳、白人、女性、9[redacted] kg
既往歴	子宮摘出、副甲状腺機能亢進症、副甲状腺摘出、外科的脊椎固定（C5～6 の頚椎固定）、胃バイパス、急性心筋梗塞、関節炎、結腸内視鏡検査、帝王切開、胃切除、コレステロール高値、後弯形成術、病的肥満
合併症	睡眠時無呼吸症候群、不安、高血圧、片頭痛、季節性アレルギー、尿路感染、胃食道逆流性疾患、喘息、挫傷、クッシング様症状、骨粗鬆症
MG と診断された時期	20[redacted] 年（日付不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	dexlansoprazole、fexofenadine、hydrochlorothiazide with lisinopril、prednisone、sertraline、pyridostigmine、topiramate、zafirlukast
SAE（PT）	心停止（心停止）
重症度、治験薬の処置、転帰	死亡、投与中止、死亡
発現までの日数[a]、持続期間[b]	36 日、4 日間
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし

a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

被験者の母親には結腸癌、高血圧、肺癌、及び冠動脈疾患の既往があった。被験者に飲酒歴及び喫煙歴はなかった。

投与年*7 月 15 日	MG0010 試験に参加。
投与年*7 月 29 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
投与年*10 月 20 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted] 年 10 月 21 日	本試験に参加。本試験におけるジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
投与年*11 月 25 日	心停止が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 120 日後、本試験の治験薬投与開始 36 日後）。心停止は重篤、重症度は死亡、治験薬と関連なしと判断された。

投与年*11 月 22 日以降、気管支炎の症状が発現し、amoxicillin 及び clavulanic acid の投与が開始された。
投与年*11 月 25 日、外出時、感冒に起因すると考えられる息切れが発現した。骨粗鬆症に対する年 1 回の点滴のために診療所へ向かう途中、被験者の具合は良くなった。被験者の夫が迎えに行った時、被験者は具合が悪そうであった。救急隊によると、被験者には脈がなく、散大固定瞳孔、無酸素性脳損傷、及び心停止が発現した。9 時 45 分、心肺蘇生法（CPR）が開始された。9 時 51 分、epinephrine が投与され、被験者は CPR を継続しながら救急救命室へ移送された。3 回の epinephrine 投与及び 1 回の bicarbonate 投与後、10 時 12 分に自己心拍が再開した。被験者が心停止の状態であったのは 27 分間であった。被験者は挿管され、救急救命室に入院した。被験者のトロポニン濃度はわずかに上昇し（0.277、単位及び基準範囲の報告なし）、心停止及び CPR 後の状態であることを示唆していた。尿毒性検査では amphetamine、benzodiazepine、及び opiate 陽性であり、急性腎障害であることが示唆された。
脳コンピュータ断層撮影（CT）検査では、急性の頭蓋内所見は示されなかったが、軽度の萎縮が認められた。画像検査で灰白質と白質の境界消失が示されたが、体動アーチファクトであることが認められた。肺 CT 検査では、心嚢液貯留の所見は示されなかった。肺容積は小さく、すりガラス陰影及び両肺の斑状浸潤影を伴い、多源性の異型肺炎又はウイルス肺炎が懸念された。2 次元心エコーでは、駆出率（EF）31%であり、たこつぼ型であることが示された。同日（投与年*11 月 25 日）、血液培養で細菌の増殖は示されなかった。グルコース 283mg/dL（基準範囲：85～125mg/dL）、クレアチニン 1.2mg/dL（基準範囲：0.5～1.3mg/dL）であり、COVID-19 陰性であった。急性低酸素血症性呼吸不全、代謝性脳症、及び敗血症（肺炎に続発）が発現した。同日、被験者は入院し、治験薬の投与が中止された。

投与年*11 月 26 日、被験者の挿管は継続され、propofol 及び morphine を投与されていた。医師は、抜管を試みる前に propofol を離脱してその毒性を解消することを推奨した。胸部 X 線検査で両肺の浸潤が認められた。被験者には無酸素後ミオクローヌスを示唆する痙攣発作様の動きがあり、levetiracetam を投与された。再度の脳 CT 検査及び 24～48 時間の脳波測定を助言された。同日、12 時 46 分、呼吸数 41bpm、脈拍数 108bpm、酸素飽和度（SpO2）94%であった。尿の培養で *Streptococcus pneumonia* が検出され、乳酸が 15.8 に上昇した（単位及び基準範囲の報告なし）。
投与年*11 月 27 日、被験者の挿管は継続され、低カリウム血症に対して potassium を投与された。被験者の血清クレアチニンは安定しており、白血球増加症はわずかな改善を伴いながら継続していた。被験者は抗生物質の投与を継続した。脈拍数 105bpm、呼吸数 29bpm（高値）、SpO2 は 97%であった。被験者の心臓及び酸素のモニタリングを継続した。
投与年*11 月 28 日、0 時 1 分、脈拍数 96bpm、呼吸数 25bpm（高値）、SpO2 は 97%であった。被験者には深刻な神経障害があった。家族との話し合いの後、被験者は人工呼吸器を外された。剖検の実施状況は不明であった。治験責任医師によると、被験者の呼吸停止が脳卒中又は喘息の深刻な発作に起因したかは不明であった。
被験者のバイタルサイン及び ECG の結果を以下に示した。

Date/Visit	Study Day[a]	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (bpm)
21 Oct 投与年*/ Baseline	Day 0	136/71	99
30 Oct 投与年*/ Week E1	Day 9	140/84	96
04 Nov 投与年*/ Week E2	Day 14	129/82	99
18 Nov 投与年*/ Week E4	Day 28	140/84	89

a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): Listing 16.1.7, Listing 16.2.9

Date/Visit	Study Day[a]	Heart rate (bpm)	RR (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcF (ms)	Findings
21 Oct 投与年*/ Baseline	Day 0	93	641	190	81	318	368	NAV

NAV=not available; QTcF=QT corrected using Fridericia's formula
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): Listing 16.1.7, Listing 16.2.10.1

投与年*11 月 28 日　心停止に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。心停止の転帰は「死亡」であった（発現から 4 日後）。
被験者は、心停止により死亡したため試験を中止した。死亡前の最終来院は投与年*11 月 18 日であった（治験薬最終投与日：投与年*11 月 24 日）。

5.1.10.2　その他の重篤な有害事象

（1）　プラセボ／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群

【被験者番号：[redacted]、投与群：プラセボ／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：変形性関節症】

年齢、人種、性別、体重	6[redacted] 歳、白人、女性、7[redacted] kg
既往歴	卵巣嚢胞、卵巣嚢腫摘出術、乳房形成、膝関節形成（3 回）、子宮摘出、胃食道逆流性疾患
合併症	回転性めまい、変形性脊椎症、うつ病、裂孔ヘルニア、消化性潰瘍、関節炎、便秘、皮膚乾燥、挫傷、関節痛、関節腫脹、複合アレルギー、羞明、頚部痛、湿性咳嗽、肩回旋筋腱板症候群、化学物質アレルギー、貧血、不整脈、心房細動、血中コレステロール増加、認知症、薬物過敏症（codeine、propoxyphene、ibuprofen、cefuroxime、meperidine、oxybutynin）、嚥下障害、食物アレルギー、非タバコ使用者、動悸、ゴム過敏症、睡眠時無呼吸症候群、子宮脱
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

併用薬（SAE 発現時に使用）	omeprazole、polycarbophil、ammonium lactate、ergocalciferol、epinephrine、pyridostigmine、prednisone、ascorbic acid、clobetasol、metoprolol、rivaroxaban、ibuprofen、flecainide、vitamin D、paracetamol、ropinirole、cefazolin、hydromorphone
SAE（PT）	右股関節の変形性関節症（変形性関節症）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、用量変更なし、軽快
発現までの日数[a]、持続期間[b]	17 日、罹患中
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし
a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数	
処置及び経過	
前々年*5 月 24 日	MG0009 試験に参加。
前々年*6 月 21 日	プラセボ群に割り付けられ、プラセボの初回投与を受けた。
前々年*9 月 11 日	ジルコプラン 0.1mg/kg 群に再割付けされた。
前年*5 月 21 日	変形性関節症（右膝の進行性変形性関節症）が発現した。変形性関節症は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 前年*日付不明、被験者は右膝の手術を受けた。
前年*7 月 1 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切り替えた。
前年*8 月 1 日	変形性関節症（右膝の進行性変形性関節症）の転帰は「回復」であった。
投与年*4 月 9 日	変形性関節症（右股関節の変形性関節症）が発現した。変形性関節症は非重篤、重症度は中等度であった。
投与年*4 月 16 日	MG0009 試験最終投与。MG0009 試験を完了した。
投与年*8 月 1 日	右股関節の変形性関節症（非重篤）の重症度が高度へと悪化した（右股関節の変形性関節症の悪化）。変形性関節症は治験薬と関連なしと判断された。
投与年*10 月 22 日	被験者は治験実施医療機関に右股関節の完全股関節形成術を予定していることを伝えた。
投与年*11 月 11 日	本試験に参加。
20[redacted]年 11 月 18 日	本試験におけるジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
投与年*12 月 4 日	被験者は右股関節の完全股関節形成術のため入院し、右股関節の変形性関節症の悪化は非重篤から重篤になった（MG0009 試験の治験薬投与開始 816 日後、本試験の治験薬投与開始 17 日後）。 投与年*12 月 5 日、被験者は退院した。 右股関節の変形性関節症に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の右股関節の変形性関節症の転帰は「軽快」であった。 被験者は本試験を継続した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：プラセボ／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：憩室炎】

年齢、人種、性別、体重	6[redacted]歳、白人、男性、10[redacted]kg
既往歴	膝関節形成、腎結石症、胆嚢切除、不整脈、薬物過敏症（lisinopril、oxycodone with acetaminophen、thyme、thymeleaf、及び linagliptin に対するアレルギー）
合併症	アレルギー性鼻炎、胃食道逆流性疾患、甲状腺腫、痛風、高脂血症、高血圧、睡眠時無呼吸症候群、甲状腺機能亢進症、肥満、関節痛、インスリン投与が必要な２型糖尿病、良性前立腺肥大症、動悸、甲状腺腫瘤、慢性膵炎、脂肪肝、関節障害
MG と診断された時期	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
併用薬（SAE 発現時に使用）	allopurinol、amlodipine、gemfibrozil、levothyroxine、omeprazole、metformin、atorvastatin、finasteride、tamsulosin、insulin、pyridostigmine、prednisone、piroxicam、hydrochlorothiazide、empagliflozin、glipizide、iron
SAE（PT）	S 状結腸憩室炎（憩室炎）
重症度、治験薬の処置、転帰	中等度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	645 日、4 日間

SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし
a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数	
処置及び経過	
被験者は膵癌（母）、肺気腫（父）、癌（母系祖母）、及び卒中（父系祖母）の家族歴を有していた。 前々年*3 月 12 日　MG0009 試験に参加。 前々年*3 月 29 日　プラセボ群に割り付けられ、プラセボの初回投与を受けた。 前々年*6 月 21 日　ジルコプラン 0.1mg/kg 群に再割付けされた。 前年*8 月 19 日　ジルコプラン 0.3mg/kg 投与に切り替えた。 前年*12 月 31 日　MG0009 試験最終投与。MG0009 試験を完了し、本試験に参加した。 20[redacted]年 1 月 30 日　ジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。 翌年*11 月 4 日　憩室炎が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始 1233 日後、本試験の治験薬投与開始 645 日後）。憩室炎は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。 翌年*11 月 4 日、重症度に強弱のある右下腹部痛のため、被験者は救急救命室を受診した。被験者には排尿困難及び軟便も認められた。血液生化学検査の結果は正常であった。発熱はなく、穿孔及び膿瘍の徴候もみられなかった。同日、これらの症状に関して CT 検査の結果に異状は認められなかった。被験者は、救急救命室を退院した。 翌年*11 月 5 日、右腹痛の症状が続いていたため、被験者はかかりつけ医を受診した。再検査のため被験者は救急救命室を再診し、腹部骨盤部の造影 CT 画像で S 状結腸憩室炎が確認された。抗生物質の静脈内（IV）投与及び疼痛管理のため被験者は入院した。被験者は、ciprofloxacin、hydralazine、iohexol、及び metronidazole の投与を開始した。ciprofloxacin と pyridostigmine との薬物相互作用の懸念から ciprofloxacin が ceftriaxone に切り替えられた。同日、臨床検査結果は平均 RBC 容積（MCV）が 75fL（基準範囲：85～100fL）、ヘマトクリットが 39.2%（基準範囲：39%～53%）、ヘモグロビンが 12g/dL（基準範囲：12.5～17.5g/dL）、WBC 数が 12.2K/μL（基準範囲：5～11.5K/μL）、単球数が 0.82K/μL（基準範囲：0～0.8K/μL）、リンパ球数が 0.86K/μL（基準範囲：1～4.8K/μL）、好中球数が 10.23K/μL（基準範囲：1.8～7K/μL）、平均 RBC ヘモグロビン量（MCH）が 23pg（基準範囲：27～33pg）、及び平均 RBC ヘモグロビン濃度（MCHC）が31g/dL（基準範囲：31～36g/dL）であった。翌年*11 月 7 日、臨床検査結果は、MCV が 75fL、MCHC が 30g/dL、MCH が 23pg、好中球数が 6.64K/μL、リンパ球数が 1.2K/μL、単球数が 0.75K/μL、WBC 数が 9.1K/L、ヘモグロビンが 10.9g/dL、及びヘマトクリットが36.8%であった。翌年*11 月 7 日、被験者は退院した。 翌年*11 月 7 日　憩室炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。憩室炎の転帰は「回復」であった（発現から 4 日後）。 被験者は本試験を継続した。	

（2）　プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群

【被験者番号：[redacted]、投与群：プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：遠隔転移を伴う悪性黒色腫】

年齢、人種、性別、体重	6[redacted]歳、白人、男性、10[redacted]kg
既往歴	腸管瘻修復、半月板手術（2 回）、胸腺摘除、悪性黒色腫、肛門形成、肩回旋筋腱板修復、喘息、胆嚢切除、胃食道逆流性疾患、脂肪肝、高血糖、腰部脊柱管狭窄症、黒色腫、アレルギー性鼻炎、睡眠時無呼吸症候群、胸腺腫、扁桃摘出、口蓋垂口蓋弓形成、元アルコール摂取者、精巣機能低下
合併症	背部痛、不眠症、過敏性腸症候群、血中テストステロン減少、側腹部痛、慢性閉塞性肺疾患、変形性脊椎症、頭痛、一過性脳虚血発作、肥満、薬物過敏症
MG と診断された時期	20[redacted]年[redacted]月（日にち不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	pyridostigmine、salbutamol、zolpidem、fluticasone with vilanterol、carvedilol、glyceryl trinitrate、clopidogrel、acetylsalicylic acid、clonidine、diphenhydramine、evolocumab、eicosapentaenoic acid
SAE（PT）	右腋窩部の遠隔転移を伴う黒色腫（遠隔転移を伴う悪性黒色腫）

重症度、治験薬の処置、転帰	高度、用量変更なし、未回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	687 日、罹患中
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし

a. 治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

20[redacted] 年日付不明	被験者には右前腕に 0.4mm の黒色腫（Clark レベル 2）の既往があった。病理学検査で、0.75mm の非潰瘍性黒色腫が明らかになった。非潰瘍性黒色腫は切除され、切除部は断端陰性であった。被験者の状態は良好で、この時から皮膚科での経過観察を継続していた。癌の家族歴の報告はなかった。
前年*11 月 6 日	MG0010 試験に参加。
前年* 11 月 26 日	プラセボ群に割り付けられ、プラセボの初回投与を受けた。
投与年* 2 月 19 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted] 年 2 月 20 日	本試験に参加。ジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
翌々年*1 月 6 日	遠隔転移を伴う悪性黒色腫が発現した（本試験の治験薬投与開始 687 日後）。遠隔転移を伴う悪性黒色腫は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 翌年*12 月 16 日、被験者は右腋窩部の腫瘤に気付いた。翌年*12 月 30 日、超音波ガイド下生検の結果、右腋窩部に遠隔転移を伴う悪性黒色腫が認められた。免疫ペルオキシダーゼ検査の結果、腫瘍細胞（S-100、MAR T-1、及び SOX 10）陽性であった。細針吸引生検で悪性細胞が認められ、その形態は黒色腫と一致した。翌々年*1 月 6 日、被験者は癌専門医に紹介された。 翌々年*1 月 19 日、被験者は癌専門医を受診した。MRI 検査で、中等度で慢性の小さな虚血性血管疾患が示され、転移の所見は認められなかった。同日、Mayo 疼痛スケールによる疼痛の程度は 2 及び 3 であった。被験者のこころとからだの質問票のスコアは 5 未満であった。治療に当たった医師は、被験者にステージ 3 の黒色腫が発現していると判断した。翌々年*1 月 21 日、B-Raf V-Raf 600E 検査陽性であった。翌々年*1 月 22 日、被験者は BRAF 検査のために再度細針吸引を受け、結果は陽性であった。翌々年*1 月 24 日、陽電子放出断層撮影（PET）スキャンで、遠隔転移を伴う黒色腫、並びに腋窩及び縦隔に多数の結節が示された。右腋窩及び胸筋下部全体に顕著な代謝亢進性リンパ節症が認められ、遠隔転移を伴う黒色腫と一致する縦隔ではより限定的であった。胸腔外の領域には遠隔転移を伴う疾患は示されなかった。全身状態は正常であった。翌々年*1 月 25 日、胸部及び右腋窩の病理学検査の結果は、遠隔転移を伴う黒色腫の所見と一致した。翌々年*1 月 28 日、PET スキャンで右腋窩及び右鎖骨下部の結節群全体に代謝的に活性なリンパ節症及び代謝的に活性なリンパ節症（CT 188）が示され、その他の代謝的に活性なリンパ節症又は軟組織の腫瘤は示されなかった。翌々年*2 月 2 日、ECG で洞調律は正常であった。被験者は ibuprofen 及び immunoglobulin human normal を投与された。 翌々年*2 月 4 日、被験者は黒色腫の導入療法として化学療法並びに encorafenib 及び binimetinib（標準用量の 3 分の 2）の投与を開始する予定であった。癌専門医は、治療を行わない場合の被験者の生存期間は最長で 2 年であると判断した。翌々年*2 月 11 日、被験者は通常の 3 分の 2 の用量（mg）で encorafenib 及び binimetinib の連日経口投与を開始した。癌専門医による経過観察のための来院が翌々年*3 月 21 日に計画された。 遠隔転移を伴う悪性黒色腫に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の遠隔転移を伴う悪性黒色腫の転帰は「未回復」であった。 被験者は本試験を継続した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：精巣上体炎、クレブシエラ菌性肺炎】

年齢、人種、性別、体重	6[redacted] 歳、白人、男性、10[redacted] kg
既往歴	胸腺摘除、肝炎、膵炎、呼吸不全、鼡径ヘルニア、ヘルニア修復、胸痛、発疹、慢性気管支炎、冠動脈硬化症、凝血異常、糖尿病、薬物過敏症、胃食道逆流性疾患、高脂血症、大腸ポリープ、麻疹、ムンプス、末梢性ニューロパチー、腎障害、胸腺腫

合併症	家族性危険因子（心血管疾患の家族歴）、機能的単腎、動脈硬化症、高血圧、第 6 脳神経麻痺、膵嚢胞、末梢性ニューロパチー、湿疹、甲状腺機能低下症、耐糖能障害、片頭痛、過敏性腸症候群
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月（日にち不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	amlodipine、doxazosin、gabapentin、metformin、rosuvastatin、levothyroxine、sulfamethoxazole with trimethoprim、latanoprost、cholecalciferol、potassium chloride、calcium carbonate、acetylsalicylic acid、ondansetron、cyclobenzaprine、promethazine、insulin glargine、losartan、clobetasol、tacrolimus、prednisone、testosterone、clopidogrel、vitamin D、zinc
SAE（PT）	急性右精巣上体炎（精巣上体炎）、*Klebsiella pneumoniae* (A)（クレブシエラ菌性肺炎 [a]）
重症度、治験薬の処置、転帰	精巣上体炎：高度、用量変更なし、軽快 クレブシエラ菌性肺炎：高度、用量変更なし、軽快
発現までの日数 [b]、持続期間 [c]	精巣上体炎：709 日、罹患中 クレブシエラ菌性肺炎：709 日、罹患中
SAE 発現時の投与量	精巣上体炎：ジルコプラン 0.3mg/kg クレブシエラ菌性肺炎：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	精巣上体炎：関連あり クレブシエラ菌性肺炎：関連あり

a. Day 120 更新時に「クレブシエラ感染」に変更される予定である
b. 治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
c. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

前々年*3 月 6 日	MG0009 試験に参加。
前々年*3 月 22 日	プラセボ群に割り付けられ、プラセボの初回投与を受けた。
前々年*6 月 14 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 群に再割付けされた。
投与年*2 月 9 日	MG0009 試験最終投与。MG0009 試験を完了した。
投与年*2 月 12 日	本試験に参加。
20[redacted] 年 3 月 9 日	ジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
翌々年*2 月 15 日	急性右精巣上体炎及び *Klebsiella pneumoniae* (A)による尿路感染が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始 1343 日後、本試験の治験薬投与開始 709 日後）。急性右精巣上体炎及び *Klebsiella pneumoniae* (A)による尿路感染はいずれも重篤、重症度は高度、治験薬と関連ありと判断された。 翌々年*2 月 15 日、右鼡径部痛及び陰嚢腫脹の悪化が発現した。右鼡径部痛が増強したため、被験者は救急救命室を受診した。被験者は 5 日前に可動範囲の評価を受けていた。被験者には足を持ち上げる時に顕著な右鼡径部痛があった。また、被験者には両側鼡径部ヘルニア修復（一次閉鎖され、メッシュを使用しなかった）の既往があった。疼痛は継続し、右精巣痛が発現した。翌々年*2 月 15 日、陰嚢／精巣の超音波検査では、右精巣上体の拡張及び精巣上体の血管過剰増生並びに陰嚢水瘤（左陰嚢と比較して右陰嚢で進行）が認められ、精巣腫瘤は認められなかった。腹部及び骨盤 CT 検査では、腹部又は骨盤の急性過程はなく、結腸に中程度から多量の便があることが示され、結腸憩室症（憩 室炎の所見を伴わない）が認められた。最初の来院時の尿の培養から、*Klebsiella pneumoniae* の増殖が示された。軽度の血液量減少性低ナトリウム血症が認められた。被験者は尿路感染に対して doxycycline、鼡径部痛に対して hydrocodone 及び paracetamol を投与され、IV 輸液及び ceftriaxone を投与された。翌々年*2 月 15 日夜、発熱が発現した。翌々年*2 月 16 日、被験者は右鼡径部痛／右精巣痛及び腫脹の悪化のため病院を受診した。被験者には悪心、右背部痛の増強、骨盤痛、及び左足前面への放散痛があった。また、被験者には疼痛に起因する息切れがあったが、被験者は胸痛を有することを否定した。被験者の状態は精巣上体炎と診断された。被験者は重症筋無力症と診断されており、鼡径部痛が発現する直前に、試験の一環として足を 2 分間上げて強さを評価する検査を受けたと述べた。被験者は嘔吐、血尿、又は分泌を有することを否定したが、排尿時にまだ幾分かの灼熱感があると述べた。主要な診断は急性右精巣上体炎、*Klebsiella pneumoniae* (A)による尿路感染であり、その他の活動性疾患として MG、低ナトリウム血症、2 型糖尿病（insulin の長期間使用及び現在の使用はない）、糖尿病性高血圧、右側鼡径ヘルニア、冠動脈疾患、2 型糖尿病に起因する高脂血症、胃食道逆流性疾患（食道炎を伴わない）、及び右鼡径部痛が診断された。

翌々年*2 月 16 日、再度の腹部 CT 検査で右側鼡径ヘルニアが示された。陰嚢及び陰嚢壁の領域の液体が右鼡径管内へ連続的に拡張している所見が認められた。被験者には血清前立腺特異抗原マーカーの数値と相関する前立腺腫大があり、閉塞性尿路疾患はないが、便の停滞（中等度の排便負荷スコアを伴う）があった。左腎に非閉塞性結石が認められたが、脾臓、右腎及び胆嚢は CT 画像で確認することができなかった。胃壁肥厚が疑われたため、胃炎の存在が考えられた。再度の陰嚢の超音波検査では、右精巣上体炎（捻転の所見を伴わない）が示された。中程度の大きさの複数の陰嚢水瘤の存在を示す所見が再度認められ、前回の検査から顕著な変化はなかった。同日（翌々年*2 月 16 日）、尿検査では、蛋白 30mg/dL（基準範囲の報告なし）、WBC 数（尿定性）+3leu/μL、RBC 数 4.5/hpf（基準範囲：0～3/hpf）、WBC 数（尿沈渣）多数（計数不能）であり、細菌の痕跡が認められた。尿の培養では、100000CFU/mL を超える *Klebsiella pneumoniae* が示された。尿路感染の所見が認められた。
被験者には軽度の白血球増加症（15400）があり、乳酸の増加はなく、血行動態は安定していた。被験者は疼痛管理及び更なる治療のため入院した。被験者に免疫抑制の既往があることを考慮し、血液培養が行われた。被験者は泌尿器科医の診察を受け、ceftriaxone（IV 投与）及び cefuroxime（経口投与）による治療を推奨された。鼡径ヘルニアに対する懸念から、被験者は一般外科医の診察も受けた。画像検査では、鼡径床に傷はなく、精巣上体炎の所見を考慮して行われた腹部検査では腹壁に明らかな欠損部は認められなかった。一般外科での更なる経過観察又は介入は推奨されなかった。被験者は抗生物質の投与を継続し、発熱のない状況を保っていた。疼痛管理が行われ、被験者は腫脹の軽減のために氷を当て、陰嚢を持ち上げることを助言された。
翌々年*2 月 17 日、臨床検査の結果、WBC 数が 14×10^3/μL（基準範囲：4～10.5×10^3/μL）、MCV が 84.8fL（基準範囲：85～99fL）、MCH が 27.6pg（基準範囲：28.4～33.4pg）、好中球絶対数が 9.7×10^3/μL（基準範囲：2～7.3×10^3/μL）、単球絶対数が 1.9×10^3/μL（基準範囲：0.3～0.9×10^3/μL）、及びヘモグロビンが 6.8%（基準範囲：4%～6%）であった。被験者は sodium chloride infusion、atorvastatin、bisacodyl、ceftriaxone、dextrose、docusate、insulin、oxycodone、pantoprazole、trazodone、cefuroxime、pyridostigmine、gabapentin、nitroglycerine、及び tamsulosin を投与された。
翌々年*2 月 18 日、臨床検査の結果、血中グルコース 166mg/dL（基準範囲：74～106mg/dL）及び血中ナトリウム 133mmol/L（基準範囲：136～145mmol/L）であった。翌々年*2 月 18 日、被験者の状態は安定しており、被験者は退院した。被験者は右精巣の疼痛及び腫脹は改善したと述べた。退院時、被験者は 2 週間の抗生物質投与、疼痛管理、腸管理、及び泌尿器科医による経過観察を受けていた。退院時、被験者は calcium carbonate、vitamin D3、及び cefuroxime を投与されていた。

精巣上体炎及び *Klebsiella pneumoniae* による尿路感染に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の精巣上体炎及び *Klebsiella pneumoniae* による尿路感染の転帰は「軽快」であった。
被験者は本試験を継続した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：冠動脈疾患、重症筋無力症クリーゼ、敗血症】

年齢、人種、性別、体重	7[redacted] 歳、黒人、男性、12[redacted] kg
既往歴	胸腺の悪性新生物、胸腺摘除、前立腺炎、肺炎（1 回目）、肺炎（2 回目）、発疹、白内障、胆嚢切除、冠動脈疾患、肺手術、胸骨切開、胸腺腫
合併症	２型糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、高血圧、肥満、痛風、睡眠時無呼吸症候群、胃食道逆流性疾患、痔核、高コレステロール血症、良性前立腺肥大症、慢性腎臓病、うっ血性心不全、呼吸困難
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
併用薬（SAE 発現時に使用）	hydrochlorothiazide with losartan、pyridostigmine、fluticasone with salmeterol、tamsulosin、finasteride、ergocalciferol、insulin、amlodipine、hydralazine、metoprolol、clobetasol、allopurinol、furosemide、omeprazole、betamethasone、fexofenadine、levocetirizine
SAE（PT）	冠動脈疾患（冠動脈疾患）、クリーゼの疑い（重症筋無力症クリーゼ）、敗血症（敗血症）

重症度、治験薬の処置、転帰	冠動脈疾患：高度、投与中止、回復（後遺症あり） 重症筋無力症クリーゼ：中等度、投与中止、回復 敗血症：生命を脅かす、投与中止、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	冠動脈疾患：283 日、14 日間 重症筋無力症クリーゼ：283 日、14 日間 敗血症：283 日、18 日間
SAE 発現時の投与量	冠動脈疾患：ジルコプラン 0.3mg/kg 重症筋無力症クリーゼ：ジルコプラン 0.3mg/kg 敗血症：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	冠動脈疾患：関連なし 重症筋無力症クリーゼ：関連なし 敗血症：関連なし

a. 治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

投与年*9 月 17 日	MG0010 試験に参加。
投与年*10 月 1 日	プラセボ群に割り付けられ、プラセボの初回投与を受けた。
投与年*12 月 22 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted]年 12 月 23 日	本試験に参加。ジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
翌年*9 月 30 日	冠動脈疾患、重症筋無力症クリーゼ、及び敗血症を発現した（ジルコプラン 0.3mg/kg 投与開始 283 日後）。冠動脈疾患は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。重症筋無力症クリーゼは重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。敗血症は重篤、重症度は生命を脅かす、治験薬と関連なしと判断された。 過去 6 ヵ月間、被験者は息切れと放散を伴わない胸骨中央部の胸痛が悪化していた。おくびにより胸痛が改善した。 被験者はジルコプランを投与後、息切れ及び脱力を発現した。被験者はかなり脱力しており、斜視があり（斜視の既往なし）、反射能が低下し、病理学的反射は誘発されなかった。一般的な検査では呼吸音の低下が認められた。臨床検査により、神経学的損傷はなく、被験者はすべての四肢を認識して動かすことが可能であった。頭痛、視覚的変化、又は寝汗はなく、気分は優れていた。呼吸機能検査結果で異常が認められ、医師は PLEX 療法のため被験者が入院する必要があると判断した。同日（翌年*9 月 30 日）、被験者は重症筋無力症クリーゼ（グレード 2）に対する PLEX 療法及び冠動脈疾患（グレード 3）に対する血管カテーテル留置のため入院した。診察の結果、倦怠感、疲労、うっ血、霧視、咳嗽、下肢腫脹、排尿困難、背部痛、筋肉痛、頚部痛、そう痒症、発疹、振戦、感覚変化、脱力、頭痛、不眠症、複視が認められた。身体検査及び全身状態は正常であった。 入院時（15 時）の被験者の SpO2 は 99%、心拍数は 73bpm、呼吸数は 14bpm、血圧は 172/83mmHg であった。臨床検査結果は、グルコースは 215mg/dL（基準範囲：70～99mg/dL）、ヘモグロビン A1C は 6.4%（基準範囲：4.8%～6%）、好酸球は 18%（基準範囲：0%～8%）、ヘモグロビンは 9.7g/dL（基準範囲：14～18g/dL）、血中尿素窒素は 44mg/dL（基準範囲：5～25mg/dL）、血中クレアチニンは 3.17mg/dL（基準範囲：0.70～1.5mg/dL）、血中ナトリウムは 137mmol/L（基準範囲：135～145mmol/L）、血中カリウムは 3.8mg/dL（基準範囲：3.5～5.1mg/dL）、浸透圧は 292mOsm/kg（基準範囲：267～291mOsm/kg）、絶対リンパ球は 0.93（基準範囲：1～4.8）（単位の報告なし）であった。被験者はヘパリン及び PLEX の初回療法を受けた。2 回目の PLEX 療法中に、被験者は低血圧を発現し集中治療室に移送され、呼吸器科医及び心臓専門医が敗血症及び心臓病の検査を実施した。左前下行枝が閉塞しており、側副路は正常であった。菌血症／敗血症（生命を脅かす）と診断され、メチシリン感受性の黄色ブドウ球菌が陽性であった。ECG では梗塞の所見は示されなかった。同日（翌年*9 月 30 日）、被験者はブラッドアクセスカテーテルを留置された。

翌年*10月1日、治験薬投与を一時中断した。同日5時の被験者の呼吸数は21bpmであった。7時の血圧は143/73mmHg、心拍数は53bpm、SpO2は95%であった。翌年*10月2日の腹部X線検査では、非特異的な腸ガスのパターン、イレウスに対するfree airのない部分的又は早期の閉塞、左肺門下心後領域における不明確な濁った星状の陰影が示された。胸部CT検査では、石灰化の増加を伴う慢性的な右胸膜肥厚、右側の胸膜肥厚に関連する軽度の胸膜下線維症の疑い、軽度の依存性無気肺の領域、広範囲の冠動脈石灰化を伴う中等度の心拡大、不確定で低密度な左腎上極皮質の腫瘤（嚢胞の疑い）、軽度の左側腎周囲の体液貯留、並びにガス及び体液による中等度の腹部膨満が認められた。脳CTによる脳症及び精神状態の変化の検査では、頭蓋内の異常は認められなかった。翌年*10月3日、胸部X線検査では、右肺門部領域に縞状の陰影が示された。経胸壁心エコー検査では、正常な洞調律、拡張期充満パターン、左心房の軽度拡張、及び軽度の大動脈弁逆流が認められ、左心室EFは55%～60%、右心室収縮期圧は45～50mmHgであった。肉眼的な壁運動異常は認められなかった。組織ドップラー検査では弛緩障害が示唆された。同日（翌年*10 月3日）、血中クレアチニン、血中ホスホキナーゼ、二酸化炭素、及びトロポニンの検査が実施された（結果の報告なし）。翌年*10 月4日のポータブル胸部前後X線検査では、胸骨縫合、心臓サイズの安定、右肺門部領域の縞状の陰影、モーションアーチファクトが認められたが、気胸の所見は示されなかった。左肺は評価が困難であった。ECG検査が実施された（結果の報告なし）。翌年*10月5日の後腹膜超音波検査では、水腎症又は明確な腎結石の所見は認められなかった。翌年*10月9日に、心臓カテーテルにより、回旋枝中央部の50%狭窄、近位左前下行枝の閉塞、鈍縁枝の60%狭窄、第1対角枝の90%狭窄、他に右冠状静脈洞枝の40%～50%の狭窄、及び左心室壁運動の前部無動が認められ、左心室EFは35%であった。被験者はPLEX療法に対して忍容性があり、呼吸状態が改善した。被験者の状態は改善し、合計5回のPLEX療法が計画された。敗血症のためvancomycinを投与した。被験者は入院中、diphenhydramine、paracetamol、midazolam、human albumin、calcium chloride、amlodipine、allopurinol、dapsone、finasteride、furosemide、hydralazine、hydrocodone with acetaminophen、hydrocortisone、losartan with hydrochlorothiazide、metoprolol、pantoprazole、pyridostigmine、tamsulosin、acetylsalicylic acid、fluticasone with vilanterol、dextrose、insulin、tiotropium、及びtrazodoneを投与された。胸痛は消失したが、呼吸困難は継続していた。心臓専門医による詳細な評価及び治療が予定された。
翌年*10月12日、ECG検査が実施された（結果の報告なし）。翌年*10月13日、 PET-CT検査又は心臓核医学検査により、充満遅延が示され、前壁心筋に有意な残存生存能が強く示唆された。酵素変化も認められた。治験責任医師によると、腎不全の悪化、カテーテル挿入後の血中黄色ブドウ球菌陽性、及び胸部手術による高度の疾患（詳細不明）のため、手術は不可能であった。同日（翌年*10月13日）、被験者は退院した。

被験者のバイタルサイン及び ECG 検査結果を以下に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (bpm)
23 Dec 投与年* / Baseline	Day 0	135/67	60
30 Dec 投与年* / Week E1	Day 7	135/68	76
06 Jan 翌年* / Week E2	Day 14	164/72	56
20 Jan 翌年* / Week W4	Day 28	150/71	68
17 Feb 翌年* / Week E8	Day 56	144/74	88
16 Mar 翌年* / Week E12	Day 84	152/62	66
11 Jun 翌年* / Week E24	Day 171	143/71	74
02 Sep 翌年* / Week E36	Day 254	123/60	76
30 Sep 翌年* / Rescue Therapy Visit	Day 282	143/59	58
24 Nov 翌年* / Week E48	Day 337	160/66	51
04 Jan 翌々年* / Week E60	Day 378	140/65	60
04 Jan 翌々年* / Safety Follow-Up	Day 378	143/59	58

a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): Listing 16.2.1.1, Listing 16.2.9

Date/ Visit	Study Day[a]	Heart rate (bpm)	RR (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcF (ms)	Findings
23 Dec 投与年* / Baseline	Day 0	63	946	194	106	442	450.3	Stable changes
16 Mar 翌年* / Week E12	Day 84	60	988	195	102	409	410.6	Stable T-wave abnormality

QTcF=QT corrected using Fridericia's formula
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): Listing 16.2.1.1, Listing 16.2.10.1, Listing 16.2.10.2

冠動脈疾患、重症筋無力症クリーゼ、及び敗血症に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。

翌年* 10 月 13 日　重症筋無力症クリーゼの転帰は「回復」であった（発現から 14 日後）。冠動脈疾患の転帰は「回復（後遺症あり）」（後遺症の詳細不明）であった（発現から 14 日後）。

翌年* 10 月 17 日　敗血症の転帰は「回復」であった（発現から 18 日後）。

翌年* 10 月 23 日　治験薬の投与が再開された。

翌々年* 1 月 4 日　最終来院。被験者は同意撤回し試験を中止した（治験薬の最終投与日：翌年* 11 月 19 日）。

【被験者番号：[redacted]、投与群：プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：重症筋無力症クリーゼ（1 回目）、重症筋無力症クリーゼ（2 回目）、誤嚥性肺炎】

年齢、人種、性別、体重	2[redacted] 歳、白人、女性、9[redacted] kg
既往歴	上肢骨折
合併症	近視、貧血
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月（日にち不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	重症筋無力症クリーゼ（1 及び 2 回目）、誤嚥性肺炎：combination of ethinylestradiol and levonorgestrel、ciclosporin、prednisone、pyridostigmine、melatonin
SAE（PT）	クリーゼ（重症筋無力症クリーゼ）（1 回目）、クリーゼ（重症筋無力症クリーゼ）（2 回目）、誤嚥性肺炎（誤嚥性肺炎）

重症度、治験薬の処置、転帰	重症筋無力症クリーゼ（1 回目）：高度、投与中止、回復 重症筋無力症クリーゼ（2 回目）：高度、投与中止、回復 誤嚥性肺炎：高度、投与中止、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	重症筋無力症クリーゼ（1 回目）：20 日、9 日間 重症筋無力症クリーゼ（2 回目）：29 日、50 日間 誤嚥性肺炎：29 日、50 日間
SAE 発現時の投与量	重症筋無力症クリーゼ（1 回目）：ジルコプラン 0.3mg/kg 重症筋無力症クリーゼ（2 回目）：ジルコプラン 0.3mg/kg 誤嚥性肺炎：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	重症筋無力症クリーゼ（1 回目）：関連なし 重症筋無力症クリーゼ（2 回目）：関連なし 誤嚥性肺炎：関連なし

a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

前年*11 月 7 日	MG0010 試験に参加。
前年*11 月 27 日	プラセボ群に割り付けられ、プラセボの初回投与を受けた。
投与年*2 月 17 日	MG の悪化（構語障害）が発現した。MG の悪化は非重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。
投与年*2 月 19 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted] 年 2 月 20 日	本試験に参加し、ジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
投与年*2 月 23 日	非重篤な MG の悪化の重症度が高度となった。 投与年*2 月 25 日及び投与年*2 月 26 日、非重篤な MG の悪化に対するレスキュー療法として、被験者はヒト免疫グロブリンを投与された。投与年*3 月 4 日、非重篤な重症筋無力症クリーゼの重症度が中等度に低下した。
投与年*3 月 6 日	非重篤な重症筋無力症クリーゼの転帰は「回復」であった。
投与年*3 月 10 日	重症筋無力症クリーゼ（1 回目）が発現した（本試験の治験薬投与開始 20 日後）。重症筋無力症クリーゼ（1 回目）は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 投与年*3 月 10 日、被験者は嚥下困難を伴って高度に衰弱し、夕食時に窒息を起こした。被験者はレスキュー療法に対して十分な反応がなかったため、重症筋無力症クリーゼを合併している可能性と PLEX 療法を受けるために入院した。Prednisone を 20mg/日に増量、pyridostigmine を 360mg/日に増量、及び cyclosporine を 200mg/日に増量した。 投与年*3 月 11 日、臨床検査結果は、WBC 数が $11.9\times10^3/\mu L$（基準範囲：3.6～$11.1\times10^3/\mu L$）であった。心モニタリングが開始され、投与年*3 月 16 日まで連日観察が行われた。ECG の結果はすべて正常であった。被験者は、毎日 5 回の PLEX 療法を開始した。投与年*3 月 13 日、被験者は B plus PLEX を受けた。投与年*3 月 15 日、被験者は PLEX の最終投与を受け、PLEX 療法を中止した。日付不明、被験者は enoxaparin の投与を開始した。その間に pyridostigmine の投与が中止され、prednisone 及び cyclosporine の投与は継続していた。投与年*3 月 16 日、被験者の脱力及び嚥下障害は改善し、WBC 数は $10.9\times10^3/\mu L$ であった。被験者は退院した。
投与年*3 月 18 日	重症筋無力症クリーゼ（1 回目）の転帰は「回復」であった（発現から 9 日後）。

投与年*3 月 19 日	重症筋無力症クリーゼ（2 回目）及び誤嚥性肺炎が発現した（本試験の治験薬投与開始 29 日後）。重症筋無力症クリーゼ（2 回目）及び誤嚥性肺炎はいずれも重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 投与年*3 月 19 日、被験者は重症筋無力症クリーゼ（1 回目）と同様の症状を認め、より悪化して感じた。夕方遅く、被験者は救急救命室を受診し、嚥下困難、息切れ、及び近位筋力低下を伴う誤嚥性肺炎及び重症筋無力症クリーゼ（2 回目）のため再入院した。投与年*3 月 20 日、被験者は連日の PLEX 療法を開始した。投与年*3 月 22 日、被験者の呼吸機能が低下し、人工呼吸器による挿管が行われた。ECG の結果は正常であった。感染症を合併している可能性について診察を受けたが、感染は認められなかった。気管内検体の培養の結果、vancomycin 感受性のコアグラーゼ陽性 *Staphylococcus* が認められ、肺炎の原因として判断された。同日、ほとんど改善が認められなかったため、PLEX 療法が中止された。投与年*3 月 23 日、胸部 X 線検査の結果、肺門部の混濁が認められた。COVID-19 鼻腔スワブ検査の結果は陰性であった（2 回実施）。同日、被験者は ceftriaxone、azithromycin、及び vancomycin を投与された。 投与年*3 月 24 日、被験者は cephazolin の投与を開始した。投与年*3 月 28 日、PLEX 療法が再開され、1 日おきに実施されたが、最小限の改善しか認められなかった。投与年*3 月 30 日、気管切開及び経皮的内視鏡下胃瘻造設術が行われ、投与年*3 月 31 日に改善が認められた。投与年*4 月 2 日、被験者の人工呼吸器が撤去された。血液培養再検査の結果は陰性であった。投与年*4 月 6 日、被験者は発熱し（体温 100°F）、cefepime の投与が開始された。投与年*4 月 9 日、PLEX 療法が中止された。投与年*4 月 10 日、cephazolin の投与が中止された。 投与年*4 月 15 日、継続的なケアのため、被験者は長期介護施設に移った。投与年*5 月 7 日、被験者はリハビリテーション施設を退院し、帰宅した。
投与年*5 月 7 日	重症筋無力症クリーゼ（2 回目）及び誤嚥性肺炎に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。重症筋無力症クリーゼ（2 回目）及び誤嚥性肺炎の転帰はいずれも「回復」であった（発現から 50 日後）。
投与年*6 月 4 日	最終来院。重症筋無力症クリーゼ及び誤嚥性肺炎のため被験者は試験を中止した（治験薬の最終投与日：投与年*3 月 19 日）。

【被験者番号：[redacted]、投与群：プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：滑液包炎、血中ブドウ糖変動】

年齢、人種、性別、体重	7[redacted] 歳、白人、男性、7[redacted] kg
既往歴	精巣（純粋）セミノーマ、一過性脳虚血発作、皮膚有棘細胞癌、歯感染
合併症	高血圧、うつ病、勃起不全、過敏性腸症候群、２型糖尿病、胸痛、光線角化症、基底細胞癌、末梢性浮腫、白内障（両眼白内障）、爪真菌症（手足の複数の爪床の真菌感染と推定）、振戦（断続的な手の振戦）、発疹（両足の発疹）、脂肪肝、睡眠時無呼吸症候群
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
併用薬（SAE 発現時に使用）	滑液包炎及び血中ブドウ糖変動：calcium、doxazosin、prednisolone、vitamin D、fluoxetine、loperamide、insulin、insulin aspart、sildenafil、lansoprazole、terbinafine、miconazole、apixaban、erythromycin、spironolactone 滑液包炎：抗生物質（不特定）、paracetamol 投与年*12 月に服用開始した併用薬：iron
SAE（PT）	右膝の滑液包炎（滑液包炎）、血中ブドウ糖不安定（血中ブドウ糖変動）
重症度、治験薬の処置、転帰	滑液包炎：中等度、投与中断、回復 血中ブドウ糖変動：中等度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	滑液包炎：221 日、2 日間 血中ブドウ糖変動：300 日、7 日間
SAE 発現時の投与量	滑液包炎：ジルコプラン 0.3mg/kg 血中ブドウ糖変動：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	滑液包炎：関連なし 血中ブドウ糖変動：関連なし
a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数	
処置及び経過	

前年*10月19日	MG0010試験に参加。
前年*11月16日	プラセボ群に割り付けられ、プラセボの初回投与を受けた。
投与年*2月7日	MG0010試験最終投与。MG0010試験を完了した。
投与年*1月11日	本試験に参加。
投与年*1月25日	深部静脈血栓症（右脚の深部静脈血栓症）及び深部静脈血栓症（深部静脈血栓症が原因の右脚の疼痛）が発現した。右脚の深部静脈血栓症は非重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。深部静脈血栓症が原因の右脚の疼痛は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。
20[redacted]年2月8日	ジルコプラン0.3mg/kgの初回投与を受けた。
投与年*8月（日にち不明）	右脚の深部静脈血栓症の転帰は「回復」であった。深部静脈血栓症が原因の右脚の疼痛の転帰は「未回復」であった。
投与年*9月1日	右膝に滑液包炎が発現した。滑液包炎は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。
投与年*9月16日	投与年*9月15日、治験薬の投与が中断された。非重篤な右膝の滑液包炎発現前に、被験者は厳しい身体活動を行っておらず、けがや転倒も報告されなかった。 重篤化した膝の滑液包炎のため、被験者は入院した（本試験の治験薬投与開始221日後）。右膝の滑液包炎は治験薬と関連なしと判断された。右膝の滑液包炎に対し、被験者はceftriaxone及びcefazolinを投与された。 投与年*9月17日、右膝の滑液包炎に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。被験者は、経口抗生物質を処方され、退院した（入院から2日後）。 投与年*9月18日、右膝の滑液包炎の重症度が軽度になった。
投与年*10月25日	滑液包炎の転帰は「回復」であった。
投与年*11月15日	治験薬の投与が再開された。
投与年*11月29日	被験者は気分が優れなかった。被験者には、断続的な平衡障害、浮動性めまい、及び時折の記憶障害のような特定できない症状があった。
投与年*12月4日	血中ブドウ糖変動が発現した（本試験の治験薬投与開始300日後）。血中ブドウ糖変動は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。 投与年*12月4日、被験者は臨床状態の確認のため入院し、多数の合併症に焦点をおいて考えられる原因を検討した。血糖値が低値から高値／不安定な値に変動していることが判明した。
投与年*12月10日	被験者の血糖値は安定した。被験者は糖尿病専門看護師を受診した。同日（投与年*12月10日）、被験者は退院した。 血中ブドウ糖変動に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。血中ブドウ糖変動の転帰は「回復」であった（発現から7日後）。 被験者は本試験を継続した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：プラセボ／ジルコプラン0.3mg/kg群、SAE：髄膜障害、単純ヘルペス性髄膜脳炎】

年齢、人種、性別、体重	5[redacted]歳、白人、女性、6[redacted]kg
既往歴	胸腺腫、胸腺摘除
合併症	関節炎、外耳炎、悪心、胃食道逆流性疾患、発声障害、うつ病、２型糖尿病、血中コレステロール増加、ドライアイ、狭心症、心機能検査異常、心電図ＱＴ延長
MGと診断された時期	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
併用薬（SAE発現時に使用）	髄膜障害及び単純ヘルペス性髄膜脳炎：dexamethasone with neomycin、amitriptyline、cyclizine、sertraline、alendronic acid、carbomer、atorvastatin、mycophenolate、perindopril、diltiazem、glyceryl trinitrate、naproxen、calcium and calcium carbonate with cholecalciferol、famotidine、pyridostigmine、acyclovir
SAE（PT）	軟髄膜拡張（髄膜障害）、単純ヘルペスウイルス２型髄膜炎／脳炎（単純ヘルペス性髄膜脳炎）
重症度、治験薬の処置、転帰	髄膜障害：中等度、用量変更なし、不明 単純ヘルペス性髄膜脳炎：中等度、用量変更なし、軽快

発現までの日数[a]、持続期間[b]	髄膜障害：1 日、不明 単純ヘルペス性髄膜脳炎：1 日、罹患中
SAE 発現時の投与量	髄膜障害：ジルコプラン 0.3mg/kg 単純ヘルペス性髄膜脳炎：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	髄膜障害：関連あり 単純ヘルペス性髄膜脳炎：関連なし

a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

投与年*5 月 13 日	MG0010 試験に参加。
投与年*5 月 27 日	プラセボ群に割り付けられ、プラセボの初回投与を受けた。
投与年*7 月 24 日	単純ヘルペス性髄膜脳炎が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 59 日後）。単純ヘルペス性髄膜脳炎は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連ありと判断された。 被験者は 12 日間入院し、治療薬として acyclovir、chloramphenicol、valaciclovir、及び aspirin を投与された。投与年*7 月 24 日～投与年*7 月 25 日、単純ヘルペス性髄膜脳炎のため治験薬の投与が中断された。
投与年*8 月 18 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted] 年 8 月 19 日	本試験に参加し、ジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。 髄膜障害（MRI 画像に結節性軟髄膜拡張の所見）及び単純ヘルペス性髄膜脳炎（単純ヘルペスウイルス 2 型髄膜炎／脳炎）の再発が発現した（MG0010 試験の最終来院日及び本試験の初回来院日／治験薬投与開始日と同日）。髄膜障害及び単純ヘルペス性髄膜脳炎はいずれも重篤、重症度は中等度で、髄膜障害は治験薬と関連あり、単純ヘルペス性髄膜脳炎は治験薬と関連なしと判断された。 投与年*8 月 19 日、試験来院時に被験者は嗜眠及びより強い疲労感を訴えた。被験者は混乱し、ややぼんやりしているようにみえた。被験者には頭痛、悪心、及び嘔吐も認められた。 同日（投与年*8 月 19 日）、MRI 画像で左視床梗塞、結節性軟髄膜拡張、及び前頭葉に複数の梗塞が認められた。MRI 検査の結果により、被験者は高度の多発性虚血性脳梗塞／小卒中、中等度の結節性軟髄膜拡張と診断され、精神症状及び疲労のため入院した。結節性軟髄膜拡張は髄膜炎に関連していた。同日（投与年*8 月 19 日）、頭部 MRI 画像に偶発的脳血管発作及び動脈瘤が認められた。単純ヘルペスウイルス 2 型検査の結果は陽性であった。投与年*8 月 20 日、被験者は腰椎穿刺を受け、細胞は認められなかった。CSF 蛋白は 0.95、CSF リンパ球は 95%、CSF グルコースは血清 10 に対して 4.1 でやや低値であった。治験責任医師によると、CSF がほぼ正常で、*Listeria* 陽性の可能性があることから結核の可能性は低かったが、被験者の状態は良好にみえた。同日、被験者の心エコー検査の結果は正常であり、被験者は気分良好であった。被験者には 3 つの小梗塞が認められたが、無症状であった。投与年*8 月 20 日～投与年*9 月 14 日まで、被験者は治療薬として prednisolone 及び dalteparin を投与された。投与年*8 月 23 日、被験者に 21 日間の acyclovir の投与が開始された。心臓の画像（不特定の検査）は正常であった。被験者は、全血算（CBC）、血清生化学検査、凝固検査、血清電解質パネル、及び RBC 沈降速度検査を受けた（結果の報告なし）。被験者の National Institute of Health Stroke Scale スコアは 0 であった。 投与年*9 月 3 日、CT 検査の結果、血管炎が除外された。塞栓の原因を検討するため心臓の画像検査が行われ、3mm 大の嚢状前交通動脈瘤が認められた。同日、頭部の造影 MRI 画像に、亜急性の左視床梗塞、びまん性皮質拡張、及び軟髄膜結節が認められた。投与年*9 月 7 日、PET 検査の結果、リンパ腫及びサルコイドーシスが除外され、S 状結腸腫瘍を伴う悪性腫瘍疑い、少量の左胸膜滲出、及び不明確な右上肺結節が認められた。そこで、被験者は肺の総合的評価を行う診療科を受診し、緊急の結腸内視鏡検査を受けた。 投与年*9 月 9 日、腰椎穿刺の再検査の結果、単純ヘルペスウイルス 2 型の生育は認められなかった。CSF 解析結果（単位及び基準範囲の報告なし）は、CSF グルコースが 5.5、及び CSF 蛋白が 0.51 であった。CSF 顕微鏡検査結果（基準範囲の報告なし）は、RBC 数が 116×10^6/L、WBC 数が 32×10^6/L であった。CSF の所見を基に、ウイルス専門医は acyclovir の投与を更に 7 日間継続するよう指示した。

	投与年*9 月 14 日、glyceryl trinitrate、cyclizine、Xailin night eye ointment、sertraline、pyridostigmine、prednisolone、perindopril、famotidine、diltiazem、Adcal D3、atorvastatin、amitriptyline、alendronic acid を処方され、被験者は退院した。被験者は脳卒中リハビリテーション施設を紹介された。神経放射線科医によると、結節性髄膜拡張の原因が単純ヘルペスウイルス 2 型の可能性もあった。
投与年*12 月 23 日	単純ヘルペス性髄膜脳炎の転帰は「回復」であった（発現から 153 日後）。 多発性小卒中の転帰は「回復（後遺症あり、不特定の後遺症）」であった。 髄膜障害及び単純ヘルペス性髄膜脳炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の髄膜障害の転帰は「不明」であり、単純ヘルペス性髄膜脳炎の転帰は「軽快」であった。 被験者は本試験を継続した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：重症筋無力症】

年齢、人種、性別、体重	7[redacted] 歳、白人、女性、8[redacted]kg
既往歴	足部手術、胆嚢切除、末梢性浮腫
合併症	睡眠時無呼吸症候群、高コレステロール血症、高血圧、尿路感染、２型糖尿病
MG と診断された時期	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
併用薬（SAE 発現時に使用）	atorvastatin、lisinopril、pantoprazole、metformin、pyridostigmine、prednisone
SAE（PT）	MG の悪化（重症筋無力症）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、用量変更なし、回復（後遺症あり）
発現までの日数[a]、持続期間[b]	309 日、7 日間
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし
a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数	
処置及び経過	
投与年*4 月 8 日	MG0010 試験に参加。
投与年*5 月 4 日	プラセボ群に割り付けられ、プラセボの初回投与を受けた。
投与年*7 月 27 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted] 年 7 月 28 日	本試験に参加し、ジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
翌年*　6 月 1 日	MG の悪化が発現した（本試験の治験薬投与開始 309 日後）。MG の悪化は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 翌年*　6 月 1 日（Week E44 来院）、診察で被験者に高度の起坐呼吸、股関節屈曲の軽度脱力、及び嚥下障害の悪化が認められ、延髄脱力はなかった。被験者には、安静時及び労作時の呼吸困難の悪化、神経筋疾患による高度の低酸素血症、右眼瞼下垂、並びに全身性脱力が認められた。治験責任医師によると、被験者には、MG の悪化のためレスキュー療法（PLEX）が必要であった。被験者は、入院して治験薬の投与を継続するよう勧められた。翌年*　6 月 1 日夕方、被験者は入院した。被験者は呼吸器科医の診察を受け、吸気圧を連日モニタリングされた。被験者の状態は臨床的に改善した。入院中、嚥下運動療法が行われ、評価に基づき、神経筋嚥下障害を最小化するための筋力トレーニングが開始された。被験者の CBC、包括的代謝パネル、及び国際標準化比に問題はなく、身体検査で異常は認められなかった。
翌年*　6 月 7 日	被験者は退院した。退院時の診断名は、低酸素症を伴う急性呼吸不全、MG 増悪、胸痛、持続的気道陽圧法での閉塞性睡眠時無呼吸、糖尿病、高血圧、及び甲状腺機能低下症であった。退院時に、calcium、vitamin D、cetirizine、及び cholecalciferol が処方された。本報告時点で、被験者は cetirizine の投与を開始していなかった。 MG の悪化に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。MG の悪化の転帰は「回復（後遺症あり、不特定の後遺症）」であった（発現から 7 日後）。 被験者は本試験を継続した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：重症筋無力症】

年齢、人種、性別、体重	6[redacted]歳、白人、男性、11[redacted]kg
既往歴	精管切除、尿路感染、蜂巣炎
合併症	変形性関節症、高コレステロール血症、高血圧、腕頭静脈血栓症
MG と診断された時期	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
併用薬（SAE 発現時に使用）	amlodipine、doxazosin、lisinopril、omeprazole、simvastatin、tramadol、potassium、pyridostigmine、warfarin、prednisone
SAE（PT）	急性 MG 再燃（重症筋無力症）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	261 日、7 日間
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし
a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数	
処置及び経過	
投与年*4 月 9 日	MG0010 試験に参加。
投与年*5 月 4 日	プラセボ群に割り付けられ、プラセボの初回投与を受けた。
投与年*7 月 26 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted]年 7 月 27 日	本試験に参加し、ジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
翌年*　4 月 13 日	急性 MG 再燃が発現した（本試験の治験薬投与開始 261 日後）。急性 MG 再燃は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 Week E36 来院（翌年*　4 月 12 日）の診察時、被験者は頭部を支えられない軽度の脱力状態で、息切れ（嚥下障害はなし）を伴う近位脱力が認められた。翌年*　4 月 13 日、高度の急性 MG 再燃のため、被験者は入院し、レスキュー療法（PLEX）を受けた。
翌年*　4 月 19 日	急性 MG 再燃に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。急性 MG 再燃の転帰は「回復」であった（発現から 7 日後）。 被験者は本試験を継続した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：ＣＯＶＩＤ－１９、急性呼吸不全、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎】

年齢、人種、性別、体重	5[redacted]歳、白人、男性、10[redacted]kg
既往歴	歯内療法、構語障害
合併症	薬物過敏症（erythromycin アレルギー）、ビタミンＢ群欠乏、腫瘍随伴症候群、肺腫瘤、腎嚢胞、関節痛
MG と診断された時期	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
併用薬（SAE 発現時に使用）	ＣＯＶＩＤ－１９、急性呼吸不全、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：mycophenolate、prednisone、pyridostigmine、ibuprofen
SAE（PT）	COVID-19 感染（ＣＯＶＩＤ－１９）、急性呼吸不全（急性呼吸不全）、COVID-19 肺炎（ＣＯＶＩＤ－１９肺炎）
重症度、治験薬の処置、転帰	ＣＯＶＩＤ－１９：高度、用量変更なし、回復 急性呼吸不全：高度、投与中断、回復 ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：高度、投与中断、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	ＣＯＶＩＤ－１９：348 日、17 日間 急性呼吸不全：348 日、17 日間 ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：348 日、17 日間
SAE 発現時の投与量	ＣＯＶＩＤ－１９：ジルコプラン 0.3mg/kg 急性呼吸不全：ジルコプラン 0.3mg/kg ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	ＣＯＶＩＤ－１９：関連なし 急性呼吸不全：関連なし ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：関連なし
a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数	

処置及び経過	
前年* 11 月 3 日	MG0010 試験に参加。
前年* 12 月 1 日	プラセボ群に割り付けられ、プラセボの初回投与を受けた。
投与年*2 月 23 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted]年 2 月 24 日	本試験に参加し、ジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
翌年* 2 月 6 日	ＣＯＶＩＤ－１９、急性呼吸不全、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎が発現した（本試験の治験薬投与開始 348 日後）。 被験者は COVID-19 ワクチンを接種していなかった。 翌年* 2 月 6 日、高度の頭痛が発現し、検査結果は COVID-19 陽性であった。2 週間前から被験者は咳をしており、透明から黄色の喀痰、胸部うっ血、及び断続的な頭痛が認められた。血痰を伴う咳嗽、喘鳴、腹痛、発熱、悪寒、胸痛、及び息切れを被験者は否定した。翌年* 2 月 7 日、被験者の体温は 36.5℃、心拍数は 88bpm、血圧は 122/64mmHg、SpO2 は 96%であった。身体所見で異常は認められず、対症療法が検討された。COVID-19 検疫指示に基づき、被験者は自主隔離及び症状に高度の悪化が認められた場合には救急救命室を受診するよう勧告された。 翌年* 2 月 13 日、被験者は治験薬の投与を受けた。1 週間に渡って息切れ、咳嗽、及び下痢が増加したため、被験者は入院した。被験者の体温は 36.2℃、心拍数は 91bpm、呼吸数は 24 呼吸／分、血圧は 125/86mmHg、及び SpO2 は 93%であった。被験者は SpO2 を88%超に維持するために高流量鼻カニュラ（HFNC）酸素療法が必要であった。身体検査で異常は認められなかった。胸部 X 線検査の結果、ウイルス性又は非定型感染、肺区域内に多重の軽度肺水腫、及び肺下葉底部に感染症の病因と考えられる散在性のすりガラス状陰影が認められた。ECG は洞調律であり、頻回の心室性期外収縮、左心房拡大の疑い、及び調律異常を伴う PR 間隔短縮が認められた。同日、肺の造影 CT 検査の結果、肺塞栓症はなく、ウイルス性／非定型感染に最も合致する両肺のすりガラス状浸潤影、及び右中葉に結節に対する反応性肺内リンパ節を示す 9×6mm 大の結節が認められた。被験者は、グレード 3 の高度のＣＯＶＩＤ－１９、急性呼吸不全、及びＣＯＶＩＤ－１９肺炎と診断された。被験者は、dexamethasone、remdesivir、vancomycin、acetaminophen、bisacodyl、docusate *Senna*、melatonin、levofloxacin、及び piperacillin with tazobactam（後日、amoxicillin with clavulanate に切替え）を投与された。また、胸部うっ血に対して codeine with guaifenesin、ＣＯＶＩＤ－１９関連の息切れに対して salbutamol、及び憩室炎の予防のために heparin も投与された。被験者は prednisone の投与を中断し、pyridostigmine 及び mycophenolate の投与を再開するよう指示された。 翌年* 2 月 13 日、臨床検査結果（基準範囲の報告なし）は、WBC 数が 10.95×10^9/L、ヘモグロビンが 14.9g/dL、ヘマトクリットが 45%、血小板数が 482×10^9/L、絶対好中球数が 9.83×10^9/L、絶対幼若顆粒球数が 0.09×10^9/L、絶対リンパ球数が 0.46×10^9/L、ナトリウムが135mmol/L、グルコースが 148mg/dL、尿素窒素（BUN）が 21mg/dL、クレアチニンが 1.21mg/dL、eGFR が 72mL/分、カルシウムが 9.1mg/dL、マグネシウムが 2.8mg/dL、総蛋白が 8g/dL、AST が 50U/L、ALT が 58U/L、プロカルシトニンが 0.65ng/mL、トロポニン T が 25ng/L、脳性ナトリウム利尿ペプチドが 133pg/mL、及び C 反応性蛋白（CRP）が 10.23mg/dL であった。血液ガス分析結果は、動脈血の pH が 7.456、二酸化炭素分圧が 28.9mmHg、動脈の酸素分圧（pO2）が 77.9mmHg、HCO_3 が 20mmol/L、ベースエクセスが 3.2mEq/L、及び SpO2 が 95.8%であった。 翌年* 2 月 14 日～翌年* 2 月 21 日まで、被験者は自宅での治験薬の自己投与を忘れたため、治験薬の投与を受けなかった。翌年* 2 月 14 日、被験者の体温は 36.6℃、心拍数は 84bpm、呼吸数は 21 呼吸／分、血圧は 127/71mmHg、SpO2 は 91%、及び BMI は 26.8kg/m^2 であった。胸部 X 線検査の結果、中程度に間隔を空けて、悪化している斑状のすりガラス状陰影が両肺に認められ、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎に合致した。臨床検査結果（基準範囲の報告なし）は、WBC 数が 6.53×10^9/L、ヘモグロビンが 13.3g/dL、ヘマトクリットが 40.4%、血小板数が 295×10^9/L、ナトリウムが 138mmol/L、グルコースが 136mg/dL、BUN が 23mg/dL、クレアチニンが 1.02mg/dL、eGFR が 89mL/分、カルシウムが 8.4mg/dL、マグネシウムが 2.9mg/dL、総蛋白が 6.3g/dL、ALT が 64U/L、脂肪血指数が 12、及び溶血指数が 41 であった。血液培養で生育は認められなかった。翌年* 2 月 14 日夜、加湿 HFNC が中程度に減量され、HFNC を介した酸素供給量が 4L から 10L に増量された。次の治療段階として、被験者は非侵襲的陽圧換気療法に同意した。National Early Warning Score は 3～8 の範囲であり、1 時間ごとにモニタリングした。

	翌年＊ 2月15日、鼻腔スワブ検査の結果、メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* 陰性のため、vancomycin の投与が中止された。同日、WBC 数が 8.83×10^9/L、血清クレアチニンが 1.01mg/dL、及び BUN が 19mg/dL であった。翌年＊ 2月16日、被験者の体温は36.3°C、心拍数は 62bpm、呼吸数は 19 呼吸／分、血圧は 128/78mmHg、SpO2 は 93%であり、被験者は鼻カニュラ酸素療法 7L を受けた。同日、CRP は 5.81mg/dL、RBC 沈降速度は 68mm/h であった。 翌年＊ 2月17日、被験者の体温は 36.1°C、心拍数は 69bpm、呼吸数は 19 呼吸／分、血圧は 138/79mmHg、SpO2 は 91%、酸素供給量は 2～4L であった。自宅での SpO2 を評価した結果、安静時及び起床時の SpO2 は 92%、労作時（酸素供給なし）の SpO2 は 88%、労作時（酸素供給 4L/分あり）の SpO2 は 91%であり、SpO2 を 88%超に維持するために必要な酸素供給量は 8L であった。臨床検査結果（基準範囲の報告なし）は、WBC 数が 9.94×10^9/L、ヘモグロビンが 12.3g/dL、ヘマトクリットが 37.6%、血小板数が 475×10^9/L、絶対好中球数が 7.65×10^9/L、絶対幼若顆粒球数が 0.28×10^9/L、絶対リンパ球数が 1.15×10^9/L、ナトリウムが 140mmol/L、グルコースが 128mg/dL、BUN が 21mg/dL、クレアチニンが 0.88mg/dL、eGFR が 90mL/分超、カルシウムが 8.5mg/dL、マグネシウムが 2.9mg/dL、総蛋白が 5.6g/dL、ALT が 55U/L、アルブミンが 3.2g/dL、脂肪血指数が 22、及び溶血指数が 22 であった。1 時間ごとにモニタリングした National Early Warning Score の範囲は 2～5 であり、翌年＊ 2月17日に remdesivir の投与が終了した。被験者の臨床状態は改善し、被験者は一般病床に移動した。 自宅での酸素量評価が行われ、労作時の酸素必要量は 6L、安静時には酸素供給不要と示された。酸素必要量について更に観察するため被験者は入院を継続するよう勧められたが、被験者は自ら運転して帰宅すると主張した。翌年＊ 2月18日、被験者は、必要時には救急科を再診するよう指示されて退院した。退院時の被験者の体温は 36.5°C、心拍数は 67bpm、呼吸数は 16 呼吸/分、血圧は 131/77mmHg、及び SpO2 は 90%であった。身体所見で異常は認められなかった。 治験責任医師によると、被験者は MG 治療による免疫不全状態であり、ＣＯＶＩＤ－１９による急性低酸素血症性呼吸不全（HFNC を要する程度）を呈した。被験者は、remdesivir 及び dexamethasone に加え barcitinib の投与が必要であった。過去 2 年間、被験者の MG 症状は安定し、良好にコントロールされていた。神経科医によると、治験薬の投与再開に問題はなかった。
翌年＊ 2月22日	ＣＯＶＩＤ－１９に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。急性呼吸不全及びＣＯＶＩＤ－１９肺炎に対する治験薬の処置は「投与中断」（被験者が自宅での自己投与を忘れたため）であった。ＣＯＶＩＤ－１９、急性呼吸不全、及びＣＯＶＩＤ－１９肺炎の転帰は「回復」であった（発現から 17 日後）。 被験者は本試験を継続した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：重症筋無力症（1 回目）、重症筋無力症（2 回目）、重症筋無力症（3 回目）、重症筋無力症（4 回目）】

年齢、人種、性別、体重	5[redacted]歳、アジア人、男性、5[redacted]kg
既往歴	胸腺摘除、胸腺腫
合併症	ネフローゼ症候群
MG と診断された時期	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
併用薬（SAE 発現時に使用）	重症筋無力症（1 回目、2 回目、3 回目、4 回目）：tacrolimus、alfacalcidol、famotidine、prednisolone、pyridostigmine
SAE（PT）	MG の悪化（重症筋無力症）（1 回目）、MG の悪化（重症筋無力症）（2 回目）、MG の悪化（重症筋無力症）（3 回目）、MG の悪化（重症筋無力症）（4 回目）
重症度、治験薬の処置、転帰	重症筋無力症（1 回目）：高度、用量変更なし、回復 重症筋無力症（2 回目）：高度、用量変更なし、回復 重症筋無力症（3 回目）：高度、用量変更なし、回復 重症筋無力症（4 回目）：高度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	重症筋無力症（1 回目）：233 日、2 日間 重症筋無力症（2 回目）：273 日、2 日間 重症筋無力症（3 回目）：363 日、3 日間 重症筋無力症（4 回目）：370 日、3 日間

SAE 発現時の投与量	重症筋無力症（1 回目）：ジルコプラン 0.3mg/kg 重症筋無力症（2 回目）：ジルコプラン 0.3mg/kg 重症筋無力症（3 回目）：ジルコプラン 0.3mg/kg 重症筋無力症（4 回目）：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	重症筋無力症（1 回目）：関連なし 重症筋無力症（2 回目）：関連なし 重症筋無力症（3 回目）：関連なし 重症筋無力症（4 回目）：関連なし

a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

前年*10 月 21 日	MG0010 試験に参加。
前年*11 月 4 日	プラセボ群に割り付けられ、プラセボの初回投与を受けた。
投与年*1 月 26 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted]年 1 月 27 日	本試験に参加し、ジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
投与年*9 月 16 日	MG の悪化（1 回目）が発現した（本試験の治験薬投与開始 233 日後）。MG の悪化（1 回目）は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。MG-ADL 総スコアは 12 点、QMG 総スコアは 20 点であった。 投与年*9 月 16 日、被験者は入院し、PLEX 療法を受けた（ヒト血清アルブミン 2500mL/日）。治験責任医師によると、本事象は治験薬との関連がなく、むしろ被験者の多忙な仕事のスケジュールに関連していた。
投与年*9 月 17 日	MG の悪化（1 回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。MG の悪化（1 回目）の転帰は「回復」であった（発現から 2 日後）。
投与年*10 月 26 日	MG の悪化（2 回目）が発現した（本試験の治験薬投与開始 273 日後）。MG の悪化（2 回目）は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 投与年*9 月 29 日（Week 36）、被験者の MG-ADL スコアは 12 点、QMG スコアは 19 点であった。投与年*10 月 25 日、被験者は MG の悪化が認められる前の直近の治験薬投与を受けた。投与年*10 月 26 日（Week 40）、被験者の MG-ADL スコアは 13 点、QMG スコアは 20 点であった。治験責任医師によると、延髄症状を含む MG 症状の悪化が認められたため、レスキュー療法が必要であった。被験者は入院し、ヒト血清アルブミン（PLEX 療法）を投与された。その後、症状が改善し始めた。MG の悪化を頻発させる特定の要因が被験者に認められないことを、治験責任医師は確認した。
投与年*10 月 27 日	被験者は、MG 症状が悪化する前と同程度まで回復し、退院した。 MG の悪化（2 回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。MG の悪化（2 回目）の転帰は「回復」であった（発現から 2 日後）。
翌年* 1 月 5 日	被験者の MG-ADL スコアは 12 点、QMG スコアは 19 点であった。治験責任医師は、MG 症状にあまり改善が認められないため、治験薬が適当ではないと判断した。
翌年* 1 月 24 日	MG の悪化（3 回目）が発現した（本試験の治験薬投与開始 363 日後）。MG の悪化（3 回目）は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 翌年* 1 月 24 日、MG の高度の悪化が再度認められ、被験者は入院した。入院中、被験者は PLEX 療法（ヒト血清アルブミン 2500mL/日）を受けた。
翌年* 1 月 26 日	被験者は、MG 症状が悪化する前と同程度まで回復し、退院した。 MG の悪化（3 回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。MG の悪化（3 回目）の転帰は「回復」であった（発現から 3 日後）。
翌年* 1 月 31 日	MG の悪化（4 回目）が発現した（本試験の治験薬投与開始 370 日後）。MG の悪化（4 回目）は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 翌年* 1 月 31 日、MG の高度の悪化が再度認められ、被験者は入院し、PLEX 療法（2500mL/日）を受けた。

翌年* 2月2日	被験者は、MG症状が悪化する前と同程度まで回復し、退院した。 MGの悪化（4回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。MGの悪化（4回目）の転帰は「回復」であった（発現から3日後）。 MGの悪化のすべての事象に対して、被験者はatropine、calcium chloride、glucose、hydroxyzine、mepivacaine、nefamostat、及びsodium chlorideを投与された。
翌年* 2月9日	最終来院。医師の判断により、被験者は試験を中止した（治験薬の最終投与日：翌年* 1月3日）。

【被験者番号：[redacted]、投与群：プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：重症筋無力症（2回目）】

年齢、人種、性別、体重	4[redacted]歳、アジア人、女性、5[redacted]kg
既往歴	胸腺摘除、胸腺腫
合併症	季節性アレルギー（花粉症）、頭痛、鉄欠乏性貧血、外陰部腟カンジダ症、２型糖尿病、脂質異常症
MGと診断された時期	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
併用薬（SAE発現時に使用）	重篤及び非重篤な重症筋無力症：alfacalcidol、ciclosporin、combination of calcium carbonate, magnesium, manganese, vitamin D NOS, and zinc、esomeprazole、prednisolone、luseogliflozin、voglibose、clotrimazole、pyridostigmine、rebamipide、iron
SAE（PT）	MGの悪化（重症筋無力症）（2回目）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、投与中止、軽快
発現までの日数[a]、持続期間[b]	145日、罹患中
SAE発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし
a. 治験薬投与開始日を1日とした発現日までの日数 b. 発現日を1日とした転帰日までの日数	
処置及び経過	
投与年*7月9日	MG0010試験に参加。
投与年*7月30日	プラセボ群に割り付けられ、プラセボの初回投与を受けた。
投与年*10月21日	MG0010試験最終投与。MG0010試験を完了した。 被験者は、治験薬投与開始前、6ヵ月間隔でIVIgを受けていた。投与年*10月9日以降、MG0010試験期間中に5日間レスキュー療法を受け、MG症状が悪化前の状態に戻った。
20[redacted]年10月22日	本試験に参加し、ジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
翌年* 3月11日	MGの悪化（1回目）が発現した（本試験の治験薬投与開始141日後）。MGの悪化（1回目）は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。
翌年* 3月15日	MGの悪化の重症度が高度となった（本試験の治験薬投与開始145日後）。MGの悪化（2回目）は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 翌年* 3月15日、被験者は入院し、翌年* 3月19日までIVIgを受けた。5日目は、発熱及び頭痛のためIVIgは行われなかった。既存の症状（不特定）のため、被験者はparacetamol及びloxoprofenを投与された。治験責任医師によると、症状はMG0011試験に参加した後も変化なく継続し、MG症状の悪化のためIVIgが必要であると判断された。
翌年* 3月21日	被験者は退院した。 MGの悪化に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。本報告時点の重症筋無力症の転帰は「軽快」であった。
翌年* 4月22日	最終来院。治験薬の効果不十分（重篤及び非重篤なMGの悪化）のため、被験者は試験を中止した（治験薬の最終投与日：翌年* 3月10日）。

【被験者番号：[redacted]、投与群：プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：健忘、失神】

年齢、人種、性別、体重	2[redacted] 歳、アジア人、男性、8[redacted]kg
既往歴	虫垂切除、胸腺摘除、ＣＯＶＩＤ－１９
合併症	季節性アレルギー（花粉アレルギー）
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
併用薬（SAE 発現時に使用）	健忘及び失神：desloratadine、pyridostigmine
SAE（PT）	健忘（健忘）、失神（失神）
重症度、治験薬の処置、転帰	健忘：高度、投与中断、回復 失神：高度、投与中断、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	健忘：15 日、2 日間 失神：15 日、2 日間
SAE 発現時の投与量	健忘：ジルコプラン 0.3mg/kg 失神：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	健忘：関連なし 失神：関連なし

a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

投与年　5 月 12 日	MG0010 試験に参加。
投与年*5 月 28 日	プラセボ群に割り付けられ、プラセボの初回投与を受けた。
投与年*8 月 22 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted] 年 8月 23 日	本試験に参加し、ジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
投与年*　9 月 1 日	被験者には、過去に注射部位の局所疼痛以外の事象が認められなかった。被験者は、より攻撃的な行動及びイライラ感を伴う精神的な変化を感じた。
投与年*　9 月 6 日	健忘及び失神が発現した（本試験の治験薬投与開始 15 日後）。健忘及び失神はいずれも重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 投与年*　9 月 6 日、被験者は懸垂をしようとしたが疲労感があり失神した。被験者は地面に転倒して、突然、急性の全健忘を伴う混乱を生じ、質問を繰り返した。被験者は帰宅し、被験者の兄（又は弟）に連れられて受診した。精神状態を除き、神経学的検査の結果は正常であった。被験者には、質問を繰り返す一過性全健忘に非常に類似した全健忘が認められた。早朝に、被験者は急性全健忘及び失神のため、神経科病棟に入院した。投与年*　9 月 7 日、頭部の CT 画像及び MRI 画像は正常であった。脳波図に境界域の T 波異常が認められ、正常と結論付けられた。同日（投与年*　9 月 7 日）、MCV は 77fL（基準範囲：82～98fL）、血中グルコース値は 6.4mmol/L（基準範囲：4～6mmol/L）であった。CBC 及び全代謝パネルの検査結果は正常であった。同日、朝の起床時に、被験者は健忘が改善したものの軽度の頭痛があり、疲労感を感じた。被験者は昨夜及び早朝からの出来事を何も思い出せなかった。入院中に投薬は行われなかった。被験者には、心疾患の既往歴及び家族歴、催不整脈性薬の投与、並びにナトリウムチャネル阻害薬（ナトリウムチャネルを阻害する抗てんかん薬、β 阻害薬、カルシウムチャネル阻害薬、カリウムチャネル阻害薬を含む）の併用等のリスク因子がなかった。治験責任医師によると、被験者は疲れやストレスを感じており、非常に小食であった（投与年*　9 月 6 日にほとんど食べなかった）ことが急性健忘の原因であった可能性があるものの、精神的にやや変化した行動が治験薬に関連した可能性は否定できなかった。同日（投与年*　9 月 7 日）、治験薬の投与が中断された。

被験者のバイタルサイン測定結果を以下に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (bpm)
23 Aug 投与年* / Baseline	Day 0	136/81	79
01 Sep 投与年* / Week E1	Day 9	125/82	68
10 Sep 投与年* / Week E2	Day 18	126/82	73
23 Sep 投与年* / Week E4	Day 31	133/80	85
21 Oct 投与年* / Week E8	Day 59	128/81	81
19 Nov 投与年* / Week E12	Day 88	135/83	74
02 Feb 翌年* / Week E24	Day 163	131/74	77

a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): Listing 16.2.1.1, Listing 16.2.9

被験者の ECG 検査結果を以下に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	Heart rate (bpm)	RR (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)
23 Aug 投与年* / Baseline	Day 0	68	840	170	102	361	NAV	382.6
19 Nov 投与年* / Week E12	Day 88	58	880	153	113	368	NAV	384

NAV=not available; QTcB=QT corrected using Bazett's formula; QTcF=QT corrected using Fridericia's formula
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): Listing 16.2.1.1, Listing 16.2.10.1

投与年*9 月 7 日　健忘及び失神に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。健忘及び失神の転帰は「回復」であった（発現から 2 日後）。

投与年*9 月 8 日　被験者は退院した。同日、治験薬の投与が再開された。治験薬の投与再開後、被験者に同様の事象は認められなかった。本報告時点で、被験者は気分良好であり、治験薬の投与は継続中であった。失神の他の原因は、ストレスの多い日常、小食、疲労、新規の薬物投与、及び身体的運動により引き起こされたことであった。健忘の他の原因は、失神後に座位姿勢から後ろに転倒して頭部を打ったことであった。
被験者は本試験を継続した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：遠隔転移を伴う新生物】

年齢、人種、性別、体重	7[redacted] 歳、白人、男性、10[redacted] kg
既往歴	指切断（中指先端部切断）、胸腺摘除、頚部手術、眼瞼形成、前立腺癌、経尿道的前立腺摘除
合併症	ラクトース不耐性、便秘、下痢、２型糖尿病、睡眠時無呼吸症候群、変形性関節症、口内乾燥、薬物過敏症（アンジオテンシン変換酵素阻害薬アレルギー）、尋常性白斑、薬物過敏症（metformin アレルギー）、薬物過敏症（pravastatin アレルギー）、甲状腺機能低下症、ドライアイ、眼そう痒症、上気道咳症候群、高血圧、筋痙縮、腎結石症
MG と診断された時期	19[redacted] 年（日付不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	insulin glargine、alogliptin、amlodipine、losartan、cyclobenzaprine、metronidazole、rifaximin、dicycloverine、tamsulosin、insulin (aspart insulin)、levothyroxine、artificial tears、cyanocobalamin、colecalciferol、paracetamol、fluconazole、sulfamethoxazole、trimethoprim

SAE（PT）	種類不明（前立腺癌疑い）のステージ 4 の転移性癌（遠隔転移を伴う新生物）
重症度、治験薬の処置、転帰	生命を脅かす、該当せず、未回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	55 日、罹患中
SAE 発現時の投与量	該当せず
治験薬との因果関係	関連なし
a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数	
処置及び経過	
投与年* 5 月 7 日	MG0010 試験に参加。
投与年* 5 月 21 日	プラセボ群に割り付けられ、プラセボの初回投与を受けた。
投与年* 8 月 12 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted] 年 8 月 13 日	本試験に参加し、ジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
投与年* 9 月（日にち不明）	前立腺特異抗原の軽度上昇が発現した。
投与年* 10 月 6 日	遠隔転移を伴う新生物が発現した（本試験の治験薬投与開始 55 日後）。遠隔転移を伴う新生物は重篤、重症度は生命を脅かす、治験薬と関連なしと判断された。 投与年* 10 月 6 日、種類不明（前立腺癌疑い）のグレード 4 の転移性癌（ステージ 4）が発現した（生命を脅かす）。同日、PET 画像で、転移性癌並びに骨盤及び肩甲骨に点領域が認められた。泌尿科医に従って治療計画が立てられた。更なる情報は得られなかった。 遠隔転移を伴う新生物は治験薬最終投与後に発現したため、本事象に対する治験薬の処置は「該当せず」であった。本報告時点の遠隔転移を伴う新生物の転帰は「未回復」であった。
投与年* 11 月 8 日	最終来院。被験者は同意撤回により試験を中止した（治験薬の最終投与日：投与年* 9 月 24 日）。

（3）　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

【被験者番号：[redacted]、投与群：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、SAE：ＣＯＶＩＤ－１９肺炎】

年齢、人種、性別、体重	5[redacted] 歳、白人、女性、7[redacted]kg
既往歴	放射線療法、胸腺摘除、滑液包炎（左肩滑液包炎）、インフルエンザ、気管支炎、貧血、痔出血、胸腺腫
合併症	胃食道逆流性疾患、浮動性めまい、頭痛、悪心、多発性関節炎（関節炎：膝、下背部）、閉経、口腔ヘルペス（口唇ヘルペス）、肩回旋筋腱板症候群（右肩回旋筋腱板障害）、鼡径部痛
MG と診断された時期	19[redacted] 年（日付不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	caffeine and mepyramine with paracetamol、pyridostigmine、pantoprazole、azathioprine、vitamin D
SAE（PT）	COVID-19 肺炎（ＣＯＶＩＤ－１９肺炎）
重症度、治験薬の処置、転帰	生命を脅かす、用量変更なし、回復（後遺症あり）
発現までの日数[a]、持続期間[b]	269 日、34 日間
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし
a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数	
処置及び経過	
前々年*7 月 12 日	MG0009 試験に参加。
前々年*7 月 30 日	ジルコプラン 0.1mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
前年* 10 月 17 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 群に再割付けされた。
投与年* 3 月 7 日	鼻漏（1 回目）が発現した。鼻漏（1 回目）は非重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。被験者は ibuprofen with pseudoephedrine を投与された。

投与年* 3月 8 日	鼻漏（1 回目）の転帰は「回復」であった。
投与年*5月 19 日	MG0009 試験最終投与。MG0009 試験を完了し、本試験に参加。
20[redacted]年 6[redacted] 16 日	本試験におけるジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
投与年*9月 23 日	帯状疱疹が発現した。帯状疱疹は非重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。被験者は valaciclovir を投与された。
投与年*9月 30 日	帯状疱疹の転帰は「回復」であった。
翌年* 3月 3 日	鼻漏（2 回目）が発現した。鼻漏（2 回目）は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。翌年* 3 月 10 日、被験者はかかりつけ医に clarithromycin、salbutamol、及び fluticasone を処方された。
翌年* 3月 11 日	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始 956 日後、本試験の治験薬投与開始後 269 日後）。ＣＯＶＩＤ－１９肺炎は重篤、重症度は生命を脅かす、治験薬と関連なしと判断された。なお、被験者の COVID-19 ワクチン状況に関する記録はない。 翌年* 3 月 11 日、被験者は入院し、胸痛、増大する息切れ、鼻漏、悪心、及び発熱の症状があった。また、頻脈も有していた。入院時、被験者の呼吸筋機能、最大吸気圧、及び最大呼気圧は正常であった。被験者は安定しており、dexamethasone を投与された。被験者には、直腸を通過した痔核からの鮮血も認められ、2 ユニットの濃厚 RBC 輸血が必要であった。同日（翌年* 3 月 11 日）、胸部 X 線検査では、遠隔胸骨正中切開、小さな肺気量、二基底性無気肺、少量の胸水、びまん性両側網状結節陰影、及び肺浮腫を表すもやのかかった不透明な像が示された。COVID-19 検査は陽性であった。胸部 CT では、分節レベルまでの肺塞栓症は示されず、肺動脈性肺高血圧症の痕跡はなく、びまん性の両側性気管支肺胞周囲並びに胸膜下すりガラス状及び軽度の密度混濁が示され、肺水腫の疑い、少量の胸水、及び軽度の縦隔リンパ節腫脹に適合し、呼吸体動アーチファクトのため亜分節性肺塞栓症を除外できなかった。ＣＯＶＩＤ－１９肺炎が確認され、肺塞栓症は認められなかった。ECG の異常所見が認められた。 翌年* 3 月 12 日、COVID-19 再検査は陽性であった。被験者の pO2 は 19.7mmHg、好中球は 91.38%、RBC 分布幅は 20.2cV、ヘモグロビンは 89g/L、RBC 数は 3.14×10^{12}/L、及び WBC 数は 14.2×10^{9}/L（基準範囲の報告なし）であった。被験者はコロナウイルス病棟に移送された。被験者の状態は、グレード 4（生命を脅かす）のＣＯＶＩＤ－１９肺炎に悪化し、酸素供給が不十分であった。神経科医は、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎の治療として PLEX を指示した。 翌年* 3 月 14 日、被験者の呼吸状態は悪化し、最大吸気圧及び最大呼気圧の悪化、並びに低酸素症の増大を伴った。被験者は救急救命室に移送された。ECG は異常所見を示した。肺補助装置の使用が開始された。SpO2 を上昇させるため、被験者はオプティフローマスクを装着された。翌年* 3 月 16 日、PLEX が指示されたが、本報告時点では開始されていない。同日（12 時）、胸部 X 線検査では、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎の悪化を示す顕著な両側間質性及び気腔疾患の悪化、並びに非常に低い肺気量が示された。21 時、胸部 X 線検査では、両側空域硬化及び以前に認められた胸骨正中切開が持続していることが示された。ＣＯＶＩＤ－１９肺炎に起因する低酸素症の悪化のため、被験者はオプティフローマスクに加えて体外式膜型人工肺を装着された。翌年* 3 月 17 日及び翌年* 3 月 19 日、被験者は piperacillin/tazobactam 及び静注免疫グロブリンを投与された。翌年* 3 月 18 日、被験者は PLEX を受けた。 翌年* 3 月 18 日、胸部 X 線検査で、両側性気腔疾患の軽度の退行が示された。翌年* 3 月 19 日、胸部 X 線検査で、少ない肺気量、両側気腔及び間質性肺疾患の退行、肺疾患の 通気改善が示され、大腿部の体外式膜型人工肺カニューレの位置に変化はなかった。 翌年* 3 月 20 日、胸部 X 線検査で、少ない肺気量及び左肺基部の斑状気腔疾患の増大が示された。翌年* 3 月 22 日、被験者は PLEX を受けた。 翌年* 3 月 24 日、被験者の状態が改善したため、体外式膜型人工肺及び高流量経鼻酸素吸入が中止され、低流量経鼻酸素吸入に切り替えられた。同日、胸部 X 線検査では右心房を終点とする中心線に関連する術後間隔が示され、明確な気胸は認められず、継続して低い肺気量、並びに両側間質性及び気腔疾患のわずかな増大が示された。翌年* 3 月 24 日、被験者は PLEX を受けた。

	翌年* 3 月 27 日、胸部 X 線検査で、肺実質混濁の間隔中央が示された。被験者の COVID-19 検査結果は陰性で、臨床検査結果については、プロトロンビン時間国際標準比（INR）が 1.27、プロトロンビン時間が 16 秒、WBC 数が 11.40×10^9/L、RBC 数が 3.17×10^{12}/L、ヘモグロビンが 96g/L、相対好中球が 83.56%、RBC 分布幅が 23.7cV（基準範囲の報告なし）、及び動脈血 pO2 が 85.9mmHg（基準範囲：80～100mmHg）であった。救急救命室における被験者の最大吸気圧／最大呼気圧は−60/+60 で、正常に回復した。翌年* 3 月 28 日、被験者は 3L の酸素供給を受け、救急救命室を退室した。翌年* 3 月 29 日、被験者の CO_2 は 30mmol/L（基準範囲：23～29mmol/L）、クレアチニンは 39μmol/L（基準範囲：40～85μmol/L）、WBC 数は 5×10^9/L、RBC 数は 3.13×10^{12}/L、ヘモグロビンは 96g/L、RBC 分布幅は 24.8cV、及び相対好中球は 76.48%で、ECG は異常所見を示した。同日、被験者は左脚腫脹を発現し、左側の深部静脈血栓症と診断された。被験者は dalteparin を投与された。 翌年* 3 月 30 日、洞性頻脈のために実施した CT による肺塞栓症研究では肺動脈の良好な混濁が示され、肺塞栓症の痕跡は認められなかった。2.3cm の肺動脈幹、両側性すりガラス状及び肥厚を伴う圧密性混濁の重要な進行、現在流行している、既往のＣＯＶＩＤ－１９肺炎及び急性呼吸窮迫症候群、わずかに拡大した下部傍気管及び気管分岐部リンパ節の未変化、両側胸水サイズの間隔減少が認められ、その他の顕著な間隔変化は示されなかった。 入院中、被験者は dextromethorphan、sodium phosphate、potassium chloride、magnesium、dalteparin、hydromorphone、piperacillin and tazobactam、dexamethasone、azathioprine、pyridostigmine、acetaminophen、pantoprazole、salbutamol、tocilizumab、lidocaine、dextromethorphan、zopiclone、epinephrine、furosemide、polyethylene glycol、hydrocortisone、zinc、lorazepam、ceftriaxone、doxycycline、sennoside、zopiclone、nystatin、valcyclovir、及び heparin を投与された。 被験者への酸素吸入を徐々に減量した。被験者は労作性呼吸困難を有していたが、最小限の不飽和度で歩行可能であった。左脚腫脹は継続しており、被験者が体外式膜型人工肺用の大きな大腿静脈カテーテルを装着していたことから、脚のドップラー再検査では深部静脈血栓症延長を除外することが求められた。また、被験者には心雑音があった。 翌年* 4月 13 日、被験者はＣＯＶＩＤ－１９肺炎から回復（後遺症あり）し、退院した。報告によると、労作時の持続的な呼吸困難及びＣＯＶＩＤ－１９肺炎罹患前より低い強制肺活量が認められた。
翌年* 4 月（日にち不明）	深部静脈血栓症の転帰は「回復」であった。
翌年* 4月 13 日	鼻漏（2 回目）の転帰は「回復」であった。 ＣＯＶＩＤ－１９肺炎の転帰は「回復（後遺症あり）」であった（発現から 34 日後）。被験者は本試験を継続した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：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、SAE：Ｃ型肝炎、急性腎障害（1 回目）、ＣＯＶＩＤ－１９（1 回目）、ＣＯＶＩＤ－１９（2 回目）、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎、錯乱状態、敗血症、急性腎障害（2 回目）、処置後出血、無脈性電気活動、胆管炎、膵炎、処置後敗血症、胆管狭窄】

年齢、人種、性別、体重	6[redacted]歳、白人、男性、9[redacted]kg
既往歴	鼡径ヘルニア、扁桃摘出、砕石、腎結石症、狭心症、器質性勃起機能不全
合併症	腎結石症、関節痛、高血圧、鼻中隔弯曲、喘息、副鼻腔炎、回転性めまい、耐糖能障害、動悸、椎間板変性症、心房細動、複視、呼吸困難、疲労、側腹部痛、頭痛、水腎症、リビドー減退、半月板損傷、筋肉痛、肺炎、腎仙痛、緊張性頭痛、前庭障害、ビタミンD欠乏
MG と診断された時期	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

併用薬（SAE 発現時に使用）	Ｃ型肝炎、急性腎障害（1 回目）、ＣＯＶＩＤ－１９（1 回目）、ＣＯＶＩＤ－１９（2 回目）、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎、錯乱状態、敗血症、急性腎障害（2 回目）、処置後出血、無脈性電気活動、胆管炎、膵炎、処置後敗血症、胆管狭窄：enalapril、apixaban、colecalciferol、ergocalciferol、fluticasone、hydrocortisone、omeprazole、prednisolone、pyridostigmine、pyridoxine、salbutamol、tamsulosin 急性腎障害（2 回目）、処置後出血、無脈性電気活動、胆管炎、膵炎、処置後敗血症、胆管狭窄：ibuprofen、paracetamol 急性腎障害（2 回目）、処置後出血、無脈性電気活動：metoprolol、albumin human、amiodarone、potassium with sodium chloride、diltiazem、insulin、quetiapine 急性腎障害（2 回目）：vancomycin、oseltamivir 処置後出血、無脈性電気活動：ampicillin、clonazepam、heparin 胆管炎、膵炎、処置後敗血症、胆管狭窄：gabapentin、amiodarone、lidocaine 胆管炎、膵炎、処置後敗血症：folic acid with iron 胆管狭窄：carbamazepine、esomeprazole
SAE（PT）	C 型肝炎の診断（C 型肝炎）、COVID-19 関連の急性腎障害（急性腎障害）（1 回目）、COVID-19 ウイルスの診断（ＣＯＶＩＤ－１９）（1 回目）、COVID-19 関連の低酸素症（ＣＯＶＩＤ－１９）（2 回目）、COVID-19 関連の肺炎（ＣＯＶＩＤ－１９肺炎）、COVID-19 関連の錯乱（錯乱状態）、COVID-19 関連の敗血症（敗血症）、COVID-19 透析関連の急性腎障害（急性腎障害）（2 回目）、気管切開部位周辺の出血（処置後出血）、CPR を伴う無脈性電気活動（無脈性電気活動）、胆管炎（胆管炎）、膵炎（膵炎）、内視鏡的逆行性胆道膵管造影後膵炎関連の敗血症（処置後敗血症）、胆管狭窄（胆管狭窄）
重症度、治験薬の処置、転帰	Ｃ型肝炎：中等度、用量変更なし、未回復 急性腎障害（1 回目）：生命を脅かす、投与中断、回復 ＣＯＶＩＤ－１９（1 回目）：生命を脅かす、投与中断、回復（後遺症あり） ＣＯＶＩＤ－１９（2 回目）：生命を脅かす、投与中断、回復 ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：生命を脅かす、投与中断、回復（後遺症あり） 錯乱状態：中等度、投与中断、回復 敗血症：生命を脅かす、投与中断、回復 急性腎障害（2 回目）：高度、用量変更なし、回復 処置後出血：生命を脅かす、投与中断、回復 無脈性電気活動：生命を脅かす、投与中断、回復 胆管炎：高度、用量変更なし、回復 膵炎：生命を脅かす、用量変更なし、回復 処置後敗血症：生命を脅かす、用量変更なし、回復 胆管狭窄：中等度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	Ｃ型肝炎：3 日、罹患中 急性腎障害（1 回目）：55 日、63 日間 ＣＯＶＩＤ－１９（1 回目）：55 日、65 日間 ＣＯＶＩＤ－１９（2 回目）：55 日、65 日間 ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：55 日、65 日間 錯乱状態：55 日、119 日間 敗血症：55 日、65 日間 急性腎障害（2 回目）：79 日、23 日間 処置後出血：92 日、1 日間 無脈性電気活動：92 日、1 日間 胆管炎：274 日、16 日間 膵炎：274 日、16 日間 処置後敗血症：274 日、16 日間 胆管狭窄：379 日、3 日間

SAE 発現時の投与量	C型肝炎：ジルコプラン 0.3mg/kg 急性腎障害（1 回目）：ジルコプラン 0.3mg/kg ＣＯＶＩＤ－１９（1 回目）：ジルコプラン 0.3mg/kg ＣＯＶＩＤ－１９（2 回目）：ジルコプラン 0.3mg/kg ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：ジルコプラン 0.3mg/kg 錯乱状態：ジルコプラン 0.3mg/kg 敗血症：ジルコプラン 0.3mg/kg 急性腎障害（2 回目）：ジルコプラン 0.3mg/kg 処置後出血：ジルコプラン 0.3mg/kg 無脈性電気活動：ジルコプラン 0.3mg/kg 胆管炎：ジルコプラン 0.3mg/kg 膵炎：ジルコプラン 0.3mg/kg 処置後敗血症：ジルコプラン 0.3mg/kg 胆管狭窄：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	C型肝炎：関連なし 急性腎障害（1 回目）：関連なし ＣＯＶＩＤ－１９（1 回目）：関連なし ＣＯＶＩＤ－１９（2 回目）：関連なし ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：関連なし 錯乱状態：関連なし 敗血症：関連なし 急性腎障害（2 回目）：関連なし 処置後出血：関連なし 無脈性電気活動：関連なし 胆管炎：関連なし 膵炎：関連なし 処置後敗血症：関連なし 胆管狭窄：関連なし

a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

前々年*6 月 26 日	MG0009 試験に参加。
前々年*7 月 25 日	ジルコプラン 0.1mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
前年*6 月 26 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 群に再割付けされた。
投与年*1 月 7 日	MG0009 試験最終投与。MG0009 試験を完了した。
前年*9 月 5 日	重篤な敗血症が発現した。同日（前年*9 月 5 日）、腎結石を確認するための腹部の非造影 CT 画像に膵嚢胞が確認された。
前年*9 月 11 日	敗血症の転帰は「回復」であった。前年*9 月 25 日、再度、腹部 CT 検査が行われ、膵管内乳頭粘液性腫瘍の可能性があることが判明し、再検査を勧められた。
投与年*1 月 23 日	本試験に参加した。
投与年*1 月 30 日	腹部 CT 再検査が行われ、前回と同じ結果（膵管内乳頭粘液性腫瘍の可能性）であり、MRI を用いた精査を勧められた。被験者は、尿中ビリルビン陰性、C 型肝炎ウイルス抗体陽性であった。
20[redacted]年 2 月 11 日	本試験におけるジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
投与年*2 月 13 日	針刺しに関連した C 型肝炎（無症状）が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始 569 日後、本試験の治験薬投与開始 3 日後）。治療及び投薬は行われなかった。A 型肝炎抗原、A 型肝炎抗体、及び IgG 抗体、並びに B 型肝炎抗原及び B 型肝炎抗体のいずれも陽性であった。 投与年*2 月 14 日、磁気共鳴胆道膵管造影（造影剤あり及び造影剤なし）の結果、肝臓に肝硬変はなく、鉄沈着のない中等度の脂肪肝（脂肪分画 19%）、肝区域 2 に 0.8cm 大の 嚢胞、及び胆石のない正常な胆嚢が認められた。胆管の膨張、陰影欠損、腫瘤／狭窄、及び静脈瘤は認められなかった。膵体部内に、最小限に肥厚し増強している中隔を伴う 2.1cm 大の複雑性嚢胞（前回の検査では 1.6cm）が認められ、前回の CT 検査（投与年*1 月 30 日）と比較してわずかに大きかった。なお、この違いは技術的な差に関連している可能性があり、関連する膵管拡張は認められなかった。両腎に複数の腎嚢胞（最大 1.5×1.1cm）が左側に認められ、前回の検査で確認された軽度の右水腎症は視認されず、腹水も認められなかった。脾臓及び副腎は正常であったが、骨に多層の血管腫が認められた。臨床的に必要な場合、超音波内視鏡検査の実施が検討された。

被験者の臨床検査結果を以下に示した。

Date	Study Day[a]	Tests	Result	Units	Normal range
30 Jan 投与年*	Day 583	Alanine aminotransferase	95	U/L	1 – 45
		Aspartate aminotransferase	68	U/L	1 – 35
		Bilirubin conjugated	0.2	mg/dL	0 – 0.8
		Blood albumin	3.9	g/dL	3.5 – 4.9
		Blood alkaline phosphatase	62	U/L	38 – 126
		Blood bilirubin	0.5	mg/dL	0.1 – 1.2
		Blood glucose	260	mg/dL	60 – 100
		Lipase	89	U/L	8 – 78
13 Feb 投与年*	Day 597	Alanine aminotransferase	77	U/L	1 – 45
		Aspartate aminotransferase	49	U/L	1 – 35
		Bilirubin conjugated	0.4	mg/dL	0 – 0.8
		Blood bilirubin	0.1	mg/dL	0.1 – 1.2
		Blood glucose	103	mg/dL	60 – 100
		Blood lactate dehydrogenase	254	NAV	100 – 200
		Blood triglycerides	168	mg/dL	0 – 150
		Gamma-glutamyltransferase	103	U/L	10 – 35
		Hematocrit	42.2	%	13.9 – 16.3
		Hemoglobin	14.1	g/dL	13.9 – 16.3
		White blood cell count	14.7	$\times 10^3/\mu L$	4.5 – 11.0

NAV=not available
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data sources: CIOMS# 2020039851, Listing 16.2.1.1

C型肝炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点のC型肝炎の転帰は「未回復」であった。

投与年*4月5日　急性腎障害（1回目）、ＣＯＶＩＤ－１９（診断及び関連する低酸素症）、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎、錯乱状態、及び敗血症が発現した（MG0009試験の治験薬投与開始621日後、本試験の治験薬投与開始55日後）。急性腎障害（1回目）、ＣＯＶＩＤ－１９（診断及び関連する低酸素症）、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎、錯乱状態、及び敗血症はいずれも重篤、治験薬と関連なしと判断された。急性腎障害（1回目）、ＣＯＶＩＤ－１９（診断及び関連する低酸素症）、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎、及び敗血症の重症度は生命を脅かす、錯乱状態の重症度は中等度であった。

投与年*4月5日、新型コロナウイルスに対するポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査が行われ、新型コロナウイルスが検出された。ＣＯＶＩＤ－１９発現時に、被験者はCOVID-19ワクチンを接種していなかった。肺の胸部X線検査の結果、右肺中葉にＣＯＶＩＤ－１９肺炎が疑われる不明瞭な陰影が認められた。ECGの結果、洞頻脈が認められ、QTcは427.89（単位の報告なし）で心室性期外収縮を伴っていたが、その他は正常であった。被験者は救急救命室を受診し、hydroxychloroquineを投与された。その後、被験者は、ＣＯＶＩＤ－１９に対して12時間間隔で投与を継続するよう指示され、入院した。入院前に被験者はazithromycinの投与を受けたが、改善は認められなかった。被験者は経過観察され、人工呼吸器は装着しなかった。hydrocortisoneの投与に切り替えられた。同日（投与年*4月5日）、被験者は、ＣＯＶＩＤ－１９/ＣＯＶＩＤ－１９肺炎、ＣＯＶＩＤ－１９関連の錯乱状態、肺の小結節性アミロイドーシス（白血球増加症、急性呼吸不全、ＣＯＶＩＤ－１９関連の代謝性アシドーシスを伴う急性腎障害、ＣＯＶＩＤ－１９関連の敗血症、及びＣＯＶＩＤ－１９関連の低酸素症を併発）と診断された。被験者は室内空気下でモニタリングされ、酸素供給及び二相性陽圧呼吸療法を受けた。同日（投与年*4 月5日）、被験者は食道、胃、十二指腸、及び空腸の上部消化管内視鏡検査を受けた。検査所見は、膵臓の多発分枝型膵管内乳頭粘液性腫瘍にほぼ一致した。被験者は投与年*4月5日に入院し、治験薬を持参しなかったため、治験薬の投与が中断された。

	投与年*4 月 6 日、被験者に hydrocortisone の投与を開始した。被験者は、ibuprofen、ceftriaxone、cortisol、doxycycline、metoprolol、hydroxychloroquine、vancomycin with sodium chloride、及び oseltamivir も投与された。当初、被験者が市中感染性肺炎に罹患している疑いがあったため抗生物質の投与が開始され、退院まで継続された。投与年*4 月 7 日、被験者は salbutamol の吸入を受け、血栓塞栓症の予防を継続するため apixaban を投与された。投与年*4 月 8 日、心房細動／頻脈に対して amiodarone、血液量減少性ショックに対してヒトアルブミンの投与が開始された。投与年*4 月 9 日、治験薬の投与が再開された。深部静脈血栓症予防のため amiodarone が投与され、enoxaparin の投与が開始された。hydroxychloroquine 及び amiodarone の投与はその後中止された。投与年*4 月 10 日、被験者は再度 amiodarone 及び vancomycin を投与された。投与年*4 月 11 日、関連する臨床検査結果は、インターロイキン 6 が 570pg/mL（基準範囲：0～5pg/mL）、インターロイキン 8 が 90.3pg/mL（基準範囲：0～5pg/mL）、腫瘍壊死因子 α が 18.7pg/mL（基準範囲：0～22pg/mL）、及びインターロイキン 1β が 1.9pg/mL（基準範囲：0～5pg/mL）であった。apixaban の投与が中止された。投与年*4 月 12 日、vancomycin の投与が中止された。投与年*4 月 13 日、被験者は呼吸困難を感じ始め、呼吸補助療法が継続された。人工呼吸器は装着されなかった。 投与年*4 月 15 日、肺画像を除く臨床検査パラメータと共に被験者の状態は臨床的に改善した。サイトカインストームが減弱していると考えられた。amiodarone の投与が中止された。院内カルテによると、同日初めて錯乱状態が認められ、その後、被験者が入院する前に、軽度の錯乱状態が被験者の家族によって確認されていた。投与年*4 月 19 日、臨床検査結果はインターロイキン 6 が 1129pg/mL、インターロイキン 8 が 230pg/mL、腫瘍壊死因子 α が 28.8pg/mL、インターロイキン 1β が 0.4pg/mL であった。サイトカインストームの増強を示す徴候が認められた。その後、vancomycin の投与が中止された。投与年*4 月 20 日、胸部 X 線検査の結果、中等度の持続性肺炎が認められた。浮腫に対して furosemide の投与が開始された。投与年*4 月 21 日、被験者はより強く呼吸困難を感じた。症状の悪化のため被験者は救急救命室に移され、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎及び低酸素症悪化に対して、朝に挿管が行われ人工呼吸器が装着された。投与年*4 月 25 日、被験者は依然として挿管され、状態不良であると報告された。被験者の両肺は完全に満たされており、被験者には不安定な見当識障害が認められた。酸素供給の補助のためプロニングが行われたが、この段階での予後は不良であった。血栓性微小血管症も疑われたが、その後、被験者は 2009 年以来耐糖能障害を有していたことが判明した。投与年*4 月 26 日、胸部 X 線検査の結果、多発性肺炎が認められた。投与年*4 月 29 日、疼痛管理のため hydromorphone の投与が開始された。
投与年*4 月 29 日	急性腎障害（2 回目）が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始 645 日後、本試験の治験薬投与開始 79 日後）。急性腎障害（2 回目）は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 投与年*5 月 2 日、被験者は、ステージ 3 の腎不全のため透析を開始し、投与年*5 月 15 日まで透析を受けた。投与年*5 月 4 日、人工呼吸器が外された。呼吸補助のため投与年*6 月 6 日まで被験者は気管切開された。 投与年*5 月 12 日、処置後出血及び無脈性電気活動が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始 658 日後、本試験の治験薬投与開始 92 日後）。処置後出血及び無脈性電気活動は重篤、重症度は生命を脅かす、治験薬と関連なしと判断された。 肉芽組織による閉塞を伴う気管切開部位周辺の出血のため、被験者には無脈性電気活動心肺蘇生が必要であった。気管切開チューブ部位の出血に対して気管支鏡検査が行われた。被験者は、calcium gluconate、fentanyl、protamine、及び midazolam を投与された。投与年*5 月 12 日、処置後出血及び無脈性電気活動に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。処置後出血及び無脈性電気活動の転帰は「回復」であった（発現と同日）。 投与年*5 月 15 日、被験者の腎臓の状態は回復期にあり、栄養失調のため投与年*6 月 30 日まで経皮内視鏡的胃瘻が留置された。投与年*5 月 16 日、透析が中止された。被験者からのわずかな反応があり、やや改善が認められた。人工呼吸器の撤去が検討された。
投与年*5 月 21 日	急性腎障害（2 回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。急性腎障害（2 回目）の転帰は「回復」であった（発現から 23 日後）。

投与年*6月1日	挿管は投与年*6月1日まで継続された。投与年*6月8日、ＣＯＶＩＤ－１９関連の錯乱状態が改善し、被験者は救急救命室を出てCOVID-19リハビリテーション室に移った。被験者は、腎臓の回復期にあると考えられた。投与年*6月9日、気管切開チューブが外された。被験者はCOVID-19ワクチンの接種を受けた（翌年*5月19日、翌年*6月10日）。投与年*7月6日、臨床検査結果はグルコースが85mg/dL（基準範囲：60～100mg/dL）、ナトリウムが142mmol/L（基準範囲：135～145mmol/L）、カリウムが4.1mmol/L（基準範囲：3.5～5.2mmol/L）、クロールが108mEq/L（基準範囲：96～108mEq/L）、CO_2が236.2mmol/L（基準範囲：22～30mEq/L）、BUNが12mg/dL（基準範囲：6～23mg/dL）、カルシウムが10.2mg/dL（基準範囲：8.5～10.5mg/dL）、WBC数が13.2K/μL（基準範囲：4.5～11K/μL）、RBC数が4.21M/μL（基準範囲：4.50～6M/μL）、ヘモグロビンが11.9g/dL（基準範囲：13.9～16.3g/dL）、ヘマトクリットが37.8%（基準範囲：42%～52%）、MCVが89.8fL（基準範囲：80～98fL）、MCHCが31.5d/dL（基準範囲：32～36.5d/dL）、及び血小板数が334k/μL（基準範囲：150～450k/μL）であった。投与年*7月8日、ＣＯＶＩＤ－１９関連の錯乱状態は軽快し、被験者は退院した。退院時に、被験者はamiodarone、apixaban、diltiazem、docusate、famotidine、gabapentin、hydrocortisone、midodrine、multivitamin、pantoprazole、polyethylene glycol、pyridostigmine、vitamin B6、sennosides、及びtamsulosinを処方された。同日（投与年*7月8日）、被験者のクレアチニンクリアランス値は一定であった。投与年*7月28日、被験者はリハビリテーション室を退院した。リハビリテーション室への入院時まではステージ2の軽度慢性腎疾患が認められたが、リハビリテーション室からの退院時には改善していた。 入院時に被験者が治験薬を持参しなかったため、被験者が入院した時に治験薬の投与が中断された。入院前の最終投与日は投与年*4月4日であり、投与年*4月9日に治験薬の投与が再開された。
投与年*6月6日	急性腎障害（1回目）に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。急性腎障害（1回目）の転帰は「回復」であった（発現から63日後）。
投与年*6月8日	ＣＯＶＩＤ－１９（診断及び関連する低酸素症）、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎、及び敗血症に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。ＣＯＶＩＤ－１９及びＣＯＶＩＤ－１９肺炎の転帰は「回復（後遺症あり）（不特定の後遺症）」であった（発現から65日後）。ＣＯＶＩＤ－１９関連の低酸素症及び敗血症の転帰は「回復」であった（発現から65日後）。
投与年*8月1日	錯乱状態に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。錯乱状態の転帰は「回復」であった（発現から119日後）。
投与年*8月20日	X線検査で線維症が認められ、ＣＯＶＩＤ－１９が原因と考えられた。
投与年*10月12日	上部消化管超音波検査の結果、膵臓の嚢胞、胆管結石（胆管炎なし）、及び胆嚢炎（閉塞なし）が認められ、いずれも非重篤であった。投与年*10　月20日、総胆管に複数の胆石が確認された。投与年*11月9日、内視鏡的逆行性胆道膵管造影（ERCP）の結果、胆管結石及び胆嚢炎（閉塞なし）が認められた。総胆管結石に対して、被験者は難易度の高いERCPを受けた。予防的に膵管ステントの留置を必要とする胆管乳頭狭窄のため、ダブルガイドワイヤーを補助的に用いる等の多大な努力がなされたものの胆管カニュレーション法は失敗した。同日（投与年*11月9日）、血液培養の結果、グラム陰性菌陽性であった。ERCPを行った日の夜、被験者は高度かつ急性の悪心及び急性の腹痛を認め、胆石の除去及びステント留置が試みられた。処置後、被験者の状態は改善した。被験者には、無脈性電気活動心停止、気管切開後の呼吸不全状態（カニューレ抜管）、及びERCP後の胆管結石が認められ、胆石の除去が試みられた。
投与年*11月10日	胆管炎、膵炎、及び処置後敗血症が発現した（MG0009試験の治験薬投与開始840日後、本試験の治験薬投与開始274日後）。胆管炎、膵炎、及び処置後敗血症はいずれも重篤、治験薬と関連なしと判断された。胆管炎の重症度は高度、膵炎及び処置後敗血症の重症度は生命を脅かすであった。

投与年*11 月 10 日、ERCP 後膵炎関連の敗血症、急性膵炎、グラム陰性菌による菌血症（血液培養の結果は *Enterobacter cloacae* 陽性）、及び胆管炎のため、被験者は入院した。夜、ERCP 後の高度かつ急性の腹痛が発現し、白血球増加症、リパーゼ上昇、及び膵臓周囲の脂肪組織浸潤が認められた。気管支肺胞洗浄液のボーラス投与にも関わらず、被験者は一晩中、持続的に低血圧状態であり、急性腎障害の悪化、トランスアミナーゼ上昇、直接型高ビリルビン血症、及び乳酸が認められた。同日（投与年*11 月 10 日）、リパーゼは 1.08、血中重炭酸塩は 26、pO2 は 53、及び二酸化炭素分圧は 45 であった。腹部 CT 検査の結果、十二指腸に及ぶ膵管ステント留置、膵頭部及び膵体部に軽度の膵臓周囲脂肪組織浸潤、並びに適切な臨床状況での早期膵炎に合致する所見が認められ、膵
臓周辺に分離した体液貯留は認められなかった。以前の MRI 検査で認められた膵体部の 1.9cm 大の嚢胞に対する治療が推奨された。両肺底部にわずかな多発性網状線形陰影が認められ、左肺よりも右肺で大きく、投与年*8 月 20 日の胸部 CT 画像と比較してわずかに
改善していた。左肺上葉に多層の斑状すりガラス様陰影幅が間隔を置いて増大しており、胆石症及び腸憩室も認められた。被験者によると、投与年*11 月 10 日に治験薬を投与しなかったが、翌日の投与年*11 月 11 日には投与を継続した。投与年*11 月 11 日、磁気共鳴胆道膵管造影の結果、膵頭部内の T2 シグナルが増強し、少量の体液及び浮腫を隣接して伴う鉤状突起が後腹膜に認められた。この所見は、被験者の ERCP 膵炎の既往歴と合致した。排出可能な程の体液貯留はなく、膵体部内の複雑性嚢胞の大きさは 2.1cm 大で一定であり、両側に少量の胸水が右側で多く認められた。静脈注入造影剤の不足のため、更なる特定には限界があった。リパーゼは 1.373 であった。投与年*11 月 12 日、被験者は再度 ERCP を受け、膵管ステントが除去されてプラスチック製の胆管ステントが留置された。胆管造影画像にみられた膨大部の狭窄を生検及び擦り取り、乳頭括約筋切開術及びバルーンにより確認した結果、結石は認められなかった。トロポニン I は 0.19 であった。血液培養の結果は陰性であった。肝機能検査の結果に改善が認められ、疼痛は消失した。投与年*11 月 13 日に ECG、投与年*11 月 15 日に胸部 X 線検査が行われた（結果の報告なし）。投与年*11 月 16 日、活性化部分トロンボプラスチン時間は 29.6、SpO2 は 84.1、プロトロンビン時間は 13.8、及び国際標準化比は 1.1 であった。PCR 検査の結果、単純ヘルペスウイルス 1 型が検出され、単純ヘルペスウイルス 2 型は検出されなかった。投与年*11 月 17 日、臨床検査結果は、WBC 数が 15.4×10^3/μL（基準範囲：4.5～11×10^3/μL）、RBC 数が 4.15×10^6/μL（基準範囲：4.5～6×10^6/μL）、ヘモグロビンが 12.1g/dL（基準範囲：13.9～16.3g/dL）、ヘマトクリットが 37.1%（基準範囲：42%～52%）、血小板数が 250×10^3/μL（基準範囲：150～450×10^3/μL）、好中球が 57%（基準範囲：40%～78%）、好酸球が 6%（基準範囲：0%～5%）、絶対好中球数が 9.09×10^3/μL（基準範囲：1.9～8×10^3/μL）であった。被験者は、salbutamol、ipratropium、cefepime、hydrocortisone、hydromorphone、metronidazole、ondansetron、paracetamol、Lactated ringer's solution、piperacillin with tazobactam、及び vancomycin を投与され、ERCP ステントが除去された。更に、被験者は cefepime を 10 日間投与後、非出血性の水様便を認め、腹痛、白血球増加症（13.5 に減少したが投与年*11 月 19 日に 24.7 に倍増）、及び上腹部痛を伴っていた。悪心、嘔吐、及び発熱は認められなかった。投与年*11 月 20 日、酵素免疫測定法による *Clostridium difficile* 由来毒素 A 遺伝子検査の結果は陽性であった。被験者の状態は vancomycin の投与により改善し、下痢は消失して WBC 数は減少した。投与年*11 月 25 日、WBC 数は 12.3×10^3/μL、ヘモグロビンは 13.3g/dL、グルコースは 96、ナトリウムは 7140、カリウムは 5.1、BUN は 27、クレアチニンは 1.63、ALT は 34、AST は 30、好中球数は 59%、リンパ球は 28%、及び血小板数は 553×10^3/μL であった。リスク要因として、*Enterobacter cloacae*、*Clostridium difficile*、及び膵嚢胞が挙げられた。被験者に、家族性膵炎、遺伝性疾患、胆管疾患、及び塞栓症の既往歴、アルコール症、膵損傷、妊娠、寄生虫、悪性腫瘍、血管疾患、及び代謝障害はなかった。投与年*11 月 19 日に被験者は退院する予定であったが、*Clostridium difficile* のため延期された。被験者は抗生物質を投与された。投与年*11 月 25 日、ステント置換後に膵炎、胆管炎、ERCP 後の敗血症が消失し、被験者は安定した状態で退院した。投与年*11 月 29 日、被験者は抗生物質の投与を終了した。治験責任医師によると、胆管結石（ERCP 後）及び膵炎の原因は、コロナウイルスと考えられた。

投与年*11 月 25 日

胆管炎、膵炎、及び処置後敗血症に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。胆管炎、膵炎、及び処置後敗血症の転帰は「回復」であった（発現から 16 日後）。

翌年*2月23日	胆管狭窄が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始 945 日後、本試験の治験薬投与開始 379 日後）。胆管狭窄は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。 翌年*2月23日、被験者は再度の ERCP 及びステント除去のため外来受診したが、乳頭狭窄が疑われたため、最終的にメタルステントを再度留置された。腹痛が発現し、ERCP 後膵炎の再発の可能性があった。被験者は非中毒性であったが 6/10 上腹部痛があり、経過観察のため入院した。翌年*2月24日、被験者は退院した。被験者の状態は改善し、他に問題は認められなかった。翌年*2月24日、リパーゼは 83U/L、総蛋白は 6g/dL、アルブミンは 3.4g/dL、ALP は 85U/L、ALT は 14U/L、AST は 20U/L、総ビリルビンは1.1mg/dL、及び直接ビリルビンは 0.3mg/dL であった。被験者は、fentanyl、hydromorphone、ketorolac、及び ondansetron を投与された。翌年*2月25日、リパーゼは 44U/L、総蛋白は 6.1g/dL、アルブミンは 3.6g/dL、ALP は 106U/L、ALT は 15U/L、AST は 21U/L、及び総ビリルビンは 0.9mg/dL であった。
翌年*2月25日	被験者は退院した。 胆管狭窄に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。胆管狭窄の転帰は「回復」であった（発現から 3 日後）。
翌年*5月24日	留置されていたメタル／プラスチック製の胆管ステントが除去され、明らかな腫瘤及びポリープは認められなかった。胆管造影画像で、胆管末梢内側の膨張部に継続して剥離が認められた。蛍光透視法及び内視鏡検査共に、胆汁排泄の明らかな遅延が認められた。細胞学的検査のため、まず狭窄部位を擦り取った後、内視鏡下で生検が行われた。その結果、活動性慢性炎症、びらん、肉芽組織形成、及び反応性変化を伴う膨張型粘膜が認められ、悪性腫瘍は認められなかった。狭窄部位は良性で、臨床的重大性はないと考えられた。しかし、胆管炎の既往があることから、小さい胆管ステントを留置することが決定された。被験者は、小さい胆管ステントの経過観察のため再度画像検査を受け、細胞学的検査及び病理検査の結果を参照するよう勧められた。翌年*8月23日、総蛋白は 8.1g/dL、アルブミンは 4.4g/dL、ALP は 108U/L、ALT は 22U/L、AST は 24U/L、総ビリルビンは 0.3mg/dL、及び直接ビリルビンは 0.1mg/dL 未満であった。翌年*8月27日、ALP は 92U/L 及びリパーゼは 74U/L であった。 被験者は本試験を継続した。

（4） ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：トランスアミナーゼ上昇、膵腫瘤】

年齢、人種、性別、体重	6[redacted]歳、白人、男性、6[redacted]kg
既往歴	脳振盪後症候群、扁桃摘出、股関節手術、股関節形成、胆管ステント留置（胆管ステント挿入）、遠隔転移（胆管転移）を伴う前立腺癌
合併症	薬物過敏症（penicillin アレルギー）、1 型糖尿病、薬物過敏症（fluoxetine、moxifloxacin、及び sertraline アレルギー）、アンドロゲン欠乏症（テストステロン生合成不足）、腰仙部神経根障害（右神経根障害を伴う腰仙椎疾患）、高脂血症、高血圧、うつ病、変形性関節症、大腸ポリープ、薬物過敏症（azathioprine 及び azithromycin アレルギー）、副腎腺腫、肉芽腫、睡眠時無呼吸症候群、不眠症、ビタミンＢ１２欠乏、ビタミンD欠乏、冠動脈硬化症
MG と診断された時期	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
併用薬（SAE 発現時に使用）	トランスアミナーゼ上昇及び膵腫瘤：finasteride、rosuvastatin、duloxetine、insulin Degludec、losartan、zolpidem、vitamin B12、acetylsalicylic acid、metformin、tamsulosin、mycophenolate、ondansetron、semaglutide、famotidine、macrogol 3350、simeticone 膵腫瘤：probiotic with calcium carbonate、fish oil、multivitamin
SAE（PT）	トランスアミナーゼ濃度上昇（トランスアミナーゼ上昇）、膵腫瘤（膵腫瘤）
重症度、治験薬の処置、転帰	トランスアミナーゼ上昇：中等度、用量変更なし、未回復 膵腫瘤：高度、用量変更なし、未回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	トランスアミナーゼ上昇：91 日、罹患中 膵腫瘤：94 日、罹患中

SAE 発現時の投与量	トランスアミナーゼ上昇：ジルコプラン 0.3mg/kg 膵腫瘤：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	トランスアミナーゼ上昇：関連なし 膵腫瘤：関連なし

a. 治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

被験者は癌の家族歴を有していなかった。被験者は過去に喫煙及び飲酒を嗜んでいた（現在は嗜まない）。

投与年*2 月 13 日　MG0010 試験に参加。

投与年*3 月 4 日　ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。

投与年*3 月 31 日　胃腸症候群（腹部不快感、間欠的な悪心、及び嘔吐を伴う）が発現した。胃腸症候群は非重篤であった。

投与年*4 月 1 日　胃腸症候群の転帰は「回復」であった。

投与年*6 月 1 日　MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。

20[redacted]年 6 月 2 日　本試験に参加。本試験におけるジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。

投与年*6 月 16 日　腹部不快感が発現した。投与年*6 月 17 日、腹部不快感に加えて悪心及び嘔吐を併発した。投与年*6 月 20 日、胃の問題は継続していた。投与年*6 月 30 日、被験者の主治医は semaglutide 及び metformin の投与を中止し、胃の問題が改善するか確認することを提案した。投与年*7 月 1 日、胆嚢超音波、COVID-19、及び血液検査（項目不明）の結果はいずれも陰性であった。投与年*7 月 9 日、semaglutide の投与が再開された。投与年*7 月 27 日、胃の問題は継続し、腹部膨満感、過剰ガス、吐き気、吐血、及び限局性の腹痛を伴った。被験者は polyethylene glycol、famotidine、及び Gas-X を投与された。

投与年*8 月 31 日　トランスアミナーゼ上昇が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 181 日後、本試験の治験薬投与開始 91 日後）。トランスアミナーゼ上昇は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。

投与年*8 月 31 日、血液検査の結果、被験者のトランスアミナーゼ濃度の上昇が示された。治験責任医師は、本事象は転移性前立腺癌から転移により胆管の流れが閉塞したことに起因すると判断した。被験者には悪心、嘔吐、及び体重減少の症状があり、病院を受診した。
被験者の臨床検査結果を以下に示した。

Date/Visit	Study Day[a]	ALT (5 – 48U/L)	AST (8 – 40U/L)	ALP (40 – 129U/L)	GGT (10 – 50U/L)	Bilirubin (3 – 21µmol/L)
02 Jun 投与年*/ Screening	Day 0	19	16	56	17	5
25 Aug 投与年*/ Week E12	Day 84	62	44	190	246	5

ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; GGT=gamma glutamyltransferase
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): Listing 16.2.1.1, Listing 16.2.8.2

トランスアミナーゼ上昇に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点のトランスアミナーゼ上昇の転帰は「未回復」であった。

投与年*9 月 3 日	膵腫瘤（グレード 3）が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 184 日後、本試験の治験薬投与開始 94 日後）。膵腫瘤は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は診察を受け、膵腫瘤（転移の確定診断を伴わない）が認められた。被験者には膵管細胞の顕著な異型性が認められ、腺癌の所見と一致したが、吸引された細胞の数が不十分であったため確定診断には至らなかった。被験者には更なる症状（疲労等）が発現し、悪心及び嘔吐は改善した。体重は横ばい状態からわずかに改善した。黄疸、尿、及び便の色の変化は認められなかった。被験者の腹部の疼痛は背部へと広がった。鎮痛薬の他に、疼痛の明確な増悪因子及び緩和因子は認められなかった。投与年*9 月 8 日、被験者は ERCP、超音波内視鏡検査、及び腹腔鏡検査を受け、転移は認められなかった。 2 つの生検検体が採取されたが、診断には至らなかった。腹腔鏡検査では、癌を発見することはできなかった。 投与年*10 月 1 日、食道胃十二指腸内視鏡検査が実施された（結果の報告なし）。投与年*10 月 5 日、生検が実施された（結果の報告なし）。投与年*10 月 19 日、糖鎖抗原 19-9 値に異常（920）が認められた。CT 検査で異常細胞が認められたが、診断には至らなかった。全血球数及び代謝機能検査の結果は異常であった。被験者の血中グルコース値は 217、ヘモグロビンは 10.8 であった（単位及び基準範囲の報告なし）。投与年*10 月 20 日、被験者の状態は膵癌の疑い（生検の結果から確定できない）と診断された。日付不明、被験者は膵癌の手術を受けた。 膵腫瘤に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の膵腫瘤の転帰は「未回復」であった。
投与年*10 月 20 日	最終来院。被験者は試験を中止した（治験薬の最終投与日：投与年*10 月 19 日）。
投与年*12 月 3 日	被験者は自宅で死亡した。 死因の報告はなかった。治験責任医師は、膵癌による合併症の可能性が死因として疑われると判断した。死亡する前、被験者には情緒的ストレスがあった。剖検の実施状況は不明であった。リスク因子は糖尿病及び膵癌であった。被験者にはてんかん及び痙攣発作の既往はなかった。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：重症筋無力症（1 回目）、重症筋無力症（2 回目）、重症筋無力症（3 回目）、重症筋無力症（4 回目）】

年齢、人種、性別、体重	6[redacted]歳、白人、男性、11[redacted]kg
既往歴	虫垂切除、頚部手術、膝関節形成、腎結石症、胸腺摘除
合併症	関節炎、胃食道逆流性疾患、痛風、心筋症、睡眠時無呼吸症候群、口内乾燥、急性胆嚢炎、血中カリウム減少、貧血、うつ病、不眠症、裂孔ヘルニア、副腎機能不全、心房細動、ビタミンＢ１２欠乏、冠動脈疾患、高血圧
MG と診断された時期	20[redacted]年[redacted]月（日にち不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	重症筋無力症（1～4 回目）：allopurinol、mycophenolate、pyridostigmine、iron、cholecalciferol、diclofenac、fluticasone、sulfamethoxazole with trimethoprim、prednisone、pravastatin、amiodarone、glyceryl trinitrate、acetylsalicylic acid、apixaban、pantoprazole、metoprolol、rosuvastatin 重症筋無力症（1～3 回目）：potassium 重症筋無力症（2 及び 3 回目）：tramadol、vitamin B12 重症筋無力症（2 回目）：bisacodyl、morphine、paracetamol、valaciclovir 重症筋無力症（3 及び 4 回目）：lisinopril、topiramate、chlortalidone、isosorbide mononitrate 重症筋無力症（4 回目）：cyclobenzaprine、vitamin B12
SAE（PT）	重症筋無力症の悪化（重症筋無力症）（4 回）
重症度、治験薬の処置、転帰	重症筋無力症（1 回目）：中等度、用量変更なし、回復 重症筋無力症（2 回目）：中等度、用量変更なし、回復 重症筋無力症（3 回目）：中等度、用量変更なし、回復 重症筋無力症（4 回目）：中等度、用量変更なし、回復

発現までの日数[a]、持続期間[b]	重症筋無力症（1回目）：10日、12日間 重症筋無力症（2回目）：127日、1日間 重症筋無力症（3回目）：190日、11日間 重症筋無力症（4回目）：242日、15日間
SAE発現時の投与量	重症筋無力症（1回目）：ジルコプラン0.3mg/kg 重症筋無力症（2回目）：ジルコプラン0.3mg/kg 重症筋無力症（3回目）：ジルコプラン0.3mg/kg 重症筋無力症（4回目）：ジルコプラン0.3mg/kg
治験薬との因果関係	重症筋無力症（1回目）：関連なし 重症筋無力症（2回目）：関連なし 重症筋無力症（3回目）：関連なし 重症筋無力症（4回目）：関連なし

a. 治験薬投与開始日を1日とした発現日までの日数
b. 発現日を1日とした転帰日までの日数

処置及び経過

前々年*6月12日	MG0009試験に参加。
前々年*6月26日	ジルコプラン0.3mg/kg群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
投与年*1月7日	本試験に参加。
投与年*2月20日	重症筋無力症が発現した。重症筋無力症は非重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。重症筋無力症を罹患中、被験者はlidocaine、albumin human、anticoagulant citrate dextrose、calcium gluconate、heparin、paracetamol、varenicline、cyanocobalamin、ondansetron、metoprolol、及びrosuvastatinを投与された。
投与年*2月21日	MG0009試験最終投与。MG0009試験を完了した。
投与年*3月2日	重症筋無力症の転帰は「回復」であった。
20[redacted]年3月3日	本試験におけるジルコプラン0.3mg/kgの初回投与を受けた。
投与年*3月12日	MGの悪化（1回目）が発現した（MG0009試験の治験薬投与開始626日後、本試験の治験薬投与開始10日後）。MGの悪化（1回目）は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。 投与年*3月12日、被験者はMGの悪化のため入院した。朝、全身の脱力／疲労、下肢の脱力、咀嚼困難、複視、及び発語の変化が発現し、被験者はこれらの事象の悪化を訴えた。被験者は神経科医からPLEXを再度受けるように指示された後、深夜に入院した。投与年*3月13日、胸部CT検査で、被験者の状態が胸骨中央部の切開後（下方が癒着不能）であり、縦隔及び実質が石灰化し（過去の肉芽腫性疾患と整合）、限局的な硬化を示す領域はなく、両肺に軽度の気腫性変化が認められることが示された。腹部CT検査では、肝ドームの被膜下のわずかな液体貯留、胆嚢切除後の状態（肝内胆管の空気が認められる）、膵体尾部の安定状態にある索状変化（過去の膵炎と関連する可能性がある）、臍帯周囲の小さなヘルニア（脂肪を含む）、血管石灰化（大動脈瘤は認められない）、及び腹腔動脈瘤の残存（1.2cm）が示され、脾臓及び膵臓内の腫瘤は示されなかった。骨盤CT検査では、左前腹壁の索状変化（注射と関連する可能性がある）、陰影を伴 わない腸（憩室性疾患と整合する所見を示す）、左下腹部の安定状態の小さな瘻孔の残存、明らかな虫垂切除後の状態、両側鼠径ヘルニア（脂肪を含む）、側弯症を伴う両股関節及び脊椎の変性的変化、頚椎の術後変化、並びに左肋骨の古い骨折の存在が示された。中心静脈造影では、左内頚静脈及び左外頚静脈の閉塞が示され、トンネルカテーテルが挿入された。臨床検査では、WBC数が7.4×10^9/L（基準範囲：$3.9\sim9.9\times10^9$/L）、RBC数が3.8×10^{12}/L（基準範囲：$4.1\sim5.7\times10^{12}$/L）、ヘモグロビンが12.1g/dL（基準範囲：13～17g/dL）、ヘマトクリットが39.5%（基準範囲：39%～49%）、MCVが103.9fL（基準範囲：81～98fL）、MCHCが30.6g/dL（基準範囲：31～35g/dL）、及びグルコースが129mg/dL（基準範囲：65～110mg/dL）であった。被験者は局所麻酔薬としてxylocaine 1%、麻酔薬としてbupivacaine 0.5% with epinephrineを投与され、トンネルカテーテルを通じて最初のPLEXを受けた。投与年*3月15日、被験者のビタミンB12は292pg/mL（基準範囲：218～1124pg/mL）であった。 投与年*3月21日、被験者は5回のPLEXを完了した。臨床検査では、WBC数が8.71×10^9/L、RBC数が3.6×10^{12}/L、ヘモグロビンが11.6g/dL、ヘマトクリットが36.7%、 MCVが102.5fL、MCHCが31.6g/dL、血小板数が159.0×10^9/L、及びグルコースが97mg/dLであった。

	入院中、被験者は isosorbide mononitrate、lisinopril、spironolactone 及び metoprolol を投与された。本事象は、本試験の開始から 4 週間以内に発現した 2 回目の MG の悪化（1 回目は MG0009 試験中に発現）であったため、prednisone を 13mg/日から 20mg/日に増量した。被験者は理学療法士の診察を受け、退院後に自宅で理学療法を受けることを推奨された。入院中の被験者の努力吸気肺活量は、医療機関の規定する基準範囲（被験者の身長、年齢、及び体重に基づき算出）の範囲内であり、適正な値であった。 投与年*3 月 23 日、被験者は神経科医の外来診療並びにかかりつけ医及び内分泌専門医による経過観察を受け、退院した。治験責任医師は、MG の悪化はグレード 2（中等度）であり、基礎疾患及びストレス要因と関連ありと判断した。投与年*3 月 24 日、トンネルカテーテルは除去された。
投与年*3 月 23 日	MG の悪化（1 回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。MG の悪化（1 回目）の転帰は「回復」であった（発現から 12 日後）。
投与年*4 月 13 日	MG 症状の悪化が発現した。MG の症状の増悪は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。
投与年*7 月 7 日	MG 症状の悪化は SAE となった［MG の悪化（2 回目）］（MG0009 試験の治験薬投与開始 743 日後、本試験の治験薬投与開始 127 日後）。MG の悪化（2 回目）は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。
	投与年*6 月 29 日、被験者の父親が死亡した。その後、投与年*7 月 3 日頃から MG 症状の悪化が認められた。被験者は MG の再発に対する治療を受け、5 回のうちの最初の PLEX を開始した。右側腹部痛が発現し、被験者は鎮痛薬を投与された。疼痛は移動性の背部痛へと進行し、排尿困難が併発した。疼痛は腎結石の通過によるものと考えられた。 投与年*7 月 7 日、被験者は MG 症状の悪化のため入院した。脱力、疲労、及び眼瞼下垂が発現した。同日、腹部／骨盤 CT 検査では、空腸近位部の腸重積を示す短い断片（拡張を伴わない）が認められ、活発な蠕動に関連する一過性の腸重積症の所見とおおむね一致した。経口造影剤は、腸重積部位の遠位部を滞りなく通過した。非閉塞性の小さな腎結石が両側に認められた。やや安定した肝胆道が突き出ていた。胆嚢は CT 画像で確認できなかった。肝ドームに、安定状態にある低密度の病変が認められた。盲腸近傍に、過去の虫垂切除に関連すると考えられる手術による変化が認められた。右結腸及び横行結腸に多量の便が認められ、便秘が存在する可能性が示唆された。骨盤 CT では、遠位小腸のループと S 状結腸の結合（過去の S 状憩室炎に関連すると考えられる）が認められた。結合に伴う閉塞は認められなかった。胸部 X 線検査（一方向画像）では、下肺の左下葉内の気腔に薄い陰影が新たに発現していることが示された。X 線検査の所見は非特異的であり、左下肺の肺底無気肺である可能性が高く、臨床的相関があると判断された。所見の改善又は完全な消失を確認するため、被験者には短期間の経過観察が推奨された。
	MG の悪化（2 回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。MG の悪化（2 回目）の転帰は「回復」であった（発現と同日）。
投与年*7 月 8 日	胸部 X 線検査では、急性の心肺疾患及び軽度の慢性閉塞性肺疾患は認められなかった。 投与年*7 月 15 日～投与年*7 月 17 日、PLEX を数回受けた後、低フィブリノゲン血症が発現した。被験者は cryoprecipitate を投与された。最後の PLEX を受けた後、被験者の状態は改善していた。投与年*7 月 17 日、臨床検査（単位及び基準範囲の報告なし）の結果、WBC 数が 8.86、ヘモグロビンが 12.8（低値）、血小板数が 172、クレアチニンが 1.0、BUN が 17、及びグルコースが 87 であった。血液透析のための右総大腿のトンネルカテーテルが除去された。同日（投与年*7 月 17 日）、被験者は退院した。退院時、被験者は mycophenolate、pyridostigmine、prednisone、paracetamol、diclofenac、morphine、及び bisacodyl を処方された。
投与年*7 月 17 日	投与年*4 月 13 日に発現した MG 症状の悪化の転帰は「回復」であった。
投与年*8 月 2 日	MG 症状の悪化が発現した。MG 症状の悪化は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。
投与年*9 月 4 日	眼瞼下垂、夜間の複視、易疲労感、四肢脱力、嚥下障害、及び首下がり（MG の悪化）が発現し始めた。被験者は頭を持ち上げようとすると、首にこわばりを感じた。また、羞明並びに大腿部、ふくらはぎ、及び手の筋肉痛も発現した。発熱、悪寒、悪心、嘔吐、インフルエンザ様上気道感染の症状、咽喉痛、下痢、腹痛、及び咳嗽はなかった。被験者に新型コロナウイルスへの既知の曝露はなかった。

投与年*9 月 8 日	MG 症状の悪化は SAE となった［MG の悪化（3 回目）］（MG0009 試験の治験薬投与開始 806 日後、本試験の治験薬投与開始 190 日後）。MG の悪化（3 回目）は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。 投与年*9 月 8 日、被験者は MG の増悪及び PLEX のため入院した。医師の診察では、両眼性眼瞼下垂（眼筋麻痺を伴わない）及び軽度の首伸筋の脱力が示された。両手の筋肉の脱力（他の筋肉の強度は正常）及び極めて強い咳嗽が発現し、その他に重要な診察所見はなかった。特に被験者の首は柔軟であり、髄膜症の併発はなかった。 同日、QMG 総スコアが 24 点、MG-ADL が 9 点、及び努力肺活量が 52%であった。投与年*6 月 16 日にも同一の検査が実施されており、QMG 総スコアが 19 点、MG-ADL が 4 点、及び努力肺活量が 57%であった。治験責任医師は、MG の増悪の原因を診断することができなかった。同日（投与年*9 月 8 日）、12 誘導 ECG の結果は異常であり、融合収縮及び心房性期外収縮が認められたが、心室性期外収縮は認められなかった。 投与年*9 月 9 日、頚椎の MRI 検査（造影剤なし）では、C5～6 の前頚部椎間板切除及び癒合並びに様々な程度の脊椎症（C4～5 及び C6～7 で最も顕著であり、著しい神経孔狭窄を伴っていた）が示され、脊髄信号の明らかな異常は示されなかった。同日、トンネルカテーテルが挿入された。投与年*9 月 10 日、左大腿部の MRI 検査（造影剤なし）では、急性の所見は示されず、左大腿直筋近位部に過去の外傷に関連すると考えられる限局性脂肪萎縮が示された。その他の左大腿筋肉組織の体積は正常であり、浮腫の徴候は認められなかった。投与年*9 月 14 日、右上肢静脈造影では、右鎖骨下部の腕頭静脈分岐部に、右内頚静脈及び右外頚静脈の慢性完全閉塞と考えられる高度の狭窄が示された。左上肢静脈造影では、左内頚静脈及び左外頚静脈の慢性完全閉塞と考えられる所見を除き、顕著な異常は示されなかった。 投与年*9 月 17 日、経胸壁心エコーでは、軽度の左室拡張、軽度の求心性左室肥大、中等度の左室 EF 低下（EF：40%）、局所壁運動異常の特定、及び軽度の左房拡張が示された。右室の大きさ及び機能並びに下大静脈の大きさ及び虚脱指数は正常（拡張機能障害は認められない）であり、グレード 2 の左房圧の上昇の所見と一致した。被験者には手内筋の脱力、並びに腕及び脚の近位部の脱力を伴う安静時の首下がりと共に安静時の両眼性眼筋麻痺が両側に認められた。被験者は PLEX を受け、その他に potassium、cyclobenzaprine、及び pyridostigmine を投与された。被験者には低カリウム血症及び低フィブリノゲン血症も認められた（投与年*9 月 8 日～投与年*9 月 18 日）。神経学的検査の結果は正常であった。投与年*9 月 18 日、被験者は退院した。投与年*9 月 21 日、トンネルカテーテルが除去された。治験責任医師は、MG の悪化をグレード 2（中等度）と評価した。病因の報告はなかった。免疫抑制薬、prednisone、mestinon、及び C5 変換酵素阻害薬による治療は被験者には不十分であり、頻繁な PLEX の実施及び慢性的なステロイド使用（2/2）が必要であった。
投与年*9 月 18 日	MG の悪化（3 回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。MG の悪化（3 回目）の転帰は「回復」であった（発現から 11 日後）。
投与年*10 月 3 日	MG の悪化が発現した。MG の悪化は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。
投与年*10 月 27 日	両眼性眼瞼下垂、不明瞭発語、咀嚼困難、頚部硬直、全身性筋肉痛、及び手足の重感が発現した。

投与年*10月30日	MGの悪化はSAEとなった［MGの悪化（4回目）］（MG0009試験の治験薬投与開始858日後、本試験の治験薬投与開始242日後）。MGの悪化（4回目）は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。 投与年*10月30日、グレード2のMGの悪化が発現した。投与年*11月2日、被験者は病院を受診した。同日、被験者は入院することになっていたが、個人的な理由のため帰宅した。投与年*11月3日、被験者はPLEXのため入院し、低カリウム血症に対してpotassiumの投与を開始した。Mycophenolateが増量された。入院中、動静脈瘻に対するトンネルカテーテルの留置が推奨されたため、被験者は血管外科で静脈アクセスの永続的な留置についての評価を受けた。投与年*11月4日、右総大腿静脈を通じてトンネルカテーテルが挿入された。投与年*11月5日、MRI検査では、様々な程度の神経孔狭窄を伴う腰椎症、L3～4の右関節下／近位部の椎間孔の尾側への突出（椎間関節症を伴う）、終板の骨棘に起因する右関節下の陥凹及び近位部の右神経孔の中等度の狭窄、並びにL4～5の脊柱管中央の狭窄が示された。入院7日目、そう痒及び疼痛を伴わない顔面皮疹が発現し、被験者は皮膚科医の診察を受けた。このような発疹が過去に発現したことはなく、被験者は慢性皮膚疾患を有することを否定した。被験者は脂漏性皮膚炎又は乾癬の懸念のため、皮膚科医の診察を受けた。生検が実施され、被験者はPLEXに加えて局所ステロイド、hydrocortisone、及びketoconazoleの投与を開始した。入院中、被験者の体力は改善した。投与年*11月10日、左下顎の皮膚パンチ生検で脂漏性乾癬が示された。同日、効果不十分及び他の試験へ参加する計画のため、被験者は治験薬投与を中止した。
投与年*11月13日	カテーテルの除去が成功し、被験者は退院した。 MGの悪化（4回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。MGの悪化（4回目）の転帰は「回復」であった（発現から15日後）。
投与年*12月22日	最終来院。被験者は医師の判断（効果不十分）により試験を中止した（治験薬最終投与日：投与年*11月10日）。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン0.3mg/kg／ジルコプラン0.3mg/kg群、SAE：心内膜炎（1回目）、心内膜炎（2回目）、カンジダ性心内膜炎、全身性炎症反応症候群】

年齢、人種、性別、体重	7[redacted]歳、白人、男性、9[redacted]kg
既往歴	基底細胞癌、虫垂切除、回盲部切除、肺塞栓症、腹壁手術、大脳静脈血栓症、四肢静脈血栓症（右前腕の血栓症）、心停止、気管切開、発熱、結腸瘻造設、胃瘻造設術、白内障手術
合併症	腹壁障害、胃食道逆流性疾患、高血圧、心臓ペースメーカー挿入、下肢静止不能症候群、副腎嚢胞、加齢黄斑変性（網膜の老人性黄斑変性）、バレット食道（異形成を伴うバレット食道）、良性前立腺肥大症、手根管症候群、大腸腺腫、糖尿病、嚥下障害、腸管瘻、黄斑円孔、片頭痛、洞結節機能不全、睡眠時無呼吸症候群、静脈血栓症
MGと診断された時期	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
併用薬（SAE発現時に使用）	カンジダ性心内膜炎及び全身性炎症反応症候群：amoxicillin、azathioprine、bacitracin、dextromethorphan、fluticasone、lansoprazole、lisinopril、loperamide、nystatin、ondansetron、paracetamol、piperacillin、proteins、pyridostigmine、atovaquone、loratadine、docusate、famotidine、hydromorphone、vitamins、apixaban、lipids、solutions for parenteral nutrition、terbinafine、sucralfate、meclozine 全身性炎症反応症候群：esomeprazole、hydroxyzine、lidocaine、glucose、combination of calcium chloride with potassium and sodium lactate、menthol with zinc、Ensure nutrition supplement、*Lactobacillus acidophilus*、naloxone、paraffin、triamcinolone、amlodipine、diclofenac、fluconazole、furosemide、mupirocin
SAE（PT）	心内膜炎（心内膜炎）（1回目）、心内膜炎（心内膜炎）（2回目）、カンジダ性心内膜炎（カンジダ性心内膜炎）、全身性炎症反応症候群（全身性炎症反応症候群）
重症度、治験薬の処置、転帰	心内膜炎（1回目）：高度、用量変更なし、回復 心内膜炎（2回目）：高度、用量変更なし、回復 カンジダ性心内膜炎：高度、用量変更なし、回復 全身性炎症反応症候群：高度、用量変更なし、回復

発現までの日数[a]、持続期間[b]	心内膜炎（1回目）：353 日、不明[c] 心内膜炎（2回目）：353 日、不明[c] カンジダ性心内膜炎：353 日、130 日間 全身性炎症反応症候群：490 日、7 日間
SAE 発現時の投与量	心内膜炎（1回目）：ジルコプラン 0.3mg/kg 心内膜炎（2回目）：ジルコプラン 0.3mg/kg カンジダ性心内膜炎：ジルコプラン 0.3mg/kg 全身性炎症反応症候群：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	心内膜炎（1回目）：関連なし 心内膜炎（2回目）：関連なし カンジダ性心内膜炎：関連なし 全身性炎症反応症候群：関連なし

a. 治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数
c. 正確な事象の終了日の報告がないため、持続期間を算出しなかった。

処置及び経過

前々年*7 月 18 日	MG0009 試験に参加。
前々年*8 月 1 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
日付不明	MG0009 試験中、悪心（3 回）、嘔吐（2 回）、及び頭痛が発現した。悪心（3 回）、嘔吐（2 回）、及び頭痛は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。悪心（3 回）、嘔吐（2 回）、及び頭痛の転帰は「回復」であった。
前々年*10 月 10 日	MG0009 試験の主要パート中に血液培養陽性が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始 71 日後）。血液培養陽性は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。血液培養陽性に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。
前々年*10　月 26　日	血液培養陽性の転帰は「回復」であった（発現から 17 日後）。
前年*　12 月 17 日	MG0009 試験の継続パート中にブドウ球菌性菌血症が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始 504 日後）。ブドウ球菌性菌血症は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。ブドウ球菌性菌血症に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。
前年*12月 24日	ブドウ球菌性菌血症の転帰は「回復」であった（発現から 8 日後）。
前年*　12 月 18 日	高熱、腎結石症、及び低血圧が発現した。高熱は非重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。腎結石症及び低血圧は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。 低血圧の転帰は「回復」であった（発現と同日）。本報告時点の腎結石症の転帰は「未回復」であった。
前年*　12 月 19 日 投	高熱の転帰は「回復」であった。
与年*2 月 10 日	MG0009 試験最終投与。MG00009 試験を完了し、本試験に参加。
投与年*3 月 4 日	本試験におけるジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
投与年*7 月（日にち不明）	悪心、回転性めまい、嘔吐、及び頭痛が発現した。悪心、回転性めまい、嘔吐、及び頭痛は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。 本報告時点の悪心の転帰は「未回復」であった。
投与年*8 月（日にち不明）	回転性めまい、嘔吐、及び頭痛の転帰は「回復」であった。
翌年*2 月 19 日	カンジダ性心内膜炎が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始 934 日後、本試験の治験薬投与開始 353 日後）。カンジダ性心内膜炎は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 翌年*2 月 19 日、発熱、胸痛、膿瘍、腹痛、腹壁血腫、急性腎障害、脾臓梗塞、低酸素症、及び胸水が発現した。発熱、胸痛、腹痛、及び低酸素症は非重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。膿瘍、腹壁血腫、急性腎障害、脾臓梗塞、及び胸水は非重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。

翌年* 2月19日、被験者は敗血症（AEとしての報告なし）のため入院した。胸部CT検査で胸水及び肺炎が認められた。被験者はcefepime及びmetronidazoleを投与された。翌年* 2月20日、脾臓膿瘍の疑いのため、CTガイド下で脾臓にドレーンが留置された。翌年* 3月2日、血管造影カテーテルで、中程度から多量の胸水が示された。翌年* 3月8日、腹部／骨盤CT検査で脾臓梗塞が認められた。
翌年* 3月16日、脾臓液の培養で*Strenotrophomonas maltophilia*及び*Enterobacter aerogenes*が検出された。翌年* 3月19日、気管吸引物からメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）が検出され、血液培養で*Enterococcus faecalis*及び*Pseudomonas*が検出された。翌年* 3月20日、血液培養で*Staphylococcus epidermidis*が検出された。翌年* 3月21日、翌年* 3月26日、及び翌年* 3月28日の複数回の血液培養で、*Candida albicans*が検出された。被験者は心内膜炎を併発するカンジダ血症（大動脈弁及び右房の可動性腫瘤を伴う）、右房のリードに起因する心内膜炎を伴う細菌性敗血症（*Enetrobacter aerogenes*、*Enterococcus faecalis*、*Pseudomonas*、及び*Staphylococcus epidermidis*）、脾臓梗塞及び膿瘍、腹直筋鞘血腫、中程度から多量の左胸水、血腫による急性失血性貧血、低カリウム血症、低マグネシウム血症、ビタミンK欠乏、急性腎不全、低酸素症、並びに失調と診断された。
翌年* 4月7日、医療機器が除去され、その後ドレナージを受けた部位に血腫が発現した。翌年* 4月13日、血管造影で血管塞栓症、動脈／静脈血腫、及び腹直筋血腫が示された。翌年* 4月23日、翌年* 4月27日、及び翌年* 5月8日に血液培養が繰り返し実施され、*Candida albicans*が検出された。被験者は脾臓膿瘍（ドレーン抜去を要する）、胸水（胸腔チューブ抜去を要する）、腹直筋鞘血腫（塞栓術及び血腫の外科的除去を要する）、及び電解質異常（継続的な補液の投与を要する）に対する治療を受けた。被験者はvancomycin、metronidazole、cefepime、minocycline、micafungin、daptomycin、fluconazole、amphotericin B、及びmeropenemを投与された。Micafunginの投与完了後、発熱が発現し、血液培養で*Candida*が検出された。被験者の入院は延長され、被験者は多数の感染、複数菌菌血症、及び医療機器による心内膜炎（初発）を併発するカンジダ血症（難治性）を合併した。
翌年* 5月13日、再度の経食道心エコーで、軽度の僧帽弁逆流、下行胸部大動脈及び大動脈弓の軽度の非可動性アテローム性疾患、右房側壁の1.5cmの独立した可動性腫瘤（ペースメーカーと比較して大きく見える）、大動脈弁の小さな索状の腫瘤（2ヵ所）、並びに右房の腫瘤／感染の拡張が示された。また、被験者は瘻孔からの慢性的な排液過多を合併し、中心静脈栄養（TPN）に依存していた。TPNの実施は保留された。翌年* 5月14日、被験者はamphotericin Bの投与を開始した。被験者はAngiojetを用いた処置が可能な医療機関へ移送されたが、経食道心エコーの結果に基づき実施されなかった。
翌年* 5月19日、被験者は入院した。腹部／骨盤及び胸部CT検査の結果、播種性／侵襲性カンジダ症が示された。翌年* 5月20日、背部膿瘍の培養で細菌の増殖は示されなかった。翌年* 5月21日、末梢挿入型中心静脈カテーテル（PICC）ラインが留置され、TPNが再開された。同日、脾臓の培養でMRSAが検出された。被験者はdaptomycinの投与を開始し、その後cefazolinの投与に変更した。再度の画像スキャン検査で、過去にドレナージを実施した脾臓の部位に液体貯留が示された。
翌年* 6月1日、標識WBCスキャンでは、他の急性の感染性の病巣は示されなかった。
翌年* 6月3日、再度の経食道心エコーで、左室収縮機能は低めではあるが正常（50%～55%）であり、右房の可動性の高エコー構造（以前の経食道心エコーでも認められた）が示され、弁に肉眼的な病変の増殖はなく、下行胸部大動脈及び大動脈弓に中等度の非可動性アテローム性疾患が示された。翌年* 6月21日、血液培養で細菌の増殖は示されなかった。同日、急性低酸素血症性呼吸不全（AEとしての報告なし）が発現した。被験者は集中治療室（内科）に移送され、フラッシュ肺水腫（2/2）及び高血圧緊急症（2/2）を発現していると考えられた。被験者は平均換気量保持機能を使用した人工呼吸器を設置された。被験者の状態は利尿を伴い改善した。同日（翌年* 6月21日）、心エコーで心弁膜症の所見は示されず、EFは正常であった。翌年* 6月22日、被験者は病室に戻された。維持液のIV投与の再開により、被験者は急性腎障害から回復した。翌年* 6月27日、血液培養の結果は陰性であった。被験者はhydroxyzine、acetaminophen、citric acid sodium citrate、compound Rx-B solution、dextrose、diphenhydramine、esomeprazole、doxycycline、lidocaine、insulin aspart、lidocaine、sodium chloride、polyvinyl alcohol sodium、pyridostigmine、loperamide、lactated Ringer's、lisinopril、glucagon、apixaban、Calmoseptine、carvedilol、daptomycin、hydromorphone、fat emulsion、amlodipine、fluconazole、diclofenac、furosemide、naloxone、mupirocin、nutrition supplement、petrolatum white、triamcinolone、*Lactobacillus acidophilus*、ondansetron、及びloratadineを投与された。翌年* 6月28日、被験者は退院した。

被験者のバイタルサインを以下に示した。

Date/Visit	Study Day[a]	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (bpm)
NAV/Baseline	NAV	144/83	72
04 Mar 投与年*/ Week E72	Day 23	140/83	87
26 May 投与年*/ Week E84	Day 106	136/90	105
25 Aug 投与年*/ Week E96	Day 197	139/86	108
17 Nov 投与年*/ Week E108	Day 281	140/84	84
09 Feb 翌年* / Week E120	Day 365	138/84	87

NAV=not available
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): Listing 16.2.1.1, Listing 16.2.9

翌年* 5 月 14 日　発熱、胸痛、膿瘍、腹痛、腹壁血腫、急性腎障害、脾臓梗塞、低酸素症、及び胸水の転帰は「回復」であった。

翌年* 6 月 28 日　カンジダ性心内膜炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。
カンジダ性心内膜炎の転帰は「回復」であった（発現から 130 日後）。

翌年* 7月 6 日　全身性炎症反応症候群が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始 1071 日後、本試験の治験薬投与開始 490 日後）。全身性炎症反応症候群は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。

翌年* 7 月 6 日、胸部 X 線検査では、PICC ラインが通過する左上大静脈領域に明らかな気胸はなく、両肺底部に軽度の無気肺を伴う右側横隔膜の上昇が示された。腹部 CT 検査では、腸閉塞又は憩室症の所見はなく、経皮胃瘻チューブは所定の位置にあり、遠位部の軽度の肥厚を伴うストーマの拡張、造影剤の食道下部への逆流、右腎の多数の非閉塞性腎杯結石、及び脾臓の膿瘍領域の低輝度が示された。胸部 CT 血管造影では、検査した範囲内に急性肺塞栓症はなく、呼吸運動の所見から亜区域性肺塞栓症は除外できず、甲状腺の位置にある気管に過去の気管切開時と比較して約 50%の管腔狭窄（前試験時からの顕著な変化はなく、被験者の呼吸困難の原因であったと考えられる）があり、無気肺及び硬化を伴う小さな両側胸水（前試験時と比較してやや改善した）が示された。鼻汁培養では MRSA 陽性であり、血液培養では細菌の増殖は示されなかった。便培養では、毒素産生 *Clostridium difficile* が検出された。入院時の最初の診断は、菌血症の疑いに続発する全身性炎症反応症候群及び右上腹部痛であった。沈降速度は 93mm/h（基準範囲：1～20mm/h）であり、COVID-19 及びその他のウイルス検査の結果は陰性であった。被験者は vancomycin、cefepime、及び metronidazole を投与された。翌年* 7 月 7 日、ECG を実施した（結果の報告なし）。代謝異常の管理のため、被験者は集中治療室に移送された。同日（翌年* 7 月 7 日）、腹水の *Clostridium difficile* の毒性試験の結果は陰性であった。
翌年* 7 月 8 日、肝胆道イミノ二酢酸検査では、急性胆嚢炎又は総胆管閉塞の所見は示されなかった。血液培養では細菌の増殖は示されず、グラム染色及び培養では、集塊からグラム陽性球菌が検出され、後に *Staphylococcus epidermidis* と同定された。PICC ラインへの細菌の定着が疑われたため、vancomycin の投与を中止した。右側の PICC ラインが交換された。被験者の臨床状態は改善し、明らかな感染源は認められなかった。治験責任医師は、コンタミネーションが原因で血液培養が陽性となった可能性があると判断した。被験者は熱がなく、白血球増加症が消失した状態が継続していた。翌年* 7 月 9 日、cefepime 及び metronidazole の投与を中止した。

翌年* 7 月 12 日　血液培養で細菌の増殖は示されなかった。同日（翌年* 7 月 12 日）、被験者は安定した状態で退院した。
全身性炎症反応症候群に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。
全身性炎症反応症候群の転帰は「回復」であった（発現から 7 日後）。

翌年* 11 月 9 日　最終来院。被験者は医師の判断により試験を中止した（治験薬最終投与日：翌年* 9 月 22 日）。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：心不全】

年齢、人種、性別、体重	6[redacted] 歳、白人、男性、14[redacted] kg
既往歴	ヘルニア修復、白内障、食道胃十二指腸内視鏡検査、肩回旋筋腱板修復、冠動脈造影（左心カテーテル検査を伴う）、経皮的冠動脈ステント留置（血管形成を伴う）を実施した可能性、慢性左室不全、左前下行枝中央部へのステント留置、非アルコール性脂肪性肝炎、扁桃摘出、前喫煙者、変形性関節症、右棘上筋及び棘下筋裂傷、禁酒、出血性疾患、心臓の異常、慢性低酸素血症性呼吸不全、マグネシウムアレルギー、末期肝疾患、胸痛
合併症	季節性アレルギー、関節炎、うつ病、筋痙縮、視力障害、ビタミンD欠乏、２型糖尿病、肝硬変、血小板減少症、高血圧、高脂血症、不眠症、食道静脈瘤、慢性閉塞性肺疾患、冠動脈疾患、呼吸困難、肥満、急性腎障害
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
併用薬（SAE 発現時に使用）	guaifenesin、fish oil、ergocalciferol、insulin (Novolin R)、loratadine、pyridostigmine、fluticasone、melatonin、salbutamol、furosemide、acetylsalicylic acid、potassium、insulin degludec、losartan、calcium carbonate、amlodipine、famotidine、sertraline、atorvastatin、clopidogrel、isosorbide mononitrate、prednisone (15mg/day、5mg/day)、umeclidinium with vilanterol
SAE（PT）	心不全（心不全）
重症度、治験薬の処置、転帰	生命を脅かす、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	113 日、156 日間
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし

a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

被験者には糖尿病、高血圧、ニューロパチー、癌、認知症、多発性硬化症、冠動脈疾患、及び脳卒中の家族歴があった。被験者はアルコール摂取者及び違法薬物の使用者であることを否定し、既知の薬物アレルギーを有さなかった。

投与年*8 月 11 日	MG0010 試験に参加。
投与年*8 月 25 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
投与年*11 月 16 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted] 年 11 月 17 日	本試験に参加。本試験におけるジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
翌年*　3 月 8 日	被験者は過去数ヵ月で体重増加が進行したことを訴え、かかりつけ医を受診した。また、被験者は過去数ヵ月前からの両下肢の腫脹及び早歩き又は階段を上った後のような中等度の労作を伴う重度の息切れの悪化（クラス 2 の呼吸困難と一致）を訴えた。被験者の酸素需要量は過去 2 週間で増加していた。以前、被験者は約 60 フィートの距離を支障なく歩くことができたが、より最近（息切れが悪化し、酸素が 70 台に低下する前）は、10～20 フィートしか歩けなくなっていた。被験者は病院での診察を推奨された。同日（翌年*　3 月 8 日）、被験者は救急科を受診した。心血管系の検査で、正常な心拍数、収縮期性心雑音を伴う心拍、正常な心音、心臓両側の整脈、四肢の整脈、及び両下肢の 2 ヵ所以上の圧痕浮腫が示された。被験者は発熱、胸痛、咳嗽、便秘、下痢、及び排尿困難を有することを否定した。救急科での診断的評価は、体温が 98.3°F、脈拍数が 78bpm、呼吸数が 28bpm、血圧が 155/74mmHg、SpO2 が 88%、クレアチンキナーゼが 3.57、トロポニン I が 0.021、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメントが 1060（単位及び基準範囲の報告なし）、及びグルコースが 236mg/dL（基準範囲：74～106mg/dL）であった。胸部 X 線検査では、心肺の静脈うっ血、顕著な浮腫、うっ血性心不全（生命を脅かす）の軽度の所見、及び正の体液平衡が示された。ECG では、ST 上昇型心筋梗塞は示されなかった。

翌年* 3月9日	心不全が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始197日後、本試験の治験薬投与開始113日後）。心不全は重篤、重症度は生命を脅かす、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は呼吸困難の悪化、肺水腫、及び全身性浮腫のため入院した。翌年* 3月9日、体温が96.8°F、脈拍数が77bpm、呼吸数が22bpm、血圧が151/88mmHg、SpO2が92%、RBC数が3.74×10^6/μL（基準範囲：4.6～6.4×10^6/μL）、ヘモグロビンが10.8g/dL（基準範囲：13.8～17.9g/dL)、及び血小板数が76×10^3/μL（基準範囲：150～450×10^3/μL）であった。同日、心エコーでは、拡張機能障害の所見を伴う保存された左室EF、左房拡大、並 びに大動脈弁閉鎖不全症、僧帽弁逆流、及び三尖弁逆流の痕跡が示された。 翌年* 3月10日、X線検査で胸部が安定状態にあることが示され、肺の画像から心拡大が示された。翌年* 3月11日、グルコースは201mg/dLであった。翌年* 3月12日、グルコースが195mg/dL（基準範囲の報告なし）、BUNが46mg/dL（基準範囲：9～20mg/dL）、クレアチニンが1.4mg/dL（基準範囲：0.66～1.25mg/dL）、及びBUN/クレアチニン比が33（基準範囲：10～30）であった。被験者は利尿薬の積極的なIV投与を受け、酸素レベル及び腎機能は改善し、負の体液平衡状態になった。被験者はacetaminophen、dextrose、docusate、glucagon、heparin、hydralazine、insulin detemir、insulin lispro、melatonin、polyethylene glycol、promethazine、potassium、amlodipine、acetylsalicylic acid、furosemide、及びpyridostigmineを投与された。 翌年* 3月12日、被験者の呼吸は改善し、心不全は軽快した。翌年* 3月13日、被験者は安定した状態で退院した。診断は、慢性拡張期うっ血性心不全の急性増悪（重症度：グレード4／生命を脅かす）であった。 翌年* 3月26日、心不全の増悪が発現し、被験者は非代償性慢性心不全の管理のため再び入院した。被験者は足の浮腫、顕著な発熱、腹部膨満、並びに断続的な夜間呼吸困難及び活動の制限を伴う慢性の呼吸困難を訴えた。入院時、血圧169/67mmHg及び呼吸数20bpmであった。四肢の検査で足の浮腫が示された。診断は慢性収縮期心不全、慢性拡張期心不全、高拍出性心不全、及び肺高血圧症であった。当初、被験者は最大で7Lの酸素を必要とした（基本投与量：3～4L）。翌年* 3月29日、ECGで洞調律（心拍数：90bpm）、低電位の前胸部誘導を伴う多発性心室性期外収縮、及び診断不能なST-T波異常が示された。翌年* 3月31日、心エコーでは、EFが60%であり、軽度の両心房拡張（拡張期流入パターンは確定されなかった）が示された。胸部X線検査では、静脈うっ血が示された。高拍出性心不全の軽減のため、被験者はnadololを投与された。 翌年* 4月1日、心カテーテル検査が実施された。肺楔入圧の軽度上昇が示され、右房圧が11、右室圧が64/14、肺動脈圧が70/30（平均値：43）、楔入圧が16、サイロキシン結合グロブリンが27であり、肺高血圧症及び高拍出が示され、肺血管抵抗2.7（Wood単位）であった。入院中、自宅と病院の食事の違いに起因すると考えられる低血糖が発現した。被験者はamlodipineの投与中止を指示され（足部浮腫の原因であったため）、potassium supplementation、diltiazem、furosemide、及びlosartanの投与中止も指示された。 翌年* 4月2日、被験者は安定した状態で退院した。 翌年* 6月4日、被験者のバイタルサイン及び全身状態の検査結果は正常であり、BMIは43.76kg/m^{2}であった。身体所見では、頚部拍動（8cm）、P2の拡張、心拍数の増加、及び橈骨拍動の拍動性が認められた。腹部は硬く、膨張が認められた。肝臓の肥大、リンゴ型肥満、及び両下肢のヘモジデリン沈着症が認められた。同日、右心カテーテル検査で、肥満及び肝硬変に起因する高拍出性心不全が示された。被験者の肺楔入圧は正常であり、右房圧はわずかに上昇した。利尿薬を最大量投与したため、クレアチニンが上昇した。被験者は利尿薬のIV投与のために病院にいたことから、酸素の投与を中止し、酸素投与が不要であることが明らかになった。 翌年* 8月11日、心不全は消失し、被験者は心不全の経過観察を受けた。呼吸器系の検査で咳嗽が認められ、その他の器官の検査結果は正常であった。心血管系の検査では、心拍、第1心音及び第2心音は正常であり、心雑音、ギャロップ及び摩擦音は示されなかった。被験者は支障なく一度に100ヤード歩くことができ、顕著な改善が認められた。治験責任医師によると、最近数ヵ月のうっ血性心不全の代償性は良好であり、被験者の心不全の状態は非常に特殊な投与レジメンを受けている場合に良好であった。被験者は心臓の高度専門医による綿密な医学的管理を受けていた。本報告時点で、被験者に胸部不快感、うっ血症状、動悸、頻脈の感覚、頭部ふらふら感、失神寸前の状態若しくは失神、出血異常、跛行、又は脳卒中様の症状はなかった。 治験責任医師によると、被験者の高拍出性心不全は肥満及び肝臓病の進行（特に非アルコール性脂肪性肝疾患に伴う肝硬変）に起因する可能性が高く、肺高血圧は高拍出性心不全に関連する可能性が高かった。肺動脈楔入圧及び右坐骨の血圧は適正であり、クレアチニンの上昇は利尿の促進並びに潜在的な心腎症候群及び肝腎症候群に起因する可能性が高く、被験者の水分量の状態は適正と考えられた。

被験者のバイタルサイン及び ECG の結果を以下に示した。

Date/Visit	Study Day[a]	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (bpm)
17 Nov 投与年*/ Baseline	Day 0	144/70	70
24 Nov 投与年*/ Week E1	Day 7	139/52	73
01 Dec 投与年*/ Week E2	Day 14	141/50	70
15 Dec 投与年*/ Week E4	Day 28	130/63	78
12 Jan 翌年* / Week E8	Day 56	142/66	73
23 Feb 翌年* / Week E12	Day 98	123/56	72
04 May 翌年* / Week E24	Day 168	157/89	73
20 Jul 翌年* / Week E36	Day 245	129/80	60
19 Oct 翌年* / Week E48	Day 336	116/76	82
11 Jan 翌々年*/ Week E60	Day 420	167/92	79

a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): Listing 16.2.1.1, Listing 16.2.9

Date/Visit	Study Day[a]	Heart rate (bpm)	RR (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)	Findings
17 Nov 投与年*/ Baseline	Day 0	81	734	143	77	369	447	409.1	Sinus rhythm with occasional ectopic premature complexes low QRS voltage in precordial leads(QRS deflection <1.0mv in chest leads) nonspecific T-wave abnormality
23 Feb 翌年*/ Week E12	Day 98	104	573	177	77	331	458	398.5	Sinus tachycardia with frequent ectopic premature complexes low QRS voltage in precordial leads (QRS deflection <1.0mv in chest leads)

QTcB=QT corrected using Bazett's formula; QTcF=QT corrected using Fridericia's formula
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): Listing 16.2.1.1, Listing 16.2.10.1, Listing 16.2.10.2

翌年* 8 月 11 日　心不全に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。
心不全の転帰は「回復」であった（発現から 156 日後）。
被験者は本試験を継続した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：狭心症】

年齢、人種、性別、体重	7[redacted] 歳、白人、女性、9[redacted] kg
既往歴	扁桃摘出、抜歯、虫垂切除、関節形成（右母指手根中手関節形成）、膝関節形成、冠動脈ステント挿入、膝手術、心筋梗塞、バニオン手術、膀胱吊り上げ術、子宮摘出、脊髄神経刺激装置埋込み、深部静脈血栓症、肺塞栓症、脊椎椎弓切除、大静脈血栓症、背部障害、虚血性大腸炎、持続的気道陽圧、変形性関節症、脊柱管狭窄症

合併症	季節性アレルギー、片頭痛、背部痛、不安、うつ病、坐骨神経痛、過敏性腸症候群、ジストニア、薬物過敏症（statin アレルギー）、大動脈弁狭窄、冠動脈硬化症、本態性高血圧症、重症筋無力症（重症筋無力症に起因する疲労）、動悸、薬物過敏症（非ステロイド性抗炎症薬アレルギー）、薬物過敏症（penicillin アレルギー）、貧血、睡眠時無呼吸症候群、混合性尿失禁、筋萎縮（骨盤骨格筋の萎縮）、萎縮性外陰腟炎、肺腫瘤、黄斑変性、胃食道逆流性疾患、高コレステロール血症、心雑音、振戦
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
併用薬（SAE 発現時に使用）	sulfamethoxazole with trimethoprim、beclometasone、lidocaine、trazodone、acetylsalicylic acid、iron、ascorbic acid with biotin and tocopherol、calcium carbonate、multivitamins、calcium、esomeprazole、pyridostigmine、estradiol、acetylsalicylic acid with caffeine and paracetamol、ascorbic acid、omega-3 fatty acids、vitamin B12 NOS、rivaroxaban、oxycodone with paracetamol、prednisone、diphenhydramine、loperamide、cholecalciferol、mycophenolate、sumatriptan、sertraline
SAE（PT）	心臓性胸痛（狭心症）
重症度、治験薬の処置、転帰	中等度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	283 日、4 日間
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし

a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

前年*11 月 25 日	MG0010 試験に参加。
前年*12 月 5 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
投与年*2 月 27 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted] 年 2 月 28 日	本試験に参加。本試験におけるジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
投与年*12 月 6 日	狭心症が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 368 日後、本試験の治験薬投与開始 283 日後）。狭心症は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。 投与年*12 月 6 日、胸痛（グレード 2）が発現した。被験者の疼痛スケールスコアは 7 であった。被験者は心臓発作の疑いで入院した。被験者の状態は、自己冠動脈のアテローム性動脈硬化症（狭心症を伴う）、右冠動脈狭窄、及び貧血と診断された。被験者は心臓発作を有さなかったが、ステントが留置された。被験者は治験薬の 1 回分（投与年*12 月 6 日）の投与を行わなかった。
投与年* 12 月 9 日	被験者のバイタルサインは、心拍数 64bpm 及び血圧 130/68mmHg であった。臨床検査の結果、ヘモグロビン 6.8g/dL、ヘマトクリット 22.7%、WBC 数 4.8×10^3/μL、血小板数 209×10^3/μL、血中ナトリウム 139mmol/L、血中カリウム 3.5mmol/L、血中クレアチニン 0.79mg/dL、血中尿素 9mg/dL、及び血中グルコース 96mg/dL であった。同日、被験者は退院した。

被験者のバイタルサイン及び ECG の結果を以下に示した。

Date/Visit	Study Day[a]	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (bpm)
28 Feb 投与年*/ Baseline	Day 0	109/59	67
03 Mar 投与年*/ Week E1	Day 4	129/68	73
11 Mar 投与年*/ Week E2	Day 12	126/55	82
13 Aug 投与年*/ Week E24	Day 167	131/69	73
03 Nov 投与年*/ Week E36	Day 249	124/77	76
28 Jan 翌年*/ Week E48	Day 335	110/58	70
29 Apr 翌年*/ Week E60	Day 426	113/53	56
15 Jul 翌年*/ Week E72	Day 503	122/55	57
07 Oct 翌年*/ Week E84	Day 587	133/66	62
30 Dec 翌年*/ Week E96	Day 671	110/61	53

a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): Listing 16.2.1.1, Listing 16.2.9

Date/Visit	Study Day[a]	Heart rate (bpm)	RR (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcF (ms)
28 Feb 投与年*/ Baseline	Day 0	65	913	144	92	391	403

QTcF=QT corrected using Fridericia's formula
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): Listing 16.2.1.1, Listing 16.2.10.1

狭心症に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。
狭心症の転帰は「回復」であった（発現から 4 日後）。
被験者は本試験を継続した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：心筋梗塞、心拍数不整、貧血、心房細動、起立性低血圧、頚動脈血栓症、塞栓性脳卒中】

年齢、人種、性別、体重	6[redacted] 歳、白人、男性、14[redacted]kg
既往歴	元タバコ使用者（0.25 箱／日）、心筋梗塞、冠動脈ステント挿入、眼瞼下垂、アルコール摂取（標準的 1 杯／週）、大動脈瘤、心房細動、心障害、心臓手術、慢性閉塞性肺疾患、高血圧、肝機能検査値上昇、洞結節機能不全、睡眠時無呼吸症候群、血栓症、一過性脳虚血発作、２型糖尿病
合併症	回腸瘻造設、潰瘍性大腸炎、肥満（BMI：30～34.9、39.75、及び 41.33）、冠動脈疾患、下痢、筋痙縮、筋攣縮、流涎過多
MG と診断された時期	20[redacted]年[redacted]月（日にち不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	心筋梗塞、心拍数不整、貧血、心房細動、起立性低血圧、頚動脈血栓症、塞栓性脳卒中：paracetamol、methocarbamol、prednisone、pyridostigmine、cyanocobalamin、salbutamol、naproxen 心拍数不整、貧血、心房細動、起立性低血圧、頚動脈血栓症、塞栓性脳卒中：clopidogrel、digoxin、rivaroxaban、atorvastatin、metoprolol 貧血、心房細動、起立性低血圧、頚動脈血栓症、塞栓性脳卒中：amiodarone 心拍数不整：acetylsalicylic acid
SAE（PT）	心筋梗塞（心筋梗塞）、不整脈（心拍数不整）、貧血（貧血）、頻脈を伴う心房細動（心房細動）、起立性低血圧（起立性低血圧）、近位左内頚動脈管腔内血栓症（頚動脈血栓症）、塞栓性脳卒中（塞栓性脳卒中）

重症度、治験薬の処置、転帰	心筋梗塞：高度、用量変更なし、回復 心拍数不整：高度、用量変更なし、軽快 貧血：高度、用量変更なし、回復 心房細動：高度、用量変更なし、軽快 起立性低血圧：高度、用量変更なし、回復 頚動脈血栓症：高度、用量変更なし、回復 塞栓性脳卒中：高度、用量変更なし、回復（後遺症あり）
発現までの日数[a]、持続期間[b]	心筋梗塞：276 日、5 日間 心拍数不整：458 日、罹患中 貧血：479 日、7 日間 心房細動：479 日、罹患中 起立性低血圧：479 日、7 日間 頚動脈血栓症：547 日、3 日間 塞栓性脳卒中：547 日、4 日間
SAE 発現時の投与量	心筋梗塞：ジルコプラン 0.3mg/kg 心拍数不整：ジルコプラン 0.3mg/kg 貧血：ジルコプラン 0.3mg/kg 心房細動：ジルコプラン 0.3mg/kg 起立性低血圧：ジルコプラン 0.3mg/kg 頚動脈血栓症：ジルコプラン 0.3mg/kg 塞栓性脳卒中：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	心筋梗塞：関連なし 心拍数不整：関連なし 貧血：関連なし 心房細動：関連なし 起立性低血圧：関連なし 頚動脈血栓症：関連なし 塞栓性脳卒中：関連なし

a. 治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

被験者には、胸痛、高血圧、洞結節機能不全、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、大動脈瘤、心房細動、心障害、冠動脈疾患、肥満、アルコール摂取、元タバコ使用者を含む心臓リスク因子があった。
被験者は、心疾患（父母）、糖尿病（父母）、高血圧（父）、及び潰瘍性大腸炎（父）の家族歴を有していた。

前々年*6 月 21 日　MG0009 試験に参加。
前々年*7 月 12 日　ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
投与年*1 月 17 日　本試験に参加。
投与年*2 月 13 日　MG0009 試験最終投与。MG0009 試験を完了した。
20[redacted] 年 3 月 11 日　本試験におけるジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
投与年*12 月 11 日　心筋梗塞が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始 884 日後、本試験の治験薬投与開始 276 日後）。心筋梗塞は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。

投与年*12 月 11 日、胸痛が発現し、グレード 3 の心筋梗塞と診断された。同日、被験者は入院しステントが留置された。
投与年*12 月 15 日　被験者は退院した。治験責任医師によると心筋梗塞は被験者の疾病素因である病歴と関連すると考えられた（詳細不明）。

心筋梗塞に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。心筋梗塞の転帰は「回復」であった（発現から 5 日後）。

翌年*6月11日	心拍数不整が発現した（MG0009試験の治験薬投与開始1066日後、本試験の治験薬投与開始458日後）。心拍数不整は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 翌年*6月11日、被験者は高度の不整脈のため入院した。ストレステストで高心拍数が認められた。被験者の血圧は115/82mmHg、心拍数は119bpm、体温は36.7°C、呼吸数は20bpm、及びSpO2は96%であった。臨床検査の結果は、トロポニンTが0.017ng/mL（基準範囲：0.01ng/mL未満）、心臓作用薬（digoxin）濃度が0.6ng/mL（基準範囲：0.8～2ng/mL）、血中甲状腺刺激ホルモンが0.635μIU/mL（基準範囲：0.27～4.2μIU/mL）、脳性ナトリウム利尿ペプチドが2814pg/mL（基準範囲：300pg/mL未満）、CO_2が17mmol/L（基準範囲：21～32mmol/L）、血中クレアチニンが1.5mg/dL（基準範囲0.9～1.3mg/dL）、血中グルコースが171mg/dL（基準範囲：70～99mg/dL）、総蛋白が5.5g/dL（基準範囲：6.4～8.2g/dL）、糸球体ろ過量が47mL/min/1.73m^2（基準範囲：60mL/min/1.73m^{2}超）、RBC数が4.57×10^6/mm^3（基準範囲：4.6～6.2×10^6/mm^3）、MCHCが31.7%（基準範囲：32%～36%）、リンパ球が7.7%（基準範囲：24%～44%）、単球が6.1%（基準範囲：4%未満）であった。胸部X線検査では、両肺は明瞭で、心拡大がみられ、急性心肺異常は認められなかった。他の臨床検査及び包括的代謝パネルの検査結果は正常であった。ECG検査が実施された（結果の報告なし）。翌年*6月12日、被験者に浮動性めまい及びいびきが認められた。洗面所の使用のため夜中に頻繁に覚醒した。座位であるにも関わらず、呼吸困難、歩行困難、及び息切れを発現したが、起座呼吸は認められなかった。また、メレナ、トロポニン上昇、及び急性腎障害も認められた。被験者は心臓病科を受診し、diltiazemの投与を開始した。治療薬としてamiodaroneを投与した。 翌年*6月15日、ネイティブ冠動脈に関与した冠動脈疾患を発現した。狭心症は伴わなかった。ECG検査では心拍数が160bpmであった。翌年*6月16日、臨床検査の結果は、ヘモグロビンが11.6g/dL（基準範囲：13.5～18g/dL）、ヘマトクリットが39.8%（基準範囲：42%～52%）、RBC数が3.75×10^6/mm^3、MCHCが3.7%（基準範囲：32%～36%）、ALTが203U/L（基準範囲：10～40U/L）、ASTが101U/L（基準範囲：15～37U/L）、及びトロポニンTが0.016ng/mLであった。B型肝炎及びコロナウイルス感染症検査は陰性であった。身体検査の結果、両肺基部へ新鮮な空気が取り込めないことが明らかとなった。被験者は咳嗽、発熱、悪寒、及び直近の病的な症状を否定した。ECG検査では心拍数が160bpmであり、頻回心室応答を伴う心房細動、脚ブロック並びに基準範囲内のPR間隔及びQT間隔が認められた。ST部分又はT波の変化は認められなかった。被験者はまた、高カリウム血症の悪化を発現した（カリウム5.7mmol/L、基準範囲の報告なし）。同日（翌年*6月16日）、被験者は安定した状態で退院した。被験者は、心室性期外収縮又は変行伝導と共に頻回心室応答を伴う心房細動と診断された。追加の退院時診断では、高カリウム血症、胃炎、十二指腸炎、及び十二指腸潰瘍が認められた。
翌年*7月2日	貧血、心房細動、及び起立性低血圧が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始1087 日後、本試験の治験薬投与開始479 日後）。貧血、心房細動、及び起立性低血圧は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 翌年*7 月2日、被験者はクリニックの診察を受け、顔は蒼白であり体調が優れない様子であった。MG日常生活動作及び定量的MGスコアは通常より高かった。医師は被験者の症状を評価し、高度の高心拍数を伴う心房細動、起立性低血圧、及び高度の貧血と診断した。心臓専門医の指示により被験者は救急治療室に移送された。全身の脱力感、急性失血性貧血、及び疲労を発現した。回腸造瘻術では黒いタール状の便が認められたが、4日後に正常な色に戻った。翌年*7月3日、被験者は輸血のため入院した。胸部X線検査では急性な異常は認められなかった。息切れ、全身の脱力感、平均的な食欲、頭部ふらふら感、蒼白、及び非特異的な腹痛の悪化が継続した。しかし、被験者は胸痛、発熱、悪寒、起坐呼吸、悪心、嘔吐、下痢又は便秘、頭痛、視力の変化、四肢のしびれ感又はピリピリ感、排尿困難、若しくは頻尿を否定した。翌年*7月7日、ペースメーカーが挿入された。翌年*7月9日、被験者は退院した。
翌年*7月8日	心拍数不整、貧血、心房細動、及び起立性低血圧に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。貧血及び起立性低血圧の転帰は「回復」であった（発現から7日後）。本報告時点の心拍数不整及び心房細動の転帰は「軽快」であった。

翌年*9月8日	頚動脈血栓症及び塞栓性脳卒中が発現した（MG0009試験の治験薬投与開始1155日後、本試験の治験薬投与開始547日後）。頚動脈血栓症及び塞栓性脳卒中は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は心房細動アブレーションを受け、その後高度の表出性失語症が発現した。被験者は脳卒中の可能性を除外するため脳卒中ケアユニットに入院した。被験者には MG 及び言語障害も認められ、麻酔処置の既往があった。病院到着時には急性症状はなかったが、明らかな表出性失語症であり喚語困難であった。国立衛生研究所の脳卒中スケールスコアは1であった。神経学的評価の間、被験者は微笑むことはできなかったが、他のすべての神経学的検査結果とバイタルサインは正常であった。被験者は動悸、疲労、不整脈、及び時々認められる労作性の息切れを主に訴え、胸痛、浮動性めまい、及び失神は否定した。同日（翌年* 9 月 8 日）、経食道心エコー図では左房血栓症は認められなかった。心エコー図では、EF が 20%～30%（視覚的推定）及び左室収縮機能の異常が示された。被験者は集中治療室に移送され、高度の塞栓性脳卒中、近位左内頚動脈管腔内血栓症、及び左室収縮機能障害と診断された。全身の検査では失語症を除いて異常は認められなかった。バイタルサイン及び身体検査結果は正常であった。ECG では、持続的な心房細動が認められ、SpO2は99.7%であった（基準範囲：96%～97%）。その他、近位左M3 脳卒中、心筋傷害によるトロポニン上昇、収縮機能障害、及び近位左内頚動脈血栓と診断された。
翌年*9月9日	被験者は朝、発話及び四肢を動かすことが可能であり、感覚の損傷はなかったが、多少の表出性失語症を有していた。微笑むことは困難なままであり苛立ちを感じていた。筋弛緩薬を投与され、MG のための全身麻酔を受けた。抗凝固剤を投与され、活性化凝固時間は300秒を超えていた。肺静脈は、発作性心房細動アブレーションにより隔離することに成功し、典型的な心房粗動アブレーションによって下大静脈三尖弁輪間峡部も隔離された。同日（翌年*9月9日）、頭部 CT（造影剤なし）検査により、左前頭葉のおそらく頚動脈領域（M1）に灰白色の分化喪失の焦点領域が示され、急性梗塞が示唆された。詳細な評価には、拡散強調画像を用いた MRI 検査が有効と考えられた。同日（翌年*9月9日）、臨床検査結果はトロポニン T が 0.504ng/mL、活性化部分トロンボプラスチン時間が 57.8 秒（基準範囲：25.1～37.1 秒）、RBC 数が $4.51\times10^6/mm^3$、ヘモグロビンが 12.4g/dL、MCHC が 29.4%、RBC 分布幅が 20.3%（基準範囲：11.7%～14.9%）、リンパ球が 13.2%、単球が 7.7%、血中グルコースが 173mg/dL、総蛋白が 5.9g/dL、AST が 43IU/L、糸球体ろ過量が $56mL/min/1.73m^2$ であった。頭頸部の CT 血管造影では、急性皮質梗塞の領域（管腔内血栓に関する分岐部に対して遠位の近位左内頚動脈内の偏心した線形陰影欠損）に対応する近位左 M3 上部分の閉塞が明らかになった。それ以外には North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial 基準による血行動態的に有意な頚動脈狭窄、左側優勢及び頚椎動脈開存の所見はなく、出血の兆候も認められなかった。脳 MRI 検査では、急性/直近の梗塞の複数の小病巣が大脳半球と小脳の両方に示され、潜在的な塞栓の原因が示唆された。出血又はモール効果は認められず、慢性微小血管虚血性変化の基礎疾患が示唆された。心エコー図は、中等度の全体的な運動低下及び 35%～40%の EF を示した。ポータブル胸部 X 線検査では、デュアルワイヤー胸部左側植込み型除細動器が留置されていることが認められた。CT 脳灌流分析により、Siemens 及びコンピュータ（VIZ）の両パラメトリックマップで、左頭頂葉に t_{max} が増加した小領域が複数示されたが、明らかな中核梗塞は認められなかった。いずれのパラメトリックマップでも、脳卒中アラート CT で確認される皮質に基づいた低密度の小領域との明らかな相関関係は示されず、これらが急性梗塞の領域ではないとの説明にはならなかった。 被験者は amiodarone、aspirin chewable tablet、aspirin suppository、atorvastatin、budesonide with formoterol、enoxaparin、ferrous sulfate、iopamidol、metoprolol、pantoprazole、prednisone、pyridostigmine、rivaroxaban、sodium chloride、glucosamine、calcium with vitamin D、tiotropium、cyanocobalamin、acetaminophen、human immune globulin、digoxin、salbutamol、docusate、hydralazine、labetalol、lorazepam、apixaban、metformin、methocarbamol、calcium gluconate、famotidine、flumazenil、furosemide、heparin、insulin regular、ipratropium with salbutamol、lactulose、methylprednisolone、naloxone、regadenoson、sodium zirconium、technetium sestamibi、cardizem、malena、meclizine、polyethylene glycol、cefazolin、dopamine、ondansetron、lidocaine、prothrombin、ezetimibe、sennosides A and B、clopidogrel、及び azithromycin の投与を受け、伸縮包帯及びサポーターを使用した。
翌年*9月10日	頚動脈血栓症及び塞栓性脳卒中に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。頚動脈血栓症の転帰は「回復」であった（発現から3日後、入院中）。

翌年*9月11日

臨床検査結果はヘモグロビンが 12.1g/dL、クロールが 111（高値）（単位の報告なし）、CO_2 が 20（低値）（単位の報告なし）、グルコースが 181mg/dL（高値）、及び AST が 44IU/L であった。同日、バイタルサインが安定した状態で被験者は退院した。心臓及び肺の検査は正常であった。治験責任医師によると、脳卒中の原因は心臓の血栓であった。

塞栓性脳卒中の転帰は「回復（後遺症あり）（不特定の後遺症）」であった（発現から 4 日後）。
被験者の一部のヘモグロビン及びヘマトクリット検査結果を以下に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	Hemoglobin (125 – 170g/L)	Hematocrit (0.37 – 0.51*)
11 Mar 投与年*/ Week E72	Day 0	157	0.47
06 Aug 投与年*/ Week E96	Day 148	158	0.49
29 Oct 投与年*/ Week E108	Day 232	159	0.46
14 Jan 翌年*/ Week E120	Day 309	145	0.40
08 Apr 翌年*/ Week E132	Day 393	171	0.51
02 Jul 翌年*/ Week E144	Day 478	61 TLGr3	0.20
19 Oct 翌年*/ Week E156	Day 587	148	0.44
29 Dec 翌年*/ Week E168	Day 658	130	0.40

TLGr3=telephone low markedly abnormal (Grade 3)
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
* Unit not reported
Data source(s): Listing 16.2.1.1, Listing 16.2.8.1

被験者の一部のバイタルサインの結果を以下に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (bpm)
NAV/ Baseline	NAV	127/85	74
11 Mar 投与年*/ Week E72	Day 0	137/95	81
06 Aug 投与年*/ Week E96	Day 148	139/95	66
29 Oct 投与年*/ Week E108	Day 232	142/90	77
14 Jan 翌年*/ Week E120	Day 309	135/89	108
08 Apr 翌年*/ Week E132	Day 393	139/98	82
02 Jul 翌年*/ Week E144	Day 478	106/75	120
19 Oct 翌年*/ Week E156	Day 587	133/94	69
29 Dec 翌年*/ Week E168	Day 658	132/79	79

NAV=not available

被験者は本試験を継続した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：筋肉内血腫】

年齢、人種、性別、体重	5[redacted] 歳、白人、男性、11[redacted] kg
既往歴	大動脈瘤、大動脈瘤修復、大動脈弁置換、診断的吸引（細針吸引によるガイド下生検）、胆嚢切除

合併症	大動脈弁置換、大動脈弁疾患、大動脈弁閉鎖不全症、脂質異常症、胃食道逆流性疾患、高血圧、ラクナ梗塞、ラクナ脳卒中、冠動脈硬化症、甲状腺腫瘤、心房細動、変形性関節症、大動脈手術、うつ病、高コレステロール血症、甲状腺の良性新生物、下肢静止不能症候群、不安定狭心症
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月（日にち不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	clopidogrel、acetylsalicylic acid、amiodarone、atorvastatin、lisinopril、warfarin、pyridostigmine、azathioprine、ropinirole
SAE（PT）	右下肢（大腿部）の筋肉内血腫（筋肉内血腫）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、投与中断、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	480 日、39 日間
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし

a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過	
前々年*3 月 19 日	MG0009 試験に参加。
前々年*3 月 26 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
前年*12 月 23 日	MG0009 試験最終投与。MG0009 試験を完了し、本試験に参加。
20[redacted] 年 1 月 22 日	本試験におけるジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
翌年*5 月 15 日	筋肉内血腫が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始 1147 日後、本試験の治験薬投与開始 480 日後）。筋肉内血腫は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 翌年*5 月 15 日、被験者は自宅納屋で歩いていて鉄骨（ドアハンドル）にぶつかり、右下肢（大腿部）を打って疼痛及び腫脹が認められた。挫傷は一晩中進行し、膝まで広がった。翌年*5 月 16 日、被験者は warfarin を投与された。翌年*5 月 17 日、治験薬の投与が中断された。同日、右大腿部に大きな挫傷、疼痛の増強及び腫脹があり、脚を動かすことが困難で、疼痛により可動域に限界があったため、被験者は入院した。入院中、心血管系の検査で徐脈及び心臓弁クリックが認められ、右大腿部に圧痛があり、右膝の可動域が減少していた。 翌年*5 月 17 日、右下肢の造影 CT 画像で、右大腿部前方中央に激しく溢出している筋肉内血腫及び膝周囲に浮腫が認められ、大腿顆中央周辺に少量の不特定体液貯留があった。同日、右大腿骨（前後側面）の X 線検査の結果、骨折及び脱臼は認められず、右鼠径部内に外科用鉗子が取り付けられた。被験者は大腿部に伸縮包帯を装着した。同日、AST は 51 であった（単位及び基準範囲の報告なし）。翌年*5 月 18 日、INR は 2.4 であった。翌年*5 月 19 日、INR は 2.5、プロトロンビン時間は 24.6 秒であった（基準範囲の報告なし）。翌年*5 月 20 日、臨床検査結果（単位及び基準範囲の報告なし）は、ヘモグロビンが 12.1、ヘマトクリットが 35、MCV が 99、グルコースが 114、カルシウムが8.4、及び INR が 2.7 秒であった。被験者は、hydromorphone、ondansetron、及びhydrocodone with paracetamol を投与された。翌年*5 月 20 日、被験者の状態は安定し、被験者は退院した。退院時に、被験者は warfarin の投与を再開すること、退院から 7 日以内にかかりつけ医を受診すること、心臓専門医による経過観察を受けることを指示された。翌年*5 月 21 日、治験薬の投与が再開された。
翌年*6 月 22 日	筋肉内血腫に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。筋肉内血腫の転帰は「回復」であった（発現から 39 日後）。 被験者は本試験を継続した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：骨新生物、ブドウ球菌感染、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎】

年齢、人種、性別、体重	6[redacted] 歳、白人、女性、10[redacted] kg
既往歴	胆嚢切除、関節炎、関節障害（左肩）、女性不妊手術（卵管結紮）、股関節形成、股関節変形性関節症、関節滲出液、左膝の手術、骨溶解（肩）、肩回旋筋腱板症候群、ゴム過敏症、変形性脊椎症、脊椎すべり症、扁桃摘出
合併症	閉経、甲状腺機能低下症、椎間板変性症、骨粗鬆症
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

併用薬（SAE 発現時に使用）	骨新生物、ブドウ球菌感染、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：alendronic acid、ascorbic acid、colecalciferol、estradiol with estriol、ibuprofen、prasterone、prednisone、pyridostigmine、thyroid（Armour thyroid）、vitamin B complex ブドウ球菌感染、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：duloxetine、metoprolol、Vitamin B、Vitamin C、Vitamin D2 ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：ceftriaxone、vancomycin
SAE（PT）	上腕骨頭腫瘍のための左肩置換（骨新生物）、左肩の MRSA（ブドウ球菌感染）、コロナウイルス性肺炎（ＣＯＶＩＤ－１９肺炎）
重症度、治験薬の処置、転帰	骨新生物：中等度、用量変更なし、回復 ブドウ球菌感染：中等度、用量変更なし、回復 ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：中等度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	骨新生物：379 日、177 日間 ブドウ球菌感染：564 日、67 日間 ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：606 日、11 日間
SAE 発現時の投与量	骨新生物：ジルコプラン 0.3mg/kg ブドウ球菌感染：ジルコプラン 0.3mg/kg ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	骨新生物：関連なし ブドウ球菌感染：関連なし ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：関連なし

a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

被験者は、アルコールを控え喫煙しなかった。被験者には高血圧の家族歴があった。

投与年*2 月 13 日	MG0010 試験に参加。
投与年*3 月 6 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
投与年*5 月 28 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted] 年 5 月 29 日	本試験に参加し、本試験におけるジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
翌年*4 月 16 日	四肢痛（左腕痛）が発現した。四肢痛は非重篤、治験薬と関連なしと判断された。本報告時点の四肢痛の転帰は「未回復」であった。 翌年*5 月 26 日、腕の X 線検査が行われた（結果の報告なし）。翌年*6 月 9 日、被験者は左肩上腕骨の診断的穿刺を受けた。
翌年*　6 月 11 日	骨新生物（左肩上腕骨頭腫瘍）が発現した。骨新生物は非重篤、治験薬と関連なしと判断された。 翌年*6　月 11 日、非重篤な骨新生物が重篤化し、上腕骨頭腫瘍のための左肩の置換が生じた（MG0010 試験の治験薬投与開始 463 日後、本試験の治験薬投与開始 379 日後）。骨新生物は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。 翌年*6　月 11 日、被験者は左肩に問題を認めた。同日、被験者は左肩の MRI 検査を受けた結果、高度の変性関節症、関節リウマチ、及び慢性骨髄炎と臨床的相関が認められた。翌年*10 月 29 日、被験者は左肩の手術を受けた。翌年*10 月 30 日、肩の非造影CT 検査の結果、左肩関節術が確認された。翌年*11　月 1　日、外科病理学検査のために左肩上腕骨頭切除生検による肩関節腔軟組織を含む検体が採取され、デブリードマン及び一時的スペーサーの注入が行われた。最終診断は、左肩関節腔デブリードマンであった。翌年*12 月 2 日、上腕骨頭の新生物に対して左肩置換術を受けるため被験者は入院した。新生物は良性と報告された。一時的インプラントの除去及びリバース型人工肩関節置換術が行われた。被験者は midazolam、celecoxib、methylprednisolone、pregabalin、duloxetine、metoprolol、cefazolin、vitamin B、vitamin C、vitamin D2、vancomycin、及び ceftriaxone を投与された。翌年*12 月 3 日、肩の X 線検査が行われた（結果の報告なし）。術後診断は、左肩デブリードマン後状態及び慢性肩脱臼に対する一時的インプラントの移植であった。

翌年* 12 月 4 日	IV 投与の薬物は投与中止され、被験者は車椅子で退院した。被験者は心臓リハビリテーションを勧められた。 骨新生物に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。骨新生物の転帰は「回復」であった（発現から 177 日後）。 術後 8 日、被験者は医師の診察を受け、発赤、発熱、及び少量の化膿性分泌物を伴う感染の徴候及び症状が認められた。経口 doxycycline の投与により被験者の状態はわずかに改善したが、継続して肩に化膿が認められた。翌年* 12 月 12 日、被験者は PICC 留置及び創傷陰圧閉鎖療法を受けた。
翌年* 12 月 13 日	ブドウ球菌感染が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 648 日後、本試験の治験薬投与開始 564 日後）。ブドウ球菌感染は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。 翌年* 12 月 13 日、MRSA 感染のため、被験者は再入院した。翌年* 12 月 15 日、被験者は左肩創傷閉鎖術、洗浄及びデブリードマンを受けた。翌年* 12 月 16 日、感染を一掃するため再手術が行われた。更に化膿が排出され、左肩の洗浄が行われた。抗生物質が IV 投与された。術中培養の結果、MRSA はほぼ認められず、抗生物質が奏功していることが示された。被験者に痛みはなく、左肩までの活動補助的関節可動域訓練をいくらか実施した。被験者は、屈曲部にわずかな活動の減弱を訴えた。翌年* 12 月に抗生物質の投与を開始して以来、被験者には下痢が認められたが、胸痛、動悸、悪心、嘔吐、血便、腹痛、発汗、浮動性めまい、失神、喘鳴、跛行、及び発疹は認められなかった。関連する症状は発熱及び悪寒であった。翌年* 12 月 20 日、PICC 及び創傷陰圧閉鎖療法が除去され、被験者は退院した。被験者には doxycycline 200mg/日が処方され、退院以降、医師の判断に基づき vancomycin 及び ceftriaxone が IV 投与された。
翌々年* 1 月 24 日	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 690 日後、本試験の治験薬投与開始 606 日後）。ＣＯＶＩＤ－１９肺炎は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。 翌々年* 1 月 24 日、救急隊の報告によると、被験者が救命救急室に到着する前の SpO2 は 87%であった。救命救急室で 3L の酸素供給が開始され、SpO2 は 97%であった。翌々年* 1 月 24 日の検査でＣＯＶＩＤ－１９陽性が確認された後、被験者は息切れの悪化を訴えた。ECG で洞頻脈が認められ、非定型 T 波異常を伴っていた。翌々年* 1 月 29 日、ＣＯＶＩＤ－１９及び急性低酸素呼吸不全のため被験者は入院し、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎と診 断された。入院中に明らかな体温上昇はなく、remdesivir 投与に対する忍容性が認められた。最終診断は、急性低酸素呼吸不全、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎、軽度の高トランスアミナーゼ血症、及び末梢性ニューロパチーであった。治験責任医師によると、被験者は COVID-19 ワクチンを接種された。 翌々年* 1 月 29 日、胸部前後 X 線検査が実施された（結果の報告なし）。同日、肺塞栓症のため胸部の造影 CT 検査が実施され、胸部の非造影 CT 画像（前年* 4 月 5 日実施）と比較された。その結果、両肺に中等度のびまん性浸潤が新たに認められた。浸潤はウイルス性肺炎に合致し、複数の胸部推体圧迫骨折が認められた。圧迫骨折は、過去に生じたものと考えられた。肺塞栓症及び胸水は認められなかった。同日、被験者は ECG 再検査を受け、洞頻脈で非定型 T 波異常が認められた。臨床検査結果は、ALP が 262μ/L（基準範囲：38～126μ/L）、AST が 58μ/L（基準範囲：15～46μ/L）、BUN が 22mg/dL（基準範囲：7～20mg/dL）、グルコースが 126mg/dL（基準範囲：74～106mg/dL）、ナトリウムが 135mmol/L（基準範囲：137～145mmol/L）、リンパ球数が 0.56K/μL（基準範囲：0.9～3.2K/μL）、好中球数が 8.39K/μL（基準範囲：1.7～6.4K/μL）、RBC 分布幅が 14.5%（基準範囲：11.1%～14.2%）、MCH が 25.7pg（基準範囲：27.6～34pg）、MCHC が 31.4g/dL （基準範囲：32.6～35.9g/dL）、MCV が 81.7fL（基準範囲：82～98fL）であった。その他の臨床検査結果は（基準範囲の報告なし）、ALT が 39μ/L、抱合型ビリルビンが 0.5mg/dL、フィブリン D ダイマーが 2.08μ/mL、及び異常顆粒球が 0.30K/μL であった。 翌々年* 1 月 30 日、臨床検査結果はトロポニンが 0.035ng/mL 未満（基準範囲の報告なし）及びヘモグロビンが 11.1g/dL（基準範囲：12.2～15.3g/dL）であった。糞便培養の結果は、*Escherichia coli* O157:H7 陽性、*Staphylococcus aureus* 又は酵母菌が優勢で、正常な細菌叢はほとんどなく、*Pseudomonas aeruginosa* が多くみられ、腸内病原菌は認められなかった。身体検査結果は正常であった。

	被験者は、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎に対して dexamethasone、remdesivir、acetaminophen、famotidine（IV 及び経口投与）、ceftriaxone、及び enoxaparin、悪心に対して promethazine、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎の予防として colecalciferol、並びに予防的に doxycycline を投与された。
翌々年* 2 月 3 日	被験者は退院した。被験者の状態及び退院時の予後は良好であった。退院時に被験者は、antifungal liquid、alendronate、duloxetine、doxycycline、hydrocodone-acetaminophen、metoprolol、prednisone、promethazine、pyridostigmine、thyroid tablet、unspecified gastrointestinal agents、vitamin B、vitamin C、vitamin D3、及び zinc を処方された。 ＣＯＶＩＤ－１９肺炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。ＣＯＶＩＤ－１９肺炎の転帰は「回復」であった（発現から 11 日後）。
翌々年* 2 月 17 日	被験者は医師の診察を受けた。症状はなく、被験者の気分は良好であった。 ブドウ球菌感染に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。ブドウ球菌感染の転帰は「回復」であった（発現から 67 日後）。 被験者は本試験を継続した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：ＣＯＶＩＤ－１９肺炎】

年齢、人種、性別、体重	7[redacted]歳、白人、女性、5[redacted]kg
既往歴	呼吸不全、ストレス心筋症、失神、副鼻腔うっ血
合併症	無力症、悪心、胃食道逆流性疾患、ドライアイ、クローン病、黄斑変性、うっ血性心不全、冠動脈疾患、高脂血症、片頭痛、口腔内潰瘍形成、うつ病、非心臓性胸痛
MG と診断された時期	20[redacted]年[redacted]月（日にち不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	cyanocobalamin、bevacizumab、furosemide、potassium、carvedilol、clobetasol、paracetamol、bupropion、colesevelam、pregabalin、trazodone、ondansetron、cholecalciferol、guaifenesin、loteprednol、vancomycin
SAE（PT）	コロナウイルス性肺炎（ＣＯＶＩＤ－１９肺炎）
重症度、治験薬の処置、転帰	中等度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	60 日、21 日間
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし
a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数	
処置及び経過	
被験者は乳癌（母系祖母）、糖尿病、心疾患、高血圧、及び卒中（いずれも母）、並びに心不全及び卒中（いずれも父）の家族歴を有していた。	
投与年* 7 月 29 日	MG0010 試験に参加。
投与年* 8 月 11 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
投与年* 10 月 25 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted]年 11 月 10 日	本試験に参加し、本試験におけるジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
翌年* 1 月 7 日	被験者は、被験者の夫と外出して以来、ベッドから起き上がれなくなった。被験者は夜汗、悪寒、及び発熱はないと報告した。

翌年*1月8日	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 151 日後、本試験の治験薬投与開始 60 日後）。ＣＯＶＩＤ－１９肺炎は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。 日付不明、被験者は COVID-19 ワクチン（tozinameran）の接種を受けた。 翌年*1月 11 日、息切れの悪化及び 4 日前からの痰を伴う咳嗽のため、被験者は 17 時56 分に入院した。被験者は両側間質性肺炎と診断され、最終診断はＣＯＶＩＤ－１９肺炎による免疫不全状態及び急性低酸素呼吸不全を伴うＣＯＶＩＤ－１９肺炎であった。被験者は、vitamin C、vitamin D、zinc、及び enoxaparin を投与された。経口 dexamethasone の 10 日間投与に切り替えられる予定であった。疲労、咳嗽、息切れ、及び脱力が認められた他に、検査（不特定）の結果は正常であった。 同日（翌年*1月 11 日）、喀痰培養の結果、グラム染色で生体は認められず、methicillin 耐性 *Staphylococcus aureus* スクリーニング結果は陰性であった。2 回の血液培養の結果、生育は認められなかった。胸部の造影 CT 画像で、両肺のびまん性肺炎の悪化が認められた。翌年*1月 12 日、胸部 X 線検査の結果、両肺の斑状肺炎が認められた。ＣＯＶＩＤ－１９肺炎に対して、被験者は dexamethasone、salbutamol、azithromycin、vancomycin、ceftriaxone、remdesevir、cefepime、zinc sulfate、cholecalciferol、及び enoxaparin を投与され、回復期血漿療法を受けた。 翌年*1月 14 日、被験者は退院した。退院時の診断は、両肺の間質性肺炎であった。被験者は、cefuroxime 及び dexamethasone の投与を最後まで完了すること、prednisone の投与を通常用量で再開すること、必要時には自宅での酸素供給管理を行うこと、及び週 1 回かかりつけ医を受診し経過観察を行うことを助言された。治験薬の投与は、介護者の監督下で継続された。
翌年*1月 28 日	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。ＣＯＶＩＤ－１９肺炎の転帰は「回復」であった（発現から 21 日後）。
翌年*2月4日	造影 CT 検査の結果、肺塞栓症が確認される所見は認められなかった。 被験者は本試験を継続した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：肺塞栓症、心筋梗塞】

年齢、人種、性別、体重	6[redacted] 歳、白人、男性、16[redacted] kg
既往歴	脳振盪（脳振盪の既往 4 回）、腎結石症、右下肢の血栓（疼痛及び腫脹のため受診後に発現）、血栓症、膵炎、冠動脈疾患、糖尿病、高血圧、経皮的冠インターベンション、右下肢の深部静脈血栓症、冠動脈疾患の家族歴、タバコ使用者
合併症	心房細動、心障害（左心臓欠陥）、喘息、季節性アレルギー、片頭痛、多発性関節炎（背、首、膝、肩、肘、臀部の関節炎）、胃食道逆流性疾患、血中テストステロン減少、冠動脈ステント挿入、悪心、複視、良性前立腺肥大症、食道潰瘍、胆石症、浮動性めまい、湿疹、蒼白、乾癬、全身性浮腫、不安、うつ病、頚髄神経根障害、椎間板変性症、睡眠時無呼吸症候群、蕁麻疹、筋力低下、血中コレステロール増加
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
併用薬（SAE 発現時に使用）	肺塞栓症及び心筋梗塞：paracetamol、omeprazole、betamethasone、fluocinolone、hydrocortisone、furosemide、potassium、cyclobenzaprine、pyridostigmine、losartan、diclofenac、fluoxetine、tamsulosin、hydrocodone with paracetamol、promethazine、doxycycline、salbutamol、hydroxychloroquine 心筋梗塞：apixaban
SAE（PT）	肺塞栓症（肺塞栓症）、心筋梗塞（心筋梗塞）
重症度、治験薬の処置、転帰	肺塞栓症：高度、用量変更なし、回復 心筋梗塞：高度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	肺塞栓症：110 日、2 日間 心筋梗塞：484 日、1 日間
SAE 発現時の投与量	肺塞栓症：ジルコプラン 0.3mg/kg 心筋梗塞：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	肺塞栓症：関連なし 心筋梗塞：関連なし

a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過	
前々年*7 月 17 日	MG0009 試験に参加。
前々年*7 月 31 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
投与年*4 月 13 日	MG0009 試験最終投与。MG0009 試験を完了した。
投与年*4 月 24 日	本試験に参加。
20[redacted]年 5 月 8 日	本試験におけるジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
投与年*8 月 25 日	肺塞栓症が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始 757 日後、本試験の治験薬投与開始 110 日後）。肺塞栓症は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 投与年*8 月 24 日、労作時により顕著な息切れ及び背部痛が発現した。投与年*8 月 25 日 8 時、被験者は救急救命室に入院した。救急救命室で、ECG の結果は正常な洞調律であり、心拍数は 89bpm であった。胸部 X 線検査で、心影像の軽度拡大が認められた。胸部造影 CT 検査の結果、小さい肺梗塞及び微量の右胸水を伴う軽度の肺塞栓が右下葉に渡って認められた。経胸壁心エコー図で、右心室の軽度拡張が認められた。European Society of Radiology ガイドライン、肺塞栓症の重症度指数、並びに画像及びバイタルサインの結果に基づき、被験者の症状はクラス 2 の低リスク肺塞栓症に分類された。右室収縮期圧の上昇を伴う右心室拡張が新たに発現し、肺塞栓症の重症度指数スコアに関わらず肺塞栓症の差し迫ったリスクの可能性が疑われ、24 時間観察のために被験者は入院した。両下肢静脈の超音波検査の結果、右ふくらはぎに二重の腓腹筋静脈の急性血栓症が認められた。身体検査及びバイタルサインの結果は正常であった。同日、WBC 数は 9.37、グルコースは 114（高値）（単位の報告なし）、トロポニン 1 は 0.017ng/mL、プロトロンビン時間は 9.8 秒、INR は 0.93 未満、部分トロンボプラスチン時間は 52.2（高値）であった。heparin（用量不明）の IV 投与が開始された。
投与年*8 月 26 日	heparin の投与が中止され、経口 apixaban（20mg/日を 1 週間投与後、10mg/日に切替え）の投与が開始された。入院中に投与されたその他の薬剤は、morphine、pantoprazole、及び acetaminophen であった。同日、WBC 数は 10.72（高値）、グルコースは 158（高値）、部分トロンボプラスチン時間は 52.5（高値）であった（単位及び基準範囲の報告なし）。被験者は退院した。退院時の診断は、梗塞を伴う肺塞栓症、静脈血栓、高血圧、MG、及びうつ病であった。治験責任医師によると、肺塞栓症はグレード 3 と判断され、他の病因は示されなかった。 肺塞栓症に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。肺塞栓症の転帰は「回復」であった（発現から 2 日後）。
翌年*9 月 3 日	心筋梗塞が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始 1131 日後、本試験の治験薬投与開始 484 日後）。心筋梗塞は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 翌年*9 月 3 日、被験者は入院し、グレード 3 の心筋梗塞と診断された。ECG に異常が認められた。同日、心筋梗塞に対して頸動脈ステント留置術が行われた。所見は、左主冠動脈は短くて正常、右冠動脈には中隔／遠位部の房室溝塞栓があり、3.5×46mm のシナジー薬剤溶出性ステントが留置され、4mm のバルーンカテーテル（noncompliant balloon）による術後の拡張が行われた。過去にステント留置された左心室後枝内のびまん性疾患、薬物療法、左回旋枝及び左前下行枝に軽度の非閉塞性疾患が認められた。左室 EF は 45%であり、わずかな運動低下も認められた。急性冠動脈症候群及び急性 ST 上昇心筋梗塞に対して経皮冠動脈インターベンションが行われた。Canadian Study of Health and Aging frailty スケールに従い、被験者は適切に管理された。心筋梗塞における血栓溶解（TIMI）フローは、術前が 0 及び術後が 3 であった。TIMI スコアのリスク要因には、コレステロール高値、家族歴、高血圧、糖尿病、喫煙、既知の冠動脈疾患（5%以上の狭窄）、高度の狭心症（24 時間以内に 2 回以上の発作）、0.5mm 以上の ST 変動、及び中程度の TIMI リスクスコア（スコア 3～4 で 13%～20%のリスク）が含まれた。狭心症の冠動脈カルシウムスコアは、最小限の活動時又は安静時に狭心症が認められるクラス 4 であった。被験者は acetylsalicylic acid、clopidogrel、metoprolol、及び rosuvastatin を投与された。

被験者のバイタルサイン（血圧及び脈拍数）の結果を以下に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (bpm)
Unk/ Baseline	Unk	135/75	67
01 Jun 投与年*/ Week E84	Day 38	150/86	86
28 Aug 投与年*/ Week E96	Day 126	131/74	74
20 Nov 投与年*/ Week E108	Day 210	142/68	90
12 Feb 翌年*/ Week E120	Day 294	139/77	75
05 May 翌年*/ Week E132	Day 376	104/63	90
22 Oct 翌年*/ Week E156	Day 546	110/71	62
06 Jan 翌々年*/ Week E168	Day 622	148/81	83

Unk=unknown
a. The study day is calculated form the date of informed consent.
Data source(s): Listing 16.2.1.1, Listing 16.2.9

心筋梗塞に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。心筋梗塞の転帰は「回復」であった（発現と同日）。
被験者は本試験を継続した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：股関節部骨折】

年齢、人種、性別、体重	6[redacted] 歳、白人、男性、8[redacted] kg
既往歴	変形性関節症（右膝の変形性関節症）、胆嚢炎、腰椎骨折、高血圧
合併症	近視、末梢性ニューロパチー（特発性下肢ニューロパチー）、椎間板変性症（L4～5 の椎間板変性疾患）、うつ病、線維筋痛、睡眠時無呼吸症候群、不眠症、胃食道逆流性疾患
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月（日にち不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	pregabalin、trazodone、melatonin、colecalciferol、Curcuma longa、duloxetine、ademetionine、azathioprine、prednisone、pyridostigmine、bupropion、ibuprofen、cannabidiol、hydromorphone、dexmethylphenidate、betamethasone
SAE（PT）	右股関節部骨折（股関節部骨折）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	237 日、80 日間
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし

a. 治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数

処置及び経過

前年*11 月 26 日	MG0010 試験に参加。
前年*12 月 18 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
投与年*3 月 16 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted] 年 3 月 17 日	本試験に参加し、本試験におけるジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
投与年*11 月 8 日	右股関節部骨折が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 327 日後、本試験の治験薬投与開始 237 日後）。股関節部骨折は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 投与年*11 月 8 日、被験者はつまずいて転倒し、高度の右股関節部骨折のため入院した。投与年*11 月 10 日、被験者は、右股関節部骨折に対して、右股関節置換術を受けた。術後の薬物治療及び理学療法は行われなかった。投与年*11 月 13 日、被験者は退院した。

翌年*1 月 26 日	被験者は骨折から回復し、通常の活動に戻った。治験責任医師によると、他に考えられる原因は転倒であった。 右股関節部骨折に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。右股関節部骨折の転帰は「回復」であった（発現から 80 日後）。また、被験者は骨粗鬆症であった（翌年*1 月から罹患中）。 被験者は本試験を継続した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：麻酔からの覚醒遅延、重症筋無力症】

年齢、人種、性別、体重	4[redacted] 歳、白人、女性、12[redacted] kg
既往歴	元タバコ使用者、滑液嚢腫（左手のガングリオン嚢胞）、滑液嚢腫切除、コクシジオイデス症、多嚢胞性卵巣、胆嚢炎、甲状腺癌、甲状腺摘除、子宮摘出、子宮癌、扁桃炎、足関節部骨折（右足首骨折）、扁桃摘出、腎結石症
合併症	薬物過敏症（penicillin アレルギー）、片頭痛、季節性アレルギー、肥満、節足動物刺傷アレルギー（蜂アレルギー）、甲状腺機能低下症、薬物過敏症（Vicodin アレルギー）、食物アレルギー（アボカド及びイチゴアレルギー）、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素遺伝子変異、健忘、接触皮膚炎（アレルギーテープ）、椎間板変性症、赤血球増加症、ゴム過敏症、貧血、不安、片耳難聴、不眠症、眼瞼下垂、睡眠時無呼吸症候群、２型糖尿病、胃排出不全、下痢、アルコール摂取
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
併用薬（SAE 発現時に使用）	麻酔からの覚醒遅延及び重症筋無力症：topiramate、levothyroxine、thyroid、vitamin B12、acetylsalicylic acid、ergocalciferol、folic acid、clonazepam、zolpidem、metformin、insulin (humalog)、pyridostigmine、ibuprofen、naproxen
SAE（PT）	胸腺摘除術後の麻酔からの覚醒遅延（麻酔からの覚醒遅延）、MG の悪化（重症筋無力症）
重症度、治験薬の処置、転帰	麻酔からの覚醒遅延：高度、用量変更なし、回復 重症筋無力症：高度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	麻酔からの覚醒遅延：331 日、2 日間 重症筋無力症：331 日、12 日間
SAE 発現時の投与量	麻酔からの覚醒遅延：ジルコプラン 0.3mg/kg 重症筋無力症：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	麻酔からの覚醒遅延：関連なし 重症筋無力症：関連なし
a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数	
処置及び経過	
被験者には、凝固亢進の強い家族歴があった。 投与年*6 月 3 日　MG0010 試験に参加。 投与年*6 月 17 日　ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。 投与年*9 月 8 日　MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。	

20[redacted]年 9 月 9 日　本試験に参加し、本試験におけるジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。

被験者は、以下に示した非重篤の MG の悪化及び再燃を複数回発現した。

MedDRA preferred term/ Verbatim term	Date of event onset/ Resolution date	Intensity/ Relationship	Outcome/ Action taken with study drug
重症筋無力症/ Myasthenia gravis flare	11 Sep 投与年*/ 23 Sep 投与年*	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
重症筋無力症/ Myastenia gravis exacerbation [sic]	13 Nov 投与年*/ 22 Nov 投与年*	Moderate/ Related	Resolved/ Dose not changed
重症筋無力症/ Myastenia gravis flare [sic]	15 Dec 投与年*/ 24 Dec 投与年*	Moderate/ Related	Resolved/ Dose not changed
重症筋無力症/ Myastenia gravis flare [sic]	19 Jan 翌年*/ 06 Feb 翌年*	Moderate/ Related	Resolved/ Dose not changed
重症筋無力症/ Myasthenia gravis exacerbation	25 Mar 翌年*/ 04 Apr 翌年*	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
重症筋無力症/ Myastenia gravis exacerbation [sic]	25 Apr 翌年*/ 09 May 翌年*	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
重症筋無力症/ Myasthenia gravis flare	20 Jun 翌年*/ 16 Jul 翌年*	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed
重症筋無力症/ Myasthenia gravis flare	18 Oct 翌年*/ 26 Nov 翌年*	Moderate/ Not related	Resolved/ Dose not changed

Data source(s): Listing 16.2.7.1

翌年*8 月 5 日　麻酔からの覚醒遅延及び MG の悪化が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 415 日後、本試験の治験薬投与開始 331 日後）。麻酔からの覚醒遅延及び MG の悪化は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。

翌年*8 月 5 日、被験者は重症筋無力症による選択的胸骨上半切開及び胸腺摘出術を受けるために入院した。胸腺摘出術のため被験者は麻酔（不特定）を受けた。被験者が急性低酸素呼吸不全／息切れ、嚥下障害、及び複視を訴え、麻酔の合併症（重症筋無力症による胸腺摘出術後の麻酔からの覚醒遅延）のため、術後も被験者は入院した。被験者は、麻酔及び手術による MG の高度悪化と診断された。被験者は酸素療法を受けた。翌年*8 月 6 日、疼痛に対し、被験者は ketorolac を投与された。また、被験者は重症筋無力症に対して diphenhydramine を投与された後、MG の悪化に対して IVIg を受け、被験者の症状は改善した。翌年*8 月 9 日、被験者は呼吸困難を認めた。胸部 X 線検査の結果、右肺下葉の無気肺及び肺水腫が認められた。治験責任医師によると、MG の悪化による術後の低酸素呼吸不全が無気肺の原因であった。術後の低酸素呼吸不全には、体液、横隔膜の衰弱、肥満、及び低換気を含む複数の原因が考えられた。動脈血ガス分析は行われなかった。翌年*8 月 12 日、次回の試験来院日の予定を立てるため、治験責任医師から被験者に連絡があったが、医療機関は被験者が未だ入院していることを伝えられた。治験責任医師によると、当該手術は外来で、合併症なく行われるべきであった。被験者は、治験実施医療機関に、治験薬不足のため入院先の病院に治験薬を送ってもらう必要があることを知らせた。翌年*8 月 14 日、呼吸症状は改善して消失した。被験者の肺水腫は、furosemide の投与により消失した。翌年*8 月 15 日、グルコースは157mg/dL、呼吸数は 17 呼吸／分、血圧は 130/56mmHg、SpO2 は 95%、体温は 36.6°C、及び脈拍数は 66bpm であった（基準範囲の報告なし）。翌年*8 月 16 日、被験者は胸腺摘出術を受けた。同日、被験者は新たに insulin glargine、insulin lispro、及び levothyroxine を処方され、安定した状態で退院した。退院時の被験者は機敏で、見当識があり、栄養状態も良く、急性の機能不全や身体検査での問題は認められなかった。翌年*8 月 5 日～翌年*8 月 16 日に被験者は毎日胸部 X 線検査を受け、結果に異常が認められた。治験責任医師によると、重症筋無力症による胸腺摘出術後の麻酔からの覚醒遅延の原因は重症筋無力症であり、MG の悪化の原因は胸腺摘出術後及び重症筋無力症と考えられた。

翌年*8 月 6 日　胸腺摘除術後の麻酔からの覚醒遅延に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。麻酔からの覚醒遅延の転帰は「回復」であった（発現から 2 日後）。

翌年*8 月 16 日　MG の悪化に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。MG の悪化の転帰は「回復」であった（発現から 12 日後）。

翌年*12 月 14 日　MG 再燃が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 546 日後、本試験の治験薬投与開始 462 日後）。MG 再燃は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。
MG 再燃に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。本報告時点の MG 再燃の転帰は「未回復」であった。

翌年*12 月 28 日	最終来院。被験者はその他の理由のため試験を中止した（被験者はかなり多くのレスキュー療法を受けており、服薬不遵守が認められ、ベネフィットがほとんどないことから、治験責任医師の診察後、被験者は試験を中止した）（治験薬の最終投与日：翌年*12 月 27 日）。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：子宮平滑筋腫】

年齢、人種、性別、体重	5[redacted] 歳、不明、女性、13[redacted]kg
既往歴	甲状腺障害、甲状腺摘除、眼球突出症
合併症	高血圧、眼球突出症、子宮平滑筋腫、肥満
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
併用薬（SAE 発現時に使用）	amlodipine with telmisartan、levothyroxine、desloratadine、pyridostigmine
SAE（PT）	Polyfibromatous utern（子宮平滑筋腫）
重症度、治験薬の処置、転帰	軽度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	18 日、7 日間
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし
a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数	
処置及び経過	
投与年*9 月 15 日	MG0010 試験に参加。
投与年*9 月 22 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
投与年*12 月 16 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted] 年 12 月 17 日	本試験に参加し、本試験におけるジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
翌年*1 月 3 日	子宮平滑筋腫が発現し、被験者は入院した（MG0010 試験の治験薬投与開始 104 日後、本試験の治験薬投与開始 18 日後）。子宮平滑筋腫は重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。 同日（翌年*1 月 3 日）、被験者は血液学的検査及び血液生化学検査を受けた（結果の報告なし）。翌年*1 月 4 日、症状が悪化したため子宮摘出術が行われた。
翌年*1 月 9 日	子宮平滑筋腫に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。子宮平滑筋腫の転帰は「回復」であった（発現から 7 日後）。 被験者は本試験を継続した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：重症筋無力症】

年齢、人種、性別、体重	3[redacted] 歳、不明、女性、9[redacted]kg
既往歴	該当なし
合併症	過体重、胸腺摘除、ビタミンD欠乏
MG と診断された時期	19[redacted] 年（日付不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	prednisolone、cyclosporine、pyridostigmine、omeprazole、paracetamol、vitamin D（不特定）
SAE（PT）	MG 症状の悪化（重症筋無力症）
重症度、治験薬の処置、転帰	中等度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	24 日、5 日間
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし
a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数	
処置及び経過	
投与年*2 月 24 日	MG0010 試験に参加。
投与年*3 月 9 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
投与年*5 月 31 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。

20[redacted]年6 月 1 日	本試験に参加し、本試験におけるジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
投与年*6 月 8 日	MG 症状の悪化が発現した。MG 症状の悪化は非重篤、治験薬と関連なしと判断された。
投与年*6 月 12 日	MG 症状の悪化の転帰は「回復」であった（発現から 5 日後）。
投与年* 6 月 13 日	MG 症状の悪化が進行し、主に手足に症状が認められたため、手足の MG 症状の進行性悪化と判断された。 投与年*6 月 15 日、被験者は一般診療を受け、明らかな違いは認められなかった。投与年*6 月 19 日、被験者は、主に手足及び体幹の MG 症状の顕著な悪化を訴えた。
投与年*6 月 24 日	MG 症状の悪化が重篤化し、被験者は入院した（MG0010 試験の治験薬投与開始 108 日後、本試験の治験薬投与開始 24 日後）。MG 症状の悪化は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。 投与年*6 月 25 日、被験者は治験責任医師の診察を受け、顔面／延髄部よりも主に手及び上体に及ぶ MG 症状を訴えた。投与年*6 月 26 日、被験者は、MG 増悪に対する治療として IVIg（レスキュー療法）を合計 155mg/日、血塞症の予防として dalteparin 5000 単位／日を SC 投与された。
投与年*6 月 28 日	被験者は退院した。治験責任医師は、本事象は重症筋無力症のコントロール不良と関連があり、通常の IVIg 又は PLEX 療法が必要と判断した。感染症及び薬剤の変更はなかった。 被験者の臨床検査結果を以下に示した。

Date	Study Day[a]	Tests	Results	Normal range	Units
24 Jun 投与年*	Day 23	Hemoglobin	132	120 – 150	g/L
		White blood cell count	3.58	4.0 – 11.0	$\times 10^9$/L
		Hematocrit	0.395	0.30 – 0.46	L/L
		Platelet count	253	150 – 400	$\times 10^9$/L
		Mean cell hemoglobin concentration	334	315 – 345	g/L
		Neutrophil count	1.32	2.0 – 7.0	$\times 10^9$/L
		Nucleated red blood	0.3	0.0 – 0.2	cell/100 WBC
		Total bilirubin	10	0 – 21	µmol/L
		Alanine aminotransferase	32	10 – 45	IU/L
		Albumin	32	32 – 50	g/L
		C-reactive protein	1.4	0 – 5	mg/L
		Lipase	119	8 – 78	IU/L
		Blood alkaline phosphatase	73	32 – 50	IU/L

WBC= white blood cell
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): CIOMS# 2020038688, Listing 16.2.1.1

MG 症状の悪化に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。MG 症状の悪化の転帰は「回復」であった（発現から 5 日後）。
被験者は本試験を継続した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：ＣＯＶＩＤ－１９】

年齢、人種、性別、体重	4[redacted]歳、白人、男性、8[redacted]kg
既往歴	嵌入爪、爪手術、胸腺摘除、咳嗽、節足動物咬傷
合併症	骨減少症
MG と診断された時期	20[redacted]年[redacted]月（日にち不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	mycophenolate、pyridostigmine、phenoxymethylpenicillin、alendronic acid、prednisolone、paracetamol
SAE（PT）	コロナウイルス感染症（オミクロン株）（ＣＯＶＩＤ－１９）
重症度、治験薬の処置、転帰	中等度、投与中断、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	121 日、6 日間
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし
a. 治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数	

処置及び経過	
被験者は COVID-19 ワクチン（アストラゼネカ社製）の接種を投与年*2 月 11 日及び投与年*4 月 30 日に受けていた。	
投与年*5 月 17 日	MG0010 試験に参加。
投与年*6 月 7 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
投与年*7 月 30 日	本試験に参加。
投与年*8 月 30 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted] 年 8 月 31 日	本試験におけるジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
投与年*12 月 3 日	被験者は COVID-19 ワクチン（モデルナ社製）の接種を受けた。
投与年*12 月 18 日	被験者は、検査でＣＯＶＩＤ－１９オミクロン株陽性であった（非重篤な軽度の AE）。被験者は無症状であったが、被験者の家族がＣＯＶＩＤ－１９陽性であったため、被験者は検査を受けた。その後、連日の健康観察が行われ、被験者に咳嗽及び疲労の軽度の症状が発現した。
投与年*12 月 29 日	ＣＯＶＩＤ－１９（非重篤、軽度）が中等度に悪化した（MG0010 試験の治験薬投与開始 206 日後、本試験の治験薬投与開始 121 日後）。ＣＯＶＩＤ－１９は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。 投与年*12 月 29 日、被験者は治験薬の投与を受けた。被験者には、息切れ、咳嗽、及び胸痛が認められた。中等度のＣＯＶＩＤ－１９（オミクロン株）のため、被験者は救急救命室に入院した。同日、PCR 検査結果は、ＣＯＶＩＤ－１９陽性であった。ECG に ST上昇（V2～3）が認められた。CRP は 56 に上昇した（単位及び基準範囲の報告なし）。同日（投与年*12 月 29 日）、phenoxymethylpenicillin の投与が中断された。投与年*12 月 30日、prednisolone の投与が中断された。
翌年*1 月 3 日	翌年*1 月 1 日、肺の造影 CT 検査の結果、既知のＣＯＶＩＤ－１９に関連する斑状のすりガラス状陰影が両肺の主に末梢に認められ、CT スコアは中等度、胸膜面は明瞭で、リンパ節腫脹及び肺塞栓は認められなかった。同日（翌年*1 月 1 日）、mycophenolate と共に治験薬の投与が中断された。ＣＯＶＩＤ－１９の治療薬として、amoxicillin with clavulanate、dexamethasone、remdesivir、gentamycin、tocilizumab、dalteparin、codeine、及びparacetamol が投与された。治験責任医師によると、胸部 X 線検査は行われなかった。 被験者は退院した。翌年*1 月 6 日、prednisolone 及び phenoxymethylpenicillin の投与が再開された。 ＣＯＶＩＤ－１９に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。ＣＯＶＩＤ－１９の転帰は「回復」であった（発現から 6 日後）。
翌年*1 月 4 日	ＣＯＶＩＤ－１９（2 回目）が発現した。ＣＯＶＩＤ－１９（2 回目）は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。
翌年*1 月 17 日	ＣＯＶＩＤ－１９（2 回目）の転帰は「回復」であった。 翌年*1 月 17 日、治験薬の投与が再開された。翌年* 1 月 18 日、mycophenolate の投与が再開された。翌年*3 月 4 日、被験者は COVID-19 ワクチン（tozinameran）の接種を受けた。 被験者は本試験を継続した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：肺炎】

年齢、人種、性別、体重	7[redacted] 歳、白人、女性、10[redacted] kg
既往歴	—
合併症	高血圧、不安、睡眠時無呼吸症候群、２型糖尿病、血中コレステロール増加、消化不良、末梢性浮腫、背部痛
MG と診断された時期	20[redacted] 年（日付不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	amlodipine、pyridostigmine、metformin、atorvastatin、losartan、carvedilol、hydrochlorothiazide、omeprazole、chlortalidone、gabapentin、paracetamol、prednisone
SAE（PT）	左下葉の肺炎（肺炎）
重症度、治験薬の処置、転帰	生命を脅かす、用量変更なし、未回復

発現までの日数[a]、持続期間[b]	295 日、罹患中
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし
a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数	
処置及び経過	
投与年*5 月 18 日	MG0010 試験に参加。
投与年*6 月 11 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
投与年*9 月 2 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted] 年 9 月 3 日	本試験に参加し、本試験におけるジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
翌年*6 月 24 日	肺炎が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 379 日後、本試験の治験薬投与開始 295 日後）。肺炎は重篤、重症度は生命を脅かす、治験薬と関連なしと判断された。 翌年*6 月 24 日、低酸素症のため被験者は入院し、入院後すぐに気管挿管された。被験者は、左下葉の肺炎（グレード 5）と診断された。 日付不明、肺炎のため被験者は死亡した。死亡は、データカットオフ日（翌々年*2 月 18 日）以降に報告された。 肺炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の肺炎の転帰は「未回復」であった。 被験者は本試験を継続した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：重症筋無力症】

年齢、人種、性別、体重	3[redacted] 歳、白人、女性、10[redacted] kg
既往歴	扁桃摘出、帝王切開、靭帯捻挫、足関節手術、失明、毛包炎、緑内障、片頭痛、肥満、斜視
合併症	喘息、胃食道逆流性疾患、頭痛、うつ病、心的外傷後ストレス障害、不安、季節性アレルギー、重度月経出血、中咽頭カンジダ症、腰仙部神経根障害、喉頭炎、脱毛症、難聴
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
併用薬（SAE 発現時に使用）	naproxen、salbutamol、alprazolam、prednisone、tranexamic acid、calcium with vitamin D、famotidine、pyridostigmine、cough and cold preparations、amoxicillin with clavulanate、gabapentin 重症筋無力症の発現と同日に投与開始された併用薬：enoxaparin、topiramate
SAE（PT）	MG の悪化（重症筋無力症）
重症度、治験薬の処置、転帰	高度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	36 日、3 日間
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし
a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数	
処置及び経過	
被験者は 12 ヵ月以上前に禁煙した。被験者は緑内障（母）の家族歴を有していた。	
投与年*8 月 5 日	MG0010 試験に参加。
投与年*9 月 3 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
投与年*11 月 22 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted] 年 11 月 23 日	本試験に参加し、本試験におけるジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。

投与年*12 月 20 日	MG の悪化が発現した。MG の悪化は非重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。
投与年*12 月 28 日	投与年*12 月 20 日、被験者は通常の健康状態であった。13 時頃、顔の右側にしびれ感及びピリピリ感が発現し始め、その後に顔の上部及び下部の両方に渡る脱力、並びに右腕に振戦を伴うしびれ感が認められた。被験者は救急救命科を受診し、すぐに CT 検査を受けた。右顔面の脱力及びしびれ感の米国国立衛生研究所脳卒中スケールは 2 であった。詳細な神経学的評価時に被験者は機敏であり、時間、場所、人、及び状況の見当識があ った。右顔面の脱力は、下垂を伴って顔の上部及び下部の両方に渡って認められた。被験者はしわがれ声であり、口内分泌物の除去が困難であるようにもみえた。被験者の四 肢筋力は 5/5 であり、右顔面及び右上肢の感覚減退が認められた。反射神経はずっと 1+であった。右手の振戦も認められ、歩行テストは延期された。被験者は再検査を受け、左顔面に渡る下垂の悪化、しわがれ声の悪化、及び嚥下困難が認められた。ベッドサイドにて陰性吸気流速検査が行われ、結果は−40 であった。 MG の悪化が重篤化した（MG0010 試験の治験薬投与開始 117 日後、本試験の治験薬投与開始 36 日後）。
投与年*12 月 30 日	この時点で、被験者は、重症筋無力症クリーゼ疑いの治療のため、神経科の一次病床に入院する予定であった。被験者は直近の熱性疾患、息切れ、頭痛、頭部外傷、薬物治療の変更、動悸、下痢、嘔吐、排尿困難、病気接触歴、及び旅行を否定した。被験者は、急性重症筋無力症クリーゼ（重症度は高度）と診断された。投与年*12 月 28 日の臨床検査の結果は（基準範囲及び単位の報告なし）、WBC 数（14.33）、RBC 高値（5.26）、ヘマトクリット（47.1）、及びグルコース（155）であった。脳の非造影 CT 画像に急性頭蓋内出血は認められなかった。CT 灌流画像に限局性の灌流異常及び急性梗塞は認められず、頭頚部の造影 CT 画像に大血管閉塞はなく、頚部造影 CT 画像で頸動脈及び椎骨・脳底動脈系の開存が認められた。血行動態的に明らかな狭窄の所見はなかった。被験者は IVIg を開始した。臨床的改善が認められない場合は、PLEX 療法が検討された。被験者は、acetaminophen、docusate-senna、epinephrine、famotidine、及び labetalol を投与された。 被験者は気分がより良好になり、ベースラインまで回復した。入院中に嚥下評価が行われ、被験者は問題なく通常食を摂取した。被験者の無力症は顕著に改善し、嚥下機能はベースラインまで回復した。 被験者は、自宅での投薬を継続し、医師の指示に従うよう助言され、退院した。
	MG の悪化に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。MG の悪化の転帰は「回復」であった（発現から 3 日後）。 被験者は本試験を継続した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：重症筋無力症（1 回目）、重症筋無力症（2 回目）】

年齢、人種、性別、体重	5[redacted] 歳、アジア人、男性、7[redacted]kg
既往歴	胸腺摘除、胸腺腫
合併症	MG（眼瞼下垂 MG 関連）、糖尿病、高血圧、季節性アレルギー、神経痛性筋萎縮症、脂質異常症、背部痛、不眠症、耳鳴、坐骨神経痛、低血糖
MG と診断された時期	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
併用薬（SAE 発現時に使用）	重症筋無力症（1 回目、2 回目）：pioglitazone、ambenonium、teneligliptin、metformin、alendronic acid、esomeprazole、atorvastatin、insulin lispro、loxoprofen、naphazoline、pregabalin、ketoprofen、glucose、prednisolone、cyclosporine、nifedipine、olmesartan medoxomil、vonoprazan、*Scopolia japonica*
SAE（PT）	MG の悪化（重症筋無力症）（1 回目）、MG の悪化（重症筋無力症）（2 回目）
重症度、治験薬の処置、転帰	重症筋無力症（1 回目）：高度、用量変更なし、回復 重症筋無力症（2 回目）：高度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	重症筋無力症（1 回目）：258 日、5 日間 重症筋無力症（2 回目）：483 日、5 日間
SAE 発現時の投与量	重症筋無力症（1 回目）：ジルコプラン 0.3mg/kg 重症筋無力症（2 回目）：ジルコプラン 0.3mg/kg

治験薬との因果関係	重症筋無力症（1 回目）：関連なし 重症筋無力症（2 回目）：関連なし
a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数	
処置及び経過	
投与年*4 月 15 日	MG0010 試験に参加。
投与年*4 月 28 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
投与年*7 月 21 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted] 年 7 月 22 日	本試験に参加し、本試験におけるジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。 投与年*7 月 22 日の QMG スコアは 18 点、MG-ADL スコアは 10 点であった。
翌年*3 月 3 日	MG 症状の悪化が発現した。治験責任医師によると、被験者の状態が更に悪化した場合には、レスキュー療法が開始されることになった。翌年*3 月 31 日、QMG スコアは 20 点、MG-ADL スコアは 15 点であった。治験責任医師によると、被験者は以前と比べて呼吸が逼迫し、嚥下障害がみられたため、レスキュー療法が必要と判断された。
翌年*4 月 5 日	MG の悪化（1 回目）が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 343 日後、本試験の治験薬投与開始 258 日後）。MG の悪化（1 回目）は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 翌年*4 月 5 日、レスキュー療法を受けるため、被験者は入院した。QMG スコアは 21 点、MG-ADL スコアは 17 点であった。被験者はレスキュー療法（polyethylene glycol とヒト化 IgG 静注療法の併用）を開始した。翌年*4 月 6 日、胸部 CT 画像は正常であった。
翌年*4 月 9 日	被験者はレスキュー療法を中止した。入院中、その他の投薬は行われなかった。同日（翌年*4 月 9 日）、被験者は退院した。 MG の悪化（1 回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。MG の悪化（1 回目）の転帰は「回復」であった（発現から 5 日後）。
翌年*9　月 21　日	QMG スコアは 15 点、MG-ADL スコアは 11 点であった。
翌年*9 月 27 日	尿路感染が発現した。尿路感染は非重篤、治験薬と関連なしと判断された。尿路感染に対する治療として、被験者は cefteram を投与された。
翌年*10　月 13　日	尿路感染の転帰は「回復」であった。
翌年*11 月 16 日	MG の悪化（2 回目）が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 568 日後、本試験の治験薬投与開始 483 日後）。MG の悪化（2 回目）は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 翌年*11 月 16 日、QMG スコアは 20 点、MG-ADL スコアは 14 点であった。延髄症状を含む MG 症状の悪化が認められたため、治験責任医師はレスキュー療法が必要だと判断した。翌年*11 月 16 日～翌年*11 月 20 日に被験者は入院し、レスキュー療法（polyethylene glycol とヒト IgG 静注療法の併用）を受けた。
翌年*11 月 20 日	被験者の状態は改善し、MG の悪化前と同程度まで回復した。被験者は退院した。 MG の悪化（2 回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。MG の悪化（2 回目）の転帰は「回復」であった（発現から 5 日後）。 治験責任医師によると、被験者の状態は難治性で、試験参加前は 2～3 ヵ月間隔で PLEX 療法、免疫グロブリン療法、及びステロイドパルス療法を受けていたが、治験薬投与後 1 年 3 ヵ月で MG 症状が安定した。MG 症状の悪化の原因は不明であった。易疲労性が非常に生じやすいため、レスキュー療法が必要と判断された。経時的判断に基づき、治験責任医師は治験薬との因果関係なしと結論付けた。 被験者は本試験を継続した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：食道狭窄】

年齢、人種、性別、体重	6[redacted] 歳、不明、男性、9[redacted] kg
既往歴	結腸癌

合併症	食道痙攣、胸腺摘除、背部痛、薬物過敏症（penicillin アレルギー）、ヨウ素アレルギー
MG と診断された時期	19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
併用薬（SAE 発現時に使用）	esomeprazole、ezetimibe、hyaluronic acid、combination of macrogol 3350, potassium, sodium bicarbonate, and sodium chloride、paracetamol、phloroglucinol、trimebutine、spironolactone、tramadol、pyridostigmine
SAE（PT）	わずかな食道狭窄（食道狭窄）
重症度、治験薬の処置、転帰	中等度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	58 日、2 日間
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし
a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数	
処置及び経過	
19[redacted] 年以降、被験者は食道症状を有していた。20[redacted] 年に胃カメラによる食道下部 3 分の 1 の拡張が行われたが、明らかな改善は認められなかった。被験者は食べ物の嚥下が困難であった。消化器専門医は食道拡張の継続を勧めた。投与年* 4 月 26 日、被験者は CT 検査を受けた。投与年* 4 月 30 日、被験者は上部消化管の内視鏡検査を受けた。投与年* 5 月（日にち不明）、CT 画像及び胃カメラ検査の結果、わずかな食道狭窄が認められ、粘膜は正常であった。	
前年* 12 月 17 日	MG0010 試験に参加。
投与年* 1 月 11 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
投与年* 1 月 16 日	食道痙攣が発現した。食道痙攣は非重篤、治験薬と関連なしと判断された。本報告時点の食道痙攣の転帰は「軽快」であった。
投与年* 4 月 5 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted] 年 4 月 6 日	本試験に参加し、本試験におけるジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
投与年* 6 月 2 日	食道狭窄が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 143 日後、本試験の治験薬投与開始 58 日後）。食道狭窄は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。 投与年* 6 月 2 日、中等度のわずかな食道狭窄のため被験者は入院した。同日、被験者は食道拡張術（水力学的拡張）を受けた。被験者には、食道アカラシア／激症アカラシア、混濁化、及び流体膨張の所見がみられ、粘膜異常は認められなかったことから、おそらくアカラシアであると結論付けられた。治験責任医師によると、他の治療は行われなかった。
投与年* 6 月 3 日	食道狭窄に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。食道狭窄の転帰は「回復」であった（発現から 2 日後）。
投与年* 12 月 9 日	食物摂取時の腹部 CT 画像で中等度の食道壁肥厚が認められ、比較的均質でスキャノグラフィーによるアカラシアの所見はなく、食道拡張及び裂孔ヘルニアは認められなかった。被験者は、毎日の嚥下障害及び食後嘔吐について詳しく述べた。投与年* 12 月 27 日、腹部内圧検査の実施は不可能であった。その原因の一つは、マノメトリーカテーテルが噴門部に交差しなかったためであり、主な理由は被験者が絶え間ない吐気を伴う悪心状態であったためで、いずれにしろ質の高い測定値を得ることが不可能であった。したがって、被験者のアカラシアの一環と考えられ、アカラシア型の病態を合併している可能性が確実な、明らかな食道運動障害に関連するより正確な情報を、担当医は提供することが不可能であった。 被験者は本試験を継続した。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：虚血性脳卒中】

年齢、人種、性別、体重	7[redacted] 歳、白人、男性、9[redacted]kg
既往歴	血管瘤修復
合併症	高血圧、心房細動、肥満
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
併用薬（SAE 発現時に使用）	metoprolol、ramipril、rivaroxaban、pyridostigmine、prednisone
SAE（PT）	虚血性脳卒中（虚血性脳卒中）
重症度、治験薬の処置、転帰	生命を脅かす、投与中止、不明

発現までの日数[a]、持続期間[b]	3 日[c]、不明
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連なし

a. 治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
b. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数
c. 部分的な事象の発現日が報告されたため、発現した月の初日から発現までの日数を算出した。

処置及び経過

投与年* 9 月 9 日　MG0010 試験に参加。

投与年* 10 月 7 日　ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。

投与年* 12 月 29 日　MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。

20[redacted] 年 12 月 30 日　本試験に参加し、本試験におけるジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。

翌年* 1 月（日にち不明）　虚血性脳卒中（グレード 4）が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始約 87 日後、本試験の治験薬投与開始約 3 日後）。虚血性脳卒中は重篤、重症度は生命を脅かす、治験薬と関連なしと判断された。被験者は入院して治療を受けた。詳細は報告されなかった。
被験者のバイタルサイン測定結果を以下に示した。

Date/Visit	Study Day[a]	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (bpm)
30 Dec 投与年* / Baseline	Day 0	147/79	72
05 Jan 翌年*/ Week E1	Day 6	147/66	67

a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): Listing 16.2.9, Listing 16.2.1.1

被験者の ECG 検査結果を以下に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	Heart rate (bpm)	RR (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcF (ms)	Findings
30 Dec 投与年* / Baseline	Day 0	47	1251	NAV	146	449	416.7	Ventricular rhythm no alternate occurrence of P and QRS, irregular RR and PP train, P axis variations, irregular PQ interval, left axis deviation, abnormal QRS-T angle, abnormal ST
05 Jan 翌年* Unscheduled Visit	Day 6	68	875	250	135	436	455.8	Ventricular rhythm no alternate occurrence of P and QRS, irregular RR and PP train, irregular PQ interval, left axis deviation, Lown-Ganong-Levine syndrome, axis variations

NAV=not available; QTcF=QT corrected using Fridericia's formula
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): Listing 16.2.10.1, 16.2.10.2; Listing 16.2.1.1

虚血性脳卒中に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。本報告時点の虚血性脳卒中の転帰は「不明」であった。

投与年* 4 月 22 日　最終来院。被験者は虚血性脳卒中のため試験を中止した（治験薬の最終投与日：投与年* 3 月 18 日）。

【被験者番号：[redacted]、投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：食道炎】

年齢、人種、性別、体重	5[redacted] 歳、白人、女性、7[redacted] kg
既往歴	—

合併症	複合アレルギー、高血圧、頭痛、血中コレステロール増加、閉経後
MG と診断された時期	20[redacted] 年[redacted] 月（日にち不明）
併用薬（SAE 発現時に使用）	loratadine、pyridostigmine、paracetamol、simvastatin、colecalciferol、magnesium oxide、hydrochlorothiazide with losartan、valacyclovir
SAE（PT）	食道炎（食道炎）
重症度、治験薬の処置、転帰	中等度、用量変更なし、軽快
発現までの日数[a]、持続期間[b]	14 日、罹患中
SAE 発現時の投与量	ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	関連あり
a.　治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数	
処置及び経過	
投与年* 9 月 2 日	MG0010 試験に参加。
投与年* 9 月 23 日	ジルコプラン 0.3mg/kg 群に割り付けられ、ジルコプランの初回投与を受けた。
投与年* 11 月（日にち不明）	アフタ性潰瘍が発現した。アフタ性潰瘍は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連ありと判断された。 投与年* 11 月、被験者は prednisone 及び valacyclovir を投与された。本報告時点のアフタ性潰瘍の転帰は「未回復」であった。
投与年* 12 月 15 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted] 年 12 月 16 日	本試験に参加し、本試験におけるジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
投与年* 12 月 29 日	食道炎が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 98 日後、本試験の治験薬投与開始 14 日後）。食道炎は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連ありと判断された。 日にち不明、中等度の食道炎が発現した。投与年* 12 月 29 日、被験者は入院した。本報告時点で被験者は未回復であったが、食道炎の改善が認められた。 食道炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の食道炎の転帰は「軽快」であった。 被験者は本試験を継続した。

5.1.11　日本人集団の結果

（1）　被験者背景

1）　被験者の内訳

全体集団及び日本人集団の被験者の内訳（ITT 集団）を表 5.1-23 に示した。

ITT 集団 199 例のうち、日本の治験実施医療機関で登録された被験者（以下、日本人被験者）は MG0010 試験から移行した 16 例（8.0%）であり、投与群別の内訳はジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群が 7 例、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群が 9 例であった。

日本人被験者 16 例のうち、データカットオフ日までに Week E12 来院を完了した被験者が 13 例（81.3%）であり、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の 1 例は試験を継続中で Week E12 来院を完了していなかった。データカットオフ日までに試験を中止した被験者は 3 例（18.8%）であり、いずれもプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の被験者であった。主な中止理由は、医師の判断が 2 例（12.5%）、AE が 1 例（6.3%）であった。データカットオフ時点で 13 例（81.3%）が試験を継続中であった。

治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた日本人被験者はいなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.1.2.3）。

全体集団及び日本人集団の被験者の内訳及び治験実施計画書からの重大な逸脱に、重要な違いは認められなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.1.1.5、Table 14.1.2.3）。

表 5.1-23　全体集団及び日本人集団の被験者の内訳−ITT 集団

Disposition	Placebo/ ZLP 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg n (%)	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg n (%)	ZLP 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg n (%)	ZLP 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg n (%)	All ZLP doses n (%)
All Subjects, N	5	90	12	92	199
Entered MG0011	5 (100)	90 (100)	12 (100)	92 (100)	199 (100)
Completed MG0011 Week E12	5 (100)	68 (75.6)	12 (100)	73 (79.3)	158 (79.4)
Ongoing	4 (80.0)	74 (82.2)	11 (91.7)	84 (91.3)	173 (86.9)
Discontinued	1 (20.0)	16 (17.8)	1 (8.3)	8 (8.7)	26 (13.1)
Primary reason for discontinuation					
Adverse event	0	4 (4.4)	0	0	4 (2.0)
Withdrawal by study participant	0	7 (7.8)	1 (8.3)	0	8 (4.0)
Physician decision	0	3 (3.3)	0	2 (2.2)	5 (2.5)
Death	0	1 (1.1)	0	4 (4.3)	5 (2.5)
Safety reasons as determined by the Investigator or Sponsor	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)
Other	1 (20.0)	0	0	2 (2.2)	3 (1.5)
Safety Follow Up Visit performed [a]	1 (20.0)	14 (15.6)	1 (8.3)	9 (9.8)	25 (12.6)
Safety Follow Up Visit not performed	0	4 (4.4)	0	8 (8.7)	12 (6.0)
Reason not performed					
Lost to follow up	0	2 (2.2)	0	2 (2.2)	4 (2.0)
Withdrawal by study participant	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	2 (1.0)
Death	0	1 (1.1)	0	4 (4.3)	5 (2.5)
Other	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Japanese Subjects, N	0	9	0	7	16
Entered MG0011	0	9 (100)	0	7 (100)	16 (100)
Completed MG0011 Week E12	0	7 (77.8)	0	6 (85.7)	13 (81.3)
Ongoing	0	6 (66.7)	0	7 (100)	13 (81.3)
Discontinued	0	3 (33.3)	0	0	3 (18.8)
Primary reason for discontinuation					
Adverse event	0	1 (11.1)	0	0	1 (6.3)
Physician decision	0	2 (22.2)	0	0	2 (12.5)
Safety Follow Up Visit performed [a]	0	3 (33.3)	0	0	3 (18.8)
Safety Follow Up Visit not performed	0	0	0	0	0

ITT=intention to treat; ZLP=zilucoplan

a. Because the majority of study participants were ongoing, complete Safety Follow-Up Visit data were not available at the time of the clinical data cut-off date.

Data source: Table 14.1.1.4 and Table 14.1.1.5

2）　被験者背景

全体集団及び日本人集団の主な被験者背景（ITT 集団）を表 5.1-24 に示した。

全般的に、一部の項目を除いて、全体集団及び日本人集団の被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性に重要な違いは認められなかった。全体集団と日本人集団では、体重、BMI、及び過去に胸腺摘除術を受けた被験者の割合に違いが認められた。全体集団及び日本人集団における体重の平均値（SD）はそれぞれ 91.0（25.16）kg 及び 68.1（16.40）kg、BMI の平均値（SD）はそれぞれ 31.5（7.52）kg/m^2 及び 25.8（7.16）kg/m^2 であり、日本人集団で低かった。過去に胸腺摘除術を受けた被験者の割合は、全体集団（44.2%）と比較して日本人集団（75.0%）で高かった。

治療抵抗性集団の割合は全体集団（84/165 例、50.9%）と比較して日本人集団（14/16 例、87.5%）で高く、日本人集団における割合はジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（6/7 例、85.7%）とプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（8/9 例、88.9%）で同程度であった（MG0011 試験 CSR Table 14.1.9.1、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.4.8）。

日本人集団におけるベースラインの被験者背景は、投与群間でおおむね同様であった（MG0011 試験 CSR Table 14.1.3.3）。

表 5.1-24　全体集団及び日本人集団の主な被験者背景−ITT 集団

Variable Statistic	Placebo/ ZLP 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg	ZLP 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg	ZLP 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg	All ZLP doses
All Subjects, N	5	90	12	92	199
Sex, n (%)					
Male	1 (20.0)	42 (46.7)	6 (50.0)	41 (44.6)	90 (45.2)
Female	4 (80.0)	48 (53.3)	6 (50.0)	51 (55.4)	109 (54.8)
Age (years) [a]					
Mean (SD)	60.6 (14.8)	53.7 (15.5)	50.4 (15.3)	52.9 (14.6)	53.3 (15.0)
Weight (kg)					
N	5	89	12	91	197
Mean (SD)	89.0 (29.57)	88.6 (26.39)	96.0 (23.54)	92.9 (24.05)	91.0 (25.16)
BMI (kg/m^2)					
N	5	89	12	91	197
Mean (SD)	33.0 (8.92)	30.6 (7.88)	33.3 (6.36)	32.0 (7.23)	31.5 (7.52)
MGFA class at Screening, n (%)					
Class II (IIa, IIb)	2 (40.0)	29 (32.2)	3 (25.0)	25 (27.2)	59 (29.6)
Class III (IIIa, IIIb)	3 (60.0)	57 (63.3)	9 (75.0)	59 (64.1)	128 (64.3)
Class IV (IVa, IVb)	0	4 (4.4)	0	8 (8.7)	12 (6.0)
Age at disease onset (years)					
N	5	90	12	91	198
Mean (SD)	52.60 (12.66)	44.03 (18.70)	38.58 (16.46)	43.75 (17.45)	43.79 (17.86)
Duration of disease (years) [b]					
Mean (SD)	7.30 (8.09)	9.25 (10.45)	11.53 (8.19)	9.05 (8.95)	9.25 (9.56)
Symptoms at onset, n (%)					
Ocular	2 (40.0)	37 (41.1)	5 (41.7)	35 (38.0)	79 (39.7)
Generalized	3 (60.0)	53 (58.9)	7 (58.3)	57 (62.0)	120 (60.3)
Prior thymectomy, n (%)	1 (20.0)	38 (42.2)	4 (33.3)	45 (48.9)	88 (44.2)
Prior MG crisis, n (%)	0	29 (32.2)	3 (25.0)	29 (31.5)	61 (30.7)
gMG refractory [c]					
N	—	84	—	81	165
n (%)	—	42 (50.0)	—	42 (51.9)	84 (50.9)
Baseline MG-ADL score					
Mean (SD)	6.4 (1.5)	7.7 (4.5)	4.3 (3.1)	5.2 (3.9)	6.3 (4.3)
Baseline MG-ADL score, n (%)					
≤9	5 (100)	59 (65.6)	11 (91.7)	76 (82.6)	151 (75.9)
≥10	0	31 (34.4)	1 (8.3)	16 (17.4)	48 (24.1)
Baseline QMG score					
Mean (SD)	12.6 (2.7)	15.6 (6.0)	13.4 (6.0)	12.3 (5.0)	13.8 (5.7)
Baseline QMG score, n (%)					
≤17	5 (100)	61 (67.8)	9 (75.0)	75 (81.5)	150 (75.4)
≥18	0	29 (32.2)	3 (25.0)	17 (18.5)	49 (24.6)
Japanese Subjects, N	0	9	0	7	16
Sex, n (%)					
Male	0	5 (55.6)	0	3 (42.9)	8 (50.0)
Female	0	4 (44.4)	0	4 (57.1)	8 (50.0)
Age (years) [a]					
Mean (SD)	0	52.8 (9.1)	0	54.3 (11.2)	53.4 (9.7)
Weight (kg)					
Mean (SD)	0	65.4 (16.18)	0	71.6 (17.28)	68.1 (16.40)
BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	0	24.0 (4.77)	0	28.0 (9.35)	25.8 (7.16)
MGFA class at Screening, n (%)					
Class II (IIa, IIb)	0	1 (11.1)	0	2 (28.6)	3 (18.8)
Class III (IIIa, IIIb)	0	8 (88.9)	0	5 (71.4)	13 (81.3)
Class IV (IVa, IVb)	0	0	0	0	0

表 5.1-24　全体集団及び日本人集団の主な被験者背景–ITT 集団（続き）

Variable Statistic	Placebo/ ZLP 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg	ZLP 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg	ZLP 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg	All ZLP doses
Age at disease onset (years)					
Mean (SD)	0	42.00 (15.07)	0	42.86 (11.94)	42.38 (13.35)
Duration of disease (years)[b]					
Mean (SD)	0	10.16 (12.45)	0	10.27 (9.39)	10.21 (10.86)
Symptoms at onset, n (%)					
Ocular	0	1 (11.1)	0	0	1 (6.3)
Generalized	0	8 (88.9)	0	7 (100)	15 (93.8)
Prior thymectomy, n (%)	0	7 (77.8)	0	5 (71.4)	12 (75.0)
Prior MG crisis, n (%)	0	2 (22.2)	0	3 (42.9)	5 (31.3)
gMG refractory, n(%)[c]	—	8 (88.9)	—	6 (85.7)	14 (87.5)
Baseline MG-ADL score					
Mean (SD)	0	10.0 (4.4)	0	6.0 (4.2)	8.3 (4.6)
Baseline MG-ADL score, n (%)					
≤9	0	5 (55.6)	0	5 (71.4)	10 (62.5)
≥10	0	4 (44.4)	0	2 (28.6)	6 (37.5)
Baseline QMG score					
Mean (SD)	0	15.8 (5.6)	0	12.3 (5.0)	14.3 (5.4)
Baseline QMG score, n (%)					
≤17	0	4 (44.4)	0	5 (71.4)	9 (56.3)
≥18	0	5 (55.6)	0	2 (28.6)	7 (43.8)

BMI=body mass index; gMG=generalized myasthenia gravis; ITT=intention to treat; max=maximum; MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGFA=Myasthenia Gravis Foundation of America; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan

Note: Baseline was defined as the last available assessment before first administration in the open-label period.

a. Age was calculated as: Year informed consent of MG0011 signed – year of birth.

b. Duration of disease (years) was calculated as: (Date of Study Day 1 – Date of Diagnosis) / 365.25.

c. Refractory status was not recorded for study participants in MG0009.

Data sources: Table 14.1.3.1, Table 14.1.3.3, Table 14.1.5.1, Table 14.1.5.2 and Table 14.1.9.1, Listing 16.2.4.8

3）　全身型重症筋無力症に対する前治療薬及びベースラインにおける全身性重症筋無力症治療薬の使用状況

日本人集団における gMG に対する前治療薬の概要（SS）を表 5.1-25 に示した。

gMG に対する前治療薬の使用歴は、全体集団及び日本人集団でわずかな違いが認められた。併用薬クラス別では、IVIg、SCIg、又は PLEX の使用歴を有する被験者の割合が、全体集団（142/199 例、71.4%）と比較して日本人集団（15/16 例、93.8%）で高かった（表 5.1-5）。

日本人集団における gMG に対する前治療薬の使用歴及びベースライン時の gMG 治療薬の使用状況は、投与群間でおおむね同程度であった（MG0011 試験 CSR Table 14.1.8.2、Table 14.1.8.4）。

表 5.1-25 日本人集団の gMG に対する前治療薬の概要–SS

Group Concomitant Preferred term	Placebo/ ZLP 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=0	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=9	ZLP 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=0	ZLP 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=7	All ZLP doses N=16
Any gMG-specific prior medications	0	9 (100)	0	7 (100)	16 (100)
Group A	0	9 (100)	0	7 (100)	16 (100)
Prednisone for gMG	0	9 (100)	0	7 (100)	16 (100)
Prednisone	0	9 (100)	0	7 (100)	16 (100)
Other corticosteroids for gMG	0	9 (100)	0	7 (100)	16 (100)
Dexamethasone	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)
Methylpredonisone	0	0	0	0	0
Methylpredonisone sodium succinate	0	0	0	0	0
Other corticosteroids	0	6 (66.7)	0	6 (85.7)	12 (75.0)
Prednisolone	0	9 (100)	0	7 (100)	16 (100)
Methylprednisolone	0	3 (33.3)	0	3 (42.9)	6 (37.5)
Group B	0	0	0	2 (28.6)	2 (12.5)
Azathioprine	0	0	0	2 (28.6)	2 (12.5)
Azathioprine	0	0	0	2 (28.6)	2 (12.5)
Mycophenolate	0	0	0	0	0
Mycophenolate mofetil	0	0	0	0	0
Group C	0	8 (88.9)	0	7 (100)	15 (93.8)
IVIg	0	8 (88.9)	0	7 (100)	15 (93.8)
Immunoglobulins NOS	0	8 (88.9)	0	7 (100)	15 (93.8)
SCIg	0	0	0	0	0
Immunoglobulins NOS	0	0	0	0	0
Group D	0	8 (88.9)	0	7 (100)	15 (93.8)
IVIg, SCIg, or PLEX	0	8 (88.9)	0	7 (100)	15 (93.8)
Immunoglobulins NOS	0	8 (88.9)	0	7 (100)	15 (93.8)
PLEX	0	4 (44.4)	0	6 (85.7)	10 (62.5)
Group E	0	9 (100)	0	7 (100)	16 (100)
Cyclosporine	0	6 (66.7)	0	5 (71.4)	11 (68.8)
Ciclosporin	0	6 (66.7)	0	5 (71.4)	11 (68.8)
Cyclophosphamide	0	1 (11.1)	0	0	1 (6.3)
Cyclophosphamide	0	1 (11.1)	0	0	1 (6.3)
Methotrexate	0	0	0	0	0
Methotrexate	0	0	0	0	0
Tacrolimus	0	9 (100)	0	6 (85.7)	15 (93.8)
Tacrolimus	0	9 (100)	0	6 (85.7)	15 (93.8)
Rituximab	0	0	0	0	0
Rituximab	0	0	0	0	0
Group E and Group B(immunosupressants)	0	9 (100)	0	7 (100)	16 (100)
Group F	0	7 (77.8)	0	6 (85.7)	13 (81.3)
Cholinesterase inhibitors	0	7 (77.8)	0	6 (85.7)	13 (81.3)
Pyridostigmine	0	7 (77.8)	0	5 (71.4)	12 (75.0)
Ambenonium	0	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)

eCRF=electronic case report form; gMG=generalized myasthenia gravis; IMP=Investigational Medicinal Product; IVIg=intravenous immunoglobulin; MG=myasthenia gravis; NOS=not otherwise specified; PLEX=plasma exchange; SCIg=subcutaneous immunoglobulin; SS=Safety Set; ZLP=zilucoplan
Note: A MG specific medication is defined by the "indication" value on the Prior and Concomitant Medications eCRF form equal to "Therapy for MG" or as captured at the eCRF form "MG treatment history".
Note: Prior medications include any medications that started before the first administration of IMP in MG0011.
Data source: Table 14.1.8.2

(2) 安全性

全体集団及び日本人集団の TEAE 発現例数の概要（SS）を表 5.1-26 に示した。

日本人集団の治験薬の曝露期間（中央値）は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群が 364.0 日（範囲：56～562 日）、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群が 197.0 日（範囲：14～

449 日）であり、総リスク期間はそれぞれ 6.6 人年及び 6.5 人年であった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.1.2）。

日本人集団で TEAE は 14 例（87.5%）に発現した。すべての TEAE の発現割合は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（6 例、85.7%）及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（8 例、88.9%）で同程度であった。

表 5.1-26　全体集団及び日本人集団の TEAE 発現例数の概要–SS

Category	Placebo/ ZLP 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg n (%) [#]	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg n (%) [#]	All ZLP doses n (%) [#]
All Subjects, N	5	90	12	92	199
Any TEAEs	5 (100) [102]	76 (84.4) [451]	12 (100) [211]	76 (82.6) [612]	169 (84.9) [1376]
Serious TEAEs	4 (80.0) [7]	14 (15.6) [31]	3 (25.0) [21]	25 (27.2) [59]	46 (23.1) [118]
TEAEs resulting in permanent withdrawal from IMP [a]	0	8 (8.9) [14]	0	6 (6.5) [6]	14 (7.0) [20]
Treatment-related TEAEs	0	23 (25.6) [47]	5 (41.7) [20]	23 (25.0) [40]	51 (25.6) [107]
Severe TEAEs	4 (80.0) [11]	13 (14.4) [29]	4 (33.3) [16]	18 (19.6) [45]	39 (19.6) [101]
All deaths (AEs leading to death) [b]	0	1	0	4	5
Deaths (TEAEs leading to death)	0	1 (1.1) [1]	0	3 (3.3) [3]	4 (2.0) [4]
Japanese Subjects, N	0	9	0	7	16
Any TEAEs	0	8 (88.9) [24]	0	6 (85.7) [19]	14 (87.5) [43]
Serious TEAEs	0	2 (22.2) [5]	0	1 (14.3) [2]	3 (18.8) [7]
TEAEs resulting in permanent withdrawal from IMP [a]	0	2 (22.2) [3]	0	0	2 (12.5) [3]
Treatment-related TEAEs	0	2 (22.2) [2]	0	1 (14.3) [1]	3 (18.8) [3]
Severe TEAEs	0	2 (22.2) [5]	0	1 (14.3) [2]	3 (18.8) [7]
All deaths (number of study participants with AEs leading to death) [b]	0	0	0	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0	0	0

AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Event; IMP=investigational medicinal product; PBO=placebo; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category. The number of Japanese study participants is based on the number of study participants included in the country of Japan at Baseline.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: Treatment-related TEAEs were considered to be related to IMP by the Investigator.
Note: Severe TEAEs were those with CTCAE Grade 3 or above or those without a CTCAE grading classified as 'severe' by the Investigator.
Note: No Japanese study participants were in the ZLP◦0.1/ZLP◦0.1/ZLP◦0.3mg/kg treatment group or the PBO/ZLP◦0.1/ZLP◦0.3mg/kg treatment group, since all Japanese participants were transitioned from MG0010, which did not include these treatment groups.
a. Includes all deaths.
b. All deaths were based on all study participants screened and refers to all deaths that occurred on study.
Data source: Table 14.3.2.1, Table 14.3.2.2

日本人集団で発現したすべての TEAE（SS）を表 5.1-27 に示した。

日本人集団全体で 2 例以上の被験者に発現した TEAE（PT 別）は、頭痛（ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：2 例、28.6%及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：1 例、11.1%、以降同順）、重症筋無力症（MG の悪化）（1 例、14.3%及び 2 例、22.2%）、胃腸炎及び発熱（各 1 例、14.3%及び各 1 例、11.1%）であった。

表 5.1-27 日本人集団で発現したすべての TEAE−SS

MedDRA Version 24.0 SOC PT	Placebo/ ZLP 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=0 n (%) [#]	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=9 n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=0 n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=7 n (%) [#]	All ZLP doses N=16 n (%) [#]
Any TEAEs	0	8 (88.9) [24]	0	6 (85.7) [19]	14 (87.5) [43]
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (14.3) [1]	1 (6.3) [1]
鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (14.3) [1]	1 (6.3) [1]
胃腸障害	0	2 (22.2) [3]	0	2 (28.6) [2]	4 (25.0) [5]
大腸ポリープ	0	0	0	1 (14.3) [1]	1 (6.3) [1]
下痢	0	1 (11.1) [1]	0	0	1 (6.3) [1]
腹部膨満	0	1 (11.1) [1]	0	0	1 (6.3) [1]
慢性胃炎	0	0	0	1 (14.3) [1]	1 (6.3) [1]
悪心	0	1 (11.1) [1]	0	0	1 (6.3) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (22.2) [2]	0	1 (14.3) [1]	3 (18.8) [3]
発熱	0	1 (11.1) [1]	0	1 (14.3) [1]	2 (12.5) [2]
注射部位内出血	0	1 (11.1) [1]	0	0	1 (6.3) [1]
感染症および寄生虫症	0	1 (11.1) [1]	0	3 (42.9) [4]	4 (25.0) [5]
胃腸炎	0	1 (11.1) [1]	0	1 (14.3) [1]	2 (12.5) [2]
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (14.3) [1]	1 (6.3) [1]
せつ	0	0	0	1 (14.3) [1]	1 (6.3) [1]
尿路感染	0	0	0	1 (14.3) [1]	1 (6.3) [1]
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (11.1) [1]	0	2 (28.6) [2]	3 (18.8) [3]
足骨折	0	1 (11.1) [1]	0	0	1 (6.3) [1]
挫傷	0	0	0	1 (14.3) [1]	1 (6.3) [1]
皮下血腫	0	0	0	1 (14.3) [1]	1 (6.3) [1]
臨床検査	0	1 (11.1) [1]	0	0	1 (6.3) [1]
血中クレアチニン増加	0	1 (11.1) [1]	0	0	1 (6.3) [1]
代謝および栄養障害	0	1 (11.1) [1]	0	0	1 (6.3) [1]
高脂血症	0	1 (11.1) [1]	0	0	1 (6.3) [1]
筋骨格系および結合組織障害	0	3 (33.3) [3]	0	1 (14.3) [1]	4 (25.0) [4]
関節痛	0	1 (11.1) [1]	0	0	1 (6.3) [1]
筋肉痛	0	1 (11.1) [1]	0	0	1 (6.3) [1]
筋骨格硬直	0	0	0	1 (14.3) [1]	1 (6.3) [1]
頚部痛	0	1 (11.1) [1]	0	0	1 (6.3) [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (22.2) [2]	0	0	2 (12.5) [2]
脂漏性角化症	0	1 (11.1) [1]	0	0	1 (6.3) [1]
皮膚乳頭腫	0	1 (11.1) [1]	0	0	1 (6.3) [1]
神経系障害	0	3 (33.3) [7]	0	2 (28.6) [4]	5 (31.3) [11]
頭痛	0	1 (11.1) [1]	0	2 (28.6) [2]	3 (18.8) [3]
重症筋無力症	0	2 (22.2) [6]	0	1 (14.3) [2]	3 (18.8) [8]
精神障害	0	0	0	1 (14.3) [1]	1 (6.3) [1]
不眠症	0	0	0	1 (14.3) [1]	1 (6.3) [1]
腎および尿路障害	0	1 (11.1) [1]	0	0	1 (6.3) [1]
腎機能障害	0	1 (11.1) [1]	0	0	1 (6.3) [1]
生殖系および乳房障害	0	0	0	2 (28.6) [2]	2 (12.5) [2]
排卵痛	0	0	0	1 (14.3) [1]	1 (6.3) [1]
陰部そう痒症	0	0	0	1 (14.3) [1]	1 (6.3) [1]

表 5.1-27　日本人集団で発現したすべての TEAE−SS（続き）

MedDRA Version 24.0 SOC PT	Placebo/ ZLP 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=0 n (%) [#]	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=9 n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=0 n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=7 n (%) [#]	All ZLP doses N=16 n (%) [#]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (11.1) [2]	0	0	1 (6.3) [2]
湿性咳嗽	0	1 (11.1) [1]	0	0	1 (6.3) [1]
口腔咽頭痛	0	1 (11.1) [1]	0	0	1 (6.3) [1]
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (14.3) [1]	1 (6.3) [1]
発疹	0	0	0	1 (14.3) [1]	1 (6.3) [1]

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=placebo; PT=preferred term; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event; ZLP=zilucoplan
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: System organ classes are sorted by decreasing total frequency based on the All ZLP doses column; ties are sorted alphabetically. High level terms are sorted by decreasing total frequency based on the All ZLP doses column within SOCs. Preferred terms are presented by decreasing total frequency based on the All ZLP doses column.
Note: No Japanese study participants were in the ZLP◦0.1/ZLP◦0.1/ZLP◦0.3mg/kg treatment group or the PBO/ZLP◦0.1/ZLP◦0.3mg/kg treatment group, since all Japanese participants were transitioned from MG0010, which did not include these treatment groups.
Data source: Table 14.3.3.2

日本人集団で重症度が高度の TEAE は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 1 例（14.3%）及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 2 例（22.2%）に発現し、いずれも重症筋無力症（MG の悪化）であった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.5.2）。

日本人集団で治験薬と関連ありと判断された TEAE は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 1 例（14.3%）に 1 件（口腔ヘルペス）、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 2 例（22.2%）に 2 件（注射部位内出血及び腎機能障害が各 1 件）発現した（MG0011 試験 CSR Table 14.3.6.2）。

日本人集団で SAE は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 1 例（14.3%）及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 2 例（22.2%）に発現し、いずれも重症筋無力症（MG の悪化）であった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.4.2）。日本人集団で認められた SAE はいずれも治験薬と関連なしと判断された（MG0011 試験 CSR Table 14.3.11.2）。

日本人集団で治験薬の投与中止に至った TEAE は、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 2 例（22.2%）に発現し、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では認められなかった。日本人集団で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は、重症筋無力症（MG の悪化）及び腎機能障害が各 1 件であった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.7.2）。

日本人集団で死亡は認められなかった（表 5.1-26）。

日本人集団で注目すべき TEAE は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 4 例（57.1%）及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 2 例（22.2%）に発現し、重篤と判断された事象はなかった。日本人集団では、感染症、過敏症、及び注射部位反応の注目すべき TEAE が認められた。アナフィラキシー反応、肝臓系事象、及び悪性腫瘍の注目すべき TEAE は認められなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.14.2）。

- 感染症の注目すべき TEAE は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 3 例（42.9%）及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 1 例（11.1%）に発現した。感染症の注

目すべき TEAE（PT 別）は、胃腸炎（ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：1 例、14.3%及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：1 例、11.1%、以降同順）、せつ、口腔ヘルペス及び尿路感染（各 1 例、14.3%及び各 0 例）であった

- 過敏症の注目すべき TEAE は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 1 例（14.3%）に発現し、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では認められなかった。過敏症の注目すべき TEAE（PT 別）は、発疹（ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：1 例、14.3%）であった
- 注射部位反応の注目すべき TEAE は、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 1 例（11.1%）に発現し、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では認められなかった。注射部位反応の注目すべき TEAE（PT 別）は、注射部位内出血（プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：1 例、11.1%）であった

（3） 有効性

mITT 集団のうち、日本人被験者は 16 例（ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群 7 例、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群 9 例）であった。全体的に、日本人集団における有効性の副次評価項目の結果は、全体集団の結果と一貫していた。

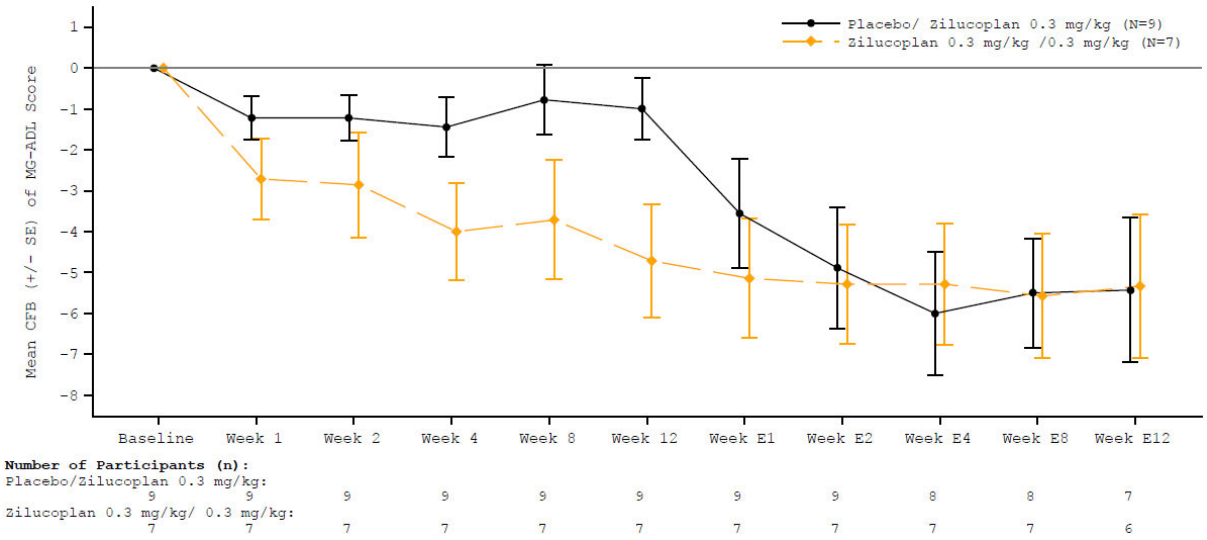
1） Week E12 の MG-ADL 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量

日本人集団における MG-ADL 総スコアの先行試験のベースラインからの平均変化量の推移（mITT 集団）を図 5.1-10 に、全体集団及び日本人集団における MG-ADL 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量（mITT 集団）を表 5.1-28 に示した。

日本人集団のジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、MG-ADL 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量の平均値（SD）が Week 12 に−4.71（3.68）であり、Week E12 には−5.33（4.27）に更に改善した（MG0011 試験 CSR Table 14.2.1.3）。

日本人集団のプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、MG-ADL 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量の平均値（SD）が Week 12 に−1.00（2.29）であり、ジルコプランに切替え後の Week E1 に速やかな改善［−3.56（3.97）］がみられ、Week E12［−5.43（4.69）］まで更に改善が認められた（MG0011 試験 CSR Table 14.2.1.3）。

図 5.1-10　日本人集団における MG-ADL 総スコアの先行試験のベースラインからの平均変化量の推移−mITT 集団



CFB=change from Baseline; E=Extension; gMG=generalized myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; mITT=modified intention to treat; SE=standard error
Note: The MG-ADL Total Score ranged from 0 to 24, with a higher score indicating more severe symptoms of gMG. A decrease from Baseline indicated improvement.
Note: Baseline was defined as the last available assessment before first administration in the 'double-blind study' or 'parent study'.
Data source: Figure 1.1.5

表 5.1-28　全体集団及び日本人集団における MG-ADL 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量−mITT 集団

Visit **Statistic**	**Placebo/** **ZLP 0.3mg/kg**	**ZLP 0.3/** **0.3mg/kg**
All Subjects, N	90	92
Week 12, n	90	92
Mean (SD) [SE]	−2.93 (3.64) [0.38]	−4.79 (3.81) [0.40]
Week E12, n	69	71
Mean (SD) [SE]	−6.22 (4.06) [0.49]	−6.14 (3.61) [0.43]
Japanese Subjects, N	9	7
Week 12, n	9	7
Mean (SD) [SE]	−1.00 (2.29) [0.76]	−4.71 (3.68) [1.39]
Week E12, n	7	6
Mean (SD) [SE]	−5.43 (4.69) [1.77]	−5.33 (4.27) [1.74]

E=Extension; MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; mITT=modified intention to treat; SD=standard deviation; SE=standard error; ZLP=zilucoplan
Note: The MG-ADL Total Score ranges from 0 to 24 with a higher score indicating more severe symptoms of MG.
Note: The Change from baseline is defined as post baseline value - baseline value. A decrease from Baseline indicates improvement.
Note: Baseline is defined as the last available assessment before first administration in the 'double-blind study' or 'parent study'.
Data source: Table 14.2.1.2 and Table 14.2.1.3

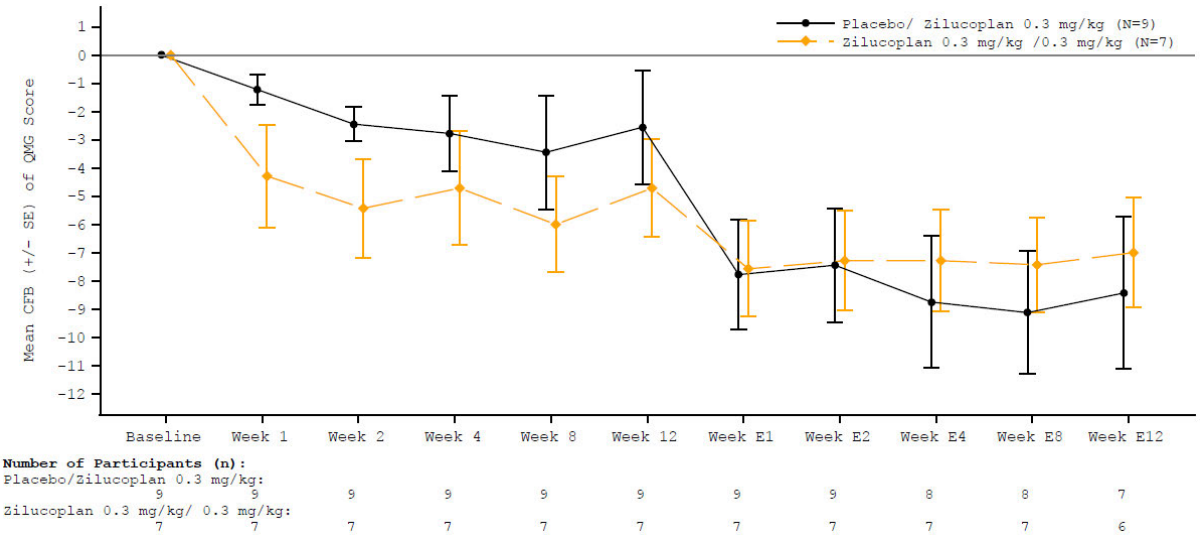
2）　Week E12 の QMG 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量

日本人集団における QMG 総スコアの先行試験のベースラインからの平均変化量の推移（mITT 集団）を図 5.1-11 に、全体集団及び日本人集団における QMG 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量（mITT 集団）を表 5.1-29 に示した。

日本人集団のジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、QMG 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量の平均値（SD）が Week 12 に−4.71（4.57）であり、Week E12 には−7.00（4.77）に更に改善した（MG0011 試験 CSR Table 14.2.2.3）。

日本人集団のプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、QMG 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量の平均値（SD）が Week 12 に−2.56（6.02）であり、Week E1 に速やかな改善［−7.78（5.83）］がみられ、Week E12［−8.43（7.14）］まで更に改善が認められた（MG0011 試験 CSR Table 14.2.2.3）。

図 5.1-11　日本人集団における QMG 総スコアの先行試験のベースラインからの平均変化量の推移−mITT 集団



CFB=Change from Baseline; E=Extension; mITT=modified intention to treat; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SE=standard error

Note: Baseline is defined as the last available assessment before first administration in the 'double-blind study' or 'parent study'.

Note: The total score is the sum of the individual scores, range 0 to 39, with a higher score indicating more severe disability. A decrease from Baseline indicates improvement.

Data source: Figure 1.2.5

表 5.1-29　全体集団及び日本人集団における QMG 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量−mITT 集団

Visit Statistic	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg	ZLP 0.3/ 0.3mg/kg
All Subjects, N	90	92
Week 12, n	89	91
Mean (SD) [SE]	−3.51 (4.11) [0.44]	−6.48 (5.03) [0.53]
Week E12, n	68	69
Mean (SD) [SE]	−7.65 (5.70) [0.69]	−8.29 (4.54) [0.55]
Japanese Subjects, N	9	7
Week 12, n	9	7
Mean (SD) [SE]	−2.56 (6.02) [2.01]	−4.71 (4.57) [1.73]
Week E12, n	7	6
Mean (SD) [SE]	−8.43 (7.14) [2.70]	−7.00 (4.77) [1.95]

E=Extension; mITT=modified intention to treat; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SD=standard deviation; SE=standard error; ZLP=zilucoplan
Note: The Change from baseline is defined as post baseline value – baseline value. A decrease from Baseline indicates improvement.
Note: Baseline is defined as the last available assessment before first administration in the double-blind study or parent study.
Note: The total score is the sum of the individual scores, range 0 to 39, with a higher score indicating more severe disability.
Data source: Table 14.2.2.2 and Table 14.2.2.3

3）　Week E12 の MGC 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量

全体集団及び日本人集団における MGC 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量（mITT 集団）を表 5.1-30 に示した。

日本人集団のジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、MGC 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量の平均値（SD）が Week 12 に−7.14（6.82）であり、Week E12 には−11.67（6.38）に更に改善した（MG0011 試験 CSR Table 14.2.3.3）。

日本人集団のプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、MGC 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量の平均値（SD）が Week 12 に−3.44（5.36）であり、Week E1 に速やかな改善［−9.78（9.27）］がみられ、Week E12［−11.57（8.70）］まで更に改善が認められた（MG0011 試験 CSR Table 14.2.3.3）。

表 5.1-30　全体集団及び日本人集団における MGC 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量−mITT 集団

Visit Statistic	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg	ZLP 0.3/ 0.3mg/kg
All Subjects, N	90	92
Week 12, n	89	91
Mean (SD) [SE]	−6.73 (6.44) [0.68]	−9.35 (6.17) [0.65]
Week E12, n	68	69
Mean (SD) [SE]	−12.87 (7.98) [0.97]	−12.16 (6.33) [0.76]
Japanese Subjects, N	9	7
Week 12, n	9	7
Mean (SD) [SE]	−3.44 (5.36) [1.79]	−7.14 (6.82) [2.58]
Week E12, n	7	6
Mean (SD) [SE]	−11.57 (8.70) [3.29]	−11.67 (6.38) [2.60]

E=Extension; mITT=modified intention to treat; MGC=Myasthenia Gravis Composite; SD=standard deviation; SE=standard error; ZLP=zilucoplan
Note: The MGC Total Score ranges from 0 to 50 with a higher scores in the MGC indicate more severe impairment due to the disease.
Note: A decrease from Baseline indicates improvement, The change from baseline is defined as post baseline value – baseline value.
Note: Baseline is defined as the last available assessment before first administration in the double-blind study or parent study.
Data source: Table 14.2.3.2 and Table 14.2.3.3

4）　Week E12 の MG-QOL15r 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量

全体集団及び日本人集団における MG-QOL15r 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量（mITT 集団）を表 5.1-31 に示した。

日本人集団のジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、MG-QOL15r 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量の平均値（SD）が Week 12 に−5.00（4.16）であり、Week E12 には−7.33（6.53）に更に改善した（MG0011 試験 CSR Table 14.2.4.3）。

日本人集団のプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、MG-QOL15r 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量の平均値（SD）が Week 12 に−1.11（6.53）であり、Week E1 に速やかな改善［−6.89（9.03）］がみられ、Week E12［−8.71（10.77）］まで更に改善が認められた（MG0011 試験 CSR Table 14.2.4.3）。

表 5.1-31　全体集団及び日本人集団における MG-QOL15r 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量−mITT 集団

Visit Statistic	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg	ZLP 0.3/ 0.3mg/kg
All Subjects, N	90	92
Week 12, n	88	90
Mean (SD) [SE]	−3.88 (6.36) [0.68]	−6.19 (7.33) [0.77]
Week E12, n	68	68
Mean (SD) [SE]	−8.90 (7.10) [0.86]	−9.41 (7.74) [0.94]
Japanese Subjects, N	9	7
Week 12, n	9	7
Mean (SD) [SE]	−1.11 (6.53) [2.18]	−5.00 (4.16) [1.57]
Week E12, n	7	6
Mean (SD) [SE]	−8.71 (10.77) [4.07]	−7.33 (6.53) [2.67]

E=Extension; MG-QOL15r=Myasthenia Gravis-Quality of Life revised; mITT=modified intention to treat; SD=standard deviation; SE=standard error; ZLP=zilucoplan
Note: The Change from baseline is defined as post baseline value – baseline value. A decrease from Baseline indicates improvement.
Note: Baseline is defined as the last available assessment before first administration in the double-blind study or parent study.
Note: The total score ranges from 0 to 30, with higher scores showing more severe impact on the participant's quality of life.
Data source: Table 14.2.4.2 and Table 14.2.4.3

5)　レスキュー療法の使用状況

日本人集団でデータカットオフ日までにレスキュー療法を受けた被験者は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 1/7 例（14.3%）及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 2/9 例（22.2%）であった（MG0011 試験 CSR Table 14.2.5.5）。

(4)　薬物動態

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の日本人集団におけるジルコプラン及びその代謝物（RA103488 及び RA102758）の血漿中濃度は、全体集団と同程度であった。日本人集団のプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、ジルコプラン及びその代謝物（RA103488 及び RA102758）の血漿中濃度が Week E4 に定常状態に到達し、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群共に、Week E24 まで安定して維持された。いずれの投与群でも、Week E24 より後のデータの解釈については、本試験の中間報告書のデータカットオフ日に対する被験者登録のタイミングに依存するため、注意が必要である。

日本人集団における Week E4～E24 のジルコプラン、RA103488、及び RA102758 の血漿中濃度の幾何平均値は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群でそれぞれ 13862.1～14656.7ng/mL、1828.9～2550.2ng/mL、及び 2625.6～2972.5ng/mL、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群でそれぞれ 9920.5～13230.0ng/mL、1160.1～1389.2ng/mL、及び 1420.4～2250.2ng/mL であった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.21.2）。

(5)　薬力学

日本人集団におけるジルコプランの初回投与 36 週間後（ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で Week E24、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で Week E36）の sRBC 溶血阻害及び C5 濃度は、全体集団のジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群と同程度であった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.22.3、Table 14.3.22.4）。ジルコプ

ランの初回投与から 36 週間後より後のデータの解釈については、本試験の中間報告書のデータカットオフ日に対する被験者登録のタイミングに依存するため、注意が必要である。

日本人集団の sRBC 溶血率の先行試験のベースラインからの平均変化率は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（Week E24）で−97.0%及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（Week E36）で−97.5%であった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.22.4）。

日本人集団のジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の C5 濃度の平均値は、継続投与中に 129.7～166.3μg/mL の範囲内で安定して維持され、先行試験のベースラインからの平均変化率はいずれの評価時点でも 50%超であった。プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の C5 濃度の平均値は、先行試験のベースライン及びベースラインから来院ごとに上昇し、Week E8～E60 の C5 濃度の平均値は 137.9～169.9μg/mL の範囲内で、ベースラインからの平均変化率はいずれの評価時点でも 50%超であった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.22.4）。

（6） 免疫原性

日本人集団では、ジルコプラン初回投与前から Week 84 までに得られた ADA 検査結果はいずれも陰性であり、治験薬投与後に ADA 陽性となった被験者は認められなかった。ジルコプラン初回投与前に ADA 陰性で、治験薬投与後も ADA 陰性であった被験者の割合は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 5/7 例（71.4%）及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 4/9 例（44.4%）であった。ADA 発現状況が不明であった被験者の割合は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 2/7 例（28.6%）及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 5/9 例（55.6%）であった。ADA 陽性が確認された日本人被験者はいなかった。免疫原性の結果に、日本人集団と全体集団で重要な違いは認められなかった（MG0011 試験 CSR Table 14.3.19.2、Table 14.3.19.4）。

（7） まとめ

全体集団と日本人集団の安全性、有効性、臨床薬理、及び免疫原性のデータに、重要な違いは認められなかった。

全般的に、副次評価項目及びその他の評価項目を含む有効性では、全体集団と日本人集団で一貫した結果が得られた。

gMG を有する日本人被験者にジルコプラン 0.3mg/kg を SC 投与した時、安全性プロファイル及び忍容性は良好であった。曝露状況、TEAE の発現割合、比較的よくみられた TEAE、重症度が高度の TEAE、治験薬と関連ありと判断された TEAE、SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、及び注目すべき TEAE を含む全般的な安全性データに、全体集団と日本人集団の重要な違いは認められなかった。日本人集団で、死亡に至った重篤な TEAE は認められなかった。

5.1.12 付録

5.1.12.1 すべての有害事象

表 5.1-32 すべての TEAE－SS

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo/ Zilucoplan 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=5 n (%) [#]	Placebo/ Zilucoplan 0.3mg/kg N=90 n (%) [#]	Zilucoplan 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=12 n (%) [#]	Zilucoplan 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=92 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=199 n (%) [#]
Any TEAE	5 (100) [102]	76 (84.4) [451]	12 (100) [211]	76 (82.6) [612]	169 (84.9) [1376]
Coding-pending	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
Torn Right Meniscus	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
血液およびリンパ系障害	3 (60.0) [5]	4 (4.4) [6]	1 (8.3) [1]	8 (8.7) [10]	16 (8.0) [22]
鉄欠乏性貧血	1 (20.0) [3]	2 (2.2) [2]	0	1 (1.1) [1]	4 (2.0) [6]
貧血	0	1 (1.1) [1]	0	3 (3.3) [3]	4 (2.0) [4]
小球性貧血	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
大球性貧血	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
内出血発生の増加傾向	1 (20.0) [1]	0	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
低フィブリノゲン血症	0	0	0	1 (1.1) [2]	1 (0.5) [2]
リンパ球減少症	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
リンパ節症	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
好中球減少症	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
脾臓梗塞	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
血小板増加症	1 (20.0) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]
心臓障害	1 (20.0) [3]	5 (5.6) [7]	3 (25.0) [6]	10 (10.9) [15]	19 (9.5) [31]
動悸	1 (20.0) [2]	1 (1.1) [2]	1 (8.3) [1]	2 (2.2) [3]	5 (2.5) [8]
冠動脈疾患	0	2 (2.2) [2]	1 (8.3) [1]	0	3 (1.5) [3]
心不全	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
心筋梗塞	0	0	0	3 (3.3) [3]	3 (1.5) [3]
狭心症	0	0	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
不安定狭心症	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
徐脈	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
心房細動	1 (20.0) [1]	0	1 (8.3) [1]	2 (2.2) [3]	4 (2.0) [5]
心房粗動	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
結節性調律	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
上室性頻脈	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
心停止	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
無脈性電気活動	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
心室性期外収縮	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
耳および迷路障害	0	2 (2.2) [2]	2 (16.7) [2]	4 (4.3) [4]	8 (4.0) [8]
耳痛	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	0	2 (1.0) [2]
耳不快感	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
前庭障害	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
回転性めまい	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	2 (2.2) [2]	4 (2.0) [4]
内分泌障害	0	3 (3.3) [3]	0	1 (1.1) [1]	4 (2.0) [4]
副腎機能不全	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
男性性腺機能低下	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
副甲状腺障害	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
甲状腺機能低下症	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
眼障害	1 (20.0) [2]	5 (5.6) [6]	1 (8.3) [1]	6 (6.5) [6]	13 (6.5) [15]
白内障	1 (20.0) [2]	2 (2.2) [2]	0	0	3 (1.5) [4]
網脈絡膜症	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
眼瞼下垂	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
流涙増加	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
眼部腫脹	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]

表 5.1-32 すべての TEAE－SS（続き）

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo/ Zilucoplan 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=5 n (%) [#]	Placebo/ Zilucoplan 0.3mg/kg N=90 n (%) [#]	Zilucoplan 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=12 n (%) [#]	Zilucoplan 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=92 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=199 n (%) [#]
眼窩周囲腫脹	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
外眼筋不全麻痺	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
羞明	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	0	2 (1.0) [2]
眼の異常感	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
霧視	0	2 (2.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
胃腸障害	5 (100) [17]	27 (30.0) [45]	6 (50.0) [20]	34 (37.0) [88]	72 (36.2) [170]
腹壁血腫	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
膵炎	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	0	2 (1.0) [2]
急性膵炎	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
大腸ポリープ	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
大腸炎	1 (20.0) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]
膵嚢胞	0	2 (2.2) [2]	1 (8.3) [1]	0	3 (1.5) [3]
歯痛	0	0	0	3 (3.3) [4]	3 (1.5) [4]
下痢	2 (40.0) [2]	6 (6.7) [7]	2 (16.7) [2]	13 (14.1) [14]	23 (11.6) [25]
憩室	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
腸憩室	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
消化不良	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
変色便	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
腹部膨満	0	3 (3.3) [3]	0	1 (1.1) [1]	4 (2.0) [4]
鼓腸	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
胃潰瘍	1 (20.0) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]
慢性胃炎	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
腹痛	2 (40.0) [2]	2 (2.2) [2]	1 (8.3) [1]	4 (4.3) [4]	9 (4.5) [9]
上腹部痛	0	1 (1.1) [1]	0	3 (3.3) [3]	4 (2.0) [4]
腹部圧痛	1 (20.0) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]
便秘	0	3 (3.3) [3]	0	2 (2.2) [2]	5 (2.5) [5]
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
食中毒	0	0	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [2]	2 (1.0) [3]
胃腸障害	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
痔瘻	1 (20.0) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]
嚥下障害	0	1 (1.1) [1]	0	6 (6.5) [7]	7 (3.5) [8]
腹部不快感	1 (20.0) [1]	2 (2.2) [2]	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	5 (2.5) [5]
肛門失禁	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
過敏性腸症候群	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
痔核	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	0	2 (1.0) [2]
痔出血	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
鼠径ヘルニア	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
下部消化管出血	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
悪心	1 (20.0) [3]	12 (13.3) [12]	2 (16.7) [3]	10 (10.9) [14]	25 (12.6) [32]
嘔吐	3 (60.0) [4]	3 (3.3) [3]	2 (16.7) [3]	8 (8.7) [11]	16 (8.0) [21]
血便排泄	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
食道狭窄	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
食道潰瘍	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
食道炎	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
口内乾燥	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
口腔障害	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
口唇のひび割れ	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
膵腫瘤	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
腹腔内液貯留	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
アフタ性潰瘍	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
口唇潰瘍	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]

表 5.1-32 すべての TEAE－SS（続き）

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo/ Zilucoplan 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=5 n (%) [#]	Placebo/ Zilucoplan 0.3mg/kg N=90 n (%) [#]	Zilucoplan 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=12 n (%) [#]	Zilucoplan 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=92 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=199 n (%) [#]
口内炎	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
舌炎	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
舌障害	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
舌出血	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
舌腫脹	1 (20.0) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]
臍ヘルニア	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (40.0) [4]	32 (35.6) [56]	7 (58.3) [26]	26 (28.3) [50]	67 (33.7) [136]
疲労	0	4 (4.4) [4]	2 (16.7) [2]	6 (6.5) [6]	12 (6.0) [12]
無力症	0	4 (4.4) [4]	0	1 (1.1) [2]	5 (2.5) [6]
倦怠感	0	1 (1.1) [2]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [3]
死亡	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
発熱	0	4 (4.4) [4]	2 (16.7) [2]	3 (3.3) [4]	9 (4.5) [10]
悪寒	1 (20.0) [1]	0	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
口渇	0	0	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
末梢腫脹	0	1 (1.1) [1]	0	4 (4.3) [4]	5 (2.5) [5]
インフルエンザ様疾患	1 (20.0) [2]	0	0	3 (3.3) [4]	4 (2.0) [6]
体調不良	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
腫脹	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
カテーテル留置部位内出血	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
全身性炎症反応症候群	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
注射部位内出血	0	7 (7.8) [9]	4 (33.3) [10]	3 (3.3) [4]	14 (7.0) [23]
注射部位疼痛	0	5 (5.6) [6]	0	3 (3.3) [4]	8 (4.0) [10]
注射部位結節	0	0	2 (16.7) [2]	2 (2.2) [2]	4 (2.0) [4]
注射部位そう痒感	0	2 (2.2) [2]	1 (8.3) [1]	0	3 (1.5) [3]
注射部位反応	0	1 (1.1) [3]	0	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [5]
注射部位紅斑	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
注射部位発疹	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
注射部位不快感	0	0	1 (8.3) [2]	0	1 (0.5) [2]
注射部位出血	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
注射部位腫瘤	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
注射部位小水疱	0	0	0	1 (1.1) [2]	1 (0.5) [2]
末梢性浮腫	1 (20.0) [1]	5 (5.6) [5]	1 (8.3) [1]	4 (4.3) [4]	11 (5.5) [11]
非心臓性胸痛	0	1 (1.1) [1]	2 (16.7) [2]	2 (2.2) [2]	5 (2.5) [5]
腋窩痛	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
胸部不快感	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
胸痛	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
不快感	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
ヘルニア痛	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
疼痛	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
潰瘍	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
ワクチン接種部位疼痛	0	1 (1.1) [3]	1 (8.3) [1]	0	2 (1.0) [4]
ワクチン接種部位腫瘤	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
ワクチン接種部位発疹	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
ワクチン接種部位反応	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
肝胆道系障害	1 (20.0) [1]	1 (1.1) [2]	1 (8.3) [3]	3 (3.3) [6]	6 (3.0) [12]
胆道仙痛	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
胆管炎	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
胆嚢炎	0	0	0	2 (2.2) [3]	2 (1.0) [3]
胆石症	1 (20.0) [1]	1 (1.1) [1]	0	0	2 (1.0) [2]

表 5.1-32　すべての TEAE－SS（続き）

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo/ Zilucoplan 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=5 n (%) [#]	Placebo/ Zilucoplan 0.3mg/kg N=90 n (%) [#]	Zilucoplan 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=12 n (%) [#]	Zilucoplan 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=92 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=199 n (%) [#]
胆道気腫	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
脂肪肝	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
胆管狭窄	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
胆管結石	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
感染症および寄生虫症	5 (100) [16]	40 (44.4) [78]	11 (91.7) [46]	42 (45.7) [97]	98 (49.2) [237]
胃腸炎	0	1 (1.1) [1]	0	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [3]
膵感染	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
憩室炎	1 (20.0) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]
蜂巣炎	1 (20.0) [1]	2 (2.2) [2]	0	2 (2.2) [3]	5 (2.5) [6]
細菌性外陰膣炎	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
ライム病	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
外陰部膣カンジダ症	0	0	0	2 (2.2) [3]	2 (1.0) [3]
カンジダ感染	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
カンジダ性心内膜炎	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
口腔カンジダ症	1 (20.0) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]
心内膜炎	0	0	0	1 (1.1) [2]	1 (0.5) [2]
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
ＣＯＶＩＤ－１９	0	11 (12.2) [12]	3 (25.0) [4]	13 (14.1) [15]	27 (13.6) [31]
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	1 (1.1) [1]	2 (16.7) [2]	2 (2.2) [2]	5 (2.5) [5]
歯感染	0	3 (3.3) [3]	0	0	3 (1.5) [3]
耳感染	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
外耳炎	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
ダニ皮膚炎	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
エンテロバクター感染	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
結膜炎	0	1 (1.1) [2]	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [2]	3 (1.5) [5]
膣感染	0	1 (1.1) [3]	0	0	1 (0.5) [3]
真菌感染	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
皮膚真菌感染	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
爪真菌症	0	0	1 (8.3) [6]	0	1 (0.5) [6]
Ｃ型肝炎	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
肝膿瘍	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
口腔ヘルペス	1 (20.0) [1]	1 (1.1) [1]	0	3 (3.3) [3]	5 (2.5) [5]
帯状疱疹	0	0	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
単純ヘルペス性髄膜脳炎	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
限局性感染	1 (20.0) [1]	0	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
膿瘍	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
インフルエンザ	0	3 (3.3) [3]	0	2 (2.2) [3]	5 (2.5) [6]
クレブシエラ菌性肺炎	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
気管支炎	1 (20.0) [1]	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	3 (3.3) [3]	6 (3.0) [6]
肺炎	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	3 (3.3) [4]	5 (2.5) [6]
精巣上体炎	0	1 (1.1) [2]	0	0	1 (0.5) [2]
ＲＳウイルス感染	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
敗血症	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [2]	0	2 (1.0) [3]
処置後敗血症	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
膿痂疹	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
せつ	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
ブドウ球菌性菌血症	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
ブドウ球菌感染	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	0	2 (1.0) [2]
レンサ球菌感染	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]

表 5.1-32 すべての TEAE－SS（続き）

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo/ Zilucoplan 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=5 n (%) [#]	Placebo/ Zilucoplan 0.3mg/kg N=90 n (%) [#]	Zilucoplan 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=12 n (%) [#]	Zilucoplan 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=92 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=199 n (%) [#]
白癬感染	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
癜風	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
上咽頭炎	0	10 (11.1) [13]	6 (50.0) [12]	9 (9.8) [9]	25 (12.6) [34]
上気道感染	3 (60.0) [6]	8 (8.9) [8]	1 (8.3) [1]	7 (7.6) [8]	19 (9.5) [23]
副鼻腔炎	0	2 (2.2) [2]	1 (8.3) [2]	4 (4.3) [5]	7 (3.5) [9]
咽頭炎	0	2 (2.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
鼻炎	1 (20.0) [1]	0	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
急性副鼻腔炎	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
喉頭炎	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
扁桃炎	0	0	1 (8.3) [3]	0	1 (0.5) [3]
尿路感染	2 (40.0) [2]	6 (6.7) [10]	2 (16.7) [2]	6 (6.5) [6]	16 (8.0) [20]
膀胱炎	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
ウイルス性消化管感染	1 (20.0) [1]	0	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	3 (1.5) [3]
ウイルス性気道感染	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
ウイルス性肺炎	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
ウイルス感染	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
ウイルス性上気道感染	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
傷害、中毒および処置合併症	2 (40.0) [9]	9 (10.0) [15]	4 (33.3) [11]	21 (22.8) [36]	36 (18.1) [71]
歯牙破折	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
麻酔からの覚醒遅延	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
半月板損傷	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	0	2 (1.0) [2]
凍瘡	1 (20.0) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]
眼挫傷	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
眼瞼挫傷	1 (20.0) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]
眼の擦過傷	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
足骨折	1 (20.0) [1]	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	3 (1.5) [3]
足関節部骨折	1 (20.0) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]
股関節部骨折	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
肩甲骨骨折	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
靭帯捻挫	1 (20.0) [1]	0	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
上顆炎	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
肉離れ	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
転倒	1 (20.0) [1]	5 (5.6) [5]	2 (16.7) [2]	4 (4.3) [4]	12 (6.0) [12]
動物による引っかき傷	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
節足動物咬傷	0	0	1 (8.3) [3]	0	1 (0.5) [3]
外傷性出血	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
創傷	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
処置による疼痛	0	1 (1.1) [1]	0	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [3]
処置後合併症	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
処置後出血	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
縫合関連合併症	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
頭部損傷	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
四肢損傷	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
挫傷	0	2 (2.2) [2]	0	5 (5.4) [6]	7 (3.5) [8]
皮膚擦過傷	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
皮膚裂傷	1 (20.0) [3]	0	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [4]
引っかき傷	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
皮下血腫	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]

表 5.1-32　すべての TEAE－SS（続き）

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo/ Zilucoplan 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=5 n (%) [#]	Placebo/ Zilucoplan 0.3mg/kg N=90 n (%) [#]	Zilucoplan 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=12 n (%) [#]	Zilucoplan 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=92 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=199 n (%) [#]
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
肋骨骨折	0	0	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
ワクチン接種合併症	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [2]	2 (2.2) [2]	4 (2.0) [5]
臨床検査	2 (40.0) [3]	12 (13.3) [24]	3 (25.0) [5]	14 (15.2) [21]	31 (15.6) [53]
血中ブドウ糖変動	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
心雑音	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
国際標準比変動	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
リパーゼ増加	2 (40.0) [2]	2 (2.2) [3]	0	4 (4.3) [4]	8 (4.0) [9]
アミラーゼ増加	1 (20.0) [1]	3 (3.3) [3]	0	1 (1.1) [1]	5 (2.5) [5]
心電図Ｔ波逆転	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
心電図異常	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
ＱＲＳ軸異常	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
心拍数不整	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.1) [1]	0	3 (3.3) [3]	4 (2.0) [4]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
体重減少	0	2 (2.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
体重増加	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
赤血球数増加	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
血中クレアチニン増加	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
糸球体濾過率増加	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
胸部コンピュータ断層撮影異常	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
尿中結晶陽性	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
リンパ球数減少	0	1 (1.1) [2]	1 (8.3) [1]	2 (2.2) [2]	4 (2.0) [5]
好中球数増加	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	3 (1.5) [3]
白血球数増加	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	0	2 (1.0) [2]
好塩基球数増加	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
好酸球数増加	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
リンパ球数増加	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
単球数減少	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
白血球数減少	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
代謝および栄養障害	3 (60.0) [4]	6 (6.7) [6]	5 (41.7) [7]	8 (8.7) [10]	22 (11.1) [27]
食欲減退	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
２型糖尿病	0	0	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
高コレステロール血症	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
ビタミンＤ欠乏	1 (20.0) [1]	1 (1.1) [1]	0	0	2 (1.0) [2]
アルコール不耐性	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
グルテン過敏症	1 (20.0) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]
栄養障害	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
耐糖能障害	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
高血糖	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
高脂血症	0	2 (2.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
鉄欠乏	1 (20.0) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]
脂質異常症	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]

表 5.1-32　すべての TEAE－SS（続き）

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo/ Zilucoplan 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=5 n (%) [#]	Placebo/ Zilucoplan 0.3mg/kg N=90 n (%) [#]	Zilucoplan 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=12 n (%) [#]	Zilucoplan 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=92 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=199 n (%) [#]
低カリウム血症	1 (20.0) [1]	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	4 (2.0) [4]
脱水	0	0	2 (16.7) [2]	2 (2.2) [2]	4 (2.0) [4]
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
筋骨格系および結合組織障害	4 (80.0) [16]	28 (31.1) [52]	6 (50.0) [11]	31 (33.7) [64]	69 (34.7) [143]
関節炎	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
顎痛	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
脊椎痛	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
滑液包炎	0	3 (3.3) [5]	0	1 (1.1) [1]	4 (2.0) [6]
肋軟骨炎	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
骨軟骨炎	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
モルフェア	0	1 (1.1) [1]	2 (16.7) [2]	2 (2.2) [3]	5 (2.5) [6]
強皮症	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
椎間板変性症	0	0	0	1 (1.1) [2]	1 (0.5) [2]
肩回旋筋腱板症候群	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
顎関節症候群	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
関節痛	2 (40.0) [2]	6 (6.7) [9]	3 (25.0) [3]	9 (9.8) [9]	20 (10.1) [23]
関節腫脹	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	0	2 (1.0) [2]
関節滲出液	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
骨減少症	1 (20.0) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]
筋肉痛	1 (20.0) [1]	5 (5.6) [7]	0	4 (4.3) [5]	10 (5.0) [13]
線維筋痛	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
筋痙縮	1 (20.0) [1]	4 (4.4) [4]	0	7 (7.6) [8]	12 (6.0) [13]
筋緊張	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
筋攣縮	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
筋肉内血腫	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
筋力低下	0	2 (2.2) [2]	0	1 (1.1) [1]	3 (1.5) [3]
筋骨格硬直	0	0	0	3 (3.3) [3]	3 (1.5) [3]
四肢腫瘤	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
四肢痛	1 (20.0) [1]	5 (5.6) [7]	1 (8.3) [1]	7 (7.6) [7]	14 (7.0) [16]
背部痛	2 (40.0) [4]	3 (3.3) [4]	0	7 (7.6) [7]	12 (6.0) [15]
頚部痛	1 (20.0) [1]	3 (3.3) [3]	0	1 (1.1) [1]	5 (2.5) [5]
側腹部痛	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
四肢不快感	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
筋骨格系胸痛	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
筋骨格痛	0	0	0	1 (1.1) [2]	1 (0.5) [2]
変形性関節症	1 (20.0) [4]	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	3 (1.5) [6]
変形性脊椎症	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
瘻孔	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
腱炎	1 (20.0) [1]	0	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	3 (1.5) [3]
腱痛	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
狭窄性腱鞘炎	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	9 (10.0) [10]	0	5 (5.4) [6]	14 (7.0) [16]
骨新生物	0	0	0	1 (1.1) [2]	1 (0.5) [2]
結腸新生物	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
遠隔転移を伴う新生物	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
腹部新生物	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
悪性黒色腫	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]

表 5.1-32 すべての TEAE－SS（続き）

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo/ Zilucoplan 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=5 n (%) [#]	Placebo/ Zilucoplan 0.3mg/kg N=90 n (%) [#]	Zilucoplan 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=12 n (%) [#]	Zilucoplan 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=92 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=199 n (%) [#]
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
皮膚乳頭腫	0	1 (1.1) [1]	0	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [3]
皮膚良性新生物	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
メラノサイト性母斑	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
脂漏性角化症	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
基底細胞癌	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
子宮平滑筋腫	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
神経系障害	3 (60.0) [12]	34 (37.8) [69]	7 (58.3) [34]	33 (35.9) [96]	77 (38.7) [211]
頭蓋内動脈瘤	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
頚動脈血栓症	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
塞栓性脳卒中	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
虚血性脳卒中	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
失神	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	3 (1.5) [3]
嗜眠	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
頭痛	2 (40.0) [7]	12 (13.3) [18]	4 (33.3) [12]	15 (16.3) [21]	33 (16.6) [58]
緊張性頭痛	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
坐骨神経痛	0	1 (1.1) [1]	0	5 (5.4) [5]	6 (3.0) [6]
健忘	0	2 (2.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
認知障害	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
片頭痛	0	1 (1.1) [1]	2 (16.7) [2]	3 (3.3) [3]	6 (3.0) [6]
前兆を伴わない片頭痛	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
手根管症候群	0	0	0	1 (1.1) [2]	1 (0.5) [2]
感覚異常性大腿神経痛	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
ナルコレプシー	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
髄膜障害	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
浮動性めまい	1 (20.0) [1]	2 (2.2) [2]	2 (16.7) [5]	4 (4.3) [5]	9 (4.5) [13]
失神寸前の状態	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
重症筋無力症	1 (20.0) [2]	16 (17.8) [25]	5 (41.7) [8]	11 (12.0) [40]	33 (16.6) [75]
重症筋無力症クリーゼ	0	2 (2.2) [5]	0	0	2 (1.0) [5]
感覚鈍麻	1 (20.0) [1]	1 (1.1) [1]	2 (16.7) [3]	3 (3.3) [3]	7 (3.5) [8]
錯感覚	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [2]	1 (1.1) [1]	3 (1.5) [4]
蟻走感	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
末梢性ニューロパチー	0	1 (1.1) [1]	0	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [3]
下肢静止不能症候群	1 (20.0) [1]	1 (1.1) [1]	0	0	2 (1.0) [2]
味覚消失	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
構語障害	0	0	0	3 (3.3) [3]	3 (1.5) [3]
白質病変	0	1 (1.1) [3]	0	0	1 (0.5) [3]
一過性脳虚血発作	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
振戦	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
三叉神経痛	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
精神障害	0	7 (7.8) [8]	3 (25.0) [4]	15 (16.3) [18]	25 (12.6) [30]
不安	0	0	1 (8.3) [1]	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [3]
激越	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
錯乱状態	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
うつ病	0	4 (4.4) [4]	0	8 (8.7) [9]	12 (6.0) [13]
不眠症	0	2 (2.2) [2]	2 (16.7) [2]	4 (4.3) [4]	8 (4.0) [8]
不快気分	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
易刺激性	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
抑うつ気分	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
リビドー減退	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]

表 5.1-32 すべての TEAE－SS（続き）

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo/ Zilucoplan 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=5 n (%) [#]	Placebo/ Zilucoplan 0.3mg/kg N=90 n (%) [#]	Zilucoplan 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=12 n (%) [#]	Zilucoplan 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=92 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=199 n (%) [#]
腎および尿路障害	2 (40.0) [2]	9 (10.0) [9]	2 (16.7) [9]	7 (7.6) [9]	20 (10.1) [29]
排尿困難	1 (20.0) [1]	1 (1.1) [1]	0	0	2 (1.0) [2]
頻尿	0	2 (2.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
尿失禁	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
膀胱痙縮	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
排尿躊躇	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
尿流量減少	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
腎腫瘤	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
急性腎障害	0	0	1 (8.3) [2]	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [3]
腎機能障害	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
腎結石症	1 (20.0) [1]	3 (3.3) [3]	1 (8.3) [3]	3 (3.3) [3]	8 (4.0) [10]
水腎症	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
血尿	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
尿管結石症	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
多尿	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
腎仙痛	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
生殖系および乳房障害	0	4 (4.4) [7]	1 (8.3) [1]	6 (6.5) [7]	11 (5.5) [15]
不規則月経	0	1 (1.1) [2]	1 (8.3) [1]	0	2 (1.0) [3]
異常子宮出血	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
月経中間期出血	0	0	0	1 (1.1) [2]	1 (0.5) [2]
無月経	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
希発月経	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
重度月経出血	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
排卵痛	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
膀胱瘤	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
前立腺炎	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
良性前立腺肥大症	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
陰部そう痒症	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (40.0) [4]	18 (20.0) [25]	4 (33.3) [14]	12 (13.0) [22]	36 (18.1) [65]
呼吸困難	1 (20.0) [1]	4 (4.4) [4]	2 (16.7) [4]	3 (3.3) [3]	10 (5.0) [12]
安静時呼吸困難	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
起坐呼吸	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
喘鳴	1 (20.0) [1]	0	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
低酸素症	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
咳嗽	2 (40.0) [2]	3 (3.3) [8]	2 (16.7) [2]	6 (6.5) [6]	13 (6.5) [18]
湿性咳嗽	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
誤嚥性肺炎	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
肺肉芽腫	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
鼻閉	0	1 (1.1) [1]	2 (16.7) [3]	3 (3.3) [3]	6 (3.0) [7]
鼻の炎症	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
鼻出血	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
副鼻腔うっ血	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
無気肺	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
胸水	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
肺うっ血	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
肺水腫	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
肺塞栓症	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
急性呼吸不全	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
肺腫瘤	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
口腔咽頭痛	0	3 (3.3) [3]	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	5 (2.5) [5]

表 5.1-32 すべての TEAE－SS（続き）

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo/ Zilucoplan 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=5 n (%) [#]	Placebo/ Zilucoplan 0.3mg/kg N=90 n (%) [#]	Zilucoplan 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=12 n (%) [#]	Zilucoplan 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=92 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=199 n (%) [#]
発声障害	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
鼻漏	0	0	1 (8.3) [2]	0	1 (0.5) [2]
上気道咳症候群	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
皮膚および皮下組織障害	2 (40.0) [4]	11 (12.2) [14]	4 (33.3) [6]	22 (23.9) [39]	39 (19.6) [63]
脱毛症	1 (20.0) [1]	0	0	3 (3.3) [3]	4 (2.0) [4]
多汗症	0	0	1 (8.3) [1]	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [3]
汗疹	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
寝汗	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
水疱	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
皮膚病変	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
皮膚乾燥	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
痂皮	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
皮膚灼熱感	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
皮膚変色	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
皮膚亀裂	0	1 (1.1) [2]	0	0	1 (0.5) [2]
接触皮膚炎	1 (20.0) [3]	2 (2.2) [2]	0	2 (2.2) [2]	5 (2.5) [7]
アレルギー性皮膚炎	0	0	2 (16.7) [2]	0	2 (1.0) [2]
皮膚炎	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
湿疹	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
脂漏性皮膚炎	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
紅斑	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
嵌入爪	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
爪破損	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
そう痒症	0	2 (2.2) [2]	1 (8.3) [2]	0	3 (1.5) [4]
乾癬	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
紫斑	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
発疹	0	3 (3.3) [3]	1 (8.3) [1]	8 (8.7) [15]	12 (6.0) [19]
そう痒性皮疹	0	0	0	1 (1.1) [2]	1 (0.5) [2]
皮膚腫瘤	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
光線角化症	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
血管障害	0	5 (5.6) [6]	3 (25.0) [4]	6 (6.5) [7]	14 (7.0) [17]
血腫	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
動脈硬化症	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
末梢静脈疾患	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
微小血管症	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
深部静脈血栓症	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
ほてり	0	1 (1.1) [2]	1 (8.3) [1]	0	2 (1.0) [3]
チアノーゼ	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
高血圧	0	1 (1.1) [1]	0	3 (3.3) [3]	4 (2.0) [4]
低血圧	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
起立性低血圧	0	0	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]

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 participants reporting at least one TEAE within system organ class/Preferred Term.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: SOCs are sorted alphabetically, and the PT is used and presented by decreasing total frequency based on the 'All Zilucoplan doses' treatment group.
Source: Table 14.3.3.1

5.1.12.2 治験薬と関連ありと判断された有害事象

表 5.1-33 治験薬と関連ありと判断されたすべての TEAE－SS

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo/ Zilucoplan 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=5 n (%) [#]	Placebo/ Zilucoplan 0.3mg/kg N=90 n (%) [#]	Zilucoplan 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=12 n (%) [#]	Zilucoplan 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=92 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=199 n (%) [#]
Any Treatment-related TEAEs	0	23 (25.6) [47]	5 (41.7) [20]	23 (25.0) [40]	51 (25.6) [107]
耳および迷路障害	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
回転性めまい	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
胃腸障害	0	4 (4.4) [8]	2 (16.7) [2]	2 (2.2) [2]	8 (4.0) [12]
膵炎	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
下痢	0	1 (1.1) [2]	0	0	1 (0.5) [2]
消化不良	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
鼓腸	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
腹痛	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	0	2 (1.0) [2]
悪心	0	2 (2.2) [2]	1 (8.3) [1]	0	3 (1.5) [3]
嘔吐	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
食道炎	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	0	14 (15.6) [16]	5 (41.7) [12]	11 (12.0) [14]	30 (15.1) [42]
疲労	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
注射部位内出血	0	5 (5.6) [5]	3 (25.0) [9]	2 (2.2) [2]	10 (5.0) [16]
注射部位疼痛	0	4 (4.4) [5]	0	3 (3.3) [4]	7 (3.5) [9]
注射部位そう痒感	0	2 (2.2) [2]	1 (8.3) [1]	0	3 (1.5) [3]
注射部位結節	0	0	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
注射部位発疹	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
注射部位反応	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
注射部位紅斑	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
注射部位腫瘤	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
注射部位小水疱	0	0	0	1 (1.1) [2]	1 (0.5) [2]
末梢性浮腫	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
胸部不快感	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
感染症および寄生虫症	0	4 (4.4) [5]	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	6 (3.0) [7]
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
インフルエンザ	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
クレブシエラ菌性肺炎	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
精巣上体炎	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
上咽頭炎	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
扁桃炎	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
上気道感染	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
転倒	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
挫傷	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
臨床検査	0	3 (3.3) [10]	2 (16.7) [4]	6 (6.5) [9]	11 (5.5) [23]
リパーゼ増加	0	1 (1.1) [2]	0	3 (3.3) [3]	4 (2.0) [5]
アミラーゼ増加	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.1) [1]	0	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [3]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
赤血球数増加	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
尿中結晶陽性	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]

表 5.1-33 治験薬と関連ありと判断されたすべての TEAE－SS（続き）

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo/ Zilucoplan 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=5 n (%) [#]	Placebo/ Zilucoplan 0.3mg/kg N=90 n (%) [#]	Zilucoplan 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=12 n (%) [#]	Zilucoplan 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=92 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=199 n (%) [#]
リンパ球数減少	0	0	1 (8.3) [1]	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [3]
好中球数増加	0	0	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
好塩基球数増加	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
好酸球数増加	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
リンパ球数増加	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
単球数減少	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
白血球数増加	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
筋肉痛	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
腹部新生物	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
神経系障害	0	3 (3.3) [3]	0	3 (3.3) [6]	6 (3.0) [9]
頭痛	0	0	0	2 (2.2) [3]	2 (1.0) [3]
髄膜障害	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
重症筋無力症	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [3]	2 (1.0) [4]
蟻走感	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
精神障害	0	1 (1.1) [1]	0	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [3]
激越	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
不快気分	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
リビドー減退	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
腎および尿路障害	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
腎機能障害	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
生殖系および乳房障害	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
不規則月経	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.1) [1]	0	3 (3.3) [3]	4 (2.0) [4]
脱毛症	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
寝汗	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
皮膚灼熱感	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
皮膚病変	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [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 participants reporting at least one TEAE within system organ class/Preferred Term.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: SOCs are sorted alphabetically, and the PT is used and presented by decreasing total frequency based on the 'All Zilucoplan doses' treatment group.
Source: Table 14.3.6.1

5.1.12.3　重篤な有害事象

表 5.1-34　すべての SAE－SS

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo/ Zilucoplan 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=5 n (%) [#]	Placebo/ Zilucoplan 0.3mg/kg N=90 n (%) [#]	Zilucoplan 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=12 n (%) [#]	Zilucoplan 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=92 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=199 n (%) [#]
Any Serious TEAE	4 (80.0) [7]	14 (15.6) [31]	3 (25.0) [21]	25 (27.2) [59]	46 (23.1) [118]
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
貧血	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
心臓障害	0	1 (1.1) [1]	2 (16.7) [2]	7 (7.6) [11]	10 (5.0) [14]
冠動脈疾患	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
心不全	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
心筋梗塞	0	0	0	3 (3.3) [3]	3 (1.5) [3]
狭心症	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
徐脈	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
心房細動	0	0	0	2 (2.2) [3]	2 (1.0) [3]
心房粗動	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
心停止	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
無脈性電気活動	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
胃腸障害	2 (40.0) [3]	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	4 (4.3) [5]	8 (4.0) [10]
膵炎	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
急性膵炎	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
膵嚢胞	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
胃潰瘍	1 (20.0) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]
腹痛	2 (40.0) [2]	0	0	0	2 (1.0) [2]
食道狭窄	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
食道炎	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
膵腫瘤	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
腹腔内液貯留	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.1) [1]	0	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [3]
死亡	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
全身性炎症反応症候群	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
非心臓性胸痛	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
肝胆道系障害	0	0	1 (8.3) [2]	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [4]
胆管炎	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
胆嚢炎	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
胆管狭窄	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
感染症および寄生虫症	1 (20.0) [1]	4 (4.4) [7]	2 (16.7) [9]	7 (7.6) [13]	14 (7.0) [30]
膵感染	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
憩室炎	1 (20.0) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]
カンジダ性心内膜炎	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
心内膜炎	0	0	0	1 (1.1) [2]	1 (0.5) [2]
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	1 (1.1) [1]	2 (16.7) [2]	2 (2.2) [2]	5 (2.5) [5]
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [2]	1 (1.1) [1]	3 (1.5) [4]
Ｃ型肝炎	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
肝膿瘍	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
単純ヘルペス性髄膜脳炎	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
クレブシエラ菌性肺炎	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
肺炎	0	0	1 (8.3) [1]	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [3]
精巣上体炎	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
敗血症	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [2]	0	2 (1.0) [3]
処置後敗血症	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]

表 5.1-34 すべての SAE－SS（続き）

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo/ Zilucoplan 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=5 n (%) [#]	Placebo/ Zilucoplan 0.3mg/kg N=90 n (%) [#]	Zilucoplan 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=12 n (%) [#]	Zilucoplan 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=92 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=199 n (%) [#]
ブドウ球菌性菌血症	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
ブドウ球菌感染	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
ウイルス性消化管感染	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	4 (4.3) [4]	6 (3.0) [6]
麻酔からの覚醒遅延	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
股関節部骨折	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
処置後合併症	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
処置後出血	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
頭部損傷	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
臨床検査	0	1 (1.1) [1]	0	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [3]
血中ブドウ糖変動	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
心拍数不整	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
筋骨格系および結合組織障害	2 (40.0) [3]	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	4 (2.0) [5]
滑液包炎	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
筋肉内血腫	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
背部痛	1 (20.0) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]
変形性関節症	1 (20.0) [2]	0	0	0	1 (0.5) [2]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (2.2) [2]	0	2 (2.2) [2]	4 (2.0) [4]
骨新生物	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
遠隔転移を伴う新生物	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
子宮平滑筋腫	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
神経系障害	0	9 (10.0) [14]	0	8 (8.7) [14]	17 (8.5) [28]
頚動脈血栓症	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
塞栓性脳卒中	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
虚血性脳卒中	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
失神	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
健忘	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
髄膜障害	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
重症筋無力症	0	5 (5.6) [8]	0	5 (5.4) [10]	10 (5.0) [18]
重症筋無力症クリーゼ	0	2 (2.2) [3]	0	0	2 (1.0) [3]
精神障害	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
錯乱状態	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
腎および尿路障害	0	0	1 (8.3) [5]	0	1 (0.5) [5]
急性腎障害	0	0	1 (8.3) [2]	0	1 (0.5) [2]
腎結石症	0	0	1 (8.3) [2]	0	1 (0.5) [2]
尿管結石症	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (2.2) [2]	0	1 (1.1) [1]	3 (1.5) [3]
誤嚥性肺炎	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
肺塞栓症	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
急性呼吸不全	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]

表 5.1-34 すべての SAE－SS（続き）

MedDRA 24.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo/ Zilucoplan 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=5 n (%) [#]	Placebo/ Zilucoplan 0.3mg/kg N=90 n (%) [#]	Zilucoplan 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=12 n (%) [#]	Zilucoplan 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=92 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=199 n (%) [#]
血管障害	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
起立性低血圧	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [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 participants reporting at least one TEAE within system organ class/Preferred Term.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: SOCs are sorted alphabetically, and the PT is used and presented by decreasing total frequency based on the 'All Zilucoplan doses' treatment group.
Source: Table 14.3.4.1