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

5.2.1　試験方法の概略

本試験の試験方法の概略を表 5.2-1 に示した。

表 5.2-1　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：200 例 Modified intention to treat（mITT）集団：200 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）：111 例 安全性解析対象集団（SS）：200 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] 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 成分濃度
	免疫原性	· 抗薬物抗体、中和抗体、及び抗ポリエチレングリコール抗体の抗体価
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

項目	内容
統計解析方法（続き）	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。 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。感染症、日和見感染（狭義及び広義）、ナイセリア感染、過敏症反応、アナフィラキシー反応、注射部位反応、薬物性肝障害、悪性腫瘍、悪性腫瘍又は非特定の腫瘍を注目すべき 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 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 及び QMG 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。 QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアについても同様に解析した。 MMRM では、反復測定のため「無構造」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。 MG-ADL、QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアについて、二重盲検下ベースラインから最長で Week E48 までの変化量の平均値（標準誤差）を図示した。 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。
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）

5.2.2　被験者の構成

5.2.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由（ITT 集団）を表 5.2-2 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 200 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 18 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 試験第 2 回中間報告書 Table 14.1.3.1）。これには、MG0010 試験を完了した被験者全例が含まれた。Week E12 来院を完了した被験者は 193 例（96.5%）であった。ほとんどの被験者（166 例、83.0%）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 34 例（17.0%）であった。主な中止理由は、同意撤回が 12 例（6.0%）、医師の判断が 6 例（3.0%）、AE が 6 例（3.0%）、死亡が 5 例（2.5%）、追跡不能が 2 例（1.0%）、その他の理由が 2 例（1.0%）、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 5.2-2　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=93 n (%)	All ZLP doses N=200 n (%)
Entered MG0011	5 (100)	90 (100)	12 (100)	93 (100)	200 (100)
Completed MG0011 Week E12	5 (100)	86 (95.6)	12 (100)	90 (96.8)	193 (96.5)
Ongoing	4 (80.0)	69 (76.7)	11 (91.7)	82 (88.2)	166 (83.0)
Discontinued	1 (20.0)	21 (23.3)	1 (8.3)	11 (11.8)	34 (17.0)
Primary reason for discontinuation					
Adverse event	0	5 (5.6)	0	1 (1.1)	6 (3.0)
Lost to follow-up	0	0	0	2 (2.2)	2 (1.0)
Withdrawal by study participant	0	10 (11.1)	1 (8.3)	1 (1.1)	12 (6.0)
Physician decision	0	4 (4.4)	0	2 (2.2)	6 (3.0)
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	1 (1.1)	2 (1.0)
Safety Follow-Up Visit Performed [a]	1 (20.0)	15 (16.7)	1 (8.3)	3 (3.2)	20 (10.0)
Safety Follow-Up Visit not performed [a]	0	6 (6.7)	0	8 (8.6)	14 (7.0)
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	1 (1.1)	0	1 (1.1)	2 (1.0)
Missing	0	1 (1.1)	0	0	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 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 200 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 174 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 試験第 2 回中間報告書 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 68/200 例（34.0%）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（37 例、18.5%）で、次いで試験手順不適合（31 例、15.5%）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 21 例（10.5%）に認められ、内訳は試験手順不適合が 20 例、並びに投与不適合が 1 例であった（MG0011 試験第 2 回中間報告書 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 200 例（ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.1mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群 12 例、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群 93 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）、並びに CFS に 111 例（55.5%）が含まれた（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.1.1.2）。

5.2.3　被験者背景

5.2.3.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性（ITT 集団）を表 5.2-3 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（55.0%）、大多数が白人（76.0%）及びヒスパニック系又はラテン系以外（89.5%）であった。体重及び体格指数（BMI）の平均値（SD）は、それぞれ 91.1（25.06）kg 及び 31.5（7.57）kg/m^2 であった。データカットオフ日までに登録された 200 例のうち、MG0009 試験から移行した被験者は 34 例（17.0%）、MG0010 試験から移行した被験者は 166 例（83.0%）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 試験第 2 回中間報告書 Table 14.1.3.1、Table 14.1.3.2、Table 14.1.3.4、Table 14.1.3.5）。

表 5.2-3 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=93	All ZLP doses N=200
Sex, n (%)					
Male	1 (20.0)	42 (46.7)	6 (50.0)	41 (44.1)	90 (45.0)
Female	4 (80.0)	48 (53.3)	6 (50.0)	52 (55.9)	110 (55.0)
Race, n (%)					
Asian	0	15 (16.7)	0	8 (8.6)	23 (11.5)
Black	0	7 (7.8)	2 (16.7)	8 (8.6)	17 (8.5)
White	5 (100)	65 (72.2)	10 (83.3)	72 (77.4)	152 (76.0)
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 (7.5)	14 (7.0)
Not Hispanic or Latino	5 (100)	81 (90.0)	11 (91.7)	82 (88.2)	179 (89.5)
Missing	0	3 (3.3)	0	4 (4.3)	7 (3.5)
Region, n (%)					
East Asia	0	9 (10.0)	0	7 (7.5)	16 (8.0)
Europe	0	32 (35.6)	0	33 (35.5)	65 (32.5)
North America	5 (100)	49 (54.4)	12 (100)	53 (57.0)	119 (59.5)
Age (years)[a]					
n	5	90	12	93	200
Mean (SD)	60.6 (14.8)	53.7 (15.5)	50.4 (15.3)	52.9 (14.5)	53.3 (15.0)
Median	63.0	56.0	56.5	55.0	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)	69 (74.2)	143 (71.5)
≥65 years	2 (40.0)	29 (32.2)	2 (16.7)	24 (25.8)	57 (28.5)
Weight (kg)					
n	5	90	12	93	200
Mean (SD)	89.0 (29.57)	88.5 (26.25)	96.0 (23.54)	93.1 (23.96)	91.1 (25.06)
Median	80.0	87.5	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 (22.6)	49 (24.5)
77 to <150	3 (60.0)	56 (62.2)	11 (91.7)	65 (69.9)	135 (67.5)
≥150	0	3 (3.3)	0	2 (2.2)	5 (2.5)
Height (cm)					
n	5	90	12	93	200
Mean (SD)	162.74 (7.64)	169.91 (10.84)	169.24 (9.17)	169.90 (10.54)	169.69 (10.53)
Median	162.80	168.00	172.40	169.30	168.75
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	90	12	93	200
Mean (SD)	33.0 (8.92)	30.5 (7.87)	33.3 (6.36)	32.2 (7.34)	31.5 (7.57)
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, n (%)					
MG0009	5 (100)	6 (6.7)	12 (100)	11 (11.8)	34 (17.0)
MG0010	0	84 (93.3)	0	82 (88.2)	166 (83.0)

BMI=body mass index; E=Extension; IMP=investigational medicinal product; 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. For participants coming from the parent study MG0010, this was the last available assessment prior to the first IMP intake in MG0011. For participants coming from the parent study MG0009, this was the last available assessment prior to the first IMP intake in the Open-label Extension Portion in MG0009.

Note: Baseline weight was the value at Day E1, and if missing, the screening value of the parent study was used.

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

5.2.3.2 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（ITT 集団）を表 5.2-4 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 62 例（31.0%）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（43/82 例、52.4%）とプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（42/84 例、50.0%）で同程度であった。

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 14.0 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 12.2、MG-QOL15r 総スコアが 13.1 であった（MG0011 試験第 2 回中間報告書 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 試験第 2 回中間報告書 Table 14.1.3.2）。

表 5.2-4 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=93	All ZLP doses N=200
MGFA class at Screening, n (%)					
Class II (IIa, IIb)	2 (40.0)	29 (32.2)	3 (25.0)	25 (26.9)	59 (29.5)
Class III (IIIa, IIIb)	3 (60.0)	57 (63.3)	9 (75.0)	60 (64.5)	129 (64.5)
Class IV (IVa, IVb)	0	4 (4.4)	0	8 (8.6)	12 (6.0)
Age at disease onset (years)					
n	5	90	12	92	199
Mean (SD)	52.60 (12.66)	44.03 (18.70)	38.58 (16.46)	43.43 (17.61)	43.64 (17.94)
Median	56.00	44.50	34.50	43.50	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	93	200
Mean (SD)	7.30 (8.09)	9.25 (10.45)	11.53 (8.19)	9.35 (9.36)	9.38 (9.73)
Median	3.30	4.85	9.00	5.70	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 (37.6)	79 (39.5)
Generalized	3 (60.0)	53 (58.9)	7 (58.3)	58 (62.4)	121 (60.5)
Prior thymectomy, n (%)	1 (20.0)	39 (43.3)	7 (58.3)	49 (52.7)	96 (48.0)
Prior MG crisis, n (%)	0	29 (32.2)	3 (25.0)	30 (32.3)	62 (31.0)
Time since most recent crisis (months) [b]					
n	0	29	3	30	62
Mean (SD)	NA	74.38 (109.88)	24.67 (9.17)	75.00 (89.75)	72.27 (97.42)
Median	NA	24.80	24.94	35.43	29.09
Min, max	NA	4.1, 472.6	15.4, 33.7	4.2, 280.3	4.1, 472.6
gMG refractory, n (%) [c]	NA	42 (50.0)	NA	43 (52.4)	85 (51.2)
Baseline MG-ADL score					
n	5	90	12	93	200
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 (81.7)	151 (75.5)
≥10	0	31 (34.4)	1 (8.3)	17 (18.3)	49 (24.5)
Baseline QMG score					
n	5	90	12	93	200
Mean (SD)	12.6 (2.7)	15.6 (6.0)	13.4 (6.0)	12.5 (5.6)	14.0 (5.9)
Median	13.0	15.0	11.5	12.0	14.0
Min, max	9, 16	2, 38	7, 25	0, 37	0, 38
Baseline QMG score, n (%)					
≤17	5 (100)	61 (67.8)	9 (75.0)	75 (80.6)	150 (75.0)
≥18	0	29 (32.2)	3 (25.0)	18 (19.4)	50 (25.0)

E=Extension; gMG=generalized myasthenia gravis; IMP=investigational medicinal product; 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; NA=not applicable; 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. For participants coming from the parent study MG0010, this was the last available assessment prior to the first IMP intake in MG0011. For participants coming from the parent study MG0009, this was the last available assessment prior to the first IMP intake in the Open-label Extension Portion in MG0009.

a Duration of disease (years) was calculated as: (Date of Study Day E1-Date of Diagnosis)/365.25.

b Time since most recent crisis (months) was calculated as: (Date of Study Day E1-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 0.3mg/kg/0.3mg/kg, and All ZLP doses were 84, 82, and 166 study participants, respectively.

Data sources: Table 14.1.3.1, Table 14.1.5.1, and Table 14.1.9.1

5.2.3.3 前治療薬及び併用薬

5.2.3.3.1 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（ITT 集団）を表 5.2-5 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（194 例、97.0%）であり、次いで prednisone（175 例、87.5%）、IVIg、SCIg、又は PLEX（145 例、72.5%）、IVIg（131 例、65.5%）、アザチオプリン（79 例、39.5%）、ミコフェノール酸（75 例、37.5%）、その他のコルチコステロイド（46 例、23.0%）、シクロスポリン（24 例、12.0%）、タクロリムス（22 例、11.0%）、及びリツキシマブ（20 例、10.0%）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 5.2-5 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=93	All ZLP doses N=200
Any gMG-specific prior medications	5 (100)	90 (100)	12 (100)	93 (100)	200 (100)
Group A	5 (100)	77 (85.6)	10 (83.3)	85 (91.4)	177 (88.5)
Prednisone for gMG	5 (100)	75 (83.3)	10 (83.3)	85 (91.4)	175 (87.5)
Other corticosteroids for gMG	0	21 (23.3)	2 (16.7)	23 (24.7)	46 (23.0)
Prednisolone	0	17 (18.9)	1 (8.3)	20 (21.5)	38 (19.0)
Methylprednisolone	0	5 (5.6)	1 (8.3)	6 (6.5)	12 (6.0)
Hydrocortisone	0	0	1 (8.3)	0	1 (0.5)
Other corticosteroids [a]	0	9 (10.0)	0	7 (7.5)	16 (8.0)
Group B	4 (80.0)	56 (62.2)	10 (83.3)	54 (58.1)	124 (62.0)
Azathioprine	1 (20.0)	38 (42.2)	5 (41.7)	35 (37.6)	79 (39.5)
Mycophenolate	3 (60.0)	30 (33.3)	8 (66.7)	34 (36.6)	75 (37.5)
Mycophenolate mofetil	3 (60.0)	30 (33.3)	8 (66.7)	34 (36.6)	75 (37.5)
Mycophenolic acid	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Group C	1 (20.0)	62 (68.9)	7 (58.3)	61 (65.6)	131 (65.5)
IVIg	1 (20.0)	62 (68.9)	7 (58.3)	61 (65.6)	131 (65.5)
Immunoglobulins NOS	1 (20.0)	62 (68.9)	7 (58.3)	61 (65.6)	131 (65.5)
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)	10 (83.3)	65 (69.9)	145 (72.5)
IVIg, SCIg, or PLEX	2 (40.0)	68 (75.6)	10 (83.3)	65 (69.9)	145 (72.5)
Immunoglobulins NOS	1 (20.0)	62 (68.9)	7 (58.3)	61 (65.6)	131 (65.5)
PLEX	2 (40.0)	30 (33.3)	7 (58.3)	35 (37.6)	74 (37.0)
Plasmapheresis	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)
Group E	0	33 (36.7)	3 (25.0)	26 (28.0)	62 (31.0)
Cyclosporine	0	11 (12.2)	2 (16.7)	11 (11.8)	24 (12.0)
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 (10.8)	22 (11.0)
Rituximab	0	12 (13.3)	2 (16.7)	6 (6.5)	20 (10.0)
Group E and Group B (immunosuppressants)	4 (80.0)	69 (76.7)	10 (83.3)	64 (68.8)	147 (73.5)
Group F	5 (100)	86 (95.6)	12 (100)	91 (97.8)	194 (97.0)
Cholinesterase inhibitors	5 (100)	86 (95.6)	12 (100)	91 (97.8)	194 (97.0)
Pyridostigmine	5 (100)	84 (93.3)	12 (100)	89 (95.7)	190 (95.0)
Ambenonium	0	4 (4.4)	0	5 (5.4)	9 (4.5)
Neostigmine	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)
Ambenomium chlorure [b]	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)
Distigmine bromide [b]	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)
Mytelase	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)
Neostigmine methylsulfate	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)

eCRF=electronic case report form; CSR=clinical study report; gMG=generalized myasthenia gravis; IMP=investigational medicinal product; ITT=intention to treat; IVIg=intravenous immunoglobulin; MG=myasthenia gravis; NOS=not otherwise specified; PLEX=plasma exchange; SCIg=subcutaneous immunoglobulin; ZLP=zilucoplan

Note: A MG specific medication was 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 included 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.

b Medications in this table were reported on the gMG treatment history eCRF in a text field and were not coded; therefore, these terms do not reflect the preferred terms noted in the 2nd interim CSR Table 6-2.

Data source: Table 14.1.8.1

5.2.3.3.2　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

ITT 集団全体で 191 例（95.5%）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（167 例、83.5%）であり、次いで prednisone（85 例、42.5%）、ミコフェノール酸（43 例、21.5%）、その他のコルチコステロイド（39 例、19.5%）、及びアザチオプリン（32 例、16.0%）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 試験第 2 回中間報告書 Table 14.1.8.3）。

5.2.4　安全性

5.2.4.1　曝露状況

治験薬の曝露状況（SS）を表 5.2-6 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 450.0 日（範囲：7～1623 日）、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 369.5 日（範囲：14～1538 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 1423.0 日（範囲：956～1539 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 1444.0 日（範囲：1221～1569 日）であった。

データカットオフ日までの総リスク期間は、全ジルコプラン群で 321.4 人年、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 140.7 人年、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 114.8 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 46.1 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 19.8 人年であった。

表 5.2-6 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=93	All ZLP doses N=200
IMP duration (days)					
n	5	90	12	93	200
Mean (SD)	1439.2 (136.9)	454.8 (326.0)	1399.2 (146.4)	546.5 (368.1)	578.7 (422.3)
Median	1444.0	369.5	1423.0	450.0	422.5
Min, max	1221, 1569	14, 1538	956, 1539	7, 1623	7, 1623
Exposure duration (days)					
n	5	90	12	93	200
Mean (SD)	1448.0 (121.6)	465.8 (321.1)	1403.4 (135.7)	552.7 (367.8)	587.0 (419.5)
Median	1445.0	376.5	1423.5	450.0	437.5
Min, max	1261, 1570	50, 1538	996, 1540	39, 1624	39, 1624
Duration of exposure (years)					
n	5	90	12	93	200
Mean (SD)	4.0 (0.3)	1.3 (0.9)	3.8 (0.4)	1.5 (1.0)	1.6 (1.1)
Median	4.0	1.0	3.9	1.2	1.2
Min, max	3.45, 4.3	0.14, 4.21	2.73, 4.22	0.11, 4.45	0.11, 4.45
Duration of exposure (participant-years) [a]	19.8	114.8	46.1	140.7	321.4
Study participants with cumulative exposure levels (days), n (%)					
Any exposure	5 (100)	90 (100)	12 (100)	93 (100)	200 (100)
≥E1 day	5 (100)	90 (100)	12 (100)	93 (100)	200 (100)
≥E30 days	5 (100)	90 (100)	12 (100)	93 (100)	200 (100)
≥E60 days	5 (100)	89 (98.9)	12 (100)	90 (96.8)	196 (98.0)
≥E90 days	5 (100)	86 (95.6)	12 (100)	90 (96.8)	193 (96.5)
≥E182 days	5 (100)	78 (86.7)	12 (100)	87 (93.5)	182 (91.0)
≥E365 days	5 (100)	49 (54.4)	12 (100)	57 (61.3)	123 (61.5)
≥E547 days	5 (100)	26 (28.9)	12 (100)	38 (40.9)	81 (40.5)
≥E730 days	5 (100)	13 (14.4)	12 (100)	21 (22.6)	51 (25.5)
≥E1095 days	5 (100)	5 (5.6)	11 (91.7)	10 (10.8)	31 (15.5)
Number of missed doses					
n	1	29	3	30	63
Mean (SD)	—	9.5 (12.3)	16.3	10.2 (18.7)	10.1 (15.7)
Median	—	4.0	8.0	4.0	4.0
Min, max	10, 10	1, 54	3, 38	1, 99	1, 99

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

5.2.4.2 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。

5.2.4.2.1　有害事象発現例数の概要

TEAE 発現例数の概要（SS）を表 5.2-7 に示した。

データカットオフ日までに、TEAE は全ジルコプラン群で 188 例（94.0%）に発現した。すべての TEAE の発現割合は、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（86 例、95.6%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（85 例、91.4%）でやや低かった。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 は全ジルコプラン群で 57 例（28.5%）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（25 例、26.9%）とプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（24 例、26.7%）で同程度であった。

治験薬と関連ありと判断された TEAE は全ジルコプラン群で 67 例（33.5%）に発現し、発現割合はプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（32 例、35.6%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（29 例、31.2%）でやや低かった。

SAE は全ジルコプラン群で 64 例（32.0%）に発現し、発現割合はプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（23 例、25.6%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（34 例、36.6%）で高かった。

治験薬の投与中止に至った TEAE は全ジルコプラン群で 17 例（8.5%）に発現し、発現割合はプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（10 例、11.1%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（7 例、7.5%）でやや低かった。

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 試験第 2 回中間報告書 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、3.2%）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 5.2-7 TEAE 発現例数の概要–SS

Category	Placebo/ ZLP 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=5 100PEY=0.198 n (%) [#] Incidence (95% CI) Event rate	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90 100PEY=1.148 n (%) [#] Incidence (95% CI) Event rate	ZLP 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=12 100PEY=0.461 n (%) [#] Incidence (95% CI) Event rate	ZLP 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=93 100PEY=1.407 n (%) [#] Incidence (95% CI) Event rate	All ZLP doses N=200 100PEY=3.214 n (%) [#] Incidence (95% CI) Event rate
Any TEAE	5 (100) [115] 1790.44 (745.23, 4301.59) 580.16	86 (95.6) [728] 434.52 (351.74, 536.78) 634.32	12 (100) [223] 658.11 (373.75, 1158.83) 483.65	85 (91.4) [831] 332.12 (268.51, 410.79) 590.52	188 (94.0) [1897] 395.89 (343.16, 456.72) 590.19
Serious TEAE	4 (80.0) [7] 45.18 (16.96, 120.37) 35.31	23 (25.6) [52] 22.75 (15.12, 34.24) 45.31	3 (25.0) [18] 7.72 (2.49, 23.95) 39.04	34 (36.6) [76] 31.97 (22.85, 44.75) 54.01	64 (32.0) [153] 25.09 (19.64, 32.05) 47.60
TEAE resulting in permanent withdrawal from IMP[a]	0 — —	10 (11.1) [34] 8.83 (4.75, 16.41) 29.62	0 — —	7 (7.5) [7] 5.02 (2.39, 10.53) 4.97	17 (8.5) [41] 5.34 (3.32, 8.58) 12.76
Treatment-related TEAEs	0 — —	32 (35.6) [65] 39.39 (27.86, 55.70) 56.64	6 (50.0) [21] 22.36 (10.05, 49.77) 45.55	29 (31.2) [59] 26.70 (18.55, 38.42) 41.93	67 (33.5) [145] 28.33 (22.30, 35.99) 45.11
Severe TEAEs	4 (80.0) [11] 70.07 (26.30, 186.70) 55.49	24 (26.7) [59] 23.81 (15.96, 35.52) 51.41	4 (33.3) [14] 10.62 (3.99, 28.29) 30.36	25 (26.9) [53] 21.45 (14.49, 31.75) 37.66	57 (28.5) [137] 21.86 (16.86, 28.34) 42.62
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] 0.87 (0.12, 6.19) 0.87	0 — —	3 (3.2) [3] 2.13 (0.69, 6.61) 2.13	4 (2.0) [4] 1.24 (0.47, 3.32) 1.24

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: Incidence=Incidence of new cases per 100 participant-years at risk and associated 95% CI.
Note: Event Rate=event rate per 100 participant-years of exposure.
Note: 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 during the 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

5.2.4.2.2　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、5.2.11 項に示した。

全ジルコプラン群で 5%以上の被験者に発現した TEAE（PT 別）（SS）を表 5.2-8 に示した。

全ジルコプラン群で最もよくみられた TEAE（PT 別）は重症筋無力症［重症筋無力症（MG）の悪化］（52 例、26.0%）で、次いでＣＯＶＩＤ－１９（49 例、24.5%）、頭痛（35 例、17.5%）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：17 例、18.3%及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：9 例、10.0%、以降同順）及び嘔吐（9 例、9.7%及び 4 例、4.4%）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、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：24 例、25.8%及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：21 例、23.3%、以降同順）、ＣＯＶＩＤ－１９（24 例、25.8%及び 20 例、22.2%）、上咽頭炎（14 例、15.1%及び 10 例、11.1%）、関節痛（13 例、14.0%及び 10 例、11.1%）、四肢痛（12 例、12.9%及び 8 例、8.9%）、筋痙縮（8 例、8.6%及び 5 例、5.6%）、及び副鼻腔炎（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、悪心（ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：12 例、12.9%及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：14 例、15.6%、以降同順）及び上気道感染（8 例、8.6%及び 11 例、12.2%）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、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、3.2%及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：10 例、11.1%、以降同順）及び口腔咽頭痛（1 例、1.1%及び 8 例、8.9%）であった。

全ジルコプラン群で 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 5.2-8　全ジルコプラン群で 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=93 n (%) [#]	All ZLP doses N=200 n (%) [#]
Any TEAEs	5 (100) [115]	86 (95.6) [728]	12 (100) [223]	85 (91.4) [831]	188 (94.0) [1897]
感染症および寄生虫症	5 (100) [17]	57 (63.3) [140]	11 (91.7) [50]	57 (61.3) [145]	130 (65.0) [352]
上咽頭炎	0	10 (11.1) [15]	6 (50.0) [13]	14 (15.1) [14]	30 (15.0) [42]
上気道感染	3 (60.0) [6]	11 (12.2) [14]	1 (8.3) [1]	8 (8.6) [10]	23 (11.5) [31]
副鼻腔炎	0	3 (3.3) [4]	1 (8.3) [2]	6 (6.5) [7]	10 (5.0) [13]
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (20.0) [1]	20 (22.2) [21]	4 (33.3) [4]	24 (25.8) [26]	49 (24.5) [52]
尿路感染	2 (40.0) [2]	10 (11.1) [14]	2 (16.7) [2]	9 (9.7) [11]	23 (11.5) [29]
神経系障害	4 (80.0) [15]	43 (47.8) [97]	7 (58.3) [34]	45 (48.4) [131]	99 (49.5) [277]
浮動性めまい	2 (40.0) [2]	4 (4.4) [4]	2 (16.7) [5]	4 (4.3) [5]	12 (6.0) [16]
重症筋無力症	2 (40.0) [3]	21 (23.3) [34]	5 (41.7) [8]	24 (25.8) [62]	52 (26.0) [107]
頭痛	2 (40.0) [7]	14 (15.6) [22]	4 (33.3) [12]	15 (16.1) [21]	35 (17.5) [62]
筋骨格系および結合組織障害	4 (80.0) [20]	37 (41.1) [75]	6 (50.0) [13]	40 (43.0) [85]	87 (43.5) [193]
四肢痛	2 (40.0) [3]	8 (8.9) [11]	1 (8.3) [1]	12 (12.9) [14]	23 (11.5) [29]
背部痛	2 (40.0) [5]	8 (8.9) [10]	1 (8.3) [1]	8 (8.6) [8]	19 (9.5) [24]
関節痛	2 (40.0) [2]	10 (11.1) [14]	3 (25.0) [3]	13 (14.0) [15]	28 (14.0) [34]
筋痙縮	1 (20.0) [1]	5 (5.6) [5]	0	8 (8.6) [9]	14 (7.0) [15]
筋肉痛	1 (20.0) [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]	38 (42.2) [78]	8 (66.7) [27]	37 (39.8) [72]	85 (42.5) [181]
注射部位内出血	0	10 (11.1) [13]	4 (33.3) [10]	3 (3.2) [4]	17 (8.5) [27]
注射部位疼痛	0	5 (5.6) [6]	1 (8.3) [1]	4 (4.3) [5]	10 (5.0) [12]
疲労	0	10 (11.1) [10]	2 (16.7) [2]	10 (10.8) [10]	22 (11.0) [22]
発熱	0	4 (4.4) [5]	2 (16.7) [2]	5 (5.4) [6]	11 (5.5) [13]
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]
胃腸障害	5 (100) [17]	33 (36.7) [73]	7 (58.3) [22]	39 (41.9) [105]	84 (42.0) [217]
悪心	1 (20.0) [3]	14 (15.6) [17]	2 (16.7) [3]	12 (12.9) [16]	29 (14.5) [39]
嘔吐	3 (60.0) [4]	4 (4.4) [4]	2 (16.7) [3]	9 (9.7) [13]	18 (9.0) [24]
下痢	2 (40.0) [2]	9 (10.0) [11]	2 (16.7) [2]	17 (18.3) [20]	30 (15.0) [35]
腹痛	2 (40.0) [2]	5 (5.6) [6]	1 (8.3) [1]	5 (5.4) [5]	13 (6.5) [14]
皮膚および皮下組織障害	3 (60.0) [5]	19 (21.1) [24]	6 (50.0) [10]	28 (30.1) [48]	56 (28.0) [87]
発疹	0	6 (6.7) [7]	2 (16.7) [2]	7 (7.5) [14]	15 (7.5) [23]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (40.0) [4]	29 (32.2) [49]	4 (33.3) [14]	17 (18.3) [27]	52 (26.0) [94]
咳嗽	2 (40.0) [2]	7 (7.8) [12]	2 (16.7) [2]	7 (7.5) [7]	18 (9.0) [23]
呼吸困難	1 (20.0) [1]	6 (6.7) [6]	2 (16.7) [4]	5 (5.4) [5]	14 (7.0) [16]
口腔咽頭痛	0	8 (8.9) [9]	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	10 (5.0) [11]
傷害、中毒および処置合併症	3 (60.0) [11]	18 (20.0) [33]	4 (33.3) [11]	26 (28.0) [51]	51 (25.5) [106]
転倒	1 (20.0) [2]	7 (7.8) [9]	2 (16.7) [2]	6 (6.5) [8]	16 (8.0) [21]
臨床検査	2 (40.0) [3]	18 (20.0) [35]	3 (25.0) [5]	19 (20.4) [34]	42 (21.0) [77]
リパーゼ増加	2 (40.0) [2]	5 (5.6) [6]	0	6 (6.5) [6]	13 (6.5) [14]
精神障害	1 (20.0) [1]	11 (12.2) [15]	3 (25.0) [3]	15 (16.1) [19]	30 (15.0) [38]
うつ病	1 (20.0) [1]	6 (6.7) [6]	0	8 (8.6) [9]	15 (7.5) [16]
不眠症	0	3 (3.3) [3]	2 (16.7) [2]	5 (5.4) [5]	10 (5.0) [10]

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: SOCs are sorted by decreasing total frequency based on the All ZLP doses column; ties are sorted alphabetically. PTs are presented by decreasing total frequency based on the All ZLP doses column within high level terms; ties are sorted alphabetically.

Data source: Table 14.3.3.1

5.2.4.2.3　重症度別の有害事象

全ジルコプラン群で 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 5.2-9 に示した。

TEAE の重症度は、ほとんどが軽度（全ジルコプラン群：50 例、25.0%、ジルコプラン 0.3mg/kg ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：24 例、25.8%、及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：23 例、25.6%、以降同順）又は中等度（81 例、40.5%、36 例、38.7%、及び 39 例、43.3%）であった（MG0011 試験第 2 回中間報告書 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 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（25 例、26.9%）とプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（24 例、26.7%）で同程度であった。

全ジルコプラン群で最もよくみられた重症度が高度の TEAE（PT 別）は重症筋無力症（MG の悪化）（15 例、7.5%）で、次いで蜂巣炎、心筋梗塞、及び胆嚢炎（各 3 例、1.5%）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：6 例、6.5%及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：8 例、8.9%、以降同順）、胆嚢炎（2 例、2.2%及び 1 例、1.1%）、蜂巣炎（1 例、1.1%及び 2 例、2.2%）、心停止及び心房細動（各 2 例、2.2%及び 0 例）、急性呼吸不全及び誤嚥性肺炎（各 0 例及び 2 例、2.2%）であった。急性呼吸不全は、1 例でレジオネラ菌性肺炎、別の 1 例でＣＯＶＩＤ－１９及びＣＯＶＩＤ－１９肺炎に関連して発現した。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、3.2%）でやや高かった（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Listing 16.2.7.1）。

表 5.2-9　全ジルコプラン群で 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=93 n (%) [#]	All ZLP doses N=200 n (%) [#]
Any severe TEAE	4 (80.0) [11]	24 (26.7) [59]	4 (33.3) [14]	25 (26.9) [53]	57 (28.5) [137]
神経系障害	0	11 (12.2) [18]	1 (8.3) [1]	9 (9.7) [12]	21 (10.5) [31]
重症筋無力症	0	8 (8.9) [12]	1 (8.3) [1]	6 (6.5) [8]	15 (7.5) [21]
感染症および寄生虫症	0	9 (10.0) [15]	3 (25.0) [9]	8 (8.6) [12]	20 (10.0) [36]
蜂巣炎	0	2 (2.2) [2]	0	1 (1.1) [1]	3 (1.5) [3]
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	0	2 (1.0) [2]
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	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]
肺炎	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) [1]	0	2 (1.0) [2]
心臓障害	0	3 (3.3) [4]	1 (8.3) [1]	6 (6.5) [9]	10 (5.0) [14]
心筋梗塞	0	0	0	3 (3.2) [3]	3 (1.5) [3]
心房細動	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
心停止	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
心不全	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
胃腸障害	2 (40.0) [5]	2 (2.2) [4]	1 (8.3) [1]	4 (4.3) [5]	9 (4.5) [15]
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	2 (2.2) [2]	1 (8.3) [1]	4 (4.3) [4]	7 (3.5) [7]
処置後合併症	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	5 (5.6) [5]	0	2 (2.2) [2]	7 (3.5) [7]
急性呼吸不全	0	2 (2.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
誤嚥性肺炎	0	2 (2.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
筋骨格系および結合組織障害	2 (40.0) [4]	1 (1.1) [1]	0	2 (2.2) [2]	5 (2.5) [7]
背部痛	1 (20.0) [1]	1 (1.1) [1]	0	0	2 (1.0) [2]
肝胆道系障害	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	2 (2.2) [2]	4 (2.0) [4]
胆嚢炎	0	1 (1.1) [1]	0	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [3]

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

5.2.4.2.4　治験薬と関連ありと判断された有害事象

全ジルコプラン群で 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 5.2-10 に示した。

データカットオフ日までに、治験薬と関連ありと判断された TEAE が全ジルコプラン群の 67 例（33.5%）に認められた。発現割合は、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（32 例、35.6%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（29 例、31.2%）でやや低かった。

全ジルコプラン群で最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された TEAE（SOC 別）は一般・全身障害および投与部位の状態（39 例、19.5%）で、次いで臨床検査（14 例、7.0%）、胃腸障害及び神経系障害（各 8 例、4.0%）であった。全ジルコプラン群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（12 例、6.0%）で、次いで注射部位疼痛（9 例、4.5%）、リパーゼ増加（7 例、3.5%）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：7 例、7.8%）であった。注射部位反応及びリパーゼ増加は、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（それぞれ 1 例、1.1%及び 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（それぞれ 4 例、4.3%及び 5 例、5.4%）で発現割合がやや高かった。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 5.2-10　全ジルコプラン群で 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=93 n (%) [#]	All ZLP doses N=200 n (%) [#]
Any treatment-related TEAE	0	32 (35.6) [65]	6 (50.0) [21]	29 (31.2) [59]	67 (33.5) [145]
一般・全身障害および投与部位の状態	0	17 (18.9) [22]	6 (50.0) [13]	16 (17.2) [21]	39 (19.5) [56]
注射部位内出血	0	7 (7.8) [7]	3 (25.0) [9]	2 (2.2) [2]	12 (6.0) [18]
注射部位疼痛	0	4 (4.4) [5]	1 (8.3) [1]	4 (4.3) [5]	9 (4.5) [11]
注射部位反応	0	1 (1.1) [1]	0	4 (4.3) [4]	5 (2.5) [5]
注射部位結節	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	2 (2.2) [2]	4 (2.0) [4]
注射部位発疹	0	1 (1.1) [1]	0	3 (3.2) [3]	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]
注射部位腫瘤	0	2 (2.2) [2]	0	0	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	4 (4.4) [11]	2 (16.7) [4]	8 (8.6) [12]	14 (7.0) [27]
リパーゼ増加	0	2 (2.2) [3]	0	5 (5.4) [5]	7 (3.5) [8]
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) [10]	2 (16.7) [2]	2 (2.2) [3]	8 (4.0) [15]
腹痛	0	2 (2.2) [2]	1 (8.3) [1]	0	3 (1.5) [3]
悪心	0	2 (2.2) [3]	1 (8.3) [1]	0	3 (1.5) [4]
神経系障害	0	4 (4.4) [4]	0	4 (4.3) [8]	8 (4.0) [12]
重症筋無力症	0	1 (1.1) [1]	0	2 (2.2) [4]	3 (1.5) [5]
頭痛	0	0	0	2 (2.2) [3]	2 (1.0) [3]
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.1) [3]	0	1 (1.1) [3]	2 (1.0) [6]
リンパ球減少症	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
血小板減少症	0	1 (1.1) [1]	0	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; 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

5.2.4.2.5　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 試験第 2 回中間報告書 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 試験第 2 回中間報告書 Listing 16.2.7.4）。

COVID-19 関連の TEAE は全ジルコプラン群で 53 例（26.5%）に発現し、発現割合はプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（20 例、22.2%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（27 例、29.0%）で高かった（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.3.3.8）。

5.2.4.2.6　有害事象の部分集団解析

全体集団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 5.2-11 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 試験第 2 回中間報告書 Table 14.3.2.3、Table 14.3.3.3）。

全ジルコプラン群では、すべての TEAE の発現割合が治療抵抗性以外の集団（73 例、90.1%）と比較して治療抵抗性集団（81 例、95.3%）で高かった。SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、治験薬と関連ありと判断された TEAE、及び重症度が高度の TEAE の発現割合は、治療抵抗性集団［それぞれ 25 例（29.4%）、9 例（10.6%）、26 例（30.6%）、及び 20 例（23.5%）］と治療抵抗性以外の集団［それぞれ 24 例（29.6%）、6 例（7.4%）、28 例（34.6%）、及び 21 例（25.9%）］で同程度であった。

全ジルコプラン群では、すべての TEAE、SAE、及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合が治療抵抗性集団［それぞれ 81 例（95.3%）、25 例（29.4%）、及び 9 例（10.6%）］と全体集団［それぞれ 188 例（94.0%）、64 例（32.0%）、及び 17 例（8.5%）］で同程度であった。全体集団と比較して治療抵抗性集団では、治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合が低く（全体集団：67 例、33.5%及び治療抵抗性集団：26 例、30.6%）、重症度が高度の TEAE の発現割合が低かった（全体集団：57 例、28.5%及び治療抵抗性集団：20 例、23.5%）。全体集団で死亡に至った TEAE を発現した 4 例のうち、1 例が治療抵抗性集団の被験者であった（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Listing 16.2.4.2、Listing 16.2.7.4）。

全ジルコプラン群では、すべての TEAE、SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、治験薬と関連ありと判断された TEAE、及び重症度が高度の TEAE の発現割合が、治療抵抗性以外の集団［それぞれ 73 例（90.1%）、24 例（29.6%）、6 例（7.4%）、28 例（34.6%）、及び 21 例（25.9%）］と全体集団［それぞれ 188 例（94.0%）、64 例（32.0%）、17 例（8.5%）、67 例（33.5%）、及び 57 例（28.5%）］で同程度であった。全体集団で死亡に至った TEAE を発現した 4 例のうち、2 例が治療抵抗性以外の集団の被験者であった（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Listing 16.2.4.2、Listing 16.2.7.4）。

表 5.2-11　全体集団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

Category	Overall			Yes			No		
	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90 n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=93 n (%) [#]	All ZLP doses N=200 n (%) [#]	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=42 n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=43 n (%) [#]	All ZLP doses N=85 n (%) [#]	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=42 n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=39 n (%) [#]	All ZLP doses N=81 n (%) [#]
Any TEAEs	86 (95.6) [728]	85 (91.4) [831]	188 (94.0) [1897]	40 (95.2) [325]	41 (95.3) [308]	81 (95.3) [633]	40 (95.2) [289]	33 (84.6) [264]	73 (90.1) [553]
Serious TEAEs	23 (25.6) [52]	34 (36.6) [76]	64 (32.0) [153]	10 (23.8) [25]	15 (34.9) [21]	25 (29.4) [46]	12 (28.6) [21]	12 (30.8) [17]	24 (29.6) [38]
TEAEs resulting in permanent withdrawal from IMP [a]	10 (11.1) [34]	7 (7.5) [7]	17 (8.5) [41]	7 (16.7) [30]	2 (4.7) [2]	9 (10.6) [32]	3 (7.1) [4]	3 (7.7) [3]	6 (7.4) [7]
Treatment-related TEAEs	32 (35.6) [65]	29 (31.2) [59]	67 (33.5) [145]	11 (26.2) [21]	15 (34.9) [30]	26 (30.6) [51]	17 (40.5) [35]	11 (28.2) [24]	28 (34.6) [59]
Severe TEAEs	24 (26.7) [59]	25 (26.9) [53]	57 (28.5) [137]	11 (26.2) [32]	9 (20.9) [12]	20 (23.5) [44]	12 (28.6) [21]	9 (23.1) [11]	21 (25.9) [32]
All deaths (number of study participants with AEs leading to death) [b]	1	4	5	0	1	1	1	2	3
Deaths (TEAEs leading to death)	1 (1.1) [1]	3 (3.2) [3]	4 (2.0) [4]	0	1 (2.3) [1]	1 (1.2) [1]	1 (2.4) [1]	1 (2.6) [1]	2 (2.5) [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 during the study.
Data source: Table 14.3.2.1 and Table 14.3.2.3

5.2.4.2.7　死亡

本項には死亡及び死亡に至った TEAE の概要を示し、5.2.9 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 SAE（PT 別）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 SAE（PT 別）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 5.2-7、MG0011 試験第 2 回中間報告書 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）。

5.2.4.2.8　重篤な有害事象

本項には SAE の概要を示し、5.2.9 項に詳細を示した。

全ジルコプラン群で 1%以上の被験者に発現した SAE（SS）を表 5.2-12 に示した。

データカットオフ日までに、全ジルコプラン群で 64 例（32.0%）に SAE が認められた。SAE の発現割合は、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（23 例、25.6%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（34 例、36.6%）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。

全ジルコプラン群で最もよくみられた SAE（SOC 別）は感染症および寄生虫症（23 例、11.5%）で、次いで神経系障害（22 例、11.0%）、心臓障害及び胃腸障害（各 12 例、6.0%）であった。最もよくみられた SAE（PT 別）は重症筋無力症（MG の悪化）（15 例、7.5%）で、次いでＣＯＶＩＤ－１９肺炎（4 例、2.0%）、蜂巣炎、ＣＯＶＩＤ－１９、肺炎、心筋梗塞、及び胆嚢炎（各 3 例、1.5%）であった。

全ジルコプラン群で 2%以上の被験者に発現した SAE（PT 別）は 2 つ［重症筋無力症（MG の悪化）及びＣＯＶＩＤ－１９肺炎］であった。発現割合は、重症筋無力症（MG の悪化）でプラセボ／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（9 例、9.7%）でやや高く、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎（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：1 例、1.1%）では同程度であった。

治験薬と関連ありと判断された SAE は、全ジルコプラン群で 4 例（2.0%）に認められ、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では食道炎及び注射部位感染（各 1 例、1.1%）及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では精巣上体炎、クレブシエラ感染、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感染（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 試験第 2 回中間報告書 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（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.3.9.1、Listing 16.2.7.2、Listing 16.2.7.4）。

2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った 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 例及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：0 例）であった（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.3.7.1、Listing 16.2.7.2）。

表 5.2-12　全ジルコプラン群で 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=93 n (%) [#]	All ZLP doses N=200 n (%) [#]
Any serious TEAE	4 (80.0) [7]	23 (25.6) [52]	3 (25.0) [18]	34 (36.6) [76]	64 (32.0) [153]
感染症および寄生虫症	1 (20.0) [1]	7 (7.8) [12]	2 (16.7) [9]	13 (14.0) [19]	23 (11.5) [41]
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	2 (2.2) [2]	4 (2.0) [4]
蜂巣炎	0	1 (1.1) [1]	0	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [3]
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	3 (1.5) [3]
肺炎	0	0	1 (8.3) [1]	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [3]
憩室炎	1 (20.0) [1]	1 (1.1) [1]	0	0	2 (1.0) [2]
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]
神経系障害	0	10 (11.1) [17]	0	12 (12.9) [18]	22 (11.0) [35]
重症筋無力症	0	6 (6.7) [10]	0	9 (9.7) [14]	15 (7.5) [24]
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]
心臓障害	0	3 (3.3) [3]	2 (16.7) [2]	7 (7.5) [11]	12 (6.0) [16]
心筋梗塞	0	0	0	3 (3.2) [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]
心不全	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
胃腸障害	2 (40.0) [3]	3 (3.3) [3]	1 (8.3) [1]	6 (6.5) [7]	12 (6.0) [14]
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	2 (2.2) [2]	1 (8.3) [1]	6 (6.5) [9]	9 (4.5) [12]
処置後合併症	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
筋骨格系および結合組織障害	2 (40.0) [3]	2 (2.2) [2]	0	1 (1.1) [1]	5 (2.5) [6]
背部痛	1 (20.0) [1]	1 (1.1) [1]	0	0	2 (1.0) [2]
肝胆道系障害	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [2]	2 (2.2) [2]	4 (2.0) [5]
胆嚢炎	0	1 (1.1) [1]	0	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [3]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (3.3) [3]	0	1 (1.1) [1]	4 (2.0) [4]
急性呼吸不全	0	2 (2.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]

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

5.2.4.2.9　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 5.2-13 に示した。

データカットオフ日までに、全ジルコプラン群で 17 例（8.5%）に治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（10 例、11.1%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（7 例、7.5%）でやや低かった。

全ジルコプラン群で最もよくみられた治験薬の投与中止に至った TEAE（SOC 別）は神経系障害（7 例、3.5%）で、次いで一般・全身障害および投与部位の状態（3 例、1.5%）であった。最もよくみられた治験薬の投与中止に至った TEAE（PT 別）は、重症筋無力症（MG の悪化）（5 例、2.5%）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、心停止及び重症筋無力症（MG の悪化）（各 2 例、2.2%）、頭部損傷、虚血性脳卒中、及びカンジダ性心内膜炎（各 1 例、1.1%）であった。このうち心停止、頭部損傷、虚血性脳卒中及びカンジダ性心内膜炎は重篤であり、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 試験第 2 回中間報告書 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 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE（PT 別）は、重症筋無力症（MG の悪化）（3 例、3.3%）で、3 例 4 件のうち 1 件が重篤であった。治験薬の投与中止に至った TEAE（PT 別）のうち、腎機能障害、注射部位疼痛、注射部位内出血、注射部位発疹、好中球減少症、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。この他の治験薬の投与中止に至った TEAE（PT 別）で、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 試験第 2 回中間報告書 Table 14.3.4.1、Table 14.3.7.1、Table 14.3.8.1、Listing 16.2.7.2）。

表 5.2-13 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=93 n (%) [#]	All ZLP doses N=200 n (%) [#]
Any TEAE resulting in permanent withdrawal from IMP	0	10 (11.1) [34]	0	7 (7.5) [7]	17 (8.5) [41]
神経系障害	0	4 (4.4) [5]	0	3 (3.2) [3]	7 (3.5) [8]
重症筋無力症	0	3 (3.3) [4]	0	2 (2.2) [2]	5 (2.5) [6]
虚血性脳卒中	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
重症筋無力症クリーゼ	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	3 (3.3) [4]	0	0	3 (1.5) [4]
死亡 [a]	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
注射部位内出血 [b]	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
注射部位疼痛 [b]	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
注射部位発疹 [b]	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
心臓障害	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
心停止	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
胃腸障害	0	2 (2.2) [8]	0	0	2 (1.0) [8]
腹部膨満	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
下痢	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
鼓腸	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
胃腸出血	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
血便排泄	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
腸管穿孔	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
悪心	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
口内炎	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) [3]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [4]
腹部感染	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
憩室炎	0	1 (1.1) [1]	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]
腸球菌性菌血症	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.1) [4]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [5]
眼瞼擦過傷	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]
皮膚擦過傷	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
皮膚損傷	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
皮膚裂傷	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
腎および尿路障害	0	2 (2.2) [3]	0	0	2 (1.0) [3]
急性腎障害	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
膀胱痙縮	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]
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
好中球減少症	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
眼障害	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
角膜炎	0	1 (1.1) [1]	0	0	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]
代謝および栄養障害	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
葉酸欠乏	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
背部痛	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) [2]	0	0	1 (0.5) [2]
急性呼吸不全	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
喀血	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]

CSR=clinical study report; 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.
a See the 4th bullet of Section 8.3 in the 2nd interim CSR for additional details.
b Refer to Section 8.6.1 in the 2nd interim CSR for additional details.
Data source: Table 14.3.7.1

5.2.4.2.10　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 5.2-14 に示した。

データカットオフ日までに、全ジルコプラン群で 142 例（71.0%）に注目すべき TEAE が認められた。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（64 例、68.8%）とプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（62 例、68.9%）で同程度であった。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。

全ジルコプラン群で最もよくみられた注目すべき TEAE（カテゴリ別）は感染症（130 例、65.0%）で、次いで注射部位反応（45 例、22.5%）、過敏症（33 例、16.5%）であった。これらの各カテゴリ内で最もよくみられた PT はそれぞれＣＯＶＩＤ－１９（49 例、24.5%）、注射部位内出血（17 例、8.5%）、発疹（15 例、7.5%）であった。感染症、肝臓系事象、及び悪性腫瘍の注目すべき TEAE に、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 試験第 2 回中間報告書 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（57 例、61.3%）及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（57 例、63.3%）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った。感染症の注目すべき TEAE のうち、治験薬の投与中止に至った SAE（PT 別）は、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の腹部感染、憩室炎、及び腸球菌性菌血症（各 1 例）、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群のカンジダ性心内膜炎（1 例）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 試験第 2 回中間報告書 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（21 例、23.3%）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、19.4%）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 2 例が注射部位疼痛、注射部位内出血、及び注射部位発疹のため治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止に至った注射部位内出血、及び注射部位発疹は、同一被験者で認められた（MG0011 試験第 2 回中間報告書 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（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（15 例、16.1%）でやや高かった。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 試験第 2 回中間報告書 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（3 例、3.3%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（9 例、9.7%）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（1 例、1.1%）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 試験第 2 回中間報告書 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（5 例、5.6%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（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（PT 別）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 試験第 2 回中間報告書 Table 14.3.14.1、Table 14.3.14.4、Table 14.3.14.6、Listing 16.2.7.5）。

表 5.2-14 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=93 n (%)	All ZLP doses N=200 n (%)
Any TEAE of interest	5 (100)	62 (68.9)	11 (91.7)	64 (68.8)	142 (71.0)
Infections [a]	5 (100)	57 (63.3)	11 (91.7)	57 (61.3)	130 (65.0)
Nonserious	4 (80.0)	50 (55.6)	9 (75.0)	44 (47.3)	107 (53.5)
Serious	1 (20.0)	7 (7.8)	2 (16.7)	13 (14.0)	23 (11.5)
Injection site reactions [b]	0	21 (23.3)	6 (50.0)	18 (19.4)	45 (22.5)
Nonserious	0	21 (23.3)	6 (50.0)	18 (19.4)	45 (22.5)
Serious	0	0	0	0	0
Hypersensitivity [c]	2 (40.0)	11 (12.2)	5 (41.7)	15 (16.1)	33 (16.5)
Nonserious	2 (40.0)	11 (12.2)	5 (41.7)	15 (16.1)	33 (16.5)
Serious	0	0	0	0	0
Hepatic events [d]	0	3 (3.3)	0	9 (9.7)	12 (6.0)
Nonserious	0	3 (3.3)	0	8 (8.6)	11 (5.5)
Serious	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Malignancies [e]	0	5 (5.6)	0	2 (2.2)	7 (3.5)
Nonserious	0	3 (3.3)	0	1 (1.1)	4 (2.0)
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; 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: 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 (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 14.3.14.4

5.2.4.2.11 臨床検査値

5.2.4.2.11.1 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 試験第 2 回中間報告書 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、リンパ球数及び平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）（いずれも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）、好酸球数（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）、ヘマトクリット値（ベースライン後低値）、ヘモグロビン値（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）、WBC 分画：単球（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 試験第 2 回中間報告書 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（20 例、22.2%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（8 例、8.6%）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 試験第 2 回中間報告書 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 試験第 2 回中間報告書 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（4 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、リンパ球減少症、好中球数増加、血小板減少症、及び白血球減少症（白血球減少症は 2 例中 1 例）、並びにプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群のリンパ球減少症（2 例中 1 例）、好中球減少症（2 例中 1 例）、血小板減少症、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、治験薬と関連ありと判断された TEAE、及び死亡に至った TEAE は報告されなかった。プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の 1 例に、治験薬の投与中止に至った血液学検査に関連した TEAE（好中球減少症）が認められた（MG0011 試験第 2 回中間報告書 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）。

5.2.4.2.11.2　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 試験第 2 回中間報告書 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、アルカリホスファターゼ（ALP）（ベースライン後高値）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（ベースライン後高値）、ビリルビン（ベースライン後低値）、カルシウム（ベースライン後低値）、クレアチニン（ベースライン後高値）、カリウム（ベースライン後低値）、及びナトリウム（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／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、アルブミン（ベースライン後高値）、ALP（ベースライン後低値）、グルコース（ベースライン後高値）（グルコース測定前の絶食は不要であった）、リパーゼ（ベースライン後高値）、蛋白質（ベースライン後低値）、及びナトリウム（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生化学検査値がベースライン後に基

準範囲外に変動した被験者の割合のうち、投与群間で 5%の差が認められなかった顕著な変動がアミラーゼ（ベースライン後高値）に認められた（MG0011 試験第 2 回中間報告書 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：18 例、20.0%及びアミラーゼ 17 例、18.9%）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：12 例、12.9%及びアミラーゼ 14 例、15.1%）で低かった。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値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値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値が基準範囲内になる傾向が認められた。ジルコプランによって膵炎の誘発が示唆される所見は認められなかった（MG0011 試験第 2 回中間報告書 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、グルコース値（高値：250mg/dL 超、13.9mmol/L 超）及び推定糸球体ろ過量（eGFR）値（29mL/分/1.73m^2 未満）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。グルコースに顕著な異常値が認められた被験者の割合は、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（11 例、12.0%）で高く、eGFR に顕著な異常値が認められた被験者の割合は、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（3 例、3.3%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（0 例）でやや低かった（MG0011 試験第 2 回中間報告書 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（各 1 例）は重篤、リパーゼ増加（7/13 例）、アミラーゼ増加（2/8 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3/5 例）、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1/3 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 13 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。その他の肝臓系事象のうち、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 は報告されなかった（MG0011 試験第 2 回中間報告書 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［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 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 4 例（4.3%）、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 試験第 2 回中間報告書 Table 14.3.15.13、Table 14.3.15.14、Listing 16.2.8.10）。

5.2.4.2.11.3　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 試験第 2 回中間報告書 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 試験第 2 回中間報告書 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、尿中結晶陽性及び尿路感染（23 例中 1 例）は治験薬と関連ありと判断され、腎機能障害（2 例中 1 例）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。各 1 例に認められた腎不全及び腎機能障害が重篤と判断された。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、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 試験第 2 回中間報告書 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）。

5.2.4.2.12　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 試験第 2 回中間報告書 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 試験第 2 回中間報告書 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）及び脈拍数（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 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（7 例、7.7%）で高く、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／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（4 例、4.4%）でやや高かった（MG0011 試験第 2 回中間報告書 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、心拍数不整及び起立性低血圧（ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群各 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 試験第 2 回中間報告書 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）。

5.2.4.2.13　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 試験第 2 回中間報告書 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 試験第 2 回中間報告書 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、治験薬投与後に PR 間隔が 200 ミリ秒超となった被験者の割合を除いて、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。治験薬投与後に PR 間隔が 200 ミリ秒超となった被験者の割合は、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（3 例、3.8%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（0 例）でやや低かった（MG0011 試験第 2 回中間報告書 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 試験第 2 回中間報告書 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）。

5.2.4.2.14　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 3 例であった。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 試験第 2 回中間報告書 Table 14.3.20.1、Listing 16.2.11.1）。

5.2.4.2.15　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 試験第 2 回中間報告書 Figure 2.2.1、Table 14.3.18.1、Table 14.3.18.2、Table 14.3.18.5、Listing 16.2.8.5）。

5.2.5　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。副次及び探索的有効性評価項目は Week E12 までのベースラインからの変化量の評価であったことから、第 2 回中間報告書にはジルコプランの有効性の長期持続を担保する Week E48 までの有効性データを示した。

5.2.5.1　Week E12 及び E48 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 5.2-1 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 5.2-15 に示した。

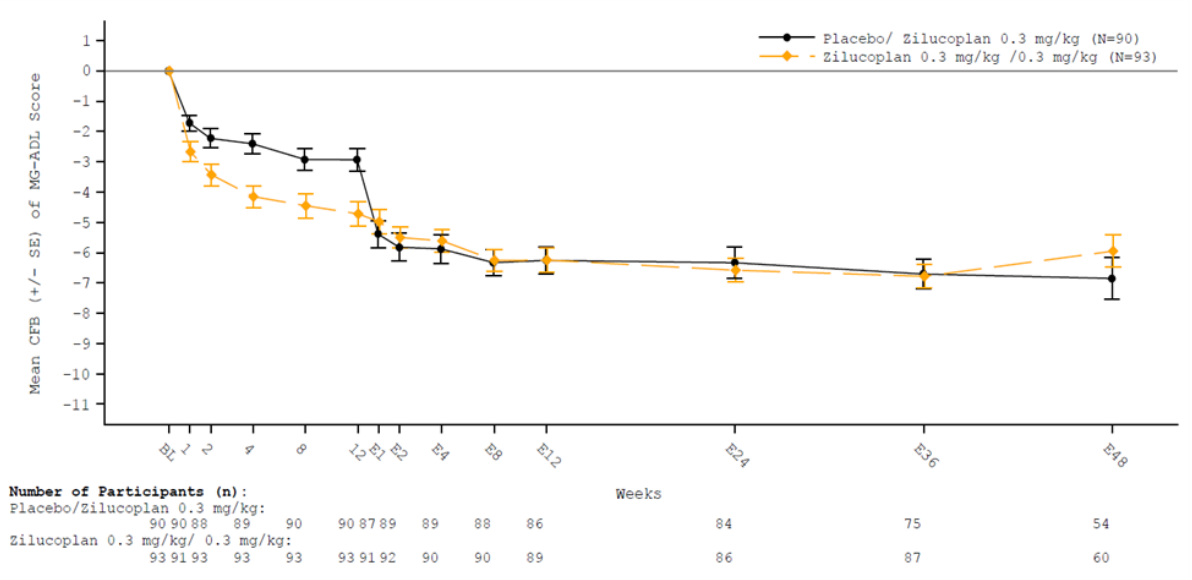
ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、MG-ADL 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量（LS 平均値）が Week 12 に−4.30（95% CI：−5.36～−3.25）であり、Week E12 には−5.77（95% CI：−6.83～−4.71）に更に改善した。

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−2.61（95% CI：−3.95～−1.27）であり、ジルコプラン投与に切り替えて 1 週間が経過した Week E1 に速やかな改善［−5.96（95% CI：−7.66～−4.26）］が認められ、Week E12［−6.67（95% CI：−8.37～−4.97）］まで継続して改善が認められた（MG0011 試験第 2 回中間報告書 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−1.47（95% CI：−2.56～−0.38、p=0.0083）、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−4.06（95% CI：−6.46～−1.66、p=0.0011）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。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群のいずれでも、先行試験のベースラインからの MG-ADL 総スコアの変化量の平均値（SD）は、Week E12［ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：−6.25（3.70）、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：−6.26（4.02）］から Week E48［ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：−5.95（4.14）、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：−6.85（5.13）］まで維持された（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.1.2）。

図 5.2-1 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



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

表 5.2-15　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 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=93
Week 12, n	90	93
Mean (SE)	−2.93 (0.38)	−4.72 (0.40)
Median	−3.00	−5.00
Min, max	−14.0, 4.0	−13.0, 4.0
LS mean (SE)[a]	−2.61 (0.68)	−4.30 (0.53)
95% CI[b]	[−3.95, −1.27]	[−5.36, −3.25]
Week E12, n	86	89
Mean (SE)	−6.26 (0.43)	−6.25 (0.39)
Median	−6.00	−6.00
Min, max	−18.0, 2.0	−15.0, 3.0
LS mean (SE)	−6.67 (0.86)	−5.77 (0.54)
95% CI[b]	[−8.37, −4.97]	[−6.83, −4.71]
Difference[c] between Week E12 vs parent study Week 12	−4.06	−1.47
95% CI	[−6.46, −1.66]	[−2.56, −0.38]
p-value[b]	0.0011	0.0083

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; E=Extension; IMP=investigational medicinal product; 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 of IMP in the parent study (MG0009/MG0010).
Note: The MG-ADL total score ranges from 0 to 24, with a higher score indicating more severe disability.
a　Values were updated to adjust the model on the parent study Baseline.
b　Changes from Baseline in MG-ADL scores were estimated using an 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. The model included Week 1 to Week 12 (Double-blind Treatment Period) and Week E1 to Week E12 (Open-label Extension Period). An unstructured correlation structure was used. Separate models were fitted for each group: placebo/ZLP 0.3mg/kg and ZLP 0.3/ZLP 0.3 mg/kg.
c　The LS mean difference presented was Open-label Extension Period Week vs Double-blind Treatment Period Week.
Data source: Table 14.2.1.10

5.2.5.2　Week E12 及び E48 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 5.2-2 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 5.2-16 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−6.96（95% CI：−8.44～−5.48）であり、Week E12 には−8.90（95% CI：−10.33～−7.46）に更に改善した。

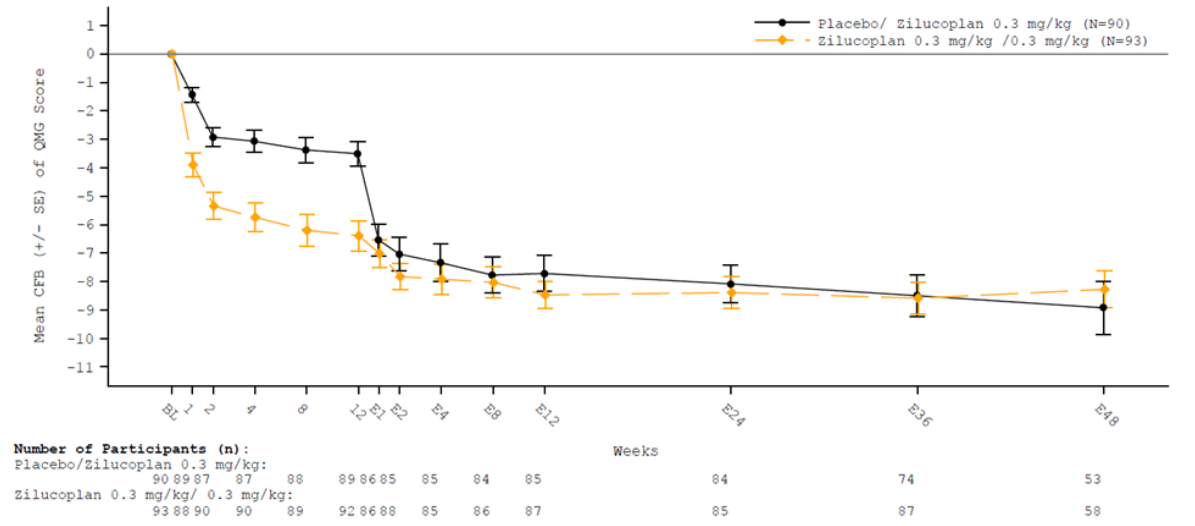
プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、QMG 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量（LS 平均値）が Week 12 に−3.07（95% CI：−4.66～−1.49）であり、ジルコプラン投与に切り替えて 1 週間が経過した Week E1 に速やかな改善［−7.74（95% CI：−10.08～−5.40）］が認められ、Week E12［−8.72（95% CI：−11.11～−6.34）］まで継続して改善した（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.2.10）。

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−1.94（95% CI：−3.57～−0.32、p=0.0198）、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−5.65（95% CI：−8.80～−2.50、p=0.0006）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。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群のいずれでも、先行試験のベースラインからの QMG 総スコアの変化量の平均値（SD）は、Week E12［ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：−8.47（4.43）、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：−7.72（5.84）］から Week E48［ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：−8.28（4.88）、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：−8.92（6.80）］まで維持された（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.2.2）。

図 5.2-2　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



BL=Baseline; CFB=change from Baseline; E=Extension; IMP=investigational medicinal product; mITT=modified intention to treat; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SE=standard error
Note: The QMG total score is the sum of the individual scores, ranging from 0 to 39, 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 of IMP in the 'double-blind study' or 'parent study'.Data source: Figure 1.2.4

表 5.2-16　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 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=93
Week 12, n	89	92
Mean (SE)	−3.51 (0.44)	−6.39 (0.53)
Median	−3.00	−6.00
Min, max	−15.0, 3.0	−21.0, 3.0
LS mean (SE)[a]	−3.07 (0.80)	−6.96 (0.75)
95% CI[b]	[−4.66, −1.49]	[−8.44, −5.48]
Week E12, n	85	87
Mean (SE)	−7.72 (0.63)	−8.47 (0.47)
Median	−7.00	−8.00
Min, max	−26.0, 5.0	−20.0, 2.0
LS mean (SE)	−8.72 (1.20)	−8.90 (0.73)
95% CI[b]	[−11.11, −6.34]	[−10.33, −7.46]
Difference[c] between Week E12 vs parent study Week 12	−5.65	−1.94
95% CI	[−8.80, −2.50]	[−3.57, −0.32]
p-value[b]	0.0006	0.0198

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; E=Extension; IMP=investigational medicinal product; LS=least square; max=maximum; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; min=minimum; mITT=modified intention to treat; MMRM=mixed model repeated measure; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SE=standard error; ZLP=zilucoplan
Note: Baseline was defined as the last available assessment before first administration of IMP in the parent study (MG0009/MG0010).
Note: The QMG total score is the sum of the individual scores, ranging from 0 to 39, with a higher score indicating more severe disability.

a　Values were updated to adjust the model on the parent study Baseline.

b　Changes from Baseline 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. The model included Week 1 to Week 12 (Double-blind Treatment Period) and Week E1 to Week E12 (Open-label Extension Period). An unstructured correlation structure was used. Separate models were fitted for each group: placebo/ZLP 0.3mg/kg and ZLP 0.3/ZLP 0.3 mg/kg.

c　The LS mean difference presented was Open-label Extension Period Week vs Double-blind Treatment Period Week.

Data source: Table 14.2.2.10

5.2.5.3　Week E12 及び E48 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 5.2-3 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 5.2-17 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−9.44（95% CI：−11.50～−7.38）であり、Week E12 には−11.44（95% CI：−13.46～−9.41）に更に改善した。

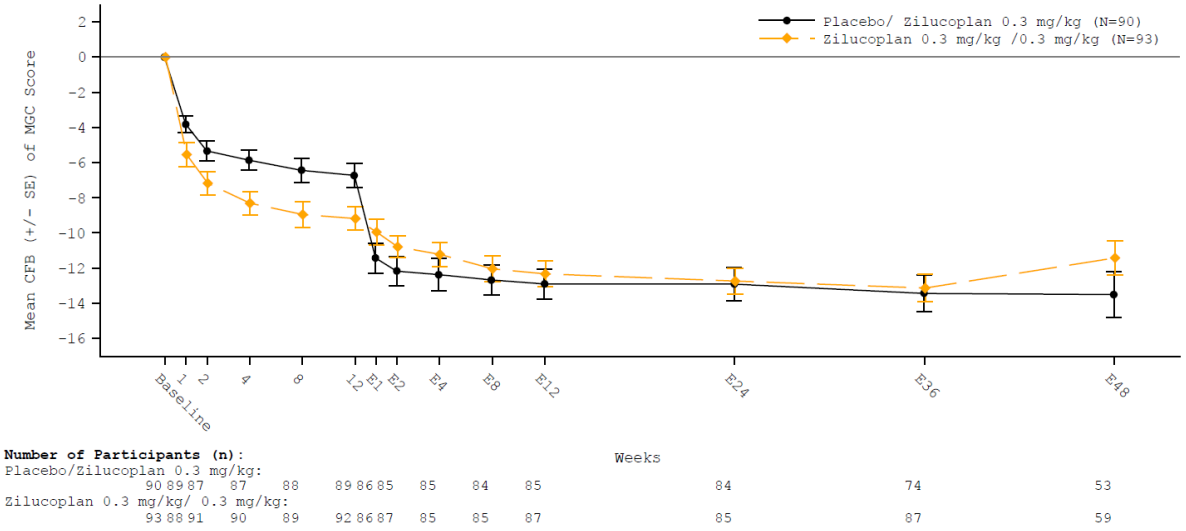
プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、MGC 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量（LS 平均値）が Week 12 に−7.13（95% CI：−9.76～−4.51）であり、ジルコプラン投与に切り替えて 1 週間が経過した Week E1 に速やかな改善［−11.96（95% CI：−15.34～−8.58）］が認められ、Week E12［−13.21（95% CI：−16.59～−9.83）］まで継続して改善した（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.3.10）。

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−2.00（95% CI：−4.36～0.36、p=0.0955）、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−6.08（95% CI：−10.89～−1.26、p=0.0140）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。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群のいずれでも、先行試験のベースラインからの MGC 総スコアの変化量の平均値（SD）は、Week E12［ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：−12.33（6.86）、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：−12.91（7.96）］から Week E48［ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：−11.42（7.56）、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：−13.51（9.45）］まで維持された（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.3.2）。

図 5.2-3　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; IMP=investigational medicinal product; MGC=Myasthenia Gravis Composite; mITT=modified intention to treat; SE=standard error
Note: The MGC total score is the sum of the 10 individual scores, ranging from 0 to 50, with a higher score indicating more severe disability. A decrease from Baseline indicates improvement.
Note: Baseline was defined as the last available assessment before first administration of IMP in the 'double-blind study' or 'parent study'.Data source: Figure 1.3.2

表 5.2-17　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 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=93
Week 12, n	89	92
Mean (SE)	−6.73 (0.68)	−9.18 (0.66)
Median	−6.00	−9.00
Min, max	−24.0, 7.0	−30.0, 6.0
LS mean (SE)[a]	−7.13 (1.33)	−9.44 (1.04)
95% CI[b]	[−9.76, −4.51]	[−11.50, −7.38]
Week E12, n	85	87
Mean (SE)	−12.91 (0.86)	−12.33 (0.74)
Median	−13.00	−13.00
Min, max	−36.0, 3.0	−34.0, 2.0
LS mean (SE)	−13.21 (1.71)	−11.44 (1.02)
95% CI[b]	[−16.59, −9.83]	[−13.46, −9.41]
Difference[c] between Week E12 vs parent study Week 12	−6.08	−2.00
95% CI	[−10.89, −1.26]	[−4.36, 0.36]
p-value[b]	0.0140	0.0955

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; E=Extension; IMP=investigational medicinal product; LS=least square; 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 measure; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SE=standard error; ZLP=zilucoplan

Note: Baseline was defined as the last available assessment before first administration of IMP in the parent study (MG0009/MG0010).

Note: The MGC total score is the sum of the 10 individual scores, ranging from 0 to 50, with a higher score indicating more severe disability.

a　Values were updated to adjust the model on the parent study Baseline.

b　Changes from Baseline in MGC score were estimated using an 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. The model included Week 1 to Week 12 (Double-blind Treatment Period) and Week E1 to Week E12 (Open-label Extension Period). An unstructured correlation structure was used. Separate models were fitted for each group: placebo/ZLP 0.3mg/kg and ZLP 0.3/ZLP 0.3 mg/kg.

c　The LS mean difference presented was Open-label Extension Period Week vs Double-blind Treatment Period Week.

Data source: Table 14.2.3.10

5.2.5.4　Week E12 及び E48 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 5.2-4 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 5.2-18 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−5.94（95% CI：−8.10～−3.77）であり、Week E12 には−8.95（95% CI：−11.13～−6.76）に更に改善した。

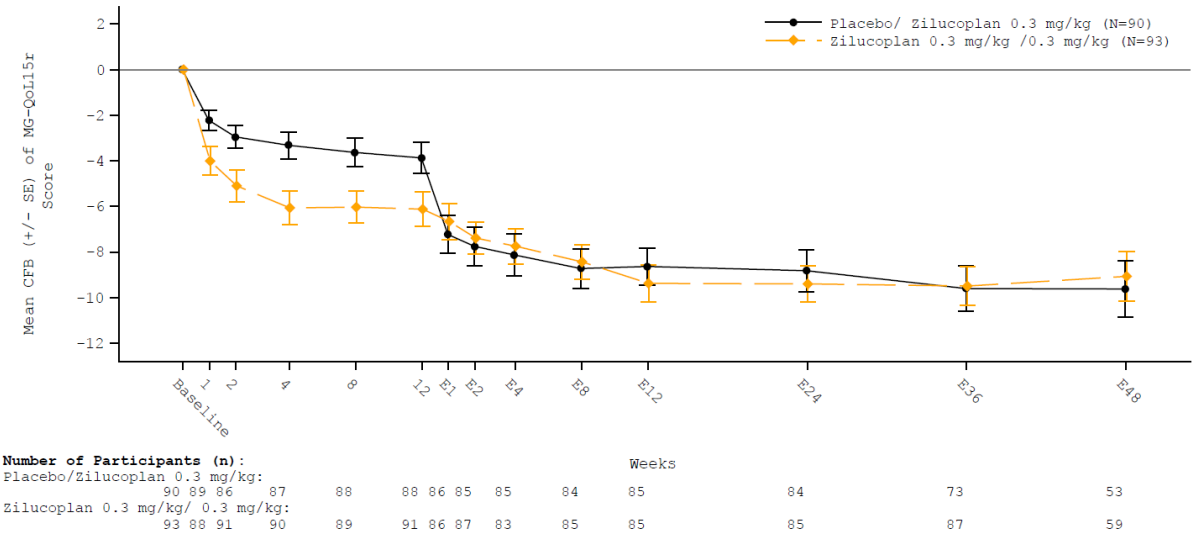
プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、MG-QOL15r 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量（LS 平均値）が Week 12 に−2.54（95% CI：−4.76～−0.31）であり、ジルコプラン投与に切り替えて 1 週間が経過した Week E1 に速やかな改善［−6.91（95% CI：−10.08～−3.74）］が認められ、Week E12［−8.27（95% CI：−11.42～−5.13）］まで継続して改善が認められた（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.4.10）。

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−3.01（95% CI：−5.21

～−0.81、p=0.0077）、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−5.74（95% CI：−9.68～−1.80、p=0.0048）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。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群のいずれでも、先行試験のベースラインからの MG-QOL15r 総スコアの変化量の平均値（SD）は、Week E12［ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：−9.38（7.38）、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：−8.64（7.44）］から Week E48［ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：−9.07（8.28）、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：−9.62（8.88）］まで維持された（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.4.2）。

図 5.2-4　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; IMP=investigational medicinal product; MG-QOL15r=Myasthenia Gravis Quality of Life revised; mITT=modified intention to treat; SE=standard error
Note: The MG-QOL15r total score ranges from 0 to 30, with higher scores indicating more severe impact on the study participant's quality of life. A decrease from Baseline indicates improvement.
Note: Baseline was defined as the last available assessment before first administration of IMP in the 'double-blind study' or 'parent study'.
Data source: Figure 1.4.2

表 5.2-18　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 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=93
Week 12, n	88	91
Mean (SE)	−3.88 (0.68)	−6.12 (0.77)
Median	−3.00	−5.00
Min, max	−22.0, 11.0	−27.0, 8.0
LS mean (SE)[a]	−2.54 (1.13)	−5.94 (1.09)
95% CI[b]	[−4.76, −0.31]	[−8.10, −3.77]
Week E12, n	85	85
Mean (SE)	−8.64 (0.81)	−9.38 (0.80)
Median	−8.00	−8.00
Min, max	−27.0, 9.0	−26.0, 4.0
LS mean (SE)	−8.27 (1.59)	−8.95 (1.10)
95% CI[b]	[−11.42, −5.13]	[−11.13, −6.76]
Difference[c] between Week E12 vs parent study Week 12	−5.74	−3.01
95% CI	[−9.68, −1.80]	[−5.21, −0.81]
p-value[b]	0.0048	0.0077

ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; E=Extension; E=Extension; IMP=investigational medicinal product; LS=least square; 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 measure; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SE=standard error; ZLP=zilucoplan

Note: Baseline was defined as the last available assessment before first administration of IMP in the parent study (MG0009/MG0010).

Note: The MG-QOL15r total score is the sum of the 15 individual item scores, ranging from 0 to 30, with higher scores indicating more severe impact on the study participant's quality of life.

a　Values were updated to adjust the model on the parent study Baseline.

b　Changes from Baseline in MG-QOL15r score were estimated using an 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. The model included Week 1 to Week 12 (Double-blind Treatment Period) and Week E1 to Week E12 (Open label Extension Period). An unstructured correlation structure was used. Separate models were fitted for each group: placebo/ZLP 0.3mg/kg and ZLP 0.3/ZLP 0.3 mg/kg.

c　The LS mean difference presented was Open-label Extension Period Week vs Double-blind Treatment Period Week.

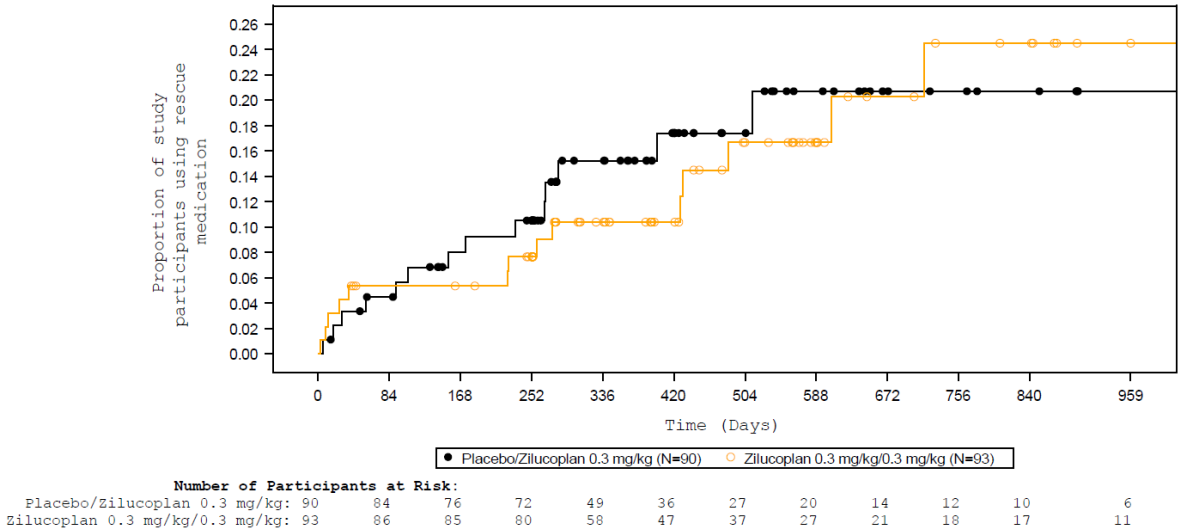
Data source: Table 14.2.4.10

5.2.5.5　レスキュー療法の実施状況

初回のレスキュー療法までの時間（mITT 集団）を図 5.2-5 に示した。

ベースラインから第 2 回中間報告書のデータカットオフ日までにレスキュー療法を受けた被験者は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 14/93 例（15.1%）及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 14/90 例（15.6%）であった（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.5.4）。

図 5.2-5　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: Circles represent censored study participants.
Note: Time to receive rescue therapy (in days) was defined as: Date of first rescue therapy use in Open-label Extension Period − date of first IMP in Open-label Extension Period + 1.
Data source: Figure 1.5.1

5.2.5.6　探索的評価項目

5.2.5.6.1　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 7.8%及び 32.5%）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は、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（67.5%）とプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（63.4%）で同程度であった（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.9.1）。

Week E12 に MGFA-PIS の薬理学的寛解（Pharmacologic Remission）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（5.1%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（10.4%）でやや高かった。MGFA-PIS の 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（37.7%）とプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（37.2%）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（60.3%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（77.9%）で高かった（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.9.1）。

Week E48 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 19.1%及び 34.0%）とプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（それぞれ 23.3%及び 34.9%）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（60.5%）と比較してジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群（76.6%）で高かった（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.9.1）。

5.2.5.6.2　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 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.9.2）。

Week E12 の WPAI:SHP スコアのベースラインからの変化量の平均値は、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−4.31 及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−8.22（以下同順）、疾患による作業中の障害の割合が 0.40 及び−18.33、疾患による全般的な作業上の障害の割合が 0.09 及び−18.78、並びに疾患による活動障害の割合が −6.43 及び−18.93 であった（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.9.2）。

Week E48 の WPAI:SHP スコアのベースラインからの変化量の平均値は、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 6.27 及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−5.34（以下同順）、疾患による作業中の障害の割合が 2.11 及び−11.33、疾患による全般的な作業上の障害の割合が 3.70 及び−12.86、並びに疾患による活動障害の割合が 1.05 及び−21.67 であった（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.9.2）。

5.2.5.6.3　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 36.6%、身の回りの管理で 50.0%、ふだんの活動で 30.9%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 41.1%、身の回りの管理で 60.3%、ふだんの活動で 32.9%であった。Week E48 に「問題がない」と回答した被験者の割合は、移動の程度で 35.4%、身の回りの管理で 56.3%、ふだんの活動で 36.2%であった（MG0011 試験第 2 回中間報告書 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 47.4%、身の回りの管理で 66.7%、ふだんの活動で 41.6%であった。Week E48 に「問題がない」と回答した被験者の割合は、移動の程度で 56.5%、身の回りの管理で 66.0%、ふだんの活動で 44.4%であった（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.9.3）。

5.2.5.6.4　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 23.5 及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 26.2 であり、Week E12 にそれぞれ 20.7 及び 22.2、Week E48 にそれぞれ 21.5 及び 21.5 であった。Neuro-QOL Fatigue Short Form のベースラインからの変化量の平均値は、Week E12 にジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群

で−2.51 及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で−4.06 でいずれも改善が認められ、Week E48 にそれぞれ−1.40 及び−4.68 で維持された（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.9.5）。

5.2.5.6.5　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

5.2.5.6.5.1　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（74.2%）から Week E12（84.5%）に改善し、Week E48（87.0%）まで維持された。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（52.2%）からジルコプラン投与に切り替えて 1 週間が経過した Week E1（75.9%）に速やかに改善し、Week E12（81.9%）まで更に改善し、Week E48（85.7%）まで維持された（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.6.1）。

5.2.5.6.5.2　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（59.8%）から Week E12（80.5%）に改善し、Week E48（84.6%）まで維持された。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（37.1%）から、ジルコプラン投与に切り替えて 1 週間が経過した Week E1（62.8%）に速やかに改善し、Week E12（72.0%）まで更に改善し、Week E48（77.1%）まで維持された（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.7.1）。

5.2.5.6.6　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（19.4%）から Week E12（31.0%）に改善し、Week E48（35.2%）まで維持された。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（7.8%）から、ジルコプラン投与に切り替えて 1 週間が経過した Week E1（21.8%）に速やかに改善し、Week E12（32.5%）まで更に改善し、Week E48（38.8%）まで維持された（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.8.1）。

5.2.5.6.7　自己投与後の自己投与評価質問票（米国のみ）

全ジルコプラン群における自己投与後の自己投与評価質問票の 1 回目（63 例）及び 2 回目（52 例）におけるドメインスコアの中央値は、投与の感想がそれぞれ 10.00 及び 10.00、セルフイメージがそれぞれ 10.00 及び 10.00、自信がそれぞれ 7.50 及び 7.50、注射部位反応がそれぞれ 8.80 及び 9.10、使いやすさがそれぞれ 8.40 及び 8.20、自己投与の満足度がそれぞれ 8.20 及び 8.20 で、一定の値を維持した。全体的に、自己投与後の自己投与評価質問票のスコアから、自己投与に対して被

験者が好意的な印象を有しており、いずれの評価時点でも非常に満足していることが示された（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.11.1）。

5.2.5.7　部分集団解析

5.2.5.7.1　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 5.2-19 に示した。

全体的に、ジルコプランの投与により、すべての部分集団で Week E12 の MG-ADL 総スコアがベースラインから低下した。この傾向は、すべての部分集団で Week E48 までおおむね持続した（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.1.7）。

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のいずれでも、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）が Week E1［治療抵抗性集団：−0.35（1.74）、治療抵抗性以外の集団：−0.23（1.84）、以降同順］から Week E12［−1.54（3.96）、−1.65（2.39）］にやや低下し、Week E48［−1.25（2.59）、−1.05（3.19）］まで維持された（MG0011 試験第 2 回中間報告書 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のいずれでも、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）がジルコプランへ投与に切り替えて 1 週間が経過した Week E1［治療抵抗性集団：−3.10（3.73）、治療抵抗性以外の集団：−1.69（2.91）、以降同順］に速やかに低下し、Week E12［−3.68（3.46）、−2.55（3.76）］にやや低下して Week E48［−3.91（5.20）、−3.15（5.45）まで維持された（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.1.7）。

Week E12 及び E48 のいずれでも、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は、すべての部分集団でジルコプラン 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も同様の傾向が認められた（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.1.7）。

表 5.2-19 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

Subgroup Category	Placebo/ZLP 0.3mg/kg N=90		ZLP 0.3mg/kg/0.3mg/kg N=93	
	n	Mean CFB (SD)	n	Mean CFB (SD)
Overall CFB at Week E12	86	−3.16 (3.69)	89	−1.48 (3.19)
Age				
<65 years	58	−3.48 (3.98)	68	−1.35 (3.35)
≥65 years	28	−2.50 (2.96)	21	−1.90 (2.64)
Gender				
Male	40	−2.95 (3.85)	39	−1.28 (2.86)
Female	46	−3.35 (3.59)	50	−1.64 (3.44)
Duration of disease at Baseline				
<Median	44	−2.91 (3.81)	42	−1.81 (3.03)
≥Median	42	−3.43 (3.60)	47	−1.19 (3.33)
MGFA disease class at Baseline				
Class II (IIa, IIb)	28	−2.68 (2.84)	23	−1.65 (2.76)
Class III (IIIa, IIIb)	54	−3.04 (3.46)	58	−1.31 (3.37)
Class IV (IVa or IVb)	4	−8.25 (8.10)	8	−2.25 (3.24)
Baseline MG-ADL				
≤9	56	−1.96 (2.48)	73	−0.66 (2.17)
≥10	30	−5.40 (4.52)	16	−5.25 (4.31)
Baseline QMG				
≤17	59	−2.73 (2.84)	72	−0.92 (2.80)
≥18	27	−4.11 (5.03)	17	−3.88 (3.71)
Region				
North America	47	−2.85 (3.95)	50	−1.48 (3.11)
Europe	31	−3.29 (3.43)	32	−1.56 (3.59)
East Asia	8	−4.50 (3.16)	7	−1.14 (1.86)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	5	−3.00 (2.65)	7	−0.14 (0.90)
Not Hispanic or Latino	78	−3.27 (3.79)	78	−1.67 (3.36)
MG refractory				
Yes	38	−3.68 (3.46)	41	−1.54 (3.96)
No	42	−2.55 (3.76)	37	−1.65 (2.39)
Ever had a crisis				
Yes	28	−2.79 (3.19)	28	−0.68 (3.39)
No	58	−3.34 (3.93)	60	−1.65 (2.63)
Prior thymectomy				
Yes	37	−3.14 (3.69)	48	−1.31 (3.33)
No	49	−3.18 (3.73)	41	−1.68 (3.04)
Prior steroid therapy				
Yes	73	−2.99 (3.65)	81	−1.42 (3.27)
No	13	−4.15 (3.95)	8	−2.13 (2.23)
Steroid therapy taken at Baseline				
Yes	50	−3.02 (3.48)	57	−1.16 (3.21)
No	36	−3.36 (4.01)	32	−2.06 (3.12)
Prior immunosuppressive therapy (nonsteroidal)				
Yes	65	−3.03 (3.78)	62	−1.45 (3.34)
No	21	−3.57 (3.47)	27	−1.56 (2.87)
Immunosuppressive therapy (nonsteroidal) at Baseline				
Yes	45	−3.18 (4.05)	42	−1.62 (3.18)
No	41	−3.15 (3.31)	47	−1.36 (3.23)
Prior history of IVIg or sc immunoglobulin or PLEX				
Yes	64	−3.03 (3.85)	62	−1.40 (3.47)
No	22	−3.55 (3.26)	27	−1.67 (2.50)
Diagnosed with thymoma				
Yes	19	−3.11 (2.88)	22	−0.86 (1.75)
No	67	−3.18 (3.91)	67	−1.69 (3.53)
Timing of study participants' enrollment relative to COVID-19 pandemic periods				
Pre	5	−2.60 (3.78)	10	−1.40 (2.67)
During	81	−3.20 (3.71)	79	−1.49 (3.27)

CFB=change from Baseline; COVID-19=coronavirus disease 2019; E=Extension; gMG=generalized myasthenia gravis; IVIg=intravenous immunoglobulin; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG=myasthenia gravis; 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 was captured only for study participants from MG0010 and not MG0009.
Data source: Table 14.2.1.7

5.2.5.7.2 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 5.2-20 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。この傾向は、すべての部分集団で Week E48 までおおむね維持された（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.2.7）。

表 5.2-20 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

Subgroup Category	Placebo/ZLP 0.3mg/kg N=90		ZLP 0.3mg/kg/0.3mg/kg N=93	
	n	Mean CFB (SD)	n	Mean CFB (SD)
Overall CFB at Week E12	84	−4.02 (4.83)	87	−1.90 (3.67)
Age				
<65 years	57	−4.40 (5.25)	67	−1.75 (3.94)
≥65 years	27	−3.22 (3.76)	20	−2.40 (2.62)
Gender				
Male	40	−3.88 (4.42)	39	−1.85 (3.31)
Female	44	−4.16 (5.22)	48	−1.94 (3.98)
Duration of disease at Baseline				
<Median	43	−4.26 (4.66)	41	−1.54 (3.43)
≥Median	41	−3.78 (5.05)	46	−2.22 (3.89)
MGFA disease class at Baseline				
Class II (IIa, IIb)	28	−3.93 (4.27)	23	−1.87 (3.12)
Class III (IIIa, IIIb)	53	−3.36 (3.65)	56	−1.75 (3.79)
Class IV (IVa or IVb)	3	−16.67	8	−3.00 (4.57)
Baseline MG-ADL				
≤9	55	−3.45 (3.63)	72	−1.25 (3.22)
≥10	29	−5.10 (6.47)	15	−5.00 (4.21)
Baseline QMG				
≤17	57	−3.19 (3.56)	72	−1.28 (3.38)
≥18	27	−5.78 (6.51)	15	−4.87 (3.68)
Region				
North America	45	−3.96 (3.99)	48	−2.15 (3.14)
Europe	31	−3.65 (5.91)	32	−1.44 (4.54)
East Asia	8	−5.88 (4.64)	7	−2.29 (2.87)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	5	−1.00 (1.41)	7	−1.57 (2.15)
Not Hispanic or Latino	76	−4.37 (4.94)	76	−1.99 (3.86)
MG refractory				
Yes	38	−4.61 (5.48)	40	−2.05 (4.11)
No	40	−3.48 (4.40)	36	−1.53 (3.09)
Ever had a crisis				
Yes	28	−3.57 (3.49)	27	−1.37 (3.14)
No	56	−4.25 (5.39)	59	−2.07 (3.89)
Prior thymectomy				
Yes	36	−4.31 (5.15)	47	−2.15 (4.17)
No	48	−3.81 (4.61)	40	−1.60 (3.01)
Prior steroid therapy				
Yes	72	−4.00 (4.88)	79	−1.99 (3.82)
No	12	−4.17 (4.67)	8	−1.00 (1.41)
Steroid therapy taken at Baseline				
Yes	49	−4.27 (5.05)	56	−1.46 (3.36)
No	35	−3.69 (4.54)	31	−2.68 (4.13)
Prior immunosuppressive therapy (nonsteroidal)				
Yes	63	−4.17 (5.09)	60	−2.00 (3.99)
No	21	−3.57 (4.01)	27	−1.67 (2.91)
Immunosuppressive therapy (nonsteroidal) at Baseline				
Yes	43	−5.19 (5.32)	41	−2.00 (4.02)
No	41	−2.80 (3.96)	46	−1.80 (3.38)
Prior history of IVIg or sc immunoglobulin or PLEX				
Yes	62	−3.95 (5.06)	60	−2.03 (3.87)
No	22	−4.23 (4.20)	27	−1.59 (3.24)
Diagnosed with thymoma				
Yes	18	−4.06 (4.28)	22	−1.59 (3.32)
No	66	−4.02 (5.00)	65	−2.00 (3.80)
Timing of study participants' enrollment relative to COVID-19 pandemic periods				
Pre	5	−3.00 (4.18)	9	−2.11 (3.95)
During	79	−4.09 (4.88)	78	−1.87 (3.67)

CFB=change from Baseline; COVID-19=coronavirus disease 2019; E=Extension; gMG=generalized myasthenia gravis; IVIg=intravenous immunoglobulin; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG=myasthenia gravis; 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 was captured only for study participants from MG0010 and not MG0009.
Data source: Table 14.2.2.7

5.2.6　薬物動態及び薬力学

探索的 PK 解析結果については、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の第 1 回データカットオフ日に基づいて第 1 回中間報告書に記載し、本報告には含めなかった。

5.2.7　免疫原性

探索的免疫原性解析結果については、20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日の第 1 回データカットオフ日に基づいて第 1 回中間報告書に記載し、本報告には含めなかった。

5.2.8　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）である下痢及び嘔吐の発現割合は、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 群で高く、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 群でやや高かった。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、並びに注射部位反応及び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 群でやや低かった。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。

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、この改善が Week E48 まで持続した。

先行試験でプラセボを 12 週間投与された被験者では、ジルコプラン 0.3mg/kg 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 まで更に改善し、これが Week E48 まで持続した。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 及び E48 の副次評価項目及び探索的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 群のいずれでも、レスキュー療法を受けた被験者の割合は約 15%であった。

ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群では、先行試験の Week 12 に認められた MG-ADL、MSE、及び QMG レスポンダーの割合の改善が Week E12 まで更に改善し、これが Week E48 まで持続した。プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群の MG-ADL、MSE、及び QMG レスポンダーの割合は、ジルコプラン投与に切り替えて 1 週間が経過した Week E1 に速やかに改善し、Week E12 までに更に改善し、これが Week E48 まで持続した。

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 まで持続した。Week E48 では、薬理学的寛解を達成した被験者の割合がやや上昇し、minimal manifestation status を達成した被験者の割合は維持された。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、Week E48 に薬理学的寛解を達成した被験者の割合が更に上昇し、minimal manifestation status を達成した被験者の割合は維持された。Neuro-QOL Fatigue Short Form のベースラインからの改善が、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 Week E12 に認められ、この改善が Week E48 まで持続した。

治療抵抗性の状態を含むほとんどの部分集団解析では、ジルコプランの投与によって Week E12 における MG-ADL、QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアが低下し、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群と比較してプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で低下幅が大きかった。ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群のいずれでも、Week E48 までこの改善がおおむね持続した。

5.2.9　重篤な有害事象の詳細

5.2.9.1　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（大腸憩室炎）、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[redacted] 月（日にち不明）
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.　本試験の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（本試験の治験薬投与開始86日後）。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。 肺炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。
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（先行試験登録時）	6[redacted]歳、白人、男性、12[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. 本試験の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* 1月15日	副鼻腔炎が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始20日後）。副鼻腔炎は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。被験者はamoxicillinを投与された。
投与年* 2月（日にち不明）	副鼻腔炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。副鼻腔炎の転帰は「回復」であった。
投与年* 3月16日	MG0010試験最終投与。
20[redacted]年 3月17日	MG0010試験最終来院。MG0010試験を完了した。 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本試験を中止した。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.　本試験の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。 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本試験を中止した。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：重症筋無力症、心停止】

年齢、人種、性別、体重（先行試験登録時）	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）	重症筋無力症、心停止：dexlansoprazole、fexofenadine、hydrochlorothiazide with lisinopril、prednisone、sertraline、pyridostigmine、topiramate、zafirlukast 重症筋無力症：amoxicillin with clavulanate
SAE（PT）	MG の悪化（重症筋無力症）、心停止（心停止）
重症度、治験薬の処置、転帰	重症筋無力症：高度、用量変更なし、回復 心停止：死亡、投与中止、死亡
発現までの日数、持続期間 [a]	重症筋無力症：67 日 [b]、13 日間 心停止：36 日 [c]、4 日間
SAE 発現時の投与量	重症筋無力症：ジルコプラン 0.3mg/kg 心停止：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	重症筋無力症：関連なし 心停止：関連なし

a. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数
b. 先行試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
c. 本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数

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* 8月 11 日	注射部位疼痛が発現した（MG0010 試験の治験薬初回投与 14 日後）。注射部位疼痛は非重篤、重症度は中等度、治験薬と関連ありと判断された。
投与年* 8月 17 日	注射部位疼痛に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。注射部位疼痛の転帰は「回復」であった（発現から 7 日後）。
投与年* 9月7日	尿路感染が発現した（MG0010 試験の治験薬初回投与 41 日後）。尿路感染は非重篤、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 cefalexin 及び amoxicillin with clavulanate 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）であった（基準範囲：0～0.57×10^9/L）。

投与年* 10月3日	MGの悪化が発現した（MG0010試験の治験薬初回投与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、嚥下及び発話困難を伴うMGの悪化（グレード3）が2週間に及び、被験者は入院した。免疫グロブリン製剤の投与が開始された。被験者の状態は顕著に改善したが、複視及び首の伸展筋力低下が残った。投与年* 10月5日、被験者は退院した。被験者によると、気管支炎の退院時診断は記録されなかったが、気管支炎の疑いのためamoxicillin with clavulanic acidを投与された。好酸球数はゆっくりと回復傾向を示したが、病因は特定されなかった。治験責任医師によると、MGの悪化の原因は尿路感染であった。
投与年* 10月4日	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。尿路感染の転帰は「回復」であった（発現から28日後）。
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20日	MG0010試験最終投与。
20[redacted]年 10月21日	MG0010試験最終来院。MG0010試験を完了した。 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）が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。グルコースは283mg/dL（基準範囲：85～125mg/dL）、クレアチニンは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、被験者への挿管は継続され、propofol及びmorphineを投与されていた。医師は、抜管を試みる前にpropofolの投与を中止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。脳のCT再検査及び24～48時間の脳波測定を助言された。同日、12時46分、呼吸数が41bpm、脈拍数が108bpm、酸素飽和度（SpO2）が94%であった。尿培養で *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。抗生物質の投与が継続された。脈拍数は105bpm、呼吸数は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が継続された。
投与年* 11月28日0時1分、脈拍数は96bpm、呼吸数は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): MG0010 Listing 16.1.7, MG0010 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): MG0010 Listing 16.1.7, MG0010 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本試験を中止した。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）。

5.2.9.2　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：急速進行性変形性関節症、変形性関節症】

年齢、人種、性別、体重（先行試験登録時）	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（4回）、膝関節置換、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）	急速進行性変形性関節症、変形性関節症：omeprazole、polycarbophil、ammonium lactate、ergocalciferol、epinephrine、pyridostigmine、prednisone、ascorbic acid、clobetasol、metoprolol、rivaroxaban 変形性関節症：ibuprofen、flecainide、vitamin D、paracetamol、ropinirole、cefazolin、hydromorphone
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） 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	急速進行性変形性関節症：高度、用量変更なし、回復 変形性関節症：高度、用量変更なし、軽快
発現までの日数、持続期間 [a]	急速進行性変形性関節症：253 日 [b]、73 日間 変形性関節症：17 日 [c]、罹患中
SAE 発現時の投与量	急速進行性変形性関節症：ジルコプラン 0.1mg/kg 変形性関節症：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	急速進行性変形性関節症：関連なし 変形性関節症：関連なし

a. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数
b. 先行試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
c. 本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数

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。
前々年* 9 月 21 日	MG0009 試験の継続パート中に鼻炎が発現した（MG0009 試験のプラセボ投与開始 93 日後、MG0009 試験のジルコプラン投与開始 11 日後、ジルコプラン 0.1mg/kg 投与 11 日間）。鼻炎は非重篤、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 zinc acetate 及び zinc gluconate を投与された。
前々年* 9 月 22 日	鼻炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。鼻炎の転帰は「回復」であった（発現から 2 日後）。
前々年* 12 月 22 日	MG0009 試験の継続パート中に上気道感染（1 回目）が発現した（MG0009 試験のプラセボ投与開始 185 日後、MG0009 試験のジルコプラン投与開始 103 日後、ジルコプラン 0.1mg/kg 投与 103 日間）。上気道感染（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。被験者は acetylsalicylic acid を投与された。
前年* 1 月 7 日	上気道感染（1 回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。上気道感染（1 回目）の転帰は「回復」であった（発現から 17 日後）。
前年* 5 月 21 日	MG0009 試験の継続パート中に急速進行性変形性関節症が発現した（MG0009 試験のプラセボ投与開始 335 日後、MG0009 試験のジルコプラン投与開始 253 日後、ジルコプラン 0.1mg/kg 投与 253 日間）。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。 前々年* 6 月 21 日、被験者は右膝腫脹及び圧痛の悪化を認めた。前々年* 6 月 30 日、右膝腫脹及び圧痛の悪化は消失した。前年* 5 月 21 日、予定されていた右膝の進行性変形性関節症手術のため、被験者は入院した。手術時に合併症はなかった。手術同日、被験者は pyridostigmine の用量を維持するように指示され、MG 症状に関する問題を訴えなかった。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、及び酸素飽和度は 97%であった。身体検査で被験者には 1 人の介助者による最低限の補助が必要であることが示され、独力で食事を摂取でき、入浴中も最低限の介助が必要であった。被験者はしっかりしており、松葉杖及び手すりを併用して階段を上がることができた。上肢及び左下肢の可動は正常であったが、右下肢には障害があった。被験者は acetaminophen、ibuprofen、gabapentin、及び oxycodone を投与された。前年* 5 月 23 日、被験者は退院した。退院時、杖及び松葉杖を使用していた。退院時、被験者はammonium lactate、epinephrine、ergocalciferol、escitalopram、metoprolol、omeprazole、prednisone、pyridostigmine、及び rivaroxaban の服用を継続するよう指導された。また、足首ポンプ及び理学療法（歩行訓練及び筋力／バランス運動）を伴う運動の実施、シャワー浴は可能であるが、2 週間は 90 度超に屈曲しないこと、以前の食事を再開、右膝の包帯を整形外科のフォローアップの予約までそのままにしておくことも指導された。被験者は、傷を清潔で乾燥した状態に保ち、発熱、発赤、又は傷からの分泌物が認められた場合は医師に連絡するように指示された。

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	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）。
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であった。被験者は ibuprofen 及び vitamin D を投与された。
投与年* 4 月 16 日	MG0009 試験最終投与。
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	MG0009 試験最終来院。MG0009 試験を完了した。 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。
翌年* 12 月 14 日	上気道感染（2 回目）が発現した（MG0009 試験のジルコプラン投与開始 1191 日後、本試験のジルコプラン投与開始 392 日後）。上気道感染（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* 12 月 21 日	上気道感染（2 回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。上気道感染（2 回目）の転帰は「回復」であった（発現から 8 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 0.1mg/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. 本試験の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 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（腸膀胱瘻除去）、半月板手術（左膝半月板修復）、胸腺摘除、悪性黒色腫（右上前腕の黒色腫切除）、肛門形成（結腸括約筋形成術）、半月板手術（右膝半月板修復）、肩回旋筋腱板修復（左肩回旋筋腱板修復）、喘息、胆嚢切除、胃食道逆流性疾患、脂肪肝、高血糖、精巣機能不全、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、一過性脳虚血発作、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（右側腹部痛）、慢性閉塞性肺疾患、変形性脊椎症、頭痛（前頭部痛）、肥満、薬物過敏症［azathioprine、Lipitor、及び pravastatin（筋無力症患者には禁忌）に対するアレルギー、並びに IVIg による発疹］
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、回復（後遺症あり）
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.　本試験の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。被験者は非喫煙者であったが、過去に嗜む程度の飲酒歴があった。被験者は、筋力低下及び複視の発現に続発する MG を罹患していた。被験者は、抗体及び神経伝導検査で陽性であった。CT 検査で神経膠腫を有していることが示され、PLEX 後に胸腺摘除術を受けた。最初の数年間、被験者は azathioprine を投与されて重症度が高度の悪寒を発現し、また、IVIg をすぐに投与しても悪寒を発現した。被験者は、mycophenolate を間欠的に 7 年間投与された。被験者は 20[redacted] 年に悪性黒色腫を発現し、担当の神経科医によって mycophenolate の投与が中止された。Mycophenolate を処方する別の神経科医に出会うまでの約 1 年間、被験者は mycophenolate を投与されなかった。この間、被験者の症状は悪化しなかった。Mycophenolate の投与再開前（約 3 年前）の陽電子放出断層撮影（PET）検査結果は陰性で、1 日 2 回 500mg が継続された。過去に、被験者は pyridostigmine を投与され、重症度が高度の腹部痙攣を発現した。免疫が抑制される懸念と悪性黒色腫が再発する可能性があるため、mycophenolate の投与が中止された。被験者は衰弱したと感じた。被験者は複視を有さず、発熱、悪寒、倦怠感、及び意図しない減量もなかった。
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。
投与年* 10 月 27 日	尿路感染が発現した（本試験の治験薬投与開始 251 日後）。尿路感染は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。被験者は sulfamethoxazole with trimethoprim を投与された。
投与年* 11 月（日にち不明）	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。尿路感染の転帰は「回復」であった。

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*（日付不明）、カテーテル検査で、右冠状動脈80%が近位、左回旋85%中位、左前下行枝が35%中位であることが示され、左中部左回旋枝から右冠状動脈への経皮的冠動脈インターベンションが行われた。翌年* 2月25日及び翌年* 3月25日、被験者はCOVID-19ワクチンを接種された。翌年* 4月（日にち不明）、被験者は上室性頻脈を発現した。翌年* 7月（日にち不明）、被験者は高血圧を発現した。翌年* 9月26日、被験者はCOVID-19ワクチンを追加接種された。
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。同日（翌年* 1月19日）、WBC数は9.4k/μL、ヘモグロビンは14.7g/dL、ヘマトクリットは46%及び血小板数は227kμLであった。翌々年* 1月21日、WBC数は8.07k/μL、RBC数は5.22mil/μL、ヘモグロビンは14.4g/dL、ヘマトクリットは45.4%、血小板数は223kμL、好中球は69.4%、及び好塩基球は1%であった。同日（翌年* 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、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。
治験責任医師によると、癌専門医による全検査が終了し医師のレビューが完了するまで、治験薬による治療が継続された。被験者は治療（詳細不明）を開始し、被験者がMG診断を受けていることを知る癌専門医相談した結果、その時点では免疫療法を受けないように推奨された。

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。これら両方の薬剤によるQT延長が懸念され、この点をECGで確実に監視した。被験者に一定のMG治療を実施することは、黒色腫よりも健康に対するリスクが高かった。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。被験者は腫瘍専門医の受診を継続し、専門医による検査及び診察で経過観察されていた。Encorafenib及びbinimetinibの相互作用、並びにMGの悪化は認められなかった。癌専門医による経過観察のための診察が翌々年* 3月21日に予定された。同日（翌々年* 3月21日）、毒性検査結果は安定していた。

翌々年* 5月6日、追跡調査来院が実施され、治験薬に対する忍容性は非常に良好であった。治験責任医師によると、その時点における用量変更は不要であった。被験者は、1ヵ月以内に臨床検査の再検査を受けた（詳細不明）。3ヵ月以内にPET/CT検査が予定された。治験責任医師によると、被験者の状態は良好で、encorafenib及びbinimetinibの投与が同用量で継続され、直近の臨床検査結果は安定していた。翌々年* 8月12日、全身のPET/CT検査及び非造影脳MRI検査が実施された（結果の報告なし）。治験責任医師によると、癌専門医による追跡調査来院では被験者の状態に変化は認められず、黒色腫の治療に反応していた。MGの状態は安定していた。

翌々年* 8月30日、被験者は転移性黒色腫（癌のエビデンスはほとんどない）のため右軸リンパ節郭清を受け、病理検査用の標本が採取された。癌専門医によると、追加の治療は不要であり、抜管のための経過観察のみが必要であった。治験責任医師によると、遠隔転移を伴う悪性黒色腫は、抜管、並びにレビュー及び確認用の癌専門医の報告が得られるまで罹患中とみなされた。翌々年* 9月16日、被験者の病理検査結果から、壊死、腫

	瘍性黒色症、関連する間質反応の焦点領域を伴う皮膚及び複数の損傷のないリンパ節が確認され、決定的に生存可能な悪性黒色腫はないことが示された。完全な腫瘍床の評価では、生存腫瘍が 0%、腫瘍メラノーシス／壊死が 80%、及び線維症／線維性炎症間質が 20%であり、完全な病理学的反応を示した。最終診断には 3 つのリンパ節（3/22）が関与する最大径が 4.9mm の完全に退縮した悪性黒色腫が含まれ、嚢外への進展は認められず、病理学的完全奏効と一致していた。
翌々年* 8 月 30 日	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。遠隔転移を伴う悪性黒色腫の転帰は「回復（後遺症あり）」であった（発現から 237 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：膵嚢胞、重症筋無力症、処置後合併症、膵感染、精巣上体炎、クレブシエラ感染】

年齢、人種、性別、体重（先行試験登録時）	5[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、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、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）	膵嚢胞、重症筋無力症、処置後合併症、膵感染、精巣上体炎、クレブシエラ感染：prednisone、amlodipine、doxazosin、gabapentin、metformin、rosuvastatin、levothyroxine、sulfamethoxazole with trimethoprim、acetylsalicylic acid、latanoprost、cholecalciferol、potassium chloride 膵嚢胞、重症筋無力症、処置後合併症、膵感染：tacrolimus、hydrochlorothiazide with losartan 重症筋無力症：glucose、heparin、insulin、ondansetron、paracetamol、docusate、diphenhydramine、*Senna alexandrina*、oxycodone 膵感染、精巣上体炎、クレブシエラ感染：calcium carbonate、ondansetron、cyclobenzaprine、promethazine 処置後合併症、精巣上体炎、クレブシエラ感染：docusate 精巣上体炎、クレブシエラ感染：insulin glargine、losartan、clobetasol、tacrolimus、clopidogrel vitamin D、zinc クレブシエラ感染：testosterone、cholecalciferol、potassium chloride、doxycycline、hydrocodone with paracetamol、latanoprost
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）、急性右精巣上体炎（精巣上体炎）、*Klebsiella pneumoniae* (A)（クレブシエラ感染）
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 精巣上体炎：高度、用量変更なし、回復 クレブシエラ感染：高度、用量変更なし、回復
発現までの日数、持続期間 [a]	膵嚢胞：174 日 [b]、8 日間 重症筋無力症：183 日 [b]、4 日間 処置後合併症：218 日 [b]、7 日間 膵感染：240 日 [b]、8 日間 精巣上体炎：709 日 [c]、25 日間 クレブシエラ感染：709 日 [c]、38 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 精巣上体炎：ジルコプラン 0.3mg/kg クレブシエラ感染：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 精巣上体炎：関連あり クレブシエラ感染：関連あり

a. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数
b. 先行試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
c. 本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数

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。
前々年* 7 月 26 日	MG0009 試験の継続パート中に眼窩周囲蜂巣炎が発現した（MG0009 試験のプラセボ投与開始 127 日後、MG0009 試験のジルコプラン投与開始 43 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与 43 日間）。眼窩周囲蜂巣炎は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。被験者は cephalexin を投与された。
前々年* 8 月 12 日	眼窩周囲蜂巣炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。眼窩周囲蜂巣炎の転帰は「回復」であった（発現から 18 日後）。
前々年* 12 月 4 日	MG0009 試験の継続パート中に膵嚢胞が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始 258 日後、MG0009 試験のジルコプラン投与開始 174 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与 174 日間）。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。 前々年* 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。前々年* 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。 前々年* 12 月 5 日、被験者の体温は 37.1℃、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。前々年* 12 月 6 日、フォーリーカテーテルが抜去された。前々年* 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。 前々年* 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。前々年* 12 月 9 日、hydromorphone の投与が中止され、経口麻酔剤に変更された。前々年* 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。

前々年＊ 12 月 11 日

前々年＊ 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（前々年＊ 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 前々年*	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 前々年*	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 in MG0009.
Data source(s): CIOMS# 2020038677, MG0009 Listing 16.1.7, MG0009 Listing 16.2.9.1

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）。

前々年* 12 月 13 日	MG0009 試験の継続パート中に術後の MG の悪化が発現した（MG0009 試験のプラセボ投与開始 267 日後、MG0009 試験のジルコプラン投与開始 183 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与 183 日間）。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。 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、及び嚥下困難は認められなかった。前々年* 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、及び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 WBC 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挙上が認められ、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、被験者は人免疫グロブリンを投与された（1 回目）。前々年* 12 月 14 日、被験者は人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。前々年* 12 月 15 日、被験者は人免疫グロブリンを投与された（3 回目）。前々年* 12 月 16 日、被験者の WBC 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℃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。
前々年* 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）。
前年* 1 月 17 日	MG0009 試験の継続パート中に処置後合併症が発現した（MG0009 試験のプラセボ投与開始 302 日後、MG0009 試験のジルコプラン投与開始 218 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与218 日間）。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。 前年* 1 月 7 日、被験者は、悪心（中等度）及び背部痛を発現した。前年* 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。前年* 1 月 11 日、以前（前々年* 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。左横隔膜の挙上が認められ、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。前年* 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、及び悪心はなかった。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、並びに疼痛治療及び悪心管理であった。同日、被験者は、ondansetron、hydromorphone、ertapenem、pethidine、meperidine を投与された。前年* 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。
前年* 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）。

前年* 2月8日	MG0009試験の継続パート中に膣感染が発現した（MG0009試験のプラセボ投与開始324日後、MG0009試験のジルコプラン投与開始240日後、ジルコプラン0.3mg/kg投与240日間）。膣感染は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 前年* 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。前年* 2月9日、被験者は澄明な流動食を摂取した。前年* 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。前年* 2月12日、腹部CT検査で偽嚢胞膿瘍の感染が示された。前年* 2月13日、被験者はamoxicillin及びclavulanateを投与された。前年* 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。前年* 2月15日、臨床検査では、WBC数が$11.66\times10^3/\mu L$（基準範囲：4.23～$9.07\times10^3/\mu L$）、ヘモグロビンが12.3g/dL（基準範囲：13.7～17.5g/dL）、ヘマトクリットが38.1%（基準範囲：40.1%～51.0%）、血小板数が$826\times10^3/\mu L$（基準範囲：163～$337\times10^3/\mu L$）、及びグルコースが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（前年* 2月15日）、被験者は退院した。前年* 2月28日、漏出した膵液を再排出した。
前年* 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）。
前年* 8月9日	MG0009試験の継続パート中に上咽頭炎が発現した（MG0009試験のプラセボ投与開始506日後、MG0009試験のジルコプラン投与開始422日後、ジルコプラン0.3mg/kg投与422日間）。上咽頭炎は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。
前年* 8月13日	上咽頭炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。上咽頭炎の転帰は「回復」であった（発現から5日後）。
前年* 10月11日	MG0009試験の継続パート中に尿路感染（1回目）が発現した（MG0009試験のプラセボ投与開始569日後、MG0009試験のジルコプラン投与開始485日後、ジルコプラン0.3mg/kg投与485日間）。尿路感染（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。被験者はcephalexinを投与された。
投与年* 1月8日	MG0009試験最終投与。
投与年* 1月13日	尿路感染（1回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。尿路感染（1回目）の転帰は「回復」であった（発現から95日後）。
投与年* 1月23日	MG0009試験の継続パート中に尿路感染（2回目）が発現した（MG0009試験のプラセボ投与開始673日後、MG0009試験のジルコプラン投与開始589日後、ジルコプラン0.3mg/kg投与589日間）。尿路感染（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。被験者はcephalexinを投与された。
投与年* 2月12日	本試験に参加。
20[redacted]年 3月9日	MG0009試験最終来院。MG0009試験を完了した。 本試験のジルコプラン0.3mg/kgの初回投与を受けた。
投与年* 7月18日	尿路感染（2回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。尿路感染（2回目）の転帰は「回復」であった（発現から178日後）。
投与年* 10月15日	上気道感染が発現した（MG0009試験のジルコプラン投与開始855日後、本試験の治験薬投与開始221日後）。上気道感染は非重篤、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19日	上気道感染に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。尿路感染（2回目）の転帰は「回復」であった（発現から5日後）。
翌年* 9月10日	ＣＯＶＩＤ－１９（1回目）が発現した（MG0009試験のジルコプラン投与開始1185日後、本試験の治験薬投与開始551日後）。ＣＯＶＩＤ－１９（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。被験者はazithromycinを投与された。なお、被験者のCOVID-19ワクチン接種状況に関する記録はなかった。
翌年* 9月23日	ＣＯＶＩＤ－１９（1回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。ＣＯＶＩＤ－１９（1回目）の転帰は「回復」であった（発現から14日後）。
翌年* 12月30日	ＣＯＶＩＤ－１９（2回目）が発現した（MG0009試験のジルコプラン投与開始1196日後、本試験の治験薬投与開始662日後）。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。
翌々年* 1月5日	ＣＯＶＩＤ－１９（2回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。ＣＯＶＩＤ－１９（2回目）の転帰は「回復」であった（発現から7日後）。

翌々年* 2月 15 日	急性右精巣上体炎及びクレブシエラ感染が発現した（MG0009　試験のジルコプラン投与開始 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クレブシエラ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。被験者に嘔吐、血尿、及び分泌はなかったが、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、蛋白が 30mg/dL（基準範囲の報告なし）、WBC 数（尿定性）が +3leu/μL、RBC 数が 4.5/hpf（基準範囲：0～3/hpf）、WBC 数が（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）、絶対好中球数が 9.7×10^3/μL（基準範囲：2～7.3×10^3/μL）、絶対単球数が 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、血糖が 166mg/dL（基準範囲：74～106mg/dL）及び血中ナトリウムが 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 を処方された。 翌々年* 3 月 11 日、経過観察のため、被験者は泌尿器科医の診察を受けた。泌尿器科医は尿路感染の再発を伝え、nitrofurantoin が処方された。治験責任医師によると、淋菌感染に対するリスク因子はなかった。
翌々年* 3 月 11 日	精巣上体炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。精巣上体炎の転帰は「回復」であった（発現から 25 日後）。
翌々年* 3 月 24 日	クレブシエラ感染に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。クレブシエラ感染の転帰は「回復」であった（発現から 38 日後）。
翌々年* 8 月 1 日	クレブシエラ菌性肺炎が発現した（MG0009 試験のジルコプラン投与開始 1510 日後、本試験の治験薬投与開始 876 日後）。クレブシエラ菌性肺炎は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。
翌々年* 8 月 17 日	クレブシエラ菌性肺炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。クレブシエラ菌性肺炎の転帰は「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：急性呼吸不全、心臓損傷、レジオネラ菌性肺炎】

年齢、人種、性別、体重	6[redacted]歳、白人、男性、9[redacted]kg
既往歴	骨端症（オスグッド・シュラッター病）、虫垂炎、精巣捻転（左精巣の精巣捻転）、手根管症候群（左右手根管）、肩回旋筋腱板症候群、関節痛（右膝痛）
合併症	腎結石症、高血圧、関節リウマチ、胃食道逆流性疾患、高脂血症、下痢、季節性アレルギー、不安

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）	急性呼吸不全、心臓損傷、レジオネラ菌性肺炎：acetylsalicylic acid、hydrochlorothiazide with losartan、omeprazole、oxycodone with paracetamol、potassium、pravastatin、loperamide、diclofenac、fluticasone、loratadine、escitalopram、pyridostigmine
SAE（PT）	急性低酸素血症性呼吸不全（急性呼吸不全）、急性心筋損傷（心臓損傷）、レジオネラ症（肺炎に更新）（レジオネラ菌性肺炎）
重症度、治験薬の処置、転帰	急性呼吸不全：高度、用量変更なし、回復 心臓損傷：高度、用量変更なし、回復 レジオネラ菌性肺炎：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]	急性呼吸不全：341 日、16 日間 心臓損傷：341 日、16 日間 レジオネラ菌性肺炎：341 日、16 日間
SAE 発現時の投与量	急性呼吸不全：ジルコプラン 0.3mg/kg 心臓損傷：ジルコプラン 0.3mg/kg レジオネラ菌性肺炎：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	急性呼吸不全：関連なし 心臓損傷：関連なし レジオネラ菌性肺炎：関連なし

a. 本試験の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、樟脳石鹸、静脈内腎盂造影剤、ヨウ素、及び牡蠣に対するアレルギーを有していた。被験者の家族歴には、肥満及び敗血症（母）、溺死（父）、並びに変形性関節症（姉妹及び弟妹）があった。

投与年* 5 月 18 日	MG0010 試験に参加。
投与年* 6 月 18 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 9 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted]年 9 月 10 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* 8 月 13 日	肺炎が発現した（本試験の治験薬投与開始 338 日後）。肺炎は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。 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。 翌年* 8 月 13 日、被験者は、一般的な風邪の症状、うっ血、軽度の咳嗽、呼吸困難、悪寒、頻尿／尿意切迫、発熱（最高 103°F）、悪心、及び嘔吐を発現した。 翌年* 8 月 15 日、COVID-19 検査結果は陰性であった。同日、上気道感染の症状が悪化し、被験者はかかりつけ医の受診又は緊急治療を勧められた。緊急治療で胸部 X 線検査を受け、左下葉肺炎に関連する両肺門部浸潤が示され、azithromycin 及び combination of amoxicillin with clavulanic acid を投与された。翌年* 8 月 16 日、被験者の呼吸状態が悪化した（息切れの進行）。

翌年* 8月16日

急性呼吸不全、心臓損傷、及びレジオネラ菌性肺炎が発現した（本試験の治験薬投与開始341日後）。急性呼吸不全、心臓損傷、及びレジオネラ菌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。

同日（翌年* 8月16日）、急性低酸素血症性呼吸不全、急性心筋損傷、及びレジオネラ症のため、被験者は入院した。被験者は錯乱の徴候を示し始め、常に意味のない質問を繰り返した。複視と嚥下障害はなかった。移送中、被験者は動揺しており好戦的であった。一過性低血圧のため、lorazepam及びpropofolの投与が中止され、その他の合併症は認められなかった。救急救命室で実施された臨床検査結果（単位及び基準範囲の報告なし）は、pHが7.1、酸素分圧（pO2）が55、二酸化炭素分圧が81、WBC数が17、グルコースが153、及びトロポニンが陰性であった。被験者の呼吸状態は悪化し、respiratory stability indexが必要であった。右大腿中央静脈カテーテルが留置された。入院時、被験者には、発熱、悪寒、疲労／倦怠感、鼻漏、鼻閉、息切れ、咳嗽、悪心／嘔吐、頻尿／尿意切迫の増大が認められらた。被験者のバイタルサインは、体温が98.8°F、脈拍数が100bpm、呼吸数が25呼吸／分、血圧が129/84mmHg、及び酸素飽和度が94%であった。被験者は容態が悪そうであり、全身検査では頻脈、呼吸困難及び上気道伝達音、腸音の低下、腸の膨満、及び皮膚蒼白が認められた。ECGでST上昇は認められなかった。被験者は挿管及び鎮静され、低酸素性呼吸不全のために機械的人工呼吸を受けた（ベースライン時、被験者は自宅で酸素を吸入していなかった）。MGの悪化、心筋虚血、及び重篤な疾患状態であることが疑われた。

翌年* 8月17日、胸部X線検査で斑状の空域混濁（左側でより顕著）が示され、市中肺炎が懸念された。また、右側と比較して左側に胸水が多く認められ、気管内チューブは適切な位置にあった。尿検査結果では濁った外観及び少量の血液が認められ、尿中蛋白質は100mg/dL、尿中RBCは10～20/HPF（基準範囲：0～2/HPF）、尿中WBCは10～20/HPF（基準範囲：0～5/HP）、及び上皮細胞は8/HPF超（基準範囲の報告なし）であった。その他の臨床検査結果は、高感度心筋トロポニンIが2978ng/L（基準範囲：53ng/L未満）及び新型コロナウイルスに対するポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査結果は陰性であった。同日（翌年* 8月17日）、動脈血ガス分析では、動脈pHが7.28（基準範囲：7.35～7.45、二酸化炭素分圧が47mmHg（基準範囲：32～48mmHg）、pO2が106mmHg（基準範囲：83～108mmHg）、重炭酸塩が22mmol/L（基準範囲：22～28mmol/L）、酸素飽和度が98%（基準範囲：94%～98%）、及びbase excessが−4.6mmol/L（基準範囲：−3mmol/L）であった。肺炎連鎖球菌検査の結果は陰性であった。

翌年* 8月17日、臨床検査結果は、グルコースが129mg/dL（基準範囲：70～99mg/dL、血中尿素窒素（BUN）が26mg/dL（基準範囲：7～25mg/dL）、クレアチニンが1.63mg/dL（基準範囲：0.7～1.3mg/dL）、eGFRが47mL/分/1.73m^2（基準範囲：60mL/分/1.73m^{2}以上）、アルブミンが3.3g/dL（基準範囲：3.5～5g/dL）、トリグリセリド値が250mg/dL（基準範囲：150mg/dL未満）、クレアチニンキナーゼが190U/L（基準範囲：30～220U/L）、WBC数が22.76K/μL（基準範囲：3.73～10.1K/μL）、ヘモグロビンが11.3g/dL（基準範囲：13.4～16.8g/dL）、ヘマトクリットが36.7%（基準範囲：39.6%～48.8%）、MCHが25.7pg（基準範囲：26.1～33.3pg）、RBC分布が17.4%（基準範囲：10.9%～14.3%）、血小板数が247K/μL（基準範囲：146～337K/μL）、プロトロンビン時間が13.6秒（基準範囲：11.9～14.2秒）、プロトロンビン時間国際標準比（INR）が1.1（基準範囲：0.9～1.1）、部分トロンボプラスチン時間が39.3秒（基準範囲：24～34.3秒、及び血中乳酸が3mmol/L（基準範囲：0.5～1.6mmol/L）であった。ナトリウム、カリウム、クロール、マグネシウム、及びリンは基準範囲内であった。

同日（翌年* 8月17日）、レジオネラ尿中抗原検査結果は陽性であった。被験者の症状に対する主な診断には、急性呼吸不全及び敗血症性ショックを合併したレジオネラ菌性肺炎、ストレス誘発性心筋症、徐脈（改善）、QTc延長、重症筋無力症、及び院内で罹患したせん妄（軽快）が含まれた。被験者の身体所見は、会話可能、虚弱、急性の苦痛及び浮腫は認められず、全身検査は正常であった。被験者のバイタルサインは、体温が36.8°C（基準範囲：36.6～37.1°C）、脈拍数が59bpm（基準範囲：59～73bpm）、呼吸数が16呼吸／分（基準範囲：16～18呼吸／分）、血圧が129/66mmHg（基準範囲：収縮期血圧114～153mmHg、拡張期血圧64 to76mmHg）、及び酸素飽和度が97%（基準範囲：96%～98%）であった。被験者には、徐脈及び結節性調律の合併症も認められた。被験者は神経科のチームによって経過観察され、徐脈の原因であったpyridostigmineの投与が中止されたが、最終的には再開された。被験者の電気生理学的評価は、迷走神経反射であることを示し、ペースメーカー使用の必要性はなかった。

MGのために第一選択薬であるazithromycin及びflourochloriquineを使用できなかったため、被験者はdoxycycline及びcombination of sulfamethoxazole with trimethoprimを投与された。神経学的検査で、被験者は口頭及び不快な刺激に反応せず、声に反応せず、肩をす

くめず、顕著な舌の動きはなく、不随意性筋収縮はなく、全体的な緊張が低下し、自発的運動がなく、不快な刺激に対して最小限に離脱し、指から鼻の両側、踵から脛の両側及び素早く交互させる運動を評価できなかった。治験責任医師によると、被験者の状態は、肺炎の発現によって悪化した可能性があるクリーゼと一致していた。呼気の陰圧を監視するためにアフェレーシス療法及び pyridostigmine 投与の継続が推奨された。翌年* 8 月 26 日、抜管された。心臓専門医は被験者の退院を許可し、経過観察として ECG の再検査が実施された。
入院中、被験者は magnesium oxide、magnesium sulfate、doxycycline、enoxaparin、ceftriaxone、azithromycin、polyvinyl alcohol povidone、escitalopram、pyridostigmine、aspirin、hydromorphone、propofol、norepinephrine、fentanyl、ondansetron、acetaminophen、polyethylene glycol、guaifenesin、albuterol、pantoprazole、chlorhexidine、Biotene、potassium chloride、potassium bicarbonate with citric acid、sodium phosphate、vital high protein liquid、heparin、perflutren lipid microspheres、sulfamethoxazole with trimethoprim、dobutamine、Senna、dexmedetamidine、hydroxyzine、oxycodone、esomeprazole、quetiapine、ketamine、furosemide、dexamethasone、hydralazine、trazodone、及び lidocaine を投与された。
翌年* 8 月 27 日、flexiseal 便採取チューブの抜去により、被験者は裂肛を負った。翌年* 8 月 30 日、臨床検査結果は、WBC が 9.1、ヘモグロビンが 10.8、血小板が 368、ナトリウムが 142、カリウムが 3.9、二酸化炭素が 22、血中 BUN が 19、血清クレアチニンが 0.85、及びマグネシウムが 2.2 であった。翌年 * 8 月 31 日、臨床検査結果は、INR が 1.1、部分トロンボプラスチン時間が 32.6、ナトリウムが 142、カリウムが 3.6、二酸化炭素が 24、血中 BUN が 16、マグネシウムが 2.1、及び血清クレアチニンが 0.83 であった。被験者は抗生物質による治療を完了し、salbutamol の頓服を指導された。翌年 * 8 月 31 日、被験者は退院した。退院時、被験者の夜間せん妄は軽快し、quetiapine の投与が中止された。被験者は、losartan with hydrochlorthiazide の投与を継続し、β遮断薬の使用を中止し、神経科医の経過観察を受けるように指導された。また、集中治療室に長期入院した後の体力強化のため、理学療法及び作業療法が推奨された。被験者は、salbutamol、acetaminophen、及び lidocaine の投与を開始し、aspirin、diclofenac、escitalopram、fluticasone、loratadine、escitalopram、omeprazole、potassium chloride、pravastatin、pyridostigmine、及び oxycodone with acetaminophen の投与を継続するように指導された。
被験者のバイタルサイン及び ECG 結果を以下に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (bpm)
10 Sep 投与年* / Baseline	Day 0	118/74	42
17 Sep 投与年* / Week E1	Day 7	105/67	50
24 Sep 投与年* / Week E2	Day 14	135/80	50
07 Oct 投与年* / Week E4	Day 27	149/83	49
05 Nov 投与年* / Week E8	Day 56	151/87	49
02 Dec 投与年* / Week E12	Day 83	130/82	58
25 Feb 翌年* / Week E24	Day 168	132/82	53
20 May 翌年* / Week E36	Day 252	124/80	72
12 Aug 翌年* / Week E48	Day 336	94/63	60

E=Extension
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
10 Sep 投与年* / Baseline	Day 0	42	1412	225	122	443	NAV	393.3	Not clinically significant/ Sinus bradycardia with first degree AV block, moderate intraventricular conduction delay (110+ MS QRS duration), abnormal ECG, stable, no change
02 Dec 投与年* / Week E12	Day 83	56	1065	207	118	416	NAV	406.5	Not clinically significant/ Sinus bradycardia, moderate intraventricular conduction delay [110+ MS QRS duration] borderline EKG

E=Extension; ECG=electrocardiogram; EKG=elektrokardiogramm; MS=milli second; QTcB=QT interval corrected for heart rate using the Bazett method; QTcF=QT interval corrected for heart rate using the Fridericia method

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31日　急性呼吸不全、心臓損傷、及びレジオネラ菌性肺炎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、心臓損傷、及びレジオネラ菌性肺炎の転帰は「回復」であった（発現から26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：慢性閉塞性肺疾患、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（先行試験登録時）	7[redacted]歳、黒人、男性、11[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（感染性微生物による左下葉の肺炎）（2回目）、発疹、両側白内障、血中クレアチニン増加、癌（悪性新生物）、胆嚢切除、冠動脈疾患、肺障害、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）	慢性閉塞性肺疾患、冠動脈疾患、重症筋無力症クリーゼ、敗血症：hydrochlorothiazide with losartan、pyridostigmine、fluticasone with salmeterol、tamsulosin、finasteride、ergocalciferol、insulin、amlodipine、hydralazine、metoprolol、clobetasol、allopurinol、furosemide、omeprazole 冠動脈疾患、重症筋無力症クリーゼ、敗血症：betamethasone、fexofenadine、levocetirizine
SAE（PT）	慢性閉塞性肺疾患の増悪（慢性閉塞性肺疾患）、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	慢性閉塞性肺疾患：中等度、投与中断、回復 冠動脈疾患：高度、投与中断、回復（後遺症あり） 重症筋無力症クリーゼ：中等度、投与中断、回復 敗血症：生命を脅かす、投与中断、回復
発現までの日数、持続期間 [a]	慢性閉塞性肺疾患：37 日 [b]、6 日間 冠動脈疾患：283 日 [c]、14 日間 重症筋無力症クリーゼ：283 日 [c]、14 日間 敗血症：283 日 [c]、18 日間
SAE 発現時の投与量	慢性閉塞性肺疾患：プラセボ 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	慢性閉塞性肺疾患：関連なし 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. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数
b. 先行試験のプラセボ投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
c. 本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数

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* 11 月 6 日	慢性閉塞性肺疾患が発現した（MG0010 試験のプラセボ投与開始 37 日後）。慢性閉塞性肺疾患は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。 投与年* 11 月 6 日、左下葉の肺炎、腎不全、最小限の労作時の息切れ、胸痛、呼吸音低下、喘鳴、及び低音性連続性ラ音が発現した。被験者は自宅でネブライザーを使用したが、症状は改善しなかった。慢性閉塞性肺疾患の増悪のため、被験者は入院した。胸部 X 線検査では、心縦隔の輪郭が安定した過去の胸骨正中切開術痕、左肺門部の混濁、非対称性肺水腫及びうっ血性不全、同様の肺門部感染又は炎症過程が示され、顕著な胸水及び気胸は認められなかった。臨床検査結果は、WBC が 10900/μL（基準範囲：5000～10000/μL）、リンパ球が 11%（基準範囲：20%～40%）、好中球が 7.85（基準範囲：1.80～7.00、単位の報告なし）、及び総クレアチニンキナーゼが 416U/L（基準範囲：46～171U/L）であった。被験者は methylprednisolone、ceftriaxone、及び ipratropium with salbutamol を投与された。 投与年* 11 月 7 日、プラセボの投与が中断された。左下葉基底部の肺炎はわずかに軽快して喘鳴の徴候は認められなかったが、胸痛があった。2 次元経胸壁心エコー検査では、正常洞調律、正常な左心室 EF、軽度の同心円状の左心室肥大、軽度の左心房拡張、軽度から中等度の大動脈及び軽度の三尖弁逆流、右心室の収縮期圧は 40 ～45mmHg で、拡張期及び組織の充満パターンから弛緩障害が示唆された。肺の換気及び灌流は正常に平衡しており、換気放射性トレーサーの排出が認められた。被験者は furosemide、metolazone、 losartan with hydrochlorothiazide、potassium、prednisone、Xenon、及び Technetium を投与された。投与年* 11 月 11 日、被験者は退院し、prednisone、sucralfate、ceftriaxone、fluticasone with furoate-vilanterol、hydrocortisone、pantoprazole、ipratropium with salbutamol、 guaifenesin、及び combination of benzocaine with menthol を処方された。退院時の身体所見では、澄明な肺、規則的な心拍数、及び血圧の上昇が示され、呼吸数は 18bpm、末梢毛細血管飽和度は 95%であった。
投与年* 11 月 11 日	慢性閉塞性肺疾患に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。慢性閉塞性肺疾患の転帰は「回復」であった（発現から 6 日後）。 投与年* 11 月 12 日、プラセボの投与が再開された。治験責任医師は、慢性閉塞性肺疾患の増悪の重症度は中等度（グレード 2）で、慢性閉塞性肺疾患の既往歴に関連していると判断した。
投与年* 12 月 22 日	MG0010 試験最終投与。
20[redacted]年 12 月 23 日	MG0010 試験最終来院。MG0010 試験を完了した。 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 283 日間）。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。 翌年* 9 月 30 日、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 BUN 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。同日、心エコー検査を完了した（結果の報告なし）。

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、血中クレアチニンホスホキナーゼ-MB、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 E4	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

E=Extension
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): MG0011 Listing 16.2.1.1, MG0011 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	449.2	Stable changes
16 Mar 翌年* / Week E12	Day 84	60	988	195	102	409	409.0	Stable T-wave abnormality

E=Extension; QTcF=QT corrected using Fridericia's formula
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): MG0011 Listing 16.2.1.1, MG0011 Listing 16.2.10.1, MG0011 Listing 16.2.10.2

治験薬の投与中断前、被験者は投与年* 12 月 23 日～翌年* 9 月 29 日にジルコプラン 0.3mg/kg を投与された。

翌年* 10 月 13 日　冠動脈疾患及び重症筋無力症クリーゼに対する治験薬の処置は「投与中断」であった。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 18 日後）。

翌年* 10 月 28 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本試験を中止した（治験薬最終投与日：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、投与中断、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、投与中断、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.　本試験の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、被験者は人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 X 線透視検査を受け、内頸静脈カテーテル交換のため中心静脈アクセス装置を留置された。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）に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。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	誤嚥性肺炎及び重症筋無力症クリーゼ（2回目）に対する治験薬の処置は、それぞれ「投与中断」及び「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（2回目）のため被験者は試験を中止した（治験薬最終投与日：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：背部痛、憩室炎、腸球菌性菌血症、腹部感染、胃腸出血】

年齢、人種、性別、体重	7[redacted]歳、白人、男性、16[redacted]kg
既往歴	肺炎、肝炎、弾発指（右弾発指）、四肢損傷（右肩損傷）、心臓ペースメーカー挿入、半月板損傷（右膝半月板損傷）、肺炎、二相式気道陽圧、肺塞栓症、帯状疱疹
合併症	近視、肥満、うつ病、高脂血症、高血圧、片頭痛、心筋梗塞、背部痛、椎間板変性症、末梢性ニューロパチー（両下肢ニューロパチー）、季節性アレルギー、良性前立腺肥大症、睡眠時無呼吸症候群、両側難聴、憩室炎、痛風、両膝の変形性関節症、不眠症、慢性腎臓病（ステージ2）、低酸素症、心房細動、胃食道逆流性疾患、皮膚亀裂（両踵のひび割れ）、回転性めまい、末梢性浮腫（両側下肢の浮腫）
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）	背部痛、憩室炎、腸球菌性菌血症、腹部感染、胃腸出血：ascorbic acid、vitamin B12、furosemide、lidocaine with menthol、menthol with methyl salicylate、potassium、vitamin E、colecalciferol、oxygen、apixaban、lidocaine、tramadol、vitamin D、azathioprine、ammonium、calcium carbonate、ubrogepant、probenecid、diclofenac、tamsulosin、amlodipine、irbesartan、erenumab、prednisone、pyridostigmine 腹部感染、胃腸出血：betamethasone with clotrimazole、ciprofloxacin、ergocalciferol、gentamycin、nystatin、*Saccharomyces boulardi*、tobramycin、vancomycin、morphine、paracetamol、atorvastatin、acetylsalicylic acid、diphenhydramine with hydrocortisone, nystatin and tetracycline、gabapentin、guaifenesin、*Lactobacillus rhamnosus*、salbutamol、metoprolol、cetirizine、famotidine、fluconazole、folic acid、iron、oxybutynin、blood cells, packed human、macrogol 3350、magnesium hydroxide、metronidazole、ondansetron、prochlorperazine、 simeticone 憩室炎、腸球菌性菌血症、腹部感染、胃腸出血：duloxetine、pantoprazole、trazodone、celecoxib、bumetanide 憩室炎、腸球菌性菌血症：spironolactone 腸球菌性菌血症：morphine、oxygen、sodium chloride、paracetamol、piperacillin with tazobactam、sodium chloride with vancomycin 憩室炎：morphine、oxygen、sodium bicarbonate、sodium chloride、sodium zirconium cyclosilicate
SAE（PT）	背下部痛の増悪（背部痛）、憩室炎の再燃（憩室炎）、腸球菌性菌血症（腸球菌性菌血症）、腹腔内感染（腹部感染）、消化管出血（胃腸出血）
重症度、治験薬の処置、転帰	背部痛：高度、投与中止、回復 憩室炎：軽度、投与中止、回復 腸球菌性菌血症：生命を脅かす、投与中止、回復 腹部感染：高度、投与中止、回復 胃腸出血：中等度、投与中止、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	背部痛：121 日、100 日間 憩室炎：191 日、30 日間 腸球菌性菌血症：200 日、34 日間 腹部感染：228 日、40 日間 胃腸出血：228 日、40 日間
SAE 発現時の投与量	背部痛：ジルコプラン 0.3mg/kg 憩室炎：ジルコプラン 0.3mg/kg 腸球菌性菌血症：ジルコプラン 0.3mg/kg 腹部感染：ジルコプラン 0.3mg/kg 胃腸出血：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 憩室炎：関連なし 腸球菌性菌血症：関連なし 腹部感染：関連なし 胃腸出血：関連なし

a. 本試験の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 iodine を投与時に発疹、morphine 投与時に頭痛を発現した。被験者は喫煙者ではなかった。被験者の家族歴には、癌（兄弟）、心障害（母及び兄弟）、長寿（母）、過量投与（子）、腎不全症候群（父）、及び脳卒中（兄弟）があった。

投与年* 7 月 15 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 13、ヘマトクリットが 39.5、平均 RBC 容積（MCV）が 101、リンパ球数が 6.9、好中球数が 96.3、及びアニオンギャップが 6 であった。
投与年* 8 月 18 日	MG0010 試験に参加。
投与年* 9 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 1 日～10 月 8 日	右脚の疼痛が発現した。右脚の疼痛は非重篤、重症度は軽度であった。
投与年* 11 月 10 日	両側四肢の断続的な痙攣が発現した。両側四肢の断続的な痙攣は非重篤、重症度は軽度であった。

投与年* 12 月 1 日～ 投与年* 12 月 7 日	背下部痛の増悪（1 回目）が発現した。背下部痛の増悪（1 回目）は非重篤、重症度は中等度であった。
投与年* 12 月 6 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted]年 12 月 7 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。
投与年* 12 月 11 日	悪心が発現した。悪心は非重篤、重症度は軽度であった。
投与年* 12 月 12 日～ 翌年* 1 月 4 日	断続的な下痢が発現した。断続的な下痢は非重篤、重症度は軽度であった。
翌年* 1 月 11 日	腰椎 MRI 検査が実施された（結果の報告なし）。
翌年* 1 月 20 日	二酸化炭素濃度は 21mmol/L であった。
翌年* 3 月 2 日～	背下部痛の増悪（2 回目）及び MG の悪化（1 回目）が発現した。背下部痛の増悪（2 回目）及び MG の悪化（1 回目）はいずれも非重篤、重症度はそれぞれ中等度及び高度であった。
翌年* 4 月 6 日	背部痛が発現した（本試験の治験薬投与開始 121 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。 翌年* 4 月 6 日、被験者は背下部痛の激しい増悪を認め、管理不能であった。翌年* 4 月 11 日、背下部痛の増悪のため、被験者は入院した。翌年* 4 月 13 日、被験者は退院した。翌年* 4 月 15 日、腹部及び骨盤の非造影 CT 検査では腹腔内の急性異常所見及び憩室症を認められず、腎／膀胱の超音波検査では水腎症の徴候を認められなかった。 翌年* 4 月 18 日、管理不能な疼痛のため、被験者は救命救急室を受診し、疼痛管理の目的で再入院した。入院時の被験者のバイタルサインは、体温が 36°C、脈拍数が 70bpm、呼吸数が 16bpm、血圧が 145/85mmHg、及び酸素飽和度が 92%であった。身体所見は正常であった。同日（翌年* 4 月 18 日）、胸椎の非造影 CT 検査で、急性骨折及び亜脱臼は示されず、多段階性椎間板変性症（中等度から高度）が認めらた。頸椎の非造影 CT 検査で、急性骨折及び亜脱臼は示されず、多層椎間板変性症（中等度から高度）及び進行性の多層関節肥大の変化が認められた。腰椎の非造影 CT 検査で、腰椎の急性骨折及び亜脱臼は示されず、慢性の多層椎間板スペース（中等度から高度）、椎間関節症、腰椎全体の変性変化による L2-L3 及び L3-L4 の中心感狭窄（中等度）、多層神経孔狭窄（軽度から中等度）、並びに脊椎すべり症を伴わない両側性の慢性 L5 部分欠損が認められた。管理不能な疼痛及び運転が出来なかったため、被験者は直近 2 回の PLEX 療法（MG の治療）を受けなかった。 翌年* 4 月 19 日、被験者は入院した。翌年* 4 月 22 日、リンパ球数が 10.8 及び好中球数が 81.3 であった（単位及び基準範囲の報告なし）。被験者は COVID-19 ワクチンを 3 回接種され、COVID-19 の PCR 検査結果は陰性であった。神経科医はパルスステロイド療法に反対し、prednisone を増量し、抗凝固治療が中止され、被験者は celecoxib の治験に参加していた。疼痛の治療として、被験者は duloxetine、paracetamol、及び morphine を投与された。また、albuterol（息切れの治療）、celecoxib、docusate、enoxaparin、pantoprazole、hydralazine（高血圧の治療）、menthol-methyl salicylate（関節炎痛の治療）、polyethylene glycol（便秘の治療）、及び *Senna*（便秘の治療）を投与された。治療担当医によると、ジャクソン脊椎テーブルに適切に収まらず、緊急の脊椎手術の必要がなかったため、被験者は椎弓切除に対して安全であると感じなかった。理学療法士は低侵襲の腰椎減圧術（軽度）の実施を計画していた。 翌年* 4 月 26 日、被験者は治験薬の投与を放棄し、翌年* 4 月 28 日に予定されていた来院スケジュールの調整を求めた。翌年* 4 月 30 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 36.6、MCV が 98.9、二酸化炭素が 35、及びアニオンギャップが 2 であった。翌年* 4 月 30 日、背下部痛の悪化が消失し、被験者は良好な状態で退院し、リハビリテーション施設に転院した。退院時、被験者に発熱はなく、身体所見は正常であった。被験者の酸素飽和度は、日中は 3L の鼻カニューレを使用し、夜間はバイレベル気道内陽圧を使用して 90 台であった。全体的な疼痛レベルは改善していた。減量、理学療法／作業療法、経口モルヒネの中止が推奨された。被験者は翌年* 5 月 23 日までリハビリテーション施設に滞在した。
翌年* 5 月 26 日	MG の悪化（2 回目）が発現した。MG の悪化（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。被験者は prednisone 及び pyridostigmine を投与され、PLEX 療法を受けた。 本報告時点の MG の悪化（2 回目）の転帰は「未回復」であった。
翌年* 6 月 10 日	翌年* 6 月 10 日以降、腹部不快感のため被験者は流動食に切替えた。被験者は軽度の腹痛及び悪心を有し、食事の変更により症状が緩和した。

翌年* 6月 15 日	憩室炎が発現した（本試験の治験薬投与開始 191 日後）。憩室炎は重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。 翌年* 6月 15 日（Week E28）、レスキュー療法のため、被験者は治験実施医療機関に来院した。同日の試験評価後、被験者は PLEX 療法のため、医院を外来受診した。その後、背下部痛の増悪のため、被験者は救急救命室に移送されて再入院した。同日（翌年* 6月 15 日）、憩室炎の再燃（軽度）に起因する腹痛の増悪が認められ、入院が延長された。腹部及び骨盤の非造影 CT 検査で憩室症が示され、腹腔内の急性異常、腰椎全体の高度の変性変化及び両側性単純腎嚢胞は認められなかった。同日、膀胱の超音波検査では、水腎症及び急性異常の徴候は認められなかった。翌年* 6月 21 日、被験者は疼痛管理専門医の診察を予約していた。翌年* 6月 24 日（感染症の発現時）まで、被験者は port-a-cath を使用した PLEX 療法を隔日で受けた。
翌年* 6 月 24 日	腸球菌性菌血症が発現した（本試験の治験薬投与開始 200 日後）。腸球菌性菌血症は重篤、重症度は生命を脅かす、治験薬と関連なしと判断された。
翌年* 6月 30 日	腹部膿瘍、急性腎障害、膀胱痙縮、及び腸管穿孔が発現した（本試験の治験薬投与開始 206 日後）。腹部膿瘍、急性腎障害、膀胱痙縮、及び腸管穿孔はいずれも非重篤、重症度は腹部膿瘍及び腸管穿孔が生命を脅かす、急性腎障害及び膀胱痙縮が中等度、いずれも治験薬と関連なしと判断された。 腹部膿瘍に対する治験薬の処置は「用量変更なし」、膀胱痙縮及び腸管穿孔に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。本報告時点の腹部膿瘍、膀胱痙縮、及び腸管穿孔の転帰は「未回復」であった。 翌年* 6月 27 日時点で、被験者にはまだ診断検査が実施され、憩室炎の治療を受けていた。翌年* 6月 30 日、CT スキャン誘導ドレナージカテーテル留置が実施された。術中の CT 画像で、主に空気が入った右前腹部の大きな膿瘍が示された。術中に 100mL の体液が吸引され、微生物検査が実施された。体液を継続して排出するため、カテーテルは留置されたままであった。同日、グレード 4 の腸球菌性菌血症のため、トンネル化中心静脈カテーテルが抜去された。
翌年* 7月 1 日	シュードモナス性敗血症が発現した（本試験の治験薬投与開始 207 日後）。シュードモナス性敗血症は非重篤、重症度は生命を脅かす、治験薬と関連なしと判断された。 シュードモナス性敗血症に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点のシュードモナス性敗血症の転帰は「未回復」であった。
翌年* 7月 2 日	口腔カンジダ症が発現した（本試験の治験薬投与開始 208 日後）。口腔カンジダ症は非重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。 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。本報告時点の口腔カンジダ症の転帰は「未回復」であった。
翌年* 7月 3 日	葉酸欠乏が発現した（本試験の治験薬投与開始 209 日後）。葉酸欠乏は非重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。 葉酸欠乏に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。本報告時点の葉酸欠乏の転帰は「未回復」であった。 翌年* 7月 3 日、被験者は、治験薬の投与中止を神経科医に指導された（最終投与：翌年* 7月 2 日）。被験者は複視及び全身脱力を発現した。サドル麻酔、便失禁及び失禁、嚥下障害、及び安静時の呼吸困難は認められなかった。PLEX 療法後に複視が改善した。脱力が継続した。咳嗽、湿性痰、排尿痛、尿意切迫及び頻尿、発熱及び悪寒、胸痛、動悸、呼吸困難、起座呼吸、黒色便及び血便、並びに下痢は認められなかった。慢性腰仙部神経根障害の悪化が認められた。
翌年* 7 月 4 日	下痢が発現した（本試験の治験薬投与開始 210 日後）。下痢は非重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。
翌年* 7 月 6 日	好中球減少症が発現した（本試験の治験薬投与開始 212 日後）。好中球減少症は非重篤、重症度は高度、治験薬と関連ありと判断された。
翌年* 7月 7 日	口内炎が発現した（本試験の治験薬投与開始 213 日後）。口内炎は非重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。 口内炎に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。本報告時点の口内炎の転帰は「未回復」であった。

翌年* 7月 11日	眼瞼擦過傷、皮膚擦過傷、及び皮膚裂傷が発現した（本試験の治験薬投与開始 217 日後）。眼瞼擦過傷、皮膚擦過傷、及び皮膚裂傷はいずれも非重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。 眼瞼擦過傷、皮膚擦過傷、及び皮膚裂傷に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。本報告時点の眼瞼擦過傷、皮膚擦過傷、及び皮膚裂傷の転帰は「未回復」であった。 急性腎障害に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。急性腎障害の転帰は「回復」であった（発現から 12 日後）。
翌年* 7月 14日	角膜炎及び皮膚損傷が発現した（本試験の治験薬投与開始 220 日後）。角膜炎及び皮膚損傷はいずれも非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。 角膜炎及び皮膚損傷に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。本報告時点の角膜炎及び皮膚損傷の転帰は「未回復」であった。 翌年* 7月 14日、被験者は退院し、高度看護施設に転院した。高度看護施設の後に、疼痛専門医の診察が予定された。診断には腹腔内膿瘍が含まれた。退院時、aspirin、atorvastatin、bacitracin and neomycin with polymyxin、calcium、cetirizine、ciprofloxacin、diphenhydramine and hydrocortisone with nystatin and tetracycline、famotidine、ferrous sulfate、fluconazole、folic acid、gentamycin、glycopyrrolate、guaifenesin、lactobacillus rhamnosus、methyl salicylate-menthol greaseless cream、metoprolol、multivitamin、naloxone、nystatin、sodium chloride with vancomycin、bumetanide、cholecalciferol、vitamin D、pyridosigmine、albuterol、ammonium lactate、apixaban、azathioprine、celecoxib、clotrimazole with betamethasone、diclofenac、duloxetine、erenumab、lidocaine、morphine、mupirocin、pantoprazole、potassium chloride、prednisone、ascorbic acid、tamsulosin、trazodone、ubroepant、cyanocobalamin、vitamin E、amlodipine、calcium with vitamin D、furosemide、irbesartan、polyethylene glycol、probenecid、spironolactone、zosyn diflucan、ciprofloxacin、heparin、activase、vancomycin、apixaban、及び oxycodone を処方された。 背部痛、憩室炎、及び好中球減少症に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。背部痛、憩室炎、及び好中球減少症の転帰は「回復」であった（発現からそれぞれ 100 日後、30 日後、及び 9 日後）。
翌年* 7月 15日	急性呼吸不全が発現した（本試験の治験薬投与開始 221 日後）。急性呼吸不全は非重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。 急性呼吸不全に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。本報告時点の急性呼吸不全の転帰は「未回復」であった。
翌年* 7月 20日	下痢に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。下痢の転帰は「回復」であった（発現から 17 日後）。

翌年* 7月 22 日	腹部膨満、血便排泄、喀血、悪心、腹部感染、及び胃腸出血が発現した（本試験の治験薬投与開始 228 日後）。腹部膨満、血便排泄、喀血、及び悪心はいずれも非重篤、重症度は腹部膨満及び血便排泄が高度、喀血及び悪心が中等度、いずれも治験薬と関連なしと判断された。腹部感染及び胃腸出血はいずれも重篤、重症度は腹部感染が高度、胃腸出血が中等度、いずれも治験薬と関連なしと判断された。 腹部膨満、血便排泄、喀血、及び悪心に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。本報告時点の腹部膨満、血便排泄、喀血、及び悪心の転帰は「未回復」であった。 翌年* 7 月 22 日、被験者は高度看護施設を退院し、腹部膿瘍、血便排泄、中等度の消化管出血の疑い、及び高度の腹腔内感染による全身性感染のため、病院に移送された。抗生物質の IV 投与が開始され、最終的にポートが除去された。救急救命室移送時、被験者に発熱はなく、血行動態は安定していた。症状にはタール状の便及び湿性咳嗽が含まれた。悪心、嘔吐、腹痛、胸痛、呼吸困難、浮動性めまい、頭痛、及び視野の変化は認められなかった。被験者は腸管穿孔のリハビリ中であった。同日（翌年* 7 月 22 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 7.6（低値）、ヘマトクリットが 24.8（低値）、ALP が 163（高値）、AST が 42（高値）、二酸化炭素が 31（高値）、及び総蛋白質が 5.4（低値）であった。同日、腹部及び骨盤の非造影 CT 検査で、右下四半部に少量の腹腔内 free air とピッグテールドレナージカテーテルが示された。体液を採取した部位から結腸領域にかけて延伸した管にガスが認められ、左傍結腸溝沿いの体液及びガスは、追加の膿瘍ポケットを示す疑いがあった。結腸憩室症には、急性憩室炎の所見がなかった。腸閉塞は認められなかった。被験者は、両側四肢浮腫の治療に bumetanide 及び gabapentin、咳嗽の治療に revefenacin、腹部感染の治療に vitamin A、 albuterol; Florastor supplement、metronidazole、cefepime、meropenem sodium chloride、及びvancomycin、代謝性アシドーシスの治療に sodium bicarbonate infusion、便秘の治療に milk of magnesia、悪心の治療に vitamin D_3 supplement、ondansetron、及び prochlorperazine、ガス性腹部膨満の治療に simethicone、腹部感染（翌年* 6 月 3 日の腸管穿孔後に発現）の治療に vancomycin 及び ciprofloxacin を投与された。また、sodium zirconium cyclosilicate、濃厚赤血球、saline、diclofenac、azithromycin、IVIg、ceftriaxone、miconazole、petrolatum、 artificial tears、及び sertraline も投与された。 翌年* 7 月 27 日、被験者は腹部感染の治療である抗生物質のコースを完了し、腸球菌性菌血症から回復した。外科的介入は推奨されなかった。医療記録によると、被験者には血尿（血便排泄として報告）の疑いがあった。最終診断には、MG の悪化、良性前立腺肥大症による下部尿路症状を合併した基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ産生大腸菌による尿路感染が含まれた。治験責任医師によると、本報告時点では腸球菌性菌血症のカテーテル感染が進行中なのか、腹部感染が腸球菌性菌血症であったのかは不明であった。胸部 CT 血管造影では、肺塞栓症、心拡大、冠動脈硬化症、依存性両肺底部無気肺、気管支壁肥厚、左下葉の粘液栓及び破片は認められず、右心室心尖部に留置されたリードと思われるものが示された。
翌年* 7月 27 日	腸球菌性菌血症に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。腸球菌性菌血症の転帰は「回復」であった（発現から 34 日後）。 翌年* 8 月 25 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 11.9（低値）、ヘマトクリットが 37.1（低値）、グルコースが 229（高値）、及び ALP が141（高値）であった。胸部 X 線検査では、左側末梢に挿入された中央カテーテルにより清浄化された肺及び心肥大が示された。 翌年* 8 月 30 日、胃腸出血及び腹部感染が消失した。被験者は退院し、理学療法及び作業療法のため、高度看護施設に移送された。翌年* 9 月 15 日時点で、背部痛は普段どおりであった。疼痛管理のため、duloxetine、lidocaine、morphine、及び acetaminophen の投与が継続された。高度看護施設を退院した後、被験者は疼痛管理専門医を受診する予定であった。治験責任医師によると、リスク因子は不明であった。
翌年* 8 月 30 日	腹部感染及び胃腸出血に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。腹部感染及び胃腸出血の転帰は「回復」であった（発現から 40 日後）。 被験者との最終接触（治験薬最終投与：翌年* 7 月 2 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：炎症、胆嚢炎、冠動脈狭窄】

年齢、人種、性別、体重	7[redacted] 歳、不明、男性、12[redacted] kg
既往歴	左脚静脈炎、肺塞栓症
合併症	糖尿病、良性前立腺肥大症、睡眠時無呼吸症候群、胃障害、心筋虚血、薬物過敏症（penicillin）、高血圧、甲状腺機能低下症、肥満
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）	炎症、胆嚢炎、冠動脈狭窄：acetylsalicylic acid、combination of amlodipine with perindopril、clopidogrel、esomeprazole、glibenclamide、combination insulin degludec with liraglutide、levothyroxine、metformin、combination of phloroglucinol with simeticone、Serenoa repens、Vitis vinifera、dapagliflozin、amoxicillin 炎症、胆嚢炎：atorvastatin
SAE（PT）	炎症症候群（炎症）、胆嚢炎（胆嚢炎）、回旋及び辺縁の狭窄（冠動脈狭窄）
重症度、治験薬の処置、転帰	炎症：高度、投与中断、回復 胆嚢炎：高度、投与中断、回復 冠動脈狭窄：高度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	炎症：336 日、5 日間 胆嚢炎：335 日、4 日間 冠動脈狭窄：463 日、3 日間
SAE 発現時の投与量	炎症：ジルコプラン 0.3mg/kg 胆嚢炎：ジルコプラン 0.3mg/kg 冠動脈狭窄：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	炎症：関連なし 胆嚢炎：関連なし 冠動脈狭窄：関連なし

a.　本試験の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 12 日	MG0010 試験に参加。
投与年* 1 月 19 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* 4 月 12 日	MG0010 試験最終投与。
20[redacted] 年 4 月 13 日	MG0010 試験最終来院。MG0010 試験を完了した。 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* 3 月 14 日	炎症が発現した（本試験の治験薬投与開始 336 日後）。炎症は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。被験者は補液を投与された。 国際医学団体協議会フォームで、胆嚢炎の発現が報告された（発現日：翌年* 3 月 14 日）。
翌年* 3 月 18 日	炎症に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。炎症の転帰は「回復」であった（発現から 5 日後）。
翌年* 4 月 2 日	胆嚢炎が重篤であると報告された（本試験の治験薬投与開始 355 日後）。胆嚢炎の重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 翌年* 4 月 2 日、肝臓検査結果の異常により、被験者は救急救命室に入院した。被験者は発熱及び腹痛を有していた。肝臓の超音波検査結果は、合併症を伴わない急性胆嚢炎と一致していた。翌年* 4 月 3 日、臨床検査結果は、RBC 数が 4.24×10^{12}/L（基準範囲：4.3～5.7×10^{12}/L）、WBC 数が 10.4×10^{9}/L（基準範囲：4～10×10^{9}/L）、好中球数が 70%（基準範囲：55%～65%）、好塩基級数が 1.2%（基準範囲：0%～1%）、リンパ球の割合が 13.4%（基準範囲：25%～35%）、単球の割合が 10.7%（基準範囲：5%～10%）、血小板数が 485×10^{9}/L（基準範囲：150～400×10^{9}/L）、ヘモグロビンが 12.3g/dL（基準範囲：13.8～16.1g/dL）、及びヘマトクリットが 0.39L/L（基準範囲：0.4～0.54L/L）であった。被験者は ceftriaxone 及び metronidazole を投与された。
翌年* 4 月 5 日	胆嚢炎に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。胆嚢炎の転帰は「回復」であった（発現から 4 日後）。

翌年* 7月 19 日　冠動脈狭窄が発現した（本試験の治験薬投与開始 463 日後）。冠動脈狭窄は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。

同日（翌年* 7 月 19 日）、冠動脈狭窄のため、被験者は入院した。翌年* 7 月 20 日、回旋動脈及び辺縁動脈の心血管造影で、内側回旋動脈の亜閉塞性狭窄、第 2　辺縁動脈の閉塞、薬剤溶出ステントの留置部位における内側右冠状動脈の中等度の再狭窄が示された。日付不明、被験者は内側回旋動脈の血管形成術を受けて成功した後、薬剤溶出ステントを留置され、辺縁動脈の慢性完全閉塞の再開通に成功した後、薬剤溶出ステントを留置された。被験者は、insulin degludec、metformin、levothyroxine、acetylsalicylic acid、clopidogrel、atorvastatin with ezetimibe（翌年* 5 月 14 日～投与中）、perindopril arginine amlodipine、及び amoxicillin を投与され、補液療法を受けた。

翌年* 7月 21 日　冠動脈狭窄に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。冠動脈狭窄の転帰は「回復」であった（発現から 3 日後）。

被験者は退院した。
被験者のバイタルサイン及び ECG 結果を以下に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (bpm)
13 Apr 投与年* / Baseline	Day 0	144/73	88
20 Apr 投与年* / Week E1	Day 7	139/67	89
29 Apr 投与年* / Week E2	Day 16	137/115	98
11 May 投与年* / Week E4	Day 28	143/74	84
10 Jun 投与年* / Week E8	Day 58	158/72	83
13 Jul 投与年* / Week E12	Day 91	156/68	90
05 Oct 投与年* / Week E24	Day 175	143/81	78
22 Dec 投与年* / Week E36	Day 253	170/75	83
21 Apr 翌年* / Unscheduled visit	Day 373	152/73	98
09 Jun 翌年* / Week E60	Day 422	152/74	91
30 Aug 翌年* / Week E72	Day 504	140/71	78

E=Extension
a　The study day is calculated form the date of informed consent.
Data source(s): MG0011 Listing 16.2.1.1; MG0011 Listing 16.2.9

Date/ Visit	Study Day[a]	Heart rate (bpm)	RR (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)
13 Apr 投与年* / Baseline	Day 0	91	520	180	98	352	NAV	404.4

NAV=not available; QTcB=QT interval corrected for heart rate using the Bazett method; QTcF= QT interval corrected for heart rate using the Fridericia method
a　The study day is calculated form the date of informed consent.
Data source(s): MG0011 Listing 16.2.1.1; MG0011 Listing 16.2.9

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：滑液包炎、血中ブドウ糖変動、前立腺炎】

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（左精巣セミノーマ）、一過性脳虚血発作、皮膚有棘細胞癌（右手の皮膚有棘細胞癌）、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（間欠性労作性の胸痛）、光線角化症、基底細胞癌、末梢性浮腫（間欠性の両脚浮腫）、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、血中ブドウ糖変動、前立腺炎：calcium、prednisolone、vitamin D、fluoxetine、loperamide、insulin、insulin aspart、lansoprazole、terbinafine、miconazole、apixaban、erythromycin、spironolactone 滑液包炎：doxazosin、抗生物質（不特定の抗生物質）、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）、前立腺炎（前立腺炎）
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 前立腺炎：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]	滑液包炎：221 日、2 日間 血中ブドウ糖変動：300 日、7 日間 前立腺炎：506 日、11 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 前立腺炎：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 前立腺炎：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* 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 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。
投与年* 9 月 16 日	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）。滑液包炎の重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。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、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	滑液包炎に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。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 日以降、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。
投与年* 12月10日	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）。
翌年* 3月以降（約3ヵ月間）	前立腺炎及び尿路感染が発現した（本試験の治験薬投与開始約387日後）。前立腺炎及び尿路感染はいずれも非重篤、重症度は軽度、尿路感染は治験薬と関連なしと判断された。8コースの抗生物質（詳細不明）を投与されたが、改善しなかった。 尿路感染に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。本報告時点の尿路感染の転帰は「未回復」であった。
翌年* 4月25日	耳感染が発現した（本試験の治験薬投与開始442日後）。耳感染は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。 耳感染に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の耳感染の転帰は「未回復」であった。
翌年* 6月28日	軽度の前立腺炎が悪化し、重篤となった（本試験の治験薬投与開始506日後）。前立腺炎の重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 翌年* 5月30日から尿路感染に対する治療としてterbinafineを投与された。翌年* 5月（日付不明）、前立腺特異抗原は4.6であった。翌年* 6月23日、被験者は、重篤な前立腺炎発現前の最後の治験薬を投与された。被験者の全身状態は悪く、排尿困難、発熱、恥骨上の腹痛、筋力低下、全身痛、錯乱、及び失禁等の症状が認められた。翌年* 6月28日から、被験者は高度の前立腺炎のため入院した。また、重篤な前立腺炎発現の3ヵ月より前から、被験者は頻尿、尿切迫、及び夜間頻尿を有し、強度の緊張後の尿量減少が認められていた。入院時の中間尿検体では微生物の成育を認めなかったが、過去の尿培養ではブドウ球菌陽性であった。同日（翌年* 6月28日）、C反応性蛋白（CRP）は164（単位及び基準範囲の報告なし）で、尿顕微鏡検査、尿培養、及び感度試験では明らかな微生物の生育を認めず、両腎の超音波検査で水腎症は認められなかった（不快感の原因は特定されなかった）。尿閉のため尿カテーテルが挿管された。翌年* 6月30日、CRPは200超であった。翌年* 7月1日、胸腰椎のMRI検査の結果、骨折、侵襲性骨病変、脊髄感染のエビデンス、高グレードの脊椎管狭窄は認められなかった。入院中、胸部X線検査が実施され、異常所見は認められなかった。最終診断は尿路感染（前立腺炎）、ブドウ球菌による細菌尿の再発及び免疫抑制（深在性ブドウ球菌感染）、並びに背部痛の増悪であった。前立腺炎に対してtrimethoprim及びfosfomycinが投与された。直腸指診では、泥濘や過度の圧痛は認められず、滑らかで良性であり、適度に肥大していた。被験者によると、カテーテルは有用で疼痛はなかった。Fosfomycin治療に対する反応は良好であった。翌年* 7月8日、CRPは34で、同日、被験者は退院した。退院時、尿カテーテルは挿管したままであった。被験者はfosfomycin投与を継続することを推奨された（更に3週間）。肺活量は250mL（入院時から変化なし）、筋無力症症状は改善し、泌尿器科医による経過観察（翌年* 8月2日）が予定された。退院時、 apixaban、calcium carbonate with colecalciferol、cyanocobalamin、doxazosin、fluoxetine、folic acid、insulin aspart、insulin detemir、loperamide、omeprazole、paracetamol、及びprednisoloneを処方された。
翌年* 7月8日	重篤な前立腺炎に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。前立腺炎の転帰は「回復（後遺症：軽度の非重篤な前立腺炎あり）」であった（発現から11日後）。 翌年* 7月9日、前立腺炎はSAEから軽度の非重篤なAEとなった。本報告時点で軽度で非重篤な前立腺炎の転帰は「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 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：人工流産】

年齢、人種、性別、体重（先行試験登録時）	3[redacted]歳、白人、女性、6[redacted]kg
既往歴	妊娠糖尿病、生産（健康な新生児を2回出産）

合併症	—
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、prednisolone、fluoxetine、acyclovir
SAE（PT）	人工中絶（人工流産）
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]	393 日、36 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. 本試験の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 25 日	MG0010 試験に参加。
投与年* 3 月 18 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* 5 月 27 日	尿路感染及び卵巣嚢胞（右側）が発現した（MG0010 試験のプラセボ投与開始 71 日後）。尿路感染及び卵巣嚢胞（右側）はいずれも非重篤、重症度はそれぞれ中等度及び軽度、いずれも治験薬と関連なしと判断された。被験者は cantharides を投与された。 本報告時点の卵巣嚢胞（右側）の転帰は「未回復」であった。
投与年* 6 月 4 日	歯肉炎が発現した（MG0010 試験のプラセボ投与開始 79 日後）。歯肉炎は非重篤、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 9 日	MG0010 試験最終投与。
20[redacted]年 6 月 10 日	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。尿路感染の転帰は「回復」であった（発現から 15 日後）。 MG0010 試験最終来院（Week 12）。MG0010 試験を完了した。 本試験に参加。ジルコプラン 0.3mg/kg の初回投与を受けた。
投与年* 6 月 18 日	歯肉炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。歯肉炎の転帰は「回復」であった（発現から 15 日後）。
投与年* 6 月 20 日	上咽頭炎（1 回目）が発現した（本試験の治験薬投与開始 11 日後）。上咽頭炎（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。
投与年* 7 月 5 日	上咽頭炎（1 回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。上咽頭炎（1 回目）の転帰は「回復」であった（発現から 16 日後）。
投与年* 9 月 11 日	上咽頭炎（2 回目）が発現した（本試験の治験薬投与開始 94 日後）。上咽頭炎（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。
投与年* 9 月 14 日	上咽頭炎（2 回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。上咽頭炎（2 回目）の転帰は「回復」であった（発現から 4 日後）。
投与年* 11 月 22 日	上咽頭炎（3 回目）が発現した（本試験の治験薬投与開始 166 日後）。上咽頭炎（3 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 29 日	上咽頭炎（3 回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。上咽頭炎（3 回目）の転帰は「回復」であった（発現から 69 日後）。
翌年* 2 月 22 日	ＣＯＶＩＤ－１９が発現した（本試験の治験薬投与開始 258 日後）。ＣＯＶＩＤ－１９は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。 被験者の COVID-19 ワクチン接種歴は、投与年* 4 月 4 日にアストラゼネカ社製ワクチン、投与年* 7 月 27 日及び投与年* 11 月 18 日に tozinameran の接種であった。
翌年* 3 月 3 日	ＣＯＶＩＤ－１９に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。ＣＯＶＩＤ－１９の転帰は「回復」であった（発現から 10 日後）。
日付不明	被験者は妊娠した（妊娠前及び妊娠中の母体曝露）。被験者の最終月経は翌年* 5 月 18 日であり、出産予定日は 2023 年 2 月 20 日であった。
翌年* 6 月 26 日	帯状疱疹が発現した（本試験の治験薬投与開始 382 日後）。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 acyclovir を投与された。
翌年* 6 月 27 日	妊娠が発現した（本試験の治験薬投与開始 383 日後）。妊娠は非重篤、治験薬と関連なしと判断された。 翌年* 6 月 26 日、被験者は、SAE である人工流産発現前の最後の治験薬投与を受けた。被験者は、受胎前及び受胎後最初の 3 ヵ月間に治験薬の投与を受けていた。翌年* 6 月 27 日、超音波検査結果は正常で、妊娠 5 週間 6 日目と確認された。妊娠は意図しないものであり、被験者はステロイド避妊薬を使用していた。被験者は、当日の適切な時間に経口避妊薬（ethinylestradiol 及び levonorgestrel）を服用していなかった。

翌年* 7月7日	人工流産が発現した（本試験の治験薬投与開始393日後）。人工流産は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 翌年* 7月7日、妊娠7週間2日目に被験者は人工中絶を受けた。被験者はmifepristone及びmisoprostol を投与された。妊娠に関連するその他の詳細情報は報告されていない。治験責任医師によると、人工流産の理由は、治験薬に起因する胎児異常に対する恐怖及び投与中止後のMGの急激な悪化であった。
翌年* 7月18日	帯状疱疹に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。帯状疱疹の転帰は「回復」であった（発現から23日後）。
翌年* 8月11日	人工流産に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。人工流産の転帰は「回復」であった（発現から36日後）。 治験責任医師によると、治験薬の投与は他の治療（misoprostol）のため更に7日間中断された。翌年* 7月27日に治験薬の投与が再開され、翌年* 8月10日まで継続された。婦人科学的に人工流産の完了が確認され、翌年* 8月11日に消失した。同日（翌年* 8月11日）、治験薬の投与が再開された。 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：単純ヘルペス性髄膜脳炎（1回目）、髄膜転移、脳血管発作、単純ヘルペス性髄膜脳炎（2回目）、髄膜障害】

年齢、人種、性別、体重（先行試験登録時）	5[redacted]歳、白人、女性、7[redacted]kg
既往歴	子宮摘出、胸腺腫、胸腺摘除、横隔神経麻痺、心障害、重症筋無力症クリーゼ、片頭痛
合併症	関節炎（右膝の関節炎）、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、心機能検査異常（心臓壁動作異常）、狭心症、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）	単純ヘルペス性髄膜脳炎（1回目）、脳血管発作、髄膜転移、単純ヘルペス性髄膜脳炎（2回目）、髄膜障害：dexamethasone with neomycin、amitriptyline、cyclizine、sertraline、alendronic acid、carbomer、atorvastatin、mycophenolate、perindopril、diltiazem、glyceryl、naproxen、calcium with cholecalciferol、famotidine、pyridostigmine 単純ヘルペス性髄膜脳炎（1回目）、脳血管発作、髄膜転移、単純ヘルペス性髄膜脳炎（2回目）：acyclovir
SAE（PT）	単純ヘルペスウイルス2型髄膜脳炎（単純ヘルペス性髄膜脳炎）（1回目）、軟髄膜拡張（髄膜転移）、無症候性脳血管発作（脳血管発作）、単純ヘルペスウイルス2型髄膜炎増悪／脳炎（単純ヘルペス性髄膜脳炎）（2回目）[a]、軟髄膜拡張（髄膜障害）
重症度、治験薬の処置、転帰	単純ヘルペス性髄膜脳炎（1回目）：中等度、投与中断、回復 髄膜転移：中等度、用量変更なし、不明 脳血管発作：高度、用量変更なし、回復（後遺症あり） 単純ヘルペス性髄膜脳炎（2回目）：中等度、用量変更なし、回復 髄膜障害：中等度、用量変更なし、不明
発現までの日数、持続期間[b]	単純ヘルペス性髄膜脳炎（1回目）：59日[c]、153日 髄膜転移：1日[d]、不明 脳血管発作：1日[d]、127日 単純ヘルペス性髄膜脳炎（2回目）：1日[d]、75日 髄膜障害：1日[d]、不明
SAE発現時の投与量	単純ヘルペス性髄膜脳炎（1回目）：プラセボ 髄膜転移：ジルコプラン0.3mg/kg 脳血管発作：ジルコプラン0.3mg/kg 単純ヘルペス性髄膜脳炎（2回目）：ジルコプラン0.3mg/kg 髄膜障害：ジルコプラン0.3mg/kg

治験薬との因果関係	単純ヘルペス性髄膜脳炎（1 回目）：関連あり 髄膜転移：関連あり 脳血管発作：関連なし 単純ヘルペス性髄膜脳炎（2 回目）：関連なし 髄膜障害：関連あり

a.　本事象は、先行試験の最終来院と同日、かつ本試験の治験薬初回投与後に発現した。
b.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数
c.　先行試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
d.　本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数

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（1 回目）が発現した（MG0010 試験のプラセボ投与開始 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。 日付不明、被験者は髄膜炎菌ワクチン接種を完了しており、抗生物質の予防投与を受けていなかった。投与年* 7 月 24 日、被験者は、雷鳴頭痛、羞明、及び頚部硬直のため入院した。WBC 数がわずかに増加し、微熱が認められた。被験者は中等度の単純ヘルペスウイルス 2 型髄膜脳炎と診断された。同日（投与年* 7 月 24 日）、プラセボ投与が中断された。投与年* 7 月 25 日、CSF 分析の結果は、WBC 数が 22 細胞（基準範囲：4 細胞未満）、ビリルビンが高値（基準範囲の報告なし）、多形細胞数が 4 細胞（基準範囲：0）、蛋白質が 1.05mg/dL（基準範囲：0.45mg/dL 未満）、CSF 糖が 1.8mmol/L（基準範囲：0.15mmol/L 未満）であった。CSF 培養検査の結果、結核菌が陰性、単純ヘルペスウイルスが陽性であった。CT 検査及び冠動脈の呼吸評価の結果は正常であり、動脈瘤は認められなかった。核磁気共鳴血管造影の結果は正常であり、窮迫は認められなかった。同日（投与年* 7 月 25 日）、プラセボの投与が再開された。治療薬として chloramphenicol、valaciclovir、acyclovir、及び aspirin を投与された。頭痛の改善が認められた。被験者は 12 日間入院した。
投与年* 8 月 18 日	MG0010 試験最終投与。
20[redacted]年 8 月 19 日	MG0010 試験最終来院。MG0010 試験を完了した。 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。 脳血管発作、髄膜転移、単純ヘルペス性髄膜脳炎（2 回目）、髄膜障害（MRI 画像に結節性軟髄膜拡張の所見）、及び尿路感染（1 回目）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）。脳血管発作、髄膜転移、単純ヘルペス性髄膜脳炎（2 回目）、及び髄膜障害はいずれも重篤、重症度は脳血管発作が高度、髄膜転移、単純ヘルペス性髄膜脳炎（2 回目）、及び髄膜障害がいずれも中等度であった。脳血管発作及び単純ヘルペス性髄膜脳炎（2 回目）は治験薬と関連なし、髄膜転移及び髄膜障害は治験薬と関連ありと判断された。尿路感染は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。 髄膜転移及び髄膜障害に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の髄膜転移及び髄膜障害の転帰は「不明」であった。 上腹部痛及び頭蓋内動脈瘤が発現した。上腹部痛及び頭蓋内動脈瘤はいずれも非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。 上腹部痛の転帰は「回復」であった。（発現と同日）。本報告時点の頭蓋内動脈瘤の転帰は「未回復」であった。 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。 投与年* 8 月 19 日、MRI 検査が実施され、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 検査で無症候性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	認知障害が発現した（本試験の治験薬投与開始2日後）。認知障害は非重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。 認知障害に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の認知障害の転帰は「未回復」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（投与年* 8月20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、治療薬として、被験者は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* 8月24日	尿路感染（1回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。尿路感染（1回目）の転帰は「回復」であった（発現から6日後）。 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検査で、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分析結果は、CSFグルコースが5.5及びCSF蛋白が0.51mg/dLであった。CSF顕微鏡検査結果は、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、calcium carbonate with cholecalciferol、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。

被験者のバイタルサイン測定結果を以下に示した。

Date/Week	Study Day[a]	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (bpm)
13 May 投与年* / Screening	Day 0	138/81	95
27 May 投与年* / Baseline	Day 14	126/87	103
03 Jun 投与年* / Week 1	Day 21	144/85	101
10 Jun 投与年* / Week 2	Day 28	132/77	105
24 Jun 投与年* / Week 4	Day 42	117/80	108
19 Aug 投与年* / Week 12	Day 98	140/95	117

a The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): MG0010 Listing 16.2.1.1, MG0010 Listing 16.2.9

被験者の ECG 検査結果を以下に示した。

Date/ Week	Study Day[a]	ECG mean heart rate (bpm)	RR (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)	Findings
13 May 投与年* / Screening	Day 0	88	688	108	94	479	580.1	544.2	Prolonged QT
19 Aug 投与年* / Week 12	Day 98	117	NAV	102	86	334	466.4	417.3	Short PR interval

ECG=electrocardiogram; 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): MG0010 Listing 16.2.1.1, MG0010 Listing 16.2.10.1, MG0010 Listing 16.2.10.2

投与年* 9月 16日　尿路感染（2回目）が発現した（本試験の治験薬投与開始 29 日後）。尿路感染は非重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。

翌年* 9月 21日　尿路感染（2回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。尿路感染（2回目）の転帰は「回復」であった（発現から 6 日後）。

翌年* 11月 1日　単純ヘルペス性髄膜脳炎（2回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。単純ヘルペス性髄膜脳炎（2回目）の転帰は「回復」であった（発現から 75 日後）。

投与年* 12月 10日　ＣＯＶＩＤ－１９が発現した（本試験の治験薬投与開始 114 日後）。ＣＯＶＩＤ－１９は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。被験者は、COVID-19 ワクチン NRVV AD (CHADOX1 NCOV-19) を接種されていた（1回目：投与年* 2月 3日、2回目：投与年* 4月 22日）。

投与年* 12月 17日　ＣＯＶＩＤ－１９に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。ＣＯＶＩＤ－１９の転帰は「回復」であった（発現から 8 日後）。

投与年* 12月 23日　脳血管発作に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。脳血管発作の転帰は「回復（後遺症あり、不特定の後遺症）」であった（発現から 127 日後）。

髄膜障害及び単純ヘルペス性髄膜脳炎（1回目）に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。単純ヘルペス性髄膜脳炎（1回目）の転帰は「回復」であった（発現から 153 日後）。

翌年* 2月 2日　尿路感染（3回目）が発現した（本試験の治験薬投与開始 168 日後）。尿路感染（3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* 2月 3日、ciprofloxacin を投与された。
尿路感染（3回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の尿路感染（3回目）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：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。
翌年* 6 月 7 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（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：心不全、腎機能障害】

年齢、人種、性別、体重	6[redacted] 歳、白人、女性、9[redacted]kg
既往歴	卵管手術、急性心筋梗塞（虚血性心疾患非 Q 波キリップ分類 1 型急性心筋梗塞）、カテーテル留置、心筋虚血、蜂巣炎、筋炎
合併症	高血圧、二次性副甲状腺機能亢進症、胃潰瘍、裂孔ヘルニア、睡眠時無呼吸症候群、筋硬化症、肺高血圧症、慢性腎臓病、脂質異常症、右室機能不全、金属アレルギー（ニッケル感受性）、肥満
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）	心不全、腎機能障害：furosemide、omeprazole、paracetamol、pyridostigmine、calcifediol、tacrolimus、ambrisentan、mycophenolate、carvedilol、sildenafil、simvastatin、spironolactone、losartan、acetylsalicylic acid
SAE（PT）	心代償不全の発現（心不全）、進行性の腎機能悪化（腎機能障害）
重症度、治験薬の処置、転帰	心不全：高度、用量変更なし、軽快 腎機能障害：中等度、用量変更なし、軽快
発現までの日数[a]、持続期間[b]	心不全：296 日、罹患中 腎機能障害：296 日、罹患中
SAE 発現時の投与量	心不全：ジルコプラン 0.3mg/kg 腎機能障害：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	心不全：関連なし 腎機能障害：関連なし
a.　本試験の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（日にち不明）	冠動脈造影 CT の結果、冠動脈にアテローム性病変は認められなかった。経胸壁心エコー検査では、暁骨収縮機能の顕著な低下を伴う右心室の拡張、高度の機能性三尖弁逆流、機能が維持された左心室のわずかな異常肥大、及び血行動態的問題の徴候を伴わない中等度の求心性心嚢液貯留が認められた。収縮期肺動脈圧は 3mmHg と推定された（三尖弁逆流のため過少推定された可能性あり）。
投与年* 4 月 21 日	MG0010 試験に参加。
投与年* 5 月 14 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 3 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted]年 8 月 4 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* 10 月 22 日	上咽頭炎が発現した（本試験の治験薬投与開始 80 日後）。上咽頭炎は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。上咽頭炎の治療として paracetamol が投与された。
投与年* 11 月（日にち不明）	上咽頭炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。上咽頭炎の転帰は「回復」であった（発現からの日数不明）。
翌年* 4 月 13 日	急性腎障害及び肺高血圧症の悪化が発現した。急性腎障害及び肺高血圧症の悪化はいずれも非重篤、重症度はそれぞれ中等度及び高度、いずれも治験薬と関連なしと判断された。被験者はこれらの事象のため入院を要した。
翌年* 4 月 27 日	急性腎障害及び肺高血圧症の悪化の転帰は「回復」であった。

翌年* 5月 26日	心不全及び腎機能障害が発現した（本試験の治験薬投与開始 296 日後）。心不全及び腎機能障害いずれもは重篤、重症度はそれぞれ高度及び中等度、いずれも治験薬と関連なしと判断された。 心不全及び腎機能障害に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の心不全及び腎機能障害の転帰は「軽快」であった。 翌年* 5月 26日、主症状である顕著な右心不全に加え、赤痢及び慢性の腎機能悪化のため、被験者は入院した。2型心腎症候群、tacrolimus の腎毒性、及び薬剤性腎障害が心不全の原因である可能性があった。救急救命室への到着時、被験者の血行動態は安定し、水分補給され、肌色は青白いが血流は正常であり、発熱はなく、呼吸は正常で、周囲の空気下で酸素飽和度が正常に維持されており（酸素療法は不要）、低血圧の傾向が認められた（測定値：約 90/60mmHg）。被験者は無力症及び呼吸困難を報告したが、入院後は症状の悪化はなく、尿量が減少した。下肢の浮腫増強は報告されなかった。診断には、高度の心代償不全の発現及びグレード 2 の進行性腎不全の悪化が含まれた。ECG では洞調律に右脚ブロックが認められ、酸塩基平衡ではアシドーシス及び乳酸増加は認められなかった。胸部 X 線検査の結果、骨格領域が中央に示され透過良好であり、肺野の肋骨横隔膜洞に凝集及び圧迫は認められず、心胸郭比は増加していた。血液検査も実施され、既知の腎不全のエビデンス及び脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体の増加が認められた。被験者の状態に対する診断は、強皮症を伴う右心不全の増悪及び前毛細血管性肺高血圧症であった。超音波検査の結果、心タンポナーデの徴候はなく、右側の心臓腔拡張の間接的な徴候を伴うごく少量の心嚢液貯留が認められた。以上のことから、furosemide を投与する除去療法が調整され、被験者は内科に入院した。身体所見では、下肢の軽微な浮腫及び顕著な肝頸静脈逆流が示された。心血管検査の結果、下肢の浮腫を伴う 3 尖弁領域の律動的かつわずかな収縮期性の雑音が認められた。臨床検査の結果（単位及び基準範囲の報告なし）、腎機能のわずかな変化が認められ、クレアチニンは 1.7、糸球体ろ過量は 31、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体は 4739 であった。追加の臨床検査の結果（単位及び基準範囲の報告なし）、ヘモグロビンは 11.5g/dL、RBC 数は 4.19×10^{12}/L、γ-グルタミルトランスフェラーゼは 23IU/L、WBC 数は 5380、AST は 18U/L（基準範囲：8～34U/L）、ALT は 19U/L（基準範囲：10～49U/L）であった。COVID-19 検査及び血液培養検査は陰性であった。中等度の収縮能低下及び高度の三尖弁逆流を伴う顕著な右心室拡張を確認するため、経胸壁心エコー検査の実施が要求された。右心カテーテル検査で肺高血圧症の可能性が除外され、右心室が大きく関与することが強調された。頻回の呼吸性アーチファクトのため、MRI 検査画像の品質がやや低下した。MRI 検査の結果、中等度の収縮能低下（EF：37%）を伴う右心室拡張の増大（拡張末期容積 165mL/m^2）及び逆流率 42%の三尖弁閉鎖不全の徴候が認められた。回旋枝の領域に、既知の虚血性病変に関連する下中隔の基底部及び内側部の運動消失、並びに左心室心尖部下部の運動過多が認められた。経食道心エコー検査の実施が決定された。経食道心エコー検査の結果、三尖弁の状態が確定され、三尖弁の機能を改善するためにクリップの装着が妥当であることが明らかとなった。翌年* 5月 30日、経食道心エコー検査の結果、収縮機能低下を伴う顕著な右心室肥大、高度の機能性三尖弁逆流、わずかな収縮機能低下（EF：50%）を伴う若干の左心室異常肥大、下壁及び下中隔の運動消失、並びに血行動態的問題の明らかな徴候を伴わない心嚢液貯留が認められた。入院中（日付不明）、被験者は、心筋障害マーカーの顕著な上昇を伴わない単発性の非定型胸痛も発現し、この非定型胸痛は従来の鎮痛療法により消失した。
翌年* 6月（日にち不明）	蜂巣炎が発現した（本試験の治験薬投与開始から約 302 日後）。蜂巣炎は非重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 発熱がピークに達した後に左下肢に蜂巣炎性の斑点が発現し、血液培養の結果は陰性であった。amoxicillin with clavulanic acid が投与され、被験者の状態は改善した。病棟滞在中、被験者は臨床的に経過良好で、腎機能が不安定であったため、水分補給の調整及び複数回の除去療法を必要とした。 心不全に対して furosemide、腎機能障害に対して losartan が投与され、持続的な改善が認められた。

翌年* 6 月（日にち不明）　三尖弁閉鎖不全症が発現した。三尖弁閉鎖不全症は非重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。
本報告時点の三尖弁閉鎖不全症の転帰は「軽快」であった。

翌年* 6 月 7 日、カテーテルが挿管され、その結果、肺高血圧症は認められなかった。翌年* 6 月 10 日、ドップラー超音波検査の結果、左室流入血流速波形の偽正常化、最小限の僧帽弁逆流、及び高度の機能性三尖弁逆流（IV/IV）が認められ、大動脈逆流及び大動脈圧勾配は認められなかった。信頼性のある（低値で推定された）収縮期肺動脈圧を推定できず、呼吸時の左右の弁口通過流量に顕著な変動はなかった（僧帽弁及び三尖弁の流量）。翌年* 6 月 20 日、高感度トロポニンは 111ng/L（基準範囲：0～45ng/L）であった。翌年* 6 月 22 日、臨床検査の結果、尿素が 140mg/dL（基準範囲：19.3～49.2mg/dL）、クレアチニン 3.05mg/dL（基準範囲：0.5～0.8mg/dL）、血中クロールが109mmol/L（基準範囲：101～109mmol/L）、AST が 11U/L（基準範囲：8～34U/L）、及びALT が 8U/L（基準範囲：10～49U/L）であった。翌年* 6 月 28 日、被験者は臨床的に安定した状態で退院し、内科、循環器科（三尖弁クリップの管理）、及び心不全科で経過観察を受けることとなった。退院時に amoxicillin with clavulanic acid が処方された。

翌年* 7 月（日にち不明）　心房細動が発現した。心房細動は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。本報告時点の心房細動の転帰は「未回復」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)
04 Aug 投与年*/ Baseline	Day 0	92/62	68
11 Aug 投与年*/ Week E1	Day 7	88/56	66
18 Aug 投与年*/ Week E2	Day 14	96/65	65
30 Aug 投与年*/ Week E4	Day 26	111/72	64
30 Sep 投与年*/ Week E8	Day 57	91/58	63
28 Oct 投与年*/ Week E12	Day 85	92/58	59
19 Jan 翌年*/ Week E24	Day 168	102/60	81
07 Jul 翌年*/ Week E48	Day 337	114/78	82

E=Extension
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)
04 Aug 投与年*/ Baseline	Day 0	33	880	160	154	524	429.3
28 Oct 投与年*/ Week E12	Day 85	NAV	900	160	100	360	NAV

E=Extension; 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

翌年* 7 月 3 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（発現から約 33 日後）。

翌年* 8 月（日にち不明）　膿疱が発現した（本試験の治験薬投与開始約 363 日後）。膿疱は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。膿疱に対する治療として mupirocin が投与された。膿疱に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の膿疱の転帰は「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：ＣＯＶＩＤ－１９、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎、蜂巣炎】

年齢、人種、性別、体重（先行試験登録時）	6[redacted]歳、白人、男性、16[redacted]kg
既往歴	股関節形成（右股関節の置換）、直腸周囲膿瘍、うつ病、蜂巣炎（脚の蜂巣炎、両下肢の蜂巣炎）、胸部損傷、成人潜在性自己免疫性糖尿病、脚の腫脹、皮膚潰瘍、扁桃障害、１型糖尿病
合併症	疼痛（全身痛）、２型糖尿病、下肢静止不能症候群、高脂血症、季節性アレルギー、高血圧、不眠症、皮膚刺激、ＡＣｈＲ重症筋無力症（眼・球筋型）、関節炎、アルコール摂取（1～2回／月）、薬物過敏症（アンジオテンシン変換酵素阻害剤に対するアレルギー）、肥満（高度肥満、BMI：50～59.9kg/m^2）、変形性関節症（膝）、閉塞性睡眠時無呼吸症候群（持続的気道陽圧不使用：鼻閉のため 3 ヵ月前に持続的気道陽圧の使用を中止し、使用中止後も鼻閉は改善しなかった）、末梢腫脹、末梢静脈疾患（慢性静脈うっ血性潰瘍を伴う静脈不全）、持続的気道陽圧療法、尿失禁
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、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎、蜂巣炎：aspirin、insulin (humalg)、metformin、insulin (lantus)、pamiprexole、atorvastatin、cetirizine、hydrochlorothiazide、ascorbic acid、gabapentin、trazodone、prednisone、mycophenolate、pyridostigmine、terbinafine、melatonin、zolipedam ＣＯＶＩＤ－１９肺炎、蜂巣炎：ipratropium with salbutamol 蜂巣炎：benzonatate、diclofenac、bupropion、tadalafil、furosemide、potassium
SAE（PT）	COVID-19 感染（ＣＯＶＩＤ－１９）、COVID-19 誘発型肺炎（ＣＯＶＩＤ－１９肺炎）、左下肢の蜂巣炎（蜂巣炎）
重症度、治験薬の処置、転帰	ＣＯＶＩＤ－１９：高度、用量変更なし、回復 ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：高度、用量変更なし、回復 蜂巣炎：高度、用量変更なし、未回復
発現までの日数、持続期間[a]	ＣＯＶＩＤ－１９：34 日[b]、16 日間 ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：47 日[b]、8 日間 蜂巣炎：481 日[c,d]、罹患中
SAE 発現時の投与量	ＣＯＶＩＤ－１９：プラセボ ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：プラセボ 蜂巣炎：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 蜂巣炎：関連なし

a. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数
b. 先行試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
c. 本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
d. 事象発現の部分的な日付が報告されたため、発現までの日数及び持続期間は、月の最初の日を使用して算出した。

処置及び経過

被験者の家族性リスク因子には、両眼失明、血液凝固（母）、乳癌（姉妹）、糖尿病（父及び兄弟）、高血圧（兄弟）、末梢血管障害（父）、及び罹患中の黄斑変性があった。被験者の両親は喫煙者であった（12 パック／年）。被験者には慢性閉塞性肺疾患及び肺癌の家族歴はなかった。被験者は喫煙をしたことがなかった。被験者は鉄鋼工場で 12.5 年間及びアルミダイカスト工場で 1 年間勤務し、その後ガソリントラックを 26 年間運転した。本報告時点で、被験者は障害者であった。

前年＊ 10 月 5 日　MG0010 試験に参加。

前年＊ 10 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。

前年* 11 月 18 日	ＣＯＶＩＤ－１９が発現した（MG0010 試験のプラセボ投与開始 34 日後）。ＣＯＶＩＤ－１９は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 日付不明、被験者の妻が COVID-19 検査を受け、結果は陽性であり、被験者の妻は入院した。前年* 11 月 18 日、被験者は咳嗽、息切れの悪化、発熱、及び疲労を認め、睡眠を取ることができなかった。被験者に、下痢、悪心、及び嘔吐はなかった。前年* 11 月 20 日、COVID-19 検査結果は陽性で、被験者の状態はグレード 3 のＣＯＶＩＤ－１９に続発する急性低酸素血症性呼吸不全と診断された。前年* 11 月 22 日、被験者は入院し、臨床検査結果（基準範囲の報告なし）は、ヘモグロビンが 11.1g/dL（低値）、WBC が 4.06×10^9/L（低値）、好中球が 75.9%、リンパ球が 15.3%、単球が 7.9%、血中塩化物が 97mmol/L（低値）、アニオンギャップが 14mmol/L、血糖が 151mg/dL（高値）、総蛋白質が 6.1g/dL（低値）で、インフルエンザ（A 及び B 型）検査は陰性であった。胸部 CT 検査では、肺葉及び分節肺動脈に急性肺塞栓症は認められず、胸部にはＣＯＶＩＤ－１９肺炎を伴う両側末梢及び斑状のすりガラス陰影が散在していた。 前年* 11 月 23 日、臨床検査結果（基準範囲の報告なし）は、アニオンギャップが 14mmol/L、血中塩化物が 98mmol/L、血糖が 171mg/dL（高値）、リンパ球が 12.5%、単球が 4%,、好中球が 82.7%、総蛋白質が 6g/dL（低値）、WBC が 5.22×10^9/L、及びヘモグロビンは 11.1g/dL（低値）であった。被験者は dexamethasone、remdesivir、supplemental oxygen、glucagon、insulin（糖尿病の治療：lispro 及び glargine）、及び数々の薬剤（詳細不明）を投与された。酸素飽和度 93%を維持するため、被験者は鼻カニューレを使用して酸素 4L を供給された。被験者は、酸素供給なしに 6 分間歩行検査をクリアした。被験者は速やかに回復し、平時の状態に戻り、酸素供給を必要としなかった。同日（前年* 11 月 23 日）、被験者は退院し、咳嗽症状はなかった。退院時、被験者の身体所見は正常で、息切れ及び喘鳴の治療薬として ipratropium with salbutamol（前年* 11 月 23 日～継続投与中）を処方された。
前年* 12 月 1 日	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎が発現した（MG0010 試験のプラセボ投与開始 47 日後）。ＣＯＶＩＤ－１９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。 退院以降、被験者の状態は良好であった。前年* 12 月 1 日、被験者は息切れの悪化、湿性咳嗽、頭痛、及び下痢（1 回）を発現した。食欲は普段どおりで、味覚及び嗅覚の消失、発熱、悪寒、腹痛、及び脱力は認められなかった。同日（前年* 12 月 1 日）、悪化した息切れ及び咳嗽、並びに COVID-19 症状の管理のため、被験者は再入院した。入院時、被験者は低血圧であったため、高血圧治療薬及び zolpidem の投与が中断されたが、他の薬剤投与は継続された。胸部 X 線検査で、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎と一致する両側斑状空域の混濁度の増加が示された。肺血管造影 CT における血管のインプレッションでは、大葉動脈レベルまで明確な肺塞栓症は示されなかった。WBC 数は 10.76×10^9/L（高値）及び絶対好中球数は 9.91%（高値）であった。被験者は、常用薬に加えて enoxaparin、ipratropium with salbutamol（息切れの治療：前年* 11 月 23 日～継続投与中）、benzonatate 及び dextromethorphan with guaifenesin（咳嗽の治療）、prednisone 及び levofloxacin（潜在的細菌性肺炎感染症の疑いの治療）、並びに glucose を投与された。被験者は糖尿病食を摂取していた。6 分間歩行検査が実施された（結果の報告なし）。前年* 12 月 1 日、被験者は、労作時に鼻カニューレを介して 4L の酸素供給を受け、安定した状態で退院した。退院時の身体所見は正常で、夜間に持続的気道陽圧装置を使用するように指導された。
前年* 12 月 3 日	ＣＯＶＩＤ－１９に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。ＣＯＶＩＤ－１９の転帰は「回復」であった（発現から 16 日後）。
前年* 12 月 8 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 8 日後）。
投与年* 1 月 5 日	MG0010 試験最終投与。
20[redacted]年 1 月 6 日	MG0010 試験最終来院（Week 12）。MG0010 試験を完了した。 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* 4 月 1 日	健忘が発現した（本試験の治験薬投与開始 86 日後）。健忘は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。 健忘に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の健忘の転帰は「未回復」であった。
翌年* 3 月（日にち不明）	蜂巣炎が発現した（本試験の治験薬投与開始約 420 日後）。蜂巣炎は非重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。 蜂巣炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。

翌年* 5 月（日にち不明）	蜂巣炎が悪化し、重篤となった（本試験の治験薬投与開始約 481 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。 蜂巣炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の蜂巣炎の転帰は「未回復」であった。 翌年* 5 月 24 日、被験者は肺活量測定を受け、軽度の拘束性障害が認められたが、肺容量が得られなかったため、拘束性が確認できなかった。被験者の MG が悪化していた。拘束性障害及び呼吸困難は、神経筋疾患及び肥満による多因的なものであると考えられた。 翌年* 8 月 16 日、被験者は、両側下肢の慢性静脈潰瘍の経過観察を受けた。被験者の血圧は 157/70mmHg 及び脈拍数は 77bpm であった。被験者によると、右脚の汗の排出は良好で Unna boot の着用に問題ないが、左脚の疼痛が悪化して大腿部に達した。被験者に発熱及び悪寒はなかったが、左脚の Unna boot に強烈な臭気が認められた。両側の灼熱痛が発現し、左脚をやや持ち上げたが、下肢制止不能であるため持ち上げるのが困難であると被験者の妻が訴えた。身体所見は両下肢のリンパ浮腫（高度）で、静脈のうっ血が大腿部内側まで及んだ（1 拍以上）。両脚に慢性の発赤（被験者によると消えることはなかった）が認められた。右脚の脛前部に、非常に小さな（4×4mm 大）の開放病変があった。他に 2 つの病変が認められ、いずれも 1cm よりやや大きかった（乾燥上皮のみで治癒していた）。左脚に激しい圧痛を伴う大きな内側潰瘍が認められ、下方に約 4cm 広がるより強い紅斑があった。創傷周囲に、皮膚軟化及び上皮の完全喪失が認められた。同日（翌年* 8 月 16 日）、右脚の創傷に対し、最小限のキュレットデブリードマン（1 平方センチメートルのみ）が実施された。左内腿部の創傷に対し、多量～中量の滲出液の広範なデブリードマンが実施され、皮下組織まで創傷清拭された。完了時の深さは約 0.3 程度で、健康な出血組織に達していた。Prisma の後に Unna boot が再装着され、乾燥した包帯が巻かれた。治験責任医師によると、被験者の右脚及び左脚側面の蜂巣炎は改善していたが、左内腿部の蜂巣炎はより大きく紅斑（膿ポケット及びその他の懸念がなく、初期の蜂巣炎と一致）を有していた。左下肢内腿部の慢性静脈うっ血性潰瘍周囲の蜂巣炎の疑いに対し、sulfamethoxazole with trimethoprim が投与されたが、改善は認められなかった。 翌年* 8 月 19 日、両下肢疼痛の悪化、並びに新規の潰瘍／疼痛及び滲出液の増強を伴う蜂巣炎の増悪のため、被験者は救急救命科を受診した。右下肢前側面に小さな潰瘍が発現し、左内腿部の創傷が悪化した。初回評価時、被験者に急性の苦悩はなかった。インスリンモニタリング装置の問題及び食事内容によって、直近数日間の被験者の血糖値は通常より高かった。病的肥満に起因する軽度の息切れが認められた。被験者に、胸痛、発熱、悪寒、悪心、嘔吐、腹痛、尿路系の症状、及び胃腸系の症状は認められなかった。全身検査結果は正常で、バイタルサインは、血圧が 165/59mmHg、脈拍数が 90bpm、及び酸素飽和度が 95%であった。臨床検査結果（基準範囲の報告なし）は、ヘモグロビンが 10.2g/dL、ヘマトクリットが 33.4%、MCV が 77.3fL、絶対リンパ球が 0.7×10^9/L、RBC 沈降速度が 54mm/hr、グルコースが 248mg/dL、血中 BUN が 27mg/dL、及び CRP が 1.07mg/dL であった。胸部 X 線検査では、急性心肺所見は認められなかった。被験者は救急救命科で ketorolac and ciprofloxacin を投与され、経口 ciprofloxacin を処方されて帰宅した。同日（翌年* 8 月 19 日）、自宅での酸素飽和度が低かったため、被験者は呼吸器クリニックを受診した。被験者は安静時に呼吸困難を認め、労作時に悪化した。直近の 2～3 ヵ月間にわたって被験者の症状は悪化し、夜間に悪化する音を伴う喘鳴があった。自宅における被験者の安静時の酸素飽和度は 91%で、労作時の飽和度は未確認であった。 被験者によると、可動性が呼吸困難で制限されることはなかったが、慢性的な左膝の疼痛により制限された。被験者は、朝の起床後に息ができないように感じた。被験者は慢性の後鼻漏を有していた。毎晩、被験者はリクライニングした姿勢でソファで睡眠を取 った。被験者は、夜間に横たわることによって鼻閉及び呼吸が悪化するように感じた。被験者に、発熱、悪寒、及び咳嗽はなかった。被験者は、血管浮腫及び嚥下障害の悪化の疑いのため、当初入院した。被験者は PLEX 療法を 5 回受け、次第に嚥下能力が回復し、本報告時点で嚥下の問題は報告されていない。疲労、脱力、及び平衡障害が悪化した。 翌年* 8 月 20 日、ciprofloxacin によって蜂巣炎が中等度の改善を示し、以降も ciprofloxacin が投与されたが、翌年* 8 月 22 日時点で蜂巣炎は悪化し、疼痛が増強して左下肢に紅斑が認められた。被験者によると、直近の数週間にわたり、クリニックで創傷の包帯を外している際に悪臭を放つ分泌物が増加した。自宅で、被験者は悪寒があったが、発熱、悪心、及び嘔吐はなかった。また、被験者は、右下肢前部の変化に気づき、新しい潰瘍が形成されている可能性があった。更に、左下肢側面に新しい水疱が発現した。被験者は非急性の息切れを認め、呼吸器科医に MG が悪化して肺に影響を及ぼ

していると伝えた。ベースライン時、被験者は酸素供給を必要とせず、咳嗽はなかった。全身検査の結果、悪寒、息切れ、慢性の創傷、蜂巣炎、両下肢の疼痛、及びリンパ浮腫が認められた。被験者のバイタルサインは、血圧が 153/95mmHg、脈拍数が 59bpm、及び酸素飽和度が 95%であった。身体所見は、両下肢の慢性変化、目視可能な 2 つの静脈潰瘍（左下肢内腿部及び左下肢側面に 1 つずつ）、左下肢の紅斑発現領域に散在する触診に対する圧痛、左下肢全体の皮膚の緊張感、両四肢の足背筋及び後脛骨脈が 1+で、両下肢の感覚は正常であった。同日（翌年* 8 月 22 日）、頸骨－腓骨 X 線検査では、骨髄炎の徴候は認められなかった。臨床検査結果は、ヘモグロビンが 10.1g/dL、ヘマトクリットが 33.6%、MCV が 77.8fL、絶対リンパ球が 0.79×10^9/L、RBC 沈降速度が 44mm/hr、CRP が 0.72mg/dL、グルコースが 180mg/dL、及び血中 BUN が 27mg/dL であった。血液培養が実施された（結果の報告なし）。疼痛治療として、paracetamol 及び ketorolac tromethamine が投与された。翌年* 8 月 22 日深夜、外来での抗生物質治療が失敗した後、被験者は治療の継続及び左下肢内腿部の慢性創傷周囲に認められた蜂巣炎のモニタリングのため、かかりつけ医に入院した。被験者は、血行動態的に安定していた。

翌年* 8 月 23 日時点、被験者の状態は良好で、左下肢の膿からの分泌物及び紅斑が減少したが、両下肢に若干の腫脹が認められ、通常より大きいようであった。発熱、悪寒、胸痛、息切れの増悪、悪心、及び嘔吐は認められなかった。血圧は 144/63mmHg であった。身体所見で、左下肢の主に内側潰瘍周囲の紅斑発現領域に散在する触診に対する圧痛、及び両下肢の膝に軽度の浮腫が認められた。
検査時に、創傷［様々な開口部を有する左脚絆部への慢性静脈うっ血性潰瘍、左下肢内腿部に 2×l.8cm 大の慢性非治癒創傷（円形の創傷で、端に被覆が認められ、傷床は乾燥し安定した黄色の痂皮で覆われていた）、下肢の液体で満たされた水疱を伴う散在性浮腫、左下肢外側への 1.5×1cm 大の慢性非治癒創傷（円形の創傷で、端に被覆が認められ、傷床は乾燥し安定した黄色の痂皮で覆われ、周辺組織がピンク色）、創傷遠位に 1.8×1.5cm 大で脚絆部に発赤と浮腫を伴う液体で満たされた水疱、右脚絆部の慢性静脈うっ血性潰瘍（開口部は認められず、分泌物及び臭気はなかったが、脚絆部に発赤及び浮腫が認められた）、部分的な組織喪失を伴うカテゴリ 2B の左手皮膚裂傷（周辺組織に挫傷があり、検査時に出血）］が認められた。被験者は、最初に ciprofloxacin を投与され、その後 翌年* 8 月 23 日から amoxicillin with clavulanate（7 日間コース）に切替えられた。翌年* 8 月 24 日、被験者は退院し、疼痛管理に naproxen が処方された。退院時の被験者のバイタルサインは、血圧が 122/63mmHg 及び酸素飽和度が 93%であった。身体所見は両下肢の慢性静脈変化で、左脚がガーゼ及び surgiNet で覆われ、紅斑は以前のマーカーラインから改善し、両下肢に浮腫の痕跡が認められた。

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：ＣＯＶＩＤ－１９、急性呼吸不全、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎】

年齢、人種、性別、体重（先行試験登録時）	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.　本試験の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。

前年＊ 12 月 28 日　脂肪肝が発現した（MG0010 試験のプラセボ投与開始 28 日後）。脂肪肝は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。
脂肪肝に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の脂肪肝の転帰は「未回復」であった。

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 (10-61U/L)	Bilirubin (3-21µmol/L)
03 Nov 前年*/ Screening	Day 0	11	15	48	22	10
01 Dec 前年*/ Baseline	Day 28	11	15	60	24	5
10 Dec 前年*/ Week 1	Day 37	32	28	59	30	3
16 Dec 前年*/ Week 2	Day 43	22	17	57	39	3
28 Dec 前年*/ Week 4	Day 55	15	14	50	30	<3
27 Jan 投与年*/ Week 8	Day 85	11	10	55	23	5
24 Feb 投与年*/ Week 12	Day 0	12	15	50	21	9
02 Mar 投与年*/ Week E1	Day 6	12	13	54	21	7
10 Mar 投与年*/ Week E2	Day 14	15	14	45	24	5
23 Mar 投与年*/ Week E4	Day 27	16	19	63	25	7
27 Mar 投与年*/ Week E8	Day 31	22	20	43	29	9
24 May 投与年*/ Week E12	Day 89	24	21	64	27	9
10 Aug 投与年*/ Week E24	Day 167	14	16	49	27	7
04 Nov 投与年*/ Week E36	Day 253	14	17	65	17	7
25 Jan 翌年*/ Week E48	Day 335	16	28	66	22	5

ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; E=Extension; GGT=gamma glutamyltransferase
a　The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): MG0010 Listing 16.2.1.1, MG0010 Listing 16.2.8.2, MG0011 16.2.1.1, MG0011 Listing 16.2.8.2

投与年＊ 2 月 23 日　MG0010 試験最終投与。

20[redacted]年 2 月 24 日　MG0010 試験最終来院。MG0010 試験を完了した。
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°C、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°C、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、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pO2が77.9mmHg、HCO_3が20mmol/L、血液ガスが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°C、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）、重症筋無力症（5 回目）、重症筋無力症（6 回目）】

年齢、人種、性別、体重（先行試験登録時）	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（1～6 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）、MG の悪化（重症筋無力症）（5 回目）、MG の悪化（重症筋無力症）（6 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 重症筋無力症（5回目）：高度、用量変更なし、回復 重症筋無力症（6回目）：高度、用量変更なし、回復
発現までの日数、持続期間[a]	重症筋無力症（1回目）：14日[b]、5日間 重症筋無力症（2回目）：49日[b]、5日間 重症筋無力症（3回目）：233日[c]、2日間 重症筋無力症（4回目）：273日[c]、2日間 重症筋無力症（5回目）：363日[c]、3日間 重症筋無力症（6回目）：370日[c]、3日間
SAE発現時の投与量	重症筋無力症（1回目）：プラセボ 重症筋無力症（2回目）：プラセボ 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 重症筋無力症（5回目）：ジルコプラン0.3mg/kg 重症筋無力症（6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 重症筋無力症（5回目）：関連なし 重症筋無力症（6回目）：関連なし

a. 発現日を1日とした転帰日までの日数
b. 先行試験のプラセボ投与開始日を1日とした発現日までの日数
c. 本試験の治験薬投与開始日を1日とした発現日までの日数

処置及び経過

治験責任医師によると、被験者は、試験参加前にPLEX、IVIg、及びステロイドパルス療法を1～2ヵ月ごとに受けていた。

前年* 10月21日	MG0010試験に参加。
	前年* 10月21日、被験者のMG-ADL総スコアは13及びQMG総スコアは22であった。
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。
	治験責任医師によると、プラセボ投与の10日後、MG症状が悪化してレスキュー療法が必要であった。
	前年* 11月4日、被験者のMG-ADL総スコアは13及びQMG総スコアは21であった。
前年* 11月17日	MGの悪化（1回目）が発現した（MG0010試験のプラセボ投与開始14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。
	前年* 11月17日（第5回来院）、MG-ADL総スコアが15及びQMG総スコアが21であったため、レスキュー療法を受けるために被験者は入院した。前年* 11月17日～前年* 11月21日、被験者はレスキュー療法を受けた（人免疫グロブリン、ポリエチレングリコール）。前年* 11月21日、被験者は退院した。
前年* 11月21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5日後）。
前年* 12月22日	MGの悪化（2回目）が発現した（MG0010試験のプラセボ投与開始49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。
	前年* 12月22日、MGの悪化のため、被験者は再入院した。被験者のMG-ADL総スコアは14及びQMG総スコアは21であった。これらのスコアから、治験責任医師はレスキュー療法が必要と判断した。前年* 12月22日～前年* 12月26日、被験者はレスキュー療法を受けた（IVIg）。前年* 12月26日、被験者は退院した。
前年* 12月26日	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）。
投与年* 1月26日	MG0010試験最終投与。

20[redacted]年 1月 27日	MG0010 試験最終来院。MG0010 試験を完了した。 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（3 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（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。MG-ADL 総スコアは 12、QMG 総スコアは 20 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（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 2 日後）。
投与年* 10月 26日	MG の悪化（4 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（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。 投与年* 9 月 29 日（Week 36）、被験者の MG-ADL 総スコアは 12、QMG 総スコアは 19 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 総スコアは 13、QMG 総スコアは 20 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。
投与年* 10月 27日	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 2 日後）。 翌年* 1 月 5 日、被験者の MG-ADL 総スコアは 12、QMG 総スコアは 19 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（5 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（5 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	MG の悪化（5 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（5 回目）の転帰は「回復」であった（発現から 3 日後）。 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。
翌年* 1月 31日	MG の悪化（6 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（6 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	MG の悪化（6 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（6 回目）の転帰は「回復」であった（発現から 3 日後）。 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、被験者は本試験を中止した（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（1 回目）、重症筋無力症（2 回目）】

年齢、人種、性別、体重（先行試験登録時）	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）	重症筋無力症（1 回目）：alfacalcidol、ciclosporin、combination of calcium carbonate, magnesium, manganese, vitamin D, and zinc、esomeprazole、prednisolone、luseogliflozin、voglibose、clotrimazole、pyridostigmine、rebamipide、paracetamol 重症筋無力症（2 回目）：alfacalcidol、ciclosporin、combination of calcium carbonate, magnesium, manganese, vitamin D, and zinc、esomeprazole、prednisolone、luseogliflozin、voglibose、clotrimazole、pyridostigmine、rebamipide、iron
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、投与中止、軽快
発現までの日数、持続期間 [a]	重症筋無力症（1 回目）：71 日 [b]、7 日間 重症筋無力症（2 回目）：145 日 [c]、罹患中
SAE 発現時の投与量	重症筋無力症（1 回目）：プラセボ 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. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数
b. 先行試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
c. 本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数

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* 9 月 29 日	筋力低下の症状を伴う MG の悪化が発現した。筋力低下の症状を伴う MG の悪化は非重篤、重症度は高度（グレード 3）、治験薬と関連なしと判断された。
投与年* 10 月 8 日	非重篤な MG の悪化が重篤な MG の悪化（1 回目）となった（MG0010 試験のプラセボ投与開始 71 日後）。 投与年* 10 月 8 日、被験者は入院し、人免疫グロブリンを投与年* 10 月 9 日～投与年* 10 月 13 日まで投与された。投与年* 10 月 14 日、被験者は退院した。症状の悪化がプラセボ投与開始前から認められていたため、治験責任医師は MG の悪化とプラセボ投与に因果関係はないと考えた。悪化の原因はなかった。
投与年* 10 月 14 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 7 日後）。
投与年* 10 月 21 日	MG0010 試験最終投与。
20[redacted]年 10 月 22 日	MG0010 試験最終来院。MG0010 試験を完了した。 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* 1 月 22 日	胃腸炎が発現した（本試験の治験薬投与開始 93 日後）。胃腸炎は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。被験者は *Bifidobacterium Lactis*（翌年* 1 月 22 日～翌々年* 1 月 29 日）及び paracetamol（翌年* 1 月 22 日～翌々年* 1 月 25 日）を投与された。
翌年* 2 月 18 日	胃腸炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。胃腸炎の転帰は「回復」であった（発現から 28 日後）。
翌年* 3 月 11 日	MG の悪化（2 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（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 15 日	非重篤な MG の悪化（2 回目）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。 重篤及び非重篤な MG の悪化（2 回目）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* 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。

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（2 回目）］のため、被験者は試験を本中止した（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	多汗症（両手）、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、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.　本試験の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）、血糖は 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
04 May 翌年* / Week E36	Day 254	118/75	69
10 Aug 翌年* / Week E48	Day 352	132/75	76

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	376.4
19 Nov 投与年* / Week E12	Day 88	58	880	153	113	368	NAV	363.9

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。

翌年* 2月14日　上気道感染が発現した（本試験の治験薬投与開始 176 日後）。上気道感染は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。

翌年* 2月22日　上気道感染に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。上気道感染の転帰は「回復」であった（発現から 9 日後）。

翌年* 4月24日　皮膚真菌感染が発現した（本試験の治験薬投与開始 245 日後）。皮膚真菌感染は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。被験者は hydrocortisone miconazole 及び terbinafine を投与された。
皮膚真菌感染に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の皮膚真菌感染の転帰は「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：遠隔転移を伴う新生物】

年齢、人種、性別、体重（先行試験登録時）	7[redacted] 歳、白人、男性、10[redacted] kg
既往歴	指切断、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、levothyroxine、glycerol and hypromellose with macrogol、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. 本試験の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* 5 月 28 日	精神状態変化が発現した（MG0010 試験のプラセボ投与開始 8 日後）。精神状態変化は非重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。 精神状態変化に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。精神状態変化の転帰は「回復」であった（発現と同日）。
投与年* 8 月 12 日	MG0010 試験最終投与。
20[redacted] 年 8 月 13 日	MG0010 試験最終来院。MG0010 試験を完了した。 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 14 日	膀胱炎が発現した（本試験の治験薬投与開始 33 日後）。膀胱炎は非重篤、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 fluconazole、sulfamethoxazole、及び trimethoprim を投与された。 膀胱炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の膀胱炎の転帰は「未回復」であった。
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。 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* 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。
投与年* 11 月 8 日	最終来院。被験者は同意撤回により本試験を中止した（治験薬の最終投与日：投与年* 9 月 24 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（1 回目、2 回目）】

年齢、人種、性別、体重	4[redacted] 歳、アジア人、男性、8[redacted] kg
既往歴	B 型肝炎、胸腺腫、胸腺摘除
合併症	季節性アレルギー（花粉症）、脂肪肝、椎間板突出（腰椎椎間板ヘルニア）、2 型糖尿病、足部白癬、片頭痛、不眠症、腎結石症（右腎結石）、腎嚢胞、脊椎靱帯骨化症、眼精疲労（調節性眼精疲労 NOS）、ドライアイ、下痢
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）：calcitriol、prednisolone、pyridostigmine、vonoprazan、sulfamethoxazole with trimethoprim、lomerizine、loxoprofen、heparinoid、canagliflozin with teneligliptin、cyclosporine、folic acid、metformin 重症筋無力症（2 回目）：clindamycin、olmesartan、luliconazole、naphazoline
SAE（PT）	MG の悪化（重症筋無力症）（1 回目、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）：505 日、15 日間 重症筋無力症（2 回目）：617 日、8 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. 本試験の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* 8 月 18 日	MG0010 試験に参加。
投与年* 9 月 7 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* 11 月 29 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted] 年 11 月 30 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 20 日、翌年* 7 月 11 日、翌々年* 2 月 11 日、被験者は COVID-19 ワクチン（tozinameran）を接種された。
翌々年* 4 月 18 日	MG の悪化（1 回目）が発現した（本試験の治験薬投与開始 505 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。
	翌々年* 4 月 18 日（Week E72 来院日）、MG の悪化傾向（重症度：高度）（1 回目）が認められ、レスキュー療法のため入院が必要であった。翌々年* 4 月 25 日、被験者は入院した。翌々年* 4 月 26 日～翌々年* 4 月 30 日、被験者はレスキュー療法として Venoglobulin IH（人免疫グロブリン）静注療法を受けた。翌々年* 5 月 2 日、被験者は退院した。
翌々年* 5 月 2 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 15 日後）。
翌々年* 8 月 8 日	MG の悪化（2 回目）が発現した（本試験の治験薬投与開始 617 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。
	翌々年* 8 月 8 日（Week E88）、MG の悪化傾向（重症度：高度）（2 回目）が認められ、レスキュー療法のため入院が必要であった。被験者には、疲労、眼瞼下垂、咀嚼筋力低下等の症状が認められた。翌々年* 8 月 9 日、被験者は入院した。翌々年* 8 月 9 日～翌々年* 8 月 13 日、被験者はレスキュー療法として Venoglobulin IH（人免疫グロブリン）静注療法を受けた。翌々年* 8 月 15 日、被験者は退院した。治験責任医師によると、咀嚼筋力低下に顕著な改善が認められた。リスク因子にはストレスとライフスタイルが含まれた。
翌々年* 8 月 15 日	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 8 日後）。
翌々年* 8 月 28 日	ＣＯＶＩＤ－１９が発現した（本試験の治験薬投与開始 637 日後）。ＣＯＶＩＤ－１９は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。

翌々年* 9月7日	ＣＯＶＩＤ－１９に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。ＣＯＶＩＤ－１９の転帰は「回復」であった（発現から 11 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：大腸ポリープ】

年齢、人種、性別、体重	7[redacted] 歳、アジア人、女性、4[redacted]kg
既往歴	子宮平滑筋腫、胸腺生検、胸膜癒着術、湿疹、膀胱炎、ドライアイ、食欲減退、胸腺腫
合併症	味覚障害、胸腺の悪性新生物、ステロイド糖尿病、便秘、頻尿、頚部痛
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）	lansoprazole、loxoprofen、tacrolimus、linaclotide、prednisolone、combination of alogliptin with metformin、efinaconazole、liranaftate
SAE（PT）	大腸ポリープ（大腸ポリープ）
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]	395 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.　本試験の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 13 日	MG0010 試験に参加。
投与年* 4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 18 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted]年 7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。
翌年* 3月 16 日	膀胱炎（1 回目）が発現した（本試験の治験薬投与開始 241 日後）。膀胱炎（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。膀胱炎（1 回目）に対する治療として、被験者は cefditoren pivoxil 及び choreito を投与された。
翌年* 3月 22 日	膀胱炎（1 回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。膀胱炎（1 回目）の転帰は「回復」であった（発現から 7 日後）。
翌年* 6月 22 日	膀胱炎（2 回目）が発現した（本試験の治験薬投与開始 339 日後）。膀胱炎（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。膀胱炎（2 回目）に対する治療として、被験者は cefditoren pivoxil を投与された。
翌年* 6月 27 日	膀胱炎（2 回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。膀胱炎（2 回目）の転帰は「回復」であった（発現から 6 日後）。
翌年* 7月 20 日	白癬感染が発現した（本試験の治験薬投与開始 367 日後）。白癬感染は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。 湿疹が発現した。湿疹は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された、、軽度のあり、治験薬と関連なしと判断された。 翌年* 7月 20 日、被験者は治療薬として difluprednate、efinaconazole、及び liranaftate を投与された。
翌年* 7月 27 日	湿疹の転帰は「回復」であった。
翌年* 8月 17 日	大腸ポリープが発現した（本試験の治験薬投与開始 395 日後）。大腸ポリープは重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。 翌年* 8月 17 日、被験者は右下腹部痛のため近医を受診した。同日、被験者は入院し、CT 検査を受けた（結果の報告なし）。翌年* 8月 18 日、内視鏡検査で大腸ポリープが確認された。被験者は大腸ポリープ切除術を受けた。大腸ポリープ切除にあたり、蠕動抑制のため、被験者は scopolamine 及び pethidine を投与された。同日、大腸ポリープの SAE は消失し、被験者は退院した。術後の経過に問題はなかった。
翌年* 8月 18 日	大腸ポリープに対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。大腸ポリープの転帰は「回復」であった（発現から 2 日後）。

翌年* 8月 19日	帯状疱疹が発現した（本試験の治験薬投与開始 397 日後）。帯状疱疹は非重篤、重症度は中等度、治験薬と関連ありと判断された。本事象に対する治療として、被験者は amenamevir、loxoprofen、rebamipide、vidarabine、及び pregabalin を投与された。 帯状疱疹及び白癬感染に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の帯状疱疹及び白癬感染の転帰は「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：腎不全】

年齢、人種、性別、体重	6[redacted]歳、白人、男性、10[redacted]kg
既往歴	虫垂切除
合併症	尿路結石、高血圧、糖尿病、動脈硬化症、脊椎痛
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）	combination of amlodipine, indapamide, and perindopril、 pyridostigmine、omeprazole
SAE（PT）	腎不全（腎不全）
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]	156 日、8 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.　本試験の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 10日	MG0010 試験に参加。
投与年* 10月 6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 28日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted]年 12月 29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 21日	気管支炎が発現した（本試験の治験薬投与開始 114 日後）。気管支炎は非重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。気管支炎に対する治療として combination of amoxicillin with clavulanate 及び cefuroxime が投与された（腎不全に対する併用被疑薬）。
翌年* 5月 10日	気管支炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。気管支炎の転帰は「回復」であった（発現から 20 日後）。

翌年* 6月2日	腎不全が発現した（本試験の治験薬投与開始156日後）。腎不全は重篤、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2日、被験者は軟便（多数回）、悪心、及び嘔吐の消化不良症状のため入院した。被験者は糖尿病及びMGに対する治療を受けた。全身状態はある程度良好であり、肺野外部の肺胞音は正常で、心拍数は110bpm、心音は静かで減弱していた。肋骨横隔膜角圧痛（ゴールドフラム症候群の徴候）は両側とも陰性であり、腹部は膨張しており痛みはなく、激しい蠕動及び腹部刺激症状が認められた。同日、ECGの結果、洞調律は120bpmであり、上室性の追加拍動及び左脚前枝ヘミブロックが認められた。炎症パラメータの上昇及び腎不全が記録された。翌年* 6月3日、胸部X線検査の結果、肺野に間質性の陰影は認められず、心陰影は正常であり、横隔膜ドームの下に病的なガス形成はなかった。血圧は、翌年* 6月3日に126/65mmHg、翌年* 6月4日に123/62mmHg、翌年* 6月6日に130/80mmHg、及び翌年* 6月8日に146/88mmHgであった。 翌年* 6月8日、腹部超音波検査では、腸内ガスからの多数の反射により腹部組織の評価が困難であった。肝臓は右鎖骨中央線で肥大（約17cm）し、実質のエコー輝度が顕著に上昇しており（脂肪症の徴候）、均一で、確認可能な限局性病変は認められなかった。胆管の膨張はなく、胆嚢壁は薄く結石は認められなかった。膵臓は、体内で断片として認められ（膨張なし）、エコー輝度は正常で、均一であり、限局性病変は認められなかった。脾臓は均一で、肥大していなかった。腎臓の大きさ、エコー輝度、並びに腎実質及び腎洞の分化はいずれも正常であり、腎実質の厚さも正常で、尿閉及び観察可能な結石の徴候は認められなかった。左腎に直径1.0cmの傍腎盂嚢胞が認められた。腹部大動脈は中央深部に位置し、直径約2.2cmで、断片的に認められ、わずかに膨張しており、検査中の評価が困難であった。腹膜後腔は腸内ガスからの反射で一部不明瞭な部分があり、観察可能な領域はクリアであった。空の膀胱及び前立腺は評価不能であり、腹腔及び骨盤には遊離体液はなかった。入院中の診断は、急性腎不全（詳細不明）、脱水、急性胃腸炎、2型糖尿病、脂肪肝、腎嚢胞、及びMGであった。被験者は、combination of glucose, potassium, and sodium citrate acid、metronidazole、ceftriaxone、omeprazole、metoclopramide、sodium chloride、腎不全に対するpotassium chloride、pyridostigmine、multi electrolyte fluids、及びmetforminを投与された。翌年* 6月（日にち不明）、下痢が消失した。翌年* 6月9日、ECGの結果、洞調律は60bpmで正常であり、左脚前枝ヘミブロックが認められた。同日（翌年* 6月9日）、被験者は退院し、状態は良好であった。かかりつけ医の指導下での経過観察及び退院後の治療、並びに糖尿病に対する食事療法が推奨された。 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
03 Jun 翌年*	Day 156	C-reactive protein	346.49mg/L	0-5mg/L
		Eosinophil count	0.01%	1 – 6%
		Lymphocyte count	17.5%	20-40%
		Eosinophil count	0.01k/μL	0.02-0.5k/μL
		Aspartate aminotransferase	52U/L	0-38U/L
		Blood triglycerides	211.13mg/dL	<150mg/dL
		Blood uric acid	16.6 mg/dL	3.6 – 7.7mg/dL
		Estimated glomerular filtration rate	25.6mL/min/1.73m²	NAV
		Blood creatinine	2.66mg/dL	0.7 – 1.2mg/dL
		Blood glucose	170mg/dL	70 – 99mg/dL
		Fibrin D-dimer	1605.54ng/mL	0 – 500ng/mL
04 Jun 翌年*	Day 157	Brain natriuretic peptide	127.50pg/mL	NAV
06 Jun 翌年*	Day 159	Mean cell hemoglobin concentration	32.2g/dL	32.3 – 36.5g/dL
		C-reactive protein	42.49mg/L	0 – 5mg/L
		Blood urea	120.4mg/L	16.6 – 48.5mg/L
		Urobilinogen	17μmol/L	3.2-16μmol/L
		Estimated glomerular filtration rate	>90mL/min/1.73m²	NAV
		Blood creatinine	0.78mg/dL	0.7 – 1.2mg/dL
		Blood potassium	3.17mmol/L	3.5 – 5.5mmol/L
08 Jun 翌年*	Day 161	C-reactive protein	16.88mg/L	0 – 5mg/L
		Blood potassium	3.32mmol/L	3.5 – 5.5mmol/L

NAV=not available
a The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): CIOMS# 2022034371, Listings: 16.2.1.1

翌年* 6月9日　腎不全に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。腎不全の転帰は「回復」であった（発現から8日後）。

被験者は本試験を継続した。

（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、ウイルス感染】

年齢、人種、性別、体重（先行試験登録時）	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、肩回旋筋腱板症候群（右肩回旋筋腱板障害）、尺径部痛（右尺径部痛）
MG と診断された時期	19[redacted]年[redacted]月
併用薬（SAE 発現時に使用）	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎、ウイルス感染：combination of caffeine with mepyramine and paracetamol、pyridostigmine、pantoprazole、azathioprine、vitamin D ウイルス感染：loperamide、ferrous sulfate
SAE（PT）	COVID-19 肺炎（ＣＯＶＩＤ－１９肺炎）、ウイルス感染（ウイルス感染）
重症度、治験薬の処置、転帰	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：生命を脅かす、用量変更なし、回復（後遺症あり） ウイルス感染：高度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：269 日、34 日間 ウイルス感染：745 日、3 日間
SAE 発現時の投与量	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：ジルコプラン 0.3mg/kg ウイルス感染：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：関連なし ウイルス感染：関連なし

a. 本試験の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	
被験者には喘息の家族歴がなく、被験者の姉妹が慢性閉塞性肺疾患に罹患していた。被験者には既知のアレルギーはなく、非喫煙者で、アルコール及び薬物を摂取していなかった。被験者には喘息及び再発性の呼吸器感染症の既往がなかった。	
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。
前々年* 12月27日	MG0009試験の継続パート中に左母指及び左足趾の爪真菌症が発現した（MG0009試験の治験薬投与開始151日後、ジルコプラン0.1mg/kg投与151日間）。左母指及び左足趾の爪真菌症はいずれも非重篤、重症度はそれぞれ軽度及び中等度、治験薬と関連なしと判断された。 爪真菌症に続発する左母指爪の疼痛（1回目）及び左足趾爪の疼痛（3）が発現した。爪真菌症に続発する左母指爪の疼痛及び左足趾爪の疼痛（3）はいずれも非重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。
前年* 1月2日	爪真菌症に続発する左母指爪の疼痛（1回目）及び左足趾爪の疼痛（3）の転帰は「回復」であった。 爪真菌症に続発する左母指爪の疼痛（2回目）及び左足趾爪の間欠的な疼痛（3）が発現した。爪真菌症に続発する左母指爪の疼痛及び左足趾爪の間欠的な疼痛（3）はいずれも非重篤、重症度はそれぞれ軽度及び中等度、治験薬と関連なしと判断された。被験者はclobetasol、efinaconazole、及びterbinafineを投与された。
前年* 2月12日	左母指の爪真菌症の転帰は「回復」であった（発現から48日後）。本報告時点の左足趾の爪真菌症の転帰は「未回復」であった。 爪真菌症に続発する左母指爪の疼痛（2回目）の転帰は「回復」であった。
前年* 2月28日	爪真菌症に続発する左足趾爪の間欠的な疼痛（3）の転帰は「回復」であった。
前年* 4月5日	MG0009試験の継続パート中に副鼻腔炎（1回目）が発現した（MG0009試験の治験薬投与開始250日後、ジルコプラン0.1mg/kg投与250日間）。副鼻腔炎（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amoxicillinを投与された。
前年* 4月13日	副鼻腔炎（1回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。副鼻腔炎（1回目）の転帰は「回復」であった（発現から9日後）。
前年* 5月14日	MG0009試験の継続パート中に上咽頭炎（1回目）が発現した（MG0009試験の治験薬投与開始289日後、ジルコプラン0.1mg/kg投与289日間）。上咽頭炎（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combination of dextromethorphan with doxylamine and paracetamol、combination of dextromethorphan with guaifenesin, paracetamol, and pseudoephedrine、lidocaine with polymyxin B sulfateを投与された。
前年* 6月15日	上咽頭炎（1回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。上咽頭炎（1回目）の転帰は「回復」であった（発現から33日後）。
前年* 10月14日	MG0009試験の継続パート中に上咽頭炎（2回目）が発現した（MG0009試験の治験薬投与開始442日後、ジルコプラン0.1mg/kg投与442日間）。上咽頭炎（2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combination of chlorphenamine with paracetamol and pseudoephedrineを投与された。
前年* 10月17日	ジルコプラン0.3mg/kg群に再割付けされた。
前年* 10月21日	上咽頭炎（2回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。上咽頭炎（2回目）の転帰は「回復」であった（発現から8日後）。
前年* 12月7日	MG0009試験の継続パート中に上咽頭炎（3回目）が発現した（MG0009試験の治験薬投与開始496日後、ジルコプラン0.3mg/kg投与52日間）。上咽頭炎（3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combination of chlorphenamine with paracetamol and pseudoephedrineを投与された。
前年* 12月14日	上咽頭炎（3回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。上咽頭炎（3回目）の転帰は「回復」であった（発現から8日後）。
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* 4月17日	MG0009試験の継続パート中に尿路感染が発現した（MG0009試験の治験薬投与開始628日後、ジルコプラン0.3mg/kg投与184日間）。尿路感染は非重篤、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ciprofloxacinを投与された。

投与年* 4月24日	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。尿路感染の転帰は「回復」であった（発現から8日後）。
投与年* 5月19日	MG0009試験最終投与。
20[redacted]年 6月16日	MG0009試験最終来院。MG0009試験を完了した。 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* 9月23日	帯状疱疹が発現した（MG0009試験の治験薬投与開始787日後、本試験の治験薬投与開始100日後）。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。
翌年* 2月24日	副鼻腔炎（2回目）が発現した（MG0009試験の治験薬投与開始941日後、本試験の治験薬投与開始254日後）。副鼻腔炎（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。被験者はibuprofen with pseudoephedrineを投与された。
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。同日、ECGは異常所見を示した。同日、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、INRが1.27（単位及び基準範囲の報告なし）、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rivaroxaban及び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 syrup、sodium phosphate、potassium chloride、magnesium、dalteparin、hydromorphone、piperacillin and tazobactam、dexamethasone、azathioprine、pyridostigmine、acetaminophen、pantoprazole、salbutamol、tocilizumab、lidocaine、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2日	副鼻腔炎（2回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。副鼻腔炎（2回目）の転帰は「回復」であった（発現から38日後）。
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）。
翌年* 9月16日	失神が発現した（MG0009試験の治験薬投与開始1145日後、本試験の治験薬投与開始458日後）。失神は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断され、治験薬の用量を変更しなかった。失神の転帰は「回復」であった（発現同日）。

翌年* 9月 30日　帯状疱疹に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。帯状疱疹の転帰は「回復」であった（発現から 373 日後）。

被験者の臨床検査結果を以下に示した。

Date/Visit	Study Day[a]	Blood pressure (mmHg)	Pulse rate (bpm)
16 Jun 投与年* / Week E84	Day 28	132/84	91
14 Sep 投与年* / Week E96	Day 118	125/84	91
09 Nov 投与年* / Week E108	Day 174	137/81	96
02 Mar 翌年* / Week E120	Day 287	137/82	97
18 May 翌年* / Week E132	Day 364	123/81	102
12 Aug 翌年* / Week E144	Day 450	134/87	101
08 Nov 翌年* / Week E156	Day 538	123/80	92
01 Feb 翌々年* / Week E168	Day 623	148/92	91
26 Apr 翌々年* / Week E180	Day 707	142/83	92
18 Jul 翌々年* / Week E192	Day 790	113/78	119

E=Extension
a The study day is calculated from the date of informed consent in MG0011.
Data source(s): MG0011 Listing 16.2.1.1, MG0011 Listing 16.2.9

翌年* 10月 3日　結膜炎が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始 1162 日後、本試験の治験薬投与開始 475 日後）。結膜炎は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断され、治験薬の用量を変更しなかった。

翌年* 10月 10日　結膜炎の転帰は「回復」であった（発現から 8 日後）。

翌々年* 1月（日にち不明）、胸部 CT 検査で、以前に認められたびまん性の両側間質性及び気腔疾患近位への顕著な間隔の回復が示された。右傍縦隔の瘢痕化と両側のかすかなすりガラス状陰影が存在し、COVID-19 の後遺症と一致していた。翌々年* 4月（日にち不明）、経胸壁心エコー検査では、推定左室 EF が 60%～65%、軽度の拡張機能障害、右心室の寸法と収縮性は正常、収縮期肺圧が 34mmHg、右心房圧が 3mmHg、軽度から中等度の線維石灰性狭窄、軽度の逆流、微量の逆流を伴う僧帽弁硬化症が示され、顕著な心嚢液貯留は認められなかった。

翌々年* 6月 25日　ウイルス感染が発現した。ウイルス感染の重症度は高度であった。
被験者は、インフルエンザ様の症状を呈する疾患に罹患していた息子と接触していた。被験者は咳嗽、体及び関節の疼痛、息切れの悪化、湿性咳、上気道感染、及び顕著な気管支痙攣を有し、仰臥位をとることができず、大きな疲労感があった。胸部中央の疼痛は、咳嗽時に悪化した。被験者には下痢の症状があり、経口摂取量が低下した。被験者には、眼球及びその他の局所的脱力はなかった。被験者は、一定の軽度で間欠的な複視を有していた。発熱はなく、胸痛、起坐呼吸、動悸、及び腹痛もなかった。

翌々年* 6月30日	ウイルス感染が発現した（MG0009試験の治験薬投与開始1432日後、本試験の治験薬投与開始745日後）。ウイルス感染は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 翌々年* 6月30日、被験者は、4～5日間罹患している呼吸器感染、自覚的発熱、悪寒、鼻漏、副鼻腔痛、くしゃみ、白黄色の痰を伴う咳嗽、及び息切れのため、救急救命室を受診した。被験者はparacetamol及びibuprofenを服用してわずかに回復したが、疲労及び発汗が継続した。同日（翌々年*6月30日）、被験者は入院した。臨床検査結果（基準範囲及び単位の報告なし）は、ヘモグロビンが132、好中球数が12.2、血小板数が267、WBC数が14.1、血中塩化物が97、血中クレアチンが46、アニオンギャップが11、血中ナトリウムが137、血中重炭酸塩が29、血糖が7、血中カリウムが3.2、呼吸数が32、及び脈拍数が132であった。被験者のバイタルサインは、血圧が173/80mmHg、体温が37.4℃、及び酸素飽和度が97%であった。微生物検査では喀痰cx prelim 3+グラム陽性球菌、インフルエンザウイルス及びCOVID-19の検査結果は陰性、胸部X線検査では肺容積が非常に小さいことが示された。被験者はsalbutamol、doxycycline、ciclesonide、fluticasone、ipratropium、及びmometasoneを投与された。翌々年*7月2日、被験者は退院した。退院時にdoxycycline、salbutamol、prednisone、及びpotassium chlorideを処方された。
翌々年* 7月2日	ウイルス感染に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。ウイルス感染の転帰は「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0.1mg/kg／ジルコプラン0.1mg/kg／ジルコプラン0.3mg/kg群、SAE：腎結石症（1回目）、肺炎、敗血症（1回目）、尿管結石症、腎結石症（2回目）、Ｃ型肝炎、ＣＯＶＩＤ－１９、敗血症（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、感染性胆嚢炎】

年齢、人種、性別、体重（先行試験登録時）	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（腎結石の増悪）、狭心症、膀胱頚部手術、胆嚢炎、胃瘻造設術、栄養障害、心筋虚血、器質性勃起機能不全
合併症	腎結石症、胆石症（胆嚢発作の既往あり）、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（間欠性の動悸）、斜視、椎間板変性症（頸部椎間板変性症）、心房細動、胆管結石（総胆管結石症）、心停止、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）	腎結石症（1回目）、肺炎、敗血症（1回目）、尿管結石症、腎結石症（2回目）、Ｃ型肝炎、ＣＯＶＩＤ－１９、敗血症（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、感染性胆嚢炎：Omeprazole、Prednisolone、Pyridostigmine、Salbutamol、Fluticasone、Cholecalciferol、Ergocalciferol、Hydrocortisone 腎結石症（1回目）、肺炎、敗血症（1回目）、尿管結石症、腎結石症（2回目）、Ｃ型肝炎、ＣＯＶＩＤ－１９、敗血症（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 尿管結石症、腎結石症（2回目）、Ｃ型肝炎、ＣＯＶＩＤ－１９、敗血症（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、感染性胆嚢炎：Tamulosin、Pyridoxine 腎結石症（2回目）、Ｃ型肝炎、ＣＯＶＩＤ－１９、敗血症（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：Apixaban ＣＯＶＩＤ－１９、敗血症（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、感染性胆嚢炎：Ibuprofen ＣＯＶＩＤ－１９、敗血症（2回目）：Vancomycin、Oseltamivir 処置後出血、無脈性電気活動：Metoprolol、Albumin human、Amiodarone、Potassium with sodium chloride、Diltiazem、Insulin、Quetiapine、Ampicillin、Clonazepam、Heparin 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、感染性胆嚢炎：Paracetamol 胆管炎、膵炎、処置後敗血症、胆管狭窄、感染性胆嚢炎：Gabapentin、Amiodarone、Lidocaine 胆管炎、膵炎、処置後敗血症、胆管狭窄：Folic acid with iron 胆管炎、膵炎、処置後敗血症：Cefepime、Metronidazole、Piperacillin with tazobactam 胆管狭窄、感染性胆嚢炎：Esomeprazole、Carbamazepine 感染性胆嚢炎：Hydrogen peroxide、Triamcinolone、Caffeine and codeine with paracetamol、acetylsalicylic acid、apixaban、nifedipine、piperacillin with tazobactam、risankizumab、tacrolimus、vancomycin
SAE（PT）	腎臓結石（腎結石症）（1回目）、肺炎（肺炎）、敗血症（敗血症）（1回目）、左閉塞性尿管結石（尿管結石症）、腎臓結石（腎結石症）（2回目）*、Ｃ型肝炎の診断（Ｃ型肝炎）、COVID-19 ウイルスの診断（ＣＯＶＩＤ－１９）、COVID-19 関連の敗血症（敗血症）（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）、ERCP 後膵炎関連の敗血症（処置後敗血症）、胆管狭窄（胆管狭窄）、多菌増殖を伴う壊疽性胆嚢炎（感染性胆嚢炎）
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（1回目）：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 Ｃ型肝炎：中等度、用量変更なし、未回復 ＣＯＶＩＤ－１９：生命を脅かす、投与中断、回復（後遺症あり） 敗血症（2回目）：生命を脅かす、投与中断、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 感染性胆嚢炎：高度、投与中断、回復

発現までの日数、持続期間[a]	腎結石症（1回目）：406日[b]、28日間 肺炎：408日[b]、16日間 敗血症（1回目）：408日[b]、7日間 尿管結石症：428日[b]、6日間 腎結石症（2回目）：555日[b]、2日間 C型肝炎：3日[c]、罹患中 ＣＯＶＩＤ－１９：55日[c]、65日間 敗血症（2回目）：55日[c]、65日間 処置後出血：92日[c]、1日間 無脈性電気活動：92日[c]、1日間 胆管炎：274日[c]、16日間 膵炎：274日[c]、16日間 処置後敗血症：274日[c]、16日間 胆管狭窄：379日[c]、3日間 感染性胆嚢炎：871日[c]、10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 C型肝炎：ジルコプラン0.3mg/kg ＣＯＶＩＤ－１９：ジルコプラン0.3mg/kg 敗血症（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 感染性胆嚢炎：ジルコプラン0.3mg/kg
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 C型肝炎：関連なし ＣＯＶＩＤ－１９：関連なし 敗血症（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 感染性胆嚢炎：関連なし

a.　発現日を1日とした転帰日までの日数
b.　先行試験の治験薬投与開始日を1日とした発現日までの日数
c.　本試験の治験薬投与開始日を1日とした発現日までの日数
* 事象は、MG0009試験の治験薬最終投与23日後に発現した。

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。

前年* 9月3日	MG0009 試験の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 70 日間）。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。 前年* 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。
前年* 9月5日	MG0009 試験の継続パート中に肺炎及び敗血症（1回目）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 72 日間）。肺炎及び敗血症（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。 前年* 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、及び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 WBC 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。腹部及び腎結石の CT 検査（非造影）で、膵嚢胞が認められた。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（前年* 9月5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。 前年* 9月6日、頭部 CT 検査では、急性頭蓋内出血、正中線シフト及び水頭症、並びに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。前年* 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（1回目）、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（前年* 9月11日）、被験者は退院した。
前年* 9月11日	敗血症（1回目）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）。 前年* 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。前年* 9月18日、被験者は退院した。前年* 9月19日、息切れ及び立ちくらみの症状が軽快した。前年* 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。
前年* 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）。

前年＊ 9月 25 日

MG0009 試験の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 92 日間）。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。

前年＊ 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。別に腹部 CT 検査が行われ、膵管内乳頭粘液性腫瘍の可能性が挙げられた。前年＊ 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、及び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、eGFR は 41.03mL/分/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。前年＊ 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。前年＊ 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。前年＊ 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 前年*	Day 436	0.3	Leucocyte count	24.6	×10^3/µL	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	×10^3/µL	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 前年*	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 前年*	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 前年*	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	×10^3/µL	4.5 – 11
			Red blood cell	4.26	×10^6/µL	4.5 – 6.0
			Hemoglobin	12.6	g/dL	13.9 – 16.3
			Hematocrit	38.6	%	42 – 52
			Platelet count	281	×10^3/µL	150 – 450
29 Sep 前年*	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, MG0009 Listing 16.1.7, MG0009 Listing 16.2.9.1

前年* 9月 30 日　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）。
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）。

投与年* 1月 7 日　MG0009 試験最終投与。

投与年* 1月 23 日　本試験に参加した。

投与年* 1月30日	MG0009　試験の継続パート中（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。 投与年* 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。被験者に発熱、悪寒、及び嘔吐はなかった。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（投与年* 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、明確な限局性硬化及び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。腎周囲の体液貯留及び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、及び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。腹部CTの再検査では以前と同様に管内乳頭粘液性新生物の可能性が示唆され、MRIによる精密検査が推奨された。尿中ビリルビンは陰性で、C型肝炎ウイルス抗体に対する反応が認められた。投与年* 1月31日、尿管瘻造設を伴う膀胱尿道鏡検査、腎盂鏡検査、及びダブルステントの留置を伴う砕石術が実施された。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。

投与年* 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）。

投与年* 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、投与年* 1月30日のCT検査時（1.6cm）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 投与年*	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 投与年*	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 投与年*	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, MG0009 Listing 16.1.7, MG0009 Listing 16.2.9.1

20[redacted]年 2月 11 日　MG0009 試験最終来院。MG0009 試験を完了した。
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。
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* 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, MG0011 Listing 16.2.1.1

投与年* 4月5日	ＣＯＶＩＤ－１９及び敗血症（2 回目）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）。ＣＯＶＩＤ－１９及び敗血症（2 回目）はいずれも重篤、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 5 日、新型コロナウイルスに対する 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 関連の錯乱状態及び急性腎障害、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（2 回目）、並びに 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* 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。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。
投与年* 6月8日	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。 ＣＯＶＩＤ－１９及び敗血症（2回目）に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。ＣＯＶＩＤ－１９及び敗血症（2回目）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）。 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、処置後敗血症、及びエンテロバクター感染が発現した（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。エンテロバクター感染は非重篤、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 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 19 日	エンテロバクター感染に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。エンテロバクター感染の転帰は「回復」であった（発現から 10 日後）。

投与年* 11 月 20 日	クロストリジウム・ディフィシレ感染が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始 850 日後、本試験の治験薬投与開始 284 日後）。クロストリジウム・ディフィシレ感染は非重篤、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 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 $12.3\times10^3/\mu L$、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 $553\times10^3/\mu L$ 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）。
投与年* 11 月 29 日	クロストリジウム・ディフィシレ感染に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。クロストリジウム・ディフィシレ感染の転帰は「回復」であった（発現から 10 日後）。
投与年*（日付不明）	ＣＯＶＩＤ－１９が発現し、症状（不特定）が悪化した。症状は、ERCP、括約筋切開術、複数回のステント留置と除去を要する胆管炎、及び膵炎によって悪化した。
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。
翌年* 2 月 25 日	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。
翌年* 7 月（日にち不明）	注射部位結節が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始約 1073 日後、本試験の治験薬投与開始約 507 日後）。注射部位結節は非重篤、重症度は中等度、治験薬と関連ありと判断された。 注射部位結節に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の注射部位結節の転帰は「未回復」であった。

翌々年* 6月24日	腹痛及び悪心が発現した。 翌々年* 6月26日、2日前からの腹痛及び悪心のため、被験者は救急救命室を受診し、多菌性の感染性胆嚢炎と診断された。救急救命室到着時、被験者は発汗、脱力、及び嗜眠を呈していた。被験者は集中治療室に移送され、血行動態が安定した後に格下げされた。
翌々年* 6月30日	感染性胆嚢炎が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始1437 日後、本試験の治験薬投与開始871　日後）。感染性胆嚢炎は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 翌々年* 6月28日、磁気共鳴胆管膵管造影検査が実施された。翌々年* 6月29日、胆道ステント留置を伴うERCPで、胆泥の堆積及び小さな結石を伴う膨張した胆嚢が示された。その他の診断には、敗血症、並びに*Enterococcal*及び*Bacterioides fragilis*菌血症を含んだ。被験者は、piperacillin with tazobactam、cefepime、metronidazole、vancomycin、及びoxycodoneを投与され、他にmetoprolol、acetylsalicylic acid、及びnifedipineも投与された。翌々年* 6月30日、術中胆道造影を伴う腹腔鏡下胆嚢摘出が実施され、頸部の結石及び多量の膿を伴う胆嚢の壊疽性水腫が示された。被験者はfentanylを投与された。外科病理検査では、急性胆嚢炎が認められた。翌々年* 7月5日、抗生物質の投与が中止された。翌々年* 7月7日、被験者のバイタルサインは、血圧が123/65mmHg、脈拍数が70bpm、体温が36°C（96.8°F）、呼吸数が18呼吸／分、及び酸素飽和度が100%であった。翌々年* 7月9日、被験者は退院し、apixabanの投与が継続された。被験者は覚醒しており機敏で、確認可能な疾病はなかった。被験者に発熱はなく、軽度な右上腹部痛に変化はなく、嘔吐及び下痢は認められず、経口耐性は良好であり、四肢に浮腫は認められなかった。
翌々年* 7月9日	感染性胆嚢炎に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。感染性胆嚢炎の転帰は「回復」であった（発現から10日後）。 治験責任医師によると、翌々年* 7月18日、被験者は入院後に治験薬の投与を再開し、感染性胆嚢炎の再発は認められなかった。治験責任医師は、多菌性の感染性胆嚢炎は治験薬と関連なく、過去に投与された薬剤（詳細不明）と関連していると判断した。翌々年* 8月22日、被験者はERCPを受けた（結果の報告なし）。 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. 本試験の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。
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* 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	16	14	55	16	5
25 Aug 投与年* / Week E12	Day 84	62	44	190	246	5

ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; E=Extension; 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

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。 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。 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。
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】

年齢、人種、性別、体重	4[redacted]歳、黒人、女性、11[redacted]kg
既往歴	扁桃摘出、２型糖尿病、胃バイパス、椎間板突出（L4-5 L5-S1の小さな椎間板突出）、子宮平滑筋腫、腹部皮下脂肪組織切除、筋腫核出術、胸腺摘除、筋肉痛（リウマチ性疾患に関連する大腿部及び腓腹部の筋肉の圧痛）
合併症	過敏症、脱毛症、片頭痛、末梢性浮腫、変形性関節症（両側性変形性膝関節症）、関節炎（炎症性関節炎）、関節リウマチ、喘息、薬物過敏症（Darvocet-N 100、oxycodone、及びPercocetに対するアレルギー）、胃食道逆流性疾患、不眠症、睡眠時無呼吸症候群、貧血、裂孔ヘルニア、肥満、冠動脈硬化症、筋痙縮、過敏性腸症候群、クッシング様症状
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）	Diclofenac、furosemide、almotriptan、prochlorperazine、salbutamol、biotin、calcium carbonate、cyanocobalamin、folic acid、thiamine、vitamin E、levothyroxine、pyridostigmine、prednisone、famotidine、azathioprine、hydroxychloroquine、montelukast、fluticasone with vilanterol、multivitamin、riboflavin、hyaluronate、lansoprazole、cyclobenzaprine、topiramate、collagen、*Cyamopsis tetragonoloba*、naproxen、melatonin、gabapentin、semaglutide、iron、metformin
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]	331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.　本試験の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 28 日	MG0010 試験に参加。
投与年* 5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* 6月 11 日	口腔咽頭痛（1回目）が発現した。口腔咽頭痛（1回目）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	口腔咽頭痛（1回目）の転帰は「回復」であった。
投与年* 6月 17 日	口腔咽頭痛（2回目）が発現した。口腔咽頭痛（2回目）は非重篤、治験薬と関連なしと判断された。
投与年* 6月 18 日	口腔咽頭痛（2回目）の転帰は「回復」であった。
投与年* 6月 22 日	口腔咽頭痛（3回目）が発現した。口腔咽頭痛（3回目）は非重篤、治験薬と関連なしと判断された。
翌年* 6月 23 日	口腔咽頭痛（3回目）の転帰は「回復」であった。
投与年* 6月 30 日	口腔咽頭痛（4回目）が発現した。口腔咽頭痛（4回目）は非重篤、治験薬と関連なしと判断された。
投与年* 7月 1 日	口腔咽頭痛（4回目）の転帰は「回復」であった。
投与年* 7月 4 日	口腔咽頭痛（5回目）が発現した。口腔咽頭痛（5回目）は非重篤、治験薬と関連なしと判断された。
投与年* 7月 5 日	口腔咽頭痛（5回目）の転帰は「回復」であった。
投与年* 8月 10 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted]年 8月 11 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* 9月 8 日	口腔障害が発現した。口腔障害は非重篤、治験薬と関連なしと判断された。
投与年* 9月 22 日	口腔障害の転帰は「回復」であった。
投与年* 12 月 16 日	上気道感染が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 214 日後、本試験の治験薬投与開始 128 日後）。口腔障害は非重篤、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 dextromethorphan cough drops を処方された。
投与年* 12 月 23 日	上気道感染に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。上気道感染の転帰は「回復」であった（発現から 8 日後）。
翌年* 1月 7 日	ＣＯＶＩＤ－１９が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 236 日後、本試験の治験薬投与開始 150 日後）。ＣＯＶＩＤ－１９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。被験者の COVID-19 ワクチン接種状況は報告されなかった。
翌年* 1月 20 日	ＣＯＶＩＤ－１９に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。ＣＯＶＩＤ－１９の転帰は「回復」であった（発現から 14 日後）。
翌年* 1月 24 日	口腔ヘルペスが発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 253 日後、本試験の治験薬投与開始 167 日後）。口腔ヘルペスは非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。 口腔ヘルペスに対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の口腔ヘルペスの転帰は「未回復」であった。
翌年* 6月 30 日	被験者は、共被疑薬である metformin による２型糖尿病の治療を開始した。被験者は、metformin によって大量の下痢を呈し、この下痢によって脱水を感じた。
翌年* 7月 7 日	MG の悪化が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 417 日後、本試験の治験薬投与開始 331 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* 7月 7 日、高度の MG 悪化により、被験者は入院した。同日、metformin の投与が中止され、下痢が消失した。被験者は免疫グロブリンによるレスキュー療法を受け、prednisone の用量が 5mg/日から 20mg/日に増量された。被験者の MG 症状は改善したが、ベースラインまでは回復しなかった。翌年* 7月 12 日、被験者は退院した。被験者はprednisone 20mg/日、5 日間の投与を完了し、翌年* 7月 13 日に prednisone 15mg/日の投与が開始された。
翌年* 7月 12 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 6 日後）。

翌年* 7月 13 日

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 423 日後、本試験の治験薬投与開始 337 日後）。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加はいずれも非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の転帰は、いずれも「未回復」であった。

被験者の臨床検査結果の一部を以下に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	ALT (4-43U/L)	AST (8-40U/L)	ALP (35-104U/L)	GGT (4-49U/L)	Bilirubin (3-21µmol/L)
11 Aug 投与年* / Screening	Day 0	13	16	63	10	5
18 Aug 投与年* / Week E1	Day 7	13	16	60	10	3
25 Aug 投与年* / Week E2	Day 14	10	15	61	11	3
10 Sep 投与年* / Week E4	Day 30	14	15	62	14	5
26 Jan 翌年* / Week E24	Day 168	12	16	66	15	5
13 Apr 翌年* / Week E36	Day 245	17	22	63	14	5
13 Jul 翌年* / Week E48	Day 336	58	80	45	13	5

ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; E=Extension; 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

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：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（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）、重症筋無力症（5 回目）】

年齢、人種、性別、体重（先行試験スクリーニング時）	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：potassium、allopurinol、carvedilol、prednisone、mycophenolate、pyridostigmine、spironolactone、famotidine、iron、fluorouracil、mupirocin、cholecalciferol、bupropion、trazodone、varenicline、diclofenac、cyanocobalamin、fluticasone、bupivacaine 処置後合併症、心筋梗塞：potassium、allopurinol、mycophenolate、prednisone、pyridostigmine、famotidine、iron、cholecalciferol、bupropion、trazodone、diclofenac、cyanocobalamin、fluticasone 心筋梗塞：linezolid 肝膿瘍、急性膵炎：potassium、allopurinol、mycophenolate、prednisone、pyridostigmine、famotidine、iron、cholecalciferol、diclofenac、fluticasone、ipratropium、salbutamol、torasemide、omeprazole、macrogol、enoxaparin、influenza vaccine、acetylsalicylic acid、bupropion、retinol、spironolactone、sulfamethoxazole with trimethoprim 心房細動（1 及び 2 回目）、膵感染、肺炎、腹腔内液貯留、心房粗動：potassium、allopurinol、mycophenolate、prednisone、pyridostigmine、famotidine、iron、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、macrogol 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 重症筋無力症（1 回目）：potassium、allopurinol、mycophenolate、prednisone、pyridostigmine、iron、cholecalciferol、diclofenac、fluticasone、metoprolol、spironolactone、sulfamethoxazole with trimethoprim、pravastatin、amiodarone、glyceryl trinitrate、isosorbide、rosuvastatin、acetylsalicylic acid、apixaban、pantoprazole 重症筋無力症（2～5 回目）：allopurinol、mycophenolate、prednisone、pyridostigmine、iron、cholecalciferol、diclofenac、fluticasone、metoprolol、sulfamethoxazole with trimethoprim、pravastatin、amiodarone、glyceryl trinitrate、acetylsalicylic acid、apixaban、pantoprazole、rosuvastatin 重症筋無力症（2～4 回目）：potassium 重症筋無力症（3 及び 4 回目）：tramadol、vitamin B12 重症筋無力症（3 回目）：bisacodyl、morphine、paracetamol、valaciclovir 重症筋無力症（4 回目）：lisinopril、topiramate、chlortalidone、isosorbide mononitrate 重症筋無力症（5 回目）：lisinopril、isosorbide mononitrate、topiramate、cyclobenzaprine、vitamin B12
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（2 回）、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）、MG の悪化（重症筋無力症）（5 回）

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（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 重症筋無力症（5回目）：中等度、用量変更なし、回復
発現までの日数、持続期間 [a]	胆嚢炎：92 日 [b]、1 日間 処置後合併症：98 日 [b]、44 日間 心筋梗塞：104 日 [b]、1 日間 肝膿瘍：144 日 [b]、1 日間 急性膵炎：144 日 [b]、6 日間 心房細動（1回目）：277 日 [b]、9 日間 膵感染：277 日 [b]、9 日間 肺炎：277 日 [b]、9 日間 腹腔内液貯留：322 日 [b]、5 日間 心房粗動：452 日 [b]、4 日間 心房細動（2回目）：584 日 [b]、2 日間 重症筋無力症（1回目）：605 日 [b]、12 日間 重症筋無力症（2回目）：10 日 [c]、12 日間 重症筋無力症（3回目）：127 日 [c]、1 日間 重症筋無力症（4回目）：190 日 [c]、11 日間 重症筋無力症（5回目）：242 日 [c]、15 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（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 重症筋無力症（5回目）：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（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 重症筋無力症（5回目）：関連なし

a. 発現日を1日とした転帰日までの日数
b. 先行試験の治験薬投与開始日を1日とした発現日までの日数
c. 本試験の治験薬投与開始日を1日とした発現日までの日数

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。
前々年* 9月25日	MG0009試験の継続パート中に胆嚢炎が発現した（MG0009試験の治験薬投与開始92日後、ジルコプラン0.3mg/kg投与92日間）。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。 3年前* 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。前々年* 9月18日（Day 84）、被験者は前々年* 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。前々年* 9月25日、被験者は胆嚢切除術を受けた。前々年* 9月26日、被験者は退院した。 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）。
前々年* 10月1日	MG0009試験の継続パート中に処置後合併症が発現した（MG0009試験の治験薬投与開始98日後、ジルコプラン0.3mg/kg投与98日間）。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。 前々年* 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。前々年* 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、MG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。

前々年* 10 月 7 日	MG0009 試験の継続パート中に心筋梗塞が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始 104 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与 104 日間）。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。 心筋梗塞に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。心筋梗塞の転帰は「回復」であった（発現と同日）。 前々年* 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。前々年* 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。前々年* 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。前々年* 10 月 12 日、胆汁ドレーンが交換された。前々年* 10 月 23 日、ECG で正常洞調律が示された（89）。 前々年* 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、EF 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。前々年* 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。前々年* 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。前々年* 11 月 13 日、被験者の状態は改善し、退院した。
前々年* 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）。

前々年* 11 月 16 日　MG0009 試験の継続パート中に肝膿瘍及び急性膵炎が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始 144 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与 144 日間）。肝膿瘍及び急性膵炎はいずれも重篤、重症度はそれぞれ生命を脅かす及び高度、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
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）。

前々年* 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。心エコー検査で、EF 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。前々年* 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。前々年* 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 前々年*	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 前々年*	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 前々年*	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 前々年*	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 in MG0009.
Data source(s): CIOMS# 2020038615, MG0009 Listing 16.1.7, MG0009 Listing 16.2.9.1

前々年* 11 月 21 日　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）。

前年* 3 月 29 日　MG0009 試験の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（MG0009 試験の治験薬投与開始 277 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与 277 日間）。心房細動（1 回目）、膵感染、及び肺炎はいずれも重篤、重症度はそれぞれ高度、生命を脅かす、及び中等度、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

前年* 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、及び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。
前年* 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、EF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痕跡が認められた。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。前年* 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。前年* 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。前年* 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。前年* 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。前年* 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 前年*	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 前年*	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 前年*	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 in MG0009.
Data source(s): CIOMS# 2020038700, MG0009 Listing 16.1.7, MG0009 Listing 16.2.9.1

前年* 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）。

前年* 5月13日　MG0009試験の継続パート中に腹腔内液貯留が発現した（MG0009試験の治験薬投与開始322日後、ジルコプラン0.3mg/kg投与322日間）。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。

前年* 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、及び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、腹痛と飲食物及び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、急性疲労及び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、及び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。前年* 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。前年* 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 前年*	Day 335	0.3	White blood cell count	9.99	3.90 – 9.90×10⁹/L
			Red blood cell count	4.26	4.10 – 5.70×10¹²/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 – 378×10⁹/L
			Granulocytes	0.08	0.00 – 0.05×10⁹/L
			Neutrophils	8.81	1.73 – 6.37×10⁹/L
			Lymphocytes	0.56	1.18 – 3.41×10⁹/L
			Monocytes	0.48	0.29 – 0.93×10⁹/L
			Eosinophils	0.03	0.05 – 0.45×10⁹/L
			Basophils	0.03	0.00 – 0.08×10⁹/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 in MG0009.
Data source(s): CIOMS# 2020038634, MG0009 Listing 16.1.7, MG0009 Listing 16.2.9.1

前年* 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）。

前年* 9月20日　MG0009試験の継続パート中に心房粗動が発現した（MG0009試験の治験薬投与開始452日後、ジルコプラン0.3mg/kg投与452日間）。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。

前年* 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、及び発熱はなかった。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。前年* 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。EF は 30%であった。前年* 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 前年*	Day 465	0.3	White blood cell count	$6.4\times10^3/\mu L$	3.8 – 10.6
			Red blood cell count	$4.68\times10^6/\mu L$	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	$214\times10^3/\mu L$	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 in MG0009.
Data source: CIOMS# 2020038674, MG0009 Listing 16.1.7, MG0009 Listing 16.2.9.1

前年* 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）。

投与年* 1 月 3 日　MG0009 試験の継続パート中に上咽頭炎が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始 557 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与 557 日間）。上咽頭炎は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。

投与年* 1月30日　MG0009試験の継続パート中に心房細動（2回目）が発現した（MG0009試験の治験薬投与開始584日後、ジルコプラン0.3mg/kg投与584日間）。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。

投与年* 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、及び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するものであった。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、複数の心室性期外複合体、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。前々年* 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、前年* 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。心拍数の管理及び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。投与年* 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EF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 投与年*	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 in MG0009.
Data source: CIOMS# 2020038656, MG0009 Listing 16.1.7, MG0009 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 前々年* / Baseline	Day 14	0.3	105/71	76
10 Oct 前年* / Week E48	Day 485	0.3	114/78	73
07 Jan 投与年* / Week E60	Day 574	0.3	95/61	68
21 Feb 投与年* / Unscheduled	Day 619	0.3	109/79	75

ZLP=zilucoplan
a. The study day is calculated from the date of informed consent in MG0009.
Data source(s): MG0009 Listing 16.1.7, MG0009 Listing 16.2.9, MG0009 Listing 16.2.9.1

投与年* 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）。

投与年* 2月7日　上咽頭炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。上咽頭炎の転帰は「回復」であった（発現から36日後）。

投与年* 2月20日	MG0009試験の継続パート中にMGの悪化（1回目）が発現した（MG0009試験の治験薬投与開始605日後、ジルコプラン0.3mg/kg投与605日間）。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* 2月18日から、被験者は咀嚼が困難であると感じていた。投与年* 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。投与年* 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。投与年* 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）。 投与年* 2月23日、前々年* 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、並びに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%を摂取することができた。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、口腔代償不全及び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。投与年* 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。投与年* 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。投与年* 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。投与年* 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。投与年* 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。投与年* 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。投与年* 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。
投与年* 2月21日	MG0009試験最終投与。

投与年* 3月2日	投与年* 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（投与年* 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 EF が改善したため除細動器は必要ないと判断された。 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 12 日後）。
20[redacted]年 3月3日	MG0009 試験最終来院。MG0009 試験を完了した。 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（2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（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* 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 療法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：3.9～9.9×10^9/L）、RBC数が3.8×10^{12}/L（基準範囲：4.1～5.7×10^{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 療法を完了した。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（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 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	低フィブリノゲン血症（1回目）及び口腔ヘルペスが発現した（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）。低フィブリノゲン血症（1回目）及び口腔ヘルペスはいずれも非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。 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743日後、本試験の治験薬投与開始127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。 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（発現と同日）。 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療法を開始した。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。 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療法を数回受けた後、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療法を受けた後、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	低フィブリノゲン血症（1回目）及び口腔ヘルペスに対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。低フィブリノゲン血症（1回目）及び口腔ヘルペスの転帰は「回復」であった（発現から11日後）。
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COVID-19の既知の感染歴はなかった。

投与年* 9月8日	低フィブリノゲン血症（2回目）が発現した（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）。低フィブリノゲン血症（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。 MG症状の悪化はSAEとなった［MGの悪化（4回目）］（MG0009試験の治験薬投与開始806日後、本試験の治験薬投与開始190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* 9月8日、被験者はMGの増悪及びPLEX療法のため入院した。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、MG-ADL総スコアが9、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、MG-ADL総スコアが4、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、頚椎の非造影MRI検査では、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、左大腿部の非造影MRI検査では、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療法を受け、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。免疫抑制剤、prednisone、mestinon、及び補体第5成分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	低フィブリノゲン血症（2回目）及び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。低フィブリノゲン血症（2回目）及びMGの悪化（4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（5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（5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療法のため入院し、低カリウム血症に対してpotassiumの投与が開始された。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、被験者に慢性皮膚疾患はなかった。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、PLEX療法に加えて局所ステロイド、hydrocortisone、及びketoconazoleの投与が開始された。入院中、被験者の体力が改善した。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、被験者に対する治験薬投与が中止された。投与年* 11月 13 日、カテーテルの抜去が成功し、被験者は退院した。
投与年* 11月 13 日	MGの悪化（5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（5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）により本試験を中止した（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：血液培養陽性、ブドウ球菌性菌血症、カンジダ性心内膜炎、菌血症】

年齢、人種、性別、体重（先行試験登録時）	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（回盲部切除4回）、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、ストーマ袋装着、胃瘻造設術（経皮内視鏡胃瘻管）、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、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（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、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、calcium、solutions for parenteral nutrition、lactated Ringer's、docusate、famotidine、hydromorphone、vitamin NOS、prednisolone 血液培養陽性：prednisone、colecalciferol、warfarin、ropinirole ブドウ球菌性菌血症：ropinirole、lipids、apixaban カンジダ性心内膜炎、菌血症：amoxicillin、azathioprine、bacitracin、dextromethorphan、fluticasone、lansoprazole、lisinopril、loperamide、nystatin、ondansetron、paracetamol、piperacillin、protein supplements、pyridostigmine、atovaquone、loratadine、docusate、famotidine、hydromorphone、vitamin NOS、apixaban、lipids、solutions for parenteral nutrition、terbinafine、sucralfate、meclozine 菌血症：esomeprazole、hydroxyzine、lidocaine、glucose、lactated Ringer's（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）	*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）、カンジダ性心内膜炎（カンジダ性心内膜炎）、菌血症疑いの全身性炎症反応症候群 2/2（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 カンジダ性心内膜炎：高度、投与中止、回復 菌血症：高度、用量変更なし、回復
発現までの日数、持続期間 [a]	血液培養陽性：71 日 [b]、17 日間 ブドウ球菌性菌血症：504 日 [b]、8 日間 カンジダ性心内膜炎：353 日 [c]、不明 [d] 菌血症：490 日 [c]、7 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 カンジダ性心内膜炎：ジルコプラン 0.3mg/kg 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 カンジダ性心内膜炎：関連なし 菌血症：関連なし

a. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数
b. 先行試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
c. 本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
d. 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。
前々年* 8 月 11 日	MG0009 試験の主要パート中にウイルス性上気道感染が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始 11 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与 11 日間）。ウイルス性上気道感染は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。
前々年* 10 月 9 日	ウイルス性上気道感染に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。ウイルス性上気道感染の転帰は「回復」であった（発現から 60 日後）。

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、ジルコプラン0.3mg/kg投与71日間）。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。

MG0009試験に登録以降、被験者は以下のAEを発現した。
前々年* 8月6日：左眼下垂、悪心、複視、疲労増強、嘔吐
前々年* 8月11日：頭痛（高度）、頚部硬直、悪寒
前々年* 8月11～12日：発熱
前々年* 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。前々年* 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。前々年* 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。前々年* 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。前々年* 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。前々年* 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。前々年* 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 前々年*	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 前々年*	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 in MG0009.
Data source(s): CIOMS# 2020038703, MG0009 Listing 16.1.7, MG0009 Listing 16.2.9.1

前々年* 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）。

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、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与 504 日間）。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。 前年* 12 月 17 日、被験者の胸部 X 線検査では、肺炎及び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 20[redacted]年以来罹患していた右半横隔膜の挙上が認められた。血液培養の結果、*Staphylococcus epidermidis* 陽性であった。被験者の WBC 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。 前年* 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（前年* 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。気胸及び多量の胸水は認められなかった。右半横隔膜の挙上は安定していた。血液培養の結果は依然として *Staphylococcus epidermidis* 陽性であった。前年* 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。前年* 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。前年* 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。 前年* 12 月 21 日、vancomycin の投与が継続された。前年* 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。前年* 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。
前年* 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）。
投与年* 2 月 10 日	MG0009 試験最終投与。本試験に参加。
20[redacted]年 3 月 4 日	MG0009 試験最終来院。MG00009 試験を完了した。 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	膿瘍及び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）。膿瘍及びカンジダ性心内膜炎はそれぞれ非重篤及び重篤、いずれも重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 翌年* 2 月 19 日、発熱、胸痛、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。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、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	124/83	109
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 in MG0011.
Data source(s): MG0011 Listing 16.2.1.1, MG0011 Listing 16.2.9

翌年* 5月 14日　発熱、胸痛、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。

膿瘍に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。膿瘍の転帰は「回復」であった（発現から 85 日後）。

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　菌血症が発現した（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）。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。

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。

翌年* 7月 12日　菌血症に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。菌血症の転帰は「回復」であった（発現から 7 日後）。

翌年* 11月 9日　最終来院。被験者はカンジダ性心内膜炎のため、医師の判断により本試験を中止した（治験薬最終投与日：翌年* 9月 22日）。

翌々年* 1月（日にち不明）　カンジダ性心内膜炎に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。カンジダ性心内膜炎の転帰は「回復」であった。

【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：心不全、重症筋無力症、注射部位感染】

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、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、白内障、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、白内障除去、慢性低酸素血症性呼吸不全、マグネシウムアレルギー、顕著な出血を伴わない食道静脈瘤、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、重症筋無力症、冠動脈疾患、呼吸困難、肥満、急性腎障害、慢性左室不全
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）	心不全、重症筋無力症、注射部位感染：guaifenesin、fish oil、ergocalciferol、insulin、loratadine、pyridostigmine、fluticasone、melatonin、salbutamol、furosemide、acetylsalicylic acid、potassium、insulin degludec、losartan、calcium carbonate、amlodipine、famotidine、atorvastatin、clopidogrel、isosorbide、umeclidinium with vilanterol 心不全：sertraline、prednisone（5mg/日） 重症筋無力症、注射部位感染：diltiazem、nadolol、prednisone（1mg/日）、hydrocortisone、oxygen 重症筋無力症：loperamide、promethazine 注射部位感染：loperamide、promethazine、bumetanide、insulin aspart、spironolactone、prednisone（2mg/日）
SAE（PT）	心不全（心不全）、MG の悪化（重症筋無力症）、右大腿内側感染（注射部位感染）
重症度、治験薬の処置、転帰	心不全：生命を脅かす、用量変更なし、回復 重症筋無力症：軽度、用量変更なし、回復 注射部位感染：高度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	心不全：113 日、156 日間 重症筋無力症：518 日、13 日間 注射部位感染：536 日、105 日間
SAE 発現時の投与量	心不全：ジルコプラン 0.3mg/kg 重症筋無力症：ジルコプラン 0.3mg/kg 注射部位感染：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	心不全：関連なし 重症筋無力症：関連なし 注射部位感染：関連あり

a.　本試験の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（母系祖父）、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、単位の報告なし）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 sodium、glucagon、heparin sodium porcine、 hydralazine hydrochloride、insulin detemir、insulin lispro、melatonin、polyethylene glycol、 promethazine hydrochloride、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の一部及び 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* / Screening	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

E=Extension
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* / Screening	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* / Visit 10	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）。
翌年* 8 月 24 日	限局性感染（左脚感染）が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 365 日後、本試験の治験薬投与開始 281 日後）。限局性感染（左脚感染）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 cephalexin を投与された。
翌年* 11 月 30 日	限局性感染（左脚感染）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。限局性感染（左脚感染）の転帰は「回復」であった（発現から 99 日後）。
翌々年* 3 月 25 日	副鼻腔炎が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 578 日後、本試験の治験薬投与開始 494 日後）。副鼻腔炎は非重篤、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 loratadine を投与された。
翌々年* 3 月 28 日	副鼻腔炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。副鼻腔炎の転帰は「回復」であった（発現から 4 日後）。
翌々年* 4 月（日にち不明）	2 週間前、被験者は発熱／悪寒及び咳嗽を認め、COVID-19 検査は陰性であった。

翌々年* 4月 18 日　気管支炎及び MG の悪化が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 602 日後、本試験の治験薬投与開始 518 日後）。気管支炎及び MG の悪化はそれぞれ非重篤及び重篤、重症度はそれぞれ中等度及び軽度、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

翌々年* 4 月 18 日、被験者は息切れの増加を認め、酸素吸入が必要であった。被験者には依然として全身の脱力／疲労があり、複視及び構語障害を訴えた。被験者はウイルス性胃腸炎の既往があり、その結果として 1 日に複数回嘔吐した。それ以降、被験者は息切れの増加を認め、次第に悪化した。翌々年* 4 月 18 日、ウイルス性胃腸炎の既往の後、被験者は MG の悪化に対する心不全のために入院した。

翌々年* 4月 25 日　気管支炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。気管支炎の転帰は「回復」であった（発現から 8 日後）。

翌々年* 4 月 25 日、息切れ及び疲労による MG の悪化の可能性を評価するため、被験者は神経科に入院した。検査では、眼、顔面下部、及び四肢に明らかな MG 脱力は認められなかった。被験者から得た全身の 12 点レビューは、息切れ及び全身脱力の増強を除いて陰性であった。この時点の被験者の症状は、変声、呼吸困難／息切れ、上気道感染の疑い（発熱、咳嗽、悪寒）後の全身脱力、構語障害の増悪、及び眼瞼下垂等があった。同日（翌々年* 4 月 25 日）、胸部 X 線検査で両肺底部の混濁が認められた。臨床検査結果は、炭酸ガスが 32mmol/L（基準範囲：21～30mmol/L）、血中アルブミンが 3g/dL（基準範囲：3.5～5g/dL）、総蛋白質が 5.4mg/dL（基準範囲：6～8mg/dL）、血中カルシウムが 8.4mg/dL（基準範囲：8.5～10.6mg/dL）、血糖が 146mg/dL（基準範囲：70～100mg/dL）、リンパ球数が 0.80k/μL（基準範囲：1～4.8k/μL）、好酸球数が 7%（基準範囲：0%～5%）、リンパ球数が 16%（基準範囲：24%～44%）、血小板数が 138k/μL（基準範囲：150～400k/μL）、RBC 分布幅が 15.5%（基準範囲：11%～15%）、ヘマトクリットが 34.6%（基準範囲：40%～50%）、ヘモグロビンが 11.5g/dL（基準範囲：13.5～16.5g/dL）で、聴診では両肺底部の断続性ラ音が認められ、RBC 数は 3.92m/μL（基準範囲：4.5～5.5m/μL）であった。

翌々年* 4 月 26 日から、1 日おきに 5 回の PLEX 療法が予定された。翌々年* 4 月 26 日、PLEX 療法のため、画像ガイド一時的血液透析カテーテルが留置された。同日、呼吸困難が悪化し、新規に 3L/日の酸素供給が必要となった。医師によると、神経学的検査では脱力の悪化を認めず、肺活量は 1150、吸気陰圧は−60 であったことから、被験者の症状はうっ血性心不全の悪化であり、これが呼吸困難の悪化及び新たな酸素供給の必要性を生じさせ、MG の悪化の可能性が低いことが示された。同日（翌々年* 4 月 26 日）、臨床検査結果は、RBC 数が 4.20m/μL、脳性ナトリウム利尿ペプチドが 290pg/mL、ヘモグロビンが 12.3g/dL、ヘマトクリットが 36.9%、RBC 分布幅が 15%、血小板数が 160k/μL、リンパ球数が 12%、好酸球数が 7%、リンパ球数が 0.68k/μL、血糖が 216mg/dL、血中カルシウムが 8.2mg/dL、及び炭酸ガスが 32mmol/L であった。胸部 X 線検査では、無気肺、感染症、又は誤嚥の可能性がある両肺底部の混濁の増加、並びにおそらく少量の右胸水及び中心血管不明瞭は間質性浮腫の構成要素を反映している可能性があることが示された。新型コロナウイルス検査は陰性で、血圧は 158/66、脈拍数は 59 であった。

翌々年* 4 月 27 日、臨床検査結果は、血中カルシウムが 8.2mg/dL、血糖が 151mg/dL、血圧が 127/63mmHg、好酸球数が 6%、ヘマトクリットが 33.7%、ヘモグロビンが 11.7g/dL、リンパ球数が 0.85k/μL、絶対リンパ球数が 17%、血小板数が 138k/μL、RBC 数が 3.89m/μL、及び血中フィブリノゲンが 167mg/dL であった。被験者は、MG の悪化に対する心不全の治療として furosemide を投与され、PLEX 療法及び 3L の酸素吸入を受けた。また、acetaminophen、albumin、amlodipine、ondansetron、polyethylene glycol、及び *Senna* docusate も投与された。神経科医によると、毎日のマグネシウム置換の継続が推奨され、MG の治療として治験薬投与に加えて pyridostigmine 及び prednisone 投与が継続された。

翌々年* 4 月 28 日、MG 治療として、被験者は 2 回目かつ最終の PLEX 療法を受けた。PLEX 療法の完了時に透析カテーテルが抜去された。翌々年* 4 月 30 日、臨床検査結果は、血圧が 139/58mmHg、脈拍数が 56bpm、及び酸素飽和度が 93%であった。

翌々年* 4月 30 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）。

翌々年* 5 月 1 日、バイタルサインは、血圧が 137/56mmHg、脈拍数が 58bpm、及び酸素飽和度が 95%であった。被験者の状態は改善し、MG の悪化は明白ではなかった。PLEX 療 法のコースが短縮され、同日、被験者は退院した。

翌々年* 5月6日

注射部位感染が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始620日後、本試験の治験薬投与開始536日後）。注射部位感染は重篤、重症度は高度、治験薬と関連ありと判断された。

翌々年* 5月6日、うっ血性心不全の経過観察のため、被験者はかかりつけ医を受診した。同日、被験者は椅子から立ち上がることができなかった。被験者は、自宅で治験薬を大腿内側に自己投与し、投与後の短時間のうちに大腿内側の投与部位周辺に疼痛及び腫脹を認め、悪化し続けた。同日（翌々年* 5月6日）、息切れの悪化／うっ血性心不全の増悪、及び右大腿内側の蜂巣炎のため、被験者は入院した。評価中、被験者は目に見えて呼吸困難であった。入院中、紅斑、疼痛（非常に痛い）、及び右大腿内側の硬結（触れると非常に熱い）（高度の右大腿内側の感染症）が発現し、これが治験薬の投与部位であることが被験者から医療機関に報告された。被験者は疼痛及び創傷（右大腿内側の壊死性創傷）からのドレナージを訴えた。
一般的な検査で、被験者は過量投与のように見受けられ、脱力を示し、その時点の病歴によると陽性であった。呼吸器系の検査では息切れ、咳嗽、及び喘鳴が、心血管系の検査では浮腫が認められ、その他すべての器官は陰性であることが確認された。被験者の身体所見では、軽度から中等度の呼吸逼迫、両側性ラ音を伴う頻呼吸及び喘鳴、resistive reserve ratio陽性、収縮期性心雑音、腫脹の痕跡、並びに右大腿内側／泌尿生殖器の硬化領域に大きな硬化した紅斑領域が認められた。被験者は一度に数歩しか歩行できず、起坐呼吸の症状を訴えたが、発作性夜間呼吸困難、胸痛、及び頭部ふらふら感はなかった。利尿薬のIV投与が開始され、利尿作用が優れていた。検査時の顕著な喘鳴のため、慢性閉塞性肺疾患の治療としてステロイドのIV投与が開始された。また、右大腿内側の蜂巣炎の治療として、clindamycinのIV投与も開始された。
同日（翌々年* 5月6日）、臨床検査結果は、WBC数が 8.8×10^3/μL（基準範囲：4～10×10^3/μL）、RBC数が 3.82×10^6/μL（基準範囲：4.6～6.4×10^6/μL）、ヘモグロビンが11.3g/dL（基準範囲：13.8～17.9g/dL）、ヘマトクリットが35%（基準範囲：41.4%～54.4%）、RBC分布幅が14.7%（基準範囲：12%～14.5%）、血小板数が 124×10^3/μL（基準範囲：150～450×10^3/μL）、顆粒球の割合が83.4%（基準範囲：34%～75%）、リンパ球の割合が6.2%（基準範囲：17%～50%）、グルコースが206mg/dL（基準範囲：74～106mg/dL）、血中BUNが36mg/dL（基準範囲：9～20mg/dL）、クレアチニンが1.3mg/dL（基準範囲：0.66～1.25mg/dL）、ナトリウムが133mmol/L（基準範囲：135～145mmol/L）、ヘモグロビンA1cの割合が7.25%（基準範囲：0%～5.99%）、及びN末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチドが2630pg/mL（基準範囲：11.1～125pg/mL）であった。
同日（翌々年* 5月6日）、胸部X線検査で、アテローム性動脈硬化症を伴う心肥大、軽度の静脈うっ血、かすみがかった肺底部の混濁、及び滲出液の痕跡が示された。ECGは異常で、早期心房複合体を伴う洞調律が示され、前壁梗塞を否定できなかった。
翌々年* 5月7日、バイタルサインは、体温が96.7°F、脈拍数が49bpm、呼吸数が20breaths/分、血圧が139/52mmHg、及び酸素飽和度が100%であった。呼吸器系の身体所見では軽度の呼吸窮迫、聴診時の両側性ラ音の減少が示され、その他のすべての器官は正常であった。被験者は、急性肺水腫（慢性拡張期心不全及び肺高血圧症の急性期に続発）、高窒素血症（ステロイド及び異化状態に続発）、低ナトリウム血症（血液量増加症に続発）、及び貧血（病因不明）を有していた。同日（翌々年* 5月7日）、創傷のグラム染色結果ではグラム陽性球菌の増殖が示され、WBCは認められなかった。翌々年* 5月8日、胸部X線検査で、アテローム性動脈硬化症を伴う心肥大、軽度の静脈うっ血、かすみがかった肺底部の混濁、及び滲出液の痕跡が示され、全体的な肺の所見はわずかに進行し、明確な気胸は認められなかった。翌々年* 5月9日、創傷の好気性培養では、通常の皮膚微生物叢が認められた（100%）。減量及びステロイドにより、被験者の呼吸は大幅に改善し、日中は酸素供給を必要とせず、夜間睡眠時に1Lの酸素供給を実施したのみであった。
翌々年* 5月10日、器官検査は正常で、呼吸逼迫はなかった。心血管検査ではresistive reserve ratio陽性であった。同日、バイタルサインは体温が96.2°F、脈拍数が51bpm、呼吸数が19breaths/分、血圧が157/77mmHg、及び酸素飽和度が98%であった。同日、完全腹部超音波検査で、胆石症及び軽度の胆嚢壁肥厚（詳細は不明で、隣接する肝臓の疾患である可能性があった）、Murphy徴候陰性（胆嚢シンチグラフィが必要）、疾患に罹患しているように見受けられる肝臓を伴う軽度から中等度の肝脾腫大が示された。同日（翌々年* 5月10日）、臨床検査結果は、WBCが 4.3×10^3/μL、RBC数が 3.45×10^6/μL、ヘモグロビンが9.8g/dL、ヘマトクリットが30.7%、RBC分布幅が13.7%、血小板数が 92×10^3/μL、顆粒球の割合が79.7%、リンパ球の割合が10.3%、グルコースが263mg/dL、血中BUNが50mg/dL、クレアチニンが1.1mg/dL、平均血小板容積が9.4fL（基準範囲：9.5～12.5fL）、INRが1.1（基準範囲：0.9～1.1）、血中BUN／クレアチニン比が45（基

	準範囲：10～30）、尿酸が 9.8mg/dL（基準範囲：3.5～8.5mg/dL、及び総蛋白質が 5.4g/dL（基準範囲：6.3～8.2g/dL）であった。 翌々年* 5 月 10 日、右大腿内側に 3cm 大の感染した壊死性開放創が認められ、両側下肢の圧痕浮腫を伴った。治験責任医師によると、最終的に、創傷は自然に開き、壊死組織の痕跡が認められた。壊死性の創傷は被験者の大腿内側に化膿性液体を排出しており、創面切除が必要であった。同日（翌々年* 5 月 10 日）、全身麻酔下で、皮膚及び皮下組織を含む壊死した右大腿部創傷の鋭い創面切除術が実施された。伏在静脈に炎症があり、壊死組織の中央に滲出が認められ、2-0 の絹製縫合糸で結紮された。創傷は 8×4cm 大で、完全に切除された。創傷は洗浄、止血され、vacuum-assisted closure が留置された。この過程で培養検体を採取した。合併症はなかった。被験者は抜管され、安定した状態で回復室に搬送された。右大腿内側壊死組織の組織病理学検査では良性の皮膚が示され、剥離した皮下脂肪組織は組織壊死を伴う皮膚潰瘍の領域を示し、顕著な急性の炎症が皮下脂肪組織に十分に広がっており、悪性のエビデンスはなかった。同日（翌々年* 5 月 10 日）、創傷のグラム染色では大量の WBC が認められ、グラム陽性球菌は非常に少なかった。 翌々年* 5 月 11 日及び翌々年* 5 月 12 日、創傷の嫌気性培養で、嫌気性微生物は分離されなかった。入院中、被験者は hydrocodone with acetaminophen、dextrose、glucagon、heparin、ampicillin with sulbactam、labetalol、ondansetron、polyethylene glycol、chlorothiazide、famotidine、furosemide、isosorbide、methylprednisolone、albuterol with ipratropium、calcium、insulin human、及び cefazolin を投与された。Bumetanide の投与が再開され、報告によると PLEX 療法が必要であった。 翌々年* 5 月 13 日、臨床検査結果は、WBC 数が 7.5×10^3/μL、RBC 数が 3.88×106/μL、ヘモグロビンが 11.2g/dL、ヘマトクリットが 34.6%、RBC 分布幅が 14.1%、血小板数が 112×103/μL、ナトリウムが 133mmol/L、グルコースが 144mg/dL、血中 BUN が 43mg/dL、クレアチニンが 1.1mg/dL、血中 BUN／クレアチニン比が 39、尿酸が 9.7mg/dL、及び骨髄球が 3%（基準範囲：0%～0%）であった。同日、創傷の好気性培養では生育を認めなかった。同日（翌々年* 5 月 13 日）、被験者は安定した状態で退院した。被験者の状態は良好で、ベースライン付近までの回復を感じると報告した。退院時の身体所見は正常であった。創傷の vacuum-assisted closure は維持された。退院時、被験者は創傷の vacuum-assisted closure を 3 日間ごとに交換することを指導され、抗生物質の治療を clindamycin の経口投与に更に 1 週間変更され、prednisone の用量が減量された。抗生物質は 2～4 週間にわたり投与された。リスク因子には、２型糖尿病、過去数ヵ月から 1 年間の最新のヘモグロビン A1c の範囲が 7.1～7.8、低用量の prednisone、及び感染のリスク因子が含まれた。被験者は、治験薬以外の免疫抑制剤を使用していなかった。
翌々年* 8 月 18 日	注射部位感染に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。注射部位感染の転帰は「回復」であった（発現から 105 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（先行試験登録時）	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、multivitamins、calcium、esomeprazole、pyridostigmine、estradiol、acetylsalicylic acid with caffeine and paracetamol、ascorbic acid、omega-3 fatty acids、vitamin B12、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. 本試験の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。
前年* 12 月 26 日	上咽頭炎が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 22 日後）。上咽頭炎は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。被験者は diphenhydramine 及び zinc を投与された。
投与年* 1 月 2 日	上咽頭炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。上咽頭炎の転帰は「回復」であった（発現から 8 日後）。
投与年* 2 月 26 日	尿路感染が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 84 日後）。尿路感染は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。 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。本報告時点の尿路感染の転帰は「回復」であった。
投与年* 2 月 27 日	MG0010 試験最終投与。
20[redacted]年 2 月 28 日	MG0010 試験最終来院。MG0010 試験を完了した。 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* 10 月 1 日	真菌感染が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 302 日後、本試験の治験薬投与開始 217 日後）。真菌感染は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。被験者は fluconazole を投与された。
投与年* 10 月（日にち不明）	真菌感染に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。真菌感染の転帰は「回復」であった。
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　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（基準範囲の報告なし）は、ヘモグロビンが6.8g/dL、ヘマトクリットが22.7%、WBC数が$4.8\times10^3/\mu L$、血小板数が$209\times10^3/\mu L$、血中ナトリウムが139mmol/L、血中カリウムが3.5mmol/L、血中クレアチニンが0.79mg/dL、血中尿素が9mg/dL、及び血糖が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* / Day E8	Day 4	129/68	73
11 Mar 投与年* / Day E15	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
24 Mar 翌々年* / Week 108	Day 755	102/45	53
16 Jun 翌々年* / Week 120	Day 839	122/53	46

E=Extension
a. The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): MG0011 Listing 16.2.1.1, MG0011 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): MG0011 Listing 16.2.1.1, MG0011 Listing 16.2.10.1

翌年* 4月16日　脂肪肝が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始499日後、本試験の治験薬投与開始414日後）。脂肪肝は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。
脂肪肝に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の脂肪肝の転帰は「未回復」であった。

翌年* 6月（日にち不明）　皮膚真菌感染が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始約545日後、本試験の治験薬投与開始約460日後）。皮膚真菌感染は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。

翌年* 9月26日　皮膚真菌感染に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。皮膚真菌感染の転帰は「回復」であった（発現から約118日後）。

翌々年* 4月10日　ウイルス性下痢及びウイルス感染が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始858日後、本試験の治験薬投与開始773日後）。ウイルス性下痢及びウイルス感染はいずれも非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。被験者はondansetron及びatropine with diphenoxylateを投与された。

翌々年* 4月29日　ウイルス性下痢及びウイルス感染に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。ウイルス性下痢及びウイルス感染の転帰は「回復」であった（発現から20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：蜂巣炎、ウイルス性消化管感染、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、寛骨臼骨折、肋骨骨折、脊椎圧迫骨折、脊椎骨折】

年齢、人種、性別、体重（先行試験登録時）	5[redacted]歳、白人、男性、13[redacted]kg
既往歴	元喫煙者（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）、胸痛、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、頚動脈疾患、胃腸出血、ストーマ部ヘルニア、転倒、損傷、輸血、空腸瘻造設、扁桃摘出、貧血
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）	蜂巣炎、ウイルス性消化管感染：paracetamol、methocarbamol、prednisone、pyridostigmine ウイルス性消化管感染：cyanocobalamin、naproxen、salbutamol 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、寛骨臼骨折、肋骨骨折、脊椎圧迫骨折、脊椎骨折：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：rivaroxaban 貧血、心房細動、起立性低血圧、頚動脈血栓症、塞栓性脳卒中、寛骨臼骨折、肋骨骨折、脊椎圧迫骨折、脊椎骨折：atorvastatin、metoprolol 心拍数不整、貧血、心房細動、起立性低血圧：clopidogrel、digoxin 心拍数不整：acetylsalicylic acid 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 寛骨臼骨折、肋骨骨折、脊椎圧迫骨折、脊椎骨折：budesonide with formoterol、tiotropium、iron、pantoprazole、duloxetine、apixaban、clopidogrel、metformin
SAE（PT）	蜂巣炎感染（蜂巣炎）、胃腸ウイルス（ウイルス性消化管感染）、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）、腸骨まで拡大した右前寛骨臼の非転位性急性骨折（寛骨臼骨折）、右第 8 肋骨骨折（肋骨骨折）、T4 圧迫骨折（脊椎圧迫骨折）、L1 右横突起骨折（脊椎骨折）
重症度、治験薬の処置、転帰	蜂巣炎：高度、用量変更なし、回復 ウイルス性消化管感染：高度、用量変更なし、回復 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） 寛骨臼骨折：中等度、用量変更なし、軽快 肋骨骨折：中等度、用量変更なし、軽快 脊椎圧迫骨折：中等度、用量変更なし、軽快 脊椎骨折：中等度、用量変更なし、軽快

発現までの日数、持続期間 [a]	蜂巣炎：53 日 [b]、12 日間 ウイルス性消化管感染：570 日 [b]、3 日間 心筋梗塞：276 日 [c]、5 日間 心拍数不整：458 日 [c]、罹患中 貧血：479 日 [c]、7 日間 心房細動：479 日 [c]、罹患中 起立性低血圧：479 日 [c]、7 日間 頚動脈血栓症：547 日 [c]、3 日間 塞栓性脳卒中：547 日 [c]、4 日間 寛骨臼骨折：727 日 [c]、罹患中 肋骨骨折：727 日 [c]、罹患中 脊椎圧迫骨折：727 日 [c]、罹患中 脊椎骨折：727 日 [c]、罹患中
SAE 発現時の投与量	蜂巣炎：ジルコプラン 0.3mg/kg ウイルス消化管感染：ジルコプラン 0.3mg/kg 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 寛骨臼骨折：ジルコプラン 0.3mg/kg 肋骨骨折：ジルコプラン 0.3mg/kg 脊椎圧迫骨折：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	蜂巣炎：関連なし ウイルス性消化管感染：関連なし 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 寛骨臼骨折：関連なし 肋骨骨折：関連なし 脊椎圧迫骨折：関連なし 脊椎骨折：関連なし

a. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数
b. 先行試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
c. 本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数

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。

前々年* 9月2日	MG0009 試験の主要パート中に蜂巣炎が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始 53 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与 53 日間）。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。 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。 前々年* 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。前々年* 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。化膿創及び開放創は認められなかった。懸念された指の関節摩擦音及び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。遠位感覚及び毛細血管の再充満は正常で、左手のすべての指で 3 秒未満であった。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（前々年* 9月2日）、被験者の血圧は 138/86mmHg、心拍数は 71、体温は 36.4℃、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、急性の骨折及び脱臼はなく、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。被験者の疼痛強度は 10/10 であった。被験者の WBC 数は $12.8\times10^3/mm^3$（基準範囲：$4.0\sim10.5\times10^3/mm^3$）、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。前々年* 9月3日、MRSA スクリーニング培養結果は陰性であった。被験者の WBC 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。 前々年* 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（前々年* 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。前々年* 9月13日、被験者は症状が消失したことを確認した。
前々年* 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）。
前々年* 11月20日	MG0009 試験の継続パート中に上咽頭炎が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始 132 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与 132 日間）。上咽頭炎は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。
前々年* 12月13日	上咽頭炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。上咽頭炎の転帰は「回復」であった（発現から 24 日後）。
投与年* 1月17日	本試験に参加。
投与年* 2月1日	MG0009 試験の継続パート中にウイルス性消化管感染が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始 570 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与 570 日間）。ウイルス性消化管感染は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。 投与年* 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。投与年* 2月3日、被験者は退院した。
投与年* 2月3日	ウイルス性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。ウイルス性消化管感染の転帰は「回復」であった（発現から 3 日後）。
投与年* 2月13日	MG0009 試験最終投与。
20[redacted]年 3月11日	MG0009 試験最終来院。MG0009 試験を完了した。 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）。
投与年* 12月 15 日	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。心拍数不整に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の心拍数不整の転帰は「軽快」であった。 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）、血糖が 171mg/dL（基準範囲：70～99mg/dL）、総蛋白質が 5.5g/dL（基準範囲：6.4～8.2g/dL）、糸球体ろ過量が 47mL/分/1.73m^2（基準範囲：60mL/分/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。 心房細動に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の心房細動の転帰は「軽快」であった。 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、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）。

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%、血糖が 173mg/dL、総蛋白質が 5.9g/dL、AST が 43IU/L、糸球体ろ過量が 56mL/分/$1.73m^2$ 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 aspirin chewable tablet、aspirin suppository、atorvastatin、budesonide with formoterol、enoxaparin、ferrous sulfate、iopamidol、pantoprazole、rivaroxaban、sodium chloride、glucosamine、calcium with vitamin D、tiotropium、human immune globulin、docusate、hydralazine、labetalol、lorazepam、apixaban、metformin、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 を投与され、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。

翌年* 9月11日　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。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）。

被験者のヘモグロビン及びヘマトクリット検査結果の一部を以下に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	Hemoglobin (125 – 170g/L)	Hematocrit (0.37 – 0.51*)
11 Mar 投与年* / Week E72	Day 54	157	0.47
06 Aug 投与年* / Week E96	Day 202	158	0.49
29 Oct 投与年* / Week E108	Day 286	159	0.46
14 Jan 翌年* / Week E120	Day 363	145	0.40
08 Apr 翌年* / Week E132	Day 447	171	0.51
02 Jul 翌年* / Week E144	Day 532	61 TLGr3	0.20
19 Oct 翌年* / Week E156	Day 641	148	0.44
29 Dec 翌年* / Week E168	Day 712	130	0.40
17 Jun 翌々年* / Week E192	Day 882	139	0.42
02 Sep 翌々年* / Week E204	Day 959	133	0.44

E=Extension; TLGr3=telephone low markedly abnormal (Grade 3)
a. The study day is calculated from the date of informed consent in MG0011.
* Unit not reported
Data source(s): MG0011: Listing 16.2.1.1, Listing 16.2.8.1

被験者のバイタルサインの結果の一部を以下に示した。

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 54	137/95	81
06 Aug 投与年* / Week E96	Day 202	139/95	66
29 Oct 投与年* / Week E108	Day 286	142/90	77
14 Jan 翌年* / Week E120	Day 363	135/89	108
08 Apr 翌年* / Week E132	Day 447	139/98	82
02 Jul 翌年* / Week E144	Day 532	106/75	120
19 Oct 翌年* / Week E156	Day 641	133/94	69
29 Dec 翌年* / Week E168	Day 712	132/79	79
17 Jun 翌々年* / Week E192	Day 882	137/92	83
02 Sep 翌々年* / Week E204	Day 959	121/96	72

E=Extension; NAV=not available
a The study day is calculated from the date of informed consent in MG0011.
Data source(s): MG0011: Listing 16.2.1.1, Listing 16.2.9

翌年* 12月30日	ＣＯＶＩＤ－１９が発現した（MG0009試験の治験薬投与開始1268日後、本試験の治験薬投与開始660日後）。ＣＯＶＩＤ－１９は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。
翌々年* 1月18日	ＣＯＶＩＤ－１９に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。ＣＯＶＩＤ－１９の転帰は「回復」であった（発現から20日後）。 被験者はazithromycin及びprednisoneを投与された。被験者のCOVID-19ワクチン接種状況の記録はなかった。
翌々年* 3月7日	寛骨臼骨折、肋骨骨折、脊椎圧迫骨折、及び脊椎骨折（L1右横突起骨折）が発現した（MG0009試験の治験薬投与開始1335日後、本試験の治験薬投与開始727日後）。寛骨臼骨折、肋骨骨折、脊椎圧迫骨折、及び脊椎骨折はいずれも重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。 寛骨臼骨折、肋骨骨折、脊椎圧迫骨折、及び脊椎骨折（L1右横突起骨折）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の寛骨臼骨折、肋骨骨折、脊椎圧迫骨折、及び脊椎骨折（L1右横突起骨折）の転帰は「軽快」であった。 翌々年* 3月7日、被験者は、セミトラックをトレーラーに取り付けていた時に約4フィートの高さから滑落し、右腰から着地して後頭部を地面に打ちつけた。右腰の疼痛が最も強く（強度：鋭い）、触診又は運動により疼痛が増大した。被験者は傷を負い、体重を支えることができなかったが、自力で起き上がることができ、自身で救急治療室まで運転した。同日（翌々年* 3月7日）、被験者は入院し、胸椎の非造影CT検査では約30%の椎体高損失を伴うT4の上部終板圧迫変形が認められ、頸椎のCT検査では頸椎の急性骨折又は亜脱臼、脊柱管狭窄症を引き起こすマルチレベルの椎間板変性症、及びC4からC5を経てC6からC7にかけて神経孔の狭小化が示された。腰椎の急性骨折は認められなかった。頭部CT検査では頸椎に急性異常のエビデンスが示されず、腹部CT検査では右第8肋骨の急性から亜急性の骨折、並びに右L1及びL2横突起の慢性骨折が認められた。被験者のBMIは39.75kg/m^{2}で、臨床検査結果は血糖が398mg/dL（基準範囲：70～99mg/dL）、RBC数が4.43m/cu mm（基準範囲：4.6～6.2m/cu mm）、WBC数が13.1k/cu mm（基準範囲：4～10.5k/cu mm）、ヘマトクリットが41.9%（基準範囲：42%～52%）、ヘモグロビンが13.2gm/dL（基準範囲：13.5～18gm/d）、及びビタミンDが10.08ng/mL（基準範囲：>20ng/mL）であった。胸部X線検査では左胸の心臓伝導装置が示され、心縦隔の輪郭は変化なく心肥大を再提示した。無気肺又は瘢痕を示す小さい右肺底陰影が認められ、気胸及び胸水は認められなかった。骨盤及び股関節のX線検査では急性骨折、脱臼、及び骨破壊を認めず、両側股関節を含む軽度の変性変化が示され、肘のX線検査では滲出液、急性骨折、及び脱臼は認められず、アライメントは正常であった。皮膚の検査で創傷が認められ、ブレーデンスケールによる予防が開始された。入院中の診断には、右肘の擦過傷、右寛骨臼前柱の閉鎖性転位骨折、閉鎖性頭部外傷、腸骨まで拡大した右前寛骨臼の非転位性急性骨折、坐骨神経痛を伴わない急性腰痛、詳細不明の側性腰痛、及びT4椎骨の圧迫骨折が含まれた。被験者は、疼痛治療のため救急救命室でhydrocodone with paracetamolを投与されたが、不快感が持続したため、fentanylの投与が開始された。翌々年* 3月8日、脊椎のMRI検査で椎体高30%の損失を伴うT4の急性から亜急性の圧迫骨折が認められ、後方突進及び胸髄挫傷はなく、シュモール結節に続発するT3上部終板の軽度の変形が示され、T5からT6及びT6からT7における中程度のサイズの中央椎間板の突出による重大な脊髄圧迫は認められず、T9からT10及びT10からT11における軽度の中心管狭窄、並びにT11からT12における中等度の中心管狭窄が示された。入院中、被験者はacetylsalicylic acid、cyclobenzaprine、oxycodone、paracetamol、glucagon、glucose、insulin lispro、ondansetron、sodium chloride、glycocalyx、morphine、bisacodyl、dextrose bolus、lidocaine、ketorolac、及びtitropiumを投与された。被験者は、白血球増加症（転落に続発する炎症反応に起因する可能性があった）、高ナトリウム血症、及び軽度の脱水を有していた。全身検査では、体質面で活動変化陽性、筋骨格系で関節痛、背部痛、歩行障害、及び筋肉痛が陽性であった。歩行器及び車いすの使用が推奨されたが、被験者はこの時点で歩行器具を使用せず、手術の予定はなかった。 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：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.　本試験の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（1 回目）、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎、ブドウ球菌感染（2 回目）】

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（1 及び 2 回目）、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（1 及び 2 回目）、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：duloxetine、metoprolol、Vitamin B、Vitamin C、Vitamin D2 ＣＯＶＩＤ－１９肺炎、ブドウ球菌感染（2 回目）：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）（1 回目）、コロナウイルス性肺炎（ＣＯＶＩＤ－１９肺炎）、左肩の MRSA（ブドウ球菌感染）（2 回目）
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（1 回目）：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 ブドウ球菌感染（2 回目）：中等度、用量変更なし、軽快
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（1 回目）：564 日、67 日間 ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：606 日、11 日間 ブドウ球菌感染（2 回目）：774 日、罹患中
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（1 回目）：ジルコプラン 0.3mg/kg ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：ジルコプラン 0.3mg/kg ブドウ球菌感染（2 回目）：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（1 回目）：関連なし ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：関連なし ブドウ球菌感染（2 回目）：関連なし

a.　本試験の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をしなかった。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。
翌年* 12 月 4 日	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 日目、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（1 回目）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、黄色ブドウ球菌（MRSA）感染（1 回目）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、大腸菌O157:H7陽性、黄色ブドウ球菌又は酵母菌が優勢で、正常な細菌叢はほとんどなく、緑膿菌が多くみられ、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	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。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。
翌々年* 2月17日	ブドウ球菌感染（1回目）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）。

翌々年* 7月 11 日	ブドウ球菌感染（2回目）が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 858 日後、本試験の治験薬投与開始 774 日後）。ブドウ球菌感染（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。 ブドウ球菌感染（2回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点のブドウ球菌感染（2回目）の転帰は「軽快」であった。 翌々年* 7月 11 日、以前に置換した左肩の腫脹のため、被験者は医師の診察を受けた。創傷が排出され、培養が実施された。翌々年* 7月 26 日、以前に手術を受けた左肩の腫脹のため、被験者は整形外科医の診察を受けた。同日、四肢の X 線検査が実施され（結果の報告なし）、左肩の X 線検査（2方面）では左肩の完全置換が示された。創傷培養の結果、左肩の MRSA 感染が示された。被験者は入院し、抗生物質の IV 投与、創傷洗浄術、肩の金属除去、抗生物質（vancomycin）含有セメントスペーサー及び創傷陰圧閉鎖装置の使用、洗浄、及びデブリードマンが実施された。同日、リバース型人工関節インプラントの除去が完了した。同日（翌々年* 7月 26 日）、臨床検査結果は、WBC が 12.3K/μL（基準範囲：3.8～9.9K/μL）、RBC が 4.84m/μL（基準範囲：4.29～5.51m/μL）、ヘモグロビンが 11.7g/dL（範囲：12.2～15.3g/dL）、ヘマトクリットが 37.5%（基準範囲：39.7%～48.9%）、血小板数が 266k/μL（基準範囲：151～394k/μL）、絶対好中球が 10.89k/μL（基準範囲：1.70～6.40k/μL）、ナトリウムが 135mmol/L（基準範囲：137～145mmol/L）、及び血中 BUN が 21mg（基準範囲：7～20mg）であった。診断には、急性腎不全、本態性高血圧症、肥満、骨粗鬆症、S/P COVID-19 感染、S/P COVID-19 ワクチン、及び低カリウム血症が含まれた。血液培養の結果、5日間生育を認めなかった。翌々年* 7月 27 日、深部創傷培養の結果、ごく微量の黄色ブドウ球菌が検出された。同日、医療器具の除去、肩関節手術、及び左肩の創傷閉鎖が実施された。翌々年* 7月 29 日、四肢の X 線検査が完了し（結果の報告なし）、左肩の X 線検査（2方面）では、以前に確認された左肩のプロテーゼが除去され、セメントスペーサーに置換されていることが確認された。関節窩及び肩鎖関節の変性変化が再度認められた。被験者は vancomycin、ascorbic acid、prednisone、hydrocodone、pethidine、combination of diphenoxylate with atropine、lactobacillus、potassium、vitamin D3、promethazine、remdesivir、acetaminophen、dexamethasone、famotidine、enoxaparin、famotidine、doxycycline、sodium chloride、pantoprazole、xylometazoline、chlorhexidine、及び Ringer lactate 等を投与された。 翌々年* 8月 1 日、被験者は、関節のデブリードマン、治療、及び創傷のデブリードマンを受けた。同日、創傷を評価する別の処置が実施され、創傷の皮下深部に多少の線維性組織及びわずかな壊死が認められ、全体的に化膿していなかった。少量の軟部組織を除去するために鋭い切開術が実施され、次いで 6000mL の生理食塩水で洗浄された。翌々年* 8月 2 日、留置されていた PICC カテーテルの胸部 X 線検査では、急性の胸部所見は認められなかった。翌々年* 8月 3 日、胸部 X 線検査が完了した（結果の報告なし）。被験者は退院して帰宅し、vancomycin の IV 投与及び創傷陰圧閉鎖治療を 6 週間継続することとなった。退院時、ceftriaxone 及び duloxetine が処方された。臨床検査結果は、翌々年* 8月 13 日にナトリウムが 136mmol/L 及び血中 BUN が 24mg、並びに翌々年* 8月 15 日に WBC が 11.6k/μL、RBC が 3.78m/μL、ヘモグロビンが 8.9g/dL、ヘマトクリットが 29.7%、血小板数が 418k/μL、及び絶対好中球が 8.23k/μL 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（1回目）、重症筋無力症（2回目）、肺炎、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎】

年齢、人種、性別、体重（先行試験登録時）	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（血管迷走神経性）、副鼻腔うっ血、急性収縮、脈絡膜血管新生、結腸内視鏡検査、子宮摘出、水晶体摘出、大動脈内バルーン挿入、卵巣摘除、心臓弁膜症、MG の悪化に起因する心原性ショック、換気延長、プラスマフェレシス
合併症	無力症（全身の脱力）、悪心、胃食道逆流性疾患、ドライアイ、クローン病、黄斑変性（両眼の黄斑変性）、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）	重症筋無力症（1 及び 2 回目）、肺炎、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：cyanocobalamin、bevacizumab、furosemide、potassium、carvedilol、clobetasol、paracetamol、bupropion、colesevelam、pregabalin、trazodone、ondansetron、cholecalciferol、guaifenesin、loteprednol ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：vancomycin
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）、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	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 肺炎：高度、投与中断、回復 ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：中等度、用量変更なし、回復
発現までの日数、持続期間 [a]	重症筋無力症（1 回目）：43 日 [b]、24 日間 重症筋無力症（2 回目）：76 日 [b]、17 日間 肺炎：76 日 [b]、17 日間 ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：60 日 [c]、21 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 肺炎：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	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 ＣＯＶＩＤ－１９肺炎：関連なし

a. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数
b. 先行試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
c. 本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数

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。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	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。
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（MG0010 試験の治験薬投与開始 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（1 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 112/63mmHg、脈拍数は 72bpm、体温は 36.7°C、呼吸数は 18 呼吸／分、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/dL（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、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血管マーキングを伴う胸水の増加が認められた。被験者は心臓専門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、cyclosporin、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	MG0010 試験最終投与。 MG の高度の急性憎悪（2 回目）及び高度の肺炎が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 76 日後）。MG の高度の急性憎悪（2 回目）及び高度の肺炎はいずれも重篤、治験薬と関連なしと判断された。 投与年* 10 月 25 日、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。
20[redacted]年 11 月 10 日	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）。 MG0010 試験最終来院。被験者は MG0010 試験を完了した。 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。
翌年* 8月 18 日	耳感染が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 373 日後、本試験の治験薬投与開始 282 日後）。耳感染は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。被験者はcefdinir 及び ketorolac を投与された。
翌年* 8月 25 日	耳感染に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。耳感染の転帰は「回復」であった（発現から 8 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：非心臓性胸痛、失神、肺塞栓症、心筋梗塞】

年齢、人種、性別、体重（先行試験登録時）	5[redacted] 歳、白人、男性、15[redacted] kg
既往歴	脳振盪（脳振盪の既往 4 回）、腎結石症、深部静脈血栓症、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、失神（8 年より前から）、薬物過敏症（iodine 及び benzylpenicillin）、肥満
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、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、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、失神、肺塞栓症、心筋梗塞：Paracetamol、Omeprazole、Betamethasone、Fluocinolone、Hydrocortisone、Furosemide、Potassium、Cyclobenzaprine、Pyridostigmine、Losartan、Diclofenac、Fluoxetine、Tamsulosin 非心臓性胸痛、失神：Prednisone 肺塞栓症、心筋梗塞：Hydrocodone with paracetamol、Promethazine、Doxycycline、Salbutamol、Hydroxychloroquine 心筋梗塞：Apixaban
SAE（PT）	胸痛／非心臓性（非心臓性胸痛）、失神（失神）、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	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 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、持続期間 [a]	非心臓性胸痛：394 日 [b]、3 日間 失神：394 日 [b]、3 日間 肺塞栓症：110 日 [c]、2 日間 心筋梗塞：484 日 [c]、1 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 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	非心臓性胸痛：関連なし 失神：関連なし 肺塞栓症：関連なし 心筋梗塞：関連なし

a. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数
b. 先行試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
c. 本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数

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。
前々年* 9 月 9 日	MG0009 試験の主要パート中に気管支炎が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始 41 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与 41 日間）。気管支炎は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。被験者は salbutamol を投与された。
前々年* 10 月 1 日	気管支炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。気管支炎の転帰は「回復」であった（発現から 23 日後）。
前々年* 10 月 16 日	MG0009 試験中に錯感覚が発現した。錯感覚は非重篤、治験薬と関連なしと判断された。
前々年* 10 月 30 日	錯感覚の転帰は「回復」であった。
前年* 8 月（日にち不明）	MG0009 試験中に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。

前年* 8月28日　MG0009試験の継続パート中に非心臓性胸痛及び失神が発現した（MG0009試験の治験薬投与開始394日後、ジルコプラン0.3mg/kg投与394日間）。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。

前年* 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、脳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及び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。肺塞栓症及び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。前年* 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EF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。前年* 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 前年*	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 前年*	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 in MG0009.
Data source(s): CIOMS# 2020039820, MG0009 Listing 16.1.7, MG0009 Listing 16.2.9.1

前年* 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。治験薬は前年* 8月29日に投与中断され、前年* 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）。

前年* 12月21日　MG0009試験の継続パート中に上咽頭炎が発現した（MG0009試験の治験薬投与開始509日後、ジルコプラン0.3mg/kg投与509日間）。上咽頭炎は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。

投与年* 1月 21 日	上咽頭炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。上咽頭炎の転帰は「回復」であった（発現から 32 日後）。
	MG0009 試験の継続パート中に副鼻腔炎（1 回目）が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始 540 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与 540 日間）。副鼻腔炎（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。被験者は promethazine、doxycycline、及び salbutamol を投与された。 副鼻腔炎（1 回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の副鼻腔炎（1 回目）の転帰は「軽快」であった。
投与年* 3月 12 日	MG0009 試験の継続パート中に肺炎（1 回目）が発現した（MG0009 試験の治験薬投与開始 591 日後、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与 591 日間）。肺炎（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 levofloxacin 及び prednisone を投与された。
投与年* 4月 8 日	肺炎（1 回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。肺炎（1 回目）の転帰は「回復」であった（発現から 28 日後）。
投与年* 4月 13 日	MG0009 試験最終投与及び最終来院。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。
投与年* 8月 26 日	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。 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）。 翌年* 9 月 3 日、1 週間にわたる胸痛のため被験者は入院したが、前夜 23 時から悪化し始め、翌朝7時頃に更に悪化した。疼痛は左胸部に集中し、上背部に達した。疼痛スケールは激しい疼痛及び左側が 10 点中 10 点であった。被験者には咳嗽の持続、呼吸困難に関連し左肩及び左顎に達する胸骨下の圧迫感、乾性の咳嗽、発汗、悪心、並びに腹痛、最近の発熱、悪寒、及び他の感染源が認められない下肢の非圧痕浮腫があった。被験者は apixaban を忘れることなく服用し、複数の薬剤を乱用することはなかった。全身の検査では、発汗、咳嗽、息切れ、及び胸痛が認められた。被験者には軽度の苦悩がみられ、心拍がかすかであった。身体所見では、急性苦悩性頻脈が示された。被験者の血圧は 195/88mmHg であった。胸部 X 線検査では急性所見は認められなかったが、ECG では急性の下壁 ST 上昇型心筋梗塞が認められた。検討された診断には、左主冠動脈を含む ST 上昇型心筋梗塞が含まれた。被験者は、3 つ以上の冠動脈疾患のリスク因子（コレステロール値上昇、家族歴、高血圧、糖尿病、喫煙）、冠動脈疾患の既往（50%以上の狭窄）、高度の狭心症（24 時間以内に 2 回以上発現）、及び 0.5mm 以上の ST 変動のリスク因子を有し、心筋梗塞における血栓溶解（TIMI）スコアは中程度（スコア 3～4、13%～20%のリスク）であった。被験者は、morphine（疼痛管理）、並びに ondansetron、aspirin、sodium chloride、heparin,、morphine、及び metoprolol を投与された。Morphine の投与後、被験者の状態がやや改善した。Rosuvastatin の投与が開始され、apixaban、aspirin、及び clopidogrel の 3 剤による治療が 1 ヵ月間継続された。血圧カフを正しく装着しなかったため測定値が低く表示された（80 台）が、130 に修正された。心血管系事象との関連がなかったため、被験者の MG 治療は継続された。 同日（翌年* 9 月 3 日）、臨床検査結果は、活性化部分トロンボプラスチン時間が 27.8秒（基準範囲：40～55 秒）、AST が 42U/L（基準範囲：10～40U/L）、直接ビリルビンが 0.4mg/dL（基準範囲：0～0.3mg/dL）、総ビリルビンが 1.9mg/dL（基準範囲：0.2～1.2mg/dL）、間接ビリルビンが 1.5mg/dL（基準範囲：0～0.9mg/dL）、血糖が 146mg/dL（基準範囲：65～99mg/dL）、D ダイマーが 0.64mg/L（基準範囲：0～0.5mg/L）、ヘモグロビンが 17g/dL（基準範囲：12.6～16.5g/dL）、INR が 0.9（基準範囲：2～3）、好中球数が 48.1%（基準範囲：49～81%）、RBC 数が 5.63×10^6/μL（基準範囲：3.5～5.55×10^6/μL）、RBC 分布幅が 14.2%（基準範囲：11.6%～14%）、及びトロポニン I 高感度が 10871pg/mL（基準範囲：0～18pg/mL）であった。被験者は acetylsalicylic acid、clopidogrel、metoprolol、及び rosuvastatin を投与された。心臓スキャンが実施され、軽度の左心室肥大、左心室 EF が 55% ～60%（軽度の下側低収縮を伴う）、正常な右心室収縮期圧を伴う大動脈基部の軽度の拡張が示され、左心室の大きさは正常であった。 同日（翌年* 9 月 3 日）、心筋梗塞に対して頸動脈ステント留置術が実施された。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。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
28 Jul 翌年* / Week E144	Day 460	123/70	81
22 Oct 翌年* / Week E156	Day 546	110/71	62
06 Jan 翌々年* / Week E168	Day 622	148/81	83
07 Apr 翌々年* / Week E180	Day 713	116/64	80
28 Jun 翌々年* / Week E192	Day 795	122/66	67

E=Extension; Unk=unknown
a. The study day is calculated form the date of informed consent in MG0011.
Data source(s): MG0011 Listing 16.2.1.1, MG0011 Listing 16.2.9

翌年* 10月15日　肺炎（2回目）が発現した（MG0009試験の治験薬投与開始1173日後、本試験の治験薬投与開始526日後）。肺炎（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。被験者はdoxycyclineおよびprednisoneを投与された。

翌年* 11月30日　肺炎（2回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。肺炎（2回目）の転帰は「回復」であった（発現から47日後）。

翌年* 12月13日　副鼻腔炎（2回目）が発現した（MG0009試験の治験薬投与開始1232日後、本試験の治験薬投与開始585日後）。副鼻腔炎（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。
副鼻腔炎（2回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の副鼻腔炎（2回目）の転帰は「未回復」であった。

翌々年* 1月26日　耳感染（1回目）が発現した（MG0009試験の治験薬投与開始1276日後、本試験の治験薬投与開始629日後）。耳感染（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。被験者はneomycin with polymixin Bを投与された。

翌々年* 2月17日　耳感染（1回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。耳感染（1回目）の転帰は「回復」であった（発現から23日後）。

翌々年* 5月19日　下気道感染（2回目）が発現した（MG0009試験の治験薬投与開始1389日後、本試験の治験薬投与開始742日後）。下気道感染（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。被験者はdoxycyclineを投与された。

翌々年* 6月8日　下気道感染（2回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。下気道感染（2回目）の転帰は「回復」であった（発現から21日後）。

翌々年* 7月12日　耳感染（2回目）が発現した（MG0009試験の治験薬投与開始1443日後、本試験の治験薬投与開始796日後）。耳感染（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。被験者はneomycin with polymixin Bを投与された。
耳感染（2回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の耳感染（2回目）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：ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群、SAE：リパーゼ増加、転倒（2 回目）】

年齢、人種、性別、体重（先行試験登録時）	6[redacted] 歳、不明、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）	リパーゼ増加、転倒（2 回目）：pyridostigmine、azathioprine、cholecalciferol、metformin、nicardipine、ursodeoxycholic acid、paracetamol、tramadol、potassium、amiodarone、naproxen、pantoprazole、semaglutide、phenoxymethylpenicillin、lidocaine リパーゼ増加：losartan 転倒（2 回目）：valsartan、boric acid with sodium borate、orthopedic insole
SAE（PT）	リパーゼ増加（リパーゼ増加）、転倒（転倒）
重症度、治験薬の処置、転帰	リパーゼ増加：高度、投与中断、軽快 転倒（2 回目）：中等度、用量変更なし、回復
発現までの日数、持続期間 [a]	リパーゼ増加：57 日 [b]、罹患中 転倒（2 回目）：459 日 [c]、1 日間
SAE 発現時の投与量	リパーゼ増加：ジルコプラン 0.3mg/kg 転倒（2 回目）：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	リパーゼ増加：関連あり 転倒（2 回目）：関連なし

a. 発現日を 1 日とした転帰日までの日数
b. 先行試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数
c. 本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数

処置及び経過

20[redacted]年（日付不明）、MG の治療として、被疑薬である azathioprine 150mg/日の経口投与が開始された。20[redacted]年（日付不明）～投与年* 3 月、高血圧の治療として losartan 50mg を経口投与された。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、軽度の頭痛及び高血圧が発現した。

投与年* 1 月 13 日　MG0010 試験に参加。

投与年* 2 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* 3月31日　リパーゼ増加が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始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。
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。中断前、被験者はジルコプラン0.3mg/kgを投与年* 2月3日～投与年* 3月30日まで1日1回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* 3月30日、治験薬の投与が中断された。治験責任医師によると、リパーゼ値のばらつきの範囲は常に基準範囲超であった。被験者に膵炎の臨床的徴候は認められず、腹部画像（投与年* 4月14日のCT及び投与年* 4月17日の超音波検査）に異常所見はなかった。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、治験薬の投与再開後に上昇した。治験責任医師は、リパーゼ増加は治験薬、azathioprine、及びlosartanと関連があると判断した。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を再開したにも関わらず基準範囲に低下したが、ジルコプランとこの一時的なリパーゼ増加の因果関係は除外できなかった。
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
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: MG0010 CIOMS# 2021015906, MG0010 Listing 16.2.1.1

投与年* 4月27日　MG0010試験最終投与。

20[redacted]年 4月28日　MG0010試験最終来院（Week 12）。MG0010試験を完了した。
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* 5月（日にち不明）　転倒（1回目）が発現した。転倒（1回目）は非重篤、治験薬と関連なしと判断された。
翌年* 5月（日にち不明）、転倒（1回目）の転帰は「回復」であった。

翌年* 7月30日　転倒（2回目）が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始543日後、本試験の治験薬投与開始459日後）。転倒（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。転倒により額の骨を損傷し、左側が縫合（14針）された。
転倒（2回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。転倒（2回目）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、蜂巣炎】

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）、関節損傷、胆嚢炎、腰椎骨折（L4）、高血圧、腰椎固定、眼瞼下垂修復、半月板手術
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）	股関節部骨折、蜂巣炎：calcium carbonate、pregabalin、trazodone、melatonin、colecalciferol、*Curcuma longa*、duloxetine、azathioprine、macrogol 3350、simeticone、prednisone、bupropion、ibuprofen、denosumab、hydromorphone、dexmethylphenidate 股関節部骨折：ademetionine、pyridostigmine、cannabidiol、betamethasone
SAE（PT）	右股関節部骨折（股関節部骨折）、下肢蜂巣炎（蜂巣炎）
重症度、治験薬の処置、転帰	股関節部骨折：高度、用量変更なし、回復 蜂巣炎：中等度、用量変更なし、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	股関節部骨折：237 日、80 日間 蜂巣炎：741 日、10 日間
SAE 発現時の投与量	股関節部骨折：ジルコプラン 0.3mg/kg 蜂巣炎：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	股関節部骨折：関連なし 蜂巣炎：関連なし

a.　本試験の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

被験者の生活習慣にはアルコール摂取（10 杯未満／週）が含まれ、非喫煙者であった。

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。
翌年* 1 月 26 日	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）。
	翌年* 4 月 1 日、翌年* 4 月 30 日、翌年* 8 月 26 日、被験者は COVID-19 ワクチン（モデルナ社製）を接種された（合計 3 回）。

翌々年* 3月27日	蜂巣炎が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始831日後、本試験の治験薬投与開始741日後）。蜂巣炎は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。 翌々年* 3月18日、非重篤、中等度の下肢裂傷が発現した。翌々年* 3月27日、被験者は直近の治験薬投与を受けた。同日、下肢裂傷に伴う中等度の蜂巣炎を発現した。被験者は海外渡航中であり、地元のクリニックで治療を受けることができなかったため、最も 近い病院を受診して入院した。被験者は蜂巣炎に対する治療としてclindamycin、furosemide、lidocaine、polihexanide、cefalexin、及びparacetamolを投与され、予防的にomeprazole及びtetanus immunoglobulinを投与された。被験者は、損傷部位を毎日Microdacynスプレーで洗浄し、ハイドロコロイド被覆剤及び柔らかいバンドエイドで覆うことを推奨された。翌々年* 3月31日、被験者は退院した。翌々年* 4月5日、被験者
翌々年* 4月5日	は中等度の下腿裂傷から回復した。 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10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：麻酔からの覚醒遅延、重症筋無力症】

年齢、人種、性別、体重（先行試験登録時）	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（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、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、重症筋無力症：topiramate、levothyroxine、thyroid、vitamin B12、acetylsalicylic acid、ergocalciferol、folic acid、clonazepam、zolpidem、metformin、insulin、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、12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. 本試験の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* 7月1日　尿路感染（1回目）が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始15日後）。尿路感染（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。被験者は、尿路感染（1回目）に対する治療としてnitrofurantoinを投与された。	

投与年* 8月1日　尿路感染（1回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。尿路感染（1回目）の転帰は「回復」であった（発現から32日後）。

投与年* 9月8日　MG0010試験最終投与。

20[redacted]年 9月9日　MG0010試験最終来院。MG0010試験を完了した。
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

投与年* 9月11日　尿路感染（2回目）が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始87日後、本試験の治験薬投与開始3日後）。尿路感染（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。被験者は、尿路感染（2回目）に対する治療としてsulfamethoxazole with trimethoprim nitrofurantoinを投与された。

投与年* 9月21日　外耳炎が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始97日後、本試験の治験薬投与開始13日後）。外耳炎は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。被験者は、外耳炎に対する治療としてibuprofen、immunoglobulins及びsodium chlorideを投与された。

投与年* 9月25日　尿路感染（2回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。尿路感染（2回目）の転帰は「回復」であった（発現から15日後）。

投与年* 10月1日　外耳炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。外耳炎の転帰は「回復」であった（発現から11日後）。

投与年* 10月28日　上咽頭炎が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始134日後、本試験の治験薬投与開始50日後）。上咽頭炎は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。被験者は、上咽頭炎に対する治療としてparacetamol及びpseudoephedrineを投与された。

投与年* 11月3日　上咽頭炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。上咽頭炎の転帰は「回復」であった（発現から7日後）。

翌年* 2月9日　レンサ球菌感染が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始238日後、本試験の治験薬投与開始154日後）。レンサ球菌感染は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。被験者は、レンサ球菌感染に対する治療としてhydrocortisoneを投与された。

翌年* 5月4日　レンサ球菌感染に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であったレンサ球菌感染の転帰は「回復」であった（発現から85日後）。

翌年* 7月5日　インフルエンザ（1回目）が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始384日後、本試験の治験薬投与開始300日後）。インフルエンザ（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。被験者は、インフルエンザ（1回目）に対する治療としてparacetamolを投与された。

翌年* 7月16日　インフルエンザ（1回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。インフルエンザ（1回目）の転帰は「回復」であった（発現から12日後）。

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。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 16 日	胸腺摘除術後の麻酔からの覚醒遅延及び MG の悪化に対する治験薬の処置はいずれも「用量変更なし」であった。麻酔からの覚醒遅延及び MG の悪化の転帰はいずれも「回復」であった（発現から 12 日後）。
翌年* 11 月 25 日	インフルエンザ（2 回目）が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 527 日後、本試験の治験薬投与開始 443 日後）。インフルエンザ（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。被験者は、インフルエンザ（2 回目）に対する治療としてofloxacin を投与された。 インフルエンザ（2 回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点のインフルエンザ（2 回目）の転帰は「未回復」であった。
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本試験を中止した（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に試験を中止した）（治験薬最終投与日：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.　本試験の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：敗血症、重症筋無力症、嘔吐、感染】

年齢、人種、性別、体重（先行試験登録時）	3[redacted] 歳、不明、女性、9[redacted] kg
既往歴	胸腺摘除、免疫抑制
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）	敗血症、重症筋無力症、嘔吐、感染：Pyridostigmine、Cyclosporine、Paracetamol、Prednisolone 重症筋無力症：Omeprazole、Vitamin D 嘔吐：Famotidine 嘔吐、感染：Phenoxymethylpenicillin、Desogestrel、Multivitamins、Omeprazole
SAE（PT）	敗血症（敗血症）、MG 症状の悪化（重症筋無力症）、持続性嘔吐（嘔吐）、感染疑い－病原菌又は解剖学的部位不明（感染）
重症度、治験薬の処置、転帰	敗血症：高度、投与中断、回復 重症筋無力症：中等度、用量変更なし、回復 嘔吐：中等度、用量変更なし、回復 感染：中等度、用量変更なし、回復
発現までの日数、持続期間 [a]	敗血症：33 日 [b]、5 日間 重症筋無力症：24 日 [c]、5 日間 嘔吐：640 日 [c]、8 日間 感染：805 日 [c]、1 日間
SAE 発現時の投与量	敗血症：ジルコプラン 0.3mg/kg 重症筋無力症：ジルコプラン 0.3mg/kg 嘔吐：ジルコプラン 0.3mg/kg 感染：ジルコプラン 0.3mg/kg
治験薬との因果関係	敗血症：関連なし 重症筋無力症：関連なし 嘔吐：関連なし 感染：関連なし
a.　発現日を 1 日とした転帰日までの日数 b.　先行試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数 c.　本試験の治験薬投与開始日を 1 日とした発現日までの日数	
処置及び経過	
被験者には、アレルギー及び副作用はなかった。	

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* 4月7日	敗血症（1回目）及び扁桃炎が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始30日後）。敗血症（1回目）及び扁桃炎はいずれも非重篤、重症度はそれぞれ中等度及び高度、いずれも治験薬と関連なしと判断された。 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	非重篤の敗血症（1回目）が重篤化した［敗血症（2回目）、MG0010試験の治験薬投与開始33日後］。敗血症（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。 蕁麻疹（一過性の蕁麻疹様の全身性発疹）が発現した。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、被験者は好中球減少症及び白血球減少症を有していた。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℃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、抗生物質のIV投与開始後12時間持続していた高度の好中球減少症に対する好中球数の改善が示された。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（1回目及び2回目）及び扁桃炎に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。敗血症（2回目）及び扁桃炎の転帰は「回復」であった（発現からそれぞれ5日後及び8日後）。 投与年* 4月14日、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関わらず、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、腹痛が発現した。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。
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。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 in MG0010.
Data source(s): CIOMS# 2020038621, MG0010 Listing 16.2.1.1

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* 5月31日　MG0010試験最終投与。

20[redacted]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。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 85 日後）。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連ありと判断された。
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の転帰は「未回復」であった。

被験者の臨床検査結果を以下に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	ALT (4 – 43U/L)	AST (8 – 40U/L)	ALP (35 – 104U/L)	GGT (4 – 49U/L)	Bilirubin (3 – 21µmol/L)
24 Feb 投与年* / Screening	Day 0[a]	39	19	63	15	9
09 Mar 投与年* / Baseline	Day 14[a]	23	17	73	17	11
16 Mar 投与年* / Week 1	Day 21[a]	20	20	79	16	11
23 Mar 投与年* / Week 2	Day 28[a]	16	18	81	15	10
06 Apr 投与年* / Week 4	Day 42[a]	13	15	89	16	8
21 Apr 投与年* / Rescue Therapy Visit	Day 57[a]	20	20	66	19	7
04 May 投与年* / Week 8	Day 70[a]	44	34	65	22	6
15 May 投与年* / Rescue Therapy Visit	Day 81[a]	39	28	70	23	9
01 Jun 投与年* / Week 12	Day 98[a]	47	33	63	20	8
08 Jun 投与年* / Week E1	Day 7[b]	45	31	69	23	10
15 Jun 投与年* / Week E2	Day 14[b]	35	28	65	21	14
25 Jun 投与年* / Rescue Therapy Visit	Day 24[b]	30	21	58	18	11
29 Jun 投与年* / Week E4	Day 28[b]	108	138	58	23	8
27 Jul 投与年* / Week E8	Day 56[b]	47	26	59	27	12
24 Aug 投与年* / Week E12	Day 84[b]	44	27	74	21	9
21 Sep 投与年* / Rescue Therapy Visit	Day 112[b]	85	39	70	26	10
16 Nov 投与年* / Week E24	Day 168[b]	47	30	73	15	8
23 Nov 投与年* / Rescue Therapy Visit	Day 175[b]	58	36	73	15	14
08 Feb 翌年* / Week E36	Day 252[b]	37	26	86	15	9
26 Apr 翌年* / Week E48	Day 329[b]	43	21	97	20	8
17 May 翌年* / Rescue Therapy Visit	Day 350[b]	26	19	82	17	9
28 Jun 翌年* / Rescue Therapy Visit	Day 392[b]	30	NAV	91	18	8
26 Jul 翌年* / Week E60	Day 420[b]	31	20	75	18	9
27 Sep 翌年* / Rescue Therapy Visit	Day 483[b]	38	20	67	17	9

18 Oct 翌年* / Week E72	Day 504[b]	41	21	66	15	11
05 Jan 翌々年* / Rescue Therapy Visit	Day 583[b]	23	15	83	19	8
10 Jan 翌々年* / Week E84	Day 588[b]	26	21	67	20	15
04 Apr 翌々年* / Week E96	Day 672[b]	83	44	67	20	27
27 Jun 翌々年* / Week E108	Day 756[b]	33	22	67	21	14

ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; E=Extension; GGT=gamma glutamyltransferase; H=high; NAV=not available
a The study day is calculated from the date of informed consent in MG0010.
b The study day is calculated from the date of informed consent in MG0011.
Data source(s): MG0010: Listing 16.2.1.1, Listing 16.2.8.2, MG0011: Listing 16.2.1.1, Listing 16.2.8.2

MG0010 試験最終来院。MG0010 試験を完了した。
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 in MG0010.
Data source(s): CIOMS# 2020038688, MG0010 Listing 16.2.1.1

投与年* 6 月 28 日　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）。

投与年* 9 月 15 日　鼻炎が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 191 日後、本試験の治験薬投与開始 107 日後）。鼻炎は非重篤、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22日	鼻炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。鼻炎の転帰は「回復」であった（発現から8日後）。 翌年* 2月11日、翌年* 5月、翌年* 12月2日、被験者はCOVID-19ワクチンを接種された。
翌々年* 1月14日	肥満のため、被験者は選択的スリーブ状胃切除術を受けた。手術以降、被験者は嘔吐の持続及び悪化（中等度）に見舞われた。
翌々年* 3月2日	嘔吐が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始724日後、本試験の治験薬投与開始640日後）。嘔吐は重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。 翌々年* 3月2日、MG症状の悪化を評価した。被験者は医学的に体調不良であり、持続性嘔吐の追加検査のための入院が必要であった。同日（翌々年* 3月2日）、被験者は入院した。翌々年* 3月4日、gastrografffinによる嚥下検査により胃近位の狭窄（6mm）が認められた。翌々年* 3月7日、食道胃十二指腸内視鏡検査及び拡張処置を実施した。拡張処置後、被験者の嘔吐はなく、経口摂取が可能となった。持続性嘔吐に対する治療としてalginic acid with potassium bicarbonate、thiamine、omeprazole、azithromycin、及びgaviscon が投与された。同時に、MGに対するレスキュー療法としてIVIgを受けた。翌々年* 3月9日、被験者は退院した。リスク因子としてスリーブ状胃切除が挙げられた。
翌々年* 3月9日	嘔吐に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。嘔吐の転帰は「回復」であった（発現から8日後）。
翌々年* 3月21日	ＣＯＶＩＤ－１９が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始743日後、本試験の治験薬投与開始659日後）。ＣＯＶＩＤ－１９は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。被験者は、ＣＯＶＩＤ－１９の治療としてpaxlovidを投与された。
翌々年* 4月1日	ＣＯＶＩＤ－１９に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。ＣＯＶＩＤ－１９の転帰は「回復」であった（発現から12日後）。
翌々年* 8月14日	感染が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始889日後、本試験の治験薬投与開始805日後）。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。 翌々年* 8月14日、被験者は中等度の感染である可能性のある複数の症状を訴え、自ら救急救命科を受診した。被験者には、全体的な体調不良、悪心、腹痛、及び軟便等の症状が認められた。被験者は複数年にわたる免疫抑制下にあり、感染の未治療及び未評価が致命的な転帰となる可能性を危惧していた。被験者はmoxicillin with clavulanate及びpotassiumを投与された。同日（翌々年* 8月14日）、被験者はかなり改善したと感じ、通常の健康状態に戻った。同日、被験者は退院した。 感染に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。感染の転帰は「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：ＣＯＶＩＤ－１９（2回目）】

年齢、人種、性別、体重	4[redacted]歳、白人、男性、8[redacted]kg
既往歴	嵌入爪（左右拇趾嵌入爪）、爪手術、胸腺摘除、咳嗽（乾性咳嗽）、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）	pyridostigmine、calcium with cholecalciferol、omeprazole、alendronic acid、prednisolone、mycophenolate、phenoxymethylpenicillin
SAE（PT）	コロナウイルス感染症（オミクロン株）（ＣＯＶＩＤ－１９）（2回目）
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.　本試験の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）を投与年* 2 月 11 日及び投与年* 4 月 30 日に接種された。	
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* 10 月 17 日	上咽頭炎が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 133 日後、本試験の治験薬投与開始 48 日後）。上咽頭炎は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。
投与年* 11 月 1 日	上咽頭炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。上咽頭炎の転帰は「回復」であった（発現から 16 日後）。
	投与年* 12 月 3 日、被験者は COVID-19 ワクチン（モデルナ社製）を接種された。
投与年* 12 月 18 日	ＣＯＶＩＤ－１９（1 回目）を発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 195 日後、本試験の治験薬投与開始 110 日後）。ＣＯＶＩＤ－１９（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。同日、PCR 検査結果は COVID-19 陽性であった。ＣＯＶＩＤ－１９に対する治療として、被験者は paracetamol を投与された（投与年* 12 月 18 日～翌年* 1 月 13 日）。
投与年* 12 月 29 日	ＣＯＶＩＤ－１９（1 回目）が中等度に悪化し、重篤化した［ＣＯＶＩＤ－１９（2 回目）］（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（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* 12 月 29 日、被験者は治験薬を投与された。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）（2 回目）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 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、tocilixumab、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。
翌年* 1 月 3 日	被験者は退院した。 ＣＯＶＩＤ－１９（2 回目）に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。ＣＯＶＩＤ－１９（2 回目）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（3 回目）が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 212 日後、本試験の治験薬投与開始 127 日後）。ＣＯＶＩＤ－１９（3 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 6 日、prednisolone 及び phenoxymethylpenicillin の投与が再開された。
翌年* 1 月 17 日	ＣＯＶＩＤ－１９（3 回目）に対する治験薬の処置は「投与中断」であった。ＣＯＶＩＤ－１９（3 回目）の転帰は「回復」であった（発現から 14 日後）。
	翌年* 1 月 17 日、治験薬の投与が再開され、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）を接種された。
翌年* 7 月 25 日	胃腸炎が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 414 日後、本試験の治験薬投与開始 329 日後）。胃腸炎は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。胃腸炎に対する治療として、被験者は loperamide を投与された。
翌年* 8 月 22 日	胃腸炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。胃腸炎の転帰は「回復」であった（発現から 29 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：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（両足首浮腫）、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、hydrochlorothiazide、carvedilol、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.　本試験の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。 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。 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。日付不明、微生物学的検査の結果、グラム陰性菌が検出された。被験者は、左下葉の肺炎（グレード 4）と診断された。 追跡不能により、被験者は本試験を中止した（治験薬最終投与日：翌年* 6 月 9 日、最終来院日：翌年* 7 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：重症筋無力症】

年齢、人種、性別、体重（先行試験登録時）	3[redacted] 歳、白人、女性、10[redacted] kg
既往歴	扁桃摘出、帝王切開（2 回）、靭帯捻挫（左足首捻挫）、足関節手術、失明、元タバコ使用者、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、Mucinex、Amoxicillin with clavulanate、Gabapentin、Topiramate、Enoxaparin
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.　本試験の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* 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1日	副鼻腔炎（1回目）が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始60日後）。副鼻腔炎（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。
投与年* 11月11日	副鼻腔炎（1回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。副鼻腔炎（1回目）の転帰は「回復」であった（発現から11日後）。
投与年* 11月22日	MG0010試験最終投与。
20[redacted]年 11月23日	MG0010試験最終来院（Week 12）。MG0010試験を完了した。 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（日にち不明）	カンジダ感染及び不快気分が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始約90日後、本試験の治験薬投与開始約9日後）。カンジダ感染及び不快気分はいずれも非重篤、重症度は軽度、カンジダ感染は治験薬と関連なし、不快気分は治験薬と関連ありと判断された。被験者はfluconazoleを投与された。 不快気分に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の不快気分の転帰は「未回復」であった。
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。
投与年* 12月28日	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）。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。 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高値（14.33）、RBC高値（5.26）、ヘマトクリット高値（47.1）、及びグルコース高値（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。 投与年* 12月30日、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。
投与年* 12月30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3日後）。
翌年* 2月（日にち不明）	カンジダ感染に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。カンジダ感染の転帰は「回復」であった。
翌年* 4月4日	副鼻腔炎（2回目）が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始214日後、本試験の治験薬投与開始133　日後）。副鼻腔炎（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* 9月24日	喉頭炎が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始387日後、本試験の治験薬投与開始306日後）。喉頭炎は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。

翌年*（日付不明）	副鼻腔炎（2回目）及び喉頭炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。副鼻腔炎（2回目）及び喉頭炎の転帰は「回復」であった。
翌年* 11月24日	気管支炎を発現した（MG0010試験の治験薬投与開始448日後、本試験の治験薬投与開始367日後）。気管支炎は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。気管支炎に対する治療としてdoxycycline、dextromethorphan with promethazine及びsalbutamolの投与を受けた。
翌年* 12月（日にち不明）	気管支炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。気管支炎の転帰は「回復」であった。
翌々年* 1月25日	ＣＯＶＩＤ－１９を発現した（MG0010試験の治験薬投与開始510日後、本試験の治験薬投与開始429日後）。ＣＯＶＩＤ－１９は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。ＣＯＶＩＤ－１９に対する治療として、被験者は抗ウイルス剤を投与された。COVID-19ワクチン接種状況の記録はなかった。
翌々年* 2月3日	ＣＯＶＩＤ－１９に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。ＣＯＶＩＤ－１９の転帰は「回復」であった（発現から10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の悪化、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、眼瞼下垂、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、vonoprazan、scopolia
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. 本試験の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、QMG総スコアは18、MG-ADL総スコアは10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総スコアは20、MG-ADL総スコアは15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総スコアは21、MG-ADL総スコアは17であった。被験者はレスキュー療法（polyethylene glycolと人免疫グロブリンGのIV療法併用）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、被験者のレスキュー療法が中止された。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。
翌年* 4月9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5日後）。 翌年* 9月21日、QMG総スコアは15、MG-ADL総スコアは11であった。
翌年* 9月27日	尿路感染が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始518日後、本試験の治験薬投与開始433日後）。尿路感染は非重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。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	尿路感染に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。尿路感染の転帰は「回復」であった（発現から17日後）。
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総スコアは20、MG-ADL総スコアは14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と人免疫グロブリンGのIV療法併用）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。
翌年* 11月20日	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：蜂巣炎（1回目）】

年齢、人種、性別、体重	7[redacted]歳、アジア人、女性、10[redacted]kg
既往歴	—
合併症	喘息、骨粗鬆症、高血圧、高尿酸血症、腎機能障害
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）	clofedanol、L-carbocisteine、olopatadine、risedronic acid、theophylline、lansoprazole、prednisolone、alfacalcidol、ciclosporin、candesartan with hydrochlorothiazide、amlodipine
SAE（PT）	蜂巣炎（蜂巣炎）（1回目）
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]	527日、9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.　本試験の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28日	MG0010試験に参加。

前年* 11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* 2月 2日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted]年 2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* 7月 8日	翌年* 7月 8日、左足の後ろ側に水疱が生じた。皮膚科医を受診し、guaiazulene ointmentを投与された。
翌年* 7月 13日	足部白癬が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 610 日後、本試験の治験薬投与開始 526 日後）。足部白癬は非重篤、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。 足部白癬に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の足部白癬の転帰は「軽快」であった。 翌年* 7月 13日、朝から発熱があり、体温は 38.5℃ であった。Paracetamol を投与された。身体状況が回復しなかったため救急救命室で受診し、calcium chloride dihydrate、glucose、potassium chloride、sodium acetate、sodium chloride、及び methylprednisolone を IV 混合投与された。
翌年* 7月 14日	蜂巣炎（1回目）が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 611 日後、本試験の治験薬投与開始 527 日後）。蜂巣炎（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* 7月 14日、被験者の趾間には白癬があり、この白癬発現部位からの細菌感染によって高度の蜂巣炎（1回目）が発現した。同日、抗生物質の全身投与が必要となったため、被験者は入院した。Ceftriaxone 及び bifonazole を投与された。翌年* 7月 22日、被験者は退院した。治験責任医師は、被験者は左足後ろ側の創傷からの感染により発熱したものであり、治験薬との因果関係はないと判断した。
翌年* 7月 22日	蜂巣炎（1回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の蜂巣炎（1回目）の転帰は「回復」であった（発現から 9 日後）。
翌年* 9月 3日	蜂巣炎（2回目）が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 662 日後、本試験の治験薬投与開始 578 日後）。蜂巣炎（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。蜂巣炎（2回目）に対する治療として cefaclor を投与された。 蜂巣炎（2回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の蜂巣炎（2回目）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：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.　本試験の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：インフルエンザ】

年齢、人種、性別、体重	6[redacted] 歳、白人、女性、6[redacted] kg
既往歴	胸腺摘除、乳癌、甲状腺摘除、甲状腺腫（多結節性甲状腺腫）
合併症	椎間板手術（L4-L5 の椎間板切除）、関節リウマチ、脂質異常症、髄膜腫（左前頭部の髄膜腫）、乳房切除（乳癌に起因する乳房切除）、うつ病（軽度のうつ病／不安）、閉経、高血圧、湿性咳嗽（慢性の湿性咳嗽）、頭痛
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）	pyridostigmine、escitalopram、mycophenolate、omeprazole、ezetimibe、levothyroxine、calcium、enalapril、beclometasone with formoterol、paracetamol、prednisone、ibuprofen、calcifediol、risedronic acid
SAE（PT）	A 型インフルエンザ感染（インフルエンザ）
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]	210 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. 本試験の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 27 日	MG0010 試験に参加。
投与年* 5 月 24 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* 8 月 16 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted]年 8 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* 3 月 14 日	インフルエンザが発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 295 日後、本試験の治験薬投与開始 210 日後）。インフルエンザは重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 翌年* 3 月 14 日、咳嗽及び発熱が発現した。翌年* 3 月 17 日、湿性咳嗽及び呼吸困難が発現し、被験者は横臥位を取るのが困難であった。インフルエンザに続発する気管支痙攣のため被験者は入院し、SAE であるインフルエンザ発現前の治験薬の最終投与を受けた。同日（翌年* 3 月 17 日）、血液検査で軽度の低酸素症（78、基準範囲：80 未満、単位の報告なし）が示され、A 型インフルエンザ陽性であり、胸部 X 線検査で浸潤は認められず、咽頭滲出液の PCR 検査では A 型インフルエンザ陽性、並びに COVID-19 及び B 型インフルエンザ陰性が示され、ECG では異常所見は認められず正常洞調律であった。動脈血ガス分析（基準範囲の報告なし）では、軽度の呼吸性アルカローシス及び低酸素症が示され、pH は 7.51、二酸化炭素分圧が 33mmHg、pO2 が 75mmHg、及び重炭酸塩が 26.3mmol/L であった。被験者は methylprednisolone、salbutamol、ipratropium、及び oseltamivir を投与され、気分が良くなったと感じた。インフルエンザに関連する気管支痙攣のため、被験者には高用量の prednisone 投与が必要であった。被験者に他の MG 代償不全、並びに眼の症状及び頸部脱力は認められなかった。被験者には全身の脱力のみが認められ、神経学的検査は正常であった。翌年* 3 月 18 日、治療による良好な臨床呼吸器評価を得て、被験者は退院した。退院時、oseltamivir 及び prednisone を処方された。翌年* 3 月 18 日、リスクとベネフィットの評価後、インフルエンザのため、呼吸器系の症状が完全に消失するまで治験薬の投与が中断された。被験者には呼吸困難及び呼吸窮迫は認められず、酸素飽和度は 3L で 98%、酸素供給停止後に 95%～96%、血圧は 90～100mmHg/60～70mmHg であった。回復後、通常用量の prednisone 投与が再開され、低血圧の傾向のために enalapril の投与が中断された。
翌年* 3 月 18 日	インフルエンザに対する治験薬の処置は「投与中断」であった。インフルエンザの転帰は「回復」であった（発現から 5 日後）。 翌年* 3 月 27 日、治験薬の投与が再開された。身体所見は正常で、すべてのグループが 5/5 であり、疲労はなかった。QMG 及び MG-ADL 総スコアは 0 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：腹部ヘルニア】

年齢、人種、性別、体重	4[redacted] 歳、白人、女性、8[redacted] kg
既往歴	完全胸腺摘除、悪性黒色腫、頭位性回転性めまい（末梢性の良性発作性頭位めまい）、子宮平滑筋腫（筋腫による子宮摘出）
合併症	—
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、azathioprine、calcium carbonate with cholecalciferol、prednisolone、paracetamol、alendronic acid
SAE（PT）	腹部前面のヘルニア（腹部ヘルニア）
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]	243 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.　本試験の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 15 日	MG0010 試験に参加。
前年* 11 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* 2 月 3 日	MG0010 試験最終投与。MG0010 試験を完了した。
20[redacted] 年 2 月 4 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* 10月4日	腹部ヘルニアが発現した（MG0010試験の治験薬投与開始333日後、本試験の治験薬投与開始243日後）。腹部ヘルニアは重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。同日、被験者は腹部ヘルニア修復を受け、oxycodone、hydrocortisone、metoclopramide、Movicol、及びdalteparinを投与された。 腹部ヘルニアに対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。腹部ヘルニアの転帰は「回復」であった（発現と同日）。
翌年* 4月5日	ＣＯＶＩＤ－１９が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始516日後、本試験の治験薬投与開始426日後）。ＣＯＶＩＤ－１９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* 3月25日、投与年* 4月15日、及び投与年* 12月3日、被験者はCOVID-19ワクチン（Tozinameran）を接種された。ＣＯＶＩＤ－１９罹患時、被験者は ibuprofen及びparacetamolを投与された。
翌年* 4月10日	ＣＯＶＩＤ－１９に対する治験薬の処置は「用量変更なし」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* 4月11日	ウイルス感染後疲労症候群が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始522日後、本試験の治験薬投与開始432日後）。ウイルス感染後疲労症候群は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。 ウイルス感染後疲労症候群に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点のウイルス感染後疲労症候群の転帰は「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：卵巣嚢胞】

年齢、人種、性別、体重（先行試験登録時）	3[redacted]歳、白人、女性、7[redacted]kg
既往歴	胸腺摘除
合併症	—
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、folic acid、levonorgestrel、prednisolone、pantoprazole、sodium chloride (sea salt)、ascorbic acid、colecalciferol、zinc
SAE（PT）	黄体嚢胞（卵巣嚢胞）
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]	164日、23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. 本試験の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30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	上咽頭炎が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始26日後）。上咽頭炎は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。被験者はchloride (sea salt)を投与された。
投与年* 11月15日	上咽頭炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。上咽頭炎の転帰は「回復」であった（発現から22日後）。
投与年* 12月20日	MG0010試験最終投与。
20[redacted]年 12月21日	MG0010試験最終来院。MG0010試験を完了した。 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13日	ＣＯＶＩＤ－１９が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始165日後、本試験の治験薬投与開始83日後）。ＣＯＶＩＤ－１９は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。被験者はparacetamolを投与された。
翌年* 3月21日	ＣＯＶＩＤ－１９に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。ＣＯＶＩＤ－１９の転帰は「回復」であった（発現から9日後）。被験者のCOVID-19ワクチン接種状況に関する記録はなかった。

翌年* 6月2日	卵巣嚢胞が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始246日後、本試験の治験薬投与開始164日後）。卵巣嚢胞は重篤、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2日以来、被験者は腹痛を有していた。同日、腹部超音波検査が実施され、嚢胞が疑われた。翌年* 6月23日、被験者は入院し、腹腔鏡検査で黄体嚢胞が示されて外科的に切除された。被験者は痛み止め（詳細不明）を投与された。翌年* 6月24日、被験者は退院した。
翌年* 6月24日	卵巣嚢胞に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。卵巣嚢胞の転帰は「回復」であった（発現から23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：基底細胞癌、重症筋無力症】

年齢、人種、性別、体重	5[redacted]歳、アジア人、女性、5[redacted]kg（先行試験登録時）
既往歴	胸腺摘除、発疹、血尿、胸腺腫
合併症	季節性アレルギー（花粉症）、薬物性肝障害、高脂血症、甲状腺障害、卵巣嚢胞、背部痛
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）	基底細胞癌及び重症筋無力症：alfacalcidol、ursodeoxycholic acid、levothyroxine、polaprezinc、pyridostigmine、tacrlimus、prednisolone、bilastine、levocetirizine、fluorometholone 基底細胞癌：gentamicin 重症筋無力症：hydrocortisone
SAE（PT）	基底細胞癌（基底細胞癌）、MGの悪化（重症筋無力症）
重症度、治験薬の処置、転帰	基底細胞癌：中等度、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、持続期間[a]	基底細胞癌：45日[b]、28日間 重症筋無力症：477日[c]、15日間
SAE発現時の投与量	基底細胞癌：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	基底細胞癌：関連なし 重症筋無力症：関連なし

a. 発現日を1日とした転帰日までの日数
b. 先行試験の治験薬投与開始日を1日とした発現日までの日数
c. 本試験の治験薬投与開始日を1日とした発現日までの日数

処置及び経過	
投与年* 1月5日	MG0010試験に参加。
投与年* 1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* 3月10日	基底細胞癌が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始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。 被験者は、3年前に、背中の発疹のため病院に行くよう、かかりつけ医から助言されていた。投与年* 3月3日、被験者は背中の発疹の生検を受けた。病理報告書（投与年* 3月10日付の診療録）で、基底細胞癌が確認された。投与年* 3月15日、Week 8の検査が行われた。投与年* 3月16日、病理学的診断が確定した。投与年* 3月20日、局所麻酔下で皮膚病変の切除術が行われた。投与年* 3月31日、ドレーンが除去され、手術創からわずかに出血があったものの、それ以外に問題は認められなかった。投与年* 4月に縫合糸が除去された。治験責任医師によると、被験者の状態は良好で、特定のリスク因子は認められなかった。被験者には、広範囲の日光曝露及び日焼け機器による曝露の経験がなかった。
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18日	MG0010試験最終投与。
20[redacted]年 4月19日	MG0010試験最終来院。MG0010試験を完了した。 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* 8月8日	MGの悪化が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始561日後、本試験の治験薬投与開始477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* 8月8日以降、複視、倦怠感、眼瞼下垂、及び上肢の無力症が少しずつ悪化した。同日の検査の結果、高度のMGの悪化傾向が明らかとなった。翌年* 8月15日、レスキュー療法のため被験者は入院した。翌年* 8月15日に被験者はレスキュー療法（IgG静注療法）を開始し、翌年* 8月19日まで継続した。
翌年* 8月22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」（発現から15日後）で、被験者は退院した。 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（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、前立腺癌、膵炎
合併症	円形脱毛症、高血圧、脂質異常症
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）	ciclosporin、prednisolone、rabeprazole
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、用量変更なし、軽快
発現までの日数[a]、持続期間[b]	429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. 本試験の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16日	MG0010試験に参加。
投与年* 1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* 3月30日	MG0010試験最終投与。MG0010試験を完了した。
20[redacted]年 3月31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* 3月2日	MGの悪化（1回目）が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始421日後、本試験の治験薬投与開始337日後）。MGの悪化（1回目）は非重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 MGの悪化（1回目）に対する治験薬の処置は、根拠資料によると「投与中止」であったが、治験薬の投与は継続され、最終投与日は翌年* 7月20日であった。本報告時点のMGの悪化（1回目）の転帰は「軽快」であった。 翌年* 3月2日、高度のMGの悪化が認められた。翌年* 3月30日（Week E52）、MGの臨床症状の悪化のため、被験者はステロイドパルス療法を受けた。翌年* 4月27日（Week E56）、MGの臨床症状に改善が認められないため、ステロイドパルス療法が再度行われた。被験者は、塩化カルシウム、グルコース、塩化カリウム、及び酢酸ナトリウムの併用、ciclosporin、naphazoline、heparin、ヒトアルブミン、並びにmethylprednisoloneを投与された。翌年* 5月25日（Week E60）、臨床症状に改善が認められないため、PLEX療法が検討された。翌年* 6月1日、被験者は入院前に治験薬の投与を受けた。

翌年* 6月2日	MGの悪化（2回目）が発現した（MG0010試験の治験薬投与開始513日後、本試験の治験薬投与開始429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* 6月2日、PLEX療法を行う予定で被験者は入院した。レスキュー療法のための検査が行われた。翌年* 6月3日、被験者はPLEX療法を受け、PK/PD検査が行われた（結果の報告なし）。翌年* 6月6日、被験者は2回目のPLEX療法を受け、PK/PD検査が行われた（結果の報告なし）。翌年* 6月8日、症状に改善が認められないため、被験者は3回目のPLEX療法を受け、PK/PD検査が行われた（結果の報告なし）。同日、PLEX療法後にステロイドパルス療法も行われた。翌年* 6月9日、被験者は退院した。治験責任医師によると、本事象は治験薬の投与によって悪化したものではないと判断された。 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。本報告時点のMGの悪化（2回目）の転帰は「軽快」であった。
翌年* 8月24日	最終来院。被験者はMGの悪化（1回目）のため試験を中止した（治験薬最終投与日：翌年* 7月20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：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. 本試験の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

被験者には、脂質異常症の既往歴はなかった。

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。 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。

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

E=Extension
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

翌年* 1 月 5 日	治験薬最終投与。被験者は虚血性脳卒中のため試験を中止し、翌年* 2 月 9 日の最終連絡後、追跡不能となった。

【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：気管支炎】

年齢、人種、性別、体重（先行試験登録時）	6[redacted] 歳、白人、女性、10[redacted] kg
既往歴	胆嚢切除、胸腺摘除、縦隔放射線療法、開胸、縦隔新生物、胸腺腫
合併症	肝臓痛、肥満、脂質異常症、閉経、薬物過敏症（ampicillin に対するアレルギー）、季節性アレルギー（イネ科植物に対するアレルギー）、糖尿病、潰瘍性大腸炎、高血圧、変形性脊椎症、関節痛、痛風
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、prednisone、pyridostigmine、fenofibrate、gliclazide、metformin、ramipril、magnesium with pyridoxine、acarbose、chondroitin、phospholipids、allopurinol、empagliflozin、combination of cyanocobalamin with pyridoxine and thiamine、ketoprofen、meloxicam、codeine with sulfogaiacol、Inosine pranobex、azithromycin、*Lactobacillus helveticus with Lactobacillus rhamnosus*

SAE（PT）	気管支炎（気管支炎）
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]	254 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. 本試験の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 10 日　MG0010 試験に参加。

投与年* 9 月 30 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 26 日　尿路感染が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 27 日後）。尿路感染は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。被験者は cefuroxime を投与された。

投与年* 11 月 11 日　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。尿路感染の転帰は「回復」であった（発現から 17 日後）。

投与年* 11 月 14 日　肝臓痛が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 46 日後）。肝臓痛は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。被験者は phospholipids を投与された。

投与年* 11 月 16 日　肝臓痛に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。肝臓痛の転帰は「回復」であった（発現から 3 日後）。

投与年* 11 月 18 日　上気道感染（1 回目）が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 50 日後）。上気道感染（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。被験者は *Althaea officinalis* 及び Inosine pranobex を投与された。

投与年* 11 月 22 日　上気道感染（1 回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。上気道感染（1 回目）の転帰は「回復」であった（発現から 5 日後）。

被験者の臨床検査結果を以下に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	ALT (4-43U/L)	AST (8-40U/L)	ALP (35-104U/L)	GGT (5-50U/L)	Bilirubin (3-21µmol/L)
10 Sep 投与年* / MG0010 Screening	Day 0	50	50	73	135	4
30 Sep 投与年* / Baseline	Day 20	50	76	70	104	4
07 Oct 投与年* / Week 1	Day 27	37	49	72	107	5
14 Oct 投与年* / Week 2	Day 34	38	54	67	98	4
26 Oct 投与年* / Week 4	Day 46	35	32	73	121	3
09 Dec 投与年* / Unscheduled	Day 90	38	50	63	95	5
21 Dec 投与年* / Week 12	Day 102	40	60	59	82	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 in MG0010.
Data source(s): MG0010 Listing 16.2.1.1, MG0010 Listing 16.2.8.2

投与年* 12 月 20 日　MG0010 試験最終投与。

20[redacted]年 12 月 21 日　MG0010 試験最終来院。MG0010 試験を完了した。
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* 2 月 5 日　上咽頭炎が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 129 日後、本試験の治験薬投与開始 47 日後）。上咽頭炎は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。被験者は Inosine pranobex を投与された。

翌年* 2 月 8 日　上咽頭炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。上咽頭炎の転帰は「回復」であった（発現から 4 日後）。

翌年* 7 月 10 日　上気道感染（2 回目）が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 284 日後、本試験の治験薬投与開始 202 日後）。上気道感染（2 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 sulfamethoxazole with trimethoprim、codeine with sulfogaiacol、及び xylometazoline を投与された。

翌年* 7 月 14 日	上気道感染（2 回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。上気道感染（2 回目）の転帰は「回復」であった（発現から 5 日後）。
翌年* 8 月 28 日	上気道感染（3 回目）が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 333 日後、本試験の治験薬投与開始 251 日後）。上気道感染（3 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 azithromycin、codeine with sulfogaiacol、及び Inosine pranobex を投与された。
翌年* 8 月 31 日	上気道感染（3 回目）に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。上気道感染（3 回目）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 4 日後）。 気管支炎が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 336 日後、本試験の治験薬投与開始 254 日後）。気管支炎は重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された。 気管支炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。本報告時点の気管支炎の転帰は「未回復」であった。 翌年* 8 月 31 日、呼吸困難及び全身脱力を伴う高度の気管支炎のため、被験者は入院した。別の病因は細菌性炎症であった。これ以外の情報は報告されていない。 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、回復
発現までの日数[a]、持続期間[b]	14 日、184 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. 本試験の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 14 日	上気道感染が発現した。上気道感染は非重篤、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（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。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 23 日	上気道感染の転帰は「回復」であった。
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。 投与年* 12 月 29 日、アフタ性潰瘍に伴い疼痛及び嚥下困難が発現し、被験者は入院した。被験者は食道炎と診断された。同日、腹部超音波検査の結果、胆石及び軽度の肝腫大が認められた。投与年* 12 月 30 日、内視鏡検査結果は正常であり、被験者は退院した。入院中、食道炎に対する治療は実施されなかった。治験責任医師は、治験薬に起因する真菌性及びウイルス性食道炎（日和見感染による）による被験者の免疫不全が原因であると判断した。

投与年* 12 月（日にち不明）　歯感染が発現した。歯感染は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された。

投与年* 12 月（日にち不明）　歯感染に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。歯感染の転帰は「回復」であった。

翌年* 1 月 3 日　肝機能検査値上昇が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 103 日後、本試験の治験薬投与開始 19 日後）。肝機能検査値上昇は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連ありと判断された。

被験者の臨床検査結果の一部を以下に示した。

Date/ Visit	Study Day[a]	ALT (4 – 43U/L)	AST (8 – 40U/L)	ALP (35 – 104U/L)	GGT (4 – 49U/L)	Bilirubin (3 – 21µmol/L)
16 Dec 投与年* / Screening	Day 0	60	26	137	131	5
23 Dec 投与年* / Week E1	Day 7	50	26	150	105	3
03 Jan 翌年* / Week E2	Day 18	76	65	214	103	5
13 Jan 翌年* / Week E4	Day 28	208	152	533	338	7
10 Feb 翌年* / Week E8	Day 56	211	262	518	325	9
09 Mar 翌年* / Week E12	Day 83	99	125	183	156	5
07 Apr 翌年* / Unscheduled	Day 112	48	72	102	77	5
03 Jun 翌年* / Week E24	Day 169	12	21	75	30	3
25 Aug 翌年* / Week E36	Day 252	35	49	100	53	9

ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; E=Extension; 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

翌年* 6 月 3 日　肝機能検査値上昇に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。、肝機能検査上昇の転帰は「回復」であった（発現から 152 日後）。

翌年* 6 月 30 日　食道炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。食道炎の転帰は「回復」であった（発現から 184 日後）。

翌年* 8 月 21 日　外耳炎が発現した（MG0010 試験の治験薬投与開始 333 日後、本試験の治験薬投与開始 249 日後）。外耳炎は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連ありと判断された。外耳炎に対する治療として、被験者は neomycin-polymyxin-hydrocortisone を投与された（翌年* 8 月 24 日～9 月 2 日）。

翌年* 9 月 3 日　外耳炎に対する治験薬の処置は「用量変更なし」であった。外耳炎の転帰は「回復」であった（発現から 14 日後）。

被験者は本試験を継続した。

5.2.10　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 5.2-21 に示した。

ITT 集団 200 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（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.1.3.1）。

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 15 例（93.8%）であった。データカットオフ日までに試験を中止した被験者は 5 例（31.3%、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：4 例、44.4%）であり、主な中止理由は、医師の判断が 3 例（18.8%）及び AE が 2 例（12.5%）であった。本試験を中止した被験者の割合は、全体集団（17.0%）と比較して日本人集団（31.3%）で高いものの、本試験に参加した日本人被験者の数が少ないため、解釈には注意が必要である。データカットオフ時点で 11 例（68.8%）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 試験第 2 回中間報告書 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 試験第 2 回中間報告書 Table 14.1.1.4、Table 14.1.1.5、Table 14.1.2.2、Table 14.1.2.3）。

表 5.2-21　全体集団及び日本人集団の被験者の内訳−ITT 集団

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	93	200
Entered MG0011	5 (100)	90 (100)	12 (100)	93 (100)	200 (100)
Completed MG0011 Week E12	5 (100)	86 (95.6)	12 (100)	90 (96.8)	193 (96.5)
Ongoing	4 (80.0)	69 (76.7)	11 (91.7)	82 (88.2)	166 (83.0)
Discontinued	1 (20.0)	21 (23.3)	1 (8.3)	11 (11.8)	34 (17.0)
Primary reason for discontinuation					
Adverse event	0	5 (5.6)	0	1 (1.1)	6 (3.0)
Lost to follow-up	0	0	0	2 (2.2)	2 (1.0)
Withdrawal by study participant	0	10 (11.1)	1 (8.3)	1 (1.1)	12 (6.0)
Physician decision	0	4 (4.4)	0	2 (2.2)	6 (3.0)
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	1 (1.1)	2 (1.0)
Safety Follow-Up Visit Performed [a]	1 (20.0)	15 (16.7)	1 (8.3)	3 (3.2)	20 (10.0)
Safety Follow-Up Visit not performed [a]	0	6 (6.7)	0	8 (8.6)	14 (7.0)
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	1 (1.1)	0	1 (1.1)	2 (1.0)
Missing	0	1 (1.1)	0	0	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	8 (88.9)	0	7 (100)	15 (93.8)
Ongoing	0	5 (55.6)	0	6 (85.7)	11 (68.8)
Discontinued	0	4 (44.4)	0	1 (14.3)	5 (31.3)
Primary reason for discontinuation					
Adverse event	0	1 (11.1)	0	1 (14.3)	2 (12.5)
Physician decision	0	3 (33.3)	0	0	3 (18.8)
Safety Follow-Up Visit performed [a]	0	4 (44.4)	0	1 (14.3)	5 (31.3)
Safety Follow-Up Visit not performed [a]	0	0	0	0	0

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 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 5.2-22 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 91.1（25.06）kg 及び 68.1（16.40）kg、BMI の平均値（SD）はそれ

ぞれ 31.5（7.57）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（48.0%）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（85/166 例、51.2%）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 試験第 2 回中間報告書 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 試験第 2 回中間報告書 Table 14.1.3.3）。

表 5.2-22　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	93	200
Sex, n (%)					
Male	1 (20.0)	42 (46.7)	6 (50.0)	41 (44.1)	90 (45.0)
Female	4 (80.0)	48 (53.3)	6 (50.0)	52 (55.9)	110 (55.0)
Age (years)[a]					
Mean (SD)	60.6 (14.8)	53.7 (15.5)	50.4 (15.3)	52.9 (14.5)	53.3 (15.0)
Weight (kg)					
Mean (SD)	89.0 (29.57)	88.5 (26.25)	96.0 (23.54)	93.1 (23.96)	91.1 (25.06)
BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	33.0 (8.92)	30.5 (7.87)	33.3 (6.36)	32.2 (7.34)	31.5 (7.57)
MGFA class at Screening, n (%)					
Class II (IIa, IIb)	2 (40.0)	29 (32.2)	3 (25.0)	25 (26.9)	59 (29.5)
Class III (IIIa, IIIb)	3 (60.0)	57 (63.3)	9 (75.0)	60 (64.5)	129 (64.5)
Class IV (IVa, IVb)	0	4 (4.4)	0	8 (8.6)	12 (6.0)
Age at disease onset (years)					
n	5	90	12	92	199
Mean (SD)	52.60 (12.66)	44.03 (18.70)	38.58 (16.46)	43.43 (17.61)	43.64 (17.94)
Duration of disease (years)[b]					
Mean (SD)	7.30 (8.09)	9.25 (10.45)	11.53 (8.19)	9.35 (9.36)	9.38 (9.73)
Symptoms at onset, n (%)					
Ocular	2 (40.0)	37 (41.1)	5 (41.7)	35 (37.6)	79 (39.5)
Generalized	3 (60.0)	53 (58.9)	7 (58.3)	58 (62.4)	121 (60.5)
Prior thymectomy, n (%)	1 (20.0)	39 (43.3)	7 (58.3)	49 (52.7)	96 (48.0)
Prior MG crisis, n (%)	0	29 (32.2)	3 (25.0)	30 (32.3)	62 (31.0)
gMG refractory[c]					
N	—	84	—	82	166
n (%)	—	42 (50.0)	—	43 (52.4)	85 (51.2)
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 (81.7)	151 (75.5)
≥10	0	31 (34.4)	1 (8.3)	17 (18.3)	49 (24.5)
Baseline QMG score					
Mean (SD)	12.6 (2.7)	15.6 (6.0)	13.4 (6.0)	12.5 (5.6)	14.0 (5.9)
Baseline QMG score, n (%)					
≤17	5 (100)	61 (67.8)	9 (75.0)	75 (80.6)	150 (75.0)
≥18	0	29 (32.2)	3 (25.0)	18 (19.4)	50 (25.0)

表 5.2-22　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
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
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)

E=Extension; BMI=body mass index; gMG=generalized myasthenia gravis; ITT=intention to treat; 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 E1 − 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 5.2-23 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（145/200 例、72.5%）と比較して日本人集団（15/16 例、93.8%）で高かった（表 5.2-5）。

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、投与群間でおおむね同程度であった（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.1.8.2、Table 14.1.8.4）。

表 5.2-23 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	0	0
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)
Hydrocortisone	0	0	0	0	0
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
Mycophenolic acid	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)
Plasma exchange	0	4 (44.4)	0	6 (85.7)	10 (62.5)
Plasmapheresis	0	0	0	0	0
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)
Neostigmine	0	0	0	0	0
Ambenomium chlorure	0	0	0	0	0
Distigmine bromide	0	1 (11.1)	0	0	1 (6.3)
Mytelase	0	0	0	0	0
Neostigmine methylsulfate	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 5.2-24 に示した。

日本人集団の治験薬の曝露期間（中央値）は、全ジルコプラン群で 486.5 日（範囲：14～756 日）であり、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 560.0 日（範囲：245～756 日）、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 387.0 日（範囲：14～650 日）であった。総リスク期間は全ジルコプラン群で 20.4 人年であり、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 10.4 人年、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 10 人年であった（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.3.1.2）。

日本人集団で TEAE は 15 例（93.8%）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 群で 6 例（85.7%）及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 9 例（100%）であった。

表 5.2-24　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	93	200
Any TEAE	5 (100) [115]	86 (95.6) [728]	12 (100) [223]	85 (91.4) [831]	188 (94.0) [1897]
Serious TEAE	4 (80.0) [7]	23 (25.6) [52]	3 (25.0) [18]	34 (36.6) [76]	64 (32.0) [153]
TEAE resulting in permanent withdrawal from IMP [a]	0	10 (11.1) [34]	0	7 (7.5) [7]	17 (8.5) [41]
Treatment-related TEAEs	0	32 (35.6) [65]	6 (50.0) [21]	29 (31.2) [59]	67 (33.5) [145]
Severe TEAEs	4 (80.0) [11]	24 (26.7) [59]	4 (33.3) [14]	25 (26.9) [53]	57 (28.5) [137]
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]	0	3 (3.2) [3]	4 (2.0) [4]
Japanese Subjects, N	0	9	0	7	16
Any TEAE	0	9 (100) [42]	0	6 (85.7) [36]	15 (93.8) [78]
Serious TEAE	0	4 (44.4) [8]	0	4 (57.1) [5]	8 (50.0) [13]
TEAE resulting in permanent withdrawal from IMP [a]	0	2 (22.2) [3]	0	1 (14.3) [1]	3 (18.8) [4]
Treatment-related TEAEs	0	3 (33.3) [3]	0	1 (14.3) [2]	4 (25.0) [5]
Severe TEAEs	0	3 (33.3) [7]	0	4 (57.1) [6]	7 (43.8) [13]
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; 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 5.2-25 に示した。

日本人集団の全ジルコプラン群で 2 例以上の被験者に発現した TEAE（PT 別）は、重症筋無力症（MG の悪化）（全ジルコプラン群：6 例、37.5%、ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：3 例、42.9%及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群：3 例、33.3%、以降同順）、発熱（4 例、25.0%、3 例、42.9%及び 1 例、11.1%）、頭痛（3 例、18.8%、2 例、28.6%及び 1 例、11.1%）、悪心（3 例、18.8%、1 例、14.3%及び 2 例、22.2%）、鉄欠乏性貧血（2 例、12.5%、2 例、28.6%及び 0 例）、大腸ポリープ、胃腸炎、湿疹、及び回転性めまい（各 2 例、12.5%、1 例、14.3%及び 1 例、11.1%）であった。

表 5.2-25　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	9 (100) [42]	0	6 (85.7) [36]	15 (93.8) [78]
血液およびリンパ系障害	0	0	0	2 (28.6) [2]	2 (12.5) [2]
鉄欠乏性貧血	0	0	0	2 (28.6) [2]	2 (12.5) [2]
心臓障害	0	0	0	1 (14.3) [1]	1 (6.3) [1]
動悸	0	0	0	1 (14.3) [1]	1 (6.3) [1]
耳および迷路障害	0	1 (11.1) [1]	0	1 (14.3) [1]	2 (12.5) [2]
回転性めまい	0	1 (11.1) [1]	0	1 (14.3) [1]	2 (12.5) [2]
胃腸障害	0	3 (33.3) [6]	0	2 (28.6) [3]	5 (31.3) [9]
大腸ポリープ	0	1 (11.1) [1]	0	1 (14.3) [1]	2 (12.5) [2]
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	2 (22.2) [2]	0	1 (14.3) [1]	3 (18.8) [3]
嘔吐	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) [3]	0	3 (42.9) [5]	5 (31.3) [8]
倦怠感	0	0	0	1 (14.3) [2]	1 (6.3) [2]
発熱	0	1 (11.1) [1]	0	3 (42.9) [3]	4 (25.0) [4]
熱感	0	1 (11.1) [1]	0	0	1 (6.3) [1]
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	3 (33.3) [6]	0	4 (57.1) [7]	7 (43.8) [13]
胃腸炎	0	1 (11.1) [1]	0	1 (14.3) [1]	2 (12.5) [2]
蜂巣炎	0	0	0	1 (14.3) [2]	1 (6.3) [2]
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (11.1) [1]	0	0	1 (6.3) [1]
帯状疱疹	0	1 (11.1) [1]	0	0	1 (6.3) [1]
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]
白癬感染	0	1 (11.1) [1]	0	0	1 (6.3) [1]
足部白癬	0	0	0	1 (14.3) [1]	1 (6.3) [1]
膀胱炎	0	1 (11.1) [2]	0	0	1 (6.3) [2]
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]

表 5.2-25　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 (%) [#]
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) [4]	0	1 (14.3) [1]	4 (25.0) [5]
関節痛	0	1 (11.1) [2]	0	0	1 (6.3) [2]
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	4 (44.4) [10]	0	4 (57.1) [7]	8 (50.0) [17]
頭痛	0	1 (11.1) [1]	0	2 (28.6) [2]	3 (18.8) [3]
重症筋無力症	0	3 (33.3) [8]	0	3 (42.9) [5]	6 (37.5) [13]
嗅覚減退	0	1 (11.1) [1]	0	0	1 (6.3) [1]
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]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (22.2) [3]	0	0	2 (12.5) [3]
咳嗽	0	1 (11.1) [1]	0	0	1 (6.3) [1]
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	2 (22.2) [2]	0	3 (42.9) [3]	5 (31.3) [5]
湿疹	0	1 (11.1) [1]	0	1 (14.3) [1]	2 (12.5) [2]
そう痒症	0	0	0	1 (14.3) [1]	1 (6.3) [1]
発疹	0	0	0	1 (14.3) [1]	1 (6.3) [1]
皮膚嚢腫	0	1 (11.1) [1]	0	0	1 (6.3) [1]
血管障害	0	1 (11.1) [1]	0	1 (14.3) [1]	2 (12.5) [2]
リンパ浮腫	0	0	0	1 (14.3) [1]	1 (6.3) [1]
高血圧	0	1 (11.1) [1]	0	0	1 (6.3) [1]

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/PT.
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.
Data source: Table 14.3.3.2

日本人集団で認められた重症度が高度の TEAE は、全ジルコプラン群で 7 例（43.8%）であり、投与群別ではジルコプラン 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 3 例（33.3%）であった。全ジルコプラン群で最もよくみられた重症度が

高度の TEAE（PT 別）は重症筋無力症（MG の悪化）（6 例、37.5%）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 群の両投与群で認められた重症度が高度の TEAE（PT 別）は、重症筋無力症（MG の悪化）のみであった（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.3.5.2）。

日本人集団では、治験薬と関連ありと判断された TEAE が全ジルコプラン群で 4 例（25.0%）に認められた。ジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 1 例（14.3%）に 2 件（口腔ヘルペス及び湿疹が各 1 件）、プラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 3 例（33.3%）に 3 件（注射部位内出血、帯状疱疹、及び腎機能障害が各 1 件）の治験薬と関連ありと判断された TEAE が認められた（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.3.6.2）。

日本人集団で認められた SAE は、全ジルコプラン群で 8 例（50.0%）であり、投与群別ではジルコプラン 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 4 例（44.4%）であった。全ジルコプラン群で最もよくみられた SAE（PT 別）は重症筋無力症（MG の悪化）（6 例、37.5%）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 群の両投与群で認められた SAE（PT 別）は、重症筋無力症（MG の悪化）のみであった。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 試験第 2 回中間報告書 Table 14.3.4.2、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1）。

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、全ジルコプラン群で 3 例（18.8%）であり、投与群別ではジルコプラン 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%）であった。日本人集団で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE（PT 別）は、重症筋無力症（MG の悪化）及び腎機能障害のみであった（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.3.7.2）。

日本人集団で死亡は認められなかった（表 5.2-24）。

日本人集団で認められた注目すべき TEAE は、全ジルコプラン群で 9 例（56.3%）であり、投与群別ではジルコプラン 0.3mg/kg／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 5 例（71.4%）及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 4 例（44.4%）であった。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 試験第 2 回中間報告書 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 4 例（57.1%）及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 3 例（33.3%）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）、蜂巣炎、せつ、口腔ヘルペス、足部白癬、及び尿路感染（各 1 例、14.3%及び 0 例）、ＣＯＶＩＤ－１９、膀胱炎、帯状疱疹、及び白癬感染（各 0 例及び 1 例、11.1%）であった。日本人集団では、ナイセリア感染は認められなかった。
- 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 2 例（28.6%）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。過敏症の注目すべき TEAE（PT 別）は、湿疹（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）及び発疹（1 例、14.3%及び 0 例）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（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.1.1.3）。

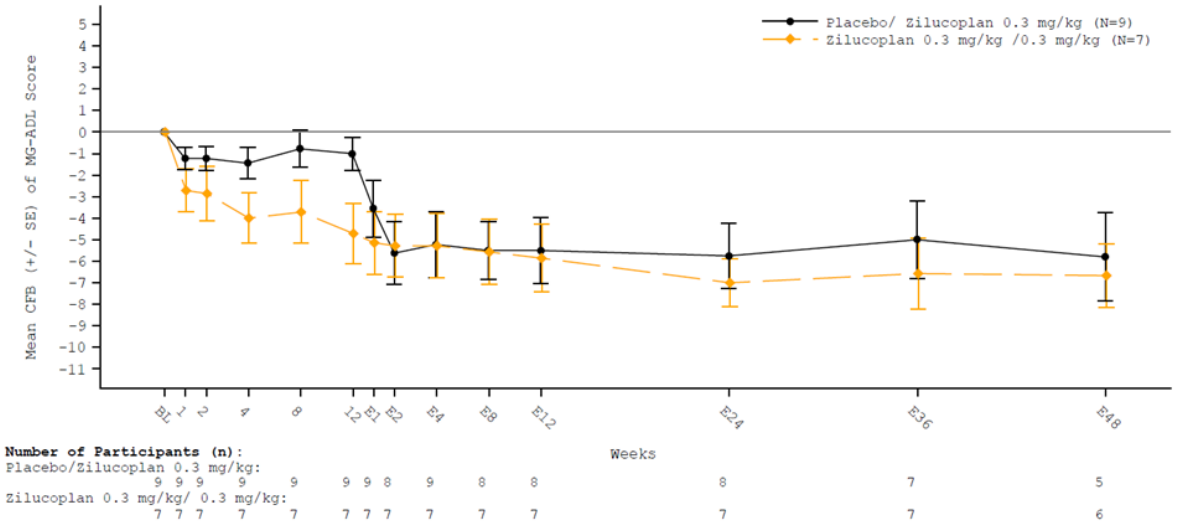
1） Week E12 及び E48 における MG-ADL 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量

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 5.2-6 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 5.2-26 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、Week 12 における MG-ADL 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量の平均値（−4.71、SD：3.68）が、Week E12（−5.86、SD：4.14）に更に改善し、Week E48（−6.67、SD：3.61）まで維持された（MG0011 試験第 2 回中間報告書 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、Week 12 における MG-ADL 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量の平均値（−1.00、SD：2.29）が、ジルコプランに切替え後の Week E2（−5.63、SD：4.14）に速やかに改善し、Week E12（−5.50、SD：4.34）及び Week E48（−5.80、SD：4.60）まで維持された（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.1.3）。

図 5.2-6　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



BL=Baseline; 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 5.2-26　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	93
Week 12, n	90	93
Mean (SD) [SE]	−2.93 (3.64) [0.38]	−4.72 (3.85) [0.40]
Week E12, n	86	89
Mean (SD) [SE]	−6.26 (4.02) [0.43]	−6.25 (3.70) [0.39]
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	8	7
Mean (SD) [SE]	−5.50 (4.34) [1.54]	−5.86 (4.14) [1.56]

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

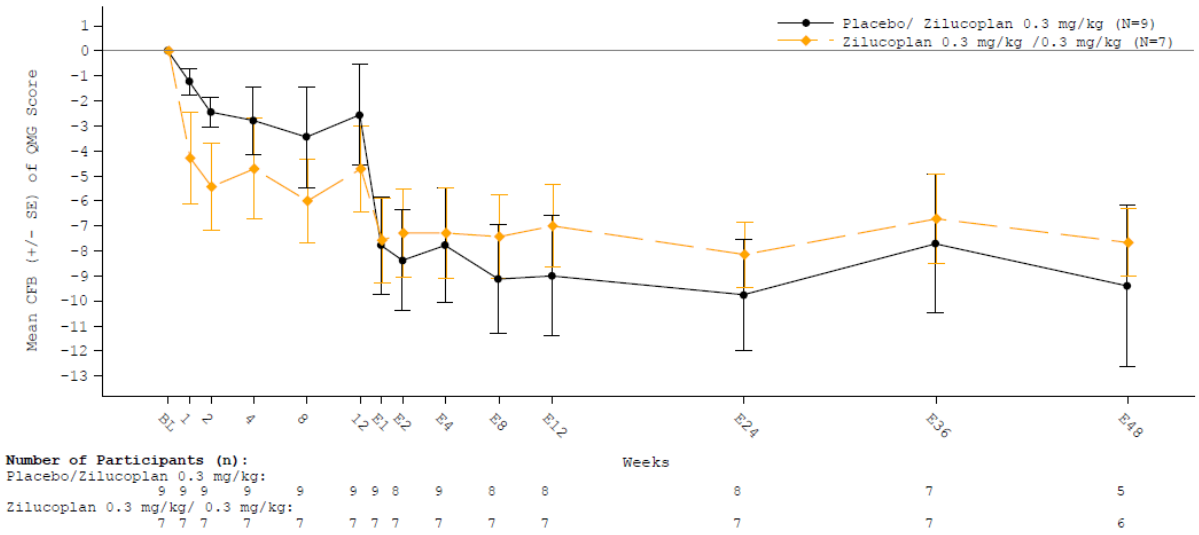
2）　Week E12 及び E48 における QMG 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量

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 5.2-7 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 5.2-27 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、Week 12 における QMG 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量の平均値（−4.71、SD：4.57）が、Week E12（−7.00、SD：4.36）に更に改善し、Week E48（−7.67、SD：3.33）まで維持された（MG0011 試験第 2 回中間報告書 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、Week 12 における QMG 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量の平均値（−2.56、SD：6.02）が、Week E1（−7.78、SD：5.83）に速やかに改善し、Week E12（−9.00、SD：6.80）及び Week E48（−9.40、SD：7.23）まで維持された（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.2.3）。

図 5.2-7　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



BL=Baseline; CFB=Change from Baseline; E=Extension; mITT=modified intention to treat; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SE=standard error
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.
Note: Baseline was defined as the last available assessment before first administration in the double-blind study or parent study.
Data source: Figure 1.2.5

表 5.2-27　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	93
Week 12, n	89	92
Mean (SD) [SE]	−3.51 (4.11) [0.44]	−6.39 (5.08) [0.53]
Week E12, n	85	87
Mean (SD) [SE]	−7.72 (5.84) [0.63]	−8.47 (4.43) [0.47]
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	8	7
Mean (SD) [SE]	−9.00 (6.80) [2.41]	−7.00 (4.36) [1.65]

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 及び E48 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

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 5.2-28 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、Week 12 における MGC 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量の平均値（−7.14、SD：6.82）が、Week E12

（−11.86、SD：5.84）に更に改善し、Week E48（−12.83、SD：5.15）まで維持された（MG0011 試験第 2 回中間報告書 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、Week 12 における MGC 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量の平均値（−3.44、SD：5.36）が、Week E1（−9.78、SD：9.27）に速やかに改善した。これが Week E12（−12.00、SD：8.14）までに更に改善し、Week E48（−12.00、SD：7.28）まで維持された（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.3.3）。

表 5.2-28　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	93
Week 12, n	89	92
Mean (SD) [SE]	−6.73 (6.44) [0.68]	−9.18 (6.34) [0.66]
Week E12, n	85	87
Mean (SD) [SE]	−12.91 (7.96) [0.86]	−12.33 (6.86) [0.74]
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	8	7
Mean (SD) [SE]	−12.00 (8.14) [2.88]	−11.86 (5.84) [2.21]

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 及び E48 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

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 5.2-29 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、Week 12 における MG-QOL15r 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量の平均値（−5.00、SD：4.16）が、Week E12（−7.57、SD：6.00）に更に改善し、Week E48（−6.83、SD：6.49）まで維持された（MG0011 試験第 2 回中間報告書 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、Week 12 における MG-QOL15r 総スコアの先行試験のベースラインからの変化量の平均値（−1.11、SD：6.53）が、Week E1（−6.89、SD：9.03）に速やかに改善した。これが Week E12（−9.13、SD：10.03）までに更に改善し、Week E48（−11.40、SD：9.50）まで維持された（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.4.3）。

表 5.2-29　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	93
Week 12, n	88	91
Mean (SD) [SE]	−3.88 (6.36) [0.68]	−6.12 (7.31) [0.77]
Week E12, n	85	85
Mean (SD) [SE]	−8.64 (7.44) [0.81]	−9.38 (7.38) [0.80]
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	8	7
Mean (SD) [SE]	−9.13 (10.03) [3.55]	−7.57 (6.00) [2.27]

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）　レスキュー療法の実施状況

日本人集団でデータカットオフ日までの非盲検継続期間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 3/7 例（42.9%）及びプラセボ／ジルコプラン 0.3mg/kg 群で 3/9 例（33.3%）であった（MG0011 試験第 2 回中間報告書 Table 14.2.5.5）。

（4）　まとめ

全体集団と日本人集団の安全性及び有効性のデータに、重要な違いは認められなかった。

全般的に、Week E48 までの副次評価項目及び探索的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、ナイセリア感染及び死亡に至った SAE は認められなかった。

5.2.11 付録

5.2.11.1 すべての有害事象

表 5.2-30 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=93 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=200 n (%) [#]
Any TEAE	5 (100) [115]	86 (95.6) [728]	12 (100) [223]	85 (91.4) [831]	188 (94.0) [1897]
血液およびリンパ系障害	3 (60.0) [5]	5 (5.6) [9]	3 (25.0) [3]	14 (15.1) [19]	25 (12.5) [36]
鉄欠乏性貧血	1 (20.0) [3]	2 (2.2) [2]	0	3 (3.2) [3]	6 (3.0) [8]
貧血	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	4 (4.3) [4]	6 (3.0) [6]
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	2 (2.2) [2]	0	1 (1.1) [1]	3 (1.5) [3]
白血球減少症	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
リンパ節症	0	0	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
好中球減少症	0	2 (2.2) [2]	0	1 (1.1) [1]	3 (1.5) [3]
脾臓梗塞	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
血小板減少症	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	3 (1.5) [3]
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]	8 (8.9) [12]	3 (25.0) [6]	14 (15.1) [20]	26 (13.0) [41]
動悸	1 (20.0) [2]	2 (2.2) [3]	1 (8.3) [1]	4 (4.3) [5]	8 (4.0) [11]
冠動脈疾患	0	2 (2.2) [2]	1 (8.3) [1]	0	3 (1.5) [3]
冠動脈狭窄	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
心不全	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
心筋梗塞	0	0	0	3 (3.2) [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]	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
頻脈	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
心房細動	1 (20.0) [1]	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	2 (2.2) [4]	5 (2.5) [7]
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]
三尖弁閉鎖不全症	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	4 (4.4) [4]	2 (16.7) [2]	5 (5.4) [5]	11 (5.5) [11]
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	2 (2.2) [2]	1 (8.3) [1]	3 (3.2) [3]	6 (3.0) [6]
頭位性回転性めまい	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
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]

表 5.2-30 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=93 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=200 n (%) [#]
眼障害	1 (20.0) [2]	11 (12.2) [13]	1 (8.3) [1]	10 (10.8) [10]	23 (11.5) [26]
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]
角膜炎	0	1 (1.1) [1]	0	0	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]
眼瞼炎	0	2 (2.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
霰粒腫	0	2 (2.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
眼部腫脹	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
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]
網膜静脈閉塞	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
網膜裂孔	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
網膜剥離	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
霧視	0	2 (2.2) [2]	0	1 (1.1) [1]	3 (1.5) [3]
一過性黒内障	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
胃腸障害	5 (100) [17]	33 (36.7) [73]	7 (58.3) [22]	39 (41.9) [105]	84 (42.0) [217]
腹部ヘルニア	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
スピゲリウスヘルニア	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
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	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
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]
齲歯	0	2 (2.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
歯痛	0	0	0	3 (3.2) [4]	3 (1.5) [4]
下痢	2 (40.0) [2]	9 (10.0) [11]	2 (16.7) [2]	17 (18.3) [20]	30 (15.0) [35]
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]
十二指腸潰瘍	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	4 (4.4) [4]	0	1 (1.1) [1]	5 (2.5) [5]
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]	5 (5.6) [6]	1 (8.3) [1]	5 (5.4) [5]	13 (6.5) [14]
上腹部痛	0	1 (1.1) [1]	0	4 (4.3) [4]	5 (2.5) [5]
腹部圧痛	1 (20.0) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]
便秘	0	4 (4.4) [4]	0	3 (3.2) [3]	7 (3.5) [7]
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	2 (2.2) [2]	0	7 (7.5) [8]	9 (4.5) [10]
腹部不快感	1 (20.0) [1]	2 (2.2) [2]	1 (8.3) [2]	1 (1.1) [1]	5 (2.5) [6]
肛門失禁	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]

表 5.2-30 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=93 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=200 n (%) [#]
過敏性腸症候群	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
食道痙攣	0	0	1 (8.3) [1]	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]
腸管穿孔	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
悪心	1 (20.0) [3]	14 (15.6) [17]	2 (16.7) [3]	12 (12.9) [16]	29 (14.5) [39]
嘔吐	3 (60.0) [4]	4 (4.4) [4]	2 (16.7) [3]	9 (9.7) [13]	18 (9.0) [24]
血便排泄	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
胃腸出血	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
食道狭窄	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
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]
流涎過多	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
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]
膵脂肪変性	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
腹腔内液貯留	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
口内炎	0	2 (2.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
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]
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	1 (1.1) [1]	0	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [3]
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (40.0) [4]	38 (42.2) [78]	8 (66.7) [27]	37 (39.8) [72]	85 (42.5) [181]
疲労	0	10 (11.1) [10]	2 (16.7) [2]	10 (10.8) [10]	22 (11.0) [22]
無力症	0	5 (5.6) [5]	0	2 (2.2) [3]	7 (3.5) [8]
倦怠感	0	1 (1.1) [2]	0	2 (2.2) [3]	3 (1.5) [5]
死亡	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
発熱	0	4 (4.4) [5]	2 (16.7) [2]	5 (5.4) [6]	11 (5.5) [13]
悪寒	1 (20.0) [1]	0	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
異常感	0	1 (1.1) [1]	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]
熱感	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
末梢腫脹	0	3 (3.3) [3]	0	4 (4.3) [4]	7 (3.5) [7]
インフルエンザ様疾患	1 (20.0) [2]	0	0	5 (5.4) [6]	6 (3.0) [8]
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]
炎症	0	2 (2.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
注射部位内出血	0	10 (11.1) [13]	4 (33.3) [10]	3 (3.2) [4]	17 (8.5) [27]
注射部位疼痛	0	5 (5.6) [6]	1 (8.3) [1]	4 (4.3) [5]	10 (5.0) [12]
注射部位結節	0	1 (1.1) [1]	2 (16.7) [2]	3 (3.2) [3]	6 (3.0) [6]
注射部位反応	0	2 (2.2) [4]	0	4 (4.3) [4]	6 (3.0) [8]

表 5.2-30 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=93 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=200 n (%) [#]
注射部位発疹	0	1 (1.1) [1]	0	3 (3.2) [3]	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]
注射部位紅斑	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
注射部位腫瘤	0	2 (2.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
注射部位腫脹	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	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]
注射部位刺激感	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
注射部位小水疱	0	0	0	1 (1.1) [2]	1 (0.5) [2]
腫瘤	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
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]
胸痛	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
疼痛	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
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]
不快感	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
潰瘍	0	0	0	1 (1.1) [2]	1 (0.5) [2]
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]	3 (3.3) [3]	1 (8.3) [3]	3 (3.2) [6]	8 (4.0) [13]
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	1 (1.1) [1]	0	2 (2.2) [3]	3 (1.5) [4]
胆石症	1 (20.0) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]
胆道気腫	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
脂肪肝	0	2 (2.2) [2]	0	1 (1.1) [1]	3 (1.5) [3]
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]
免疫系障害	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
季節性アレルギー	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
感染症および寄生虫症	5 (100) [17]	57 (63.3) [140]	11 (91.7) [50]	57 (61.3) [145]	130 (65.0) [352]
胃腸炎	0	1 (1.1) [1]	0	4 (4.3) [4]	5 (2.5) [5]
憩室炎	1 (20.0) [1]	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	3 (1.5) [3]
膵感染	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
腹部膿瘍	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
腹部感染	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
蜂巣炎	1 (20.0) [1]	4 (4.4) [5]	0	4 (4.3) [7]	9 (4.5) [13]
細菌性外陰膣炎	0	1 (1.1) [2]	0	0	1 (0.5) [2]
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	2 (2.2) [3]	0	2 (2.2) [3]	4 (2.0) [6]
口腔カンジダ症	1 (20.0) [1]	1 (1.1) [1]	0	0	2 (1.0) [2]
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]
食道カンジダ症	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
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]

表 5.2-30　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=93 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=200 n (%) [#]
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (20.0) [1]	20 (22.2) [21]	4 (33.3) [4]	24 (25.8) [26]	49 (24.5) [52]
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	2 (2.2) [2]	4 (2.0) [4]
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
歯感染	0	3 (3.3) [3]	0	1 (1.1) [1]	4 (2.0) [4]
耳感染	0	2 (2.2) [2]	0	2 (2.2) [3]	4 (2.0) [5]
外耳炎	0	1 (1.1) [1]	0	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [3]
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]
腸球菌性菌血症	0	1 (1.1) [1]	0	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]
眼感染	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
麦粒腫	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
腟感染	0	1 (1.1) [3]	0	0	1 (0.5) [3]
皮膚真菌感染	0	2 (2.2) [3]	0	1 (1.1) [1]	3 (1.5) [4]
真菌感染	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
爪真菌症	0	0	1 (8.3) [6]	0	1 (0.5) [6]
ヘリコバクター感染	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
Ｃ型肝炎	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
感染性胆嚢炎	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 (3.2) [3]	5 (2.5) [5]
帯状疱疹	0	2 (2.2) [2]	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	4 (2.0) [4]
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]
感染	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
注射部位感染	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
インフルエンザ	0	3 (3.3) [5]	0	3 (3.2) [4]	6 (3.0) [9]
クレブシエラ感染	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]
レジオネラ菌性肺炎	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
気管支炎	1 (20.0) [1]	2 (2.2) [2]	1 (8.3) [1]	5 (5.4) [5]	9 (4.5) [9]
肺炎	0	2 (2.2) [2]	1 (8.3) [1]	3 (3.2) [4]	6 (3.0) [7]
下気道感染	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
精巣上体炎	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
シュードモナス性敗血症	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
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]
菌血症	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
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]
膿疱	0	1 (1.1) [1]	0	0	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) [2]	1 (0.5) [2]
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]
白癬感染	0	2 (2.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
足部白癬	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
癜風	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]

表 5.2-30 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=93 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=200 n (%) [#]
上咽頭炎	0	10 (11.1) [15]	6 (50.0) [13]	14 (15.1) [14]	30 (15.0) [42]
上気道感染	3 (60.0) [6]	11 (12.2) [14]	1 (8.3) [1]	8 (8.6) [10]	23 (11.5) [31]
副鼻腔炎	0	3 (3.3) [4]	1 (8.3) [2]	6 (6.5) [7]	10 (5.0) [13]
鼻炎	1 (20.0) [1]	1 (1.1) [2]	0	1 (1.1) [1]	3 (1.5) [4]
咽頭炎	0	2 (2.2) [3]	0	0	2 (1.0) [3]
急性副鼻腔炎	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
慢性副鼻腔炎	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]	10 (11.1) [14]	2 (16.7) [2]	9 (9.7) [11]	23 (11.5) [29]
膀胱炎	0	2 (2.2) [3]	0	1 (1.1) [1]	3 (1.5) [4]
ウイルス感染	0	1 (1.1) [1]	2 (16.7) [2]	1 (1.1) [1]	4 (2.0) [4]
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]
ウイルス性下痢	0	0	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
細気管支炎	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
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]
ウイルス感染後疲労症候群	0	0	0	1 (1.1) [1]	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	3 (60.0) [11]	18 (20.0) [33]	4 (33.3) [11]	26 (28.0) [51]	51 (25.5) [106]
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	1 (20.0) [1]	2 (2.2) [2]	1 (8.3) [1]	0	4 (2.0) [4]
関節損傷	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
心臓損傷	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
凍瘡	1 (20.0) [1]	0	0	0	1 (0.5) [1]
眼挫傷	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
眼瞼擦過傷	0	1 (1.1) [1]	0	0	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]
熱疲労	0	0	0	1 (1.1) [1]	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]
膝蓋骨骨折	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]	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	3 (1.5) [3]
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) [2]	7 (7.8) [9]	2 (16.7) [2]	6 (6.5) [8]	16 (8.0) [21]
節足動物咬傷	0	0	1 (8.3) [3]	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [4]
動物による引っかき傷	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
骨挫傷	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
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]

表 5.2-30　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=93 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=200 n (%) [#]
縫合関連合併症	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
創離開	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
寛骨臼骨折	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
顔面損傷	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) [3]	0	6 (6.5) [8]	8 (4.0) [11]
皮膚裂傷	1 (20.0) [3]	2 (2.2) [2]	0	2 (2.2) [2]	5 (2.5) [7]
皮膚擦過傷	0	1 (1.1) [1]	0	3 (3.2) [3]	4 (2.0) [4]
引っかき傷	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
皮膚損傷	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
皮下血腫	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (8.3) [1]	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [3]
脊椎骨折	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
熱傷	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
肋骨骨折	0	0	1 (8.3) [1]	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [3]
ワクチン接種合併症	0	0	1 (8.3) [2]	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [4]
臨床検査	2 (40.0) [3]	18 (20.0) [35]	3 (25.0) [5]	19 (20.4) [34]	42 (21.0) [77]
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]
前立腺特異性抗原増加	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
血中コレステロール増加	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
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]	5 (5.6) [6]	0	6 (6.5) [6]	13 (6.5) [14]
アミラーゼ増加	1 (20.0) [1]	5 (5.6) [5]	0	2 (2.2) [2]	8 (4.0) [8]
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]
心拍数増加	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	4 (4.3) [5]	5 (2.5) [6]
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	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [3]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
肝機能検査値上昇	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]
血中カリウム減少	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
眼圧上昇	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
体重減少	0	2 (2.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
体重増加	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
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]
尿中血陽性	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
尿中結晶陽性	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
コロナウイルス検査陽性	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]

表 5.2-30　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=93 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=200 n (%) [#]
ビタミンD減少	0	1 (1.1) [1]	0	0	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	2 (2.2) [2]	1 (8.3) [1]	0	3 (1.5) [3]
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]	12 (13.3) [15]	4 (33.3) [6]	13 (14.0) [16]	32 (16.0) [41]
食欲減退	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
テタニー	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
２型糖尿病	0	0	1 (8.3) [1]	3 (3.2) [3]	4 (2.0) [4]
高コレステロール血症	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
ビタミンD欠乏	1 (20.0) [1]	2 (2.2) [2]	0	0	3 (1.5) [3]
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]
耐糖能障害	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
高血糖	0	2 (2.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
高脂血症	0	3 (3.3) [3]	0	0	3 (1.5) [3]
鉄欠乏	1 (20.0) [1]	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	3 (1.5) [3]
脂質異常症	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
代謝性アシドーシス	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
低カリウム血症	1 (20.0) [1]	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	3 (3.2) [3]	6 (3.0) [6]
高カリウム血症	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
低ナトリウム血症	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
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]
葉酸欠乏	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
筋骨格系および結合組織障害	4 (80.0) [20]	37 (41.1) [75]	6 (50.0) [13]	40 (43.0) [85]	87 (43.5) [193]
関節炎	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
脊椎痛	1 (20.0) [1]	1 (1.1) [1]	0	2 (2.2) [2]	4 (2.0) [4]
顎痛	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
滑液包炎	0	3 (3.3) [5]	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	5 (2.5) [7]
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]	10 (11.1) [14]	3 (25.0) [3]	13 (14.0) [15]	28 (14.0) [34]
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	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
骨粗鬆症	0	0	0	1 (1.1) [1]	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]	5 (5.6) [5]	0	8 (8.6) [9]	14 (7.0) [15]
筋緊張	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]

表 5.2-30 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=93 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=200 n (%) [#]
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	3 (3.3) [4]	0	2 (2.2) [2]	5 (2.5) [6]
筋骨格硬直	0	0	0	3 (3.2) [3]	3 (1.5) [3]
四肢腫瘤	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
四肢痛	2 (40.0) [3]	8 (8.9) [11]	1 (8.3) [1]	12 (12.9) [14]	23 (11.5) [29]
背部痛	2 (40.0) [5]	8 (8.9) [10]	1 (8.3) [1]	8 (8.6) [8]	19 (9.5) [24]
頚部痛	1 (20.0) [1]	5 (5.6) [5]	0	1 (1.1) [1]	7 (3.5) [7]
側腹部痛	0	1 (1.1) [1]	0	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [3]
筋骨格痛	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
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]
筋骨格不快感	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
変形性関節症	1 (20.0) [4]	2 (2.2) [2]	0	1 (1.1) [1]	4 (2.0) [7]
変形性脊椎症	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
癆孔	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	8 (8.9) [9]	1 (8.3) [1]	6 (6.5) [8]	15 (7.5) [18]
骨新生物	0	0	0	1 (1.1) [3]	1 (0.5) [3]
良性腺腫	0	0	1 (8.3) [1]	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]
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]
線維性組織球腫	0	0	0	1 (1.1) [1]	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	4 (80.0) [15]	43 (47.8) [97]	7 (58.3) [34]	45 (48.4) [131]	99 (49.5) [277]
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]
脳血管発作	0	1 (1.1) [1]	0	0	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	2 (2.2) [3]	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	4 (2.0) [5]
嗜眠	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
意識消失	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
傾眠	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
代謝性脳症	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
ベル麻痺	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
頭痛	2 (40.0) [7]	14 (15.6) [22]	4 (33.3) [12]	15 (16.1) [21]	35 (17.5) [62]
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) [6]	6 (3.0) [7]

表 5.2-30 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=93 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=200 n (%) [#]
腰髄神経根障害	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
健忘	0	2 (2.2) [3]	0	0	2 (1.0) [3]
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 (3.2) [3]	6 (3.0) [6]
前兆を伴う片頭痛	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
前兆を伴わない片頭痛	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
網膜性片頭痛	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]
過眠症	0	1 (1.1) [1]	0	0	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	2 (40.0) [2]	4 (4.4) [4]	2 (16.7) [5]	4 (4.3) [5]	12 (6.0) [16]
失神寸前の状態	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
重症筋無力症	2 (40.0) [3]	21 (23.3) [34]	5 (41.7) [8]	24 (25.8) [62]	52 (26.0) [107]
重症筋無力症クリーゼ	0	2 (2.2) [5]	0	0	2 (1.0) [5]
嗅覚減退	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
感覚鈍麻	1 (20.0) [1]	2 (2.2) [2]	2 (16.7) [3]	4 (4.3) [4]	9 (4.5) [10]
錯感覚	1 (20.0) [1]	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [2]	2 (2.2) [2]	5 (2.5) [6]
異常感覚	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
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) [2]	0	3 (3.2) [3]	4 (2.0) [5]
軸索型ニューロパチー	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
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	4 (4.3) [5]	4 (2.0) [5]
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	2 (2.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
本態性振戦	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]
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
妊娠	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
精神障害	1 (20.0) [1]	11 (12.2) [15]	3 (25.0) [3]	15 (16.1) [19]	30 (15.0) [38]
不安障害	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
不安	0	2 (2.2) [2]	1 (8.3) [1]	2 (2.2) [2]	5 (2.5) [5]
激越	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
うつ病	1 (20.0) [1]	6 (6.7) [6]	0	8 (8.6) [9]	15 (7.5) [16]
不眠症	0	3 (3.3) [3]	2 (16.7) [2]	5 (5.4) [5]	10 (5.0) [10]
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]
パニック発作	0	1 (1.1) [1]	0	0	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	2 (40.0) [2]	13 (14.4) [16]	2 (16.7) [7]	8 (8.6) [10]	25 (12.5) [35]
頻尿	0	3 (3.3) [3]	0	0	3 (1.5) [3]
膀胱痙縮	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	0	2 (1.0) [2]
排尿困難	1 (20.0) [1]	1 (1.1) [1]	0	0	2 (1.0) [2]
尿失禁	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]

表 5.2-30 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=93 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=200 n (%) [#]
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	2 (2.2) [3]	0	1 (1.1) [1]	3 (1.5) [4]
腎機能障害	0	2 (2.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
腎不全	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]	4 (4.3) [4]	9 (4.5) [11]
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	9 (10.0) [14]	1 (8.3) [1]	9 (9.7) [10]	19 (9.5) [25]
乳房潰瘍形成	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
乳房痛	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
勃起不全	0	2 (2.2) [2]	0	1 (1.1) [1]	3 (1.5) [3]
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) [2]	0	0	1 (0.5) [2]
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]
卵巣嚢胞	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
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	1 (1.1) [2]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [3]
良性前立腺肥大症	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
性器発疹	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]	29 (32.2) [49]	4 (33.3) [14]	17 (18.3) [27]	52 (26.0) [94]
呼吸困難	1 (20.0) [1]	6 (6.7) [6]	2 (16.7) [4]	5 (5.4) [5]	14 (7.0) [16]
安静時呼吸困難	0	2 (2.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
労作性呼吸困難	0	2 (2.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
起坐呼吸	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
喘鳴	1 (20.0) [1]	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	3 (1.5) [3]
喘息	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
気管支反応性亢進	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
低酸素症	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
咳嗽	2 (40.0) [2]	7 (7.8) [12]	2 (16.7) [2]	7 (7.5) [7]	18 (9.0) [23]
喀血	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
湿性咳嗽	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
誤嚥性肺炎	0	2 (2.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
肺肉芽腫	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
鼻閉	0	2 (2.2) [2]	2 (16.7) [3]	3 (3.2) [3]	7 (3.5) [8]
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]

表 5.2-30 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=93 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=200 n (%) [#]
肺高血圧症	0	1 (1.1) [1]	0	0	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	3 (3.3) [3]	0	0	3 (1.5) [3]
肺腫瘤	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
口腔咽頭痛	0	8 (8.9) [9]	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	10 (5.0) [11]
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]
くしゃみ	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
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	3 (60.0) [5]	19 (21.1) [24]	6 (50.0) [10]	28 (30.1) [48]	56 (28.0) [87]
脱毛症	1 (20.0) [1]	0	0	4 (4.3) [4]	5 (2.5) [5]
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]	1 (8.3) [1]	3 (3.2) [3]	7 (3.5) [9]
湿疹	0	2 (2.2) [2]	0	3 (3.2) [3]	5 (2.5) [5]
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]
脂漏性皮膚炎	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
紅斑	0	0	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
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]
硬化性苔癬	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
そう痒症	1 (20.0) [1]	2 (2.2) [2]	1 (8.3) [2]	2 (2.2) [2]	6 (3.0) [7]
乾癬	0	0	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
斑状出血	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
紫斑	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
発疹	0	6 (6.7) [7]	2 (16.7) [2]	7 (7.5) [14]	15 (7.5) [23]
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]
皮膚潰瘍	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
皮膚嚢腫	0	1 (1.1) [1]	0	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [3]
光線角化症	0	0	0	2 (2.2) [2]	2 (1.0) [2]
蕁麻疹	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
外科および内科処置	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
人工流産	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
血管障害	1 (20.0) [1]	8 (8.9) [9]	3 (25.0) [4]	7 (7.5) [8]	19 (9.5) [22]
血腫	1 (20.0) [1]	1 (1.1) [1]	0	0	2 (1.0) [2]
リンパ浮腫	0	0	0	1 (1.1) [1]	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]

表 5.2-30 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=93 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=200 n (%) [#]
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]
末梢冷感	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
高血圧	0	4 (4.4) [4]	0	3 (3.2) [3]	7 (3.5) [7]
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

5.2.11.2 治験薬と関連ありと判断された有害事象

表 5.2-31 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=93 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=200 n (%) [#]
Any TEAE	0	32 (35.6) [65]	6 (50.0) [21]	29 (31.2) [59]	67 (33.5) [145]
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.1) [3]	0	1 (1.1) [3]	2 (1.0) [6]
リンパ球減少症	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
白血球減少症	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
好中球減少症	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
血小板減少症	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
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) [10]	2 (16.7) [2]	2 (2.2) [3]	8 (4.0) [15]
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	2 (2.2) [2]	1 (8.3) [1]	0	3 (1.5) [3]
上腹部痛	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
悪心	0	2 (2.2) [3]	1 (8.3) [1]	0	3 (1.5) [4]
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	17 (18.9) [22]	6 (50.0) [13]	16 (17.2) [21]	39 (19.5) [56]
疲労	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
注射部位内出血	0	7 (7.8) [7]	3 (25.0) [9]	2 (2.2) [2]	12 (6.0) [18]
注射部位疼痛	0	4 (4.4) [5]	1 (8.3) [1]	4 (4.3) [5]	9 (4.5) [11]
注射部位反応	0	1 (1.1) [1]	0	4 (4.3) [4]	5 (2.5) [5]
注射部位結節	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	2 (2.2) [2]	4 (2.0) [4]
注射部位発疹	0	1 (1.1) [1]	0	3 (3.2) [3]	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]
注射部位腫瘤	0	2 (2.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
注射部位紅斑	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
注射部位刺激感	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
注射部位腫脹	0	0	0	1 (1.1) [1]	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]
肝胆道系障害	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
脂肪肝	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
感染症および寄生虫症	0	6 (6.7) [9]	1 (8.3) [1]	3 (3.2) [3]	10 (5.0) [13]
外耳炎	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
真菌感染	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
帯状疱疹	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
注射部位感染	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]
クレブシエラ感染	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]

表 5.2-31 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=93 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=200 n (%) [#]
副鼻腔炎	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]
尿路感染	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	4 (4.4) [11]	2 (16.7) [4]	8 (8.6) [12]	14 (7.0) [27]
リパーゼ増加	0	2 (2.2) [3]	0	5 (5.4) [5]	7 (3.5) [8]
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]
肝機能検査値上昇	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]
尿中結晶陽性	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
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	4 (4.4) [4]	0	4 (4.3) [8]	8 (4.0) [12]
頭痛	0	0	0	2 (2.2) [3]	2 (1.0) [3]
網膜性片頭痛	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	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
重症筋無力症	0	1 (1.1) [1]	0	2 (2.2) [4]	3 (1.5) [5]
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	4 (4.3) [4]	5 (2.5) [5]
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]

表 5.2-31 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=93 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=200 n (%) [#]
湿疹	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

5.2.11.3　重篤な有害事象

表 5.2-32　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=93 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=200 n (%) [#]
Any TEAE	4 (80.0) [7]	23 (25.6) [52]	3 (25.0) [18]	34 (36.6) [76]	64 (32.0) [153]
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	3 (3.3) [3]	2 (16.7) [2]	7 (7.5) [11]	12 (6.0) [16]
冠動脈疾患	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
冠動脈狭窄	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
心不全	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
心筋梗塞	0	0	0	3 (3.2) [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]	3 (3.3) [3]	1 (8.3) [1]	6 (6.5) [7]	12 (6.0) [14]
腹部ヘルニア	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
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]
大腸ポリープ	0	1 (1.1) [1]	0	0	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]
嘔吐	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
胃腸出血	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
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	2 (2.2) [2]	0	1 (1.1) [1]	3 (1.5) [3]
死亡	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
炎症	0	1 (1.1) [1]	0	0	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	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [2]	2 (2.2) [2]	4 (2.0) [5]
胆管炎	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
胆嚢炎	0	1 (1.1) [1]	0	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [3]
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]	7 (7.8) [12]	2 (16.7) [9]	13 (14.0) [19]	23 (11.5) [41]
憩室炎	1 (20.0) [1]	1 (1.1) [1]	0	0	2 (1.0) [2]
膵感染	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
腹部感染	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
蜂巣炎	0	1 (1.1) [1]	0	2 (2.2) [2]	3 (1.5) [3]
カンジダ性心内膜炎	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	2 (2.2) [2]	4 (2.0) [4]
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (1.1) [1]	1 (8.3) [1]	1 (1.1) [1]	3 (1.5) [3]
腸球菌性菌血症	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]

表 5.2-32 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=93 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=200 n (%) [#]
C型肝炎	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
感染性胆嚢炎	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]
感染	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
注射部位感染	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
インフルエンザ	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
クレブシエラ感染	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
レジオネラ菌性肺炎	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]
気管支炎	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
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]
菌血症	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
処置後敗血症	0	0	1 (8.3) [1]	0	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) [2]	1 (0.5) [2]
ウイルス性消化管感染	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
ウイルス感染	0	0	1 (8.3) [1]	0	1 (0.5) [1]
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (2.2) [2]	1 (8.3) [1]	6 (6.5) [9]	9 (4.5) [12]
麻酔からの覚醒遅延	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
心臓損傷	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
股関節部骨折	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
転倒	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]
寛骨臼骨折	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]
脊椎圧迫骨折	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
脊椎骨折	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
肋骨骨折	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]	2 (2.2) [2]	0	1 (1.1) [1]	5 (2.5) [6]
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]	1 (1.1) [1]	0	0	2 (1.0) [2]
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	10 (11.1) [17]	0	12 (12.9) [18]	22 (11.0) [35]
頚動脈血栓症	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
脳血管発作	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]

表 5.2-32 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=93 n (%) [#]	All Zilucoplan doses N=200 n (%) [#]
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	6 (6.7) [10]	0	9 (9.7) [14]	15 (7.5) [24]
重症筋無力症クリーゼ	0	2 (2.2) [3]	0	0	2 (1.0) [3]
腎および尿路障害	0	2 (2.2) [2]	1 (8.3) [3]	0	3 (1.5) [5]
腎不全	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]
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]
生殖系および乳房障害	0	1 (1.1) [1]	0	1 (1.1) [1]	2 (1.0) [2]
卵巣嚢胞	0	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
前立腺炎	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (3.3) [3]	0	1 (1.1) [1]	4 (2.0) [4]
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	2 (2.2) [2]	0	0	2 (1.0) [2]
外科および内科処置	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
人工流産	0	1 (1.1) [1]	0	0	1 (0.5) [1]
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; SAE=serious adverse event; 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

6. その他の臨床試験報告書

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

6.1.1 試験方法の概略

本試験の試験方法の概略を表 6.1-1 に示した。

表 6.1-1　試験方法の概略：IMNM01 試験

項目	内容
標題	免疫介在性壊死性ミオパチー患者を対象にジルコプランの安全性、忍容性、及び有効性を評価する第 II 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験
開発の相	第 II 相
目的	主要目的： ・ 免疫介在性壊死性ミオパチー（IMNM）を有する被験者にジルコプランを投与した時のプラセボに対するジルコプランの安全性及び有効性をクレアチンキナーゼ（CK）濃度を指標として評価する 副次目的： ・ IMNM を有する被験者にジルコプランを投与した時のプラセボに対するジルコプランの安全性及び有効性を評価する その他の目的： ・ IMNM を有する被験者にジルコプランを投与した時のプラセボに対するジルコプランの安全性を評価する 探索的目的： ・ ジルコプランの長期有効性を評価する ・ 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 ・ ジルコプランのバイオマーカーにおける影響を評価する ・ ジルコプランのファーマコゲノミクスにおける影響を評価する
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	本試験は、約 12 週間の主要パート（スクリーニング期間：最長 4 週間、投与期間：最長 8 週間）及び継続パートから構成された。本試験には、抗 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase（HMGCR）抗体又は抗シグナル認識粒子（SRP）抗体が陽性である被験者を組み入れた。選択基準に適合しなかった被験者は、56 日後に再スクリーニングを受けることを可能とした（2 回まで）。被験者を抗体の状態（抗 HMGCR 抗体陽性又は抗 SRP 抗体陽性）で層別化し、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与又はプラセボ投与に 1：1 の割合で割り付けて治験薬を 1 日 1 回皮下（SC）投与した。 被験者は、主要パートの投与期間の Week 1、2、4、及び 8 に来院して安全性、忍容性、有効性、PK、PD、バイオマーカー検査、及び任意のファーマコゲノミクスの評価を受けた。安全性評価には、有害事象（AE）モニタリング、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、身体所見、及び免疫原性を含んだ。 被験者は、主要パートの Day 1 来院時にジルコプラン 0.3mg/kg 又はプラセボの SC 投与を受けた。すべての被験者は治験実施医療機関で教育及びトレーニングを受け、以降の投与期間の 8 週間は割り付けられた治験薬を盲検下で 1 日 1 回自己投与した。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が供給された。試験期間をとおして、IMNM のすべての標準治療薬（コルチコステロイド、免疫抑制剤、及び免疫グロブリン製剤の静脈内投与）の使用を用量変更せずに継続した。すべての被験者に対して、来院時に髄膜炎菌感染症の徴候と症状を観察した。 継続パートの選択基準に適合したすべての被験者は、主要パートの投与期間終了時に継続パートに参加してジルコプラン 0.3mg/kg の投与を受けるか選択可能であっ

項目	内容
試験方法（続き）	た。継続パートへの参加を希望しない被験者は、主要パートの追跡期間に移行し、担当医が推奨する試験外の標準治療を受けた。継続パートの最初の 8 週間では、プラセボ投与から実薬投与に移行した被験者に対する適切なモニタリングを実施するために、主要パートと同じ来院間隔とした。 主要パートの Week 8（Day 57）より前にいずれかの理由で治験薬の投与を中止した被験者に対して主要パートの最終来院を実施することとし、継続パートへの参加は不適格と判断した。継続パートで治験薬の投与を中止した被験者に対して、継続パートの最終来院を実施することとした。治験薬の投与を中止した被験者には、最終投与から 40 日後に安全性追跡調査来院を実施し、継続中の AE 又は最終来院後に新たに発現した重篤な AE（SAE）の情報を収集した。 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の世界的流行中は、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。また、地域のガイドラインに準じて可能な場合や許容される場合は、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。 主要パートの Week 8 のデータが確認及び固定されるまでは二重盲検を維持し、以降は非盲検とした。主要パートの Week 8 のデータが固定されて盲検解除となった 2021 年 4 月 1 日（初回データベースロック）の後に解析を実施した。有効性の主要評価項目である Week 8 における CK 値のベースラインからの変化率では、ジルコプラン群とプラセボ群の間に統計学的な有意な差が認められなかった。この結果を受けて、初回データベースロック後に本試験を中止した。継続パートのデータに焦点を当てた 2 回目のデータベースロックを 2021 年 8 月 2 日に実施した。 主要パートにおける被験者の安全性を、継続的に盲検下で観察した。被験者の安全確保のために非盲検でのデータ確認が必要となった場合は、試験データを適切に評価するために安全性モニタリング委員会を開催することとした。
対象	抗 HMGCR 抗体陽性又は抗 SRP 抗体陽性の IMNM を有する成人男女
被験者数	計画例数：約 24 例 登録集団（ES）：37 例 Intent to treat（ITT）集団：27 例（ジルコプラン群：12 例、プラセボ群：15 例） 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：25 例（ジルコプラン群：12 例、プラセボ群：13 例） ITT－延長集団：25 例（ジルコプラン群：12 例、プラセボ群：13 例） 安全性解析対象集団（SS）：27 例（ジルコプラン群：12 例、プラセボ群：15 例） 治験実施計画書に適合した PK 解析対象集団（PK-PPS）：20 例（ジルコプラン群：8 例、プラセボ群：12 例） 治験実施計画書に適合した PD 解析対象集団（PD-PPS）：20 例（ジルコプラン群：8 例、プラセボ群：12 例） COVID-19 に罹患しなかった ITT 集団（$ITT_{NoCOVID-19}$）：27 例（ジルコプラン群：12 例、プラセボ群：15 例） COVID-19 に罹患しなかった SS（$SS_{NoCOVID-19}$）：24 例（ジルコプラン群：9 例、プラセボ群：15 例）
主な選択基準	<u>本試験</u> 1)　年齢が 18 歳以上 75 歳未満の男性及び女性 2)　IMNM と診断された者 3)　血清検査で抗 HMGCR 抗体陽性又は抗 SRP 抗体陽性であった者 4)　1 つ以上の近位肢筋群における無力症の臨床的エビデンス［徒手筋力検査（MMT）で 5 段階のグレードのうち 4 以下］を有する者 5)　スクリーニング時の CK 値が 1000U/L 超の者 6)　ベースライン前の少なくとも 30 日間及び本試験の最初の 8 週間にコルチコステロイドの用量に変更がない又は変更する予定がない者 7)　ベースライン前の少なくとも 30 日間及び本試験の最初の 8 週間に用量変更を含む免疫抑制療法に変更がない又は変更する予定がない者 <u>継続パート</u> 1)　本試験の主要パートを完了した者

<table>
<tr><th colspan="2">項目</th><th>内容</th></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、下表に示す体重区分に従って各被験者の体重に応じたジルコプラン用量を含む自己投与用の製剤として供給された。この体重区分により、名目上 0.22～0.42mg/kg/日の範囲で投与可能となった。
<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>0.33 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>
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：
ジルコプラン 0.3mg/kg 又はプラセボを SC 投与。被験者は 1 日 1 回おおむね同時刻に自己投与することを指示された。</td></tr>
<tr><td colspan="2">試験期間</td><td>主要パート：
スクリーニング期間：最長 4 週間
投与期間：最長 8 週間

継続パート：
各地域でジルコプランが承認され、本試験以外の適格な延長試験等で利用可能となるまで、又は治験依頼者が IMNM を対象としたジルコプランの開発を中止するまで、治験依頼者が被験薬を供給した。なお、フランスでは、本試験の継続パートの実施期間を最長 18 ヵ月とした。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">評価項目</td><td>有効性</td><td>主要評価項目：
· Week 8 における CK 値のベースラインからの変化率
副次評価項目：
以下の項目における Week 8 時点の結果を評価した。
· 米国リウマチ学会（ACR）／欧州リウマチ学会（EULAR）の反応基準スケールで最小（20 ポイント）以上の総改善スコアを達成した被験者の割合
· Triple Timed Up and Go（3TUG）テスト結果のベースラインからの変化量（歩行可能な被験者のみ）
· 近位 MMT スコアのベースラインからの変化量
· 医師による全般評価（Physician Global Activity）の視覚的アナログスケール（VAS）スコアのベースラインからの変化量
· 患者による全般評価（Patient Global Activity）の VAS スコアのベースラインからの変化量
· 健康評価質問票（HAQ）スコアのベースラインからの変化量
· 筋炎疾患活動性評価ツール（MDAAT）－筋外疾患活動性の VAS スコアのベースラインからの変化量
· 慢性疾患患者の疲労感尺度（FACIT-Fatigue）スコアのベースラインからの変化量
探索的評価項目：
副次評価項目と同様の項目について、Week 8 より後の推移を評価した。</td></tr>
<tr><td>PK/PD</td><td>探索的評価項目：
· ジルコプラン及びその主要代謝物濃度
· 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</td></tr>
</table>

項目		内容
評価項目（続き）	安全性	主要評価項目： · 治験薬投与後に発現した AE（TEAE）の割合 その他の評価項目： · AE 及び SAE · 臨床検査値 · 12 誘導 ECG · バイタルサイン · 身体所見 · 抗薬物抗体（ADA）
	バイオマーカー及びファーマコゲノミクス	追加の探索的評価項目： · 薬力学的バイオマーカー［補体結合、補体機能、補体経路蛋白質、抗体の特性（抗体価及び免疫グロブリンのクラス）、筋細胞マーカー、及び炎症マーカー］に対するジルコプランの作用 · 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（治験薬に対する特定のゲノム機能の応答又は耐性との相関探索を含むデオキシリボ核酸シーケンス等の任意のゲノム試験を実施する可能性がある）
統計解析方法		解析対象集団の定義： ES：スクリーニングされたすべての被験者（スクリーニング脱落した被験者を含む） ITT 集団：無作為化されたすべての被験者 PPS：ITT 集団のうち、主要パートの投与期間（8 週間）を完了し、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 ITT－延長集団：継続パートに登録したすべての被験者 SS：主要パートで治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者（継続パートへの参加は問わない）。なお、主要パートでプラセボ群に割り付けられ継続パートに移行した被験者は、評価対象の試験期間によりジルコプラン群とプラセボ群のいずれにも含まれた。 PK-PPS：SS のうち、治験薬の初回投与以降の時点における評価可能な PK データを有し、PK 結果に影響を及ぼす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、治験薬の初回投与以降の時点における評価可能な PD データを有し、PD 結果に影響を及ぼす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 $ITT_{NoCOVID-19}$ 集団：ITT 集団のうち、主要パートのいずれかの来院時に COVID-19 への罹患が確認され、電子症例報告書にて AE と報告された被験者を除くすべての被験者 $SS_{NoCOVID-19}$：SS のうち、試験期間（主要パート及び継続パート）中に COVID-19 への罹患が確認され、電子症例報告書にて AE と報告された被験者を除くすべての被験者 連続変数を用いた評価項目に対して、要約統計量［被験者数、平均、標準偏差（SD）、中央値、25%及び 75%パーセンタイル、最小値、最大値、並びに信頼区間（CI）］を適宜示した。また、該当する場合に、すべての評価項目で治験薬別と全体の要約を示した。有効性の比較解析（推論統計）では、実薬とプラセボの両方が盲検下で投与された主要パートのみに焦点を当てた。カテゴリカル変数及び順序変数は、治験薬別に頻度及び割合を示した。 欠測値を有する被験者に関して、人口統計学的特性及びベースライン特性では解析対象集団の全被験者のデータを解析対象とし、「欠測」のカテゴリを設けた。有効性及び安全性評価項目では、特に規定しない限り、データが得られた被験者のみを解析対象として割合を算出した。 特に規定しない限り、投与期間のベースライン値を治験薬の初回投与前直近の欠測値ではない測定値と定義した。投与期間にプラセボ群に割り付けられ、継続パートに移行した被験者では、継続パートのジルコプラン初回投与（Day 57）前の測定値を継続パートのベースライン値とした。

項目	内容
統計解析方法（続き）	有効性： 有効性の主要解析は ITT 集団を対象として実施した。主要解析、副次解析、探索的解析、及び部分集団解析では estimand を用い、主要評価項目の解析には以下の estimand を含めた。 · 投与群：ジルコプラン 0.3mg/kg/日 SC 投与とプラセボ投与 · 対象とした患者集団：選択除外基準で定義した IMNM 患者集団 · 主要評価項目：以下の式で定義された Week 8 における CK 値のベースラインからの変化率 変化率（%）= 100 ×（Week 8 の値 – ベースライン値）/ ベースライン値 · 中間事象の取扱い：治験薬の投与中止（理由は問わない）有無に関わらず、禁止薬物の使用後のデータを打ち切りとすることとした。 · 集団レベルにおける変数の要約：Wilcoxon-Mann-Whitney オッズ（WMW_{odds}）及び Hodges-Lehmann 推定量を用いて、ベースラインからの変化率の順位付けにおける投与群間の差を示した。 Week 8 では、ジルコプラン投与とプラセボ投与のベースラインからの CK 値の変化率に統計学的な差がないとする帰無仮説に対して統計学的検定を行った。主要解析は、ITT 集団を対象にした Van Elteren 検定（両側）を用いて実施した。この検定は層別化試験で投与群間を比較する Wilcoxon 順位和検定の拡張であり、より小さな層からの順位和に、より大きな重みを割り当てる層内順位付けを用いる。WMW_{odds} 及びその 95% CI、並びに位置シフトを定量化する Hodges-Lehmann 推定で、投与群間の関連の程度を示した。 層に対して重み付けした WMW_{odds} の平均値に基づいて WMW_{odds} を推定した。 有効性の主要評価項目の感度解析を Van Elteren 検定及びトリム平均法に基づいて計画し、Week 8 に ITT 集団の 15%以上の被験者が評価可能な CK 値を有さなかった場合に適用することとした。主要評価項目の補足的解析として ITT 集団、$ITT_{NoCOVID-19}$ 集団、及び PPS を対象に最終観察期による欠測値補完（LOCF）アプローチを用いて主要解析と同様の解析を繰り返すこととした。また、ITT 集団を対象に、Week 4 及び Week 8 における CK 値のベースラインからの変化率に基づいて以下の評価項目を検討した。 · Week 4 における CK 値のベースラインからの変化率 · Week 4 及び Week 8 における CK 値のベースラインからの変化量（Log_{10}） · Week 4 及び Week 8 における治験薬投与の効果（80%以上の CK 値低下と定義） · Week 4 及び Week 8 における治験薬投与の効果（50%以上の CK 値低下と定義） · Week 4 及び Week 8 における治験薬投与の効果（CK 値が基準範囲内と定義） ACR/EULAR の反応基準スケールで最小（20 ポイント）以上の総改善スコアを達成した被験者の割合における投与群間のオッズ比とその 95% CI を算出する副次解析では、治験薬及び層を固定因子とした二項ロジスティック回帰を用いた。連続変数の副次評価項目では、各副次評価項目パラメータにそれぞれ異なる線形混合効果モデルを適用し、Week 8 におけるベースラインからの変化量を応答変数とした。投与群と層を固定因子、パラメータのベースライン値を共変量、被験者をランダム因子とした。分母自由度の推定には、Kenward-Roger の近似を用いた。Week 8 におけるベースラインからの変化量は、各治験薬の最小二乗平均値（LSM）及びジルコプランとプラセボの LSM の差、並びに対応する 95% CI（両側）及び p 値として示した。LSM 及び標準誤差又は 95% CI に基づいた統計学的推定値を投与群ごとに図に示した。Week 4 のデータを含む副次評価項目の補足的解析では、ITT 集団（Week 8 の LOCF データに基づく）、$ITT_{NoCOVID-19}$ 集団、及び PPS を対象に、上述の解析を繰り返すこととした。 有効性の探索的解析（長期有効性）では、ACR/EULAR の反応基準スケールで最小（20 ポイント）以上の総改善スコアを達成した被験者の割合の要約及び連続変数の副次評価項目に対する各継続パート来院時点のベースラインからの変化量を示した。 主要評価項目及び副次評価項目（連続変数）については、主要パートの ITT 集団を対象に部分集団（性別及び年齢）及び層別因子（抗 HMGCR 抗体陽性又は抗 SRP 抗体陽性）に基づいて要約した。

項目	内容
統計解析方法（続き）	PK/PD： 血漿中ジルコプラン及びその主要代謝物（RA103488 及び RA102758）濃度を、PK-PPS を対象に治験薬別及び規定の検体採取時点別に要約した。 PD 解析は、PD-PPS を対象に実施した。実測値に基づいて、規定の評価時点における測定値、ベースラインからの変化量及び変化率を要約した。 安全性： 安全性の解析は、主に SS を対象に、実際に投与した治験薬に基づいて実施した。治験薬投与開始時若しくは開始後に発現した事象、又は治験薬の初回投与時に認められ、治験薬の投与開始後に重症度が悪化した事象を TEAE と定義した。AE の収集は、SAE については同意説明文書に署名時から、TEAE については治験薬の初回投与時から開始し、来院時（規定来院又は規定外来院）に確認した。治験薬の最終投与 40 日後又は最終来院のいずれか早く実施した方まで TEAE を収集した。 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for AEs ver. 5.0 に基づいて 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、標準的な重症度分類（軽度、中等度、高度）で評価した。重症度別の TEAE、因果関係別の TEAE、死亡に至った TEAE、SAE、及び治験薬の投与中止に至った TEAE を、主要パート（投与群別）、継続パート、及び試験全体で要約した。SS で 1 件以上の TEAE を発現した被験者を対象に、以下に示す COVID-19 期間に基づいて再要約した。 · 世界的流行の前（COVID-19 期間前）：Day 1 の治験薬初回投与以降～2020 年 3 月 11 日より前に発現した事象 · 世界的流行中／世界的流行後（COVID-19 期間中）：Day 1 の治験薬初回投与以降、かつ 2020 年 3 月 11 日以降に発現した事象 注目すべき TEAE として以下を分類し、基本語（PT）別に要約した。 · 感染症 · 潜在的な過敏症関連事象（アナフィラキシーを含む） · 注射部位反応 · 肝臓系事象、薬物性肝障害、薬剤に関連する肝障害 · 悪性腫瘍 すべての臨床検査、バイタルサイン、及び 12 誘導 ECG 結果の要約には、治験薬の初回投与後から治験薬の最終投与 40 日後又は最終来院のいずれか早く実施した方までの値と定義された解析用の投与期データを含んだ。身体所見における臨床的に意義のある異常所見は、必要に応じて AE として報告した。ADA 評価用の血液検体を採取し、SS を対象に経時的な ADA 反応の調査及び特性評価を実施した。 バイオマーカー及びファーマコゲノミクス： ジルコプランに対する反応を評価し、治験薬に対する反応の変動に関連する被験者の特性を理解するため、補体蛋白質濃度及び補体活性を測定した。ファーマコゲノミクス評価への参加は任意であり、被験者はファーマコゲノミクス解析用の同意書に別途署名する必要があった。バイオマーカー解析及びゲノム研究の結果は主要な治験総括報告書（CSR）とは別に報告するため、本項にはバイオマーカー解析及びゲノム解析の結果を記載していない。
治験責任医師	15 名
治験実施医療機関	15 医療機関（米国：11 医療機関、欧州：4 医療機関）
公表文献	なし
治験実施期間	2019 年 11 月～2021 年 6 月

6.1.2　被験者の構成

6.1.2.1　被験者の内訳

15 の治験実施医療機関で合計 37 例をスクリーニングし、ES に含めた。このうち、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く COVID-19 期間前に 8 例、カットオフ日を含む COVID-19 期間中に 29 例をスクリーニングした。37 例中 10 例（COVID-19 期間前：3 例、COVID-19 期間中：7 例）がスクリーニング脱落し、残りの 27 例を無作為化して ITT 集団に含めた（IMNM01 試験 CSR Table 14.1.1.1～Table 14.1.1.3、Table 14.1.2.1）。

被験者の内訳及び試験中止の理由（ITT 集団）を表 6.1-2 に示した。

無作為化され ITT 集団に含まれた全 27 例が主要パートを開始し、完了した。プラセボ群の 2 例は、継続パートに移行せずに主要パートの安全性追跡調査中に試験を中止した。残りの 25 例は継続パートに移行し、全例が試験を中止した。大部分の被験者（70.4%）の中止理由は、治験依頼者が試験を中止したためであった。2021 年 4 月 1 日（初回データベースロック）に主要パートの Week 8 のデータが固定及び盲検解除された後に解析を実施した。有効性の主要評価項目である Week 8 における CK 値のベースラインからの変化率において、ジルコプラン群とプラセボ群に統計学的な有意差が認められなかったため、初回データベースロック後に試験を中止した（6.1.4 項）。

継続パートの安全性追跡調査期間中に、1 例が死亡した。当該被験者は主要パート及び継続パートでジルコプランを投与され、重篤な TEAE（ＣＯＶＩＤ－１９）のため治験薬の投与を中止した。当該事象は治験薬と関連なしと判断され、発現と同日に治験薬の投与を中止した。当該被験者は、ジルコプランの投与中止 17 日後に死亡した（IMNM01 試験 CSR Listing 16.2.1.2、Listing 16.2.5.4）。

表 6.1-2　被験者の内訳及び試験中止の理由−ITT 集団

Category	Placebo N=15 n (%)	ZLP 0.3mg/kg N=12 n (%)	Total N=27 n (%)
Started study[a]	15 (100)	12 (100)	27 (100)
Completed study	0	0	0
Discontinued	15 (100)	12 (100)	27 (100)
Primary reason for discontinuation			
Adverse event	1 (6.7)	1 (8.3)	2 (7.4)
Lost to follow up	0	0	0
Withdrawal by study participant	1 (6.7)	1 (8.3)	2 (7.4)
Study terminated by Sponsor	10 (66.7)	9 (75.0)	19 (70.4)
Physician decision	3 (20.0)	1 (8.3)	4 (14.8)
Protocol deviation	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	0	0
Main Portion			
Started Main Portion	15 (100)	12 (100)	27 (100)
Completed Main Portion	15 (100)	12 (100)	27 (100)
Discontinued	0	0	0
Main Portion Safety Follow-up[b]			
Started Safety Follow-up	2 (13.3)	0	2 (7.4)
Discontinued	2 (13.3)	0	2 (7.4)
Primary reason for discontinuation			
Withdrawal by study participant	1 (6.7)	0	1 (3.7)
Physician Decision	1 (6.7)	0	1 (3.7)
Extension Portion			
Started Extension Portion	13 (86.7)	12 (100)	25 (92.6)
Completed Extension Portion	0	0	0
Discontinued	13 (86.7)	12 (100)	25 (92.6)
Primary reason for discontinuation			
Adverse event	1 (6.7)	1 (8.3)	2 (7.4)
Lost to follow up	0	0	0
Withdrawal by study participant	0	1 (8.3)	1 (3.7)
Study terminated by Sponsor	10 (66.7)	9 (75.0)	19 (70.4)
Physician decision	2 (13.3)	1 (8.3)	3 (11.1)
Protocol deviation	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	0	0
Extension Portion Safety Follow-up[c]			
Started Safety Follow-up	13 (86.7)	12 (100)	25 (92.6)
Discontinued	0	1 (8.3)	1 (3.7)
Primary reason for discontinuation			
Death	0	1 (8.3)	1 (3.7)

ITT=Intent to treat; ZLP=zilucoplan

a. Main or Extension Portion

b. Refers to study participants who completed the 8-week blinded treatment period in the Main Portion of the study and had not entered the Extension Portion.

c. Refers to study participants who entered the Extension Portion and entered the Extension Portion Safety Follow-up period.

Data source: Table 14.1.3.1

試験期間中の規定来院及び評価に対する COVID-19 の影響は最小限であった。主要パートで規定来院を完遂できなかった被験者は Day 8、15、及び 57 で各 1 例（3.7%）、継続パートでは 7 例であった。COVID-19 に関連した治験実施計画書からの重大な逸脱は認められなかった（IMNM01 試験 CSR Table 14.1.6.1、Listing 16.2.1.4、Listing 16.2.1.8）。

主要パートのプラセボ群 2 例に 1 回以上の治験実施計画書からの重大な逸脱が認められたため、いずれの被験者も PPS に含めなかった（IMNM01 試験 CSR Table 14.1.5.1、Listing 16.2.1.4、Listing 16.2.1.5）。

6.1.3　被験者背景

6.1.3.1　人口統計学的特性

主要パートの人口統計学的特性及びベースライン特性（ITT 集団）を表 6.1-3 に示した。

全体の平均年齢は 54.6（SD：11.8、範囲：22～69）歳、体重及び体格指数の平均値（SD）はそれぞれ 86.9（23.50）kg 及び 30.6（7.00）kg/m^2 であった。半数以上の被験者は男性（51.9%）、白人（63.0%）で、48.1%の被験者は非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。大部分の被験者（81.5%）は歩行可能であった。

主要パートの人口統計学的特性及びベースライン特性は、体重の平均値を除き、ジルコプラン群とプラセボ群でおおむね同様であった。体重の平均値（SD）は、ジルコプラン群 81.1（17.49）kg、プラセボ群 91.5（27.10）kg で、プラセボ群で高かった。

継続パートの人口統計学的特性及びベースライン特性は、主要パートと同様であった（IMNM01 試験 CSR Table 14.2.1.3）。

人口統計学的特性及びベースライン特性に、COVID-19 期間による特筆すべき差は認められなかった（IMNM01 試験 CSR Table 14.2.1.2）。

表 6.1-3　人口統計学的特性及びベースライン特性：主要パート–ITT 集団

Variable Statistic	Placebo N=15	ZLP 0.3mg/kg N=12	Total N=27
Age (years)			
n	15	12	27
Mean (SD)	52.8 (13.6)	56.9 (9.0)	54.6 (11.8)
Median	55.0	58.0	58.0
Min, max	22, 68	40, 69	22, 69
Age group, n (%)			
≤18 years	0	0	0
>18 years to <55 years	7 (46.7)	3 (25.0)	10 (37.0)
55 years to <65 years	5 (33.3)	6 (50.0)	11 (40.7)
≥65 years	3 (20.0)	3 (25.0)	6 (22.2)
Sex, n (%)			
Female	7 (46.7)	6 (50.0)	13 (48.1)
Male	8 (53.3)	6 (50.0)	14 (51.9)
Weight (kg)			
n	15	12	27
Mean (SD)	91.493 (27.101)	81.146 (17.494)	86.894 (23.503)
Median	86.000	78.500	85.200
Min, max	41.00, 145.50	56.15, 109.50	41.00, 145.50
Weight (kg), n (%)			
<56	1 (6.7)	0	1 (3.7)
56 to <77	3 (20.0)	6 (50.0)	9 (33.3)
77 to <150	11 (73.3)	6 (50.0)	17 (63.0)
≥150	0	0	0
BMI (kg/m^2)			
n	13	10	23
Mean (SD)	31.4000 (7.9269)	29.4800 (5.8120)	30.5652 (7.0028)
Median	31.3000	28.4500	30.8000
Min, max	13.300, 44.400	23.400, 42.400	13.300, 44.400

表 6.1-3 人口統計学的特性及びベースライン特性：主要パート–ITT 集団（続き）

Variable Statistic	Placebo N=15	ZLP 0.3mg/kg N=12	Total N=27
BMI (kg/m^2), n (%)			
<18.5	1 (6.7)	0	1 (3.7)
18.5 to <25	1 (6.7)	3 (25.0)	4 (14.8)
≥25 to <30	2 (13.3)	3 (25.0)	5 (18.5)
≥30 to <40	7 (46.7)	3 (25.0)	10 (37.0)
≥40	2 (13.3)	1 (8.3)	3 (11.1)
Missing	2 (13.3)	2 (16.7)	4 (14.8)
Ambulatory study participant, n (%)			
Yes	11 (73.3)	11 (91.7)	22 (81.5)
No	4 (26.7)	1 (8.3)	5 (18.5)
Racial group, n (%)			
Black or African American	1 (6.7)	3 (25.0)	4 (14.8)
White	10 (66.7)	7 (58.3)	17 (63.0)
Unknown	1 (6.7)	0	1 (3.7)
Missing	3 (20.0)	2 (16.7)	5 (18.5)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	4 (26.7)	5 (41.7)	9 (33.3)
Not Hispanic or Latino	8 (53.3)	5 (41.7)	13 (48.1)
Missing	3 (20.0)	2 (16.7)	5 (18.5)
Region, n (%)			
Europe	5 (33.3)	4 (33.3)	9 (33.3)
North America	10 (66.7)	8 (66.7)	18 (66.7)
Countries, n (%)			
France	2 (13.3)	2 (16.7)	4 (14.8)
United Kingdom	2 (13.3)	2 (16.7)	4 (14.8)
Netherlands	1 (6.7)	0	1 (3.7)
United States	10 (66.7)	8 (66.7)	18 (66.7)

BMI=body mass index, ITT=Intent to treat; max=maximum; min=minimum, SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan
Data source: Table 14.2.1.1

6.1.3.2 疾患特性

主要パートのベースラインの疾患特性（ITT 集団）を表 6.1-4 に示した。

全体的な IMNM の罹病期間及び IMNM と診断された年齢の平均値（SD）は、それぞれ 28.0（29.97）ヵ月及び 53.1（11.98）歳であった。抗 HMGCR 抗体／抗 SRP 抗体の状態は、大部分の被験者（21 例、77.8%）で抗 HMGCR 抗体陽性かつ抗 SRP 抗体陰性であった。

IMNM の罹病期間を除き、主要パートのベースラインの疾患特性は、投与群間でおおむね同様であった。IMNM の罹病期間の平均値（SD）は、ジルコプラン群で 35.6（35.19）ヵ月及びプラセボ群で 21.5（24.08）ヵ月で、ジルコプラン群で長かった。ベースラインの疾患特性に、COVID-19 期間による顕著な差は認められなかった（IMNM01 試験 CSR Table 14.2.3.2）。

表 6.1-4 ベースラインの疾患特性：主要パート–ITT 集団

Variable Statistic	Placebo N=15	ZLP 0.3mg/kg N=12	Total N=27
Months since initial diagnosis[a]			
n	14	12	26
Mean (SD)	21.546 (24.084)	35.636 (35.193)	28.049 (29.965)
Median	12.105	29.178	17.155
Min, max	1.12, 74.41	0.72, 108.45	0.72, 108.45

表 6.1-4 ベースラインの疾患特性：主要パート–ITT 集団（続き）

Variable Statistic	Placebo N=15	ZLP 0.3mg/kg N=12	Total N=27
Age at initial diagnosis (years)[b]			
n	14	12	26
Mean (SD)	52.21 (13.87)	54.17 (9.83)	53.12 (11.98)
Median	55.00	58.00	57.00
Min, max	21.0, 65.0	33.0, 66.0	21.0, 66.0
HMGCR/SRP antibodies, n (%)			
Positive/negative	11 (73.3)	10 (83.3)	21 (77.8)
Negative/positive	4 (26.7)	2 (16.7)	6 (22.2)
Muscle biopsy performed, n (%)			
No	0	1 (8.3)	1 (3.7)
Yes	15 (100)	11 (91.7)	26 (96.3)
Normal muscle biopsy	0	3 (25.0)	3 (11.1)
Necrotic muscle fibers observed	11 (73.3)	8 (66.7)	19 (70.4)
Complement C5b-9 or C-9 staining performed	5 (33.3)	4 (33.3)	9 (33.3)
Positive	5 (33.3)	3 (25.0)	8 (29.6)
Negative	0	1 (8.3)	1 (3.7)
Other	2 (13.3)	3 (25.0)	5 (18.5)
EMG performed, n (%)			
No	4 (26.7)	3 (25.0)	7 (25.9)
Yes	11 (73.3)	9 (75.0)	20 (74.1)
Normal EMG	1 (6.7)	2 (16.7)	3 (11.1)
Increased insertional activity and spontaneous fibrillations	8 (53.3)	6 (50.0)	14 (51.9)
Abnormal myopathic low-amplitude, short-duration polyphasic motor unit potential	6 (40.0)	6 (50.0)	12 (44.4)
Complex repetitive discharges	2 (13.3)	2 (16.7)	4 (14.8)
Other	1 (6.7)	1 (8.3)	2 (7.4)
MRI performed, n (%)			
No	5 (33.3)	5 (41.7)	10 (37.0)
Yes	10 (66.7)	7 (58.3)	17 (63.0)
Normal MRI	0	0	0
Muscle edema	6 (40.0)	6 (50.0)	12 (44.4)
Muscle fibrosis	2 (13.3)	5 (41.7)	7 (25.9)
Other	3 (20.0)	2 (16.7)	5 (18.5)
Extramuscular manifestations of IMNM, n (%)			
No	12 (80.0)	12 (100)	24 (88.9)
Yes	3 (20.0)	0	3 (11.1)
Skin	0	0	0
Cardiac	2 (13.3)	0	2 (7.4)
Skeletal	0	0	0
Gastrointestinal	2 (13.3)	0	2 (7.4)
Pulmonary	1 (6.7)	0	1 (3.7)
Constitutional	2 (13.3)	0	2 (7.4)
History of statin use, n (%)			
No	5 (33.3)	4 (33.3)	9 (33.3)
Yes	10 (66.7)	8 (66.7)	18 (66.7)
Atorvastatin	9 (60.0)	7 (58.3)	16 (59.3)
Fluvastatin	0	0	0
Lovastatin	0	0	0
Pravastatin	0	0	0
Pitavastatin	1 (6.7)	0	1 (3.7)
Simvastatin	1 (6.7)	0	1 (3.7)
Rosuvastatin	0	0	0
Other	0	1 (8.3)	1 (3.7)

C=complement component; C5=complement component 5; EMG=electromyography; HMGCR=3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase; IMNM=immune-mediated necrotizing myopathy; ITT=Intent to treat; max=maximum; min=minimum; MRI=magnetic resonance imaging; SD=standard deviation, SRP=signal recognition particle; ZLP=zilucoplan

a. Months since initial diagnosis was calculated as: (date of randomization − date of initial IMNM diagnosis + 1) / 30.5.

b. Age at initial diagnosis was calculated as: year of initial IMNM diagnosis-year of birth.

Data source: Table 14.2.3.1

6.1.4　有効性

有効性の主要及び副次解析は、二重盲検下で実施した 8 週間の主要パートを対象とした。また、探索的解析は、非盲検下で実施した継続パートを対象とした。被験者数が経時的に減少したことから、6 ヵ月目より後の有効性データの解釈には注意が必要である。本項には、主要パート及び継続パートの主要な結果について記載する。なお、ITT 集団と比較した被験者数に 15%以上の差がなかったため、$ITT_{NoCOVID-19}$集団を対象とした解析を実施しなかった（IMNM01 試験 CSR Table 14.1.2.1）。

6.1.4.1　主要評価項目

Week 8 における実測値に基づく CK 値のベースラインからの変化率（ITT 集団）を表 6.1-5 に示した。

有効性の主要評価項目である Week 8 における CK 値のベースラインからの変化率では、ジルコプラン群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められなかった［Week 8 の WMW_{odds}：0.55（95% CI：0.19～1.57）、p=0.464］。

表 6.1-5　実測値に基づく CK 値のベースラインからの変化率：Week 8−ITT 集団

Week, Day	Placebo N=15	ZLP 0.3mg/kg N=12
Week 8, Day 57[a]		
n	14	10
Mean (SD)	−20.72 (31.22)	−9.86 (26.06)
Median	−16.34	−15.06
Min, max	−80.0, 18.2	−37.3, 44.5
Stratified[b]		
p-value[c]	–	0.464
Wilcoxon-Mann-Whitney odds (95% CI)	–	0.55 (0.19, 1.57)
Hodges–Lehmann point estimate of shift (95% CI)	–	8.12 (−18.92, 37.60)

%CHG=percentage change; CI=confidence interval; CK=creatine kinase; IMP=investigational medicinal product; ITT=Intent to treat; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; ZLP=zilucoplan
Note: Baseline during the Main Portion was defined as the closest nonmissing value obtained prior to the first IMP administration.
a. The percentage change from Baseline in CK levels was defined as %CHG=100×(post Baseline−Baseline)/Baseline.
b. Primary efficacy analysis.
c. Based on a 2-sided Van-Elteren test.
単位：%
Data source: Table 14.4.1.1

有効性の主要評価項目の感度解析として、Week 8 に ITT 集団の 15%以上の被験者が評価可能な CK 値を有さなかった場合に、Week 8 のトリム平均データに基づいた CK 値のベースラインからの変化率の解析を実施予定であったが、本試験では該当しなかったため、この解析を実施しなかった。

部分集団解析［性別、年齢グループ、及び層別因子（抗 HMGCR 抗体陽性又は抗 SRP 抗体陽性）］では、主要パートをとおしてジルコプラン群とプラセボ群の CK 値に臨床的に重要な差を認めなかった（IMNM01 試験 CSR Table 14.4.1.14～Table 14.4.1.16）。

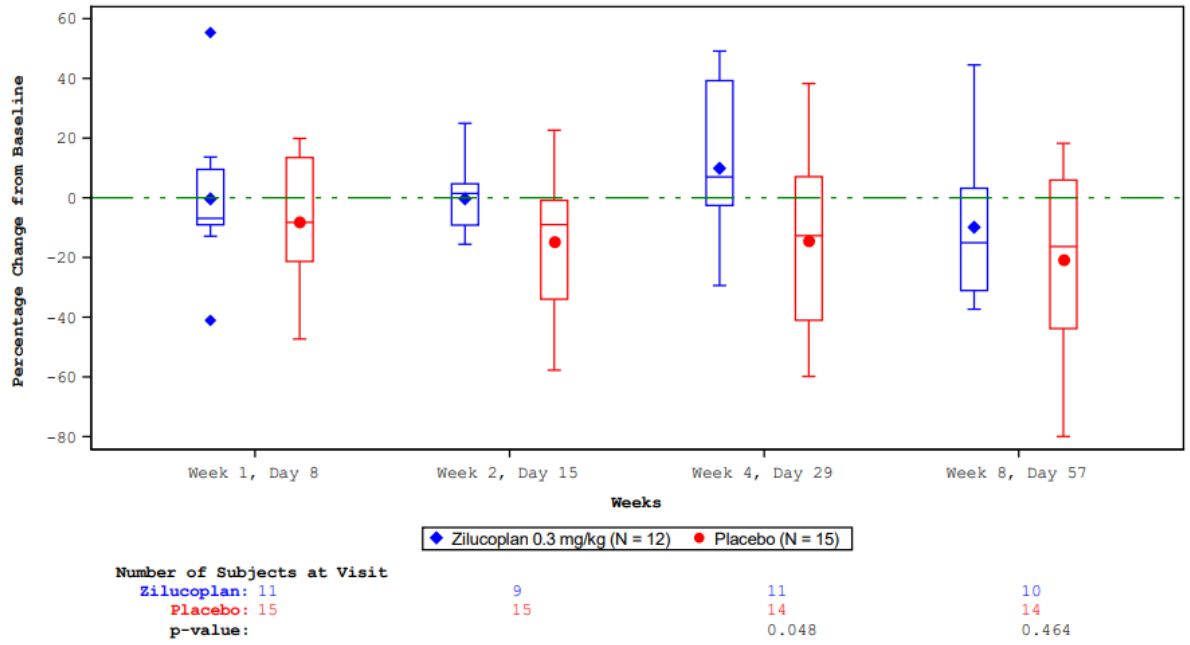
主要パートにおける実測値に基づく CK 値のベースラインからの変化率（ITT 集団）を図 6.1-1 に、主要パート及び継続パートにおける実測値に基づく CK 値のベースラインからの平均変化量（Log_{10}、ITT 集団）を図 6.1-2 に示した。

ジルコプラン群及びプラセボ群のいずれでも、主要パートにおける CK 値のベースラインからの経時的な変化率に臨床的に重要な改善は認められなかった。また、臨床的に重要な投与群間差は認められなかった。

主要パート及び継続パートでは、CK 値のベースラインからの経時的な変化率に臨床的に重要な改善は認められなかった。

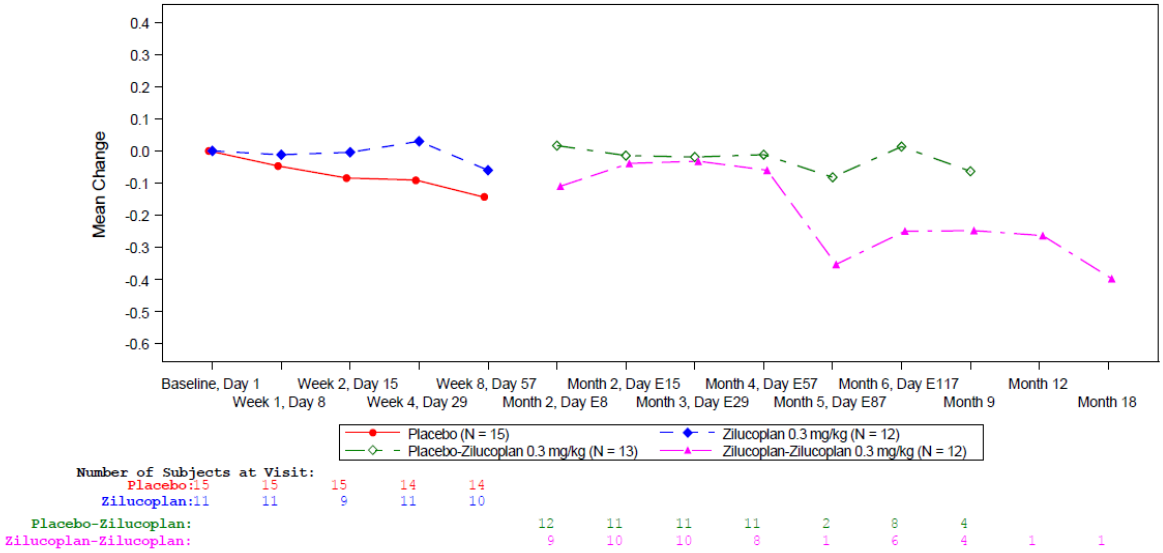
なお、5 ヵ月目の CK 値測定用検体採取が治験実施計画書で規定されておらず、特に 6 ヵ月目より後では経時的に被験者数が減少したため、CK 値（Log_{10}）のベースラインからの変化量における改善の解釈には注意が必要である。

図 6.1-1　実測値に基づく CK 値のベースラインからの変化率：主要パート–ITT 集団



CK=creatine kinase; IQR=interquartile range; ITT=Intent to treat
Note: Dots in the middle=mean; central line of box=median; box=IQR; whiskers=range; and dots outside range (in Week 1)=outliers.
単位：%
Data source: Figure 14.1.1.1

図 6.1-2　実測値に基づく CK 値のベースラインからの平均変化量（Log_{10}）：主要パート及び継続パート–ITT 集団



E=extension; ITT=Intent to treat
Note: For study participants who received placebo during the Main Portion, improvement during the Extension Portion was referenced to the time prior to the first administration of zilucoplan (Week 8, Day 57).
Note: Creatine kinase units: U/L.
Data source: Figure 14.1.1.6

主要評価項目の追加の補足的解析（LOCF を用いた追加の解析方法、PPS を対象とした解析等）の結果は、主要解析の結果と一致していた（IMNM01 試験 CSR Figure 14.1.1.3、Figure 14.1.1.4、Table 14.4.1.2、Table 14.4.1.4、Table 14.4.1.6、Table 14.4.1.7、Table 14.4.1.12、Table 14.4.1.13）。

6.1.4.2　副次評価項目

6.1.4.2.1　米国リウマチ学会／欧州リウマチ学会の反応基準スケール

Week 8 における実測値に基づく ACR/EULAR の反応基準スケールで最小以上の総改善スコアを達成した被験者の割合を表 6.1-6 に示した。

主要パートの Week 8 における ACR/EULAR の反応基準スケールで最小（20 ポイント）以上の総改善スコアを達成した被験者の割合は、ジルコプラン群 54.5%及びプラセボ群 50.0%で同程度であり、臨床的に重要な投与群間差は認められなかった（オッズ比：1.088、p=0.919）。

表 6.1-6　実測値に基づく ACR/EULAR の反応基準スケールで最小以上の総改善スコアを達成した被験者の割合：Week 8−ITT 集団

Week, Day (descriptor)	Placebo N=15	ZLP 0.3mg/kg N=12
Week 8, Day 57		
n	14	11
Responder[a], n (%)	7 (50.0)	6 (54.5)
Nonresponder, n (%)	7 (50.0)	5 (45.5)
Odds ratio versus placebo[a] (95% CI)	–	1.088 (0.214, 5.535)
p-value[b]	–	0.919

ACR=American College of Rheumatology; CI=confidence interval; EULAR=European League Against Rheumatism; IMP=investigational medicinal product; ITT=Intent to treat; ZLP=zilucoplan
Note: Percentages were based on the number of study participants with data in the ITT Population with no missing observations at Week 8.
a. Threshold of 20 in the ACR/EULAR corresponds to at minimal response based on the criterion scale.
b. P-values for the comparison of treatment groups were calculated using logistic regression with IMP and strata as fixed factors.
Data source: Table 14.4.2.1

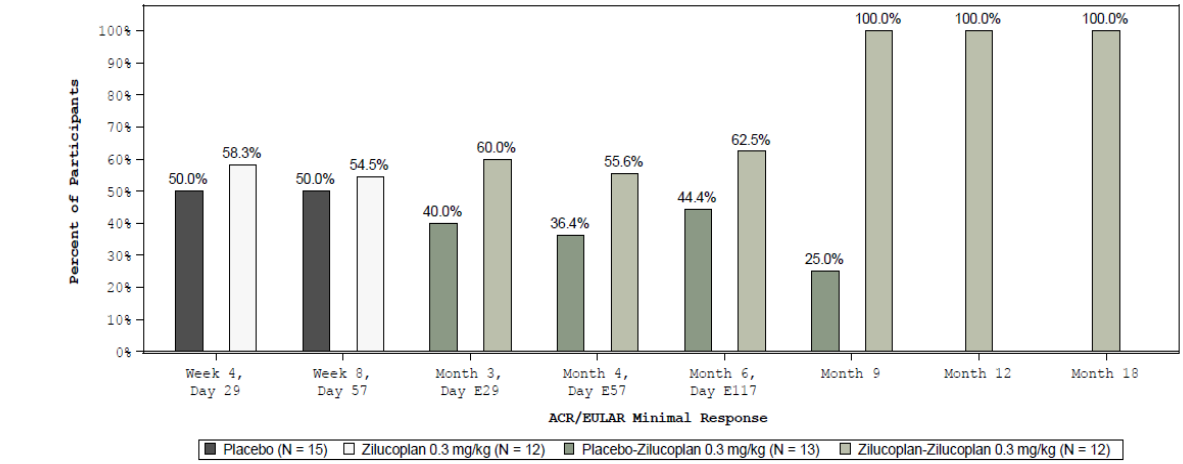
ACR/EULAR の反応基準スケールで最小以上の総改善スコアを達成した被験者の割合における追加の補足的解析（LOCF を用いた追加の解析方法及び PPS を対象とした解析）結果は、副次解析の結果と一致していた（IMNM01 試験 CSR Table 14.4.2.2、Table 14.4.2.4）。

部分集団解析［性別、年齢グループ、及び層別因子（抗 HMGCR 抗体陽性又は抗 SRP 抗体陽性）］では、主要パートをとおしてジルコプラン群とプラセボ群の ACR/EULAR の反応基準スケールで最小以上の総改善スコアを達成した被験者の割合に臨床的に重要な差を認めなかった（IMNM01 試験 CSR Table 14.4.2.10～Table 14.4.2.12）。

主要パート及び継続パートにおける実測値に基づく ACR/EULAR の反応基準スケールで最小以上の総改善スコアを達成した被験者の割合（ITT 集団）を図 6.1-3 に示した。

ACR/EULAR の反応基準スケールで最小以上の総改善スコアを達成した被験者の割合は、主要パートでジルコプランを投与された被験者では Week 4 に 58.3%及び Week 8 に 54.5%、主要パート及び継続パートでジルコプランを投与された被験者では 3 ヵ月目に 60.0%、4 ヵ月目に 55.6%、及び 6 ヵ月目に 62.5%と、主要パート及び継続パートで安定して推移した。

図 6.1-3　実測値に基づく ACR/EULAR の反応基準スケールで最小以上の総改善スコアを達成した被験者の割合：主要パート及び継続パート−ITT 集団



Number of Responders/Number of Participants with non-missing result at Visit:								
Placebo:	6/12	7/14						
Zilucoplan:	7/12	6/11						
Placebo-Zilucoplan:			4/10	4/11	4/9	1/4		
Zilucoplan-Zilucoplan:			6/10	5/9	5/8	4/4	1/1	1/1

ACR=American College of Rheumatology; E=extension; EULAR=European League Against Rheumatism; ITT=Intent to treat
Note: For study participants who received placebo during the Main Portion, improvement during the Extension Portion was referenced to the time prior to the first administration of zilucoplan (Week 8, Day 57).
Data source: Figure 14.2.1.2

6.1.4.2.2　Triple Timed Up and Go Test

Week 8 における実測値に基づく 3TUG テスト結果のベースラインからの変化量（ITT 集団）を表 6.1-7 に示した。

ジルコプラン群及びプラセボ群のいずれでも、Week 8 における 3TUG テスト結果のベースラインからの変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった。また、主要パートでは、臨床的に重要な投与群間差は認められなかった［LSM の差（95% CI）：−0.688（−2.781～1.404）、p=0.496］。

表 6.1-7　実測値に基づく 3TUG テスト結果のベースラインからの変化量：Week 8−ITT 集団

Week, Day	Placebo N=15	ZLP 0.3mg/kg N=12
Week 8, Day 57		
n	10	10
Mean (SD)	−0.320 (1.621)	−1.040 (2.567)
Median	−0.300	−0.500
Min, max	−3.00, 2.70	−5.70, 3.00
LS mean (SE)[a]	−0.712 (0.789)	−1.401 (0.788)
LS mean difference (95% CI)[b]	–	−0.688 (−2.781, 1.404)
p-value[a]	–	0.496

3TUG=Triple Timed Up and Go Test; CI=confidence interval; HMGCR=3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase; IMP=investigational medicinal product; ITT=Intent to treat; LS=least square; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; SE=standard error; SRP=signal recognition particle; ZLP=zilucoplan
Note: Baseline during the Main Portion was defined as the closest nonmissing value obtained prior to the first IMP administration.
Note: 3TUG units: seconds.
a. Based on a linear model with treatment and strata (anti-HMGCR+/anti-SRP+) as fixed factors with Baseline 3TUG as a covariate.
b. The differences presented are 'ZLP 0.3mg/kg minus placebo.'
Data source: Table 14.4.3.1

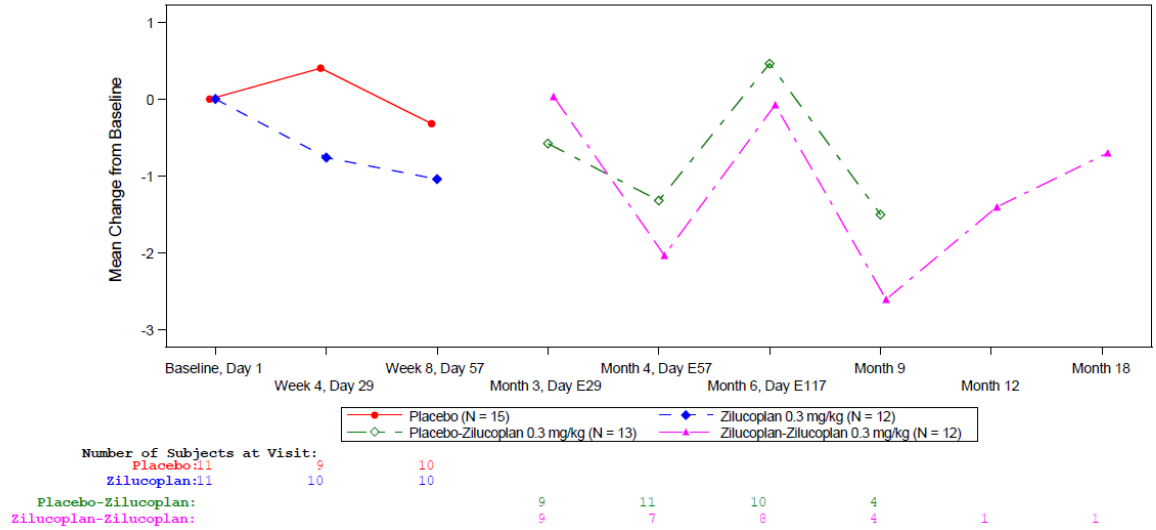
3TUG テスト結果の追加の補足的解析（LOCF を用いた追加の解析方法及び PPS を対象とした解析）結果は、副次解析の結果と一致していた（IMNM01 試験 CSR Table 14.4.3.2、Table 14.4.3.4）。

部分集団解析［性別、年齢グループ、及び層別因子（抗 HMGCR 抗体陽性又は抗 SRP 抗体陽性）］では、主要パートをとおしてジルコプラン群とプラセボ群の 3TUG テスト結果に臨床的に重要な差を認めなかった（IMNM01 試験 CSR Table 14.4.3.8～Table 14.4.3.10）。

主要パート及び継続パートにおける実測値に基づく 3TUG テスト結果のベースラインからの平均変化量（ITT 集団）を図 6.1-4 に示した。

主要パート及び継続パートでは、3TUG テスト結果のベースラインからの平均変化量に臨床的に重要な経時変化は認められなかった。

図 6.1-4　実測値に基づく 3TUG テスト結果のベースラインからの平均変化量：主要パート及び継続パート–ITT 集団



3TUG=Triple Timed Up and Go Test; E=extension; IMP=investigational medicinal product; ITT=Intent to treat
Note: Baseline during the Main Portion was defined as the closest nonmissing value obtained prior to the first IMP administration. For study participants who received placebo during the Main Portion, Extension Portion Baseline was defined as the value obtained prior to the first administration of zilucoplan (Week 8, Day 57).
Note: 3TUG units: seconds.
Data source: Figure 14.3.1.2

6.1.4.2.3　　近位徒手筋力検査スコア

Week 8 における実測値に基づく近位 MMT スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）を表 6.1-8 に示した。

ジルコプラン群及びプラセボ群のいずれでも、Week 8 における近位 MMT スコアのベースラインからの変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった。また、主要パートでは、臨床的に重要な投与群間差は認められなかった［LSM の差（95% CI）：3.89（−6.18～13.95）、p=0.431］。

表 6.1-8　実測値に基づく近位 MMT スコアのベースラインからの変化量：Week 8−ITT 集団

Week, Day	Placebo N=15	ZLP 0.3mg/kg N=12
Week 8, Day 57		
n	14	11
Mean (SD)	4.29 (10.99)	5.55 (14.20)
Median	3.50	7.00
Min, max	−13.0, 36.0	−24.0, 22.0
LS mean (SE)[a]	−0.18 (3.44)	3.71 (3.81)
LS mean difference (95% CI)[b]	–	3.89 (−6.18, 13.95)
p-value[a]	–	0.431

CI=confidence interval; HMGCR=3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase; IMP=investigational medicinal product; ITT=Intent to treat; LS=least square; max=maximum; min=minimum; MMT=manual muscle testing; SD=standard deviation; SE=standard error; SRP=signal recognition particle; ZLP=zilucoplan

Note: Baseline during the Main Portion was defined as the closest nonmissing value obtained prior to the first IMP administration.

a. Based on a linear model with treatment and strata (anti-HMGCR+/anti-SRP+) as fixed factors with Baseline proximal MMT as a covariate.

b. The differences presented are 'ZLP 0.3mg/kg minus placebo.'

Data source: Table 14.4.4.1

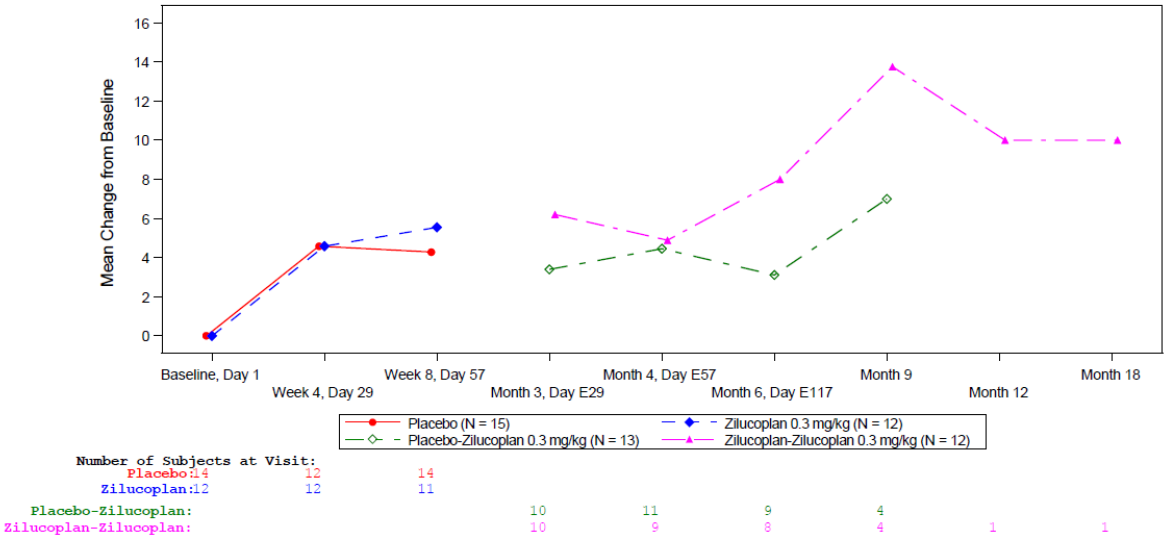
近位 MMT スコアの追加の補足的解析（LOCF を用いた追加の解析方法及び PPS を対象とした解析）結果は、副次解析の結果と一致していた（IMNM01 試験 CSR Table 14.4.4.2、Table 14.4.4.4）。

部分集団解析［性別、年齢グループ、及び層別因子（抗 HMGCR 抗体陽性又は抗 SRP 抗体陽性）］では、主要パートをとおしてジルコプラン群とプラセボ群の近位 MMT スコアに臨床的に重要な差を認めなかった（IMNM01 試験 CSR Table 14.4.4.8～Table 14.4.4.10）。

主要パート及び継続パートにおける実測値に基づく近位 MMT スコアのベースラインからの平均変化量（ITT 集団）を図 6.1-5 に示した。

主要パート及び継続パートでは、近位 MMT スコアのベースラインからの平均変化量に臨床的に重要な経時変化は認められなかった。

図 6.1-5　実測値に基づく近位 MMT スコアのベースラインからの平均変化量：主要パート及び継続パート–ITT 集団



E=extension; IMP=investigational medicinal product; ITT=Intent to treat; MMT=manual muscle testing
Note: Baseline during the Main Portion was defined as the closest nonmissing value obtained prior to the first IMP administration. For study participants who received placebo during the Main Portion, Extension Portion Baseline was defined as the value obtained prior to the first administration of zilucoplan (Week 8, Day 57).
Data source: Figure 14.4.1.2

6.1.4.2.4　医師による全般評価の視覚的アナログスケールスコア

Week 8 における実測値に基づく医師による全般評価の VAS スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）を表 6.1-9 に示した。

ジルコプラン群及びプラセボ群のいずれでも、Week 8 における医師による全般評価の VAS スコアのベースラインからの変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった。また、主要パートでは、臨床的に重要な投与群間差は認められなかった［LSM の差（95% CI）：−0.204（−1.855～1.448）、p=0.800］。

表 6.1-9　実測値に基づく医師による全般評価の VAS スコアのベースラインからの変化量：Week 8−ITT 集団

Week, Day	Placebo N=15	ZLP 0.3mg/kg N=12
Week 8, Day 57		
n	15	11
Mean (SD)	−0.967 (1.641)	−1.227 (2.482)
Median	−0.600	−0.500
Min, max	−5.80, 1.60	−5.40, 2.70
LS mean (SE)[a]	−0.626 (0.557)	−0.830 (0.671)
LS mean difference (95% CI)[b]	–	−0.204 (−1.855, 1.448)
p-value[a]	–	0.800

CI=confidence interval; HMGCR=3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase; IMP=investigational medicinal product; ITT=Intent to treat; LS=least square; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; SE=standard error; VAS=visual analogue scale; SRP=signal recognition particle; ZLP=zilucoplan

Note: Baseline during the Main Portion was defined as the closest nonmissing value obtained prior to the first IMP administration.

a. Based on a linear model with treatment and strata (anti-HMGCR+/anti-SRP+) as fixed factors with baseline Physician Global Activity VAS as a covariate.

b. The differences presented are 'ZLP 0.3mg/kg minus placebo.'

Data source: Table 14.4.5.1

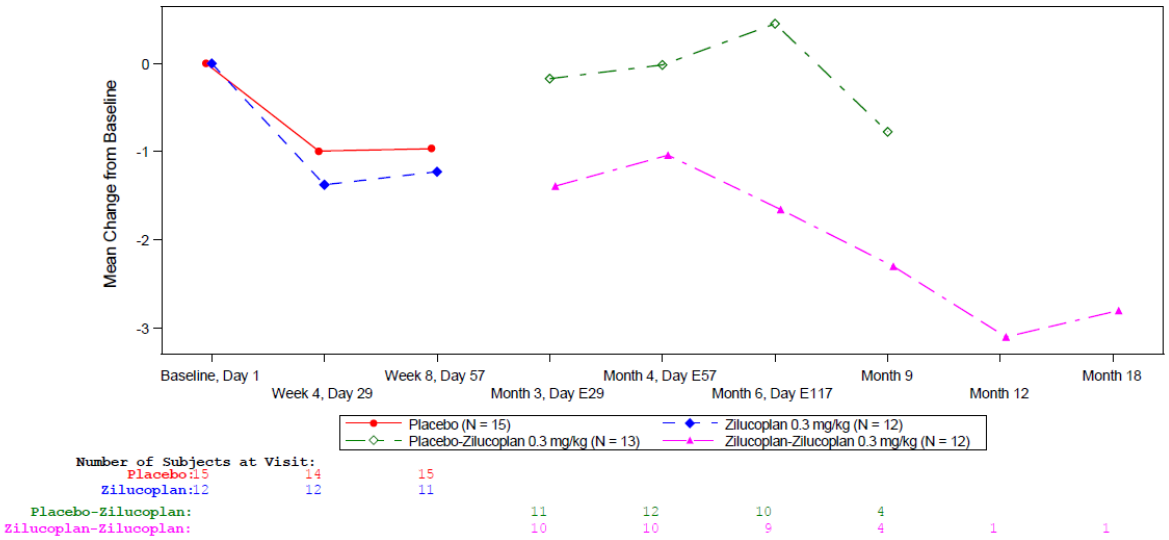
医師による全般評価の VAS スコアにおける追加の補足的解析（LOCF を用いた追加の解析方法及び PPS を対象とした解析）結果は、副次解析の結果と一致していた（IMNM01 試験 CSR Table 14.4.5.2、Table 14.4.5.4）。

部分集団解析［性別、年齢グループ、及び層別因子（抗 HMGCR 抗体陽性又は抗 SRP 抗体陽性）］では、主要パートをとおしてジルコプラン群とプラセボ群の医師による全般評価の VAS スコアに臨床的に重要な差を認めなかった（IMNM01 試験 CSR Table 14.4.5.8～Table 14.4.5.10）。

主要パート及び継続パートにおける実測値に基づく医師による全般評価の VAS スコアのベースラインからの平均変化量（ITT 集団）を図 6.1-6 に示した。

主要パートでプラセボを投与され、継続パートでジルコプラン投与に切り替えた被験者と比較して、主要パートと継続パートでジルコプランを投与された被験者では、4～6 ヵ月目に医師による全般評価の VAS スコアのベースラインからの平均変化量にわずかな改善が認められたが、全般的に、主要パート及び継続パートでは、医師による全般評価の VAS スコアのベースラインからの平均変化量に臨床的に重要な経時変化は認められなかった。

図 6.1-6　実測値に基づく医師による全般評価の VAS スコアのベースラインからの平均変化量：主要パート及び継続パート–ITT 集団



E=extension; IMP=investigational medicinal product; ITT=Intent to treat; VAS=visual analogue scale
Note: Baseline during the Main Portion was defined as the closest nonmissing value obtained prior to the first IMP administration. For study participants who received placebo during the Main Portion, Extension Portion Baseline was defined as the value obtained prior to the first administration of zilucoplan (Week 8, Day 57).
Data source: Figure 14.5.1.2

6.1.4.2.5　患者による全般評価の視覚的アナログスケールスコア

Week 8 における実測値に基づく患者による全般評価の VAS スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）を表 6.1-10 に示した。

ジルコプラン群及びプラセボ群のいずれでも、Week 8 における患者による全般評価の VAS スコアのベースラインからの変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった。また、主要パートでは、臨床的に重要な投与群間差は認められなかった［LSM の差（95% CI）：−1.281（−3.390～0.829）、p=0.221］。

表 6.1-10 実測値に基づく患者による全般評価の VAS スコアのベースラインからの変化量：Week 8−ITT 集団

Week, Day	Placebo N=15	ZLP 0.3mg/kg N=12
Week 8, Day 57		
n	15	11
Mean (SD)	−0.813 (2.064)	−1.909 (3.005)
Median	−0.200	−2.100
Min, max	−6.70, 2.00	−7.40, 3.70
LS mean (SE)[a]	−0.685 (0.707)	−1.966 (0.854)
LS mean difference (95% CI)[b]	–	−1.281 (−3.390, 0.829)
p-value[a]	–	0.221

CI=confidence interval; HMGCR=3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase; IMP=investigational medicinal product; ITT=Intent to treat; LS=least square; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; SE=standard error; SRP=signal recognition particle; VAS=visual analogue scale; ZLP=zilucoplan
Note: Baseline during the Main Portion was defined as the closest nonmissing value obtained prior to the first IMP administration.
a. Based on a linear model with treatment and strata (anti-HMGCR+/anti-SRP+) as fixed factors with baseline Patient Global Activity VAS as a covariate.
b. The differences presented are 'ZLP 0.3mg/kg minus placebo.'
Data source: Table 14.4.6.1

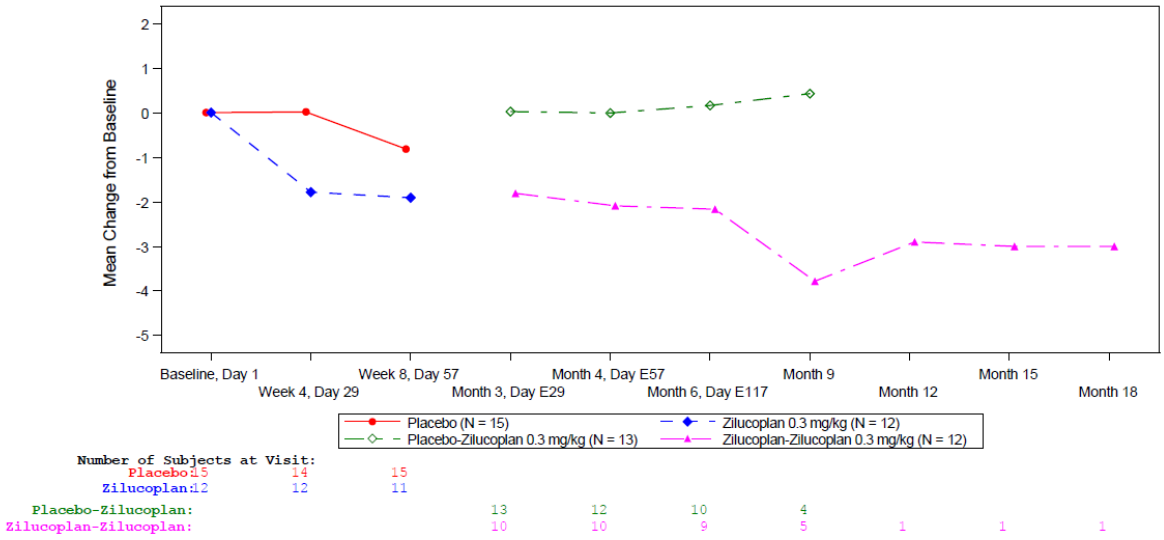
患者による全般評価の VAS スコアにおける追加の補足的解析（LOCF を用いた追加の解析方法及び PPS を対象とした解析）結果は、副次解析の結果と一致していた（IMNM01 試験 CSR Table 14.4.6.2、Table 14.4.6.4）。

部分集団解析［性別、年齢グループ、及び層別因子（抗 HMGCR 抗体陽性又は抗 SRP 抗体陽性）］では、主要パートをとおしてジルコプラン群とプラセボ群の患者による全般評価の VAS スコアに臨床的に重要な差を認めなかった（IMNM01 試験 CSR Table 14.4.6.8～Table 14.4.6.10）。

主要パート及び継続パートにおける実測値に基づく患者による全般評価の VAS スコアのベースラインからの平均変化量（ITT 集団）を図 6.1-7 に示した。

主要パート及び継続パートでは、患者による全般評価の VAS スコアのベースラインからの平均変化量に臨床的に重要な経時変化は認められなかった。

図 6.1-7　実測値に基づく患者による全般評価の VAS スコアのベースラインからの平均変化量：主要パート及び継続パート–ITT 集団



E=extension; IMP=investigational medicinal product; ITT=Intent to treat; VAS=visual analogue scale
Note: Baseline during the Main Portion was defined as the closest nonmissing value obtained prior to the first IMP administration. For study participants who received placebo during the Main Portion, Extension Portion Baseline was defined as the value obtained prior to the first administration of zilucoplan (Week 8, Day 57).
Data source: Figure 14.6.1.2

6.1.4.2.6　健康評価質問票

Week 8 における実測値に基づく HAQ スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）を表 6.1-11 に示した。

ジルコプラン群及びプラセボ群のいずれでも、Week 8 における HAQ スコアのベースラインからの変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった。また、主要パートでは、臨床的に重要な投与群間差は認められなかった［LSM の差（95% CI）：−0.147（−0.601～0.307）、p=0.508］。

表 6.1-11　実測値に基づく HAQ スコアのベースラインからの変化量：Week 8−ITT 集団

Week, Day	Placebo N=15	ZLP 0.3mg/kg N=12
Week 8, Day 57		
n	15	11
Mean (SD)	−0.100 (0.571)	−0.216 (0.570)
Median	0.000	−0.125
Min, max	−1.75, 0.63	−1.13, 0.88
LS mean (SE)[a]	0.022 (0.151)	−0.125 (0.183)
LS mean difference (95% CI)[b]	–	−0.147 (−0.601, 0.307)
p-value[a]	–	0.508

CI=confidence interval; HAQ=Healthcare Assessment Questionnaire; HMGCR=3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase; IMP=investigational medicinal product; ITT=Intent to treat; LS=least square; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; SE=standard error; SRP=signal recognition particle; ZLP=zilucoplan
Note: Baseline during the Main Portion was defined as the closest nonmissing value obtained prior to the first IMP administration.
a. Based on a linear model with treatment and strata (anti-HMGCR+/anti-SRP+) as fixed factors with baseline HAQ as a covariate.
b. The differences presented are 'ZLP 0.3mg/kg minus placebo.'
Data source: Table 14.4.7.1

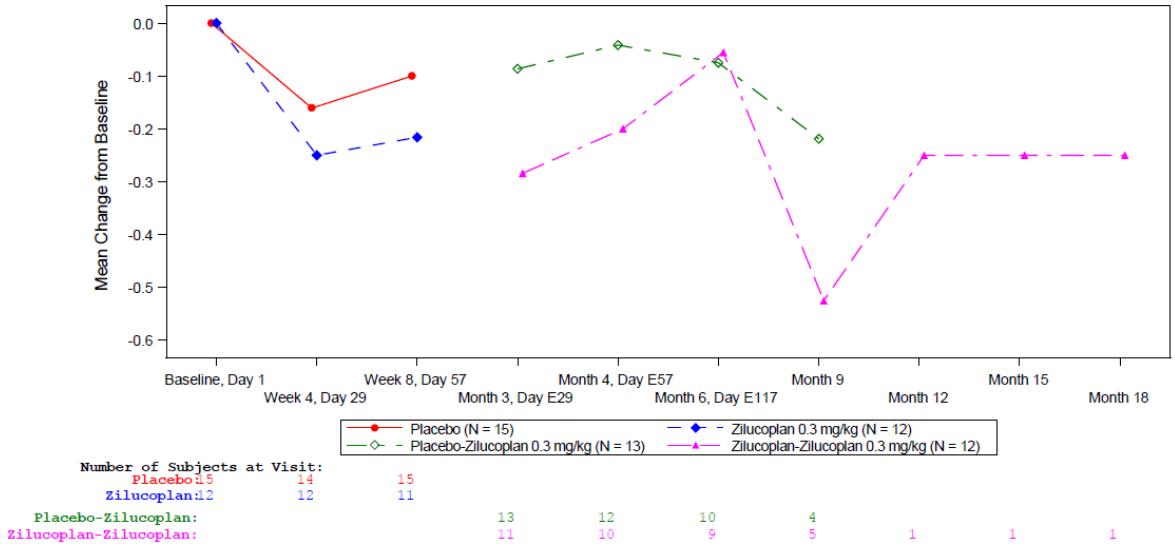
HAQ スコアの追加の補足的解析（LOCF を用いた追加の解析方法及び PPS を対象とした解析）結果は、副次解析の結果と一致していた（IMNM01 試験 CSR Table 14.4.7.2、Table 14.4.7.4）。

部分集団解析［性別、年齢グループ、及び層別因子（抗 HMGCR 抗体陽性又は抗 SRP 抗体陽性）］では、主要パートをとおしてジルコプラン群とプラセボ群の HAQ スコアに臨床的に重要な差を認めなかった（IMNM01 試験 CSR Table 14.4.7.8～Table 14.4.7.10）。

主要パート及び継続パートにおける実測値に基づく HAQ スコアのベースラインからの平均変化量（ITT 集団）を図 6.1-8 に示した。

主要パートと継続パートでジルコプランを投与された被験者では、3～6 ヵ月目に HAQ スコアのベースラインからの平均変化量がわずかに悪化したが、全般的に、主要パート及び継続パートでは、HAQ スコアのベースラインからの平均変化量に臨床的に重要な経時変化は認められなかった。

図 6.1-8　実測値に基づく HAQ スコアのベースラインからの平均変化量：主要パート及び継続パート–ITT 集団



E=extension; HAQ=Healthcare Assessment Questionnaire; IMP=investigational medicinal product; ITT=Intent to treat
Note: Baseline during the Main Portion was defined as the closest nonmissing value obtained prior to the first IMP administration. For study participants who received placebo during the Main Portion, Extension Portion Baseline was defined as the value obtained prior to the first administration of zilucoplan (Week 8, Day 57).
Data source: Figure 14.7.1.2

6.1.4.2.7　　筋炎疾患活動性評価ツール－筋外疾患活動性における視覚的アナログスケール

Week 8 における実測値に基づく MDAAT－筋外疾患活動性の VAS スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）を表 6.1-12 に示した。

ジルコプラン群及びプラセボ群のいずれでも、Week 8 における MDAAT－筋外疾患活動性の VAS スコアのベースラインからの変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった。また、主要パートでは、臨床的に重要な投与群間差は認められなかった［LSM の差（95% CI）：−0.143（−1.123～0.837）、p=0.765］。

表 6.1-12　実測値に基づく MDAAT－筋外疾患活動性の VAS スコアのベースラインからの変化量：Week 8–ITT 集団

Week, Day	Placebo N=15	ZLP 0.3mg/kg N=12
Week 8, Day 57		
n	15	11
Mean (SD)	−0.087 (1.387)	−0.100 (1.133)
Median	0.000	0.000
Min, max	−4.40, 2.50	−2.50, 2.40
LS mean (SE)[a]	−0.144 (0.336)	−0.287 (0.398)
LS mean difference (95% CI)[b]	–	−0.143 (−1.123, 0.837)
p-value[a]	–	0.765

CI=confidence interval; HMGCR=3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase; IMP=investigational medicinal product; ITT=Intent to treat; LS=least square; max=maximum; MDAAT=Myositis Disease Activity Assessment Tool; min=minimum; SD=standard deviation; SE=standard error; SRP=signal recognition particle; VAS=visual analogue scale; ZLP=zilucoplan
Note: Baseline during the Main Portion was defined as the closest nonmissing value obtained prior to the first IMP administration.

a. Based on a linear model with treatment and strata (anti-HMGCR+/anti-SRP+) as fixed factors with baseline MDAAT as a covariate.

b. The differences presented are 'ZLP 0.3mg/kg minus placebo.'

Data source: Table 14.4.8.1

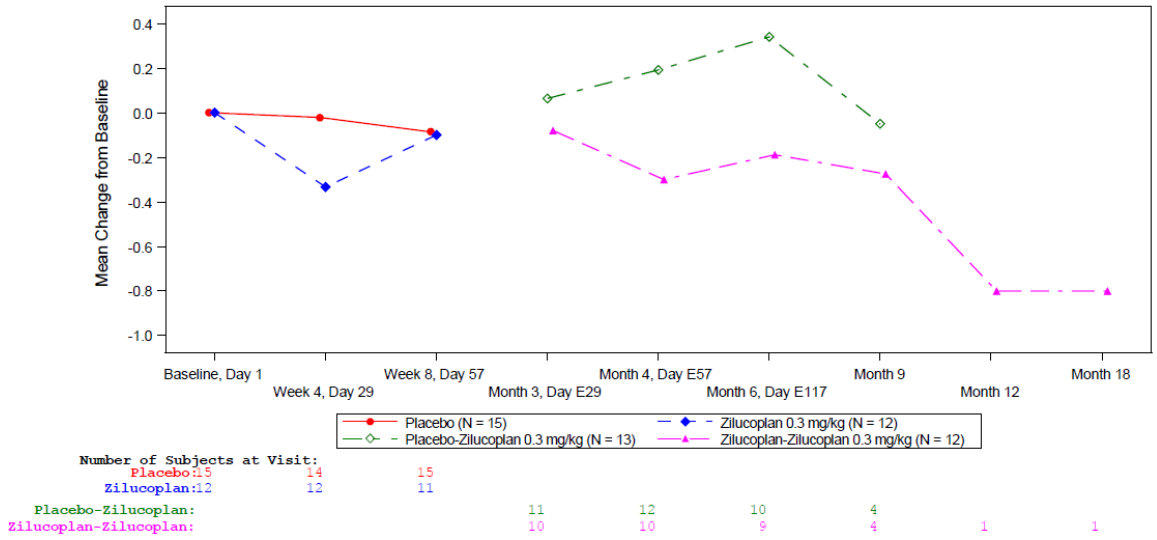
MDAAT－筋外疾患活動性の VAS スコアにおける追加の補足的解析（LOCF を用いた追加の解析方法及び PPS を対象とした解析）結果は、副次解析の結果と一致していた（IMNM01 試験 CSR Table 14.4.8.2、Table 14.4.8.4）。

部分集団解析［性別、年齢グループ、及び層別因子（抗 HMGCR 抗体陽性又は抗 SRP 抗体陽性）］では、主要パートをとおしてジルコプラン群とプラセボ群の MDAAT－筋外疾患活動性の VAS スコアに臨床的に重要な差を認めなかった（IMNM01 試験 CSR Table 14.4.8.8～Table 14.4.8.10）。

主要パート及び継続パートにおける実測値に基づく MDAAT－筋外疾患活動性の VAS スコアのベースラインからの平均変化量（ITT 集団）を図 6.1-9 に示した。

主要パートにプラセボを投与され、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、3、4、及び 6 ヵ月目に MDAAT－筋外疾患活動性の VAS スコアのベースラインからの平均変化量が悪化した。また、主要パートと継続パートにジルコプランを投与された被験者では、MDAAT－筋外疾患活動性の VAS スコアのベースラインからの平均変化量は 3～4 ヵ月目にわずかに改善し、その後 4～6 ヵ月目にわずかに悪化した。これらの変化が認められたが、全般的に、主要パート及び継続パートでは、MDAAT－筋外疾患活動性の VAS スコアのベースラインからの平均変化量に臨床的に重要な経時変化は認められなかった。

図 6.1-9　実測値に基づく MDAAT－筋外疾患活動性の VAS スコアのベースラインからの平均変化量：主要パート及び継続パート–ITT 集団



E=extension; IMP=investigational medicinal product; ITT=Intent to treat; MDAAT=Myositis Disease Activity Assessment Tool; VAS=visual analogue scale
Note: Baseline during the Main Portion was defined as the closest nonmissing value obtained prior to the first IMP administration. For study participants who received placebo during the Main Portion, Extension Portion Baseline was defined as the value obtained prior to the first administration of zilucoplan (Week 8, Day 57).
Data source: Figure 14.8.1.2

6.1.4.2.8　慢性疾患患者の疲労感尺度

Week 8 における実測値に基づく FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）を表 6.1-13 に示した。

ジルコプラン群及びプラセボ群のいずれでも、Week 8 における FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった。また、主要パートでは、臨床的に重要な投与群間差は認められなかった［LSM の差（95% CI）：5.53（−4.49～15.55）、p=0.265］。

表 6.1-13　実測値に基づく FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量：Week 8−ITT 集団

Week, Day	Placebo N=15	ZLP 0.3mg/kg N=12
Week 8, Day 57		
n	15	11
Mean (SD)	3.73 (8.75)	9.06 (16.99)
Median	6.00	6.00
Min, max	−19.0, 13.0	−22.3, 40.0
LS mean (SE)[a]	3.45 (3.41)	8.98 (4.08)
LS mean difference (95% CI)[b]	–	5.53 (−4.49, 15.55)
p-value[a]	–	0.265

CI=confidence interval; FACIT-Fatigue=Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HMGCR=3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase; IMP=investigational medicinal product; ITT=Intent to treat; LS=least square; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; SE=standard error; SRP=signal recognition particle; ZLP=zilucoplan
Note: Baseline during the Main Portion was defined as the closest nonmissing value obtained prior to the first IMP administration.

a. Based on a linear model with treatment and strata (anti-HMGCR+/anti-SRP+) as fixed factors with baseline FACIT-Fatigue Scale as a covariate.
b. The differences presented are 'ZLP 0.3mg/kg minus placebo.'

Data source: Table 14.4.9.1

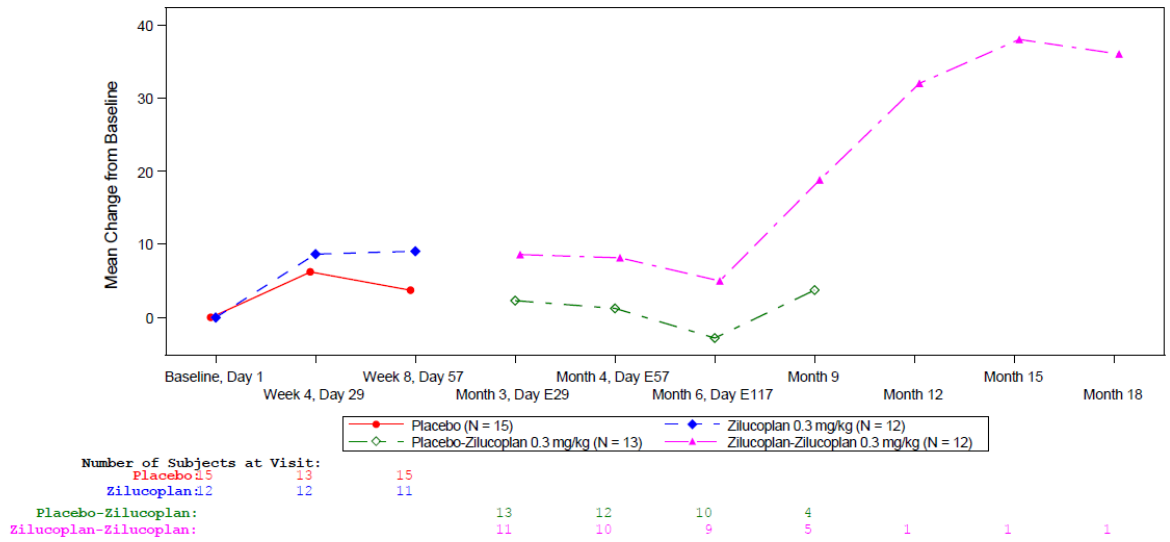
FACIT-Fatigue スコアの追加の補足的解析（LOCF を用いた追加の解析方法及び PPS を対象とした解析）結果は、副次解析の結果と一致していた（IMNM01 試験 CSR Table 14.4.9.2、Table 14.4.9.4）。

部分集団解析［性別、年齢グループ、及び層別因子（抗 HMGCR 抗体陽性又は抗 SRP 抗体陽性）］では、主要パートをとおしてジルコプラン群とプラセボ群の FACIT-Fatigue スコアに臨床的に重要な差を認めなかった（IMNM01 試験 CSR Table 14.4.9.8～Table 14.4.9.10）。

主要パート及び継続パートにおける実測値に基づく FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの平均変化量（ITT 集団）を図 6.1-10 に示した。

主要パート及び継続パートでは、FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの平均変化量に臨床的に重要な経時変化は認められなかった。

図 6.1-10　実測値に基づく FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの平均変化量：主要パート及び継続パート–ITT 集団



E=extension; FACIT Fatigue=Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue; IMP=investigational medicinal product; ITT=Intent to treat
Note: Baseline during the Main Portion was defined as the closest nonmissing value obtained prior to the first IMP administration. For study participants who received placebo during the Main Portion, Extension Portion Baseline was defined as the value obtained prior to the first administration of zilucoplan (Week 8, Day 57).
Data source: Figure 14.9.1.2

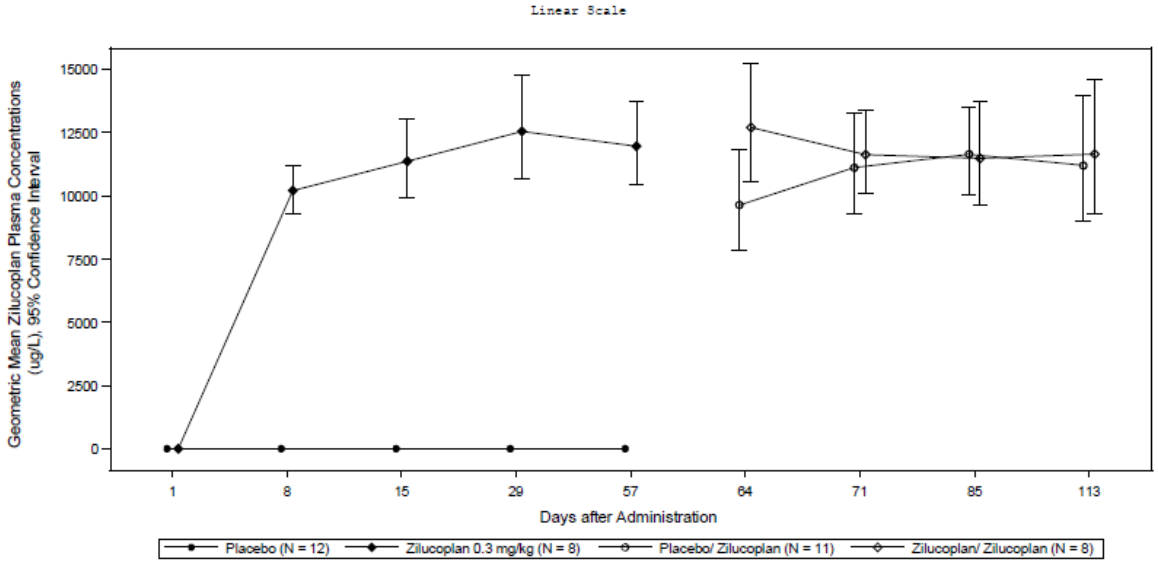
6.1.5　薬物動態

6.1.5.1　ジルコプラン及び代謝物の血漿中濃度

主要パート及び継続パート（Day E113 まで）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-PPS）を図 6.1-11 に示した。なお、Day E113（6 ヵ月目、予定では Day E117）来院より後のデータについては、被験者数が経時的に減少したため、結果の解釈には注意する必要がある。

本試験の被験者集団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は、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与時に予測された PK プロファイルと一致していた。

図 6.1-11　血漿中ジルコプラン濃度の幾何平均値の時間推移：主要パート及び継続パート（Day E113 まで）−PK-PPS



PK-PPS=Pharmacokinetic Per Protocol Set
Data source: Figure 14.10.2.2

6.1.6　薬力学

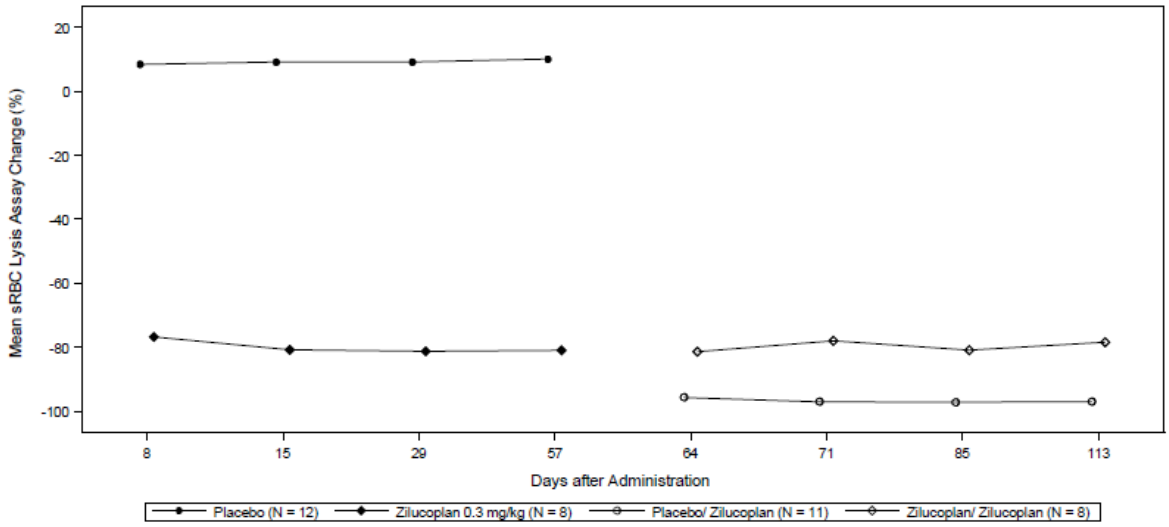
6.1.6.1　ヒツジ赤血球溶血試験

主要パート及び継続パート（Day E113 まで）における sRBC 溶血試験の溶血率のベースラインからの平均変化量（PD-PPS）を図 6.1-12 に示した。なお、Day E113（6 ヵ月目、予定では Day E117）来院より後のデータについては、被験者数が経時的に減少したため、結果の解釈には注意する必要がある。

補体の古典経路活性の評価では、予測したとおり、ジルコプランの投与は sRBC 溶血率の低下に関連していたことが確認された。全体的な sRBC 溶血率のベースラインからの平均変化量は、主要パートと継続パートでジルコプランを投与された被験者で約−80%、主要パートでプラセボを投与され、継続パートでジルコプラン投与に切り替えた被験者で約−95%であった。注意すべき点として、主要パートのベースライン時に、2 例の被験者の sRBC 溶血率が予測値（80%～100%）より大幅に低かった（ジルコプラン群 1 例：6.80%、プラセボ群 1 例：2.28%）ことが挙げられる。主要パートと継続パートでジルコプランを投与された被験者における sRBC 溶血率のベースラインからの平均変化量は、継続パートでジルコプラン投与に切り替えた被験者における sRBC 溶血率のベースラインからの平均変化量低下（約−95%）に近いと予測されていたが、実際には約−80%と予測より低かった。この一因として、上述の 2 例における低いベースライン値が考えられる（IMNM01 試験 CSR Table 14.8.1.2.2、Listing 16.3.2.2）。

主要パートのプラセボ群における sRBC 溶血率のベースラインからの平均変化量は、ごく小さいものであった。

図 6.1-12　sRBC 溶血試験の溶血率のベースラインからの平均変化量：主要パート及び継続パート（Day E113 まで）−PD-PPS



PD-PPS=Pharmacodynamic Per Protocol Set; sRBC=sheep red blood cell
Note: Day 1 (Baseline) results of 2 study participants were lower than the expected range (80% to 100%).
Data source: Figure 14.11.2.2

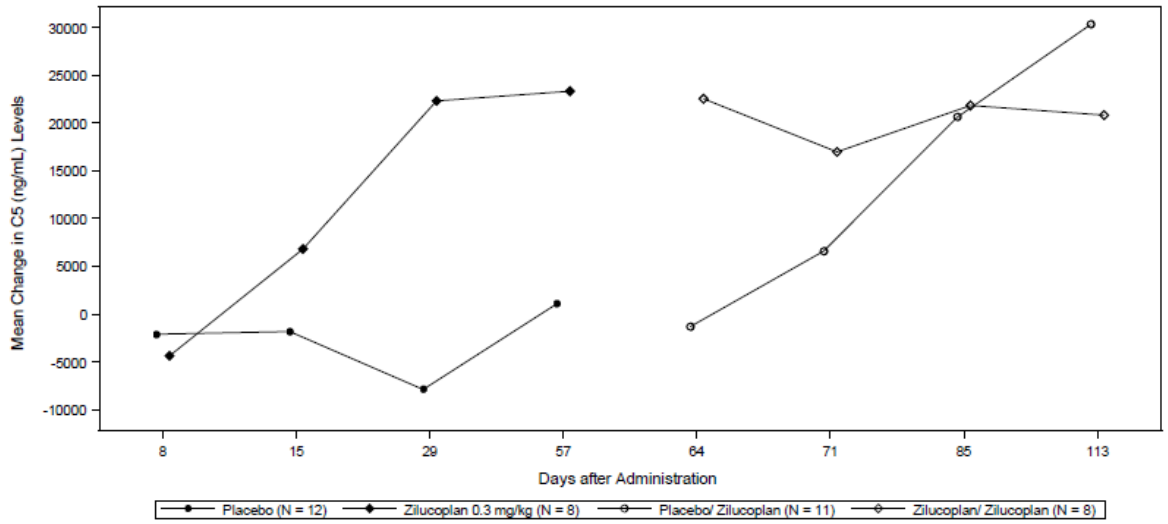
6.1.6.2　補体第 5 成分濃度

主要パート及び継続パート（Day E113 まで）における C5 濃度のベースラインからの平均変化量を図 6.1-13 に示した。なお、Day E113（6 ヵ月目、予定では Day E117）来院より後のデータについては、被験者数が経時的に減少したため、結果の解釈には注意する必要がある。

主要パートのジルコプラン群では、C5 濃度のベースラインからの平均変化量が Day 8～29 に上昇し、継続パート中は上昇したまま推移した。主要パートにプラセボを投与され、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、Day 64 から C5 濃度のベースラインからの平均変化量が上昇し、継続パート中は上昇し続けた。

主要パートのプラセボ群における C5 濃度のベースラインからの平均変化量は、ごく小さいものであった。

図 6.1-13　C5 濃度のベースラインからの平均変化量：主要パート及び継続パート（Day E113 まで）−PD-PPS



C5=complement component 5; PD-PPS=Pharmacodynamic Per Protocol Set
Data source: Figure 14.12.2.2

6.1.7　安全性

$SS_{NoCOVID-19}$集団を対象とした解析は、SS と比較した被験者数に 15%以上の差がなかったため実施しなかった（IMNM01 試験 CSR Table 14.1.2.1）。

6.1.7.1　曝露状況

主要パート及び継続パートにおける治験薬の曝露期間及びリスク期間（SS）を表 6.1-14 に示した。

主要パートにおける治験薬の曝露期間の平均値（SD）は、ジルコプラン群で 56.3（3.0）日、プラセボ群で 55.2（10.1）日であった。

継続パートでは、大部分の被験者（16 例、64.0%）がジルコプランを 3 ヵ月以上投与された（IMNM01 試験 CSR Table 14.3.2.2）。

表 6.1-14　治験薬の曝露期間及びリスク期間：主要パート及び継続パート−SS

Variable Statistic	Main Portion placebo N=15	Main Portion ZLP 0.3mg/kg N=12	Main and Extension Portions ZLP 0.3mg/kg[a] N=25
IMP duration (days)			
n	15	12	25
Mean (SD)	55.2 (10.1)	56.3 (3.0)	149.2 (92.9)
Median	56.0	56.0	138.0
Min, max	22, 71	50, 63	54, 511
Total IMP duration (participant-years)	2.3	1.9	10.2
Total time at risk (participant-years)	2.5	1.9	12.8

IMP=investigational medicinal product; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; SS=Safety Set; ZLP=zilucoplan
Note: IMP duration (days) was defined as the last dose date−first dose date+1.
Note: Total IMP duration (participant-years) is the sum of all IMP duration (in days) divided by 365.25.
Note: Total IMP duration is a subset of total time at risk excluding nontreated periods.
Note: Total time at risk is the sum of the duration of exposure derived as follow: [(min(date of last dose+40 days, last visit)−date of first dose+1)]/365.25.
Note: Study participants who received placebo during the Main Portion of the study, switched to ZLP 0.3mg/kg during the open-label Extension Portion of the study.
a. "Main and Extension Portions ZLP 0.3mg/kg" column includes any study participants who received at least 1 dose of ZLP during the Main Portion and/or the Extension Portion of the study.
Data source: Table 14.3.1.1

6.1.7.2　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（MedDRA）ver. 24.0 を用いて AE を集計した。

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

本試験でジルコプランを 1 回以上投与された被験者の総リスク期間は、継続パートで 11.0 人年、試験全体（主要パート及び継続パートと継続パートのみ）で 12.8 人年と同程度で、評価期間による AE データに臨床的に重要な差は認められなかった。これらのことから、主要パートと継続パートの AE データの併合について、本項には記載していない（IMNM01 試験 CSR Table 14.5.1.1.3）。

6.1.7.2.1　有害事象発現例数の概要

主要パートにおける TEAE 発現例数の概要（SS）を表 6.1-15 に示した。

主要パートの TEAE 発現率は、ジルコプラン群（9 例、75.0%）と比較してプラセボ群（13 例、86.7%）で高かった。大多数の被験者が COVID-19 期間中にスクリーニング及び割り付けされた。治験薬と関連のある TEAE の発現率は、ジルコプラン群（4 例、33.3%）とプラセボ群（5 例、33.3%）で同程度であった。SAE はプラセボ群の 3 例（20.0%）に発現したが、ジルコプラン群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE 及び死亡に至った TEAE は認められなかった（IMNM01 試験 CSR Table 14.1.1.3、Table 14.1.1.4）。

表 6.1-15　TEAE 発現例数の概要：主要パート−SS

Category	Placebo N=15 n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg N=12 n (%) [#]
Total time at risk (participant-years)	2.5	1.9
Any TEAE	13 (86.7) [42]	9 (75.0) [28]
Any TEAE before 11 Mar 2020	1 (6.7) [1]	3 (25.0) [8]
Any TEAE after 11 Mar 2020	12 (80.0) [41]	6 (50.0) [20]
Serious TEAE	3 (20.0) [6]	0
TEAE resulting in permanent withdrawal from IMP	0	0
Treatment-related TEAEs	5 (33.3) [12]	4 (33.3) [14]
All deaths (AEs leading to death)	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0

AE=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: Total time at risk is the sum of the duration of exposure derived as follow: [(min(date of last dose+40 days, last visit)−date of first dose+1)]/365.25.
Note: All deaths were based on all study participants screened and refers to all deaths that occurred on study.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Data source: Table 14.5.1.1.3

継続パートにおける TEAE 発現例数の概要（SS）を表 6.1-16 に示した。

継続パートでジルコプランを投与された被験者の 20 例（80.0%）に TEAE が発現した。大多数の被験者が COVID-19 期間中にスクリーニング及び割り付けされたが、COVID-19 期間の影響について意味のある結論を導くには COVID-19 期間前後の TEAE 発現率が低かった。治験薬と関連のある TEAE が 9 例（36.0%）、SAE が 8 例（32.0%）、治験薬の投与中止に至った TEAE が 2 例（8.0%）に認められた。継続パート中に、主要パートと継続パートでジルコプランを投与された 1 例が TEAE（ＣＯＶＩＤ－１９）のため死亡した（IMNM01 試験 CSR Table 14.1.1.3、Table 14.1.1.4、Listing 16.2.5.4）。

表 6.1-16　TEAE 発現例数の概要：継続パート−SS

Category	Extension Portion ZLP 0.3mg/kg N=25 n (%) [#]
Total time at risk (participant-years)	11.0
Any TEAE	20 (80.0) [53]
Any TEAE before 11 Mar 2020	3 (12.0) [3]
Any TEAE after 11 Mar 2020	20 (80.0) [50]
Serious TEAE	8 (32.0) [9]
TEAE resulting in permanent withdrawal from IMP	2 (8.0) [2]
Treatment-related TEAEs	9 (36.0) [14]
All deaths (AEs leading to death)	1
Deaths (TEAEs leading to death)	1 (4.0) [1]

AE=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: Total time at risk is the sum of the duration of exposure derived as follow: [(min(date of last dose+40 days, last visit)−date of first dose+1)]/365.25.
Note: All deaths were based on all study participants screened and refers to all deaths that occurred on study.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Data source: Table 14.5.1.1.3

6.1.7.2.2　比較的よくみられる有害事象

主要パートのいずれかの投与群で 2 例以上（PT）に認められた TEAE（SS）を MedDRA の器官別大分類（SOC）及び PT 別に表 6.1-17 に示した。

主要パートで最もよくみられた TEAE（PT）は頭痛（ジルコプラン群：4 例、33.3%、プラセボ群：4 例、26.7%）で、次いで悪心（ジルコプラン群：3 例、25.0%、プラセボ群：3 例、20.0%）及び回転性めまい（ジルコプラン群：0 例、プラセボ群：2 例、13.3%）であった。

表 6.1-17　いずれかの投与群で 2 例以上（PT）に認められた TEAE：主要パート–SS

MedDRA Version 24.0 SOC PT	Placebo N=15 n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg N=12 n (%) [#]
耳および迷路障害	2 (13.3) [2]	0
回転性めまい	2 (13.3) [2]	0
胃腸障害	4 (26.7) [7]	4 (33.3) [4]
悪心	3 (20.0) [3]	3 (25.0) [3]
神経系障害	4 (26.7) [5]	4 (33.3) [4]
頭痛	4 (26.7) [5]	4 (33.3) [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 alphabetically.
Note: Placebo treatment was only administered during the Main Portion.
Data source: Table 14.5.1.1.7

継続パートで 2 例以上（PT）に認められた TEAE（SS）を MedDRA の SOC 及び PT 別に表 6.1-18 に示した。

継続パートで最もよくみられた TEAE（PT）はＣＯＶＩＤ－１９及び転倒（各 3 例、12.0%）で、次いで貧血、下痢、無力症、関節痛、及び頭痛（各 2 例、8.0%）であった。

表 6.1-18　2 例以上（PT）に認められた TEAE：継続パート–SS

MedDRA Version 24.0 **SOC** **PT**	**Extension Portion ZLP** 0.3mg/kg N=25 n (%) **[#]**
血液およびリンパ系障害	3 (12.0) [3]
貧血	2 (8.0) [2]
胃腸障害	5 (20.0) [5]
下痢	2 (8.0) [2]
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (28.0) [9]
無力症	2 (8.0) [2]
感染症および寄生虫症	8 (32.0) [9]
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (12.0) [4]
傷害、中毒および処置合併症	3 (12.0) [3]
転倒	3 (12.0) [3]
筋骨格系および結合組織障害	6 (24.0) [8]
関節痛	2 (8.0) [2]
神経系障害	3 (12.0) [3]
頭痛	2 (8.0) [2]

COVID-19=coronavirus disease 2019; 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 alphabetically.
Data source: Table 14.5.1.1.7

6.1.7.2.3　重症度別の有害事象

主要パートで認められた高度の TEAE（SS）を MedDRA の SOC 及び PT 別に表 6.1-19 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。高度の TEAE の発現率は、ジルコプラン群（1 例、8.3%）と比較してプラセボ群（3 例、20.0%）で高かった（IMNM01 試験 CSR Table 14.5.1.1.16）。

表 6.1-19　高度の TEAE：主要パート−SS

MedDRA Version 24.0 SOC PT	Placebo N=15 n (%)	ZLP 0.3mg/kg N=12 n (%)
Any severe TEAE	3 (20.0)	1 (8.3)
心臓障害	1 (6.7)	0
心室性頻脈	1 (6.7)	0
感染症および寄生虫症	2 (13.3)	0
ライノウイルス感染	1 (6.7)	0
尿路感染	1 (6.7)	0
臨床検査	1 (6.7)	0
肝機能検査値上昇	1 (6.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (8.3)
頚部痛	0	1 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.7)	0
低酸素症	1 (6.7)	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: Each study participant is counted once within each SOC and PT according to the maximum intensity for all TEAEs within that SOC or PT.
Note: System organ classes are sorted alphabetically. Preferred terms are sorted by decreasing frequency of ZLP 0.3mg/kg within each SOC; ties are sorted alphabetically within ZLP.
Data source: Table 14.5.1.1.16

継続パートで認められた高度の TEAE（SS）を MedDRA の SOC 及び PT 別に表 6.1-20 に示した。

継続パートでジルコプランを投与された被験者に認められた TEAE の重症度は、大部分が軽度又は中等度であった。高度の TEAE は 7 例（28.0%）に認められた（IMNM01 試験 CSR Table 14.5.1.1.16）。

表 6.1-20　高度の TEAE：継続パート−SS

MedDRA Version 24.0 SOC PT	Extension Portion ZLP 0.3mg/kg N=25 n (%)
Any severe TEAE	7 (28.0)
感染症および寄生虫症	5 (20.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (12.0)
細菌性副鼻腔炎	1 (4.0)
ブドウ球菌性敗血症	1 (4.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.0)
筋力低下	1 (4.0)
血管障害	1 (4.0)
高血圧	1 (4.0)

COVID-19=coronavirus disease 2019; 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: Each study participant is counted once within each SOC and PT according to the maximum intensity for all TEAEs within that SOC or PT.
Note: System organ classes are sorted alphabetically. Preferred terms are sorted by decreasing frequency of Extension Portion ZLP 0.3mg/kg within each SOC; ties are sorted alphabetically within ZLP.
Data source: Table 14.5.1.1.16

6.1.7.2.4　治験薬と関連ありと判断された有害事象

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（SS）を MedDRA の SOC 及び PT 別に表 6.1-21 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 は、ジルコプラン群で 4 例（33.3%）、プラセボ群で 5 例（33.3%）であった。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（PT）は、頭痛（ジルコプラン群：2 例、16.7%、プラセボ群：2 例、13.3%）、悪心（ジルコプラン群：2 例、16.7%、プラセボ群：1 例、6.7%）、及び回転性めまい（ジルコプラン群：0 例、プラセボ群：2 例、13.3%）であった。

表 6.1-21　治験薬と関連ありと判断された TEAE：主要パート−SS

MedDRA Version 24.0 SOC PT	Placebo N=15 n (%)	ZLP 0.3mg/kg N=12 n (%)
Any treatment-related TEAE	5 (33.3)	4 (33.3)
血液およびリンパ系障害	0	1 (8.3)
貧血	0	1 (8.3)
心臓障害	0	1 (8.3)
動悸	0	1 (8.3)
耳および迷路障害	2 (13.3)	0
回転性めまい	2 (13.3)	0
胃腸障害	1 (6.7)	3 (25.0)
悪心	1 (6.7)	2 (16.7)
痔出血	0	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (20.0)	2 (16.7)
注射部位疼痛	1 (6.7)	1 (8.3)
注射部位そう痒感	0	1 (8.3)
疲労	1 (6.7)	0
注射部位内出血	1 (6.7)	0
臨床検査	2 (13.3)	1 (8.3)
アミラーゼ増加	0	1 (8.3)
リパーゼ増加	0	1 (8.3)
リンパ球数減少	0	1 (8.3)
白血球数減少	0	1 (8.3)
血中ビリルビン増加	1 (6.7)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (6.7)	0
神経系障害	2 (13.3)	2 (16.7)
頭痛	2 (13.3)	2 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (8.3)
そう痒症	0	1 (8.3)

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: Each study participant is counted once within each SOC and PT according to the maximum relationship for all TEAEs within that SOC or PT.
Note: System organ classes are sorted alphabetically. Preferred terms are sorted by decreasing frequency of ZLP 0.3mg/kg within each SOC; ties are sorted alphabetically within ZLP.
Data source: Table 14.5.1.1.18

継続パートでジルコプランを投与された被験者では、治験薬と関連ありと判断された TEAE が 9 例（36.0%）に認められた。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（PT）はなかった（IMNM01 試験 CSR Table 14.5.1.1.18）。

6.1.7.2.5　死亡

主要パートでは、死亡は認められなかった（IMNM01 試験 CSR Table 14.5.1.1.22、Table 14.5.1.1.28）。

継続パートでは 1 例が死亡した。当該被験者は、主要パートと継続パートでジルコプランを投与され、重篤な TEAE（ＣＯＶＩＤ－１９）のため治験薬の投与を中止した。本事象は治験薬と因果関係なしと判断され、事象の発現と同日に治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止 17 日後に、本事象により被験者は死亡した（IMNM01 試験 CSR Table 14.5.1.1.22、Table 14.5.1.1.28、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.5.2、Listing 16.2.5.4）。

6.1.7.2.6　重篤な有害事象

主要パートでは、プラセボ群の 3 例（20.0%）に SAE が認められた。SAE の内訳は、ライノウイルス感染及び心室性頻脈（各 1 例、6.7%）、並びに低酸素症、肝機能検査値上昇、及び尿路感染（同一被験者、各 6.7%）であった。これらの SAE のうち、肝機能検査値上昇、ライノウイルス感染、及び尿路感染は注目すべき TEAE と判断された。すべての事象の重症度は高度で、治験薬と関連なしと判断され、転帰は消失であった。ジルコプラン群では SAE は認められなかった（IMNM01 試験 CSR Table 14.5.1.1.12、Listing 16.2.5.1）。

継続パートでジルコプランを投与された被験者の 8 例（32.0%）に SAE が認められた。SAE の内訳は、主要パートと継続パートでジルコプランを投与された被験者でＣＯＶＩＤ－１９（3 例、12.0%）、無力症、及び筋力低下（各 1 例、4.0%）、主要パートでプラセボを投与され、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直腸出血、細菌性副鼻腔炎、及びブドウ球菌性敗血症（各 1 例）であった。これらの SAE のうち、ＣＯＶＩＤ－１９、細菌性副鼻腔炎、及びブドウ球菌性敗血症は注目すべき TEAE と判断された。細菌性副鼻腔炎以外の SAE は治験薬と関連なしと判断され、1 例のＣＯＶＩＤ－１９を除く転帰は消失であった。1 例のＣＯＶＩＤ－１９の転帰は死亡であった（6.1.7.2.5 項）。細菌性副鼻腔炎は治験薬の投与中止に至った SAE であり、抗生物質による治療後に消失した（IMNM01 試験 CSR Table 14.5.1.1.12、Listing 16.2.3.1、Listing 16.2.5.1、Listing 16.2.5.2）。

6.1.7.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

主要パートでは、治験薬の投与中止及び試験中止に至った TEAE は認められなかった（IMNM01 試験 CSR Table 14.5.1.1.26）。

継続パートでジルコプランを投与された被験者の 2 例（8.0%）に、治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた。事象の内訳はＣＯＶＩＤ－１９及び細菌性副鼻腔炎（各 1 例、4.0%）で、細菌性副鼻腔炎は治験薬と関連ありと判断された（IMNM01 試験 CSR Table 14.5.1.1.26、Listing 16.2.5.2）。

6.1.7.2.8　その他の注目すべき有害事象

主要パートで認められた注目すべき TEAE をカテゴリー、並びに MedDRA の SOC 及び PT 別に表 6.1-22 に示した。

主要パートで認められた注目すべき TEAE は、ジルコプラン群及びプラセボ群で各 5 例（41.7%及び 33.3%）であった。カテゴリーの内訳は、感染症及び注射部位反応（ジルコプラン群：各 3 例、25.0%、プラセボ群：各 2 例、13.3%）、肝臓系事象（ジルコプラン群：0 例、プラセボ群：3 例、20.0%）、及び過敏症関連事象（ジルコプラン群：0 例、プラセボ群：1 例、6.7%）であった。

表 6.1-22　注目すべき TEAE：主要パート–SS

MedDRA Version 24.0 **Event of interest** **SOC** **PT**	**Placebo** **N=15** **n (%)**	**ZLP** **0.3mg/kg** **N=12** **n (%)**
Any TEAE of interest	5 (33.3)	5 (41.7)
感染症 [a]	2 (13.3)	3 (25.0)
感染症および寄生虫症	2 (13.3)	3 (25.0)
結膜炎	0	1 (8.3)
上咽頭炎	0	1 (8.3)
副鼻腔炎	0	1 (8.3)
ライノウイルス感染	1 (6.7)	0
尿路感染	1 (6.7)	0
シュードモナス性尿路感染	1 (6.7)	0
過敏症関連事象 [b]	1 (6.7)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (6.7)	0
接触皮膚炎	1 (6.7)	0
注射部位反応 [c]	2 (13.3)	3 (25.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (13.3)	3 (25.0)
注射部位紅斑	0	1 (8.3)
注射部位疼痛	1 (6.7)	1 (8.3)
注射部位そう痒感	0	1 (8.3)
注射部位内出血	1 (6.7)	0
血管穿刺部位内出血	1 (6.7)	0
肝臓系事象 [d]	3 (20.0)	0
臨床検査	3 (20.0)	0
血中ビリルビン増加	1 (6.7)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (6.7)	0
肝機能検査値上昇	1 (6.7)	0

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; NEC=Not Elsewhere Classified; PT=preferred term; SOC=system organ class; SMQ=Standardized MedDRA Query; 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: Within an event, SOCs are sorted alphabetically. Preferred terms are sorted by decreasing frequency of ZLP 0.3mg/kg within each SOC; ties are sorted alphabetically within ZLP.

a. Infections: TEAEs in MedDRA SOC "Infections and infestations" and/or with High Level Term "Neisseria infections."
b. Hypersensitivity: Serious TEAEs in MedDRA SMQ "Hypersensitivity (narrow scope)" and TEAEs in SMQ "Hypersensitivity (narrow scope)."
c. Injection site reactions: TEAEs in MedDRA High Level Term "Injection site reactions" or High Level Term "Administration site reactions NEC."
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)."

Data source: Table 14.5.1.3.2

継続パートで認められた注目すべき TEAE をカテゴリー、並びに MedDRA の SOC 及び PT 別に表 6.1-23 に示した。

継続パートでは、ジルコプランを投与された被験者 11 例（44.0%）に注目すべき TEAE が認められた。カテゴリーの内訳は、感染症（8 例、32.0%）、注射部位反応（4 例、16.0%）、及び肝臓系事象（1 例、4.0%）であった。

表 6.1-23　注目すべき TEAE：継続パート−SS

MedDRA Version 24.0 Event of interest SOC PT	Extension Portion ZLP 0.3mg/kg N=25 n (%)
Any TEAE of interest	11 (44.0)
感染症 [a]	8 (32.0)
感染症および寄生虫症	8 (32.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (12.0)
帯状疱疹	1 (4.0)
上咽頭炎	1 (4.0)
副鼻腔炎	1 (4.0)
細菌性副鼻腔炎	1 (4.0)
ブドウ球菌性敗血症	1 (4.0)
注射部位反応 [b]	4 (16.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (16.0)
注射部位炎症	1 (4.0)
注射部位腫瘤	1 (4.0)
注射部位疼痛	1 (4.0)
注射部位そう痒感	1 (4.0)
注射部位小水疱	1 (4.0)
肝臓系事象 [c]	1 (4.0)
肝胆道系障害	1 (4.0)
脂肪性肝炎	1 (4.0)

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; NEC=Not Elsewhere Classified; PT=preferred term; SOC=system organ class; SMQ=Standardized MedDRA Query; 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: Within an event, SOCs are sorted alphabetically. Preferred terms are sorted by decreasing frequency of Extension Portion ZLP 0.3mg/kg within each SOC; ties are sorted alphabetically within ZLP.

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. 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)."

Data source: Table 14.5.1.3.2

6.1.7.2.9　その他の安全性評価項目

6.1.7.2.9.1　臨床検査値

（1）　血液学的検査

主要パート及び継続パートの血液学的検査の平均値に、臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。また、主要パートでは、特筆すべき投与群間の差は認められなかった（IMNM01 試験 CSR Table 14.5.2.1.2）。

主要パートでは、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（低値又は高値）に変動した被験者の割合に、特筆すべき投与群間の差は認められなかった。継続パートでは、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（低値又は高値）に変動した被験者の割合に、特筆すべき傾向は認められなかった（IMNM01 試験 CSR Table 14.5.2.3.2）。

主要パート及び継続パートでは、血液学的検査の顕著な異常値が認められた被験者の割合は低かった。また、血液学的検査関連の TEAE の発現率は低かった（IMNM01 試験 CSR Table 14.5.1.1.7、Table 14.5.2.2.2）。

主要パートの凝固検査値では、特筆すべき投与群間の差は認められなかった。主要パート及び継続パートでは、ベースラインに基準範囲内であった凝固検査値がベースライン後に基準範囲外（低値又は高値）に変動した被験者数が 2 例以上であった項目はなかった（IMNM01 試験 CSR Table 14.5.2.1.6、Table 14.5.2.3.6）。

（2） 血液生化学検査

概して、主要パート及び継続パートでは、リパーゼを除いた血液生化学検査の平均値に臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。また、主要パートの血液生化学検査項目では、リパーゼを除いて特筆すべき投与群間の差は認められなかった。主要パートのジルコプラン群では、Day 57 に 2 例でリパーゼの高値が認められた。このため、Day 57 におけるリパーゼのベースラインからの平均変化量は、プラセボ群（3.67U/L）と比較してジルコプラン群（25.91U/L）で大きかった。主要パートでリパーゼ高値が認められた 2 例のうち 1 例では TEAE（リパーゼ増加、治験薬と関連あり）として報告され、アミラーゼ増加の TEAE も認められた。いずれの被験者も治験薬の投与を継続し、リパーゼ高値は消失した。継続パートの Day E29 では、2 例（主要パートと継続パートでジルコプランを投与された被験者及び主要パートでプラセボを投与され継続パートでジルコプランに切り替えた被験者：各 1 例）にリパーゼの高値が認められた。このため、Day E29 におけるリパーゼのベースラインからの平均変化量は、主要パートと継続パートでジルコプランを投与された被験者（24.73U/L）及び主要パートでプラセボを投与され継続パートでジルコプランに切り替えた被験者（17.64U/L）のいずれでも大きかった。継続パートでリパーゼ高値が認められた 2 例のうち、主要パートと継続パートでジルコプランを投与された 1 例では TEAE（リパーゼ増加、治験薬と関連あり）として報告された。いずれの被験者もジルコプランの投与を継続し、リパーゼ高値は消失した（IMNM01 試験 CSR Table 14.5.2.1.4、Listing 16.2.6.2）。

主要パートでは、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（低値又は高値）に変動した被験者の割合に、特筆すべき投与群間の差は認められなかった。継続パートでは、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（低値又は高値）に変動した被験者の割合に、特筆すべき傾向は認められなかった（IMNM01 試験 CSR Table 14.5.2.3.4）。

主要パート及び継続パートでは、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基準範囲上限値（ULN）の 3 倍超、総ビリルビン値が ULN の 2 倍超、及びアルカリホスファターゼ値が 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（IMNM01 試験 CSR Table 14.5.2.2.6）。

主要パート及び継続パートでは、血液生化学検査の顕著な異常値が認められた被験者の割合は低かった。また、血液生化学検査関連の TEAE の発現率は低かった（IMNM01 試験 CSR Table 14.5.1.1.7、Table 14.5.2.2.2）。

（3） 尿検査

主要パート及び継続パートの尿検査の平均値に、臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。また、主要パートでは、特筆すべき投与群間の差は認められなかった（IMNM01 試験 CSR Table 14.5.2.1.8）。

6.1.7.2.9.2　バイタルサイン

主要パート及び継続パートでは、バイタルサイン及び体重に治験薬と関連する明確な傾向は認められなかった。また、主要パートでは、特筆すべき投与群間の差は認められなかった（IMNM01 試験 CSR Table 14.5.3.1.2、Table 14.5.3.2.2）。

6.1.7.2.9.3　12 誘導心電図

主要パート及び継続パートでは、12 誘導 ECG 所見に治験薬と関連する明確な傾向は認められなかった。また、主要パートでは、特筆すべき投与群間の差は認められなかった（IMNM01 試験 CSR Table 14.5.4.1.2、Table 14.5.4.2.2、Table 14.5.4.3.2）。

6.1.7.2.9.4　抗薬物抗体

ベースライン時及びベースライン後のすべての評価時点における ADA は、すべての被験者で陰性であった（IMNM01 試験 CSR Listing 16.3.1.2.1）。

6.1.8　結論

有効性の主要評価項目である Week 8 における CK 値のベースラインからの変化率では、ジルコプラン群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められなかった（p=0.464）。

試験期間をとおして、CK 値、並びにその他の有効性の副次及び探索的評価項目では、臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。また、主要パートの CK 値、並びにその他の有効性の副次評価項目では、臨床的に重要な投与群間の差は認められなかった。

主要パート及び継続パートの PK 及び PD の結果は、ジルコプラン 0.3mg/kg 投与時に予測された PK プロファイルと一致していた。

主要パートでは、予期しない安全性上の所見及び安全性における臨床的に重要な投与群間の差は認められなかった。

主要パートと継続パートでジルコプランを投与された被験者及び主要パートでプラセボを投与され、継続パートでジルコプランに切り替えた被験者の TEAE 発現率に、臨床的に重要な差は認められなかった。

抗 HMGCR 抗体陽性又は抗 SRP 抗体陽性の IMNM 患者にジルコプラン 0.3mg/kg を SC 投与した時の忍容性は良好であった。