2026年9月改訂（第7版）

使用の制限あり

日本標準商品分類番号
873999

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

補体（C5）阻害剤
ジルコプランナトリウム製剤

ジルビスク® 皮下注16.6mgシリンジ 皮下注23.0mgシリンジ 皮下注32.4mgシリンジ

ZILBRYSQ® Syringe for S.C. Injections

剤形	注射剤（シリンジ）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品[注)] 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ジルビスク®皮下注16.6mgシリンジ：1シリンジ0.416mL中ジルコプラン16.6mg（ジルコプランナトリウムとして17.0mg） ジルビスク®皮下注23.0mgシリンジ：1シリンジ0.574mL中ジルコプラン23.0mg（ジルコプランナトリウムとして23.6mg） ジルビスク®皮下注32.4mgシリンジ：1シリンジ0.810mL中ジルコプラン32.4mg（ジルコプランナトリウムとして33.2mg）
一般名	和　名：ジルコプランナトリウム(JAN) 洋　名：Zilucoplan Sodium (JAN)、zilucoplan(INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2023年9月25日 薬価基準収載年月日：2023年11月22日 販売開始年月日：2024年2月16日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：ユーシービージャパン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ユーシービージャパン株式会社　ユーシービーケアーズコンタクトセンター TEL: 0120-093-189 受付時間: 9:00～17:30（土日・祝日・会社休日を除く） 医療関係者向けサイト https://hcp.ucbcares.jp/

本IFは2026年9月作成の電子化された添付文書の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

16.6mgシリンジ (01)04987700000287
23.0mgシリンジ (01)04987700000294
32.4mgシリンジ (01)04987700000300

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

1．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として，医療用医薬品添付文書（以下，添付文書）がある．医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり，製薬企業の医薬情報担当者（以下，MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，IFと略す）が誕生した．

1988年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け，IF記載様式，IF記載要領を策定し，その後1998年に日病薬学術第3小委員会が，2008年，2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた．

IF記載要領2008以降，IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった．最新版のIFは，医薬品医療機器総合機構（以下，PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している．

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ，IF記載要領2018が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

2．IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し，医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な，医薬品の品質管理のための情報，処方設計のための情報，調剤のための情報，医薬品の適正使用のための情報，薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として，日病薬が記載要領を策定し，薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる．

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない．言い換えると，製薬企業から提供されたIFは，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている．

IFの提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは，PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている．

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが，IFの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ，IFの利用性を高める必要がある．また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，IFが改訂されるまでの間は，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IFの使用にあたっては，最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」，「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り扱いには十分留意すべきである．

4．利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい．IFは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない.販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し,その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
(1) 承認条件 3
(2) 流通・使用上の制限事項 3
6. RMPの概要 3

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名 5
(1) 和名 5
(2) 洋名 5
(3) 名称の由来 5
2. 一般名 5
(1) 和名（命名法） 5
(2) 洋名（命名法） 5
(3) ステム 5
3. 構造式又は示性式 5
4. 分子式及び分子量 6
5. 化学名（命名法）又は本質 6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 7
(1) 外観・性状 7
(2) 溶解性 7
(3) 吸湿性 7
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 7
(5) 酸塩基解離定数 7
(6) 分配係数 7
(7) その他の主な示性値 8
2. 有効成分の各種条件下における安定性 8
3. 有効成分の確認試験法、定量法 8

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形 9
(1) 剤形の区別 9
(2) 製剤の外観及び性状 9
(3) 識別コード 9
(4) 製剤の物性 9
(5) その他 9
2. 製剤の組成 10
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 10
(2) 電解質等の濃度 10
(3) 熱量 10
3. 添付溶解液の組成及び容量 10
4. 力価 10
5. 混入する可能性のある夾雑物 10
6. 製剤の各種条件下における安定性 11
7. 調製法及び溶解後の安定性 11
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 11
9. 溶出性 11
10. 容器・包装 11
(1) 注意が必要な容器・包装、
外観が特殊な容器・包装に関する情報 11
(2) 包装 11
(3) 予備容量 11
(4) 容器の材質 12
11. 別途提供される資材類 12
12. その他 12

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 13
2. 効能又は効果に関連する注意 13
3. 用法及び用量 13
(1) 用法及び用量の解説 13
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 14
4. 用法及び用量に関連する注意 14
5. 臨床成績 14
(1) 臨床データパッケージ 14
(2) 臨床薬理試験 16
(3) 用量反応探索試験 18
(4) 検証的試験 29
1) 有効性検証試験 29
2) 安全性試験 54
(5) 患者・病態別試験 74
(6) 治療的使用 74
1) 使用成績調査（一般使用成績調査、
特定使用成績調査、使用成績比較調査）、
製造販売後データベース調査、
製造販売後臨床試験の内容 74
2) 承認条件として実施予定の内容又は
実施した調査・試験の概要 75
(7) その他 75

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 76
2. 薬理作用 76
(1) 作用部位・作用機序 76
(2) 薬効を裏付ける試験成績 78
(3) 作用発現時間・持続時間 94

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 95
(1) 治療上有効な血中濃度 95
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 95
(3) 中毒域 103
(4) 食事・併用薬の影響 103
2. 薬物速度論的パラメータ 103
(1) 解析方法 103
(2) 吸収速度定数 103
(3) 消失速度定数 103
(4) クリアランス 104
(5) 分布容積 104
(6) その他 104

3. 母集団(ポピュレーション)解析 105
(1)解析方法 105
(2)パラメータ変動要因 105
4. 吸収 105
5. 分布 106
(1)血液-脳関門通過性 106
(2)血液-胎盤関門通過性 106
(3)乳汁への移行性 106
(4)髄液への移行性 106
(5)その他の組織への移行性 106
(6)血漿蛋白結合率 107
6. 代謝 108
(1)代謝部位及び代謝経路 108
(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の
分子種、寄与率 109
(3)初回通過効果の有無及びその割合 109
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率...109
7. 排泄 110
8. トランスポーターに関する情報 111
9. 透析等による除去率 111
10. 特定の背景を有する患者 112
11. その他 113

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目
1. 警告内容とその理由 114
2. 禁忌内容とその理由 114
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 115
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 115
5. 重要な基本的注意とその理由 115
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 115
(1)合併症・既往歴等のある患者 115
(2)腎機能障害患者 116
(3)肝機能障害患者 116
(4)生殖能を有する者 116
(5)妊婦 116
(6)授乳婦 116
(7)小児等 116
(8)高齢者 117
7. 相互作用 117
(1)併用禁忌とその理由 117
(2)併用注意とその理由 117
8. 副作用 117
(1)重大な副作用と初期症状 117
(2)その他の副作用 118
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 121
10. 過量投与 121
11. 適用上の注意 121
12. その他の注意 122
(1)臨床使用に基づく情報 122
(2)非臨床試験に基づく情報..... 122

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目
1. 薬理試験 123
(1)薬効薬理試験 123
(2)安全性薬理試験 123
(3)その他の薬理試験 123
2. 毒性試験 125
(1)単回投与毒性試験 125
(2)反復投与毒性試験 125
(3)遺伝毒性試験 127
(4)がん原性試験 127
(5)生殖発生毒性試験 127
(6)局所刺激性試験 129
(7)その他の特殊毒性 129

Ⅹ. 管理的事項に関する項目
1. 規制区分 130
2. 有効期間 130
3. 包装状態での貯法 130
4. 取扱い上の注意 130
5. 患者向け資材 130
6. 同一成分・同効薬 130
7. 国際誕生年月日 131
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 131
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の
年月日及びその内容 131
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 131
11. 再審査期間 131
12. 投薬期間制限に関する情報 131
13. 各種コード 131
14. 保険給付上の注意..... 132

ⅩⅠ. 文献
1. 引用文献 134
2. その他の参考文献 135

ⅩⅡ. 参考資料
1. 主な外国での発売状況 136
2. 海外における臨床支援情報 137

ⅩⅢ. 備考
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに
あたっての参考情報 140
(1)粉砕 140
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性
..... 140
2. その他の関連資料 140

略　語　表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
AChR	acetylcholine receptor	アセチルコリン受容体
ADA	antidrug antibody	抗薬物抗体
AE	adverse event	有害事象
AFF	Add-on Finger Flange	アドオンフィンガーフランジ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AUC	area under the drug concentration versus time curve	薬物濃度ー時間曲線下面積
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度ー時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}24)}$	area under the plasma concentration-time curve from zero to time 24	投与後24時間までの血漿中濃度ー時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity	無限大時間までの血漿中濃度ー時間曲線下面積
AUC_{tau}	area under the drug concentration-time curve over the dosing interval (24h), calculated using linear-up logarithmic down trapezoidal	1投与間隔(24時間)の血漿中濃度ー時間曲線下面積
$AUEC_{(0\text{-}t)}$	area under the effect curve (inhibition curve of the parameter) from time 0 to time t, where time may be the last time point or earlier to the maximum inhibition	最終評価時点又は最大阻害時点より前までの効果曲線(パラメータの阻害曲線)下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BMI	body mass index	体格指数
C3	complement component 3	補体第3成分
C4	complement component 4	補体第4成分
C5	complement component 5	補体第5成分
C5aR	C5a anaphylatoxin chemotactic receptor	C5aアナフィラトキシン走化性受容体
C6	complement component 6	補体第6成分
C7	complement component 7	補体第7成分
C8	complement component 8	補体第8成分
C9	complement component 9	補体第9成分
CAII	carbonic anhydrase II	炭酸脱水酵素 II
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CCK	cholecystokinin	コレシストキニン
CFS	COVID-19 Free Set	新型コロナウイルス感染症の影響を受けなかった集団
CH_{50}	amount of sera/plasma required to lyse 50% of antibody sensitized sheep erythrocytes in an assay mixture	血漿補体価(抗体感作ヒツジ赤血球の 50%溶血に必要な血漿量)
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
CL/F	apparent total body clearance	みかけの全身クリアランス
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	corona virus disease 19	新型コロナウイルス感染症
CSR	clinical study report	治験総括報告書
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CV	cardiovascular	心血管
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	シトクロムP450
Da	Dalton	ダルトン
ECG	electrocardiogram	心電図
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定、酵素結合免疫吸着法
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
GABA	gamma amino butyric acid	γ-アミノ酪酸
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
GPCR	G protein-coupled receptor	Gたん白質共役受容体
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓
hERG	human *ether-a-go-go*-related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
IC_{50}	half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学検査、免疫組織化学
ITT	intention to treat	－
IV	intravenous	静脈内
IVIg	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注療法
KD	dissociation constant	平衡解離定数
LC-MS/MS	liquid chromatography tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LSM	least squares mean	最小二乗平均値
MAC	membrane attack complex	膜侵襲複合体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集
MG	myasthenia gravis	重症筋無力症
MG-ADL	Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living	－
MGC	Myasthenia Gravis Composite	－
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	米国重症筋無力症研究財団
MG-QOL15r	Myasthenia Gravis-Quality of Life revised	－
mITT	modified intention to treat	－
MM	minimal manifestation status	軽微症状
MMRM	mixed model repeated measures	－
MRD	minimum required dilution	最小希釈倍率
MSE	Minimal symptom expression	－
NHP	non-human primate	ヒト以外の霊長類
NMJ	neuromuscular junction	神経筋接合部
NOAEL	no-observed-adverse-effect level	無毒性量
NSD	Needle Safety Device	ニードルセーフティーディバイス
OATP1B1	organic anion transporting polypeptide 1B1	有機アニオン輸送ポリペプチド1Bl
OX1	orexin-1	オレキシン-1
PD	pharmacodynamic	薬力学
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PFS	Pre-Filled Syringe	プレフィルドシリンジ
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
pH	negative logarithm of hydrogen ion concentration	水素イオン濃度指数
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PK/PD	pharmacokinetics/pharmacodynamics	薬物動態／薬力学
PLEX	plasmapheresis/plasma exchange	血漿交換
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PR	Pharmacologic Remission	薬理学的寛解
PT	preferred term	基本語
RNS	Rigid Needle Shield	硬質注射針シールド
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis	－
QOL	quality of life	生活の質
QT	－	心電図上のQ波とT波の間の時間
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した心電図上のQ波とT波の間の時間
Ra Pharma	Ra Pharmaceuticals, Inc.	－
RA101495	－	ジルコプラン
RA102758	－	ジルコプラン代謝物：Lys- Ethyleneglycol (24)-C16

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
RA103488	－	ジルコプラン代謝物:ω-水酸化RA101495
RH	relative humidity	相対湿度
RRT	relative retention time	相対保持時間
S9	rat liver metabolizing system	ラット肝代謝活性化系
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
sC5b-9	soluble C5b-9 complex	可溶性C5b-9複合体
SCIg	subcutaneous immunoglobulin	皮下免疫グロブリン療法
SD	standard deviation	標準偏差
SPR	surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
sRBC	sheep red blood cell	ヒツジ赤血球
SS	Safety Set	安全性解析対象集団
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TMEE	target-mediated exposure enhancement	標的介在性曝露増大
Vz/F	apparent volume of distribution	みかけの分布容積

■有効性評価指標の解説

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

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

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

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

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

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

Barohn RJ et al: Ann N Y Acad Sci. 1998; 841: 769-72. PMID: 9668327
Benatar M et al: Muscle Nerve. 2012; 45: 909-17. PMID: 22581550
Burns TM et al: Muscle Nerve. 2010; 41(2): 219-26. PMID: 19941339
Burns TM et al: Muscle Nerve. 2016; 54(6): 1015-22. PMID: 27220659
Katzberg HD et al: Muscle Nerve. 2014; 49: 661-5. PMID: 24810970
Muppidi S et al: Muscle Nerve. 2011; 44: 727-31. PMID: 22006686
Sadjadi R et al: Muscle Nerve. 2012; 45: 820-5. PMID: 22581534
Vissing J et al: Muscle Nerve. 2018; 58(S2): S97. PMID: 29684239
Wolfe GI et al: Neurology. 1999; 52: 1487-9. PMID: 10227640

I.概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジルコプランは、Ra Pharmaceuticals, Inc.により創製された、15個のアミノ酸から構成される環状ペプチドであり、ジルコプランナトリウムを有効成分とする水性注射剤である。補体第 5 成分（C5）の不適切な活性化が関与する疾患の治療を意図した補体阻害剤であり、抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性の成人全身型重症筋無力症（gMG）の治療薬として開発が進められてきた。抗AChR抗体がAChRに作用して発症するgMGは、自己抗体がAChRに結合することにより、補体が活性化し、シナプス後膜に膜侵襲複合体（MAC）が形成され、運動終板が破壊されて発症することが主たる機序と考えられている。ジルコプランは、二つの作用機序により終末補体活性化経路の構成要素であるC5の作用を阻害する。C5に特異的に結合してC5転換酵素によるC5a及びC5bへの開裂を阻害し、その結果、MACの形成及び細胞溶解活性のダウンレギュレーションが生じる。さらに、ジルコプランはC5のC5bに対応する部位に結合することにより、C5bのC6への結合を立体的に妨げ、その後のMACの形成と細胞溶解活性を抑制する。

海外においては2015年1月より、本剤の開発が開始され、2017年11月開始のgMGを対象とする海外第Ⅱ相二重盲検試験（MG0009試験）、さらに、抗AChR抗体陽性gMGを対象に2019年9月より東アジア（日本）、欧州（フランス、ドイツ、イタリア、ノルウェー、ポーランド、スペイン、英国）、及び北米（カナダ、米国）で開始された国際共同第III相二重盲検試験（MG0010試験）及びその継続投与試験（MG0011試験）において、本剤の有効性及び安全性が検討された。欧州及び米国では2022年8月に承認申請を行い（本剤の開発会社であるRa Pharmaceuticals, Inc.は 2020年4月にUCBに買収された）、米国では2023年10月、欧州では2023年12月にそれぞれ製造販売承認を得た。国内において、ユーシービージャパン株式会社はgMGを対象としたグローバル臨床開発プログラムに日本から参加することで、本邦における製造販売承認申請に必要な臨床データを集積し、「全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）」を効能又は効果として2023年9月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- ジルコプランは「C5の開裂をアロステリックに阻害することによる下流の補体活性の抑制」及び「MAC形成の第一段階（C5bのC6への結合）の直接的な阻害」の2つの作用で MAC形成を阻害する。（「VI. 2.（1）作用部位・作用機序」の項参照）
- ジルコプランは、補体活性化経路の古典経路及び第2経路双方においてC5a及びC5bの形成に対する濃度依存的な阻害作用を示し、更に感作抗体でコートした霊長類及びブタ由来の赤血球に対する溶血抑制作用を示した。（「VI. 2.（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- 海外第Ⅱ相二重盲検試験（MG0009試験）の結果、主要評価項目であるWeek 12におけるQMG総スコアの変化量は、プラセボ群との最小二乗平均値（LSM）の差が、ジルコプラン0.3mg/kg群で−2.8（p=0.0538）、ジルコプラン0.1mg/kg群で−2.3（p=0.0941）であり、いずれも統計学的に有意であった（LOCF、ANCOVA）。（「Ⅴ. 5.（3）1) 海外第Ⅱ相試験」の項参照）

- 国際共同第III相二重盲検試験（MG0010試験）の結果、主要評価項目であるWeek 12におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量のLSMは、ジルコプラン0.3mg/kg群で−4.39及びプラセボ群で−2.30であり、プラセボ群と比較して、ジルコプラン0.3mg/kg群では統計学的に有意な低下を示し、LSMの差は−2.09（p<0.001）であった（MMRM-ANCOVA）（検証的な解析結果）。（「Ⅴ. 5. (4) 1)有効性検証試験」の項参照）
- 抗AChR抗体陽性のgMG患者を対象に実施したMG0010試験において、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、本剤は抗AChR抗体陽性の患者に投与する。（「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）
- MG0010試験の選択基準には、コルチコステロイド、又は免疫抑制剤が投与され、用量はベースラインの30日以上前から変更されておらず、12週間の投与期間も変更する予定がないことが規定された。（「Ⅴ. 5. (4)1) 有効性検証試験」の項参照）
- 本剤投与開始12週後までに症状の改善が認められない患者では、他の治療法への切り替えを考慮する。（「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）
- 国際共同第III相長期継続投与試験（MG0011試験、中間報告）の結果、gMG 患者に本剤0.3mg/kgを皮下投与したときの安全性及び忍容性が確認され、副次評価項目である延長12週におけるMG-ADL総スコアの先行試験のベースラインからの変化量のLSMは、本剤0.3mg/kg/本剤0.3mg/kg群（本剤の継続投与群）が−5.77（95% CI:−6.83〜−4.71）、プラセボ/本剤0.3mg/kg群（本剤への切り替え投与群）が−6.67（95% CI:−8.37〜−4.97）であった。（「Ⅴ. 5.(4)2) 安全性試験」の項参照）
- 重大な副作用として、髄膜炎菌感染症、重篤な感染症、膵炎、及び重篤な過敏症があらわれることがある。（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）
- 本剤投与に際しては、原則本剤投与開始の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種する。（「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- ジルコプランは、化学修飾された合成環状ペプチドで、ペプチド部分は15個のアミノ酸残基から構成される。（「II. 5. 3. 構造式又は示性式」の項参照）
- 本剤は、安全装置の付いた使い捨ての注射剤（プレフィルドシリンジ）として供給され、1日1回の自己投与が可能な皮下注射製剤である。（「Ⅳ. 1. (1)剤形の区別」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル 参照先
RMP	有	（「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照）

追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材: 「適正使用ガイド」 「処方医向けワクチン接種の定期的なリマインドレター」 (「ⅩⅢ.備考」の項参照) ・患者向け資材: 「ジルビスク®による治療を受けられる患者さんへ」 「患者安全性カード」 (「ⅩⅢ. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	(「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤の投与が、全身型重症筋無力症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

本剤の使用前に医療機関及び医師に本剤の適正使用に関する納入前の情報提供を行い、適正使用を確保するため、流通管理を実施している。

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
髄膜炎菌感染症、膵炎、重篤な過敏症	重篤な感染症	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 副作用、文献・学会情報、製造販売後調査及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
追加の医薬品安全性監視活動 ・一般使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材の作成と提供(適正使用ガイド、

・市販直後調査 有効性に関する調査・試験の計画 該当なし	処方医向けワクチン接種の定期的なリマインド） ・患者向け資材の作成と提供（ジルビスク®による治療を受けられる患者さんへ、患者安全性カード） ・市販直後調査による情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ.名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ジルビスク®皮下注16.6mgシリンジ

ジルビスク®皮下注23.0mgシリンジ

ジルビスク®皮下注32.4mgシリンジ

(2) 洋名

ZILBRYSQ® Syringe for S.C. Injections

(3) 名称の由来

不明

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ジルコプランナトリウム (JAN)

(2) 洋名（命名法）

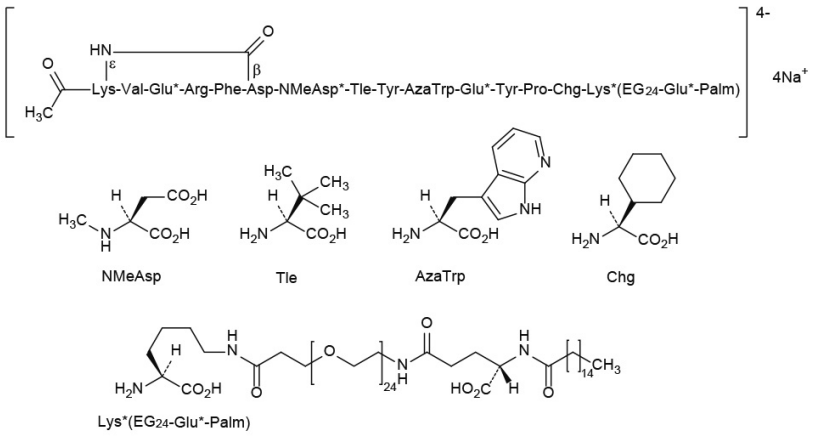
Zilucoplan Sodium (JAN)

zilucoplan (INN)

(3) ステム（stem）

補体阻害 -coplan

3. 構造式又は示性式



* 酸性基を持つアミノ酸残基。1つの酸性基にはプロトン化されたアルギニン側鎖が結合し、4つの酸性基にはナトリウムイオンがそれぞれ1つずつ結合している。

4. 分子式及び分子量

分子式:$C_{172}H_{274}N_{24}Na_4O_{55}$

分子量:3650.1

5. 化学名(命名法)又は本質

本質:

ジルコプランナトリウムは、ジルコプランの四ナトリウム塩である。ジルコプランは化学修飾された合成環状ペプチドで、ヒト補体C5に結合する。ペプチド部分は15個のアミノ酸残基からなり、15番目のLys残基は修飾されている。

Tetrasodium salt of N^2-acetyl-L-lysyl-L-valyl-L-α-glutamyl-L-arginyl-L-phenylalanyl-L-α-aspartyl-N-methyl-L-α-aspartyl-3-methyl-L-valyl-L-tyrosyl-3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-L-alanyl-L-α-glutamyl-L-tyrosyl-L-prolyl-(2*S*)-2-cyclohexylglycyl-N^6-(3-{ω-[(*N*-hexadecanoyl-L-γ-glutamyl)amino]tetracosakis(oxyethylene)-α-yl}propanoyl)-L-lysine (6→1^6)-lactam

6. 慣用名,別名,略号,記号番号

RA101495(社内コード)

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色から微黄色の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

ジルコプランナトリウム原薬の溶解度 （25℃）

溶媒	溶解度（mg/mL）	溶解度表記
ヘキサン	1.21×10^{-4}	ほとんど溶けない
ジクロロメタン	0.860	極めて溶けにくい
メタノール	2380	極めて溶けやすい
50mMリン酸緩衝液（pH7）	2560	極めて溶けやすい
水	1350	極めて溶けやすい

2) 各種pHの緩衝液における溶解度

ジルコプランナトリウム原薬の溶解度 （25℃）

ジルコプラン緩衝液のpH	溶解度（mg/mL）	溶解度表記
1.5	6.50×10^{-3}	ほとんど溶けない
3.0	1.71×10^{-3}	ほとんど溶けない
5.0	0.898	極めて溶けにくい
6.4	1119	極めて溶けやすい
7.5	>1102	極めて溶けやすい
9.0	>1113	極めて溶けやすい

(3) 吸湿性

非常に高い吸湿性

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

1.15（オクタノール/水分配係数）

(7) その他の主な示性値

比旋光度:$[-38.8^{\circ}]_{589nm}^{20℃}$ (10mg/mL メタノール)

等電点:4.9

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試 験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-20±5℃	一次包装*及び二次包装	36ヵ月	すべての項目が規格内であった。
加速試験	5±3℃及び25±2℃/60±5%RH		36ヵ月	すべての項目が規格内であった。
光安定性試験	総照度120万lux・hr以上及び総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m^{2}以上 (25±2℃/60±5%RH)	直接曝光(密封した透明ガラスバイアル)	10日	含量の低下と分解生成物の増加が認められたが、規格内であった。
		一次包装*		
		一次包装*及び二次包装†		すべての項目が規格内であった。

試験項目:(長期保存試験、加速試験)性状、確認試験、純度試験、水分、定量法、エンドトキシン、微生物限度等
(光安定性試験)性状、純度試験、定量 温度・湿度においては水分も実施
*一次包装:ポリプロピレン製スクリューキャップ付き高密度ポリエチレン製瓶
†二次包装:ヒートシールした多層アルミホイルバッグ

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験:

質量分析法

液体クロマトグラフィー

定量法:

液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

本剤は単回投与の注射剤で、皮下に薬液を注入するために用いる構成部品と針付きプレフィルドシリンジからなるコンビネーション製品である。

(2) 製剤の外観及び性状

外観	プランジャーロッド  プランジャーロッドの色: ジルビスク®皮下注16.6mgシリンジ:ピンク色 ジルビスク®皮下注23.0mgシリンジ:オレンジ色 ジルビスク®皮下注32.4mgシリンジ:青色
性状	無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH:6.5～7.5

浸透圧比(生理食塩液に対する比):約1

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ジルビスク皮下注 16.6mgシリンジ	ジルビスク皮下注 23.0mgシリンジ	ジルビスク皮下注 32.4mgシリンジ
有効成分	1シリンジ0.416mL中 ジルコプラン16.6mg (ジルコプランナトリウム として17.0mg)	1シリンジ0.574mL中 ジルコプラン23.0mg (ジルコプランナトリウム として23.6mg)	1シリンジ0.810mL中 ジルコプラン32.4mg (ジルコプランナトリウム として33.2mg)
添加剤	リン酸二水素ナトリウム一水和物:2.90mg/mL 無水リン酸一水素ナトリウム:4.11mg/mL 塩化ナトリウム:4.42mg/mL 注射用水:適量		

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質、残留溶媒

6. 製剤の各種条件下における安定性

試　験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	5±3℃	プレフィルドシリンジ	48ヵ月	すべての項目が規格内であった。
加速試験	25±2℃/60±5%RH及び30±2℃/65±5%RH又は75±5%RH		24ヵ月	分解生成物が認められた。
苛酷試験	40±2℃/75±5%RH		9ヵ月	含量が低下し分解生成物が認められた。
光安定性試験	総照度120万lux・hr以上及び総近紫外放射エネルギー200W・hr/m^{2}以上（25±2℃/60±5%RH）	プレフィルドシリンジ	10日	含量が低下したが、規格内であった。分解生成物が認められた。
		プレフィルドシリンジ＋外箱		すべての項目が規格内であった。

試験項目：（長期保存試験、加速試験、苛酷試験）性状、確認試験、純度試験、定量、pH、浸透圧、不溶性微粒子、無菌等
（光安定性試験）純度試験、定量

7. 調製法及び溶解後の安定性

「Ⅷ.11.適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ジルビスク®皮下注16.6mgシリンジ：0.416 mL［7本］
ジルビスク®皮下注23.0mgシリンジ：0.574 mL［7本］
ジルビスク®皮下注32.4mgシリンジ：0.810 mL［7本］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

名称	原材料
本体	
プランジャーロッド	ポリプロピレン
ニードルセーフティーディバイス（NSD）	ポリカーボネート、ステンレススチール
アドオンフィンガーフランジ（AFF）	ポリカーボネート
プレフィルドシリンジ	
プランジャーストッパー	フルオロポリマーフッ素樹脂ラミネートブロモブチルゴム
	潤滑剤：シリコーン油（1000 cSt）
フランジ	長さ1mL ホウケイ酸塩タイプ Ⅰ ガラス
バレル	長さ1mL ホウケイ酸塩タイプ Ⅰ ガラス
	潤滑剤：シリコーン油（1000 cSt）
ニードル	ステンレススチール
	潤滑剤：シリコーン油（12500 cSt）
硬質注射針シールド（RNS）	注射シールド：熱可塑性エラストマー（BD260） 硬質シールド：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

＜設定根拠＞

国内のジルコプランの効能・効果は 全身型重症筋無力症（gMG）を有する被験者を対象とした国際共同第III相二重盲検試験（MG0010試験）及び国際共同非盲検長期継続投与試験（MG0011試験）の対象集団、有効性及びこれらの試験を含めた統合解析による安全性結果に基づき設定した。（「Ⅴ. 5.（4）1） 有効性検証試験」の項参照）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に投与すること。
5.2 本剤は、補体C5の開裂及びC5bとC6の結合を阻害し、終末補体複合体C5b-9の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用すること。また、本剤投与に際しては、原則本剤投与開始の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。
[1.1、1.2、2.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2参照]

＜解説＞

5.1 ジルコプランは補体C5レベルで補体活性を阻害する。補体カスケードは抗AChR抗体（IgG1及びIgG3アイソタイプ）により活性化されるが、抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体（典型的には IgG4アイソタイプ）によっては活性化されない。抗AChR抗体陽性のgMG患者を対象に実施した国際共同第Ⅲ相二重盲検試験（MG0010試験）において、本剤の有効性及び安全性が確認された。以上から、抗AChR抗体陽性の患者に投与することを明記した。（「Ⅴ. 5.（4）1) 有効性検証試験」の項参照）

5.2 CCDS 及び類薬の添付文書を参考に設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはジルコプランとして下表に示す用量を1日1回皮下投与する。

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

gMGの臨床開発プログラムにおける第III相臨床試験のジルコプランの用量である 0.3mg/kg（上表に基づく体重区分ごとの固定用量により、最小用量として0.3mg/kgを投与）は、第II相臨床試験における有効性、作用発現時間、終末補体経路のより大きな阻害、並びにジルコプラン0.1mg/kg投与及びプラセボ投与と同様の安全性プロファイルに基づいて選択された1)。また、第I相臨床試験（UP0112試験）において、本剤最終投与 24 時間後における補体阻害率のベースラインからの変化量の平均値は、0.4mg/kgコホートで97%であったが、最終投与48時間後では、0.4mg/kgコホートで88%及び0.2mg/kgコホートで60%であったことから、最適な治療効果を得るための補体阻害（95%超）の達成には、投与間隔全体にわたるジルコプランの1日1回投与が必要であることが示された。（「Ⅴ. 5.(3)用量反応探索試験」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
本剤投与開始12週後までに症状の改善が認められない患者では、他の治療法への切り替えを考慮すること。

＜解説＞

MG0010試験において、大部分の被験者で投与開始12週後までに症状の改善が認められたことから設定した。（「V. 5. (4) 1) ①国際共同第III相二重盲検試験」の項参照）

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験の種類（実施国）		デザイン	試験目的	対象、症例数	投与方法・投与期間	資料
第I相	UP0112 [2]（オーストラリア）	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	安全性、 忍容性、 PK/PD	健康被験者：28例 SAD：22例 MD：6例	SAD：本剤0.05、0.10、0.20、0.40mg/kg又はプラセボを単回皮下投与 MD：本剤0.20mg/kg又はプラセボを1日1回7日間 反復皮下投与	○
	UP0113 [3]（米国）	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	安全性、 忍容性、 PK/PD	健康被験者（日本人/白人）：36例 SD：20例（日本人10例） MD：16例（日本人8例）	SD：本剤0.1、0.3mg/kg又はプラセボを単回皮下投与 MD：本剤0.3mg/kg又はプラセボを1日1回14日間 反復皮下投与	◎
	UP0115 [4]（米国）	非盲検 無作為化 単施設 2-way不完全クロスオーバー	異なる投与部位におけるPK、 安全性、 忍容性、PD	健康被験者：16例 グループA：8例 グループB：8例	本剤0.3mg/kgを腹部、大腿部、又は上腕に皮下投与（投与期間あたり1部位に単回投与） 投与期間1：5週間 投与期間2：5週間	○
	UP0094 [5]（米国）	非盲検 非対照	ジルコプラン及び代謝物のPK、安全性、忍容性	中等度肝機能障害被験者：8例 肝機能正常被験者：8例	本剤0.3mg/kgを単回皮下投与	○

試験の種類（実施国）		デザイン	試験目的	対象、症例数	投与方法・投与期間	資料
	UP0114 [6] 欧州(チェコ共和国、ハンガリー、スロバキア)	非盲検 非対照	ジルコプラン及び代謝物のPK、安全性、忍容性	高度腎機能障害被験者：8例 腎機能正常被験者：8例	本剤0.3mg/kgを単回皮下投与	○
	UP0093 [7]（米国）	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 実薬対照 並行群間 クロスオーバー	心拍数－QTc 間隔に対する影響、PK、安全性、忍容性、心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、T波の形態異常、U波出現に対する影響	健康成人合計：64例[a] グループ1：32例 グループ2A：16例 グループ2B：16例	本剤0.6mg/kg又はプラセボを1日1回7日間 反復皮下投与 モキシフロキサシン（実薬対照）400mgを経口投与	◎
第Ⅱ相	MG0009 [8]（カナダ、米国）	多施設 二重盲検 無作為化 プラセボ対照	安全性、 忍容性、 予備的有効性	成人gMG患者：45例 0.1mg/kg群：15例 0.3mg/kg群：15例 プラセボ群：15例	主要パート：本剤0.1、0.3mg/kg又はプラセボを1日1回12週反復皮下投与 継続パート：本剤0.1、0.3mg/kgを1日1回 試験終了まで反復皮下投与	◎
第Ⅲ相	MG0010 [9~11] 東アジア（日本）、欧州（フランス、ドイツ、イタリア、ノルウェー、ポーランド、スペイン、英国）、北米（カナダ、米国）	多施設共同 二重盲検 無作為化 プラセボ対照	安全性、 忍容性、 有効性	成人gMG患者：174例（日本人16例） 本剤群：86例（日本人7例） プラセボ群88例（日本人9例）	本剤0.3mg/kg又はプラセボを1日1回12週間 反復皮下投与	◎
長期継続	MG0011 [12]（同上）	多施設共同 非盲検 長期継続投与	長期投与における安全性、 忍容性、 有効性、	MG0009試験又はMG0010試験を完了した成人gMG患者：200例（日本人16例） プラセボ/本剤0.1mg/kg/本剤0.3mg/kg群：5例 プラセボ/本剤0.3mg/kg群：90例（日本人9例） 本剤0.1mg/kg/ 本剤0.1mg/kg/本剤0.3mg/kg群：12例 本剤0.3mg/kg/本剤0.3mg/kg群：93例（日本人7例）	本剤0.3mg/kgを1日1回 試験を終了するまで反復皮下投与	◎

◎=評価資料、○=参考資料、PD=薬力学、PK=薬物動態、gMG=全身型重症筋無力症、SAD=単回漸増投与、SD=単回投与、MD=反復投与

a：無作為化されたが治験薬投与前に試験を中止した1例を除く。

（注）本剤で承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。

「通常、成人にはジルコプランとして次に示す用量を1日1回皮下投与する。体重56kg未満：16.6mg、体重56kg以上77kg未満：23.0mg、体重77kg以上：32.4mg」

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

① 第Ⅰ相試験(UP0113試験)(外国人データを含む)[3)]

日本人及び外国人(白人)健康被験者36例を対象に、単回投与コホートでは本剤0.1mg/kg又は0.3mg/kgをいずれも日本人・白人各4例に又はプラセボを日本人・白人各1例に単回皮下投与し(計20例)、反復投与コホートでは本剤0.3mg/kgを日本人・白人各6例に、プラセボを日本人・白人各2例にそれぞれ 1日1回14日間反復皮下投与した(計16例)。単回投与コホートでは、本剤0.1 及び0.3mg/kg投与の白人被験者各1例に各1件のTEAEが発現し、反復投与(1日1回14日間)コホートでは、本剤0.3mg/kg投与の2例(日本人及び白人被験者各1例)に5件及びプラセボ投与の白人被験者 1例に1件のTEAEが認められた。治験薬と関連ありと判断されたTEAE(副作用)は単回投与コホートでは0.1mg/kg投与群の白人1例に注射部位疼痛、及びプラセボ群の1例に頭痛が発現し、0.3mg/kg投与群では認められず、反復投与コホートでは0.3mg/kg投与の日本人被験者1例に羞明が発現した。いずれのコホートにおいても死亡、重篤、治験薬の投与中止に至った有害事象は発現せず、臨床検査の異常や変動は認められなかった。

② その他の第Ⅰ相試験における忍容性(外国人データ)

- UP0115試験[4)]:健康成人被験者16例を対象に本剤0.3mg/kgを腹部、上腕、及び大腿部に単回皮下投与した場合の試験期間中、全体で11例(68.8%)に17件のTEAEが発現した。治験薬と関連ありと判断されたTEAE(副作用)は全体で、7例(43.8%)に8件発現した。副作用の投与部位の違いによる傾向は認められず、発現割合は投与部位間で同程度であった(発現割合:14.3%～28.6%)。いずれのコホートにおいても死亡、重篤又は治験薬の投与中止に至った有害事象は発現せず、臨床検査の異常や変動は認められなかった。また、予期しない安全性の所見は認められなかった。
- UP0093試験[7)]:健康成人被験者64例を対象に本剤0.6mg/kg(注)又はプラセボを1日1回7日間 反復皮下投与するQT/QTcへの影響を検討する試験において、本剤0.6mg/kgが投与されたグループ1(本剤投与群)の32例中21例(65.6%)にTEAEが発現し、治験薬と関連ありと判断されたTEAE(副作用)は10例(31.3%)に発現し、1例がTEAE(腹痛、悪心、及び下痢:いずれも24時間以内に消失)により試験を中止した。主な副作用は注射部位内出血及び注射部位疼痛(各3例、9.4%)で、次いで下痢及び悪心(各2例、6.3%)であった。死亡又は重篤な有害事象は発現せず、臨床検査の異常や変動は認められなかった。本剤0.6mg/kgを1日1回反復投与したとき、予期しない安全性の所見は認められず、本剤投与とプラセボ投与の間に安全性上の違いはなかった。

(注)本剤で承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。
「通常、成人にはジルコプランとして次に示す用量を1日1回皮下投与する。体重56kg未満:16.6mg、体重56kg以上77kg未満:23.0mg、体重77kg以上:32.4mg」

2) QT/QTc評価試験（外国人データ）

UP0093試験［健康成人被験者を対象に治療域を超えるジルコプランを投与したときの心室再分極に対する影響を評価する第I相、二重盲検、無作為化、プラセボ及び実薬対照、並行群間、クロスオーバー試験］[7)]において、健康成人被験者64例を対象に臨床用量を超える量の本剤0.6mg/kg(注)を投与したときの心室再分極に対する影響を評価したところ、本剤の QT/QTc評価は陰性であった。

（注）本剤で承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。
「通常、成人にはジルコプランとして次に示す用量を1日1回皮下投与する。体重56kg未満：16.6mg、体重56kg以上77kg未満：23.0mg、体重77kg以上：32.4mg」

3) 薬力学的試験

sRBC溶血試験は高感度で、gMG患者への影響が大きい古典経路における活性を反映することから、ジルコプランのPDマーカーとして最適な分析法であると考えた。ジルコプランの有効性を引き出す最低95%の阻害レベルを達成する用量設定の指標として、このPDマーカーを用いた。

- **UP0113試験（外国人データ）**：本剤0.3mg/kgを1日1回14日間反復皮下投与したとき、白人被験者及び日本人被験者におけるsRBC溶血阻害が認められ、試験期間をとおして維持された。sRBC溶血阻害は、ジルコプラン最終投与24時間後のDay 15まで維持された。プラセボを投与された被験者では、溶血阻害は認められなかった。ジルコプランを投与された被験者における PD 反応の程度及び期間は用量依存的かつ曝露量依存的であり、白人被験者と日本人被験者で同様であった。（「Ⅵ.2.(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

- **MG0009試験（外国人データ）**：本剤0.1mg/kg又は0.3mg/kgを投与したとき、0.3mg/kg投与群におけるsRBC溶血阻害は、投与3時間後に阻害率90%に到達した。12週目のsRBC溶血阻害は、0.1mg/kg投与で82%であったのに対し、0.3mg/kg投与では95%超であった。（「Ⅵ.2.(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

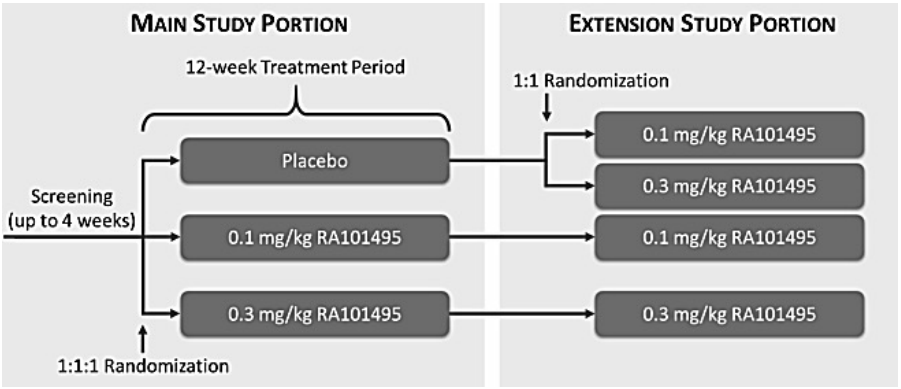
- **MG0010試験（外国人データを含む）**：本剤0.3mg/kgを投与したときのsRBC溶血試験では、Week 1～12に補体阻害（sRBC溶血阻害）が示され、Week 12の阻害率は98%であった。（「Ⅵ.2.(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

- **MG0011試験（外国人データを含む）**：Week E12における補体阻害（sRBC溶血阻害）は、先行試験で本剤が投与された被験者で阻害率97.3%、先行試験でプラセボが投与された被験者で95.9%を達成した。（「Ⅵ.2.(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

以上から、本剤0.3mg/kgの反復投与により、補体阻害効果が得られることが示された。

(3) 用量反応探索試験

1) 海外第Ⅱ相二重盲検試験(MG0009試験:外国人データ)[8)]

目的	・全身型重症筋無力症(gMG)患者における本剤の安全性及び忍容性を評価する ・gMG患者における本剤の予備的有効性を評価する
試験デザイン	第II相、多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験 (米国及びカナダ29施設)
対 象	成人gMG患者:45例 (0.1mg/kg群:15例、0.3mg/kg群:15例、プラセボ群:15例)
主な選択基準	1) 年齢が18歳以上85歳未満の男性又は女性 2) スクリーニング時にgMG[米国重症筋無力症研究財団(MGFA)の重症度基準でクラスII～IVa]と診断された者 3) 血清中の抗アセチルコリン受容体(AChR)抗体が陽性の者 4) 抗アセチルコリンエステラーゼ薬を10時間以上中止した状態でスクリーニング時及びベースライン時のQMG総スコアが12以上、かつ4項目以上のスコアが2以上の者 5) コルチコステロイドの用量がベースラインの30日以上前から変更されておらず、投与期間の12週間に変更予定がない者
主な除外基準	1) 血清中の抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体又は抗低比重リポ蛋白受容体関連蛋白質4抗体が陽性である者 2) 肝機能検査値が高い[総ビリルビン又はアミノ基転移酵素:AST及びALTが基準範囲上限値(ULN)の2倍超]者 3) ベースライン前30日以内又は半減期の5倍以内(いずれか長い方)に他の治験薬又は補体阻害薬による治療を受けた者 4) ベースライン前6ヵ月以内にリツキシマブによる治療を受けた者 5) ベースライン前4週間以内にIVIg又はPLEX療法を受けた者
試験方法	主要パート:本剤0.1、0.3mg/kg又はプラセボを1日1回12週反復皮下投与 継続パート:本剤0.1、0.3mg/kgを1日1回 試験終了まで反復皮下投与 試験デザイン:本試験は、スクリーニング期間(最長4週間)、主要パート(投与期間:12週間)、及び継続パート(試験終了迄)から構成された。主要パートの本剤投与群の被験者は、継続パートでも同用量の本剤を投与し、主要パートのプラセボ群の被験者は、本剤0.1mg/kg群又は0.3mg/kg群に1:1の割合で割り付けられた。継続パートでジルコプラン0.1mg/kgを投与されたすべての被験者は、途中でジルコプラン0.3mg/kg投与に切り替え、継続パートに移行し完了した患者は、最終的にMG0011試験に移行した。 
主要評価項目	Week 12(Day 84)におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量(検証的な解析項目)
副次評価項目	有効性、PK、PD、安全性

解析方法	有効性及び安全性の多くの評価項目では、主要パートと継続パートから得たデータを併合して要約した。 安全性:安全性解析対象集団を対象に解析し、投与群別及び全体の結果を示した。本剤0.1mg/kg群と本剤0.3mg/kg群の結果について、投与群別及び両投与群の併合データを示した。 有効性:mITT 集団を主要な解析対象集団とし、主に最終観察期による欠測値補完(LOCF)により欠測データを補完した。主要評価項目について、治験薬を因子、ベースラインの QMG総スコアを共変量とした共分散分析(ANCOVA)モデルで投与群間の差を評価した。主要解析では、ANCOVAモデル(片側、有意水準 0.10)に基づいて本剤0.3mg/kg群とプラセボ群を比較した。副次解析では、ANCOVAモデル(片側、有意水準0.10)に基づいて本剤0.1mg/kg群とプラセボ群を比較した。また、各投与群の最小二乗平均値(LSM)を示した。

(注)本剤で承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。

「通常、成人にはジルコプランとして次に示す用量を1日1回皮下投与する。体重56kg未満:16.6mg、体重56kg以上77kg未満:23.0mg、体重77kg以上:32.4mg」

■患者背景

ITT集団のベースラインの人口統計学的特性について、平均年齢の範囲は45.5～54.5 歳、白人の割合は73.3～86.7%、ヒスパニック系又はラテン系以外の割合は86.7%、平均体重の範囲は85.27～110.94kg、及び体格指数の平均値の範囲は30.856～36.000kg/m^2 であった。

一方で、性別の割合は各投与群で異なり、本剤0.1mg/kg群では男性(46.7%)と女性(53.3%)の割合が同程度、本剤0.3mg/kg群では女性の割合(33.3%)と比較して男性の割合(66.7%)が高く、プラセボ群では女性の割合(73.3%)と比較して男性の割合(26.7%)が低かった。

人口統計学的特性–ITT集団

	プラセボ群 N=15	本剤 0.1mg/kg群 N=15	本剤 0.3mg/kg群 N=15	全体 N=45
性別、n (%)				
女性	11 (73.3)	8 (53.3)	5 (33.3)	24 (53.3)
男性	4 (26.7)	7 (46.7)	10 (66.7)	21 (46.7)
人種、n (%)				
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0	0	0	0
アジア人	1 (6.7)	0	1 (6.7)	2 (4.4)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (13.3)	2 (13.3)	3 (20.0)	7 (15.6)
ハワイ先住民又は太平洋諸島先住民	0	0	0	0
白人	12 (80.0)	13 (86.7)	11 (73.3)	36 (80.0)
報告なし	0	0	0	0
不明	0	0	0	0
民族、n (%)				
ヒスパニック系又はラテン系	2 (13.3)	2 (13.3)	1 (6.7)	5 (11.1)
ヒスパニック系又はラテン系以外	13 (86.7)	13 (86.7)	13 (86.7)	39 (86.7)
報告なし	0	0	1 (6.7)	1 (2.2)
不明	0	0	0	0
年齢(歳)				
n	15	15	15	45
平均値 (SD)	48.4 (15.7)	45.5 (15.6)	54.5 (14.9)	49.5 (15.5)
中央値	43.0	52.0	58.0	54.0
最小値, 最大値	23, 73	20, 65	21, 76	20, 76
年齢区分(歳)、n (%)				
<65	13 (86.7)	14 (93.3)	11 (73.3)	38 (84.4)

人口統計学的特性―ITT集団

	プラセボ群 N=15	本剤 0.1mg/kg群 N=15	本剤 0.3mg/kg群 N=15	全体 N=45
≥65~ <75	2 (13.3)	1 (6.7)	3 (20.0)	6 (13.3)
≥75	0	0	1 (6.7)	1 (2.2)
体重(kg)				
n	15	15	14	44
平均値 (SD)	85.27 (21.44)	93.71 (24.72)	110.94 (30.79)	96.31 (27.38)
中央値	79.10	87.50	99.70	91.15
最小値, 最大値	56.4, 128.3	58.0, 140.3	75.0, 171.1	56.4, 171.1
身長 (m)				
n	15	15	14	44
平均値 (SD)	1.664 (0.138)	1.682 (0.092)	1.748 (0.098)	1.697 (0.115)
中央値	1.630	1.720	1.765	1.710
最小値, 最大値	1.52, 2.02	1.52, 1.81	1.52, 1.88	1.52, 2.02
BMI (kg/m^2)				
n	15	15	14	44
平均値 (SD)	30.856 (7.386)	32.804 (6.548)	36.000 (8.242)	33.157 (7.535)
中央値	29.770	30.490	32.510	31.110
最小値, 最大値	21.46, 46.01	24.14, 43.79	25.06, 55.87	21.46, 55.87

ベースラインの疾患特性及びgMGの既往歴―mITT集団

	プラセボ群 N=15	本剤 0.1mg/kg群 N=15	本剤 0.3mg/kg群 N=14	全体 N＝44
スクリーニング時のMGFA分類、n (%)				
クラスII	7 (46.7)	5 (33.3)	5 (35.7)	17 (38.6)
クラスIII	8 (53.3)	10 (66.7)	5 (35.7)	23 (52.3)
クラスIV	0	0	4 (28.6)	4 (9.1)
発症時年齢(歳)				
n	15	15	14	44
平均値 (SD)	40.3 (17.8)	37.3 (16.0)	46.9 (19.5)	41.4 (17.8)
中央値	31.0	29.0	53.5	42.5
最小値, 最大値	15, 64	17, 63	15, 69	15, 69
罹病期間(年)				
n	15	15	14	44
平均値 (SD)	8.04 (7.65)	8.71 (7.57)	8.30 (8.27)	8.35 (7.65)
中央値	6.30	6.50	5.25	5.80
最小値, 最大値	0.1, 20.9	1.6, 24.1	0.5, 26.0	0.1, 26.0
胸腺摘除術歴有り、n (%)	5 (33.3)	8 (53.3)	7 (50.0)	20 (45.5)
クリーゼの既往有り、n (%)	3 (20.0)	4 (26.7)	2 (14.3)	9 (20.5)
スクリーニング時のQMG総スコア、n (%)				
n	15	15	14	44
平均値 (SD)	18.4 (4.3)	18.9 (3.8)	19.4 (6.8)	18.9 (5.0)
中央値	17.0	18.0	17.5	17.5
最小値, 最大値	14, 29	15, 28	13, 34	13, 34
p値	—	—	—	0.8784
スクリーニング時のQMG総スコア区分				
n	15	15	14	44
≤17	9 (60.0)	6 (40.0)	7 (50.0)	22 (50.0)
≥18	6 (40.0)	9 (60.0)	7 (50.0)	22 (50.0)
ベースラインのQMG総スコア				
n	15	15	14	44
平均値 (SD)	18.7 (4.0)	18.7 (4.0)	19.1 (5.1)	18.8 (4.3)
中央値	17.0	18.0	18.5	18.0
最小値, 最大値	14, 30	13, 29	12, 33	12, 33
p値	—	—	—	0.9447

人口統計学的特性−ITT集団

	プラセボ群 N=15	本剤 0.1mg/kg群 N=15	本剤 0.3mg/kg群 N=15	全体 N=45
ベースラインのQMG総スコア区分、n (%)				
n	15	15	14	44
≤17	8 (53.3)	6 (40.0)	6 (42.9)	20 (45.5)
≥18	7 (46.7)	9 (60.0)	8 (57.1)	24 (54.5)
ベースラインのMG-ADL総スコア				
n	15	15	14	44
平均値 (SD)	8.8 (3.6)	6.9 (3.3)	7.6 (2.6)	7.8 (3.2)
中央値	9.0	7.0	7.5	7.0
最小値, 最大値	3, 14	0, 11	2, 11	0, 14
p値	—	—	—	0.2815

Note：スクリーニング時のQMG総スコア、ベースラインのQMG総スコア、ベースラインのMG-ADL総スコアのp値は、ANOVAにおけるF検定で求めた。

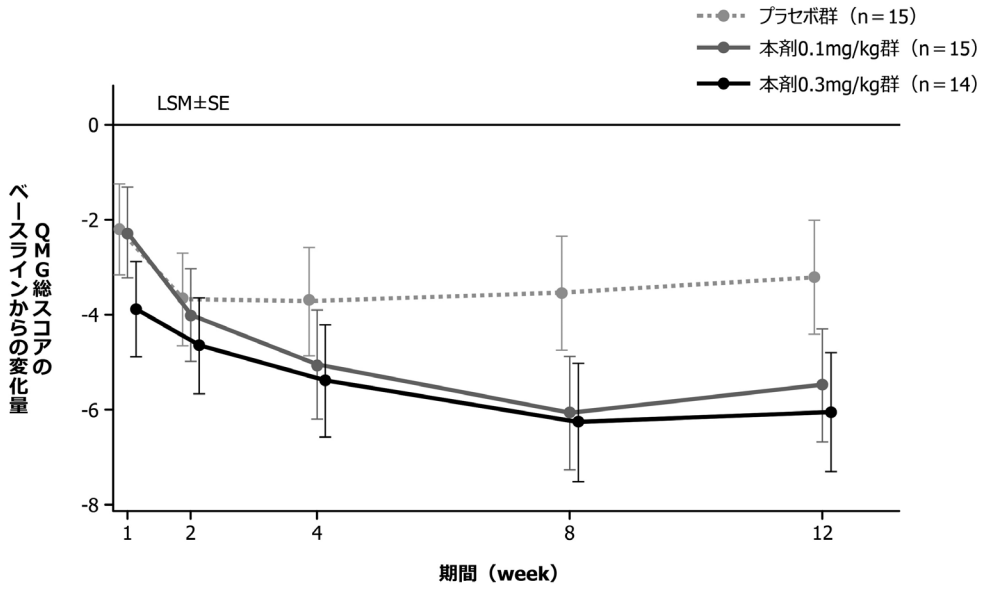
■有効性の結果

・主要評価項目：Week12におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量（検証的な解析項目）

① 主要パート

Week 12におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量は、本剤0.1mg/kg群及び0.3mg/kg群のプラセボ群とのLSMの差が、本剤0.1mg/kg群で−2.3、本剤0.3mg/kg群で−2.8であり、統計学的に有意な差であった［それぞれp=0.0941、p=0.0538、LOCF、ANCOVA（検証的な解析結果）］。

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



Note：LSM及びSEは、治験薬を因子、ベースラインのQMG総スコアを共変量としたANCOVAモデルで算出した。

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

	プラセボ群 N=15	本剤 0.1mg/kg群 N=15	本剤 0.3mg/kg群 N=14
ベースライン			
平均値 (SD)	18.7 (4.0)	18.7 (4.0)	19.1 (5.1)
中央値	17.0	18.0	18.5
最小値, 最大値	14, 30	13, 29	12, 33
Week 1			
LSM (SE)[a]	−2.2 (1.0)	−2.3 (1.0)	−3.9 (1.0)
80% CI	(−3.4〜−0.9)	(−3.5〜−1.0)	(−5.2〜−2.6)
LSMの差 (SE)[b]	−	−0.1 (1.4)	−1.7 (1.4)
80% CI[b]	−	(−1.8, 1.7)	(−3.5, 0.1)
片側 p値[b]	−	0.4806	0.1167
Week 2			
LSM (SE)[a]	−3.7 (1.0)	−4.0 (1.0)	−4.7 (1.0)
80% CI	(−4.9〜−2.4)	(−5.3〜−2.7)	(−6.0〜−3.3)
LSMの差 (SE)[b]	−	−0.3 (1.4)	−1.0 (1.4)
80% CI[b]	−	(−2.1〜1.5)	(−2.8〜0.8)
片側p値[b]	−	0.4051	0.2424
Week 4			
LSM (SE)[a]	−3.7 (1.1)	−5.0 (1.1)	−5.4 (1.2)
80% CI	(−5.2〜−2.2)	(−6.5〜−3.6)	(−6.9〜−3.9)
LSMの差 (SE)[b]	−	−1.3 (1.6)	−1.7 (1.6)
80% CI[b]	−	(−3.4〜0.8)	(−3.8〜0.5)
片側p値[b]	−	0.2070	0.1566
Week 8			
LSM (SE)[a]	−3.5 (1.2)	−6.1 (1.2)	−6.3 (1.2)
80% CI	(−5.1〜−2.0)	(−7.6〜−4.5)	(−7.9〜−4.6)
LSMの差 (SE)[b]	−	−2.5 (1.7)	−2.7 (1.7)
80% CI[b]	−	(−4.8〜−0.3)	(−5.0〜−0.5)
片側p値[b]	−	0.0724	0.0614
Week 12			
LSM (SE)[a]	−3.2 (1.2)	−5.5 (1.2)	−6.0 (1.2)
80% CI	(−4.8〜−1.6)	(−7.0〜−3.9)	(−7.7〜−4.4)
LSMの差 (SE)[b]	−	−2.3 (1.7)	−2.8 (1.7)
80% CI[b]	−	(−4.5〜−0.1)	(−5.1〜−0.6)
片側p値[b]	−	0.0941	0.0538

a.LSM、SE、信頼区間、p値は、治験薬を因子、ベースラインのQMG総スコアを共変量としたANCOVAモデルで算出した。
b.本剤群のp値（片側、有意水準0.10）、LSMの差、信頼区間はプラセボ群との比較

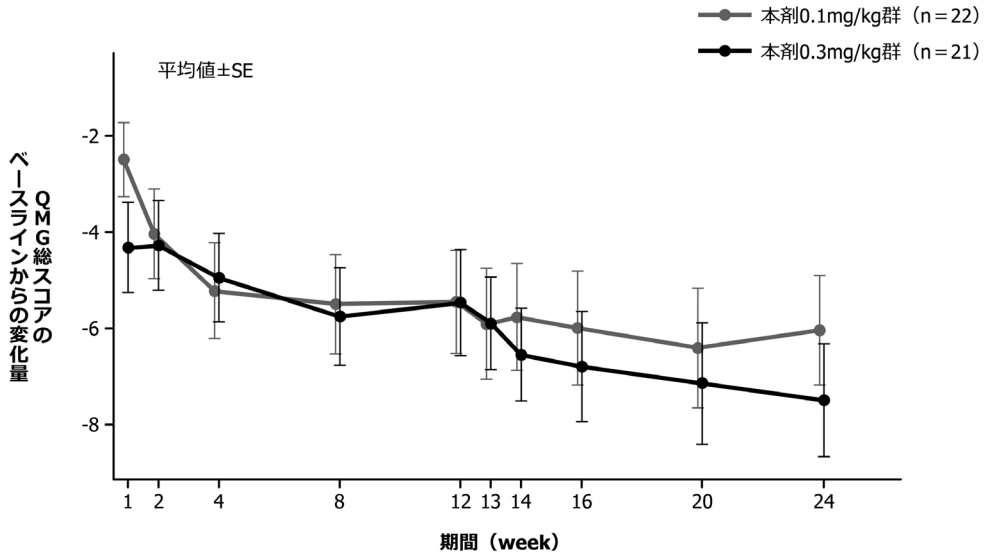
② 主要パート及び継続パート

本剤投与群におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量（observed case）は、Week 12では本剤0.1mg/kg群で−5.8（n=21）及び本剤0.3mg/kg群で−5.7（n=19）（以降同順）、Week 24では−6.8（n=20）及び−7.7（n=19）、Week 84では−7.3（n=11）及び−11.8（n=4）であった。

③ 本剤投与開始後の24週間

本剤投与開始後の24週間におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量の推移を図に、QMG総スコアのベースラインからの変化量を表に示した。

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



Note：解析には、ベースライン後に予定された1、2、4、8、12、13、14、16、20、及び24週目の来院を用いた。

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

	本剤 0.1mg/kg群 N=22		本剤 0.3mg/kg群 N=21	
	値	CFB	値	CFB
ベースライン				
n	22	−	21	−
平均値 (SD)	17.45 (4.40)	−	18.00 (5.86)	−
中央値	17.50	−	18.00	−
最小値, 最大値	9.0, 29.0	−	8.0, 33.0	−
Week 1				
n	22	22	21	21
平均値 (SD)	14.95 (5.68)	−2.50 (3.62)	13.67 (4.63)	−4.33 (4.28)
中央値	14.00	−1.50	15.00	−4.00
最小値, 最大値	8.0, 31.0	−11.0, 2.0	3.0, 19.0	−17.0, 1.0
Week 2				
n	22	22	21	21
平均値 (SD)	13.41 (5.07)	−4.05 (4.37)	13.71 (5.51)	−4.29 (4.27)
中央値	13.00	−4.00	14.00	−4.00
最小値, 最大値	7.0, 29.0	−14.0, 3.0	0.0, 24.0	−17.0, 2.0
Week 4				
n	22	22	21	21
平均値 (SD)	12.23 (5.37)	−5.23 (4.65)	13.05 (5.65)	−4.95 (4.18)
中央値	10.50	−5.00	13.00	−4.00
最小値, 最大値	4.0, 28.0	−13.0, 1.0	2.0, 23.0	−16.0, 1.0
Week 8				

n	22	22	21	21
平均値 (SD)	11.95 (5.13)	−5.50 (4.86)	12.24 (4.99)	−5.76 (4.66)
中央値	10.50	−5.00	13.00	−4.00
最小値, 最大値	6.0, 25.0	−15.0, 1.0	3.0, 23.0	−19.0, 0.0
Week 12				
n	22	22	21	21
平均値 (SD)	12.00 (5.50)	−5.45 (5.03)	12.52 (5.15)	−5.48 (5.06)
中央値	10.50	−5.00	12.00	−4.00
最小値, 最大値	3.0, 25.0	−15.0, 2.0	2.0, 23.0	−21.0, 0.0
Week 13				
n	22	22	20	20
平均値 (SD)	11.55 (5.50)	−5.91 (5.38)	12.25 (4.89)	−5.90 (4.30)
中央値	10.00	−5.00	13.00	−4.50
最小値, 最大値	3.0, 24.0	−16.0, 2.0	2.0, 23.0	−18.0, 0.0
Week 14				
n	22	22	20	20
平均値 (SD)	11.68 (5.83)	−5.77 (5.18)	11.60 (5.14)	−6.55 (4.30)
中央値	9.50	−5.50	11.00	−6.00
最小値, 最大値	3.0, 27.0	−15.0, 2.0	2.0, 23.0	−17.0, −1.0
Week 16				
n	22	22	20	20
平均値 (SD)	11.45 (5.88)	−6.00 (5.54)	11.35 (5.50)	−6.80 (5.12)
中央値	10.50	−4.00	11.50	−4.50
最小値, 最大値	3.0, 28.0	−15.0, 1.0	2.0, 23.0	−18.0, −1.0
Week 20				
n	22	22	20	20
平均値 (SD)	11.05 (5.85)	−6.41 (5.82)	11.00 (5.57)	−7.15 (5.62)
中央値	9.50	−6.00	11.00	−4.50
最小値, 最大値	3.0, 23.0	−18.0, 3.0	2.0, 23.0	−20.0, −1.0
Week 24				
n	22	22	20	20
平均値 (SD)	11.41 (5.36)	−6.05 (5.31)	10.65 (5.42)	−7.50 (5.24)
中央値	11.00	−5.50	10.50	−6.50
最小値, 最大値	1.0, 24.0	−14.0, 1.0	2.0, 23.0	−20.0, −1.0

CFB：ベースラインからの変化量

Note：被験者は、主要パートと継続パートの初めの12週間の組み合わせ、又は継続パートの24週間の期間で、24週間の治療を完了することができた。この評価では主要パートの本剤投与群及び、主要パートにてプラセボ群であり、のちに継続パートで本剤投与が行われた被験者を含んでいる。

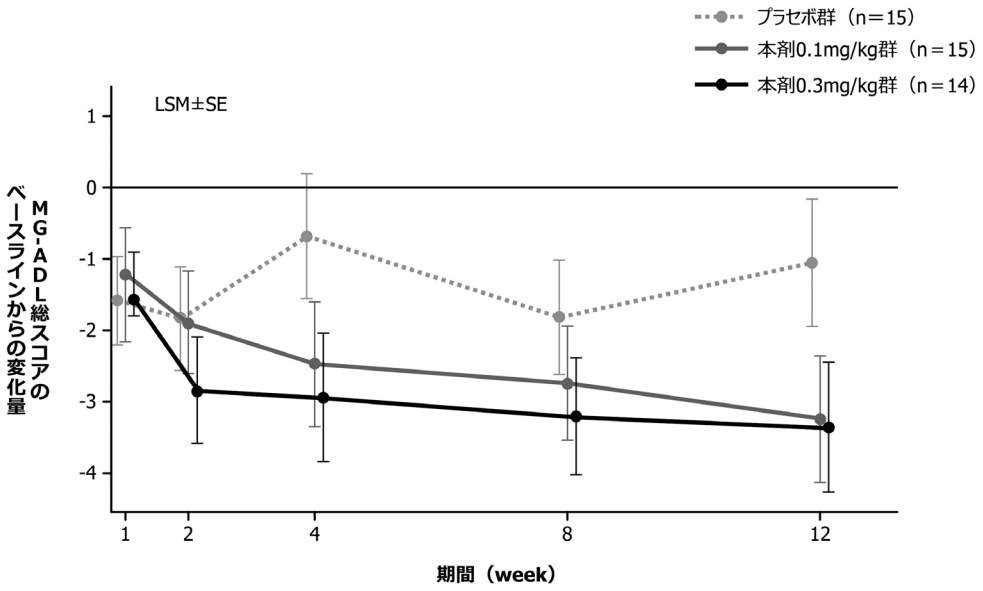
Week 24におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）（LOCF）は、本剤0.1mg/kg群で−6.05（5.31）及び本剤0.3mg/kg群で−7.50（5.24）であった。
Week 24におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量（LOCF、MMRM）のLSM［80%信頼区間（CI）］は、本剤0.1mg/kg群で−5.8（−7.0〜−4.5）及び本剤0.3mg/kg群で−6.9（−8.2〜−5.6）であった。

・副次評価項目：Week 12におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量

① 主要パート

Week 12におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量は、本剤0.1mg/kg群及び0.3mg/kg群のプラセボ群とのLSMの差が、本剤0.1mg/kg群で−2.2、本剤0.3mg/kg群で−2.3であり、統計学的に有意な差であった（それぞれp=0.0470、p=0.0392、LOCF、ANCOVA）。

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



Note：LSM及びSEは治験薬を因子、ベースラインのMG-ADL総スコアを共変量としたANCOVAモデルで算出した。

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

	プラセボ群 N=15	本剤 0.1mg/kg群 N=15	本剤 0.3mg/kg群 N=14
ベースライン			
n	15	15	14
平均値 (SD)	8.8 (3.6)	6.9 (3.3)	7.6 (2.6)
中央値	9.0	7.0	7.5
最小値, 最大値	3, 14	0, 11	2, 11
Week 12			
n	15	15	14
LSM (SE)[a]	−1.1 (0.9)	−3.3 (0.9)	−3.4 (0.9)
80% CI	(−2.2～0.1)	(−4.4～−2.1)	(−4.6～−2.2)
LSMの差 (SE)[b]	−	−2.2 (1.3)	−2.3 (1.3)
80% CI[b]	−	(−3.9～−0.5)	(−4.0～−0.6)
片側p値[b]	−	0.0470	0.0392

a.LSM、SE、信頼区間、p値は、治験薬を因子、ベースラインのMG-ADL総スコアを共変量としたANCOVAモデルで算出した。
b.本剤群のp値（片側、有意水準0.10）、LSMの差、信頼区間はプラセボ群との比較

② 主要パート及び継続パート

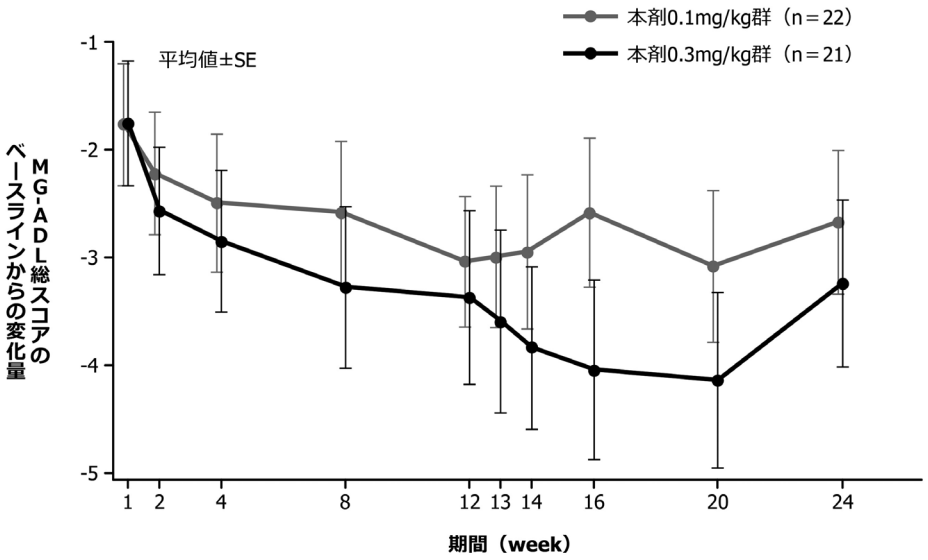
Week 12、24、及び84におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量（SD）（observed case）は、本剤0.1mg/kg群でそれぞれ−3.2（2.8）（n=21）、−2.9（3.2）（n=20）、及び−3.2（3.3）（n=12）、本剤0.3mg/kg群でそれぞれ−3.7（3.7）（n=19）、−3.4（3.5）（n=19）、及び−5.2（4.5）（n=6）であった。

③　本剤投与開始後の24週間

本剤投与開始後の24週間におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量の推移を図に、MG-ADL総スコアのベースラインからの変化量（LOCF）を表に示した。

Week 12におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、本剤0.1mg/kg群で−3.05（2.85）及び本剤0.3mg/kg群で−3.38（3.71）であり、Week 24では、それぞれ−2.68（3.15）及び−3.25（3.46）であった。

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



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

	本剤 0.1mg/kg群 N=22		本剤 0.3mg/kg群 N=21	
	値	CFB	値	CFB
ベースライン				
n	22	−	21	−
平均値(SD)	6.91 (2.78)	−	7.19 (3.53)	−
中央値	7.00	−	7.00	−
最小値, 最大値	0.0, 11.0	−	0.0, 14.0	−
Week 1				
n	22	22	21	21
平均値 (SD)	5.14 (3.37)	−1.77 (2.67)	5.43 (4.14)	−1.76 (2.66)
中央値	5.00	−0.50	5.00	−1.00
最小値, 最大値	0.0, 11.0	−8.0, 2.0	0.0, 15.0	−8.0, 1.0
Week 2				
n	22	22	21	21
平均値 (SD)	4.68 (3.34)	−2.23 (2.67)	4.62 (3.83)	−2.57 (2.71)

中央値	4.00	−2.00	4.00	−2.00
最小値, 最大値	0.0, 12.0	−7.0, 1.0	0.0, 14.0	−9.0, 1.0
Week 4				
n	22	22	21	21
平均値 (SD)	4.41 (3.47)	−2.50 (3.00)	4.33 (3.60)	−2.86 (3.02)
中央値	4.00	−1.50	4.00	−3.00
最小値, 最大値	0.0, 11.0	−8.0, 2.0	0.0, 14.0	−11.0, 0.0
Week 8				
n	22	22	21	21
平均値 (SD)	4.32 (3.30)	−2.59 (3.13)	3.90 (3.81)	−3.29 (3.45)
中央値	4.00	−2.50	3.00	−3.00
最小値, 最大値	0.0, 12.0	−9.0, 1.0	0.0, 14.0	−11.0, 1.0
Week 12				
n	22	22	21	21
平均値 (SD)	3.86 (2.90)	−3.05 (2.85)	3.81 (4.23)	−3.38 (3.71)
中央値	4.00	−2.50	3.00	−2.00
最小値, 最大値	0.0, 10.0	−10.0, 1.0	0.0, 14.0	−11.0, 2.0
Week 13				
n	22	22	20	20
平均値 (SD)	3.91 (3.32)	−3.00 (3.10)	3.65 (4.31)	−3.60 (3.80)
中央値	4.00	−2.50	2.50	−3.50
最小値, 最大値	0.0, 11.0	−9.0, 3.0	0.0, 14.0	−11.0, 2.0
Week 14				
n	22	22	20	20
平均値 (SD)	3.95 (3.42)	−2.95 (3.36)	3.40 (3.76)	−3.85 (3.38)
中央値	3.50	−3.00	3.00	−3.00
最小値, 最大値	0.0, 11.0	−10.0, 3.0	0.0, 14.0	−10.0, 1.0
Week 16				
n	22	22	20	20
平均値 (SD)	4.32 (3.62)	−2.59 (3.26)	3.20 (4.06)	−4.05 (3.75)
中央値	4.50	−2.00	2.00	−3.00
最小値, 最大値	0.0, 13.0	−10.0, 3.0	0.0, 14.0	−11.0, 1.0
Week 20				
n	22	22	20	20
平均値 (SD)	3.82 (3.35)	−3.09 (3.32)	3.10 (3.96)	−4.15 (3.65)
中央値	4.00	−3.00	2.00	−3.00
最小値, 最大値	0.0, 11.0	−11.0, 3.0	0.0, 14.0	−11.0, 1.0
Week 24				
n	22	22	20	20
平均値 (SD)	4.23 (3.29)	−2.68 (3.15)	4.00 (4.21)	−3.25 (3.46)
中央値	4.00	−2.00	2.00	−2.00
最小値, 最大値	0.0, 11.0	−11.0, 3.0	0.0, 14.0	−10.0, 0.0

CFB：ベースラインからの変化量

Note：被験者は、主要パートと、継続パートの初めの12週間の組み合わせ、又は継続パートの24週間の期間で、24週間の治療を完了することができた。この評価では主要パートの本剤投与群及び、主要パートにてプラセボ群であり、のちに継続パートで本剤投与が行われた被験者を含んでいる。

Week 24におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量（LOCF、MMRM※）のLSM（80% CI）は、本剤0.1mg/kg群で−2.6（−3.5～−1.7）及び本剤0.3mg/kg群で−3.0（−3.9～−2.1）であった。

※ 治験薬、来院、治験薬と来院の交互作用項を因子、試験パートとベースラインのMG-ADL総スコアを共変量とした。非構造化共分散行列を用いて、被験者内変動を説明した。

・その他の副次評価項目における結果

① MGC総スコア

- 主要パート

Week 12の本剤0.3mg/kg群におけるMGC総スコアのベースラインからの変化量（LOCF、ANCOVA※）では、プラセボ群とのLSMの差は−4.1で、統計学的に有意な差が認められた［p=0.0391（片側、有意水準0.01）］。本剤0.1mg/kg群とプラセボ群とのLSMの差は−2.0で、統計学的に有意な差ではなかった［p=0.1866（片側、有意水準0.01）］。

※ 治験薬を因子、ベースラインのMGC総スコアを共変量としたANCOVAモデル

- 本剤投与開始後の24週間

Week 8におけるMGC総スコアのベースラインからの変化量（LOCF）の平均値（SD）は、本剤0.1mg/kg群で−5.8（6.6）及び0.3mg/kg群で−6.6（6.1）であり、Week 24では、それぞれ−6.3（6.7）及び−7.6（7.8）であった。

Week 24 におけるMGC総スコアのベースラインからの変化量（LOCF、MMRM※）のLSM（80% CI）は、本剤0.1mg/kg群で−5.9（−7.4～−4.5）及び本剤0.3mg/kg群で−7.3（−8.8～−5.7）であった。

※ 治験薬、来院、治験薬と来院の交互作用項を因子、試験パートとベースラインのMGC総スコアを共変量とした。非構造化共分散行列を用いて、被験者内変動を説明した。

② QMG総スコアの3点以上の低下

- 主要パート

Week 12におけるQMG総スコア（主要評価項目）が3点以上低下した被験者の割合（LOCF）は、プラセボ群の8例（53.3%）に対し、本剤0.1mg/kg群では10例（66.7%）及び本剤0.3mg/kg群では10例（71.4%）であった。

- 本剤投与開始後の24週間

Week 24にQMG総スコアがベースラインから3点以上低下した被験者の割合は、本剤0.1mg/kg群で63.6%及び本剤0.3mg/kg群で85.0%であった。QMGレスポンダー解析における被験者数が少ないため、結果の解釈は限定的である。

③ レスキュー療法

- 主要パート

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

- 本剤投与開始後の24週間

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

■安全性の結果

・有害事象発現状況

● 主要パート

TEAEは本剤0.1mg/kg群で15例（100%）、0.3mg/kg群で12例（85.7%）、及びプラセボ群で14例（93.3%）に発現し、治験薬と関連ありと判断されたTEAE（副作用）はそれぞれ8例（53.3%）、3例（21.4%）及び5例（33.3%）であった。最もよくみられた副作用（PT別）は頭痛（7例、15.9%）で、次いで注射部位内出血及び注射部位痂皮（各3例、6.8%）であった。これらの副作用の投与群別の発現割合は、本剤0.1mg/kg群、0.3mg/kg群、及びプラセボ群でそれぞれ、頭痛は4例（26.7%）、2例（14.3%）、及び1例（6.7%）、注射部位内出血は 2例（13.3%）、0例、及び1例（6.7%）、注射部位痂皮は3例（20.0%）、0例、及び0例であった。いずれの投与群でもグレード3以上の副作用、死亡に至った有害事象、重篤な副作用、及び治験薬の投与中止に至った副作用は認められなかった。

● 本剤投与開始後の24週間

投与開始後の24週間では、本剤投与群全体で 43例（100%）に TEAE が発現した。投与群別の内訳は、本剤0.1mg/kg群で22例（100%）及び0.3mg/kg群で 21例（100%）であり、副作用は本剤投与群全体で16例（37.2%）に発現した。最もよく見られた副作用は注射部位内出血及び頭痛（各6例、14.0%）で、次いで注射部位痂皮及び悪心（各3例、7.0%）であった。いずれの投与群でもグレード3以上の副作用、死亡に至った有害事象、重篤な副作用、及び治験薬の投与中止に至った副作用は認められなかった。

2) 海外第Ⅰ相試験(UP0112 試験：外国人データ)[2)]

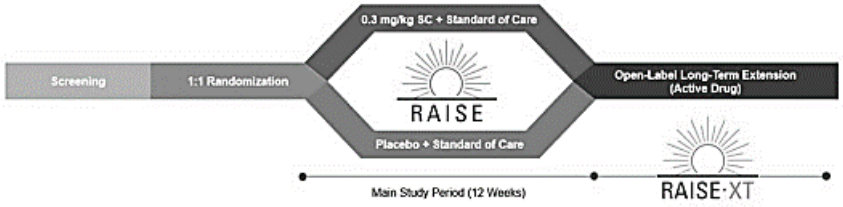
「Ⅵ.2.(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国際共同第III相二重盲検試験（MG0010試験）[9~11)]

目 的	全身型重症筋無力症（gMG）患者における本剤の安全性、忍容性、及び有効性を評価する
試験デザイン	第III相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験 （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、日本 75 施設）
対 象	成人gMG患者：174例（日本人患者16例を含む） ［本剤0.3mg/kg群：86例（日本人7例）、プラセボ群：88例（日本人9例）］
主な選択基準	1）年齢が18歳以上75歳未満の男性又は女性 2）スクリーニング時にgMG［米国重症筋無力症研究財団（MGFA）の重症度基準でClass II～IV］と診断された者 3）スクリーニング時の血清中抗アセチルコリン受容体抗体が陽性の者 4）スクリーニング時及びベースライン時のMG-ADL総スコアが6以上の者 5）抗アセチルコリンエステラーゼ薬を10時間以上中止した状態でスクリーニング時及びベースライン時のQMG総スコアが12以上の者

<table>
<tr><td></td><td>6）スクリーニング時及びベースライン時の4項目以上のQMG総スコアが2以上の者
7）コルチコステロイドの用量がベースラインの30日以上前から変更されておらず、投与期間の12週間に変更予定がない者
8）免疫抑制剤がベースラインの30日以上前から変更されておらず（用量を含む）、投与期間の 12週間に変更予定がない者</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>本試験は、スクリーニング期間（最長4週間）及び投与期間（12週間）から構成された。


被験者をベースライン時の Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living（MG-ADL）総スコア（9以下又は10以上）、Quantitative Myasthenia Gravis（QMG）総スコア（17以下又は18以上）、及び地理的地域（北米、欧州、及び東アジア）に基づいて層別化し、本剤群又はプラセボ群のいずれかに 1:1 の割合で割り付けて、治験薬を反復皮下投与した。
被験者は本剤0.3mg/kg又はプラセボを盲検下で反復自己皮下投与した。
継続試験（MG0011 試験）の選択基準に適合している場合に、すべての被験者は 12週間の投与期間終了時に継続試験で本剤の投与を受けることを選択できた。
投与量：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本剤を含む自己投与用の製剤として被験薬を供給した。
<table>
<tr><th>Minimum (nominal) target dose (mg/kg)</th><th>Actual dose (mg)</th><th>Weight range (kg)</th><th>Dose range (mg/kg)</th></tr>
<tr><td>0.3</td><td>16.6</td><td>≥43 to <56</td><td>0.30 to 0.39</td></tr>
<tr><td>0.3</td><td>23.0</td><td>≥56 to <77</td><td>0.30 to 0.41</td></tr>
<tr><td>0.3</td><td>32.4</td><td>≥77 to 150</td><td>0.22 to 0.42</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>Week 12におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量（検証的な解析項目）</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>・Week 12におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量
・Week 12における Myasthenia Gravis Composite（MGC）総スコアのベースラインからの変化量
・Week 12における Myasthenia Gravis-Quality of Life revised（MG-QOL15r）総スコアのベースラインからの変化量
・安全性（TEAE, 注目すべき TEAE等）、免疫原性、PK、PD</td></tr>
<tr><td>探索的評価項目</td><td>・レスキュー療法を受けず、Week 12にMGFA-PISのMMを達成した被験者の割合
・Week 12におけるWPAI：SHP、EQ-5D-5L及び視覚的アナログスケール（VAS）、Neuro-QoL SF Fatigueスコアのベースラインからの変化量
・MG-ADL、QMG、MG-QOL15r、及びMGC総スコアのレスポンダー解析（レスキュー療法を受けなかった被験者におけるベースラインからの変化量）
・Week 12におけるMG-ADL、QMG、MG-QOL15r、及びMGC構成スコア（眼筋、延髄、呼吸機能、並びに四肢及び脊椎機能サブスコア）のベースラインからの変化量</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>有効性：
・主要解析では、mITT 集団を対象に Week 12 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量［最小二乗（LS）平均値］を本剤群とプラセボ群で比較した（両側、有意水準 0.05）。
・主要評価項目について、治験薬、ベースラインの MG-ADL 及び QMG 総スコア、地理的地域（北米、欧州、及び東アジア）、治験薬と来院の交互作用項、並びにベースラインの MG-ADL 総スコアと来院の交互作用項を固定効果、被験者を変量効果とした共分散分析（ANCOVA）［mixed model repeated measures（MMRM）］で投与群間の差を評価した。この ANCOVA（MMRM）では、Week 1、2、4、8、及び 12 のデータを評価した。</td></tr>
</table>

	・副次評価項目の統計解析では、多重性を考慮し、試験全体における第一種の過誤を制御した（両側、有意水準 0.05）。これには、第一種の過誤を制御する 2 つの仮説族それぞれに対応した異なる検定手順を備えた並列型 gatekeeping 法を用いた。仮説族 1 には重要な副次評価項目を含み、固定順序法により Week 12 におけるベースラインからの変化量を QMG 総スコア、MGC 総スコア、MG-QOL15r 総スコアの順に検定した。仮説族 1 のすべての副次評価項目が統計学的に有意（両側、第一種の過誤確率 5%）であった場合に、仮説族 2（仮説族 1 を除くすべての副次評価項目）を Holm 法（両側）で検定した。連続変数で表される各副次評価項目（QMG、MGC、及び MG-QOL15r 総スコアの Week 12 におけるベースラインからの変化量）について、mITT 集団を対象に ANCOVA（MMRM）で解析した。 安全性: SSを対象に解析した。 PK: PK-PPSを対象に解析した。 有効性の主要及び副次評価項目について、部分集団解析※を実施した。 ※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分類、ベースライン時のMG-ADL総スコア、ベースライン時のQMG総スコア、地理的地域、民族、治療抵抗性の有無、クリーゼの既往の有無、胸腺摘除術歴の有無、ステロイドによる治療歴の有無、ベースライン時のステロイドの使用の有無、免疫抑制剤による治療歴の有無（ステロイドを除く）、ベースライン時の免疫抑制剤（ステロイドを除く）使用の有無、IVIg、SCIg、又はPLEXによる治療歴の有無、胸腺腫の診断の有無、COVID-19流行期における登録タイミング、COVID-19流行期における12週の来院タイミングなど 日本人集団について、TEAE の安全性解析、並びに被験者特性、有効性評価項目、PK、PD、及び免疫原性を解析した。

■患者背景

人口統計学的特性（mITT集団）及び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を表に示した。

mITT集団全体のベースラインの人口統計学的特性は、平均年齢が53.0歳（範囲：19～75 歳）、被験者の半数以上が女性（56.9%）、大多数が白人（73.6%）及びヒスパニック系又はラテン系以外（86.8%）であった。体重及び体格指数（BMI）の平均値（SD）は、それぞれ89.1（24.77）kg及び31.0（7.63）kg/m^2であった。日本人被験者は16例（9.2%、本剤群：7/86例 8.1%、プラセボ群：9/88例 10.2%）であった。

ベースラインの疾患特性は、多様な重症度及び罹病期間を有するgMG集団が選択されたことを示した（表）。ベースラインのMG-ADL総スコアの平均値（SD）は、本剤群が10.3（2.5）、プラセボ群が10.9（3.4）、QMG総スコアの平均値（SD）は、それぞれ18.7（3.6）、19.4（4.5）であった。発症年齢の中央値は、本剤群が43.0歳、プラセボ群が44.5歳、クリーゼの既往有りの被験者の割合は、それぞれ32.6%、33.0%、治療抵抗性gMGの被験者の割合は、それぞれ51.2%、50.0%であった。MGFA 分類のClass II（軽度）の被験者の割合は本剤群で25.6%及びプラセボ群で30.7%、Class III（中等度）の被験者の割合はそれぞれ69.8%及び64.8%であった。本剤群及びプラセボ群でそれぞれ約5%の被験者が、Class IV（重度）であった。過去に胸腺摘除術を受けた被験者の割合は、本剤群が52.3%、プラセボ群が42.0%であった。

人口統計学的特性―mITT集団

	プラセボ群 N=88	本剤群 N=86	全体 N=174
性別、n (%)			
女性	47 (53.4)	52 (60.5)	99 (56.9)
男性	41 (46.6)	34 (39.5)	75 (43.1)
人種、n (%)			
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	1 (1.1)	0	1 (0.6)
アジア人	14 (15.9)	7 (8.1)	21 (12.1)
黒人	7 (8.0)	6 (7.0)	13 (7.5)
ハワイ先住民又は太平洋諸島先住民	0	0	0
白人	62 (70.5)	66 (76.7)	128 (73.6)
その他/混血	0	0	0
不明	4 (4.5)	7 (8.1)	11 (6.3)
民族、n (%)			
ヒスパニック系又はラテン系	5 (5.7)	7 (8.1)	12 (6.9)
ヒスパニック系又はラテン系以外	79 (89.8)	72 (83.7)	151 (86.8)
不明	4 (4.5)	7 (8.1)	11 (6.3)
地理的地域、n (%)			
東アジア（日本）	9 (10.2)	7 (8.1)	16 (9.2)
欧州	33 (37.5)	34 (39.5)	67 (38.5)
北米	46 (52.3)	45 (52.3)	91 (52.3)
年齢(歳)[a]			
n	88	86	174
平均値 (SD)	53.3 (15.7)	52.6 (14.6)	53.0 (15.1)
中央値	55.5	54.5	55.0
最小値, 最大値	19, 75	21, 75	19, 75
年齢区分(歳)、n (%) [b]			
≤18	0	0	0
19 ～ <65	62 (70.5)	64 (74.4)	126 (72.4)
≥65	26 (29.5)	22 (25.6)	48 (27.6)
体重(kg)			
n	88	86	174
平均値 (SD)	88.2 (26.58)	90.1 (22.87)	89.1 (24.77)
中央値	87.0	85.5	86.5
最小値, 最大値	41, 169	50, 145	41, 169
体重区分 (kg)、n (%)			
<56	6 (6.8)	5 (5.8)	11 (6.3)
56 ～ <77	25 (28.4)	21 (24.4)	46 (26.4)
77 ～ <150	54 (61.4)	60 (69.8)	114 (65.5)
≥150	3 (3.4)	0	3 (1.7)
身長 (cm)			
n	88	86	174
平均値 (SD)	169.52 (9.98)	169.25 (10.51)	169.39 (10.21)
中央値	168.00	168.00	168.00
最小値, 最大値	150.0, 200.0	147.6, 193.0	147.6, 200.0
BMI (kg/m^2)			
n	88	86	174
平均値 (SD)	30.5 (8.02)	31.4 (7.22)	31.0 (7.63)
中央値	29.0	30.5	30.0
最小値, 最大値	16, 54	19, 50	16, 54

Note：フランスでは条例により人種及び民族は記録されなかった。

a. インフォームドコンセントに署名した年齢

b. Clinicaltrials.gov の年齢区分

ベースラインの疾患特性及びgMGの既往歴—mITT集団

	プラセボ群 N=88	本剤群 N=86	全体 N=174
スクリーニング時のMGFA分類、n (%)			
クラスII	27 (30.7)	22 (25.6)	49 (28.2)
クラスIII	57 (64.8)	60 (69.8)	117 (67.2)
クラスIV	4 (4.5)	4 (4.7)	8 (4.6)
発症時年齢 (歳)			
n	88	85	173
平均値 (SD)	44.02 (18.67)	43.47 (17.35)	43.75 (17.98)
中央値	44.50	43.00	44.00
最小値, 最大値	9.0, 73.0	13.0, 73.0	9.0, 73.0
罹病期間 (年)			
n	88	86	174
平均値 (SD)	8.96 (10.43)	9.34 (9.47)	9.15 (9.94)
中央値	4.75	5.55	5.00
最小値, 最大値	0.2, 51.9	0.1, 42.3	0.1, 51.9
発症時の症状、n (%)			
眼筋型	34 (38.6)	28 (32.6)	62 (35.6)
全身型	54 (61.4)	58 (67.4)	112 (64.4)
胸腺摘除術歴有り、n (%)	37 (42.0)	45 (52.3)	82 (47.1)
クリーゼの既往有り、n (%)	29 (33.0)	28 (32.6)	57 (32.8)
直近のMGクリーゼからの期間 (月) [a]			
n	29	28	57
平均値 (SD)	72.26 (109.76)	75.61 (91.81)	73.91 (100.45)
中央値	21.98	38.98	26.94
最小値, 最大値	1.4, 469.8	1.4, 277.6	1.4, 469.8
治療抵抗性gMG、n (%) [b]	44 (50.0)	44 (51.2)	88 (50.6)
MG-ADL総スコア			
n	88	86	174
平均値 (SD)	10.9 (3.4)	10.3 (2.5)	10.6 (3.0)
中央値	10.5	10.0	10.0
最小値, 最大値	6, 19	6, 16	6, 19
MG-ADL総スコア区分、n (%)			
≤9	33 (37.5)	33 (38.4)	66 (37.9)
≥10	55 (62.5)	53 (61.6)	108 (62.1)
QMG総スコア			
n	88	86	174
平均値 (SD)	19.4 (4.5)	18.7 (3.6)	19.1 (4.1)
中央値	18.5	18.0	18.0
最小値, 最大値	13, 36	12, 31	12, 36
QMG総スコア区分、n (%)			
≤17	38 (43.2)	38 (44.2)	76 (43.7)
≥18	50 (56.8)	48 (55.8)	98 (56.3)

a. 直近のMGクリーゼからの期間（月）は以下のように計算された: （臨床試験のDay 1－クリーゼの発生日）/（365.25/12）

b. 以下のいずれかの基準に該当した被験者を治療抵抗性と定義

・Prednisone（本邦未承認）、アザチオプリン*、ミコフェノール酸*、シクロスポリン、シクロホスファミド*、メトトレキサート*、タクロリムス、リツキシマブ*、エクリズマブ、その他のコルチコステロイド、及びその他の免疫抑制療法のうち2種類以上の治療を1年以上受けている者

・上記のうち1種類以上の治療を1年以上受けており、かつ本試験登録の12ヵ月前から慢性的にPLEX、IVIg、又は皮下免疫グロブリン療法（SCIg）を少なくとも3ヵ月間隔で受けている者

* MGの治療に対し、本邦未承認。

gMGに対する前治療薬の概要（全体の10%以上で使用）−SS

	プラセボ群(n=88)	本剤群（n=86）	全体（n=174）
Prednisone※1	72（81.8）	77（89.5）	149（85.6）
その他のコルチコステロイド	21（23.9）	22（25.6）	43（24.7）
アザチオプリン※2	37（42.0）	33（38.4）	70（40.2）
ミコフェノール酸※2	26（29.5）	31（36.0）	57（32.8）
IVIg	57（64.8）	54（62.8）	111（63.8）
IVIg、SCIg、又はPLEX	63（71.6）	57（66.3）	120（69.0）
シクロスポリン	11（12.5）	10（11.6）	21（12.1）
タクロリムス	11（12.5）	9（10.5）	20（11.5）
抗コリンエステラーゼ薬	84（95.5）	84（97.7）	168（96.6）

例数（%）

※1 本邦未承認

※2 MGの治療に対し、本邦未承認

・日本人被験者

本試験の無作為化被験者174例のうち、日本の治験実施医療機関で無作為化された被験者（以下、日本人被験者）は 16例（9.2%、本剤群：7/86例8.1%、プラセボ群：9/88例10.2%）であった。日本人16例全例（100%）が試験を完了し、MG0011 試験に移行した。安全性追跡調査を実施した被験者は0例、実施しなかった被験者は16例（100%）であった。

全体集団と日本人集団では、体重、BMI、及び過去に胸腺摘除術を受けた被験者の割合に違いが認められた。全体集団及び日本人集団における体重の平均値（SD）は89.1（24.77）kg及び67.8（15.87）kg、BMIの平均値（SD）は31.0（7.63）kg/m^{2}及び25.4（6.81）kg/m^2、過去に胸腺摘除術を受けた被験者の割合は47.1%及び75.0%であった。

治療抵抗性集団の割合は、全体集団が50.6%（88/174例）、日本人集団が87.5%（14/16例）であり、日本人集団での内訳は、本剤群が85.7%（6/7例）、プラセボ群が88.9%（8/9例）であった。

・ベースライン時の疾患特性（IVIg、SCIg又はPLEXによる治療歴の有無）

IVIg、SCIg又はPLEXによる治療歴がない被験者は54/174例、治療歴がある被験者は120/174例であり、MGFA 分類のClass II（軽度）の被験者は、それぞれ21/54例、28/120例であった。診断からの平均罹病期間は、IVIg、SCIg又はPLEXによる治療歴がない集団では本剤群で5.9年、プラセボ群で4.9年、治療歴がある集団では本剤群で11.1年、プラセボ群で10.6年であった。胸腺摘除術歴を受けた被験者は、IVIg、SCIg又はPLEXによる治療歴がない集団で10/54例、治療歴がある集団で72/120例であった。

■有効性の結果

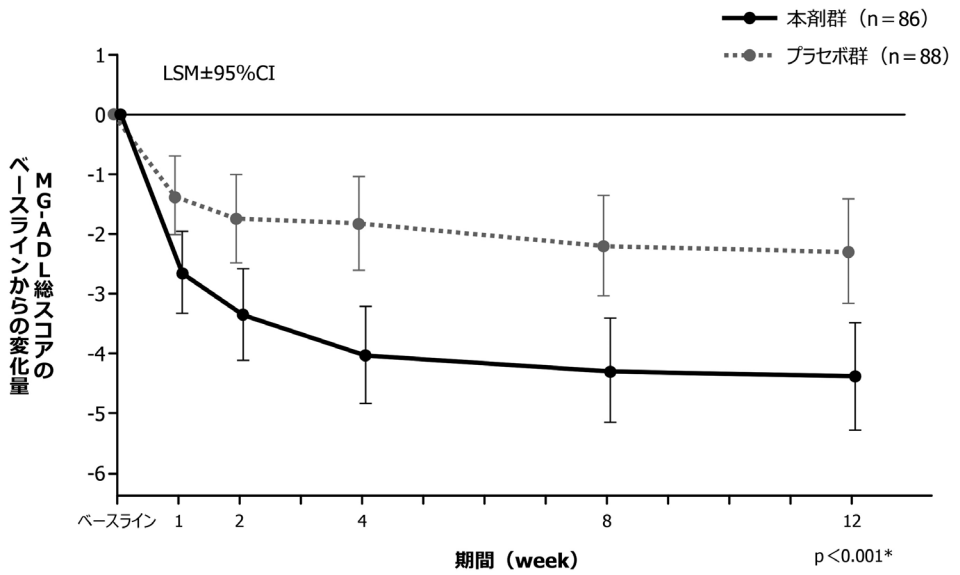
① 主要評価項目：Week 12におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量（検証的な解析項目）

MG-ADL総スコアのベースラインからの変化量の推移を図に、MG-ADL総スコアのベースラインからの変化量を表に示した。

Week 12におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量のLSM［標準誤差（SE）］は、本剤群で−4.39（0.45）及びプラセボ群で−2.30（0.44）であった。本剤群とプラセボ群のLSMの差は−2.09で、統計学的に有意であった［p<0.001（95% CI：−3.24〜−0.95）、MMRM、ANCOVA（検証的な解析結果）］。

本剤群のベースラインからの変化量のLSM（95%CI）は、Week 1で−2.65（−3.34〜−1.96）、Week 4で−4.03（−4.83〜−3.23）、Week 12で−4.39（−5.28〜−3.50）であった。

MG-ADL総スコアのベースラインからの変化量の推移（MMRM、ANCOVA）－mITT集団



＊治験薬、ベースラインのMG-ADL及びQMG総スコア、地理的地域（北米、欧州、及び東アジア）、治験薬と来院の交互作用項、並びにベースラインのMG-ADL総スコアと来院の交互作用項を固定効果、被験者を変量効果としたANCOVA（MMRM）モデル解析

MG-ADL総スコアのベースラインからの変化量（MMRM、ANCOVA）（検証的な解析結果）－mITT集団

	プラセボ群 N=88	本剤群 N=86
Week 12		
LSM (SE)	−2.30 (0.44)	−4.39 (0.45)
95% CI	−3.17～−1.43	−5.28～−3.50
LSMの差(SE) [a]	—	−2.09 (0.58)
95% CI	—	−3.24～−0.95
p値 [b]	—	<0.001

Note：ベースラインは治療期間中における、初回の IMP の注射投与前の最後に得られた値と定義され、不明な場合はスクリーニングの際の値とした。

Note：レスキュー療法後の MG-ADL スコアの記録 (ICE1)、死亡、及び筋無力症クリーゼ (ICE2) は治療失敗と判断された。ICE1 及び ICE2 による欠損値は、ベースラインの MG-ADL 総スコア又は最後に記録された MG-ADL 総スコアのいずれかの高い方によって代替された。その他の欠損値は MAR の仮定のもと、最尤推定法によって処理された。

Note：主要評価項目は、治験薬、ベースラインの MG-ADL 及び QMG 総スコア、地理的地域（北米、欧州、及び東アジア）、治験薬と来院の交互作用項、並びにベースラインの MG-ADL 総スコアと来院の交互作用項を固定効果、被験者を変量効果とした ANCOVA（MMRM）で投与群間の差を評価した。この ANCOVA（MMRM）では、Week 1、2、4、8、及び 12 のデータを評価した。

a. LSM の差は本剤群の値からプラセボ群の値を減じて算出された。

b. p 値は主要評価項目である MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の主要解析に対する値。

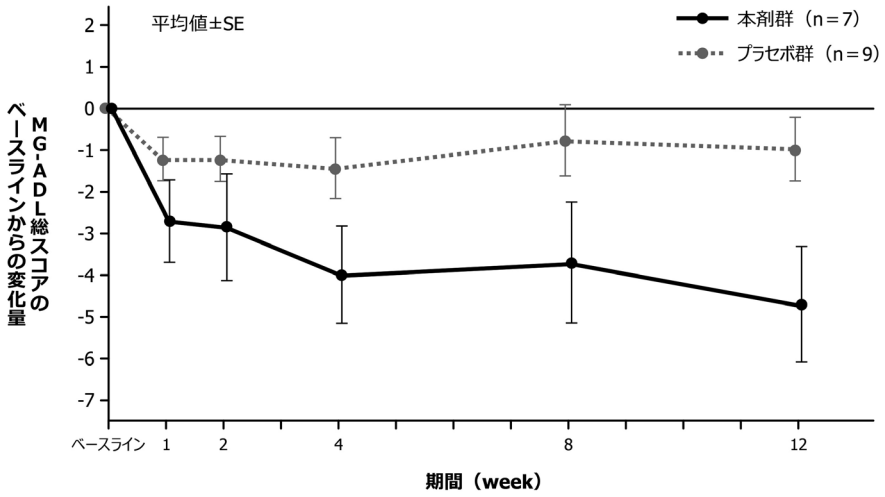
日本人集団における結果

Week 12におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量のLSM（SE）は、本剤群で−4.71（1.12）及びプラセボ群で−0.45（0.98）であった。MMRM ANCOVAによるベー

スラインからWeek 12におけるMG-ADL総スコアの両群のLSMの差は−4.26（95% CI:−7.40〜−1.12）であった。

本剤群のベースラインからの変化量のLSM（95% CI）は、Week 1で−2.70（−5.02〜−0.37）、Week 4で−3.96（−6.29〜−1.64）、Week 12で−4.71（−7.03〜−2.38）であった。

日本人集団におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量の推移−mITT集団



全体集団及び日本人集団におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量（MMRM、ANCOVA）−mITT集団

	プラセボ群	本剤群
全体, n	88	86
Week 12		
LSM (SE)	−2.30 (0.44)	−4.39 (0.45)
95% CI	−3.17〜−1.43	−5.28〜−3.50
LSMの差(SE) [a]	—	−2.09 (0.58)
95% CI	—	−3.24〜−0.95
p値 [b]	—	<0.001
日本人, n	9	7
Week 12		
LSM (SE)	−0.45 (0.98)	−4.71 (1.12)
95% CI	−2.49〜1.59	−7.03〜−2.38
LSMの差(SE) [a]	—	−4.26 (1.51)
95% CI	—	−7.40〜−1.12

Note : ベースラインは治療期間中における、初回の IMP の注射投与前の最後に得られた値と定義され、不明な場合はスクリーニングの際の値とした。

Note : レスキュー療法後の MG-ADL スコアの記録 (ICE1)、死亡、及び筋無力症クリーゼ (ICE2) は治療失敗と判断された。ICE1 及び ICE2 による欠損値は、ベースラインの MG-ADL 総スコア又は最後に記録された MG-ADL 総スコアのいずれかの高い方によって代替された。その他の欠損値は MAR の仮定のもと、最尤推定法によって処理された。

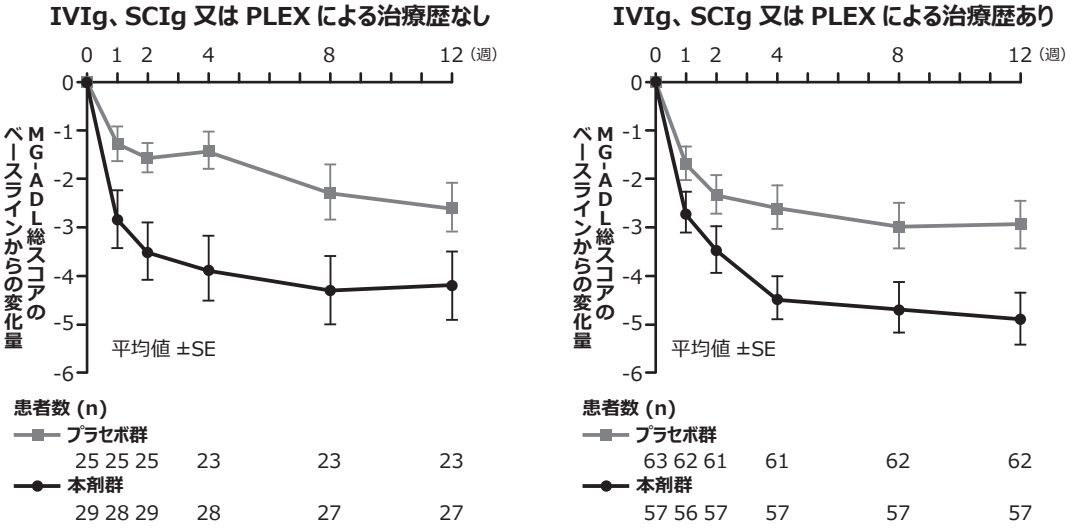
Note : 治験薬、ベースラインの MG-ADL 及び QMG 総スコア、地理的地域（北米、欧州、及び東アジア）、治験薬と来院の交互作用項、並びにベースラインの MG-ADL 総スコアと来院の交互作用項を固定効果、被験者を変量効果とした ANCOVA（MMRM）で投与群間の差を評価した。この ANCOVA（MMRM）では、Week 1、2、4、8、及び 12 のデータを評価した。

a. LSM の差は本剤群の値からプラセボ群の値を減じて算出された。

b. p 値は主要評価項目である MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の主要解析に対する値。

ベースライン時の疾患特性（IVIg、SCIg又はPLEXによる治療歴の有無）における結果

Week 12におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量の平均値（SE）は、治療歴がない集団では本剤群で−4.22（0.71）、プラセボ群で−2.61（0.50）、治療歴がある集団では本剤群で−4.93（0.54）、プラセボ群で−2.94（0.50）であった。なお、全体集団の変化量は本剤群で−4.70（0.43）、プラセボ群で−2.85（0.39）であった[平均値（SE）、記述的統計による解析]。



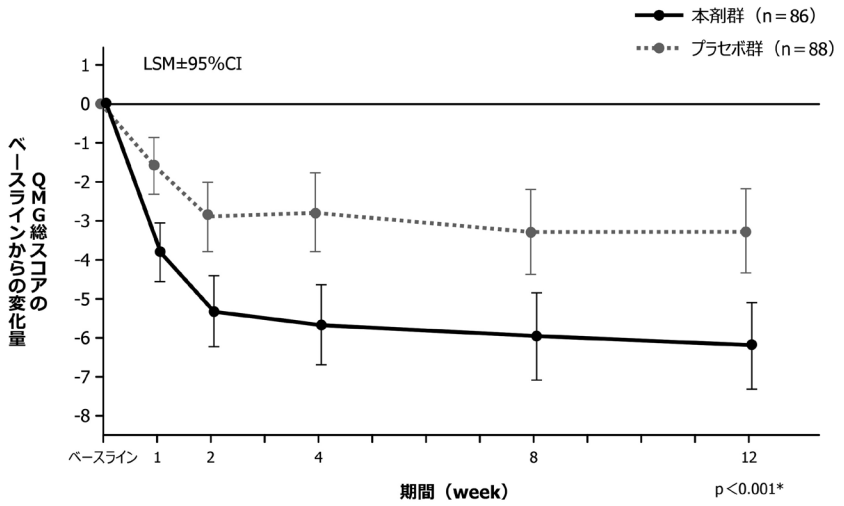
② 副次評価項目：Week 12におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量

QMG総スコアのベースラインからの変化量の推移を図に、Week 12におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量を表に示した。

Week 12におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量のLSM（SE）は、本剤群で−6.19（0.56）及びプラセボ群で−3.25（0.55）であった。本剤群とプラセボ群のLSMの差は−2.94［95% CI：−4.39～−1.49（p<0.001）］であった。

本剤群のベースラインからの変化量のLSM（95% CI）は、Week 1で－3.79（－4.54～－3.03）、Week 4で－5.65（－6.67～－4.63）、Week 12で－6.19（－7.29～－5.08）であった。

QMG総スコアのベースラインからの変化量の推移（MMRM、ANCOVA）－mITT集団



＊治験薬、ベースラインのMG-ADL及びQMG総スコア、地理的地域（北米、欧州、及び東アジア）、治験薬と来院の交互作用項、並びにベースラインのQMG総スコアと来院の交互作用項を固定効果、被験者を変量効果としたMMRM ANCOVAモデル解析

Week 12におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量
（MMRM、ANCOVA）－mITT集団

	プラセボ群 N=88	本剤群 N=86
Week 12		
LSM (SE)	−3.25 (0.55)	−6.19 (0.56)
95% CI	−4.32～−2.17	−7.29～−5.08
LSMの差(SE) [a]	—	−2.94 (0.73)
95% CI	—	−4.39～−1.49
p値 [b]	—	<0.001

Note：ベースラインは治療期間中における、初回の IMP の注射投与前の最後に得られた値と定義され、不明な場合はスクリーニングの際の値とした。

Note：レスキュー治療後の QMG 総スコア (ICE1) 、死亡、又は筋無力症クリーゼ (ICE2) は治療失敗と判断された。ICE1 及び ICE2 による欠損値は、ベースラインの QMG 総スコア又は最後に記録された QMG 総スコアのいずれかの高い方によって代替された。その他の欠損値は MAR の仮定のもと、最尤推定法によって処理された。

Note：治験薬、ベースラインの MG-ADL 及び QMG 総スコア、地理的地域（北米、欧州、及び東アジア）、治験薬と来院の交互作用項、並びにベースラインの QMG 総スコアと来院の交互作用項を固定効果、被験者を変量効果とした ANCOVA（MMRM）で投与群間の差を評価した。この ANCOVA（MMRM）では、Week 1、2、4、8、及び 12 のデータを評価した。

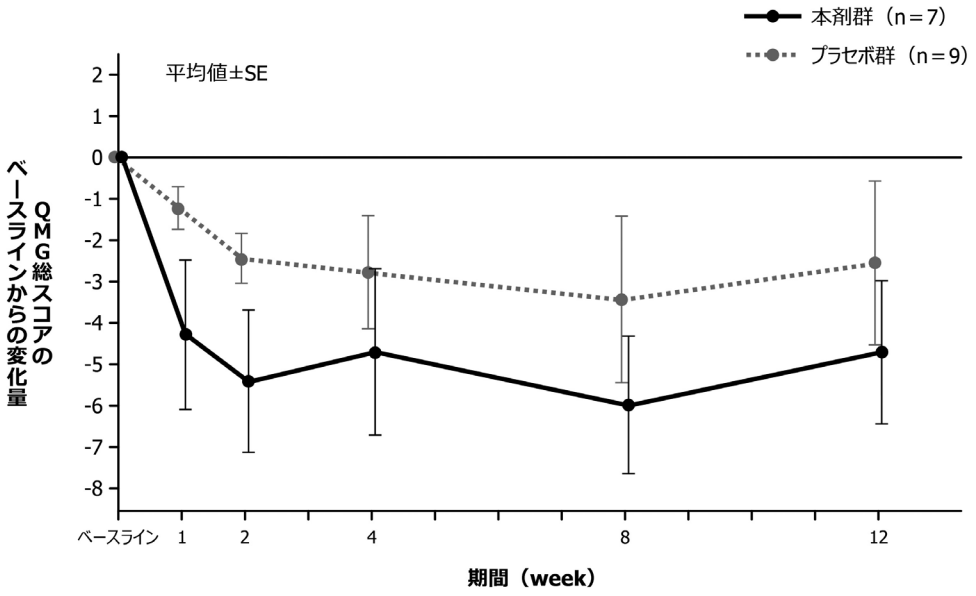
a. LSM の差は本剤群の値からプラセボ群の値を減じて算出された。

b. p 値は主要解析の副次的評価項目である Week12 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量に対する値。多重性を調整するため、主要解析の Week12 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの差が統計学的に有意（両側、有意水準 0.05）である場合に、この結果は統計学的に有意であると判断された。

日本人集団における結果

Week 12におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量の平均値（SE）は、本剤群で−4.71（1.73）及びプラセボ群で−2.56（2.01）であった。

日本人集団におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量の推移―mITT集団



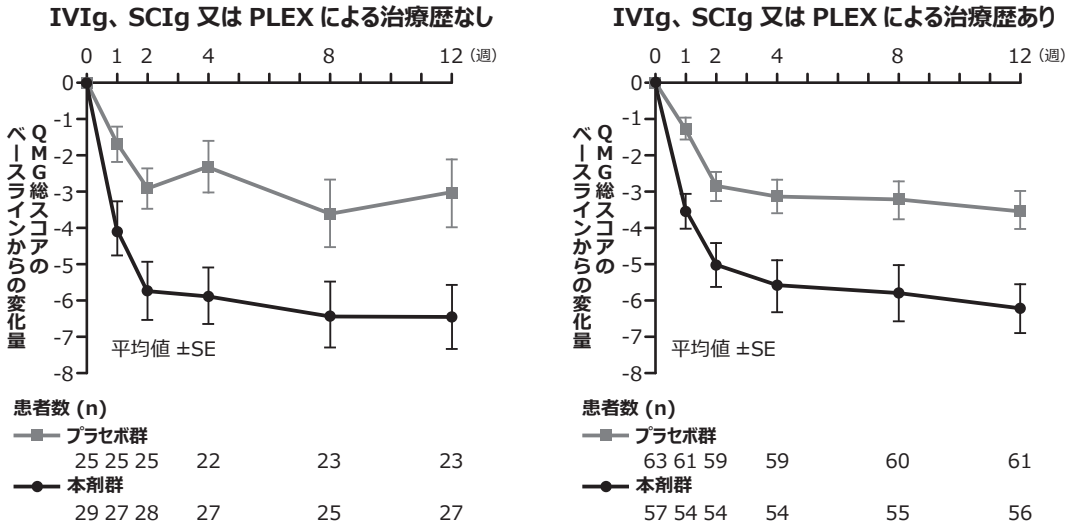
全体集団及び日本人集団のQMG総スコアのベースラインからの変化量―mITT集団

	プラセボ群	本剤群
全体, n	88	86
Week 12		
平均値 (SD)	−3.38 (4.21)	−6.31 (4.92)
中央値	−3.00	−6.00
最小値, 最大値	−15.0, 3.0	−18.0, 3.0
日本人, n	9	7
Week 12		
平均値 (SE)	−2.56 (2.01)	−4.71 (1.73)
中央値	−1.00	−4.00
最小値, 最大値	−15.0, 3.0	−13.0, 1.0

Note：ベースラインからの変化量はベースライン後の値からベースラインの値を減じたものと定義された。
ベースラインからの低下は症状の改善を示す。

ベースライン時の疾患特性（IVIg、SCIg又はPLEXによる治療歴の有無）における結果

Week 12におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量の平均値（SE）は、治療歴がない集団では本剤群で−6.48（0.88）、プラセボ群で−3.04（0.94）、治療歴がある集団では本剤群で−6.23（0.68）、プラセボ群で−3.51（0.53）であった。なお、全体集団の変化量は本剤群で−6.31（0.54）、プラセボ群で−3.38（0.46）であった[平均値（SE）、記述的統計による解析]。



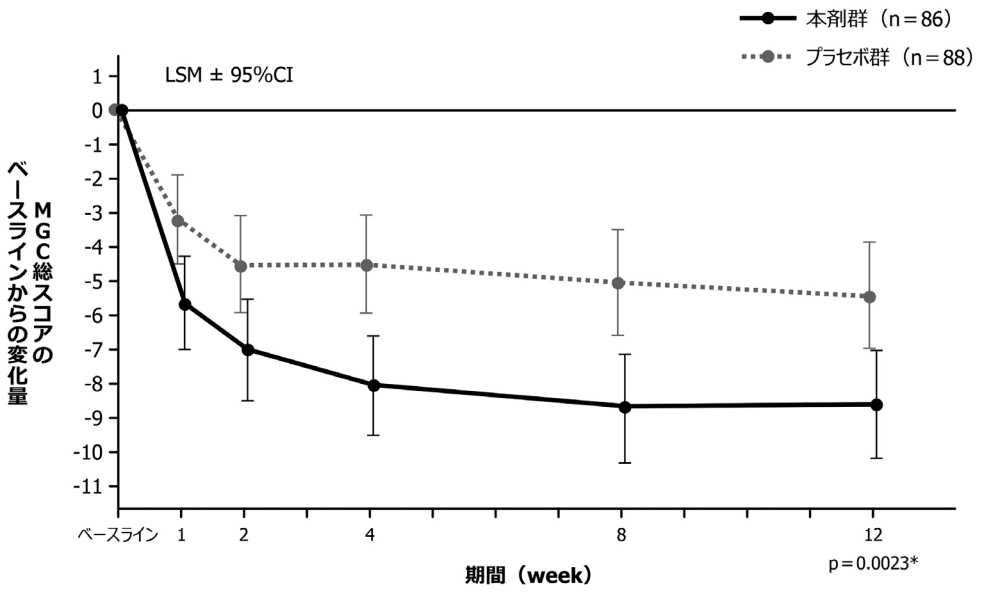
③ 副次評価項目：Week 12におけるMGC総スコアのベースラインからの変化量

MGC総スコアのベースラインからの変化量の推移を図に、Week 12におけるMGC総スコアのベースラインからの変化量を表に示した。

Week 12におけるMGC総スコアのベースラインからの変化量のLSM（SE）は、本剤群で−8.62（0.81）及びプラセボ群で−5.42（0.79）であった。本剤群とプラセボ群のLSMの差は−3.20［95% CI：−5.24～−1.16（p=0.0023）］であった。

本剤群のベースラインからの変化量のLSM（95% CI）は、Week 1で－5.65（－7.02～－4.28）、Week 4で－8.07（－9.55～－6.58）、Week 12で－8.62（－10.22～－7.01）であった。

MGC総スコアのベースラインからの変化量の推移（MMRM、ANCOVA）－mITT集団



＊治験薬、ベースラインのMG-ADL、QMG及びMGC総スコア、地理的地域（北米、欧州、及び東アジア）、治験薬と来院の交互作用項、並びにベースラインのMGC総スコアと来院の交互作用項を固定効果、被験者を変量効果としたMMRM ANCOVAモデル解析

Week 12におけるMGC総スコアのベースラインからの変化量
（MMRM、ANCOVA）－mITT集団

	プラセボ群 N=88	本剤群 N=86
Week 12		
LSM (SE)	−5.42 (0.79)	−8.62 (0.81)
95% CI	−6.98～−3.86	−10.22～−7.01
LSMの差 (SE)[a]	—	−3.20 (1.03)
95% CI	—	−5.24～−1.16
p値[b]	—	0.0023

Note：ベースラインは治療期間中における、初回の IMP の注射投与前の最後に得られた値と定義され、不明な場合はスクリーニングの際の値とした。

Note：レスキュー治療後の MGC 総スコア (ICE1)、死亡、又は筋無力症クリーゼ (ICE2) は治療失敗と判断された。ICE1 及び ICE2 による欠測値は、ベースラインの MGC 総スコア又は最後に記録された MGC 総スコアのいずれかの高い方によって代替された。その他の欠測値は MAR の仮定のもと、最尤推定法によって処理された。

Note：治験薬、ベースラインの MG-ADL、QMG 及び MGC 総スコア、地理的地域（北米、欧州、及び東アジア）、治験薬と来院の交互作用項、並びにベースラインの MGC 総スコアと来院の交互作用項を固定効果、被験者を変量効果とした ANCOVA（MMRM）で投与群間の差を評価した。この ANCOVA（MMRM）では、Week 1、2、4、8、及び 12 のデータを評価した。

a. LSM の差は本剤群の値からプラセボ群の値を減じて算出された。

b. p 値は主要解析の副次的評価項目である Week12 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量に対する値。多重性を調整するため、主要解析にて、有効性の主要評価項目である Week12 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの差と、有効性の副次的評価項目である Week12 における QMG 総スコアがいずれも統計学的に有意（両側、有意水準 0.05）である場合に、この結果は統計学的に有意であると判断された。

日本人集団における結果

Week 12におけるMGC総スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、本剤群で−7.14（6.82）及びプラセボ群で−3.44（5.36）であった。

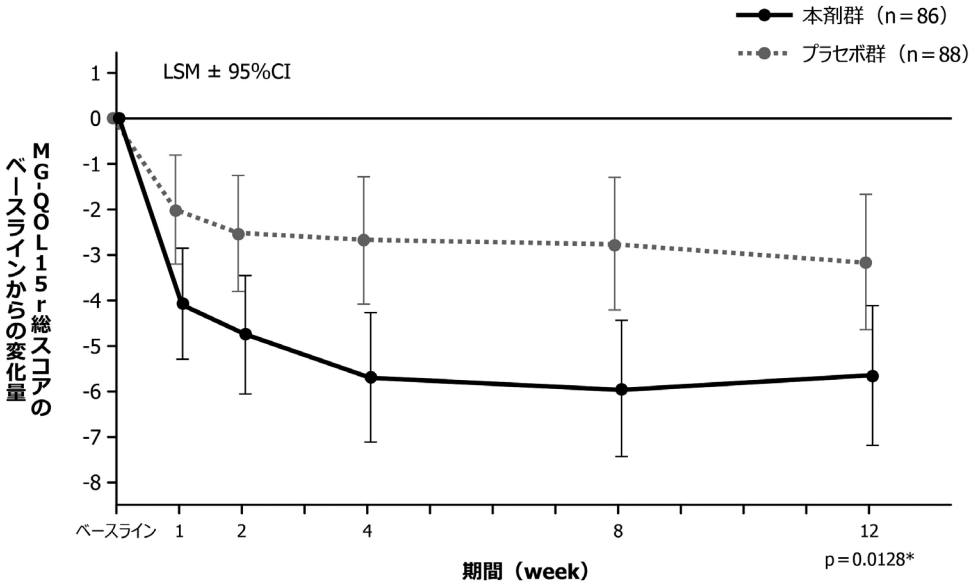
④　副次評価項目：Week 12におけるMG-QOL15r総スコアのベースラインからの変化量

MG-QOL15r総スコアのベースラインからの変化量の推移を図に、Week 12におけるMG-QOL15r総スコアのベースラインからの変化量を表に示した。

Week 12におけるMG-QOL15r総スコアのベースラインからの変化量のLSM（SE）は、本剤群で−5.65（0.77）及びプラセボ群で−3.16（0.76）であった。本剤群とプラセボ群のLSMの差は−2.49［95% CI：-4.45～−0.54（p=0.0128）］であった。

本剤群のベースラインからの変化量のLSM（95% CI）は、Week 1で−4.08（−5.30～−2.85）、Week 4で−5.69（−7.11～−4.27）、Week 12で−5.65（−7.17～−4.12）であった。

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



＊治験薬、ベースラインのMG-ADL及びQMG及びMG-QOL15r総スコア、地理的地域（北米、欧州、及び東アジア）、治験薬と来院の交互作用項、並びにベースラインのMG-QOL15r総スコアと来院の交互作用項を固定効果、被験者を変量効果としたMMRM ANCOVAモデル解析

Week 12におけるMG-QOL15r総スコアのベースラインからの変化量
（MMRM、ANCOVA）−mITT集団

	プラセボ群 N=88	本剤群 N=86
Week 12		
LSM (SE)	−3.16 (0.76)	−5.65 (0.77)
95% CI	−4.65～−1.67	−7.17～−4.12
LSMの差 (SE) [a]	—	−2.49 (0.99)
95% CI	—	−4.45～−0.54
p値 [b]	—	0.0128

Note：ベースラインは治療期間中における、初回の IMP の注射投与前の最後に得られた値と定義され、不明な場合はスクリーニングの際の値とした。

Note：レスキュー治療後の MG-QOL15r 総スコア（ICE1）、死亡、又は筋無力症クリーゼ（ICE2）は治療失敗と判断された。ICE1 及び ICE2 による欠損値は、ベースラインの MG-QOL15r 総スコア又は最後に記録された MG-QOL15r 総スコアのい

ずれかの高い方によって代替された。その他の欠損値はMARの仮定のもと、最尤推定法によって処理された。
Note：治験薬、ベースラインのMG-ADL及びQMG及びMG-QOL15r総スコア、地理的地域（北米、欧州、及び東アジア）、治験薬と来院の交互作用項、並びにベースラインのMG-QOL15r総スコアと来院の交互作用項を固定効果、被験者を変量効果としたANCOVA（MMRM）で投与群間の差を評価した。このANCOVA（MMRM）では、Week 1、2、4、8、及び12のデータを評価した。
a. LSMの差は本剤群の値からプラセボ群の値を減じて算出された。
b. p値は主要解析の副次的評価項目であるWeek12におけるMG QOL15r総スコアのベースラインからの変化量に対する値である。多重性を調整するため、主要解析にて、Week12におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの差と、Week12におけるQMG総スコア及びMGC総スコアがいずれも統計学的に有意（両側、有意水準0.05）である場合に、この結果は統計学的に有意であると判断された。

日本人集団における結果

Week 12におけるMG-QOL15r総スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、本剤群で−5.00（4.16）及びプラセボ群で−1.11（6.53）であった。

⑤ その他の副次評価項目：Week 12にMG-ADL総スコアが3点以上低下した被験者の割合[9)]

レスキュー療法を受けずにWeek 12にMG-ADL総スコアが3点以上低下した被験者の割合は、プラセボ群（46.1%）と比較して本剤群（73.1%）で高く、この差は統計学的に有意であった［オッズ比（95% CI）：3.184（1.662～6.101）、p<0.001、ロジスティック回帰*］。

* 治験薬を因子、ベースラインのMG-ADL及びQMG総スコア、並びに地理的地域を共変量とするロジスティック回帰

日本人集団における結果

日本人集団におけるレスポンダーの割合は、プラセボ群が33.3%、本剤群が85.7%であった。

ベースライン時の疾患特性（IVIg、SCIg又はPLEXによる治療歴の有無）における結果

Week 12におけるIVIg、SCIg又はPLEXによる治療歴の有無別のレスポンダーの割合は、治療歴がない集団では本剤群で74.1%、プラセボ群で47.8%、治療歴がある集団では本剤群で73.7%、プラセボ群で46.8%であった。

⑥ その他の副次評価項目：Week 12にQMG総スコアが5点以上低下した被験者の割合[9)]

レスキュー療法を受けずにWeek 12にQMG総スコアが5点以上低下した被験者の割合は、プラセボ群（33.0%）と比較して本剤群（58.0%）で高く、この差は統計学的に有意であった［オッズ比（95% CI）：2.865（1.518～5.409）、p=0.0012、ロジスティック回帰*）。

* 治験薬を因子、ベースラインのMG-ADL及びQMG総スコア、並びに地理的地域を共変量とするロジスティック回帰

日本人集団における結果

日本人集団におけるレスポンダーの割合は、プラセボ群が22.2%、本剤群が42.9%であった。

ベースライン時の疾患特性（IVIg、SCIg又はPLEXによる治療歴の有無）における結果

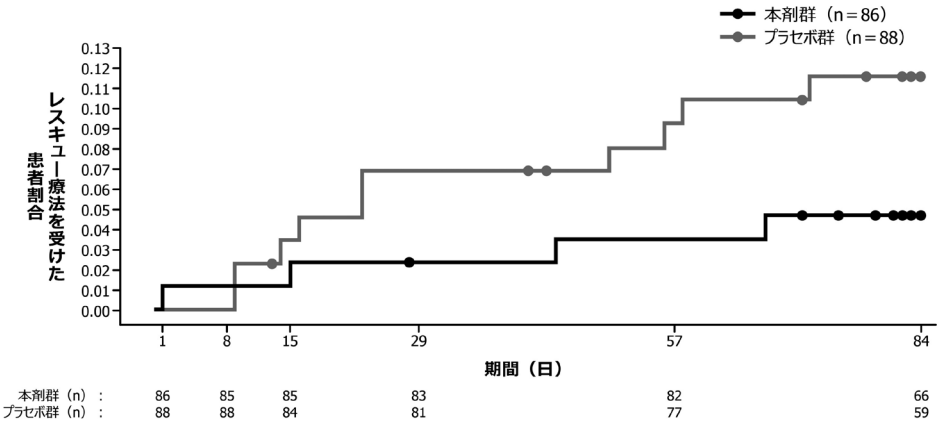
Week 12におけるIVIg、SCIg又はPLEXによる治療歴の有無別のレスポンダーの割合は、治療歴がない集団では本剤群で63.0%、プラセボ群で30.4%、治療歴がある集団では本剤群で57.1%、プラセボ群で34.4%であった。

⑦　その他の副次評価項目：初回のレスキュー療法までの時間

初回のレスキュー療法までの時間を図に示した。

Week 12（Day 15）までにレスキュー療法を受けた被験者数及びその累積割合は、プラセボ群（10例）が12%、本剤群（4例）が5%であった。

初回のレスキュー療法までの時間―mITT集団



日本人集団における結果

日本人集団でレスキュー療法を受けた被験者及びその累積割合はプラセボ群で3例、33%であり、本剤群ではレスキュー療法を受けた被験者はいなかった。

⑧　その他の副次評価項目：Week 12までレスキュー療法を受けずにMSEを達成した被験者の割合

Week 12までレスキュー療法を受けずにMSEを達成した被験者の割合を表に示した。

Week 12までレスキュー療法を受けずにMSEを達成した被験者の割合は、プラセボ群で5.8%、本剤群で14.0%であった（p=0.0885、ロジスティック回帰*）。

* 治験薬を因子、ベースラインのMG-ADL総スコアを共変量とするロジスティック回帰

日本人集団における結果

日本人集団におけるレスポンダーの割合は、プラセボ群が0%、本剤群が28.6%であった。

⑨　探索的評価項目：レスキュー療法を受けずにWeek 12にMGFA-PISのMMを達成した被験者の割合

Week 12にMGFA-PISの薬理学的寛解（PR）及び軽微症状（MM）を達成した被験者の割合は、プラセボ群がそれぞれ0%及び19.3%、本剤群がそれぞれ2.6%及び28.2%であった。

⑩　探索的評価項目：Week 12におけるWPAI:SHPのベースラインからの変化量

Week 12におけるWPAI:SHPスコアのベースラインからの変化量は、本剤群とプラセボ群で差が認められなかった。Week 12におけるWPAI:SHP各項目のベースラインからの変化量のLSMの差は、疾患のために作業できなかった時間の割合で−3.30、疾患による作業中の障害の割合で−11.89、疾患による全般的な作業上の障害の割合で−12.83、及び疾患による活動障害の割合で−2.13であった。

⑪　探索的評価項目：Week 12におけるEuroQol-5Dimention-5Level

EuroQol-5Dimention-5Levelの各項目に対してWeek 12に「問題がない」と回答した被験者の割合は、移動の程度で本剤群36.6%及びプラセボ群32.5%（以降同順）、身の回りの管理で50.0%及び42.2%、ふだんの活動で30.5%及び19.3%、痛み／不快感で35.4%及び36.1%、不安／ふさぎ込みで47.6%及び37.3%であった。

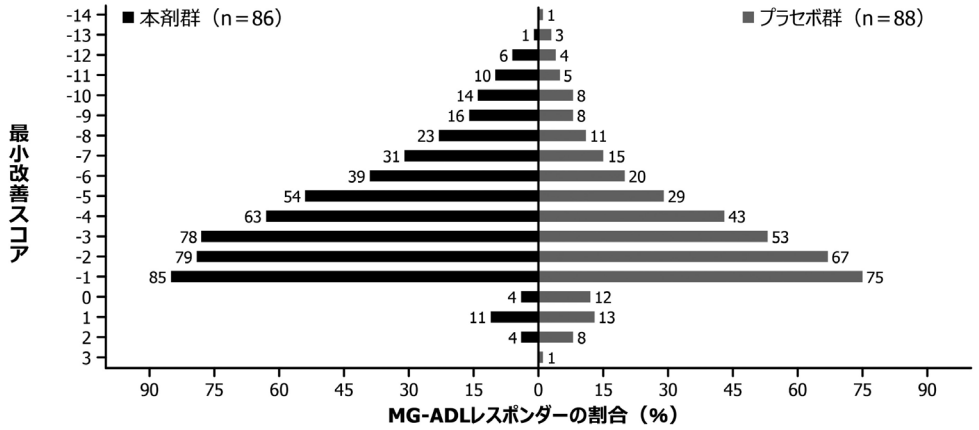
⑫　探索的評価項目：Week 12におけるNeuro-QOL Fatigue Short Formのベースラインからの変化量

Neuro-QOL Fatigue Short Formのベースラインからの変化量のLSMは、Week 1の本剤群−5.00及びプラセボ群−2.43、Week 12の本剤群−5.64及びプラセボ群−2.57であった。

⑪　探索的評価項目：レスキュー療法を受けなかった被験者におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量（レスポンダー解析）

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

Week 12におけるMG-ADL総スコアのレスポンダー解析結果−mITT集団

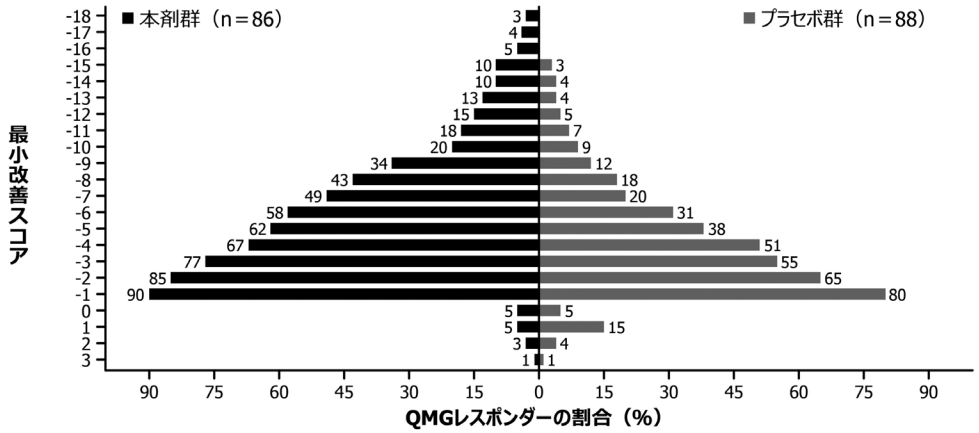


Note：レスキュー薬を投与された被験者は、最初のレスキュー薬投与後、非レスポンダーに分類された。

⑭ **探索的評価項目：レスキュー療法を受けなかった被験者におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量（レスポンダー解析）**

Week 12におけるQMG総スコアのレスポンダー解析結果を図に示した。

Week 12におけるQMG総スコアのレスポンダー解析結果－mITT集団



Note：レスキュー薬を投与された被験者は、最初のレスキュー薬投与後、非レスポンダーに分類された。

⑮ **部分集団解析：Week 12におけるMG-ADL総スコア及びQMG総スコアのベースラインからの変化量**

治療抵抗性集団及び治療抵抗性以外の集団を含む部分集団について、Week 12におけるMG-ADL総スコア及びQMG総スコアのベースラインからの変化量に対する部分集団解析の結果を表に示した。

Week 12におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量：部分集団解析－mITT集団

部分集団	プラセボ群 N=88		本剤群 N=86	
	n	CFBの平均値 (SD)	n	CFBの平均値 (SD)
全体	85	−2.85 (3.60)	84	−4.70 (3.93)
年齢				
<65歳	59	−2.75 (3.83)	63	−4.56 (4.14)
≥65歳	26	−3.08 (3.07)	21	−5.14 (3.24)
性別				
男性	40	−2.85 (3.62)	33	−5.12 (3.62)
女性	45	−2.84 (3.62)	51	−4.43 (4.12)
ベースライン時の罹病期間				
<中央値	46	−3.04 (3.71)	39	−3.92 (3.59)
≥中央値	39	−2.62 (3.51)	45	−5.38 (4.12)
ベースライン時のMGFA分類				
クラスII (IIa, IIb)	26	−3.69 (3.60)	22	−4.23 (3.26)
クラスIII (IIIa, IIIb)	55	−2.42 (3.44)	58	−4.69 (3.96)
クラスIV (IVa or IVb)	4	−3.25 (5.74)	4	−7.50 (6.45)

Week 12におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量：
部分集団解析－mITT集団

部分集団	プラセボ群 N=88		本剤群 N=86	
	n	CFBの平均値 (SD)	n	CFBの平均値 (SD)
ベースライン時のMG-ADL総スコア				
≤9	31	−2.48 (2.97)	33	−3.88 (2.76)
≥10	54	−3.06 (3.93)	51	−5.24 (4.47)
ベースライン時のQMG総スコア				
≤17	37	−2.81 (3.93)	37	−4.19 (3.08)
≥18	48	−2.88 (3.37)	47	−5.11 (4.47)
地理的地域				
北米	44	−3.61 (3.60)	43	−4.67 (3.70)
欧州	32	−2.31 (3.69)	34	−4.74 (4.35)
東アジア	9	−1.00 (2.29)	7	−4.71 (3.68)
民族				
ヒスパニック系又はラテン系	5	−3.20 (4.44)	6	−6.33 (1.63)
ヒスパニック系・ラテン系以外	76	−2.97 (3.57)	71	−4.75 (3.96)
治療抵抗性				
有り	42	−2.26 (3.39)	44	−4.89 (4.09)
無し	43	−3.42 (3.75)	40	−4.50 (3.78)
クリーゼの既往				
有り	28	−4.14 (4.01)	28	−5.54 (3.98)
無し	57	−2.21 (3.23)	55	−4.44 (3.74)
胸腺摘除術歴				
有り	36	−2.78 (3.64)	43	−5.02 (4.32)
無し	49	−2.90 (3.61)	41	−4.37 (3.48)
ステロイドによる治療歴				
有り	72	−3.00 (3.74)	75	−4.88 (3.95)
無し	13	−2.00 (2.65)	9	−3.22 (3.60)
ベースライン時のステロイドの使用				
有り	50	−2.80 (3.84)	59	−4.58 (3.59)
無し	35	−2.91 (3.28)	25	−5.00 (4.69)
免疫抑制剤による治療歴(ステロイドを除く) [a]				
有り	31	−1.71 (3.47)	26	−4.62 (4.45)
無し	54	−3.50 (3.54)	58	−4.74 (3.71)
ベースライン時の免疫抑制剤(ステロイドを除く)の使用[a]				
有り	15	−1.07 (2.25)	12	−3.83 (4.09)
無し	70	−3.23 (3.73)	72	−4.85 (3.91)
IVIg、SCIg、又はPLEXによる治療歴				
有り	62	−2.94 (3.97)	57	−4.93 (4.05)
無し	23	−2.61 (2.41)	27	−4.22 (3.68)
胸腺腫の診断				
有り	18	−2.61 (4.00)	20	−5.80 (3.19)
無し	67	−2.91 (3.52)	64	−4.36 (4.09)
COVID-19流行期における登録タイミング				
流行前	8	−4.13 (4.05)	11	−4.64 (4.80)
流行中	77	−2.71 (3.55)	73	−4.71 (3.82)
COVID-19流行期における12週の来院タイミング				
流行前	4	−4.75 (5.38)	2	−4.00 (4.24)
流行中	80	−2.79 (3.52)	80	−4.84 (3.92)

CFB：ベースラインからの変化量
Note：ベースラインからの変化量はベースライン後の値からベースライン時の値を減じた値と定義された。ベースラインからの低下は症状の改善を示す。
Note：ベースラインは治療期間中における、初回の IMP の注射投与前の最後に得られた値と定義され、不明な場合はスクリーニングの際の値とした。
a. 免疫抑制剤：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

Week 12におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量:
部分集団解析−mITT集団

部分集団	プラセボ群 N=88		本剤群 N=86	
	n	CFBの平均値 (SD)	n	CFBの平均値 (SD)
全体	84	−3.38 (4.21)	83	−6.31 (4.92)
年齢				
<65歳	58	−3.17 (4.15)	62	−6.35 (5.21)
≥65歳	26	−3.85 (4.37)	21	−6.19 (4.04)
性別				
男性	40	−3.15 (3.96)	33	−6.88 (4.10)
女性	44	−3.59 (4.45)	50	−5.94 (5.40)
ベースライン時の罹病期間				
<中央値	46	−3.22 (4.38)	39	−5.87 (4.37)
≥中央値	38	−3.58 (4.03)	44	−6.70 (5.38)
ベースライン時のMGFA分類				
クラスII（IIa、IIb）	26	−3.65 (3.88)	22	−5.86 (5.13)
クラスIII（IIIa、IIIb）	54	−3.24 (4.41)	57	−6.44 (4.83)
クラスIV（IVa又はIVb）	4	−3.50 (4.43)	4	−7.00 (6.27)
ベースライン時のMG-ADL総スコア				
≤9	30	−2.87 (4.11)	33	−6.03 (4.91)
≥10	54	−3.67 (4.27)	50	−6.50 (4.96)
ベースライン時のQMG総スコア				
≤17	37	−2.43 (3.88)	37	−5.70 (3.98)
≥18	47	−4.13 (4.34)	46	−6.80 (5.56)
地理的地域				
北米	44	−3.59 (3.77)	42	−6.00 (4.71)
欧州	31	−3.32 (4.31)	34	−7.03 (5.25)
東アジア	9	−2.56 (6.02)	7	−4.71 (4.57)
民族				
ヒスパニック系又はラテン系	5	−3.00 (4.42)	6	−7.83 (4.75)
ヒスパニック系・ラテン系以外	75	−3.61 (4.20)	70	−6.16 (5.01)
治療抵抗性				
有り	41	−3.12 (4.41)	43	−6.05 (5.16)
無し	43	−3.63 (4.04)	40	−6.60 (4.69)
クリーゼの既往				
有り	28	−4.82 (4.35)	28	−6.07 (4.71)
無し	56	−2.66 (3.98)	54	−6.57 (5.00)
胸腺摘除術歴				
有り	35	−3.69 (4.28)	42	−6.31 (5.19)
無し	49	−3.16 (4.19)	41	−6.32 (4.69)
ステロイドによる治療歴				
有り	71	−3.28 (4.27)	74	−6.26 (4.90)
無し	13	−3.92 (3.93)	9	−6.78 (5.38)
ベースライン時のステロイドの使用				
有り	50	−3.00 (4.26)	59	−6.14 (4.94)
無し	34	−3.94 (4.13)	24	−6.75 (4.95)
免疫抑制剤による治療歴（ステロイドを除く）[a]				
有り	30	−2.77 (5.13)	26	−5.27 (4.75)
無し	54	−3.72 (3.60)	57	−6.79 (4.96)
ベースライン時の免疫抑制剤（ステロイドを除く）の使用[a]				
有り	15	−2.27 (5.01)	12	−4.33 (4.21)
無し	69	−3.62 (4.01)	71	−6.65 (4.98)

Week 12におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量:
部分集団解析−mITT集団

部分集団	プラセボ群 N=88		本剤群 N=86	
	n	CFBの平均値 (SD)	n	CFBの平均値 (SD)
IVIg、SCIg、又はPLEXによる治療歴				
有り	61	−3.51 (4.11)	56	−6.23 (5.12)
無し	23	−3.04 (4.52)	27	−6.48 (4.56)
胸腺腫の診断				
有り	17	−4.18 (5.39)	20	−7.10 (3.80)
無し	67	−3.18 (3.87)	63	−6.06 (5.23)
COVID-19流行期における登録タイミング				
流行前	8	−3.00 (4.07)	11	−5.91 (4.35)
流行中	76	−3.42 (4.24)	72	−6.38 (5.03)
COVID-19流行期における12週の来院タイミング				
流行前	4	−4.50 (5.45)	2	−5.00 (5.66)
流行中	79	−3.39 (4.15)	79	−6.38 (4.97)

CFB：ベースラインからの変化量

Note：ベースラインからの変化量はベースライン後の値からベースライン時の値を減じたものと定義された。ベースラインからの低下は症状の改善を示す。

Note：ベースラインは治療期間中における、初回の IMP の注射投与前の最後に得られた値と定義され、不明な場合はスクリーニングの際の値とした。

a. 免疫抑制剤：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

■安全性の結果

① 治験薬と関連ありと判断されたTEAE（副作用）発現状況

すべてのTEAEの発現割合は、プラセボ群（62例、70.5%）と比較して本剤群（66例、76.7%）で 5%以上高く、副作用の発現割合は、プラセボ群（22例、25.0%）と比較して本剤群（28例、32.6%）で高かった。日本人集団におけるすべてのTEAEの発現割合は、本剤群（4例）が57.1%、プラセボ群（5例）が55.6%であった。全体集団と日本人集団で、副作用に重要な違いはなかった。日本人集団では、副作用がプラセボ群の3例（33.3%）に認められ、本剤群では副作用は発現しなかった。

IVIg、SCIg又はPLEXによる治療歴の有無別の集団において、すべてのTEAEの発現割合は、治療歴がない集団では本剤群（20例）で69.0%、プラセボ群（17例）で68.0%、治療歴がある集団の本剤群（46例）で80.7%、プラセボ群（45例）で71.4%であった。副作用は、治療歴がない集団では本剤群で9例（31.0%）、プラセボ群で7例（28.0%）、治療歴がある集団では本剤群で19例（33.3%）、プラセボ群で15例（23.8%）に認められた。

いずれかの投与群で5%以上の被験者に発現した副作用（PT別）は、注射部位内出血（本剤群：10例、11.6%及びプラセボ群：4例、4.5%）及び注射部位疼痛（本剤群：8例、9.3%及びプラセボ群：3例、3.4%）であった（表）。

いずれかの投与群で5%以上の被験者に発現した副作用

	本剤群 86例	プラセボ群 88例
全ての副作用	28 (32.6)	22 (25.0)
▼発現率5%以上の副作用		
一般・全身障害及び投与部位の状態	**20 (23.3)**	**9 (10.2)**
注射部位内出血	10 (11.6)	4 (4.5)
注射部位疼痛	8 (9.3)	3 (3.4)

n (%)、MedDRA version 24.0

② 死亡、重篤又は投与中止に至った副作用

死亡に至った副作用は発現しなかった。各投与群で認められた重篤な副作用（PT別）は、本剤群で口腔カンジダ症、アフタ性潰瘍、リパーゼ増加、及び血管浮腫（各1例、1.2%）、プラセボ群で単純ヘルペス性髄膜脳炎及び髄膜転移（各1例、1.1%）であった。このうちアフタ性潰瘍（1例）は重篤で投与中止に至り、この被験者はさらに非重篤なCOVID-19を発現した。

日本人集団では、死亡、重篤、投与中止に至った副作用は認められなかった。

IVIg、SCIg又はPLEXによる治療歴の有無別の集団において、死亡に至った副作用は認められなかった。重篤な副作用は、治療歴がない集団では本剤群で1例に1件（アフタ性口腔潰瘍の悪化）、治療歴がある集団では本剤群で3例に3件（血管浮腫、リパーゼ増加、口腔カンジダ症が各1件）、プラセボ群で1例に2件（単純ヘルペス髄膜脳炎、髄膜転移）が認められた。

重篤な副作用の発現を認めた症例 【投与群：本剤群、SAE（PT）：アフタ性口腔潰瘍の悪化（アフタ性潰瘍）】
43歳、白人、女性、54kg。MGと診断された時期：2020年12月10日 【既往歴】扁桃炎、虫垂炎、乳頭腫ウイルス感染、ウイルス性髄膜炎、膵炎、脳振盪、腓骨骨折、頻脈、一過性脳虚血発作 【合併症】ミクロアルブミン尿、高脂血症、薬物過敏症（rocephinアレルギー）、うつ病、不眠症、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、抗リン脂質抗体症候群、高血圧 【併用薬（SAE発現時に使用）】escitalopram、cholecalciferol、omega-3 fatty acid、acetylsalicylic acid、lorazepam、lisinopril、Monascus purpureus、vitamin B complex、pyridostigmine 【SAEの重症度、治験薬の処置、転帰】高度、投与中止、回復 【発現までの日数（治験薬投与開始日を1日とした発現日までの日数）】44日 【持続期間（発現日を1日とした転帰日までの日数）】22日間 【処置及び経過】 2021年1月7日　本試験に参加。 2021年1月26日　本剤群に割り付けられ、本剤の初回投与を受けた。 2021年2月1日　被験者は、COVID-19ワクチンの副反応として悪寒、発熱、及び筋肉痛を発現した。2021年2月3日、副反応の転帰は「回復」であった。2021年2月10日、被験者は、2回目のCOVID-19ワクチンを接種された。2021年2月16日、被験者は中等度のCOVID-19を発現した（感染源不明）。被験者は入院しなかったが、自宅で2週間隔離された。2021年2月18日、被験者は、中等度のアフタ性口腔潰瘍における最初の症状を発現し、飲食困難及び疼痛を有した。治療薬としてibuprofenを投与された。Day 29来院は、COVID-19による隔離のため延期さ

れた。2021年2月24日、COVID-19の転帰は「回復」であった。

2021年3月2日　Day 29来院時、リパーゼ値が226U/L（基準範囲：1～100U/L）及びアミラーゼ値が651U/L（基準範囲：28～100U/L）であった。2021年3月8日、リパーゼ値及びアミラーゼ値の上昇のため、治験責任医師は胃腸専門医の受診を助言した。その際、被験者は口腔潰瘍のみを報告し、膵炎の症状はなかった。

2021年3月10日　アフタ性潰瘍（アフタ性口腔潰瘍の悪化）が発現した（治験薬投与開始44日後）。アフタ性潰瘍は重篤、重症度は高度、治験薬と関連ありと判断された。

2021年3月10日、アフタ性口腔潰瘍の悪化を発現した。2021年3月12日、被験者は近医を受診し、潰瘍はCOVID-19に関連すると考えられた。Lidocaine及びmorphine sulfate洗口液により、症状が幾分緩和した。また、被験者はdiphenhydramineも投与された。2021年3月18日、被験者は胃腸専門医による電話診察を受け、追加の臨床検査（検査項目は特定されず）、腹部核磁気共鳴画像（MRI）、及び内視鏡検査の実施を提案された。2021年3月23日、治験薬最終投与。

2021年3月24日　Day 57来院時、口腔潰瘍は改善せず、嚥下及び飲食困難を伴って悪化していた。治験責任医師は生検の実施を提案し、潰瘍が改善するかを見定めるために、治験薬の投与を2週間中断することを決定した。

2021年3月31日　アフタ性潰瘍（アフタ性口腔潰瘍の悪化）の転帰は「回復」であった（発現から22日後）。アフタ性潰瘍に対する治験薬の処置は「投与中止」であった。

2021年4月2日　被験者のアミラーゼ値は182U/L及びリパーゼ値は185U/Lであった。2021年4月6日、被験者は潰瘍の改善が進んでいると述べ、治験責任医師は潰瘍が消失したことを確認した。本剤投与の中断によって潰瘍の改善が認められたため、治験責任医師は治験薬の投与中止を決定した。

2021年4月28日　最終来院。被験者は、アフタ性潰瘍（アフタ性口腔潰瘍の悪化）のため試験を中止した（治験薬の最終投与日：2021年3月23日）。本試験の中止後、被験者はMG0011試験に参加しなかった。

2021年4月7日　被験者は、MGの治療としてprednisoneの投与を開始した。2021年4月15日、上部消化管の内視鏡検査で、びらん性胃炎及び十二指腸炎が示された。胃腸専門医は潰瘍の根本的な病因を特定できず、内視鏡検査の結果から潰瘍の明確な病因は判明しなかった。治験責任医師によると、試験終了時にも臨床検査の異常値（リパーゼ値及びアミラーゼ値）が認められたが、口腔潰瘍の再発はなかった。本剤投与の中断による改善が認められたことから、治験責任医師はアフタ性口腔潰瘍の悪化が本剤投与と関連していると考えた。

③ 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／非重篤別に表に示した。感染症、注射部位反応、過敏症、肝臓系事象、及び悪性腫瘍の注目すべきTEAEが認められた。アナフィラキシー反応の注目すべきTEAEは認められなかった。日本人集団では、本剤群の1例（14.3%）及びプラセボ群の2例（22.2%）に注目すべきTEAEが認められ、本剤群の1例（14.3%）で悪性腫瘍（基底細胞癌、重篤）、プラセボ群の2例（22.2%）で注射部位反応（注射部位内出血及び注射部位発疹、各1例、非重篤）、及びプラセボ群の1例で過敏症（注射部位発疹、非重篤）であった。全体集団と日本人集団で、注目すべきTEAEに重要な違いはなかった。本試験では、ナイセリア感染は報告されなかった。

注目すべきTEAEの概要−SS

MedDRA Version 24.0 有害事象分類 　重篤度	プラセボ群 N=88 n (%)	本剤群 N=86 n (%)
全ての注目すべきTEAE	29 (33.0)	41 (47.7)
感染症 [a]	16 (18.2)	23 (26.7)
非重篤	12 (13.6)	19 (22.1)
重篤	4 (4.5)	4 (4.7)
注射部位反応[b]	13 (14.8)	23 (26.7)

注目すべきTEAEの概要−SS

MedDRA Version 24.0 有害事象分類 　重篤度	プラセボ群 N=88 n (%)	本剤群 N=86 n (%)
非重篤	13 (14.8)	23 (26.7)
重篤	0	0
過敏症 [c]	8 (9.1)	8 (9.3)
非重篤	8 (9.1)	7 (8.1)
重篤	0	1 (1.2)
肝臓系事象[d]	1 (1.1)	3 (3.5)
非重篤	1 (1.1)	3 (3.5)
重篤	0	0
悪性腫瘍の注目すべきTEAE[e]	1 (1.1)	1 (1.2)
非重篤	0	0
重篤	1 (1.1)	1 (1.2)

Note：n は、少なくとも 1 つ以上の基本語中の TEAE が報告された被験者の数を示す。

a. 感染症 : MedDRA の器官別大分類における TEAE の“感染症及び寄生虫症”または / 及び、高位語での“ナイセリア感染”

b. 注射部位反応 : MedDRA 高位語での TEAE“注射部位反応”又は高位語の“投与部位反応 NEC"

c. 過敏症 : MedDRA SMQ における重篤な TEAE“過敏症 (narrow scope)”及び、SMQ における TEAE“過敏症 (narrow scope).”

d. 肝臓系事象 : TEAEs in MedDRA SMQ narrow scope における TEAE“薬剤に関連する肝障害－包括的検索 (SMQ)”から 2 sub-SMQs の“良性肝新生物（嚢胞及びポリープを含む）(SMQ)”と“悪性及び詳細不明の肝新生物 (SMQ).”を除外したもの。

e. 悪性腫瘍 : MedDRA SMQs TEAEs における“悪性または詳細不明の腫瘍 (SMQ) ”又は“悪性腫瘍 (SMQ) ”のどちらか。

④ その他の安全性評価項目

臨床検査値：血液学的検査結果では、好酸球数（白血球分画：好酸球を含む）の増加を除き、治験薬に関連する明確な傾向及び投与群間の顕著な違いは認められなかった。貧血（全体で1/2例、本剤群）は重篤、白血球減少症（全体で1/1例、本剤群）、リンパ球数減少

（全体で1/3例、プラセボ群）、リンパ球数増加（全体で1/1例、プラセボ群）、及びリンパ球減少症（全体で 1/1例、プラセボ群）は治験薬と関連ありと判断された。

血液生化学検査：血液生化学検査結果では、膵酵素値（アミラーゼ及びリパーゼ）の上昇を除き、治験薬に関連する明確な傾向及び投与群間の顕著な違いは認められなかった。リパーゼ増加（本剤群：1/7例）は重篤、リパーゼ増加（本剤群：3/7例）、アミラーゼ増加（本剤群：2/5例、プラセボ群：1/2例）、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（本剤群：1/1例）は治験薬と関連ありと判断された。

尿検査、バイタルサイン、12誘導心電図：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。

コロンビア自殺評価スケール、血清中総免疫グロブリンG：本剤群とプラセボ群で特筆すべき違いはなかった。

⑤ 免疫原性

抗薬物抗体：ベースライン時にADA陽性であった被験者は本剤群で1/86例（1.2%）であり、プラセボ群ではいなかった。Week 12までの1評価時点以上で治験薬投与後にADA陽性となった被験者は、本剤群で2/86例（2.3%）及びプラセボ群で2/88例（2.3%）であった。治験薬投与後にADA陽性となった4例におけるADA抗体価は低かった（本剤群ADA陽性例のADA抗体価：133.498、211.538、プラセボ群ADA陽性例のADA抗体価：414.035、151.5）。

ADA陽性による影響：本剤群で治験薬投与後にADA陽性となった被験者2例におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量は、ADA陰性であった被験者と比較して数値的に大きかった。PK、PD、TEAE及びIgG濃度への影響は認められなかった。

抗ポリエチレングリコール抗体：ベースライン時に抗PEG抗体陽性であった被験者は、本剤群で5/86例（5.8%）及びプラセボ群で7/88（8.0%）であった。Week 12までの1評価時点以上で治験薬投与後に抗PEG抗体陽性となった被験者は、本剤群で8/86例（9.3%）及びプラセボ群で 6/88例（6.8%）であった。抗PEG抗体陽性による有効性、PK、PD、TEAE及びIgG濃度への影響に特筆すべきものはなかった。

治験薬投与前にADA陽性又は抗PEG抗体陽性であった被験者のうち、治験薬投与後に抗体価が上昇（ベースラインからそれぞれ2.44倍超又は2.24倍超）した被験者はいなかったことから、ADA又は抗PEG抗体の形成に対するジルコプランの影響は、あったとしても限定的であることが示された。また、治験薬投与後にADA陽性又は抗PEG抗体陽性となった被験者における血漿中ジルコプラン濃度（PK）、PD阻害（sRBC溶血試験）、安全性、及び有効性への影響は認められなかった。

日本人集団では、ベースラインから Week12にかけて治験薬投与後にADA陽性となった被験者は認められなかった。

2) 安全性試験

① 国際共同第Ⅲ相継続投与試験(MG0011試験)[12)]

目 的	先行試験(MG0009試験又はMG0010試験)を完了した全身型重症筋無力症(gMG)患者における本剤の長期安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、非盲検、継続投与 〔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)〕
対象	成人gMG患者:200 例(日本人患者16例を含む)
主な選択基準	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
試験方法	投与量及び投与方法: 本剤を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。 <table><tr><th>Minimum (nominal) target dose (mg/kg)</th><th>Actual dose (mg)</th><th>Weight range (kg)</th><th>Dose range (mg/kg)</th></tr><tr><td>0.3</td><td>16.6</td><td>≥43 to <56</td><td>0.30 to 0.39</td></tr><tr><td>0.3</td><td>23.0</td><td>≥56 to <77</td><td>0.30 to 0.41</td></tr><tr><td>0.3</td><td>32.4</td><td>≥77 to 150</td><td>0.22 to 0.42</td></tr></table> 試験期間:本剤が承認され入手可能になるまで、又は治験依頼者が gMG 治療薬としての本剤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本剤の投与を継続することを可能とした。
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、コロンビア自殺評価スケール(C-SSRS)、免疫原性、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図等
副次評価項目	・本試験の Week 12 (Week E12 : 延長 12 週) 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 ・ PK、PD、免疫原性
探索的 評価項目	レスキュー療法を受けずにMGFA-PISのMMを達成した被験者の割合、など
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 安全性: ・ SSを対象に解析した。 ・ 治療抵抗性の有無において部分集団解析を実施した。 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、被験者を変量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 (P/Z 0.3 群) 及びジルコプラン 0.3mg/kg / ジルコプラン 0.3mg/kg 群 (Z0.3/Z0.3 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。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。 ・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。治療抵抗性集団の解析は、MG0010 試験から移行した患者のみを対象とした。 ※ 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分類、ベースライン時のMG-ADL総スコア、ベースライン時のQMG総スコア、地理的地域、民族、治療抵抗性の有無、クリーゼの既往の有無、胸腺摘除術歴の有無、ステロイドによる治療歴の有無、ベースライン時のステロイドの使用の有無、免疫抑制剤による治療歴の有無（ステロイドを除く）、ベースライン時の免疫抑制剤（ステロイドを除く）使用の有無、IVIg、SCIg、又はPLEXによる治療歴の有無、胸腺腫の診断の有無、COVID-19流行期における登録タイミングなど 日本人集団について、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。

■患者背景

全体集団: 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。200例を先行試験及び本試験での治療薬と投与量別にみると、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（Z0.1/Z0.1/Z0.3群）12例、ジルコプラン0.3mg/kg / ジルコプラン0.3mg/kg群（Z0.3/Z0.3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（P/Z0.1/Z0.3群）5例、プラセボ / ジルコプラン0.3mg/kg群（P/Z0.3群）90 例であった。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。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。

人口統計学的特性−ITT集団

	P/Z0.1/Z0.3群 N=5	P/Z0.3群 N=90	Z0.1/Z0.1/Z0.3群 N=12	Z0.3/Z0.3群 N=92	全ジルコプラン群 N=199
性別、n (%)					
男性	1 (20.0)	42 (46.7)	6 (50.0)	41 (44.6)	90 (45.2)
女性	4 (80.0)	48 (53.3)	6 (50.0)	51 (55.4)	109 (54.8)
人種、n (%)					
アジア人	0	15 (16.7)	0	8 (8.7)	23 (11.6)
黒人	0	7 (7.8)	2 (16.7)	8 (8.7)	17 (8.5)
白人	5 (100)	65 (72.2)	10 (83.3)	71 (77.2)	151 (75.9)
不明	0	3 (3.3)	0	5 (5.4)	8 (4.0)
民族、n (%)					
ヒスパニック系又はラテン系	0	6 (6.7)	1 (8.3)	7 (7.6)	14 (7.0)
ヒスパニック系又はラテン系以外	5 (100)	81 (90.0)	11 (91.7)	80 (87.0)	177 (88.9)
不明	0	3 (3.3)	0	5 (5.4)	8 (4.0)
地理的地域、n (%)					
東アジア	0	9 (10.0)	0	7 (7.6)	16 (8.0)

人口統計学的特性–ITT集団

	P/Z0.1/Z0.3群 N=5	P/Z0.3群 N=90	Z0.1/Z0.1/Z0.3群 N=12	Z0.3/Z0.3群 N=92	全ジルコプラン群 N=199
欧州	0	32 (35.6)	0	32 (34.8)	64 (32.2)
北米	5 (100)	49 (54.4)	12 (100)	53 (57.6)	119 (59.8)
年齢(歳)[a]					
N	5	90	12	92	199
平均値 (SD)	60.6 (14.8)	53.7 (15.5)	50.4 (15.3)	52.9 (14.6)	53.3 (15.0)
中央値	63.0	56.0	56.5	55.5	56.0
最小値, 最大値	36, 76	19, 75	23, 69	21, 75	19, 76
年齢区分(歳)、n (%) [b]					
≤18	0	0	0	0	0
19 ～ <65	3 (60.0)	61 (67.8)	10 (83.3)	68 (73.9)	142 (71.4)
≥65	2 (40.0)	29 (32.2)	2 (16.7)	24 (26.1)	57 (28.6)
体重(kg)					
n	5	89	12	91	197
平均値 (SD)	89.0 (29.57)	88.6 (26.39)	96.0 (23.54)	92.9 (24.05)	91.0 (25.16)
中央値	80.0	88.0	89.5	90.0	88.0
最小値, 最大値	55, 130	42, 171	66, 143	50, 163	42, 171
体重区分 (kg)、n (%)					
<56	1 (20.0)	5 (5.6)	0	5 (5.4)	11 (5.5)
56 ～ <77	1 (20.0)	26 (28.9)	1 (8.3)	21 (22.8)	49 (24.6)
77 ～ <150	3 (60.0)	55 (61.1)	11 (91.7)	63 (68.5)	132 (66.3)
≥150	0	3 (3.3)	0	2 (2.2)	5 (2.5)
不明	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	2 (1.0)
身長 (cm)					
n	5	90	12	92	199
平均値 (SD)	162.74 (7.64)	169.91(10.84)	169.24 (9.17)	169.94 (10.59)	169.70 (10.56)
中央値	162.80	168.00	172.40	169.65	168.80
最小値, 最大値	153.0, 170.2	150.0, 202.0	152.4, 180.5	147.6, 193.0	147.6, 202.0
BMI (kg/m^2)					
n	5	89	12	91	197
平均値 (SD)	33.0 (8.92)	30.6 (7.88)	33.3 (6.36)	32.0 (7.23)	31.5 (7.52)
中央値	34.0	29.0	32.0	31.0	31.0
最小値, 最大値	22, 45	16, 56	25, 45	19, 50	16, 56
従った治験実施計画書					
MG0009	5 (100)	6 (6.7)	12 (100)	11 (12.0)	34 (17.1)
MG0010	0	84 (93.3)	0	81 (88.0)	165 (82.9)

Note:フランスでは条例により人種及び民族は記録されなかった。

a. MG0011試験のインフォームドコンセントに署名した年齢

b. Clinicaltrials.govの年齢区分

ベースラインの疾患特性及びgMGの既往歴–ITT集団

	P/Z0.1/Z0.3群 N=5	P/Z0.3群 N=90	Z0.1/Z0.1/Z0.3群 N=12	Z0.3/Z0.3群 N=92	全ジルコプラン群 N=199
スクリーニング時のMGFA分類、n (%)					
クラス II (IIa, IIb)	2 (40.0)	29 (32.2)	3 (25.0)	25 (27.2)	59 (29.6)
クラス III (IIIa, IIIb)	3 (60.0)	57 (63.3)	9 (75.0)	59 (64.1)	128 (64.3)
クラスIV (IVa, IVb)	0	4 (4.4)	0	8 (8.7)	12 (6.0)
発症時年齢 (歳)					
n	5	90	12	91	198
平均値 (SD)	52.60 (12.66)	44.03 (18.70)	38.58 (16.46)	43.75 (17.45)	43.79 (17.86)
中央値	56.00	44.50	34.50	44.00	44.00
最小値, 最大値	31.0, 63.0	9.0, 73.0	17.0, 63.0	13.0, 73.0	9.0, 73.0
不明	0	0	0	1	1

ベースラインの疾患特性及びgMGの既往歴―ITT集団

	P/Z0.1/Z0.3群 N=5	P/Z0.3群 N=90	Z0.1/Z0.1/Z0.3群 N=12	Z0.3/Z0.3群 N=92	全ジルコプラン群 N=199
罹病期間 (年)[a]					
n	5	90	12	92	199
平均値 (SD)	7.30 (8.09)	9.25 (10.45)	11.53 (8.19)	9.05 (8.95)	9.25 (9.56)
中央値	3.30	4.85	9.00	5.65	5.70
最小値, 最大値	2.7, 21.6	0.2, 51.9	3.3, 26.0	0.2, 42.3	0.2, 51.9
発症時の症状、n (%)					
眼筋型	2 (40.0)	37 (41.1)	5 (41.7)	35 (38.0)	79 (39.7)
全身型	3 (60.0)	53 (58.9)	7 (58.3)	57 (62.0)	120 (60.3)
胸腺摘除術歴有り、n (%)	1 (20.0)	38 (42.2)	4 (33.3)	45 (48.9)	88 (44.2)
クリーゼの既往有り、n (%)	0	29 (32.2)	3 (25.0)	29 (31.5)	61 (30.7)
直近のMGクリーゼからの期間(月)[b]					
n	0	29	3	29	61
平均値 (SD)	―	74.38(109.88)	24.67(9.17)	68.61 (84.10)	69.19 (95.13)
中央値	―	24.80	24.94	29.70	28.91
最小値, 最大値	―	4.1, 472.6	15.4, 33.7	4.2, 280.3	4.1, 472.6
治療抵抗性gMG、n (%) c	―	42 (50.0)	―	42 (51.9)	84 (50.9)
ベースラインのMG-ADL 総スコア					
n	5	90	12	92	199
平均値 (SD)	6.4 (1.5)	7.7 (4.5)	4.3 (3.1)	5.2 (3.9)	6.3 (4.3)
中央値	6.0	8.0	4.5	4.0	6.0
最小値, 最大値	5, 8	0, 20	0, 10	0, 14	0, 20
ベースラインのMG-ADL総スコア区分、n (%)					
≤9	5 (100)	59 (65.6)	11 (91.7)	76 (82.6)	151 (75.9)
≥10	0	31 (34.4)	1 (8.3)	16 (17.4)	48 (24.1)
ベースラインのQMG総スコア					
n	5	90	12	92	199
平均値 (SD)	12.6 (2.7)	15.6 (6.0)	13.4 (6.0)	12.3 (5.0)	13.8 (5.7)
中央値	13.0	15.0	11.5	12.0	14.0
最小値, 最大値	9, 16	2, 38	7, 25	0, 23	0, 38
ベースラインのQMG総スコア区分、n (%)					
≤17	5 (100)	61 (67.8)	9 (75.0)	75 (81.5)	150 (75.4)
≥18	0	29 (32.2)	3 (25.0)	17 (18.5)	49 (24.6)

a. 罹病期間（年）は以下のように計算された:（臨床試験のDay 1－診断日）/365.25

b. 直近のMGクリーゼからの期間（月）は以下のように計算された:（臨床試験のDay 1－クリーゼの発生日）/（365.25/12）

c. MG0009試験では治療抵抗性の状態が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（P/Z0.3群、Z0.3/Z0.3群、全ジルコプラン群はそれぞれ84例、81例、165例）

日本人集団: 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Z0.3/Z0.3群が7例、P/Z0.3群が9例であった。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、全体集団が48.0%、日本人集団が75.0%であった。治療抵抗性集団の割合は、全体集団が51.2%（85/166例）、日本人集団が87.5%（14/16例）であった。

全体集団及び日本人集団の被験者の内訳―ITT集団

	P/Z0.1/Z0.3群	P/Z0.3群	Z0.1/Z0.1/Z0.3群	Z0.3/Z0.3群	全ジルコプラン群
全体集団、N	5	90	12	92	199
MG0011試験に参加	5 (100)	90 (100)	12 (100)	92 (100)	199 (100)
MG0011試験のWeek E12まで完了	5 (100)	68 (75.6)	12 (100)	73 (79.3)	158 (79.4)
継続中	4 (80.0)	74 (82.2)	11 (91.7)	84 (91.3)	173 (86.9)

全体集団及び日本人集団の被験者の内訳−ITT集団

	P/Z0.1/Z0.3群	P/Z0.3群	Z0.1/Z0.1/Z0.3群	Z0.3/Z0.3群	全ジルコプラン群
中止	1 (20.0)	16 (17.8)	1 (8.3)	8 (8.7)	26 (13.1)
主な中止理由					
有害事象	0	4 (4.4)	0	0	4 (2.0)
治験参加者による中止	0	7 (7.8)	1 (8.3)	0	8 (4.0)
医師の判断	0	3 (3.3)	0	2 (2.2)	5 (2.5)
死亡	0	1 (1.1)	0	4 (4.3)	5 (2.5)
治験責任医師又は治験依頼者の判断した安全性上の理由	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.5)
その他	1 (20.0)	0	0	2 (2.2)	3 (1.5)
安全性追跡調査来院有り[a]	1 (20.0)	14 (15.6)	1 (8.3)	9 (9.8)	25 (12.6)
安全性追跡調査来院無し	0	4 (4.4)	0	8 (8.7)	12 (6.0)
実行されなかった理由					
追跡不能	0	2 (2.2)	0	2 (2.2)	4 (2.0)
治験参加者による中止	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	2 (1.0)
死亡	0	1 (1.1)	0	4 (4.3)	5 (2.5)
その他	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
日本人集団、N	0	9	0	7	16
MG0011試験に参加	0	9 (100)	0	7 (100)	16 (100)
MG0011試験のWeek E12 まで完了	0	7 (77.8)	0	6 (85.7)	13 (81.3)
継続中	0	6 (66.7)	0	7 (100)	13 (81.3)
中止	0	3 (33.3)	0	0	3 (18.8)
主な中止理由					
有害事象	0	1 (11.1)	0	0	1 (6.3)
医師の判断	0	2 (22.2)	0	0	2 (12.5)
安全性追跡調査来院有り[a]	0	3 (33.3)	0	0	3 (18.8)
安全性追跡調査来院無し	0	0	0	0	0

a. 大半の被験者が試験継続中であり、データカットオフ日時点の来院時における安全性追跡調査の完全なデータは入手できなかった

全体集団及び日本人集団の主な被験者背景−ITT集団

	P/Z0.1/Z0.3群	P/Z0.3群	Z0.1/Z0.1/Z0.3群	Z0.3/Z0.3群	全ジルコプラン群
全体集団、N	5	90	12	92	199
性別、n (%)					
男性	1 (20.0)	42 (46.7)	6 (50.0)	41 (44.6)	90 (45.2)
女性	4 (80.0)	48 (53.3)	6 (50.0)	51 (55.4)	109 (54.8)
年齢 (歳)[a]					
平均値 (SD)	60.6 (14.8)	53.7 (15.5)	50.4 (15.3)	52.9 (14.6)	53.3 (15.0)
体重 (kg)					
N	5	89	12	91	197
平均値 (SD)	89.0 (29.57)	88.6 (26.39)	96.0 (23.54)	92.9 (24.05)	91.0 (25.16)
BMI (kg/m^2)					
N	5	89	12	91	197
平均値 (SD)	33.0 (8.92)	30.6 (7.88)	33.3 (6.36)	32.0 (7.23)	31.5 (7.52)
スクリーニング時のMGFA分類、n (%)					
クラス II (IIa, IIb)	2 (40.0)	29 (32.2)	3 (25.0)	25 (27.2)	59 (29.6)
クラスIII (IIIa, IIIb)	3 (60.0)	57 (63.3)	9 (75.0)	59 (64.1)	128 (64.3)
クラスIV (IVa, IVb)	0	4 (4.4)	0	8 (8.7)	12 (6.0)
発症時年齢 (歳)					
N	5	90	12	91	198
平均値 (SD)	52.60 (12.66)	44.03 (18.70)	38.58 (16.46)	43.75 (17.45)	43.79 (17.86)
罹病期間 (年)[b]					
平均値 (SD)	7.30 (8.09)	9.25 (10.45)	11.53 (8.19)	9.05 (8.95)	9.25 (9.56)
発症時の症状、n (%)					
眼筋型	2 (40.0)	37 (41.1)	5 (41.7)	35 (38.0)	79 (39.7)
全身型	3 (60.0)	53 (58.9)	7 (58.3)	57 (62.0)	120 (60.3)
胸腺摘除術歴有り、n (%)	1 (20.0)	38 (42.2)	4 (33.3)	45 (48.9)	88 (44.2)
クリーゼの既往有り、n (%)	0	29 (32.2)	3 (25.0)	29 (31.5)	61 (30.7)

全体集団及び日本人集団の主な被験者背景—ITT集団

	P/Z0.1/Z0.3群	P/Z0.3群	Z0.1/Z0.1/Z0.3群	Z0.3/Z0.3群	全ジルコプラン群
治療抵抗性gMG[c]					
N	−	84	−	81	165
n (%)	−	42 (50.0)	−	42 (51.9)	84 (50.9)
ベースラインのMG-ADL総スコア					
平均値 (SD)	6.4 (1.5)	7.7 (4.5)	4.3 (3.1)	5.2 (3.9)	6.3 (4.3)
ベースラインのMG-ADL総スコア区分、n (%)					
≤9	5 (100)	59 (65.6)	11 (91.7)	76 (82.6)	151 (75.9)
≥10	0	31 (34.4)	1 (8.3)	16 (17.4)	48 (24.1)
ベースラインのQMG総スコア					
平均値 (SD)	12.6 (2.7)	15.6 (6.0)	13.4 (6.0)	12.3 (5.0)	13.8 (5.7)
ベースラインのQMG総スコア区分、(%)					
≤17	5 (100)	61 (67.8)	9 (75.0)	75 (81.5)	150 (75.4)
≥18	0	29 (32.2)	3 (25.0)	17 (18.5)	49 (24.6)
日本人集団、N	0	9	0	7	16
性別、n (%)					
男性	0	5 (55.6)	0	3 (42.9)	8 (50.0)
女性	0	4 (44.4)	0	4 (57.1)	8 (50.0)
年齢 (歳)[a]					
平均値 (SD)	0	52.8 (9.1)	0	54.3 (11.2)	53.4 (9.7)
体重 (kg)					
平均値 (SD)	0	65.4 (16.18)	0	71.6 (17.28)	68.1 (16.40)
BMI (kg/m^2)					
平均値 (SD)	0	24.0 (4.77)	0	28.0 (9.35)	25.8 (7.16)
スクリーニング時のMGFA分類、n (%)					
クラスII (IIa, IIb)	0	1 (11.1)	0	2 (28.6)	3 (18.8)
クラスIII (IIIa, IIIb)	0	8 (88.9)	0	5 (71.4)	13 (81.3)
クラスIV (IVa, IVb)	0	0	0	0	0
発症時年齢 (歳)					
平均値 (SD)	0	42.00 (15.07)	0	42.86 (11.94)	42.38 (13.35)
罹病期間 (年)[b]					
平均値 (SD)	0	10.16 (12.45)	0	10.27 (9.39)	10.21 (10.86)
発症時の症状、n (%)					
眼筋型	0	1 (11.1)	0	0	1 (6.3)
全身型	0	8 (88.9)	0	7 (100)	15 (93.8)
胸腺摘除術歴有り、n (%)	0	7 (77.8)	0	5 (71.4)	12 (75.0)
クリーゼの既往有り、n (%)	0	2 (22.2)	0	3 (42.9)	5 (31.3)
治療抵抗性gMG [c]	−	8 (88.9)	−	6 (85.7)	14 (87.5)
ベースラインのMG-ADL 総スコア					
平均値 (SD)	0	10.0 (4.4)	0	6.0 (4.2)	8.3 (4.6)
ベースラインのMG-ADL 総スコア区分、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)
ベースラインのQMG総スコア					
平均値 (SD)	0	15.8 (5.6)	0	12.3 (5.0)	14.3 (5.4)
ベースラインのQMG総スコア区分、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)

a. MG0011試験のインフォームドコンセントに署名した年齢

b. 罹病期間（年）は以下のように計算された:（臨床試験のDay 1－診断日）/365.25

c. MG0009試験では治療抵抗性の状態が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

■安全性の結果

● 治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の発現割合

全体集団：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、Z0.3/Z0.3群が91.4%（85例）、P/Z0.3群が95.6%（86例）であった。治験薬と関連ありと判断されたTEAE（副作用）は全ジルコプラン群で67例（33.5%）に発現し、発現割合はZ0.3/Z0.3群が31.2%（29例）、P/Z0.3群が35.6%（32例）であった。SAE は全ジルコプラン群で64例（32.0%）に発現し、発現割合はZ0.3/Z0.3群が36.6%（34例）、P/Z0.3群が25.6%（23例）であった。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Z0.3/Z0.3群が7.5%（7例）、P/Z0.3群が11.1%（10例）であった。全ジルコプラン群で1%以上の被験者に発現した副作用を表に示した。

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 器官別大分類 基本語	P/Z0.1/Z0.3群 N=5 n (%) [#]	P/Z0.3群 N=90 n (%) [#]	Z0.1/Z0.1/Z0.3群 N=12 n (%) [#]	Z0.3/Z0.3群 N=93 n (%) [#]	全ジルコプラン群 N=200 n (%) [#]
治験薬と関連ありと判断された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]

Note：nは器官別大分類、基本語におけるTEAEが少なくとも1つは報告された被験者の例数を示す。
Note：[#] はTEAEの個々の発生件数を示す。
Note：器官別大分類は全ジルコプラン群において発生頻度が高いものから順に並べられており,同じ頻度の項目はアルファベット順で記載している。PTは全ジルコプラン群において発生頻度が高いものから順に並べられており、同じ頻度の項目はアルファベット順で記載している。
Note：治験薬と関連ありと判断されたTEAEは治験責任医師により判断された。

日本人集団: 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、Z0.3/Z0.3群が6例（85.7%）、P/Z0.3群が9例（100%）であった。副作用はZ0.3/Z0.3群で1例（14.3%）に2件（口腔ヘルペス及び湿疹が各1件）、P/Z0.3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）発現した。

- **有害事象の部分集団解析（治療抵抗性集団）**

全ジルコプラン群では、すべてのTEAEの発現割合が、治療抵抗性集団で95.3%（81例）、治療抵抗性以外の集団で90.1%（73例）であった。SAE、治験薬の投与中止に至ったTEAE、副作用、及び重症度が高度のTEAEの発現割合は、治療抵抗性集団が、それぞれ29.4%（25例）、10.6%（9例）、30.6%（26例）、及び23.5%（20例）、治療抵抗性以外の集団が、それぞれ29.6%（24例）、7.4%（6例）、34.6%（28例）、及び25.9%（21例）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、1例が治療抵抗性集団の被験者であった。

- **死亡、重篤又は投与中止に至った副作用**

副作用による死亡例は認めなかった。重篤な副作用は全ジルコプラン群で4例（2.0%）に認められ、Z0.3/Z0.3群の食道炎及び注射部位感染（各1例、1.1%）及びP/Z0.3群の精巣上体炎、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。投与中止に至った副作用がP/Z0.3群に認められ、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（各1例、1.1%）であった。日本人集団では死亡及び重篤な副作用の発現を認めなかった。

- **その他の注目すべき有害事象**

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には、重篤と判断された事象が認められた。アナフィラキシー反応の注目すべきTEAEは認められなかった。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。本試験では、ナイセリア感染は報告されなかった。

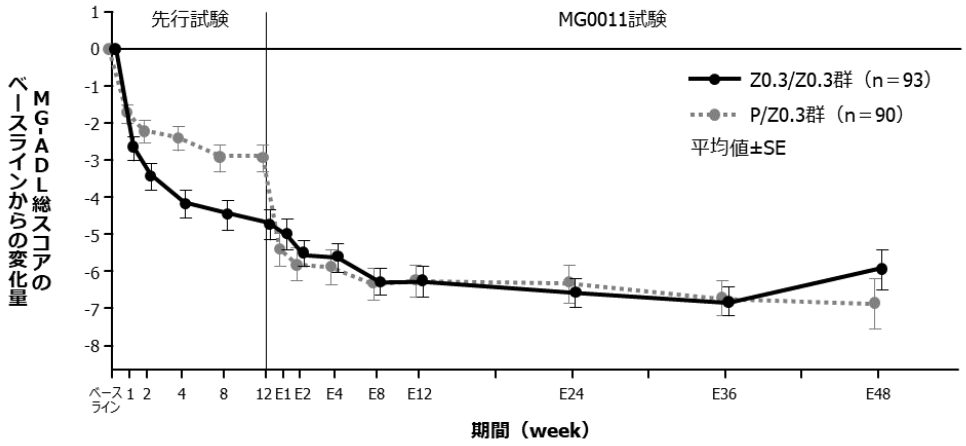
■有効性の結果

● **副次評価項目：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を図に、MG-ADL総スコアの先行試験のベースラインからの変化量を表に示した。Z0.3/Z0.3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（LSM）が Week 12に−4.30（95% CI：−5.36～−3.25）であり、Week E12は−5.77（95% CI：−6.83～−4.71）であった。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（LSM）の差は、Z0.3/Z0.3群で−1.47（95% CI：−2.56～−0.38、p=0.0083）、P/Z0.3群で−4.06（95% CI：−6.46～−1.66、p=0.0011）であった。

Z0.3/Z0.3群及びP/Z0.3群の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ではZ0.3/Z0.3群が−6.25（3.70）、P/Z0.3群が−6.26（4.02）、Week E48では、それぞれ−5.95（4.14）、−6.85（5.13）であった。

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



Z0.3/Z0.3群（n）：	93	91	93	93	93	93	91	92	90	90	89	86	87	60
P/Z0.3群（n）：	90	90	88	89	90	90	87	89	89	88	86	84	75	54

Note：ベースラインは先行試験(MG0009/MG0010)における、IMPの初回投与前の最後に評価された値と定義された。

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

	P/Z0.3群 N=90	Z0.3/Z0.3群 N=93
Week 12, n	90	93
平均値 (SE)	−2.93 (0.38)	−4.72 (0.40)
中央値	−3.00	−5.00
最小値, 最大値	−14.0, 4.0	−13.0, 4.0
LSM (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
平均値 (SE)	−6.26 (0.43)	−6.25 (0.39)
中央値	−6.00	−6.00
最小値, 最大値	−18.0, 2.0	−15.0, 3.0
LSM (SE)	−6.67 (0.86)	−5.77 (0.54)
95% CI [b]	−8.37～−4.97	−6.83～−4.71
Week12に対するWeek E12の先行試験のベースラインからの変化量の差[c]	−4.06	−1.47
95% CI	−6.46～−1.66	−2.56～−0.38
p値 [b]	0.0011	0.0083

Note：ベースラインは先行試験(MG0009/MG0010)における、IMPの初回投与前の最後に評価された値と定義された。
a. 先行試験のベースラインを使ったモデルを用いて調整された。
b. 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、被験者を変量効果としたMMRM ANCOVAで評価した。P/Z0.3mg/kg群及びZ0.3/Z0.3群を対象に、上記のMMRM ANCOVAを用いて、先行試験二重盲検期の1～12週及び本試験の延長1～12週のデータを評価した。
c. LSMの差は、本試験のWeek E1～12の期間の値と先行試験二重盲検期間のWeek 1～12の期間の値を比較して得られた。

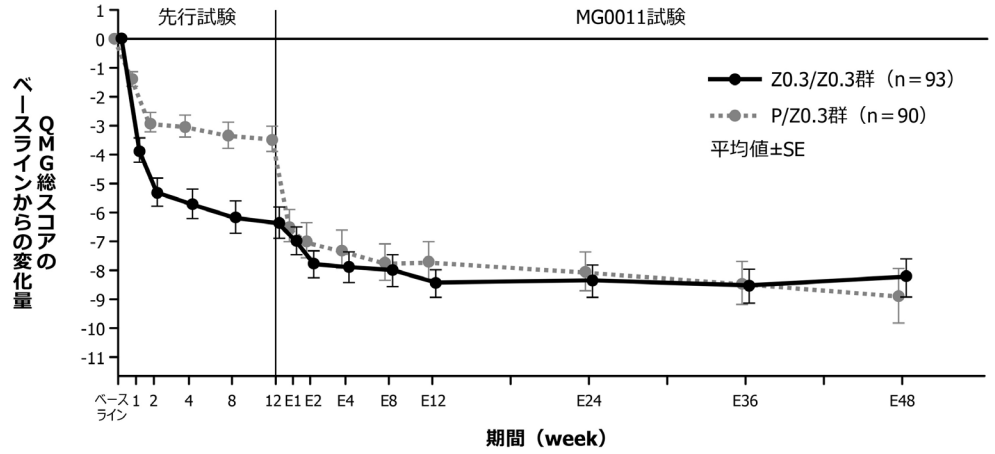
日本人集団のP/Z0.3群では、Week 12におけるMG-ADL総スコアの先行試験のベースラインからの変化量の平均値（−1.00、SD：2.29）が、Week E2で−5.63（SD：4.14）、Week E12で−5.50（SD：4.34）、Week E48で−5.80（SD：4.60）となった。

- **副次評価項目：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を図に、QMG総スコアの先行試験のベースラインからの変化量を表に示した。Z0.3/Z0.3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（LSM）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）となった。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（LSM）の差は、Z0.3/Z0.3群で−1.94（95% CI：−3.57～−0.32、p=0.0198）、P/Z0.3群で−5.65（95% CI：−8.80～−2.50、p=0.0006）であった。

Z0.3/Z0.3群及びP/Z0.3群の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では、Z0.3/Z0.3群が−8.47（4.43）、P/Z0.3群が−7.72（5.84）、Week E48では、それぞれ−8.28（4.88）、−8.92（6.80）であった。

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



Z0.3/Z0.3群（n）：	93	88	90	90	89	92	86	88	85	86	87	85	87	58
P/Z0.3群（n）：	90	89	87	87	88	89	86	85	85	84	85	84	74	53

Note：ベースラインは先行試験(MG0009/MG0010)における、IMPの初回投与前の最後に評価された値と定義された。

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

	P/Z0.3群 N=90	Z0.3/Z0.3群 N=93
Week 12, n	89	92
平均値 (SE)	−3.51 (0.44)	−6.39 (0.53)
中央値	−3.00	−6.00
最小値, 最大値	−15.0, 3.0	−21.0, 3.0
LSM (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
平均値 (SE)	−7.72 (0.63)	−8.47 (0.47)
中央値	−7.00	−8.00
最小値, 最大値	−26.0, 5.0	−20.0, 2.0
LSM (SE)	−8.72 (1.20)	−8.90 (0.73)
95% CI [b]	−11.11～−6.34	−10.33～−7.46
Week12に対するWeek E12の先行試験のベースラインからの変化量の差[c]	−5.65	−1.94
95% CI	−8.80～−2.50	−3.57～−0.32
p値 [b]	0.0006	0.0198

Note：ベースラインは先行試験(MG0009/MG0010)における、IMPの初回投与前の最後に評価された値と定義された。
Note：QMG総スコアは13項目のスコアの合計で0～39点の範囲であり、点数が高いほど障害が高度であることを意味する。

a 先行試験のベースラインを使ったモデルを用いて調整された。

b QMG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、先行試験、並びにQMG総スコアと来院の交互作用項を固定効果、被験者を変量効果としたMMRM ANCOVAで評価した。P/Z0.3群及びZ0.3/Z0.3群を対象に、上記のMMRM ANCOVAを用いて、先行試験二重盲検期の1～12週及び本試験の延長1～12週のデータを評価した。

c LSMの差は、本試験のWeek E1～12の期間の値と先行試験二重盲検期間のWeek 1～12の期間の値を比較して得られた。

日本人集団のP/Z0.3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で−7.78(SD:5.83)、Week E12で−9.00(SD:6.80)、Week E48で−9.40(SD:7.23)となった。

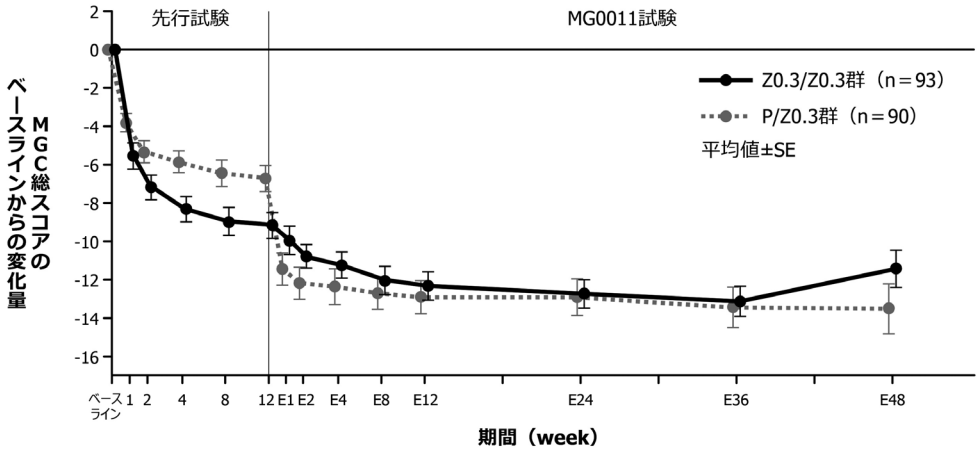
- **副次評価項目:Week E12及びE48におけるMGC総スコアの先行試験のベースラインからの変化量**

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を図に、MGC総スコアの先行試験のベースラインからの変化量を表に示した。Z0.3/Z0.3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(LSM)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)となった。

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(LSM)の差は、Z0.3/Z0.3群で−2.00(95% CI:−4.36〜0.36、p=0.0955)、P/Z0.3群で−6.08(95% CI:−10.89〜−1.26、p=0.0140)であった。

Z0.3/Z0.3群及びP/Z0.3群の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では、Z0.3/Z0.3群が−12.33(6.86)、P/Z0.3群が−12.91(7.96)、Week E48では、それぞれ−11.42(7.56)、−13.51(9.45)であった。

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



Z0.3/Z0.3群 (n) :	93	88	91	90	89	92	86	87	85	85	87	85	87	59
P/Z0.3群 (n) :	90	89	87	87	88	89	86	85	85	84	85	84	74	53

Note:ベースラインは先行試験(MG0009/MG0010)における、IMPの初回投与前の最後に評価された値と定義された。

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

	P/Z0.3群 N=90	Z0.3/Z0.3群 N=93
Week 12, n	89	92
平均値 (SE)	−6.73 (0.68)	−9.18 (0.66)
中央値	−6.00	−9.00
最小値, 最大値	−24.0, 7.0	−30.0, 6.0
LSM (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
平均値 (SE)	−12.91 (0.86)	−12.33 (0.74)
中央値	−13.00	−13.00
最小値, 最大値	−36.0, 3.0	−34.0, 2.0
LSM (SE)	−13.21 (1.71)	−11.44 (1.02)
95% CI [b]	−16.59～−9.83	−13.46～−9.41
Week12に対するWeek E12の先行試験のベースラインからの変化量の差[c]	−6.08	−2.00
95% CI	−10.89～−1.26	−4.36～0.36
p値 [b]	0.0140	0.0955

Note：ベースラインは先行試験(MG0009/MG0010)における、IMPの初回投与前の最後に評価された値と定義された。
Note：MGC総スコアは0～50点の範囲であり、点数が高いほど障害が高度であることを意味する。
a 先行試験のベースラインを使ったモデルを用いて調整された。
b MGC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MGC総スコア、ベースラインのMG-ADL及びQMG総スコア、地理的地域、先行試験、並びにベースラインのMGC総スコアと来院の交互作用項を固定効果、被験者を変量効果としたMMRM ANCOVAで評価した。P/Z0.3群及びZ0.3/Z0.3群を対象に、上記のMMRM ANCOVAを用いて、先行試験二重盲検期の1～12週及び本試験の延長1～12週のデータを評価した。
c LSMの差は、本試験のWeek E1～12の期間の値と先行試験二重盲検期間のWeek 1～12の期間の値を比較して得られた。

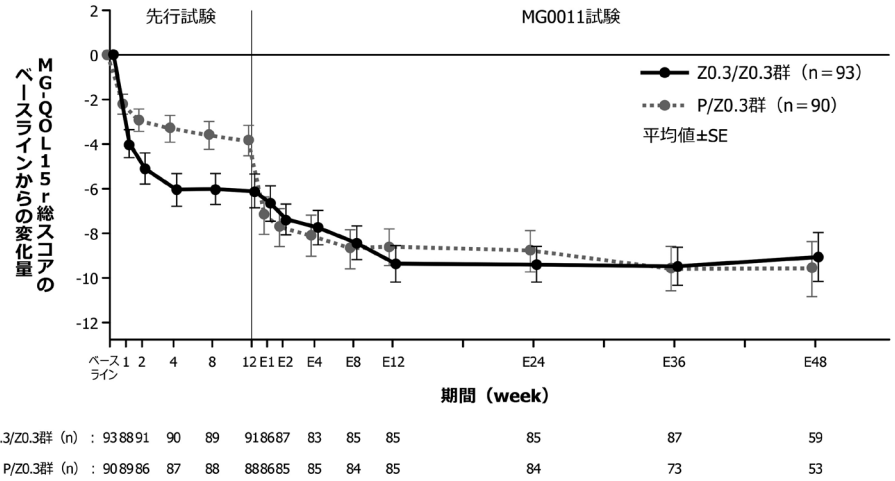
日本人集団のP/Z0.3群では、Week 12におけるMGC総スコアの先行試験のベースラインからの変化量の平均値(−3.44、SD:5.36)が、Week E1で−9.78(SD:9.27)、Week E12で−12.00(SD:8.14)、Week E48で−12.00(SD:7.28)となった。

- **副次評価項目：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を図に、MG-QOL15r総スコアの先行試験のベースラインからの変化量を表に示した。Z0.3/Z0.3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（LSM）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）となった。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（LSM）の差は、Z0.3/Z0.3群で−3.01（95% CI：−5.21～−0.81、p=0.0077）、P/Z0.3群で−5.74（95% CI：−9.68～−1.80、p=0.0048）であった。

Z0.3/Z0.3群及びP/Z0.3群の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では、Z0.3/Z0.3群が−9.38（7.38）、P/Z0.3群が−8.64（7.44）、Week E48では、それぞれ−9.07（8.28）、−9.62（8.88）であった。

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



Note：ベースラインは先行試験(MG0009/MG0010)における、IMPの初回投与前の最後に評価された値と定義された。

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

	P/Z0.3群 N=90	Z0.3/Z0.3群 N=93
Week 12, n	88	91
平均値 (SE)	−3.88 (0.68)	−6.12 (0.77)
中央値	−3.00	−5.00
最小値, 最大値	−22.0, 11.0	−27.0, 8.0
LSM (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
平均値 (SE)	−8.64 (0.81)	−9.38 (0.80)
中央値	−8.00	−8.00
最小値, 最大値	−27.0, 9.0	−26.0, 4.0
LSM (SE)	−8.27 (1.59)	−8.95 (1.10)
95% CI [b]	−11.42～−5.13	−11.13～−6.76
Week12に対するWeek E12の先行試験のベースラインからの変化量の差	−5.74	−3.01
95% CI	−9.68～−1.80	−5.21～−0.81
p値 [b]	0.0048	0.0077

Note：ベースラインは先行試験(MG0009/MG0010)における、IMPの初回投与前の最後に評価された値と定義された。

a 先行試験のベースラインを使ったモデルを用いて調整された。

b MG QOL15r総スコアのベースラインからの変化量について、ベースラインのMG-QOL15r総スコア、ベースラインのMG-ADL及びQMG総スコア、地理的地域、先行試験、並びにベースラインのMG-QOL15r総スコアと来院の交互作用項を固定効果、被験者を変量効果としたMMRM（ANCOVA）で評価した。P/Z0.3群及びZ0.3/Z0.3群を対象に、上記のMMRM（ANCOVA）を用いて、先行試験二重盲検期の1～12週及び本試験の延長1～12週のデータを評価した。

c LSMの差は、本試験のWeek E1～12の期間の値と先行試験二重盲検期間のWeek 1～12の期間の値を比較して得られた。

日本人集団のP/Z0.3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で−6.89（SD：9.03）、Week E12で−9.13（SD：10.03）、Week E48で−11.40（SD：9.50）となった。

● **副次評価項目:レスキュー療法の使用状況**

ベースラインから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、Z0.3/Z0.3群で14/93例(15.1%)及びP/Z0.3群で14/90例(15.6%)であった。

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、Z0.3/Z0.3群で3/7例(42.9%)及びP/Z0.3群で3/9例(33.3%)であった。

● **探索的評価項目:レスキュー療法を受けずにMGFA-PISのMMを達成した被験者の割合**

Week E12にMGFA-PISの薬理学的寛解(PR)を達成した被験者の割合は、P/Z0.3群で5.1%、Z0.3/Z0.3群で10.4%であった。MGFA-PISの軽微症状(MM)を達成した被験者の割合は、Z0.3/Z0.3群で37.7%、P/Z0.3群で37.2%であり同程度であった。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、P/Z0.3群で60.3%、Z0.3/Z0.3群で77.9%であった。

Week E48にMGFA-PISの薬理学的寛解(PR及びMM)を達成した被験者の割合は、Z0.3/Z0.3群(それぞれ19.1%及び34.0%)とP/Z0.3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、P/Z0.3群で60.5%、Z0.3/Z0.3群で76.6%であった。

● **部分集団解析: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**

治療抵抗性集団及び治療抵抗性以外の集団を含む部分集団について、Week 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対する部分集団解析の結果を表に示した。

全体的に、本剤の投与により、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。

Z0.3/Z0.3群では、治療抵抗性集団及び治療抵抗性以外の集団のMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量の平均値(SD)は、Week E1では、治療抵抗性集団が−0.35(1.74)、治療抵抗性以外の集団が−0.23(1.84)、Week E12では、それぞれ−1.54(3.96)、−1.65(2.39)、Week E48では、それぞれ−1.25(2.59)、−1.05(3.19)であった。

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の部分集団解析結果―mITT集団

部分集団	P/Z0.3群 N=90		Z0.3/Z0.3群 N=93	
	n	CFBの平均値 (SD)	n	CFBの平均値 (SD)
全体	86	−3.16 (3.69)	89	−1.48 (3.19)
年齢				
<65歳	58	−3.48 (3.98)	68	−1.35 (3.35)
≥65 歳	28	−2.50 (2.96)	21	−1.90 (2.64)
性別				
男性	40	−2.95 (3.85)	39	−1.28 (2.86)
女性	46	−3.35 (3.59)	50	−1.64 (3.44)
ベースライン時の罹病期間				
<中央値	44	−2.91 (3.81)	42	−1.81 (3.03)
≥中央値	42	−3.43 (3.60)	47	−1.19 (3.33)
ベースライン時のMGFA分類				
クラスII（IIa、IIb）	28	−2.68 (2.84)	23	−1.65 (2.76)
クラスIII（IIIa、IIIb）	54	−3.04 (3.46)	58	−1.31 (3.37)
クラスIV（IVa又はIVb）	4	−8.25 (8.10)	8	−2.25 (3.24)
ベースライン時のMG-ADL総スコア				
≤9	56	−1.96 (2.48)	73	−0.66 (2.17)
≥10	30	−5.40 (4.52)	16	−5.25 (4.31)
ベースライン時のQMG総スコア				
≤17	59	−2.73 (2.84)	72	−0.92 (2.80)
≥18	27	−4.11 (5.03)	17	−3.88 (3.71)
地理的地域				
北米	47	−2.85 (3.95)	50	−1.48 (3.11)
欧州	31	−3.29 (3.43)	32	−1.56 (3.59)
東アジア	8	−4.50 (3.16)	7	−1.14 (1.86)
民族				
ヒスパニック系又はラテン系	5	−3.00 (2.65)	7	−0.14 (0.90)
ヒスパニック系・ラテン系以外	78	−3.27 (3.79)	78	−1.67 (3.36)
治療抵抗性				
有り	38	−3.68 (3.46)	41	−1.54 (3.96)
無し	42	−2.55 (3.76)	37	−1.65 (2.39)
クリーゼの既往				
有り	28	−2.79 (3.19)	28	−0.68 (3.39)
無し	58	−3.34 (3.93)	60	−1.65 (2.63)
胸腺摘除術歴				
有り	37	−3.14 (3.69)	48	−1.31 (3.33)
無し	49	−3.18 (3.73)	41	−1.68 (3.04)
ステロイドによる治療歴				
有り	73	−2.99 (3.65)	81	−1.42 (3.27)
無し	13	−4.15 (3.95)	8	−2.13 (2.23)
ベースライン時のステロイドの使用				
有り	50	−3.02 (3.48)	57	−1.16 (3.21)
無し	36	−3.36 (4.01)	32	−2.06 (3.12)
免疫抑制剤による治療歴（ステロイドを除く）[a]				
有り	65	−3.03 (3.78)	62	−1.45 (3.34)
無し	21	−3.57 (3.47)	27	−1.56 (2.87)
ベースライン時の免疫抑制剤（ステロイドを除く）の使用[a]				
有り	45	−3.18 (4.05)	42	−1.62 (3.18)
無し	41	−3.15 (3.31)	47	−1.36 (3.23)

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

部分集団	P/Z0.3群 N=90		Z0.3/Z0.3群 N=93	
	n	CFBの平均値 (SD)	n	CFBの平均値 (SD)
IVIg、SCIg、又はPLEXによる治療歴				
有り	64	−3.03 (3.85)	62	−1.40 (3.47)
無し	22	−3.55 (3.26)	27	−1.67 (2.50)
胸腺腫の診断				
有り	19	−3.11 (2.88)	22	−0.86 (1.75)
無し	67	−3.18 (3.91)	67	−1.69 (3.53)
COVID-19流行期における登録タイミング				
流行前	5	−2.60 (3.78)	10	−1.40 (2.67)
流行中	81	−3.20 (3.71)	79	−1.49 (3.27)

CFB：ベースラインからの変化量
Note：MG0009試験では被験者の治療抵抗性の状態が記録されておらず、MG0010試験からのみ記録された。
a. 免疫抑制剤：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、アザチオプリン、ミコフェノール酸

- **部分集団解析：Week E12におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量**

治療抵抗性集団及び治療抵抗性以外の集団を含む部分集団について、Week E12におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量に対する部分集団解析の結果を表に示した。

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

部分集団	P/Z0.3群 N=90		Z0.3/Z0.3群 N=93	
	n	CFBの平均値 (SD)	n	CFBの平均値 (SD)
全体	84	−4.02 (4.83)	87	−1.90 (3.67)
年齢				
<65歳	57	−4.40 (5.25)	67	−1.75 (3.94)
≥65 歳	27	−3.22 (3.76)	20	−2.40 (2.62)
性別				
男性	40	−3.88 (4.42)	39	−1.85 (3.31)
女性	44	−4.16 (5.22)	48	−1.94 (3.98)
ベースライン時の罹病期間				
<中央値	43	−4.26 (4.66)	41	−1.54 (3.43)
≥中央値	41	−3.78 (5.05)	46	−2.22 (3.89)
ベースライン時のMGFA分類				
クラスII（IIa、IIb）	28	−3.93 (4.27)	23	−1.87 (3.12)
クラスIII（IIIa、IIIb）	53	−3.36 (3.65)	56	−1.75 (3.79)
クラスIV（IVa又はIVb）	3	−16.67	8	−3.00 (4.57)
ベースライン時のMG-ADL総スコア				
≤9	55	−3.45 (3.63)	72	−1.25 (3.22)
≥10	29	−5.10 (6.47)	15	−5.00 (4.21)
ベースライン時のQMG総スコア				
≤17	57	−3.19 (3.56)	72	−1.28 (3.38)
≥18	27	−5.78 (6.51)	15	−4.87 (3.68)
地理的地域				
北米	45	−3.96 (3.99)	48	−2.15 (3.14)
欧州	31	−3.65 (5.91)	32	−1.44 (4.54)
東アジア	8	−5.88 (4.64)	7	−2.29 (2.87)

部分集団	P/Z0.3群 N=90		Z0.3/Z0.3群 N=93	
	n	CFBの平均値 (SD)	n	CFBの平均値 (SD)
民族				
ヒスパニック系又はラテン系	5	−1.00 (1.41)	7	−1.57 (2.15)
ヒスパニック系・ラテン系以外	76	−4.37 (4.94)	76	−1.99 (3.86)
治療抵抗性				
有り	38	−4.61 (5.48)	40	−2.05 (4.11)
無し	40	−3.48 (4.40)	36	−1.53 (3.09)
クリーゼの既往				
有り	28	−3.57 (3.49)	27	−1.37 (3.14)
無し	56	−4.25 (5.39)	59	−2.07 (3.89)
胸腺摘除術歴				
有り	36	−4.31 (5.15)	47	−2.15 (4.17)
無し	48	−3.81 (4.61)	40	−1.60 (3.01)
ステロイドによる治療歴				
有り	72	−4.00 (4.88)	79	−1.99 (3.82)
無し	12	−4.17 (4.67)	8	−1.00 (1.41)
ベースライン時のステロイドの使用				
有り	49	−4.27 (5.05)	56	−1.46 (3.36)
無し	35	−3.69 (4.54)	31	−2.68 (4.13)
免疫抑制剤による治療歴（ステロイドを除く）[a]				
有り	63	−4.17 (5.09)	60	−2.00 (3.99)
無し	21	−3.57 (4.01)	27	−1.67 (2.91)
ベースライン時の免疫抑制剤（ステロイドを除く）の使用 [a]				
有り	43	−5.19 (5.32)	41	−2.00 (4.02)
無し	41	−2.80 (3.96)	46	−1.80 (3.38)
IVIg、SCIg、又はPLEXによる治療歴				
有り	62	−3.95 (5.06)	60	−2.03 (3.87)
無し	22	−4.23 (4.20)	27	−1.59 (3.24)
胸腺腫の診断				
有り	18	−4.06 (4.28)	22	−1.59 (3.32)
無し	66	−4.02 (5.00)	65	−2.00 (3.80)
COVID-19流行期における登録タイミング				
流行前	5	−3.00 (4.18)	9	−2.11 (3.95)
流行中	79	−4.09 (4.88)	78	−1.87 (3.67)

CFB：ベースラインからの変化量

Note：MG0009試験では被験者の治療抵抗性の状態が記録されておらず、MG0010試験からのみ記録された。

a. 免疫抑制剤：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、アザチオプリン、ミコフェノール酸

● 抗薬物抗体の発現状況

本剤初回投与前にADA陽性であった被験者はZ0.3/Z0.3群で1/81例（1.2%）であり、P/Z0.3群ではいなかった。本剤初回投与から12週後までにADA陽性となった被験者の割合は、Z0.3/Z0.3群で2.5%（2例）及びP/Z0.3群で0例であった。多くの被験者は、ADA発現状況が不明であった［Z0.3/Z0.3群：57例（70.4%）、P/Z0.3群：64例（76.2%）］。本剤初回投与から 12 週より後にADA陽性となった被験者はいずれの投与群でも認められなかった。また、本試験期間中にADA陽性となった被験者はいずれの投与群でも認められなかった。

本試験では治験薬投与後にADA陽性となった2例のADA抗体価は測定されなかった。

有効性に対する影響：Z0.3/Z0.3群でADA陽性であった被験者のMG-ADL総スコアのベースラインからの平均変化量は、ADA陰性であった被験者の結果と同程度であった。但し、ADA陽性の被験者数が少ないため、MG-ADL総スコアに及ぼすADA発現状況の影響について意味のある結論は得られていない。

PKに対する影響：Z0.3/Z0.3群で、いずれかの評価時点にADA陽性であった3例の血漿中ジルコプラン濃度は、ADA陰性であった被験者と同程度であった。

PDに対する影響：Z0.3/Z0.3群で、試験期間中にADA陽性が確認された被験者と陰性であった被験者では、データが入手可能であったベースライン後のすべての評価時点でsRBC溶血率のベースラインからの変化率に特筆すべき違いはなかった。

TEAEへの影響：Z0.3/Z0.3群で、治験薬投与後にADA陽性となった2例では、最初にADA陽性が認められた時点以降に TEAEが9件発現した。最初にADA陽性が認められた時点以降に 2例共に発現したTEAE（PT別）は、注射部位疼痛であった。最初にADA陽性が認められた時点以降に発現した注射部位反応のTEAE（PT別）は、注射部位疼痛（2例）及び注射部位内出血（1例）であり、過敏症反応及び自己免疫障害のTEAEは認められなかった。

P/Z0.3群で治験薬投与後にADA陽性となった被験者を認めず、最初にADA陽性が認められた時点以降に発現したTEAEの報告はなかった。

● 抗ポリエチレングリコール(PEG)抗体

本剤初回投与前に抗PEG抗体陽性であった被験者は、Z0.3/Z0.3群で 5/81例(6.2%)及びP/Z0.3群で 8/84(9.5%)であった。本試験期間中、2例(Z0.3/Z0.3群及びP/Z0.3群の各1例)が治験薬投与後に抗PEG抗体陽性となった。

有効性に対する影響: Z0.3/Z0.3群及びP/Z0.3群で、抗PEG抗体陽性であった被験者の MG-ADL総スコアのベースラインからの平均変化量は、抗PEG抗体陰性であった被験者の結果と同程度であった。但し、抗PEG抗体陽性の被験者数が少ないため、MG-ADL総スコアに及ぼす抗PEG抗体発現状況の影響について意味のある結論は得られていない。

PKに対する影響: いずれかの評価時点に抗PEG抗体陽性であったZ0.3/Z0.3群の13例及びP/Z0.3群の9例の血漿中ジルコプラン濃度は、抗PEG抗体陰性であった被験者と同程度であった。

PDに対する影響: Z0.3/Z0.3群及びP/Z0.3群で、抗PEG抗体陽性が確認された被験者と陰性であった被験者では、データが入手可能であったベースライン後のすべての評価時点でsRBC溶血率のベースラインからの変化率に特筆すべき違いはなかった。

TEAEに対する影響: Z0.3/Z0.3群で、治験薬投与後に抗PEG抗体陽性となった8例では、最初に抗PEG抗体陽性が認められた時点以降にTEAEが48件発現し、2例以上に発現したTEAE(PT別)は尿路感染及び重症筋無力症(MGの悪化)(各2例、25.0%)であった。最初に抗PEG抗体陽性が認められた時点以降に発現したTEAE(PT別)のうち、過敏症反応のTEAEは接触皮膚炎が1例、注射部位反応のTEAEは注射部位出血及び注射部位疼痛が各1例に発現し、自己免疫障害のTEAEは認められなかった。P/Z0.3群で治験薬投与後に抗PEG抗体陽性となった1例では、最初に抗PEG抗体陽性が認められた時点以降にTEAEは認められなかった。

IgG濃度に対する影響: Z0.3/Z0.3群及びP/Z0.3群共に、抗PEG抗体陽性が確認された被験者と陰性であった被験者では、試験期間をとおしたIgG濃度の幾何平均値の変化量に臨床的に重要な変化は認められず、投与群間で特筆すべき違いはなかった。

(5) 患者・病態別試験

1) 肝機能障害者を対象とした試験（UP0094試験：外国人データ）[5)]

中等度の肝機能障害(Child-Pugh 分類で中等度[7~9点])被験者及び肝機能正常被験 者(各8例計16例)を対象に、本剤0.3mg/kgを単回皮下投与したときのPKを評価する第I相、単施設、非盲検試験において、全体で3例(18.8%)の被験者に5件のTEAEが認められ、このうち中等度肝機能障害被験者群が 2例(25.0%)4件、肝機能正常被験者群が1例(12.5%)1件であった。試験期間中に、SAE、高度のTEAE、試験中止に至ったTEAE、及び死亡は認められなかった。中等度肝機能障害被験者群の1例に治験薬と関連ありと判断されたTEAE (副作用)と判断された悪心が発現した。当該事象の重症度は軽度、発現期間は20日間で、転帰は消失であった。肝機能正常被験者群では、副作用は認められなかった。また、その他の安全性評価項目(臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図、身体所見)にも臨床的に重要な変動は認められなかった。本試験の結果から、新たな安全性の所見及び中等度肝機能障害被験者群と肝機能正常被験者群間の安全性プロファイルに違いは認められなかった。

2) 腎機能障害者を対象とした試験（UP0114試験：外国人データ）[6)]

重度腎機能障害被験者（CLcrが30mL/分未満と定義）及び腎機能正常被験者（各8例計16例）を対象に、本剤0.3mg/kgを単回皮下投与したときのPKを評価する第I相、非盲検試験において、本剤投与後、重度腎機能障害被験者群及び腎機能正常被験者群共に AEの発現は認められなかった。また、その他の安全性評価項目（臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図、身体所見）にも臨床的に重要な変動は認められなかった。重度腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者に本剤0.3mg/kgを単回皮下投与したときの安全性が確認された。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

・一般使用成績調査 の概要（実施予定）

目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性の評価を行うことを目的とする。設定した各安全性検討事項の発現割合が、国内及び海外で実施されたMG0010 試験及びMG0011試験と大きく異なることがない事を確認する。
安全性検討事項	髄膜炎菌感染症、重篤な感染症、膵炎、重篤な過敏症
実施方法	全例調査方式
目標症例数	150例（安全性解析対象症例として143例）
実施期間	販売開始日から6年間
登録期間	調査予定症例登録に達した時点まで（販売開始日から3年間を予定）を調査票記入対象とし、それ以降

	は承認条件解除まで、患者登録を継続し必要に応じ調査票を回収して適切な情報が入手できる体制を維持する。
観察期間	1 症例あたり3年間

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「Ⅰ. 概要に関する項目　5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項　(1) 承認条件」の項を参照すること。

(7) その他

該当資料なし

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

補体タンパクC5阻害薬

一般名：エクリズマブ（遺伝子組換え）、ラブリズマブ（遺伝子組換え）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

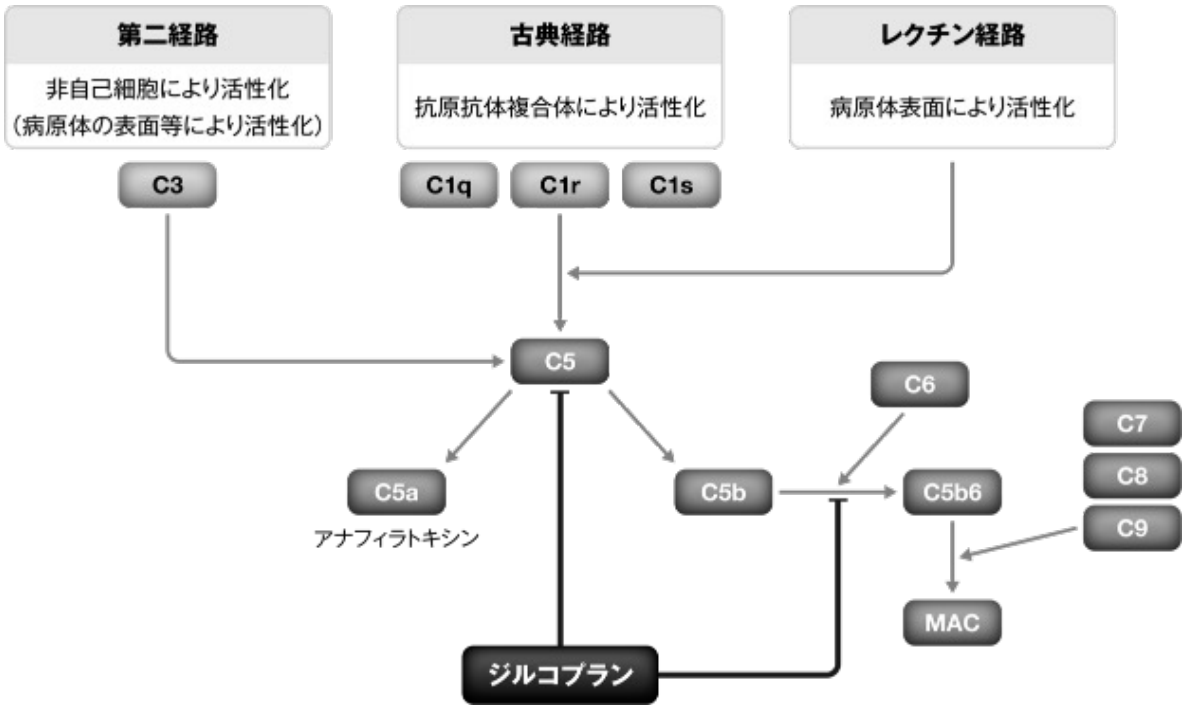
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ジルコプランはヒト補体第5成分（C5）のレベルで補体活性化を以下の2つの作用により阻害する[13,14]。

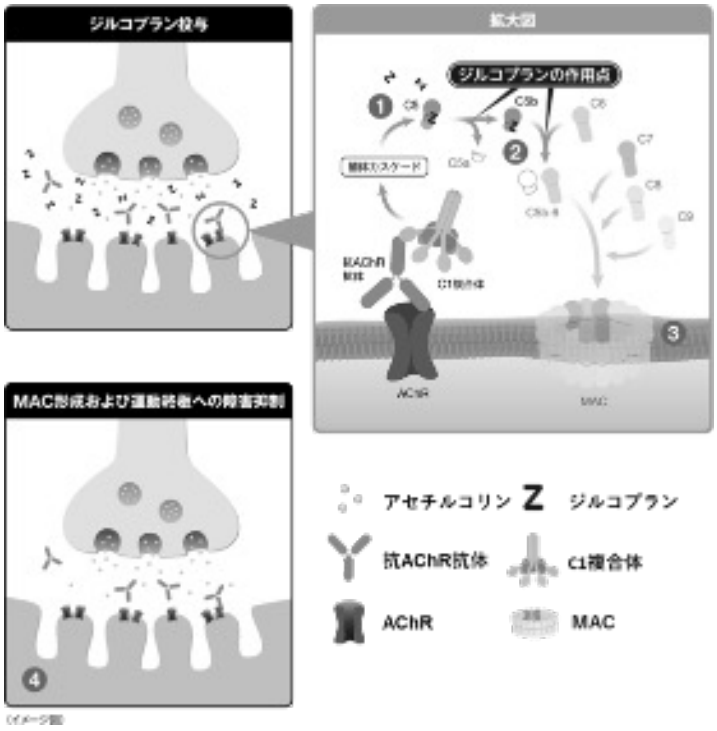
1) ジルコプランはC5と結合してアロステリックにC5のC5a及びC5bへの開裂を阻害することにより下流の補体活性化を防ぐ。
2) C5b-C6 複合体形成を妨げることにより膜侵襲複合体（MAC）形成の第一段階を直接阻害する。

補体活性化経路とジルコプランの作用点



Howard JF, et al.: Expert Opin Investig Drugs. 2021; 30(5): 483-493を参考に作成

ジルコプランの作用機序



❶ ジルコプランはC5のC5bに相当する部位に高い親和性で結合してC5のC5a及びC5bへの開裂を阻害し、下流の補体活性化を抑制します。

❷ ジルコプランはC5のC5bに相当する部位に結合していることから、C5bが形成された場合でもC6との相互作用を立体的にブロックし、MACの形成を第一段階で阻害します。

❸ ❶❷の2つの作用によりシナプス後膜でのMAC形成が阻害されます。

❹ MACの形成と蓄積を阻害することで運動終板への障害が抑制され、神経筋伝達が維持されるものと推測されています。

Howard JF, et al.: Expert Opin Investig Drugs. 2021; 30(5): 483-493を参考に作成

C5aは強力なアナフィラトキシンであり、C5aアナフィラトキシン走化性受容体(C5aR)1及びC5aR2を介したシグナル伝達により生物学的作用を媒介する。C5bはC6、C7、C8及び複数のC9分子を含めた追加補体成分を引き寄せることによって、細胞膜内に挿入される細孔様構造であるMAC形成の核となる。MACの持続的な細胞表面への挿入は、膜脱分極、炎症及び壊死を引き起こし、細胞溶解を引き起こす。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

■ *in vitro*薬理試験

1) C5に対する結合[15)]

① C5に対する結合能

表面プラズモン共鳴（SPR）法を用いてジルコプランとC5との結合相互作用を測定した。ヒトC5をコートしたセンサーチップ表面に段階的に希釈した濃度のジルコプランを注入した後、解離相を評価するために緩衝液のみを注入した。得られたSPRセンサーグラムを分析し、結合速度及び解離速度並びに親和性を算出した。

25℃におけるジルコプランのヒトC5に対する結合速度定数（ka）値は$6.3\pm2.5\times10^{5}M^{-1}s^{-1}$、解離速度定数（kd）値は$2.1\pm1.1\times10^{-4}s^{-1}$及び平衡解離定数（$K_D$）値は$4.3\pm3.5\times10^{-10}M$（n=4）であった。

② C5b6複合体の解離

C5は、C5転換酵素による開裂で、小さい断片（Leu679-Arg751）のC5aと、大きい断片のC5bの二つの断片に分かれる。ジルコプランはC5bの一部であるC5チオエステル様ドメイン（TED又はC5d と呼ばれる）に結合する。

開裂直後のC5bは不安定であり凝集体を形成する傾向があるため、単離されたC5bを用いてリガンドへの結合を直接評価する実験系は存在しない。したがって、C5b6複合体に対するジルコプランの影響を検討した。ヒト血清から精製した安定なC5b6複合体とジルコプランをインキュベートすると、ネイティブゲル電気泳動において、C5b6が2つのバンドに解離することが確認された。ジルコプランはC6に結合しないため、このデータはジルコプランがC6と競合してC5bに結合し、その結果C5b6の解離が生じることを示す。

2) 作用機序—C5 開裂生成物及びMACを介した細胞溶解に対する阻害作用[16)]

C5開裂に対するジルコプランの阻害能を複数の*in vitro*試験で評価した。古典経路の活性化に伴うC5の可溶性の開裂生成物であるC5a及び可溶性C5b-9複合体（sC5b-9）の測定、及び古典経路、第2経路又はレクチン経路におけるMAC形成のELISAによる検出を行った。更に、古典経路又は第2経路におけるMACの細胞膜挿入による溶血反応を用いて、ジルコプランの機能を評価したところ、C5の可溶性開裂生成物の生成阻害作用は溶血阻害作用と同様の傾向を示した。

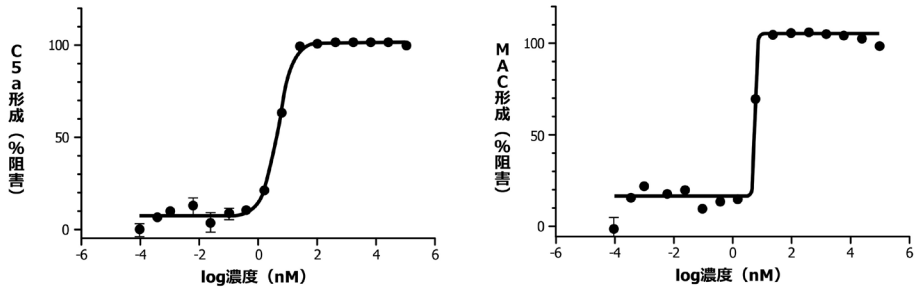
① C5a及びMACに対するELISAを用いたC5開裂の検出

抗体で感作したヒツジ赤血球を、補体活性を保持した1%健常ヒト血清に曝露すると補体古典経路が活性化してC5が開裂し、MACが形成されて溶血を誘導する。溶血は上清中に遊離したヘモグロビンの光学密度を測定することにより評価した。さらに、ビトロネクチンのような因子によりMACの細胞膜挿入を阻害すると、C5b生成の補完的指標となる、sC5b-9が生

成される。上清中のsC5b-9及びC5aは、ELISAを用いて測定した。

本試験でジルコプランは溶血に対する阻害作用を示し、50%阻害するのに必要な濃度（IC_{50}値）は9.6nMであった。一方、ジルコプラン非存在下では溶血が認められた。ELISAを用いたジルコプランの阻害強度（IC_{50}値）はC5a及びsC5b-9の生成に対してそれぞれ4.7nM及び5.9nMを示し（図）、溶血試験における阻害強度と同様の傾向を示した。したがって、ジルコプランによる補体を介した溶血の阻害の主な作用機序はC5開裂の阻害作用であることが示唆された。

ジルコプランによるC5a（左図）及びsC5b-9（右図）形成に対する阻害作用（ELISA）



② 補体古典経路及び第2経路における溶血阻害作用

補体古典経路を介したヒツジ赤血球を用いた溶血に関する別試験では、1%健常ヒト血清を用いて評価すると共に、1.5%ヒトC5欠損血清に0.5nMのヒトC5を添加して溶血を評価した。C5濃度を5～7nMから0.5nMに低下させた本試験条件により、ヒトC5に対してジルコプランのように5nM未満の親和性を示す化合物の精度の高いIC_{50}値を測定することができる。更に、第2経路活性化後の溶血に対するジルコプランを介した阻害作用は、古典経路活性化をブロックするためにCa^{2+}非存在下で6%健常ヒト血清によるウサギ赤血球を用いた溶血により評価した。

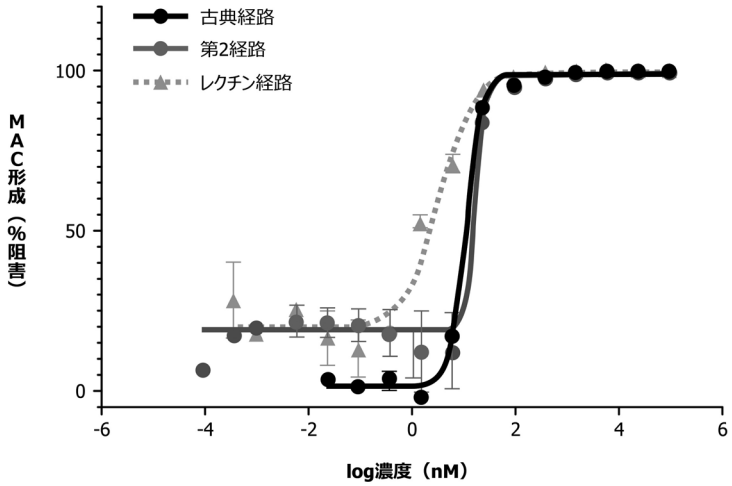
用いた試験系において、ジルコプランは補体を介した溶血に対し阻害作用を示した。各補体経路の試験結果、古典経路のIC_{50}値は4.9nM、0.5nMのヒトC5を添加したC5欠損血清における古典経路のIC_{50}値は2.4nMであり、第2経路のIC_{50}値は59.2nMであった。

③ Wieslab®補体系ELISA（古典経路、第2経路及びレクチン経路）におけるジルコプランの特性

Wieslab®補体活性アッセイキットを用いて補体古典経路、第2経路又はレクチン経路におけるMAC形成阻害作用を評価した。

本アッセイでは、ジルコプランは古典経路（図、●表示）又は第2経路（図、●表示）に特異的に活性化されたプレート表面へのMACの蓄積を濃度依存的に阻害した。結論として、ジルコプランはこれらアッセイでMAC形成阻害作用を示し、古典経路、第2経路又はレクチン経路でのIC_{50}値はそれぞれ11.2、17.2及び3.6nMであった。

ジルコプランによるMAC形成に対する阻害作用（Wieslab®ELISA）



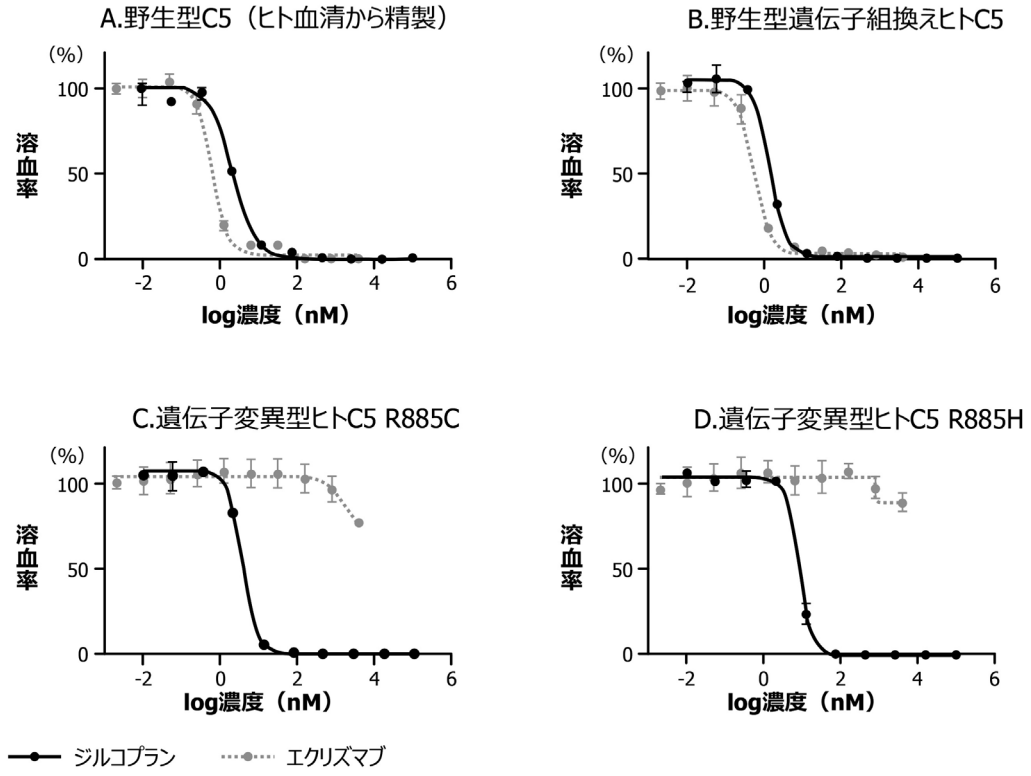
④ 遺伝子変異型C5阻害作用

既存の補体C5阻害薬エクリズマブの治療抵抗性にC5遺伝子変異の関与が報告されているが[17]、ジルコプランは非臨床試験において上記遺伝子変異型C5（R885C及びR885H）へ結合することが確認されている[18]。

SPR法を用いて、ジルコプラン又はエクリズマブと遺伝子変異型C5（R885C及びR885H）との結合相互作用を測定したところ、ジルコプランは野生型C5（ヒト血清から精製）、野生型 C5 ヒト組換えたん白質及び変異型C5ヒト組換えたん白質（R885C及びR885H）に結合したが、エクリズマブは野生型C5（ヒト血清由来及び組換えたん白質）に結合したものの、変異型C5 ヒト組換えたん白質（R885C及びR885H）には結合しなかった。

また、ジルコプラン又はエクリズマブの遺伝子変異型C5に対する阻害能を、補体阻害を評価する信頼性の高い方法である補体古典経路によるヒツジ赤血球溶血アッセイを用いて評価した。エクリズマブが野生型C5（ヒト血清由来及び組換えたん白質）に対してのみ溶血阻害を示したのに対し、ジルコプランは野生型に加え、変異型（R885C及びR885H）に対しても活性を示した（図）。

野生型及び遺伝子変異型ヒトC5 R885を介した補体古典経路による溶血に対する
ジルコプラン及びエクリズマブの阻害作用



3) ジルコプランの種特異性[19)]

溶血アッセイは、様々な動物種由来の血清／血漿における補体阻害剤の特性及び被験物質の動物種に関連した相対活性を比較するのに信頼性の高い方法である。薬剤の安全性評価に適切な動物モデルを選択する際に、使用動物のC5に対するジルコプランの阻害活性は重要な要素である。

溶血アッセイによりC5開裂及びMACを介した溶血を評価した。ジルコプランの阻害活性を動物種間で比較するために、本アッセイで使用する様々な動物種由来の血清又は血漿の濃度は、阻害剤の非存在下で抗体感作ヒツジ赤血球を50%溶血する濃度（血清補体価［CH_{50}］と呼称）に調製した。

ジルコプランは、ヒト及びNHPの血清又は血漿での補体誘発溶血に対して強力な阻害作用を示し、ブタ由来の血清サンプルにおいて中等度の阻害を示した（表）。ラットでは非常に弱い阻害作用（カニクイザルの1/100未満）が認められ、マウス、モルモット、イヌ又はウサギでは阻害活性はほとんど認められなかった。結果として、ジルコプランはヒト及びNHPで同様の薬理活性を示したため、カニクイザルを非臨床試験で使用する動物種として選定した。

様々な動物種におけるジルコプランの溶血阻害作用

動物種		IC_{50}(nM)
ヒト		7
NHP	カニクイザル	4
	ヒヒ	5
	チンパンジー	10
	アカゲザル	18
イヌ(ビーグル)		>4,636
ウサギ		>66,554
ブタ	ミニブタ	50
	ブタ	113
げっ歯類	ラット	609
	マウス	>35,649
	モルモット	>100,000

4) 機能アッセイにおけるジルコプランと代謝物の活性比較[20)]

補体古典経路活性化の下流であるC5開裂に対するジルコプランの3代謝物(RA102758、RA103488及びRA106009)の阻害活性を、*in vitro*で抗体感作ヒツジ赤血球の溶血反応を用いて評価した。溶血反応は1%健常ヒト血清又は0.5nMヒトC5を補充した1.5%ヒトC5欠損血清に曝露して誘導した。

以下の二つの表に示すように、RA102758は補体系に強い薬理作用は示さなかったが、RA103488及びRA106009はいずれも薬理作用を示し、IC_{50}値はジルコプランと同程度であった。

古典経路における溶血に対するIC_{50}値(1%健常ヒト血清)

試験番号	化合物	IC_{50}(nM)
TR-0020	ジルコプラン	4.9
RRUS0001	ジルコプラン	4.6
	RA102758	30,884
RRUS0002	ジルコプラン	5.2
	RA103488	5.5

古典経路における溶血に対するIC_{50}値(0.5nMヒトC5を補充した1.5%ヒトC5欠損血清)

試験番号	化合物	IC_{50}(nM)
TR-0020	ジルコプラン	2.4
RRUS0002	ジルコプラン	0.84
	RA103488	0.62
VV-QUAL-00131	RA106009	0.42

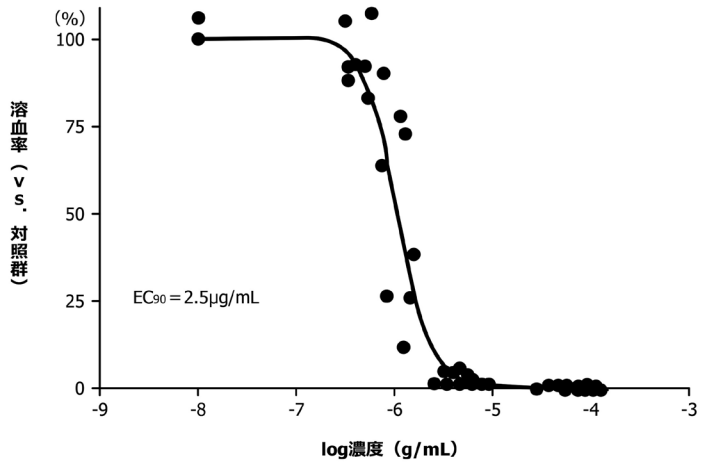
■ *ex vivo*薬理試験（サル）

1) 単回静脈内又は単回皮下投与試験及び7日間反復皮下投与試験[21)]

カニクイザルを用いて単回投与PK／薬力学（PD）試験を2試験実施し（20059043及び20087646試験）、さらにカニクイザルを用いて反復投与試験を2試験実施した（20072469及び20082852試験）。20059043試験では、ジルコプラン0.5mg/kgを雄カニクイザル（各群2例）に単回静脈内又は皮下に投与した。20087646試験では、ジルコプラン0.4mg/kgを雄カニクイザル（各群2例）に単回静脈内又は皮下に投与した。20072469試験では、ジルコプラン0.21及び4.2mg/kgを雄カニクイザル（各群2例）に7日間毎日皮下に投与した。20082852試験では、ジルコプラン0.2、0.4及び0.6mg/kgを雄カニクイザル（各群2例）に3日に1回、合計3回皮下投与した。血漿中薬物濃度は液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）で測定し、補体活性は採血した血漿を補体供給源として用いた抗体感作ヒツジ赤血球の溶血アッセイにより*ex vivo*で測定した。

その結果、これら試験間で一貫性があり、下図のPK/PDの相関図に示すように、90%以上の溶血阻害を達成するために必要なカニクイザルにおける血漿中薬物濃度は、2.5μg/mL以上であることが示された。

カニクイザルにおけるジルコプランのPK/PDの相関

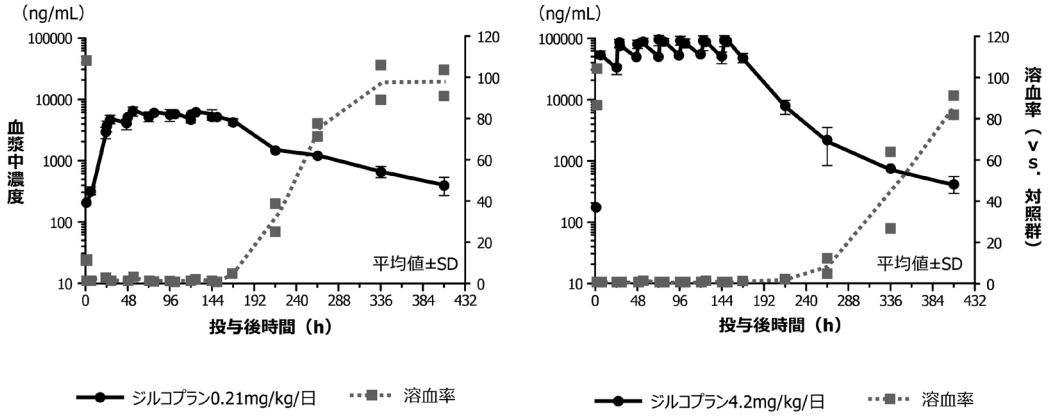


EC_{90}：最大効果の90%の効果を示す濃度

下図に示すように、0.2mg/kg/日の初回投与1時間後から投与期間中及び最終投与24時間後まで、*ex vivo*アッセイで溶血はベースラインの10%未満をほぼ維持していた。薬物投与終了後に溶血率の増加が認められたように（最終投与4日後に溶血はベースラインの75%を超えた；下図の左図）、ジルコプラン血漿中濃度の低下に伴う溶血率の上昇がみられた。ジルコプランは4mg/kg/日投与群で初回投与1時間後から投与期間を通して溶血率を1％未満におさえ、最終投与48時間後（Day 9、216時間、下図の右図）では 3%未満を示す阻害を維

持した。最終投与の4日後、溶血はベースラインのおよそ10%に達した（Day 11、264時間、下図の右図）。本結果によりさらにジルコプランのPK及びPDプロファイル間への影響が示された。

雄カニクイザルにおける反復皮下投与後のジルコプランのPK/PD相関関係



2) 4、13及び39週間反復投与毒性試験[22)]

カニクイザルを用いた4、13及び39週間反復投与毒性試験（それぞれ20074710、20076807及び20086030試験）の一部として、*ex vivo*溶血アッセイによりカニクイザル血漿サンプルの補体活性を評価した。ジルコプランを4、13及び39週間それぞれ最高用量4、10及び6mg/kg/日まで毎日皮下投与した。

4及び13週間反復投与試験の結果から、すべての投与量（4週：1、2及び4mg/kg/日、13週：0.25、1、2及び10mg/kg/日）で初回投与2時間後から4及び13週間の投与期間中は溶血に対してそれぞれ阻害作用が確認された。対照群の溶血率が90%を超えていたのに対し、各投与群では5%未満であった。4週間の回復期間後では、血漿サンプルの溶血レベルはほぼベースラインに回復していた。

39週間反復投与試験の結果から、初回投与2時間後から39週間の投与期間中は溶血に対して*ex vivo*で阻害作用が確認された。対照群の溶血率が90%を超えていたのに対し、0.25mg/kg/日投与群では20%未満、1、2、4及び6mg/kg/日投与群では10%未満であった。8週間の回復期間後では、血漿サンプルの溶血レベルはほぼベースラインに回復していた。

3) カニクイザルにおける13週間皮下投与による雄受胎能試験及び8週間回復性試験[23)]

カニクイザルにおける13週間皮下投与による雄受胎能試験の一部として、*ex vivo*溶血アッセイによりカニクイザル血漿サンプルの補体活性を評価した。ジルコプランを13週間0、1、2及び4mg/kg/日で毎日皮下投与した。

その結果、動物個体P0105（1mg/kg/日群）を除き、溶媒対照群のサンプル及び投与前値と比較して、初回投与後1時間以内からその後13週間を通して95%を超える溶血抑制を示した。回復性試験動物の補体活性は、回復性試験期間に投与前値まで戻った。

■薬力学試験（ヒト）

ジルコプランの臨床開発プログラムでは、4つの異なる分析法[ヒツジ赤血球（sRBC）溶血、血漿中総C5濃度、第2経路の補体活性化を測定するWieslab酵素結合免疫吸着法（ELISA）によるMAC産生、及び血漿補体価（抗体感作sRBCの50%溶血に必要な血漿量）（CH_{50}）]によりPDを評価した。以下にsRBC溶血及び血漿中総C5濃度における試験結果を示す。

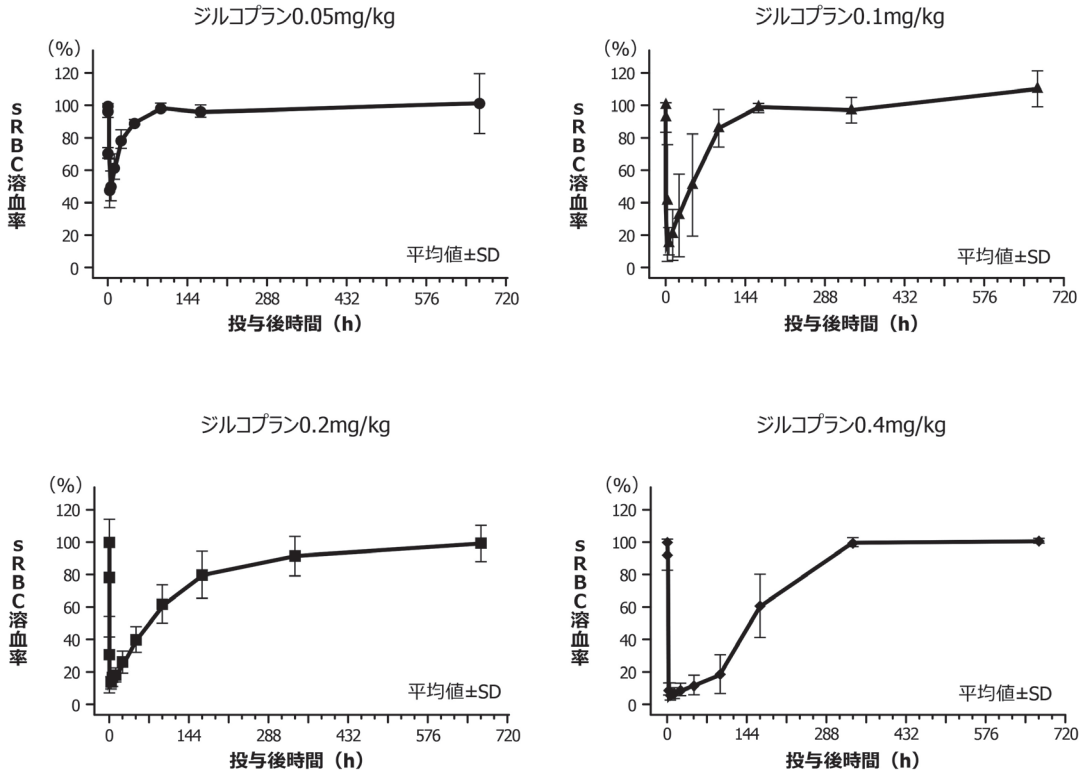
1) ヒツジ赤血球（sRBC）溶血

① UP0112試験（ヒト初回投与、単回漸増投与及び反復投与試験）[2)]

UP0112 試験は、健康被験者を対象とした第I相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回漸増投与及び反復投与試験であった。健康被験者を対象にジルコプラン0.05（N=2）、0.1（N=4）、0.2（N=4）、及び0.4mg/kg（N=4）を単回漸増皮下投与、並びにジルコプラン0.2mg/kg（N=4）を1日1回7日間、腹部に皮下投与したときの安全性、忍容性、PK、及びPD を評価した。単回投与のコホートで8例及び反復投与のコホートで 2例がプラセボ投与に割り付けられた。

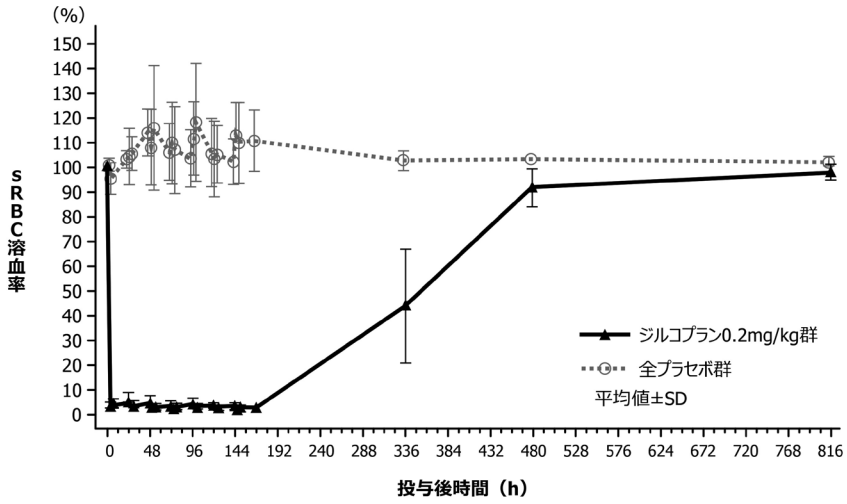
単回投与：ジルコプランを単回皮下投与したときのsRBC溶血率の経時変化を図に示した。sRBC溶血阻害率のベースラインからの最大変化量は、ジルコプラン0.1、0.2、及び0.4mg/kg単回投与後では90%以上に到達し、最も低い用量（0.05mg/kg）投与後で60%であった。sRBC溶血阻害は、0.4mg/kgコホートでは投与1時間後に90%超、0.1及び0.2mg/kgコホートでは投与3時間後に80%超に到達した。sRBC溶血阻害率のベースラインからの平均変化量の最大値は、0.1mg/kgコホートで86%、0.2mg/kgコホートで87%、及び0.4mg/kgコホートで95%であった。sRBC溶血率の平均値がベースライン未満を維持した期間は、0.05mg/kgコホートで最長2日間、0.1mg/kgコホートで最長4日間、並びに0.2及び0.4mg/kgコホートで最長7日間であった。プラセボ投与の結果を併合した全プラセボ群では、いずれの評価時点でもsRBC溶血阻害は認められなかった。

sRBC溶血率の経時変化：単回投与―UP0112試験（PD解析対象集団）



反復投与：ジルコプラン0.2mg/kgを1日1回7日間反復皮下投与したときのsRBC溶血率の経時変化を図に示した。反復投与コホート（ジルコプラン0.2mg/kgを1日1回7日間皮下投与）における、ジルコプラン群のsRBC溶血阻害率のベースラインからの変化量の平均値は、初回評価時点であるDay 1の投与3時間後に95%超に到達し、投与期間をとおしてDay 8まで持続した。プラセボを投与された被験者ではsRBC溶血阻害が認められなかったのに対し、ジルコプランを投与されたすべての被験者では、全評価時点のsRBC溶血阻害が90%以上であった。ジルコプラン最終投与24時間後におけるsRBC溶血阻害率のベースラインからの変化量の平均値は98%であった。ジルコプラン最終投与8日後（Day 15）におけるsRBC溶血阻害率のベースラインからの変化量の平均値は56%以上であった。sRBC溶血率の平均値は、ジルコプランの最終投与14日後（Day 21）までにベースライン値と同程度となった。

sRBC溶血率の経時変化:反復投与―UP0112試験(PD解析対象集団)



(注)本剤で承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。
「通常、成人にはジルコプランとして次に示す用量を1日1回皮下投与する。体重56kg未満:16.6mg、体重56kg以上77kg未満:23.0mg、体重77kg以上:32.4mg」

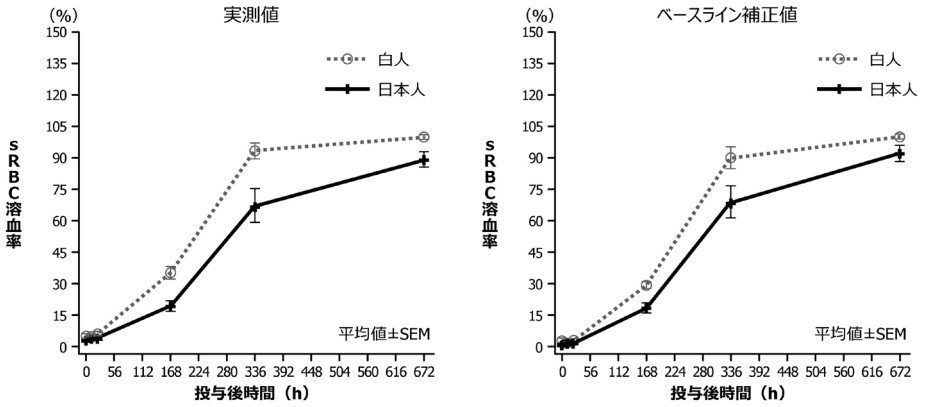
② UP0113試験(エスノブリッジング試験)[3)]

ジルコプラン0.1及び0.3mg/kgを単回皮下投与したとき、sRBC溶血阻害率のベースラインからの変化率の最大平均値は、白人被験者及び日本人被験者で、0.1mg/kg投与時にそれぞれ93%及び71%、0.3mg/kg投与時にそれぞれ91%及び92%であった。

ジルコプラン0.3mg/kgを1日1回14日間反復皮下投与したときのDay 14におけるsRBC溶血率の経時的推移(実測値及びベースライン補正値)を図に示した。ジルコプラン0.3mg/kgを1日1回14日間反復皮下投与したとき、単回皮下投与時と同様に、白人被験者及び日本人被験者における溶血阻害が認められ、試験期間をとおして維持された。溶血阻害は、ジルコプラン最終投与24時間後のDay 15まで維持された。プラセボを投与された被験者では、溶血阻害は認められなかった。

ジルコプランを投与された被験者におけるPD反応の程度及び期間は用量依存的かつ曝露量依存的であり、白人被験者と日本人被験者で同様であった。

Day 14におけるsRBC溶血率の経時的推移（実測値及びベースライン補正値）：
反復投与―UP0113試験（PD解析対象集団）



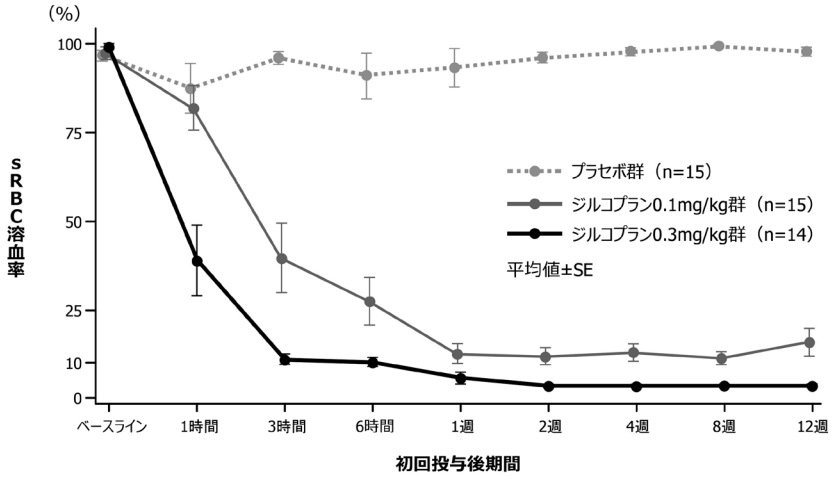
溶血率の定量下限=2%

試験概要はp.16参照

③ MG0009試験（海外第Ⅱ相二重盲検試験）[8)]

主要パート（12週間）における sRBC溶血率の経時的推移（PD解析対象集団）を図に示した。主要パートのDay 1におけるジルコプラン投与群では、sRBC溶血阻害が投与1時間後から経時的に増加した。ジルコプラン0.3mg/kg群の溶血阻害は、治験薬投与3時間後に90%阻害レベルに達し、Week 2に95%に到達した（図）。主要パートの以降の期間中はこのレベルが維持された。

sRBC溶血率の経時的推移：主要パート―PD解析対象集団



試験概要はp.18参照。

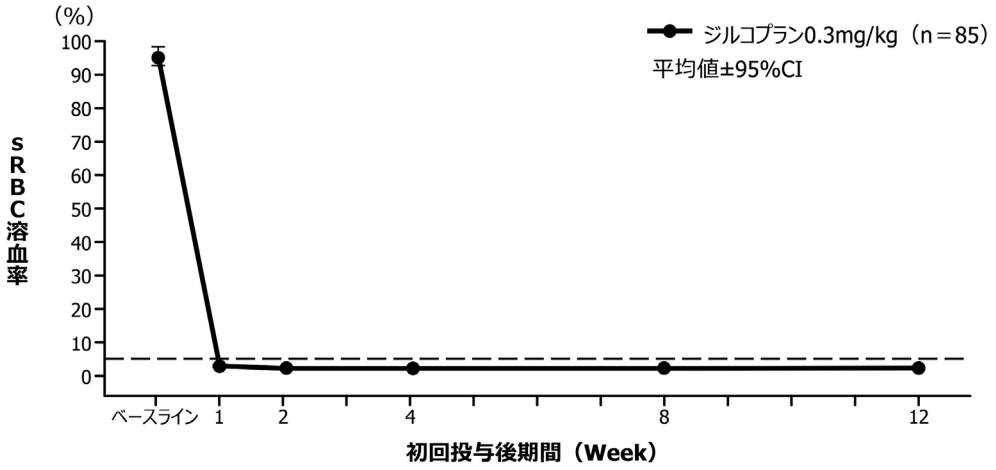
（注）本剤で承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。

「通常、成人にはジルコプランとして次に示す用量を1日1回皮下投与する。体重56kg未満：16.6mg、体重56kg以上77kg未満：23.0mg、体重77kg以上：32.4mg」

④ MG0010試験（国際共同第Ⅲ相二重盲検試験）[9)]

ジルコプラン0.3mg/kg投与時のsRBC溶血率の経時的推移を図に示した。本試験では、被験者にジルコプラン0.3mg/kg又はプラセボを12週間反復投与した。ジルコプラン0.3mg/kgを投与したとき、sRBC溶血試験ではWeek 1～12に補体阻害が示され、Week 12では溶血阻害率は98%であった。

sRBC溶血率の経時的推移–MG0010試験（PD-PPS）



試験概要はp.29参照

⑤ MG0011試験（MG0009試験及びMG0010試験の非盲検継続試験）[12)]

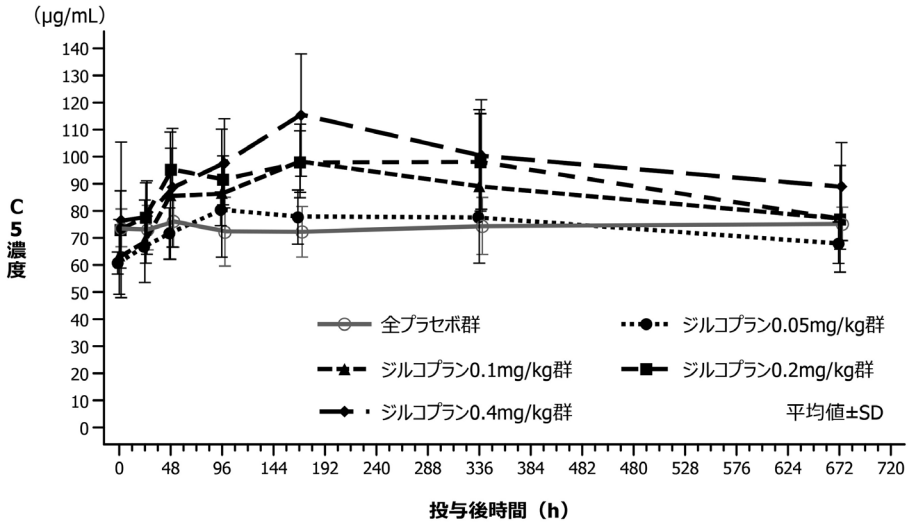
本試験では、先行試験でジルコプラン0.3mg/kgを投与した被験者にジルコプラン0.3mg/kgを継続投与、プラセボを投与した被験者にジルコプラン0.3mg/kgを投与した。sRBC溶血試験では、Week E12におけるベースラインからの変化率が、ジルコプラン0.3mg/kg/ ジルコプラン0.3mg/kg群で−97.3%、プラセボ/ジルコプラン0.3mg/kg群で−95.9%であり、いずれの群でも補体阻害が示された。

2) 血漿中総補体第5成分濃度(補体第5成分)

① UP0112試験(ヒト初回投与、単回漸増投与及び反復投与試験)[2)]

単回投与:ジルコプランを単回皮下投与したときの総C5濃度の経時変化を図に示した。単回投与コホートのジルコプラン群における血漿中総C5濃度は、単回投与後に上昇し、最終来院(Day 29)までにベースライン値と同程度となった。全プラセボ群では、いずれの評価時点でもC5濃度の顕著な変化は認められず、ベースラインからの平均変化量の最大値は+2.5μg/mL(Day 3)であった。

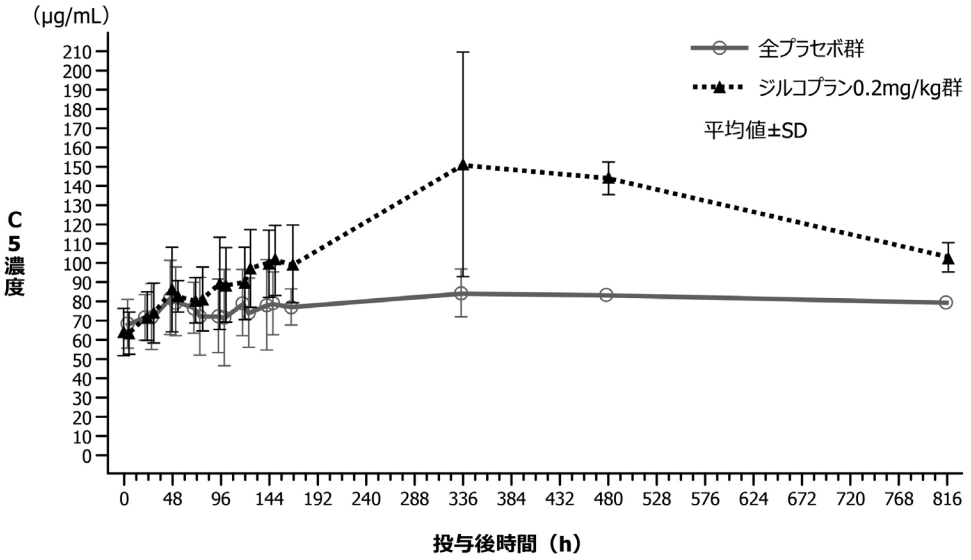
総C5濃度の経時変化:単回投与—UP0112試験(PD 解析対象集団)



反復投与:ジルコプラン0.2mg/kgを1日1回7日間反復皮下投与したときの総C5濃度の経時変化を図に示した。反復投与コホート(ジルコプラン0.2mg/kgを1日1回7日間皮下投与)のジルコプラン群では、C5濃度は試験期間をとおして上昇し、最終来院(Day 35)時でもベースラインより高値を維持した。プラセボ群では、いずれの評価時点でもC5濃度の顕著な変化は認められず、ベースラインからの平均変化量の最大値は+14.3μg/mL(Day 15)であった。

反復投与コホートのジルコプラン群におけるC5の増加は、ジルコプランに結合したC5の半減期の延長と一致しており、遊離C5が増加したことに起因しない。C5濃度の上昇は、投与期間中の血漿中ジルコプラン濃度の上昇と一致していた。

総C5濃度の経時変化:反復投与―UP0112試験(PD解析対象集団)



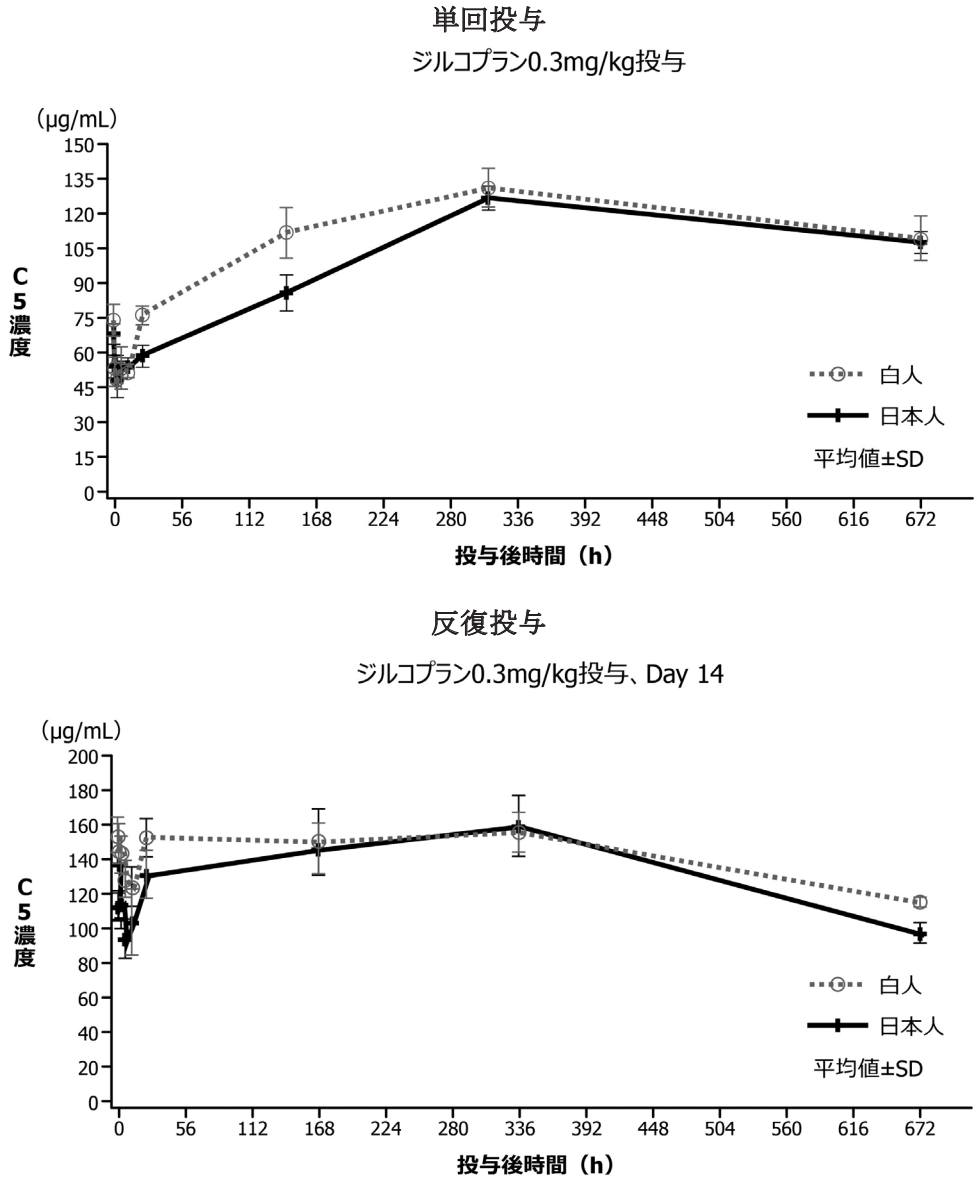
試験概要はp.83参照

(注)本剤で承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。
「通常、成人にはジルコプランとして次に示す用量を1日1回皮下投与する。体重56kg未満:16.6mg、
体重56kg以上77kg未満:23.0mg、体重77kg以上:32.4mg」

② UP0113試験(エスノブリッジング試験)[3)]

ジルコプラン0.3mg/kg投与時のC5濃度の経時的推移(PD解析対象集団)を、それぞれ上図(単回投与)及び下図(反復投与)に示した。

ジルコプラン0.1及び0.3mg/kgを単回皮下投与したとき、C5濃度のベースラインからの変化率は、日本人被験者と白人被験者で、おおむね同程度であった。ジルコプラン0.3mg/kg又はプラセボを1日1回14日間反復皮下投与したときのC5濃度の推移は、日本人被験者と白人被験者で同様であった。ジルコプラン0.3mg/kg投与では定常状態のC5濃度がベースラインから約65%上昇し、Day 14の投与後24時間におけるC5濃度のベースラインからの変化率の平均値は、日本人被験者69%(範囲:39%～97%)及び白人被験者64%(範囲:24%～110%)であった。



試験概要はp.16参照

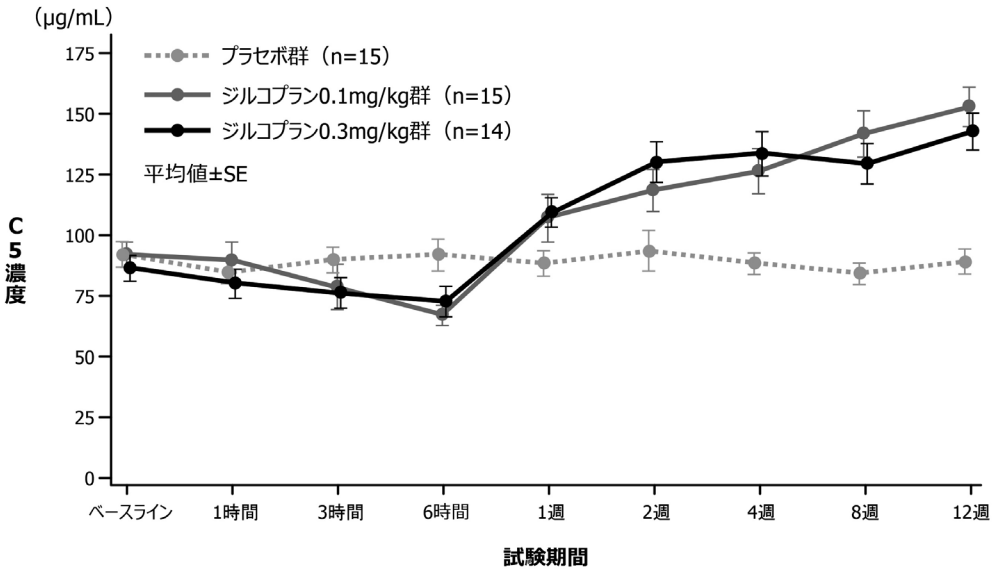
（注）本剤で承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。
「通常、成人にはジルコプランとして次に示す用量を1日1回皮下投与する。体重56kg未満：16.6mg、体重56kg以上77kg未満：23.0mg、体重77kg以上：32.4mg」

③ MG0009試験（海外第Ⅱ相二重盲検試験）[8)]

主要パート（12週間）におけるC5濃度の経時的推移（PD解析対象集団）を図に示した。

主要パートのC5濃度はジルコプラン0.1mg/kg群と0.3mg/kg群で同程度であり、主要パートをとおして上昇して推移した。プラセボ群のベースラインからの変化量の平均値はわずかであった（図）。本測定結果から得たデータにはばらつきが認められるため、データの解釈は限定的である。

C5濃度の経時的推移：主要パート―PD解析対象集団



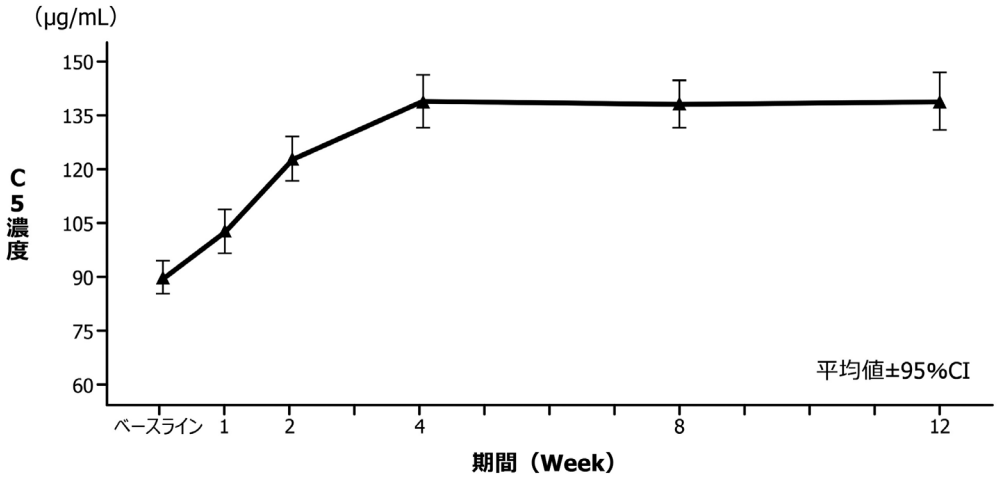
試験概要はp.18参照

（注）本剤で承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。
「通常、成人にはジルコプランとして次に示す用量を1日1回皮下投与する。体重56kg未満：16.6mg、体重56kg以上77kg未満：23.0mg、体重77kg以上：32.4mg」

④ MG0010試験（国際共同第Ⅲ相二重盲検試験）[9)]

ジルコプラン0.3mg/kg投与時のC5濃度の経時的推移を図に示した。ベースラインにおける血漿中C5濃度の平均値は、ジルコプラン0.3mg/kg群とプラセボ群で同程度であった。Week 1における血漿中C5濃度のLSMは、プラセボ群（－0.94μg/mL）と比較してジルコプラン0.3mg/kg群（12.64μg/mL）で高かった。ジルコプラン0.3mg/kg群におけるC5濃度のLSMはWeek 4（47.42μg/mL）まで経時的に上昇し、その濃度がWeek12（47.88μg/mL）まで維持された。プラセボ群におけるC5濃度の平均値の変化は、試験期間をとおしてわずかであり、ジルコプラン0.3mg/kg群とプラセボ群のWeek 12におけるC5濃度のLSMの差は、48.48μg/mLであった。

C5濃度の経時的推移–MG0010試験（PD-PPS）



試験概要はp.29参照

⑤ MG0011試験（MG0009試験及びMG0010試験の非盲検継続試験）[12)]

試験期間中、ジルコプラン0.3mg/kg/ジルコプラン0.3mg/kg群におけるC5濃度の平均値は安定して推移し（範囲：135.5～160.9μg/mL）、すべての評価時点におけるベースラインからの変化率は60%超であった。

(3) 作用発現時間・持続時間

作用時間：第I相臨床試験（UP0112試験）における薬力学試験の結果、最適な治療効果を得るための補体阻害（95%超）の達成には、投与間隔全体にわたるジルコプランの1日1回投与が必要であることが示された。（「Ⅵ.2.（2）薬効を裏付ける試験成績　■薬力学試験（ヒト）1)①UP0112試験（ヒト初回投与、単回漸増投与及び反復投与試験）」の項参照）

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

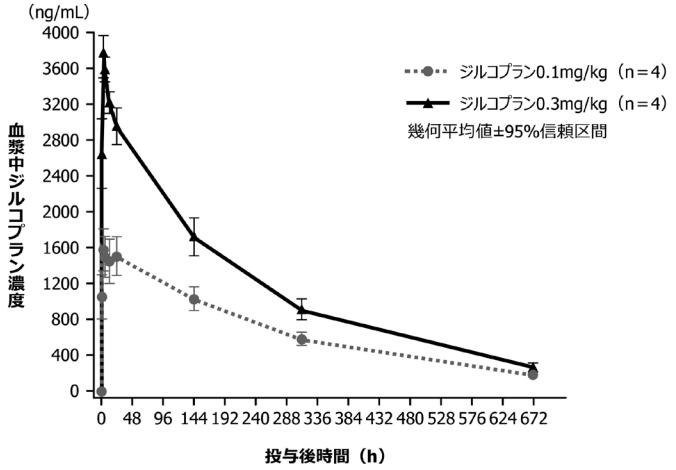
1) 単回投与(UP0113試験)(健康成人、外国人データを含む)[3)]

日本人及び白人の健康成人男女20例を対象に、本剤0.1及び0.3mg/kg(日本人及び白人各4例)又はプラセボ(日本人及び白人各1例)を単回皮下投与したときのジルコプラン及びその代謝物(RA103488及びRA102758)の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータについて検討した。

■日本人におけるジルコプランの血漿中濃度(単回投与)

日本人健康成人に本剤0.1及び0.3mg/kg(各群4例)を単回皮下投与したときの血漿中ジルコプラン濃度は投与量の増加に伴い上昇し、いずれの投与量においても約3時間で最高血漿中濃度に到達した後、183～201時間の半減期で低下した[3)]。

日本人健康成人に単回皮下投与時の血漿中ジルコプラン濃度推移(線形スケール)



日本人健康成人に単回皮下投与時の血漿中ジルコプランの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng・h/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
0.1	1580 (14.0)	3.02 (3.00-6.02)	428000 (12.5)	480000 (12.9)	201 (2.2)
0.3	3770 (5.1)	3.03 (3.00-3.05)	737000 (8.6)	808000 (9.1)	183 (8.4)

各群4例、C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}inf}$及び$t_{1/2}$:幾何平均値(変動係数[%])、t_{max}:中央値 (最小値-最大値)

(注)本剤で承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。

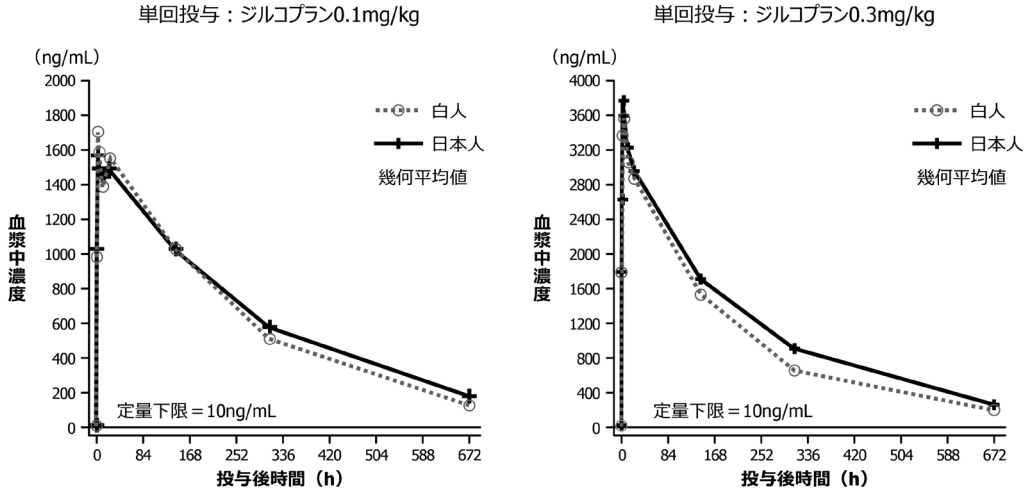
「通常、成人にはジルコプランとして次に示す用量を1日1回皮下投与する。体重56kg未満:16.6mg、体重56kg以上77kg未満:23.0mg、体重77kg以上:32.4mg」

■日本人及び白人におけるジルコプランの血漿中濃度の比較（単回投与）

本剤0.1又は0.3mg/kgを単回皮下投与後の血漿中ジルコプラン濃度の推移及び主要な薬物動態パラメータをそれぞれ図及び表に示した。血漿中ジルコプラン濃度の幾何平均値の推移は日本人被験者と白人被験者でおおむね同様であった。

主要な薬物動態パラメータに対する民族間の影響を比較した共分散分析では、ジルコプランの曝露量は日本人被験者と白人被験者で同程度であった。

本剤単回投与後の血漿中ジルコプラン濃度時間推移（線形スケール）



健康成人（日本人又は白人）に単回皮下投与時の血漿中ジルコプランの薬物動態パラメータ

人　種	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng・h/mL)	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
日本人	0.1	1580(14.0)	3.02 (3.00-6.02)	428000(12.5)	428000(12.9)	201(2.2)
	0.3	3770(5.1)	3.03 (3.00-3.05)	737000(8.6)	808000(9.1)	183(8.4)
白人	0.1	1700(4.4)	3.00 (3.00-3.03)	401000(4.7)	439000(6.2)	174(7.4)
	0.3	3580(8.8)	6.01 (3.00-6.02)	607000(21.2)	653000(23.2)	165(11.8)
民族間差（%）※ 日本人/白人	0.1	95.99	—	114.13	118.18	—
	0.3	107.71	—	122.74	125.65	—

各群4例、C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-inf}}$及び$t_{1/2}$：幾何平均値（変動係数[%]）、t_{max}：中央値 (最小値-最大値)

※ AUC及びC_{max}を従属変数、民族、用量及び投与日（カテゴリカル変数）、並びにベースラインの体重を説明（独立）変数とする共分散分析結果

（注）本剤で承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。

「通常、成人にはジルコプランとして次に示す用量を1日1回皮下投与する。体重56kg未満：16.6mg、体重56kg以上77kg未満：23.0mg、体重77kg以上：32.4mg」

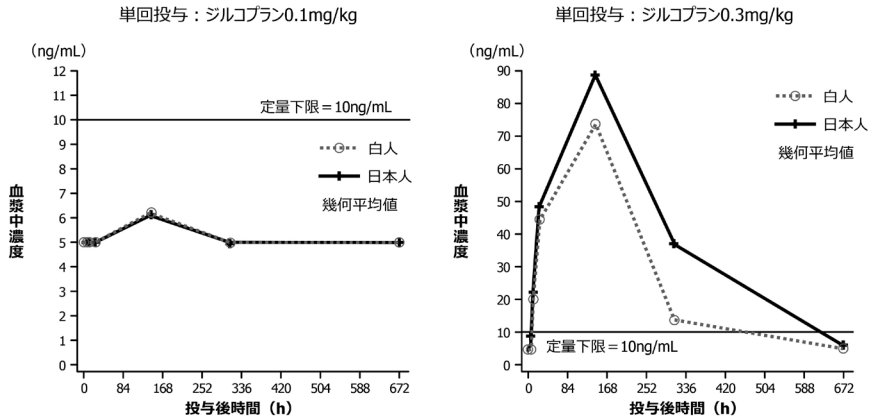
■日本人及び白人におけるジルコプラン代謝物（RA102758及びRA103488）の血漿中濃度（単回投与）

ジルコプラン0.1及び0.3mg/kgを単回皮下投与時のジルコプランの代謝物である RA102758及びRA103488の血漿中濃度推移及び主要な薬物動態パラメータをそれぞれ図表に示す。

主要な薬物動態パラメータに対する民族間の影響を比較した共分散分析では、ジルコプラン0.1mg/kg投与時は血漿中濃度が低く検出できなかったが、RA102758のC_{max}及びAUCは、ジルコプラン0.3mg/kg投与時は白人被験者と比較して日本人被験者でやや高かった。RA103488のC_{max}及びAUCは、ジルコプラン0.1mg/kg投与時は日本人被験者と白人被験者で差が認められなかったが、ジルコプラン0.3mg/kg投与時はC_{max}及びAUCともに白人被験者と比較して日本人被験者で30%以上低かった。

・代謝物RA102758の血漿中濃度

本剤単回投与後の血漿中RA102758濃度時間推移（線形スケール）



健康成人（日本人又は白人）に単回皮下投与時の血漿中RA102758の薬物動態パラメータ

人　種	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng・h/mL)	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
日本人	0.1	11.3 (NC)	0.00（0.00-145）	NC	NC	—
	0.3	88.7 (21.4)	146 (146-146)	20300 (39.4)	NC	—
白人	0.1	11.8 (NC)	0.00（0.00-144）	NC	NC	—
	0.3	64.7 (29.9)	143 (143-167)	11900 (44.0)	NC	—
民族間差（%）※ 日本人/白人	0.1	NC	—	NC	—	—
	0.3	152.22	—	201.47	—	—

各群4例、C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-inf}}$及び$t_{1/2}$：幾何平均値（変動係数[%]）、t_{max}：中央値 (最小値-最大値)
NC：非算出

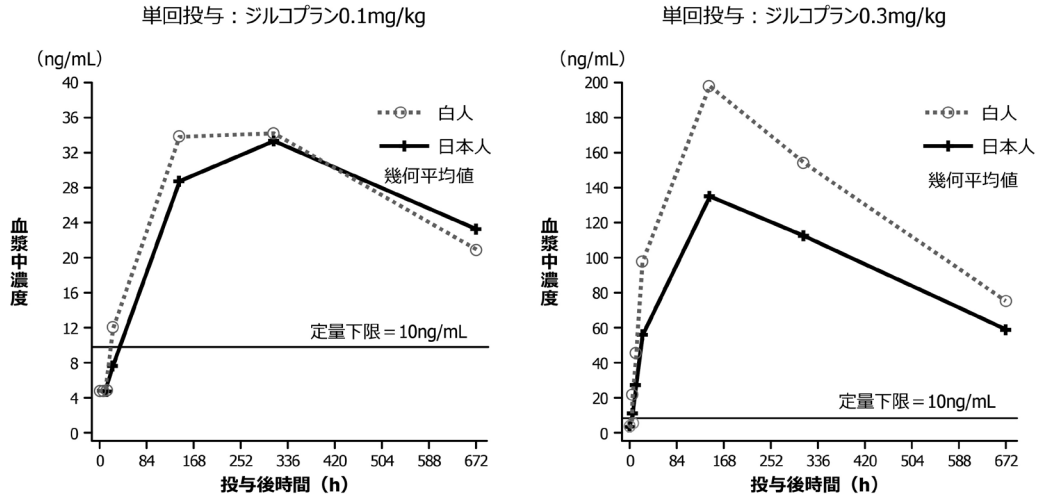
※ AUC及びC_{max}を従属変数、民族、用量及び投与日（カテゴリカル変数）、並びにベースラインの体重を説明（独立）変数とする共分散分析結果

（注）本剤で承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。

「通常、成人にはジルコプランとして次に示す用量を1日1回皮下投与する。体重56kg未満：16.6mg、体重56kg以上77kg未満：23.0mg、体重77kg以上：32.4mg」

・代謝物RA103488の血漿中濃度

本剤単回投与後の血漿中RA103488濃度時間推移（線形スケール）



健康成人（日本人又は白人）に単回皮下投与時の血漿中RA103488の薬物動態パラメータ

人　種	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng・h/mL)
日本人	0.1	33.4 (9.5)	312 (312-313)	16800(9.9)
	0.3	135 (29.8)	146 (146-146)	60600 (24.5)
白人	0.1	36.0 (25.0)	228 (143-313)	17300 (27.3)
	0.3	211 (20.2)	143 (143-167)	85900 (16.3)
民族間差(%)※ 日本人/白人	0.1	81.93	—	83.94
	0.3	62.50	—	69.58

各群4例、C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$：幾何平均値（変動係数[%]）、t_{max}：中央値 (最小値-最大値)

※ AUC及びC_{max}を従属変数、民族、用量及び投与日（カテゴリカル変数）、並びにベースラインの体重を説明（独立）変数とする共分散分析結果

（注）本剤で承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。

「通常、成人にはジルコプランとして次に示す用量を1日1回皮下投与する。体重56kg未満：16.6mg、体重56kg以上77kg未満：23.0mg、体重77kg以上：32.4mg」

2) 反復投与（UP0113試験）（健康成人、外国人データを含む）[3)]

日本人及び白人の健康成人男女16例を対象に、本剤0.3mg/kg（日本人及び白人各6例）又はプラセボ（日本人及び白人各2例）を1日1回14日間反復皮下投与したときのジルコプラン及びその代謝物（RA103488及びRA102758）の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータについて検討した。

■日本人におけるジルコプランの血漿中濃度

日本人健康成人6例に本剤0.3mg/kgを1日1回14日間反復投与したとき、投与1日目（初回投与時）と14日目（最終回投与時）の血漿中ジルコプラン濃度はともに投与後約3時間にC_{max}を示し、その後174時間の消失半減期で低下した[3)]。

日本人健康成人に反復皮下投与時の血漿中ジルコプランの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{τ} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
0.3				
初回 投与時	3890 (17.3)	3.04 (1.00-6.00)	76600 (13.0)	NC
最終回 投与時	13300 (14.4)	3.00 (1.00-3.08)	272000 (14.6)	174 (3.9)

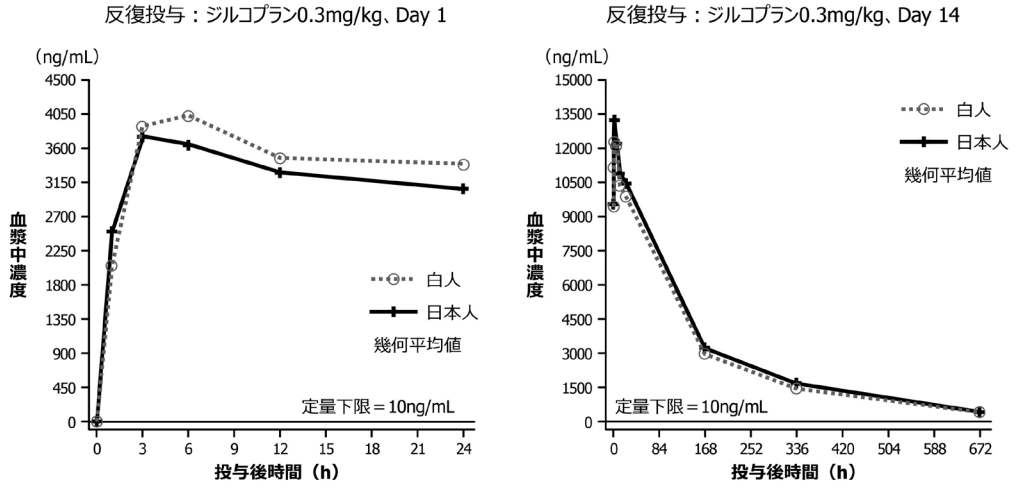
C_{max}、AUC τ及び$t_{1/2}$：幾何平均値 (変動係数［%］)、t_{max}：中央値（最小値-最大値）、NC：非算出

■日本人及び白人におけるジルコプランの血漿中濃度の比較(反復投与)

本剤0.3mg/kgを1日1回14日間反復投与したとき、Day 1(初回投与時)とDay 14(最終回投与時)の血漿中ジルコプラン濃度推移及び主要な薬物動態パラメータをそれぞれ図及び表に示した。血漿中ジルコプラン濃度の幾何平均値の推移は日本人被験者と白人被験者でおおむね同様であった。ジルコプランの血漿中濃度は、各被験者の血漿中濃度プロットの視覚的な確認から、日本人及び白人被験者のいずれでもDay 14より前に定常状態に到達したと考えられた。ジルコプラン0.3mg/kg反復皮下投与後のジルコプランの蓄積比は白人被験者と日本人被験者でいずれも3倍の範囲と同程度であった。

主要な薬物動態パラメータに対する民族間の影響を比較した共分散分析では、ジルコプランの曝露量は日本人被験者と白人被験者で同程度であった。

本剤投与Day 1と反復皮下投与Day 14の
血漿中ジルコプラン濃度時間推移(線形スケール)



健康成人(日本人又は白人)に反復皮下投与時の血漿中ジルコプランの薬物動態パラメータ

人　種	投与時	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{τ} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
日本人	Day 1	3890 (17.3)	3.04 (1.00-6.00)	76600 (13.0)	NC
	Day 14	13300 (14.4)	3.00 (1.00-3.08)	272000 (14.6)	174 (3.9)
白人	Day 1	4130 (7.9)	5.99 (3.00-6.02)	81600 (5.5)	NC
	Day 14	12300 (10.6)	3.00 (3.00-6.00)	259000 (11.4)	169 (7.2)
民族間差(%)※ 日本人/白人	Day 1	96.00	—	97.73	—
	Day 14	111.73	—	107.87	—

各群6例、C_{max}、AUC_{τ}及び$t_{1/2}$:幾何平均値(変動係数[%])、t_{max}:中央値(最小値-最大値)、NC:非算出

※ AUC及びC_{max}を従属変数、民族、用量及び投与日(カテゴリカル変数)、並びにベースラインの体重を説明(独立)変数とする共分散分析結果

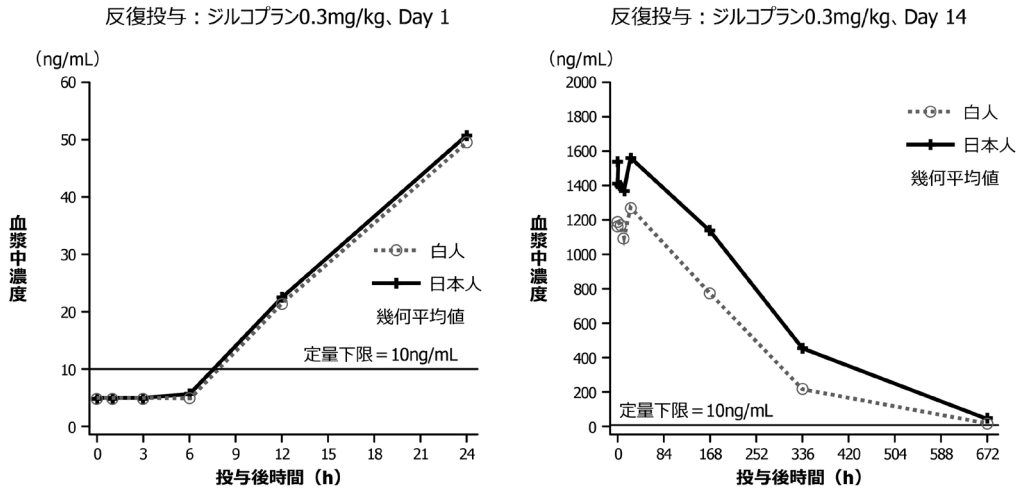
■日本人及び白人におけるジルコプラン代謝物（RA102758及びRA103488）の血漿中濃度（反復投与）

ジルコプラン0.3mg/kgを1日1回14日間反復皮下投与時のジルコプランの代謝物であるRA102758及びRA103488の血漿中濃度推移及び主要な薬物動態パラメータをそれぞれ図表に示す。

主要な薬物動態パラメータに対する民族間の影響を比較した共分散分析では、RA102758のC_{max}及びAUC_{τ}は白人被験者と比較して日本人被験者で約30%高く、RA103488のC_{max}及びAUC_{τ}は白人被験者と比較して日本人被験者で約20%低かった。

・代謝物RA102758の血漿中濃度

本剤投与Day 1と反復皮下投与Day 14の
血漿中RA102758濃度時間推移（線形スケール）



健康成人（日本人又は白人）に反復皮下投与時の血漿中RA102758の薬物動態パラメータ

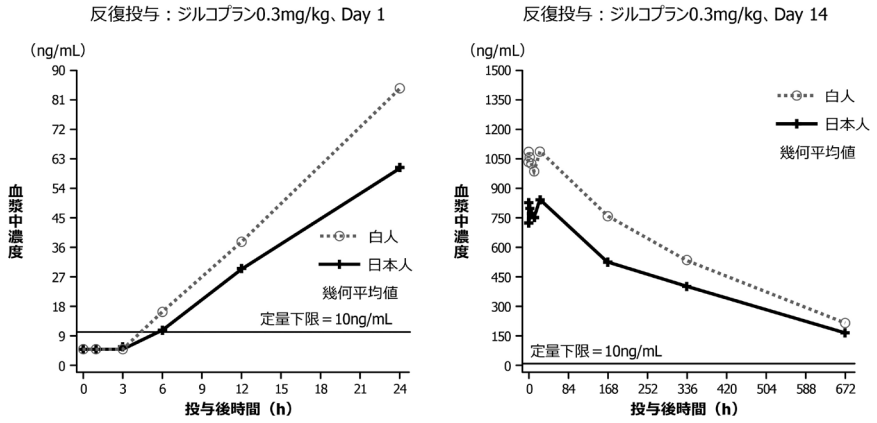
人　種	投与時	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{τ} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
日本人	Day 1	50.8 (18.3)	23.7 (23.7 -23.7)	503（18.6）	NC
	Day 14	1610 (25.2)	23.0 (1.00-23.2)	34700（24.1）	108 (9.3)
白人	Day 1	49.5 (14.9)	23.7 (23.6-23.9)	479（15.9）	NC
	Day 14	1270 (20.6)	13.0 (0.00-23.0)	28100 (20.4)	92.2 (8.1)
民族間差（%）※ 日本人/白人	Day 1	103.69	—	106.46	—
	Day 14	128.17	—	124.51	—

各群6例、C_{max}、AUC_{τ}及び$t_{1/2}$：幾何平均値（変動係数[%]）、t_{max}：中央値（最小値-最大値）、NC：非算出

※ AUC及びC_{max}を従属変数、民族、用量及び投与日（カテゴリカル変数）、並びにベースラインの体重を説明（独立）変数とする共分散分析結果

・代謝物RA103488の血漿中濃度

本剤投与Day 1と反復皮下投与Day 14の
血漿中RA103488濃度時間推移（線形スケール）



健康成人（日本人又は白人）に反復皮下投与時の血漿中RA103488の薬物動態パラメータ

人　種	投与時	C_{max} (ng/mL)	t_{max}(h)	AUC_{τ} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
日本人	Day 1	60.1 (25.3)	23.7 (23.7-23.7)	658（29.4）	NC
	Day 14	889 (32.5)	14.5 (1.00-23.2)	19000（29.1）	288（6.1）
白人	Day 1	84.4 (19.2)	23.7 (23.6 -23.9)	900（23.7）	NC
	Day 14	1110 (9.6)	2.02 (0.00-23.0)	24900 (8.5)	275（8.7）
民族間差（%）※ 日本人/白人	Day 1	71.03	—	69.54	—
	Day 14	82.24	—	78.01	—

各群6例、C_{max}、AUC_{τ} 及び$t_{1/2}$：幾何平均値（変動係数［%］）、t_{max}：中央値（最小値-最大値）、NC：非算出

※ AUC及びC_{max}を従属変数、民族、用量及び投与日（カテゴリカル変数）、並びにベースラインの体重を説明（独立）変数とする共分散分析結果

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

＜参考＞非臨床試験データ[24)]

①*In vivo*における薬物動態学的相互作用（カニクイザル）

・**シクロスポリン：**ジルコプランの2mg/kg及びCsAの15mg/kgを単回皮下投与したときのジルコプランとCsA間の薬物相互作用の可能性を評価した。ジルコプラン及びCsAの併用投与では、CsAの曝露量にわずかな変化が見られたがジルコプランの曝露量に明確な変化は見られず、サルにおいてこの2化合物間の薬物相互作用の可能性が低いことが示された。

・**FcRn阻害剤（DX-2507）：**ジルコプランの2mg/kgを単回皮下投与したときにFcRn阻害剤（DX-2507）20mg/kg併用皮下投与の有無でカニクイザルにおけるジルコプランのPKパラメータを検討したところ、ジルコプランの曝露量にはFcRn阻害剤の併用投与による明確な変化はなかった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態の解析：ノンコンパートメントモデル[25)]。

(2) 吸収速度定数

ka（hr^{-1}）＝1.22［推定値（変動係数）］（母集団薬物動態解析）[26)]。

(3) 消失速度定数

健康成人14例にジルコプラン0.05～0.40mg/kgを単回皮下投与したときのke値の平均値は、0.05mg/kg投与で0.004248h^{-1}（n=2）、0.10mg/kg投与で0.003743h^{-1}（n=4）、0.20mg/kg投与で0.004092h^{-1}（n=4）、0.40mg/kg投与で0.004482h^{-1}（n=4）であった。健康成人4例にジルコプラン0.20mg/kgを7日間反復皮下投与したときの7日目におけるke値は、0.004309h^{-1}（n=4）であった（UP0112試験：外国人データ）[27)]。

(4) クリアランス

・健康成人14例に本剤0.05～0.40mg/kgを単回皮下投与したときのクリアランス（CL/F）平均値は0.2481～0.4711 mL/h/kgであり、4例に0.20mg/kgを7日間反復皮下投与したときの7日目におけるCL/F（平均±SD）は1.330±0.114mL/h/kgであった（UP0112試験：外国人データ）[27]。

・日本人健康成人6例に本剤0.3mg/kgを14日間反復皮下投与したときの14日目における定常状態におけるみかけの全身クリアランスCLss/F（平均±SD）は67.8±12.2mL/h/kgであった（UP0113試験）[3]。

・母集団薬物動態解析におけるCLは0.0845L/hであった[26]。

(5) 分布容積

・健康成人14例に本剤0.05～0.40mg/kgを単回皮下投与したときの分布容積（Vz/F）の平均値は0.05mg/kg投与で61.89mL/kg（n=2）、0.10mg/kg投与で66.41mL/kg（n=4）、0.20mg/kg投与で71.43mL/kg（n=4）、0.40mg/kg投与で105.1mL/kg（n=4）であり、4例に0.20mg/kgを7日間反復皮下投与したときの7日目におけるVz/F（平均±SD）は311.6±51.5mL/kgで単回投与時と比較して大きかった。ジルコプランを反復投与したときにジルコプランのVz /Fはやや増大する。（UP0112試験：外国人データ）[27]。

・母集団薬物動態解析に基づくVc/Fは3.51Lであったことから、反復皮下投与したとき、ジルコプランは血漿中に限定して分布し、血液コンパートメント外に分布しないことが示された[28]。

(6) その他

該当資料なし

（注）本剤で承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。

「通常、成人にはジルコプランとして次に示す用量を1日1回皮下投与する。体重56kg未満：16.6mg、体重56kg以上77kg未満：23.0mg、体重77kg以上：32.4mg」

3. 母集団(ポピュレーション)解析

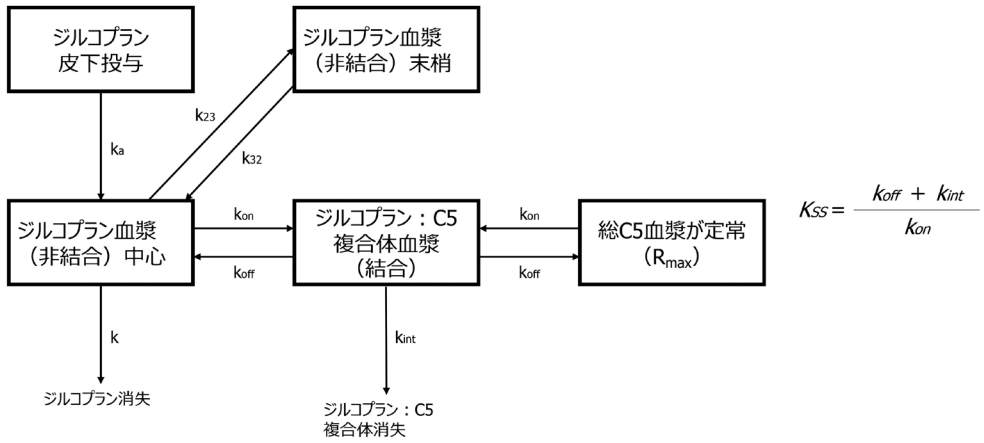
(1) 解析方法

(日本人及び外国人)

健康成人、腎機能障害者、肝機能障害者を対象とした第Ⅰ相試験(UP0112試験[2]、UP0113試験[3]、UP0093試験[7]、UP0094試験[5]、UP0114試験[6]、UP0115試験[4])、gMG患者を対象とした第Ⅱ相試験(MG0009試験[8])、第Ⅲ相試験(MG0010試験[9]、MG0011試験[12])のデータを用い、母集団薬物動態解析を実施した。

一次吸収過程に続きTMEE(target-mediated exposure enhancement:標的介在性曝露増大)モデルを有する2コンパートメントモデル[26]

ジルコプランの母集団PK最終モデル



(2) パラメータ変動要因

・共変量解析で、異なる人口統計学的共変量[年齢、性別、人種、集団(健康被験者対gMGを有する被験者)]がCL及びR_{max}(最大標的密度)に影響する可能性を評価した。母集団薬物動態モデルには、前提として体重を含めた。

・母集団薬物動態解析の結果から、ジルコプランのPKにおける健康被験者とgMG患者の違いは認められなかった[29]。また、共変量解析で、ジルコプランのPKに年齢、性別、及び人種による影響がないことが示された[30]。

4. 吸収

・健康成人にジルコプラン0.3mg/kgを単回及び反復皮下投与したとき、おおむね投与3～6時間後にC_{max}に到達した[31]。

・健康成人16例を対象に、ジルコプラン0.3mg/kgを3箇所の異なる部位(対照部位:腹部、試験部位:上腕及び大腿部)に単回皮下投与したときに、投与部位の違いがPKの評価項目に及ぼす潜在的な影響を評価した。その結果、グループA(腹部A対上腕)及びグループB

（腹部B対大腿部）のいずれでも、ジルコプランの主要なPKパラメータ（C_{max}及びAUC_{0-t}）の幾何平均値に、顕著な差は認められず、ジルコプランのC_{max}及び$AUC_{(0-t)}$における幾何最小二乗平均値の比の90% CIは生物学的同等性の許容域である0.80～1.25の範囲内であった（UP0115試験：外国人データ）[32]。

5. 分布

(1) 血液−脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液−胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞

ジルコプランの胎盤移行は、*ex vivo*二重灌流単離子葉のヒト胎盤灌流モデルを使用して、予定している臨床用量で到達すると考えられる血清濃度の>5倍までの濃度範囲（10～50μg/mL）で評価した。ジルコプランの移行に対するヒトC5たん白質（hC5）（64及び150μg/mL）の影響をジルコプラン濃度20μg/mLにおいて評価した。灌流液サンプル中のジルコプラン濃度はLC-MS/MSを使用して測定した。

ジルコプランの平均胎児移行率（母体に対する胎児灌流液中濃度比）は0.5～1.0%の範囲であり、試験終了時の平均胎児濃度は10、20及び50μg/mLの母体濃度の場合で53.4、186.8及び343.0ng/mLであった。hC5非存在下で観察された移行率と同様にhC5存在下でジルコプランの移行率が約1%で一致していることから、ジルコプランの胎盤移行は母体灌流液中のhC5の存在による影響を受けなかった[33]。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考＞

ラットにおける組織分布[34]

雄性Long-Evansラットにおいて、脂質・パルミトイル側鎖標識［^{14}C］ジルコプラン又は末端リ

ジン残基（PEG-脂質尾部に結合）標識[^{14}C]ジルコプランを使用した2つの定量的全身オートラジオグラフィー試験を実施した。[^{14}C]ジルコプラン由来放射能は、単回皮下投与後に広く分布し、体内からの消失は緩徐であり、投与後8週間まで少なくとも半分の組織中に検出可能な放射能が滞留した。Long-Evansラットにおいて、薬物由来放射能の色素組織への明確な親和性は認められなかった。さらに、血液中と血漿中との総放射能AUC比は両試験において0.75未満であり、[^{14}C]ジルコプラン由来放射能の赤血球への分配の可能性が低いことが示された。脂質・パルミトイル側鎖標識[^{14}C]ジルコプランを使用した試験において、消化管系を除き、最高放射能濃度は内分泌系、脂肪系、リンパ系、代謝／排泄系、及び分泌系組織で観察された。末端リジン残基標識[^{14}C]ジルコプランを使用した試験において、代謝／排泄系組織、特に腎臓で最も高い曝露濃度を示し、中枢神経系組織で最も低い曝露を観察した。上記の2試験の違いは、^{14}C標識位置の違いによるもので、内在性代謝サイクル及び消失経路における放射能標識部分の関与によるものと考えられる。

脂質・パルミトイル側鎖標識[^{14}C]ジルコプランを投与したラットから採取した肝臓を用いて、さらなる代謝プロファイル試験を実施した。トリパルミチン酸グリセリルがラット肝臓中主要代謝物であり、ラット肝臓中放射能成分は全てパルミチン酸由来であった。この結果は、ジルコプランの末端脂質部分が内在性代謝サイクルに組み込まれ、組織内放射能の半減期が長いことにつながるという仮説を支持する。

(6) 血漿蛋白結合率

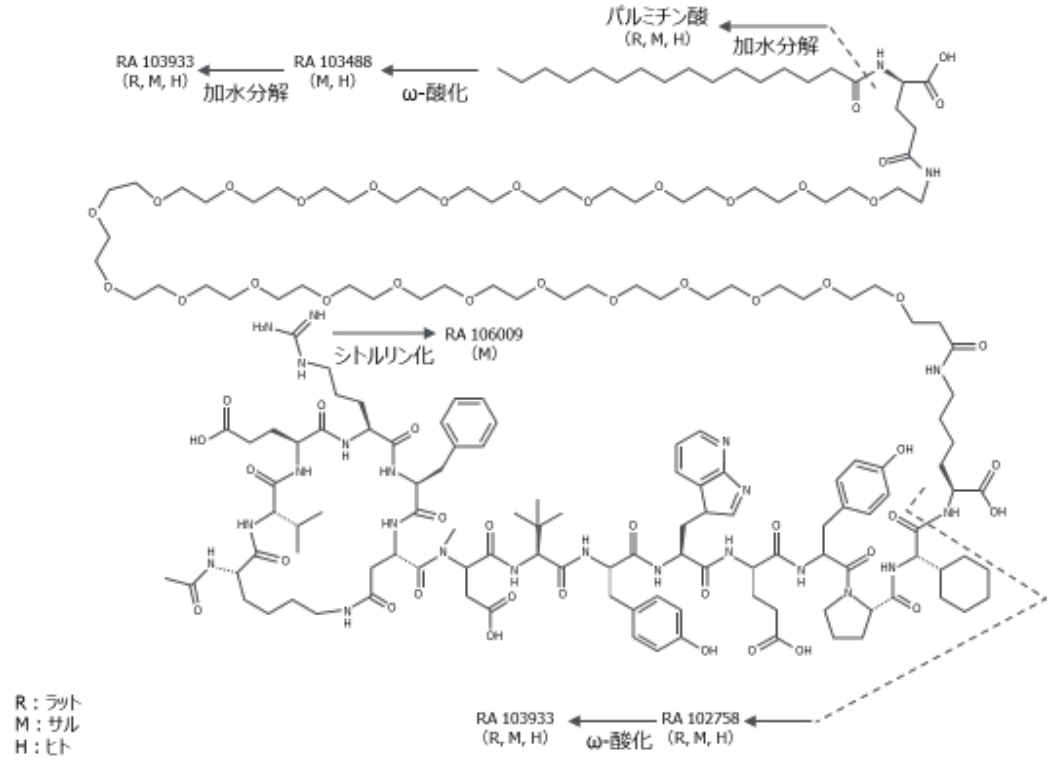
平衡透析法を用いて測定したところ、ジルコプランの*in vitro*血漿蛋白結合率はヒト、ラット及びサル血漿において>99.9%であった。ジルコプラン及びその2つのヒト主要代謝物（RA102758及びRA103488）の高い血漿蛋白結合率はEScalate® Equilibrium Shift Assayを用いた測定においても確認されている[35)]。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路[36)]

以下にヒト、ラット及びサルにおけるジルコプランの*in vivo*主要代謝経路を示した。

ジルコプランの *in vivo* 主要代謝経路



・ジルコプランはペプチドであり、異化経路を介してより小さなペプチド及びアミノ酸に分解されると予測される。

・ジルコプランの代謝経路として、主要な2つの経路が特定された。このうち1つの経路ではCYP4F2によりパルミトイル末端がω-酸化されて活性代謝物であるRA103488が産生され、別の経路では加水分解によりRA102758が産生される。

・ *In vitro*において、ジルコプランをヒト及びカニクイザル血漿中で8時間までインキュベーションしても代謝物は検出されなかったため、ジルコプランはヒト及びサル血漿中では安定であると考えられた。ジルコプランの*in vitro*代謝プロファイルはSDラット、カニクイザル及びヒトの肝細胞でも検討され、加水分解が主要な代謝経路であると確認された。

・雄性Long-Evansラットに[^{14}C]ジルコプラン（脂質・パルミトイル側鎖標識）を単回皮下投与したとき、RA103488は検出されなかった。

・ジルコプランのシトルリン化物であるRA106009は補体介在性溶血を阻害するもう一つの代謝物である。ジルコプランを反復皮下投与したとき、サル血漿中の存在は確認されたが、ヒト血漿中では検出されなかった。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

- ヒト肝ミクロソーム及び遺伝子組換えヒトCYP酵素における*in vitro*代謝試験において、RA103488は主にCYP4F2により産生され、CYP4A11、CYP4F3A及びCYP4F3Bの寄与はわずかであることが示された[36)]。
- ジルコプランは主要なCYP酵素(1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、及び3A)の基質ではない[36)]。
- ジルコプラン又はRA102758(最大濃度100μMまで)が8種類のCYPアイソフォーム(1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A及び4F)を阻害する可能性を*in vitro*においてヒト肝ミクロソームを用いて評価した。ジルコプラン又はRA102758の8種類のCYPアイソフォームに対する$[I]/K_i$は<0.02μMであったことから、ジルコプラン又はRA102758のCYP阻害による相互作用の可能性は低いと考えられる。さらに、ジルコプラン又はRA102758による主要CYP(1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A)の時間依存的阻害の可能性を、IC_{50}シフト法を用いて評価した結果、ジルコプラン及びRA102758のいずれも試験したCYPアイソフォームの時間依存的阻害剤ではないことが示された[37)]。
- ヒト肝細胞を使用して、ジルコプランによるCYP酵素誘導(CYP1A2、2B6及び3A4)の可能性をCYP酵素のmRNAの変化比を測定することにより、最大20μMまでの3濃度で検討した。CYP1A2、2B6又は3A4のmRNA発現量は濃度依存的な増加はせず、変化比は概して2倍未満であり、ジルコプランが試験したCYP酵素の誘導因子である可能性は低いことが示された。肝細胞に対する細胞毒性は20μMまで観察されなかった[37)]。
- ジルコプラン(最大100μM)によるウリジン5´-二リン酸グルクロン酸転移酵素(UGT)阻害を、プローブ基質及びウリジン5´-二リン酸グルクロン酸存在下でヒト遺伝子組換えUGT;UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7及び2B15 を用いて評価した。弱い阻害がUGTアイソフォーム1A1(IC_{50} 12μM)及び1A3(IC_{50} 48μM)で見られたが、検討した最高濃度100μMで、他のアイソフォームでは50%を超える阻害は検出されなかった。これらの結果から、ジルコプランと検討したUGTアイソフォームの基質間で臨床的に意味のある相互作用の可能性は低いことが示された[38)]。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

- **代謝物の活性**:代謝物RA102758は、補体系に薬理作用を及ぼさない。代謝物RA103488の薬理活性の50%阻害濃度(IC_{50})は5.5nMであり、ジルコプランの5.2nMと同様であった。(「Ⅵ.2.(2)4)機能アッセイにおけるジルコプランと代謝物の活性比較(*in vitro*)」の項参照)
- **代謝物の存在比率**:日本人健康成人にジルコプラン0.3mg/kgを投与したときの定常状態におけるジルコプランに対するRA103488の血漿中濃度(C_{max}及びAUC)の割合は約7%であ

り、血漿中濃度がはるかに低いため、PD効果への影響は限定的である。
(「Ⅶ.1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

7. 排泄

尿中及び糞中排泄[39)]

尿中排泄:腎機能障害被験者を対象とした臨床試験において、ジルコプラン0.3mg/kgを単回皮下投与したとき、重度腎機能障害被験者1例を除き、重度腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者のいずれでも、ジルコプランは尿から検出されず、代謝物RA103488及びRA102758の腎排泄量は、重度腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者のいずれでも1%未満であった。

糞中排泄:肝機能障害被験者を対象とした臨床試験において、ジルコプラン0.3mg/kg単回皮下投与時に、糞検体を単発的に採取しところ、ジルコプラン及び活性代謝物の RA103488の糞排泄はごくわずかであり(1%未満)、不活性代謝物のRA102758の糞排泄も 1%未満と推定された[39)]。

ヒトにおけるジルコプラン及びその代謝物(RA103488及びRA102758)の尿中及び糞中に排泄される割合は大きくないと考えられる。

＜参考＞[29)]

ラットにおける排泄経路(尿及び糞)

- 脂質・パルミトイル側鎖標識[^{14}C]ジルコプランを使用した定量的全身オートラジオグラフィー試験:雄性Long-Evansラットに[^{14}C]ジルコプラン(脂質・パルミトイル側鎖標識)を単回皮下投与したとき、投与した放射能の約17.4%が糞中に排泄され、尿中(8.59%)及びケージの洗浄液中(2.94%)は少量であったことから、胆汁排泄がラットの薬物由来放射能の消失に重要な役割を果たすことが示された。追加試験により、ラット組織中の残存放射能は放射標識パルミチン酸に由来することが確認されており、この部分が内在性代謝サイクルに組み込まれる可能性があることが示された。
- 末端リジン残基標識[^{14}C]ジルコプランを使用した定量的全身オートラジオグラフィー試験:雄性Long-Evansラットに末端リジン残基を標識した[^{14}C]ジルコプランを単回皮下投与したとき、投与後288時間までに雄性Long-Evansラットから[^{14}C]ジルコプラン由来放射能の合計76.6%が排泄され、放射能の主要排泄経路は総放射能の約50%が回収された尿中排泄であった。
- 上記2試験間の相違は、^{14}C標識位置により標識部分がそれぞれ異なる内在性代謝サイクルに組み込まれ、その消失経路を通ることによるものと考えられる。

サルにおける排泄経路

胆管カニューレを施した雄性カニクイザルにジルコプラン（3mg/kg）を単回静脈内投与した後、血漿、尿、胆汁及び糞中のジルコプラン及び代謝物RA102758の量を測定した。ジルコプランはサルの主要な循環血中成分であったが、尿中では定量化できず、胆汁中では投与量の0.085%であった。一方、RA102758は胆汁中では投与量の3.86%、尿中では投与量の2.24%であった。

したがって、ジルコプランの消失には腎又は胆汁排泄ではなく代謝が主要な役割を果たしていると考えられる。また、サルにおけるRA102758の主要な消失経路は胆汁排泄であった。

8. トランスポーターに関する情報[28,40)]

- ジルコプランは主要なトランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3）の基質ではない。
- ジルコプランと主要トランスポーターとの相互作用に起因する薬物相互作用の可能性を、一連の*in vitro*試験で検討した。その結果、ジルコプランとP-gp、BCRP、OATP1B1又はOATP1B3の阻害剤又は誘導剤との相互作用の可能性は低いと考えられる。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

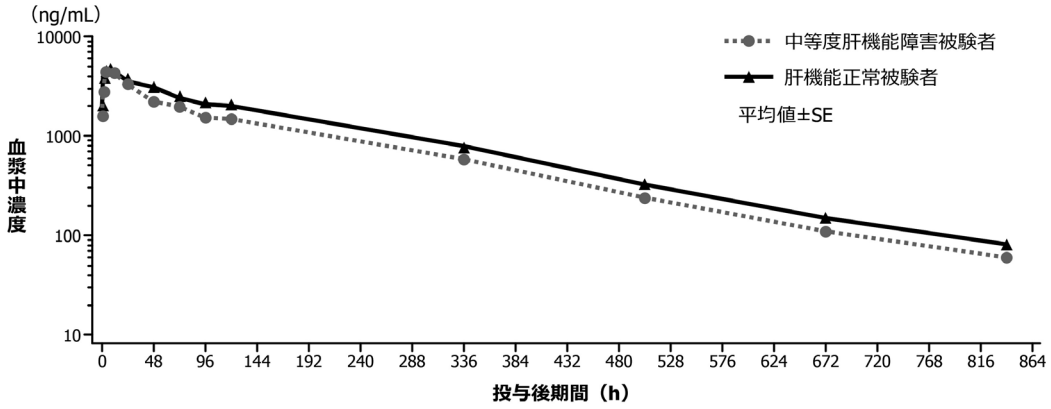
10. 特定の背景を有する患者

(1) 肝機能障害者を対象とした試験(UP0094試験:外国人データ)[5)]

中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類で中等度[7～9点])被験者及び肝機能正常被験者(各8例計16例)を対象に、本剤0.3mg/kgを単回皮下投与したときのPKを評価した。

ジルコプラン単回皮下投与後の血漿中総ジルコプラン濃度推移を図に、血漿中ジルコプランの薬物動態パラメータの概要を表に示した。ジルコプランの全身曝露量(AUC)は中等度肝機能障害被験者で肝機能正常被験者より24%低く、最高曝露量(C_{max})は中等度肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者で同程度であった。ジルコプランのCL/Fは中等度肝機能障害被験者で肝機能正常被験者より32%、及び体重で標準化したVz/Fは最高で36%高かった。終末相の半減期は中等度肝機能障害被験者と肝機能正常被験者で同程度であった。

血漿中総ジルコプラン濃度推移―UP0094試験(PK解析対象集団)(片対数スケール)



肝機能障害被験者又は肝機能正常被験者に単回皮下投与時の血漿中ジルコプランの薬物動態パラメータ

肝機能の程度	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng・h/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng・h/mL)	CL/F (mL/min/kg)	Vz/F (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)
正常	8	5128 (19.3)	8.0 (2.0, 12)	769900 (12.8)	787000 (13.3)	0.006354 (13.2)	0.08164 (16.0)	148.3 (17.5)
中等度	8	4867 (14.4)	4.0 (3.8, 23)	581400 (21.3)	594500 (21.6)	0.008415 (21.7)	0.1107 (22.5)	152.2 (10.7)

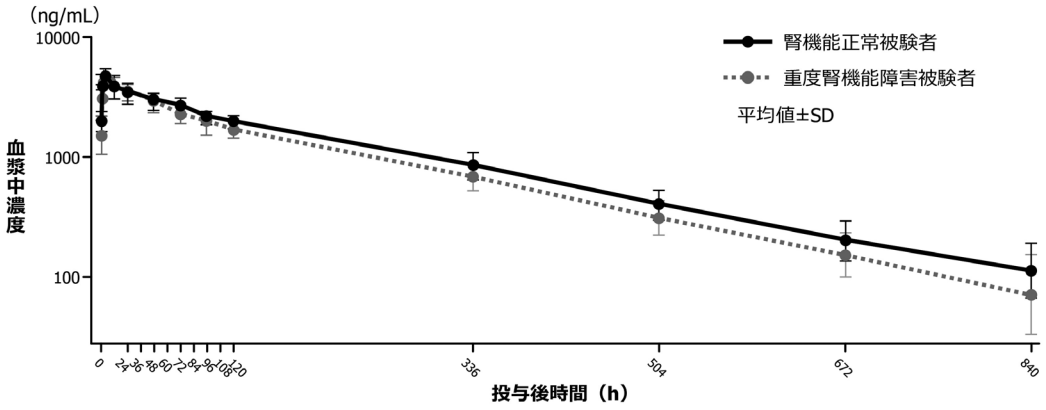
C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、CL/F、Vz/F及び$t_{1/2}$:幾何平均値(変動係数[%])、t_{max}:中央値(最小値-最大値)

(2) 腎機能障害者を対象とした試験(UP0114試験:外国人データ)[6)]

重度腎機能障害被験者(CLcrが30mL/分未満と定義)及び腎機能正常被験者(各8例計16例)を対象に、本剤0.3mg/kgを単回皮下投与したときの薬物動態を評価した。ジルコプランを単回皮下投与したときのジルコプランの薬物動態プロファイルは、重度腎機能障害被験者と腎機能正常被験者で同様であった(図)。

ジルコプランの薬物動態は腎機能正常被験者と重度腎機能障害被験者で同程度であり、重度の腎機能障害がジルコプランの薬物動態に影響しないことが示された。

血漿中ジルコプラン濃度推移−UP0114試験
[治験実施計画書に適合した解析対象集団(PPS)](片対数スケール)



腎機能障害被験者又は腎機能正常被験者に単回皮下投与時の
血漿中ジルコプランの薬物動態パラメータ

腎機能の程度	n	CL_{cr} (mL/min)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng・h/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
正常	8	≧90	4830.33 (18)	4.0 (2.0-12.1)	789542.7 (18)	821508.2 (20)	175.87 (18)
重度	8	＜30	4468.65 (8)	6.0 (2.0-12.0)	695854.5 (17)	717144.3 (17)	165.69 (21)

C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$t_{1/2}$:幾何平均値(変動係数[%])、t_{max}:中央値(最小値-最大値)

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1.警告

1.1 本剤の投与により髄膜炎菌感染症を発症することがあり、死亡に至るおそれもあるため、以下の点に十分注意すること。[2.1、5.2、9.1.1、11.1.1参照]

1.1.1 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直等）に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。

1.1.2 原則本剤投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。必要に応じてワクチンの追加接種を考慮すること。

1.1.3 髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与すること。

1.1.4 髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期徴候を確実に理解させ、髄膜炎菌感染症に関連する症状が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

1.2 本剤は、全身型重症筋無力症に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与すること。[5.2、11.1.1参照]

＜解説＞

臨床試験において髄膜炎菌感染症の報告はないが、本剤の薬理学的特性を考慮し、髄膜炎菌感染症に関しては適切なリスク管理が必要と考え、CCDS及び類薬の添付文書を参考に設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 髄膜炎菌感染症に罹患している患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.1、5.2、9.1.1、11.1.1参照]

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

＜解説＞

2.1 CCDS及び類薬の添付文書を参考に設定した。

本剤を次の患者には投与しないこと

- 現在、髄膜炎菌に対するワクチンを接種していない患者
- 髄膜炎菌感染症に罹患している患者

2.2 過敏症が現れる可能性があるため、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌とした。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 膵炎、血清アミラーゼ、血清リパーゼの上昇があらわれることがあるので、本剤投与中は、定期的に膵酵素（血清アミラーゼ、血清リパーゼ）を測定し、上昇が認められた場合には、適切な処置を行うこと。[9.1.3、11.1.3 参照]

8.2 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。使用済みの注射器（注射針一体型）を再使用しないよう患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。

＜解説＞

8.1 臨床試験における膵炎、血清アミラーゼ及び血清リパーゼの発現状況に基づき、膵臓関連有害事象の発現を速やかに把握するため、定期的な血中膵酵素のモニタリングを設定した。

8.2 本剤は自己投与の適用が想定される薬剤であり、他剤での記載を参考に自己投与に関する留意事項を設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 髄膜炎菌感染症の既往のある患者

本剤により髄膜炎菌感染症を発症しやすくなる可能性がある。[1.1、2.1、5.2、11.1.1 参照]

9.1.2 感染症の患者又は感染症が疑われる患者（髄膜炎菌感染症の患者を除く）

特に莢膜形成細菌（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等）による感染症に罹患しやすくなる可能性がある。[5.2、11.1.2 参照]

9.1.3 膵炎の既往のある患者

[8.1、11.1.3 参照]

＜解説＞

9.1.1 1.1 項に記載のとおり。

9.1.2 本剤の作用機序はC5阻害に基づく終末補体阻害剤であることから、理論的には髄膜

炎菌感染症を除く莢膜形成細菌によるリスクも増加する可能性があることから設定した。

9.1.3 臨床試験において、CTCAEグレード3/4のアミラーゼ又はリパーゼの上昇をきたした症例の中に、膵炎の既往のある患者が認められたことから設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

＜解説＞

妊婦に対する安全性は確立されておらず、CCDSの記載に基づき設定した。妊婦への本剤投与に関するデータはない。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

＜解説＞

授乳婦に対する安全性は確立されておらず、CCDSの記載に基づき設定した。本剤の母乳への移行、または乳児が母乳を経口摂取した際の全身への吸収については不明である。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

＜解説＞

小児等における臨床試験は実施されていない旨、明記した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 髄膜炎菌感染症（頻度不明）

髄膜炎又は敗血症を発症し、急激に重症化するおそれがあるので、本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心・嘔吐、紫斑、点状出血等）等の観察を十分に行うこと。髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。類薬において、髄膜炎菌に対するワクチンを接種しても発症した例が認められており、死亡に至るおそれもある。[1.1、1.2、2.1、5.2、9.1.1参照]

11.1.2 重篤な感染症（1.4%）

肺炎、敗血症等の重篤な感染症があらわれることがある。また、肺炎球菌、インフルエンザ菌、淋菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症があらわれることがある。[5.2、9.1.2 参照]

11.1.3 膵炎（0.5%）

膵炎（0.5%）、血清アミラーゼの上昇（1.9%）、血清リパーゼの上昇（4.2%）等があらわれることがある。[8.1、9.1.3参照]

11.1.4 重篤な過敏症（0.5%）

アナフィラキシー（血管性浮腫、蕁麻疹等）等の重篤な過敏症があらわれることがある。

＜解説＞

11　CCDS及び臨床試験における副作用の発現状況に基づき、重大な副作用及びその他副作用を記載した。副作用の頻度については、gMG患者を対象とした第II相臨床試験及び第III相臨床試験の安全性併合解析結果（日本人16例を含む計213例）を参照した。

重大な副作用については、髄膜炎菌感染症、重篤な感染症、膵炎、重篤な過敏症を記載し

た。重大な副作用の設定根拠は以下のとおり。

・髄膜炎菌感染症：1.1項に記載のとおり。

・重篤な感染症：9.1.2項に記載のとおり。

・膵炎：臨床試験において副作用として膵炎、血清アミラーゼ及び血清リパーゼの上昇が認められたため設定した。

・重篤な過敏症：臨床試験において副作用として過敏症が認められたため設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応(注射部位内出血、注射部位疼痛等)(22.2%)		
感染症及び寄生虫症	感染症（上気道感染、上咽頭炎、副鼻腔炎、尿路感染等）		
胃腸障害			下痢、アフタ性潰瘍
皮膚及び皮下組織障害			限局性強皮症
臨床検査		アミラーゼ増加、リパーゼ増加、肝逸脱酵素上昇(アラニンアミノトランスフェラーゼ増加等)	血中好酸球増加
その他		過敏症（注射部位発疹、発疹、蕁麻疹、血管性浮腫、湿疹）	

副作用の種類別発現頻度一覧表（MG0010試験及びMG0011試験）

	国際共同第Ⅲ相二重盲検試験（MG0010試験）	国際共同第Ⅲ相非盲検継続試験（MG0011試験）
安全性評価対象例数	86	200
副作用発現症例数　(発現率%)	28 (32.6)	67 (33.5)

副作用の種類	発現例数(発現率%)	
	MG0010試験	MG0011試験
血液およびリンパ系障害	1 (1.2)	2 (1.0)
リンパ球減少症	0	2 (1.0)
白血球減少症	1 (1.2)	1 (0.5)
好中球減少症	0	1 (0.5)
血小板減少症	0	2 (1.0)
耳および迷路障害	0	1 (0.5)
回転性めまい	0	1 (0.5)
胃腸障害	2 (2.3)	8 (4.0)
膵炎	0	1 (0.5)
下痢	0	1 (0.5)
消化不良	0	1 (0.5)
鼓腸	0	1 (0.5)
腹痛	0	3 (1.5)
上腹部痛	1 (1.2)	1 (0.5)
アフタ性潰瘍	1 (1.2)	0
悪心	1 (1.2)	3 (1.5)
嘔吐	0	1 (0.5)
食道炎	0	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (23.3)	39 (19.5)
疲労	0	1 (0.5)
注射部位内出血	10 (11.6)	12 (6.0)
注射部位疼痛	8 (9.3)	9 (4.5)
注射部位反応	3 (3.5)	5 (2.5)
無力症	1 (1.2)	0
空腹	1 (1.2)	0
注射部位血腫	1 (1.2)	0
注射部位出血	1 (1.2)	0
注射部位結節	0	4 (2.0)
注射部位発疹	0	4 (2.0)
注射部位そう痒感	0	3 (1.5)
注射部位腫瘤	0	2 (1.0)
注射部位紅斑	0	1 (0.5)
注射部位刺激感	0	1 (0.5)
注射部位腫脹	0	1 (0.5)
注射部位小水疱	0	1 (0.5)
末梢性浮腫	0	2 (1.0)
胸部不快感	0	1 (0.5)
肝胆道系障害	0	1 (0.5)

副作用の種類	発現例数(発現率%)	
	MG0010試験	MG0011試験
脂肪肝	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	1 (1.2)	10 (5.0)
口腔カンジダ症	1 (1.2)	0
外耳炎	0	1 (0.5)
真菌感染	0	1 (0.5)
帯状疱疹	0	1 (0.5)
口腔ヘルペス	0	1 (0.5)
注射部位感染	0	1 (0.5)
インフルエンザ	0	1 (0.5)
クレブシエラ感染	0	1 (0.5)
精巣上体炎	0	1 (0.5)
上咽頭炎	0	1 (0.5)
副鼻腔炎	0	1 (0.5)
扁桃炎	0	1 (0.5)
上気道感染	0	1 (0.5)
尿路感染	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	3 (3.5)	2 (1.0)
転倒	0	1 (0.5)
挫傷	3 (3.5)	1 (0.5)
臨床検査	3 (3.5)	14 (7.0)
リパーゼ増加	3 (3.5)	7 (3.5)
アミラーゼ増加	2 (2.3)	2 (1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	3 (1.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5)
肝機能検査値上昇	0	1 (0.5)
赤血球数増加	0	1 (0.5)
尿中結晶陽性	0	1 (0.5)
リンパ球数減少	0	3 (1.5)
好中球数増加	0	2 (1.0)
好塩基球数増加	0	1 (0.5)
好酸球数増加	0	1 (0.5)
リンパ球数増加	0	1 (0.5)
単球数減少	0	1 (0.5)
白血球数増加	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.2)	1 (0.5)
筋痙縮	1 (1.2)	0
筋肉痛	0	1 (0.5)
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 (0.5)
腹部新生物	0	1 (0.5)
神経系障害	3 (3.5)	8 (4.0)
頭痛	3 (3.5)	2 (1.0)

副作用の種類	発現例数(発現率%)	
	MG0010試験	MG0011試験
網膜性片頭痛	0	1 (0.5)
髄膜障害	0	1 (0.5)
浮動性めまい	0	1 (0.5)
重症筋無力症	0	3 (1.5)
蟻走感	0	1 (0.5)
精神障害	0	3 (1.5)
激越	0	1 (0.5)
不快気分	0	1 (0.5)
リビドー減退	0	1 (0.5)
腎および尿路障害	0	1 (0.5)
腎機能障害	0	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.5)
不規則月経	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	4 (4.7)	5 (2.5)
発疹	2 (2.3)	0
血管浮腫	1 (1.2)	0
そう痒症	1 (1.2)	0
蕁麻疹	1 (1.2)	0
脱毛症	0	1 (0.5)
寝汗	0	1 (0.5)
皮膚灼熱感	0	1 (0.5)
皮膚病変	0	1 (0.5)
湿疹	0	1 (0.5)

MedDRA version 24.0

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 本剤投与前に冷蔵庫から取り出し、30分以上平らな場所に置き、室温に戻してから投与すること。その他の方法(電子レンジ、温水、直射日光等)で本剤を温めないこと。

14.1.2 本剤を投与する準備ができるまでキャップをはずさないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与部位は大腿部、腹部又は上腕部とし、投与毎に投与部位を変えること。同じ投与部位に注射する場合、新たな注射箇所は、前回の注射箇所から少なくとも2.5cm離すこと。
14.2.2 皮膚に異常のある部位（圧痛、発赤、あざ、硬結、瘢痕等の部位）には注射しないこと。
14.2.3 臍部から5cm以内に本剤を投与しないこと。

＜解説＞

本剤を使用する際の注意喚起として、本剤のCCDSを参考に設定した。

14.1.1 本剤をあらかじめ充填した注射器1本を冷蔵庫から取り出し、清潔で平らな場所に室温で30分以上置いてから投与する。それ以外の方法では温めないこと（例えば電子レンジ、お湯の中、直射日光など）。

14.1.2 投与する準備ができるまで、あらかじめ充填された注射器からキャップを外さないこと。

14.2 投与部位としては、大腿部、腹部、上腕背部（上腕背部は患者以外が注射をする場合に限る）のみが適している。

投与部位は順番に変更し、皮膚に圧痛、紅斑、打撲、硬結がある部位、または瘢痕や皮膚線条がある部位には注射しない。

投与は、注射技術の訓練を受けた者が、『適用使用ガイド』、『ジルビスク®による治療を受けられる患者さんへ』等の使用説明書に記載された詳細な指示に従って行うこと。

投与ごとに異なる部位を選択する。同じ部位に投与する場合は、前回注射した部位から2.5cm以上離すこと。

14.2.3 腹部に投与する場合、臍部から周囲5 cmの部分を除くこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

国際共同第Ⅲ相二重盲検試験（MG0010）において、本剤が投与された86例のうち、本剤に対する抗体が2例（2.3%）、PEGに対する抗体が8例（9.3%）に認められた。

＜解説＞

本剤を投与した時の抗ジルコプラン抗体及び抗PEG抗体の発現について、臨床試験結果に基づき記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 安全性薬理試験[41)]

試験項目	動物種／系統 (雌雄 例数／群)	投与量 （投与経路）	結果
■心血管系に及ぼす影響			
・hERG電流	hERGcDNA導入 HEK293細胞	≦300μM （*in vitro*）	300μM：K電流に対する阻害を認めず。
・心電図（第Ⅱ誘導） ・心拍数 ・動脈血圧	サル／カニクイ （雄／4）	2、10mg/kg （皮下、単回）	ECG波形、心拍数、動脈血圧に変化を認めず。心電図及び体温の通常の日内変動に影響なし。
・心電図	サル／カニクイ （主試験：雌雄／各群3例、 回復性試験：雌雄／各群2例）	4週間：0、1、2、4mg/kg 13週間：0、0.25、1、2、10mg/kg 39週間：0、0.25、1、2、4、6mg/kg （皮下/1日1回）	心電図の変化は認めず。
■呼吸器系に及ぼす影響			
呼吸器系パラメータ	サル／カニクイ （雄／4）	2、10mg/kg （皮下、単回）	呼吸器系パラメータに変化を認めず。
■中枢神経系に及ぼす影響			
一般状態、行動、運動機能、脳神経、固有受容器反応、姿勢反応、脊髄神経に対する影響	サル／カニクイ （雌雄／3）	0、1、2、4mg/kg/日 （皮下、1日1回4週間投与）	変化は認められなかった。

① 心血管系・呼吸器系

平均血漿中薬物濃度79.1μg/mLを示す検討最高用量である10mg/kgにおいても、ジルコプラン投与に起因する心拍数及び動脈血圧の変化は認められなかった。臨床試験で想定される最大血漿中薬物濃度（想定C_{max}：20.7μg/mL）の3.82倍又はエスノブリッジング試験（UP0113試験）で得られた最大血漿中薬物濃度の6.38倍の濃度までジルコプランはCV系及び呼吸器系の機能に対して臨床的に意義のある有害作用は示さないと予想された。

② 中枢神経系

ジルコプランを最高用量4mg/kg/日（最大血漿中濃度64.2μg/mL：臨床試験で想定される最大血漿中濃度の3.10倍又はエスノブリッジング試験（UP0113試験）で得られた最大血漿中薬物濃度の5.18倍に相当）まで投与した後に神経学的な変化は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

1) 表面プラズモン共鳴法により評価した標的結合特異性（参考情報）[42)]

ヒト補体たん白質C3、C4、C5、C6及びC7をアミンカップリング法によりProteOn GLHセンサー

チップに別々に固定した。C3サブドメイン（C3d）、脂肪酸不含ヒト血清アルブミン（HSA）及びヒト炭酸脱水酵素II（CAII）も別々に固定した。これら各たん白質表面とジルコプランとの結合は25℃でSPRにより測定した。

その結果、ジルコプランのC5に対する特異的結合が示され、K_D値は1.4nMを示した。ジルコプランはHSA及びC4に対して弱い結合が認められた（K_D値>10μM）。検討した他のたん白質に対する結合は認められなかった。

2) ヒト血清中のたん白質に対するジルコプランの結合特異性（参考情報）[43)]

プルダウンアッセイを、ジルコプランの結合相手であるたん白質を捕捉・同定するために用いた。ジルコプランのコア配列と同じたん白質構造を有するビオチン化分子を健常ヒト血清とインキュベートした。ストレプトアビジンビーズによりペプチド及び結合たん白質をプルダウンし、ポリアクリルアミドゲル電気泳動により分析した。

その結果、ジルコプランのビオチン化アナログはC5と特異的な複合体を形成し、ストレプトアビジン(SA)-M280ビーズでプルダウンされた。SDS-PAGEでは、α及びβポリペプチド鎖を連結するジスルフィド結合が還元され、2つのポリペプチドがそれぞれのサイズに対応する2つのバンドとして分離された。抗C5/C5α抗体を用いたウエスタンブロット法により、ジルコプランの結合相手のC5αを確認した。本アッセイでは血清中の他のたん白質との結合は検出されなかった。

3) 機能的受容体アッセイにおけるジルコプラン及び代謝物RA102758の活性（参考情報）[44)]

ジルコプラン及びその主要代謝物（RA102758）が、4つのGPCRのCCK1、CCK2、グルカゴン及びセクレチン受容体に対してアゴニスト又はアンタゴニスト活性を有するか評価した。いずれの受容体も遺伝子組み換えヒト型たん白質を使用した。アゴニスト活性は各受容体に対するアゴニスト対照化合物の反応に対する百分率（%）として算出し、アンタゴニスト活性は各受容体に対するアゴニスト対照化合物の反応に対する阻害率（%）として算出した。

ジルコプラン及びその主要代謝物（RA102758）は、30μMまで、Gたん白質共役受容体（GPCR）であるコレシストキニン（CCK）1、CCK2、グルカゴン及びセクレチン受容体に対してアゴニスト活性を示さなかった。ジルコプラン及びRA102758は、10μMまで、検討したいずれの受容体に対してもアンタゴニスト活性を示さなかった。検討した最高濃度（30μM）では、ジルコプランはCCK2受容体に対してアンタゴニスト作用（対照群のアゴニスト反応に対し阻害率62%）を示し、RA102758はCCK1受容体に対してアンタゴニスト作用（対照群のアゴニスト反応に対し阻害率57.4%）を示した。検討した最高濃度である30μMは臨床試験での総血漿中濃度の約10倍程度であり、ジルコプランのたん白結合率（ヒト血漿内で99%超）を考慮すると、臨床的に意義のある用量又は治療を上回る用量においてオフターゲット薬理作用を示す可能性は低いと考えられる。

4) *In vitro*パネルを用いたジルコプラン、代謝物RA102758及びRA103488の乱用性評価（参考情報）[45)]

ジルコプラン、その2種類の代謝物RA102758及びRA103488と乱用に関連することが知られている35種類の標的パネルとの相互作用能を、30μM（ジルコプラン）または3μM（代謝物）での結合アッセイで評価した。結合率は、各標的に特異的な放射性標識リガンドの%結合阻害として算出した。ジルコプランはオレキシン-1（OX_1）受容体（ヒト遺伝子組み換え）（62%）とγ-アミノ酪酸（GABA）トランスポーター（ラット大脳皮質由来）（52%）に顕著に（すなわち50%超阻害）結合した。代謝物は、35の標的のいずれに対しても顕著な結合を示さなかった。

さらに、特定された2つの標的に対するジルコプランの濃度反応関係を、結合アッセイ（両標的に対して）及び機能アッセイ（OX_1受容体に対するアゴニスト／アンタゴニスト作用）を用いて評価した。結合アッセイにおいて、ジルコプランのIC_{50}はOX1受容体に対して33μM、GABAトランスポーターに対して11μMであった。また、ジルコプランはOX_1受容体に対してアンタゴニスト作用を示し、そのIC_{50}は44μMであったが、これは想定される血漿中遊離ジルコプラン濃度の1000倍超である。

したがって、これらの作用には薬理学的臨床的意義はないと考えられる。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験[46)]

ジルコプランの単回投与毒性試験は実施していない。しかし、カニクイザルの安全性薬理試験において10mg/kgの単回投与で良好な忍容性が認められ、毒性変化及び投与部位の所見も報告されなかった（「Ⅸ.1.(2) 安全性薬理試験」の項参照）。

(2) 反復投与毒性試験[47)]

動物種／系統 (性／動物数)	投与方法／ 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	所　見
ラット／SD 雌雄／各10	皮下／4週 （休薬期間：4週間）	0、2.5、 10、40	10 （40*）	40群：投与部位の可逆的な皮膚の紅斑、浮腫、ヘモグロビン濃度の減少、網状赤血球数、赤血球分布幅、好中球数及びフィブリノーゲン量の増加、皮膚表面のびらん/潰瘍形成を伴う皮下組織の膿瘍形成 10、40群：複数に投与部位の皮膚剥離 10以上の群：投与部位の皮下筋の変性/皮下組織での単核細胞浸潤、混合細胞浸潤、線維化、浮腫 2.5、10、40群：皮膚紅斑スコア
サル／カニクイ 雌雄／各3	皮下／4週 （休薬期間：4週間）	0、1、2、4	4	1以上：軽微～軽度の浮腫、線維増殖、出血、筋細胞の変性／再生、皮下の混合細胞型炎症
サル／カニクイ 雌雄／各3	皮下／13週 （休薬期間：4週間）	0、0.25、 1、2、10	2	10群：1例に膵臓における顕著な炎症（血管炎）、中等度の腺房萎縮、軽度の単核細胞浸潤を伴う膵管過形成

動物種／系統 (性／動物数)	投与方法／ 投与期間	投与量 (mg/kg/ 日)	無毒性量 (mg/kg/日)	所　見
サル／カニクイ 雌雄／各3	皮下／39週 (休薬期間:8週間)	0、0.25、 1、2、4、6	最大耐量 2	0.25、4、6群の3例を安楽死させた 4、6群の2例:皮膚の重度の潰瘍、びらん、肝線維化、肺浮腫、中等度の膵臓腺房細胞変性。皮膚の混合細胞浸潤、多発性小水疱変性等

*局所の影響を除外した場合の無毒性量(NOAEL)

・**ラット 4 週：**体重、眼科学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び器官重量に変化は認められなかった。ジルコプラン反復投与後、Day 28 に血漿中濃度の蓄積性が観察され、蓄積率は 1.6 ～ 3.0 の範囲であった。全身曝露量に顕著な性差は認められなかった。試験中に認められた紅斑のほとんどは、投与期間終了までに消失した。投与期間終了時には、40mg/kg/ 日群の 3 例を除き、すべての動物は軽度な浮腫スコアしか示さなかったか、又は浮腫は認められなかった。Day 29 には 40mg/kg/ 日群でヘモグロビン濃度の軽微な低下、網状赤血球数及び赤血球分布幅の軽微な増加が認められたが、Day 56 には観察されず、毒性学的意義はなかった。40mg/kg/ 日群で好中球数及びフィブリノーゲン量の増加がみられたが投与部位の所見に関連する一過性の炎症反応と考えられた。4 週間の回復性試験後（Day 56）、いずれのジルコプラン投与群でも、被験物質に関連する肉眼的及び病理組織学的所見は認められなかった。結論として、ジルコプランを SD ラットに 4 週間反復皮下投与した結果、投与量 40mg/kg/ 日まで概して忍容性は良好であった。これらの結果に基づき、NOAEL は 10mg/kg/ 日であり、この用量における平均 C_{max} は 59.6μg/mL（雌雄合算、雄で 54.4μg/mL、雌で 64.8μg/mL）、平均 $AUC_{0\text{-}24}$ は 1065μg・h/mL（雌雄合算、雄で 1030μg・h/mL、雌で 1100μg・h/mL）であった。

・**サル 4 週：**1mg/kg/ 日以上の投与群で皮下投与部位における病理組織学的所見は回復性を認めた。結論として、ジルコプランを投与量 1、2 及び 4mg/kg/ 日でカニクイザルに 4 週間反復皮下投与した結果、忍容性は良好であった。これらの結果に基づき、NOAEL は最高用量の 4mg/kg/ 日であり、この用量における平均 C_{max} は 64.25μg/mL（雌雄合算、雄では 65.7μg/mL、雌では 62.8μg/mL）、最終投与時の平均 $AUC_{0\text{-}24}$ は 1140μg・h/mL（雌雄合算、雄では 1250μg・h/mL、雌では 1030μg・h/mL）であった。

・**サル 13 週：**10mg/kg/ 日群の雄 1 例で認められた膵臓における中等度の腺房萎縮及び軽度の単核細胞浸潤を伴う膵管過形成はジルコプランに関連している可能性が高いと考えられ、毒性と考えられた。結論として、ジルコプランをカニクイザルに 13 週間反復皮下投与した結果、10mg/kg/ 日までの用量で忍容性が認められた。これらの結果に基づいて、NOAEL は 2mg/kg/ 日と考えられ、この用量における Day 91 での平均 C_{max} は 34.05μg/mL（雌雄合算、雄では 37.6μg/mL、雌では 30.5μg/mL）であり、平均 $AUC_{0\text{-}24}$ は 573.5μg・h/mL（雌雄合算、雄では 659μg・h/mL、雌では 488μg・h/mL）であった。これらの曝露量は、第 III 相臨床試験における推定最大 C_{max} 及び AUC をそれぞれ 1.6 倍及び 2.1 倍、並びにエスノブリッジング試験（UP0113 試験）で得られた C_{max} 及び AUC をそれぞれ 2.7 倍及び 2.2 倍上回っている。

・**サル 39 週：**ジルコプランを投与量 0.25、1、2、4 及び 6mg/kg/ 日で 39 週間投与した結果、投与期間終了時の動物及び 3 例の早期安楽死動物にジルコプランに関連する所見が認められた。ジルコプランに関連する複数の所見は、回復性試験の剖検時には回復していた。しかし、食道の粘膜浸潤、子宮頸部粘膜の扁平上皮化生、胸腺の髄質細胞数増加及び骨髄の軽微なリンパ球凝集体は、回復性試験終了時にも認められた。39 週間投与試験では NOAEL は決定されなかった。最大耐量は 2mg/kg/ 日であり、39 週時点でこの用量での平均 C_{max} は 32.25μg/mL(雌雄合算、雄では 30.6μg/mL、雌では 33.9μg/mL)、$AUC_{0\text{-}24}$ は 541μg・h/mL（雌雄合算、雄では 534μg・h/mL、雌では 548μg・h/mL）であり、これらは、第 III 相臨床試験における推定最大 C_{max} 及び AUC のそれぞれ約 1.6 倍及び 2.0 倍、並びにエスノブリッジング試験（UP0113 試験）で得られた C_{max} 及び AUC のそれぞれ 2.6 倍及び 2.1 倍に相当する。

(3) 遺伝毒性試験[48)]

試験の種類	動物種他	投与経路(処置)・投与期間	投与量又は処置濃度	試験結果
復帰突然変異試験	サルモネラ菌 大腸菌	代謝活性化なし 又はあり	5、16、50、160、500、1600 及び 5000μg /plate	陰性
染色体異常試験	ヒト末梢血 リンパ球	代謝活性化なし 又はあり	245、350 、500μg/mL	陰性
小核試験	ラット／SD 雄／各5	24 時間間隔で 2 回皮下投与	0、125、250、500mg/kg	陰性

試験の種類	処置/投与経路/投与期間	濃度/投与量	試験結果
サルモネラ菌/ 大腸菌を用いた復帰突然変異試験	ラット肝S9存在下又は非存在下	5、16、50、160、500、1600 及び 5000μg /plate	陰性
ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験	ラット肝S9存在下又は非存在下	245、350 、500μg/mL	陰性
SDラットの骨髄細胞を用いた小核試験	24時間間隔で2回皮下投与	0、125、250、500mg/kg	陰性

結果:
復帰突然変異試験:ジルコプランは、S9の存在下又は非存在下で、いずれの試験菌株でも復帰突然変異コロニー数の増加を引き起こさなかった。以上より、ジルコプランは細菌を用いる復帰突然変異原性試験で陰性結果を示した。
染色体異常試験:ジルコプランは、S9の有無にかかわらず、3時間処理後では培養ヒトリンパ球の染色体異常、倍数性及び核内倍加の誘発性に対して陰性とみなされた。
小核試験:ジルコプラン500mg/kg/日（現行の規制ガイドラインに準拠した最大耐量）を2回雄ラットに投与し、初回投与 48 時間後にサンプリングしたとき、ジルコプランは骨髄の小核を有する多染性赤血球の増加を誘発しなかった。したがって、骨髄における小核試験において染色体異常誘発性も異数性もないと考えられる。また、血漿分析により、ジルコプランは全身的に曝露されていた。

(4) がん原性試験

該当資料なし

ジルコプランのがん原性試験は実施していない。ジルコプラン、代謝物及び不純物の発がん性についての包括的評価は行われており、C5 阻害が悪性腫瘍のリスクを高めることを示唆するエビデンスはない。

(5) 生殖発生毒性試験[49)]

1) 雄受胎能試験

動物種／系統 （性別／動物数）	投与方法／投与期間	投与量 （mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日）
サル／カニクイ（雄／各6）	1日1回 皮下／13週間	0、1、2、4	雄:4

・13週間にわたるジルコプランの投与において、死亡例はなく、一般状態の変化は認められなかった。体重増加、精巣サイズ、臨床病理検査、イムノフェノタイピング及び器官重量は、ジルコプランの影響を受けなかった。精子形成は完了し、すべての動物の精巣に精子形成全段階が認められた。

・ジルコプランを1、2及び4mg/kg/日の投与量で13週間反復皮下投与した結果、良好な忍容性が認められ、いずれの毒性変化も誘発しなかった。試験結果及び本試験条件に基づき、NOAELは高用量の4mg/kg/日と考えられ、投与最終日Day 91でのC_{max}は103μg/mL、$AUC_{0\text{-}24}$は1990μg·h/mLであった。これらの曝露量は、第III相臨床試験での推定最大曝露量（C_{max}及びAUC）のそれぞれ約5.0倍及び7.2倍、並びにエスノブリッジング試験（UP0113試験）で得られたC_{max}及びAUCのそれぞれ8.3倍及び7.8倍であった。

2) 雌受胎能の評価

サルを用いた4、13及び39週間反復投与毒性試験における評価

動物種／系統 （性別／動物数）	投与方法／投与期間	投与量 （mg/kg/日）
サル／カニクイ （主試験：雌雄／各群3例、 回復性試験：雌雄／各群2例）	1日1回 皮下／4週間	0、1、2、4
サル／カニクイ （主試験：雌雄／各群3例、 回復性試験：雌雄／各群2例）	1日1回 皮下／13週間	0、0.25、1、2、10
サル／カニクイ （主試験：雌雄／各群3例、 回復性試験：雌雄／各群2例）	1日1回 皮下／39週間	0、0.25、1、2、4、6

・卵巣の形態学的評価に基づくと雌動物の大半が成熟していた。
・黄体の消失／新規形成が確認されたこと、あるいは排卵が認められたことに基づき、卵巣における正常月経周期を確認した。
・いずれの雌生殖器にも肉眼的異常や器官重量変化は認められなかった。さらに、病理組織学的変化も認められなかった。

胚・胎児発生／拡充型出生前及び出生後の発生（ePPND）試験

	動物種／系統 （性別／動物数）	投与方法／投与期間	投与量 （mg/kg/日）
胚・胎児発生毒性試験	サル／カニクイ （雌／各4）	1日1回 皮下／ 妊娠20日から100日 （80日間反復）	0、1、2、4
ePPND試験	サル／カニクイ （雌／各16）	1日1回 皮下／ 妊娠20日から分娩まで （約140日間反復）	0、1、2、4

・雌生殖器の肉眼検査は行わなかったが、母動物及び出生児のいずれにも卵巣重量の変化はなく、正常な卵巣機能／発達が示唆された。

3) 胚・胎児発生試験を含む拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験

	動物種／系統 （性別／動物数）	投与方法／投与期間	投与量 （mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日）
胚・胎児発生への影響	サル／カニクイ （雌／各4）	1日1回 皮下／ 妊娠20日から100日 （80日間反復）	0、1、2、4	母動物一般毒性：4 胚・胎児発生：4
流産、胚・胎児の生存、成長及び出生後の発達（EMC）への影響	サル／カニクイ （雌／各16）	1日1回 皮下／ 妊娠20日から産後91日 （約180日間反復）	0、1、2、4	母動物一般毒性：4 胚・胎児発生：4

・母動物への毒性、あるいは妊娠、生存胎児数及び胎盤重量への影響は認められなかった。
・胎児の体重、体長測定、器官重量及び胎児検査に対する被験物質に関連する影響はなく、胎児発生への影響は認められないと判断した。

- ジルコプランは分娩後21日の母動物の血漿中、及び分娩後28日に採取された乳汁サンプルに検出されなかった。
- 出生児の体重及び生後90日間の発達にジルコプランの母動物への投与の影響はみられなかった。
- 妊娠20～100日及び生後7日における出生前の喪失は正常の範囲であり、出生前の生存に対して悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

結論として、ジルコプランを投与量1、2及び4mg/kg/日で妊娠中のカニクイザルに1日1回皮下投与したとき、母動物、胚・胎児発生期（妊娠20～100日）、並びに出生前及び出生後の発達時期（妊娠20日から出産を経て授乳／出生後90日まで）に毒性は誘発されなかった。出生児の成長と発達に悪影響はなく、あるいは形態学的所見に毒性学的懸念はなかった。

以上の試験成績より、胚・胎児発生、並びに出生前及び出生後の発生への影響に対する NOAELは高用量の4mg/kg/日と考えられた。本用量におけるDay 142での平均C_{max}は72.9μg/mL、対応するAUC $_{0\text{-}24}$は1190μg·h/mLであり、これらは第III相臨床試験における推定最大曝露量（C_{max}及びAUC）をそれぞれ約3.5倍及び4.3倍、並びにエスノブリッジング試験（UP0113試験）で得られたC_{max}及びAUCをそれぞれ5.9倍及び4.6倍上回る。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

個別の局所刺激性試験は実施していない。しかし、投与部位における局所刺激性の評価は、カニクイザル及びラットの反復投与毒性試験の中で実施した。カニクイザルにおける投与部位の反応は概して軽度で可逆的であったが、ラットでは一部の高用量群の動物でより顕著であり、その理由はラットの反復毒性試験では投与量がより高いためであると考えられた。

(7) その他の特殊毒性

1) 乱用及び依存性評価[50)]

ジルコプランの乱用及び依存性を評価するための独立した*in vivo*非臨床試験は実施していない。

環状ペプチドの一般的特性と一致して、ジルコプランは標的たん白であるC5に対して優れた選択性を示した。*In vitro*パネルを用いた乱用性評価試験において、ジルコプランは、薬理学的又は臨床的に意義のある濃度で、他の副次的標的のいずれにも結合しなかった。（「Ⅸ.1.(3)その他の薬理試験」の項参照）

毒性試験の所見から、ジルコプランは動物において行動又は顕著な中枢神経系への影響を及ぼさないことが示された。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤

ジルビスク®皮下注 16.6mg シリンジ：劇薬、処方箋医薬品 注)

ジルビスク®皮下注 23.0mg シリンジ：劇薬、処方箋医薬品 注)

ジルビスク®皮下注 32.4mg シリンジ：劇薬、処方箋医薬品 注)

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分

ジルコプランナトリウム：劇薬

2. 有効期間

有効期間：48ヵ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けて、冷蔵庫で保存すること。室温（30℃以下）で保存する場合には、3ヵ月以内に使用すること。

20.2 本剤は外箱にいれた状態で遮光保存すること。

5. 患者向け資材

くすりのしおり：あり

患者向医薬品ガイド：あり

その他の患者向け資材：

「ジルビスク®による治療を受けられる患者さんへ」

「患者安全性カード」

（RMPのリスク最小化活動のために作成された資材）（「Ⅰ．4．適正使用に関して周知すべき特性」、「XⅢ．2．その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない

同効薬

・リスティーゴ®皮下注280mg、皮下注420mg［ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）］

・ヒフデュラ® 配合皮下注［エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）］

・ウィフガート®点滴静注400mg［エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）］

・ユルトミリス®点滴静注300mg、HI点滴静注300mg/3mL、1100mg/11mL［ラブリズマブ（遺伝子組換え）］
・ソリリス®点滴静注300mg［エクリズマブ（遺伝子組換え）］
・献血ヴェノグロブリン®IH5%、10%静注［ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン］
・プログラフ®顆粒0.2、1mg、カプセル0.5、1mg［タクロリムス水和物］
・ネオーラル®内用液10%、カプセル10、25、50mg［シクロスポリン］

7. 国際誕生年月日

2023年9月25日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ジルビスク® 皮下注 16.6mg シリンジ	2023年9月25日	30500AMX00251000	2023年11月22日	2024年2月16日
ジルビスク® 皮下注 23.0mg シリンジ	2023年9月25日	30500AMX00252000	2023年11月22日	2024年2月16日
ジルビスク® 皮下注 32.4mg シリンジ	2023年9月25日	30500AMX00253000	2023年11月22日	2024年2月16日

9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年間［2023年9月25日～2031年9月24日］

12. 投薬期間制限に関する情報

該当なし

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード （YJコード）	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ジルビスク® 皮下注 16.6mg シリンジ	3999471G1020	3999471G1020	1294934010101	622949301
ジルビスク® 皮下注 23.0mg シリンジ	3999471G2026	3999471G2026	1294941010101	622949401
ジルビスク® 皮下注 32.4mg シリンジ	3999471G3022	3999471G3022	1294958010101	622949501

14. 保険給付上の注意

「在宅自己注射指導管理料等の対象薬剤に係る運用基準」（令和5年8月23日、中医協総会において承認）及び学会からの要望書（中医協　総-8-1参考1、5.11.15）等を踏まえ、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、「診療報酬の算定方法」（平成20年厚生労働省告示第59号）別表第一医科診療報酬点数表、区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものである。

「ジルコプランナトリウム製剤の使用にあたっての留意事項について」（令和5年9月25日、医薬薬審発0925第3号）では、本剤については、髄膜炎菌感染症の発症のリスクが高まることが懸念されること等から、その使用にあたっては、特に下記の点につき留意するよう周知されている。

記

（1）本剤については、本承認に際し、以下の承認条件を付しましたので、その実施にご協力をお願いします。

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤の投与が、全身型重症筋無力症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

（2）本剤の警告及び効能又は効果に関連する注意の記載は以下のとおりであり、髄膜炎菌感染症の発症のリスクには特段の留意をお願いします。その他の使用上の注意についても別添の添付文書を参照いただき、本剤を適正に使用していただくようお願いします。

1.警告

1.1 本剤の投与により髄膜炎菌感染症を発症することがあり、死亡に至るおそれもあるため、以下の点に十分注意すること。

1.1.1 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直等）に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。

1.1.2 原則本剤投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。必要に応じてワクチンの追加接種を考慮すること。

1.1.3 髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与すること。

1.1.4 髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期徴候を確実に理解させ、髄膜炎菌感染症に関連する症状が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

1.2 本剤は、全身型重症筋無力症に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与すること。

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に投与すること。

5.2 本剤は、補体C5の開裂及びC5b とC6の結合を阻害し、終末補体複合体C5b-9の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用すること。また、本剤投与に際しては、原則本剤投与開始の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。

XI. 文献

1. 引用文献

1) ジルビスグ®審査報告書(7.R.6、6.R.2)
2) 社内資料：臨床薬理試験 UP0112試験(2023年9月25日承認、CTD2.7.2.2.2.1.1、2.7.6.1.1)
3) 社内資料：臨床薬理試験 UP0113試験(2023年9月25日承認、CTD2.7.6.1.2、2.7.2.2.2.1.2)
4) 社内資料：臨床薬理試験 UP0115試験(2023年9月25日承認、CTD2.7.6.1.3)
5) 社内資料：臨床薬理試験 UP0094試験(2023年9月25日承認、CTD2.7.6.2.1、2.7.2.2.2.1.3)
6) 社内資料：臨床薬理試験 UP0114試験(2023年9月25日承認、CTD2.7.6.2.2、2.7.2.2.2.1.4、2.7.2.3.6.1)
7) 社内資料：臨床薬理試験 UP0093試験(2023年9月25日承認、CTD2.7.6.3.1、2.7.2.2.2.1.5)
8) 社内資料：海外第Ⅱ相二重盲検試験 MG0009試験(2023年9月25日承認、CTD2.7.2.2.2.2、2.7.6.4.1)
9) 社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検試験 MG0010試験(2023年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.1、2.7.6.4.2)
10) Howard JF Jr et al.: Lancet Neurol. 2023; 22: 395-406. PMID: 37059508
11) Utsugisawa K et al.: J Neurol Sci. 2025; 474: 123550. PMID: 40450840
12) 社内資料：国際共同第Ⅲ相非盲検試験 MG0011試験(2023年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.2、2.7.6.5.2)
13) 社内資料：薬理試験概要(2023年9月25日承認、CTD2.6.2.1)
14) 社内資料：薬理学的特性(2023年9月25日承認、CTD2.2.2)
15) 社内資料：C5に対する結合(2023年9月25日承認、CTD2.6.2.2.1.1)
16) 社内資料：作用機序―C5 開裂生成物及びMACを介した細胞溶解に対する阻害作用(2023年9月25日承認、CTD2.6.2.2.1.2)
17) Nishimura J et al.: N Engl J Med. 2014; 370(7): 632-639. PMID: 24521109
18) Tang GQ et al.: Front Immunol. 2023; 14: 1213920. PMID: 37622108
19) 社内資料:ジルコプランの種特異性(2023年9月25日承認、CTD2.6.2.2.1.3)
20) 社内資料:機能アッセイにおけるジルコプランと代謝物の活性比較(2023年9月25日承認、CTD2.6.2.2.1.4)
21) 社内資料：単回静脈内又は単回皮下投与試験及び7日間反復皮下投与試験(2023年9月25日承認、CTD2.6.2.2.2.1)
22) 社内資料：4、13及び39週間反復投与毒性試験(2023年9月25日承認、CTD2.6.2.2.2.2)
23) 社内資料：カニクイザルにおける13週間皮下投与による雄受胎能試験及び8週間回復性試験 (2023年9月25日承認、CTD2.6.2.2.2.3)
24) 社内資料：*In vivo*における薬物動態学的相互作用(2023年9月25日承認、CTD2.6.4.7.4)
25) 社内資料：薬物動態評価(2023年9月25日承認、CTD2.7.2.1.3.1)
26) 社内資料：母集団薬物動態解析(2023年9月25日承認、CTD2.7.2.2.2.4)
27) 社内資料：薬物動態パラメータ(2023年9月25日承認、CTD2.7.6.1.1.4.2)
28) 社内資料：分布(2023年9月25日承認、CTD2.7.2.3.2)
29) 社内資料：排泄(2023年9月25日承認、CTD2.7.2.3.4、2.6.4.6)

30) 社内資料 : ジルコプランの薬物動態における内因性要因の影響(2023年9月25日承認、CTD2.7.2.3.6)
31) 社内資料 : 吸収(2023年9月25日承認、CTD2.7.2.3.1)
32) 社内資料 : UP0115試験(異なる投与部位の比較試験)(2023年9月25日承認、CTD2.7.2.2.2.1.6)
33) 社内資料 : *Ex vivo*ヒト胎盤灌流モデルにおけるジルコプランの胎盤移行(2023年9月25日承認、CTD2.6.4.4.5)
34) 社内資料 : ラットにおける組織分布(2023年9月25日承認、CTD2.6.4.4.4)
35) 社内資料 : 血漿蛋白結合(2023年9月25日承認、CTD2.6.4.4.2)
36) 社内資料 : 代謝(2023年9月25日承認、CTD2.7.2.3.3、2.6.4.5)
37) 社内資料 : *In vitro*におけるCYPを介した相互作用(2023年9月25日承認、CTD2.6.4.7.1)
38) 社内資料 : ウリジン5´-二リン酸グルクロン酸転移酵素(UGT)阻害(2023年9月25日承認、CTD2.6.4.7.2)
39) 社内資料 : 尿中及び糞中排泄(2023年9月25日承認、CTD2.7.2.3.4.1)
40) 社内資料 : 主要トランスポーターとの相互作用(2023年9月25日承認、CTD2.6.4.7.3)
41) 社内資料 : 安全性薬理試験(2023年9月25日承認、CTD2.6.2.4、2.4.2.3)
42) 社内資料 : 表面プラズモン共鳴法により評価した標的結合特異性(2023年9月25日承認、CTD2.6.2.3.1)
43) 社内資料 : ヒト血清中のたん白質に対するジルコプランの結合特異性(2023年9月25日承認、CTD2.6.2.3.2)
44) 社内資料 : 機能的受容体アッセイにおけるジルコプラン及び代謝物 RA102758の活性(2023年9月25日承認、CTD2.6.2.3.3)
45) 社内資料 : *In vitro*パネルを用いたジルコプラン、代謝物 RA102758 及びRA103488の乱用性評価(2023年9月25日承認、CTD2.6.2.3.4)
46) 社内資料 : 単回投与毒性試験(2023年9月25日承認、CTD2.6.6.2)
47) 社内資料 : 反復投与毒性試験(2023年9月25日承認、CTD2.6.6.3)
48) 社内資料 : 遺伝毒性試験(2023年9月25日承認、CTD2.6.6.4)
49) 社内資料 : 生殖発生毒性試験(2023年9月25日承認、CTD2.6.6.6)
50) 社内資料 : 乱用及び依存性評価(2023年9月25日承認、CTD2.6.6.8.1、2.6.2.3.4)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ジルコプランは、抗AChR抗体陽性の成人全身型重症筋無力症を適応として、2023年10月に米国で承認され、2023年12月に欧州で承認された。

本邦における効能又は効果は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に投与すること。

5.2 本剤は、補体C5の開裂及びC5bとC6の結合を阻害し、終末補体複合体C5b-9の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用すること。また、本剤投与に際しては、原則本剤投与開始の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。[1.1、1.2、2.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2参照]

米国における承認状況（2025年11月時点）

販売名	ZILBRYSQ
会社名	UCB, Inc.
剤形・規格	注射剤：16.6mg/0.416mL、23mg/0.574mL、32.4mg/0.81mL 単回投与プレフィルドシリンジ
承認年月	2023年10月
効能又は効果	抗AChR抗体陽性の成人全身型重症筋無力症
用法及び用量	体重に基づき、下表に示す推奨用量を1日1回皮下注射する。 体重別の1日当たりの総投与量

体重	投与量	プレフィルドシリンジのプランジャーの色
56kg未満	16.6mg	ピンク色（RUBINE RED）
56kg以上77kg未満	23mg	オレンジ色（ORANGE）
77kg以上	32.4mg	青色（DARK BLUE）

欧州における承認状況（2025年11月時点）

販売名	Zilbrysq
会社名	UCB Pharma S.A.
剤形・規格	プレフィルドシリンジの注射剤：16.6mg/0.416mL、23mg/0.574mL、32.4mg/0.810mL
承認年月	2023年12月
効能又は効果	抗AChR抗体陽性の成人全身型重症筋無力症

用法及び用量	体重に基づき、下表に示す推奨用量を1日1回皮下注射する。 体重別の1日当たりの総投与量 体重 / 投与量* / プレフィルドシリンジの本数 56kg未満 / 16.6mg / 1本（Rubine red） 56kg以上77kg未満 / 23mg / 1本（Orange） 77kg以上 / 32.4mg / 1本（Dark blue） * 約0.3mg/kg相当量

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

妊婦、授乳婦への投与に関する海外情報

出典	記載内容
米国添付文書（2025年2月）	**8.1 Pregnancy** Risk Summary There are no available data on ZILBRYSQ use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. Administration of zilucoplan to pregnant monkeys resulted in increases in embryofetal death at maternal exposures similar to those in humans at therapeutic doses (*see Animal Data*). All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The background rate of major birth defects and miscarriage in the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. Data *Animal Data* Subcutaneous administration of zilucoplan (0, 1, 2, or 4 mg/kg/day) to pregnant monkeys throughout gestation resulted in an increase in embryofetal death at all doses, in the absence of maternal toxicity. A no effect dose for adverse developmental effects in monkeys was not identified. The lowest dose tested was associated with maternal exposures (AUC) similar to that in humans at the maximum recommended human dose of 32.4 mg/day. Data from an *ex vivo* human placental transfer model demonstrated transfer of

	zilucoplan into the fetal compartment at a rate of 0.5% at a steady state plasma concentration of 10 µg/mL zilucoplan, which corresponds to a therapeutic dose of 0.3 mg/kg. The clinical significance of these data in human pregnancies is unknown. **8.2 Lactation** Risk Summary There are no data on the presence of zilucoplan in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ZILBRYSQ and any potential adverse effects on the breastfed infant from ZILBRYSQ or from the underlying maternal condition.
欧州添付文書 （2025年4月）	**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS** **4.6 Fertility, pregnancy and lactation** Pregnancy There are no data from the use of zilucoplan in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). Treatment of pregnant women with Zilbrysq should only be considered if the clinical benefit outweighs the risks. Breast-feeding It is unknown whether zilucoplan is excreted in human milk or absorbed systemically after oral ingestion by the newborns/infants. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue zilucoplan therapy taking into account the benefit of breastfeeding for the child and the benefit of therapy for the woman. Fertility The effect of zilucoplan on human fertility has not been evaluated. In some non-human primate fertility and repeat-dose toxicity studies, findings of uncertain clinical relevance were observed in male and female reproductive organs (see section 5.3). **LABELLING AND PACKAGE LEAFLET** **B. PACKAGE LEAFLET** **2. What you need to know before you use Zilbrysq** **Pregnancy, breast-feeding and fertility** If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine. There is uncertainty about the effects that Zilbrysq can have to your unborn child, so do not use this medicine if you are pregnant or think that you may be pregnant unless your doctor specifically recommends it. It is not known whether Zilbrysq passes into human milk. There may be a risk to newborns/infants. A decision must be made whether to discontinue breast feeding or to discontinue Zilbrysq therapy taking into account the benefit of breastfeeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

(2) 小児等に関する記載

日本の電子添文の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

小児等への投与に関する海外情報

出典	記載内容
米国添付文書 （2025年2月）	**8.4 Pediatric Use** Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
欧州添付文書 （2025年4月）	**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS** **4.2 Posology and method of administration** Posology *Special populations* *Paediatric population* The safety and efficacy of Zilbrysq in children below the age of 18 years have not been established. No data are available. **5.1 Pharmacodynamic properties** Paediatric population The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with zilucoplan in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of myasthenia gravis. See section 4.2 for information on paediatric use. **LABELLING AND PACKAGE LEAFLET** **B. PACKAGE LEAFLET** **2. What you need to know before you use Zilbrysq** **Children and adolescents** Do not give this medicine to children below the age of 18 years. Zilbrysq has not been studied in this age group.

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療従事者向け資材（追加のリスク最小化活動に関連する資材）:

「適正使用ガイド」

「処方医向けワクチン接種の定期的なリマインドレター」

患者向け資材:

「ジルビスク®による治療を受けられる患者さんへ」

「患者安全性カード」

医療関係者向け情報サイト:

「UCBCares® MG (https://hcp.ucbcares.jp/product/zilbrysq/content)」は、ジルビスク®を正しくご理解・ご使用いただくための情報サイトです。

インフォームドコンセント資材や患者さん用資材も掲載しております。



Inspired by **patients.**
Driven by **science.**

製造販売
ユーシービージャパン株式会社
東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

MED-JP--2300086
2026年9月改訂（第7版）