

総合製品情報概要

補体 (C5) 阻害剤
ジルコプランナトリウム製剤

薬価基準収載

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[®] 劇薬、処方箋医薬品 (注意一医師等の処方箋により使用すること)

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]

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

■ 本書で使用している略語

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
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity after administration	投与後無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-last}	area under the plasma concentration-time curve from zero up to the time of the last quantifiable concentration	最終測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _τ	area under the drug concentration-time curve over the dosing interval after multiple-dose administration	反復投与時の1投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積
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
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
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
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
CL _{cr}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	corona virus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CSR	Complete Stable Remission	完全寛解
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	シトクロムP450
Da	Dalton	ダルトン
EC ₉₀	90% effective concentration	最大効果の90%の効果を示す濃度
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定、酵素結合免疫吸着法
EQ-5D-5L	EuroQol-5Dimension-5Level	—
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性Fc受容体
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓
hERG	human ether-a-go-go-related gene	ヒト急速活性化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
ITT	intention to treat	—
IVIg	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注療法
ka	association rate constant	結合速度定数
kd	dissociation rate constant	解離速度定数
K _D	dissociation constant	平衡解離定数
LC-MS/MS	liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析

LS	least squares	最小二乗
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
MGFA-PIS	MGFA Post-Intervention Status	—
MG-QOL15r	Myasthenia Gravis-Quality of Life revised	—
mITT	modified intention to treat	—
MM	Minimal Manifestation	軽微症状
MMRM	mixed model repeated measures	—
MSE	minimal symptom expression	—
NHS	normal human serum	健常ヒト血清
NONMEM	nonlinear mixed effect model	非線形混合効果モデル
OATP1B1	organic anion transporting polypeptide 1B1	有機アニオン輸送ポリペプチド1B1
OATP1B3	organic anion transporting polypeptide 1B3	有機アニオン輸送ポリペプチド1B3
PD	pharmacodynamic	薬力学
PD-PPS	Pharmacodynamic Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した薬力学解析対象集団
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
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
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis	—
QOL	quality of life	生活の質
RH	relative humidity	相対湿度
R _{max}	maximum target density	最大標的密度
S9	rat liver metabolizing system	ラット肝代謝活性化系
SC	subcutaneous	皮下
SCIg	subcutaneous immunoglobulin	皮下免疫グロブリン療法
sC5b-9	soluble C5b-9 complex	可溶性C5b-9複合体
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
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
TMEE	target-mediated exposure enhancement	標的介在性曝露増大
t _{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
VAS	Visual Analog Scale	視覚的アナログスケール
V _c	volume of distribution of the central compartment	中央コンパートメントの分布容積
WPAI:SHP	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire : Specific Health Problem	—

■ 本書で使用している有効性評価項目の定義

臨床アウトカム評価	説明
MG-ADL	<p>眼、球、呼吸器及び体幹症状にわたる8項目の症状及び障害を対象とし、個々の項目への回答を合計することで得られるMG-ADL総スコアは0～24であり、スコアが高いほど障害の程度が重いことを示す¹⁾。MG-ADL総スコアの2点の低下は臨床的に意義のある改善を示す²⁾。</p> <p>Minimal symptom expression (MSE)は、MG-ADL総スコア0又は1を達成することで、MG症状がなくなった、又は実質的になくなった患者数を評価する。</p>
QMG	<p>眼、顔面筋力、嚥下、発話、四肢筋力、努力肺活量 (FVC) などの13項目を検査し、機能及び構造の障害に基づき疾患の重症度を定量化する^{3, 4)}。総スコアは0～39であり、スコアが高いほど疾患の重症度が高いことを示す。3点の変化を臨床的に意義があるとみなす^{5, 6)}。</p>
MGC	<p>医師による検査及び患者の病歴に基づく10項目のMG症状及び徴候の評価指標である。総スコアは0～50となり、スコアが高いほど疾患の重症度が高いことを示し、3点の変化が臨床的に意義のある変化となる⁷⁾。</p>
MG-QOL15r	<p>MG-QOL15rは患者が実施する簡易調査であり、gMGに特異的な障害の心理的及び社会的影響を調査する。MG-QOL15rは3段階のリッカート尺度から、15項目のスコアを記入する。全体として、MG-QOL15rのスコアは0～30となり、スコアが高いほど健康関連の生活の質 (QOL) が悪化していることを示す。</p>
レスキュー療法の実施	<p>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。</p>
MGFA-PIS	<p>MGの治療効果を評価する指標で、治療後状態を、完全寛解 (Complete Stable Remission : CSR)、薬理的寛解 (Pharmacologic Remission : PR)、軽微症状 (Minimal Manifestations : MM)、改善 (Improved : I)、不変 (Unchanged : U)、増悪 (Worse : W)、再燃 (Exacerbation : E)、MG関連死 (Died of MG : D) に分類する。</p>
WPAI : SHP	<p>健康問題による仕事の欠勤及び就業時間の量を評価する質問票。点数が高いほど障害が高度で、生産性が低い⁸⁾。</p>
EQ-5D-5L	<p>一般的な健康状態を評価するための標準化されたツール。「移動の程度」「身の回りの管理」「ふだんの活動」「痛み/不快感」「不安/ふさぎ込み」の5項目について、被験者がそれぞれ「問題なし」～「極度の問題がある」の5段階で評価する。また一般的な健康状態を0～100点の視覚的アナログスケール (VAS) で評価する⁹⁾。</p>
Neuro-QOL Fatigue Short Form (Neuro-QoL SF Fatigue)	<p>神経症状のある患者が経験した身体的、精神的及び社会的影響を定量的に測定するためのツールの一部で、疲労度を測定する。点数が高いほど疲労度が高い。</p>

目次

開発の経緯	07
特性	08
製品情報(ドラッグインフォメーション)	10
1. 警告	10
2. 禁忌	10
3. 組成・性状	10
4. 効能又は効果	11
5. 効能又は効果に関連する注意	11
6. 用法及び用量	11
7. 用法及び用量に関連する注意	11
8. 重要な基本的注意	11
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	11
11. 副作用	12
14. 適用上の注意	13
15. その他の注意	13
臨床成績	14
1. 国際共同第Ⅲ相二重盲検試験(MG0010試験[検証的試験])	14
2. 国際共同第Ⅲ相非盲検長期継続投与試験(MG0011試験)	38
薬物動態	57
1. 血中濃度	57
2. 吸収	60
3. 分布	61
4. 代謝	62
5. 排泄	63
6. 特定の背景を有する患者	64
7. 薬物相互作用	66
薬効薬理	67
1. 作用機序	67
2. 臨床薬理試験	70
3. 非臨床薬理試験	73
安全性薬理試験及び毒性試験	78
1. 安全性薬理試験	78
2. 毒性試験	79
有効成分に関する理化学的知見	84
製剤学的事項	85
取扱い上の注意	86

目次

包装	86
関連情報	86
主要文献	87
製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	89
作成年月	89

開発の経緯

重症筋無力症 (MG) は神経から筋肉への神経伝達物質の正常なシグナル伝達に必要な蛋白質を標的とする自己抗体の産生により、神経筋接合部の刺激伝達が障害される稀な自己免疫疾患です。MGの特徴的な症状は骨格筋の易疲労性を伴う筋力低下であり、MG患者の約15%では症状が眼筋に限局したままですが、約85%を占める全身型重症筋無力症 (gMG) 患者では、症状が全身の複数の筋肉群に及びます¹⁰⁾。またMG患者の約80%は抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陽性であり¹¹⁾、抗AChR抗体がAChRに作用して発症するMG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ます^{12, 13)}。

現在、本邦ではgMGに複数の治療薬が利用可能である一方で、有害事象のために適切な標準治療を受けることができないなど、疾患コントロールに難渋している患者が存在します。また、MGは長期的 (ほぼ生涯にわたり) に経過しますが、治療法のなかには入院が必要なものや長期使用により全身性の副作用を伴うもの^{14, 15)} があります。そのためgMG患者にはより良い治療オプションに対し高いアンメットメディカルニーズが存在しています。

ジルビスク[®]皮下注 (一般名: ジルコプランナトリウム、以下「ジルビスク[®]」) はRa Pharmaceuticals, Inc.により開発された補体 (C5) 阻害剤で、抗AChR抗体陽性の成人gMG患者の治療薬として開発が進められました (2020年4月以降はUCBが開発を引き継ぎました)。本剤は15個のアミノ酸から構成される大環状ペプチドで、補体C5の不適切な活性化が関与する疾患の治療を意図した自己投与可能な皮下注射製剤です。終末補体活性化経路の構成要素であるC5を標的として結合することにより、C5の開裂を阻害して下流の補体活性を抑制するとともに、MAC形成を抑制します。

ジルビスク[®]の臨床開発は2015年から開始され、成人gMG患者を対象とする日本人を含む国際共同第Ⅲ相臨床試験 (MG0010試験) 及びその継続投与試験 (MG0011試験) で、本剤の一貫した有効性及び安全性が確認されました。海外では2022年8月に米国及び欧州で承認を申請し、本邦では2022年12月に製造販売承認申請を行い、「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)」の効能又は効果で2023年9月に承認を取得しました。

開発の経緯

特性

製造情報
トランスクリンメーション

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性
非臨床試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意
包装
関連情報

主要文献

製造販売業者の公式サイト
名称及び住所
文献請求先
及び問い合わせ先

作成年月

特性

1 「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)」を効能又は効果とする補体(C5)阻害薬です。

2 gMG治療薬において、はじめての1日1回投与の自己投与可能な皮下注射製剤です。

- ・ 医師の管理・指導のもと、自宅や外出先での自己注射が可能です。
- ・ 凍結を避けて2~8℃で遮光保存してください。
- ・ 室温(30℃以下)で最大3ヵ月間遮光保存が可能です。

3 国際共同第Ⅲ相二重盲検試験(MG0010試験)において、主要評価項目である12週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量について、プラセボに対する優越性が検証されました($p < 0.001$ 、MMRM ANCOVAモデル解析*)。(18ページ)

4 国際共同第Ⅲ相非盲検長期継続投与試験(MG0011試験)において、主要評価項目であるTEAEの発現割合は、ジルビスク[®]0.3mg/kg/0.3mg/kg群91.4%(85/93例)、プラセボ/ジルビスク[®]0.3mg/kg群95.6%(86/90例)でした。(43ページ)

MG-ADL、QMG、MGC、MG-QOL15r総スコアの先行試験からのベースラインからの変化量は、継続投与の12週でも低下しました。(44~47ページ)

*治験薬、治験薬と来院の交互作用項、ベースラインのMG-ADL及びQMG総スコア、地理的地域、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、患者を変量効果としたMMRM ANCOVAモデル解析

- 5 MG0010試験のサブグループ解析において、投与12週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの平均変化量は治療抵抗性有りで-4.89、治療抵抗性無しで-4.50でした。(32～33ページ)

- 6 重大な副作用として、髄膜炎菌感染症、肺炎、敗血症等の重篤な感染症、膵炎、及びアナフィラキシー(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ります。また、主な副作用(5%以上)として、注射部位反応(注射部位内出血、注射部位疼痛等)、感染症(上気道感染、上咽頭炎、副鼻腔炎、尿路感染等)が報告されています。

詳細については、電子添文の「11. 副作用」及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

製品情報(ドラッグインフォメーション)

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]

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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・含量	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)

3.2 製剤の性状

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
色・性状	無色澄明の液		
pH	6.5~7.5		
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)		

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]

6. 用法及び用量

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

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。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 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]

製品情報(ドラッグインフォメーション)

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 脾炎の既往のある患者

[8.1、11.1.3参照]

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。

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。

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。

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 脾炎(0.5%)

脾炎(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。

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)		

	5%以上	1~5%未満	1%未満
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)	

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、癬痕等の部位)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。

15. その他の注意

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。

2024年2月改訂(第2版)電子添文に基づく

臨床成績

1. 国際共同第Ⅲ相二重盲検試験 (MG0010試験 [検証的試験])^{16, 17)}

16) 社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検試験成績 MG0010試験 (承認時評価資料)

17) Howard JF Jr. et al.: Lancet Neurol. 2023; 22 (5): 395-406.

(本試験はUCB Pharmaの資金提供を受けており著者に同社より研究資金や謝礼等を受領している者が含まれる)

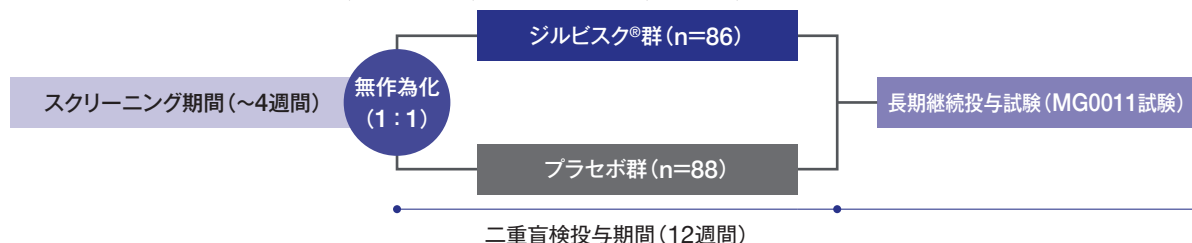
■ 試験概要

目的 全身型重症筋無力症 (gMG) 患者におけるジルビスク®の有効性、安全性及び忍容性を評価する。

対象 gMG患者174例 (日本人患者16例を含む)
ジルビスク®群：86例、プラセボ群：88例

- 主な選択基準**
- ・18歳以上75歳未満
 - ・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~Ⅳ] と診断
 - ・スクリーニング時に血清中抗アセチルコリン受容体抗体が陽性
 - ・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
 - ・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
 - ・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
 - ・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
 - ・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

試験デザイン 第Ⅲ相、多施設共同 (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)、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験
本試験は、スクリーニング期間 (最長4週間) 及び投与期間 (12週間) から構成された。



投与方法 患者をベースライン時のMG-ADL総スコア (9以下又は10以上)、QMG総スコア (17以下又は18以上)、及び地理的地域 (北米、欧州、及び東アジア) に基づいて層別化し、ジルビスク®群又はプラセボ群のいずれかに1:1の割合で割り付け、ジルビスク®0.3mg/kg又はプラセボを盲検下で1日1回12週間皮下投与した。ジルビスク®は、下表に示す体重区分に従って各患者の体重に応じた固定量のジルビスク®を含む自己投与用のプレフィルドシリンジ製剤として供給した。体重の重い患者 (150kg超) 又は軽い患者 (43kg未満) については、メディカルモニターと相談のうえ個別に対応した。

最小目標用量 (名目上) (mg/kg)	投与量 (mg)	体重区分 (kg)	用量範囲 (mg/kg)
0.3	16.6	≥43~<56	0.30~0.39
0.3	23.0	≥56~<77	0.30~0.41
0.3	32.4	≥77~150	0.22~0.42

長期継続投与試験 (MG0011試験、38~56ページ) の選択基準に適合している場合、すべての患者は12週間の投与期間終了時に継続投与試験でジルビスク®の投与を受けることを選択できた。

評価項目【主要評価項目】

- ・12週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量

【重要な副次評価項目】

- ・12週におけるQMG総スコア、MGC総スコア、MG-QOL15r総スコアのベースラインからの変化量

【その他の副次評価項目】

- ・投与期間12週間における初回のレスキュー療法までの時間
- ・レスキュー療法を受けず、12週にMSEを達成した患者の割合
- ・レスキュー療法を受けず、12週にMG-ADL総スコアが3点以上低下した患者の割合
- ・レスキュー療法を受けず、12週にQMG総スコアが5点以上低下した患者の割合

【探索的評価項目】

- ・レスキュー療法を受けず、12週にMGFA-PISのMMを達成した患者の割合
- ・12週における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ス解析（レスキュー療法を受けなかった患者におけるベースラインからの変化量）
- ・12週における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
（有効性評価項目の詳細は4ページ参照）

【安全性】

- ・治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の発現割合、など

解析計画 有効性はmITT (modified intention to treat) 集団を対象に解析した。mITT集団は、無作為化されたすべての患者のうち、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総スコアを有する患者と定義した。主要評価項目は、12週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量について、ジルビスク®群とプラセボ群間の優越性を比較し（両側、有意水準0.05）、治験薬、治験薬と来院の交互作用項、無作為化の層別因子 [ベースラインのMG-ADL及びQMG総スコア、地理的地域（北米、欧州、及び東アジア）]、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、患者を変量効果としたMMRM (mixed model repeated measures) 共分散分析 (ANCOVA) で投与群間の差を評価した。

副次評価項目の解析は、多重性を考慮し、試験全体における第一種の過誤を制御するため（両側、有意水準0.05）、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12週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、有意水準0.05）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12週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MMRM ANCOVAで解析した。投与期間12週間における初回のレスキュー療法までの時間は、Time-to-Event解析を実施し、Kaplan-Meierプロットで図示した。レスキュー療法を受けずにMSEを達成した患者の割合は、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ロジスティック回帰で解析した。レスキュー療法を受けずに12週にMG-ADL総スコアが3点以上低下した患者及びQMG総スコアが5点以上低下した患者の割合は、治験薬を因子、ベースラインのMG-ADL及びQMG総スコア、並びに地理的地域（北米、欧州、及び東アジア）を共変量として解析した。

安全性はSS（治験薬を1回以上投与されたすべての患者）を対象に解析した。治験薬の初回投与時から治験薬の最終投与40日後（又は最終接触日のいずれか早い方）までに発現した有害事象（AE）を治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）と定義し、発現した患者数及びその割合を投与群別に要約した（MedDRA ver. 24.0を用いて集計）。TEAEの安全性解析、並びに有効性の主要及び副次評価項目について、サブグループ解析^{*}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、クローゼの既往の有無、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

本剤の「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」は以下の通り（電子添文から抜粋）

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤投与開始12週間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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

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。

臨床成績

患者背景

		ジルピスク®群 (n=86)	プラセボ群 (n=88)	全体 (n=174)
性別、n (%)	女性	52 (60.5)	47 (53.4)	99 (56.9)
	男性	34 (39.5)	41 (46.6)	75 (43.1)
人種、n (%)	アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0	1 (1.1)	1 (0.6)
	アジア人	7 (8.1)	14 (15.9)	21 (12.1)
	黒人	6 (7.0)	7 (8.0)	13 (7.5)
	ハワイ人先住民又はその他の太平洋諸島住民	0	0	0
	白人	66 (76.7)	62 (70.5)	128 (73.6)
	その他/混血	0	0	0
	不明	7 (8.1)	4 (4.5)	11 (6.3)
民族、n (%)	ヒスパニック系又はラテン系	7 (8.1)	5 (5.7)	12 (6.9)
	ヒスパニック系・ラテン系以外	72 (83.7)	79 (89.8)	151 (86.8)
	不明	7 (8.1)	4 (4.5)	11 (6.3)
地理的地域、n (%)	東アジア	7 (8.1)	9 (10.2)	16 (9.2)
	欧州	34 (39.5)	33 (37.5)	67 (38.5)
	北米	45 (52.3)	46 (52.3)	91 (52.3)
年齢、歳	平均値 (SD)	52.6 (14.6)	53.3 (15.7)	53.0 (15.1)
	中央値 (最小値、最大値)	54.5 (21、75)	55.5 (19、75)	55.0 (19、75)
年齢区分 (歳)、n (%)	≤18	0	0	0
	19~<65	64 (74.4)	62 (70.5)	126 (72.4)
	≥65	22 (25.6)	26 (29.5)	48 (27.6)
体重、kg	平均値 (SD)	90.1 (22.87)	88.2 (26.58)	89.1 (24.77)
	中央値 (最小値、最大値)	85.5 (50、145)	87.0 (41、169)	86.5 (41、169)
体重区分 (kg)、n (%)	<56	5 (5.8)	6 (6.8)	11 (6.3)
	56~<77	21 (24.4)	25 (28.4)	46 (26.4)
	77~<150	60 (69.8)	54 (61.4)	114 (65.5)
	≥150	0	3 (3.4)	3 (1.7)
身長、cm	平均値 (SD)	169.25 (10.51)	169.52 (9.98)	169.39 (10.21)
	中央値 (最小値、最大値)	168.00 (147.6、193.0)	168.00 (150.0、200.0)	168.00 (147.6、200.0)
BMI、kg/m ²	平均値 (SD)	31.4 (7.22)	30.5 (8.02)	31.0 (7.63)
	中央値 (最小値、最大値)	30.5 (19、50)	29.0 (16、54)	30.0 (16、54)
MGFA分類、n (%)	クラスII	22 (25.6)	27 (30.7)	49 (28.2)
	クラスIII	60 (69.8)	57 (64.8)	117 (67.2)
	クラスIV	4 (4.7)	4 (4.5)	8 (4.6)
発症時年齢、歳 ^{※1}	平均値 (SD)	43.47 (17.35)	44.02 (18.67)	43.75 (17.98)
	中央値 (最小値、最大値)	43.00 (13.0、73.0)	44.50 (9.0、73.0)	44.00 (9.0、73.0)
罹病期間、年	平均値 (SD)	9.34 (9.47)	8.96 (10.43)	9.15 (9.94)
	中央値 (最小値、最大値)	5.55 (0.1、42.3)	4.75 (0.2、51.9)	5.00 (0.1、51.9)
発症時の症状、n (%)	眼筋型	28 (32.6)	34 (38.6)	62 (35.6)
	全身型	58 (67.4)	54 (61.4)	112 (64.4)
胸腺摘除術歴有り、n (%)		45 (52.3)	37 (42.0)	82 (47.1)
クリーゼの既往有り、n (%)		28 (32.6)	29 (33.0)	57 (32.8)
直近のMGクリーゼからの期間、月 ^{※2}	平均値 (SD)	75.61 (91.81)	72.26 (109.76)	73.91 (100.45)
	中央値 (最小値、最大値)	38.98 (1.4、277.6)	21.98 (1.4、469.8)	26.94 (1.4、469.8)

	ジルビスク®群 (n=86)	プラセボ群 (n=88)	全体 (n=174)
治療抵抗性gMG, n (%)※3	44 (51.2)	44 (50.0)	88 (50.6)
MG-ADL総スコア	平均値 (SD)	10.3 (2.5)	10.6 (3.0)
	中央値 (最小値、最大値)	10.0 (6, 16)	10.0 (6, 19)
MG-ADL総スコア区分、 n (%)	≤9	33 (38.4)	66 (37.9)
	≥10	53 (61.6)	108 (62.1)
QMG総スコア	平均値 (SD)	18.7 (3.6)	19.1 (4.1)
	中央値 (最小値、最大値)	18.0 (12, 31)	18.0 (12, 36)
QMG総スコア区分、 n (%)	≤17	38 (44.2)	76 (43.7)
	≥18	48 (55.8)	98 (56.3)

※1 ジルビスク®群：n=85、全体：n=173

※2 ジルビスク®群：n=28、プラセボ群：n=29、全体：n=57

※3 以下のいずれかの基準に該当した患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カ月前から慢性的にPLEX、IVIg、又は皮下免疫グロブリン療法 (SCIg) を少なくとも3か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)

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

例数 (%)

※1 本邦未承認

※2 MGの治療に対し、本邦未承認

■ ベースラインにおけるgMG治療薬の使用状況 (全体の10%以上で使用) (SS)

	ジルビスク®群 (n=86)	プラセボ群 (n=88)	全体 (n=174)
Prednisone※1	38 (44.2)	33 (37.5)	71 (40.8)
その他のコルチコステロイド	21 (24.4)	18 (20.5)	39 (22.4)
アザチオプリン※2	13 (15.1)	18 (20.5)	31 (17.8)
ミコフェノール酸※2	17 (19.8)	17 (19.3)	34 (19.5)
抗コリンエステラーゼ薬	74 (86.0)	73 (83.0)	147 (84.5)

例数 (%)

※1 本邦未承認

※2 MGの治療に対し、本邦未承認

臨床成績

主要評価項目:12週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量

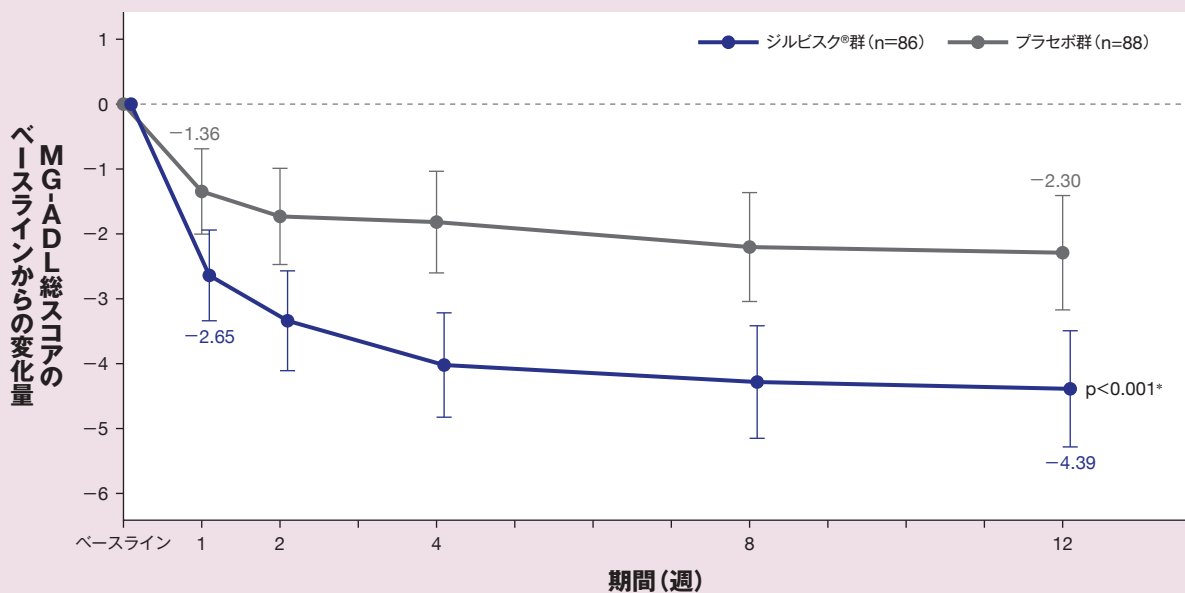
主要評価項目である12週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗 (LS) 平均値は、ジルビスク®群-4.39、プラセボ群-2.30でした。12週におけるジルビスク®群で臨床的に意義のある改善²⁾が示されるとともに、ジルビスク®群のプラセボ群に対する優越性が検証されました [LS平均値の差: -2.09、 $p < 0.001$ (MMRM ANCOVAモデル解析)]。

■ 12週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量 (mITT)

	ジルビスク®群 (n=86)	プラセボ群 (n=88)
LS平均値±SE (95%CI)	-4.39±0.45 (-5.28~-3.50)	-2.30±0.44 (-3.17~-1.43)
LS平均値の群間差±SE (95%CI)	-2.09±0.58 (-3.24~-0.95)	—
p値	<0.001*	—

*治験薬、治験薬と来院の交互作用項、ベースラインのMG-ADL及びQMG総スコア、地理的地域、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、患者を変量効果とした MMRM ANCOVAモデル解析

■ MG-ADL総スコアのベースラインからの変化量 (LS平均値、95%CI)の推移 (mITT)



*治験薬、治験薬と来院の交互作用項、ベースラインのMG-ADL及びQMG総スコア、地理的地域、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、患者を変量効果とした MMRM ANCOVAモデル解析

重要な副次評価項目：12週におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量

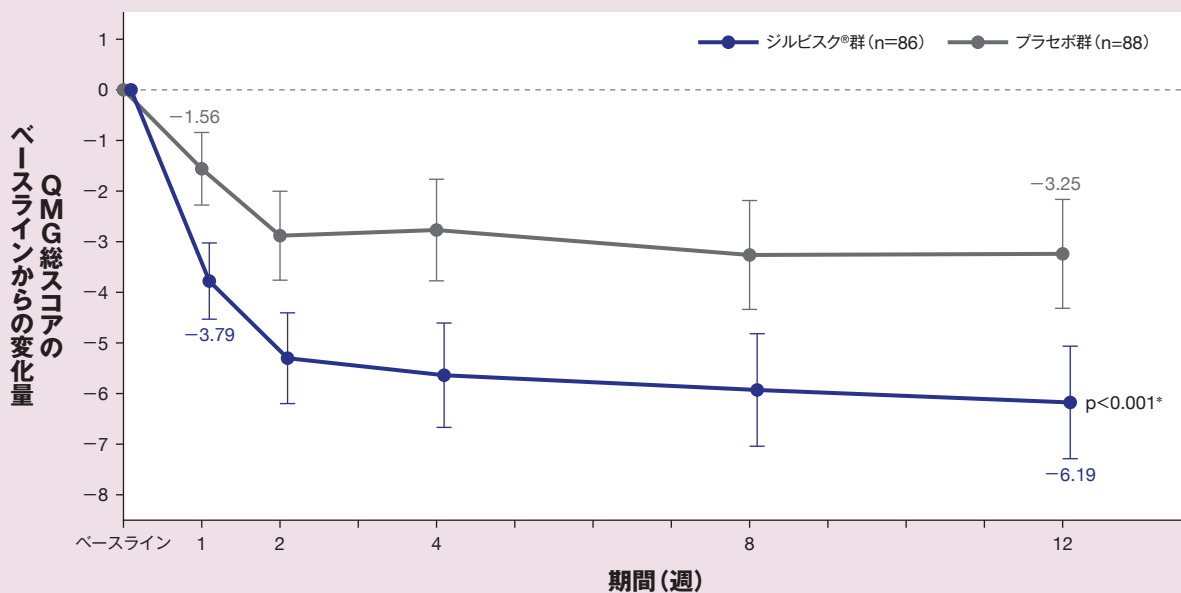
12週におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量のLS平均値は、ジルビスク[®]群 -6.19 、プラセボ群 -3.25 でした。12週におけるジルビスク[®]群で臨床的に意義のある改善^{5, 6)}が示されるとともに、プラセボ群に対して統計学的に有意な低下が示されました[LS平均値の差： -2.94 、 $p < 0.001$ (MMRM ANCOVAモデル解析)]。

■ 12週におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量(mITT)

	ジルビスク [®] 群 (n=86)	プラセボ群 (n=88)
LS平均値±SE (95%CI)	-6.19 ± 0.56 ($-7.29 \sim -5.08$)	-3.25 ± 0.55 ($-4.32 \sim -2.17$)
LS平均値の群間差±SE (95%CI)	-2.94 ± 0.73 ($-4.39 \sim -1.49$)	—
p値	$< 0.001^*$	—

*治験薬、治験薬と来院の交互作用項、ベースラインのMG-ADL及びQMG総スコア、地理的地域、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、患者を変量効果としたMMRM ANCOVAモデル解析

■ QMG総スコアのベースラインからの変化量(LS平均値、95%CI)の推移(mITT)



*治験薬、治験薬と来院の交互作用項、ベースラインのMG-ADL及びQMG総スコア、地理的地域、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、患者を変量効果としたMMRM ANCOVAモデル解析

重要な副次評価項目:12週におけるMGC総スコアのベースラインからの変化量

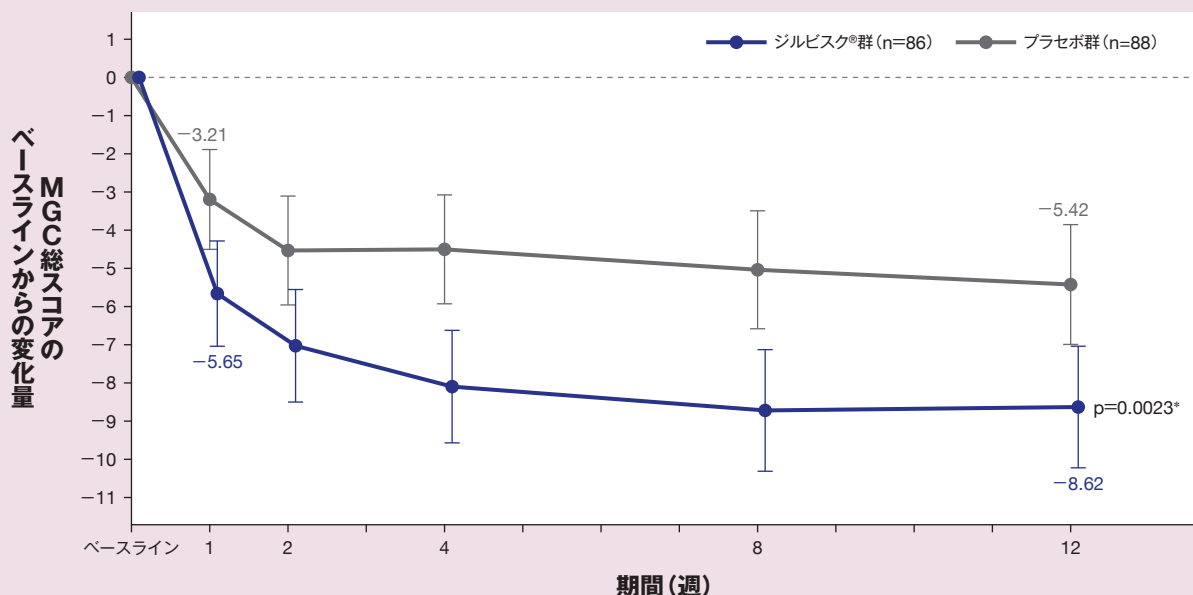
12週におけるMGC総スコアのベースラインからの変化量のLS平均値は、ジルビスク®群-8.62、プラセボ群-5.42でした。12週におけるジルビスク®群で臨床的に意義のある改善⁷⁾が示されるとともに、プラセボ群に対して統計学的に有意な低下が示されました[LS平均値の差:-3.20、p=0.0023(MMRM ANCOVAモデル解析)]。

■ 12週におけるMGC総スコアのベースラインからの変化量(mITT)

	ジルビスク®群 (n=86)	プラセボ群 (n=88)
LS平均値±SE (95%CI)	-8.62±0.81 (-10.22~-7.01)	-5.42±0.79 (-6.98~-3.86)
LS平均値の群間差±SE (95%CI)	-3.20±1.03 (-5.24~-1.16)	—
p値	0.0023*	—

*治験薬、治験薬と来院の交互作用項、ベースラインのMG-ADL、QMG及びMGC総スコア、地理的地域、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、患者を変量効果としたMMRM ANCOVAモデル解析

■ MGC総スコアのベースラインからの変化量(LS平均値、95%CI)の推移(mITT)



*治験薬、治験薬と来院の交互作用項、ベースラインのMG-ADL、QMG及びMGC総スコア、地理的地域、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、患者を変量効果としたMMRM ANCOVAモデル解析

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

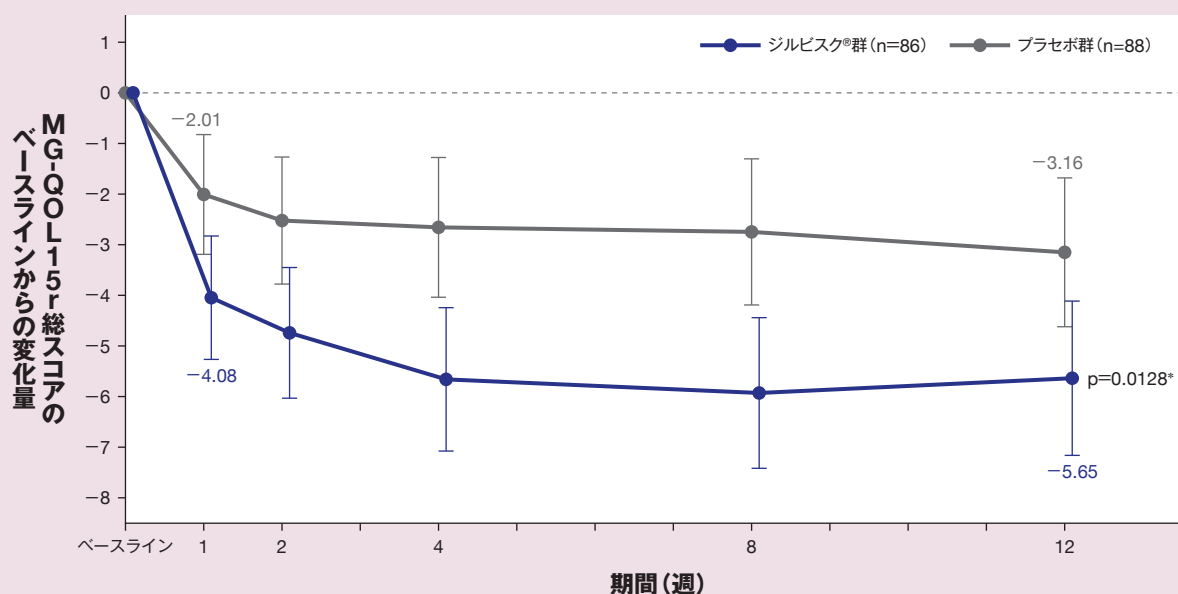
12週におけるMG-QOL15r総スコアのベースラインからの変化量のLS平均値は、ジルビスク®群-5.65、プラセボ群-3.16であり、ジルビスク®群でプラセボに対して統計学的に有意な低下が示されました[LS平均値の差:-2.49、p=0.0128(MMRM ANCOVAモデル解析)]。

■ 12週におけるMG-QOL15r総スコアのベースラインからの変化量(mITT)

	ジルビスク®群 (n=86)	プラセボ群 (n=88)
LS平均値±SE (95%CI)	-5.65±0.77 (-7.17~-4.12)	-3.16±0.76 (-4.65~-1.67)
LS平均値の群間差±SE (95%CI)	-2.49±0.99 (-4.45~-0.54)	—
p値	0.0128*	—

*治験薬、治験薬と来院の交互作用項、ベースラインのMG-ADL、QMG及びMG-QOL15r総スコア、地理的地域、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、患者を変量効果としたMMRM ANCOVAモデル解析

■ MG-QOL15r総スコアのベースラインからの変化量(LS平均値、95%CI)の推移(mITT)



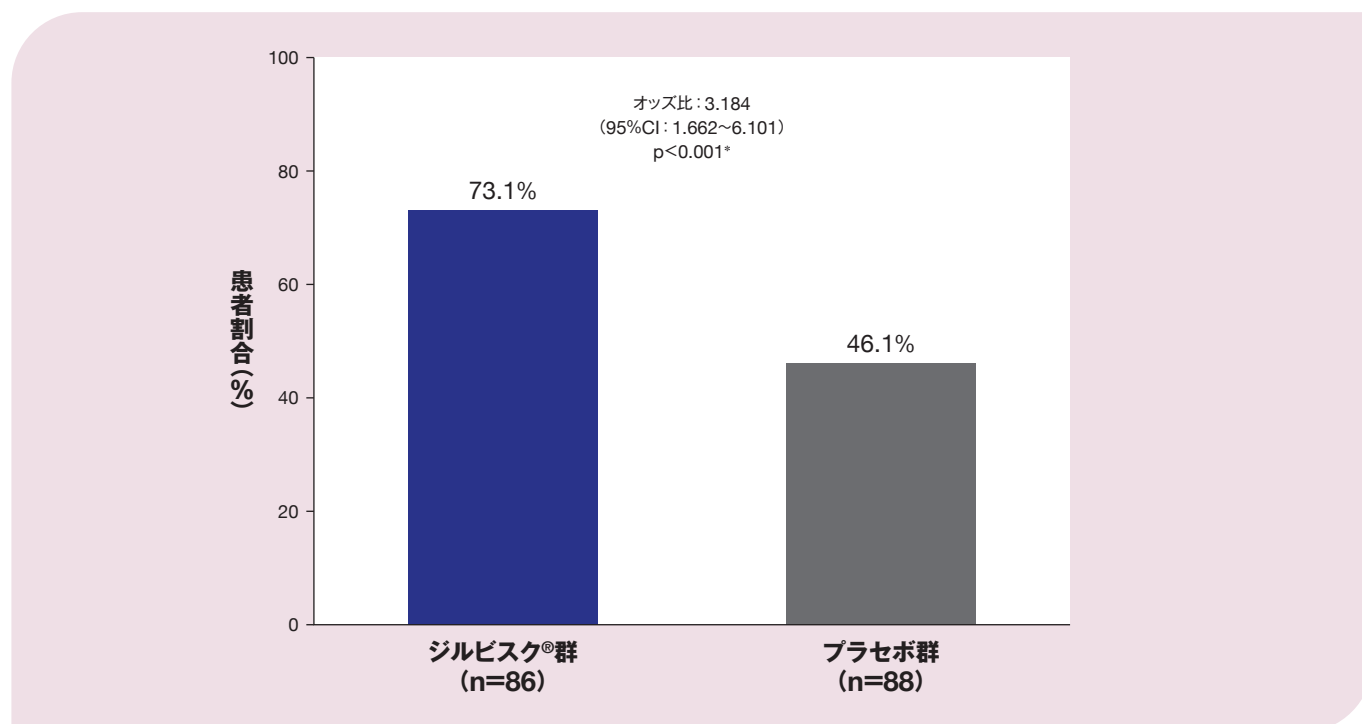
*治験薬、治験薬と来院の交互作用項、ベースラインのMG-ADL、QMG及びMG-QOL15r総スコア、地理的地域、並びにベースラインのMG-QOL15r総スコアと来院の交互作用項を固定効果、患者を変量効果としたMMRM ANCOVAモデル解析

臨床成績

その他の副次評価項目：レスキュー療法を受けず、12週にMG-ADL総スコアが3点以上低下した患者の割合

レスキュー療法を受けずに12週にMG-ADL総スコアが3点以上低下した患者の割合は、ジルビスク[®]群73.1%及びプラセボ群46.1%であり、統計学的に有意な差が認められました [オッズ比：3.184、 $p < 0.001$ (ロジスティック回帰)]。

■ レスキュー療法を受けず、12週にMG-ADL総スコアが3点以上低下した患者の割合 (mITT)

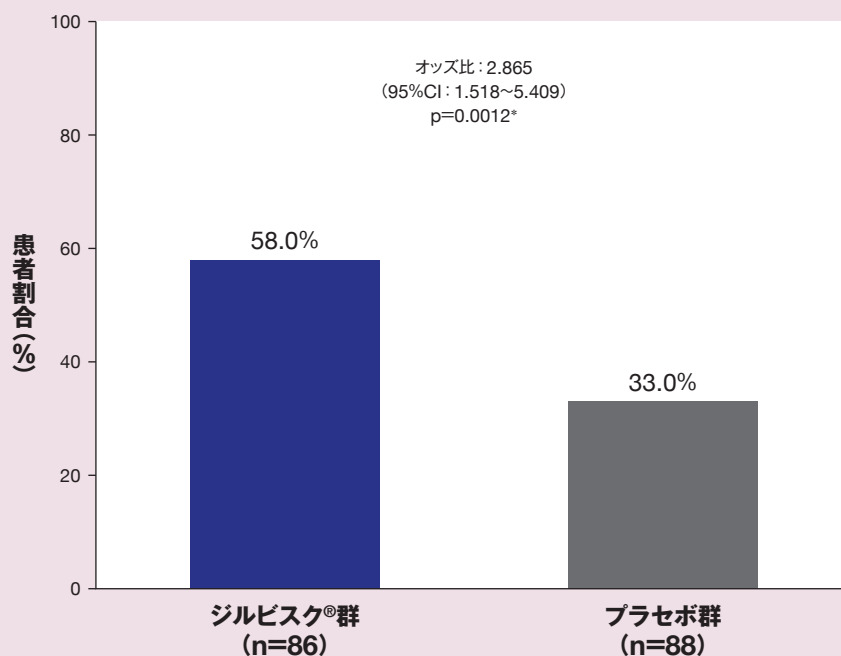


* 治療薬を因子、ベースラインのMG-ADL及びQMG総スコア、並びに地理的地域を共変量とするロジスティック回帰

その他の副次評価項目：レスキュー療法を受けず、12週にQMG総スコアが5点以上低下した患者の割合

レスキュー療法を受けずに12週にQMG総スコアが5点以上低下した患者の割合は、ジルビスク[®]群58.0%及びプラセボ群33.0%であり、統計学的に有意な差が認められました [オッズ比：2.865、p=0.0012 (ロジスティック回帰)]。

■ レスキュー療法を受けず、12週にQMG総スコアが5点以上低下した患者の割合 (mITT)



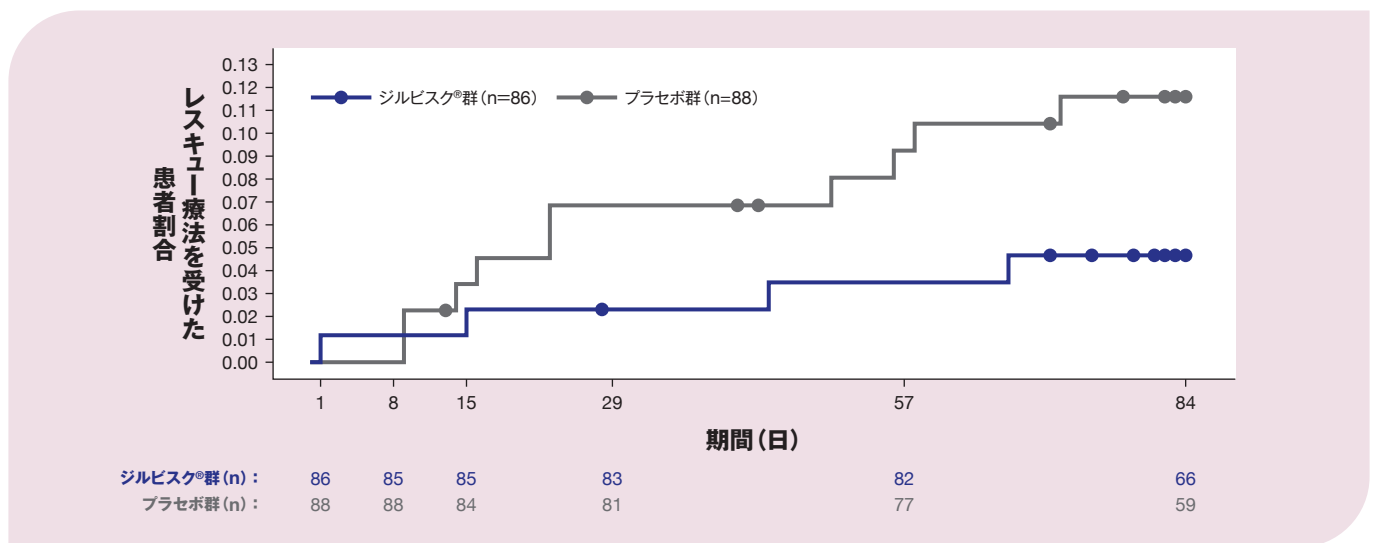
*治験薬を因子、ベースラインのMG-ADL及びQMG総スコア、並びに地理的地域を共変量とするロジスティック回帰

臨床成績

その他の副次評価項目：投与期間12週間における初回のレスキュー療法までの時間

投与期間12週間における初回のレスキュー療法までの時間は以下の通りでした。12週までにレスキュー療法を受けた患者の累積割合は、ジルビスク®群5%、プラセボ群12%でした。

■ 初回のレスキュー療法までの時間(mITT)



その他の副次評価項目：レスキュー療法を受けず、12週にMSE(MG-ADL 0又は1)を達成した患者の割合

レスキュー療法を受けずに12週にMSEを達成した患者の割合は、ジルビスク®群14.0%、プラセボ群5.8%でした (p=0.0885、ロジスティック回帰)。

■ レスキュー療法を受けず、12週にMSEを達成した患者の割合(mITT)

	ジルビスク®群 (n=86)	プラセボ群 (n=88)
MSEを達成した患者割合 (%)	14.0	5.8
オッズ比 vs. プラセボ群 (95%CI)	2.608 (0.866~7.860)	—
p値	0.0885*	—

*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

探索的評価項目：レスキュー療法を受けずに12週にMGFA-PISのMMを達成した患者の割合

12週にMGFA-PISの軽微症状(MM：minimal manifestation)を達成した患者の割合は、ジルビスク®群で28.2%、プラセボ群で19.3%でした。

探索的評価項目：12週におけるWPAI：SHPのベースラインからの変化量 (参考情報)

12週におけるWPAI：SHPスコアのベースラインからの変化量は、ジルビスク®群とプラセボ群に有意差は認められず、各項目のベースラインからの変化量のLS平均値の差は、疾患のために作業できなかった時間の割合が-3.30、疾患による作業中の障害の割合が-11.89、疾患による全般的な作業上の障害の割合が-12.83、及び疾患による活動障害の割合が-2.13でした(MMRM ANCOVAモデル解析*)。

*治験薬、治験薬と来院の交互作用項、ベースラインのMG-ADL、QMG総スコア及びWPAI：SHPスコア、地理的地域、並びにベースラインのWPAI：SHPスコアと来院の交互作用項を固定効果、患者をランダム効果としたMMRM ANCOVAモデル解析

探索的評価項目：12週におけるEQ-5D-5L及びVASのベースラインからの変化量 (参考情報)

ベースライン時及び12週にEQ-5D-5Lの各項目に対して「問題がない」と回答した患者の割合は、移動の程度でジルビスク®群16.7%及び36.6%、プラセボ群21.7%及び32.5%、身の回りの管理でジルビスク®群37.2%及び50.0%、プラセボ群32.5%及び42.2%、ふだんの活動でジルビスク®群10.3%及び30.5%、プラセボ群10.8%及び19.3%、痛み/不快感でジルビスク®群25.6%及び35.4%、プラセボ群19.3%及び36.1%、不安/ふさぎ込みでジルビスク®群34.6%及び47.6%、プラセボ群25.3%及び37.3%でした。

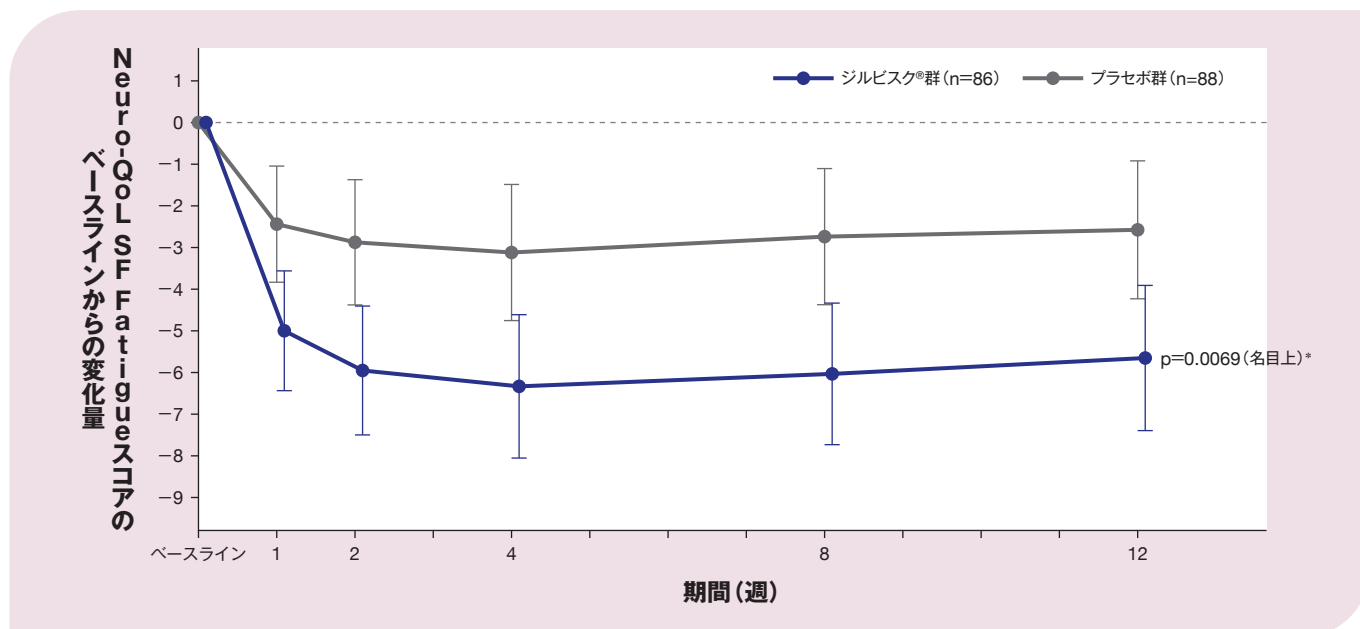
また12週におけるEQ-5D-5L VASスコアのベースラインからの平均変化量は、ジルビスク®群8.97、プラセボ群5.81でした。

臨床成績

探索的評価項目:12週におけるNeuro-QoL SF Fatigueスコアのベースラインからの変化量(参考情報)

12週におけるNeuro-QoL SF Fatigueスコアのベースラインからの変化量のLS平均値は、ジルビスク®群-5.64及びプラセボ群-2.57でした[LS平均値の差:-3.06、 $p=0.0069$ (名目上、MMRM ANCOVAモデル解析)]。

■ Neuro-QoL SF Fatigueスコアのベースラインからの変化量(LS平均値、95%CI)の推移(mITT)

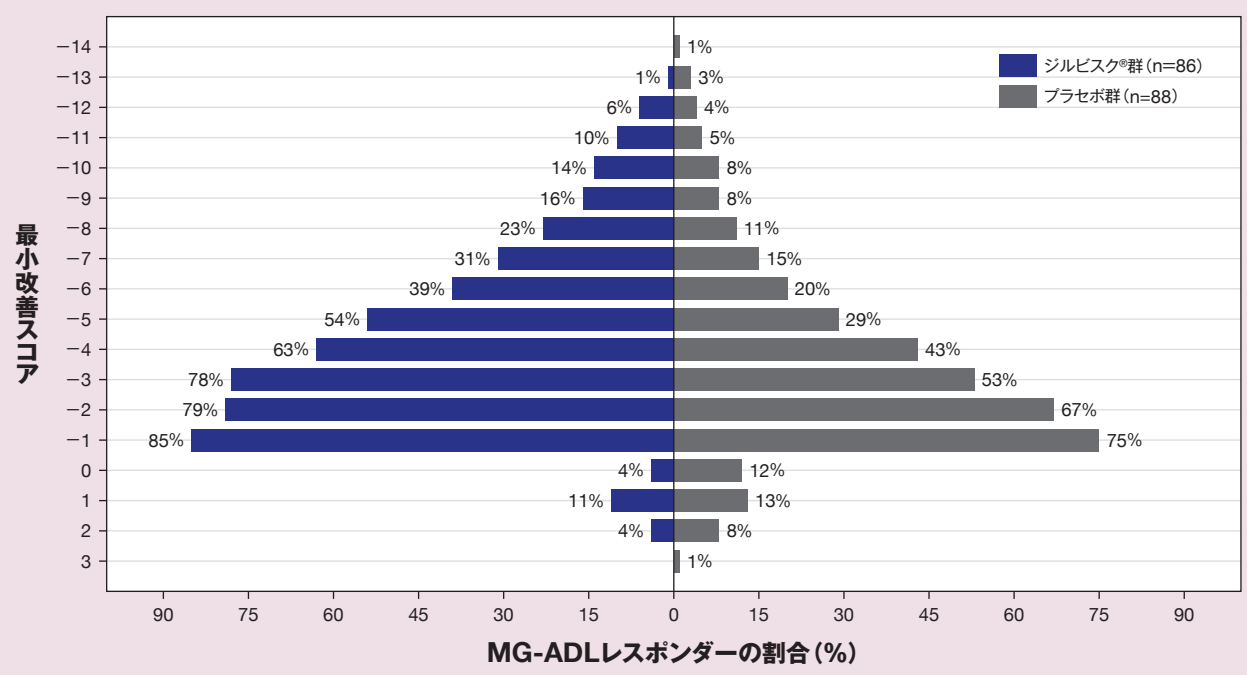


*治験薬、治験薬と来院の交互作用項、ベースラインのMG-ADL、QMG総スコア及びNeuro-QoL SF Fatigueスコア、地理的地域、並びにベースラインのNeuro-QoL SF Fatigueスコアと来院の交互作用項を固定効果、患者を交差効果としたMMRM ANCOVAモデル解析

探索的評価項目:レスキュー療法を受けずに12週にMG-ADL総スコアが改善した患者の割合(レスポンドー解析)

レスキュー療法を受けずに12週にMG-ADL総スコアが改善した患者の割合は、下図の通りでした。

■ 12週におけるMG-ADL総スコアのレスポンドー解析の累積度数プロット(mITT)



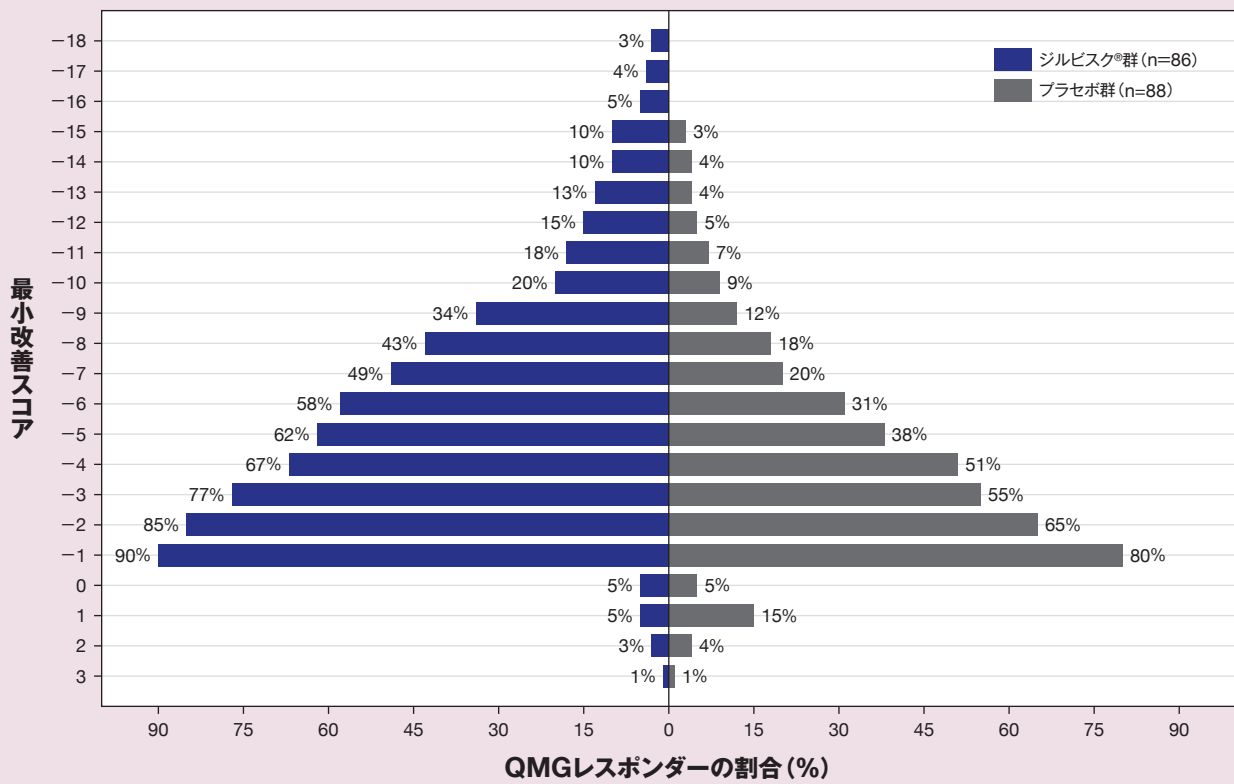
※レスキュー薬を投与された患者は、最初のレスキュー薬投与後、非レスポンドーに分類された。

臨床成績

探索的評価項目:レスキュー療法を受けずに12週にQMG総スコアが改善した患者の割合(レスポナー解析)

レスキュー療法を受けずに12週にQMG総スコアが改善した患者の割合は、下図の通りでした。

■ 12週におけるQMG総スコアのレスポナー解析の累積度数プロット(mITT)

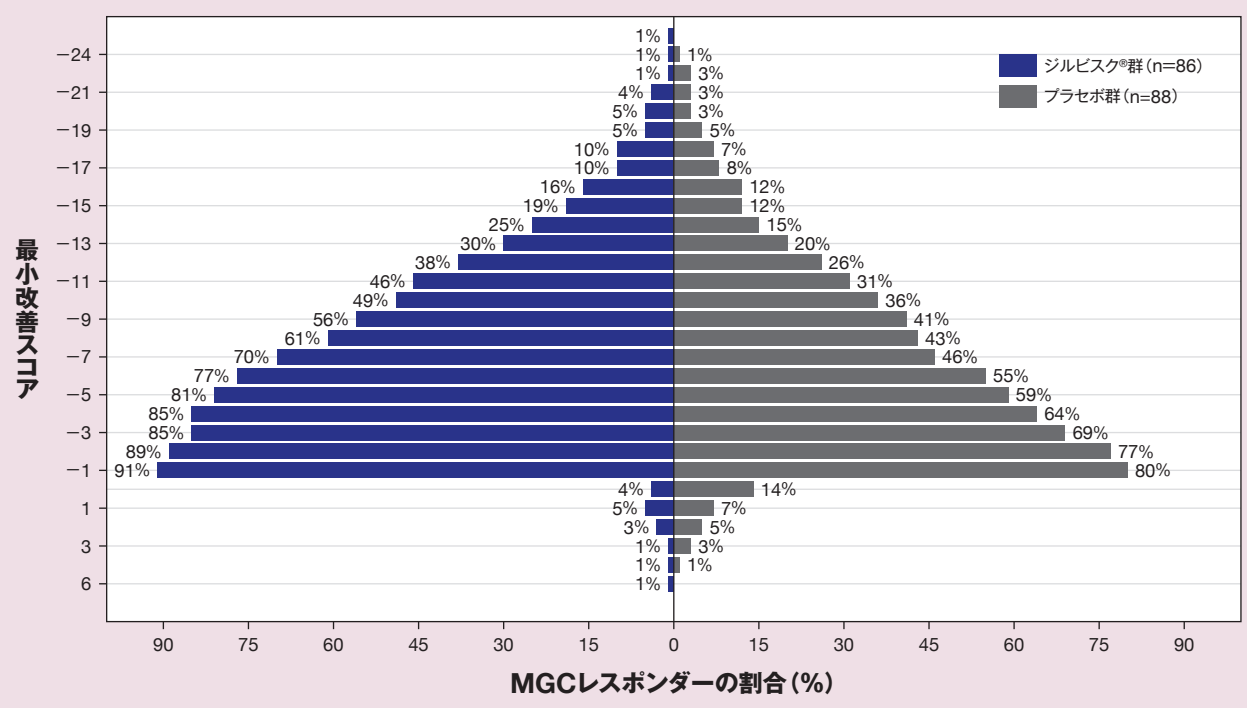


※レスキュー薬を投与された患者は、最初のレスキュー薬投与後、非レスポナーに分類された。

探索的評価項目:レスキュー療法を受けずに12週にMGC総スコアが改善した患者の割合(レスポナー解析)

レスキュー療法を受けずに12週にMGC総スコアが改善した患者の割合は、下図の通りでした。

■ 12週におけるMGC総スコアのレスポナー解析の累積度数プロット(mITT)



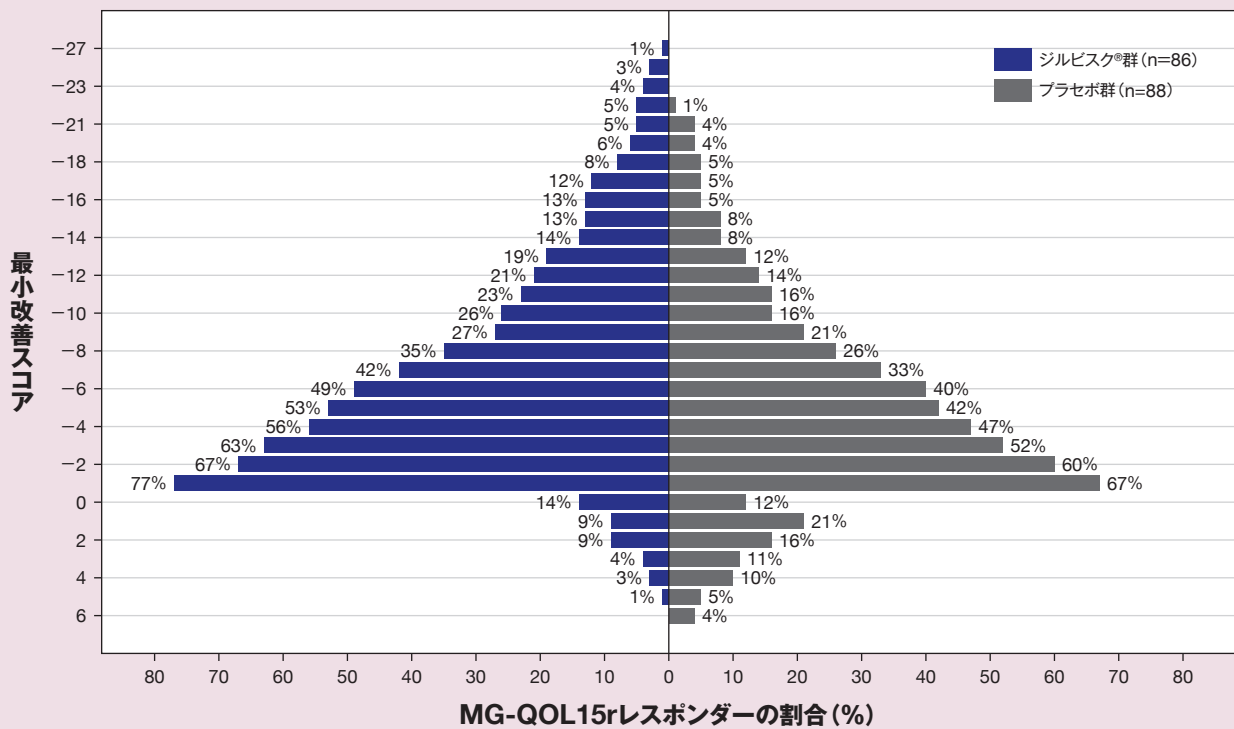
※レスキュー薬を投与された患者は、最初のレスキュー薬投与後、非レスポナーに分類された。

臨床成績

探索的評価項目: レスキュー療法を受けずに12週にMG-QOL15r総スコアが改善した患者の割合(レスポナー解析)

レスキュー療法を受けずに12週にMG-QOL15r総スコアが改善した患者の割合は、下図の通りでした。

■ 12週におけるMG-QOL15r総スコアのレスポナー解析の累積度数プロット(mITT)



※レスキュー薬を投与された患者は、最初のレスキュー薬投与後、非レスポナーに分類された。

探索的評価項目：12週におけるMG-ADL、QMG、MG-QOL15r及びMGC構成スコアのベースラインからの変化量

■ 眼筋サブスコア

12週のMG-ADL、QMG、MG-QOL15r及びMGC眼筋サブスコアにおけるベースラインからの変化量の中央値は、ジルビスク[®]群でそれぞれ-1.00、-2.00、0.00及び-2.00、プラセボ群でそれぞれ0.00、-1.00、0.00及び-1.00でした。

■ 延髄サブスコア

12週のMG-ADL、QMG、MG-QOL15r及びMGC延髄サブスコアにおけるベースラインからの変化量の中央値は、ジルビスク[®]群でそれぞれ-2.00、-1.00、-1.00及び-2.00、プラセボ群でそれぞれ-1.00、-1.00、0.00及び-1.00でした。

■ 呼吸機能サブスコア[※]

12週のMG-ADL、QMG、及びMGC呼吸機能サブスコアにおけるベースラインからの変化量の中央値は、いずれの投与群も0.00でした。

※MG-QOL15rには呼吸機能サブスコアが含まれていない。

■ 四肢及び脊椎機能サブスコア

12週のMG-ADL、QMG、MG-QOL15r及びMGC四肢及び脊椎機能サブスコアにおけるベースラインからの変化量の中央値は、ジルビスク[®]群でそれぞれ-1.00、-3.00、0.00及び-2.00、プラセボ群でそれぞれ0.00、-1.00、0.00及び-1.00でした。

臨床成績

サブグループ解析:12週における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、12週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量に対するサブグループ解析を実施しました。

各サブグループの結果は下表の通りでした。

■ 12週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量のサブグループ解析(mITT)

サブグループ		ジルピスク®群 (n=86)		プラセボ群 (n=88)	
		n	ベースラインからの平均変化量 (SD)	n	ベースラインからの平均変化量 (SD)
全体		84	-4.70 (3.93)	85	-2.85 (3.60)
年齢	<65歳	63	-4.56 (4.14)	59	-2.75 (3.83)
	≥65歳	21	-5.14 (3.24)	26	-3.08 (3.07)
性別	男性	33	-5.12 (3.62)	40	-2.85 (3.62)
	女性	51	-4.43 (4.12)	45	-2.84 (3.62)
ベースライン時の罹病期間	<中央値	39	-3.92 (3.59)	46	-3.04 (3.71)
	≥中央値	45	-5.38 (4.12)	39	-2.62 (3.51)
ベースライン時のMGFA分類	クラスII (IIa、IIb)	22	-4.23 (3.26)	26	-3.69 (3.60)
	クラスIII (IIIa、IIIb)	58	-4.69 (3.96)	55	-2.42 (3.44)
	クラスIV (IVa又はIVb)	4	-7.50 (6.45)	4	-3.25 (5.74)
ベースライン時のMG-ADL総スコア	≤9	33	-3.88 (2.76)	31	-2.48 (2.97)
	≥10	51	-5.24 (4.47)	54	-3.06 (3.93)
ベースライン時のQMG総スコア	≤17	37	-4.19 (3.08)	37	-2.81 (3.93)
	≥18	47	-5.11 (4.47)	48	-2.88 (3.37)
地理的地域	北米	43	-4.67 (3.70)	44	-3.61 (3.60)
	欧州	34	-4.74 (4.35)	32	-2.31 (3.69)
	東アジア	7	-4.71 (3.68)	9	-1.00 (2.29)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	6	-6.33 (1.63)	5	-3.20 (4.44)
	ヒスパニック系・ラテン系以外	71	-4.75 (3.96)	76	-2.97 (3.57)
治療抵抗性	有り	44	-4.89 (4.09)	42	-2.26 (3.39)
	無し	40	-4.50 (3.78)	43	-3.42 (3.75)
クリーゼの既往	有り	28	-5.54 (3.98)	28	-4.14 (4.01)
	無し	55	-4.44 (3.74)	57	-2.21 (3.23)

サブグループ		ジルビスク®群 (n=86)		プラセボ群 (n=88)	
		n	ベースラインからの 平均変化量 (SD)	n	ベースラインからの 平均変化量 (SD)
胸腺摘除術歴	有り	43	-5.02 (4.32)	36	-2.78 (3.64)
	無し	41	-4.37 (3.48)	49	-2.90 (3.61)
ステロイドによる治療歴	有り	75	-4.88 (3.95)	72	-3.00 (3.74)
	無し	9	-3.22 (3.60)	13	-2.00 (2.65)
ベースライン時のステロイドの使用	有り	59	-4.58 (3.59)	50	-2.80 (3.84)
	無し	25	-5.00 (4.69)	35	-2.91 (3.28)
免疫抑制剤による治療歴 (ステロイドを除く)	有り	26	-4.62 (4.45)	31	-1.71 (3.47)
	無し	58	-4.74 (3.71)	54	-3.50 (3.54)
ベースライン時の免疫抑制剤 (ステロイドを除く)の使用	有り	12	-3.83 (4.09)	15	-1.07 (2.25)
	無し	72	-4.85 (3.91)	70	-3.23 (3.73)
IVIg、SCIg、又はPLEXによる治療歴	有り	57	-4.93 (4.05)	62	-2.94 (3.97)
	無し	27	-4.22 (3.68)	23	-2.61 (2.41)
胸腺腫の診断	有り	20	-5.80 (3.19)	18	-2.61 (4.00)
	無し	64	-4.36 (4.09)	67	-2.91 (3.52)
COVID-19流行期における 登録タイミング*	流行前	11	-4.64 (4.80)	8	-4.13 (4.05)
	流行中	73	-4.71 (3.82)	77	-2.71 (3.55)
COVID-19流行期における 12週の来院タイミング*	流行前	2	-4.00 (4.24)	4	-4.75 (5.38)
	流行中	80	-4.84 (3.92)	80	-2.79 (3.52)

*COVID-19流行期：2020年3月11日以降をCOVID-19の世界的流行中と定義

サブグループ解析:12週における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、12週におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量に対するサブグループ解析を実施しました。

各サブグループの結果は下表の通りでした。

■ 12週におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量のサブグループ解析(mITT)

サブグループ		ジルピスク [®] 群(n=86)		プラセボ群(n=88)	
		n	ベースラインからの平均変化量(SD)	n	ベースラインからの平均変化量(SD)
全体		83	-6.31 (4.92)	84	-3.38 (4.21)
年齢	<65歳	62	-6.35 (5.21)	58	-3.17 (4.15)
	≥65歳	21	-6.19 (4.04)	26	-3.85 (4.37)
性別	男性	33	-6.88 (4.10)	40	-3.15 (3.96)
	女性	50	-5.94 (5.40)	44	-3.59 (4.45)
ベースライン時の罹病期間	<中央値	39	-5.87 (4.37)	46	-3.22 (4.38)
	≥中央値	44	-6.70 (5.38)	38	-3.58 (4.03)
ベースライン時のMGFA分類	クラスII (IIa、IIb)	22	-5.86 (5.13)	26	-3.65 (3.88)
	クラスIII (IIIa、IIIb)	57	-6.44 (4.83)	54	-3.24 (4.41)
	クラスIV (IVa又はIVb)	4	-7.00 (6.27)	4	-3.50 (4.43)
ベースライン時のMG-ADL総スコア	≤9	33	-6.03 (4.91)	30	-2.87 (4.11)
	≥10	50	-6.50 (4.96)	54	-3.67 (4.27)
ベースライン時のQMG総スコア	≤17	37	-5.70 (3.98)	37	-2.43 (3.88)
	≥18	46	-6.80 (5.56)	47	-4.13 (4.34)
地理的地域	北米	42	-6.00 (4.71)	44	-3.59 (3.77)
	欧州	34	-7.03 (5.25)	31	-3.32 (4.31)
	東アジア	7	-4.71 (4.57)	9	-2.56 (6.02)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	6	-7.83 (4.75)	5	-3.00 (4.42)
	ヒスパニック系・ラテン系以外	70	-6.16 (5.01)	75	-3.61 (4.20)
治療抵抗性	有り	43	-6.05 (5.16)	41	-3.12 (4.41)
	無し	40	-6.60 (4.69)	43	-3.63 (4.04)
クリーゼの既往	有り	28	-6.07 (4.71)	28	-4.82 (4.35)
	無し	54	-6.57 (5.00)	56	-2.66 (3.98)

サブグループ		ジルビスク®群 (n=86)		プラセボ群 (n=88)	
		n	ベースラインからの 平均変化量 (SD)	n	ベースラインからの 平均変化量 (SD)
胸腺摘除術歴	有り	42	-6.31 (5.19)	35	-3.69 (4.28)
	無し	41	-6.32 (4.69)	49	-3.16 (4.19)
ステロイドによる治療歴	有り	74	-6.26 (4.90)	71	-3.28 (4.27)
	無し	9	-6.78 (5.38)	13	-3.92 (3.93)
ベースライン時のステロイドの使用	有り	59	-6.14 (4.94)	50	-3.00 (4.26)
	無し	24	-6.75 (4.95)	34	-3.94 (4.13)
免疫抑制剤による治療歴 (ステロイドを除く)	有り	26	-5.27 (4.75)	30	-2.77 (5.13)
	無し	57	-6.79 (4.96)	54	-3.72 (3.60)
ベースライン時の免疫抑制剤 (ステロイドを除く)の使用	有り	12	-4.33 (4.21)	15	-2.27 (5.01)
	無し	71	-6.65 (4.98)	69	-3.62 (4.01)
IVIg、SCIg、又はPLEXによる治療歴	有り	56	-6.23 (5.12)	61	-3.51 (4.11)
	無し	27	-6.48 (4.56)	23	-3.04 (4.52)
胸腺腫の診断	有り	20	-7.10 (3.80)	17	-4.18 (5.39)
	無し	63	-6.06 (5.23)	67	-3.18 (3.87)
COVID-19流行期における 登録タイミング*	流行前	11	-5.91 (4.35)	8	-3.00 (4.07)
	流行中	72	-6.38 (5.03)	76	-3.42 (4.24)
COVID-19流行期における 12週の来院タイミング*	流行前	2	-5.00 (5.66)	4	-4.50 (5.45)
	流行中	79	-6.38 (4.97)	79	-3.39 (4.15)

*COVID-19流行期：2020年3月11日以降をCOVID-19の世界的流行中と定義

安全性

各群における有害事象 (TEAE) の発現状況は下表の通りでした。

■ TEAE発現例数の概要 (SS)

	ジルビスク [®] 群 (n=86)	プラセボ群 (n=88)
TEAE全体	66 (76.7)	62 (70.5)
重篤なTEAE	11 (12.8)	13 (14.8)
治験薬の投与中止に至ったTEAE	4 (4.7)	2 (2.3)
死亡に至ったTEAE	1 (1.2)	1 (1.1)

発現例数 (%)

TEAEの発現割合は、ジルビスク[®]群76.7% (66/86例)、プラセボ群70.5% (62/88例)であり、主な事象 (5%以上に発現)は、ジルビスク[®]群では注射部位内出血 (14例、16.3%)、頭痛 (13例、15.1%)、重症筋無力症、下痢 (各9例、10.5%)、注射部位疼痛 (8例、9.3%)、尿路感染、挫傷、リパーゼ増加 (各7例、8.1%)、上咽頭炎、アミラーゼ増加 (各5例、5.8%)、プラセボ群では頭痛 (14例、15.9%)、注射部位内出血、重症筋無力症 (各8例、9.1%)、嘔吐、発疹 (各5例、5.7%)でした。

重篤なTEAEの発現割合は、ジルビスク[®]群12.8% (11/86例)、プラセボ群14.8% (13/88例)であり、主な事象 (2%以上に発現)は、ジルビスク[®]群では重症筋無力症 (2例、2.3%)、プラセボ群では重症筋無力症 (5例、5.7%)、COVID-19、COVID-19肺炎 (各2例、2.3%)でした。

治験薬の投与中止に至ったTEAEは、ジルビスク[®]群で4例 (アフタ性潰瘍、口腔内潰瘍形成、COVID-19、肝酵素上昇、各1例、1.2%)、プラセボ群で2例 (脳出血、妊娠悪阻、各1例、1.1%)に認められました。

死亡に至ったTEAEはジルビスク[®]群1例 (COVID-19及びCOVID-19肺炎)、プラセボ群1例 (脳出血)に認められ、いずれも治験薬と関連なしと判断されました。

各群における治験薬と関連ありと判断されたTEAEの発現状況は、下表の通りでした。

■ 治験薬と関連ありと判断されたTEAEの概要(SS)

	ジルビスク [®] 群 (n=86)	プラセボ群 (n=88)
治験薬と関連ありと判断された全TEAE	28 (32.6)	22 (25.0)
治験薬と関連ありと判断された主なTEAE ^{※1}		
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)
注射部位反応	3 (3.5)	0
挫傷	3 (3.5)	1 (1.1)
リパーゼ増加	3 (3.5)	0
頭痛	3 (3.5)	3 (3.4)

発現例数 (%)

※1 いずれかの投与群で3%以上発現

治験薬と関連ありと判断されたTEAEの発現割合は、ジルビスク[®]群32.6% (28/86例)、プラセボ群で25.0% (22/88例) でした。

治験薬と関連ありと判断された重篤なTEAEはジルビスク[®]群で口腔カンジダ症、アフタ性潰瘍、リパーゼ増加、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、髄膜転移 (各1例、1.1%) でした。

治験薬と関連ありと判断された治験薬の投与中止に至ったTEAEはジルビスク[®]群で1例 (1.2%) に認められ、アフタ性潰瘍でした。

本試験において、治験薬と関連ありと判断された死亡に至ったTEAEは報告されませんでした。

本剤は、一部承認外の用法及び用量による臨床試験の成績も含めた臨床データパッケージで評価され、承認されました。そのため、承認されている「用法及び用量」と異なるデータが含まれます。

2. 国際共同第Ⅲ相非盲検長期継続投与試験 (MG0011試験)¹⁸⁾

18) 社内資料：国際共同第Ⅲ相非盲検試験成績 MG0011試験 (承認時評価資料)

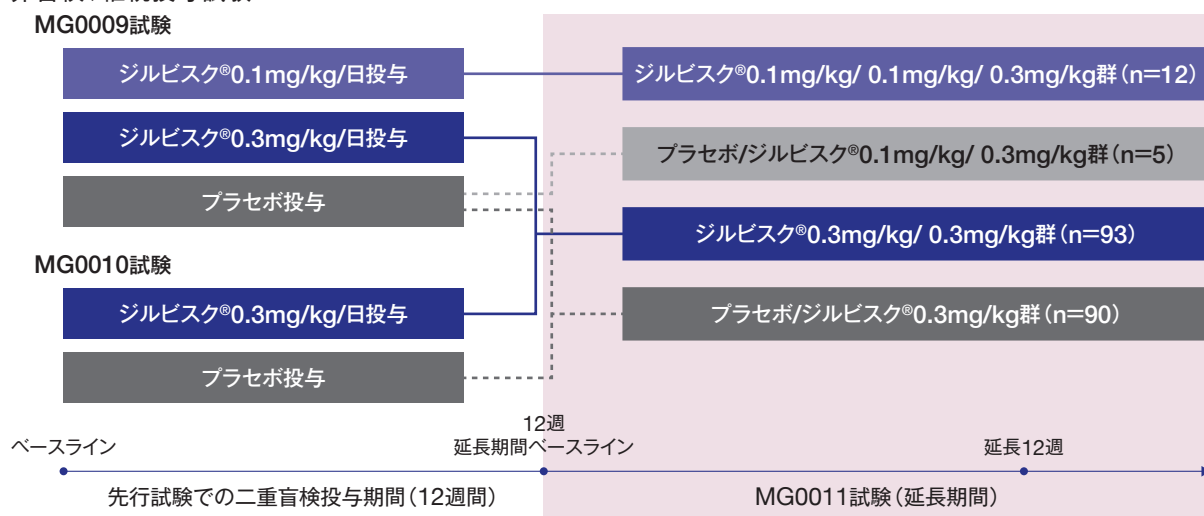
■ 試験概要

目的 gMG患者におけるジルビスク®の長期有効性、安全性及び忍容性を評価する。

対象 先行試験 (MG0009試験^{19, 20)} 及びMG0010試験) を完了したgMG患者200例 (日本人患者16例を含む)
 ジルビスク®0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg群：12例、ジルビスク®0.3mg/kg/ 0.3mg/kg群：93例、
 プラセボ/ジルビスク®0.1mg/kg/ 0.3mg/kg群：5例、プラセボ/ジルビスク®0.3mg/kg群：90例

19) 社内資料：海外第Ⅱ相二重盲検試験 MG0009試験 (承認時評価資料)
 20) Howard JF, et al.: JAMA Neurol. 2020; 77 (5): 582-592.
 著者にUCBより研究資金や謝礼等を受領している者が含まれる。

試験デザイン 第Ⅲ相、多施設共同 (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)、非盲検、継続投与試験



投与方法 ジルビスク®0.3mg/kgを1日1回、ジルビスク®が承認され入手可能になるまで、又は治験依頼者がgMG治療薬としてのジルビスク®の開発を中止するまで皮下投与した。ジルビスク®は、下表に示す体重区分に従って各患者の体重に応じた固定量のジルビスク®を含む自己投与用のプレフィルドシリンジ製剤として供給した。体重の重い患者 (150kg超) 又は軽い患者 (43kg未満) については、メディカルモニターと相談のうえ個別に対応した。

最小目標用量 (名目上) (mg/kg)	投与量 (kg)	体重区分 (kg)	用量範囲 (mg/kg)
0.3	16.6	≥43~<56	0.30~0.39
0.3	23.0	≥56~<77	0.30~0.41
0.3	32.4	≥77~150	0.22~0.42

評価項目【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

【副次評価項目】

- ・ 延長12週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量
- ・ 延長12週におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量
- ・ 延長12週におけるMGC総スコアのベースラインからの変化量

- ・延長12週におけるMG-QOL15r総スコアのベースラインからの変化量
- ・レスキュー療法の使用状況

【探索的評価項目】

- ・レスキュー療法を受けずに延長12週にMGFA-PISのMMを達成した患者の割合
- ・延長12週におけるWPAI：SHPのベースラインからの変化量
- ・延長12週におけるEQ-5D-5L及びVASのベースラインからの変化量
- ・延長12週におけるNeuro-QOL SF Fatigueスコアのベースラインからの変化量
- ・MG-ADL及びQMG総スコアのレスポンス解析（レスキュー療法を受けなかった患者におけるベースラインからの変化量）
- ・MSEを達成した患者の割合、など
（有効性評価項目の詳細は4ページ参照）

解析計画 ITT (intention to treat) 集団、mITT集団、及びCFS (COVID-19 Free Set) を対象に、先行試験で無作為化された投与及び本試験で計画された投与（ジルビスク®0.3mg/kg）に基づき解析し、以下に示す投与別に要約した。

- ・プラセボ/ジルビスク®0.1mg/kg/ 0.3mg/kg群
- ・プラセボ/ジルビスク®0.3mg/kg群
- ・ジルビスク®0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg群
- ・ジルビスク®0.3mg/kg/ 0.3mg/kg群
- ・全ジルビスク®投与群

ITT集団は、登録されたすべての患者、mITT集団は、登録されたすべての患者のうち、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総スコアを有する患者と定義した。

有効性は、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。

延長12週における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、患者をランダム効果としたMMRM ANCOVAで評価した。プラセボ/ジルビスク®0.3mg/kg群及びジルビスク®0.3mg/kg/ 0.3mg/kg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。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延長48週までの変化量の平均値を図示した。非盲検投与期間における初回のレスキュー療法までの時間は、Time-to-Event解析を実施し、Kaplan-Meierプロットで図示した。

安全性はSS（治験薬を1回以上投与されたすべての患者）を対象に解析した。非盲検継続投与期での治験薬初回投与日（MG0010試験から移行した患者は本試験での治験薬初回投与日、MG0009試験から移行した患者はMG0009試験の非盲検継続パートでの治験薬初回投与日）から治験薬最終投与40日後までに発現した有害事象（AE）を治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）と定義し、発現した患者数及びその割合を投与群別に要約した（MedDRA ver. 24.0を用いて集計）。

TEAEの安全性解析、及び有効性の副次評価項目について、サブグループ解析^{*}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。

注）本試験は現在継続中であり、本項では、2022年9月8日の臨床データカットオフ日に基づく中間解析報告書から中間解析結果を紹介する（承認時）。

^{*}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、グリセの既往の有無、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PLEXI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

本剤の「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」は以下の通り（電子添文から抜粋）

6. 用法及び用量

通常、成人にはジルコプランとして以下に示す用量を1日1回皮下投与する。

体重 56kg未満：16.6mg、56kg以上77kg未満：23.0mg、77kg以上：32.4mg

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

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。

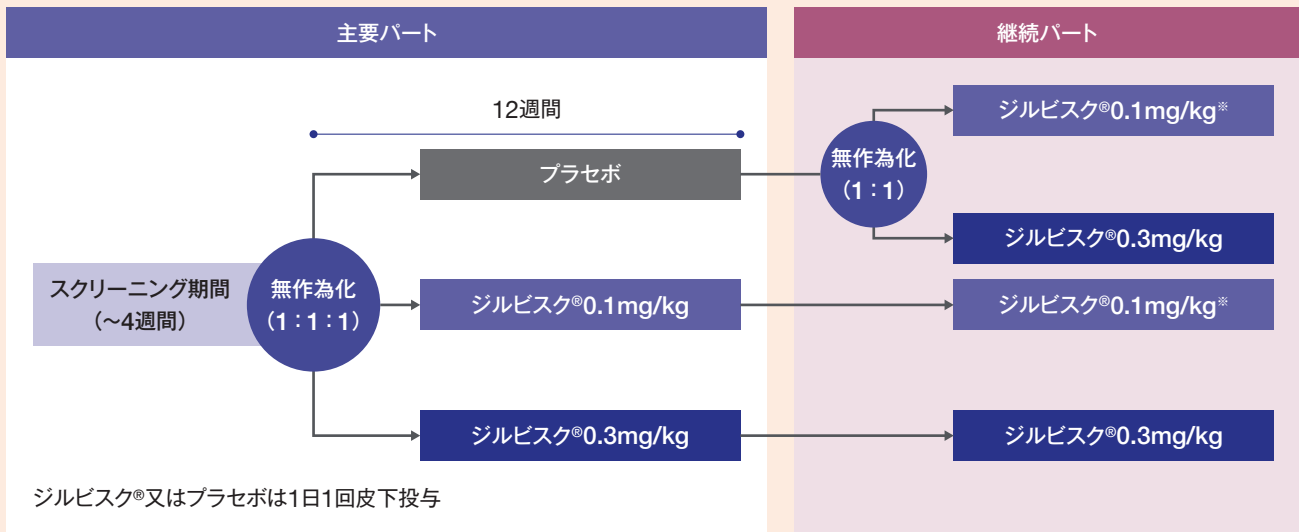
9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

臨床成績

MG0009試験^{19, 20)}

gMG患者を対象にジルビスク®の安全性、忍容性、及び予備の有効性を評価した海外第Ⅱ相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験。本試験はスクリーニング期間、主要パート、及び継続パートから構成され、本試験で評価した有効性をMG0010試験で検証しました。また継続パートに移行し完了した患者は、最終的にMG0011試験に移行しました。

MG0009試験の試験デザイン



※試験実施計画書第3版の承認及び適切な再同意に基づき、継続パートに参加しジルビスク®0.1mg/kgを投与されたすべての患者は、ジルビスク®0.3mg/kg投与 (MG0010試験で選択された投与量) に切り替えた。

本剤の「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」は以下の通り(電子添文から抜粋)

6. 用法及び用量

通常、成人にはジルコプランとして以下に示す用量を1日1回皮下投与する。

体重 56kg未満：16.6mg、56kg以上77kg未満：23.0mg、77kg以上：32.4mg

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤投与開始12週間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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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。

患者背景

		ジルビスク® 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg群 (n=12)	ジルビスク® 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg群 (n=93)	プラセボ/ジルビスク® 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg群 (n=5)	プラセボ/ジルビスク® 0.3mg/kg群 (n=90)	全ジルビスク® 投与群 (n=200)
性別、n(%)	男性	6(50.0)	41(44.1)	1(20.0)	42(46.7)	90(45.0)
	女性	6(50.0)	52(55.9)	4(80.0)	48(53.3)	110(55.0)
人種、n(%)	アジア人	0	8(8.6)	0	15(16.7)	23(11.5)
	黒人	2(16.7)	8(8.6)	0	7(7.8)	17(8.5)
	白人	10(83.3)	72(77.4)	5(100)	65(72.2)	152(76.0)
	不明	0	5(5.4)	0	3(3.3)	8(4.0)
民族、n(%)	ヒスパニック系又はラテン系	1(8.3)	7(7.5)	0	6(6.7)	14(7.0)
	ヒスパニック系・ラテン系以外	11(91.7)	82(88.2)	5(100)	81(90.0)	179(89.5)
	不明	0	4(4.3)	0	3(3.3)	7(3.5)
地理的地域、n(%)	東アジア	0	7(7.5)	0	9(10.0)	16(8.0)
	欧州	0	33(35.5)	0	32(35.6)	65(32.5)
	北米	12(100)	53(57.0)	5(100)	49(54.4)	119(59.5)
年齢、歳	平均値(SD)	50.4(15.3)	52.9(14.5)	60.6(14.8)	53.7(15.5)	53.3(15.0)
	中央値(最小値、最大値)	56.5(23.69)	55.0(21.75)	63.0(36.76)	56.0(19.75)	56.0(19.76)
年齢区分(歳)、n(%)	≤18	0	0	0	0	0
	19~<65	10(83.3)	69(74.2)	3(60.0)	61(67.8)	143(71.5)
	≥65	2(16.7)	24(25.8)	2(40.0)	29(32.2)	57(28.5)
体重、kg	平均値(SD)	96.0(23.54)	93.1(23.96)	89.0(29.57)	88.5(26.25)	91.1(25.06)
	中央値(最小値、最大値)	89.5(66.143)	90.0(50.163)	80.0(55.130)	87.5(42.171)	88.0(42.171)
体重区分(kg)、n(%)	<56	0	5(5.4)	1(20.0)	5(5.6)	11(5.5)
	56~<77	1(8.3)	21(22.6)	1(20.0)	26(28.9)	49(24.5)
	77~<150	11(91.7)	65(69.9)	3(60.0)	56(62.2)	135(67.5)
	≥150	0	2(2.2)	0	3(3.3)	5(2.5)
身長、cm	平均値(SD)	169.24(9.17)	169.90(10.54)	162.74(7.64)	169.91(10.84)	169.69(10.53)
	中央値(最小値、最大値)	172.40(152.4.180.5)	169.30(147.6.193.0)	162.80(153.0.170.2)	168.00(150.0.202.0)	168.75(147.6.202.0)
BMI、kg/m ²	平均値(SD)	33.3(6.36)	32.2(7.34)	33.0(8.92)	30.5(7.87)	31.5(7.57)
	中央値(最小値、最大値)	32.0(25.45)	31.0(19.50)	34.0(22.45)	29.0(16.56)	31.0(16.56)
先行試験	MG0009試験	12(100)	11(11.8)	5(100)	6(6.7)	34(17.0)
	MG0010試験	0	82(88.2)	0	84(93.3)	166(83.0)
MGFA分類、n(%)	クラスII(IIa、IIb)	3(25.0)	25(26.9)	2(40.0)	29(32.2)	59(29.5)
	クラスIII(IIIa、IIIb)	9(75.0)	60(64.5)	3(60.0)	57(63.3)	129(64.5)
	クラスIV(IVa、IVb)	0	8(8.6)	0	4(4.4)	12(6.0)
発症時年齢、歳 ^{*1}	平均値(SD)	38.58(16.46)	43.43(17.61)	52.60(12.66)	44.03(18.70)	43.64(17.94)
	中央値(最小値、最大値)	34.50(17.0.63.0)	43.50(13.0.73.0)	56.00(31.0.63.0)	44.50(9.0.73.0)	44.00(9.0.73.0)
	不明	0	1	0	0	1
罹病期間、年	平均値(SD)	11.53(8.19)	9.35(9.36)	7.30(8.09)	9.25(10.45)	9.38(9.73)
	中央値(最小値、最大値)	9.00(3.3.26.0)	5.70(0.2.42.3)	3.30(2.7.21.6)	4.85(0.2.51.9)	5.70(0.2.51.9)
発症時の症状、n(%)	眼筋型	5(41.7)	35(37.6)	2(40.0)	37(41.1)	79(39.5)
	全身型	7(58.3)	58(62.4)	3(60.0)	53(58.9)	121(60.5)
胸腺摘除術歴有り、n(%)		7(58.3)	49(52.7)	1(20.0)	39(43.3)	96(48.0)
クラーゼの既往有り、n(%)		3(25.0)	30(32.3)	0	29(32.2)	62(31.0)
直近のMGクラーゼからの期間、月 ^{*2}	平均値(SD)	24.67(9.17)	75.00(89.75)	—	74.38(109.88)	72.27(97.42)
	中央値(最小値、最大値)	24.94(15.4.33.7)	35.43(4.2.280.3)	—	24.80(4.1.472.6)	29.09(4.1.472.6)
治療抵抗性gMG、n(%) ^{*3,4}		—	43(52.4)	—	42(50.0)	85(51.2)
MG-ADL総スコア	平均値(SD)	4.3(3.1)	5.2(3.9)	6.4(1.5)	7.7(4.5)	6.3(4.3)
	中央値(最小値、最大値)	4.5(0.10)	4.0(0.14)	6.0(5.8)	8.0(0.20)	6.0(0.20)

臨床成績

		ジルビスク® 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg群 (n=12)	ジルビスク® 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg群 (n=93)	プラセボ/ジルビスク® 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg群 (n=5)	プラセボ/ジルビスク® 0.3mg/kg群 (n=90)	全ジルビスク® 投与群 (n=200)
MG-ADL総スコア 区分、n(%)	≤9	11(91.7)	76(81.7)	5(100)	59(65.6)	151(75.5)
	≥10	1(8.3)	17(18.3)	0	31(34.4)	49(24.5)
QMG総スコア	平均値(SD)	13.4(6.0)	12.5(5.6)	12.6(2.7)	15.6(6.0)	14.0(5.9)
	中央値(最小値、最大値)	11.5(7、25)	12.0(0.37)	13.0(9、16)	15.0(2、38)	14.0(0、38)
QMG総スコア区分、 n(%)	≤17	9(75.0)	75(80.6)	5(100)	61(67.8)	150(75.0)
	≥18	3(25.0)	18(19.4)	0	29(32.2)	50(25.0)

※1 ジルビスク®0.3mg/kg/ 0.3mg/kg群：n=92、全ジルビスク®投与群：n=199

※2 ジルビスク®0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg群：n=3、ジルビスク®0.3mg/kg/ 0.3mg/kg群：n=30、プラセボ/ジルビスク®0.3mg/kg群：n=29、全ジルビスク®投与群：n=62

※3 MG0009試験では患者の治療抵抗性の状態が記録されていない。

※4 以下のいずれかの基準に該当した患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カ月前からPLEX、IVIg、又はSCIgを少なくとも3か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)(ITT)

	ジルビスク® 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg群 (n=12)	ジルビスク® 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg群 (n=93)	プラセボ/ジルビスク® 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg群 (n=5)	プラセボ/ジルビスク® 0.3mg/kg群 (n=90)	全ジルビスク® 投与群 (n=200)
Prednisone ^{※1}	10(83.3)	85(91.4)	5(100)	75(83.3)	175(87.5)
その他のコルチコステロイド	2(16.7)	23(24.7)	0	21(23.3)	46(23.0)
アザチオプリン ^{※2}	5(41.7)	35(37.6)	1(20.0)	38(42.2)	79(39.5)
ミコフェノール酸 ^{※2}	8(66.7)	34(36.6)	3(60.0)	30(33.3)	75(37.5)
IVIg	7(58.3)	61(65.6)	1(20.0)	62(68.9)	131(65.5)
IVIg、SCIg、又はPLEX	10(83.3)	65(69.9)	2(40.0)	68(75.6)	145(72.5)
シクロスポリン	2(16.7)	11(11.8)	0	11(12.2)	24(12.0)
タクロリムス	0	10(10.8)	0	12(13.3)	22(11.0)
リツキシマブ ^{※2}	2(16.7)	6(6.5)	0	12(13.3)	20(10.0)
抗コリンエステラーゼ薬	12(100)	91(97.8)	5(100)	86(95.6)	194(97.0)

例数(%) ※1 本邦未承認 ※2 MGの治療に対し、本邦未承認

■ ベースラインにおけるgMG治療薬の使用状況(全体の10%以上で使用)(ITT)

	ジルビスク® 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg群 (n=12)	ジルビスク® 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg群 (n=93)	プラセボ/ジルビスク® 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg群 (n=5)	プラセボ/ジルビスク® 0.3mg/kg群 (n=90)	全ジルビスク® 投与群 (n=200)
Prednisone ^{※1}	6(50.0)	40(43.0)	4(80.0)	35(38.9)	85(42.5)
その他のコルチコステロイド	1(8.3)	20(21.5)	0	18(20.0)	39(19.5)
アザチオプリン ^{※2}	1(8.3)	15(16.1)	1(20.0)	15(16.7)	32(16.0)
ミコフェノール酸 ^{※2}	4(33.3)	18(19.4)	2(40.0)	19(21.1)	43(21.5)
抗コリンエステラーゼ薬	10(83.3)	79(84.9)	5(100)	73(81.1)	167(83.5)

例数(%) ※1 本邦未承認 ※2 MGの治療に対し、本邦未承認

本剤の「用法及び用量」は以下の通り(電子添文から抜粋)

6. 用法及び用量

通常、成人にはジルコプランとして以下に示す用量を1日1回皮下投与する。

体重 56kg未満：16.6mg、56kg以上77kg未満：23.0mg、77kg以上：32.4mg

安全性(主要評価項目:TEAEの発現割合)

データカットオフ日までの各群における有害事象(TEAE)の発現状況は下表の通りでした。

■ TEAE発現例数の概要(SS)

	ジルビスク® 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg群 (n=12)	ジルビスク® 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg群 (n=93)	プラセボ/ ジルビスク® 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg群 (n=5)	プラセボ/ ジルビスク® 0.3mg/kg群 (n=90)	全ジルビスク® 投与群 (n=200)
TEAE全体	12(100)	85(91.4)	5(100)	86(95.6)	188(94.0)
重篤なTEAE	3(25.0)	34(36.6)	4(80.0)	23(25.6)	64(32.0)
治験薬の投与中止に 至ったTEAE	0	7(7.5)	0	10(11.1)	17(8.5)
死亡に至ったTEAE	0	3(3.2)	0	1(1.1)	4(2.0)

発現例数(%)

TEAEの発現割合は、ジルビスク®0.3mg/kg/ 0.3mg/kg群91.4%(85/93例)、プラセボ/ジルビスク®0.3mg/kg群95.6%(86/90例)であり、主な事象(10%以上に発現)は、ジルビスク®0.3mg/kg/ 0.3mg/kg群ではCOVID-19、重症筋無力症(各24例、25.8%)、下痢(17例、18.3%)、頭痛(15例、16.1%)、上咽頭炎(14例、15.1%)、関節痛(13例、14.0%)、四肢痛、悪心(各12例、12.9%)、疲労(10例、10.8%)、プラセボ/ジルビスク®0.3mg/kg群では重症筋無力症(21例、23.3%)、COVID-19(20例、22.2%)、頭痛、悪心(各14例、15.6%)、上気道感染(11例、12.2%)、上咽頭炎、尿路感染、関節痛、注射部位内出血、疲労(各10例、11.1%)、下痢(9例、10.0%)でした。

重篤なTEAEの発現割合は、ジルビスク®0.3mg/kg/ 0.3mg/kg群36.6%(34/93例)、プラセボ/ジルビスク®0.3mg/kg群25.6%(23/90例)であり、主な事象(2%以上に発現)は、ジルビスク®0.3mg/kg/ 0.3mg/kg群では重症筋無力症(9例、9.7%)、心筋梗塞(3例、3.2%)、COVID-19肺炎、蜂巣炎、肺炎、心房細動、心停止、胆嚢炎(各2例、2.2%)、プラセボ/ジルビスク®0.3mg/kg群では重症筋無力症(6例、6.7%)、重症筋無力症クリーゼ、急性呼吸不全(2例、2.2%)でした。

治験薬の投与中止に至ったTEAEは、ジルビスク®0.3mg/kg/ 0.3mg/kg群で7例(心停止、重症筋無力症、各2例、頭部損傷、虚血性脳卒中、カンジダ性心内膜炎、各1例)、プラセボ/ジルビスク®0.3mg/kg群で10例(重症筋無力症、3例、重症筋無力症クリーゼ、死亡、注射部位内出血、注射部位疼痛、注射部位発疹、腹部膨満、下痢、鼓腸、胃腸出血、血便排泄、腸管穿孔、悪心、口内炎、腹部感染、憩室炎、腸球菌性菌血症、眼瞼擦過傷、皮膚擦過傷、皮膚損傷、皮膚裂傷、急性腎障害、膀胱痙攣、腎機能障害、好中球減少症、角膜炎、リパーゼ増加、葉酸欠乏、背部痛、急性呼吸不全、喀血、各1例)に認められました。

死亡に至ったTEAEは、ジルビスク®0.3mg/kg/ 0.3mg/kg群3例(心停止2例、頭部損傷1例)、プラセボ/ジルビスク®0.3mg/kg群1例(死亡)に認められ、いずれも治験薬と関連なしと判断されました。なお治験薬投与終了後にジルビスク®0.3mg/kg/ 0.3mg/kg群の1例に死亡が報告されました(死因の報告なし)。

副次評価項目: 延長12週におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量

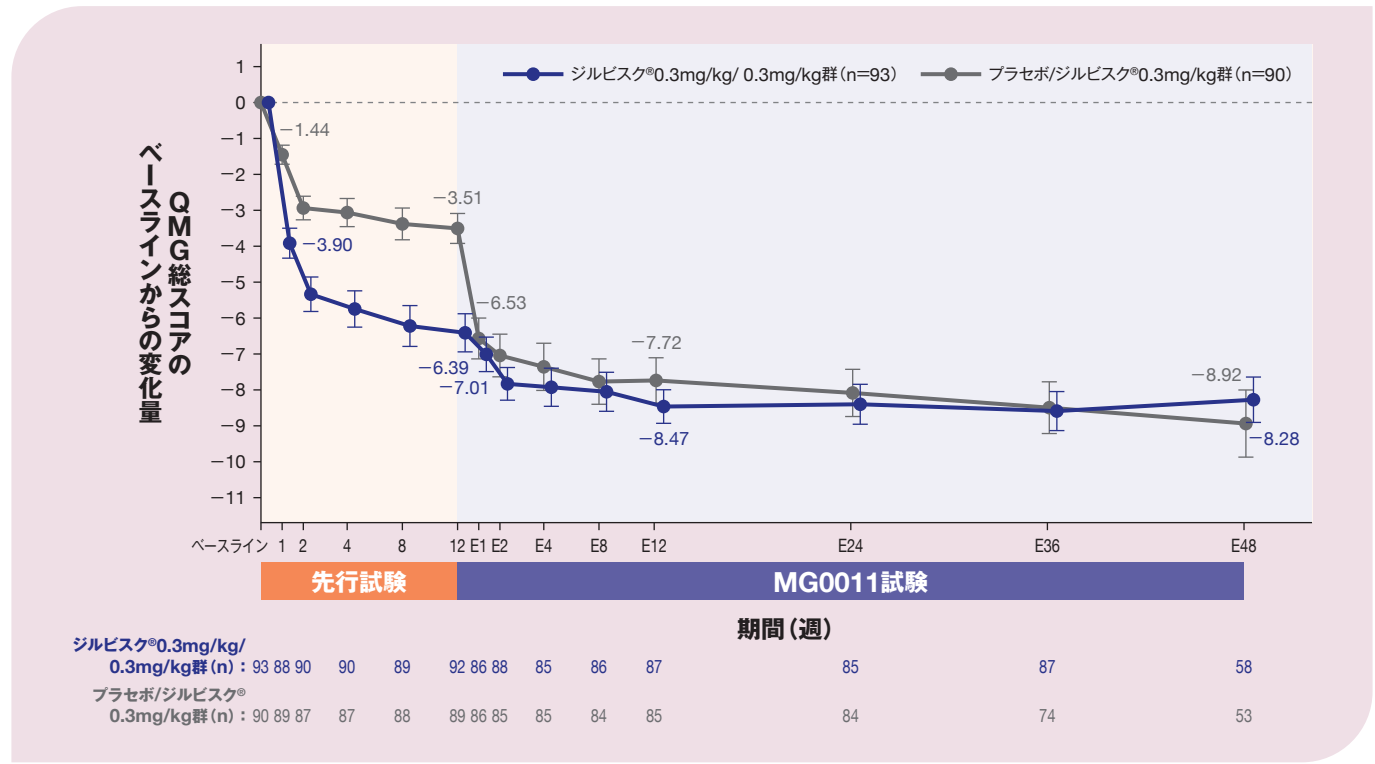
延長12週におけるQMG総スコアの先行試験のベースラインからの変化量のLS平均値は、ジルビスク®0.3mg/kg/0.3mg/kg群-8.90、プラセボ/ジルビスク®0.3mg/kg群-8.72でした。

■ 延長12週におけるQMG総スコアの先行試験のベースラインからの変化量 (mITT)

	ジルビスク®0.3mg/kg/ 0.3mg/kg群 (n=93)	プラセボ/ジルビスク®0.3mg/kg群 (n=90)
LS平均値±SE (95%CI)*	-8.90±0.73 (-10.33~-7.46)	-8.72±1.20 (-11.11~-6.34)

*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QMG総スコアと来院の交互作用項を固定効果、患者を変量効果としたMMRM ANCOVAで推定

■ 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(±SE)の推移 (mITT)



E: 延長

臨床成績

副次評価項目：延長12週におけるMGC総スコアのベースラインからの変化量

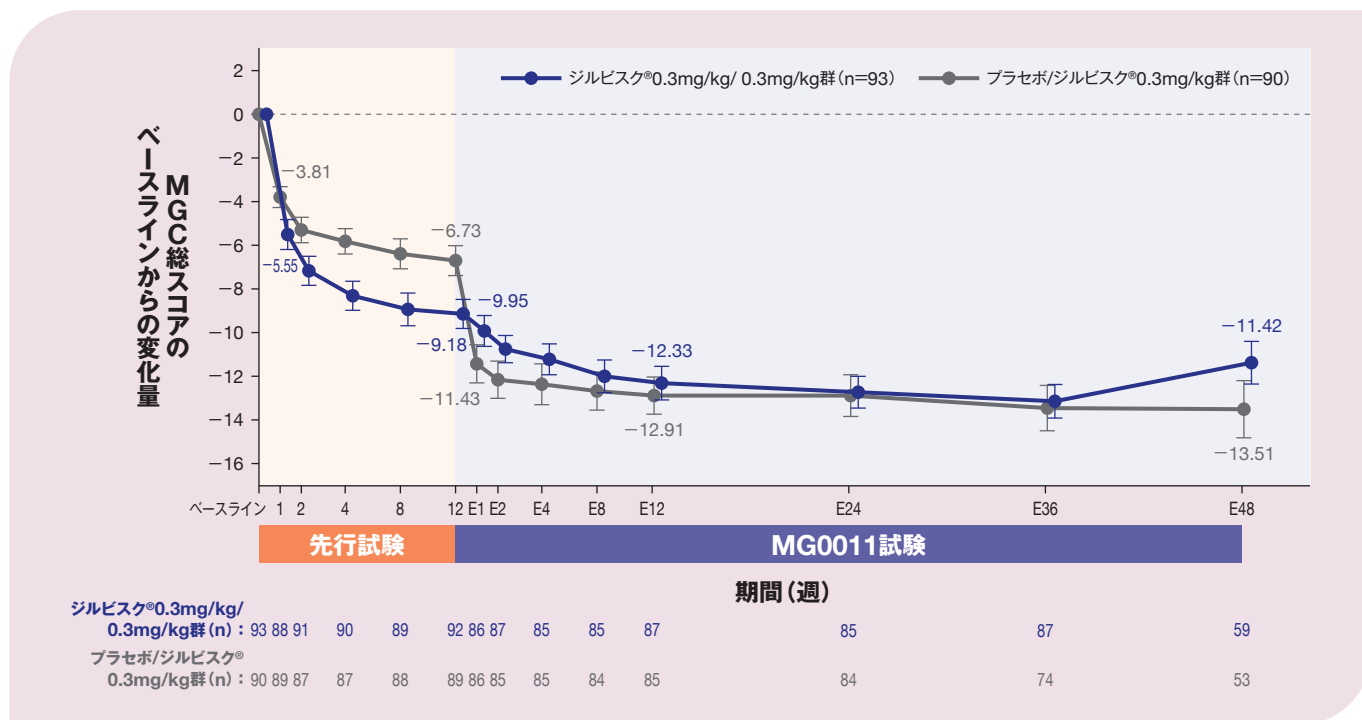
延長12週におけるMGC総スコアの先行試験のベースラインからの変化量のLS平均値は、ジルビスク®0.3mg/kg/0.3mg/kg群-11.44、プラセボ/ジルビスク®0.3mg/kg群-13.21でした。

■ 延長12週におけるMGC総スコアの先行試験のベースラインからの変化量 (mITT)

	ジルビスク®0.3mg/kg/ 0.3mg/kg群 (n=93)	プラセボ/ジルビスク®0.3mg/kg群 (n=90)
LS平均値±SE (95%CI)*	-11.44±1.02 (-13.46~-9.41)	-13.21±1.71 (-16.59~-9.83)

*ベースラインのMGC、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、患者を变量効果としたMMRM ANCOVAで推定

■ 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(±SE)の推移 (mITT)



E: 延長

臨床成績

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患者の割合は、ジルビスク®0.3mg/kg/0.3mg/kg群で15.1% (14/93例) 及びプラセボ/ジルビスク®0.3mg/kg群で15.6% (14/90例) でした。

探索的評価項目：レスキュー療法を受けずに延長12週にMGFA-PISのMMを達成した患者の割合

延長12週にMGFA-PISの軽微症状 (MM : minimal manifestation) を達成した患者の割合は、下表の通りでした。

■ レスキュー療法を受けずに延長12週にMGFA-PISのMMを達成した患者の割合 (mITT)

	ジルビスク®0.3mg/kg/ 0.3mg/kg群 (N=93)	プラセボ/ジルビスク®0.3mg/kg群 (N=90)
評価例数	77	78
MMの達成	37.7% (29例)	37.2% (29例)

探索的評価項目：延長12週におけるWPAI：SHPのベースラインからの変化量 (参考情報)

延長12週におけるWPAI：SHPスコアのベースラインからの平均変化量は、下表の通りでした。

■ 延長12週におけるWPAI：SHPのベースラインからの変化量(mITT)

	評価 例数	ジルピスク®0.3mg/kg/ 0.3mg/kg群 (N=93)	評価 例数	プラセボ/ ジルピスク®0.3mg/kg群 (N=90)
疾患のために作業できなかった時間の割合	27	-4.31±20.79	26	-8.22±25.03
疾患による作業中の障害の割合	25	0.40±21.31	24	-18.33±22.20
疾患による全般的な作業上の障害の割合	25	0.09±22.05	24	-18.78±28.79
疾患による活動障害の割合	28	-6.43±22.48	28	-18.93±21.66

平均値±SD

探索的評価項目：延長12週におけるEQ-5D-5Lのベースラインからの変化量 (参考情報)

ベースライン時及び延長12週にEQ-5D-5Lの各項目に対して「問題がない」と回答した患者の割合は、下表の通りでした。

■ ベースライン時及び延長12週にEQ-5D-5Lの各項目に対し「問題がない」と回答した患者の割合(mITT)

EQ-5D-5Lの 項目		ジルピスク®0.3mg/kg/ 0.3mg/kg群 (N=93)	プラセボ/ジルピスク®0.3mg/kg群 (N=90)
移動の程度	ベースライン	36.6%	35.8%
	延長12週	41.1%	47.4%
身の回りの管理	ベースライン	50.0%	45.1%
	延長12週	60.3%	66.7%
ふだんの活動	ベースライン	30.9%	21.0%
	延長12週	32.9%	41.6%

探索的評価項目: 延長12週におけるNeuro-QOL SF Fatigueスコアのベースラインからの変化量(参考情報)

Neuro-QOL SF Fatigueスコアの平均値は、ベースライン時にジルビスク®0.3mg/kg/ 0.3mg/kg群23.5及びプラセボ/ジルビスク®0.3mg/kg群26.2、延長12週にそれぞれ20.7及び22.2であり、延長12週におけるベースラインからの平均変化量は、下表の通りでした。

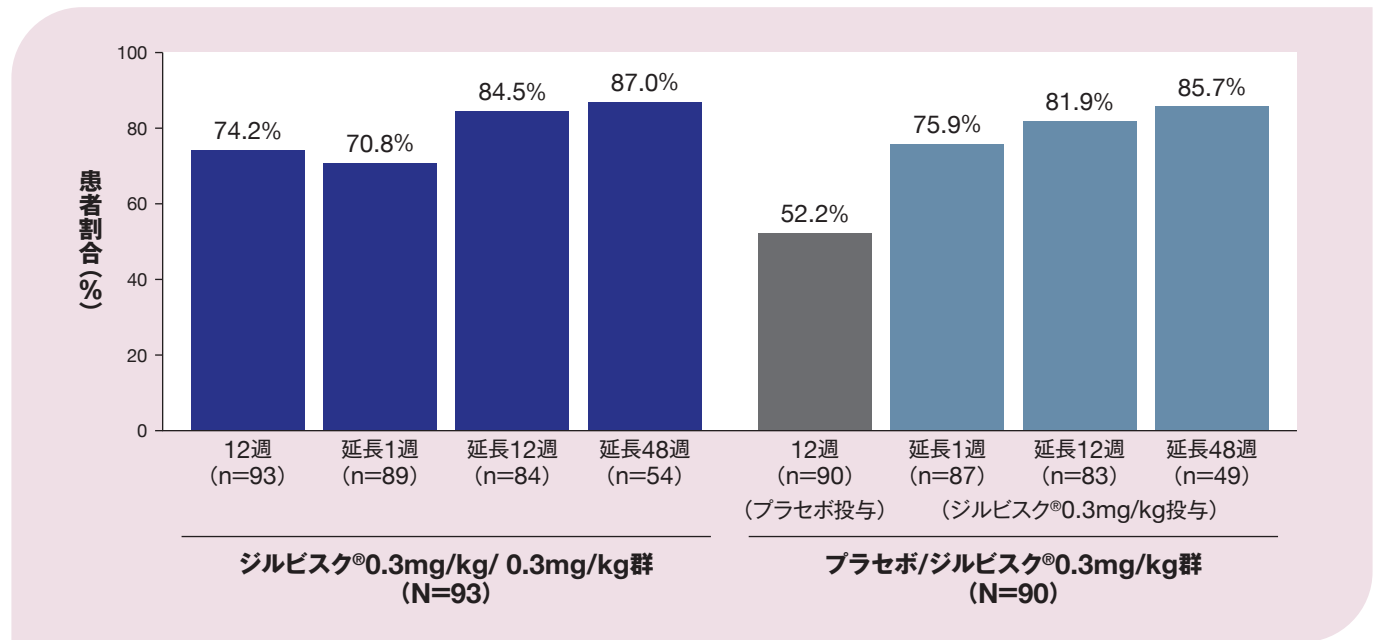
■ 延長12週におけるNeuro-QOL SF Fatigueスコアのベースラインからの変化量(mITT)

	ジルビスク®0.3mg/kg/ 0.3mg/kg群 (N=93)	プラセボ/ジルビスク®0.3mg/kg群 (N=90)
評価例数	74	79
平均値±SD	-2.51±7.76	-4.06±7.26

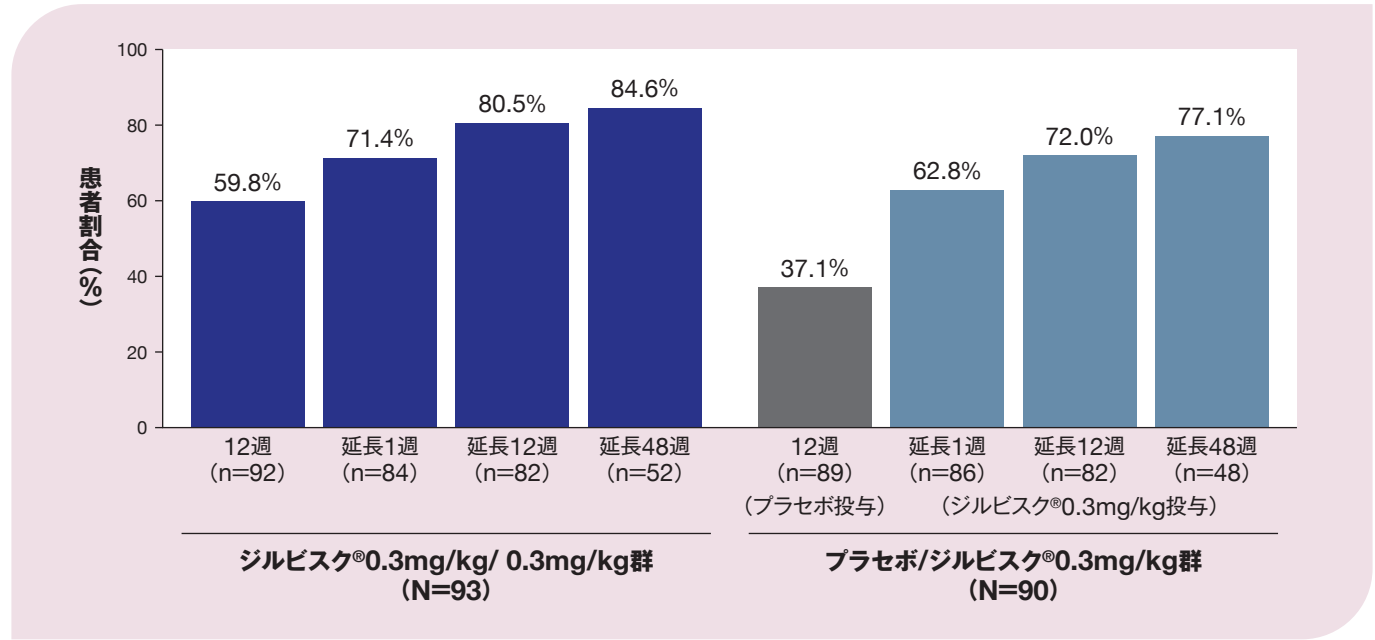
探索的評価項目:レスキュー療法を受けずにMG-ADL又はQMG総スコアが低下した患者の割合(レスポナー解析)

レスキュー療法を受けずにMG-ADL総スコアが先行試験のベースラインから3点以上低下した患者(MG-ADL総スコアのレスポナー)の割合及びQMG総スコアが先行試験のベースラインから5点以上低下した患者(QMG総スコアのレスポナー)の割合は、それぞれ下図の通りでした。

■ レスキュー療法を受けずMG-ADL総スコアが3点以上低下した患者の割合(mITT)



■ レスキュー療法を受けずQMG総スコアが5点以上低下した患者の割合(mITT)

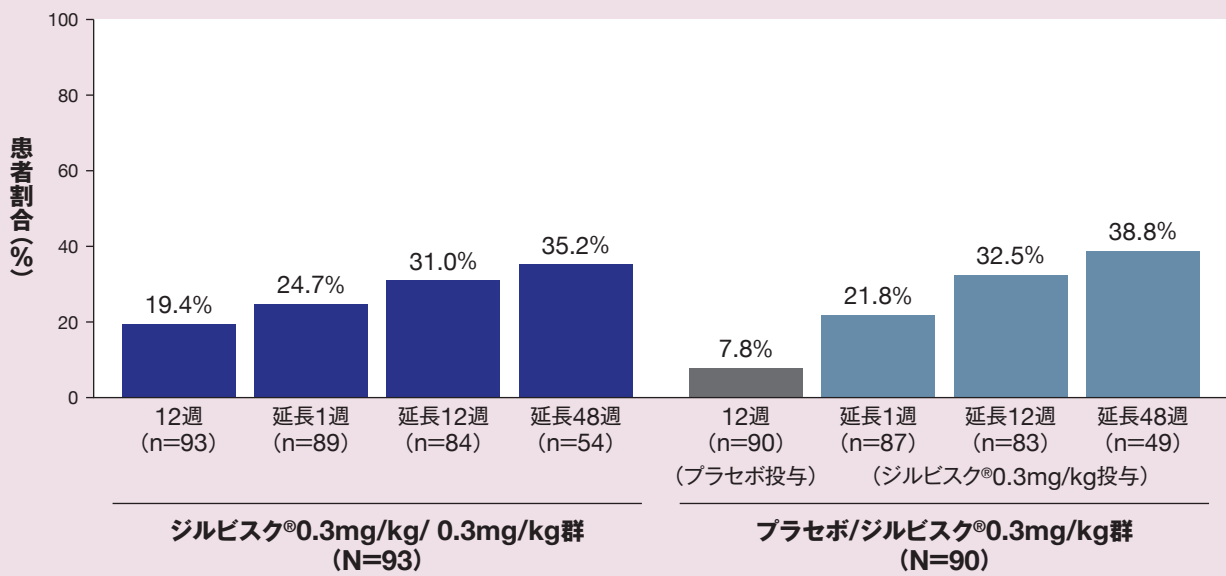


臨床成績

探索的評価項目:MSE(MG-ADL 0又は1)を達成した患者の割合

レスキュー療法を受けずにMSEを達成した患者の割合は、下図の通りでした。

■ レスキュー療法を受けずにMSEを達成した患者の割合(mITT)



サブグループ解析:延長12週における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、延長12週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量に対するサブグループ解析を実施しました。

各サブグループの結果は下表の通りで、治療抵抗性集団及び治療抵抗性以外の集団におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量の平均値はジルピスク®0.3mg/kg/ 0.3mg/kg群でそれぞれ-1.54及び-1.65、プラセボ/ジルピスク®0.3mg/kg群でそれぞれ-3.68及び-2.55でした。

■ 延長12週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量のサブグループ解析(mITT)

サブグループ		ジルピスク® 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg群 (n=93)		プラセボ/ジルピスク® 0.3mg/kg群 (n=90)	
		n	ベースラインからの 平均変化量 (SD)	n	ベースラインからの 平均変化量 (SD)
全体		89	-1.48 (3.19)	86	-3.16 (3.69)
年齢	<65歳	68	-1.35 (3.35)	58	-3.48 (3.98)
	≥65歳	21	-1.90 (2.64)	28	-2.50 (2.96)
性別	男性	39	-1.28 (2.86)	40	-2.95 (3.85)
	女性	50	-1.64 (3.44)	46	-3.35 (3.59)
ベースライン時の罹病期間	<中央値	42	-1.81 (3.03)	44	-2.91 (3.81)
	≥中央値	47	-1.19 (3.33)	42	-3.43 (3.60)
ベースライン時のMGFA分類	クラスII (IIa、IIb)	23	-1.65 (2.76)	28	-2.68 (2.84)
	クラスIII (IIIa、IIIb)	58	-1.31 (3.37)	54	-3.04 (3.46)
	クラスIV (IVa又はIVb)	8	-2.25 (3.24)	4	-8.25 (8.10)
ベースライン時のMG-ADL総スコア	≤9	73	-0.66 (2.17)	56	-1.96 (2.48)
	≥10	16	-5.25 (4.31)	30	-5.40 (4.52)
ベースライン時のQMG総スコア	≤17	72	-0.92 (2.80)	59	-2.73 (2.84)
	≥18	17	-3.88 (3.71)	27	-4.11 (5.03)
地理的地域	北米	50	-1.48 (3.11)	47	-2.85 (3.95)
	欧州	32	-1.56 (3.59)	31	-3.29 (3.43)
	東アジア	7	-1.14 (1.86)	8	-4.50 (3.16)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	7	-0.14 (0.90)	5	-3.00 (2.65)
	ヒスパニック系・ラテン系以外	78	-1.67 (3.36)	78	-3.27 (3.79)

臨床成績

サブグループ		ジルビスク® 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg群 (n=93)		プラセボ/ジルビスク® 0.3mg/kg群 (n=90)	
		n	ベースラインからの 平均変化量 (SD)	n	ベースラインからの 平均変化量 (SD)
治療抵抗性	有り	41	-1.54 (3.96)	38	-3.68 (3.46)
	無し	37	-1.65 (2.39)	42	-2.55 (3.76)
クリーゼの既往	有り	28	-0.68 (3.39)	28	-2.79 (3.19)
	無し	60	-1.65 (2.63)	58	-3.34 (3.93)
胸腺摘除術歴	有り	48	-1.31 (3.33)	37	-3.14 (3.69)
	無し	41	-1.68 (3.04)	49	-3.18 (3.73)
ステロイドによる治療歴	有り	81	-1.42 (3.27)	73	-2.99 (3.65)
	無し	8	-2.13 (2.23)	13	-4.15 (3.95)
ベースライン時のステロイドの使用	有り	57	-1.16 (3.21)	50	-3.02 (3.48)
	無し	32	-2.06 (3.12)	36	-3.36 (4.01)
免疫抑制剤による治療歴 (ステロイドを除く)	有り	62	-1.45 (3.34)	65	-3.03 (3.78)
	無し	27	-1.56 (2.87)	21	-3.57 (3.47)
ベースライン時の免疫抑制剤 (ステロイドを除く)の使用	有り	42	-1.62 (3.18)	45	-3.18 (4.05)
	無し	47	-1.36 (3.23)	41	-3.15 (3.31)
IVIg、SCIg、又はPLEXによる治療歴	有り	62	-1.40 (3.47)	64	-3.03 (3.85)
	無し	27	-1.67 (2.50)	22	-3.55 (3.26)
胸腺腫の診断	有り	22	-0.86 (1.75)	19	-3.11 (2.88)
	無し	67	-1.69 (3.53)	67	-3.18 (3.91)
COVID-19流行期における 登録タイミング*	流行前	10	-1.40 (2.67)	5	-2.60 (3.78)
	流行中	79	-1.49 (3.27)	81	-3.20 (3.71)

*COVID-19流行期：2020年3月11日以降をCOVID-19の世界的流行中と定義

サブグループ解析: 延長12週における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、延長12週におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量に対するサブグループ解析を実施しました。

各サブグループの結果は下表の通りで、治療抵抗性集団及び治療抵抗性以外の集団におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量の平均値はジルビスク[®]0.3mg/kg/ 0.3mg/kg群でそれぞれ-2.05及び-1.53、プラセボ/ジルビスク[®]0.3mg/kg群でそれぞれ-4.61及び-3.48でした。

■ 延長12週におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量のサブグループ解析(mITT)

サブグループ		ジルビスク [®] 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg群 (n=93)		プラセボ/ジルビスク [®] 0.3mg/kg群 (n=90)	
		n	ベースラインからの 平均変化量 (SD)	n	ベースラインからの 平均変化量 (SD)
全体		87	-1.90 (3.67)	84	-4.02 (4.83)
年齢	<65歳	67	-1.75 (3.94)	57	-4.40 (5.25)
	≥65歳	20	-2.40 (2.62)	27	-3.22 (3.76)
性別	男性	39	-1.85 (3.31)	40	-3.88 (4.42)
	女性	48	-1.94 (3.98)	44	-4.16 (5.22)
ベースライン時の罹病期間	<中央値	41	-1.54 (3.43)	43	-4.26 (4.66)
	≥中央値	46	-2.22 (3.89)	41	-3.78 (5.05)
ベースライン時のMGFA分類	クラスII (IIa、IIb)	23	-1.87 (3.12)	28	-3.93 (4.27)
	クラスIII (IIIa、IIIb)	56	-1.75 (3.79)	53	-3.36 (3.65)
	クラスIV (IVa又はIVb)	8	-3.00 (4.57)	3	-16.67 (NC)
ベースライン時のMG-ADL総スコア	≤9	72	-1.25 (3.22)	55	-3.45 (3.63)
	≥10	15	-5.00 (4.21)	29	-5.10 (6.47)
ベースライン時のQMG総スコア	≤17	72	-1.28 (3.38)	57	-3.19 (3.56)
	≥18	15	-4.87 (3.68)	27	-5.78 (6.51)
地理的地域	北米	48	-2.15 (3.14)	45	-3.96 (3.99)
	欧州	32	-1.44 (4.54)	31	-3.65 (5.91)
	東アジア	7	-2.29 (2.87)	8	-5.88 (4.64)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	7	-1.57 (2.15)	5	-1.00 (1.41)
	ヒスパニック系・ラテン系以外	76	-1.99 (3.86)	76	-4.37 (4.94)

NC: not calculated (計算せず)

臨床成績

サブグループ		ジルビスク® 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg群 (n=93)		プラセボ/ジルビスク® 0.3mg/kg群 (n=90)	
		n	ベースラインからの 平均変化量 (SD)	n	ベースラインからの 平均変化量 (SD)
治療抵抗性	有り	40	-2.05 (4.11)	38	-4.61 (5.48)
	無し	36	-1.53 (3.09)	40	-3.48 (4.40)
クリーゼの既往	有り	27	-1.37 (3.14)	28	-3.57 (3.49)
	無し	59	-2.07 (3.89)	56	-4.25 (5.39)
胸腺摘除術歴	有り	47	-2.15 (4.17)	36	-4.31 (5.15)
	無し	40	-1.60 (3.01)	48	-3.81 (4.61)
ステロイドによる治療歴	有り	79	-1.99 (3.82)	72	-4.00 (4.88)
	無し	8	-1.00 (1.41)	12	-4.17 (4.67)
ベースライン時のステロイドの使用	有り	56	-1.46 (3.36)	49	-4.27 (5.05)
	無し	31	-2.68 (4.13)	35	-3.69 (4.54)
免疫抑制剤による治療歴 (ステロイドを除く)	有り	60	-2.00 (3.99)	63	-4.17 (5.09)
	無し	27	-1.67 (2.91)	21	-3.57 (4.01)
ベースライン時の免疫抑制剤 (ステロイドを除く)の使用	有り	41	-2.00 (4.02)	43	-5.19 (5.32)
	無し	46	-1.80 (3.38)	41	-2.80 (3.96)
IVIg、SCIg、又はPLEXによる治療歴	有り	60	-2.03 (3.87)	62	-3.95 (5.06)
	無し	27	-1.59 (3.24)	22	-4.23 (4.20)
胸腺腫の診断	有り	22	-1.59 (3.32)	18	-4.06 (4.28)
	無し	65	-2.00 (3.80)	66	-4.02 (5.00)
COVID-19流行期における 登録タイミング*	流行前	9	-2.11 (3.95)	5	-3.00 (4.18)
	流行中	78	-1.87 (3.67)	79	-4.09 (4.88)

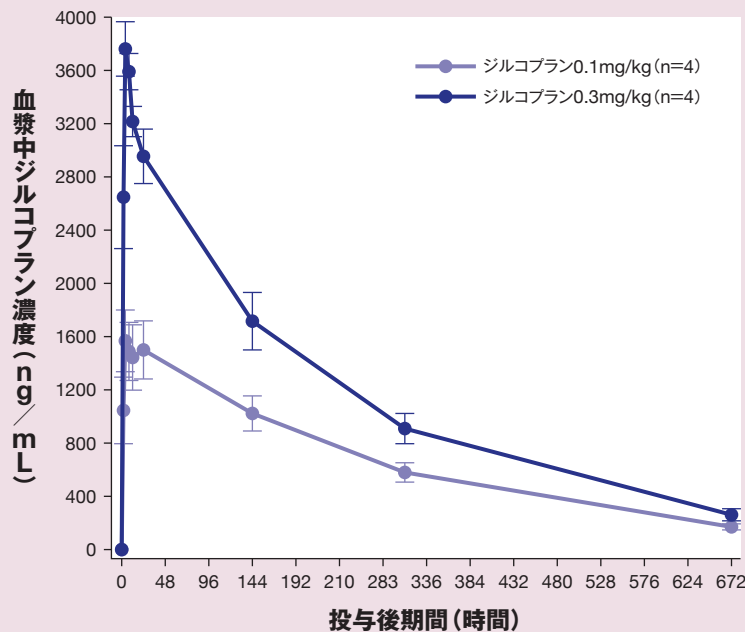
*COVID-19流行期：2020年3月11日以降をCOVID-19の世界的流行中と定義

1. 血中濃度

(1) 単回投与(健康成人)²¹⁾

健康成人にジルコプラン0.1及び0.3mg/kg(各群4例)を単回皮下投与したとき、いずれの投与量においても約3時間で最高血漿中濃度(C_{max})に到達した後、183~201時間の半減期で低下しました。

■ 単回皮下投与時の血漿中ジルコプラン濃度推移(幾何平均値±95%CI)



■ 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-last} (ng · h/mL)	AUC_{0-inf} (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
0.1 (n=4)	1580 (14.0)	3.02 (3.00-6.02)	428000 (12.5)	480000 (12.9)	201 (2.2)
0.3 (n=4)	3770 (5.1)	3.03 (3.00-3.05)	737000 (8.6)	808000 (9.1)	183 (8.4)

C_{max} 、 AUC_{0-last} 、 AUC_{0-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)

C_{max} :最高血漿中濃度

t_{max} :最高血漿中濃度到達時間

AUC_{0-last} :最終測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

AUC_{0-inf} :投与後無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積

$t_{1/2}$:終末相の消失半減期

本剤の「用法及び用量」、「特定の背景を有する患者に関する注意」は以下の通り(電子添文から抜粋)

6. 用法及び用量

通常、成人にはジルコプランとして以下に示す用量を1日1回皮下投与する。

体重 56kg未満: 16.6mg、56kg以上77kg未満: 23.0mg、77kg以上: 32.4mg

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

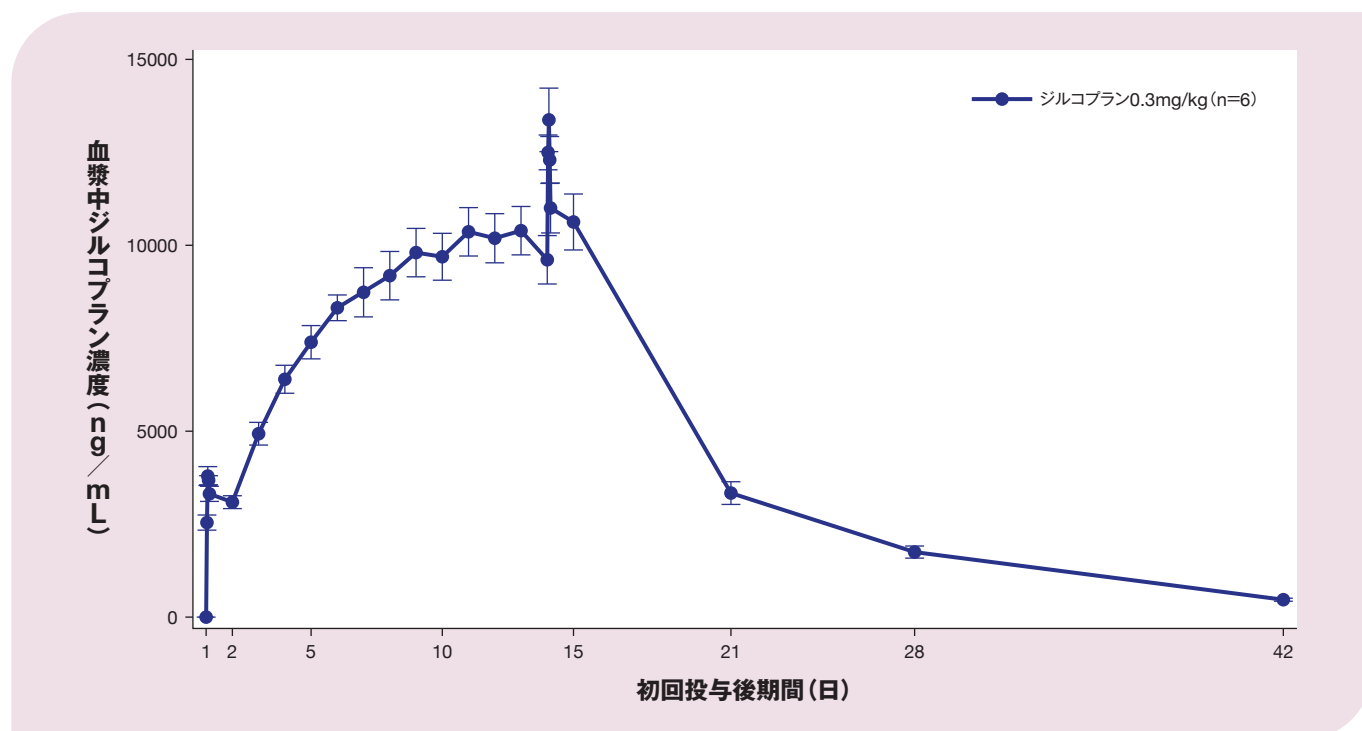
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

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。

(2) 反復投与 (健康成人)²¹⁾

健康成人6例にジルコプラン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時間の半減期で低下しました。ジルコプラン0.3mg/kg反復投与後のジルコプランの蓄積比は3倍の範囲でした。

■ 反復皮下投与時の血漿中ジルコプラン濃度推移(幾何平均値±SD)



■ 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_t (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
0.3				
初回投与時 (n=6)	3890 (17.3)	3.04 (1.00-6.00)	76600 (13.0)	—
最終回投与時 (n=6)	13300 (14.4)	3.00 (1.00-3.08)	272000 (14.6)	174 (3.9)

C_{max} 、 AUC_t 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_t :反復投与時の1投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積

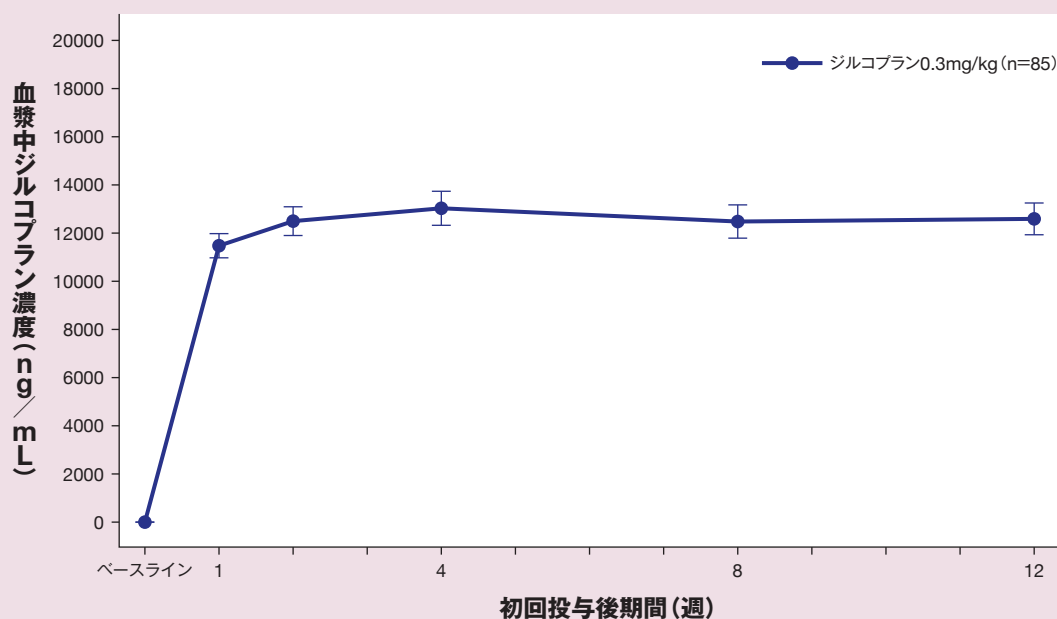
本剤の「特定の背景を有する患者に関する注意」は以下の通り(電子添文から抜粋)

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)
- 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。

(3) 反復投与 (gMG患者 ; 外国人データを含む) ¹⁶⁾

国際共同第Ⅲ相二重盲検試験 (MG0010試験) においてgMG患者を対象にジルコプラン0.3mg/kgを1日1回反復皮下投与したとき、血漿中ジルコプラン濃度は4週までに定常状態に達し、4~12週までの血漿中ジルコプラン濃度のトラフ値の範囲は12433.2~12981.7ng/mLでした。

■ 反復皮下投与時の血漿中ジルコプラン濃度推移 (幾何平均値±95%CI)



(4) 母集団薬物動態解析 (外国人データを含む) ²²⁾

外国人及び日本人の健康成人を対象とした第Ⅰ相試験、gMG患者を対象とした第Ⅱ、第Ⅲ相試験から得られた血漿中ジルコプラン濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行いました。母集団薬物動態モデルには前提として体重を含め、一次吸収過程に続き標的介在性曝露増大 (TMEE) モデルを有する、C5濃度を含まない2コンパートメントモデルを最終モデルとしました。ジルコプランの薬物動態における健康成人とgMG患者の違いは認められず、全身クリアランス (CL) 及び中央コンパートメントの分布容積 (V_c) は0.0845L/hr及び3.51Lと推定されました。また共変量解析で、異なる人口統計学的共変量がCL及び最大標的密度 (R_{max}) に影響する可能性を評価したところ、ジルコプランの薬物動態に年齢、性別及び人種による影響がないことが示されました。

2. 吸収

健康成人における異なる投与部位の比較(外国人データ)²³⁾

健康成人にジルコプラン0.3mg/kgを異なる投与部位(腹部及び大腿部:8例、腹部及び上腕部:7例)に単回皮下投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価しました。その結果、腹部への投与に対する大腿部及び上腕部の C_{max} 比の推定値(90%CI)は、0.8642(0.8017~0.9316)及び0.9579(0.8803~1.042)、 AUC_{0-last} 比の推定値(90%CI)は、0.9700(0.9347~1.007)及び0.9776(0.9260~1.032)であり、ジルコプランの C_{max} 及び AUC_{0-last} における幾何LS平均値の比の90%CIはいずれも生物学的同等性の許容域である0.80~1.25の範囲内でした。

■ 主要な薬物動態パラメータに対する投与部位の影響

パラメータ	投与部位	幾何LS平均値 (95%CI)	比	推定値 (90%CI)	ANOVA CV* (%)
C_{max} (ng/mL)	腹部 (n=8)	5905 (5137~6787)	大腿部/腹部	0.8642 (0.8017~0.9316)	7.74
	大腿部 (n=8)	5103 (4440~5865)			
	腹部 (n=7)	5472 (4607~6500)	上腕部/腹部	0.9579 (0.8803~1.042)	6.94
	上腕部 (n=7)	5242 (4413~6226)			
AUC_{0-last} (h・ng/mL)	腹部 (n=8)	903400 (781400~1044000)	大腿部/腹部	0.9700 (0.9347~1.007)	3.81
	大腿部 (n=8)	876300 (757900~1013000)			
	腹部 (n=7)	827500 (787200~869800)	上腕部/腹部	0.9776 (0.9260~1.032)	4.71
	上腕部 (n=7)	808900 (769600~850300)			

*個人内変動係数

本剤の「特定の背景を有する患者に関する注意」は以下の通り(電子添文から抜粋)

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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。

3. 分布

(1) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)²⁴⁾

平衡透析法を用いてジルコプラン (10及び100 μ M) の*in vitro*血漿蛋白結合率を測定した結果、ジルコプランの血漿蛋白結合率はヒト、ラット及びサル血漿において99%超でした。またジルコプランのヒト主要代謝物であるRA103488及びRA102758の血漿蛋白結合率も99%超でした。

(2) 組織分布 (ラット)²⁵⁾

雄性Long-Evansラットにおいて、脂質・パルミトイル側鎖標識 [¹⁴C]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 [¹⁴C]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試験を実施しました。その結果、 [¹⁴C]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、C_{max}に達した後、投与後8週間まで少なくとも半分の組織中に放射能が滞留し、ゆっくりと低下しました。

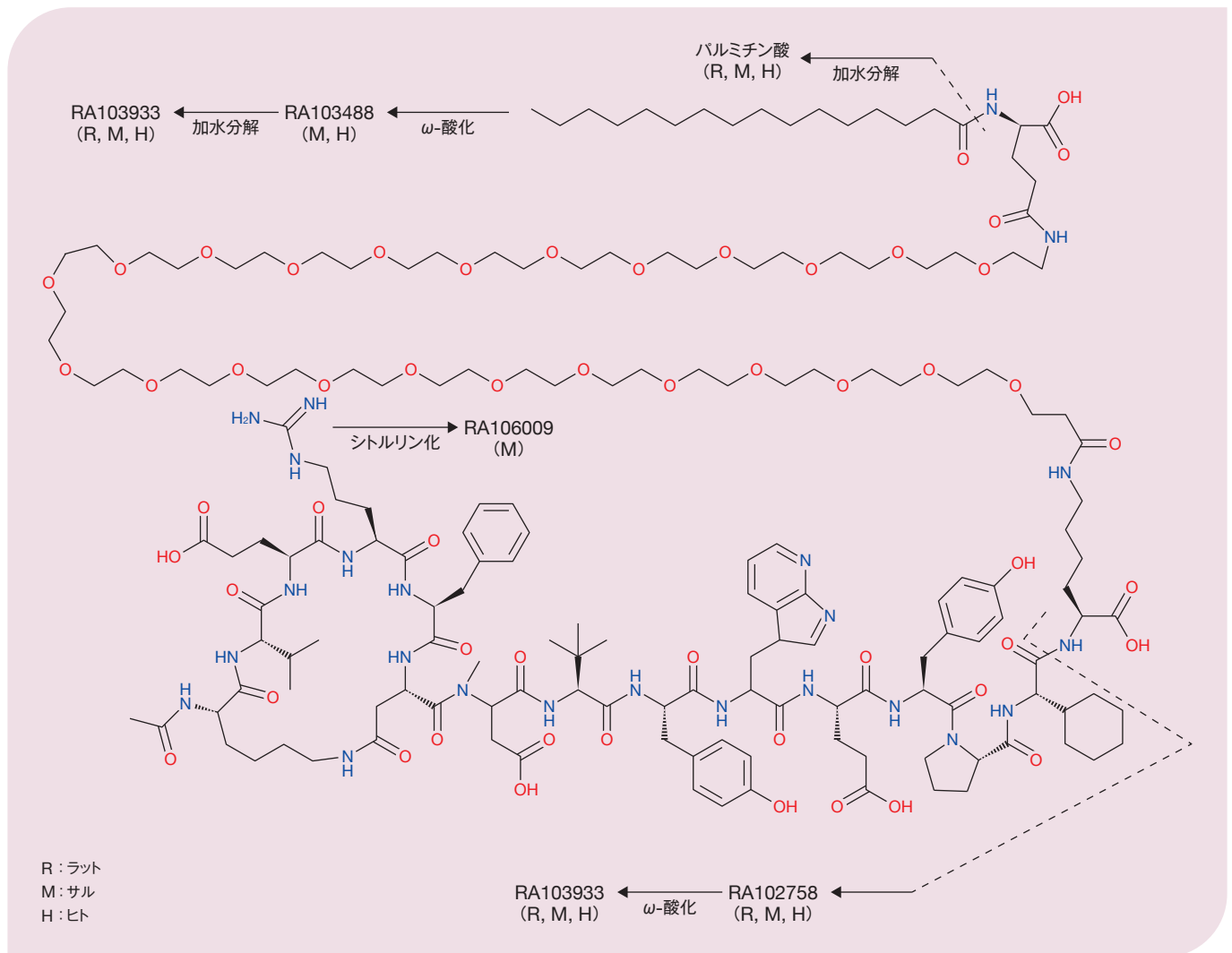
脂質・パルミトイル側鎖標識 [¹⁴C]ジルコプランを使用した試験では、消化管系を除き、最高放射能濃度は内分泌系、脂肪系、リンパ系、代謝/排泄系、及び分泌系組織で観察されたのに対し、末端リジン残基標識 [¹⁴C]ジルコプランを使用した試験では、代謝/排泄系組織の特に腎臓で最も高い曝露濃度を示し、中枢神経系組織で最も低い曝露濃度を示しました。

4. 代謝 (*in vitro*、ラット、サル、ヒト)²⁶⁾

*In vitro*及び*in vivo*試験の結果、ジルコプランは加水分解、パルミトイル末端の ω -酸化の2つの主要経路により代謝を受け、それぞれRA102758及びRA103488の生成が確認されました。RA103488の産生は主にCYP4F2に依存し、CYP4A11、4F3A及び4F3Bの寄与はわずかでした。ジルコプランはペプチドであり、異化経路を介して低分子ペプチドやアミノ酸に分解されると考えられます。

RA102758は補体系への薬理的効果を有しませんでした。一方、RA103488は IC_{50} 値が5.5nMで薬理的に活性を有しており、ジルコプラン(IC_{50} 値5.2nM)と同様に補体介在性溶血を阻害しましたが、ヒト血漿中でジルコプランの9.4% (AUCを指標として)であることから、総体的な薬理活性には実質的に寄与しないと考えられます。

■ ジルコプランの*in vivo*主要代謝経路



5. 排泄

(1) 腎機能正常者及び重度の腎機能障害者(外国人データ)²⁷⁾

腎機能正常者及び重度の腎機能障害者[クレアチニンクリアランス (CLcr) <30mL/分]にジルコプラン0.3mg/kg (各群8例)を単回皮下投与したとき、ジルコプランは、重度腎機能障害者1例を除き、尿中からの検出が不可能でした。代謝物のうち、RA102758は腎機能正常者8例中7例の尿中から検出されましたが、重度腎機能障害者の尿からは検出されませんでした。RA103488は、いずれの被験者の尿からも検出不可能でした。ジルコプラン及び主代謝物の尿中への排泄は1%未満でした。

(2) 肝機能正常者及び中等度の肝機能障害者(外国人データ)²⁸⁾

肝機能正常者及び中等度の肝機能障害者(Child-Pugh分類B)にジルコプラン0.3mg/kg (各群8例)を単回皮下投与したとき、ジルコプラン及びRA103488の糞中への排泄は定量下限(10ng/mL)未満でした。糞中RA102758濃度は一部の被験者で検出可能であり、肝機能正常者群(5/8例)では11.90~81.90ng/mL、中等度肝機能障害者群(6/8例)では10.10~59.50ng/mLで、両群ともにジルコプランの糞中排泄率は1%未満でした[※]。

※本試験では、治験実施計画書からの逸脱により投与1~5日目のいずれでも24時間の蓄糞が実施されず、1日あたりの総糞重量が得られませんでした。糞中排泄データは各日に排泄された糞の一部のデータに基づく推定値で、データが限定的であるため、結果の解釈には注意が必要です。

本剤の「特定の背景を有する患者に関する注意」は以下の通り(電子添文から抜粋)

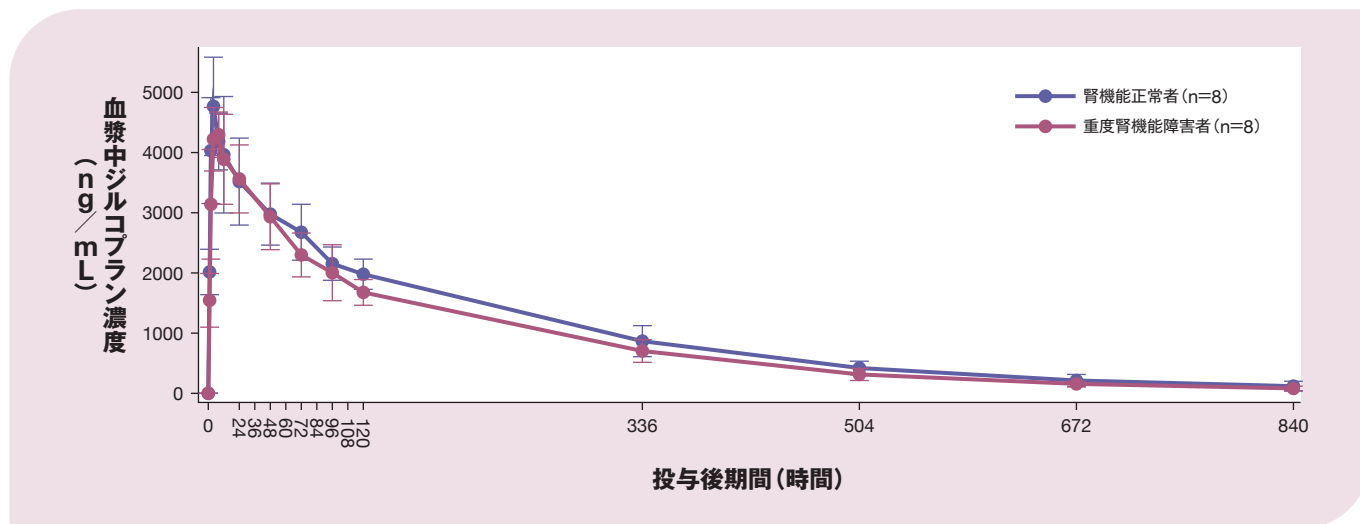
- 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)
- 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
- 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

6. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害者における薬物動態(外国人データ)²⁷⁾

重度の腎機能障害($CL_{cr} < 30$ mL/分)を有する成人及び腎機能正常者(対照)に、ジルコプラン0.3mg/kgを各群8例に単回皮下投与したときのジルコプランの AUC_{0-last} 、 AUC_{0-inf} 及び C_{max} は重度腎機能障害者と腎機能正常者で同程度でした。

■ 腎機能正常者及び腎機能障害者における単回皮下投与時の血漿中ジルコプラン濃度推移(平均値±SD)(PPS)



PPS: 治験実施計画書に適合した解析対象集団

■ 腎機能正常者及び腎機能障害者の血漿中ジルコプラン濃度の薬物動態パラメータ(PK解析対象集団)

腎機能の程度	CL _{cr} (mL/min)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-last} (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
正常(n=8)	≥90	4830.33 (18)	4.0 (2.0-12.1)	789542.7 (18)	821508.2 (20)	175.87 (18)
重度(n=8)	<30	4468.65 (8)	6.0 (2.0-12.0)	695854.5 (17)	717144.3 (17)	165.69 (21)

C_{max}、AUC_{0-last}、AUC_{0-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)

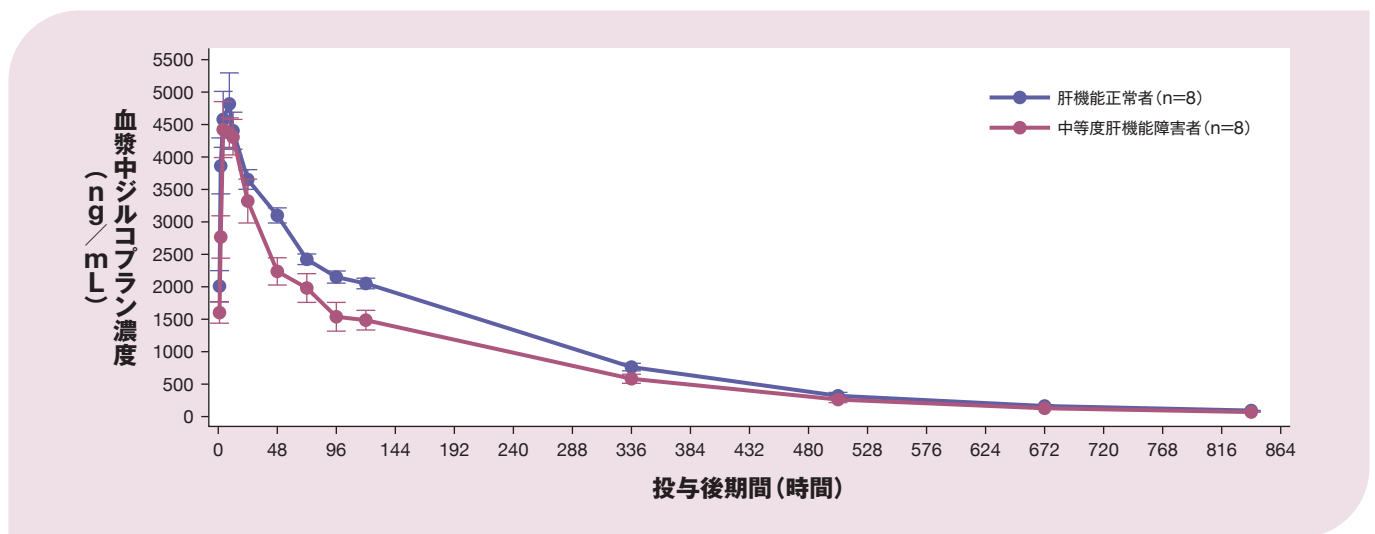
本剤の「特定の背景を有する患者に関する注意」は以下の通り(電子添文から抜粋)

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)
 - 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。
 - 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。

(2) 肝機能障害者における薬物動態(外国人データ)²⁸⁾

中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)を有する成人及び肝機能正常者(対照)に、ジルコプラン0.3mg/kgを各群8例に単回皮下投与したときのジルコプランのAUC_{0-last}及びAUC_{0-inf}は、中等度肝機能障害者で0.76倍低く、ジルコプランのC_{max}及び半減期は両群で同程度でした。また、薬力学パラメータ(C5濃度及び溶血阻害作用)は両群に意義のある差はありませんでした。

■ 肝機能正常者及び肝機能障害者における単回皮下投与時の血漿中ジルコプラン濃度推移(平均値±SE)(PK解析対象集団)



■ 肝機能正常者及び肝機能障害者の血漿中ジルコプラン濃度の薬物動態パラメータ(PK解析対象集団)

肝機能の程度	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-last} (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
正常 (n=8)	5128 (19.3)	8.0 (2.0-12)	769900 (12.8)	787000 (13.3)	148.3 (17.5)
中等度 (Child-Pugh分類B) (n=8)	4867 (14.4)	4.0 (3.8-23)	581400 (21.3)	594500 (21.6)	152.2 (10.7)

C_{max}、AUC_{0-last}、AUC_{0-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)

7. 薬物相互作用

ジルコプランを用いた特定の薬物相互作用試験は実施されていません。ジルコプランは主要なCYP酵素(1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、及び3A)及びトランスポーター(P-gp、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3)の基質ではないため、ジルコプランとこれらの主要なCYP酵素及びトランスポーターの薬物相互作用は予想されていません。

[参考]シクロスポリンとの薬物相互作用(サル)²⁹⁾

OATP1B1及びOATP1B3阻害剤であるシクロスポリンは、ジルコプランの投与対象患者集団において併用される可能性があることから、カニクイザルにジルコプラン2mg/kg及びシクロスポリン15mg/kgを単回皮下投与したときのジルコプランとシクロスポリン間の薬物相互作用の可能性を評価しました。その結果、ジルコプラン及びシクロスポリンの併用投与により、シクロスポリンの曝露量にわずかな変化がみられましたが、ジルコプランの曝露量に明確な変化はみられず、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ました。

■ 単独又は併用投与したときのサル血漿中ジルコプラン及びシクロスポリン曝露量

パラメータ	ジルコプラン		シクロスポリン	
	ジルコプラン単独	ジルコプラン+シクロスポリン	シクロスポリン単独	ジルコプラン+シクロスポリン
AUC_{0-inf} (ng · h/mL)				
平均値	782,000	838,000	8110	10,100
曝露量差 ^a (%)	—	107	—	125
C_{max} (ng/mL)				
平均値	15,200	11,800	323	500
曝露量差 ^a (%)	—	80.9	—	154

AUC_{0-inf}: 投与後無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}: 最高血漿中濃度

a 併用/単独投与の比率

注: データは各群n=2の平均値

[参考]FcRn阻害剤(DX-2507)との薬物相互作用(サル)²⁹⁾

近年、MGにおける胎児性Fc受容体(FcRn)標的治療は、広範囲の免疫抑制を生じない有望な治療法である可能性が示唆されており²⁶⁾、ジルコプランはgMG患者においてFcRn標的治療と併用される可能性があることから、カニクイザルにジルコプラン2mg/kgを単回皮下投与し、FcRn阻害剤(DX-2507)20mg/kg併用皮下投与の有無での薬物動態パラメータを検討しました。その結果、ジルコプランの曝露量にFcRn阻害剤の併用投与による明確な変化は認めませんでした。

■ DX-2507併用投与の有無におけるサル血漿中ジルコプラン曝露量

パラメータ	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-inf} (ng · h/mL)	
	ジルコプラン単独	ジルコプラン+DX-2507	ジルコプラン単独	ジルコプラン+DX-2507
平均値	24,300	24,200	1,000,000	1,210,000

(n=3)

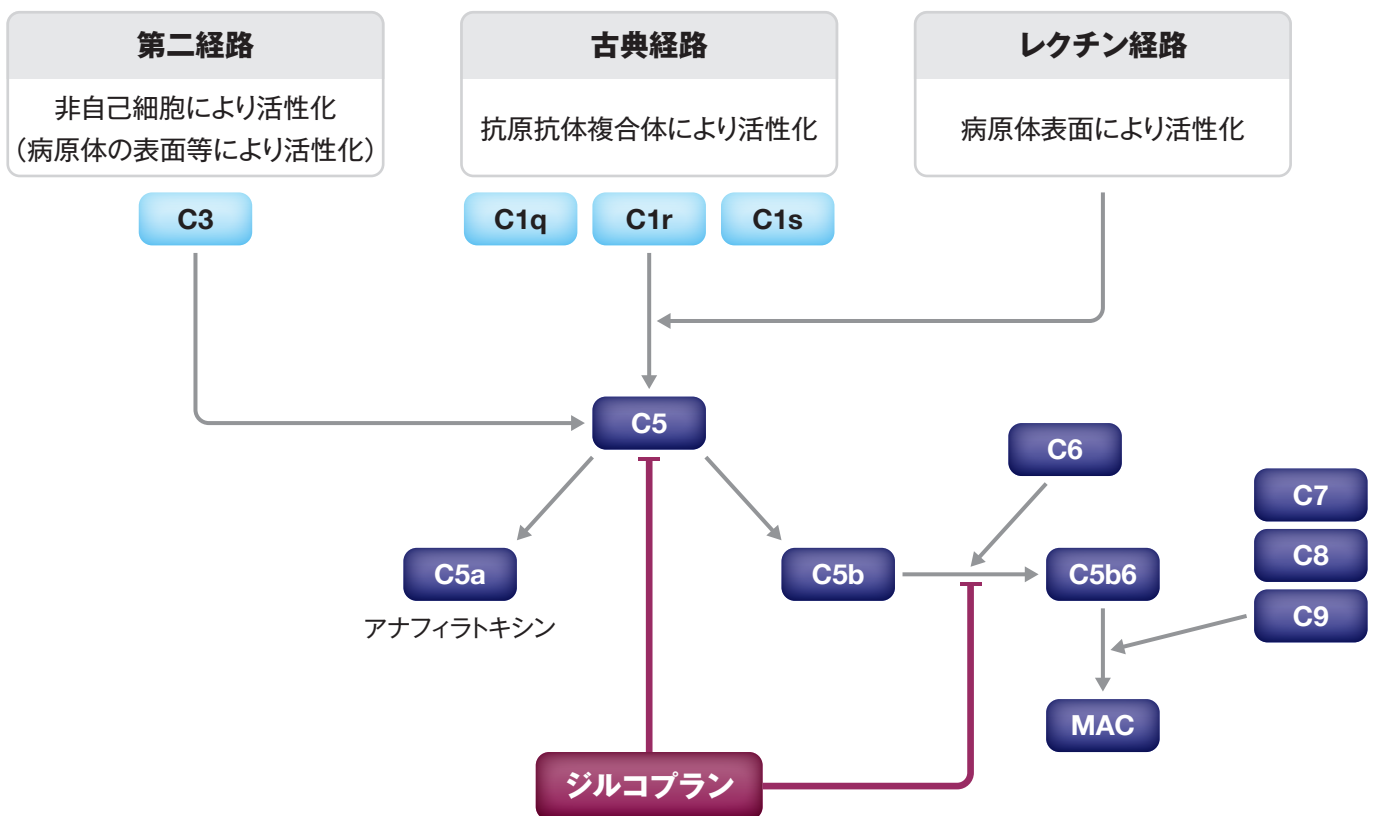
1. 作用機序

抗AChR抗体を要因とするMGの主要な病態形成の機序は、補体介在の運動終板の破壊によるものと考えられています¹²⁾。

ジルコプランは終末補体活性化経路の構成要素であるC5を標的とし、C5の開裂及びMAC形成の第一段階（C5bのC6への結合）の阻害という二つの作用点で下流の補体活性を抑制します。C5を標的とすることで、C3bを介したオプソニン化、C3aによる炎症反応、及び免疫複合体のクリアランスなどの作用は保持されるものと考えられます¹³⁾。

また、ジルコプランは15個のアミノ酸から構成される大環状ペプチドで、分子量が約3.6kDaと治療用抗体（約150kDa）と比較して小さいことから、神経筋接合部（NMJ）への透過性がモノクローナルC5抗体と比較して高いことが示唆されます^{13, 31)}。

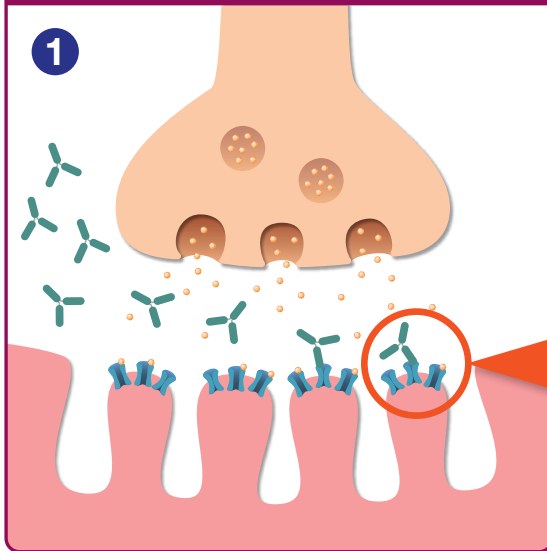
■ 補体活性化経路とジルコプランの作用点



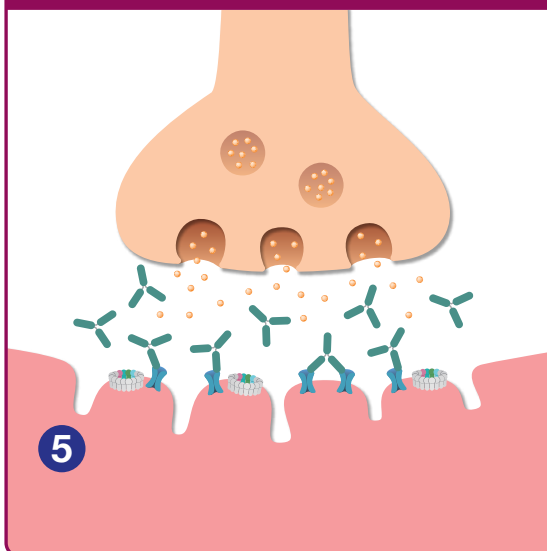
Howard JF, et al.: Expert Opin Investig Drugs. 2021; 30(5): 483-493を参考に作成

重症筋無力症の病態形成^{12, 13)}

補体活性～膜侵襲複合体 (MAC) 形成

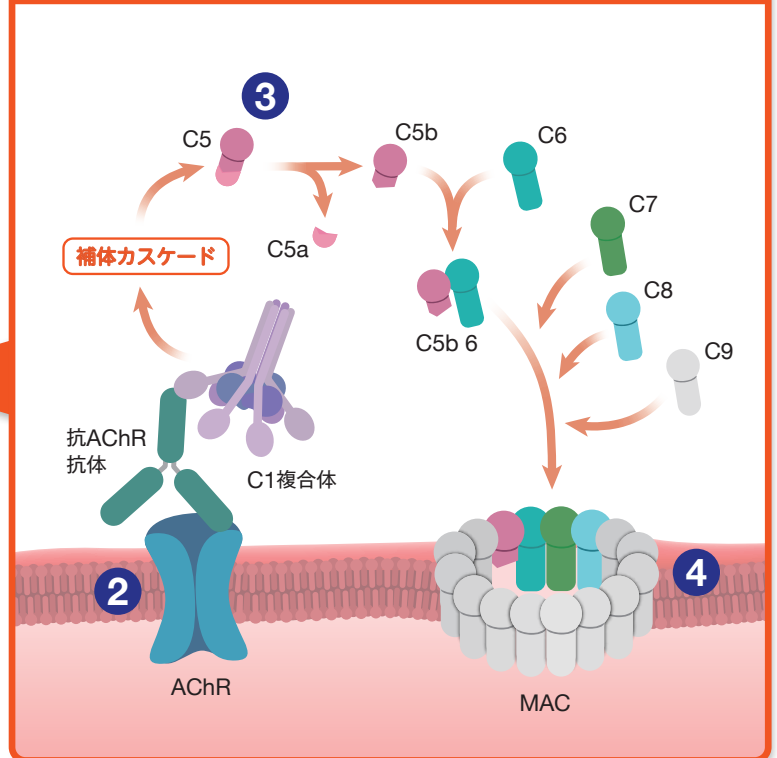


運動終板の破壊



(イメージ図)

拡大図



- ① 血中から抗AChR抗体が放出されます。
- ② シナプス後膜のAChRに抗AChR抗体が結合すると、補体の古典経路が活性化されます。
- ③ 補体のカスケード反応により、C5がC5aとC5bに開裂します。C5aは強力な炎症作用により、さまざまな細胞で炎症を亢進させます。
- ④ 一方、C5bにはC6、7、8、9が順次結合し、シナプス後膜に膜侵襲複合体 (MAC) が形成されます。
- ⑤ MACの蓄積により運動終板が破壊され、神経筋伝達と筋収縮が減弱します。

● アセチルコリン

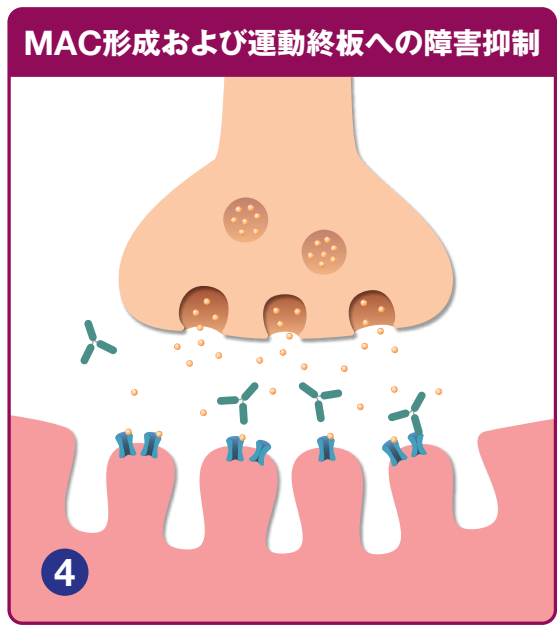
Y 抗AChR抗体

MAC

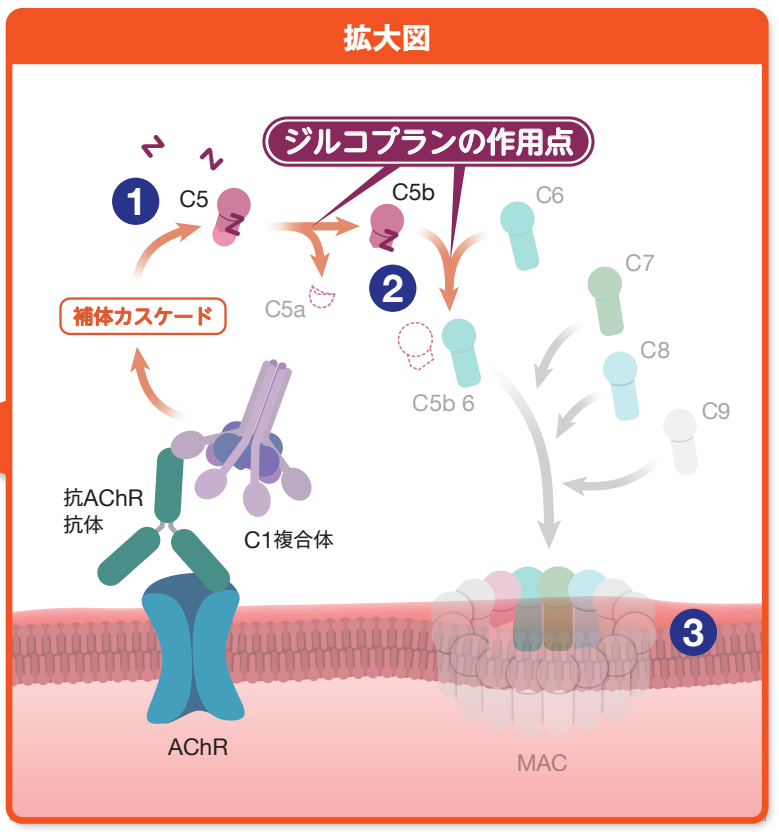
C1複合体

AChR

ジルコプランの作用機序¹³⁾



(イメージ図)



- 1 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およびC5bへの開裂を阻害し、下流の補体活性化を抑制します。
- 2 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。
- 3 ①②の二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。
- 4 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。

アセチルコリン
 ジルコプラン
 抗AChR抗体
 MAC
 C1複合体
 AChR

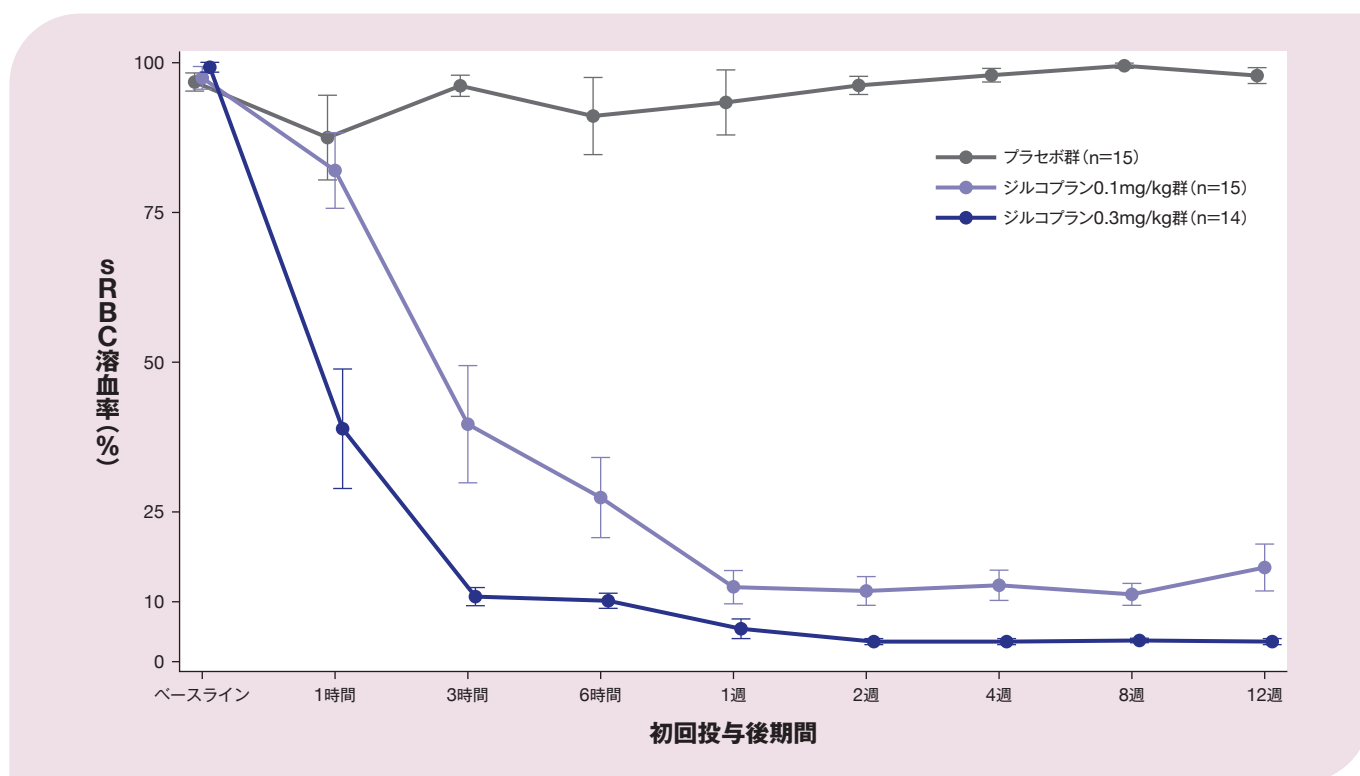
2. 臨床薬理試験

(1) 溶血阻害作用

海外第Ⅱ相二重盲検試験(MG0009試験)^{19, 20)}

gMG患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験において、ジルコプラン0.1mg/kg、0.3mg/kg又はプラセボを連日投与したとき、ジルコプラン投与群ではヒツジ赤血球(sRBC)溶血阻害が経時的に増加し、試験期間を通じて維持されました。溶血阻害は、ジルコプラン0.3mg/kg群では初回投与後から認められ、治験薬投与3時間後には約90%の阻害を示しました。

■ sRBC溶血率の経時的推移(平均値±SE*)(PD解析対象集団)



*治験薬を因子、ベースラインの各スコアを共変量としたANCOVAモデル

■ sRBC溶血試験におけるベースラインからの変化量(PD解析対象集団)

初回投与後期間	ジルコプラン0.1mg/kg群 (n=15)	ジルコプラン0.3mg/kg群 (n=14)	プラセボ群 (n=15)
1日 治験薬投与1時間後 ^{※1)}	-15.367 (19.171)	-60.389 (36.424)	-8.989 (26.267)
1日 治験薬投与3時間後 ^{※2)}	-57.938 (36.345)	-88.754 (5.276)	-0.454 (4.013)
1日 治験薬投与6時間後 ^{※3)}	-69.917 (23.969)	-90.445 (4.425)	-5.615 (25.629)
12週 治験薬投与前 ^{※4)}	-81.790 (15.404)	-95.684 (3.301)	1.345 (4.147)

平均値 (SD)

※1 ジルコプラン0.1mg/kg群: n=14、ジルコプラン0.3mg/kg群: n=12、プラセボ群: n=14

※2 ジルコプラン0.3mg/kg群: n=13、プラセボ群: n=14

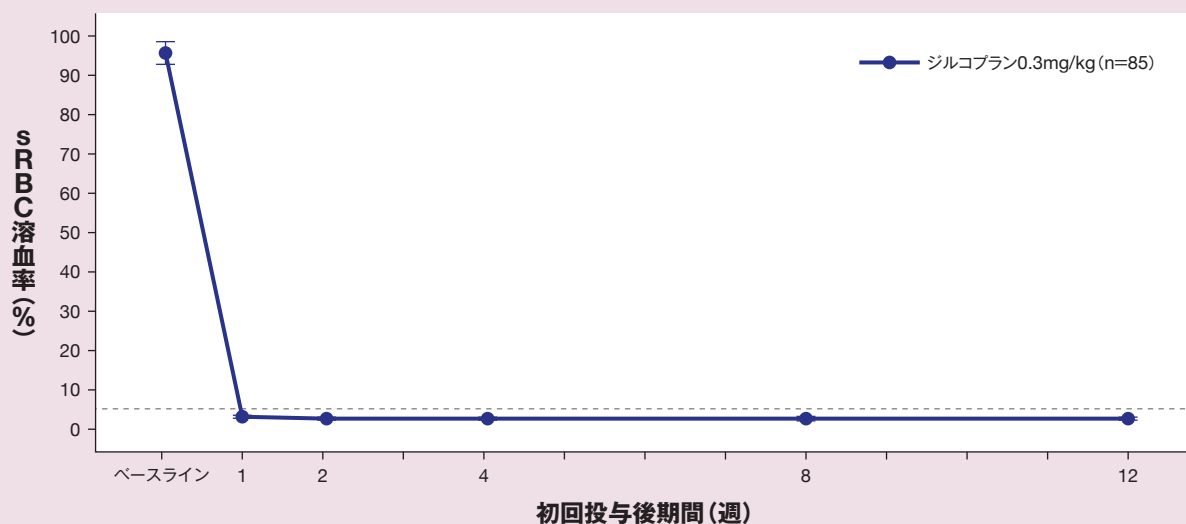
※3 ジルコプラン0.1mg/kg群: n=14、ジルコプラン0.3mg/kg群: n=12

※4 ジルコプラン0.3mg/kg群: n=11、プラセボ群: n=14

国際共同第Ⅲ相二重盲検試験(MG0010試験)¹⁶⁾

gMG患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、ジルコプラン0.3mg/kgを連日投与したとき、12週のベースラインからの平均変化率は-97.51%でした。プラセボ群のsRBC溶血率は、ベースラインから試験期間を通してほとんど変化しませんでした。

■ sRBC溶血率の経時的推移(平均値±95%CI*)(PD-PPS)



*治験薬を因子、対応するベースライン値を共変量としたANCOVAモデル
PD-PPS：治験実施計画書に適合した薬力学解析対象集団

本剤の「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」は以下の通り(電子添文から抜粋)

6. 用法及び用量

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

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

- 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。
- 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。

(2) 抗薬物抗体の発現状況¹⁸⁾

gMG患者を対象とする第Ⅲ相臨床試験 (MG0011 試験) において、MG0010 試験から移行した患者のみを対象に、抗薬物抗体 (ADA) の発現状況を評価しました。

初回投与前陰性で、治験薬投与後12週までにADA陽性となった患者は、ジルコプラン0.3mg/kg/ 0.3mg/kg 群で2例認められました。この2例のADA抗体価は測定されませんでした。先行試験でのADA抗体価はいずれも低値でした。両群ともに70%以上の患者はADA発現状況が不明で、ジルコプラン初回投与前から12週より後にADA陽性となった患者は認められませんでした。

■ ADA発現状況の概要 (SS)

ADA抗体価の分類	ジルコプラン 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg群 (n=92)	プラセボ/ジルコプラン 0.3mg/kg群 (n=90)
初回投与前陰性-治験薬投与後陰性	21/81 (25.9)	20/84 (23.8)
初回投与前陰性-治験薬投与後陽性 ^a	2/81 (2.5)	0
初回投与前陽性-治験薬投与後抗体価低下	0	0
初回投与前陽性-治験薬投与後に抗体価への影響なし ^b	0	0
初回投与前陽性-治験薬投与後に抗体価上昇 ^c	0	0
不確定 ^d	1/81 (1.2)	0
不明 ^e	57/81 (70.4)	64/84 (76.2)
治験薬投与後の陽性例全体 ^f	2/81 (2.5)	0
初回投与前の陽性例全体 ^g	0	0

a ベースラインでADA陰性又は不明、治験薬投与後のいずれかの評価点でADA陽性

b ベースライン及び治験薬投与後のいずれかの評価点でADA陽性、かつ抗体価がベースラインと同程度 (ベースライン値の2.44倍以下)

c ベースライン及び治験薬投与後のいずれかの評価点でADA陽性、かつ抗体価が上昇 (ベースライン値の2.44倍超)

d ベースラインでADA陽性、ベースライン後のサンプルが一部又はすべての評価点で欠落し、治験薬投与後のサンプルがある場合はADA陰性

e ベースラインでADA陰性又は不明、治験薬投与後のサンプルが1つ以上の評価点で欠落し、サンプルがある場合は陰性

f 「初回投与前陰性-治験薬投与後陽性」+「初回投与前陽性-治験薬投与後に抗体価上昇」

g 「初回投与前陽性-治験薬投与後抗体価低下」+「初回投与前陽性-治験薬投与後に抗体価への影響なし」+「初回投与前陽性-治験薬投与後に抗体価上昇」

本剤の「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」は以下の通り (電子添文から抜粋)

6. 用法及び用量

通常、成人にはジルコプランとして以下に示す用量を1日1回皮下投与する。

体重 56kg未満：16.6mg、56kg以上77kg未満：23.0mg、77kg以上：32.4mg

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

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。

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。

3. 非臨床薬理試験

(1) C5に対する結合 (*in vitro*)³²⁾

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結果、25°CにおけるジルコプランのヒトC5に対する結合速度定数 (k_a) 値は $6.3 \pm 2.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、解離速度定数 (k_d) 値は $2.1 \pm 1.1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 及び平衡解離定数 (K_D) 値は $4.3 \pm 3.5 \times 10^{-10} \text{ M}$ ($n=4$) でした。

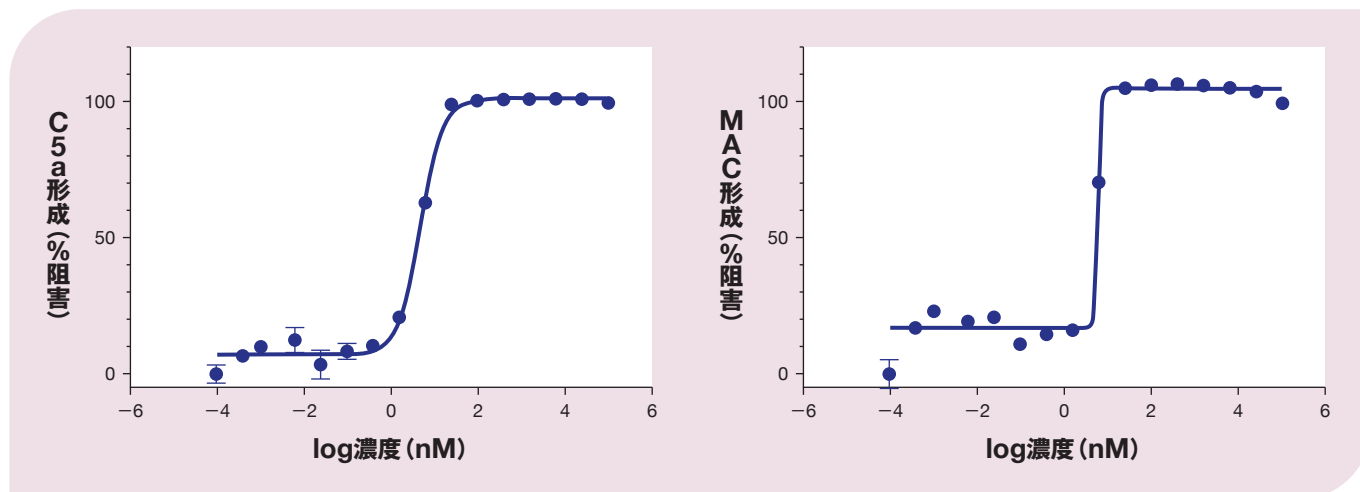
試験方法: ヒトC5をコートしたセンサーチップ表面に段階的に希釈した濃度のジルコプランを注入した後、解離相を評価するために緩衝液のみを注入した。得られたSPRセンサーグラムを分析し、結合速度及び解離速度並びに親和性を算出した。

(2) C5開裂の阻害作用 (*in vitro*)³³⁾

ジルコプランはヒツジ赤血球の溶血に対する阻害作用を示し、 IC_{50} (50%阻害濃度) 値は9.6nMでした。一方、ジルコプラン非存在下では完全な溶血が認められました。

ELISAで測定したジルコプランの阻害強度 (IC_{50} 値) はC5a及びsC5b-9 (MAC) の形成に対してそれぞれ4.7nM及び5.9nMを示しました。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ました。

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

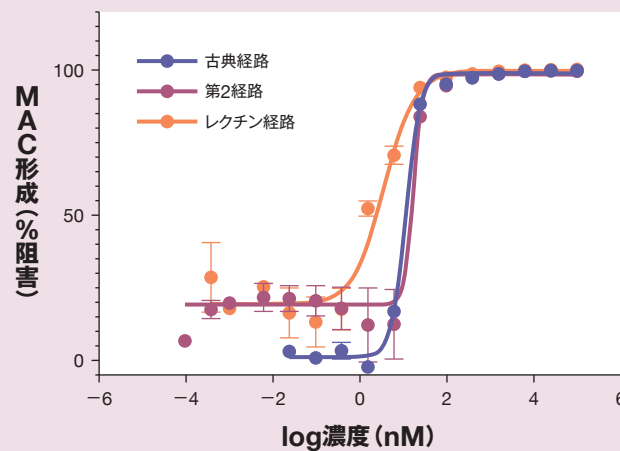


試験方法: C5開裂に対するジルコプランの阻害能を、古典経路の活性化に伴うC5の可溶性の開裂生成物であるC5a及び可溶性C5b-9複合体 (sC5b-9) の形成で評価した。まず1%健常ヒト血清 (NHS) に曝露後の抗体感作ヒツジ赤血球を用いた溶血アッセイにより、上清中に遊離したヘモグロビンの光学密度を測定して溶血を評価した。さらにビトロネクチンのような因子によりMACの細胞膜挿入を阻害することでC5b生成指標となるsC5b-9が生成する反応を用い、上清中のsC5b-9及びC5aをELISA法により測定した。

(3) MAC形成阻害作用 (*in vitro*)³⁴⁾

ジリコプランは補体古典経路、第2経路又はレクチン経路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、MAC形成阻害作用が確認され、それぞれの経路でのIC₅₀値は11.2、17.2及び3.6nMでした。

■ ジリコプランによるMAC形成に対する阻害作用(Wieslab® ELISA)



試験方法：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。

(4) 補体古典経路及び第2経路における溶血阻害作用 (*in vitro*)³⁵⁾

ジリコプランは補体を介した溶血に対し阻害作用を示し、補体古典経路でのIC₅₀値は4.9nM、0.5nMヒトC5を添加したC5欠損血清における補体古典経路のIC₅₀値は2.4nMでした。また第2経路のIC₅₀値は59.2nMでした。

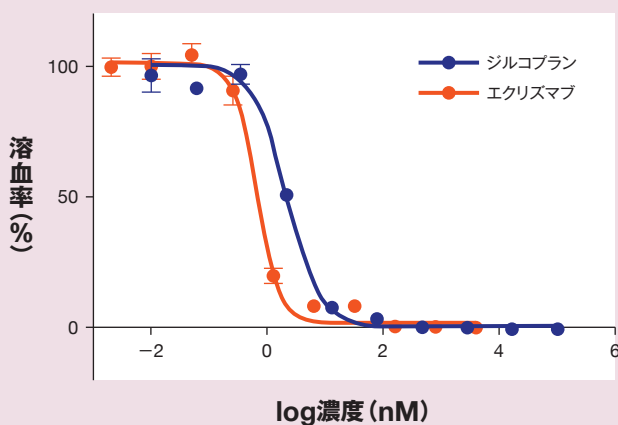
試験方法：補体古典経路を介した溶血に対するジリコプランを介した阻害作用を、1%NHS又は0.5nMのC5蛋白質を添加した1.5%ヒトC5欠損血清に曝露後の抗体感作ヒツジ赤血球を用いた溶血アッセイにより評価した。第2経路活性化後の溶血に対するジリコプランを介した阻害作用は、古典経路活性化をブロックするためにCa²⁺非存在下で6%NHSに曝露後のウサギ赤血球を用いた溶血アッセイにより評価した。

(5) 遺伝子変異型C5阻害作用 (*in vitro*)³⁶⁾

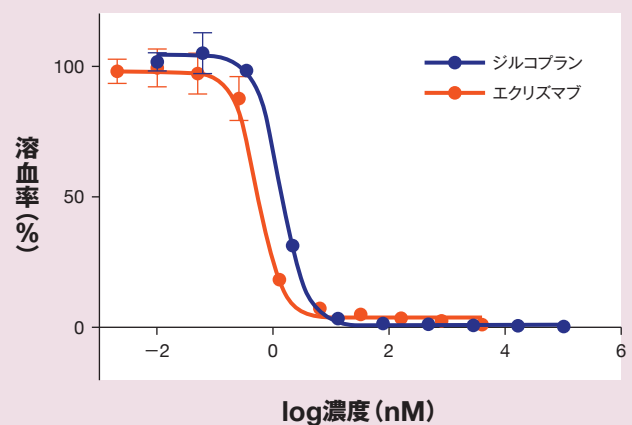
SPR法を用いて遺伝子変異型ヒトC5蛋白質に対する結合親和性を測定した結果、ジルコプランはヒト血清から精製した野生型C5、野生型遺伝子組換えヒトC5及び変異型C5 (R885C及びR885H) に結合しました。また補体古典経路によるヒツジ赤血球溶血アッセイにおいて、ジルコプランは野生型及び変異型 (R885C及びR885H) に対して赤血球溶血阻害を示しました。

■ 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

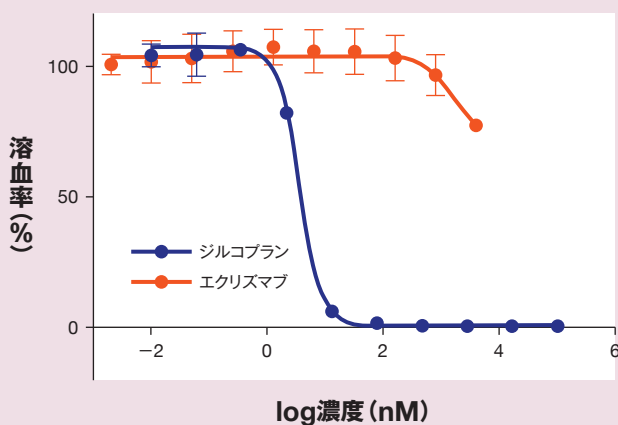
A. 野生型C5 (ヒト血清から精製)



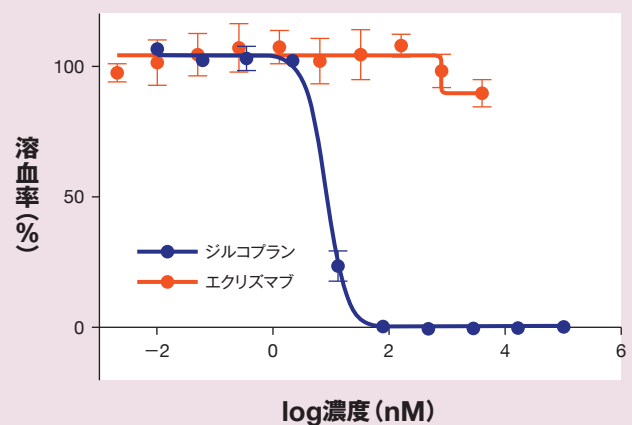
B. 野生型遺伝子組換えヒトC5



C. 遺伝子変異型ヒトC5 R885C



D. 遺伝子変異型ヒトC5 R885H



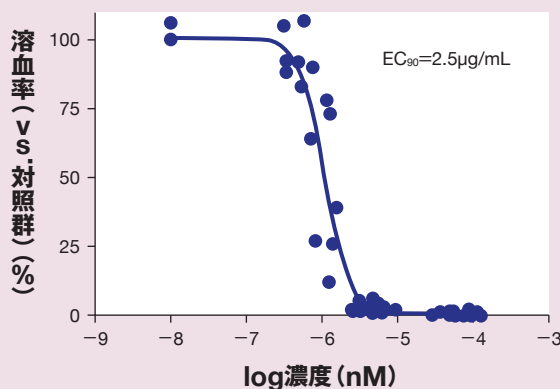
試験方法：SPR法を用いて、ジルコプラン又はエクリズマブと遺伝子変異型C5 (R885C及びR885H) との結合相互作用を測定した。またジルコプラン又はエクリズマブの遺伝子変異型C5に対する阻害能を、遺伝子変異型ヒトC5蛋白質 (R885C又はR885H) を添加したC5欠損血清に曝露後の抗体感作ヒツジ赤血球を用いた溶血アッセイにより評価した。

(6) 溶血阻害作用(サル)

7日間反復皮下投与試験³⁷⁾

カニクイザルを用いた7日間反復皮下投与試験においてジルコプランの補体活性を評価した結果、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、2.5 μ g/mL以上でした。

■ カニクイザルにおけるジルコプランのPK/PD相関



EC₉₀: 最大効果の90%の効果を示す濃度

試験方法: 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1日1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。

赤血球溶血試験³⁸⁾

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ました。

4及び13週間反復投与試験では、すべての投与量で初回投与2時間後から4及び13週間の投与期間中は溶血に対する阻害作用が確認され、0mg/kg/日投与群の溶血率が90%を超えていたのに対し、各投与群では5%未満でした。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おり、補体系に対する阻害作用はほとんど又は全く残存していなかったことから、動物の血中から薬剤が消失していることが確認されました。

39週間反復投与試験においても、初回投与2時間後から39週間の投与期間中は溶血に対する阻害作用が確認され、0mg/kg/日投与群の溶血率が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%未満でした。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おり、補体系に対する阻害作用はほとんど又は全く残存していなかったことから、動物の血中から薬剤が消失していることが確認されました。

試験方法: カニクイザルにそれぞれジルコプラン0、1、2及び4mg/kgを4週間、0、0.25、1、2及び10mg/kgを13週間、又は0、0.25、1、2、4及び6mg/kgを39週間1日1回皮下投与し、補体活性をex vivo溶血アッセイにより評価した。

(7) ジルコプランの結合特異性 (*in vitro*)

C5に対する特異的結合³⁹⁾

ジルコプランと各種ヒト補体蛋白質、ヒト血清アルブミン (HSA) 及びヒト炭酸脱水酵素Ⅱ (CAⅡ) との結合をSPR法により測定した結果、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を示しました。HSA及びC4に対しても弱い結合が認められましたが (K_D 値それぞれ19 μ M及び40 μ M)、検討した他の蛋白質に対する結合は認めませんでした。

試験方法: ヒトC3、C3サブドメイン (C3d)、C4、C5、C6、C7、HSA及びヒトCAⅡ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、各蛋白質表面とジルコプランとの結合を25℃でSPR法により測定した。

C5 α 及びC5 β に対する特異的結合⁴⁰⁾

ヒト血清中のC5に対するジルコプランの結合特異性をプルダウンアッセイで評価した結果、ヒト血清において、ジルコプランのコア配列と同等のペプチド構造を有するビオチン化分子は選択的に補体C5に結合し、ウエスタンブロット法によりC5 α 及びC5 β であることが確認されました。他の血清中蛋白質との結合は検出されませんでした。

試験方法: ジルコプランの結合相手である蛋白質を捕捉・同定するため、ジルコプランのコア配列と同等のペプチド構造を有するビオチン化分子 (RA101772 : 600pmol、RA102932 : 700pmol) を用いてNHSからプルダウンアッセイを行い、ポリアクリルアミドゲル電気泳動により分析した。

安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験 (*in vitro*、サル)^{38, 41)}

ヒト胎児腎臓(HEK)293細胞を用いて、ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャンネル遺伝子(hERG)カリウムチャンネル電流に対するジルコプランの作用を*in vitro*試験で評価しました。また、カニクイザルを用いて、心血管系、呼吸器系、及び中枢神経系に対するジルコプランの作用を評価しました。

試験項目	動物種 (性別/動物数)	投与方法 (投与期間)	投与量	結果
心血管系に及ぼす影響				
hERGカリウムチャンネル電流に対する作用	hERG cDNA導入HEK293細胞	<i>in vitro</i>	≤300μM	300μMでhERGを介した電流を阻害せず。
テレメトリー評価	カニクイザル(雄/各群4例)	皮下/単回投与	2、10mg/kg	心電図波形の形態及びP-QRS-T複合波の間隔期間に変化は認められず。心電図及び体温の通常の日内変化に影響なし。心拍数及び動脈血圧に変化は認められず。
心電図検査	カニクイザル(主試験：雌雄/各群3例、回復性試験：雌雄/各群2例)	皮下/1日1回(4、13、39週間)	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	心電図の変化は認められず。
呼吸器系に及ぼす影響				
テレメトリー評価	カニクイザル(雄/各群4例)	皮下/単回投与	2、10mg/kg	呼吸器系パラメータに変化は認められず。
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、及び脊髄神経に対する影響	カニクイザル(雌雄/各群3例)	皮下/1日1回(4週間)	0、1、2、4mg/kg	神経学的な変化は認められず。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ジルコプランの単回投与毒性試験は実施しませんでした。カニクイザルを用いた安全性薬理試験では、10mg/kgの単回投与で毒性変化及び投与部位の所見はみられませんでした⁴¹⁾。

開発の経緯

特性

製品情報
トラクトイメノリン

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意
包装／関連情報

主要文献

製造販売業者のウェブサイトは
名称及び住所を記載し、製剤
及び問い合わせ先を記載し

作成年月

安全性薬理試験及び毒性試験

(2) 反復投与毒性試験(ラット、サル)⁴²⁾

4週間反復投与毒性試験は、Sprague Dawley (SD) ラット及びカニクイザルの両動物種で実施しましたが、ジルコプランの薬理活性、代謝物プロファイルの類似性、及び代謝物と未変化体の比率に基づき、カニクイザルが毒性試験に最も適格な動物種であると考えられたため、13週間及び39週間反復投与毒性試験はカニクイザルのみを用いました。

動物種 (性別/例数)	投与方法/ 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	結果
SDラット (主試験：雌雄/各群10例、 回復性試験：雌雄/各群5例)	皮下/4週間	0、2.5、10、40	40mg/kg/日群：投与部位の皮膚の肥厚増加、痂皮、変色あるいは暗赤色の病巣等の肉眼的皮膚所見、皮膚表面のびらん又は潰瘍形成を伴う皮下組織の膿瘍形成、ヘモグロビン濃度の可逆的な減少、並びに網状赤血球数、赤血球分布幅(RDW)、好中球数及びフィブリノーゲン量の可逆的な増加 ≥10mg/kg/日群：投与部位の擦過傷、浮腫、皮下筋の変性及び皮下組織における単核細胞浸潤、混合細胞浸潤、線維化 ≥2.5mg/kg/日群：投与部位の皮膚紅斑 4週間の回復性試験後、いずれの投与量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ず、無毒性量は40mg/kg/日(全身毒性)、10mg/kg/日(局所毒性)と推定された。
カニクイザル (主試験：雌雄/各群3例、 回復性試験：雌雄/各群2例)	皮下/4週間	0、1、2、4	≥2mg/kg/日群：投与部位の軽微な浮腫 ≥1mg/kg/日群：投与部位における病理組織学的所見(軽微ないし軽度の浮腫、線維増殖、出血、筋細胞の変性/再生、皮下の混合細胞型炎症)の出現頻度及び重篤度の用量非依存的かつ可逆的なわずかな増加 観察所見は出現頻度及び程度が限定的かつ一過性/可逆的であったことから毒性とは考えられず、無毒性量は最高用量の4mg/kg/日と推定された。
カニクイザル (主試験：雌雄/各群3例、 回復性試験：雌雄/各群2例)	皮下/13週間	0、0.25、1、2、10	10mg/kg/日群：膵臓における顕著な炎症(血管炎)、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 2mg/kg/日以下の投与量でみられた病理組織学的変化は出現頻度及び重篤度が低いため毒性とは考えられず、無毒性量は2mg/kg/日と推定された。
カニクイザル (主試験：雌雄/各群3例、 回復性試験：雌雄/各群2例)	皮下/39週間	0、0.25、1、2、4、6	0.25、4及び6mg/kg/日群の各1例を早期に安楽死させた。 4及び6mg/kg/日群の2例：重度の皮膚潰瘍、びらん、及び肝線維化、肺浮腫、中等度の膵臓腺房細胞変性、腺房萎縮を伴う膵管変性/再生 最低用量から上皮組織の細胞浸潤及び小水疱変性を認めたが、これらの所見は4及び6mg/kg/日群の2例でびらん及び潰瘍に進行したことから有害とみなし、無毒性量は推定されず、最大耐量は2mg/kg/日であった。

(3) 遺伝毒性試験 (*in vitro*、ラット)⁴³⁾

ジルコプランの遺伝毒性は、細菌を用いる*in vitro*復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ細胞を用いる*in vitro*染色体異常試験で評価しました。また、SDラットの骨髄細胞を用いて*in vivo*小核試験も実施しました。

試験の種類	動物種/例数等	投与(処置)方法/ 期間等	投与量又は 処置濃度	結果
復帰突然変異 試験	<i>In vitro</i> (サルモネラ菌、 大腸菌)	プレート法/52±4時間	5、16、50、160、 500、1600、 5000µg/プレート	陰性：S9の存在下又は非存在 下で復帰突然変異コロニー数の 増加を引き起こさなかった。
染色体異常 試験	<i>In vitro</i> (初代培養ヒト 末梢血リンパ球)	ラット肝代謝活性化系 (S9)存在下及び 非存在下で3時間、 及びS9非存在下で 24時間	245、350、 500µg/mL	陰性：染色体異常、倍数性又は 核内倍加を伴う細胞の増加は、 S9処理の有無にかかわらず3時 間処理の培養では観察されな かった。
骨髄細胞を 用いた 小核試験	SDラット/雄 各群5例	皮下/2回 (24時間間隔)	0、125、250、 500mg/kg/日	陰性：骨髄細胞中に小核を有する 多染性赤血球の出現率の増加は 認められず、投与48時間後の 多染性/正染性赤血球比にも影響 を及ぼさなかった。

(4) がん原性試験⁴⁴⁾

ジルコプランのがん原性試験は実施していません。

安全性薬理試験及び毒性試験

(5) 生殖発生毒性試験(サル)⁴⁵⁾

ジルコプランの生殖発生毒性を評価するため、カニクイザルにおける雄受胎能試験、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を実施しました。また、カニクイザルの反復投与毒性試験において雌受胎能を評価しました。

試験の種類	動物種 (性別/例数)	投与方法/ 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	結果
雄受胎能に関する試験	カニクイザル (雄/各群6例)	皮下/13週間	0、1、2、4	死亡、一般状態の変化は観察されず、体重増加、精巣サイズ、臨床病理検査、免疫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。全動物の精子形成は完全であり、すべての精子形成段階が全動物の精巢に認められた。 無毒性量は4.0mg/kg/日と推定された。
反復投与毒性試験	カニクイザル (主試験：雌雄/各群3例、 回復性試験：雌雄/各群2例)	皮下/4週間	0、1、2、4	卵巣の形態学的評価に基づく雌動物の大半が成熟していた。また、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。また、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。
	カニクイザル (主試験：雌雄/各群3例、 回復性試験：雌雄/各群2例)	皮下/13週間	0、0.25、 1、2、10	
	カニクイザル (主試験：雌雄/各群3例、 回復性試験：雌雄/各群2例)	皮下/39週間	0、0.25、 1、2、4、6	
胚・胎児発生に関する試験	カニクイザル (雌/各群4例)	皮下/妊娠20日から 妊娠100日まで (80日間)	0、1、2、4	母動物の死亡、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。妊娠64日に2mg/kg/日群の1例で妊娠が失われたが、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。胎児の体重、体長測定、器官重量及び胎児検査に対するジルコプランの影響はなかった。 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／発達を示唆された。 無毒性量は4.0mg/kg/日と推定された。

ジルコプランはげっ歯類で薬理作用を示さないことから、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(FEED試験)は実施していません。

(6) 局所刺激性試験⁴²⁾

カニクイザル及びラットの反復投与毒性試験の中で投与部位における局所刺激性を評価したところ、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した。ラットでは一部の高用量群の動物でより反応が顕著であり、ラットの反復投与毒性試験では投与量がより高いためであると考えられました。

(7) その他の毒性試験^{32, 42, 46)}

乱用及び依存性評価

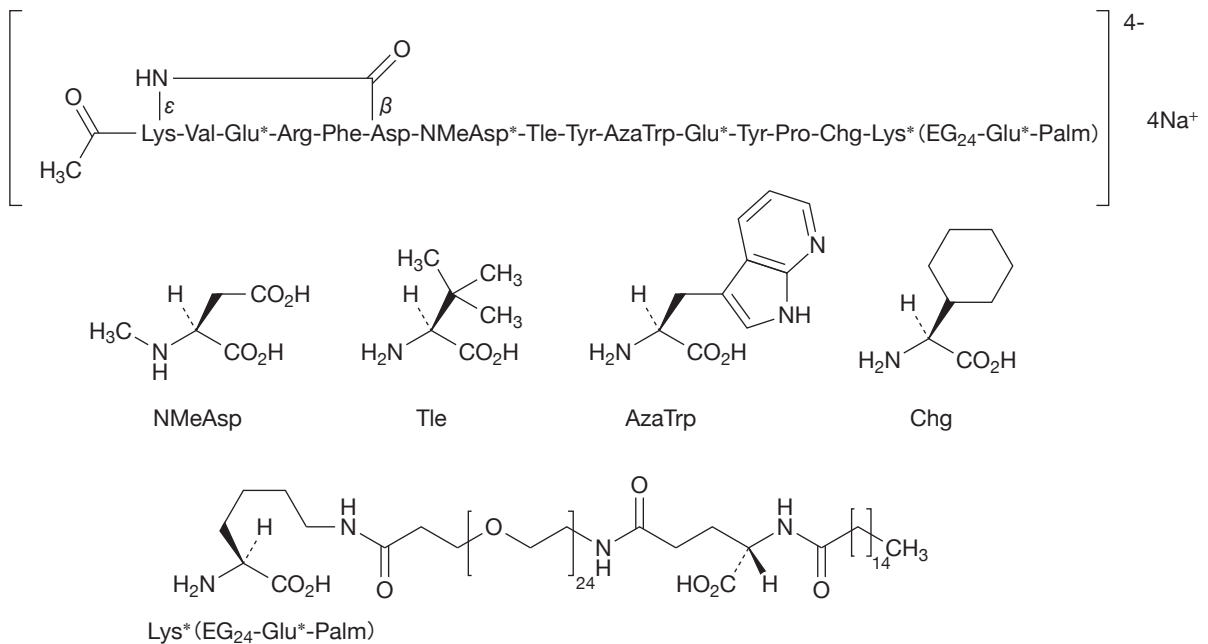
ジルコプランの乱用及び依存性を評価するための独立した*in vivo*非臨床試験は実施していませんが、環状ペプチドの一般的特性と一致して、ジルコプランは標的蛋白であるC5に対して選択性を示し³²⁾、*in vitro*パネルを用いた乱用性評価試験において、ジルコプランは、薬理的又は臨床的に意義のある濃度で、他の副次的標的のいずれにも結合しませんでした⁴⁶⁾。またGLP適用毒性試験の所見から、ジルコプランは動物(ラット、サル)において行動又は顕著な中枢神経系への影響を及ぼさないことが示されました⁴²⁾。

有効成分に関する理化学的知見

一般名： ジルコプランナトリウム (JAN)〔Zilucoplan Sodium (JAN)〕

化学名： 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 \rightarrow 1⁶)-lactam

構造式：



*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。

分子式： C₁₇₂H₂₇₄N₂₄Na₄O₅₅

分子量： 3650.1

分配係数：オクタノール/水分配係数 1.15

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。

製剤学的事項

■ 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3℃	36ヵ月	プレフィルドシリンジ	規格内
加速試験	25℃±2℃/60%±5%RH 及び 30℃±2℃/75%±5%RH	24ヵ月	プレフィルドシリンジ	分解生成物増加により規格外
苛酷試験	40℃±2℃/75%±5%RH	9ヵ月	プレフィルドシリンジ	分解生成物増加により規格外
光安定性試験	総照度120万lux・hr以上、 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	10日	プレフィルドシリンジ	分解生成物増加により規格外
			プレフィルドシリンジ +外箱	規格内

試験項目：(長期保存試験、加速試験、苛酷試験)性状、確認試験(UV/相対保持時間)、純度試験、定量、pH、浸透圧、無菌等
(光安定性試験)定量、純度試験

開
発
の
経
緯

特
性

下
ラ
グ
イ
ン
フ
ォ
ー
メ
ー
シ
ョ
ン
製
品
情
報

臨
床
成
績

薬
物
動
態

薬
効
薬
理

安
全
性
薬
理
試
験
及
び
毒
性
試
験

有
効
成
分
に
関
す
る
理
化
学
的
知
見

製
剤
学
的
事
項

取
扱
上
の
注
意
／
包
装
／
関
連
情
報

主
要
文
献

製
造
販
売
者
の
代
表
は
名
称
及
び
住
所
文
献
請
求
先
及
び
問
い
合
わ
せ
先
を
示
す

作
成
年
月

取扱い上の注意／包装／関連情報

取扱い上の注意

規制区分： 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

取扱い上の注意： 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か月以内に使用すること。

2. 本剤は外箱にいれた状態で遮光保存すること。

貯法： 2～8℃で保存

有効期間： 36か月

包装

ジルビスク皮下注16.6mgシリンジ：0.416mL [7本]

ジルビスク皮下注23.0mgシリンジ：0.574mL [7本]

ジルビスク皮下注32.4mgシリンジ：0.810mL [7本]

関連情報

承認番号： ジルビスク[®]皮下注16.6mgシリンジ：30500AMX00251000

ジルビスク[®]皮下注23.0mgシリンジ：30500AMX00252000

ジルビスク[®]皮下注32.4mgシリンジ：30500AMX00253000

承認年月日： 2023年9月25日

国際誕生年月日： 2023年9月25日（日本）

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

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。

再審査期間： 8年間

「保険給付上の注意」に関する情報：本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、2024年11月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされています。

主要文献

- 1) Wolfe GI et al.: Neurology. 1999; 52 (7): 1487-1489.
- 2) Muppidi S et al.: Muscle Nerve. 2011; 44 (5): 727-731.
- 3) Barnett C et al.: J Clin Neuromuscul Dis. 2012; 13(4): 201-205.
- 4) Barohn RJ et al.: Ann N Y Acad Sci. 1998; 841: 769-772.
- 5) Barnett C et al.: Neurol Clin. 2018; 36 (2): 339-353.
- 6) Thomsen JLS et al.: Front Neurol. 2020; 11: 596382.
- 7) Burns TM et al.: Neurology. 2010; 74 (18): 1434-1440.
- 8) Reilly MC, et al.: Pharmacoeconomics. 1993; 4 (5): 353-365.
- 9) EuroQol Group.: Health Policy. 1990; 16 (3): 199-208.
- 10) Gilhus NE.: N Engl J Med. 2016; 375 (26): 2570-2581.
- 11) Howard JF Jr.: Ann N Y Acad Sci. 2018; 1412 (1): 113-128.
- 12) 重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン作成委員会 編: 重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン2022, 南江堂.
- 13) Howard JF, et al.: Expert Opin Investig Drugs. 2021; 30 (5): 483-493.
- 14) Menon D et al.: Front Neurol. 2020; 11: 538.
- 15) Farmakidis C et al.: Neurol Clin. 2018; 36: 311-337.
- 16) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相二重盲検試験成績 MG0010試験 (承認時評価資料)
- 17) Howard JF Jr. et al.: Lancet Neurol. 2023; 22 (5): 395-406.
- 18) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相非盲検試験成績 MG0011試験 (承認時評価資料)
- 19) 社内資料: 海外第Ⅱ相二重盲検試験成績 MG0009試験 (承認時評価資料)
- 20) Howard JF, et al.: JAMA Neurol. 2020; 77 (5): 582-592.
- 21) 社内資料: 臨床薬理試験成績 UP0113試験 (承認時評価資料)
- 22) 社内資料: 母集団薬物動態解析結果 CL0508 (承認時評価資料)
- 23) 社内資料: 臨床薬理試験成績 UP0115試験 (承認時評価資料)
- 24) 社内資料: 血漿たんぱく結合 (承認時評価資料)
- 25) 社内資料: ラットにおける組織分布 (承認時評価資料)
- 26) 社内資料: 代謝 (承認時評価資料)
- 27) 社内資料: 臨床薬理試験成績 UP0114試験 (承認時評価資料)
- 28) 社内資料: 臨床薬理試験成績 UP0094試験 (承認時評価資料)
- 29) 社内資料: *In vivo*における薬物動態学的相互作用 (承認時評価資料)
- 30) Gable KL, Guptill JT.: Front Immunol. 2020; 10: 3052.
- 31) Tang G-Q et al.: Front Immunol. 2023; 14: 1213920
(本試験はUCB Ra Pharmaceuticalsの資金により実施された。著者はRa Pharmaceuticals又はUCB Pharmaの社員である)
- 32) 社内資料: C5に対する結合 (承認時評価資料)
- 33) 社内資料: C5a及びMACに対するELISAを用いたC5開裂の検出 (承認時評価資料)
- 34) 社内資料: 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 (承認時評価資料)
- 35) 社内資料: 補体古典経路及び第2経路における溶血阻害作用 (承認時評価資料)
- 36) 社内資料: 遺伝子変異型C5阻害作用 (承認時評価資料)

開発の経緯

特性

製品情報
トラングイブメーミン

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意
包装/関連情報

主要文献

製薬企業等の承認
名称及び住所文献請求先
及び問い合わせ先(各社)

作成年月

主要文献

- 37) 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(承認時評価資料)
- 38) 社内資料：4、13及び39週間反復投与毒性試験(承認時評価資料)
- 39) 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(承認時評価資料)
- 40) 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(承認時評価資料)
- 41) 社内資料：安全性薬理試験(承認時評価資料)
- 42) 社内資料：反復投与毒性試験(トキシコキネティクス評価を含む)(承認時評価資料)
- 43) 社内資料：遺伝毒性試験(承認時評価資料)
- 44) 社内資料：がん原性試験(承認時評価資料)
- 45) 社内資料：生殖発生毒性試験(承認時評価資料)
- 46) 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(承認時評価資料)

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む) / 作成年月

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

製造販売元

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

文献請求先及び問い合わせ先

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
〒160-0023 東京都新宿区西新宿8丁目17番1号
電話 0120-093-189
受付時間 9:00~17:30(土日・祝日・会社休日を除く)

作成年月

2026年6月

開発の経緯

特性

製品情報
ドラッグ・インフォメーション

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意
包装 / 関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
名称及び住所、文献請求
先及び問い合わせ先を含む

作成年月

製造販売元
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