

2024 年度 薬物治療塾 D コース前期 第1回目勉強会要旨

開催日時:2024 年 11 月 17 日(日) 13:10~16:20 (Web 会議システムを用いて実施)

対象:ジルビスク®皮下注 16.6・23.0・32.4mg シリンジ(ジルコプランナトリウム)

主な検討資料:インタビューフォーム(2024 年 7 月改訂(第 4 版))、審査報告書(審査報告(1)別紙 令和 5 年 7 月 12 日)、申請資料概要

論文名:Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalized myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study Lancet Neurology 2023; 22: 395-406

検討理由:全身型重症筋無力症に対し承認された薬剤、評価内容や特性を知りたい。

PK 特徴づけシート

薬物名(一般名):ジルコプランナトリウム

製品名(医薬品名): ジルビスク®皮下注 16.6・23.0・32.4mg シリンジ

参照資料: ①IF(2024 年 7 月改訂(第 4 版))②審査報告書(審査報告(1)別紙 令和 5 年 7 月 12 日)③申請資料概要

ジルコプラン Na は、ジルコプラン及び 2 つの主要代謝物(加水分解による RA102758、パルミトイル末端の ω -水酸化による RA103488)が認められている。薬理学的に活性を有する RA103488 は、日本人健康成人に本剤 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血漿中濃度の割合は約 7 %であった。ジルコプランに対する割合から PD 効果への影響は限定的と考え、PK パラメータはジルコプランを評価する。

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	-	iv 試験なし
Ae (%)	-	①p106 6. 代謝 (1)代謝部位及び代謝経路 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。 ③p129~ 2.7.6 個々の試験のまとめ 2.2 UP0114 試験[腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者を対象にジルコプランの薬物動態を評価する第 I 相、非盲検試験] 2.2.4.4 尿中薬物動態パラメータ 重度 RI 被験者及び腎機能正常被験者共に、ジルコプラン、RA102758 及び RA103488 の腎排泄量は最小限であった(ジルコプラン、RA102758 及び RA103488 の合計で総投与量の 1%未満)→Ae/F<1.0%
CLtot(mL/min)	-	②p24 外国人健康成人を対象とした第 I 相試験(UP0112 試験)表 19 投与量 0.4 mg/Kg から CL/F=0.4674mL/h/Kg→0.47ml/min(Wt 60Kg)
Vd(L)	-	②p24 外国人健康成人を対象とした第 I 相試験(UP0112 試験)表 19 投与量 0.4 mg/Kg から Vz/F=104.6ml/Kg→6.28L(Wt 60Kg)
fuP	<0.001 (平衡透析法)	②p21 6.2 臨床薬理試験 6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 ① 血漿タンパク結合 ヒト血漿に未変化体 10 及び 100 μ mol/L を添加し、平衡透析法により

		血漿タンパク結合率を検討した結果、いずれの濃度においても <u>99.9%超</u>であった(CTD 4.2.2.3.2)。 ヒト血漿に未変化体、代謝物 RA102758 及び RA103488 $1 \mu\text{mol/L}$を添加し、EScalate Equilibrium Shift Assay 法により血漿タンパク非結合率を検討した結果、未変化体、代謝物 RA102758 及び RA103488 でそれぞれ <u>0.17</u>、<u>0.14</u> 及び <u>0.66%</u>であった(CTD 4.2.2.3.3)。 ③ 2.6.4 薬物動態試験の概要文 p15 4. 分布 4.2 血漿たん白結合表 4-1 In vitro 血漿たん白結合より 非結合率<0.1% (平衡透析法)
B/P	0.73	③ 2.6.4 薬物動態試験の概要文 p16 4. 分布 4.3 ジルコプランの血球分配表 4-2 ジルコプランの血球分配より 0.70~0.76 (2~200μM)→0.73(中間値)

※Ae(%)は静注投与により得られた数値を原則とする。しかし、CL_{tot}とCLRの測定値があった場合、FとAe/Fの測定値があった場合は参考値として()内に算出した数値を記載することとした。

【特徴付け】

パラメータ*	計算値 **	基準	分類
Ae	(推定: Ae/F<1%)	<30%	腎外消失型
Vd	—		
EeR'	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。		消失能依存型
fuP	<0.001	<0.2	S

* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1) fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

パラメータ	総濃度	パラメータ	非結合形濃度
	決定因子		決定因子
CL _{tot}	fuB*CL _{inteR}	CL _{totf}	CL _{inteR}
CL _{sc}	fuB*CL _{inteR} /F	CL _{scf}	CL _{inteR} /F
AUC _{sc}	F*D/ fuB*CL _{inteR}	AUC _{scf}	F*D/ CL _{inteR}
CB _{ssave}	F*D/ τ / fuB*CL _{inteR}	CB _{ssavef}	F*D/ τ / CL _{inteR}

#臓器機能障害時

【各パラメータの変動因子による変化】

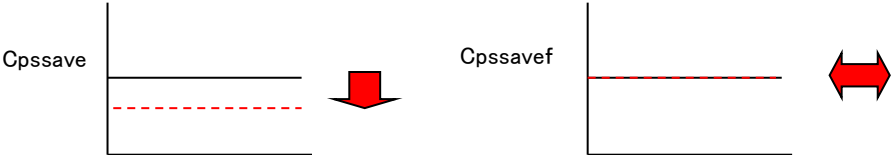
パラメータ	総濃度			
	変動因子の影響 * (変化を ↓、↑、↔ で記載)			
	fuB ↑	CL _{inteR} ↓	fuB ↑ < CL _{inteR} ↓	fuB ↑ > CL _{inteR} ↓
CL _{tot}	↑	↓	↓	↑

CLsc	↑	↓	↓	↑
AUCsc	↓	↑	↑	↓
CBssave	↓	↑	↑	↓
パラメータ	非結合形濃度			
	変動因子の影響*（変化を↓、↑、↔で記載）			
	fuB ↑	ClinteR ↓	fuB ↑<ClinteR ↓	fuB ↑>ClinteR ↓
CLtotf	－	↓	↓	↓
CLscf	－	↓	↓	↓
AUCscf	－	↑	↑	↑
CBssavef	－	↑	↑	↑

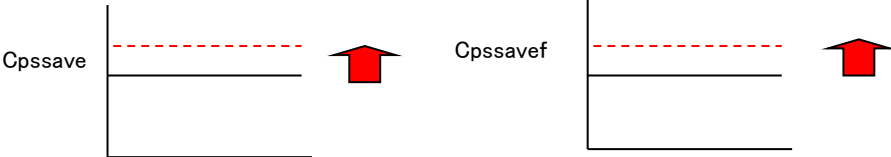
* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

①fuB の上昇



②ClinteR の低下



【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 24\text{hr}$

$kel = CL/Vd$ or $t_{1/2}$ の値を使用して算出

$t_{1/2} = 183\text{hr}$ （日本人 0.3 mg/Kg 単回投与時）

②p24 UP0113 試験

表 17 日本人及び外国人健康成人に本剤を単回皮下投与したときの未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

測定 対象	投与量 (mg/kg)	評価 例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (μg・h/mL)	AUC _{0-24h} (μg・h/mL)	
日本人	未変化体	0.1	4	1.58 (14.0)	3.02 [3.00, 6.02]	201 (2.2)	480.00 (12.9)	428.00 (12.5)
		0.3	4	3.77 (5.1)	3.03 [3.00, 3.05]	183 (8.4)	808.00 (9.1)	737.00 (8.6)
	RA102758	0.1	4	0.011 ^{b)}	145 ^{b)}	—	—	—
		0.3	4	0.089 (21.4)	146 [146, 146]	—	—	20.30 (39.4)
	RA103488	0.1	4	0.033 (9.5)	312 [312, 313]	—	—	16.80 (9.9)
		0.3	4	0.135 (29.8)	146 [146, 146]	—	—	60.60 (24.5)
外国人	未変化体	0.1	4	1.70 (4.4)	3.00 [3.00, 3.03]	174 (7.4)	439.00 (6.2)	401.00 (4.7)
		0.3	4	3.58 (8.8)	6.01 [3.00, 6.02]	165 (11.8)	653.00 (23.2)	607.00 (21.2)
	RA102758	0.1	4	0.012 ^{b)}	144 ^{b)}	—	—	—
		0.3	4	0.065 (29.9)	143 [143, 167]	—	—	11.90 (44.0)
	RA103488	0.1	4	0.036 (25.0)	228 [143, 313]	—	—	17.30 (27.3)
		0.3	4	0.211 (20.2)	143 [143, 167]	—	—	85.90 (16.3)

幾何平均値（変動係数）、—：未算出
 a) 中央値〔最小値、最大値〕、b) 1例（3例の血漿中濃度はBLQであった）

表 18 日本人及び外国人健康成人に本剤を反復皮下投与したときの未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

測定対象	測定日	評価例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)
日本人	未変化体	1日目	6	3.89 (17.3)	3.04 [1.00, 6.00]	76.60 (13.0)
		14日目	6	13.30 (14.4)	3.00 [1.00, 3.08]	272.00 (14.6)
	RA102758	1日目	6	0.051 (18.3)	23.7 [23.7, 23.7]	0.503 (18.6)
		14日目	6	1.61 (25.2)	23.0 [1.00, 23.2]	34.70 (24.1)
	RA103488	1日目	6	0.060 (25.3)	23.7 [23.7, 23.7]	0.658 (29.4)
		14日目	6	0.889 (32.5)	14.5 [1.00, 23.2]	19.00 (29.1)
外国人	未変化体	1日目	6	4.13 (7.9)	5.99 [3.00, 6.02]	81.60 (5.5)
		14日目	6	12.30 (10.6)	3.00 [3.00, 6.00]	259.00 (11.4)
	RA102758	1日目	6	0.050 (14.9)	23.7 [23.6, 23.9]	0.479 (15.9)
		14日目	6	1.27 (20.6)	13.0 [0.0, 23.0]	28.10 (20.4)
	RA103488	1日目	6	0.084 (19.2)	23.7 [23.6, 23.9]	0.900 (23.7)
		14日目	6	1.11 (9.6)	2.02 [0.00, 23.0]	24.9 (8.5)

幾何平均値（変動係数%）、—：未評価
 a) 中央値〔最小値、最大値〕

$$\tau = n \cdot t_{1/2} \text{ より } n = 0.13$$

$$\text{蓄積係数} = 1 / [1 - (1/2)^n] = 11.6$$

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

反復投与試験(表 18)日本人の未変化体の測定結果から

$$C_{\max} 14 \text{ 日目} / 1 \text{ 日目} = 13.3 / 3.89 = 3.4 \rightarrow \text{算出した蓄積係数と乖離}$$

【定常状態到達時間】

$$\text{定常状態到達時間} = (4 \sim 5) \times t_{1/2} = (4 \sim 5) \times 183 = 732 \sim 915 = 30.5 \sim 38.1 \text{ days}$$

・上記結果と、実データとの比較について検討を行う

- 健康成人から得られた PK パラメータから得られる消失速度から $t_{1/2}$ を算出 ($t_{1/2} = \ln 2 / K_{el} \rightarrow 154 \text{ hr}$)。算出値は、実測値とおおよそ同じであることから、flip-flop 現象 ($K_a \ll K_{el}$ による $t_{1/2}$ の延長) は起きていないと考えられる。
- 算出値から、未変化体の定常状態到達には、1 ヶ月程度かかると考えられる。反復投与試験(表 18)では、15 日目以降は測定されていない。簡易的に 1-compartment model で考察した場合、測定ポイントの 14 日目は $2 \times t_{1/2}$ であることから、14 日目の定常状態濃度到達度は $1 - (1/2)^2$ となり、予測した濃度推移とは異なっている。
- UP0112 試験において、ジルコプラン 0.05~0.40mg/kg を単回投与した時、血漿中ジルコプラン濃度と曝露量は用量の増加に伴って上昇し、おおむね用量比例的に上昇した。ジルコプラン 0.20mg/kg を反復投与した時、Day 1 と比較して Day 7 には $C_{\max}$ が約 2.9 倍 (7266ng/mL) 上昇し、AUC_{tau} が約 3 倍 (151300h·ng/mL) 増加した。(③2.7.6 個々の試験のまとめ p15~ 参照) ジルコプラン投与後、標的部位での最大結合量へ速やかに到達、その濃度を超えるジルコプランが投与されているため、線形の濃度推移を示すのではないかと考える。

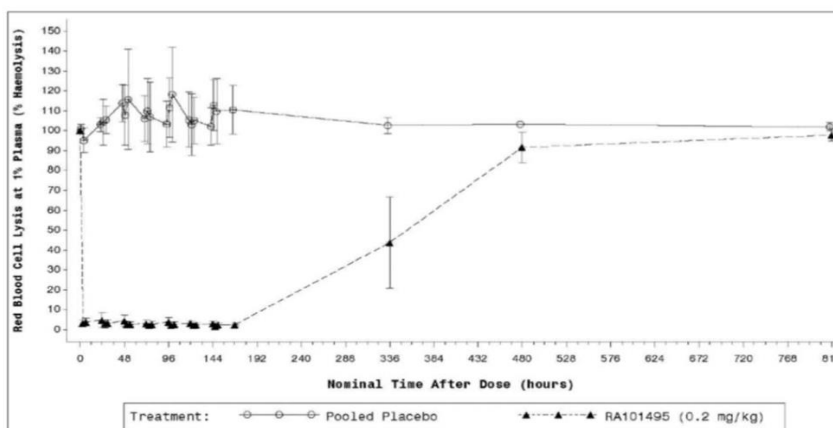
参考: 1 日 1 回の根拠

③ 2.5 臨床に関する概括評価 p23 3.2 ジルコプランの臨床薬理の概要

第 1 相臨床試験でジルコプラン 0.3mg/kg を単回投与した時、すべての被験者で補体活性(sRBC 溶血阻害)が速やかかつ完全に抑制された。ジルコプランを連日反復投与した UP0112 試験(7 日間)及び UP0113 試験(14 日間)では、ベースラインからの補体活性阻害率の変化量の平均値が Day 1 に 95%超に到達し、投与期間をとおしてこの阻害率が維持され、最終投与 24 時間後では 97%であった。投与 48 時間後における補体活性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 88%及び 0.2mg/kg コホートで 60%であり、完全な補体阻害(95%超)の達成に、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。

③ 2.7.2 臨床薬理試験 2.2.1.1.2 薬力学 p19~

図 2-4 sRBC 溶血率の経時変化：反復投与-UP0112 試験 (PD 解析対象集団)



CSR=clinical study report; PD=pharmacodynamic; RA101495=zilucoplan; SC=subcutaneous; SD=standard deviation;
sRBC=sheep red blood cell
図はジルコプランを 1 日 1 回 7 日間反復 SC 投与した時の sRBC 溶血率の平均値±SD を示す。
Note: UP0112 is a legacy Ra Pharma study, and the data are as reported in the CSR.
Note: Error bars represent the SD.
Data source: UP0112 CSR Figure 14.2.2.5b

文献評価シート

薬物名(一般名): ジルコプランナトリウム

製品名(医薬品名): ジルビスク®皮下注 16.6・23.0・32.4mg

論文名: Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalized myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study

Lancet Neurology 2023; 22: 395-406

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。 既存薬: eculizumab(ソリリス®) ravulizumab (ユルトミリス®) いずれも点滴静注	☒ Y ☐ N ☐ NA	p. 397 Method の上 Thus, we chose 0.3 mg/kg for this study~
Introduction の限界点 ・dualaction と新規性があるような印象を与えるが、既存薬との違いについての記載が不足しており不十分ではないか。 ・phase2 の結果についての記載が不足しているではないか。		

Method		
2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。	☒ Y ☐ N ☐ NA	p.397 Study design and participants Randomisation and masking 割り付け比 1:1
3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準(inclusion criteria)や除外基準(exclusion criteria)の記載があるか。 組み入れ基準: ・スクリーニング時に重症筋無力症(MGFA disease class II-IV)と診断され、AChR 自己抗体の血清学的検査が陽性 ・結合 AChR 自己抗体陽性 ・重症筋無力症の日常生活動作(MG-ADL)スコア(0~24 点)が 6 以上 ・QMG スコア(0~39 点)が 12 以上 ・投与の 14 日前までに 4 価または血清型 B の髄膜炎菌ワクチンを接種 除外基準: ・12 ヶ月以内の胸腺摘出術、または試験期間中の胸腺摘出術の予定あり ・甲状腺機能異常 ・筋特異的チロシンキナーゼ自己抗体の血清学的検査陽性 ・筋力低下が固定していると判断される ・髄膜炎菌感染の既往 ・2 週間以内の全身感染症 ・4 週間以内の抗菌薬静脈内投与 ・補体制剤の投与歴 ・12 ヶ月以内のリツキシマブ投与 ・4 週間以内の免疫グロブリン、血漿交換	☒ Y ☐ N ☐ NA	p.397 Study design and participants
4. 再現可能となるような詳細な各群の介入(治療やプロトコル)についての記載があるか。	Y ☒ N ☐ NA	p. 397 Procedures ・試験薬は自宅で投与 ・コンプライアンスの確認方法の記載なし ・3 つの固定用量についての説明がない。

		詳細な記載とは言えない印象 重症筋無力症の治療薬: Table 1: Patient demographics and baseline characteristics
5. 事前に特定され明確に定義された主要(副次的)評価項目(primary endpoint、secondary endpoints)について記載があるか 主要評価項目: 12 週目の MG-ADL スコアのベースラインからの変化量 (主な)副次評価項目: 12 週目の QMG スコア,重症筋無力症複合(MGC)スコア,重症筋無力症 QOL 15 項目改訂版(MG-QoL 15r)のベースラインからの変化量	☒Y ☐N ☐NA	p. 398 Outcomes
6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。	☒Y ☐N ☐NA	MGFA 分類(MG の重症度クラス分類 I ~ V)
7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。	☐Y ☐N ☒NA	
8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 α、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側(片側)検定についての記載を含む。	☒Y ☐N ☐NA	p. 398 Statistical analysis The target sample size calculation was ~ 組み入れ数: 156 名 α: 5%(両側) 検出力: 94% Δ 2.3 MG-ADL スコア (SD 3.7)
9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。 臨床的に意味のある差: MG-ADL スコア 2 点 QMG スコア、MGC スコア 3 点 MG-QoL 15r の臨床的に意味のある差は未確立 MG-ADL スコア 臨床試験における主要評価項目として、また臨床現場や医療経済評価におけるエンドポイントとして用いられている。	☒Y ☐N ☐NA	p.398 Outcomes
10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。	☐Y ☐N ☒NA	
11. ブラインドについての記載があるか(患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。	☒Y ☒N ☐NA	p.397 Randomisation and masking ブラインド方法の記載なし
12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。	☒Y ☐N ☐NA	p.398 Statistical analysis 15 行目~ 主要評価項目及び副次評価項目(連続変数の QMG, MGC, and MG-QoL 15r スコア): MMRM を用いた ANCOVA 感度分析あり 多重性の回避手順の記載あり
13. 資金提供者と他の支援者(薬剤の供給者など)の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。	☒Y ☐N ☐NA	p.399 Role of the funding source p.405 Contributors Declaration of interests

Method の限界点

- ・コンプライアンスの確認方法が不明瞭。だれが実際に投与しているのかが明らかでない。
- ・投与手技の確認(自己注射の場合の技術、薬剤の管理能力など)方法が明らかでない。
- ・zilucoplan の3つの固定用量についての記載がない。
- ・試験期間12W、安全性の確認には短い。
- ・併用薬についての記載が不足しているのではないか。

- ・耐性(これまで投与されていた薬剤の影響)についても含めた試験。
- ・検出力が高すぎるのではないか(元の組み入れ人数の設定が多いところにコロナの影響を考慮し、さらに増やしている)

Results		
14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。	■Y □N □NA	p. 398 Figure 1: Trial profile
15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者(脱落者)や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。	■Y □N □NA	p. 398 Figure 1: Trial profile
16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。	■Y □N □NA	p スクリーニング期間: 2019.9. 17~2021.9.10 この記載から判断可能
17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	□Y □N ■NA	
18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。	■Y □N □NA	p.400 Table 1: Patient demographics and baseline characteristics 白人が多い MGFA disease class: II ~ III IV5% ステロイド使用: zilucoplan >placebo group 胸腺摘出術 zilucoplan >placebo group
19. 有効性・安全性の各解析における解析集団(分母となる数)の記載があるか。	■Y □N □NA	p.399 2 目目のパラグラフ We did the primary efficacy analysis~ 有効性: mITT 安全性: safety set 其々、定義記載あり
20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比(ハザード比)が信頼区間とともに記載されているか。平均値(中央値)を記載する際、標準偏差(レンジ、四分位値)も記載しているか。	■Y □N □NA	p.400 Table 2: Summary of primary and secondary efficacy outcomes には HR 比なし 下から 5 行目 ~ 12W 目までにレスキュー治療を要した累積被験者数の HR 比について記載あり
21. 解析で得られるP値が記載されているか。	■Y □N □NA	p.400 Table 2: Summary of primary and secondary efficacy outcomes p.401 Figure 2: Least squares mean change from baseline in MG-ADL, QMG, MGC, MG-QoL 15r, and neuro-QoL fatigue scores
22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。	■Y □N □NA	p.403 Table 3: Summary of adverse events (safety set) zilucoplan >placebo group 注射部位反応 下痢

		打撲 リパーゼ上昇 アミラーゼ上昇 上咽頭炎 UTI
Result の限界点 ・sRBC lysis assay による PD analysis の結果は、zilucoplan の臨床的効果の推移を裏付ける(1W 目から効果指標に変化が認められる)。一方、placebo の臨床的効果の推移が zilucoplan と似ており(1W 目から変化が認められる)、プラセボ効果が高いことが考えられる。評価自体が客観性を欠いていることが影響しているのか。 ・zilucoplan の効果には限界が認められる(効果安定)。 ・レスキュー治療を要した被験者は、2 群で統計学的に差が認められていない。 ・anti-drug antibodies が zilucoplan、placebo 群いずれにも認められている。 ・発現した感染症が重篤でなかった。髄膜炎菌による感染症はなかった。(発現しやすい被験者を組み入れていない) ・連日投与の煩わしさは結果に影響しているのかどうか。 ・zilucoplan の3つの固定用量についての記載がなく、影響がわからない。		

Discussion		
23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか	■Y □N □NA	臨床的に意味のある差を予め定義している
24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。	■Y ■N □NA	p.404 既存の補体阻害剤の欠点(弱点: 静注 vs 皮下注 自己注射)から、zilucoplan の有用性が強調されているものの、試験は静注と皮下注 自己注射の効果の比較ではないので憶測での記載になるのではないのか 一方、脱落した被験者が少なく、12W の試験終了したほぼすべての被験者が長期試験に参加しているのは有用性を示唆するものなのかもしれない
25. 試験の限界について記載があるか。	■Y □N □NA	p.404 右側 Limitations of RAISE include ~ 被験者の人種の偏り 試験期間(長期の安全性・有効性は、進行形の長期試験の結果まち) 選択バイアス placebo 効果
26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。	■Y □N □NA	p.405 In conclusion, ~

Discussion の限界点

- ・既存の補体阻害剤の欠点(弱点: 静注 vs 皮下注 自己注射)から、zilucoplan の有用性が強調されているものの、試験は静注と皮下注 自己注射の効果の比較ではないので憶測での記載になるのではないのか。
- ・一方、脱落した被験者が少なく、12W の試験終了したほぼすべての被験者が長期試験に参加しているのは有用性を示唆するものなのかもしれない。
- ・placebo 効果が高いことに関する評価が不足している。疾患の特性に関係しているのか? placebo 効果を踏まえて被験者に説明しているのかどうか。
- ・コンプライアンスの状況が不明瞭であることから、有効性と安全性への影響に注意が必要となる。
- ・MG-ADL は、患者の主観が影響する。
- ・MGFA class IV の組み入れが少ないため、当該患者への適応は有効性及び安全性を注視していく必要がある。
- ・試験期間が短い。(長期試験継続中)
- ・併用薬の影響についての議論が不足しているのではないのか。

Y: はい、N: いいえ、NA: Not Applicable 該当しない

