目次

2.5　臨床に関する概括評価 6
2.5.1　製品開発の根拠 6
2.5.1.1　薬理学的分類 6
2.5.1.2　予想される適応症及び用法・用量 6
2.5.1.3　科学的背景及び根拠 6
2.5.1.3.1　発作性夜間ヘモグロビン尿症の概要 6
2.5.1.3.2　現在利用可能な治療法 7
2.5.1.3.3　アンメットメディカルニーズ 8
2.5.1.3.4　発作性夜間ヘモグロビン尿症の治療にペグセタコプランを使用する根拠 8
2.5.1.4　各国規制当局との協議状況 9
2.5.1.4.1　医薬品医療機器総合機構（PMDA）との協議 9
2.5.1.4.2　米国食品医薬品局（FDA）との協議 10
2.5.1.4.3　欧州医薬品庁（EMA）との協議 10
2.5.1.5　臨床開発計画の概要 11
2.5.1.6　国内臨床データパッケージ 13
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 19
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 20
2.5.3.1　薬物動態 20
2.5.3.1.1　健康被験者－単回及び反復皮下投与 20
2.5.3.1.2　日本人被験者と外国人被験者の比較 20
2.5.3.1.3　特別な患者集団：高度腎機能障害患者と健康被験者との比較 21
2.5.3.1.4　発作性夜間ヘモグロビン尿症患者－反復皮下投与 21
2.5.3.2　免疫原性 21
2.5.3.3　薬力学 23
2.5.3.4　ペグセタコプランとの薬物相互作用の可能性 24
2.5.3.5　ペグセタコプランの薬物動態-心電図解析 24
2.5.3.6　母集団薬物動態解析 24
2.5.3.7　薬物動態／薬力学解析 25
2.5.3.7.1　発作性夜間ヘモグロビン尿症患者での曝露とヘモグロビンの反応との関係 25
2.5.3.7.2　発作性夜間ヘモグロビン尿症患者での曝露と乳酸脱水素酵素の反応との関係 25
2.5.4　有効性の概括評価 27
2.5.4.1　APL2-302 試験（第 III 相ピボタル試験） 30
2.5.4.1.1　有効性の結果－16 週間の無作為化投与期間 30
2.5.4.1.2　有効性の結果―ベースラインから Week 48 まで 37
2.5.4.1.3　有効性の評価に裏付け試験を加えた根拠 38
2.5.4.2　全試験を通しての結果の比較 39
2.5.4.2.1　有効性の結果 39

2.5.4.2.1.1　ヘモグロビン値 40
2.5.4.2.1.2　輸血回避割合 41
2.5.4.2.1.3　網赤血球数 42
2.5.4.2.1.4　LDH 値 42
2.5.4.2.1.5　FACIT-Fatigue スコア 43
2.5.4.2.1.6　有効性のその他の副次評価項目 44
2.5.4.2.2　薬力学の結果 44
2.5.4.2.3　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 46
2.5.4.2.4　効果の持続、薬耐性 48
2.5.4.2.5　考察 48
2.5.5　安全性の概括評価 50
2.5.5.1　発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした完了した臨床試験での安全性評価 52
2.5.5.1.1　比較的よく見られる非重篤な有害事象 52
2.5.5.1.2　死亡及び重篤な有害事象 53
2.5.5.1.2.1　死亡 53
2.5.5.1.2.2　重篤な有害事象 54
2.5.5.1.3　有害事象による中止 55
2.5.5.1.4　治験薬と関連のある TEAE 56
2.5.5.1.5　注目すべき有害事象 57
2.5.5.1.5.1　注射部位反応 57
2.5.5.1.5.2　感染症 58
2.5.5.1.5.3　血栓症及び溶血性障害 60
2.5.5.1.5.4　過敏症 61
2.5.5.1.6　その他の安全性評価項目 63
2.5.5.1.7　特別な患者集団及び状況下における安全性 64
2.5.5.1.7.1　日本人部分集団解析 64
2.5.5.1.7.2　その他の内因性要因 65
2.5.5.2　継続中の全身投与試験の安全性（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点） 66
2.5.5.3　考察と結論 66
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 68
2.5.6.1　治療の背景 68
2.5.6.1.1　疾患又は症状 68
2.5.6.1.2　現行の治療 69
2.5.6.2　ベネフィット 69
2.5.6.3　リスク 71
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 73
2.5.6.5　結論 76

2.5.6.6　補遺 76
2.5.7　参考文献 77

表目次

表 2.5-1　特定医療費（指定難病）受給者証所持者数 7
表 2.5-2　国内臨床データパッケージ 14
表 2.5-3　APL2-302 試験の各投与群の説明 28
表 2.5-4　死亡の一覧 54

図目次

図 2.5-1　治験デザイン（APL2-302 試験） 28
図 2.5-2　治験デザイン（APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験） 29
図 2.5-3　治験デザイン（APL-CP0514 試験） 30
図 2.5-4　ヘモグロビン値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）の推移（APL2-302 試験：無作為化投与期間、ITT、MMRM モデル、輸血による打ち切りあり） 33
図 2.5-5　輸血回避割合、網赤血球数、LDH 値及び FACIT-Fatigue スコアの非劣性マージン及び統計量のフォレストプロット（APL2-302 試験：無作為化投与期間、ITT） 35

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AH50	alternative complement pathway hemolytic activity	代替経路補体活性
AP50	alternative complement pathway hemolytic activity	代替経路補体活性
APL-2	pegcetacoplan	ペグセタコプラン
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the drug concentration-time curve from time 0 to infinity	時間 0 から無限時間までの濃度–時間曲線下面積
AUC_{tau}	area under the serum drug concentration-time curve over the dosing interval	投与間隔の血清中濃度–時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性蛋白質
C3	complement component 3	補体 C3
C5	complement component 5	補体 C5
$C_{avg,ss}$	steady-state average drug concentration	定常状態での平均血清中濃度
CH50	total hemolytic complement activity assay	総溶血補体価
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	maximum serum concentration	最高血清中薬物濃度
$C_{max,ss}$	steady-state maximum drug concentration	定常状態での最高血清中濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CrCl	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
EC_{50}	achieve 50% of the maximal response	最大の改善の 50%
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E_{max}	estimated maximal proportional change from baseline	推定最大比例変化量
E-R	exposure-response	曝露－反応
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue	慢性疾患治療の機能的評価の疲労評価基準
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GPI	glycophosphatidylinositol	グリコシルホスファチジルイノシトール
ICH	International Council for Harmonisation (of Technical Requirements for Registration of	医薬品規制調和国際会議

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
	Pharmaceuticals for Human Use)	
ITT	intent-to-treat set	Intent-to-treat 解析対象集団
LASA	linear analog scale assessment	直線アナログスケール評価
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MAC	membrane attack complex	膜侵襲複合体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	mixed effect model for repeated measures	反復測定による混合効果モデル
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion-transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PD	pharmacodynamic	薬力学
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PIGA	phosphatidylinositol glucan class A	ホスファチジルイノシトールグルカンークラス A
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PR	－	心電図における P 波の始まりから Q 波の始まりまでの時間
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
QRS	－	心電図における Q 波の始まりから S 波の終わりまでの時間
QT	－	心電図における Q 波の始まりから T 波の終わりまでの時間
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
TEAE	treatment emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
t_{max}	time to maximum concentration	最高濃度到達時間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
V_z/F	apparent total volume of distribution	見かけの分布容積

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

ペグセタコプラン（APL-2）は発作性夜間ヘモグロビン尿症、寒冷凝集素症、補体依存性腎症及び筋萎縮性側索硬化症の治療薬として世界中で開発されている補体阻害薬である。これらの適応症ではいずれもペグセタコプランの開始用量として 1080 mg を週 2 回皮下投与している。また、ペグセタコプランは加齢黄斑変性に対する治療薬（硝子体内投与）としても開発されている。

ペグセタコプランは、米国 Apellis 社により発作性夜間ヘモグロビン尿症及びその他の適応で開発されており、米国以外でのペグセタコプランの全身投与製剤の薬事申請及び販売は、Apellis 社と Sobi 社間で締結した共同開発契約に従い Sobi 社が実施することとしている。

米国、欧州、イギリス、オーストラリア及びサウジアラビアでは、ペグセタコプランは発作性夜間ヘモグロビン尿症の治療薬として承認されている。本承認申請は日本での発作性夜間ヘモグロビン尿症の承認取得を目的としている。

2.5.1.1　薬理学的分類

ペグセタコプランは 40 kDa の直鎖型ポリエチレングリコール（PEG）分子の各末端に共有結合した 2 つの同一のペンタデカペプチドから成る対称分子である。ペグセタコプランのペプチド部分は補体 C3（C3）及び C3b に結合し、補体カスケードの上流を阻害することにより発作性夜間ヘモグロビン尿症の血管内溶血及び血管外溶血の両方を制御する C3 阻害薬である（Mastellos et al. 2018）。

2.5.1.2　予想される適応症及び用法・用量

効能又は効果

発作性夜間ヘモグロビン尿症

効能又は効果に関連する注意

抗補体（C5）抗体製剤で十分な効果が得られない成人の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に限る。

用法・用量

通常、成人には、ペグセタコプランとして 1 回 1080 mg を週 2 回皮下投与する。なお、十分な臨床効果が得られない患者には、1 回 1080 mg を 3 日に 1 回の間隔で皮下投与することができる。

2.5.1.3　科学的背景及び根拠

2.5.1.3.1　発作性夜間ヘモグロビン尿症の概要

発作性夜間ヘモグロビン尿症は慢性的な補体介在性溶血を特徴とし、主にホスファチジルイノシトールグリカンークラス A（PIGA）遺伝子の体細胞変異によって誘発される。この遺伝子変

異はグリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）の生合成を阻害して成熟血液細胞表面のGPI アンカー型補体調節タンパク質を欠損させるため、細胞は補体による攻撃に曝されることになる（Schrezenmeier et al. 2020）。発作性夜間ヘモグロビン尿症は、生命を脅かす可能性のある、稀で慢性かつ後発性の血液疾患であり、補体を介した消耗性の溶血性貧血、骨髄機能不全及び血栓症のリスクを高める特徴がある。制御されていない補体活性化は、補体 C5（C5）依存的な膜侵襲複合体（MAC）を介する血管内溶血、及び赤血球表面への C3 フラグメントの蓄積を介する血管外溶血を誘導する（Risitano et al. 2009、Risitano et al. 2019）。

発作性夜間ヘモグロビン尿症による疾病負荷は大きく、高頻度にみられる症状は疲労（80%）、呼吸困難（64%）、及びヘモグロビン尿症（62%）である。発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の多くは、血栓塞栓症リスクの顕著な増加など、慢性的な溶血に起因する臨床的に重大な血液学的転帰をたどり、最終的には標的臓器が障害されて死に至る（Schrezenmeier et al. 2014）。

発作性夜間ヘモグロビン尿症の診断基準は日本（発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド：令和 1 年改訂版）、米国及び欧州でも概ね同じである。発作性夜間ヘモグロビン尿症は 1 年間に 100 万人あたり 1～10 人の割合で発生し、診断年齢の中央値は 30 代前半であり、患者の男女比に差はなく、明らかな民族的又は地理的な傾向は認められない（Stern and Connell 2019）。日本での発作性夜間ヘモグロビン尿症の有病率は 100 万人あたり約 3.6 人と推定されている（Ohno 2000）。

国内の中等症以上の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者数は、2015 年度から 2019 年度の特定医療費受給者証所持者数から、2019 年度は 844 名と報告されている（表 2.5-1）。

表 2.5-1　特定医療費（指定難病）受給者証所持者数

年度	2015	2016	2017	2018	2019
発作性夜間ヘモグロビン尿症	342 名	441 名	622 名	764 名	844 名

出典：難病情報センター、2015～2019 年度の特定医療費受給者証所持者数

2.5.1.3.2　現在利用可能な治療法

C5 阻害薬が承認されるまでは、発作性夜間ヘモグロビン尿症の管理法は輸血、鉄やミネラルの補充、抗凝固療法などの支持療法のみであった。しかし、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者では血栓塞栓症の臨床徴候が認められない患者や抗凝固薬の予防的投与を受けている患者であっても血栓塞栓リスクが依然として高く、抗凝固薬の予防的投与はそれ自体が出血性合併症のリスク増加と関連している（Hill et al. 2017、Hillmen et al. 1995）。発作性夜間ヘモグロビン尿症を根治できる可能性のある唯一の治療法は同種骨髄移植であるが、合併症発生率及び死亡率が極めて高いため、C5 阻害薬が使用可能な国では、ほとんどの場合、もはや適切な治療の選択肢とはみなされていない（Hillmen et al. 1995、Parker et al. 2005、Peffault de Latour et al. 2012）。

現在、発作性夜間ヘモグロビン尿症を適応症として承認されている治療法は抗 C5 抗体であるエクリズマブ及びラブリズマブの静脈内投与のみである。日本ではそれぞれ 2010 年（ソリリス点

滴静注 添付文書 2022）及び 2019 年（ユルトミリス点滴静注 添付文書 2022）に承認され、現時点では日本（発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド：令和 1 年改訂版）、米国及び欧州での発作性夜間ヘモグロビン尿症の標準治療となっている。

2.5.1.3.3 アンメットメディカルニーズ

エクリズマブとラブリズマブは C5 に高い親和性で特異的に結合するヒト化モノクローナル抗体であるという点で同じである。これらの薬剤は C5a 及び C5b への開裂を阻害し、C5b-9 終末補体複合体の形成を阻害する。C5 阻害薬はこれらの作用機序と一貫して、乳酸脱水素酵素（LDH）値を指標とする血管内溶血を制御することが示されている。C5 阻害薬は血管内溶血を制御するが、発作性夜間ヘモグロビン尿症の赤血球への C3 フラグメントの蓄積による血管外溶血を制御することはなく、むしろ蓄積を促進させて更なる溶血を引き起こす（Risitano et al. 2009、Risitano et al. 2019）。

C5 阻害により LDH 値が比較的良好にコントロールされていても、ヘモグロビン低値、網赤血球数及びビリルビン値の上昇が認められ、持続的な輸血の必要性及び持続的な倦怠感を患者が訴える場合は疾患の活動性が持続していることを示している。したがって、既存治療のベネフィットを有意に上回り、許容可能な安全性プロファイルを示す発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の治療選択肢に対する医学的ニーズは依然として残っている。このようなニーズを満たすために、本剤開発に至った。

C5 阻害薬の最も重大な副作用は、ナイセリア感染のリスクが著しく高いことである。軽減策として、4 価ワクチン又は血清型 B 髄膜炎菌ワクチンの接種及び必要に応じた抗生物質の予防投与がある（Stern and Connell 2019）。ワクチン接種が行われているにも関わらず、エクリズマブ上市後かなりの時間が経過しても、エクリズマブの使用に伴う髄膜炎菌感染が報告され続けている（McNamara et al. 2017）が、これは予想されたことである。莢膜形成細菌は、補体活性化に続いて形成される MAC が莢膜形成細菌のリポ多糖カプセル内に挿入されることによってのみ、迅速かつ直接的に死滅する（Walport 2001）。このプロセスは獲得免疫に依存しないため、免疫グロブリン産生を目的としたワクチン接種によってこのプロセスが増強されることはない。

2.5.1.3.4 発作性夜間ヘモグロビン尿症の治療にペグセタコプランを使用する根拠

ペグセタコプランは、補体カスケードの上流を阻害することにより発作性夜間ヘモグロビン尿症の血管内溶血及び血管外溶血の両方を制御する C3 阻害薬である。C5 阻害薬であるエクリズマブ及びラブリズマブは作用機序が類似しているが、ペグセタコプランの化学構造及び作用機序はエクリズマブ及びラブリズマブとは異なっている。ペグセタコプランは 40 kDa の直鎖型 PEG 分子の各末端に共有結合した 2 つの同一のペンタデカペプチドから成る対称分子である。ペグセタコプランのペプチド部分は C3 及び C3b に結合して補体カスケードを幅広く阻害し血管内溶血及び血管外溶血の両方を制御することにより、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の臨床的転帰を C5 阻害薬よりも改善する（Mastellos et al. 2018）。

ペグセタコプランについて、C5 阻害薬で認められている髄膜炎菌感染のリスクプロファイルと同様かどうかは不明である。APL2-302 試験の薬力学（PD）評価では、ペグセタコプラン単独投

与群での補体古典経路及び代替経路の溶血活性に対するダウンレギュレーションの程度は、エクリズマブ単独投与群よりも少ないことが示されている（第 2.7.2.2.2.3.4.2 項）。Week 16 での各投与群の総溶血補体価（CH50）及び代替経路補体活性（AH50）の平均値は以下のとおりであった。

- ペグセタコプラン群の CH50 の平均値は 118.2 U/mL（ベースラインからの変化量：110.5 U/mL）であり、CH50 の基準範囲内（58～138 U/mL）であった。エクリズマブ群の CH50 の平均値は 16.4 U/mL（ベースラインからの変化量：5.7 U/mL）であった。
- ペグセタコプラン群の AH50 の平均値は 66.2 U/mL（ベースラインからの変化量：29.4 U/mL）、エクリズマブ群の AH50 の平均値は 45.3 U/mL（ベースラインからの変化量：9.3 U/mL）であった（AH50 の基準範囲：76～176 U/mL）。

したがって、ペグセタコプランは莢膜形成細菌感染を防御する重要な因子である補体（Walport 2001a、Lewis et al. 2014）の古典経路及び代替経路の溶血活性をエクリズマブより高く維持しながら、患者に対してベネフィットをもたらすと考えられる。

2.5.1.4　各国規制当局との協議状況

2.5.1.4.1　医薬品医療機器総合機構（PMDA）との協議

医薬品医療機器総合機構（PMDA）と[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号：#[redacted]）を行い、[redacted]について相談した。その結果、[redacted]こととし、[redacted]こととした。

[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号：#[redacted]）では、[redacted]について相談した。相談の結果、[redacted]との見解を得た。また、[redacted]助言を得た。さらに、[redacted]助言を得た。

[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号：#[redacted]）では、[redacted]について相談した。相談の結果、[redacted]との見解を得た。

[redacted]相談（書面により 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに実施、受付番号：#[redacted]）では、[redacted]、並びに [redacted]について相談した。相談の結果、[redacted]との見解を得た。

2.5.1.4.2　米国食品医薬品局（FDA）との協議

ペグセタコプランの発作性夜間ヘモグロビン尿症を適応症とした希少疾病用医薬品への指定は、2014 年 4 月 20 日に承認された（番号 14-4276）。2016 年 12 月 15 日には、ペグセタコプランは、エクリズマブによる治療にも関わらず赤血球輸血を必要とする溶血が持続する発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の治療薬としてファストトラックに指定された。その後 2019 年 2 月 8 日には先のファストトラックの差し替えがあり、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の治療薬としてのファストトラックの適用となった。

米国食品医薬品局（FDA）との協議は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]を実施し、その後 [redacted] 及び [redacted] を複数回にわたり実施した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に FDA と[redacted]相談を実施し、[redacted]について協議した。

協議の結果、[redacted]と判断され、[redacted]となった。FDA は[redacted]が、[redacted]との指摘があった。これに対し、[redacted]と回答した。また、FDA は[redacted]した。

2020 年 9 月 14 日に新薬承認申請を行い、2021 年 5 月 14 日に成人の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の治療薬として承認された。

2.5.1.4.3　欧州医薬品庁（EMA）との協議

2017 年 4 月 11 日に、ペグセタコプランは発作性夜間ヘモグロビン尿症を適応症とした希少疾病用医薬品の指定を受けた。

[redacted]について、20[redacted] 年 [redacted] 月、20[redacted] 年 [redacted] 月及び 20[redacted] 年 [redacted] 月に欧州医薬品庁（EMA）と相談を実施した。20[redacted] 年 [redacted] 月の相談では、[redacted]について協議し、特に[redacted]に関して助言を得た。20[redacted] 年 [redacted] 月の相談では、[redacted]について協議した。米国の場合と同様に、PMDA との追加相談の終了後に、非臨床及び臨床データが完全に揃うのを待って、20[redacted] 年 [redacted] 月に EMA との [redacted] を実施した。

協議では、EMA は [redacted]について、[redacted]を求めた。また、[redacted]を指摘し、[redacted]よう求めた。[redacted]について、EMA は[redacted]に言及した。EMA は、[redacted]

[redacted]について、[redacted]との見解を示した。

2020 年 9 月 9 日に製造販売承認申請を行い、2021 年 12 月 13 日に「3 ヵ月以上にわたって C5 阻害薬投与による効果が十分に得られない、貧血を有する成人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者」の治療薬として承認された。

2.5.1.5　臨床開発計画の概要

ペグセタコプランの臨床開発計画は、ペグセタコプラン及び発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の特性に合わせて設定した。ペグセタコプランの臨床試験は医薬品規制調和国際会議（ICH）E6「医薬品の臨床試験の実施基準」に従って実施した。発作性夜間ヘモグロビン尿症適応取得を目的としたペグセタコプランの臨床試験を以下に示す。

- 健康被験者を対象とする臨床薬理試験：4 試験（APL-CP1014 試験、APL-CP0713-1 試験、APL2-101 試験及び APL2-102 試験）
- 腎機能障害を有する被験者を対象とする臨床試験：1 試験（APL2-CP-PV-205 試験）
- 発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とする臨床試験：6 試験（APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験、APL-CP0514 試験、APL2-308 試験及び APL2-307 試験）

上記試験はいずれもペグセタコプランを皮下投与した臨床試験であったが、健康被験者に単回静脈内投与して PK を評価する臨床試験も 1 試験実施した（APL2-CP-HV-401）。

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象としたペグセタコプランの反復投与の結果、ペグセタコプランは 180 mg/日の皮下投与で薬理活性を示し、270～360 mg/日の皮下投与で有効性の改善が認められた。第 Ib 相及び第 IIa 相臨床試験で認められた有効性の結果、連日投与することの負担軽減、及び予備的な PK モデリングの結果に基づきペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回皮下投与を第 III 相試験の用量として選択した。ペグセタコプラン 270～360 mg を連日皮下投与した場合のペグセタコプラン血清中濃度を予測し、幅広い発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に対する最小有効量と臨床反応の最適化のバランスをとった。

APL2-302 試験は、発作性夜間ヘモグロビン尿症の被験者にペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回（又は臨床的に必要とされた場合は 1080 mg を 3 日毎に）皮下投与し、有効性を評価するピボタル第 III 相試験であった。導入投与期間（4 週間）、無作為化投与期間（16 週間）及び非盲検投与期間（32 週間）から構成され、導入投与期間ではペグセタコプランとエクリズマブを併用投与し、無作為化投与期間ではペグセタコプラン又はエクリズマブのいずれかを投与した。非盲検投与期間では、無作為化投与期間にペグセタコプランを投与されていた被験者には継続してペグセタコプランを投与し、エクリズマブを投与されていた被験者には 4 週間のペグセタコプランとの併用期間を経て、ペグセタコプランの単独投与に切り替えた。APL2-302 試験は適切に計画され、十分に管理された非盲検試験であった。主要な評価項目（ヘモグロビン値のベースラインからの変化量）及び副次評価項目［輸血回避割合、網赤血球数、LDH 値、慢性疾患治

療の機能的評価の疲労評価基準（FACIT-Fatigue）スコア］は、疾患を適切に管理するための客観的で関連性のある臨床指標である。FACIT-Fatigue スコアはこの被験者集団で以前使用されたことのある、一般的に受け入れられている患者報告アウトカム指標であり、疲労感が疾病負荷を増大させている程度を把握できる指標である（Cella et al. 2002）。

エクリズマブは発作性夜間ヘモグロビン尿症の現在の標準治療として確立されている C5 阻害薬であることから、APL2-302 試験の 16 週間の無作為化投与期間に対照薬として使用された。APL2-302 試験では、エクリズマブとペグセタコプランを併用投与する導入投与期間を 4 週間設定した。これによって、エクリズマブ投与中止前にペグセタコプラン濃度を定常状態に到達させることができ、突然の投与中止に伴う溶血のリスクを最小限に抑えることができた（Soliris U.S. Package Insert 2020）。導入投与期間によって、全ての被験者は確実に無作為化投与期間前に同一の前治療を受けることができた。16 週間の単独投与による無作為化比較試験は、通常、初回投与から 4～6 週間後に到達するペグセタコプランの定常状態の曝露量に基づく治療効果を実証するのに十分な期間であると考えられた。データの統計解析は、事前に規定した統計解析計画書に従って実施された。

Week 16 までの結果、ペグセタコプランは発作性夜間ヘモグロビン尿症の重要な血液学的徴候を改善することで血管内溶血及び血管外溶血の両方を制御し、濃厚赤血球輸血の必要性を軽減し、患者による疲労の自覚症状を改善した。APL2-302 試験の結果から、ペグセタコプラン投与により、C5 阻害薬を上回る臨床的に意味のある、統計学的に有意な発作性夜間ヘモグロビン尿症治療効果を支持する強固なエビデンスが得られた。Week 48 までの結果、ペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回（及び 1080 mg 3 日毎に増量可能）皮下投与により、関連する臨床有効性測定を指標に、一貫した意味のある効果が得られ、好ましい安全性プロファイルを示した。結論として、ペグセタコプランの忍容性は良好で、医師及び患者への教育及び観察により管理可能であった。

APL2-308 試験は、過去 3 ヵ月にわたり補体阻害薬による治療を受けていない発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に、ペグセタコプランを投与したときの有効性及び安全性を、標準治療（補体阻害薬を除く）と比較して評価することを主要な目的とした第 III 相試験であった。APL2-308 試験が開始された 20[redacted] 年 [redacted] 月には C5 阻害薬であるエクリズマブは日本を含む多くの国で発作性夜間ヘモグロビン尿症の治療薬として既に承認されていた。そのため、APL2-308 試験は基本的にエクリズマブが未承認の国で実施し、濃厚赤血球輸血を基本とする標準治療とペグセタコプランの比較を目的として実施した。26 週間の無作為化治療期間及び無作為化治療後期間を含む最大 62 週間の全治験期間を通して、ペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回皮下投与により、既知の安全性プロファイルと同様に好ましい安全性プロファイルを示し、忍容性は良好であった。

APL2-307 試験は、先行するペグセタコプランの治験（APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験、APL-CP0514 試験、APL2-302 試験及び APL2-308 試験）を完了した被験者を対象とした非盲検の継続試験である。

2.5.1.6　国内臨床データパッケージ

発作性夜間ヘモグロビン尿症を適応症とするペグセタコプランの日本での承認申請を目的とした臨床データパッケージを表 2.5-2 に示す。この臨床データパッケージには、健康被験者を対象とする完了した臨床薬理試験 5 試験（APL-CP1014 試験、APL-CP0713-1 試験、APL2-101 試験、APL2-102 試験、及び APL2-CP-HV-401 試験）、腎機能障害を有する被験者を対象とする完了した特別集団試験 1 試験（APL2-CP-PV-205 試験）、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とする完了した臨床試験 5 試験（APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験、APL-CP0514 試験、及び APL2-308 試験）及び発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とする進行中の臨床試験 1 試験（APL2-307 試験）のデータが含まれている。また、APL2-101 試験及び APL2-302 試験で実施した心電図検査に基づく QT/QTc 評価報告書（M5.3.5.3.1 APL-EX20-CP-004）、母集団 PK 解析報告書（M5.3.3.5.1 APL-EX20-CP-002）及び母集団曝露－反応（E-R）解析報告書（M5.3.5.3.2 APL-EX20-CP-003）も含めた。

APL2-308 試験の総括報告書及び APL2-307 試験の治験実施計画書はいずれも参考資料とし、その他は全て評価資料として利用した。

APL2-102 試験では、日本人健康被験者にペグセタコプランを単回皮下投与して PK を評価した。APL2-102 試験の目的は、健康な日本人と健康な外国人でのペグセタコプランの安全性、PK、及び PD を確認し、日本人への外挿可能性を確認することであった。よって本治験は、過去に実施した健康な外国人被験者にペグセタコプランを単回皮下投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価した単回漸増投与試験（APL-CP0713-1 試験）と概ね同様のデザインとした。ペグセタコプラン 180 mg を投与したときの時間 0 から無限時間までの濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）を除いて、いずれの用量でも 2 つの対象集団（健康な日本人と外国人）の最高血清中薬物濃度（C_{max}）及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の範囲は重なっていた。

ピボタル試験である APL2-302 試験は、第 III 相、国際共同、プロスペクティブ、無作為化、多施設共同、非盲検、実薬対照試験である。Week 16 までの無作為化投与期間、32 週間（Week 17 から Week 48 まで）の非盲検投与期間が完了し、最終の治験総括報告書である Week 48 までのデータを本申請の評価対象とした。APL2-302 試験には日本人が 10 名（ペグセタコプラン群 5 名、エクリズマブ群 5 名）が組み入れられ、全ての被験者に治験薬が投与され、Week 48 までの治験期間を完了した。いずれの日本人被験者も 48 週間の投与期間を完了し、9 名が継続試験に移行した。Week 16 までの主要評価項目及び副次評価項目について日本人部分集団と全体集団の有効性の結果に一貫性が認められた。また、PK の結果についても日本人部分集団と全体集団とも Week 48 までペグセタコプランの血中濃度が維持されていた。フローサイトメトリー及び補体関連マーカーを含む PD についても日本人部分集団と全体集団の結果は Week 48 まで一貫性が認められた。さらに、日本人集団の人数は限られているものの、無作為化期間及び非盲検投与期間の日本人部分集団での治験薬投与後の有害事象の発現割合とその種類は、全体集団と比較して大きな差異はなかった。

表 2.5-2　国内臨床データパッケージ

試験番号 試験の種類 開発の相	試験の目的 試験のデザイン	試験薬、用法・用量、投与経路	試験実施状況/ 報告書の種類	資料区分/ 添付資料番号
APL-CP1014 安全性/PK 第I相	健康被験者にペグセタコプランを反復漸増皮下投与したときの安全性、忍容性及びPKを評価 単一施設、二重盲検、プラセボ対照、無作為化、MAD試験	コホート1：ペグセタコプラン（100 mg/mL）を0.3 mL（計30 mg）又はプラセボを1日1回皮下注射 コホート2：ペグセタコプラン（100 mg/mL）を0.9 mL（計90 mg）又はプラセボを1日1回皮下注射 コホート3：ペグセタコプラン（100 mg/mL）を1.8 mL（計180 mg）又はプラセボ1日1回皮下注射 コホート4：ペグセタコプラン（150 mg/mL）を1.8 mL（計270 mg）又はプラセボ1日1回皮下注射	完了/ 治験総括報告書 完全な報告書	評価資料/ M5.3.3.1.1
APL2-CP-HV-401 安全性/PK 第I相	健康被験者にペグセタコプランを単回漸増静脈内投与したときの安全性、忍容性及びPKを評価 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、SAD試験	ペグセタコプラン（200 mg、600 mg、1500 mg、及び2300 mg）又はプラセボを単回静脈内注射	完了/ 治験総括報告書 完全な報告書	評価資料/ M5.3.3.1.2
APL-CP0713-1 安全性/PK/PD 第I相	健康被験者にペグセタコプランを単回漸増皮下投与した時の安全性、忍容性及び血清中PKを評価 単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、SAD試験	ペグセタコプラン（45 mg、90 mg、180 mg、360 mg、720 mg、及び1440 mg）又はプラセボを単回皮下注射	完了/ 治験総括報告書 完全な報告書	評価資料/ M5.3.3.1.3
APL2-101 安全性/PK 第I相	健康被験者にペグセタコプランを3種類の用法（1日1回、週2回及び週1回）で投与した場合のPK、安全性、及び忍容性を評価 28日間無作為化、投与レジメン比較試験 コホート1、2、及び3は二重盲検、プラセボ対照試験 コホート4及び5は非盲検試験でプラセボ対照は設定しない	コホート1：ペグセタコプラン360 mg又はプラセボをシリンジポンプ（Crono Super PID）及びNeria注入セットを用いて1日1回皮下注入 コホート2：ペグセタコプラン1300 mg又はプラセボをシリンジポンプ（FreedomEdge pump）及びPrecision Flow Rateチュービングセットを用いて週2回皮下注入 コホート3：ペグセタコプラン2600 mg又はプラセボをシリンジポンプ（FreedomEdge pump）及びPrecision Flow Rateチュービングセットを用いて週1回皮下注入 コホート4：ペグセタコプラン1080 mgをシリンジポンプ（FreedomEdge pump）及びPrecision Flow Rateチュービングセットを用いて週2回皮下注入 コホート5：ペグセタコプラン1080 mgをシリンジポンプ	完了/ 治験総括報告書 完全な報告書	評価資料/ M5.3.3.1.4

試験番号 試験の種類 開発の相	試験の目的 試験のデザイン	試験薬、用法・用量、投与経路	試験実施状況/ 報告書の種類	資料区分/ 添付資料番号
		（携帯型持続注入器）を用いて週2回皮下注入		
APL-CP0514 安全性/PK/有効性 第Ib相	エクリズマブ投与で貧血が持続するPNH患者にペグセタコプランを単回/反復皮下投与した場合の安全性、忍容性及びPKを評価 非盲検、単回投与、MAD試験	コホート1：ペグセタコプラン25 mgを単回皮下注射（Day 1）、少なくとも28日間の休薬期間後、ペグセタコプラン5 mgを28日間、1日1回皮下注射 コホート2：ペグセタコプラン50 mgを単回皮下注射（Day 1）、少なくとも28日間の休薬期間後、ペグセタコプラン30 mgを28日間、1日1回皮下注射 コホート3：ペグセタコプラン180 mgを28日間、1日1回皮下注射 コホート4：ペグセタコプラン270～440 mg/日を皮下注射／シリンジポンプ（Crono Super PID）を用いて皮下注入により上乗せ投与、最長2年間 ＊ペグセタコプラン単独投与：Day 252～626 [a]に270～440 mg/日の単独投与に移行	完了/ 治験総括報告書 完全な報告書	評価資料/ M5.3.3.2.1
APL2-CP-PV-205 安全性/PK 第I相	腎機能障害を有する被験者にペグセタコプラン270 mgを単回皮下投与した場合のPK、忍容性、安全性及び血清中C3を評価 非盲検、非無作為化、並行群間試験	ペグセタコプラン270 mg（100 mg/mL）を計2回（1回につき1.35 mL）腹部に皮下注射	完了/ 治験総括報告書 完全な報告書	評価資料/ M5.3.3.3.1
APL2-102 [b] 安全性/PK 第I相	健康被験者にペグセタコプランを単回漸増皮下投与した場合の安全性、忍容性及びPKを評価（ブリッジング試験） 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、SAD試験	4つのコホートにペグセタコプラン180 mg、360 mg、720 mg、及び1440 mgを単回皮下注射 プラセボ	完了/ 治験総括報告書 完全な報告書	評価資料/ M5.3.3.3.2
APL2-202 安全性/有効性/PK 第IIa相	エクリズマブによる治療歴がないPNH患者におけるペグセタコプラン反復漸増皮下投与の安全性、忍容性、有効性及びPKの評価 非盲検、無作為化、MAD試験	ペグセタコプラン270～360 mg/日をシリンジポンプ（Crono Super PID）を用いて皮下注入	完了/ 治験総括報告書 完全な報告書	評価資料/ M5.3.5.2.1

試験番号 試験の種類 開発の相	試験の目的 試験のデザイン	試験薬、用法・用量、投与経路	試験実施状況/ 報告書の種類	資料区分/ 添付資料番号
APL2-CP-PNH-204 安全性/有効性/PK 第Ib相	エクリズマブによる治療歴がないPNH患者にペグセタコプランを反復漸増皮下投与した場合の安全性、忍容性、予備的有効性及びPKの評価 非盲検、MAD試験	コホート1：ペグセタコプラン180 mg/日を皮下注射／シリンジポンプ（Crono Super PID）を用いて皮下注入 [c] コホート2：ペグセタコプラン270 mg/日又は360 mg/日を皮下注射／シリンジポンプ（Crono Super PID）を用いて皮下注入 [c]	完了/ 治験総括報告書 完全な報告書	評価資料/ M5.3.5.2.2
APL2-302 [b] 有効性/安全性 第III相	エクリズマブを投与してもHb濃度が10.5 g/dL未満のPNH患者を対象にエクリズマブと比較したペグセタコプランの有効性及び安全性の確立 前向き、無作為化、多施設共同、非盲検、実薬対照試験	ペグセタコプラン1080 mgのシリンジポンプ（FreedomEdge pump）を用いた週2回皮下注入を投与開始用量とし、必要な場合はペグセタコプラン1080 mgのシリンジポンプ（FreedomEdge pump）を用いた3日毎の皮下注入に増量可能 エクリズマブを試験前の用量で投与	RCP完了/ 治験総括報告書 （16週中間報告書） 完全な報告書 OLP完了/ 治験総括報告書 （48週最終報告書） 完全な報告書 日本人部分集団報告書 （48週最終報告書） 完全な報告書	評価資料/ M5.3.5.1.1-1 M5.3.5.1.1-2 M5.3.5.1.1-3
APL2-308 有効性/安全性 第III相	補体阻害薬による治療を受けていないPNH患者におけるペグセタコプランの有効性、安全性及び忍容性の評価 無作為化、非盲検、標準治療対照試験	ペグセタコプラン1080 mgのシリンジポンプ（FreedomEdge pump）を用いた週2回皮下注入を投与開始用量とし、必要な場合はペグセタコプラン1080 mgのシリンジポンプ（FreedomEdge pump）を用いた3日毎の皮下注入に増量可能 標準治療対照（補体阻害薬治療を除く）	完了/ 治験総括報告書 完全な報告書	参考資料/ M5.3.5.4.1
APL2-307 [b] 有効性/安全性 第III相	PNHの治療におけるペグセタコプランの長期的な安全性及び有効性を評価（継続試験） 全てのPNH試験を対象とする非盲検、非無作為化、継続試験（APL-CP0514試験、APL2-202試験、APL2-CP-PNH-204試験、APL2-302試験、及びAPL2-308試験）	ペグセタコプラン1080 mgのシリンジポンプ（FreedomEdge pump）を用いた週2回皮下注入を投与開始用量とし、必要な場合はペグセタコプラン1080 mgのシリンジポンプ（FreedomEdge pump）を用いた3日毎の皮下注入に増量可能	継続/ 治験実施計画書	参考資料/ M5.3.5.4.2
APL-EX20-CP-004 QT/QTc	第III相臨床試験（APL2-302試験）及び第I相臨床試験（APL2-101試験）におけるECGパラメータに対するペグセタコプランの影響評価の報告	APL2-302試験： ペグセタコプラン1080 mg週2回皮下投与を投与開始用量とし、必要な場合はペグセタコプラン1080 mg 3日毎の皮下投	完了/ 完全な報告書	評価資料/ M5.3.5.3.1

試験番号 試験の種類 開発の相	試験の目的 試験のデザイン	試験薬、用法・用量、投与経路	試験実施状況/ 報告書の種類	資料区分/ 添付資料番号
		与に増量可能 エクリズマブを試験前の用量で投与		
	APL2-302試験：前向き、無作為化、多施設共同、非盲検、実薬対照試験 APL2-101試験：無作為化、用量比較試験	APL2-101試験： ペグセタコプラン360 mg 1日1回皮下投与×4週間 ペグセタコプラン1300 mg 週2回皮下投与×4週間 ペグセタコプラン2600 mg 週1回皮下投与×4週間 ペグセタコプラン1080 mg 週2回皮下投与×4週間		
APL-EX20-CP-002 母集団PK	-	-	完了/ 完全な報告書	評価資料/ M5.3.3.5.1
APL-EX20-CP-003 母集団E-R	-	-	完了/ 完全な報告書	評価資料/ M5.3.5.3.2

略語：ECG=心電図、E-R=曝露量－反応、Hb=ヘモグロビン、MAD=反復漸増投与、OLP=非盲検投与期間、PD=薬力学、PK=薬物動態、PNH=発作性夜間ヘモグロビン尿症、RCP=無作為化投与期間、SAD=単回漸増投与

a) 治験実施計画書第 6 版以降、製剤及び投与方法が 1 日 1 回皮下注射からシリンジポンプを用いた 1 日 1 回皮下注入に変更された。270 mg を投与する場合、各製剤濃度による指定量の投与により最大 280 mg を投与することができた。

b) 日本人が参加した試験

c) 治験実施計画書第 4 版以降、製剤及び投与方法が 1 日 1 回皮下注射からシリンジポンプを用いた 1 日 1 回皮下注入に変更された。

ペグセタコプランの in vitro での評価では、薬物間相互作用を生じるリスクは低いことが示されたため、ヒトでの正式な薬物相互作用（DDI）の試験は行われていない。ペグセタコプランは、チトクローム P450（CYP）アイソフォームを阻害又は誘導しない。また、ペグセタコプランは薬物トランスポーターの基質又は阻害薬とはならないことが示されている。さらに、ペグセタコプランは体循環内で C3 に結合するため、血漿タンパク結合試験は行っていない。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

市販予定製剤であるペグセタコプラン 10 mM 酢酸緩衝液製剤（pH 5.0、4.1% w/v ソルビトール含有）の使用を裏付けるペグセタコプラン製剤の生物薬剤学的特性を第 2.7.1 項に要約する。

第 III 相試験である APL2-302 試験及び APL2-308 試験で使用したペグセタコプラン製剤は、市販予定製剤と同一の剤形及び組成である。第 III 相試験で使用した製剤の PK 特性は、健康被験者及び発作性夜間ヘモグロビン尿症患者共に十分に評価されている。ペグセタコプラン皮下投与製剤の開発では、ほかに 2 種類の溶液製剤［5% w/v デキストロース液（緩衝液非含有）及び 10 mM 酢酸緩衝液（pH 5.0、4.25% w/v マンニトール含有）］、及び凍結乾燥製剤（5% w/v デキストロース液に再溶解）を用いた。また、静脈内投与の評価で生理食塩液製剤［10 mM 酢酸緩衝液（pH 5.0、0.9% NaCl）］を用いた。

血清中ペグセタコプラン濃度及び免疫原性を測定するための分析法を開発し、適切な規制要件及び指針に従ってバリデーションを実施した。本分析法は感度、選択性及び真度が高く、かつ再現性があった。検体処理及び長期保管中の分析対象物の安定性が実証された。しかし、その後、ペグセタコプランのペプチド部分に対する抗薬物抗体（ADA、抗ペグセタコプランペプチド抗体）及び中和抗体（NAb）アッセイでは、定常状態の濃度でペグセタコプランに対する tolerance が低いことが判明したため、両アッセイの再開発及び再バリデーションを実施中である（第 2.5.3.2 項）。

相対的バイオアベイラビリティ試験及び絶対的バイオアベイラビリティ試験は実施しなかった。健康被験者を対象に実施した皮下投与試験（APL-CP0713-1 試験）及び静脈内投与試験（APL2-CP-HV-401 試験）で得られた用量補正した時間 0 から無限時間までの濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）の比較により、皮下投与のバイオアベイラビリティは約 87%と推定された。市販予定製剤は第 III 相試験で使用した製剤と同じであることから、生物学的同等性試験は実施しなかった。ペグセタコプラン製剤は溶液として製剤化するため、in vitro での原薬の溶出試験は実施しなかった。このため、第 5.3.1.1 項、第 5.3.1.2 項及び第 5.3.1.3 項に添付する生物薬剤学試験報告書はない。

母集団 PK 解析の結果、皮下投与のバイオアベイラビリティは 3 種類の溶液製剤［市販予定製剤、5% w/v デキストロース溶液製剤（緩衝液非含有）及び 10 mM 酢酸緩衝液製剤（pH 5.0、4.25% w/v マンニトール）］の間で差がないことが示された。これらの溶液製剤のバイオアベイラビリティは 76.6%と推定され、凍結乾燥製剤の推定値（94.7%）の方が高かった。これらの推定値は、用量補正した $AUC_{0\text{-}inf}$ を用いた試験間比較で得られた結果と概ね一致している。

開発プログラムを通して免疫原性に注目すべき差は認められなかった。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 3 試験、健康被験者を対象とした臨床薬理試験 5 試験、腎機能障害を有する被験者を対象とした特別な集団の試験 1 試験、及び発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした臨床試験 5 試験に基づき、ペグセタコプランの臨床薬理を広範囲に評価した。概説した各試験には、ペグセタコプランの全身濃度を評価するための PK の目的又はエンドポイントが含まれていた。PD パラメータ及び免疫原性も各試験で評価した。これらの試験では、45～1440 mg 単回投与、30～360 mg 1 日 1 回反復投与、2600 mg 週 1 回投与、1080 mg（申請用法・用量）～1300 mg 週 2 回投与と、様々な用量及びレジメンを検討した。発作性夜間ヘモグロビン尿症患者で予定されている治療レジメンは週 2 回 1080 mg の皮下投与である。

ペグセタコプランの PK、PD 及び免疫原性の特性の詳細を、第 2.7.2 項に示した。

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 健康被験者－単回及び反復皮下投与

健康被験者にペグセタコプラン 45～1440 mg を単回漸増皮下注射後（APL-CP0713-1 試験）緩やかに吸収され［最高濃度到達時間（t_{max}）の中央値 108～144 時間（4.5～6.0 日）］、曝露量［C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$］は用量比例的に増加した。見かけのクリアランス（CL/F）の幾何平均値は 0.0111～0.0172 L/h、見かけの分布容積（V_z/F）の幾何平均値は 3.6～4.8 L、終末相の消失半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均値は 194～235 時間（8.1～9.8 日）であった。

皮下投与後のバイオアベイラビリティは、健康被験者を対象とした皮下注射試験（APL-CP0713-1 試験）及び静脈内注射試験（APL2-CP-HV-401 試験）で得られた、用量補正した $AUC_{0\text{-}inf}$ の比較により、約 87%と推定された。ペグセタコプラン溶液製剤の皮下投与後の吸収は良好であることが示された。

健康被験者を対象としてペグセタコプラン 30～270 mg を 1 日 1 回 28 日間皮下注射した反復漸増投与試験（APL-CP1014 試験）で、投与間隔の血清中濃度–時間曲線下面積（AUC_{tau}）及び C_{max} の幾何平均値は概して用量比例的に増加し、CL/F 及び V_z/F が単回投与と同様であったことから、ペグセタコプランの PK に時間依存性は認められなかった。CL/F の幾何平均値は 0.0157～0.0207 L/h、V_z/F の幾何平均値は 5.2～6.1 L で、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 198～237 時間（8.3～9.9 日）であった。ペグセタコプランの反復投与後の体内動態は、健康被験者を対象として 1080 mg 週 2 回、シリンジポンプを用いた皮下注入レジメンを検討した別試験（APL2-101 試験）で確認された。

2.5.3.1.2 日本人被験者と外国人被験者の比較

日本人健康被験者にペグセタコプラン 180～1440 mg を単回皮下注射後の PK を評価した（APL2-102 試験）。外国人健康被験者を対象とした単回投与試験（APL-CP0713-1 試験）と比較した結果、日本人被験者と外国人被験者との間で 180 mg 超の単回皮下注射後のペグセタコプランの PK に意味のある差はないことが示唆された。また、発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する日本人被験者及び外国人被験者にペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回シリンジポンプを用いて

皮下注入した後の PK でも（APL2-302 試験）、両被験者間でペグセタコプランの PK に意味のある差はないことが示唆された。これは、母集団 PK 解析で民族（日本人）を共変量とした評価で、ペグセタコプランの PK に有意な影響を及ぼさないことによっても裏付けられる（詳細を第 2.7.2.3.2.3 項に示した）。

2.5.3.1.3　特別な患者集団：高度腎機能障害患者と健康被験者との比較

Cockcroft-Gault 式でクレアチニンクリアランス（CrCl）が 30 mL/min 未満と定義した高度腎機能障害を有する被験者を対象とした APL2-CP-PV-205 試験で、ペグセタコプランの PK を評価した。その結果、腎機能障害はペグセタコプランの PK に影響を及ぼさないことが示された。軽度、中等度又は高度腎機能障害を有する被験者でペグセタコプランの用量調節の必要はない。

2.5.3.1.4　発作性夜間ヘモグロビン尿症患者－反復皮下投与

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者にペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回、シリンジポンプを用いて皮下注入した結果（APL2-302 試験）、ペグセタコプランの曝露量は投与 4～6 週間後に定常状態に達した。無作為化投与期間にペグセタコプランの単独投与を受けた被験者ではペグセタコプラン濃度は Week 16 に定常状態に達しており、その幾何平均値（変動係数）は 706.33 µg/mL（15.13%）であった。非盲検投与期間にペグセタコプラン投与を継続した被験者では、Week 48 のペグセタコプラン濃度は 622.94 µg/mL（39.69%）であった。本結果から、ペグセタコプラン投与により、48 週間にわたりペグセタコプランの濃度を維持できることが示された。無作為化投与期間にエクリズマブ単独投与を受けたいずれの被験者からも、ウォッシュアウト後の Week 16 に血清中ペグセタコプラン濃度は検出されなかった。Week 17 に非盲検投与期間のペグセタコプラン投与開始後、Week 22 に曝露後定常状態に到達し、Week 48 時点には、被験者の血清中ペグセタコプラン濃度は 600.31 µg/mL（32.03%）となった。これらの曝露結果から、両群で Week 48 に検出された薬剤濃度は同程度であることが確認された。

APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験では、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者にペグセタコプラン 270 mg/日（一部の被験者ではこれ以上）を皮下投与した。ペグセタコプランの曝露量は、3 試験の大部分の被験者で、初回投与後約 4～6 週間で定常状態に達した。270 mg/日の皮下投与による 3 試験での平均定常状態血清中濃度は、1 年間の投与で 490～754 µg/mL であった。

APL2-308 試験のペグセタコプラン群では、血清中ペグセタコプラン濃度は Week 4 から Week 12 の間に定常状態に達し、Week 26 まで定常状態が維持された。ペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回投与後の Week 26 のペグセタコプラン濃度の平均値（標準偏差）は 767（191）µg/mL であった。

2.5.3.2　免疫原性

全体として、NAb 反応を含む ADA 反応（抗ペグセタコプランペプチド抗体又は抗 PEG 抗体）の発現は、ペグセタコプランの PK、PD、有効性及び安全性プロファイルに明確な影響を及ぼさなかった。

本プロジェクトの臨床開発を通じて、免疫原性はバリデートされた分析法で測定した。しかし、その後、抗ペグセタコプランペプチド抗体及び NAb アッセイでは、定常状態の濃度でペグセタコプランに対する tolerance が低いことが判明したため、両アッセイの再開発及び再バリデーションを実施中である（第 2.7.1.1.2.2 項）。

Drug tolerance が低いために低濃度の抗ペグセタコプランペプチド抗体［低濃度陽性対照（低濃度 ADA）近傍の濃度］は、体循環中に薬剤が存在しない場合のみ検出できるが、(1) 高濃度の抗ペグセタコプランペプチド抗体［高濃度陽性対照（高濃度 ADA）近傍の濃度］は 500 µg/mL の高濃度の薬剤存在下で検出でき、(2) 中濃度の抗ペグセタコプランペプチド抗体［中濃度陽性対照（中濃度 ADA）近傍の濃度］は 62.5 µg/mL（M5.3.1.4.9-1 BAL-17-143-048-REP）又は 15.6 µg/mL（M5.3.1.4.10 190339VMES_APWM）の高濃度の薬剤存在下で検出できる。第 III 相試験の検体採取スケジュールには、抗ペグセタコプラン抗体の適切な評価が可能であることを保証するために、drug tolerance が問題とならない時点が含まれていた。全濃度（低濃度から高濃度を含む）の抗ペグセタコプランペプチド抗体を確実に検出できる条件の前述の採取時点で、ペグセタコプランの反復皮下投与後に陽性であった被験者の割合は低かった。また、ペグセタコプランの投与を最大 296 日間受けた被験者の投与中止後の追跡調査来院の最後に、全濃度の抗ペグセタコプランペプチド抗体を確実に検出できる条件下で、陽性であった被験者はいなかった。

抗ペグセタコプランペプチド抗体の結果の詳細を第 2.7.2.4.1.2 項に、抗 PEG 抗体の結果の詳細を第 2.7.2.4.1.3 項に示した。全ての臨床試験で、ペグセタコプランの投与を受けた被験者での抗ペグセタコプランペプチド抗体の発現は少なく、ほとんどの場合一過性であった。投与前の検体で、既存の抗 PEG 抗体の発現割合が高い（最大 82.5%）ことが報告されている。しかし、全ての臨床試験で、治験薬投与下で発現した抗 PEG 抗体又は治験薬投与下で増強した抗 PEG 抗体の発現割合は低く、これらの多くは一過性であった。

第 III 相試験（APL2-302 試験）の全ての投与期で、80 名中 2 名（2.5%）に抗ペグセタコプランペプチド抗体が認められた。いずれの被験者もエクリズマブ群であり、無作為化投与期間の Week 16 に、治験薬投与下で発現した抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性となった。抗体価は 1:10 であった。いずれの被験者も NAb 陽性であった。これらの被験者では、ペグセタコプランの全身曝露量及び臨床的有効性の低下傾向は認められなかった。いずれの被験者も、その後の非盲検投与期間の来院時に、抗ペグセタコプランペプチド抗体陰性であった。Week 16 に認められた抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性反応は、これら 2 名の被験者の有効性及び安全性に影響を与えなかった。非盲検投与期間中に抗ペグセタコプラン抗体発現の報告はなかった。

第 III 相試験（APL2-308 試験）では、ペグセタコプラン群の 46 名中 1 名（2.2%）に、Day 1 の投与前に抗ペグセタコプランペプチド抗体が認められた。本被験者はペグセタコプランの 1 回の投与のみを受け、その後追跡不能となった。この他に、試験中に抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性であった被験者は、いずれの投与群でもいなかった。

APL2-302 試験に組み入れられた日本人 10 名のうち、治験薬投与下で発現した抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性の被験者はいなかった。投与前に抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性の被験者はいなかった。

APL2-102 試験に組み入れられた日本人 20 名のうち、治験薬投与下で発現した抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性の被験者はいなかった。

APL2-302 試験で、治験薬投与下で発現した抗 PEG 抗体を発現したと判断された被験者は 80 名中 2 名（2.5%）であり、治験薬投与下で増強した抗 PEG 抗体を発現したと判断された被験者は 80 名中 4 名（5.0%）であった。

APL2-308 試験では、ペグセタコプランを少なくとも 1 回投与された 46 名のうち、7 名（15.2%）が治験薬投与下で発現した抗 PEG 抗体陽性であり、5 名が治験薬投与下で増強した抗 PEG 抗体陽性であった。

APL2-302 試験で、日本人被験者に、治験薬投与下で発現した抗 PEG 抗体は認められなかった。日本人 10 名のうち、1 名のみで治験薬投与下で増強した抗 PEG 抗体が確認された（10.0%）。

APL2-102 試験に組み入れられた日本人 20 名のうち、17 名（85.0%）に抗 PEG 抗体は認められたが、大部分は既存の抗 PEG 抗体によるものであり、治験薬投与下で発現した抗 PEG 抗体は 2 名（10.0%）に認められた。治験薬投与下で増強した抗 PEG 抗体陽性の被験者はいなかった。

2.5.3.3 薬力学

APL2-302 試験で、ベースライン時に、CH50 の平均値は、ペグセタコプラン群とエクリズマブ／ペグセタコプラン群の両方で抑制されていた。ペグセタコプラン群では、Week 16 までに 118.2 U/mL に増加し、Week 48 では 100.3 U/mL であり同程度の値で推移した。エクリズマブ／ペグセタコプラン群では、Week 16 まで抑制されたままであり（16.5 U/mL）、ペグセタコプランの非盲検投与後 Week 48 で 107.7 U/mL に増加した。Week 48 の CH50 値は両群間で類似しており、健康被験者の参考値（平均）に近かった。

APL2-302 試験では、全体集団、外国人部分集団及び日本人部分集団で、CH50 プロファイルは同様であった。

他の臨床試験では、いずれの用量のペグセタコプランを皮下投与した場合でも、CH50（CH50 アッセイで測定）に意味のある変化は認められなかった

代替経路補体活性（AH50/AP50 アッセイで測定）の平均値は、ペグセタコプランの増量に伴いベースライン値から低下した。270 mg/日以上の皮下投与でベースライン値からの 50%超の低下が認められ、ペグセタコプランの反復投与により代替経路を介する溶血活性が著しく阻害されるが、完全には阻害されないことが示された。

単回及び反復皮下投与試験のいずれでも、ペグセタコプランの増量に伴い C3 濃度が上昇した。270 mg/日以上の皮下投与で血清中 C3 濃度のベースラインからの 150%超の上昇が認められ、ペグセタコプランは C3 に作用し、その血中クリアランス（CL）を低下させる可能性が示された。

PD パラメータは各臨床試験で評価していることから、健康被験者及び発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした追加のヒト PD 試験は実施しておらず、第 5.3.4 項にも示していない。

2.5.3.4 ペグセタコプランとの薬物相互作用の可能性

DDI 試験は実施していないが、in vitro の吸収、分布、代謝及び排泄試験の結果から、ペグセタコプランは臨床投与で DDI を生じる可能性が低いことが示された。ペグセタコプラン（6 mg/mL 以下）は、評価した全ての CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4/5）を直接的にも時間依存的にも阻害せず（M4.2.2.4-1 17COTX-003）、評価した CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A4）を誘導しない（M4.2.2.4-2 17COTX 001）。ペグセタコプラン（取り込みトランスポーターでは 0.6 mg/mL 以下、排出トランスポーターでは 6 mg/mL 以下）は、ヒト有機アニオントランスポーター（OAT）1 及び OAT3、有機カチオントランスポーター（OCT）2、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 及び OATP1B3、P 糖タンパク質（P-gp）又は乳がん耐性蛋白質（BCRP）の基質又は阻害薬ではない（M4.2.2.4-3 17COTX-002）。

2.5.3.5 ペグセタコプランの薬物動態-心電図解析

心電図データの PK/PD 解析で、ペグセタコプランにより心拍数、PR 及び QRS 間隔の長さ、心再分極（QTc）及びその他心電図パラメータに対する影響がないことが示された（APL-EX20-CP-004）。

2.5.3.6 母集団薬物動態解析

健康成人、成人腎機能障害患者及び成人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者でのペグセタコプランの血清中濃度－時間プロファイルは、皮下投与時のトランジットコンパートメントを有する吸収過程、静脈内投与時の中心コンパートメントへの直接投与、一次消失過程を伴う 1-コンパートメントの母集団 PK モデルで適切に記述することができた（APL-EX20-CP-002）。

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者では、分布容積に意味のある差がなく、全身 CL が大きいため、健康被験者に比べてペグセタコプランの曝露量が低下すると予測された。1080 mg を週 2 回皮下投与したときのペグセタコプランの有効半減期は、成人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者では 8.0 日、健康成人では 10.1 日と推定された。

ベースラインの体重は、ペグセタコプランの CL 及び分布容積の有意な共変量であった。体重の増加に伴い、CL 及び分布容積はいずれも非線形に増加し、高体重ではペグセタコプランの予測曝露量が低くなった。体重 70 kg の対照被験者と比較して、定常状態での最高血清中濃度（$C_{max,ss}$）及び定常状態での平均血清中濃度（$C_{avg,ss}$）は、体重の 5 パーセンタイル（54 kg）の被験者では約 15%高くなり、体重の 95 パーセンタイル（95 kg）の被験者では約 15%低くなると予測される。

C3 濃度は、ペグセタコプランの CL 及び分布容積に時間依存的に影響を及ぼした。経時的な C3 の中央値に対して、定常状態でのペグセタコプランの曝露量（$C_{max,ss}$ 及び $C_{avg,ss}$）は、経時的 C3

濃度の 5 パーセンタイルでは約 6%低く、経時的 C3 濃度の 95 パーセンタイルでは約 4%高かった。

年齢、性別、アジア人種、民族（日本人）、ベースラインの CrCl、ベースラインの総ビリルビン、ベースラインのアルブミン、ベースラインのアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値及びベースラインのアラニンアミノトランスフェラーゼ値、エクリズマブの併用、並びに ADA は、ペグセタコプランの PK パラメータに統計的に有意な影響を及ぼさなかった。

腎機能障害はペグセタコプランの PK に影響を及ぼさなかった。したがって、腎機能障害患者で用量調節の必要はない。肝機能障害患者でペグセタコプランの PK は検討されていない。ペグセタコプランの代謝は主に異化作用を介して起こるため、肝機能障害はペグセタコプランの CL に影響を与えないと考えられる。

2.5.3.7 薬物動態／薬力学解析

2.5.3.7.1 発作性夜間ヘモグロビン尿症患者での曝露とヘモグロビンの反応との関係

ベースラインからの推定最大比例変化量（E_{max}）のシグモイド型直接反応モデルにより、ペグセタコプラン濃度とヘモグロビン値との E-R 関係の特性が十分に評価された（APL-EX20-CP-003）。ペグセタコプラン投与時のヘモグロビンの E_{max} は 36.3%で、最大の改善の 50%（EC_{50}）を得るためのペグセタコプラン濃度は 272 µg/mL と推定された。E-R モデルでは、第 III 相試験の投与レジメンである 1080 mg の週 2 回皮下投与での定常状態の推定ペグセタコプラン血清中濃度の中央値で、予測されるヘモグロビンの最大反応の 99%以上に達すると期待され、同レジメンがヘモグロビンの反応の有効量であることが裏付けられた。

ベースラインから比例的に上昇するため、ベースラインのヘモグロビン値が低値であればヘモグロビン反応が大きいと予測され、E_{max} は個々のベースラインのヘモグロビンの中央値が 8.6 g/dL では 36.3%で、個々のベースラインのヘモグロビン値が 5 パーセンタイル（6.4 g/dL）では 61.1%となる。一方、腎機能障害を有する患者ではベースラインの腎機能が正常な患者と比較してヘモグロビン反応が小さいと予測され、ベースラインの CrCl 値がデータセットの中央値である 120 mL/min では E_{max} が 36.3%であるのに対し、ベースラインの CrCl 値が 5 パーセンタイル（50 mL/min）では 24.2%に減少する。

ヘモグロビンの反応に対して、エクリズマブの前治療による影響はなかった。患者で評価したその他の内因性要因、すなわち性別、アジア人種［民族（日本人）を含む］、年齢、体重及びベースラインの C3 濃度は、ペグセタコプランによるヘモグロビンの反応に対して重要な影響を及ぼさないと示された。

2.5.3.7.2 発作性夜間ヘモグロビン尿症患者での曝露と乳酸脱水素酵素の反応との関係

シグモイド型 E_{max} 直接反応モデルにより、ペグセタコプラン濃度と LDH 値との E-R 関係も十分に説明された（APL-EX20-CP-003）。ベースライン時のエクリズマブ治療歴は、ベースラインの LDH、E_{max} 及び EC_{50} に影響を及ぼした。結果として、ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回投与後の定常状態での LDH 中央値は、エクリズマブ未治療被験者では 231 IU/L、エクリズマブの前

治療歴を有する被験者では 177 IU/L であった。しかし、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回投与は LDH を効果的に制御し、LDH 値が基準値上限（ULN）（ULN＝226 IU/L）の 1.5 倍を下回った被験者の割合は、エクリズマブ未治療被験者及びエクリズマブの前治療歴を有する被験者でそれぞれ 78.4%及び 97.4%であった。

E-R 解析により、1080 mg 週 2 回投与による LDH の最大反応はエクリズマブの前治療歴を有する被験者及びエクリズマブ未治療被験者でそれぞれ 95%以上及び 99%以上と予測され、全被験者の 71.6%で LDH 値が ULN を下回ると予測された。

ベースラインの LDH 値はベースラインのエクリズマブ治療歴の有無による差が大きいにも関わらず、ペグセタコプラン濃度が定常状態である場合の LDH 値は、ベースライン時にエクリズマブの前治療歴を有する被験者と比較してエクリズマブ未治療被験者では 1.25 倍（90%信頼区間：0.999-1.55）の高値に過ぎないと予測されたことから、初回治療としてのペグセタコプラン単独療法はエクリズマブ及びペグセタコプランの逐次治療と同程度に LDH を制御する可能性が示唆される（APL-EX20-CP-003）。

患者で評価したその他の内因性要因、すなわち性別、アジア人種［民族（日本人）を含む］、年齢、体重及びベースラインの C3 濃度は、ペグセタコプランによる LDH の反応に対して重要な影響を及ぼさないことが示された。

2.5.4　有効性の概括評価

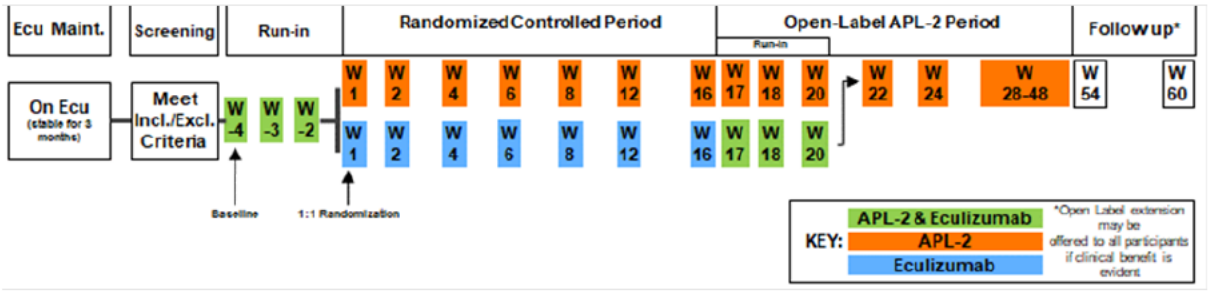
発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象に試験が完了している 5 試験のうち、C5 阻害薬治療を受けている患者を対象とした第 III 相実薬対照試験（対照期間として無作為化投与期間を設けた）である APL2-302 試験（ピボタル試験）及びこれを裏付ける 3 試験（APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験）をペグセタコプランの有効性を主張する根拠とした。残りの 1 試験である APL2-308 試験では、APL2-302 試験と同一の用法及び用量、並びにペグセタコプラン製剤を用いたが、スクリーニング前 3 ヵ月以内に C5 阻害薬の投与を受けていない患者を組み入れたこと、かつ APL2-308 試験のデータは用法及び用量の設定根拠に用いる必要がなかったため、参考資料とした。APL2-308 試験の治験デザイン及び有効性の結果は、第 5 部に添付した APL2-308 試験治験総括報告書第 9 項及び第 11 項にそれぞれ示した。

ピボタル試験である APL2-302 試験は、第 III 相、国際共同、前向き、無作為化、多施設共同、非盲検、実薬対照試験であった。APL2-302 試験には日本人が 10 名含まれた。本治験の目的は、エクリズマブ治療にも関わらずヘモグロビン値が 10.5 g/dL 未満である 18 歳以上の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に対して、ペグセタコプランを単独投与したときの有効性及び安全性を確認することであった。被験者をペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回（又はペグセタコプラン単独投与中に LDH 値が ULN の 2 倍を超えた場合は 3 日毎）に投与する群、又は試験前の用量のエクリズマブを投与する群に無作為に割り付けた。

本治験は 3 つのパートで構成された。

- 4 週間の導入投与期間：無作為化前の 4 週間は、本治験組入れ前の用法及び用量のエクリズマブ投与に加え、全ての被験者にペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与した。
- 16 週間の無作為化投与期間：Day 1 に被験者を以下のいずれかの群に無作為に割り付けた。
  - Group 1：16 週間（Day 1 から Week 16 まで）のペグセタコプラン単独投与
  - Group 2：16 週間（Day 1 から Week 16 まで）のエクリズマブ単独投与
- 32 週間の非盲検投与期間（Week 17 から Week 48 まで）：全ての被験者にペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与した。
  - 無作為化投与期間にペグセタコプラン群（Group 1）に割り付けられた被験者には、ペグセタコプランを継続して単独投与した。
  - 無作為化投与期間にエクリズマブ群（Group 2）に割り付けられた被験者は、エクリズマブとペグセタコプランを 4 週間（Week 17～Week 20、2 回目の導入投与期間）併用した後、28 週間（Week 21～Week 48）のペグセタコプラン単独投与に切り替えた。
- APL2-302 試験は、エクリズマブ投与中の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象に、Week 16 時点のヘモグロビン値のベースラインからの変化量を評価項目として、エクリズマブ単独投与に対するペグセタコプラン単独投与の優越性を直接比較できるよう適切にデザインされた試験であった。また、48 週間を超える投与により、ペグセタコプラン投与の持続的な効果を裏付けるデータが得られた。
- APL2-302 試験の治験デザインを図 2.5-1 に示す。

図 2.5-1　治験デザイン（APL2-302 試験）



Abbreviations: APL-2 = pegcetacoplan; Ecu = eculizumab; Excl. = exclusion; Incl. = inclusion; Maint. = maintenance; W = Week.
Source: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Figure 1

APL2-302 試験の各投与群の説明を表 2.5-3 に示す。本項の本文中では以下のように和訳した群名で記述した。

- 無作為化投与期間：ペグセタコプラン群（Pegcetacoplan group）、エクリズマブ群（Eculizumab group）
- 非盲検投与期間：ペグセタコプラン継続群（Pegcetacoplan/pegcetacoplan group）、エクリズマブ／ペグセタコプラン群（Eculizumab/pegcetacoplan group）

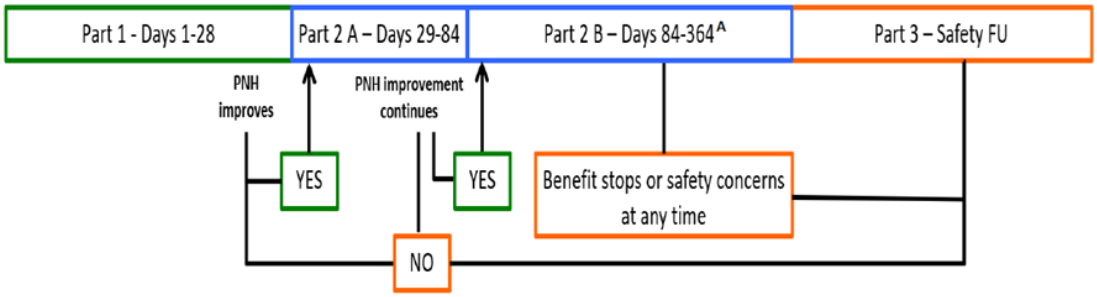
表 2.5-3　APL2-302 試験の各投与群の説明

RCP treatment group name	OLP treatment group name	Description	Treatment Duration
Pegcetacoplan group N=41	Pegcetacoplan/ pegcetacoplan group N=38	Subjects randomly assigned to pegcetacoplan monotherapy in the RCP *and* Continued with pegcetacoplan monotherapy in the OLP	Pegcetacoplan monotherapy for 48 weeks (16 weeks RCP + 32 weeks OLP)
Eculizumab group N=39	Eculizumab/ pegcetacoplan group N=39	Subjects randomly assigned to eculizumab monotherapy in the RCP *and then* Received eculizumab + pegcetacoplan for 4 weeks *followed by* Pegcetacoplan monotherapy until the end of the study	Eculizumab monotherapy for 16 weeks Combination therapy for 4 weeks (OLRI Weeks 17-20) Pegcetacoplan monotherapy for 28 weeks

Abbreviations: OLP = open-label period; OLRI = open-label run-in; RCP = randomized controlled period.

APL2-CP-PNH-204 試験は第 Ib 相、APL2-202 試験は第 IIa 相の非盲検試験であり、治験の目的はいずれの試験でも、エクリズマブによる治療歴のない発作性夜間ヘモグロビン尿症患者（C5 阻害薬治療を受けていない患者）を対象として、ペグセタコプランを反復皮下投与したときの安全性、忍容性、有効性及び PK を評価することであった。治験期間はいずれの試験でも約 1 年間であった。APL2-CP-PNH-204 試験では 2 つのコホート（コホート 1 及びコホート 2）を設定したが、コホート 1 では治療用量以下のペグセタコプランを投与したため、本項ではコホート 1 については記載しなかった。APL2-CP-PNH-204 試験のコホート 2 及び APL2-202 試験では、ペグセタコプランを 270 mg/日から、臨床的に必要と判断された場合は 360 mg/日まで皮下投与した。APL2-CP-PNH-204 試験と APL2-202 試験の治験デザインは非常に類似していた（図 2.5-2）。各試験の有効性の詳細な結果は、第 5 部に添付した APL2-CP-PNH-204 試験治験総括報告書第 11 項及び APL2-202 試験治験総括報告書第 11 項に示した。

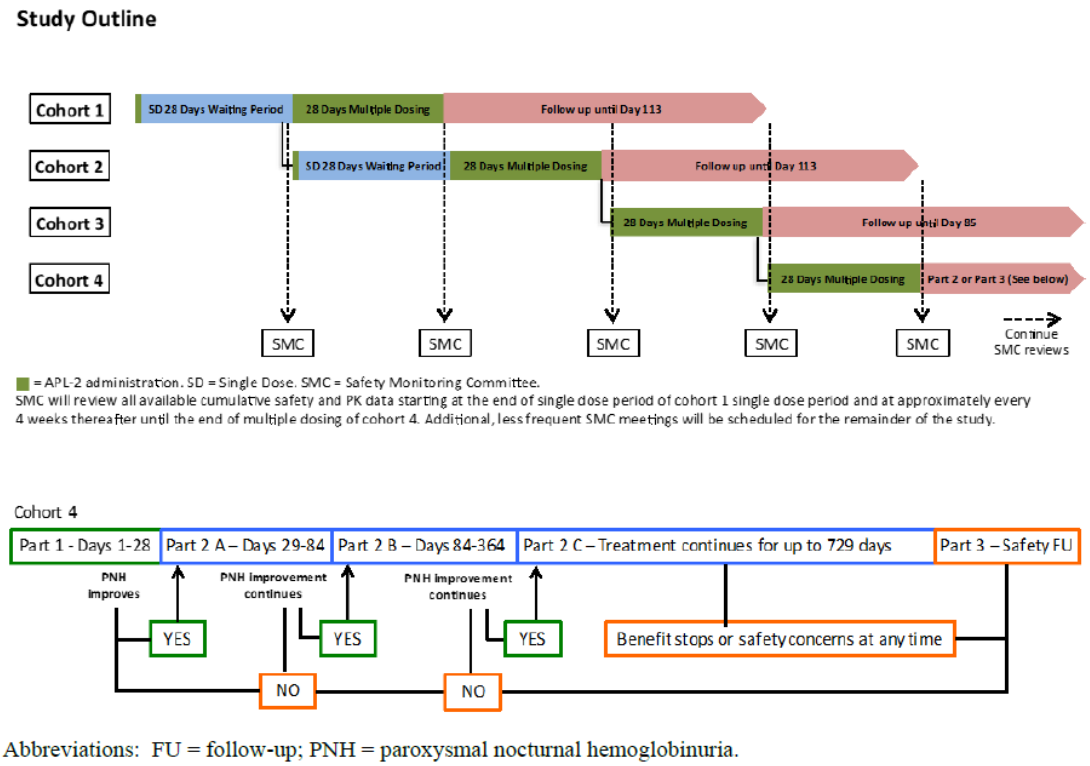
図 2.5-2　治験デザイン（APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験）



Abbreviations: FU = follow-up; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.
a) After Part 2B, subjects transitioned into the open-label extension study, Study APL2-307, or completed the Part 3 safety follow-up procedures. Subjects who complete Part 2B prior to Study APL2-307 being open for enrollment to subjects continued to receive treatment with pegcetacoplan. Subjects who transitioned to either the extension study or Part 2C completed the Day 365 visit procedures; Day 365 visit was also the first visit of the extension study or Part 2C.
Source: M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Figure 1; M5.3.5.2.1 APL2-202 CSR Figure 1

APL-CP0514 試験は、第 Ib 相、非盲検、前向き、非無作為化、単回及び反復漸増投与試験であった。本治験の目的は、エクリズマブ投与後も依然として貧血を呈する発作性夜間ヘモグロビン尿症患者（C5 阻害薬治療を受けている患者）を対象として、ペグセタコプランを単回及び反復皮下投与したときの安全性、忍容性及び PK を評価することであった。治験期間は約 2 年間であった。APL-CP0514 試験のコホート 1 及びコホート 2 では単回投与後の臨床的ベネフィットは得られないと予測されたこと、また、コホート 1 からコホート 3 で選択された投与量は、長期間かつ高用量で評価を行ったコホート 4 以前に認められた安全性及び忍容性に基づき決定されたため、コホート 1 からコホート 3 の有効性データは評価の対象としなかった。コホート 1 からコホート 3 の有効性の詳細な結果は、第 5 部に添付した APL-CP0514 試験治験総括報告書第 11 項に示した。APL-CP0514 試験の治験デザインを図 2.5-3 に示す。

図 2.5-3　治験デザイン（APL-CP0514 試験）



Source: M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR Figure 1

2.5.4.1　APL2-302 試験（第 III 相ピボタル試験）

2.5.4.1.1　有効性の結果－16 週間の無作為化投与期間

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者でのペグセタコプランの有効性は、第 III 相、無作為化、非盲検、実薬対照試験である APL2-302 試験の無作為化投与期間（16 週間）の結果を根拠としている。APL2-302 試験では、被験者をペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回（又はペグセタコプラン単独投与中に LDH 値が ULN の 2 倍を超えた場合は 3 日毎）に投与する群、又は試験前の用量のエクリズマブを投与する群に無作為に割り付けた。

本治験に 80 名を組み入れた。被験者の無作為割付けは、以下の層別因子を用いて実施した。

- Day –28 前 12 ヵ月以内の濃厚赤血球輸血回数（濃厚赤血球輸血単位を問わない）：4 回未満／4 回以上
- スクリーニング時の血小板数：100,000/mm^3 未満／100,000/mm^3 以上

本被験者集団では輸血が予測されたため、治験薬投与期間中（Day −28～Week 48）は、無症状でもヘモグロビン値が 7 g/dL 未満の場合、又はヘモグロビン値 9 g/dL 未満となり症状がある場合に輸血を行うこととし、一貫した貧血治療を確保し、必要な場合には被験者が濃厚赤血球輸血を受けられるよう治験実施計画書に統一した基準を事前に規定した。

有効性の主要評価項目、重要な副次評価項目及びその他の副次評価項目の解析は、Intent-to-treat 解析対象集団［(ITT) 無作為化された全ての被験者］を対象に実施した。主要評価項目の解析では、Week 16 時点のヘモグロビン値のベースラインからの変化量を求めた。投与群間比較は、ランダム欠測を想定した反復測定による混合効果モデル（MMRM）を用いて実施した。本モデルには、固定効果のカテゴリーとして投与群、来院、層別因子（Day –28 前 12 ヵ月以内の濃厚赤血球輸血回数及び血小板数に基づく）及び投与群と来院の交互作用、並びに連続固定共変量としてベースライン時のヘモグロビン値を含めた。濃厚赤血球輸血によるヘモグロビン値への影響及びその他の副次評価項目を含め、中間事象の取り扱いについては、Estimand の取り決めについて記載している ICH E9（R1）で詳述されている。本手法の詳細は、統計解析計画書に記述した。FDA の助言に従い、主要評価項目のノンパラメトリック（ランダム抽出）検定に基づく共分散分析を用いた補助解析を統計解析計画書に追加した。

APL2-302 試験の事前に規定した主要評価項目（ヘモグロビン値のベースラインからの変化量）及び重要な副次評価項目（輸血回避割合、並びに網赤血球数、LDH 値及び FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量）は、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者集団に関連があり、定義が明確で、信頼性が高く、臨床的に意味のあるものであった。さらに、これらの評価項目の多くは客観的指標であるため、非盲検試験により危惧されるバイアスを軽減することができた。

APL2-302 試験に組み入れた被験者は、ヘモグロビン値及び輸血の要否の観点から、幅広い発作性夜間ヘモグロビン尿症患者集団を代表する集団であった。APL2-302 試験に組み入れた全ての被験者が、スクリーニング来院前 3 ヵ月間以上にわたる一定用量のエクリズマブ投与にも関わらず、ベースライン時に貧血を呈しており（スクリーニング来院時のヘモグロビン値が 10.5 g/dL 未満）、エクリズマブ治療を受けている発作性夜間ヘモグロビン尿症患者集団と類似していた［エクリズマブ治療を受けている発作性夜間ヘモグロビン尿症患者での貧血の割合は 72%（McKinley et al. 2017）］。類似していた点は、ベースラインのヘモグロビンの平均値だけではなく［ベースラインのヘモグロビンの平均値は全体で 8.7 g/dL（範囲：6.0～10.8 g/dL）］、被験者の無作為化に用いた層別因子の一つである過去 12 ヵ月間の濃厚赤血球輸血回数でも類似していた。
Day –28 前 12 ヵ月間の濃厚赤血球輸血回数の平均値が 4 回未満であった被験者は全体で 36 名（45.0%）［ペグセタコプラン群 20 名（48.8%）、エクリズマブ群 16 名（41.0%）］、4 回以上であった被験者は全体で 44 名（55.0%）［ペグセタコプラン群 21 名（51.2%）、エクリズマブ群 23 名（59.0%）］であった。スクリーニング前の過去 12 ヵ月間の被験者ごとの濃厚赤血球輸血回数の中央値は、いずれの投与群でも 5.0 回であった。

過去のエクリズマブ投与期間の平均値は両投与群で同程度であった。最も多かったエクリズマブの用法及び用量は、承認用法及び用量である 900 mg 2 週間毎であった（被験者の 70%）。残りの被験者では承認用法及び用量よりも用量又は投与頻度が高かった。ベースライン時に承認用法及び用量のエクリズマブを投与されていた被験者は、エクリズマブ群と比較してペグセタコプラン群で少なかった（ペグセタコプラン群 63.4%、エクリズマブ群 74.4%）。このため、組み入れた被験者は、幅広い発作性夜間ヘモグロビン尿症患者集団を代表する集団であった。

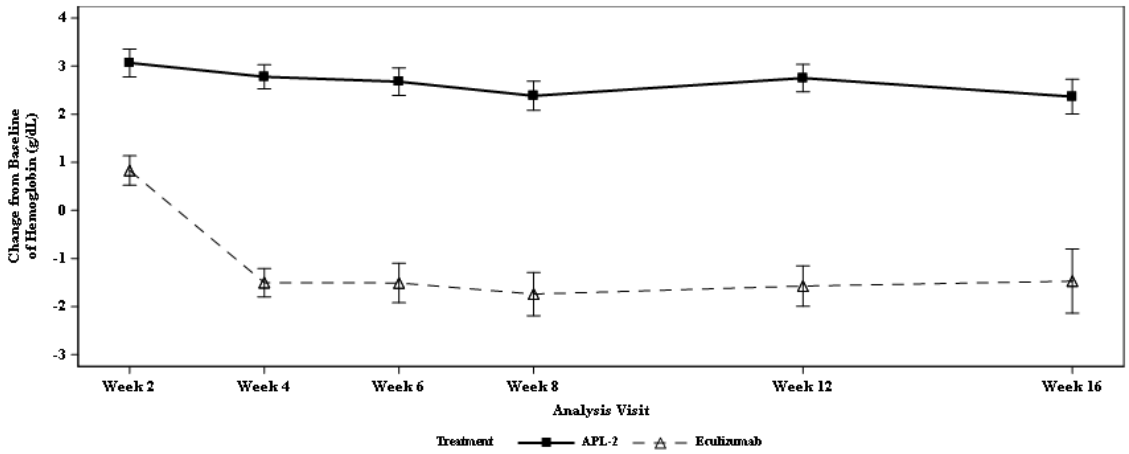
日本人部分集団のベースラインのヘモグロビンの平均値は、全体集団（8.7 g/dL）と比較して低かった（7.8 g/dL）。Day –28 前 12 ヵ月間の濃厚赤血球輸血回数の平均値が 4 回未満であった日本人は全体で 6 名（60.0%）［ペグセタコプラン群 3 名（60.0%）、エクリズマブ群 3 名（60.0%）］、4 回以上であった日本人は全体で 4 名（40.0%）［ペグセタコプラン群 2 名（40.0%）エクリズマブ群 2 名（40.0%）］であった。スクリーニング前の過去 12 ヵ月間の被験者ごとの濃厚赤血球輸血回数の中央値は、ペグセタコプラン群で 0 回、エクリズマブ群で 2.0 回であった。

日本人部分集団での過去のエクリズマブ投与期間の平均値は、全体集団と比較して短かった。エクリズマブの用法及び用量は、いずれの日本人でも承認用法及び用量である 900 mg 2 週間毎であった。

APL2-302 試験に組み入れた被験者は、幅広い発作性夜間ヘモグロビン尿症患者集団を代表する集団であったが、小児及び青少年は含まれなかった。高齢者（65 歳以上）は含まれたものの、APL2-302 試験でペグセタコプランを投与された 65 歳超の高齢者は 17 名（21.3%）に限られていた。発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する被験者での全般的な安全性について、高齢者と若年層で違いは報告されなかった。65 歳以上の発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する被験者での用量調節は、必要なかった。高齢の患者集団での治療で特別な使用上の注意が必要とされるエビデンスはなかった。

APL2-302 試験により、ヘモグロビン値の改善について、週 2 回のペグセタコプラン 1080 mg 皮下投与がエクリズマブ投与に対して優越性を示すことが実証された（図 2.5-4）。Week 16 時点のベースラインからの変化量の調整平均（最小二乗平均値）はペグセタコプランで 2.37 g/dL、エクリズマブで−1.47 g/dL であり、その差は 3.84 g/dL で統計学的に有意であった（P<0.0001）。臨床的に意味があり、統計学的に有意な本結果は、事前に規定した全ての感度解析及び補助解析により裏付けられた。

図 2.5-4　ヘモグロビン値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）の推移（APL2-302 試験：無作為化投与期間、ITT、MMRM モデル、輸血による打ち切りあり）



Abbreviations: APL-2 = pegcetacoplan; ITT = intent-to-treat; LS = least-square; MMRM = mixed-model repeated measures.
Source: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Figure 14.2.1.2.1

日本人部分集団では、被験者数が限定的であったことから、MMRM を用いた正式な統計解析を実施しなかった。日本人部分集団のペグセタコプラン群のヘモグロビンの平均値は、Week 2 までに上昇し、Week 16 まで上昇が持続した。Week 16 時点のベースラインからの平均変化量は、日本人部分集団で 2.39 g/dL、全体集団で 2.79 g/dL であり、ヘモグロビン値のベースラインからの変化量は全体集団と一貫していた。

ヘモグロビン値正常化は副次評価項目として事前に規定した。当該解析結果は主要評価項目の結果を裏付けるものであった。ヘモグロビン値正常化［Week 16 時点でのヘモグロビン値が基準範囲（男女別）の下限値以上と定義］を達成した被験者は、ペグセタコプラン群では 14 名（34.1%）であり、エクリズマブ群ではいなかった。層化 Miettinen-Nurminen 法を用いたヘモグロビン値正常化を達成した被験者の割合の調整差（ペグセタコプラン対エクリズマブ）は 30%（95%信頼区間：15%～46%）であった。Week 16 時点のヘモグロビン値安定化（輸血で打ち切られたデータを用い、ベースラインから Week 16 時点までヘモグロビン値が 1 g/dL を超えて低下していない場合に、ヘモグロビン値安定化を達成したとみなした）は、事前に規定した主要な解析には含まれていないが、事後解析として Week 16 時点でのヘモグロビン値安定化の解析を実施した。Week 16 時点では、ペグセタコプラン群の 35 名（85.4%）及びエクリズマブ群の 6 名（15.4%）がヘモグロビン値安定化を達成した。ヘモグロビン値安定化を達成した被験者の割合の調整差（ペグセタコプラン対エクリズマブ）は、62.5%（95%信頼区間：48.3%～76.8%）であった。

輸血回避割合（重要な副次評価項目）では、エクリズマブに対するペグセタコプランの非劣性が示された。ペグセタコプラン群の 35 名（85.4%）及びエクリズマブ群の 6 名（15.4%）で、無作為化投与期間中に輸血を必要としなかった（P<0.0001）。日本人部分集団では、ペグセタコプラン群の全 5 名（100%）が無作為化投与期間内に輸血を必要としなかったが、エクリズマブ群では 4 名（80.0%）が輸血を必要とした（P=0.0346）。

無作為化投与期間中の被験者ごとの濃厚赤血球輸血単位数の中央値は、ペグセタコプラン群で0、エクリズマブ群で3であったが（Wilcoxon順位和検定、P<0.001）、濃厚赤血球輸血単位数の平均値（標準偏差）はそれぞれ0.6（2.03）及び5.1（5.60）であった。

網赤血球数のベースラインからの変化量（重要な副次評価項目）でも、エクリズマブに対するペグセタコプランの非劣性が示された。Week 16時点のベースラインからの変化量の調整平均（最小二乗平均値）は、ペグセタコプラン群で−135.82×10^9/L、エクリズマブ群で27.79×10^9/Lであり、その差は−163.61×10^9/L（95%信頼区間：−189.91～−137.30、P<0.0001）であった。日本人部分集団では、被験者数が限られていたことから、MMRMを用いた正式な統計解析を実施しなかった。日本人部分集団のペグセタコプラン群の網赤血球数の平均値はWeek 2までに減少し、Week 16まで減少が持続した。Week 16時点のベースラインからの平均変化量は、日本人部分集団で–89.00×10^9 cells/L、全体集団で–142.75×10^9 cells/Lであった。変化の幅が日本人部分集団で小さかった理由として、日本人部分集団のベースラインの網赤血球数が全体集団よりも低かったことが考えられた。

網赤血球数正常化は副次評価項目として事前に規定した。当該解析結果は網赤血球数のベースラインからの変化量の解析結果を裏付けるものであった。網赤血球数正常化（Week 16時点での網赤血球数がULN未満と定義）を達成した被験者は、ペグセタコプラン群で32名（78.0%）、エクリズマブ群で1名（2.6%）であった。網赤血球数正常化を達成した被験者の割合の調整差（ペグセタコプラン対エクリズマブ）は66.4%（95%信頼区間：53.1%～79.7%）であった。

LDH値については、ペグセタコプランはエクリズマブに対する事前に規定した非劣性基準を満たさなかった。Week 16時点のベースラインからの変化量の調整平均（最小二乗平均値）は、ペグセタコプラン群で−14.76 U/L、エクリズマブ群で−10.12 U/Lであり、その差は−4.63（95%信頼区間：−181.30～172.04、P=0.9557）であった。日本人部分集団では、被験者数が限られていたことから、MMRMを用いた正式な統計解析を実施しなかった。日本人部分集団のペグセタコプラン群のLDHの平均値は、Week 2までに低下し、Week 16まで低下が持続した。Week 16時点のベースラインからの平均変化量は、日本人部分集団で–61.10 U/L、全体集団で–67.26 U/Lであった。

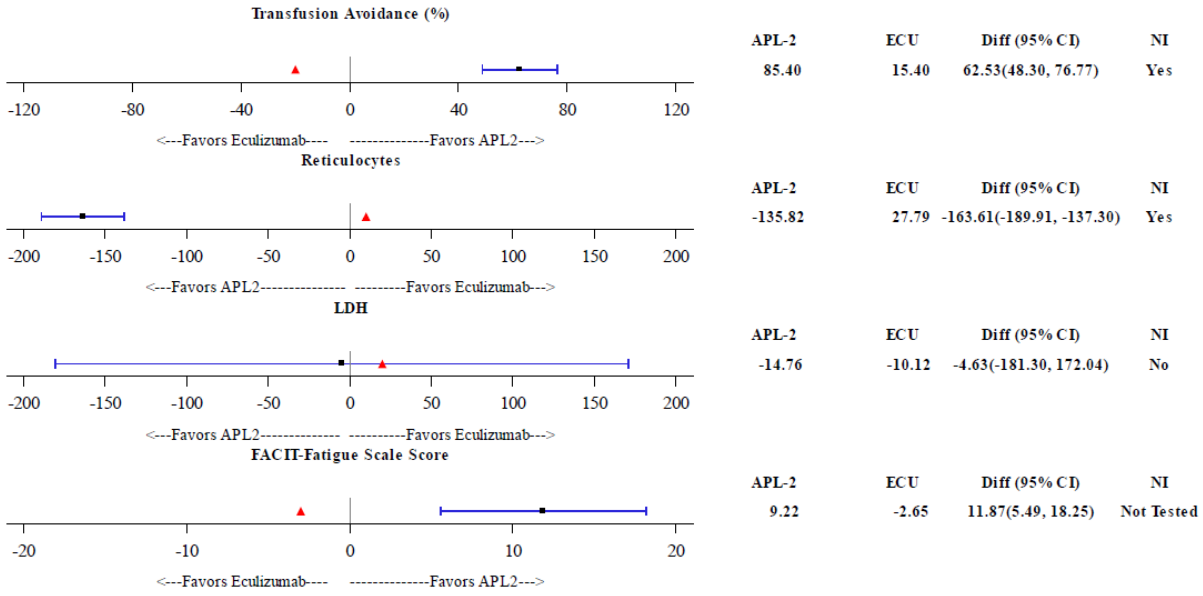
LDH値正常化は、副次評価項目として事前に規定した。LDH値正常化は、ペグセタコプラン群の大部分の被験者［29名（70.7%）］に認められたが、エクリズマブ群では6名（15.4%）のみであった。

FACIT-Fatigueスコアについては、事前に規定していた階層的検定手順に従い非劣性の評価は実施しなかったが、Week 16時点のFACIT-Fatigueスコアのベースラインからの変化量の平均値は、ペグセタコプラン群で9を超える改善が認められた。Week 16時点のベースラインからの変化量の調整平均（最小二乗平均値）は、エクリズマブ群（−2.65）と比較してペグセタコプラン群（9.22）で臨床的に意味のある変化量であった。さらに、FACIT-Fatigueスコアが3以上改善［3以上の改善は、一般的に臨床的に意味がある変化量と考えられている（Cella et al. 2002）］した被験者数は、エクリズマブ群と比較してペグセタコプラン群で多かった（ペグセタコプラン群73.2%、エクリズマブ群0%）。日本人部分集団では、被験者数が限られていたことから、

MMRM を用いた正式な統計解析を実施しなかった。日本人部分集団のペグセタコプラン群の FACIT-Fatigue スコアの平均値は Week 2 までに増加（改善）し、Week 16 まで増加（改善）が持続した。Week 16 時点のベースラインからの平均変化量は、日本人部分集団で 5.60、全体集団で 11.41 であった。変化の幅が日本人部分集団で小さかった理由として、日本人部分集団のベースラインの FACIT-Fatigue スコアが全体集団よりも高かったことが考えられた。

有効性の重要な副次評価項目の非劣性マージン及び統計量を図 2.5-5 に示す。

図 2.5-5　輸血回避割合、網赤血球数、LDH 値及び FACIT-Fatigue スコアの非劣性マージン及び統計量のフォレストプロット（APL2-302 試験：無作為化投与期間、ITT）



Abbreviations: APL-2 = pegcetacoplan; APL2 = pegcetacoplan; ARC = absolute reticulocyte count; Diff = difference; ECU = eculizumab; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; Hb = hemoglobin; ITT = intent-to-treat; LDH = lactate dehydrogenase; LS = least-square; NI = noninferior.
Notes: The red triangle represents noninferiority margin; the black square represents the mean.
Transfusion avoidance (TA)—noninferiority (NI) test (2.5% level) using a NI margin of –20% for the difference between proportions. Change from baseline to Week 16 in ARC—NI test (2.5% level) using a NI margin of +10. Change from baseline to Week 16 in LDH—NI test (2.5% level) using a NI margin of +20. Change from baseline to Week 16 in FACIT-Fatigue score—NI test (2.5% level) using a NI margin of –3.
Source: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Figure 14.2.5.4

APL2-302 試験では、Day –28 前 12 ヵ月以内の濃厚赤血球輸血回数（4 回未満／4 回以上）及びスクリーニング時の血小板数（100,000/mm^3 未満／100,000/mm^3 以上）を含め、ヘモグロビン値について追加層別解析を実施した。これらの結果より、ヘモグロビン値の改善では、主要評価項目の解析結果で示されたように、ペグセタコプラン群のエクリズマブ群に対する優越性が示され、ベースラインの輸血回数及び血小板数に関わらずベネフィットが認められた。また、性別、人種及び年齢別の部分集団で顕著な差は認められなかった。

さらに、ヘモグロビンの実測値（平均値）の検討では、ヘモグロビン値が 10.5 g/dL 超の被験者でもベネフィットが認められた。APL2-302 試験に組み入れた被験者は、スクリーニング時（Day –28）のヘモグロビン値が 10.5 g/dL 未満であることが求められていた。導入投与期間の終

了時点で（無作為化投与期間の Day 1）、各投与群で半数を超える被験者のヘモグロビン値が 10.5 g/dL 超であった［ヘモグロビンの中央値（範囲）は、ペグセタコプラン群で 11.95（9.0～15.1）g/dL、エクリズマブ群で 12.3（9.3～15.1）g/dL であった］。無作為化投与期間では、ペグセタコプラン単独投与によりヘモグロビン値が維持されたが［ヘモグロビンの平均値（標準偏差）は、Day 1 時点で 11.78 g/L（1.70）、Day 16 時点で 11.65 g/L（1.89）］、エクリズマブ単独投与ではヘモグロビンの平均値が 2.68 g/L 低下した［ヘモグロビンの平均値（標準偏差）は、Day 1 時点で 11.95 g/L（1.41）、Day 16 時点で 9.27 g/L（0.84）］。C5 阻害薬治療を受けていない患者を対象とした裏付け試験（APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験）でも同様のベネフィットが認められたため、ヘモグロビン値の改善が維持されたのは、過去のエクリズマブ投与によるものではなかった。この結果は、ベースライン時のヘモグロビン値が 10.6 g/dL の被験者では、ベースラインから 25.1%の上昇になることを予測した E - R 解析によりさらに裏付けられた。

PD 評価の結果（PNH 赤血球クローンサイズ及び PNH 赤血球への C3 沈着）から、ペグセタコプランが PNH タイプ II 及び III 赤血球を血管内溶血及び血管外溶血から保護するという薬力学的エビデンスを得ることができた。特に、PNH タイプ II 及び III 赤血球への C3 沈着の減少（Week 16 までのベースラインからの平均変化量は、ペグセタコプラン群で–17.94%、エクリズマブ群で–3.16%）は、赤血球のオプソニン化の減少によりペグセタコプランが血管外溶血から PNH 赤血球を保護するというエビデンスが示されているため、注目すべきである。日本人部分集団では、PNH タイプ II+III 赤血球への C3 沈着の減少の幅は、エクリズマブ群と比較してペグセタコプラン群で大きかった。

PNH タイプ III 赤血球クローンサイズの平均値は、エクリズマブ群（ベースライン 50.28%、Week 16 時点で 46.04%に低下）と比較して、ペグセタコプラン群（ベースライン 46.58%、Week 16 時点で 91.34%に上昇）で大きかった。この結果により、エクリズマブと比較してペグセタコプラン投与による PNH 赤血球の生存期間の方が長いことが示唆された。日本人部分集団の PNH タイプ III 赤血球クローンサイズの結果は、全体集団の結果と一貫していた（ペグセタコプラン群：ベースライン 59.37%、Week 16 時点で 92.12%に上昇、エクリズマブ群：ベースライン 52.29%、Week 16 時点で 49.20%に低下）。

APL2-302 試験では、正確で一貫した完全なデータの収集を確保するために、品質保証及び品質管理の手順を実施した（詳細は APL2-302 試験治験総括報告書（16 週）第 9.6 項参照）。
APL2-302 試験治験総括報告書（16 週）第 10.5 項で記述したように、治験実施計画書からの重大な逸脱が全体で 59 名（73.8%）に認められた。治験実施計画書からの重大な逸脱の割合は、両投与群で同程度であった。最も多かった治験実施計画書からの重大な逸脱は、試験の評価又はスケジュール違反であり［45 名（56.3%）］、違反理由は、臨床検査値及びバイタルサインの測定値の欠測、来院なし、ワクチン未接種、及び被験者による評価の未完了であった。治験依頼者は、治験実施計画書からの重大な逸脱が望ましい割合を超えていることを認識しているが、これらの逸脱は試験の結果や結論に影響を与えるものではないと考える。治験実施計画書で事前に規定した有効性の解析を実施し、選択及び除外基準からの重要な逸脱、並びに有効性の評価

に影響を及ぼす可能性があると判断された治験実施計画書からの逸脱が認められた被験者を解析から除外した。この基準を用いた結果、ペグセタコプラン群で 2 名、エクリズマブ群で 4 名の被験者が除外された（APL2-302 試験治験総括報告書（16 週）第 10.5 項参照）。治験実施計画書で規定した有効性の主要評価項目（APL2-302 試験治験総括報告書（16 週）第 11.2.1.2 項 Table 26）及び重要な副次評価項目（APL2-302 試験治験総括報告書（16 週）第 11.2.4.2 項）の解析では、ペグセタコプランで好ましい結果が得られた。このため、治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた被験者を解析から除外したが、ペグセタコプランの有効性が示された。

以上より、週 2 回のペグセタコプラン 1080 mg 皮下投与により、発作性夜間ヘモグロビン尿症の主要な血液学的症状が改善され、濃厚赤血球輸血の必要性が減少し、患者報告による疲労症状が改善され、血管内溶血及び血管外溶血が制御されることが実証された。ピボタル試験と裏付け試験の間で、全ての評価項目についてベネフィットが一貫して認められた。概して、これらの結果から、発作性夜間ヘモグロビン尿症に対するペグセタコプラン投与により、C5 阻害薬を上回る臨床的に意味がある統計学的に有意な治療効果を示すという強固なエビデンスが得られた。

APL2-302 試験の無作為化投与期間の詳細な結果（全体集団）は、第 2.7.3.2.1.7 項及び第 5 部に添付した APL2-302 試験治験総括報告書（16 週）第 11 項に記述した。日本人部分集団の詳細な結果は、第 2.7.3.3.6.4.3 項及び第 5 部に添付した APL2-302 試験日本人部分集団報告書第 11.2.1 項及び第 11.2.2 項に記述した。

2.5.4.1.2　有効性の結果―ベースラインから Week 48 まで

APL2-302 試験での Week 48 時点の重要な結果の要約は全て第 2.7.3 項に記載し、本項では要約を示す。

全体的に、APL2-302 試験の有効性データから、無作為化投与期間の Week 16 時点で認められた治療効果は 48 週間持続したことが示された。ペグセタコプランは、無作為化投与期間からペグセタコプラン単独投与を継続した被験者と無作為化投与期間中にエクリズマブを投与され、エクリズマブとペグセタコプランを併用する 2 回目の導入投与期間（Week 17 から Week 20 まで）を経て Week 21 から Week 48 までペグセタコプラン単独投与に移行した被験者のいずれでも、発作性夜間ヘモグロビン尿症の血液学的症状を管理して貧血を管理できることが示された。

Week 48 時点で全ての有効性評価項目（ヘモグロビン値、輸血回避割合、網赤血球数、LDH 値、FACIT-Fatigue スコア及びビリルビン値を含む）について、ペグセタコプラン単独投与を継続した被験者（ペグセタコプラン継続群）及び無作為化投与期間後にペグセタコプラン単独投与に切り替えた被験者（エクリズマブ／ペグセタコプラン群）でのペグセタコプラン投与によるベネフィットが認められた。これらの評価項目は、発作性夜間ヘモグロビン尿症母集団に関連があり、定義が明確で、臨床的に意味がある基準であった。いずれの投与群でもペグセタコプラン投与で転帰が改善したことは、日本人部分集団解析を含め、全ての割付層別（Day –28 前 12 ヵ月以内の濃厚赤血球輸血回数及びスクリーニング時の血小板数）及び部分集団別の解析で認められており、結果の頑健性が裏付けられた。

48 週間のデータにより、最初にエクリズマブ群に割り付けられて無作為化投与期間中に改善が認められなかった被験者（エクリズマブ／ペグセタコプラン群）でも、ペグセタコプランに切り替えてすぐに改善が認められ、ペグセタコプラン継続群の被験者と同程度の改善が得られた。Week 48 時点に両投与群で認められた PNH タイプ III 赤血球の同様な増加は、ヘモグロビン値の上昇と一貫しており、溶血の減少及び PNH 赤血球の保護を示している。両投与群での PNH タイプ II 及び III 赤血球への C3 沈着の減少は、ペグセタコプラン反復投与により溶血を防止することで発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の PNH タイプ II 及び III 細胞を保護することを示唆している。

日本人部分集団でも、無作為化投与期間中にペグセタコプラン群で認められたヘモグロビン値、網赤血球数及び FACIT-Fatigue スコアの有効性パラメータの改善は、Week 48 時点のペグセタコプラン継続群で持続していた。エクリズマブ／ペグセタコプラン群ではペグセタコプラン継続群と同程度の改善が Week 20 時点（非盲検導入投与期間の終了時）から認められ、Week 48 まで持続した。日本人部分集団で認められたこれらの結果は全体集団の結果と一貫していた。

APL2-302 試験の Week 48 までの詳細な結果（全体集団）は、第 2.7.3.2.1.8 項及び第 5 部に添付した APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 11 項に記述した。日本人部分集団の詳細な結果は、第 2.7.3.3.6.4.4 項及び第 5 部に添付した APL2-302 試験日本人部分集団報告書第 11.2.3 項に記述した。

2.5.4.1.3　有効性の評価に裏付け試験を加えた根拠

APL2-302 試験は発作性夜間ヘモグロビン尿症に対するペグセタコプランの有効性を示すピボタル試験である。APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験も発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象に実施されたが、これらの試験を裏付け試験とした。裏付け試験は、有意義な有効性測定法を用いた包括的な有効性評価結果を医療従事者に提供するための補助的なデータセットである。

裏付け試験の治験デザインは次に示す重要な点が APL2-302 試験と共通しているため、全 4 試験でのデータ比較が可能であった。(1) いずれの裏付け試験でも 1 つ以上のコホートで治療用量が用いられた、(2) APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験は C5 阻害薬治療を受けていない発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象としたが、疾患及びその重症度に関する主な選択及び除外基準の多くが APL2-302 試験と一貫していた、(3) 臨床的に重要な評価項目の多くが APL2-302 試験と一貫していた。

裏付け試験では、APL2-302 試験と同一のペグセタコプランの用法及び用量を使用しなかったが、同等量の治療用量を用いた（第 2.5.1 項、詳細は第 2.7.2 項参照）。さらに、健康被験者及び発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の両方の臨床データを用いた母集団 PK モデル及び E-R 解析によっても裏付けられた（詳細はそれぞれ第 2.7.2.3.2.3 項及び第 2.7.2.3.3.2 項参照）。

これらの試験の結果に基づき、ペグセタコプランの申請用法及び用量を以下のように定めた。

- 通常、成人には、ペグセタコプランとして 1 回 1080 mg を週 2 回皮下投与する。なお、十分な臨床効果が得られない患者には、1 回 1080 mg を 3 日に 1 回の間隔で皮下投与することができる。

APL2-302 試験と裏付け試験の治験デザインの比較の詳細は、第 2.7.3.1.2 項を参照のこと。

- 各試験の治験デザインの詳細は表 2.7.3-1 に示した。
- 主な選択及び除外基準の試験間比較は、表 2.7.3-2 に示した。
- 重要な評価項目の試験間比較は、表 2.7.3-3 に示した。

2.5.4.2　全試験を通しての結果の比較

前述したとおり、第 III 相 APL2-302 試験のデータより、C5 阻害薬治療を受けている発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に対する治療でのペグセタコプランの有効性を示す主要なエビデンスが示された。また、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした別の 3 試験により、APL2-302 試験で認められた結果が裏付けられた。裏付け試験では、輸血後のデータを打ち切る MMRM モデルを用いた欠測データの管理を行わなかった。このため、特段の記載がない限り、本文中で試験横断的に結果を比較するために、裏付け 3 試験との比較に用いた APL2-302 試験のデータは、4 試験で同様の手法を用いて取得したデータである、輸血で打ち切られていない実測値及びベースラインからの変化量［輸血による打ち切りなし（全データ）］を示した。輸血で打ち切られた実測値及びベースラインからの変化量（輸血による打ち切りあり）は、表中で適宜、輸血による打ち切りなしのデータと併記した。また、本項では、特段の記載がない限り、ピボタル試験（APL2-302 試験）の無作為化投与期間の評価時点である Day 113（Week 16）のデータを示し全 4 試験で比較した。APL2-302 試験の Week 48 時点のデータは第 2.7.3.3 項の本文中の表中に示し、第 III 相 APL2-302 試験及び裏付け 3 試験の有効性データは、本文中の表中に各時点で並べて示し、要約文を脚注に含めた。

概して、被験者の組入れ時の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は試験間で類似しており、これらのデータの全体性を考慮して、ベネフィットに関する有効性及び PD を評価することは適切であることが示唆された。

試験対象集団の詳細な記述は、第 2.7.3.3.4 項を参照のこと。

2.5.4.2.1　有効性の結果

全体的に、発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした裏付け試験（第 Ib 相又は第 IIa 相試験）の有効性の結果は、APL2-302 試験（ピボタル試験）の結果と一貫しており、その結果をさらに裏付けるものであった。裏付け 3 試験では、全ての試験で治験組入れ前 12 ヵ月間で 1 回以上の輸血を選択基準に設けていたにも関わらず、ヘモグロビン値の上昇が認められ、それに伴い、LDH レベル、網赤血球数及び濃厚赤血球輸血の必要性が減少した。FACIT-Fatigue スコアの改善も認められた。ペグセタコプラン投与により、フローサイトメトリーで PNH タイプ III 赤血球の増加及び C3d 沈着の減少が認められ、ペグセタコプランにより溶血から赤血球が保護されたことが示唆された。

APL2-202 試験及び APL2-CP-PNH-204 試験の被験者は、C5 阻害薬治療を受けていない患者であったため、血管内溶血及び血管外溶血が原因の溶血性貧血を有していた。これらの被験者にペグセタコプランを単独投与した結果、ペグセタコプラン投与により血管内溶血及び血管外溶血の両方が制御された。APL-CP0514 試験に組み入れた被験者は、エクリズマブ投与を受けていたが貧血を呈していた。エクリズマブに加えてペグセタコプランを投与した結果、発作性夜間ヘモグロビン尿症関連の貧血の評価項目に改善が認められた。2 年間の経過において、コホート 4 の 6 名中 4 名がペグセタコプランとエクリズマブの併用投与からペグセタコプラン単独投与に移行することができ、これらの被験者でもペグセタコプラン投与により血管内溶血及び血管外溶血の両方が制御されたことが示唆された。

上述した APL2-302 試験の結果は、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした裏付け試験［C5 阻害薬治療を受けていない患者（APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験）、C5 阻害薬治療を受けている患者（APL-CP0514 試験）］の結果と一貫性が認められた。また、より長い投与期間［48 週間（APL2-302 試験）、1 年間（APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験）、2 年間（APL-CP0514 試験）］での評価でも有効性が持続することが示されたため、ペグセタコプランの有効性が持続することのエビデンスが得られた。

重要な有効性の結果の要約は、第 2.7.3.1.3 項を参照のこと。より詳細に記述した、全試験を通しての重要な有効性の結果の比較は、第 2.7.3.3.5.1.6 項を参照のこと。

2.5.4.2.1.1 ヘモグロビン値

APL2-302 試験の主解析は、MMRM を用いた Week 16 時点のヘモグロビン値のベースラインからの変化量とした。主要評価項目の追加解析、副次評価項目の解析及び事後解析により、一貫したヘモグロビン値の改善が認められ、発作性夜間ヘモグロビン尿症の改善を示す重要な臨床的指標から発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する被験者でのペグセタコプランの有益な治療効果が裏付けられた。

MMRM を用いた APL2-302 試験の主解析では、エクリズマブに対するペグセタコプランの優越性が示され［Week 16 時点の調整平均（最小二乗平均値）の差は 3.84 g/dL（P<0.0001）］、Week 16 時点のヘモグロビン値のベースラインからの変化量に顕著な改善が認められた。

APL2-302 試験では、Week 16 時点のヘモグロビン値のベースラインからの平均変化量は、ペグセタコプラン群で 2.73 g/dL（輸血による打ち切りなし）及び 2.79 g/dL（輸血による打ち切りあり）、エクリズマブ群で–0.15 g/dL（輸血による打ち切りなし）及び 0.03 g/dL（輸血による打ち切りあり）であった。

ベースラインからの変化量の幅は、裏付け試験（APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験）の結果と一貫しており、裏付け試験でもヘモグロビン値の顕著な上昇が認められた。裏付け 3 試験では Week 16 時点のヘモグロビン値のベースラインからの平均変化量の範囲は 1.97～4.87 g/dL であり、C5 阻害薬治療を受けていない被験者を対象とした APL2-CP-PNH-204 試験（3.46 g/dL）及び APL2-202 試験（4.87 g/dL）で改善の幅が大きかった。治験期間の大部分でエクリズマブとの併用投与を受けた APL-CP0514 試験の被験者では、ヘモグ

ロビン値のベースラインからの平均変化量は小さかったものの（1.97 g/dL）、APL2-302 試験の結果との一貫性が確認され、APL2-302 試験の結果を裏付けるものであった。ヘモグロビン値の上昇は 1 年以上持続しており、効果の持続性が示唆された。

また、ヘモグロビン値に関する副次評価項目の評価でも、APL2-302 試験のペグセタコプラン群でのヘモグロビン値の改善が示されている。ヘモグロビン値の正常化を達成した被験者数及びヘモグロビン値が 1 g/dL 以上上昇した被験者数（事前に規定された解析）、並びにヘモグロビン値安定化を達成した被験者数（事後解析）も APL2-302 試験で評価した。ヘモグロビン値の正常化（Week 16 時点にヘモグロビン値が性別の基準値下限以上と定義）を達成した被験者は 14 名（34.1%）であった。Week 16 時点でヘモグロビン値がベースラインから l g/dL 以上上昇した被験者は 31 名（75.6%）であった。ヘモグロビン値安定化（輸血をしない状態で、Week 16 時点でヘモグロビン値のベースラインからの低下が 1 g/dL を上回らないと定義）を達成した被験者は 35 名（85.4%）であった。

APL2-302 試験の Week 48 までのデータ、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験の 1 年までのデータ並びに APL-CP0514 試験の 2 年までのデータを示した、ヘモグロビン値の結果の要約の詳細は、第 2.7.3.3.5.1.1 項を参照のこと。

2.5.4.2.1.2 輸血回避割合

APL2-302 試験及び裏付け 3 試験から、ベースライン前の 12 ヵ月間にこれらの試験の被験者は輸血を要していたにも関わらず、ペグセタコプラン投与による輸血回避が一貫して認められ、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者での輸血の負担が著しく緩和されることが示唆された。

APL2-302 試験では、エクリズマブに対するペグセタコプランの輸血回避割合の非劣性が示された。ペグセタコプラン群の 41 名中 35 名（85.4%）及びエクリズマブ群の 39 名中 6 名（15.4%）が輸血を必要としなかった。輸血回避割合に関する優越性の検証は実施していないが、エクリズマブ群と比較してペグセタコプラン群で輸血を回避した被験者の割合に大幅な数値の改善が認められた。

APL2-302 試験の無作為化投与期間の輸血回避割合について、Day –28 前 12 ヵ月以内の濃厚赤血球輸血回数（4 回未満／4 回以上）に基づき被験者を層別化した解析も実施した。輸血を回避した被験者の割合は、濃厚赤血球輸血回数に関わらず（4 回未満 85%、4 回以上 85.7%）、ペグセタコプラン群で同程度であったが、エクリズマブ群では、濃厚赤血球輸血回数が 4 回以上の被験者と比較して、4 回未満の被験者で輸血を回避した被験者の割合が高かった（4 回未満 31.3%、4 回以上 4.3%）。

APL2-302 試験の結果と一貫して、裏付け 3 試験でペグセタコプランを投与された被験者の多くは、各試験の治験期間中（最長 729 日間）に濃厚赤血球輸血を必要としなかった。輸血を必要としなかった被験者の割合は、APL2-CP-PNH-204 試験で 65.0%、APL2-202 試験で 100%、APL-CP0514 試験で 66.7%であった。

濃厚赤血球輸血の結果の要約の詳細は、第 2.7.3.3.5.1.2 項を参照のこと。

2.5.4.2.1.3 網赤血球数

APL2-302 試験では、網赤血球数のベースラインからの変化量を重要な副次評価項目とした。本副次評価項目の追加解析の結果（輸血後のデータの打ち切りの有無別の解析及び網赤血球数正常化を達成した被験者数の解析を含む）及び Week 16 時点の網赤血球数のベースラインからの減少が、試験内及び試験間で一貫して認められたことから、溶血の減少及び貧血の改善と一致する網赤血球数の減少の有益な治療効果がペグセタコプラン投与により得られるという強固なエビデンスが得られた。

網赤血球数では、エクリズマブに対するペグセタコプランの非劣性が示された。Week 16 時点での網赤血球数に、ペグセタコプラン群では顕著な減少が認められたが、エクリズマブ群では認められなかった［ベースラインからの変化量の調整平均（最小二乗平均値）は、ペグセタコプラン群で−135.82×10^9/L、エクリズマブ群で 27.79×10^9/L］。網赤血球数に関する優越性の検証は実施していないが、エクリズマブ群と比較してペグセタコプラン群で網赤血球数に大幅な数値の改善が認められた。

裏付け試験でも網赤血球数の減少が認められ、Week 16 時点のベースラインからの平均変化量は −93.1～−149.3 × 10^9/L であった。さらに、網赤血球数の減少は、1 年以上持続した。

また、APL2-302 試験では網赤血球数の改善を示す更なるデータが示された。網赤血球数正常化を達成した被験者の割合は、ペグセタコプラン群で 78.0%であったが、エクリズマブ群ではわずか 2.6%であった。

APL2-302 試験の Week 48 までのデータ、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験の 1 年までのデータ並びに APL-CP0514 試験の 2 年までのデータを示した、網赤血球数の結果の要約の詳細は、第 2.7.3.3.5.1.3 項を参照のこと。

2.5.4.2.1.4 LDH 値

APL2-302 試験では、LDH 値のベースラインからの変化量を重要な副次評価項目とした。LDH 値の改善は、APL2-302 試験及び裏付け 3 試験で認められ、1 年以上持続した。LDH 値の改善により、ペグセタコプランが血管内溶血を制御することが示唆された。

APL2-302 試験では、ペグセタコプランのエクリズマブに対する非劣性の基準は満たされなかったが、本パラメータのデータ全体からは、ペグセタコプランの投与による LDH 値の改善が示され、血管内溶血を制御することが示唆された。実測値の解析では、輸血による打ち切りなしのデータ及び打ち切りありのデータのいずれでも Week 16 時点の LDH 値のベースラインからの変化量に改善が認められた。ベースラインからの平均変化量は、−66.43 U/L（輸血による打ち切りなし）及び−67.26 U/L（輸血による打ち切りあり）であった。

Week 16 時点では、APL2-302 試験で認められた LDH 値の改善の幅と同程度の改善が APL-CP0514 試験で認められた（−69.8 U/L）。C5 阻害薬治療を受けていない被験者はベースラインの LDH 値が高いため、これらの被験者を対象とした APL2-CP-PNH-204 試験（−2136.2 U/L）及び APL2-202 試験（−2305.5 U/L）で LDH 値の改善の幅が大きかった。LDH 値の低下の幅は、

C5 阻害薬治療を受けている被験者を対象とした APL2-302 試験と APL-CP0514 試験で同程度であり、これらの被験者のベースライン時点の LDH のコントロールは C5 阻害薬治療を受けていない被験者よりも良好であった可能性があると考える。

また、APL2-302 試験では LDH 値の改善を示す更なるデータが示された。ペグセタコプランの投与を受けた 29 名（70.7%）で LDH 値の正常化（Week 16 時点に LDH 値が ULN 未満と定義）が達成された。この結果は、輸血による打ち切りなしでの解析結果［30 名（73.2%）］と同程度であった。

APL2-302 試験の Week 48 までのデータ、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験の 1 年までのデータ並びに APL-CP0514 試験の 2 年までのデータを示した、LDH 値の結果の要約の詳細は、第 2.7.3.3.5.1.4 項を参照のこと。

2.5.4.2.1.5　FACIT-Fatigue スコア

APL2-302 試験では、FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量を重要な副次評価項目とした。FACIT-Fatigue スコアに関するペグセタコプランのエクリズマブに対する非劣性を正式に評価しなかったが、輸血による打ち切りなしのデータ及び打ち切りありのデータのいずれでも Week 16 時点の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量に顕著な改善が認められた。Week 16 時点のベースラインからの平均変化量は、10.34（輸血による打ち切りなし）、11.41（輸血による打ち切りあり）であった。

裏付け試験では、FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量を Day 113 ではなく Day 85 に解析したが、FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量は、APL2-302 試験の結果と同程度であった。裏付け 3 試験では FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の範囲は 8.0～11.9 であった。

また、APL2-302 試験では FACIT-Fatigue スコアの改善を示す更なるデータが示された。Week 16 時点では、30 名（73.2%）に FACIT-Fatigue スコアの 3 以上増加（改善）が認められ、臨床的に意味のある変化であると考えられた（Cella et al. 2002）。裏付け試験では、Day 113 時点での FACIT-Fatigue スコアの収集は実施されなかったが、Day 85 時点では、APL2-202 試験の全 4 名及び APL-CP0514 試験のコホート 4 の全 6 名に FACIT-Fatigue スコアの 3 以上増加（改善）が認められた。APL2-CP-PNH-204 試験では、Day 85 時点に評価した 17 名中 15 名に FACIT-Fatigue スコアの 3 以上増加（改善）が認められた。

全 4 試験で認められたベースラインから Week 16 までの一貫した FACIT-Fatigue スコアの改善の結果に加え、APL2-302 試験では Week 16 時点で 73%超の被験者に FACIT-Fatigue スコアの 3 以上の改善が認められており、発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした試験全体でペグセタコプラン投与により有益な治療効果が得られることが更に裏付けられ、これらの疲労の改善は意味のあるものであった。

APL2-302 試験の Week 48 までのデータ、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験の 1 年までのデータ並びに APL-CP0514 試験の 2 年までのデータを示した、FACIT-Fatigue スコアの結果の要約の詳細は、第 2.7.3.3.5.1.5 項を参照のこと。

2.5.4.2.1.6　有効性のその他の副次評価項目

2.5.4.2.1.6.1　総ビリルビン値

APL2-302 試験では、間接型ビリルビン値を副次評価項目としており、間接型ビリルビン値を算出するために総ビリルビン値を測定した。間接型ビリルビンの Week 16 時点のベースラインからの平均変化量は、輸血による打ち切りなしのデータ（−21.39 µmol/L）と打ち切りありのデータ（−22.03 µmol/L）で同程度であった。しかし、本項では全 4 試験で利用可能であった総ビリルビンのデータを記述した。

APL2-302 試験では、Week 16 時点の総ビリルビン値のベースラインからの平均変化量は、輸血による打ち切りなしのデータで−26.03 µmol/L であり、輸血による打ち切りありのデータ（−26.75 µmol/L）と一貫していた。APL2-302 試験で認められた総ビリルビンの平均値の改善と一貫する結果が裏付け試験でも認められた。裏付け試験では、Week 16（Day 113）時点のベースラインからの平均変化量の範囲は、−19.70〜−29.0 µmol/L であった。総ビリルビン値の低下は、裏付け試験で 1 年以上持続しており、効果の持続性が示唆された。

APL2-302 試験の Week 48 までのデータ、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験の 1 年までのデータ並びに APL-CP0514 試験の 2 年までのデータを示した、総ビリルビン値の結果の要約の詳細は、第 2.7.3.3.5.1.7 項を参照のこと。

2.5.4.2.1.6.2　ハプトグロビン値

全 4 試験でハプトグロビンの平均値にごくわずかな変動が認められた。

APL2-302 試験の Week 48 までのデータ、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験の 1 年までのデータ並びに APL-CP0514 試験の 2 年までのデータを示した、ハプトグロビン値の結果の要約の詳細は、第 2.7.3.3.5.1.9 項を参照のこと。

2.5.4.2.1.6.3　直線アナログスケール評価スコア

直線アナログスケール評価（LASA）スコア［活動力レベル、日常的活動遂行能力及び全般生活の質（QOL）に対する患者自身の認識レベルのスコア化］の結果は、APL2-302 試験及び LASA スコアの解析を実施した裏付け 1 試験（APL2-202 試験）で一貫していた。各 Week 時点で LASA スコアの平均値の顕著な改善が認められた。LASA スコアの改善は APL2-202 試験では 1 年間持続し、効果の持続性が示唆された。APL2-302 試験で認められた LASA スコアの顕著な改善は、ペグセタコプランを投与された被験者の FACIT-Fatigue スコアの改善結果を更に裏付けるものであった。

APL2-302 試験の Week 48 までのデータ及び APL2-202 試験の 1 年までのデータを示した、LASA スコアの結果の要約の詳細は、第 2.7.3.3.5.1.8 項を参照のこと。

2.5.4.2.2　薬力学の結果

PD 及びフローサイトメトリーのデータは、臨床所見の裏付けとなる作用機序を示している。

PNH 赤血球とは異なり、PNH 単球は補体を介した溶血の影響を受けない。これは、補体阻害薬治療での血中の PNH 単球の比率の変化がごくわずか又は無しであるという結果と一貫していた。溶血の影響を受けないため、血中の PNH 単球の比率は、補体を介した溶血がない状態で循環している PNH 赤血球の最大割合を推定するための有効な指標となる。APL2-302 試験及び裏付け試験では、Week 16（Day 113）時点でフルオレセイン標識プロアエロリジン（FLAER）で測定した血中の PNH 単球の比率（FLAER%）の平均値の範囲は、92.6%～97.6%であり、補体阻害による平均変化量はごくわずかであった。

APL2-302 試験の Week 48 までのデータ、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験の 1 年までのデータ並びに APL-CP0514 試験の 2 年までのデータを示した、PNH 単球の結果の要約の詳細は、第 2.7.3.3.5.1.11 項を参照のこと。

全 4 試験でペグセタコプランの投与により PNH タイプ II+III 赤血球の割合が一貫して増加した。PNH タイプ II+III 赤血球の割合の増加は、裏付け試験で 1 年以上持続しており、効果の持続性が示唆された。特に、全 4 試験で Week 16 時点以降の PNH 赤血球のクローン分布の和（PNH タイプ II+III%）の平均値は 80%超であった。これは PNH 単球で認められた FLAER%（平均値 92%超）と同程度であった。クローンのサイズの平均値が溶解の影響を受けない細胞集団のサイズと類似していたため、ペグセタコプランの投与により PNH 赤血球の溶解がわずかであったことが示唆された。

APL2-302 試験の Week 48 までのデータ、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験の 1 年までのデータ並びに APL-CP0514 試験の 2 年までのデータを示した、PNH 赤血球のクローン分布の結果の要約の詳細は、第 2.7.3.3.5.1.12 項を参照のこと。

裏付け試験で PNH タイプ II+III 赤血球への C3d 沈着の割合が一貫して減少し、APL2-302 試験での結果と一貫していた。PNH タイプ II+III 赤血球への C3d 沈着の割合の減少は、裏付け試験で 1 年以上持続しており、効果の持続性が示唆された。

C3d 沈着は PNH 赤血球での進行中の近位補体活性の指標であり、これらの細胞にオプソニン化及び血管外溶血が起りやすくなる。血中での PNH タイプ II+III 赤血球への C3d 沈着の割合を減少させることにより、ペグセタコプランが近位補体を介在した攻撃から PNH タイプ II+III 赤血球を保護し、血管外溶血を起こしにくくしていることが示唆されている。

APL2-302 試験の Week 48 までのデータ、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験の 1 年までのデータ並びに APL-CP0514 試験の 2 年までのデータを示した、赤血球への C3d 沈着の結果の要約の詳細は、第 2.7.3.3.5.1.13 項を参照のこと。

以上より、上述のデータから、ペグセタコプランが補体システムを C3 レベルで阻害して PNH 赤血球への C3d 沈着を減らし、補体を介した破壊から PNH 赤血球を保護することが示された。

2.5.4.2.3 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験（コホート 4）及び APL2-202 試験の累積データから、270 mg/日の用量でのペグセタコプラン投与により、血液学的パラメータに臨床的に意味のある改善が認められた。

被験者の毎日の服薬負担を軽減させ、投与遵守率を向上させるために、より少ない投与回数での有効性を検討した。予備的な PK モデルに基づいて、第 III 相試験に用いる用法及び用量として 1080 mg 週 2 回投与を選択した。このモデルでは、1080 mg を週 2 回投与したときの血清中ペグセタコプラン濃度は、270 mg 及び 360 mg をそれぞれ 1 日 1 回投与したときに得られた値の中間になることが予測された。1080 mg 週 2 回の皮下投与時の血清中ペグセタコプラン濃度の予測値は、健康被験者を対象とした APL2-101 試験で確認された。

APL2-302 試験の Week 16 までのデータを含む 10 試験の併合データを用いた母集団 PK モデル（APL-EX20-CP-002）では、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者にペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与したときの曝露量は、270 mg 及び 360 mg をそれぞれ 1 日 1 回皮下投与したときに予想される曝露量の中間になることが確認された。E-R 解析（APL-EX20-CP-003）では、ペグセタコプラン 270 mg を 1 日 1 回及びペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回、反復投与したときの曝露量は、いずれも発作性夜間ヘモグロビン尿症患者でのヘモグロビン値の改善及び LDH 値のコントロールに有効であることが示された。ただし、270 mg1 日 1 回投与時の曝露量は、ヘモグロビン値に対する最大反応の 95%以上を引き起こす濃度、LDH 値に対する最大反応の 90%以上を引き起こす濃度に達すると予測される一方、1080 mg 週 2 回投与時の曝露量は、ヘモグロビン値に対する最大反応の 99%以上、LDH 値に対する最大反応の 95%以上に達すると予測された。

なお、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に対しては、個々の臨床効果に基づいて投与期間中に用量調節が必要な場合がある。裏付け 3 試験（APL-CP0514 試験、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験）では、最小有効量であることが確認された 270 mg/日を発作性夜間ヘモグロビン尿症患者 30 名に皮下投与した。30 名中 6 名（20%）は、長期のペグセタコプラン単独投与期間中に確実な臨床効果を維持するために 360 mg/日への用量調節を要した。また、6 名中 1 名には、360 mg/日投与に加えて 720 mg を 4 日に 1 回投与（ペグセタコプラン 440 mg/日相当）することを例外的に許可した。第 III 相 APL2-302 試験の治験実施計画書では、臨床的に必要な場合（すなわち、LDH 値が ULN の 2 倍超の場合）には、1080 mg を 3 日毎への増量を認めており、これによって、母集団 PK 解析で予測された 360 mg/日皮下投与時と同程度の曝露量が達成できる。

APL2-302 試験全期間では、15 名がペグセタコプラン 1080 mg を 3 日毎に投与する用法及び用量へ増量した。このうち 2 名は無作為化投与期間中、13 名は非盲検投与期間中の増量であった。ペグセタコプラン 1080 mg を 3 日毎に投与した期間の中央値（最小値～最大値）は約 67 日（7～337 日）であった。増量した 15 名中 12 名では、ペグセタコプラン 1080 mg 3 日毎の投与期間が 1 ヵ月以上あり、ベネフィットの評価が可能であった。3 日毎投与のベネフィットを判定する際には、次の基準を考慮した：1）最低 1 ヵ月間の 3 日毎投与及びその後のペグセタコプラン濃度の変化、2）LDH 値低下の確認、3）3 日毎投与への投与増量後の溶血の消失及び／又は新た

な事象発現なし、4）試験の完了。ベネフィットの評価が可能であった 12 名のうち、8 名に 3 日毎投与のベネフィットが認められた。15 名中 3 名では、3 日毎投与の投与期間が限られていたため、ベネフィットを評価することができなかった。3 日毎投与でベネフィットが認められた 8 名のうち 1 名（被験者番号 [redacted]）を除く全被験者で、溶血時前後（又はそれ以前）のペグセタコプラン濃度が 450 µg/mL 未満であったが、増量後には 500 µg/mL を超える濃度となり、LDH 値低下というベネフィットにつながった可能性が考えられる。ペグセタコプラン 1080 mg 3 日毎投与へ増量した被験者での有効性の結果についての考察の詳細は、第 2.7.3.4 項を参照のこと。

他に治療の選択肢がないことも考慮すると、事後的に設定した 4 つの基準に基づいて評価可能であった 12 名中 8 名にベネフィットが認められたことは意味のある結果である。また、ベネフィットが認められた 8 名中 4 名では 30 日以内に溶血が完全に消失しなかったが、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者で LDH 値をコントロールすることは臨床上重要であるため、LDH 値を低下させることは臨床的に意味のあることである。

したがって、ペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回の皮下投与で溶血を適切に管理できない場合は、増量の選択肢を提供すべきと考えた。

ペグセタコプランの皮下投与試験では、検討した用量で用量制限毒性（DLT）は確認されなかった。1080 mg 週 2 回の皮下投与で、ヘモグロビン値と LDH 値のいずれに対しても最大効果に近い効果が得られると考えられるため、この第 III 相試験及び予定する市販製剤での投与法は、血管内溶血のコントロール（LDH 値の改善）に加えて、貧血及び溶血全般のコントロール（ヘモグロビン値の改善）に関して適切である。

以上より、第 III 相試験でペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回投与し、ペグセタコプラン単独投与中に LDH 値が ULN の 2 倍を超えた場合にペグセタコプラン 1080 mg を 3 日毎に投与することを可能とした選択は、血管内溶血の制御（LDH 値の改善）だけでなく、ヘモグロビン値、網赤血球数及びビリルビン値の改善で示される血管外溶血の制御にも適切であった。

APL2-102 試験及び APL2-302 試験の結果から、180 mg を超える用量を単回皮下投与した場合及び 1080 mg を週 2 回皮下投与した場合のペグセタコプランの曝露量に、日本人と外国人で意味のある差はないことが示された（第 2.7.2.3.2.1 項）。APL2-302 試験の結果から、ペグセタコプランの PD に、日本人部分集団と全体集団で意味のある差はないことが示された（第 2.7.2.3.3.1 項）。また、APL2-302 試験の結果から、Week 48 時点のヘモグロビン値及びベースラインからの変化量は日本人部分集団と全体集団で一貫していることが示された（第 2.7.3.3.6.4.4.1 項）。Week 48 時点の LDH の平均値は、全体集団と比較して日本人部分集団で低く、ベースラインからの変化量も大きいことが示された（第 2.7.3.3.6.4.4.4 項）。これらの結果から、日本人の推奨用法及び用量も全体集団と同一とし、ペグセタコプランとして 1 回 1080 mg を週 2 回皮下投与することとし、ペグセタコプラン単独投与中に LDH 値が ULN の 2 倍を超えた場合には 1 回 1080 mg を 3 日毎の投与に増量することを可能とした。

推奨用法及び用量に関する臨床情報の要約の詳細は、第 2.7.2.3.4 項を参照のこと。

2.5.4.2.4　効果の持続、薬耐性

APL2-302 試験では、治療後早い時期に有効性が認められ、48 週間にわたり有効性及び PD の評価項目の多くで有効性が持続した。裏付け 3 試験の治験期間は APL2-302 試験よりも長く、ペグセタコプランの有効性が APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験では 1 年間、APL-CP0514 試験では約 2 年間持続したことが裏付けられた。したがって、ペグセタコプランの有効性の経時的な低下及び効果への耐性を示すエビデンスはない。

効果の持続及び薬耐性の要約は、第 2.7.3.5 項を参照のこと。

2.5.4.2.5　考察

頑健かつ適切にデザインされた無作為化実薬対照試験である APL2-302 試験では、主要評価項目であるヘモグロビン値のベースラインからの変化量に関してエクリズマブに対するペグセタコプランの優越性が示された。日本人部分集団でも、ヘモグロビン値及びベースラインからの変化量が全体集団と一貫していた。また、輸血回避割合及び網赤血球数に関してエクリズマブに対するペグセタコプランの非劣性が示された。輸血回避割合及び網赤血球数に関する優越性の検証は実施していないが、エクリズマブと比較してペグセタコプランでは、これらの評価項目で大幅な数値の改善が認められた。これらの結果は、95%信頼区間が 0 を跨いでおらず、統計学的に有意な結果を示唆している。日本人部分集団では輸血を必要とした被験者はいなかった。裏付け試験のデータ及びヘモグロビン値と網赤血球数に関する APL2-302 試験での追加解析により、得られた結果が試験間及び試験内で一貫していることが示され、ペグセタコプランのベネフィットに関する強固なエビデンスが得られた。

事前に規定した解析では LDH 値の非劣性を確認できなかったが、輸血で打ち切られていないデータ［輸血による打ち切りなし（全データ）］で LDH 値を比較すると、Week 16 時点の LDH の平均値は、エクリズマブ群と比較してペグセタコプラン群で低く、これらの結果は日本人部分集団及び裏付け試験での結果と一貫していた。また、APL2-302 試験では、ペグセタコプラン群の多くの被験者（70.7%）が LDH 値の正常化を達成したが、エクリズマブ群では多くの被験者が LDH 値の正常化を達成しなかった（LDH 値の正常化達成割合 15.4%）。APL2-302 試験では FACIT-Fatigue スコアの非劣性は評価しなかったが、Week 16 時点での FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量に、ペグセタコプラン群で大幅な改善が認められた一方、エクリズマブ群では改善は認められず、Week 16 時点で悪化していた。日本人部分集団でもペグセタコプラン群で FACIT-Fatigue スコアに改善が認められたが、変化の幅が全体集団と比較して日本人部分集団で小さかった理由として、日本人部分集団のベースライン値が全体集団よりも高かったことが考えられた。FACIT-Fatigue スコアの投与群間差の程度及び裏付け試験全体での結果の一貫性から、疲労に関するこれらの結果は意味のある改善であったことが示唆された。

APL2-302 試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果は、複数の感度解析及び補助解析で裏付けられており、裏付け試験全体の結果との一貫性も確認された。エクリズマブと比較してペグセタコプランで転帰が良好であることは、日本人部分集団解析を含め、全ての割付層別及び部分集団別の解析で認められており、結果の頑健性が裏付けられた。特に、ペグセタコプ

ランはエクリズマブと比較して貧血の改善に優れており、この結果はエクリズマブ群と比較してペグセタコプラン群で、ヘモグロビン値安定化（ペグセタコプラン群 85.4%、エクリズマブ群 15.4%、以下同順）、ヘモグロビン値正常化（34.1%、0%）、LDH 値正常化（70.7%、15.4%）及び網赤血球数正常化（78%、2.6%）を達成した被験者の割合が高かったことにより裏付けられた。また、FACIT-Fatigue スコアでは、ペグセタコプラン群で臨床的に意味のある改善（3 以上改善）を達成した被験者の割合が高かった（73%、0%）（Cella et al. 2002）。

APL2-302 試験の Week 48 時点のデータから、ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与することで、Week 16 時点で認められた治療効果（ヘモグロビン値、輸血回避割合、網赤血球数及び間接ビリルビン値の改善、並びに LDH 値コントロールの向上）が持続することが示された。特に、ペグセタコプラン単独投与の期間が異なっていたにも関わらず（ペグセタコプラン継続群 48 週間、エクリズマブ／ペグセタコプラン群 28 週間）、投与群間で同程度のベネフィットが 48 週間の治験終了時点で認められた。無作為化投与期間中のエクリズマブ投与では臨床的ベネフィットが認められなかったエクリズマブ／ペグセタコプラン群の被験者にペグセタコプラン投与を再開したところ、再開直後に改善が認められ、ベネフィットが Week 48 まで持続した。FACIT-Fatigue スコアの改善は、ペグセタコプラン継続群及びエクリズマブ／ペグセタコプラン群のいずれの投与群でも Week 48 まで持続し、ベースラインからの変化量はそれぞれ 10.14 及び 9.62 であった。いずれの投与群でも、エクリズマブと比較してペグセタコプランで転帰が良好であることは、日本人部分集団解析を含め、全ての割付層別（Day –28 前 12 ヵ月以内の濃厚赤血球輸血回数及びスクリーニング時の血小板数）及び部分集団別の解析で認められており、結果の頑健性が裏付けられた。

PD 及びフローサイトメトリーのデータは、臨床所見の裏付けとなる作用機序を示している。これらのデータから、ペグセタコプランが補体システムを C3 レベルで阻害して PNH 赤血球への C3d 沈着を減らし、補体を介した破壊から PNH 赤血球を保護することが示された。また、これらの結果と APL2-302 試験の日本人部分集団での結果の一貫性が概ね確認された。

全体的に、本項で示した有効性データから、APL2-302 試験の日本人部分集団も含め、ペグセタコプランが C5 阻害薬治療を受けている患者及び C5 阻害薬治療を受けていない患者のいずれでも、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に治療ベネフィットをもたらすことが示された。

2.5.5　安全性の概括評価

安全性情報の主要な根拠資料は、成人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とし、完了したピボタル試験 1 試験（APL2-302 試験）及び裏付け試験 3 試験（APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験）である。また、参考資料である APL2-308 試験（治験総括報告書のデータベースロック日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の結果も記載した。さらにペグセタコプランの安全性のエビデンスを得るために、ペグセタコプランを皮下投与した継続中の皮下投与試験（APL2-307 試験）及び発作性夜間ヘモグロビン尿症以外の適応症を対象としたペグセタコプランの皮下投与試験（APL2-CP-AIHA-208 試験、APL2-201 試験、APL2-206 試験）の重篤な有害事象及び中止を評価に含めた。これらの試験の詳細は第 2.7.4.1.1.1 項を参照のこと。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で 212 名（うち 167 名が成人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者）がペグセタコプランの全身投与を受け、曝露量は 334.5 人年であった。ペグセタコプランの曝露状況の詳細は第 2.7.4.1.2 項を参照のこと。

全ての臨床試験で、疾患の状況に適した方法による安全性モニタリングを実施した（第 2.7.4.1.1.2 項）。

健康被験者を対象とした 5 つのペグセタコプランの第 I 相試験及び特別な被験者集団として腎機能障害を有する被験者を対象とした 1 試験の併合解析は実施していない。これらの試験は、用量、投与頻度、投与期間、及び被験者集団が異なる治験デザインであった。結果の概要として、第 I 相試験では重篤な有害事象の報告はなかった。ペグセタコプラン投与を受けた 2 名が有害事象により治験薬投与を中止した。ペグセタコプラン 2600 mg 週 1 回投与を受けた 1 名（25.0%）は気道感染及び下痢による中止であり、ペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回投与を受けた 1 名（25.0%）は肝トランスアミナーゼ上昇による中止であった（APL2-101 試験治験総括報告書 Listing 16.2.7.1 参照）。これらの健康被験者及び臨床薬理試験での安全性の結果は、第 5 部に添付した治験総括報告書で試験ごとに示した。また、これらの第 I 相試験の結果を簡潔に第 2.7.4.1.1.1.4 項に示した。

全身の補体阻害により、患者は莢膜形成細菌に対して易感染性になる可能性がある。ペグセタコプランの臨床開発プログラムを通じて、全ての被験者にワクチン接種又は予防的抗生物質投与を行った。C5 阻害薬で確立された髄膜炎菌感染リスクプロファイルがペグセタコプランと一致するかは解明されていない。市販後調査データの最近のレビュー結果では、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者で 76 件（0.25 件／100 人年）の髄膜炎菌感染が報告され、そのうち 8 名（0.03 件／100 人年）の死亡が報告された（Socié et al. 2019）。これに基づき、髄膜炎菌感染の発現頻度の制御に際して、他の補体阻害薬の受容可能な目標及びそれらの補体阻害薬のリスク軽減策の効果の受容可能な目標が設定される。薬理学的クラス効果を第 2.7.4.1.1.3 項に要約した。APL2-302 試験の薬理学的データから、ペグセタコプラン単独投与による補体古典経路及び代替経路の溶血活性に対するダウンレギュレーションの程度は、エクリズマブ単独投与と比較して少ないことが示されている（第 2.7.2.2.3.4.2 項）。

- Week 16 及び Week 48 の CH50 の平均値（ベースラインからの変化量）は、ペグセタコプラン群でそれぞれ 118.2 U/mL（110.9 U/mL）及び 100.3 U/mL（90.4 U/mL）であったのに対し、エクリズマブ群ではそれぞれ 16.5 U/mL（5.8 U/mL）及び 107.7 U/mL（96.2 U/mL）であった。
- Week 16 及び Week 48 の AH50 の平均値（ベースラインからの変化量）は、ペグセタコプラン群でそれぞれ 67.7 U/mL（30.8 U/mL）及び 77.9 U/mL（37.5 U/mL）であったのに対し、エクリズマブ群ではそれぞれ 45.3 U/mL（8.8 U/mL）及び 78.1 U/mL（38.4 U/mL）であった。

これらのことから、ペグセタコプランは、莢膜形成細菌の感染を防御する重要な成分である補体の補体古典経路と代替経路の両方の残存溶血活性を高く維持しつつ、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に臨床的ベネフィットを提供することが示された。このことは、ペグセタコプラン投与を受けた被験者での感染症の発現割合が比較的低かったことからさらに裏付けられた（第 2.5.5.1.5.2 項）。

臨床での使用に影響する可能性のある非臨床試験の所見には、霊長類を用いた複数の反復投与試験で認められた腎臓の所見（腎尿細管の空胞化）が含まれた。しかしこれらの所見は、既存のデータからは、ヒトへの使用での腎臓への有害な作用と相関性があるとは考えられなかった。健康成人、重度の腎機能障害を有する成人被験者を対象とした試験及び成人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者で得られたデータで、腎機能はペグセタコプランの PK パラメータに対して影響を及ぼさなかった。ウサギ及びラットを用いた生殖毒性及び発生毒性試験を実施した結果、ペグセタコプランの皮下投与後に、母体又は胎児の評価項目への影響は認められなかった。サルを用いた生殖毒性試験では、数件の流産及び死産が認められた。現時点で、これらの所見のヒトとの関連性は未知である。ヒトでの安全性に関連する非臨床データを第 2.7.4.1.1.4 項に要約した。

安全性データベースで制限された可能性のある事項として、骨髄移植歴を有する被験者を除外したことが挙げられる。しかし骨髄移植は重症又は死亡の可能性がある患者に対して用いられる治療法であり、大部分の成人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者で治療の選択肢とされていない（Schrezenmeier et al. 2014）。また、安全性データベースは、第 III 相試験（APL2-302 試験）の 48 週間の安全性データに加え、裏付け試験、継続中又は完了したその他の全身投与試験、及び継続中の延長試験で得られた安全性データによって拡大されている。

ペグセタコプランの主要な安全性所見は、主に申請予定の用法用量であり APL2-302 試験で用いられた 1080 mg 週 2 回皮下投与に焦点を当てた。ペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回皮下投与（APL2-302 試験：C5 阻害薬による治療歴を有する被験者、APL2-308 試験：C5 阻害薬による治療歴のない被験者）及び 270 mg/日の皮下投与（APL2-202 試験及び APL2-CP-PNH-204 試験：C5 阻害薬による治療歴のない被験者、APL-CP0514 試験：C5 阻害薬による治療歴を有する被験者）の安全性プロファイルは類似していた。このことを、第 2.7.4 項及び各試験の治験総括報告書で論ずる。

2.5.5.1　発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした完了した臨床試験での安全性評価

2.5.5.1.1　比較的よく見られる非重篤な有害事象

ペグセタコプラン単独投与への移行前にC5阻害薬を投与されている被験者を規定のペグセタコプラン用量での治療レベルに到達させることを目的として、APL2-302試験では全ての被験者にエクリズマブとペグセタコプランを4週間併用投与する導入投与期間を2つ設定した。
APL2-302試験の最初の導入投与期間（Day –28～Day –1）及び無作為化投与期間のエクリズマブ群の非盲検導入投与期間（Week 17～Week 20）に、71名（88.8%）が治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を発現した。TEAEの最悪重症度は大部分の被験者で軽度（63.8%）又は中等度（20.0%）であった。よく見られたTEAEは、注射部位反応［47名（58.8%）］並びに頭痛及び下痢［各10名（12.5%）］であった。

APL2-302試験の無作為化投与期間のTEAEの発現割合及び重症度はペグセタコプラン群［36名（87.8%）］とエクリズマブ群［36名（92.3%）］で類似しており、曝露期間で調整したTEAEの発現割合も両投与群で同程度であった（ペグセタコプラン群：292.3件／100人年、エクリズマブ群：298.0件／100人年）。

無作為化投与期間中にペグセタコプラン群で最もよく見られたTEAEは注射部位反応［15名（36.6%）］及び下痢［9名（22.0%）］であった。ペグセタコプラン群での注射部位反応及び下痢の発現割合はエクリズマブ群［注射部位反応1名（2.6%）、下痢2名（5.1%）］より高かったが、いずれも中止に至らず、ペグセタコプラン群で報告された注射部位反応及び下痢は中等度の注射部位反応1件（注射部位蕁麻疹）を除いて全て軽度であった。全体として、TEAEの最悪重症度は、ほとんど軽度又は中等度であった。

APL2-302試験の全治験期間（無作為化投与期間、非盲検投与期間、追跡調査期間を含む）の安全性データは、無作為化投与期間及び他の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした裏付け試験のデータと一貫していた。

APL2-302試験の全治験期間中に15名が1080 mg 3日毎の投与にペグセタコプランを用量漸増した（無作為化投与期間：2名、非盲検投与期間：13名）。15名中13名（86.7%）が、用量漸増中又は用量漸増後にTEAEを発現した。これらの13名が発現したTEAEは、ペグセタコプラン1080 mg週2回投与を受けた被験者全体で認められたTEAE及びペグセタコプランの既知の安全性プロファイルと一貫していた。多く認められたTEAEは溶血［7名（46.7%）］及び無力症［3名（20.0%）］であった。

裏付け試験で多く認められたTEAEはAPL2-302試験と類似していた。APL2-202試験では浮動性めまい及び紅斑［各2名（50%）］、APL2-CP-PNH-204試験（コホート2）では上気道感染［5名（25.0%）］並びに注射部位紅斑及び低カリウム血症［各4名（20.0%）］、APL-CP0514試験（コホート4）では頭痛［5名（83.3%）］並びに注射部位内出血及び注射部位疼痛［各4名（66.7%）］であった。しかしAPL2-302試験の無作為化投与期間では、浮動性めまい及び頭痛の発現割合は、エクリズマブ群でペグセタコプラン群より高かった。APL2-308試験の無作為化治療期間では、全ペグセタコプラン群で33名（71.7%）、標準治療群（標準治療中のみ）で12

名（66.7%）が TEAE を発現した。全ペグセタコプラン群で多く認められた TEAE は、低カリウム血症［全ペグセタコプラン群：6 名（13.0%）、標準治療群：2 名（11.1%）］及び浮動性めまい［全ペグセタコプラン群：5 名（10.9%）、標準治療群：0 名］であった。これらの TEAE に重篤な事象はなく、治験薬の投与中止に至った事象もなかった。

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした 5 つの完了した試験を通じて、TEAE は概ね軽度から中等度で、既存の標準治療のエクリズマブで認められる一般的な TEAE プロファイルと一貫していた。APL2-302 試験では、注射部位反応や下痢など幾つかの TEAE がペグセタコプラン群でより多く認められたが、溶血や頭痛などはエクリズマブ群でより多く認められた。注射部位反応や下痢などペグセタコプラン群でより多く認められた TEAE には、重度の事象又は治験薬の投与中止に至った事象はなく、全体の忍容性を制限するものではなかった。

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした完了した臨床試験で比較的よく見られた有害事象の詳細は第 2.7.4.2.1.1 項を参照のこと。

2.5.5.1.2　死亡及び重篤な有害事象

2.5.5.1.2.1　死亡

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした完了した臨床試験で報告された全ての死亡の一覧を表 2.5-4 に示す。

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした完了した臨床試験では、6 名の死亡が報告された。6 名中 5 名はペグセタコプラン投与下で死亡した。これら 5 名の死亡理由は、それぞれ新型コロナウイルス感染症（COVID-19）、再生不良性貧血、腹部新生物、頭蓋内出血及び敗血症性ショックであり、全て治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。残りの 1 名は APL2-308 試験の被験者で、標準治療下で呼吸不全及び敗血症性ショックにより死亡し、ペグセタコプラン投与はなかった。

表 2.5-4 死亡の一覧

試験名	治験薬	死亡理由
APL2-302 試験 非盲検投与期間	ペグセタコプラン	COVID-19 により死亡した。本被験者は死亡時にペグセタコプラン投与を継続中していた。
APL2-CP-PNH-204 試験	ペグセタコプラン	再生不良性貧血により、ペグセタコプランの投与中止 56 日後に死亡した。
APL2-CP-PNH-204 試験	ペグセタコプラン	ペグセタコプランの投与中止から約 22 週間後、治験中止からは 17 週間後に、腹部新生物により死亡した。この死亡は治験期間中の死亡に該当せず、本治験の臨床データベースに含まれない。
APL-CP0514 試験	ペグセタコプラン	頭蓋内出血によりペグセタコプラン 25 mg 単回投与の 34 日後に死亡した。
APL2-308 試験	ペグセタコプラン	敗血症性ショックにより死亡した。本被験者は骨髄抑制の既存症を有していた。
APL2-308 試験	標準治療	呼吸不全及び敗血症性ショックにより死亡した。

Source: M5.3.5.1.1-2 Study APL2-302 CSR 48-week Section 12.3.1.1, M5.3.5.4.1 Study APL2-308 CSR Section 12.3.1.1, M5.3.5.2.2 Study APL2-CP-PNH-204 CSR Section 12.3.1.1, M5.3.3.2.1 Study APL-CP0514 CSR Section 12.3.1.1; M2.7.4.2.1.3.

2.5.5.1.2.2 重篤な有害事象

APL2-302 試験の導入投与期間では、敗血症の重篤な有害事象 1 件が、治験担当医師によりペグセタコプランと関連あり（possibly related）と判断された。この敗血症の詳細は第 2.7.4.2.1.4.1.1 項を参照のこと。

APL2-302 試験の無作為化投与期間では、ペグセタコプラン群で 7 名（17.1%）、エクリズマブ群で 5 名（12.8%）が重篤な有害事象を発現した。ペグセタコプラン群で 1 名が治験担当医師によりペグセタコプランと関連あり（possibly related）と判断された重篤な有害事象（顔面麻痺）を発現し、この顔面麻痺は回復した。1 名が重篤な有害事象の溶血によりペグセタコプラン投与を中止し、この溶血は治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。治験担当医師によりエクリズマブと関連ありと判断された重篤な有害事象はなく、重篤な有害事象によりエクリズマブ投与を中止した被験者はいなかった。

APL2-302 試験の全治験期間（無作為化投与期間、非盲検投与期間、追跡調査期間を含む）の全ペグセタコプラン単独投与群で 24 名（30.0%）が重篤な有害事象を発現した。5 名が治験担当医師によりペグセタコプラン投与と関連ありと判断された重篤な有害事象（顔面麻痺、腸管虚血、胆道性敗血症、過敏性肺臓炎、溶血性貧血）を発現した。これら 5 件の重篤な有害事象は全て回復した。

APL2-302 試験の全治験期間の全ペグセタコプラン単独投与群で最もよくみられた重篤な有害事象は溶血（8.8%）であり、次いで胃腸炎（3.8%）であった。APL2-302 試験で報告された重篤な有害事象は、各 1 名の血小板減少症、急性骨髄性白血病及び溶血を除き、全て回復又は消失した。

APL2-302 試験の全ペグセタコプラン単独投与群でペグセタコプランを用量漸増した 15 名中 6 名（40.0%）で、用量漸増中又は用量漸増後に 12 件の重篤な有害事象が発現した。急性骨髄性白血病 1 件及び溶血 1 件を除き、これらの事象は全て回復した。

裏付け試験では、APL2-202 試験の 1 名で治験薬と関連のない重篤な有害事象（肋骨骨折）が報告された。APL2-CP-PNH-204 試験では、治験実施中の死亡 1 件に加えて 6 名で重篤な有害事象が 13 件（治験終了後の死亡 1 件を含む、第 2.5.5.1.2.1 項参照）報告された。このうち 1 件（過敏症）が治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断され、本被験者はこの過敏症によりペグセタコプランを中止した。APL-CP0514 試験では、2 名で非致死性の重篤な有害事象が 12 件報告され、このうち同一の 1 名のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された。

APL2-308 試験の全治験期間（無作為化治療期間及び無作為化治療後期間）では、全ペグセタコプラン群 6 名（13.0%）及び標準治療群 3 名（16.7%）が重篤な有害事象を発現した。APL2-308 試験では、2 名以上で報告された重篤な有害事象はなかった。標準治療／ペグセタコプラン切替え群で切替え後に発現した重篤な貧血がペグセタコプランと関連なし（unlikely related）と判断され、その他の重篤な有害事象は全てペグセタコプランと関連なし（not related）と判断された。

全体として、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象として完了した 5 つの臨床試験を通じて、治験薬と関連のある重篤な有害事象は稀であった。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象の発現被験者数は 5 試験で計 8 名であり、ペグセタコプランの一般的な安全性プロファイルが好ましいことが示された。

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした完了した臨床試験で認められた死亡及び重篤な有害事象の詳細は第 2.7.4.2.1.3 項及び第 2.7.4.2.1.4 項を参照のこと。

2.5.5.1.3　有害事象による中止

APL2-202 試験、APL-CP0514 試験及び APL2-308 試験では、有害事象によるペグセタコプランの投与中止又は試験中止は認められなかった。

APL2-302 試験の無作為化投与期間では、3 名が有害事象によりペグセタコプランの投与を中止し、いずれも溶血による投与中止であった。これらの溶血のうち 1 件は重篤な有害事象であり、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。エクリズマブ群では有害事象により投与中止した被験者はいなかった。

APL2-302 試験の全治験期間（無作為化投与期間、非盲検投与期間、追跡調査期間を含む）の全ペグセタコプラン単独投与群では、12 名（15.0%）が TEAE により治験を中止した。治験中止に至った TEAE は、溶血（5 名）並びに骨髄機能不全、溶血性貧血、急性骨髄性白血病、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、腸管虚血、COVID-19 及び過敏性肺臓炎（各 1 名）であった。COVID-19 の事象を発現して死亡に至った 1 名は、死亡時点でペグセタコプラン投与を継続中であった。

APL2-CP-PNH-204 試験では、3 名が重篤な有害事象によりペグセタコプランの投与中止に至った（過敏症、腹部新生物、再生不良性貧血）。これらの重篤な有害事象の詳細は第 2.5.5.1.2.1 項及び第 2.5.5.1.2.2 項を参照のこと。

全体として、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした完了した 5 つの臨床試験を通じて、中止に至った有害事象の発現割合は低く、15 名（APL2-302 試験：12 名、APL2-CP-PNH-204 試験：3 名）が有害事象（5 名）又は重篤な有害事象（10 名）により中止に至った。このことから、これらの臨床試験で有害事象は忍容であり、投与を中止せずに管理可能であることが示された。

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした完了した臨床試験で認められたペグセタコプランの投与中止に至った有害事象の詳細は第 2.7.4.2.1.5.1 項を参照のこと。

2.5.5.1.4　治験薬と関連のある TEAE

APL2-302 試験では、導入投与期間及び無作為化投与期間にペグセタコプランと関連のある TEAE を発現した被験者数は、エクリズマブと関連のある TEAE を発現した被験者数より多かった。最もよく見られた TEAE は注射部位反応であった。このことは予期されていたことであった。APL2-302 試験の導入投与期間で被験者の 5%以上に発現した治験薬と関連のある TEAE は、注射部位反応（注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位そう痒感、注射部位反応、注射部位硬結、注射部位疼痛）、頭痛及び悪心であった。無作為化投与期間で被験者の 5%以上に発現した治験薬と関連のある TEAE は、注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位反応及び注射部位腫脹であった。

APL2-302 試験の全治験期間（無作為化投与期間、非盲検投与期間、追跡調査期間を含む）の全ペグセタコプラン単独投与群で、治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された TEAE の発現割合は、長期にわたる投与期間にも関わらず、概ね無作為化投与期間と一貫していた。

APL2-302 試験では、ペグセタコプランを用量漸増した 15 名中 3 名（20.0%）で、3 日毎に投与の用量漸増中又は用量漸増後に治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された TEAE が発現した。これらの 3 名中 1 名で、治験薬と関連のある腸管虚血の重篤な有害事象が発現した。

APL2-202 試験では 4 名中 2 名に治験薬と関連のある TEAE が発現し、基本語（PT）は注射部位変色、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、紅斑及び浮動性めまいであった。

APL2-CP-PNH-204 試験では、9 名（45.0%）が治験薬と関連のある TEAE を発現し、PT は注射部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位疼痛、血小板減少症、結膜出血、紅斑、発疹、斑状丘疹状皮疹、皮膚色素減少、上気道感染、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、低カリウム血症、関節痛、湿性咳嗽、鼻漏及び血尿であった。

APL-CP0514 試験では、6 名中 4 名が治験薬と関連のある TEAE を発現し、PT は疲労、注射部位浮腫、注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、灼熱感、全身紅斑、点状出血、そう痒症、腹部不快感、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び四肢痛であった。

APL2-302 試験及び裏付け試験で報告された治験薬と関連のある TEAE は器官別大分類（SOC）「一般・全身障害および投与部位の状態」の注射部位反応が多かった（第 2.5.5.1.5.1 項）。

APL2-308 試験の無作為化治療期間では、13 名（28.3%）がペグセタコプランと関連ありと判断された TEAE を発現した。2 名以上で発現したペグセタコプランと関連のある TEAE は、低カリウム血症（3 名）並びに注射部位内出血、浮動性めまい、発疹及び傾眠（各 2 名）であった。

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とし、完了した臨床試験で認められた治験薬と関連のある有害事象の詳細は第 2.7.4.2.1.2 項を参照のこと。

2.5.5.1.5　注目すべき有害事象

ペグセタコプランの作用機序、投与経路及び発作性夜間ヘモグロビン尿症との関連性を考慮し、注目すべき有害事象は注射部位反応、感染症（敗血症を含む）、溶血性障害、血栓症及び過敏症の有害事象とした。

注目すべき有害事象に該当する事象は、以下の基準を用いて特定した。

- 注射部位反応：臨床的に意味があると治験担当医師が判断した注射部位の有害事象又はポンプ使用に関連した有害事象を全て注射部位反応として記録した。注射部位反応は症例報告書から収集し、PT のコード化には ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 23.0 を用いた。
- 感染症：MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象
- 溶血性障害：MedDRA 標準検索式（SMQ）「溶血性障害」に含まれる有害事象
- 血栓症：MedDRA 高位語「塞栓症および血栓症」に含まれる有害事象
- 過敏症：SMQ「過敏症」に含まれる有害事象

2.5.5.1.5.1　注射部位反応

APL2-302 試験の無作為化投与期間では、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」の TEAE の発現割合はペグセタコプラン群［22 名（53.7%）］でエクリズマブ群［14 名（35.9%）］と比較して高かった。これは、主にペグセタコプラン群での注射部位反応の発現割合が高いこと［ペグセタコプラン群：15 名（36.6%）、エクリズマブ群：1 名（2.6%）］に起因していた。APL2-302 試験の全治験期間（無作為化投与期間、非盲検投与期間、追跡調査期間を含む）の全ペグセタコプラン単独投与群では、29 名（36.3%）が注射部位反応を発現した。10%以上の被験者に発現した注射部位反応は注射部位紅斑（16.3%）であった。

APL2-302 試験でペグセタコプランを用量漸増した 15 名中 1 名で、用量漸増中又は用量漸増後に中等度の注射部位反応（注射部位疼痛）が発現した。この注射部位疼痛は治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された。

APL2-302 試験で発現した注射部位反応は全て軽度又は中等度であり、重度の注射部位反応は認められなかった。注射部位反応による治験薬の投与中止はなかった。

これらの結果は、裏付け試験及び参考データ（APL2-308 試験）で認められた注射部位反応と一貫していた。APL2-202 試験では 2 名（50.0%）、APL2-CP-PNH-204 試験では 8 名（40.0%）、APL-CP0514 試験では 6 名中 5 名に注射部位反応が認められた。APL2-308 試験の無作為化治療期間では、ペグセタコプラン投与を受けた被験者のうち 14 名（30.4%）が注射部位反応を発現し、すべて軽度であった。よく見られた注射部位反応は斑状出血、紅斑、注射部位内出血及び注射部位出血で、各 2 名（4.3%）に認められた。APL2-302 試験と同様に、これらの試験でも重度又は中止に至った注射部位反応は認められなかった。

注射部位反応はペグセタコプランの投与下で多く認められたが、重度又は重篤な事象はなく、注射部位反応を発現した全ての被験者が投与を継続し、後遺症も認められなかった。これらのことから、局所的な過敏症は重要な安全性の懸念事項とはならないことが示された。

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした完了した臨床試験で認められた注射部位反応の詳細は第 2.7.4.2.1.6.1 項を参照のこと。

2.5.5.1.5.2 感染症

APL2-302 試験の導入投与期間では 14 名（17.5%）が感染症を発現した。上咽頭炎が 5 名（6.3%）、敗血症が 2 名（2.5%）に発現し、その他の感染症はいずれも各 1 名に発現した。重篤な感染症は 3 件（敗血症 2 件、上咽頭炎 1 件）認められた。重篤な敗血症 1 件が、ペグセタコプランと関連ありと判断された。

APL2-302 試験の無作為化投与期間中に SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE を発現した被験者の割合は、ペグセタコプラン群［12 名（29.3%）］とエクリズマブ群［11 名（28.2%）］で同程度であった。ペグセタコプラン群で 2 名以上に発現した感染症の TEAE は上咽頭炎（3 名）並びに消化管感染及び口腔ヘルペス（各 2 名）であった。その他には細菌感染、真菌感染、胃腸炎、歯周炎、歯髄炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、細菌性扁桃炎、上気道感染及び外陰腟真菌感染が各 1 名に認められた。

APL2-302 試験の全治験期間（無作為化投与期間、非盲検投与期間、追跡調査期間を含む）の全ペグセタコプラン単独投与群では、48 名（60.0%）が感染症を発現した。10 名が重篤な感染症を発現し、その PT は胃腸炎（3 名）、上気道感染、細菌感染、COVID-19、憩室炎、敗血症、処置後敗血症及び胆道性敗血症（各 1 名）であった。これらの重篤な感染症は、胃腸炎（1 名）、細菌感染及び憩室炎を除き、全て重度と判断された。胆道性敗血症は治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断され、ペグセタコプランの増量に至った。敗血症はペグセタコプランの投与中止に至った。その他に、重度で非重篤の SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE が 2 件認められた。重度の処置後敗血症を発現した被験者は重度の肺炎も発現しており、この肺炎は治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された。重度の胆道性敗血症を発現した被験者は、重度の尿路感染も発現しており、この尿路感染は治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された。非盲検投与期間に重度の COVID-19 の TEAE によ

り死亡した 1 名を除き、重篤な感染症は全て回復した。この COVID-19 は治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。この被験者は死亡時にペグセタコプラン投与を継続中であった。

APL2-202 試験では 1 名が軽度の鼻炎の TEAE を 2 件発現し、いずれも治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。APL2-CP-PNH-204 試験では、コホート 2 の 9 名が 15 件の感染症を発現した。その他に 1 名で中等度の重篤な肺臓炎が発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。本事象は治験依頼者により肺炎と判断された。抗生物質投与及びペグセタコプランの継続投与後に本事象は回復した。その他に APL2-CP-PNH-204 試験で認められた感染症は、上気道感染（5 名）、咽頭炎（2 名）、並びに麦粒腫、鼻膿瘍、上咽頭炎、眼帯状疱疹、爪囲炎及び尿路感染（各 1 名）であった。APL-CP0514 試験ではコホート 4 の 4 名が各 1 件の感染症を発現した。このうち 1 名は重度かつ重篤な敗血症を発現し、この敗血症は治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。その他に APL-CP0514 試験で認められた感染症は、インフルエンザ及び上気道感染（各 2 名）、並びに耳感染及び尿路感染（各 1 名）であった。

APL2-308 試験の無作為化治療期間では、感染症の発現割合は標準治療群で全ペグセタコプラン群と比較して高かった。全ペグセタコプラン群では 8 名（17.4%）が感染症を発現し、全て軽度又は中等度であった。全ペグセタコプラン群で最もよく見られた感染症はウイルス感染で、2 名（4.3%）で発現した。標準治療群（標準治療中のみ）では、5 名（27.8%）が感染症を発現し、全て軽度又は中等度であった。標準治療群（標準治療中のみ）で最もよく見られた感染症は上気道感染で、2 名（11.1%）に認められた。

APL2-308 試験の全治験期間の感染症の発現割合［全ペグセタコプラン群：11 名（23.9%）、標準治療群：5 名（27.8%）］は無作為化治療期間と一貫していたが、無作為化治療後期間に全ペグセタコプラン群及び標準治療群（標準治療中のみ）で各 1 名が重度かつ重篤な敗血症性ショックを発現した。いずれの被験者も、敗血症性ショックの TEAE により死亡に至った。全ペグセタコプラン群で認められた敗血症性ショックは、ペグセタコプランと関連なしと判断された。

ペグセタコプラン群の 1 名が無作為化治療期間に軽度の COVID-19 の TEAE を発現した。別のペグセタコプラン群の 1 名が無作為化治療後期間に軽度の COVID-19 の TEAE を発現した。これらの COVID-19 は、いずれもペグセタコプランと関連なしと判断され、治療により回復した。

APL2-308 試験で報告された感染症の大部分は軽度であり、感染症の種類には、特定の種類又は病因による感染症が特に多い傾向は認められなかった。

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした完了した臨床試験で、ペグセタコプラン投与に起因する莢膜形成細菌による髄膜炎菌感染症又はその他の重度の感染症は報告されなかった。報告された重篤な感染症のほとんどは管理可能であり、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断され、ペグセタコプランの投与中止に至らなかった。したがって、治験依頼

者は、これらのデータはペグセタコプラン投与に起因する重篤な感染症のリスク増加を裏付けるものではないと考える。

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした完了した臨床試験で認められた感染症の詳細は第 2.7.4.2.1.6.2 項を参照のこと。

2.5.5.1.5.3　血栓症及び溶血性障害

2.5.5.1.5.3.1　溶血性障害

APL2-302 試験の導入投与期間に SMQ「溶血性障害」の TEAE は発現しなかった。しかし、エクリズマブ単独投与の開始前、1 名が Day 13 に溶血、Day 14 に重度かつ重篤な溶血を発現した。本事象は無作為化投与期間に発現したが、エクリズマブ単独投与の初回投与を本事象発現後の Day 15 に受けたため、本事象はペグセタコプラン及びエクリズマブの併用投与時の発現と判断されたことから、導入投与期間に分類された。

APL2-302 試験の無作為化投与期間の SMQ「溶血性障害」の TEAE の発現割合は、ペグセタコプラン群［5 名（12.2%)］でエクリズマブ群［14 名（35.9%)］と比較して低かった。このことから、ペグセタコプラン投与に関連する溶血のリスク増加の可能性がないことが示唆された。ペグセタコプラン群で発現した SMQ「溶血性障害」の TEAE は全て溶血であり、重度の溶血が 2 名、ペグセタコプランと関連のある溶血が 2 名、重篤な溶血が 2 名で報告された。

APL2-302 試験の全治験期間（無作為化投与期間、非盲検投与期間、追跡調査期間を含む）の全ペグセタコプラン単独投与群では、22 名（27.5%）が SMQ「溶血性障害」の TEAE を発現し、このうち 8 名が SMQ「溶血性障害」の重篤な有害事象を発現した。最も多く認められた SMQ「溶血性障害」の TEAE は溶血［19 名（23.8%)］であった。これらの SMQ「溶血性障害」の TEAE により、10 名がペグセタコプランを増量し、5 名が治験薬の投与を中止した。

治験薬と関連のない SMQ「溶血性障害」の TEAE を精査した結果、これらの事象は副作用でなく原疾患の発作性夜間ヘモグロビン尿症の増悪であることが示された。

APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験では溶血性障害の TEAE は報告されなかった。

APL2-CP-PNH-204 試験の 5 名で溶血性障害の TEAE が発現し、いずれも治験担当医師によりペグセタコプランとの関連なしと判断された。1 名が重度の溶血性貧血、1 名が重度かつ重篤な血管内溶血、1 名が重度かつ重篤な溶血、1 名が軽度のヘモグロビン尿 2 件を、それぞれ発現した。残りの 1 名は、中等度の重篤な発作性夜間血色素尿症に加えて溶血の TEAE も 4 件発現し、そのうち 2 件は重篤な有害事象であった。

APL2-308 試験の無作為化治療期間では、ペグセタコプラン群で 2 名（5.7%)、標準治療／ペグセタコプラン切替え群では 1 名（9.1%）が SMQ「溶血性障害」の TEAE を発現した。標準治療群（標準治療中のみ）では SMQ「溶血性障害」の TEAE は報告されなかった。ペグセタコプラン群の 2 名は溶血を発現し、このうち 1 名は中等度の溶血、もう 1 名は重度かつ重篤なブレイクスルー溶血を発現した。これらの溶血性障害はいずれも治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断され、ペグセタコプランの増量に至った（詳細は APL2-308 試験治験総括報

告書第 14.3.3 項参照）。標準治療／ペグセタコプラン切替え群の 1 名はペグセタコプラン投与中に中等度の非重篤な溶血を発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とし、完了した臨床試験である APL2-302 試験、3 つの裏付け試験及び参考データの APL2-308 試験で、最も多く認められた SMQ「溶血性障害」の TEAE（PT）は溶血であった。しかし大部分の溶血はペグセタコプランの増量に至り、また。治験担当医師によりペグセタコプランとの関連なしと判断された。このことから、ペグセタコプラン投与に関連した溶血のリスク増加の可能性はないことが示唆された。

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした完了した臨床試験で認められた溶血性障害の詳細は第 2.7.4.2.1.6.3 項を参照のこと。

2.5.5.1.5.3.2　血栓症

APL2-302 試験の無作為化投与期間、APL2-308 試験、APL2-202 試験及び APL2-CP-PNH-204 試験では MedDRA 高位グループ語「塞栓症および血栓症」の TEAE は報告されなかった。
APL2-302 試験のエクリズマブ群及び APL2-308 試験の標準治療群のいずれでも、MedDRA 高位グループ語「塞栓症および血栓症」の TEAE は報告されなかった。

APL2-302 試験の非盲検投与期間のペグセタコプラン単独投与群で 2 名（2.6%）が血栓症の TEAE を発現した。発現した事象は、重度かつ重篤な深部静脈血栓症及び中等度の頚静脈血栓症が各 1 名であり、いずれも治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。
APL-CP0514 試験では、1 名が重度かつ重篤な門脈血栓症を発現した。この門脈血栓症は、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。治験担当医師は、この門脈血栓症を併存症及び原疾患の合併症に関連すると判断した。この門脈血栓症はエクリズマブを投与されていない状態で発現した。本事象発現前のペグセタコプランの最終投与日は本事象発現の 1 日前、エクリズマブの最終投与日は本事象発現の 17 日前（エクリズマブが投与されていない状態を反映）であった。

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした完了した 5 つの臨床試験を通じて血栓症の TEAE は少なく、ペグセタコプラン投与に関連した血栓症のリスク増加の可能性はないことが示唆された。

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした完了した臨床試験で認められた血栓症の詳細は第 2.7.4.2.1.6.4 項を参照のこと。

2.5.5.1.5.4　過敏症

APL2-302 試験の導入投与期間に 15 名（18.8%）が SMQ「過敏症」の TEAE を発現した（軽度 12 名、中等度 3 名）。過敏症の重篤な有害事象は認められなかった。

APL2-302 試験の無作為化投与期間に、ペグセタコプラン群の 5 名（12.2%）及びエクリズマブ群の 2 名（5.1%）で SMQ「過敏症」の TEAE が発現した。各投与群で 1 件の中等度の事象が報告され、その他の SMQ「過敏症」の TEAE はすべて軽度であった。ペグセタコプラン群で最も

よく見られた過敏症の TEAE は紅斑（4.9%）であった。1 名の紅斑 1 件がペグセタコプランと関連ありと判断された。過敏症の重篤な有害事象は認められなかった。

APL2-302 試験の全治験期間（無作為化投与期間、非盲検投与期間、追跡調査期間を含む）の全ペグセタコプラン単独投与群では、18 名（22.5%）が過敏症の TEAE を発現した。よく見られた過敏症の TEAE は紅斑（4 名）並びに急性呼吸不全及びアレルギー性鼻炎（各 2 名）であった。急性呼吸不全の 2 名に対する治験依頼者による医学的レビューにより、これらの急性呼吸不全は続発した合併症に関連しており、ペグセタコプランとの関連はないことが判明した。この 2 名の詳細は APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 14.3.3 項を参照のこと。SMQ「過敏症」の TEAE の大部分は軽度又は中等度であり、3 名のみが重度の事象を発現した。5 名が治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された SMQ「過敏症」の TEAE を発現した。2 名が過敏症の重篤な有害事象を発現した。重篤な SMQ「過敏症」の TEAE のうち 1 件は重度の過敏性肺臓炎で、治験の中止に至った。もう 1 件は中等度の免疫グロブリン療法アレルギーであった。

裏付け試験で SMQ「過敏症」の TEAE が報告されたのは APL2-CP-PNH-204 試験のみであった。このうち 3 名（15%）は治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された SMQ「過敏症」の TEAE（斑状丘疹状皮疹 2 名、発疹 1 名）を発現し、これらの TEAE はいずれも重度ではなく非重篤であった。加えて、留意すべき事項として、APL2-CP-PNH-204 試験のコホート 1（用いられたペグセタコプラン用量が治療用量に満たないため本申請の安全性解析に含まれない）の 1 名で、中等度の過敏症の重篤な有害事象が報告された。本被験者はペグセタコプラン 180 mg の初回投与後に中等度の過敏症の重篤な有害事象を発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された。本事象は回復したが本被験者の試験中止に至った。この過敏症の有害事象の詳細は APL2-CP-PNH-204 試験治験総括報告書第 14.3.3 項を参照のこと。

APL2-308 試験の無作為化治療期間では、全ペグセタコプラン群で 9 名（19.6%）が SMQ「過敏症」の TEAE を発現した。このうち 8 名は軽度、1 名が中等度で、重度の被験者はいなかった。標準治療群では 1 名（5.6%）が軽度の SMQ「過敏症」を発現した。APL2-308 試験の全治験期間（無作為化治療期間及び無作為化治療後期間）では、全ペグセタコプラン群の 1 名が中等度、標準治療群の 1 名が重度の過敏症を発現した（APL2-308 試験治験総括報告書第 12.2.2.2.5 項参照）。全体として、APL2-308 試験で報告された SMQ「過敏症」の TEAE は大部分が軽度で、治療による治験薬の一時中止又は試験中止を必要としなかった。

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした完了した臨床試験では、5 試験中 3 試験で SMQ「過敏症」の TEAE が発現したが、これらの事象は少なく、適切な治療により管理可能で、過敏症によりペグセタコプランの投与中止に至った被験者は 1 名のみであった。

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした完了した臨床試験で認められた過敏症の詳細は第 2.7.4.2.1.6.5 項を参照のこと。

2.5.5.1.6　その他の安全性評価項目

APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験及び APL2-308 試験では、臨床検査値の評価、バイタルサイン、身体的所見、心電図所見及び免疫原性評価に、安全性シグナルを示唆する臨床的意義のある傾向は認められなかった。

臨床検査

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした完了した 5 つの臨床試験で実施された臨床検査結果の評価で、予期されない安全性の問題を示唆する臨床的に意味のある傾向は認められなかった。全体的に、臨床検査所見は発作性夜間ヘモグロビン尿症患者で予測される所見と一貫しており、これらの検査項目の変化はペグセタコプランの有効性所見（発作性夜間ヘモグロビン尿症に伴う溶血性貧血の改善）とも一貫していた。

5 試験を通じて、尿検査で発作性夜間ヘモグロビン尿症と一貫する所見以外に特筆すべき結果は認められなかった。

心電図

APL2-302 試験では、QT／補正 QT 間隔の評価で心拍数、PR 間隔として測定された房室伝導、又は QRS 時間で測定された心臓の脱分極に対するペグセタコプランの明らかな影響は認められなかった。加えて、平均時間、測定時点、カテゴリーの外れ値及び PK/PD 解析の結果で示された通り、心臓の再分極に対するペグセタコプランの明らかな影響は認められなかった。

APL2-202 試験では、臨床的に意味があると判断された心電図異常はなかった。
APL2-CP-PNH-204 試験（コホート 2）では、3 名で心電図 QT 延長の TEAE が 4 件発現した。
APL-CP0514 試験（コホート 4）では、1 名が治験担当医師により臨床的に意味があると判断された軽度の心電図異常の TEAE を発現した。

APL2-308 試験では、臨床的に意味があると判断された心電図の異常所見は 3 件認められた。これらの事象は一時的なものであった。APL2-308 試験中に、2 名が心臓の有害事象を発現した（徐脈、頻脈）。これらの事象はいずれも軽度で治療を必要とせず自然に回復した。ペグセタコプラン投与に変更はなかった。

免疫原性

利用可能な免疫原性データに基づき、ADA 反応は、ペグセタコプランの PK、PD、有効性及び安全性プロファイルに顕著な影響を及ぼさなかった。全ての臨床試験で、ペグセタコプランを投与された被験者で認められた抗ペグセタコプランペプチド抗体反応は概ね低抗体価（1:10）であり、発現割合が低く、一過性の反応であると結論付けることができる。治験薬投与前の検体では抗 PEG 抗体の発現割合が高かったが、全臨床試験を通して治験薬投与下で発現した又は増強した抗 PEG 抗体反応の発現割合は低く、その多くは一過性の反応であった。

APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験及び APL2-308 試験の免疫原性結果の詳細は第 2.7.2.4.1 項を参照のこと。

2.5.5.1.7　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.1.7.1　日本人部分集団解析

APL2-302 試験には 10 名の日本人被験者が組み入れられ、全被験者が安全性解析対象集団に含まれた。全体集団と日本人部分集団の間の一貫性を確認するために、日本人部分集団の安全性データを評価した。全体として、日本人部分集団の治験薬の曝露状況は、いずれの投与群でも全ての治験期間で全体集団と類似していた。

全体として、日本人部分集団の TEAE の発現割合は全体集団と類似していた。日本人部分集団でペグセタコプラン投与を受けた被験者では、全体集団と同様に治験期間を通して注射部位反応がよく見られる TEAE であった。全体集団でよく見られた TEAE の溶血及び下痢は、日本人部分集団での発現は少なかった。

概して、日本人部分集団で無作為化投与期間及び非盲検投与期間に発現した TEAE の種類及び発現割合は、全体集団と一貫していた。

日本人部分集団でペグセタコプランと関連があると判断された TEAE は、全て軽度又は中等度であった。日本人部分集団で治験期間を通してよく見られたペグセタコプランと関連のある TEAE は、注射部位反応（60.0%～90.0%）であった。この結果は全体集団と一貫していた。

APL2-302 試験で、日本人被験者に死亡は認められなかった。

APL2-302 試験の全治験期間で、日本人部分集団の全ペグセタコプラン単独投与群の 2 名（20%）が各 1 件の重篤な有害事象（細菌感染、胃腸炎）を発現した。これらの重篤な有害事象は全てペグセタコプラン又はエクリズマブとの関連なしと判断され、全て回復した。

APL2-302 試験の日本人部分集団で、治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象は認められなかった。

日本人部分集団で報告された注射部位反応は全て軽度又は中等度で、重度の注射部位反応は認められなかった。注射部位反応による治験薬の投与中止はなかった。これらの結果は、全体集団と一貫していた。

日本人部分集団で発現した感染症は全てペグセタコプランと関連なしと判断された。莢膜形成細菌による感染の報告はなく、全体集団と一貫していた。

APL2-302 試験の日本人部分集団では、無作為化投与期間にペグセタコプラン投与を受けた 1 名が SMQ「溶血性障害」の TEAE（溶血）を発現した。この溶血は重篤な有害事象であり、ペグセタコプランと関連なしと判断された［APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 12.2.2.3.3 項参照］。導入投与期間、非盲検投与期間及び追跡調査期間に溶血性障害の有害事象は認められなかった。

日本人部分集団では血栓症の TEAE は認められなかった。

APL2-302 試験の全治験期間で、日本人部分集団の全ペグセタコプラン単独投与群の 2 名（20%）が各 1 件の SMQ「過敏症」を発現した（軽度の湿疹、中等度の機械性蕁麻疹）。重度又は重篤な SMQ「過敏症」は認められなかった。

無作為化投与期間及び非盲検投与期間の日本人部分集団の TEAE プロファイルは、全体集団と類似していた。APL2-302 試験の日本人部分集団解析により、日本人被験者でのペグセタコプランの安全性が裏付けられた。

APL2-302 試験の日本人部分集団解析の詳細は第 2.7.4.5.1.1 項を参照のこと。

2.5.5.1.7.2　その他の内因性要因

治験薬の安全性プロファイルに被験者の人口統計学的特性による差がないことを確認するため、APL2-302 試験の被験者を対象として、人口統計学的特性に基づく部分集団別に、事後解析で TEAE の解析を実施した。年齢［65 歳以下（63 名）、65 歳超（17 名）］、性別［男性（31 名）、女性（49 名）］及び人種［アジア人（12 名）、黒人又はアフリカ系アメリカ人（2 名）、白人（49 名）、報告なし（16 名）、その他（1 名）］の部分集団別に有害事象を評価した。その結果、全体として、TEAE の発現割合及び種類にこれらの人口統計学的特性による大きな違いが認められた部分集団はなかった。ただし一部の部分集団では、被験者数が限られたことから、明確な結論は得られなかった。これらの TEAE の部分集団解析の結果の詳細は第 2.7.4.8.3.1 項を参照のこと。

腎機能障害を有する被験者を対象とした 1 試験（APL2-CP-PV-205 試験）が実施された。重度の腎機能障害を有する被験者のコホート及びコントロールのコホートを通じて、ペグセタコプランの忍容性は良好で、未回復の TEAE 及び併用薬の違いはペグセタコプラン投与でなく基礎疾患を反映しており、その他にコホート間で大きな違いは認められなかった。データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、その他の特定の内因性要因又は外因性要因を評価する臨床試験は行われていない（第 2.7.4.5.1 項及び第 2.7.4.5.2 項参照）。

ペグセタコプランの in vitro 評価で DDI のリスクが低いことが示唆されたため、ヒトでの正式な DDI 試験は実施されていない。APL2-302 試験及び APL-CP0514 試験の安全性の結果から、ペグセタコプランとエクリズマブの間に DDI が生じないとの結論が裏付けられた（第 2.7.4.5.3 項参照）。

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、重大な先天異常、流産、母体又は胎児にとっての有害な転帰などの薬剤に関連するリスクの情報としては、妊婦でのペグセタコプラン使用に関するデータは不十分である。したがって、ペグセタコプランの投与中、妊娠の可能性のある女性は避妊法を用いて妊娠を避ける必要がある。ペグセタコプランの臨床開発プログラム中に、APL-CP0514 試験（コホート 4）の[redacted]歳の女性で 1 件の妊娠が報告された。妊娠検査で妊娠が確認された後、本被験者は直ちにペグセタコプラン投与を中止した。本被験者は正期産児を出産した。分娩中の合併症は報告されなかった。新生児の健康に関する異常は報告されなかった。

授乳中の女性でのペグセタコプランの影響に関するデータはない。サルでは、ペグセタコプランのわずかな薬理学的に意味がない程度の胎盤移行及び乳汁移行（母体の血清中濃度 1%未満）が示された。これらの非臨床データ及びペグセタコプランの化学的性質（Turecek and Siekmann 2020）から、胎児又は乳児で母乳を介した臨床的に意味のある曝露が生じる確率は低いと考えられる（第 2.7.4.5.4 項）。

臨床試験又は市販後データで、ペグセタコプランの過量投与の報告はない。ペグセタコプランは中枢神経系に影響を及ぼさないことから、ペグセタコプランの誤用が問題となる可能性は極めて低い。治験依頼者は、現時点で、ペグセタコプラン投与を受けた場合にペグセタコプランが自動車運転、機械操作能力及びその他の精神機能不全に及ぼす影響に関する情報を有していないが、非臨床薬理試験の結果は、中枢神経系に対するうつ症状の影響を示唆するものではなかった（第 2.7.4.5.5 項、第 2.7.4.5.6 項）。

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、離脱症状及び反跳現象の正式な試験は行われていない。しかし、急にペグセタコプラン投与を中止した場合、PNH 赤血球が補体活性化から保護されない状態となり、急速な溶血の結果として、重度の貧血に至るおそれがある。発作性夜間ヘモグロビン尿症患者がペグセタコプラン投与を急に中止する場合は、重篤な血管内溶血の徴候・症状を慎重にモニターする必要がある。また、緩徐な離脱を考慮すべきである。

2.5.5.2　継続中の全身投与試験の安全性（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）

継続中の皮下投与試験として、発作性夜間ヘモグロビン尿症の成人患者を対象とした 1 試験（APL2-307 試験）及びその他の適応症を対象とした 3 試験（APL2-CP-AIHA-208 試験、APL2-201 試験、APL2-206 試験）の安全性データを本項に記載する。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、2 名に合計 3 件の治験薬と関連のある重篤な有害事象が発現した。その内訳は、APL2-307 試験の 1 名（左鼡径部膿瘍からの反復性感染、ブレイクスルー溶血）及び APL2-206 試験の 1 名（肺炎 [1]）であった。継続中の全身投与試験で、4 名の死亡が報告された［APL2-CP-AIHA-208 試験 2 名（自己免疫性溶血性貧血、心停止）、APL2-307 試験 1 名（心突然死）、APL2-206 試験 1 名（筋萎縮性側索硬化症）］。これら 4 件の死亡はいずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。11 名が有害事象により中止に至った（APL2-307 試験 4 名、APL2-CP-AIHA-208 試験 5 名、APL2-201 試験 2 名）。これらの試験で報告された中止に至った有害事象のほとんどが、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

これらの継続中の 4 試験から、ペグセタコプランは概ね忍容性が高く、治験薬の投与中止は稀であると言える。

2.5.5.3　考察と結論

本申請に含まれる安全性解析は、ペグセタコプランの全身投与を受けた 212 名のデータに基づいており、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点でこの 212 名の曝露量は 334.5 人年で、曝露期間は 184 名が 6

[1] 治験担当医師は、データカットオフ日以降に因果関係の判断を「関連あり」から「関連なし」に変更した（情報の入手日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。そのため、本申請での解析時点では、この肺炎は治験薬との関連ありと判断されていた。

ヵ月超、148 名が 1 年超であった。212 名中 167 名が発作性夜間ヘモグロビン尿症患者であった。この 167 名の曝露量は 267.3 人年で、曝露期間は 151 名が 6 ヵ月超、120 名が 1 年超であった。

APL2-302 試験のデータは、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした裏付け試験のデータ及び APL2-308 試験の参考データと一貫していた。発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした APL2-302 試験及び裏付け試験で、ペグセタコプランに起因する莢膜形成細菌による重度又は重篤な感染症は報告されなかった。全体として、臨床的安全性のデータにより、ペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回皮下投与が成人の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に対して好ましい安全性プロファイルを有するとの結論が裏付けられた。ペグセタコプラン 1080 mg 3 日毎投与に漸増した被験者で認められた TEAE は、ペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回投与の全体で認められた TEAE 及びペグセタコプランの既知の安全性プロファイルと一致していた。

加えて、APL2-302 試験の日本人部分集団解析により、日本人被験者でのペグセタコプランの安全性が裏付けられた。日本人部分集団の被験者数を考慮しても、全体集団と比較してペグセタコプランの安全性プロファイルに大きな違いは認められず、日本人部分集団でのペグセタコプランの忍容性は良好であった。

全体として、得られた安全性データは、16 週間までのペグセタコプラン投与の安全性が全体的にエクリズマブの安全性と類似しているとの結論を裏付けるものであった。最長 48 週間のペグセタコプラン単独投与継続は、好ましい安全性プロファイルを示した。発作性夜間ヘモグロビン尿症患者でのペグセタコプラン使用に伴う予期されない安全性の懸念は認められなかった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

発作性夜間ヘモグロビン尿症は、生命を脅かす可能性のある、稀で慢性かつ後発性の溶血性貧血を伴う血液疾患である。溶血は高度な倦怠感、胸痛、輸血依存症などのさまざまな消耗性の結果に至る可能性があり、これらは患者の疾患負荷及び QOL の低下に繋がる。C5 阻害薬を使用しても、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の 72%は貧血のままであり、36%は 1 年間に 1 回以上の輸血を必要としている（McKinley et al. 2017）。もし治療せずに放置した場合には、発作性夜間ヘモグロビン尿症は患者に対して重症で致命的な合併症を引き起こす可能性がある。

発作性夜間ヘモグロビン尿症を最も効果的に管理するには血管内溶血及び血管外溶血の両方を制御する必要がある。これらの制御は、ヘモグロビン値、LDH 値、網赤血球数、ビリルビン値、輸血依存性、及び FACIT-Fatigue スコアなどの主要な疾患活動性マーカーの改善に反映される。現時点で利用可能な治療薬である C5 阻害薬（エクリズマブ及びラブリズマブ）は、血管内溶血を制御することにより、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の生存率を高め、転帰を改善し、LDH 値の改善に反映されている。しかし、C5 阻害薬では血管外溶血は制御できない。C5 阻害薬により多くの患者では LDH は大部分がコントロールされるが、網赤血球数及びビリルビン値は上昇したままであり、溶血は進行していることが示されている。過去 13 年間エクリズマブが利用可能であったにも関わらず、症状の改善は限定されており、疾患活動性の全てのマーカーに意味のある改善がもたらされるわけではないので、依然として濃厚赤血球輸血が必要である。したがって、より完全に疾患を管理できる新たな治療法が必要となっている。

2.5.6.1.1　疾患又は症状

発作性夜間ヘモグロビン尿症は慢性的な補体介在性溶血を特徴とし、主に PIGA 遺伝子の体細胞変異によって誘発される。この遺伝子変異は GPI の生合成を阻害して成熟血液細胞表面の GPI アンカー型補体調節タンパク質を欠損させるため、細胞は補体による攻撃に曝されることになる（Schrezenmeier et al. 2020）。

発作性夜間ヘモグロビン尿症による疾病負荷は大きく、高頻度にみられる症状は疲労（80%）、呼吸困難（64%）及びヘモグロビン尿症（62%）である。発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の多くは、血栓塞栓症リスクの顕著な増加など、慢性的な溶血に起因する臨床的に重大な血液学的転帰をたどり、最終的には標的臓器が障害され死に至る（Schrezenmeier et al. 2014）。

発作性夜間ヘモグロビン尿症の診断基準は日本（発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド：令和 1 年改訂版）、米国及び欧州で概ね同じである。発作性夜間ヘモグロビン尿症は 1 年間に 100 万人あたり 1〜10 人の割合で発生し、診断年齢の中央値は 30 代前半であり、患者の男女比に差はなく、明らかな民族的又は地理的な傾向は認められない（Stern and Connell 2019）。日本での発作性夜間ヘモグロビン尿症の有病率は 100 万人あたり約 3.6 例と推定されている（Ohno 2000）。

2.5.6.1.2　現行の治療

C5 阻害薬が承認されるまでは、発作性夜間ヘモグロビン尿症の管理法は輸血、鉄やミネラルの補充、抗凝固療法などの支持療法のみであった。しかし、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者では血栓塞栓症の臨床徴候が認められない患者や抗凝固薬の予防的投与を受けている患者であっても血栓塞栓リスクが依然として高く、抗凝固薬の予防的投与はそれ自体が出血性合併症のリスク増加と関連している（Hill et al. 2017、Hillmen et al. 1995）。発作性夜間ヘモグロビン尿症を根治できる可能性のある唯一の治療法は同種骨髄移植であるが、合併症発生率及び死亡率が極めて高いため、C5 阻害薬が使用可能な国では、ほとんどの場合、もはや適切な治療の選択肢とはみなされていない（Hillmen et al. 1995、Parker et al. 2005、Peffault de Latour et al. 2012）。

現在、発作性夜間ヘモグロビン尿症を適応症として承認されている治療法は抗 C5 抗体であるエクリズマブ及びラブリズマブの静脈内投与のみである。日本ではそれぞれ 2010 年及び 2019 年に承認され、現時点では日本、米国及び欧州での発作性夜間ヘモグロビン尿症の標準治療とされている。エクリズマブ及びラブリズマブは C5 に高い親和性で特異的に結合するヒト化モノクローナル抗体であるという点で同じである。これらの薬剤は C5a 及び C5b への開裂を阻害し、C5b-9 終末補体複合体の形成を阻害する。C5 阻害薬は LDH 値を指標とする血管内溶血を制御することが示されている。

しかし、C5 阻害薬による治療を行っても、多くの患者に衰弱につながる疲労や継続的な濃厚赤血球輸血を必要とする貧血が残存し、また、QOL の低下が認められ続けていることから、本疾患の負担は大きい。これらの症状は、血管内溶血が比較的制御されている場合でも、おもに持続的な血管外溶血に起因して発現する。

2.5.6.2　ベネフィット

本臨床開発プログラム全体から、疾患修飾療法としてのペグセタコプランのベネフィットが明らかになった。適切にデザインされ、管理された臨床試験の結果として、実薬対照に対する優越性が検証されたことから、ペグセタコプラン投与による治療効果が既存薬と比較して改善したことが示された。治験デザイン立案時に、唯一 C5 阻害薬として市販され、世界的に標準治療として確立していたエクリズマブを APL2-302 試験の実薬対照に設定した。プラセボ対照試験の実施は、発作性夜間ヘモグロビン尿症を治療しないリスクが高いこと、有効な治療が存在することから困難であると考えられた。ヘモグロビン値低値の被験者では濃厚赤血球輸血が必要となる可能性があることから、濃厚赤血球輸血に関する組入れ基準として、治験実施計画書に貧血治療の一貫性の確認を事前に規定した。統計解析計画書でも、治験の重要な評価項目に対して濃厚赤血球輸血の影響を制御できる解析手法を採用した。主要解析には MMRM 法を採用し、濃厚赤血球輸血による交絡の影響を排除するため、輸血後に得られた臨床検査値を欠測として取り扱った。主要評価項目及び重要な副次評価項目は、定義が明確で、信頼性が高く、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者集団において臨床的に意義のある、ヘモグロビン値、輸血回避割合、網赤血球数、LDH 値及び FACIT-Fatigue スコアとした。これらは客観的な評価指標であり、非盲検試験で生じ得るバイアスを制御することができる。

全体として、APL2-302 試験（16 週間）の結果から、ペグセタコプラン投与により投与開始後 2 週間と早期に発作性夜間ヘモグロビン尿症の血液学的徴候をコントロールすることが可能であり、エクリズマブ投与を上回る貧血改善を指標とした治療効果が無作為化投与期間（16 週間）にわたり持続することが示された。また、APL2-302 試験（48 週間）の結果から、無作為化投与期間の Week 16 で認められた治療効果が、その後もペグセタコプラン投与開始後 48 週間まで持続していた。ペグセタコプラン投与により、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の貧血に伴う血液学的徴候をコントロールすることができ、無作為化投与期間後にエクリズマブからペグセタコプラン投与に切り替えた被験者でも、無作為化投与期間からペグセタコプラン投与を継続した被験者と一貫した治療効果が認められた。

本治療ベネフィットに関する結論は第 III 相試験である APL2-302 試験 1 試験に基づくものではあるが、APL2-302 試験のいずれの評価項目でも結果が一貫しており、複数の感度解析及び補助解析でも再現性のある結果が得られたことから、結果の頑健性が裏付けられた。さらに、治療ベネフィットは部分集団、ベースライン時の輸血状況又は血小板数に関らず保持されたことからも、本結果の頑健性が示された。また、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回投与により、広範囲の患者集団に対して治療ベネフィットをもたらす、十分な曝露が得られていた。

APL2-302 試験の結果の頑健性は、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした裏付け試験である APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験、並びに APL2-308 試験と結果が一貫していたことからも、裏付けられた。APL2-302 試験の無作為化投与期間では投与早期から 16 週間にわたってペグセタコプランの治療効果がみられ、APL2-302 試験よりも長期間にわたり投与を継続した裏付け試験（APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験は 1 年、APL-CP0514 試験は 2 年）でもその効果が維持されたことから、発作性夜間ヘモグロビン尿症治療でのペグセタコプラン投与による有効性の持続及び一貫性の根拠が得られた。

また、C5 阻害薬の前治療歴のある患者を対象とした、ピボタル試験である APL2-302 試験に組み入れられた日本人被験者 10 名から得られた重要な評価項目の結果が、全体集団の結果と概ね一貫していたことから、日本人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者でも同様に本剤の治療ベネフィットを結論付けることが可能と考えた。

なお、先行する APL-CP0514 試験、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験の被験者の 20%で 270 mg/日（APL2-302 試験の投与開始時の用法・用量に相当）から、360 mg/日以上への用量増量が必要となったことから、ピボタル試験である APL2-302 試験では、臨床的に必要な場合、すなわち LDH 値が ULN の 2 倍を超えた場合には、投与開始時の 1080 mg 週 2 回投与から 1080 mg 3 日毎投与への増量を許容する計画とした。結果として、本治験中に合計 15 名の被験者が、治験実施計画書の基準に従い用量増量となり、評価可能な 12 名中 8 名でベネフィットが認められた。他に代替治療がないことも考慮し、ペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回投与中に溶血が十分に制御できなかった場合に、このような用量増量の選択肢は必要である。

全体として、本項に記載した有効性の結果から、ペグセタコプラン投与により発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する成人被験者に対する十分な治療ベネフィットが得られることが明らかとなった。血管内溶血及び血管外溶血のマーカー、並びに FACIT-Fatigue スコア評価による QOL

についても改善が認められた。これらの改善は、他の複数の治験の結果でも一貫して示され、長期投与により持続した。したがって、ペグセタコプラン投与による発作性夜間ヘモグロビン尿症に対する治療ベネフィットが明らかとなった。

2.5.6.3　リスク

本項では、非臨床データ、臨床薬理及びPK情報、エクリズマブを含む他の補体阻害薬の使用経験、並びに発作性夜間ヘモグロビン尿症及び他の適応症での臨床試験（完了及び継続中を含む）から得られた情報を用いて、リスクを評価した。

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした臨床試験の結果から、ペグセタコプランの忍容性は概ね良好であった。ペグセタコプラン皮下投与による安全性プロファイルは、全体として本剤投与に関連する重篤な有害事象発現の可能性は少なく、安全性プロファイルはエクリズマブと同様であることが示された。本結論は、ペグセタコプラン皮下投与による発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とし、完了した臨床試験4試験（APL2-302試験、APL2-CP-PNH-204試験、APL2-202試験及びAPL-CP0514試験）及び参考試験としたAPL2-308試験の安全性の結果に加え、進行中の臨床試験4試験（APL2-307試験、APL2-CP-AIHA-208試験、APL2-201試験及びAPL2-206試験）の重篤な有害事象の評価から得られ、ペグセタコプランの全身曝露（334.5人年）を受けた212名（うち167名が発作性夜間ヘモグロビン尿症患者）の被験者情報が含まれる安全性データベースに基づくものである（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

ペグセタコプランの構造、薬理学的分類及び投与経路を考慮し、以下の好ましくない作用を潜在的なリスク又は副作用のいずれかとして特定し、添付文書案等に含めた。

莢膜形成細菌による感染症：

全ての補体治療と同様に、ペグセタコプランでも莢膜形成細菌による重篤な感染という潜在的なリスクがある。リスク軽減策として、ペグセタコプラン投与を受ける患者は、髄膜炎菌A型、B型、C型、W型及びY型ワクチン、肺炎連鎖球菌ワクチン、並びにインフルエンザワクチンを、理想的にはペグセタコプラン初回投与の2週間以上前に接種している必要がある。なお、APL2-302試験の治験実施計画書の日本用補遺で定めたように、日本は髄膜炎菌B型による感染症の流行地域ではないこと、及び髄膜炎菌B型による感染症の報告が減少傾向であること（国立感染症研究所2018）から、日本では髄膜炎菌B型ワクチン接種は不要と考える。治験薬投与開始の2週間以上前に予防接種を受けなかった被験者は、予防接種後14日以上にわたり抗生物質の予防的投与を受ける必要がある。発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした試験では、潜在的な感染リスクを最小限に抑えるために、各治験実施医療機関の補体阻害薬の投与を受ける発作性夜間ヘモグロビン尿症患者のための治療ガイドラインに従った医師の判断で、予防接種に加え抗生物質を予防的に投与した。ペグセタコプランの臨床試験では、有害事象として感染症が多く報告されていた。しかしながら、334.5人年のペグセタコプラン全身曝露による20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点までの臨床試験累積情報から、ペグセタコプラン投与による髄膜炎感染又は莢膜形成細菌による重篤な感染の報告はなかったことから、本ペグセタコプラン臨床試験プログラムでは類薬で危惧されていた莢膜形成細菌による重度の感染のリスクは確認されなかっ

た。したがって、本ペグセタコプラン臨床試験プログラム中に報告された感染症は、適切な抗生物質治療を受けることで、ペグセタコプラン投与を中止することなく管理可能であったことが示された。以上より、申請者は、添付文書等に記載すべき情報に加えて、莢膜形成細菌による重篤な感染に関連するリスクのさらなる評価及び観察をリスク管理計画として提案することとした。

血管内溶血：

ペグセタコプラン投与を突然中止すると、補体活性に対する防御が解除され PNH 赤血球が溶血する可能性があり、急激な溶血に伴い重度の貧血を引き起こすおそれがある。ペグセタコプラン投与中止に伴う溶血リスクの上昇を示唆するエビデンスはないが、発作性夜間ヘモグロビン尿症の治療を行わないことは生命維持にかかわるため、ペグセタコプランの投与中止が必要となった場合は、代替治療を考慮する必要がある。また、時間をかけた離脱を検討する必要があり、重篤な溶血を検出するために患者を慎重に観察する必要がある。

注射部位反応：

APL2-302 試験を含む発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象としたペグセタコプラン臨床開発全体から、局所反応として注射部位反応が一貫して報告された。その内訳は、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位そう痒感及び注射部位内出血などであり、いずれも軽度又は中等度で、重度、重篤及びペグセタコプランの投与中止に至った注射部位反応は認められなかった。

下痢：

ピボタル試験である APL2-302 試験の無作為化投与期間中に、ペグセタコプラン投与被験者で下痢が比較的多く認められた。全治験期間中に認められたいずれの下痢も軽度又は中等度であり、いずれの被験者も本事象による試験中止には至らなかった。曝露期間で調整した発現率から、下痢に対する耐性は時間経過とともに増加していた。

免疫原性：

評価対象とした免疫原性データに基づき、抗ペグセタコプランペプチド抗体の発現頻度はわずかであり、ほとんどは一過性の発現であった。いずれの臨床試験でも、ペグセタコプラン投与を受けた被験者での抗体価は低かった（1:10）。ペグセタコプラン投与前に、多くの被験者で抗 PEG 抗体の発現が報告されたが、全臨床試験を通してペグセタコプラン投与後の抗 PEG 抗体発現又は増強の頻度は低く、その多くは一過性の発現又は増強であった。これらの ADA 反応は、ペグセタコプランの PK、PD、有効性及び安全性プロファイルに顕著な影響を及ぼさなかった。

過敏症：

アナフィラキシーのリスクは、過敏症反応を引き起こす全ての薬剤、特に PEG 分子構造を有する薬物で危惧される理論上のリスクである。現時点で、ペグセタコプラン投与に関連するアナフィラキシーの報告はない。完了した発作性夜間ヘモグロビン尿症対象試験（5 試験）で発現した過敏症の重症度の多くは軽度から中等度であり、管理可能であった。治験薬の投与を中止した被験者は 1 名のみであった。アナフィラキシー若しくはアナフィラキシー様反応、又は重度

の皮膚反応など、重度の過敏症の報告はなかった。広域 SMQ の過敏症の発現割合は、いずれの臨床試験でも同程度であった。

市販後データも、これらの臨床試験から得られたペグセタコプランの安全性プロファイルと一貫していた。

これらの結果全体から、ペグセタコプラン投与により発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する成人被験者に対する安全性が確認された。裏付け試験及び APL2-308 試験の結果も、第 III 相試験である APL2-302 試験の結果と一貫していた。比較的よく見られた TEAE も APL2-302 試験と同様であり、好ましい安全性プロファイルを裏付けた。加えて、日本人被験者の安全性プロファイルも、全体集団と概ね同様であったことから、日本人に対する本申請でも、全体集団の結果から導かれる安全管理策を提案することは妥当であると考えた。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

本申請で評価したデータから、肯定的なリスクとベネフィットプロファイルが得られ、発作性夜間ヘモグロビン尿症を適応とし、長期投与を目的としたペグセタコプランの申請を支持する結果が得られた。

以下の観点から、ペグセタコプランは既存治療では不十分とされる治療ニーズを満たすことのできる薬剤である。

- 現在、エクリズマブ及びラブリズマブが発作性夜間ヘモグロビン尿症治療薬として市販されているが、これらの作用機序は類似している。ペグセタコプランの作用機序は、これら既存治療とは異なるものである。ペグセタコプランは、補体カスケードの上流を阻害することにより、発作性夜間ヘモグロビン尿症に伴う血管内溶血及び血管外溶血の両方を制御する C3 阻害薬である。エクリズマブ及びラブリズマブは、C5 に特異的で高い親和性で結合し、C5a 及び C5b への開裂を阻害し、C5b-9 終末補体複合体の形成を阻害する。エクリズマブでは、LDH 値を指標とした血管内溶血を制御することが示されているが、ヘモグロビン値低値持続、網赤血球数及びビリルビン値の上昇、並びに継続的な輸血の必要性を指標とした血管外溶血の制御は不十分であった。一方で、ペグセタコプランは、ヒト C3 及び C3b に結合して補体カスケードを幅広く阻害し、血管内溶血及び血管外溶血の両方を制御することにより、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に対する臨床的転帰を C5 阻害薬よりも改善する（Mastellos et al. 2018）。
- APL2-302 試験の無作為化投与期間（Week 16 まで）の結果、ペグセタコプラン投与による治療効果は、既存治療薬であるエクリズマブ投与による治療効果を上回ることが確認された。ペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回（及び 1080 mg 3 日毎に増量可能）皮下投与により、関連する臨床的有効性測定で大多数の被験者に一貫した意味のある効果が得られた。ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回投与は、発作性夜間ヘモグロビン尿症の主要な血液学的徴候を改善することにより、血管内溶血及び血管外溶血の両方を制御、濃厚赤血球輸血の必要性を軽減し、さらに患者による疲労の自覚症状を改善した。これらの結果により、発作性夜間ヘモグロビン尿症治療の分野で、ペグセタコプラン投与により C5 阻害薬を上回る臨床的に意味の

ある、統計学的に有意な治療ベネフィットが得られるという強固なエビデンスが示された。さらに APL2-302 試験の 48 週間までの非盲検投与期間でも有効性が維持されたことから、ペグセタコプランの有効性における持続性が確認された。C5 阻害薬治療を受けている患者を対象とした APL2-302 試験には、10 名（ペグセタコプラン群 5 名、エクリズマブ群 5 名）の日本人被験者が組み入れられ、全体集団との治療効果の一貫性が示された。

- APL2-302 試験の無作為化投与期間（Week 16 まで）の結果は、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした裏付け試験 3 試験（APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験）からも裏付けられたことから、有意義な有効性測定法を用いた包括的な有効性評価結果を医療従事者に提供することができる。APL2-302 試験及び裏付け試験 3 試験の結果から、ペグセタコプラン投与は補体介在性溶血から PNH 赤血球を保護し、C5 阻害薬による前治療に関らずヘモグロビン値、輸血回避割合、網赤血球数、LDH 値及び QOL を投与開始後 2 週間と早期に改善することから、ペグセタコプラン投与が発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に与えるベネフィットを一貫して支持する、強固で説得力のあるエビデンスが得られた。また、裏付け試験及び APL2-302 試験の Week 48 までの結果から、1 年以上にわたる効果の持続性が確認された。
- 既存治療とは異なり、ペグセタコプランは患者又は介助者により主に家庭内で投与することができる。ペグセタコプラン投与による血液学的徴候のコントロールにおけるベネフィットは、とりわけ薬剤の自己投与及び濃厚赤血球輸血の必要性の軽減に関連して、医療機関の利用回数減少につながる可能性がある。疲労は、多くの発作性夜間ヘモグロビン尿症患者で最もよくみられる症状であり、患者に大きな苦痛を与える可能性があることから、ペグセタコプラン投与による臨床的に意味のある疲労の改善により生産性及び QOL の向上が期待できる（Escalante et al. 2019）。
- C5 阻害薬の最も重大な副作用は、髄膜炎菌敗血症リスクが著しく高いことである。軽減策として 4 価ワクチン又は血清 B 型髄膜炎菌ワクチンの接種及び必要に応じた抗生物質の予防投与が施行されているが、ペグセタコプランが C5 阻害薬で確立している髄膜炎菌感染リスクプロファイルに準ずるかどうかは不明である。この潜在的リスクは第 2.5.6.3 項に記載した予防接種計画により軽減することができる。APL2-302 試験の薬効薬理データから、ペグセタコプラン単独投与による補体古典経路及び代替経路を介した補体系の溶血活性全体のダウンレギュレーションの程度は、エクリズマブ単独投与と比較して少ないことが示されている。したがって、ペグセタコプランは、莢膜形成細菌感染を防御する重要な因子である補体（Walport 2001a, Lewis et al. 2014）の古典経路及び代替経路の両方の残存溶血活性を比較的保持しながら、患者に臨床的ベネフィットをもたらしている。
- APL2-302 試験の無作為化投与期間（Week 16 まで）から得られた安全性データは、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした裏付け試験と一貫していた。これら試験の結果より、重篤な有害事象及び感染症の発現割合はエクリズマブと同程度であったことから、エクリズマブと同様の良好な安全性プロファイルが得られた。APL2-302 試験のエビデンスから、ペグセタコプラン投与を受けた被験者では、エクリズマブ投与を受けた被験者よりも溶血性の TEAE が少なかったことから、C5 阻害薬から C3 阻害薬への治療の切替えが期待できる。ペ

グセタコプラン群で多く認められた TEAE は、注射部位反応、下痢などであったが、その多くの重症度は軽度であった。観察又は対症療法により、これらの事象は管理可能であり、いずれも治験薬の投与中止には至らなかった。稀に過敏症反応が認められ、1 名の被験者に重篤な過敏症 1 件が報告されたが、治療及び治験薬の投与中止により回復した。ペグセタコプラン投与による免疫原性の発現は少なく、ADA による、ペグセタコプラン投与後の PK、PD、有効性又は安全性プロファイルへの著しい影響は認められなかった。全体として、臨床安全性データにより、発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する成人患者の治療を目的としたペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回皮下投与の安全性を支持する結論が得られた。

- APL2-302 試験の非盲検投与期間（Week 48 まで）から得られた安全性データからも、48 週間にわたるペグセタコプラン単独継続投与による安全性プロファイルは良好であり、その結果は複数の試験により裏付けられた。発作性夜間ヘモグロビン尿症患者へのペグセタコプラン長期投与に起因する予測できない安全性上の懸念は認められなかった。
- ペグセタコプラン 1080 mg 3 日毎投与に増量した被験者でも、TEAE プロファイルはペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回投与の被験者と同様であり、ペグセタコプランの既知の安全性プロファイルであった。加えて、有効性を評価可能であった被験者 12 名のうち 8 名で増量によるベネフィットが認められたことから、他に代替治療がないことも考慮し、ペグセタコプラン 1080 mg 3 日毎投与に増量する選択肢を提供することには意義があると考える。

以上より、発作性夜間ヘモグロビン尿症の適応取得を目的とした臨床開発プログラムから、ペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回（及び 1080 mg 3 日毎に増量可能）皮下投与により、関連する臨床的有効性測定で意味のある効果を一貫して発揮し、その安全性プロファイルは管理可能であった。ピボタル試験で既存治療よりも治療ベネフィットが早期に認められ、持続することが確認でき、さらに本結果が約 334.5 人年の全身曝露を受けた 212 名（うち 167 名が発作性夜間ヘモグロビン尿症患者）を対象とした長期的な臨床 Ib/IIa 相試験により支持されたことから、安全性及び有効性評価の観察期間は適切であった。類薬のリスクから危惧された重篤な莢膜形成細菌感染のリスクは本臨床開発プログラムではみられなかった。安全性プロファイルは十分に特徴づけられており、治験ではリスクのモニタリング及び管理を目的とした特有のガイドラインを実装し、その実効性を確認している。

日本人被験者でのペグセタコプランの有効性及び安全性は、APL2-302 試験の部分集団解析に基づき追加検討した。日本人部分集団の被験者数を考慮しても、全体集団と日本人部分集団のペグセタコプランの有効性及び安全性プロファイルに大きな違いは認められず、いずれの集団でも同様にペグセタコプラン投与の効果及びその持続性が確認され、忍容性は良好であった。

臨床試験データ全体から、ペグセタコプランのベネフィットとリスクプロファイルは肯定的であり、発作性夜間ヘモグロビン尿症成人患者に対する本剤の使用を支持するものであった。本結論は日本人集団でも同様であると考えられた。

2.5.6.5　結論

結論として、本申請に含めた有効性及び安全性データから、ペグセタコプラン投与により C5 阻害薬治療歴を問わない発作性夜間ヘモグロビン尿症成人患者に対する治療ベネフィットが確認され、想定されるリスクは管理可能と考えられた。本結論は、C5 阻害薬前治療歴のある日本人集団でも同様であると考えられた。一方で、本臨床試験プログラムでは、C5 阻害薬前治療歴のない日本人被験者が組み入れられなかったため、本申請では、抗補体（C5）抗体製剤で十分な効果が得られない成人の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に限定して使用する旨を効能又は効果に関連する注意として追加した。

以上より、申請する効能又は効果並びに用法・用量（重要な関連する注意を含む）は以下のとおりとした。

効能又は効果案

発作性夜間ヘモグロビン尿症

効能又は効果に関連する注意案

抗補体（C5）抗体製剤で十分な効果が得られない成人の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に限る。

用法・用量案

通常、成人には、ペグセタコプランとして 1 回 1080 mg を週 2 回皮下投与する。なお、十分な臨床効果が得られない患者には、1 回 1080 mg を 3 日に 1 回の間隔で皮下投与することができる。

用法・用量に関連する注意案

乳酸脱水素酵素（LDH）値が基準値上限の 2 倍超の場合、1080 mg を 3 日に 1 回の間隔での投与に増量を可能とする。

2.5.6.6　補遺

該当なし

2.5.7　参考文献

Cella D, Eton DT, Lai J-S, Peterman AH, Merkel DE. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. J Pain Symptom Manage. 2002;24(6):547-561. doi: 10.1016/s0885-3924(02)00529-8

Escalante CP, Chisolm S, Song J, Richardson M, Salkeld E, Aoki E, Garcia-Manero G. Fatigue, symptom burden, and health-related quality of life in patients with myelodysplastic syndrome, aplastic anemia, and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Cancer Medicine. 2019;8:543-553.

Highlights of prescribing information for Soliris (eculizumab) injection, for intravenous use. Drugs@FDA. Revised November 2020.

Highlights of prescribing information for Ultomiris (ravulizumab-cwvz) injection, for intravenous use. Drugs@FDA. Revised January 2022.

Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17028. doi: 10.1038/nrdp.2017.28

Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 1995;333(19):1253-1258. doi: 10.1056/NEJM199511093331904

Lewis LA, Ram S. Meningococcal disease and the complement system. Virulence. 2014;5(1):98-126. doi: 10.4161/viru.26515.

Mastellos DC, Reis ES, Yancopoulou D, Risitano AM, Lambris JD. Expanding complement therapeutics for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Semin Hematol. 2018;55(3):167-175. doi: 10.1053/j.seminhematol.2018.02.002

McKinley C, Richards S, Munir T, et al. Extravascular hemolysis due to C3-loading in patients with PNH treated with eculizumab: defining the clinical syndrome. Blood. 2017;130(suppl 1):3471. doi: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.3471.3471

McNamara LA, Topaz N, Wang X, Hariri S, Fox L, MacNeil JR. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (Soliris) despite receipt of meningococcal vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2017;66(27):734-737. doi: 10.15585/mmwr.mm6627e1

Parker C, Omine M, Richards S, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2005;106(12):3699-3709. doi: 10.1182/blood-2005-04-1717

Peffault de Latour R, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica. 2012;97(11):1666-1673. doi: 10.3324/haematol.2012.062828

Risitano AM, Notaro R, Marando L, et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. Blood. 2009;113(17):4094-4100. doi: 10.1182/blood-2008-11-189944

Risitano AM, Marotta S, Ricci P, et al. Anti-complement treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: time for proximal complement inhibition? A position paper from the SAAWP of the EBMT. Front Immunol. 2019;10:1157. doi: 10.3389/fimmu.2019.01157

Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. Ann Hematol. 2020;99(7):1505-1514. doi: 10.1007/s00277-020-04052-z

Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Haematologica. 2014;99(5):922‐929. doi: 10.3324/haematol.2013.093161

Socié G, Caby-Tosi MP, Marantz JL, et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10‐year pharmacovigilance analysis. Br J Haematol. 2019;185(2):297-310. doi: 10.1111/bjh.15790

Soliris. Summary of Product Characteristics. 2021.

Stern RM, Connell NT. Ravulizumab: a novel C5 inhibitor for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Ther Adv Hematol. 2019;10:2040620719874728. doi: 10.1177/2040620719874728

Turecek PL, Siekmann J. PEG-protein conjugates: nonclinical and clinical toxicity considerations. Polymer-Protein Conjugates. 2020: 61-101. doi: 10.1016/B978-0-444-64081-9.00004-8.

Ultomiris. Summary of Product Characteristics. 2021.

Walport MJ. Complement. First of two parts. N Engl J Med. 2001;344(14):1058-1066. doi: 10.1056/NEJM200104053441406

Walport MJ. Complement. Second of two parts. N Engl J Med. 2001;344(15):1140-1144. doi: 10.1056/NEJM200104123441506

ソリリス点滴静注 300mg 添付文書、2022 年 1 月改訂（第 3 版）

ユルトミリス点滴静注 300mg、ユルトミリス HI 点滴静注 300mg/3mL、ユルトミリス HI 点滴静注 1100mg/11mL 添付文書、2022 年 1 月改訂（第 5 版）

大野良之：特定疾患治療研究事業未対象疾患の疾患像を把握するための調査研究班、平成 11 年度研究業績集―最終報告書―2000 年 3 月発行、https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/3542

国立感染症研究所厚生労働省健康局結核感染症課、侵襲性髄膜炎菌感染症 2013 年 4 月～2017 年 10 月、In:病原微生物検出情報、2018 年 1 月発行、Vol.39 No.1 (No. 455), p.1-9.

難病情報センター、2015～2019 年度の特定医療費受給者証所持者数、
https://www.nanbyou.or.jp/entry/5354

発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド 令和 1 年改訂版：特発性造血障害に関する調査研究班、改訂版作成のためのワーキンググループ、2020 年 3 月発行