目次

2.7.2　臨床薬理試験 9
2.7.2.1　背景及び概観 9
2.7.2.1.1　臨床薬理試験の概要 9
2.7.2.1.2　ペグセタコプランの主な臨床薬理学的特性 10
2.7.2.1.2.1　ペグセタコプランとの薬物相互作用の可能性 14
2.7.2.1.3　薬物相互作用の可能性を評価した臨床試験 14
2.7.2.1.4　ペグセタコプラン薬物動態-心電図解析 14
2.7.2.1.5　母集団薬物動態解析 14
2.7.2.1.6　薬物動態／薬力学解析 15
2.7.2.1.6.1　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 15
2.7.2.1.6.2　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 16
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 16
2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いて実施した In Vitro 試験 16
2.7.2.2.1.1　タンパク結合 17
2.7.2.2.1.2　代謝阻害／誘導試験 18
2.7.2.2.1.3　ペグセタコプランのヒト薬物トランスポーターの基質又は阻害剤としての評価（17COTX-002 試験） 19
2.7.2.2.1.4　代謝及び排泄 20
2.7.2.2.2　臨床薬理試験 20
2.7.2.2.2.1　健康被験者を対象とした臨床薬理試験 27
2.7.2.2.2.2　特別な集団を対象とした臨床薬理試験 45
2.7.2.2.2.3　発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象として PK エンドポイントを設定した臨床試験 48
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 67
2.7.2.3.1　分布、代謝及び薬物相互作用に関する in vitro 試験 67
2.7.2.3.1.1　ペグセタコプランの投与はチトクローム P450 分子種を阻害及び誘導しない 67
2.7.2.3.1.2　ペグセタコプランはトランスポータータンパク質の基質及び阻害薬ではない 68
2.7.2.3.2　ペグセタコプランの臨床薬物動態試験 68
2.7.2.3.2.1　ペグセタコプランの臨床薬物動態特性の概要 68
2.7.2.3.2.2　ペグセタコプランの薬物動態-心電図解析 78
2.7.2.3.2.3　母集団薬物動態 82
2.7.2.3.3　ペグセタコプランの薬物動態／薬力学解析 88
2.7.2.3.3.1　発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした試験での補体関連の薬力学バイオマーカーの試験間比較 88
2.7.2.3.3.2　曝露-反応解析 102

2.7.2.3.3.3 薬物相互作用 110
2.7.2.3.4 発作性夜間ヘモグロビン尿症に対する用量設定 111
2.7.2.4 特別な試験 113
2.7.2.4.1 免疫原性の結果の要約 113
2.7.2.4.1.1 初期の臨床試験での免疫原性の結果 114
2.7.2.4.1.2 抗ペグセタコプランペプチド抗体反応及び中和抗体反応 115
2.7.2.4.1.3 抗ポリエチレングリコール抗体反応 116
2.7.2.5 付録 119
2.7.2.5.1 臨床薬理試験一覧表 119
2.7.2.5.2 抗薬物抗体測定結果 129
2.7.2.5.3 追加解析表 132

表目次

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いて実施した In Vitro 試験の要約 17
表 2.7.2-2 ペグセタコプランによるヒト肝 CYP の阻害の要約 18
表 2.7.2-3 ヒト薬物トランスポーターの基質又は阻害剤としてのペグセタコプランの要約 19
表 2.7.2-4 臨床薬理試験で得られた PK パラメータの要約 23
表 2.7.2-5 APL2-102 試験の単回皮下注射後の日本人被験者での PK パラメータの要約（PK 解析対象集団） 28
表 2.7.2-6 APL-CP0713-1 試験の単回皮下注射後の薬物動態パラメータの要約 （PK 解析対象集団） 31
表 2.7.2-7 APL2-CP-HV-401 試験の単回静脈内注射後の PK パラメータの要約（PK 解析対象集団） 34
表 2.7.2-8 APL-CP1014 試験の単回皮下注射後の Day 1 の PK パラメータの要約 （PK 解析対象集団） 39
表 2.7.2-9 APL-CP1014 試験の反復皮下注射後の Day 28 の PK パラメータの要約 （PK 解析対象集団） 39
表 2.7.2-10 APL2-101 試験のシリンジポンプを用いた反復皮下注入後の PK パラメータの要約（PK 解析対象集団） 44
表 2.7.2-11 APL2-CP-PV-205 試験の投与群別 PK パラメータの要約（PK 解析対象集団） 46
表 2.7.2-12 APL2-CP-PV-205 試験のペグセタコプラン PK パラメータの ANCOVA 解析（PK 解析対象集団） 47
表 2.7.2-13 無作為化投与期間のペグセタコプラン濃度（μg/mL）データの要約（APL2-302 試験）（PK 解析対象集団） 57
表 2.7.2-14 非盲検投与期間のペグセタコプラン濃度（μg/mL）データの要約（APL2-302 試験） （PK 解析対象集団） 58

表 2.7.2-15　無作為化投与期間及び非盲検投与期間の CH50 の平均値及びベースラインからの変化量（APL2-302 試験）（PD 解析対象集団）.....60
表 2.7.2-16　無作為化投与期間及び非盲検投与期間の AH50 の平均値及びベースラインからの変化量（APL2-302 試験）（PD 解析対象集団）.....61
表 2.7.2-17　無作為化投与期間及び非盲検投与期間の C3 濃度の平均値及びベースラインからの変化量（APL2-302 試験）（PD 解析対象集団）.....62
表 2.7.2-18　無作為化治療期間の来院ごとのペグセタコプラン濃度（トラフ値）データの要約（APL2-308 試験）（PK 解析対象集団）.....64
表 2.7.2-19　無作為化治療期間の CH50 の平均値及び Week 26 でのベースラインからの変化量（APL2-308 試験）（PD 解析対象集団）.....65
表 2.7.2-20　無作為化治療期間の AH50 の平均値及び Week 26 でのベースラインからの変化量（APL2-308 試験）（PD 解析対象集団）.....66
表 2.7.2-21　無作為化治療期間の C3 濃度の平均値及び Week 26 でのベースラインからの変化量（APL2-308 試験）（PD 解析対象集団）.....66
表 2.7.2-22　APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験及び APL2-202 試験でのペグセタコプランの血清中濃度データの要約（PK 解析対象集団）.....70
表 2.7.2-23　APL2-102 試験及び APL-CP0713-1 試験の PK パラメータの要約 （PK 解析対象集団）.....73
表 2.7.2-24　投与期ごとのペグセタコプランの濃度データ（μg/mL）の要約 （PK 解析対象集団）.....76
表 2.7.2-25　最終モデルの PK パラメータ推定値.....84
表 2.7.2-26　様々な投与レジメンを受けた発作性夜間ヘモグロビン尿症患者での PK パラメータの予測値.....87
表 2.7.2-27　様々な投与レジメンを受けた健康被験者での PK パラメータの予測値.....88
表 2.7.2-28　APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験及び APL2-202 試験での来院日別の CH50 絶対値とベースラインからの変化量（PD 解析対象集団） 89
表 2.7.2-29　APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験及び APL2-202 試験での来院日別の AH50/AP50（U/mL）絶対値とベースラインからの変化量（PD 解析対象集団）.....91
表 2.7.2-30　APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験及び APL2-202 試験での来院日別の C3（g/L）絶対値とベースラインからの変化量（PD 解析対象集団）.....93
表 2.7.2-31　CH50 の投与群ごとの平均値及びベースラインからの変化量(PD 解析対象集団).....96
表 2.7.2-32　AH50 の投与群ごとの平均値及びベースラインからの変化量(PD 解析対象集団).....98
表 2.7.2-33　C3 の投与群ごとの平均値及びベースラインからの変化量（PD 解析対象集団）.....100

表 2.7.2-34　ヘモグロビン値に関する最終モデルの E-R パラメータ推定値 103
表 2.7.2-35　ペグセタコプラン濃度とヘモグロビン値の反応 105
表 2.7.2-36　LDH 値に関する最終モデルの E-R パラメータ推定値 107
表 2.7.2-37　ペグセタコプラン濃度と LDH 値の反応 109
表 2.7.2-38　抗ペグセタコプランペプチド抗体及び NAb の分析結果の要約 116
表 2.7.2-39　発作性夜間ヘモグロビン尿症の治療でのペグセタコプランの臨床薬理を評価する試験の要約 119
表 2.7.2-40　各臨床試験でのペグセタコプラン投与方法及び使用したシリンジポンプの種類 128
表 2.7.2-41　初期臨床試験での抗薬物抗体の結果の概要 129
表 2.7.2-42　抗 PEG 抗体の結果の概要 130
表 2.7.2-43　ペグセタコプランの血清中濃度データの要約（APL2-202 試験） 133
表 2.7.2-44　来院日別の AP50 絶対値とベースラインからの変化量（APL2-202 試験） 135
表 2.7.2-45　来院日別の CH50 絶対値とベースラインからの変化量（APL2-202 試験） ... 138
表 2.7.2-46　来院日別の C3 絶対値とベースラインからの変化量（APL2-202 試験） 141

図目次

図 2.7.2-1　APL2-102 試験のペグセタコプラン血清中濃度の中央値の経時的推移 （PK 解析対象集団） 29
図 2.7.2-2　APL-CP0713-1 試験のペグセタコプラン血清中濃度の中央値の経時的推移 （PK 解析対象集団） 31
図 2.7.2-3　APL-CP0713-1 試験のコホート別の Day 2～43 での AP50 の 平均値のベースラインからの変化量（PD 解析対象集団） 32
図 2.7.2-4　コホート別の Day 2～42 の C3 の平均値のベースラインからの変化量（APL-CP0713-1 試験）（PD 解析対象集団） 33
図 2.7.2-5　APL2-CP-HV-401 試験の血清中ペグセタコプラン濃度の中央値の経時的推移（PK 解析対象集団） 35
図 2.7.2-6　APL2-CP-HV-401 試験のコホート別の CH50 の平均値のベースラインからの変化率 （PD 解析対象集団） 36
図 2.7.2-7　APL2-CP-HV-401 試験のコホート別の AH50 の平均値のベースラインからの変化率 （PD 解析対象集団） 37
図 2.7.2-8　APL2-CP-HV-401 試験のコホート別の C3 の平均値のベースラインからの変化率（PD 解析対象集団） 38
図 2.7.2-9　ペグセタコプラン 1 日 1 回 28 日間投与後の血清中濃度の中央値の経時的推移（APL-CP1014 試験）（PK 解析対象集団） 40
図 2.7.2-10　AP50 の平均値のベースラインからの変化率（APL-CP1014 試験）（PD 解析対象集団） 41

図 2.7.2-11　C3 のベースラインからの変化率（APL-CP1014 試験）（PD 解析対象集団）..42
図 2.7.2-12　APL2-101 試験のコホート別の濃度中央値－時間プロファイル（PK 解析対象集団）.....44
図 2.7.2-13　APL2-CP-PV-205 試験の血清中濃度の中央値の経時的推移（PK 解析対象集団）.....47
図 2.7.2-14　APL-CP0514 試験の被験者の内訳.....49
図 2.7.2-15　コホート 4 の反復投与パートでの各被験者のペグセタコプラン濃度(トラフ値)（APL-CP0514 試験）（PK 解析対象集団）.....50
図 2.7.2-16　コホート 2 の血清中ペグセタコプラン濃度（トラフ値）の平均値（±標準誤差）の経時的推移プロット（APL2-CP-PNH-204 試験）（PK 解析対象集団）.....53
図 2.7.2-17　パート 1､2A 及び 2B での各被験者の血清中ペグセタコプラン濃度(トラフ値)の経時的推移（APL2-202 試験）（PK 解析対象集団）.....54
図 2.7.2-18　ペグセタコプラン血清中濃度（トラフ値）の平均値（±SE）の経時的推移 : 無作為化投与期間（APL2-302 試験）（PK 解析対象集団）.....56
図 2.7.2-19　ペグセタコプラン血清中濃度（トラフ値）の平均値（±SE）の経時的推移 : 全投与期間（APL2-302 試験）（PK 解析対象集団）.....58
図 2.7.2-20　無作為化治療期間のペグセタコプランの血清中濃度（μg/mL）（トラフ値）の平均値（±SE）の経時的推移（APL2-308 試験）（PK 解析対象集団）.....64
図 2.7.2-21　無作為化治療期間の C3 濃度の平均値(標準誤差)の経時推移(APL2-308 試験)（PD 解析対象集団）.....67
図 2.7.2-22　APL2-302 試験での QTcF のベースラインからの変化量と血清中ペグセタコプラン濃度の関係.....79
図 2.7.2-23　APL2-101 試験での QTcF のベースラインからの変化量と血清中ペグセタコプラン濃度の関係.....80
図 2.7.2-24　発作性夜間ヘモグロビン尿症患者での定常状態ペグセタコプラン濃度（$C_{avg,ss}$）に共変量が及ぼす影響とその 90%信頼区間.....85
図 2.7.2-25　定常状態でのヘモグロビン値の反応に共変量が及ぼす影響とその 90%信頼区間.....104
図 2.7.2-26　定常状態での LDH 値の反応に共変量が及ぼす影響とその 90%信頼区間.....108

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
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
AH50/AP50	alternative complement pathway hemolytic activity	代替経路補体活性
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APL-2	pegcetacoplan	ペグセタコプラン
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the drug concentration-time curve	濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-24}	area under the drug concentration-time curve from zero to 24 hours	（投与から）24 時間後までの濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-inf}	area under the drug concentration-time curve from zero 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
BMI	body mass index	体格指数
Caco-2	－	ヒト結腸癌由来細胞
C3	complement component 3	補体 C3
C_{avg}	the average concentration over an entire steady-state dosing interval	平均血清中濃度
$C_{avg,ss}$	steady-state average drug concentration	定常状態での平均血清中濃度
CFB	change from baseline	ベースラインからの変化量
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
$C_{max,week}$	maximum observed serum concentration over Days 22 through 29 (encompassing the final dosing week)	（最終投与の週を含む、）Day 22～29 の血清中薬物濃度の最高値
$C_{min,week}$	minimum observed serum concentration over Days 22 through 29 (encompassing the final dosing	（最終投与の週を含む、）Day 22～29 の血清中薬物濃度の最低値

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）
	week)	
CrCl	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
EC_{50}	achieve 50% of the maximal response	最大の改善の 50%
EC_{nn}	concentration producing nn% of the maximal response	効果-濃度の閾値
E_{max}	estimated maximal proportional change from baseline	推定最大比例 CFB
E-R	exposure-response	曝露－反応
F1	subcutaneous bioavailability	皮下投与時のバイオアベイラビリティ
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
hERG	human ether-à-go-go related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation (of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)	医薬品規制調和国際会議
Ka	absorption rate constant	吸収速度定数
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
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
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PD	pharmacodynamic	薬力学
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PMC	Postmarketing Commitment	－
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s formula	Fridericia 補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
t_{max}	time to maximum concentration	最高濃度到達時間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
V2	volume of distribution of central	中心コンパートメントの分布容積

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）
	compartment	
V_z/F	apparent total volume of distribution	見かけの分布容積

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

ペグセタコプラン（APL-2）は、開発中の発作性夜間ヘモグロビン尿症の成人患者の治療薬である。本概要では、ペグセタコプランの推奨用量である 1080 mg の皮下投与を裏付けるためのヒト薬物動態（PK）、薬力学（PD）、PK/PD 関係及び免疫原性データを含む、ペグセタコプランの臨床薬理学的特性の要約を示す。

ペグセタコプランの申請する効能又は効果並びに用法及び用量は以下の通りである。

効能又は効果：発作性夜間ヘモグロビン尿症患者

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。

用法及び用量：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。

なお、参考資料である APL2-308 試験の結果を個々の試験結果の要約（第 2.7.2.2.2.3.5 項）に記載し、他試験との比較には用いない。

2.7.2.1.1　臨床薬理試験の概要

本概要では、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 PK、PD 及び PK/PD 関係を要約した。各臨床試験には、ペグセタコプラン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る。これらの各臨床試験では PD パラメータ及び免疫原性も評価した。

本概要で評価した臨床試験と主な評価項目を表 2.7.2-39 に、各臨床試験での投与方法及び使用したシリンジポンプの種類を表 2.7.2-40 に示す。

ペグセタコプランを皮下投与後の PK データを、健康被験者（4 試験）、腎機能障害を有する被験者（1 試験）及び発作性夜間ヘモグロビン尿症患者（5 試験）を対象として実施した臨床試験 10 試験から得た。別の 1 試験で、健康被験者にペグセタコプランを単回静脈内投与後の PK を評価した。健康被験者を対象とした 1 試験（APL2-102 試験）は日本人を対象として実施した。発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした 1 試験（APL2-302 試験）には日本人被験者が含まれた。これらの試験では以下に示す範囲の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。

健康被験者：

- 単回皮下投与：45～1440 mg

- 反復皮下投与：30～360 mg 1 日 1 回×4 週間、2600 mg 週 1 回×4 週間、1080～1300 mg 週 2 回×4 週間

腎機能障害を有する被験者：

- 単回皮下投与：270 mg

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者：

- 反復皮下投与：180 mg 1 日 1 回、270～360 mg 1 日 1 回、1080 mg 週 2 回（申請用法・用量）又は臨床上必要であれば 3 日に 1 回

これらの臨床試験に加えて、心拍数で補正した QT 間隔（QTc）の評価、母集団 PK 解析及び曝露－反応（E-R）解析を実施し、本概要に含めた。

2.7.2.1.2　ペグセタコプランの主な臨床薬理学的特性

包括的な臨床薬理評価から、以下に示すペグセタコプランの特性が示された。

薬物動態：

- 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［最高血清中薬物濃度（C_{max}）及び時間 0 から無限時間までの濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）］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。
- 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り、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。
- 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。
- 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。

- 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（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。その結果、日本人被験者と外国人被験者との間で 180 mg 超の単回投与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場合でも（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。
- 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（日本人被験者を含む 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（CV）］は 706.33 µg/mL（15.13%）であった。ペグセタコプラン群のペグセタコプラン濃度は、Week 48 に 622.94 µg/mL（39.69%）であり、Week 48 まで濃度が維持されたことが示された。
- APL2-302 試験で無作為化投与期間中にエクリズマブを投与された全ての被験者では、ウォッシュアウト後の Week 16 にペグセタコプランは検出されなかった。Week 17 の非盲検投与期間でペグセタコプラン投与を開始した後、Week 22 までに定常状態に達し、Week 48 の血清中ペグセタコプラン濃度は 600.31 µg/mL（32.03%）であり、ペグセタコプラン群と同程度の薬物濃度が認められたことを示している。
- 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。

免疫原性：

- ペグセタコプランを投与した被験者で、抗ペグセタコプランペプチド抗体［すなわち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）反応］の発現はまれであった。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、初回の 4 週間の導入投与期間にペグセタコプランとエクリズマブの投与を受けていた。ペグセタコプランの濃度は Week 8 まで検出されなかったが、Week 16 に抗ペグセタコプランペプチド抗体が 1:10 の抗体価で陽性であることが確認された。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。
- APL2-308 試験でペグセタコプランの投与を受けた 46 名中 1 名（2.2%）で、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、抗体価は 1:<10 であった。この被験者はペグセタコプランの投与を 1 回受けた後追跡不能となった。本被験者からは他の血清検体を採

取できなかった。その他の被験者では、Day 1 の投与前又は試験中の他の来院時に、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なかった。

- 評価資料とした試験で、投与前に抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体が検出された被験者の割合が高かった（最大 82.5%）。しかし、治験薬投与下で発現した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、これらの反応の多くは一過性であった。APL2-302 試験（Week 48 まで）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 2 名であり、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 4 名であった。
- APL2-308 試験では、既存の抗 PEG 抗体のため、抗ペグセタコプランペプチド抗体よりも高い割合の抗 PEG 抗体が検出された。しかし、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 抗体を発現した被験者はほとんどいなかった。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、38 名が抗 PEG 抗体陽性であった。38 名中 7 名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。試験期間中に標準治療のみの投与を受けた被験者では、1 名に治験薬投与下で発現した抗 PEG 抗体が認められ、3 名に治験薬投与下で増強した抗 PEG 抗体が認められた。
- APL2-102 試験に組み入れられた日本人 20 名のうち、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。抗 PEG 抗体は 17 名（85.0%）に認められたが、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%）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。
- 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。日本人被験者で、既存の抗 PEG 抗体のために抗 PEG 抗体が検出されたが、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%）。全体集団 80 名のうち、治験薬投与下で増強した抗 PEG 抗体が確認された被験者は 4 名（5.0%）であった。
- 中和抗体（NAb）を含む ADA による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への明確な影響はいずれも認められなかった。

薬力学：

- APL2-302 試験で、ベースライン時に、総溶血補体価（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（それぞれ 9.9 及び 11.6 U/mL）。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、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。
- 代替経路補体活性（AH50/AP50）（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%以上の低下が認められ、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。
- APL2-302 試験で、ペグセタコプラン群では、無作為化投与期間を通して AH50 値が上昇し、Week 16 に 67.7 U/mL、Week 48 に 77.9 U/mL まで上昇し続けた。一方、エクリズマブ／ペグセタコプラン群では、Week 16 にベースラインから 45.3 U/mL までわずかに上昇し、その後、ペグセタコプランによる非盲検投与後、Week 48 に 78.1 U/mL まで著しく上昇した。Week 48 の AH50 値は両群間で類似しており、健康被験者の参考値（平均）の 66%に近かった。
- APL2-302 試験で、日本人部分集団では、Week 48 にエクリズマブ／ペグセタコプラン群で AH50 値のベースラインからのわずかな低下が認められたが、Week 48 にデータが得られた日本人被験者数が限られているため、確固たる結論は得られていない。
- 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補体 C3（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。
- APL2-302 試験で、全体集団及び外国人部分集団のペグセタコプラン群の C3 の平均値は、Week 48 までベースラインと比較して約 250%高値を維持した。日本人部分集団の結果は全体集団及び外国人部分集団の結果と一貫していた。Week 17 にペグセタコプラン及びエクリズマブの投与に切り替えた後のエクリズマブ／ペグセタコプラン群では、全体集団、外国人部分集団及び日本人部分集団で、ペグセタコプランの反復投与により C3 濃度の平均値が増加した。エクリズマブ／ペグセタコプラン群の Week 48 の C3 濃度の平均値は、全体集団及び外国人部分集団でベースラインと比較して約 230%高値を示し、ペグセタコプラン群と同程度であった。全体集団、外国人部分集団及び日本人部分集団の結果は一貫していた。ベースラインからの変化量はペグセタコプラン群と一貫し、全体集団、外国人部分集団及び日本人部分集団で類似していた。
- APL2-308 試験の結果は以下のとおりであった。
  - いずれの治療群でも、CH50 の平均値に意味のある変化は認められなかった。
  - ペグセタコプラン群及び標準治療／ペグセタコプラン切替え群の AH50 の平均値は、ペグセタコプランの投与後に低下した。Week 26 時点のペグセタコプラン群の AH50 の平均値は、健康被験者の参考値（平均）の約 50%であり、代替経路補体活性阻害によるペグセタコプランの効果持続を示唆している。標準治療群の AH50 の平均値は、ベースライン時からわずかに上昇した。
  - ペグセタコプラン群及び標準治療／ペグセタコプラン切替え群の C3 の平均値は、ペグセタコプランの投与開始後上昇し、ペグセタコプラン群ではその濃度を Week 6 から

Week 26 まで維持した。Week 26 時点でのペグセタコプラン群の C3 濃度の平均値は、ベースラインより約 280%高かった。本結果により、ペグセタコプランは C3 に作用し、その血中 CL を低下させることが示された。標準治療群の C3 の平均値は、比較的変化しなかった。

2.7.2.1.2.1　ペグセタコプランとの薬物相互作用の可能性

In vitro の吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）に関する試験で、以下の知見が得られた。

- ペグセタコプラン（6 mg/mL 以下）は、評価した全てのチトクローム P450（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しない。
- ペグセタコプラン（6 mg/mL 以下）は、評価した CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A4）を誘導しない。
- 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）の基質又は阻害剤ではない。

これらの in vitro ADME 試験の結果から、ペグセタコプランは臨床投与で薬物相互作用（DDI）を生じる可能性が低いことが示された。

2.7.2.1.3　薬物相互作用の可能性を評価した臨床試験

In vitro ADME 試験の結果から DDI が生じる可能性は低いことが示されたため、臨床 DDI 試験を実施しなかった。

2.7.2.1.4　ペグセタコプラン薬物動態-心電図解析

ペグセタコプランの PK-心電図解析で、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。

2.7.2.1.5　母集団薬物動態解析

- 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及び一次消失過程を伴う 1 コンパートメントの母集団 PK モデルにより、健康成人、腎機能障害を有する成人及び発作性夜間ヘモグロビン尿症成人患者でのペグセタコプランの血清中濃度－時間プロファイルが適切に記述された。
- 皮下投与時のバイオアベイラビリティ（F1）は溶液製剤（ソルビトール、マンニトール及びデキストロース）では 76.6%と推定され、凍結乾燥製剤（94.7%）の方が高かった。
- 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。
- ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回皮下投与の有効半減期は、発作性夜間ヘモグロビン尿症成人患者では 8.0 日と推定されたのに対し、健康成人では 10.1 日と推定された。

- C3 濃度はペグセタコプランの CL 及び分布容積に対して時間依存的に影響した。定常状態でのペグセタコプランの曝露量［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、C3 の経時的な中央値と比較して、C3 濃度 5 パーセンタイルで約 6%低く、C3 濃度 95 パーセンタイルで約 4%高かった。
- 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。CL 及び分布容積はいずれも体重の増加に伴い非線形に増大し、高体重ではペグセタコプランの曝露量が低値になると予測される。定常状態での 1 週間の $C_{max,ss}$ 及び $C_{avg,ss}$ の予測値は、基準とした 70 kg の被験者と比較して、体重が 5 パーセンタイル（54 kg）の被験者では約 15%高く、95 パーセンタイル（95 kg）の被験者では約 15%低い。
- 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、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）のベースライン値、エクリズマブの併用投与、並びに ADA は、ペグセタコプランの PK パラメータに対し統計的に有意な影響を示さなかった。

2.7.2.1.6　薬物動態／薬力学解析

2.7.2.1.6.1　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（CFB）（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。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%以上に達すると予測され、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。ベースラインからのヘモグロビン値の上昇が比例的であるため、ベースラインのヘモグロビン値が低値であるほど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予想される。

2.7.2.1.6.2　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乳酸脱水素酵素（LDH）値との E-R 関係も十分に説明された。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 の中央値は、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。この投与レジメンによる 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。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と予想される。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

本項では、ヒト生体試料を用いた in vitro 試験並びに個々の臨床薬理試験で得られた PK 及び PD の結果を示す。個々の臨床薬理試験で得られた免疫原性の結果は第 2.7.2.4 項に示す。本概要では、PD の結果として補体 PD バイオマーカー（CH50、AH50/AP50 及び C3）のみを示す。ヘモグロビン、LDH、赤血球の C3 沈着及び赤血球クローン分布などの他の PD バイオマーカーの結果は第 2.7.3 項に示した。

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いて実施した In Vitro 試験

in vitro 試験で、ペグセタコプランがヒト CYP 酵素を阻害又は誘発する可能性、並びにヒト薬物トランスポーターの基質又は阻害剤として作用する可能性を評価した。これらの試験及びその結果の要約を表 2.7.2-1 に示し、各試験の詳細な叙述を以下に示す。

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いて実施した In Vitro 試験の要約

Study ID	Objective	Pegcetacoplan concentration	Incubation time	Key findings
Potential to Inhibit Human Cytochrome P450 Enzymes				
17COTX-003 (Section 2.7.2.2.1.2.1)	Evaluation of inhibitory potential of pegcetacoplan towards human hepatic microsomal cytochrome P450 enzymes	0.01 to 6 mg/mL	10 minutes for all assays except CYP3A4/5 (5 min)	Pegcetacoplan showed no direct or metabolism-dependent inhibition of the CYP enzyme isoforms tested (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4/5). These data suggest that pegcetacoplan has a low potential for inhibition of the metabolism of drugs which are substrates of these CYP isoforms.
Potential to Induce Human Cytochrome P450 Enzymes				
17COTX-001 (Section 2.7.2.2.1.2.2)	Evaluation of cytochrome P450 induction following exposure of primary cultures of human hepatocytes to pegcetacoplan	0.6 to 6 mg/mL	72 hours	Pegcetacoplan showed no induction of CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 at the mRNA levels or catalytic activities. The data from this study suggested that pegcetacoplan has low potential to induce the metabolism of drugs that are substrates of these CYP P450s.
Potential as Substrate and/or Inhibitor for Human Drug Transporters				
17COTX-002 (Section 2.7.2.2.1.3)	Evaluation of pegcetacoplan as a substrate and/or inhibitor of a panel of human drug transporters	0.06 to 0.6 mg/mL for uptake transporters 0.6 to 6 mg/mL for efflux transporters	5 minutes (uptake transporters) or 2 hours (efflux transporters)	Pegcetacoplan was neither a substrate nor an inhibitor of the human uptake transporters OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, and OATP1B3. Pegcetacoplan was neither a substrate nor an inhibitor of the human efflux transporters P-gp and BCRP. Results from this study suggest that pegcetacoplan has low potential to alter the cellular uptake of drugs that are substrates of these transporter systems.

Abbreviations: CYP = cytochrome P450; mRNA = messenger RNA.
Sources: M4.2.2.4-2 17COTX-001 ([redacted] 8365514) Final Report, M4.2.2.4-3 17COTX-002 ([redacted] 8365515) Final Report, M4.2.2.4-1 17COTX-003 ([redacted] 8365516) Final Report.

2.7.2.2.1.1 タンパク結合

ペグセタコプランのペプチド部分は C3 に結合し、補体カスケードを幅広く阻害する（第 2.6.2 項）。ペグセタコプランと C3 は循環血中で結合するため、血漿タンパク結合試験は実施していない。ペグセタコプラン濃度及び C3 濃度はいずれも全ての臨床薬理試験でモニタリングされた。ペグセタコプランの構造（直鎖状で 40 kDa の PEG 部分に同一の環状ペプチド 2 分子が結合している）から、赤血球に分布する可能性は低いと考えられる。

2.7.2.2.1.2 代謝阻害／誘導試験

In vitro 試験 2 試験で、ペグセタコプランが種々の CYP 分子種を阻害又は誘導する可能性を評価した（それぞれ 17COTX-003 試験及び 17COTX-001 試験）。試験及び結果を以下に示す。

2.7.2.2.1.2.1 ペグセタコプランが In Vitro のヒト肝ミクロソーム中で CYP 分子種を阻害する可能性（17COTX-003 試験）

複数の CYP 分子種に対するペグセタコプランの作用を、ヒト肝ミクロソームを用いて検討した（M4.2.2.4-1 17COTX-003）。0.01、0.0249、0.0622、0.155、0.387、0.965、2.41 及び 6 mg/mL の濃度で、ペグセタコプランの CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 の直接又は時間依存的阻害剤としての可能性を評価した。各分子種に特異的なプローブ基質をそれぞれの Km 濃度で用いて、各分子種による代謝物の生成速度を液体クロマトグラフィータンデム質量分析法でモニタリングした。

ペグセタコプランは、評価した全ての CYP 酵素に対して直接又は時間依存的阻害を示さなかった（表 2.7.2-2）。評価した CYP 酵素に対して 50%以上の阻害が認められなかったため、50%阻害濃度（IC_{50}）を算出しなかった。陽性対照の挙動が予測されたとおりであったことから、本アッセイは正常に機能したことが確認された。これらのデータから、被験者でペグセタコプランがこれらの CYP 分子種の阻害剤となる可能性は低い。

表 2.7.2-2 ペグセタコプランによるヒト肝 CYP の阻害の要約

Cytochrome P450 isoenzyme	Activity assay	Direct inhibition	Metabolism-dependent inhibition
CYP1A2	Phenacetin *O*-deethylase	Not observed	Unlikely
CYP2B6	Bupropion hydroxylase	Not observed	Not observed
CYP2C8	Amodiaquine N-deethylase	Not observed	Not observed
CYP2C9	Tolbutamide 4-hydroxylase	Not observed	Not observed
CYP2C19	S-Mephenytoin 4′-hydroxylase	Not observed	Not observed
CYP2D6	Dextromethorphan O demethylase	Not observed	Not observed
CYP3A4/5	Midazolam 1′-hydroxylase	Not observed	Not observed
CYP3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylase	Not observed	Not observed

Source: M4.2.2.4-1 Study 17COTX-003 report ,Table 1.

2.7.2.2.1.2.2 ペグセタコプランが In Vitro のヒト初代肝細胞中で CYP 分子種を誘導する可能性（17COTX-001 試験）

ヒト肝細胞をペグセタコプランに曝露後に特定の CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4）の誘導の程度を測定し、典型的な誘導剤（それぞれオメプラゾール、フェノバルビタール及びリファンピシン）の結果と比較した。

ドナー3 名に由来する初代培養肝細胞を、0.6、2 及び 6 mg/mL 濃度のペグセタコプラン、典型的な誘導剤又は代表的な溶媒対照に 72 時間曝露させた。曝露中、添加溶液を 24 時間ごとに交換した。適切なプローブ基質を 1 時間インキュベートし、液体クロマトグラフィータンデム質量

分析法を用いて関連代謝物の生成速度を測定することにより、CYP 特異的酵素活性を評価した。

陽性対照はいずれも有意に CYP を誘導し、判定基準を満たした。ペグセタコプランは 6 mg/mL の濃度まで CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 値又は活性の誘導を示さず、被験者でペグセタコプランによりこれらの CYP 分子種が誘導され臨床的に DDI が生じる可能性が低いことが示された。

2.7.2.2.1.3　ペグセタコプランのヒト薬物トランスポーターの基質又は阻害剤としての評価（17COTX-002 試験）

ペグセタコプランがヒト取り込みトランスポーター（OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3）及びヒト排出トランスポーター（P-gp 及び BCRP）の基質又は阻害剤であるか否かを評価した。本試験では、ヒトトランスポーターを過剰発現させ、正常に機能することが確認されている哺乳類細胞株［ヒト胎児由来腎臓（HEK）細胞及びヒト結腸癌由来細胞（Caco-2）］を用いて、プローブ基質と共に適切な陽性及び陰性対照を用いて確認した。

ヒト取り込みトランスポーター－OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3

溶媒又は選択的阻害剤の存在下での各トランスポーター又はベクター対照によるペグセタコプラン（60 及び 600 µg/mL）の取り込みを、取り込み試験手順に従って実施した。溶媒又は選択的阻害剤の存在下での各トランスポーター及びベクター対照によるプローブ基質の取り込みを対照として実施した。

各トランスポーターによるプローブ基質の取り込みを、a）溶媒、b）選択的阻害剤、c）ペグセタコプラン（60 及び 600 µg/mL）の存在下で、取り込み試験手順に従って実施した。ベクター対照によるプローブ基質の取り込みも対照として実施した。ヒト取り込みトランスポーターの基質又は阻害剤としてのペグセタコプランの要約を表 2.7.2-3 に示す。

表 2.7.2-3　ヒト薬物トランスポーターの基質又は阻害剤としてのペグセタコプランの要約

Transporter	Substrate	Inhibitor	IC_{50}
OAT1	No	No	ND
OAT3	No	No	ND
OCT2	No	No	ND
OATP1B1	No	No	ND
OATP1B3	No	No	ND
P-gp	No	No	No inhibition detected[a]
BCRP	No	No	ND

Abbreviations: IC_{50} = concentration required to achieve 50% inhibition; ND = not determined.
[a] An IC_{50} assay was conducted on the basis of initial assay results, using test article concentrations from 20 to 20,000 µg/mL.
Source: M4.2.2.4-3 Study 17COTX-002 report, Table 1.

ヒト排出トランスポーター：P-gp 及び BCRP

Caco-2 細胞を用いて、ペグセタコプランが P-gp 及び BCRP の基質又は阻害剤であるか否かを評価した。

各トランスポーターについて、被験物質（60 及び 600 µg/mL）の見かけの透過性を、溶媒又は選択的阻害剤の存在下で排出試験手順に従って評価した。並行して陰性阻害剤を評価し、相互作用の特異性を確認した。各プローブ基質の透過性を、対照として溶媒又は既知の阻害剤の存在下で評価した。

各トランスポーターについて、プローブ基質の見かけの透過性を、(a) 溶媒、(b) 選択的阻害剤、(c) 被験物質（600 及び 6000 µg/mL）の存在下で排出試験手順に従って評価した。ヒト排出トランスポーターの基質又は阻害剤としてのペグセタコプランの要約を表 2.7.2-3 に示す。P-gp の IC_{50} を決定するため、初回の阻害試験の結果に基づき、20、60、200、600、2000、6000 及び 20,000 µg/mL 濃度被験物質存在下で、^{3}H-ジゴキシンの輸送を指標として排出試験を実施した。

結論として、ペグセタコプランは本試験の実験条件下でトランスポーターである OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、P-gp 及び BCRP の基質及び阻害剤ではなかった。

2.7.2.2.1.4　代謝及び排泄

ペグセタコプランは直鎖状で 40 kDa の PEG 分子の両端に同一のペンタデカペプチド 2 分子が共有結合した構造である。他の PEG 化タンパク質／ペプチド複合体と同様に（Baumann 2014；Hydery 及び Coppenrath 2019）、ペグセタコプランの代謝には主に異化経路が関与すると考えられる。ペグセタコプランは内因性プロテアーゼによってより小さいペプチドーPEG 複合体、ペプチド、及び最終的にアミノ酸に分解されると考えられる。ペプチドはタンパク質分解によって代謝され、細胞取り込み又は腎臓ろ過によって排泄されることが知られている（Baumann 2014；Carone 1979；Hydery 及び Coppenrath 2019）。5 kDa 超の PEG 分子は通常、ほとんど代謝を受けずに腎排泄される（Ivens 2015；Tibbitts 2016）。

ペグセタコプランの分布を評価するため、交差反応種であるカニクイザルを用いて、放射標識体の生体内分布試験（M4.2.2.2-1 17MTX-001 試験）を実施した。PEG 化ペプチドの排泄に関する既知のデータと一貫して、本試験の 21 日間での排泄の主要経路は尿中排泄（平均 44.55%）であり、糞中排泄は少なかった（平均 3.83%）。腎機能障害を有する被験者を対象とした試験では、対照とした健康被験者と比較して高度腎機能障害はペグセタコプランの PK に影響しないことが示された（M5.3.3.3.1 APL2-CP-PV-205）。

要約すると、in vitro 試験の結果及びペグセタコプランの ADME 特性評価から、ペグセタコプランは CYP 又は薬物トランスポーターを介して併用薬との DDI を生じる可能性は低いことが示された。

2.7.2.2.2　臨床薬理試験

PK エンドポイントを設定したペグセタコプランの臨床試験は 11 試験であった。これらの試験は健康被験者（5 試験：M5.3.3.1.3 APL-CP0713-1、M5.3.3.1.2 APL2-CP-HV-401、M5.3.3.1.1 APL-

CP1014、M5.3.3.1.4 APL2-101 及び M5.3.3.3.2 APL2-102）、腎機能障害を有する被験者（1 試験：M5.3.3.3.1 APL2-CP-PV-205）及び発作性夜間ヘモグロビン尿症患者（5 試験：M5.3.3.2.1 APL-CP0514、M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204、M5.3.5.2.1 APL2-202、M5.3.5.1.1-2 APL2-302 及び M5.3.5.4.1 APL2-308）を対象として実施した。

健康被験者を対象とした臨床薬理試験

単回投与試験

- APL2-102 試験：日本人健康被験者を対象としたペグセタコプランの二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回漸増投与、第 I 相試験（皮下注射）
- APL-CP0713-1 試験：健康成人被験者を対象とした、ペグセタコプランを皮下投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回漸増投与試験（皮下注射）
- APL2-CP-HV-401 試験：健康被験者を対象とした、ペグセタコプランを静脈内投与したときの二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回漸増投与、第 I 相試験（静脈内注射）

反復投与試験

- APL-CP1014 試験：健康被験者を対象としたペグセタコプランの二重盲検、無作為化、反復漸増投与、第 I 相試験（皮下注射）
- APL2-101 試験：健康被験者にペグセタコプランを 1 日 1 回、週 2 回及び週 1 回投与したときの二重盲検、無作為化、第 I 相試験（シリンジポンプを用いた皮下注入）

特別な集団を対象とした臨床薬理試験

- APL2-CP-PV-205 試験：腎機能障害患者を対象としたペグセタコプランの薬物動態への影響を評価する単回投与、非盲検、第 I 相試験（皮下注射）

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

第 Ib 相

- APL-CP0514 試験：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を標準治療に追加投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する非盲検、単回及び反復漸増投与試験（皮下注射／シリンジポンプを用いた皮下注入）
- APL2-CP-PNH-204 試験：発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する被験者を対象としたペグセタコプラン皮下投与の安全性、予備的な有効性、及び薬物動態を評価する第 Ib 相、非盲検、反復漸増投与、パイロット試験（皮下注射／シリンジポンプを用いた皮下注入）

第 II 相

- APL2-202 試験：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皮下投与の安全性、有効性及び薬物動態を評価する非盲検、反復投与、第 IIa 相試験（シリンジポンプを用いた皮下注入）

第 III 相

- APL2-302 試験：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有効性及び安全性を評価する無作為化、多施設共同、非盲検、第 III 相比較試験（シリンジポンプを用いた皮下注入）
- APL2-308 試験：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有効性及び安全性を評価する無作為化、多施設共同、非盲検、第 III 相比較試験（シリンジポンプを用いた皮下注入）

全ての臨床薬理試験の一覧表を表 2.7.2-39 に示す。全ての臨床薬理試験で得られた PK パラメータの要約を表 2.7.2-4 に示す。

QTc 解析、母集団 PK 解析及び E-R 解析はそれぞれ M5.3.5.3.1 APL-EX20-CP-004、M5.3.3.5.1 APL-EX20-CP-002 及び M5.3.5.3.2 APL-EX20-CP-003 に個別に示した。

表 2.7.2-4　臨床薬理試験で得られた PK パラメータの要約

Study ID	Type of study	ROA	Regimen	Doses (mg)	PK parameters Geometric mean (%CV) or *arithmetic mean (±SD)* or median [range]					
					t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·h/mL) or $AUC_{\tau,ss}$ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F or CL (L/h)	V_z/F or V_z (L)
Study CP0713-1	HV/SAD non-Japanese	SC	Single dose	45	144 [72, 168]	5.8 (34.1)	2611 (28.8)	194 (17.9)	0.017 (28.8)	4.82 (28.2)
				90	108 [96, 168]	24 (36.4)	8096 (18.2)	223 (18.3)	0.011 (18.2)	3.58 (14.4)
				180	144 [96, 408]	31 (9.3)	13,520 (7.4)	211 (20.4)	0.013 (7.4)	4.04 (13.5)
				360	108 [96, 144]	72 (26.3)	28,930 (18.3)	203 (10.1)	0.012 (18.3)	3.64 (25.6)
				720	132 [96, 144]	139 (11.6)	59,040 (12.4)	235 (6.3)	0.012 (12.4)	4.13 (17.2)
				1440	108 [72, 144]	249 (19.6)	97,320 (12.6)	209 (4.4)	0.015 (12.6)	4.45 (9.3)
Study 102	HV Japanese	SC	Single dose	180	144 [120, 168]	*40 (±4.7)*	*18,430 (±1644)*	241 [211, 268]	*0.010 (±0.001)*	*3.41 (±0.516)*
				360	192 [120, 241]	*65 (±17.1)*	*32,160 (±3763)*	246 [233, 257]	*0.011 (±0.001)*	*4.02 (±0.644)*
				720	132 [120, 168]	*146 (±9.4)*	*67,460 (±7468)*	226 [90, 287]	*0.011 (±0.001)*	*3.11 (±1.031)*
				1440	156 [72, 168]	*249 (±63.5)*	*115,700 (±24240)*	211 [197, 244]	*0.013 (±0.003)*	*3.98 (±0.766)*

Study ID	Type of study	ROA	Regimen	Doses (mg)	PK parameters Geometric mean (%CV) or *arithmetic mean (±SD)* or median [range]					
					t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·h/mL) or $AUC_{T,ss}$ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F or CL (L/h)	V_z/F or V_z (L)
Study 401	HV non-Japanese	IV	Single dose	200	1.0 [1, 12]	60 (26.7)	16,040 (28.4)	201 [183, 234]	0.012 (28.4)	3.66 (30.3)
				600	1.0 [0.5, 1]	193 (23.3)	51,270 (14.5)	222 [217, 263]	0.012 (14.5)	3.89 (21.0)
				1500	2.5 [0.5, 4]	562 (13.2)	117,000 (12.4)	205 [187, 239]	0.013 (12.4)	3.85 (8.8)
				2300	1.0 [1]	701 (17.3)	174,000 (17.7)	285 [203, 302]	0.013 (17.7)	4.94 (13.2)
Study CP1014	HV/MAD non-Japanese	SC	QD × 28 days	30	3[a] [1, 8]	77 (7.1)	1654 (8.5)	198 (12.8)	0.018 (8.5)	5.18 (16.5)
				90	24[a] [2, 24]	256 (18.9)	5741 (17.6)	237 (10.4)	0.016 (17.6)	5.44 (11.7)
				180	14[a] [2, 24]	470 (13.3)	10,170 (9.4)	211 (15.5)	0.018 (9.4)	5.28 (7.0)
				270	8[a] [1, 24]	646 (31.2)	13,020 (13.4)	204 (11.6)	0.021 (13.4)	6.10 (17.1)

Study ID	Type of study	ROA	Regimen	Doses (mg)	PK parameters Geometric mean (%CV) or *arithmetic mean (±SD)* or median [range]					
					t_{max} (h)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·h/mL) or $AUC_{\tau,ss}$ (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F or CL (L/h)	V_z/F or V_z (L)
Study 101	HV non-Japanese	SC	QD	360	648[b] [600, 672]	*629 (±57.1)*	NC	206 (14.2)	NC	NC
			Twice weekly	1300	636[b] [600, 648]	*749 (±69.6)*	NC	222 (3.6)	NC	NC
			Once weekly	2600	576[b] [552, 648]	*856 (±148.2)*	NC	222 (12.3)	NC	NC
			Twice weekly	1080	624[b] [552, 672]	*685 (±107.8)*	NC	226 (11.2)	NC	NC
			Twice weekly	1080	636[b] [576, 672]	*726 (±44.7)*	NC	244 (15.0)	NC	NC
Study 205	Renal impairment non-Japanese	SC	Single dose	270	Control 144 [96, 336]	Control 39 (29.6)	Control 20,078 (22)	Control 259 [216, 301]	Control 0.013 (27.8)	Control 5.03 (37.5)
					Severe 156 [96, 240]	Severe 38 (32.1)	Severe 18,153 (21)	Severe 245 [169, 304]	Severe 0.015 (20.3)	Severe 4.97 (37.0)
Study CP0514	PNH patients non-Japanese	SC	QD up to 729 days	5 to 440	Trough samples only					
Study 204	PNH patients non-Japanese	SC	QD for 365 days	180 to 360	Trough samples only					
Study 202	PNH patients non-Japanese	SC	QD for 365 days	270	Trough samples only					
Study APL2-302	PNH patients non-Japanese and Japanese	SC	Twice weekly	1080	Trough samples only					
Study APL2-308	PNH patients non-Japanese	SC	Twice weekly	1080	Trough samples only					

Abbreviations: %CV = percentage coefficient of variation; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from zero to infinity; $AUC_{\tau,ss}$ = area under the concentration-time curve during a dosing interval at steady state; CL = clearance; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum concentration; HV = healthy volunteers; ID = identification; IV = intravenous; MAD = multiple

ascending dose; NC = not calculated; PK = pharmacokinetic; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; QD = once daily; ROA=route of administration; SAD = single ascending dose; SC = subcutaneous; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = time to maximum concentration; V_z = volume of distribution; V_z/F = apparent volume of distribution.
PK parameters for Day 28 are summarized for Study CP1014 and PK parameters of Days 22 through 29 are summarized for Study 101 in the table.
Terminal elimination half-life ($t_{1/2}$) is summarized as arithmetic mean [range] for Study 205 in the table.
[a] t_{max} calculated as time from the start of dosing on Day 28 to time of maximum observed serum concentration in multiple-dosing study of Study CP1014.
[b] t_{max} calculated as time from the start of dosing on Day 1 to time of maximum observed serum concentration over Days 22 through 29 (encompassing the final dosing week) in multiple-dosing study of Study 101.
Source: M5.3.3.1.3 APL-CP0713-1 CSR, M5.3.3.3.2 APL2-102 CSR, M5.3.3.1.2 APL2-CP-HV-401 CSR, M5.3.3.1.1 APL-CP1014 CSR, M5.3.3.1.4 APL2-101 CSR, M5.3.3.1.4 APL2-101 PK parameter post hoc report, M5.3.3.3.1 APL2-CP-PV-205 CSR, M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR, M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR, M5.3.5.2.1 APL2-202 CSR, M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR, M5.3.5.4.1 APL2-308 CSR. Values may be rounded for consistent presentation across studies.

2.7.2.2.2.1　健康被験者を対象とした臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1.1　日本人健康被験者を対象としたペグセタコプランの二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回漸増投与、第 I 相試験（APL2-102 試験）

APL2-102 試験は、日本人健康被験者を対象としてペグセタコプランの皮下投与の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価した二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回漸増投与試験であった。本試験は単一施設で実施した。

被験者を 4 つのコホートのいずれかに無作為に割り付けた。評価したコホートは以下のとおりである。

- コホート 1（N＝5）：ペグセタコプラン 180 mg 又は対応するプラセボの単回皮下注射（4：1）
- コホート 2（N＝5）：ペグセタコプラン 360 mg 又は対応するプラセボの単回皮下注射（4：1）
- コホート 3（N＝5）：ペグセタコプラン 720 mg 又は対応するプラセボの単回皮下注射（4：1）
- コホート 4（N＝5）：ペグセタコプラン 1440 mg 又は対応するプラセボの単回皮下注射（4：1）

表 2.7.2-39 に対象集団及び検体採取時点を示す。

2.7.2.2.2.1.1.1　薬物動態

血清中ペグセタコプランの PK パラメータの要約を表 2.7.2-5 に、コホート別の濃度（中央値）－時間プロファイルを図 2.7.2-1 に示す。ペグセタコプランは単回投与後、緩やかに吸収され、投与群全体の t_{max} の中央値は 5.5～8 日（132～192 時間）であった。これらの値は、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）の 4.5～6.0 日と比較してわずかに長かった。

$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の幾何平均値は用量に伴って増加し、曝露量は概ね用量に比例していた（表 2.7.2-5）。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）と比較して、C_{max} は同程度であった。$AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値は投与群全体で、日本人被験者の方が約 11%～37%高い傾向があり、低用量群（180 mg 群）で差が最も大きかった。低用量群を除いた日本人被験者の $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値は、外国人被験者より約 11%～19%高かった。日本人被験者間のばらつきは全般に小さくパラメータの CV は 40.5%以下で、外国人被験者で認められた結果と同様であった。

評価した用量範囲での CL/F の幾何平均値は 0.0098～0.0127 L/h であった。これらの値は外国人被験者（0.0122～0.0148 L/h）と比較してわずかに低かった。V_z/F の幾何平均値は 2.9～4.0 L で、概して外国人被験者で認められた結果と同様であった。$t_{1/2}$ の中央値は長く、210.5～245.8 時間（8.8～10.2 日）であった。これらの値は外国人被験者（8.4～9.6 日）と比較してわずかに長かった。

これらのデータから、180 mg を超える用量を単回皮下注射したときのペグセタコプランの PK に、日本人被験者と外国人被験者で意味のある差はないことが示された。このことは母集団 PK 解析（M5.3.3.5.1 APL-EX20-CP-002）でも裏付けられており、民族（日本人）はペグセタコプランの PK に意味のある有意な影響を及ぼさないことが示された。

表 2.7.2-5　APL2-102 試験の単回皮下注射後の日本人被験者での PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

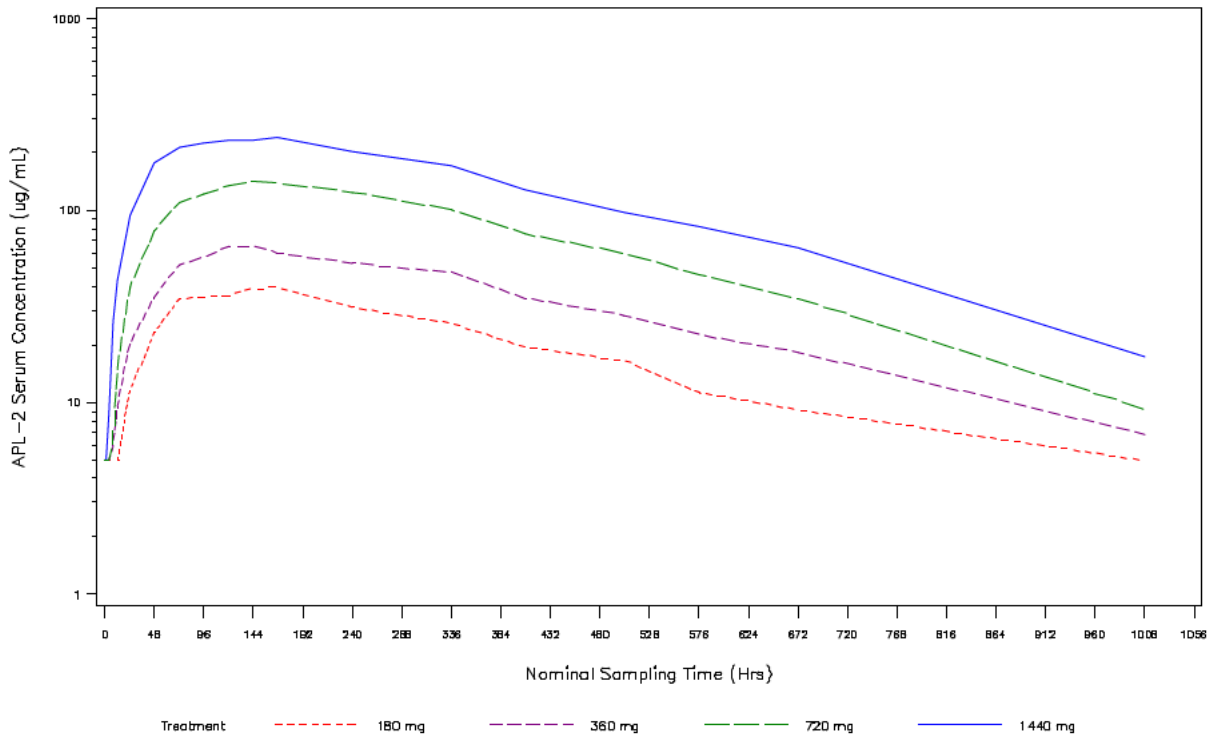
Parameter	Statistics	Pegcetacoplan dose			
		180 mg (N = 4)	360 mg (N = 4)	720 mg (N = 4)	1440 mg (N = 4)
C_{max} (μg/mL)	Geometric Mean (%CV)	40.02 (11.6)	62.71 (26.5)	146.0 (6.4)	242.1 (25.6)
T_{max} (h)	Median [Range]	144.3 [120-168]	191.9 [120-241]	132.0 [120-168]	156.0 [72.1-168]
$AUC_{0-\infty}$[a] (μg·h/mL)	Geometric Mean (%CV)	18380 (8.9)	31980 (11.7)	67150 (11.1)	113700 (20.9)
$t_{1/2}$ (h)	Geometric Mean (%CV)	NA (10.8)	NA (4.1)	NA (40.5)	NA (9.3)
CL/F (L/h)	Geometric Mean (%CV)	0.009795 (9.5)	0.01126 (12.8)	0.01072 (11.4)	0.01266 (23.0)
V_z/F (L)	Geometric Mean (%CV)	3.382 (15.1)	3.984 (16.0)	2.942 (33.2)	3.925 (19.3)

Abbreviations: %CV = percentage coefficient of variation; $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration-time curve from zero to infinity; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum concentration; N = number; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximum concentration; V_z/F = apparent volume of distribution.

[a] $AUC_{0-\infty}$ extrapolated portion was >20% in 3 subjects (2 at 180 mg; 1 at 720 mg)

Source: M5.3.3.3.2 APL2-102 CSR Table 14.2.2.

図 2.7.2-1　APL2-102 試験のペグセタコプラン血清中濃度の中央値の経時的推移（PK 解析対象集団）



BLQ values (<5 µg/mL) were set to 5 µg/mL.
Source: M5.3.3.3.2 APL2-102 CSR Figure 14.2.1.4 (semi-log plot).

2.7.2.2.2.1.1.2　PD パラメータ

CH50

投与群で CH50 値の一貫した変化は認められなかった。

AH50/AP50

1440 mg 群では AH50 の平均値のベースラインからの低下が認められ、Day 5 には約−40%の最大の低下を示し、その後は元に戻った。

C3

外国人被験者を対象とした APL-CP0713-1 試験で得られた結果と一貫して、C3 濃度の用量依存的な増加が認められた。最大平均変化率は Day 8 の 1440 mg 群での 92%であった。

2.7.2.2.2.1.2　健康成人被験者を対象とした、ペグセタコプランを皮下投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回漸増投与試験（APL-CP0713-1 試験）

APL-CP0713-1 試験は外国人健康被験者を対象としてペグセタコプラン皮下投与の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回漸増投与試験であった。本試験は単一施設で実施した。

表 2.7.2-39 に対象集団及び検体採取時点を示す。

被験者を以下の 6 つのコホートのいずれかに無作為に割り付けた。

- コホート 1（N＝6）：ペグセタコプラン 45 mg 又は対応するプラセボの単回皮下注射（4：2）
- コホート 2（N＝5）：ペグセタコプラン 90 mg 又は対応するプラセボの単回皮下注射（4：1）
- コホート 3（N＝5）：ペグセタコプラン 180 mg（皮下注射 2 回）又は対応するプラセボの単回皮下注射（4：1）
- コホート 4（N＝5）：ペグセタコプラン 360 mg（皮下注射 4 回）又は対応するプラセボの単回皮下注射（4：1）
- コホート 5（N＝5）：ペグセタコプラン 720 mg（皮下注射 5 回）又は対応するプラセボの単回皮下注射（4：1）
- コホート 6（N＝5）：ペグセタコプラン 1440 mg（皮下注射 10 回）又は対応するプラセボの単回皮下注射（4：1）

2.7.2.2.2.1.2.1　薬物動態

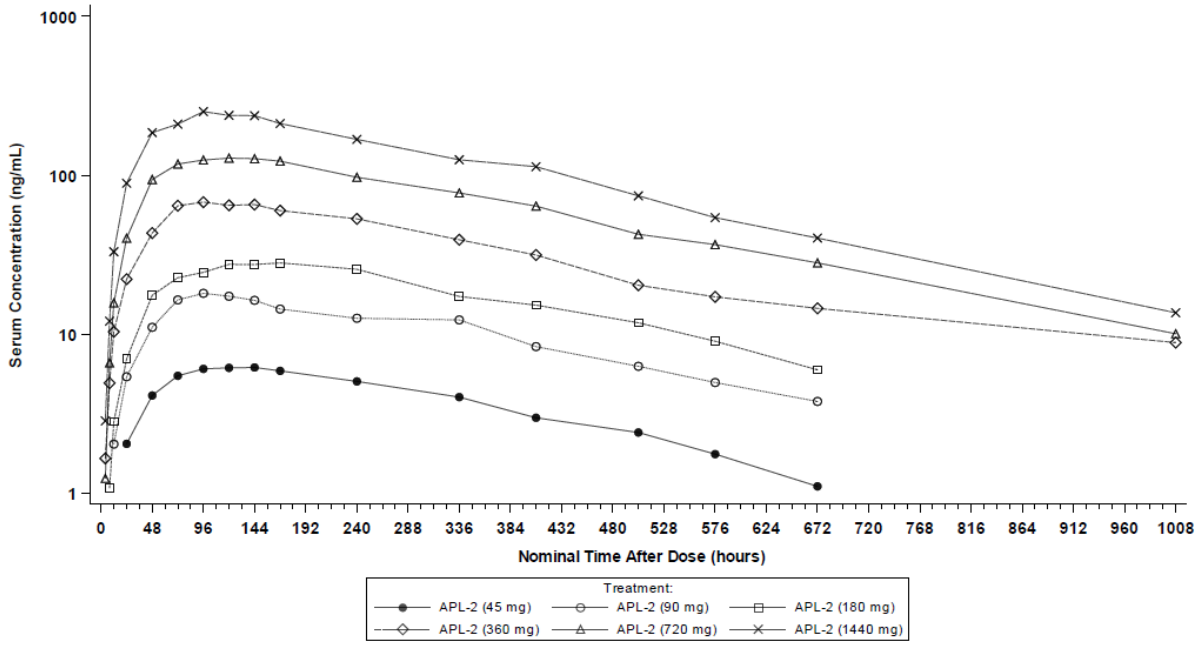
血清中ペグセタコプランの PK パラメータの要約を表 2.7.2-6 に示し、コホート別の濃度（中央値）－時間プロファイルを図 2.7.2-2 に示す。ペグセタコプラン単回投与後の投与群全体の t_{max} は 108～144 時間（4.5～6 日）であった。$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の幾何平均値は用量と共に増加し、特に高用量（180～1440 mg）で、曝露量は概ね用量に比例した（表 2.7.2-6）。被験者間のばらつきは全般に小さく、パラメータの CV は 36%以下であった。評価した用量範囲での CL/F の幾何平均値は 0.0111～0.0172 L/h、V_z/F の幾何平均値は 3.6～4.8 L、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 193.8～234.8 時間（8.1～9.8 日）であった。CL/F 値及び $t_{1/2}$ 値は用量レベル全体で一貫しており、最低用量（45 mg）では、CL/F 値はわずかに高値の傾向を、$t_{1/2}$ はわずかに低値の傾向を示した。分布容積は投与群全体で一貫していた。

表 2.7.2-6　APL-CP0713-1 試験の単回皮下注射後の薬物動態パラメータの要約（PK 解析対象集団）

Parameter	Statistics	Pegcetacoplan dose					
		45 mg N = 4	90 mg N = 4	180 mg N = 4	360 mg N = 4	720 mg N = 4	1440 mg N = 4
C_{max} (µg/mL)	Geometric Mean (%CV)	5.8 (34.1)	24.0 (36.4)	31.0 (9.3)	72.0 (26.3)	139 (11.6)	249 (19.6)
t_{max} (h)	Median [Range]	144 [72-168]	108 [96-168]	144 [96-408]	108 [96-144]	132 [96-144]	108 [72-144]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·h/mL)	Geometric Mean (%CV)	2611 (28.8)	8096 (18.2)	13,520 (7.4)	28,930 (18.3)	59,040 (12.4)	97,320 (12.6)
$t_{1/2}$ (h)	Geometric Mean (%CV)	194 (17.9)	223 (18.3)	211 (20.4)	203 (10.1)	235 (6.3)	209 (4.4)
CL/F (L/h)	Geometric Mean (%CV)	0.0172 (28.8)	0.0111 (18.2)	0.0133 (7.4)	0.0124 (18.3)	0.0122 (12.4)	0.0148 (12.6)
V_z/F (L)	Geometric Mean (%CV)	4.82 (28.2)	3.58 (14.4)	4.04 (13.5)	3.64 (25.6)	4.13 (17.2)	4.45 (9.3)

Abbreviations: %CV=percentage coefficient of variation; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from zero to infinity; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum concentration; N = number; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = time to maximum concentration; V_z/F = apparent volume of distribution.
Source: M5.3.3.1.3 APL-CP0713-1 CSR Table 14.2.1.2.

図 2.7.2-2　APL-CP0713-1 試験のペグセタコプラン血清中濃度の中央値の経時的推移（PK 解析対象集団）



Source: M5.3.3.1.3 APL-CP0713-1 CSR Figure 14.2.1.2 (semi-log plot).

2.7.2.2.2.1.2.2　PD パラメータ

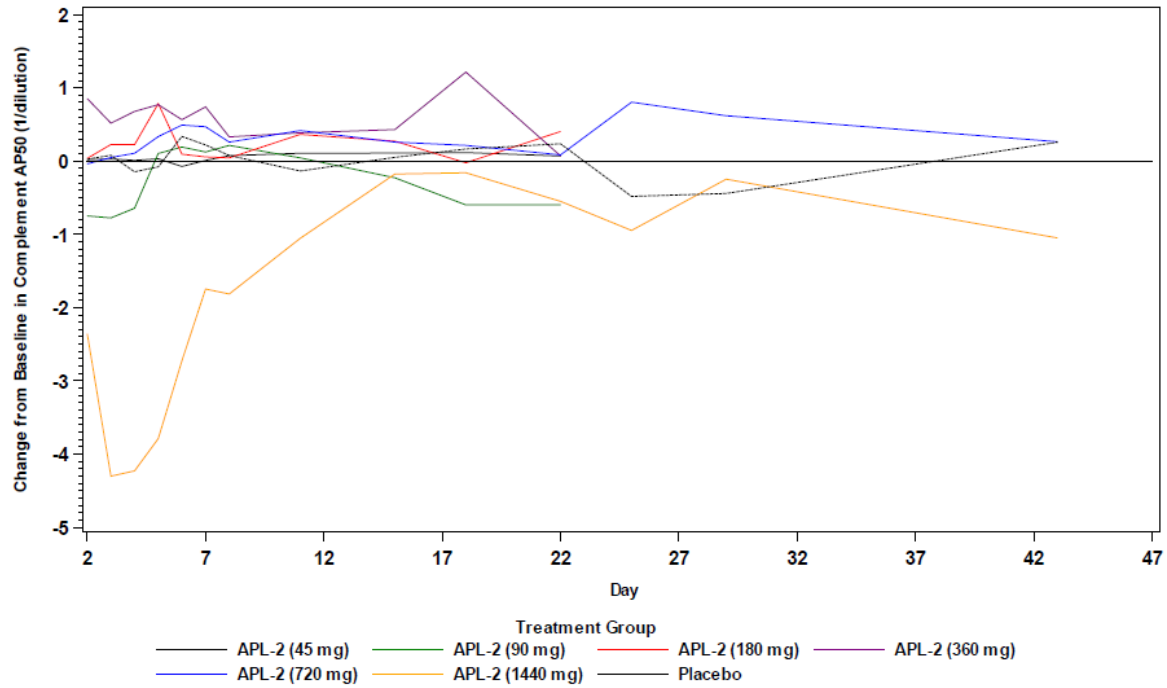
CH50

プラセボと比較してペグセタコプラン投与により CH50 に対する影響は認められなかった。

AH50/AP50

ペグセタコプランの 720 mg 以下の用量では AP50 に対する影響は認められなかったが、最高用量の 1440 mg ではベースラインからの低下が認められた（図 2.7.2-3）。単回投与後、AP50 は Day 3 に最低値となり、ベースラインからの平均低下率は 57%で、Day 15 までにベースラインに戻った。AP50 のベースラインからの平均低下率の最大値について、ペグセタコプラン 1440 mg 群とプラセボ群との差は統計的に有意であった（*P*=0.041）。

図 2.7.2-3　APL-CP0713-1 試験のコホート別の Day 2～43 での AP50 の平均値のベースラインからの変化量（PD 解析対象集団）

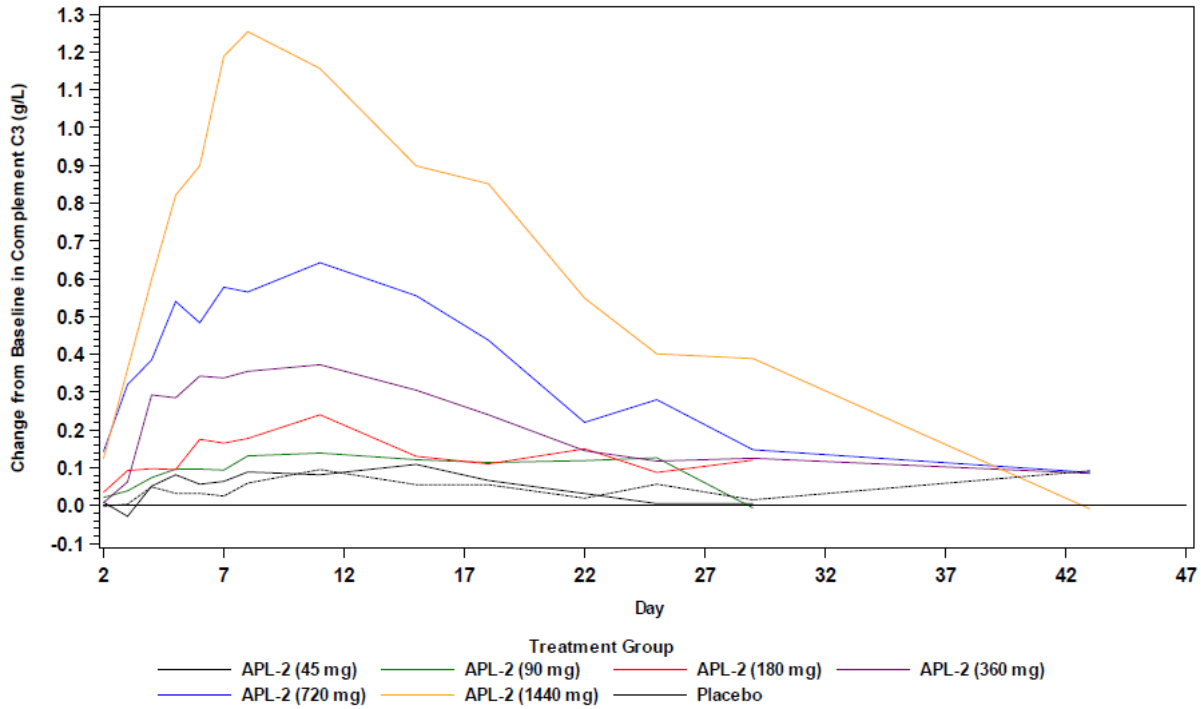


Source: M5.3.3.1.3 APL-CP0713-1 CSR Figure 14.2.2.7 (linear plot).

C3

血清中の C3 濃度は用量依存的に増加し（図 2.7.2-4）、360、720 及び 1440 mg 群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に増加した（*P*＜0.001）。単回投与約 1 週間後に、1440 mg 群でベースラインからの平均増加率が最大（約 113%）となった。C3 濃度はピークに達した後、ベースライン値に戻った。

図 2.7.2-4　コホート別の Day 2～42 の C3 の平均値のベースラインからの変化量（APL-CP0713-1 試験）（PD 解析対象集団）



Source: M5.3.3.1.3 APL-CP0713-1 CSR Figure 14.2.2.11 (linear plot).

2.7.2.2.2.1.3　健康被験者を対象とした、ペグセタコプランを静脈内投与したときの二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回漸増投与、第 I 相試験（APL2-CP-HV-401 試験）

APL2-CP-HV-401 試験は外国人健康被験者を対象としたペグセタコプラン静脈内投与の二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回漸増投与試験であった。各被験者を各投与量群に無作為に割り付け、シリンジポンプを使用して約 30 分かけて投与した。本試験では以下の 4 つのコホートを評価した。

- コホート 1：ペグセタコプラン 200 mg 又は対応するプラセボの単回静脈内注射（4：1）
- コホート 2：ペグセタコプラン 600 mg 又は対応するプラセボの単回静脈内注射（4：1）
- コホート 3：ペグセタコプラン 1500 mg 又は対応するプラセボの単回静脈内注射（4：1）
- コホート 4：ペグセタコプラン 2300 mg 又は対応するプラセボの単回静脈内注射（4：1）

試験期間全体の規定の時点で、PK、安全性、PD 及び免疫原性の連続した評価を実施した。

表 2.7.2-39 に対象集団及び検体採取時点を示す。

2.7.2.2.2.1.3.1　薬物動態

全ての投与群の PK パラメータを表 2.7.2-7 に示し、濃度－時間プロファイルを図 2.7.2-5 に示す。ペグセタコプラン 200～2300 mg を単回静脈内注射後、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ははっきりと用量に比例して増加した。CL 値の幾何平均値は投与群全体で同様であり、約 0.012 L/h であった。分

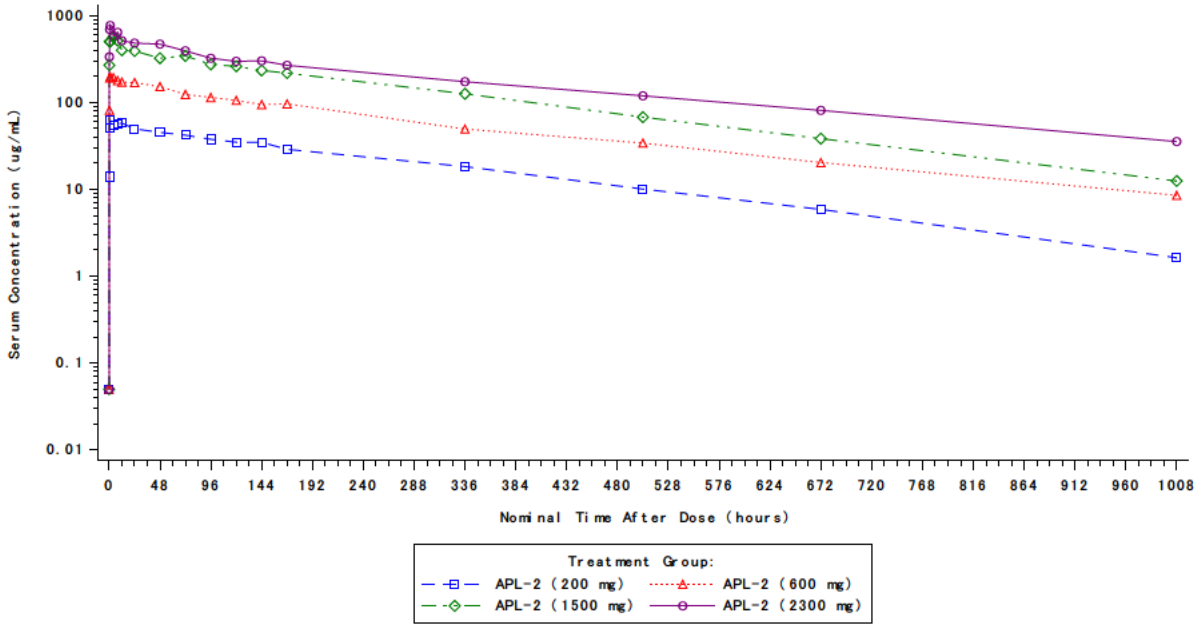
布容積の幾何平均値は投与群全体で同様であり、3.7～4.9 L であった。$t_{1/2}$ の中央値は 201～285 時間（8.4～11.9 日）と長く、全ての投与群で同様であり、APL-CP0713-1 試験の単回皮下注射後の結果と一貫した。全ての PK パラメータで被験者間のばらつきは全般に小さく、CV は 30%以下であり、皮下注射後に認められた結果と同様であった。

表 2.7.2-7　APL2-CP-HV-401 試験の単回静脈内注射後の PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

Parameter	Statistics	Pegcetacoplan dose			
		200 mg (N = 4)	600 mg (N = 4)	1500 mg (N = 4)	2300 mg (N = 3)
C_{max} (µg/mL)	Geometric mean	59.88	193.0	562.2	701.0
	(%CV)	(26.7)	(23.3)	(13.2)	(17.3)
t_{max} (h)	Median	1.0	1.0	2.5	1.0
	[Range]	[1-12]	[0.5-1]	[0.5-4]	[1]
AUC_{0-t} (µg·h/mL)	Geometric mean	15,480	48,630	112,900	162,500
	(%CV)	(28.1)	(15.2)	(11.9)	(14.7)
AUC_{0-inf} (µg·h/mL)	Geometric mean	16,040	51,270	117,000	174,000
	(%CV)	(28.4)	(14.5)	(12.4)	(17.7)
$t_{1/2}$ (h)	Median	201	222	205	285
	[Range]	[183-234]	[217-263]	[187-239]	[203-302]
CL (L/h)	Geometric mean	0.012	0.012	0.013	0.013
	(%CV)	(28.4)	(14.5)	(12.4)	(17.7)
V_z (L)	Geometric mean	3.7	3.9	3.9	4.9
	(%CV)	(30.3)	(21.0)	(8.8)	(13.2)

Abbreviations: %CV=percentage coefficient of variation; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from zero to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from zero to the last measurable concentration; CL = clearance; C_{max} = maximum concentration; IV = intravenous; N = number; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = time to maximum concentration; V_z = volume of distribution.
Source: M5.3.3.1.2 APL2-CP-HV-401 CSR Table 14.2.2.1.2.

図 2.7.2-5　APL2-CP-HV-401 試験の血清中ペグセタコプラン濃度の中央値の経時的推移（PK 解析対象集団）



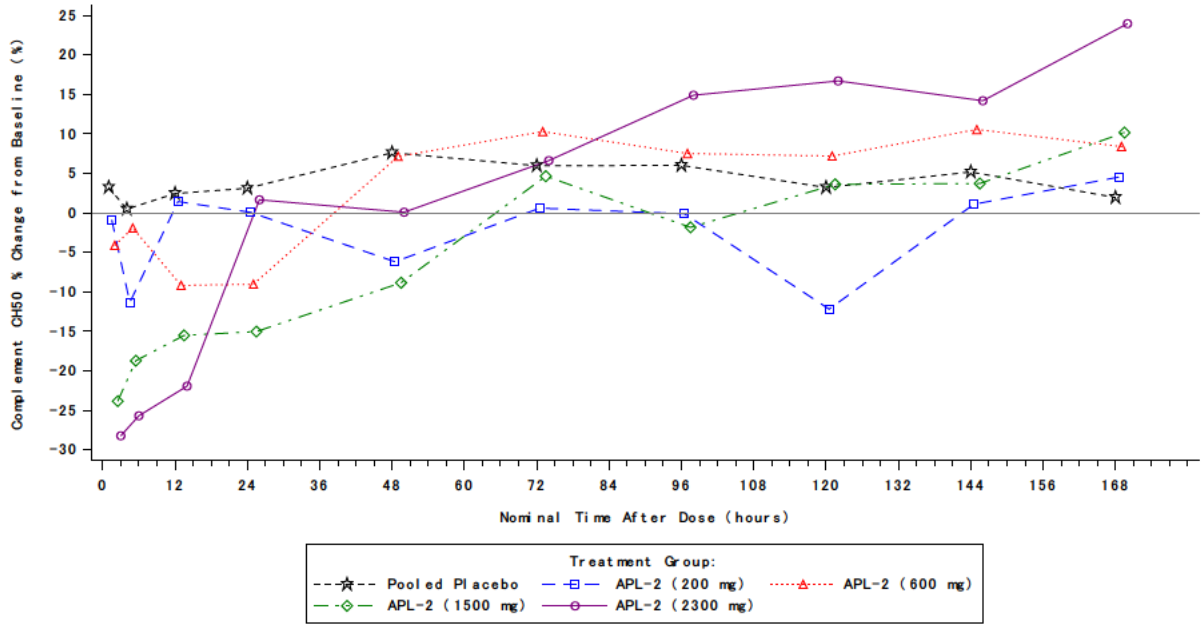
Source: M5.3.3.1.2 APL2-CP-HV-401 CSR Figure 14.2.1.3.2 (semi-log plot).

2.7.2.2.2.1.3.2　PD パラメータ

CH50

コホート別の CH50 の平均値のベースラインからの変化率の推移を図 2.7.2-6 に示す。全ての用量コホートで投与直後に CH50 の平均値が低下した。2300 mg 群の投与開始 1 時間後にベースラインからの平均値の低下率が最大（−28.2%）となり、投与開始 24 時間後までにベースライン値に戻った。1500 mg 群の CH50 の平均値の低下率（平均低下率の最大値−23.8%）は 48 時間以上維持され、この 1500 mg 群のみがプラセボ群と比較して統計的に有意な低下を示した（$P<0.05$）。なお、1500 mg 群の被験者 1 名で投与 336 時間（14 日）後に CH50 値の大幅な低下を認めたことから、結果に偏りが生じた可能性がある。

図 2.7.2-6　APL2-CP-HV-401 試験のコホート別の CH50 の平均値のベースラインからの変化率（PD 解析対象集団）

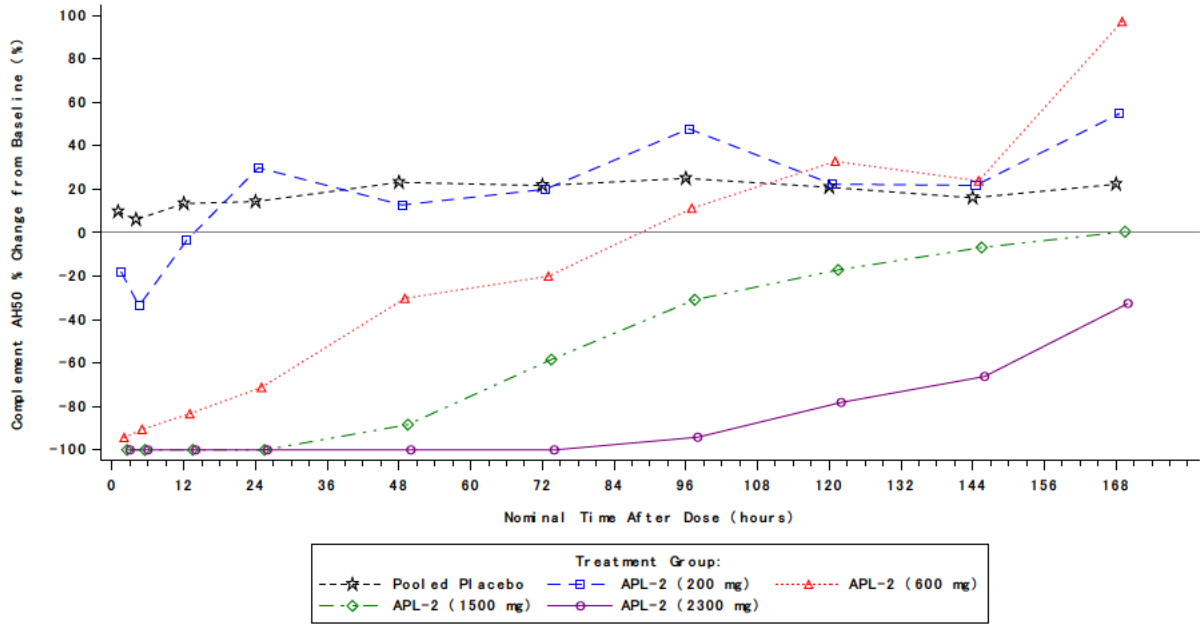


Source: M5.3.3.1.2 APL2-CP-HV-401 CSR Figure 14.2.3.5 (linear plot).

AH50/AP50

コホート別の AH50 の平均値のベースラインからの変化率の推移を図 2.7.2-7 に示す。全ての投与群で投与直後に AH50 の平均値は低下した。1500 及び 2300 mg 群では投与開始 1～24 時間後までベースラインと比較して AH50 が 100%低下し、2300 mg 群ではこの 100%の低下が 72 時間まで持続した。AH50 の平均値の低下は、ペグセタコプラン 200、600、1500 及び 2300 mg の単回投与後、それぞれ 12、72、144 及び 168 時間（0.5、3、6 及び 7 日）以上持続した。全ての投与群で、AH50 の平均値の低下率の最大値はプラセボ群と比較して統計的に有意に高かった（P ＜0.0001）。

図 2.7.2-7　APL2-CP-HV-401 試験のコホート別の AH50 の平均値のベースラインからの変化率（PD 解析対象集団）

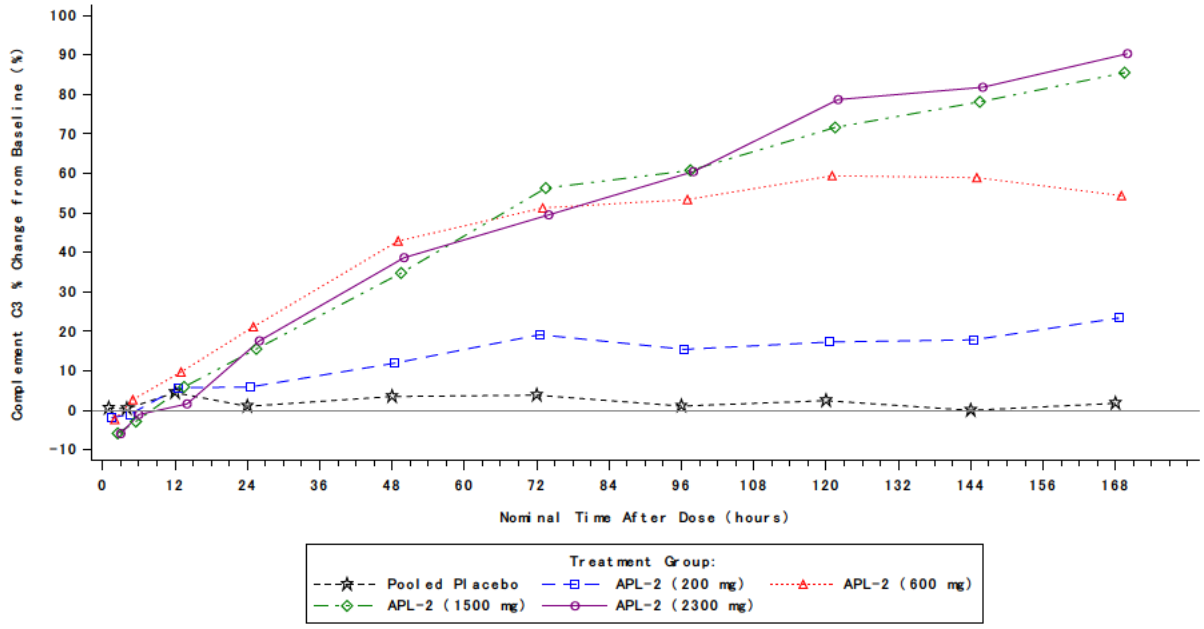


Source: M5.3.3.1.2 APL2-CP-HV-401 CSR Figure 14.2.4.5 (linear plot).

C3

コホート別の C3 の平均値のベースラインからの変化率の推移を図 2.7.2-8 に示す。全ての投与群で C3 濃度の平均値は遅れて上昇し、600 mg 群では投与開始 120 時間（5 日）後にピークに達し、その他の投与群では投与開始 168 時間（7 日）後にピークに達した。C3 濃度の平均値は Week 4 以降も十分な上昇率を維持した。C3 濃度の平均値の上昇率は 2300 mg 群で最大であった（ベースラインから 90%上昇）。C3 濃度の平均値の上昇率の最大値は用量に依存して増大した。600、1500 及び 2300 mg 群はいずれも、C3 濃度の平均値の上昇率の最大値はプラセボ群と比較して統計的に有意に高かった（$P<0.05$）。

図 2.7.2-8　APL2-CP-HV-401 試験のコホート別の C3 の平均値のベースラインからの変化率（PD 解析対象集団）



Source: M5.3.3.1.2 APL2-CP-HV-401 CSR Figure 14.2.5.5 (linear plot).

2.7.2.2.2.1.4　健康被験者を対象としたペグセタコプランの二重盲検、無作為化、反復漸増投与、第 I 相試験（APL-CP1014 試験）

APL-CP1014 試験は、外国人健康被験者を対象としてペグセタコプランの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価した無作為化反復漸増投与試験であった。被験者を 4 つのコホートのいずれかに無作為に割り付けた。本試験では以下の用量を評価した。

- コホート 1：ペグセタコプラン 30 mg を 1 日 1 回 28 日間皮下注射
- コホート 2：ペグセタコプラン 90 mg を 1 日 1 回 28 日間皮下注射
- コホート 3：ペグセタコプラン 180 mg を 1 日 1 回 28 日間皮下注射
- コホート 4：ペグセタコプラン 270 mg を 1 日 1 回 28 日間皮下注射

ペグセタコプランを投与した被験者 16 名を全て PK 解析対象集団に含めた。

表 2.7.2-39 に対象集団及び検体採取時点を示す。

2.7.2.2.2.1.4.1　薬物動態

Day 1 の投与後及び Day 28 の最終投与後に PK パラメータを評価した（表 2.7.2-8 及び表 2.7.2-9）。濃度－時間プロファイルを図 2.7.2-9 に示す。ペグセタコプランは緩やかに吸収され CL が低いため Day 1 のパラメータは限定的であるが、血清中濃度は過去に実施した単回投与試験（APL-CP0713-1 試験）で認められた結果と同様と考えられる。CL/F 値を単回投与試験（APL-CP0713-1 試験）で認められた結果と比較したところ、Day 28 の CL/F 値の範囲はわずかに高い（0.0157～0.0207 L/h）ものの、類似していると考えられる。V_z/F 値の幾何平均値（5.2～6.1 L）は APL-CP0713-1 試験で認められた結果（3.6～4.8 L）と全般にかなり類似していた。$t_{1/2}$

値の幾何平均値は用量間で 198～237 時間（8.3～9.9 日）で、APL-CP0713-1 試験の単回投与後の値［194～235 時間（8.1～9.8 日)］と一貫していた。全体として、これら 28 日間反復投与後のデータを単回投与後と比較すると、ペグセタコプランは意味のある時間依存的 PK を示さないと考えられる。

表 2.7.2-8　APL-CP1014 試験の単回皮下注射後の Day 1 の PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

Parameter	Statistics	Pegcetacoplan dose			
		30 mg N = 4	90 mg N = 4	180 mg N = 4	270 mg N = 4
C_{max} (μg/mL)	Geometric Mean (%CV)	1.667 (103.7)	3.509 (68.9)	6.940 (24.5)	17.14 (37.2)
T_{max} (h)	Median [Range]	23.9 [24-24]	23.9 [24-24]	23.9 [24-24]	23.9 [24-24]
AUC_{tau} (μg·h/mL)	Geometric Mean (%CV)	17.75 (119.2)	36.03 (72.9)	72.58 (23.9)	189.0 (57.1)

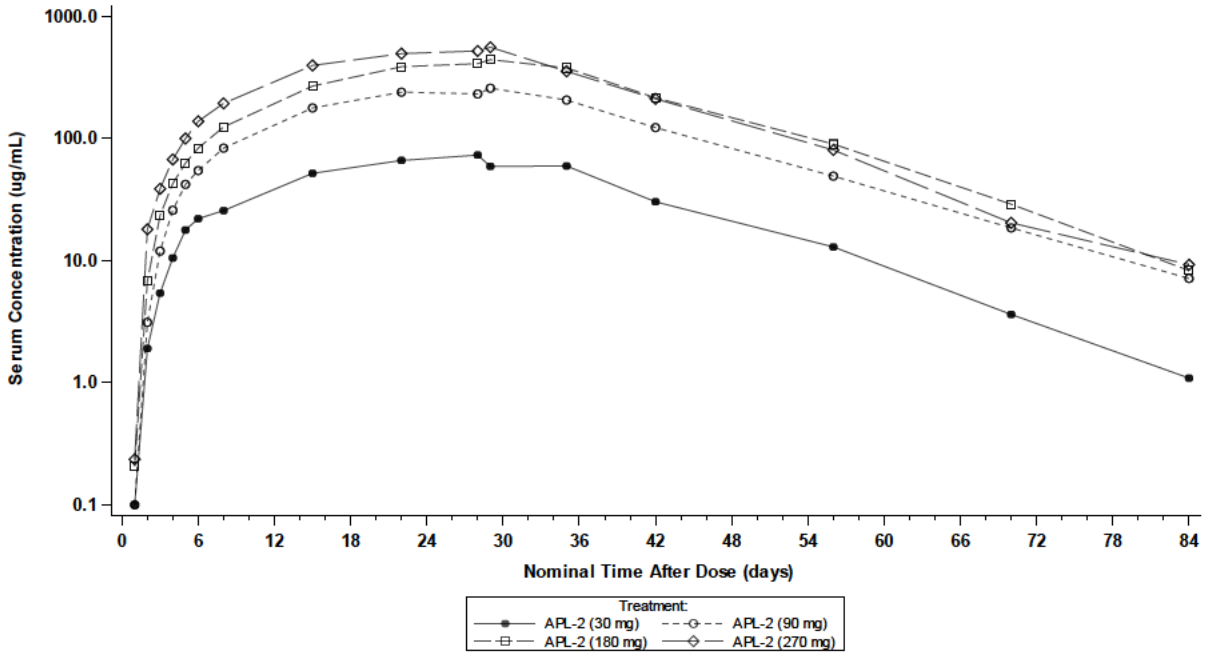
Abbreviations: %CV=percentage coefficient of variation; AUC_{tau} = area under the concentration-time curve across the dosing interval; C_{max} = maximum concentration; N = number; PK = pharmacokinetic; T_{max} = time to maximum concentration.
Notes: Pharmacokinetic parameters determined using Phoenix WinNonLin 6.3.
Source: M5.3.3.1.1 APL-CP1014 CSR Table 14.2.1.2a.

表 2.7.2-9　APL-CP1014 試験の反復皮下注射後の Day 28 の PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

Parameter	Statistics	Pegcetacoplan dose			
		30 mg N = 4	90 mg[a] N = 4	180 mg[a] N = 4	270 mg N = 4
C_{max} (μg/mL)	Geometric Mean (%CV)	76.93 (7.1)	255.9 (18.9)	469.8 (13.3)	645.8 (31.2)
T_{max} (h)	Median [Range]	3.1 [1-8]	24.0 [2-24]	14.0 [2-24]	8.0 [1-24]
AUC_{tau} (μg·h/mL)	Geometric Mean (%CV)	1654 (8.5)	5741 (17.6)	10170 (9.4)	13020 (13.4)
$t_{1/2}$ (h)	Geometric Mean (%CV)	197.8 (12.8)	237.2 (10.4)	210.5 (15.5)	203.9 (11.6)
CL/F (L/h)	Geometric Mean (%CV)	0.01814 (8.5)	0.01568 (17.6)	0.01770 (9.4)	0.02074 (13.4)
V_z/F (L)	Geometric Mean (%CV)	5.175 (16.5)	5.439 (11.7)	5.276 (7.0)	6.101 (17.1)

Abbreviations: %CV=percentage coefficient of variation; AUC_{tau} = area under the concentration-time curve across the dosing interval; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum concentration; N = number; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximum concentration; V_z/F = apparent volume of distribution.
[a] N = 3 for $t_{1/2}$ and V_z/F in the 90 mg and 180 mg cohorts.
Source: M5.3.3.1.1 APL-CP1014 CSR Table 14.2.1.2b.

図 2.7.2-9　ペグセタコプラン 1 日 1 回 28 日間投与後の血清中濃度の中央値の経時的推移（APL-CP1014 試験）（PK 解析対象集団）



Source: M5.3.3.1.1 APL-CP1014 CSR Figure 14.2.1.6 (semi-log plot).

2.7.2.2.2.1.4.2　PD パラメータ

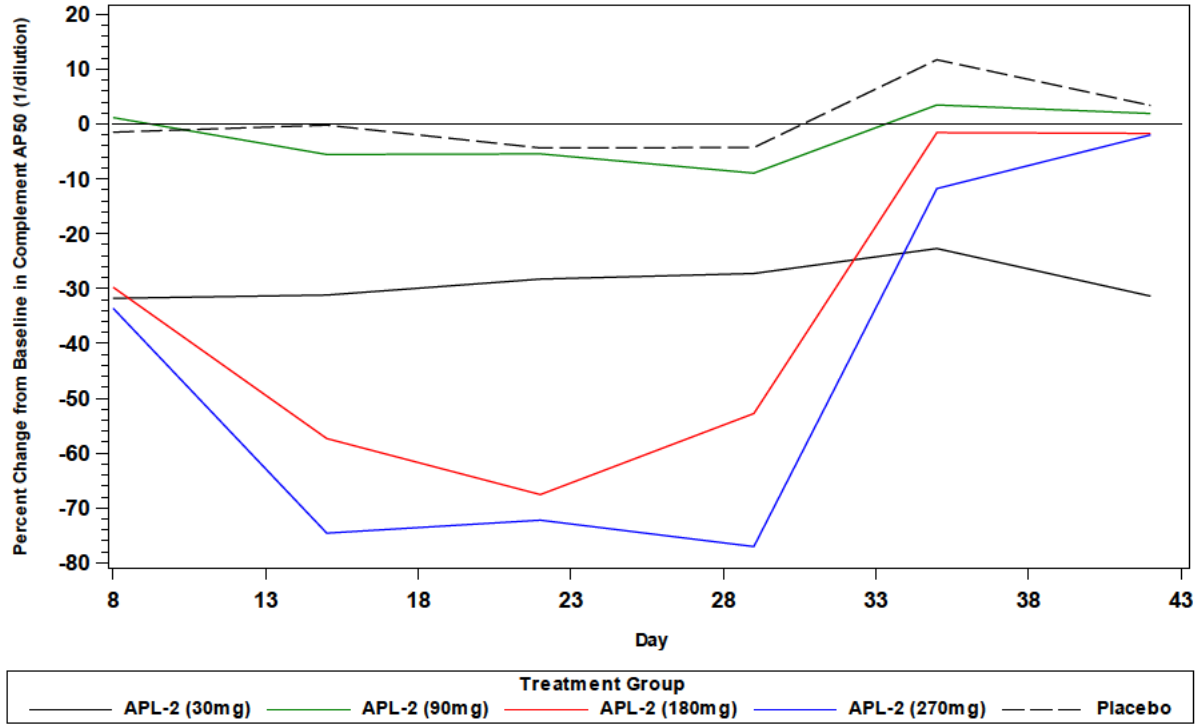
CH50

投与期間中の用量依存的反応及びプラセボとの比較のいずれでも、ペグセタコプラン投与による CH50 に対する影響は認められなかった。

AH50/AP50

APL-CP1014 試験での AP50 の平均値のベースラインからの変化率を図 2.7.2-10 に示す。30、180 及び 270 mg 群では、全ての評価時点でベースラインからの平均値の低下が認められた。180 mg 群では Day 15、22 及び 29、270 mg 群では Day 8、15、22 及び 29 にプラセボ群と比較して統計的に有意（$P<0.05$）となった。AP50 は、投与約 29 日後に最も低下し、投与終了時には元に戻り始めた。

図 2.7.2-10　AP50 の平均値のベースラインからの変化率（APL-CP1014 試験）（PD 解析対象集団）

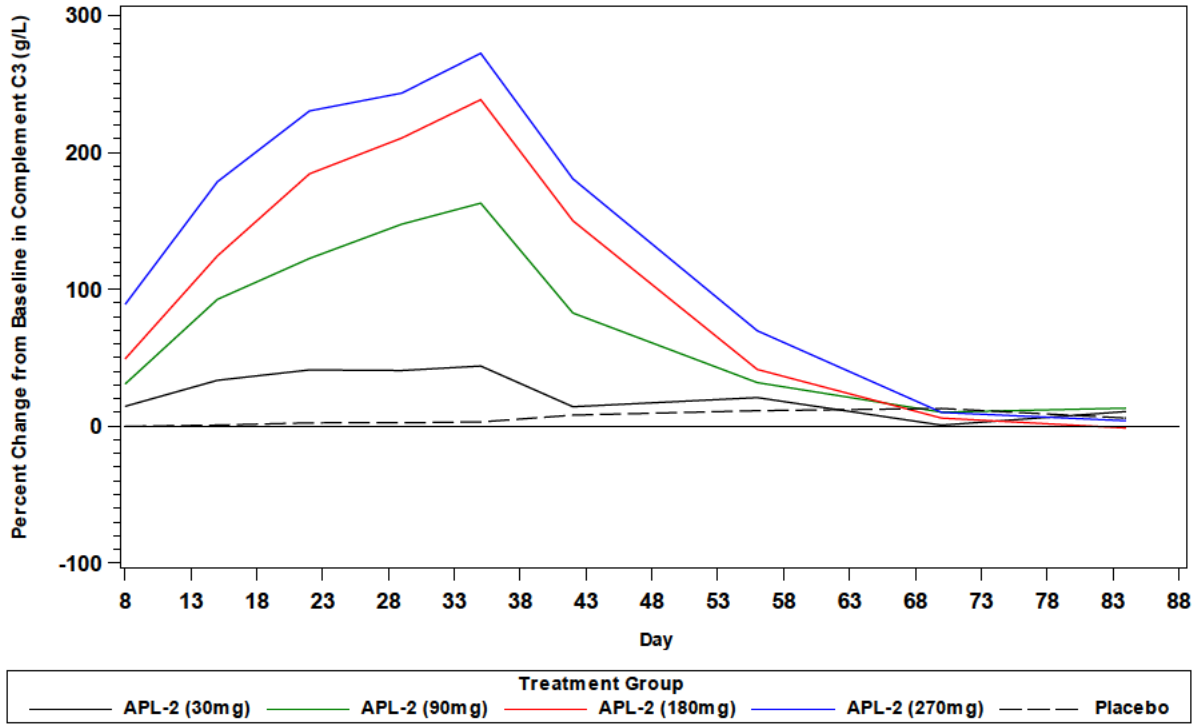


Source: M5.3.3.1.1 APL-CP1014 CSR Figure 14.2.2.4 (linear plot).

C3

APL-CP1014 試験での C3 濃度の平均値のベースラインからの変化率を図 2.7.2-11 に示す。投与終了後まで用量の増加に依存して C3 濃度が上昇し、血清中 C3 濃度に単調な用量反応性が認められた（Day 8 は 180 及び 270 mg 群で、Day 15 は 90、180 及び 270 mg 群で、Day 22、29 及び 35 は全ての投与群で、Day 42 は 90、180 及び 270 mg 群でプラセボ群と比較して $P<0.05$）。C3 の平均値のベースラインからの変化率は Day 35 に最大となった（約+272%；ペグセタコプラン 270 mg）。プラセボ群では C3 への影響は認められなかった。

図 2.7.2-11　C3 のベースラインからの変化率（APL-CP1014 試験）（PD 解析対象集団）



Source: M5.3.3.1.1 APL-CP1014 CSR Figure 14.2.2.6 (linear plot).

2.7.2.2.2.1.5　健康被験者にペグセタコプランを 1 日 1 回、週 2 回及び週 1 回投与したときの二重盲検、無作為化、第 I 相試験（APL2-101 試験）

APL2-101 試験は、ペグセタコプランの週 2 回及び週 1 回皮下投与が安全かつ良好な忍容性であり、PK 及び PD プロファイルからペグセタコプランの 1 日 1 回皮下投与と同様の臨床的ベネフィットが得られると予測されるか否かを評価した、無作為化、反復投与試験であった。外国人健康被験者 40 名を 5 つのコホートのいずれかに無作為に割り付けた。

- コホート 1：ペグセタコプラン 360 mg 又は対応するプラセボの 1 日 1 回皮下投与を、28 日間の投与期間中に計 28 回行った（シリンジ持続注入用ポンプを使用）。被験者 5 名をペグセタコプラン又はプラセボのいずれかに 4：1 の比で無作為に割り付けた。
- コホート 2：ペグセタコプラン 1300 mg 又は対応するプラセボの週 2 回皮下投与を、28 日間の投与期間中に計 8 回行った（シリンジ持続注入用ポンプを使用）。被験者 5 名をペグセタコプラン又はプラセボのいずれかに 4：1 の比で無作為に割り付けた。
- コホート 3：ペグセタコプラン 2600 mg 又は対応するプラセボの週 1 回皮下投与を、28 日間の投与期間中に計 4 回行った（シリンジ持続注入用ポンプを使用）。被験者 6 名をペグセタコプラン又はプラセボのいずれかに 2：1 の比で無作為に割り付けた。
- コホート 4：ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回皮下投与を、28 日間の投与期間中に計 8 回行った（シリンジ持続注入用ポンプを使用）。被験者 16 名に以下の投与速度のうち無作為に割り付けたいずれかの速度でペグセタコプランを投与した。
  - グループ 1：被験者 4 名に単針セットと 2 針セットを交互に使用して（単針セットで開

始）約 30 分かけてペグセタコプランを投与した。
- グループ 2：被験者 4 名に単針セットと 2 針セットを交互に使用して（2 針セットで開始）約 30 分かけてペグセタコプランを投与した。
- グループ 3：被験者 4 名に単針セットを使用して投与時間を約 1 時間と約 2 時間で交互にして（投与時間 1 時間で開始）ペグセタコプランを投与した。
- グループ 4：被験者 4 名に単針セットを使用して投与時間を約 1 時間と約 2 時間で交互にして（投与時間 2 時間で開始）ペグセタコプランを投与した。

• コホート 5：ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回皮下投与を、28 日間の投与期間中に計 8 回行った（携帯型持続注入器を使用）。被験者 8 名に内径が異なる 2 種類の針のうち無作為に割り付けたいずれかを使用して持続注入器でペグセタコプランを投与した。
- 小径針のグループ：被験者 4 名に小径針［内径 0.165 mm（0.0065 インチ）］を使用して持続注入器で投与した。
- 大径針のグループ：被験者 4 名に大径針［内径 0.196 mm（0.0077 インチ）］を使用して持続注入器で投与した。

表 2.7.2-39 に対象集団及び検体採取時点を示す。

2.7.2.2.2.1.5.1 薬物動態

算出した PK パラメータを表 2.7.2-10 に、各コホートでの 28 日間全体の濃度（中央値）－時間プロファイルを図 2.7.2-12 に示す。

$C_{max,week}$［（最終投与の週を含む、）Day 22～29 の血清中薬物濃度の最高値］の幾何平均値は 626.8 µg/mL（コホート 1）～846.8 µg/mL（コホート 3）の範囲であったが、幾何平均値及び CV を考慮した場合、コホート間で大幅かつ明確な値の差は認められなかった。Day 22～Day 29 の同一期間中の $C_{min,week}$［（最終投与の週を含む、）Day 22～29 の血清中薬物濃度の最低値］の幾何平均値は 505.9 µg/mL（コホート 4 を統合）～653.3 µg/mL（コホート 3）の範囲であった。$C_{max,week}$ と同様に、幾何平均値及び CV を考慮した場合、$C_{min,week}$ の値にコホート間で大きな差は認められなかった。

シリンジ持続注入用ポンプを使用してペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回投与を受けたコホート 4 で、$C_{max,week}$ 及び $C_{min,week}$ で評価した定常状態付近の曝露量は 4 グループ間で同様であった。この結果から、コホート 4 のサブグループで検討した針セットの変更及び投与速度の変更はペグセタコプランの曝露量にほとんど影響しないことが示された。携帯型持続注入器を使用してペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回投与を受けたコホート 5 で、$C_{max,week}$ 及び $C_{min,week}$ で評価した定常状態付近の曝露量は 2 グループ間で同様であった。

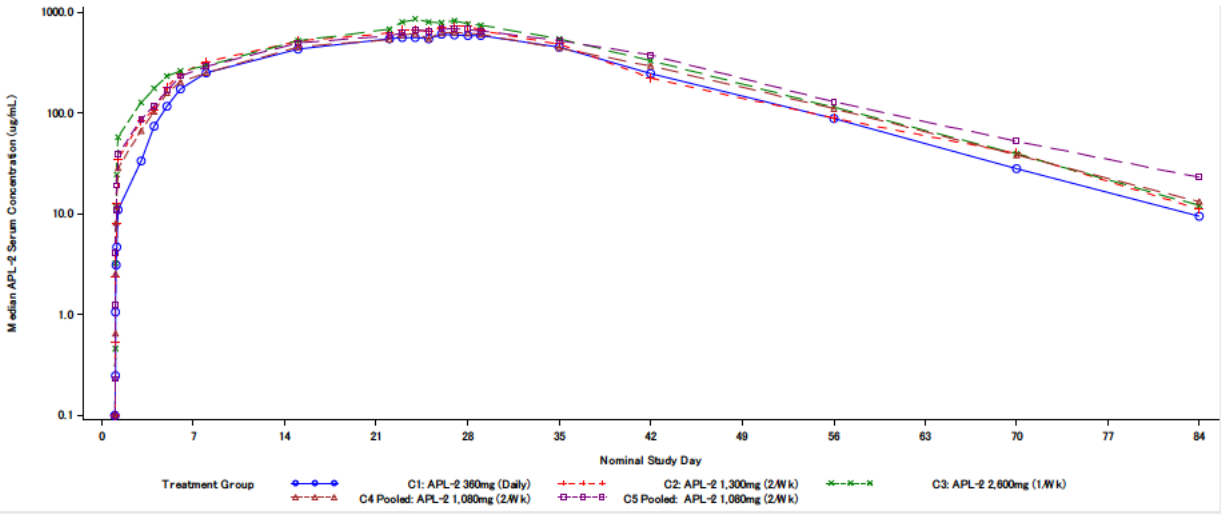
$t_{1/2}$ の幾何平均値は 206.1 時間～243.8 時間（8.6 日～10.2 日）、各コホートの CV は 15%以下であり、排泄速度は全てのコホートで同様であることが示された。

表 2.7.2-10　APL2-101 試験のシリンジポンプを用いた反復皮下注入後の PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

Parameter	Statistics	Pegcetacoplan dose				
		Cohort 1 360 mg daily N = 4	Cohort 2 1300 mg 2/wk N = 4	Cohort 3 2600 mg 1/wk N = 3	Cohort 4 1080 mg 2/wk N = 16	Cohort 5 1080 mg 2/wk N = 6
$C_{max,\ week}$ (µg/mL)	Geometric Mean (%CV)	626.8 (9.1)	746.9 (9.3)	846.8 (17.3)	677.2 (15.7)	724.8 (6.2)
$C_{min,\ week}$ (µg/mL)	Geometric Mean (%CV)	529.5 (9.9)	601.7 (11.8)	653.3 (14.3)	505.9 (13.0)	583.8 (10.0)
T_{max} (h)	Median [Range]	647.9 [599.8 – 672.0]	636.0 [600.0 – 648.0]	576.1 [552.0 – 648.0]	624.0 [552.0 – 672.4]	636.0 [576.0 – 672.0]
$t_{1/2}$ (h)	Geometric Mean (%CV)	206.1 (14.2)	221.9 (3.6)	221.9 (12.3)	226.3 (11.2)	243.8 (15.0)

Abbreviations: %CV = percentage coefficient of variation; $C_{max,week}$ = maximum observed serum concentration over Days 22 through 29 (encompassing the final dosing week); $C_{min,week}$ = minimum observed serum concentration over Days 22 through 29 (encompassing the final dosing week); N = number; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time from the start of dosing on Day 1 to time of maximum observed serum concentration over Days 22 through 29 (encompassing the final dosing week); wk = week.
Notes: Pharmacokinetic parameter analysis performed using PKNCA (version 0.8.4) with R (version 3.4.3)
APL-2 1,080mg (2/Wk) [Cohort 4] infusion schedules: Inf. 1 – alternate needles (single then two) 30min infusion; Inf. 2 – alternate needles (two then single) 30min infusion; Inf. 3 – alternate rates (1h then 2h) single needle; Inf. 4 – alternate rates (2h then 1h) single needle.
Source: M5.3.3.1.4 APL2-101 CSR Table 14.2.2.1, M5.3.3.1.4 APL2-101 PK parameter post hoc report.

図 2.7.2-12　APL2-101 試験のコホート別の濃度中央値ー時間プロファイル（PK 解析対象集団）



Source: M5.3.3.1.4 APL2-101 CSR Figure 14.2.1.2.4.1.1 (semi-log plot).

2.7.2.2.2.1.5.2　PD パラメータ

CH50

投与期間中の CH50 の平均値は投与群間で同様のプロファイルを示し、プラセボを投与した被験者とペグセタコプランを投与した被験者との間で差はほとんど認められなかった。CH50 に用量依存性の明らかな変化は認められなかった。

AH50/AP50

全てのペグセタコプラン投与群で、投与開始後に AH50 の平均値が顕著に低下した。AH50 のプロファイルは、全てのペグセタコプラン投与群で同様であった。Day 29 でのベースラインからの低下率の中央値は–88%～–100%であった。AH50 値は最初に低下した後、いずれのコホートでも上昇し、Day 42 までにベースライン値に戻った。

C3

ペグセタコプラン投与により C3 濃度の平均値は上昇し、全般に Day 35 まで上昇が維持され、その後、徐々に低下し、Day 84 までにベースライン値に戻った。Day 35 のペグセタコプラン投与群でのベースラインからの上昇率の中央値は 155%～208%であった。

2.7.2.2.2.2　特別な集団を対象とした臨床薬理試験

2.7.2.2.2.2.1　腎機能障害患者を対象としたペグセタコプランの薬物動態への影響を評価する単回投与、非盲検、第 I 相試験（APL2-CP-PV-205 試験）

APL2-CP-PV-205 試験の目的は、高度腎機能障害を有する外国人被験者を対象としてペグセタコプラン 270 mg の単回投与後の PK を、性別、年齢及び体重が対応する外国人健康被験者を対照として比較することであった。

男性及び女性被験者を次の 2 つのコホートのいずれかに割り付けた。

- コホート 1（腎機能障害を有する被験者）（N＝8）：高度腎機能障害（Cockcroft-Gault 式で CrCl＜30 mL/min と定義）と診断された被験者（CrCl＜20 mL/min の被験者 2 名以上）。
- コホート 2（対照とした対応する健康被験者）（N＝8）：治験責任医師により医学的に健康と判断され、Cockcroft-Gault 式で CrCl≧60 mL/min かつ仰臥位血圧≦160/95 mmHg の被験者。コホート 1 の被験者と同じ性別、同じ年齢（±10 歳）及び同じ体重（±20%）の被験者をペアとして組み入れた。

被験者 16 名を組入れ、全ての被験者がペグセタコプランの投与（Day 1 に 270 mg 単回投与）を受けて本試験を終了した。

表 2.7.2-39 に対象集団及び検体採取時点を示す。

2.7.2.2.2.2.1.1　薬物動態

コホート別の PK パラメータを表 2.7.2-11 に、濃度（中央値）－時間プロファイルを図 2.7.2-13 に示す。コホート 1 及びコホート 2 の被験者の t_{max} の中央値は同様で、それぞれ 6.5 及び 6 日であった。C_{max} の幾何平均値（それぞれ 38.2 及び 38.7 µg/mL）及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値（それ

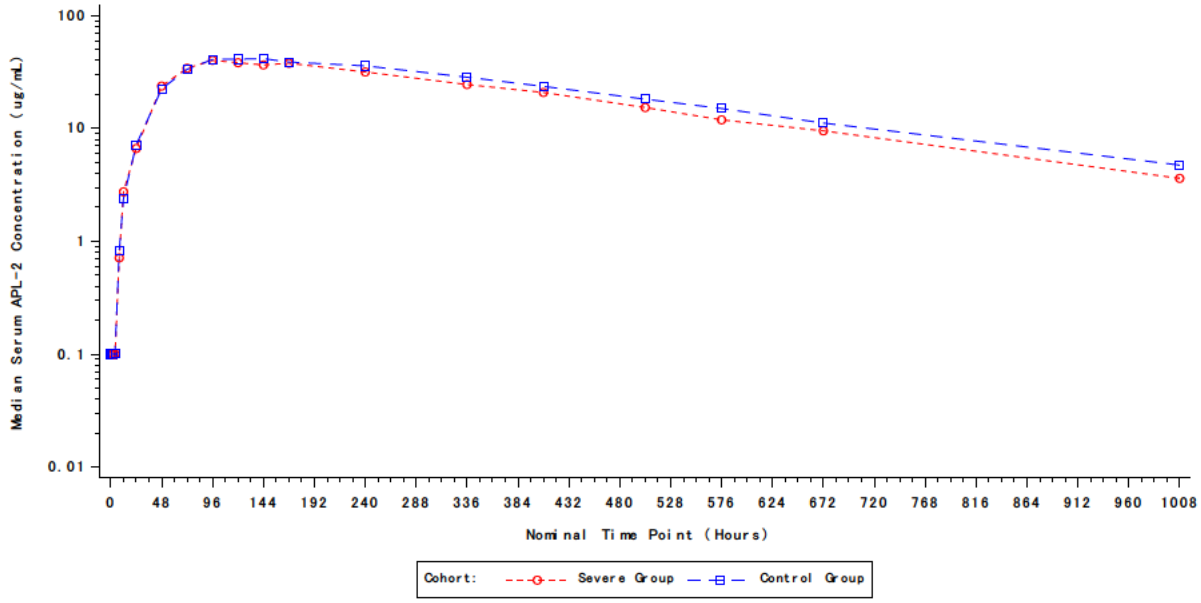
ぞれ 18,153 及び 20,078 µg·h/mL）もコホート 1 及びコホート 2 の被験者で同様で、CL/F 及び V_z/F の幾何平均値並びに $t_{1/2}$ の平均値も両コホートで同様であった（表 2.7.2-11）。

表 2.7.2-11　APL2-CP-PV-205 試験の投与群別 PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

Parameter	Statistics	Severe renal impairment group (N = 8)	Matched-control group (N = 8)
C_{max} (µg/mL)	Geometric mean	38.2	38.7
	%CV	32.1	29.6
	Range	24.8-56.4	17.6-55.3
t_{max} (h)	Median	156	144
	Range	96-240	96-336
AUC_{0-t} (µg·h/mL)	Geometric mean	16,851	18,262
	%CV	22	24
	Range	11,768-23,255	10,270-23,956
AUC_{0-inf} (µg·h/mL)	Geometric mean	18,153	20,078
	%CV	21	22
	Range	13,170-25,137	12,069-26,473
$t_{1/2}$ (h)	Arithmetic mean	237	261
	Range	169-304	216-301
CL/F (L/h)	Geometric mean	0.015	0.013
	%CV	20.3	27.8
	Range	0.011-0.021	0.010-0.022
V_z/F (L)	Geometric mean	4.97	5.03
	%CV	37.0	37.5
	Range	3.28-8.61	3.40-9.72

Abbreviations: %CV = percentage coefficient of variation; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from zero to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from zero to the last measurable concentration; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum concentration; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = time to maximum concentration; PK = pharmacokinetic; V_z/F = apparent volume of distribution.
Source: M5.3.3.3.1 APL2-CP-PV-205 CSR Table 14.2.2.1.

図 2.7.2-13　APL2-CP-PV-205 試験の血清中濃度の中央値の経時的推移（PK 解析対象集団）



Source: M5.3.3.3.1 APL2-CP-PV-205 CSR Figure 14.2.1.3.2 (semi-log plot).

コホート 1 とコホート 2 の間の曝露量を評価した共分散分析の結果を表 2.7.2-12 に示す。投与群間の平均値の差の推定値及びその 90%信頼区間を示す。3 つのパラメータのコホート 1／コホート 2 の幾何平均値の比は約 91.5%～100%で、2 つの投与群の曝露量の間に意味のある差はないことが示された（M5.3.3.5.1 APL-EX20-CP-002）。

表 2.7.2-12　APL2-CP-PV-205 試験のペグセタコプラン PK パラメータの ANCOVA 解析（PK 解析対象集団）

	LS means (back transformed)		Difference between LS means (90% CI)	Ratio as a percentage (90% CI)
	Control group	Severe group		
C_{max} (μg/mL)	3.67 (39.15)	3.67 (39.27)	0.00 (-0.28, 0.28)	100.29 (75.77, 132.75)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·h/mL)	9.89 (19750)	9.80 (18082)	-0.09 (-0.29, 0.12)	91.55 (74.59, 112.37)
$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·h/mL)	9.80 (18037)	9.73 (16868)	-0.07 (-0.28, 0.15)	93.52 (75.27, 116.19)

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance;$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from zero to infinity; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the concentration-time curve from zero to the last measurable concentration; C_{max} = mximum concentration; LS = least-square; PK = pharmacokinetics.
Source: M5.3.3.3.1 APL2-CP-PV-205 CSR Table 14.2.2.2.

全体として、これらのデータから高度腎機能障害はペグセタコプランの PK に影響しないことが示された。

2.7.2.2.2.2.1.2　PD パラメータ

C3

C3 のベースラインからの変化も両コホートで同様で、高度腎機能障害はペグセタコプランの投与後の C3 濃度の変化に対して明らかな影響を及ぼさないことが示された。

2.7.2.2.2.3　発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象として PK エンドポイントを設定した臨床試験

2.7.2.2.2.3.1　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を標準治療に追加投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する非盲検、単回及び反復漸増投与試験（APL-CP0514 試験）

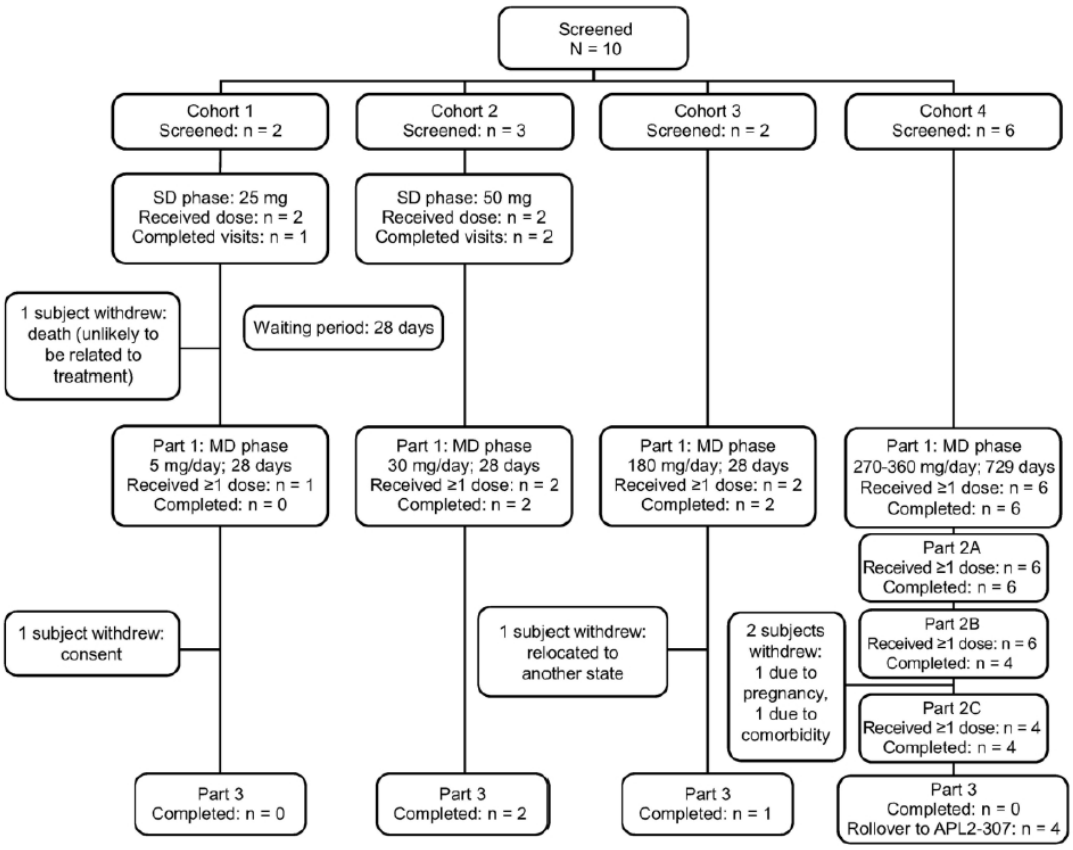
本試験は、エクリズマブの投与中も貧血を呈した外国人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした、非盲検、前向き、非無作為化、単回及び反復漸増投与試験であった。ペグセタコプランの PK 及び PD を 4 つのコホートで評価した。4 つのコホートに組み入れられた被験者はのべ 12 名であった。被験者は複数のコホートに参加可能であったため、実際の被験者数は 9 名であった。図 2.7.2-14 に APL-CP0514 試験の被験者の内訳を示す。

以下の 4 つの投与コホートのいずれかで、ペグセタコプランの単回皮下投与及び反復皮下投与を評価した。

- コホート 1：Day 1 にペグセタコプラン 25 mg を単回皮下注射し、28 日間以上の休薬後、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：Day 1 にペグセタコプラン 50 mg を単回皮下注射し、28 日間以上の休薬後、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 mg の 1 日 1 回皮下注射を最長 729 日間継続することとし、Day 28 以降は各被験者について任意で 360 mg/日まで漸増投与することとした。治験実施計画書第 6 版改定後、製剤及び投与方法を 1 日 1 回注射からシリンジポンプを用いた 1 日 1 回点滴投与に切り替えた。270 mg の用量を投与する場合、ポンプでの投与液量の選択肢が限定されるため、用量が最大 280 mg となる可能性があった。

表 2.7.2-39 に対象集団及び検体採取時点を示す。

図 2.7.2-14　APL-CP0514 試験の被験者の内訳



Two subjects entered multiple cohorts: one subject from Cohort 2 entered Cohorts 3 and 4, and one subject from Cohort 3 entered Cohort 4.
Source: M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR Figure 14.1.1.

2.7.2.2.2.3.1.1　薬物動態

APL-CP0514 試験のコホート 1 及び 2 では、ペグセタコプラン低用量の投与であり（25～50 mg の単回投与又は 5～30 mg の反復投与）、各コホートに組み入れた被験者数が少なかったことから、得られた PK の結果は限定的であった。全般として、血清中濃度は投与の約 1 週間後にピークに達し、健康被験者を対象とした単回投与試験（APL-CP0713-1 試験）で認められた結果と同様に皮下投与後の吸収相が緩徐であることを反映していた。最高血清中濃度に到達後の濃度は一相性に低下した。データが限定的であったため消失半減期は算出不能であった。

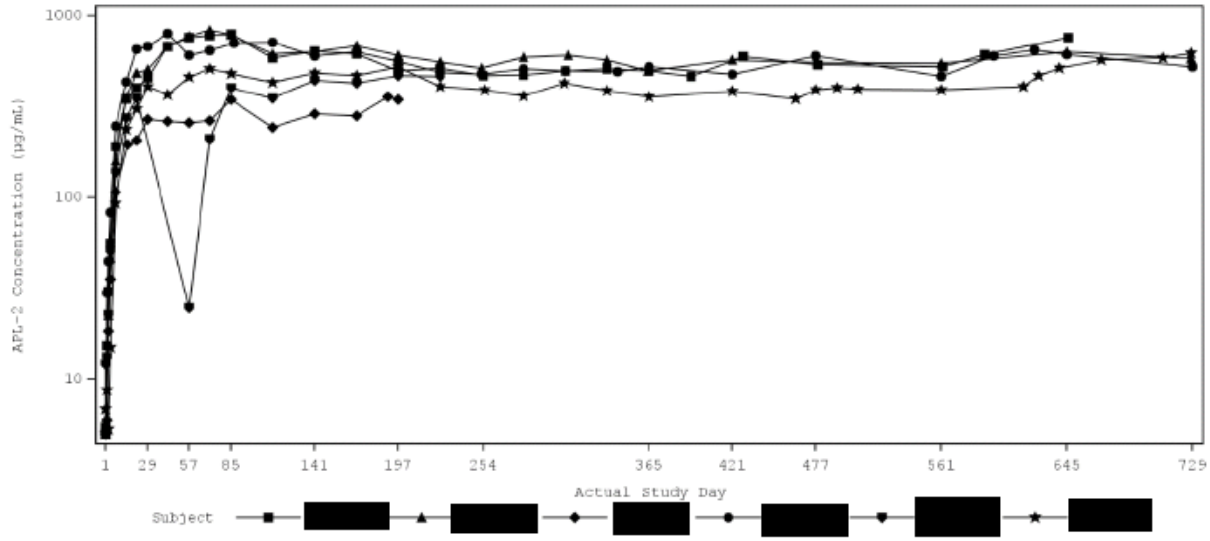
本試験の早期コホートと並行して実施した健康被験者を対象とした単回漸増投与試験（APL-CP0713-1 試験）及び反復漸増投与試験（APL-CP1014 試験）で得られた PK データは、コホート 3 の 180 mg 及びコホート 4 の 270 mg への増量並びにこれらのコホートの単回投与パートの除外を支持した。

ペグセタコプラン濃度は反復投与により蓄積され、反復投与パートでは増量に伴ってペグセタコプラン濃度が上昇した。コホート 3 では組み入れられた被験者数が少なく（2 名）、ペグセタコプラン血清中濃度が定常状態に達しなかったと考えられたことから、コホート 3 で得られた

PK の結果は限定的であった。コホート 4 では、被験者 6 名中 4 名で投与開始の約 6～8 週間後に定常状態に到達したが、残る 2 名では 4～6 週間後に定常状態に達した可能性がある。採取したトラフ検体中の平均血清中ペグセタコプラン濃度は、定常状態に到達後 Day 729 まで一貫していたと考えられた。

コホート 4 の各被験者でのペグセタコプランのトラフ濃度の推移（片対数）を図 2.7.2-15 に示す。重篤な有害事象の検査を行った Day 29～Day 56 に投与を中断した 1 名では、投与及び検体採取を再開した Day 57 のペグセタコプラン濃度は一過性の低下を示した。コホート 4 で 270 mg/日の投与を受けた 6 名での投与前の最高血清中濃度の平均値（SD）は 627（207）µg/mL であった。

図 2.7.2-15　コホート 4 の反復投与パートでの各被験者のペグセタコプラン濃度（トラフ値）（APL-CP0514 試験）（PK 解析対象集団）



Source: M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR Figure 14.4.3.2 (semi-log plot).

2.7.2.2.2.3.1.2　PD パラメータ

本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他の臨床試験での補体バイオマーカー（CH50、AH50/AP50 及び C3）の絶対値及びベースラインからの変化量を来院別に要約した表を表 2.7.2-28、表 2.7.2-29 及び表 2.7.2-30 に示す。

2.7.2.2.2.3.2　発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する被験者を対象としたペグセタコプラン皮下投与の安全性、予備的な有効性、及び薬物動態を評価する第 Ib 相、非盲検、反復漸増投与、パイロット試験（APL2-CP-PNH-204 試験）

APL2-CP-PNH-204 試験は、エクリズマブの前治療歴のない外国人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象としてペグセタコプラン皮下投与の安全性、忍容性、予備有効性及び PK を評価した第 Ib 相、非盲検、反復漸増投与、パイロット試験であった。本試験の組入れ予定被験者数はコ

ホート 1 に 3 名及びコホート 2 に最大 20 名の計約 23 名であった。被験者は複数のコホートに参加可能とした。

コホート 1 の被験者にはペグセタコプラン 180 mg/日を最長 28 日間投与した。コホート 2 の被験者にはペグセタコプラン 270 mg/日を、非盲検の継続試験に移行した場合は最長 364 日間、パート 2C に移行した場合は非盲検の継続試験への組入れが可能となるまで投与した。コホート 2 では、治療効果に基づき臨床的に必要な場合は、ペグセタコプランの用量を最高 360 mg/日まで増量可能とした。用量漸増は、被験者ごとに治験担当医師及び治験依頼者により承認され、実施された。ペグセタコプランは、単回もしくは 2 回の皮下注射、又は単回のシリンジポンプを用いた皮下注入により投与された。

コホート 1 の全ての被験者が Day 29 に来院し、得られた安全性及び有効性データを安全性モニタリング委員会が審査してペグセタコプランの開始用量での安全性及び忍容性プロファイルが許容可能であると判断した後に、コホート 2 を開始した。

本試験デザインは以下の 3 パートで構成された。

- パート 1（Day 1～Day 28）：被験者にペグセタコプランを 1 日 1 回 28 日間投与した。コホート 1 の被験者は、パート 1 完了後にパート 3 に移行し、パート 2A に移行した被験者はいなかった。コホート 2 では、治験依頼者及び治験担当医師が入手可能な安全性、PK、及び PD のデータをレビューし、臨床的ベネフィットのエビデンスが認められた被験者は、パート 2A に移行した。臨床的ベネフィットのエビデンスが認められなかったコホート 2 の被験者は、パート 3 に移行した。
- パート 2（Day 29～Day 364）：
  - パート 2A（Day 29～Day 84）：被験者は Day 84 までペグセタコプランの投与を継続した。臨床的ベネフィットのエビデンスが認められた被験者（上述の定義）はパート 2B に移行し、認められなかった被験者はパート 3 に移行した。
  - パート 2B（Day 85～Day 364）：被験者は Day 364 までペグセタコプランの投与を継続した。パート 2B の期間中のいずれかの時点で臨床的ベネフィットが認められなくなった又は安全性上の懸念が認められた被験者は、その時点でパート 3 に移行した。パート 2B の完了後、臨床的ベネフィットが持続している被験者はパート 2C に移行し、非盲検の継続試験に組入れ可能となるまでペグセタコプランの投与を継続可能とした。
  - パート 2C：継続試験が組入れ可能となる前にパート 2B を完了して臨床的ベネフィットのエビデンスが持続している被験者はパート 2C に移行可能とし、非盲検の継続試験が組入れ可能となるまでペグセタコプランの投与を同じ用量及びレジメンで継続した。パート 2B の完了日に応じて各被験者でパート 2C の参加期間が異なっていたため、試験の目的はパート 2B のみを通じて評価し、パート 2C に参加している被験者から得られたデータはエンドポイント評価に含めなかった。
- パート 3（Day 365～Day 414）：ペグセタコプランの投与中止後、被験者は 50 日間の安全性の追跡調査を受けた。継続試験又はパート 2C に移行した被験者も、ペグセタコプランの投与を継続している場合は、Day 365 にパート 3 の来院を実施した。これらの被験者では、

Day 365 の来院を非盲検の継続試験又はパート 2C の最初の来院日とした。非盲検の継続試験への組入れを選択した被験者は、パート 3 を完了しなかった。

表 2.7.2-39 に対象集団及び検体採取時点を示す。

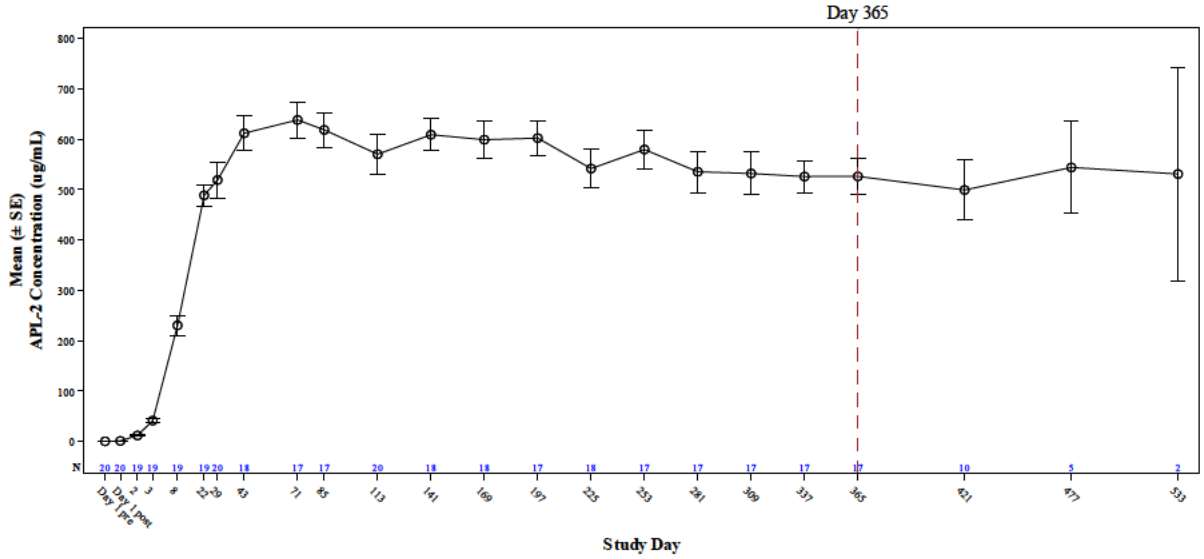
2.7.2.2.2.3.2.1　薬物動態

被験者 22 名に、ペグセタコプラン 180 mg もしくは 270 mg、又は臨床反応が十分でないため増量する場合は 360 mg を 1 日 1 回投与した。

被験者 3 名がコホート 1 に参加し、ペグセタコプラン 180 mg/日の投与を最長 28 日間受けた。1 名の被験者は Day 2 にペグセタコプランの投与を中止したが、その他の 2 名は 28 日間の反復投与を完了した。これらの 2 名では、血清中ペグセタコプラン濃度は少なくとも Day 22 まで上昇し、ペグセタコプランの投与中止と共に低下したが、Day 78 では定量可能な値を維持していた。

図 2.7.2-16 にコホート 2 での試験期間中の平均血清中ペグセタコプラン濃度（トラフ値）の経時的推移を示す。本試験で 270 mg/日以上の投与を 364 日以上受けたコホート 2 の被験者 17 名で、血清中ペグセタコプラン濃度は初回投与の 29～43 日後に定常状態に達したと考えられた。Day 29、85 及び 365 の血清中ペグセタコプラン濃度の平均値（標準偏差）は、それぞれ 519（163）、612（143）及び 526（152）μg/mL であった。血清中ペグセタコプラン濃度は Day 29 から Day 365 まで全体的に重なっていた。定常状態のペグセタコプラン濃度の被験者間のばらつきを平均値から算出した CV で評価した結果、Day 29 から Day 365 まで概ね一貫しており、22.3%～32.8%の範囲であった。これらの発作性夜間ヘモグロビン尿症被験者のサブセットは Day 365 以降もペグセタコプランの投与を継続し、Day 421～Day 533 の間に認められた平均ペグセタコプラン濃度は Day 365 に認められた結果と同様であった。

図 2.7.2-16　コホート 2 の血清中ペグセタコプラン濃度（トラフ値）の平均値（±標準誤差）の経時的推移プロット（APL2-CP-PNH-204 試験）（PK 解析対象集団）



Abbreviations: PK = pharmacokinetic; ug = micrograms.
Note: This figure includes the 3 subjects who discontinued dosing prior to Day 364.
Source: M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Figure 14.4.3.1 (linear plot).

2.7.2.2.2.3.2.2　PD パラメータ

本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他の臨床試験での補体バイオマーカー（CH50、AH50/AP50 及び C3）の絶対値及び CFB を、来院別に要約した表を表 2.7.2-28、表 2.7.2-29 及び表 2.7.2-30 に示す。

2.7.2.2.2.3.3　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皮下投与の安全性、有効性及び薬物動態を評価する非盲検、反復投与、第 IIa 相試験（APL2-202 試験）

本試験はエクリズマブの前治療歴のない外国人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした第 IIa 相、非盲検、反復投与試験であった。単一コホートの被験者を評価する計画とした。最大 20 名を組み入れて 28 日間の投与完了を予定していた。本試験は被験者 4 名を組み入れた後に組入れを終了した。

本試験は以下の 4 つのパートで構成され、全ての被験者がペグセタコプラン 270 mg の 1 日 1 回、シリンジポンプを用いた皮下注入を受けた。

- パート 1：被験者にペグセタコプランを 28 日間投与した。
- パート 2A：入手可能な安全性、PK 及び PD データを治験担当医師及び治験依頼者が検討した後、臨床的ベネフィットのエビデンスを示す被験者はパート 2A に移行し、Day 84 までペグセタコプランの 1 日 1 回投与を継続した。

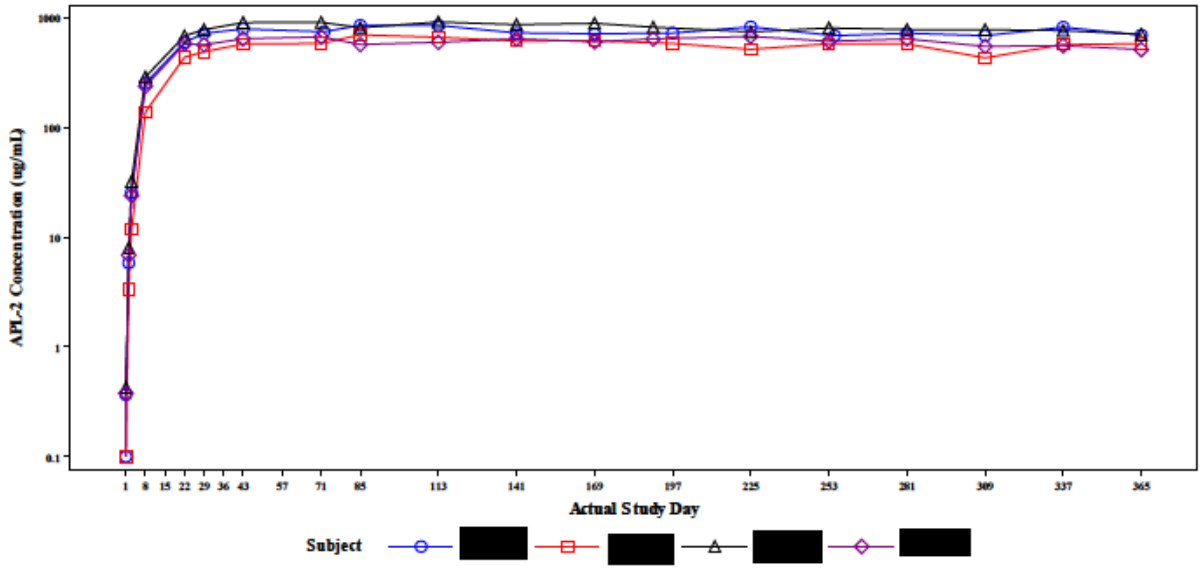
- パート 2B：入手可能な安全性、PK 及び PD データを治験担当医師及び治験依頼者が検討した後、臨床的ベネフィットのエビデンスを示す被験者はパート 2B に移行し、Day 364 までペグセタコプランの 1 日 1 回投与を継続した。
- パート 3：安全性追跡調査（Day 414 まで）又は非盲検の継続試験に移行

表 2.7.2-39 に対象集団及び検体採取時点を示す。

2.7.2.2.2.3.3.1　薬物動態

パート 1、2A 及び 2B の各被験者の血清中ペグセタコプラン濃度（トラフ値）の経時的推移プロファイルを図 2.7.2-17 に示す。血清中ペグセタコプラン濃度は初回投与後 Day 29 から Day 43 の間に定常状態に達したと考えられる。ペグセタコプランを投与した被験者 4 名の血清中ペグセタコプラン濃度（トラフ値）の最高値は 674～912 µg/mL であった。

図 2.7.2-17　パート 1、2A 及び 2B での各被験者の血清中ペグセタコプラン濃度（トラフ値）の経時的推移（APL2-202 試験）（PK 解析対象集団）



Source: M5.3.5.2.1 APL2-202 CSR Figure 14.4.1.2 (semi-log plot).

2.7.2.2.2.3.3.2　PD パラメータ

本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他の臨床試験での補体バイオマーカー（CH50、AH50/AP50 及び C3）の絶対値及びベースラインからの変化を来院別に要約した表を表 2.7.2-28、表 2.7.2-29 及び表 2.7.2-30 に示す。

2.7.2.2.2.3.4　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有効性及び安全性を評価する無作為化、多施設共同、非盲検、第 III 相比較試験（APL2-302 試験）

本試験は発作性夜間ヘモグロビン尿症患者 80 名（外国人 70 名及び日本人 10 名）を対象とした前向き、無作為化、多施設共同、非盲検、実薬対照試験であった。被験者は、ペグセタコプラン及びエクリズマブの投与を受けた後にペグセタコプラン又はエクリズマブのいずれかの単独投与に無作為に割り付けられた。

本試験の投与期間は以下の 3 つのパートで構成された。

- 4 週間の導入投与期間：全ての被験者は、本治験組入れ前の用法・用量のエクリズマブ投与に加え、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（自己投与）した。
- 無作為化投与期間（Day 1 から 16 週間）：Day 1 に被験者を以下の 2 群のうちいずれかに無作為に割り付けた。
  - Group 1：ペグセタコプランを 16 週間単独投与（Week 1～Week 16）
  - Group 2：エクリズマブを 16 週間単独投与（Week 1～Week 16）
- 32 週間の非盲検投与期間（Week 17～Week 48）：
  - 全ての被験者は、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（自己投与）した。
  - 無作為化投与期間でエクリズマブ投与に無作為割付された被験者では、ペグセタコプランに加えて Week 17～Week 20 にエクリズマブの投与を継続した。

ペグセタコプラン単独投与中の LDH 値が ULN の 2 倍を超える場合は、ペグセタコプランの用量を 3 日毎に 1080 mg へ増量することが認められた。

表 2.7.2-39 に対象集団及び検体採取時点を示す。

2.7.2.2.2.3.4.1　薬物動態

導入投与期間に週 2 回 4 週間投与後のペグセタコプラン濃度は予測されたとおり、持続的に上昇した。全ての被験者で、ペグセタコプラン濃度は導入投与期間の終了時にピークに達し、幾何平均値（CV）は 581 µg/mL（19.17%）であった。導入投与期間での平均血清中ペグセタコプラン濃度は、その後ペグセタコプラン群又はエクリズマブ群のいずれかに無作為に割り付けられた被験者で同様に推移し、無作為化投与期間の投与前に得られたペグセタコプラン曝露量は両投与群で同様であることが示された。

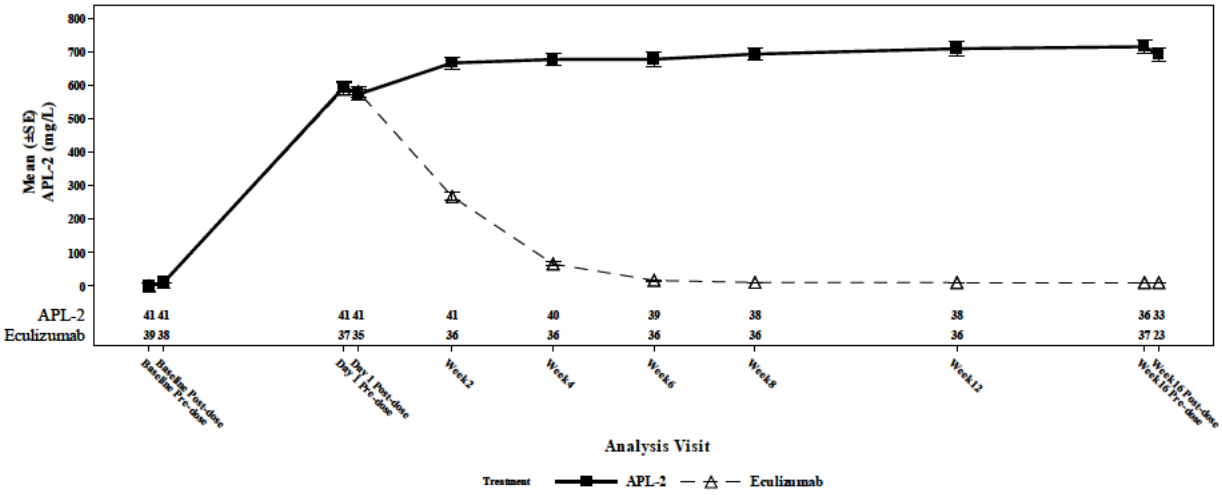
無作為化投与期間の平均血清中ペグセタコプラン濃度（トラフ値）の経時的推移プロファイルを図 2.7.2-18 に、濃度データの要約を表 2.7.2-13 に示す。全投与期間の平均血清中ペグセタコプラン濃度（トラフ値）の経時的推移プロファイルを図 2.7.2-19 に、非盲検投与期間の濃度データの要約を表 2.7.2-14 に示す。

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（CV）は 706.33 µg/mL（15.13%）であっ

た（表 2.7.2-13）。Week 48 の血清中ペグセタコプラン濃度の幾何平均値は 622.94 µg/mL（39.69%）であった（表 2.7.2-14）。Week 16 と Week 48 の血清中ペグセタコプラン濃度は同程度であり、濃度が Week 48 まで維持されたことが示された（図 2.7.2-19）。

エクリズマブ／ペグセタコプラン群では、導入投与期間後、ペグセタコプランの体循環からの消失により、血清中ペグセタコプラン濃度が低下し始め、Week 16 ではペグセタコプランを定量できなかった（図 2.7.2-18）。Week 17 にペグセタコプラン投与を開始後、エクリズマブ／ペグセタコプラン群は Week 22 までに定常状態（625.29 µg/mL）に達した（図 2.7.2-19、表 2.7.2-14）。Week 48 にエクリズマブ／ペグセタコプラン群の血清中ペグセタコプラン濃度の幾何平均値は 600.31 µg/mL であり、ペグセタコプラン群と同程度であった（表 2.7.2-14）。

図 2.7.2-18　ペグセタコプラン血清中濃度（トラフ値）の平均値（±SE）の経時的推移：無作為化投与期間（APL2-302 試験）（PK 解析対象集団）



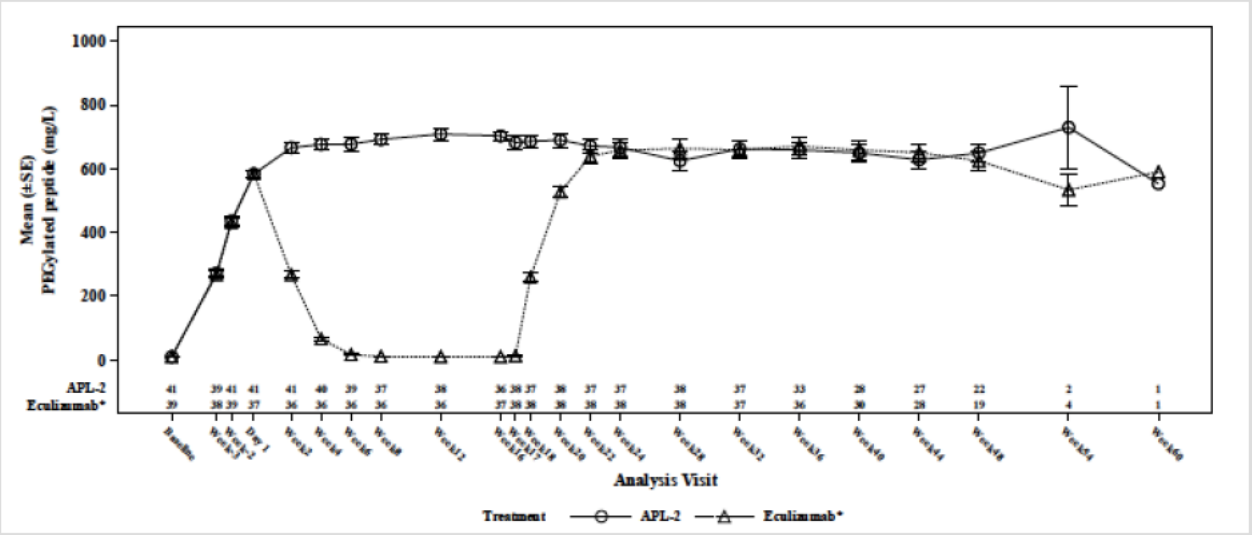
Source: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Figure 14.3.6.2 (linear plot).

表 2.7.2-13　無作為化投与期間のペグセタコプラン濃度（μg/mL）データの要約（APL2-302 試験）（PK 解析対象集団）

Time point	Statistics	Analysis visit						
Pegcetacoplan (N = 41)		Baseline (Day -28)	Week 2 (Day 14)	Week 4 (Day 28)	Week 6 (Day 42)	Week 8 (Day 56)	Week 12 (Day 84)	Week 16 (Day 112)
Predose	N	41	41	40	39	38	38	36
	Mean (SD)	10.00 (0.000)	665.85 (117.658)	676.23 (114.556)	676.92 (132.355)	692.24 (104.232)	708.42 (124.294)	714.19 (109.015)
	CV	0.00	17.67	16.94	19.55	15.06	17.55	15.26
	Min, max	10.0, 10.0	412.0, 893.0	374.0, 881.0	341.0, 928.0	430.0, 912.0	354.0, 957.0	521.0, 998.0
	Geo mean (%CV)	10.00 (0.00)	655.25 (18.60)	665.79 (18.58)	662.70 (21.98)	684.55 (15.33)	696.98 (18.99)	706.33 (15.13)
6 hours after dosing	N	41	NA	NA	NA	NA	NA	33
	Mean (SD)	10.55 (1.681)						690.64 (104.681)
	CV	15.93						15.16
	Min, max	10.0, 19.5						458.0, 934.0
	Geo mean (%CV)	10.46 (12.57)						682.68 (15.75)

Abbreviations: %CV = percentage coefficient of variation; CV = coefficient of variation; Geo mean = geometric mean; Min = minimum; Max = maximum; N = number; NA = not applicable.
Notes: Baseline is defined as the last available, nonmissing observation prior to first study drug administration pegcetacoplan. All samples were reported as below the limit of quantification 10 μg/mL.
Source: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.3.6.1.2.

図 2.7.2-19　ペグセタコプラン血清中濃度（トラフ値）の平均値（±SE）の経時的推移：全投与期間（APL2-302 試験）（PK 解析対象集団）



Source: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Figure 14.3.6.1.4.1 (linear plot).

表 2.7.2-14　非盲検投与期間のペグセタコプラン濃度（μg/mL）データの要約（APL2-302 試験）
（PK 解析対象集団）

Time point	Statistics	Analysis visit							
Pegcetacoplan only group (N = 41)		Week 22 (Day 154)	Week 24 (Day 168)	Week 28 (Day 196)	Week 32 (Day 224)	Week 36 (Day 252)	Week 40 (Day 280)	Week 44 (Day 308)	Week 48 (Day 336)
Pre Dose	N	37	37	38	37	33	28	27	22
	Mean (SD)	671.49 (143.457)	666.76 (172.676)	624.53 (180.319)	662.24 (164.221)	659.00 (146.328)	649.64 (148.999)	627.89 (147.578)	659.59 (193.483)
	CV	21.36	25.90	28.87	24.80	22.20	22.94	23.53	29.33
	Min, max	321.0, 986.0	274.0, 1090.0	152.0, 963.0	316.0, 924.0	346.0, 967.0	347.0, 885.0	194.0, 813.0	179.0, 941.0
	Geo mean (%CV)	655.05 (23.73)	642.44 (29.56)	590.41 (38.91)	639.42 (28.66)	641.81 (24.44)	630.85 (26.65)	605.18 (31.22)	622.94 (39.69)
Eculizumab/ pegcetacoplan group (N = 39)		Week 22 (Day 154)	Week 24 (Day 168)	Week 28 (Day 196)	Week 32 (Day 224)	Week 36 (Day 252)	Week 40 (Day 280)	Week 44 (Day 308)	Week 48 (Day 336)
Pre Dose	N	38	38	38	37	36	30	28	18
	Mean (SD)	638.84 (130.380)	667.58 (140.635)	663.71 (193.384)	659.24 (174.865)	670.75 (150.026)	658.67 (168.669)	651.86 (153.361)	626.56 (177.532)
	CV	20.41	21.07	29.14	26.53	22.37	25.61	23.53	28.33
	Min, max	371.0, 900.0	274.0, 997.0	272.0, 997.0	266.0, 1130.0	362.0, 961.0	352.0, 988.0	244.0, 962.0	293.0, 969.0

Time point	Statistics	Analysis visit							
	Geo mean (%CV)	625.29 (21.63)	650.88 (24.38)	631.65 (34.60)	634.20 (30.10)	653.58 (23.91)	636.67 (27.62)	631.25 (27.96)	600.31 (32.03)
Combined OLP group (N = 77)		Week 22 (Day 154)	Week 24 (Day 168)	Week 28 (Day 196)	Week 32 (Day 224)	Week 36 (Day 252)	Week 40 (Day 280)	Week 44 (Day 308)	Week 48 (Day 336)
Pre Dose	N	75	75	76	74	69	58	55	40
	Mean (SD)	654.95 (137.045)	667.17 (156.189)	644.12 (186.760)	660.74 (168.467)	665.13 (147.296)	654.31 (158.149)	640.09 (149.641)	644.73 (184.860)
	CV	20.92	23.41	28.99	25.50	22.15	24.17	23.38	28.67
	Min, max	321.0, 986.0	274.0, 1090.0	152.0, 997.0	266.0, 1130.0	346.0, 967.0	347.0, 988.0	194.0, 962.0	179.0, 969.0
	Geo mean (%CV)	639.80 (22.65)	646.70 (26.86)	610.68 (36.72)	636.81 (29.18)	647.93 (24.00)	633.61 (26.91)	618.31 (29.39)	612.65 (35.97)

Abbreviations: %CV = percentage coefficient of variation; CV = coefficient of variation; Geo mean = geometric mean; Min = minimum; Max = maximum; N = number; NA = not applicable.
Source: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.3.6.1.4.

増量した発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の薬物動態

APL2-302 試験で、ペグセタコプラン単独投与時の LDH 値が ULN の 2 倍を超える場合には、ペグセタコプランの用量を 3 日毎に 1080 mg に増量可能とした。

15 名がペグセタコプラン 1080 mg を 3 日毎の投与に増量した。無作為化投与期間に 2 名、非盲検投与期間に 13 名が増量し、全被験者の 3 日毎に投与した期間の中央値は約 67 日、最短 7 日、最長 337 日であった。

15 名中 3 名では、3 日毎の投与期間が限られており（1 ヵ月未満）、投与頻度の増加による増量の影響を評価できなかった。投与頻度を増加した期間が十分な残りの 12 名での増量前のペグセタコプラン濃度の幾何平均値は 483.5 μg/mL（範囲：316～751 μg/mL）であった。増量後少なくとも 4 週間で、ペグセタコプラン濃度の幾何平均値は 513.67 μg/mL（範囲：289～736 μg/mL）に増加した。

増量した 12 名中 8 名では、LDH のさらなる減少と溶血事象の消失により、3 日毎の投与のベネフィットが示された。これらの被験者では、増量前のペグセタコプラン濃度の幾何平均値は 463.29 μg/mL であったが、増量 4 週間後には 545.60 μg/mL まで増加し、Week 8 まで維持された。ベネフィットが示されなかった残りの 4 名では増量前のペグセタコプラン濃度の幾何平均値は 526.65 μg/mL であり、増量 4 週間後に曝露量の増加は認められず、ペグセタコプラン濃度の幾何平均値は 462.21 μg/mL であった。

週 2 回投与から 3 日毎の投与への増量により、10%未満と低いが曝露量が増加し、評価可能な 12 名中 8 名（75%）に臨床的ベネフィットが認められた。

2.7.2.2.2.3.4.2　PD パラメータ

CH50

Week 16（無作為化投与期間終了時）及び Week 48（非盲検投与期間終了時）の CH50 の平均値及びベースラインからの変化量を表 2.7.2-15 に示す。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 までは変動がなく、Week 48 の値は 100.3 U/mL であった。これらは健康被験者での基準範囲である 58～138 U/mL の範囲内であった。エクリズマブ／ペグセタコプラン群では、Week 16 まで抑制が持続し（16.5 U/mL）、その後ペグセタコプランの非盲検投与後の Week 48 で 107.7 U/mL に増加した。Week 48 の CH50 値は両群で同程度であった。

表 2.7.2-15　無作為化投与期間及び非盲検投与期間の CH50 の平均値及びベースラインからの変化量（APL2-302 試験）（PD 解析対象集団）

Analysis visit		Observed /CFB	Statistics	Pegcetacoplan only group (N = 41)	Eculizumab/ pegcetacoplan group (N = 39)	Combined OLP pegcetacoplan group (N = 77)
Parameter: Complement CH50 (U/mL)						
Week 16	Baseline	Observed	n	35	38	-
			Mean (SD)	7.3 (16.59)	10.7 (24.18)	-
	Week 16	Observed	n	35	38	-
			Mean (SD)	118.2 (28.62)	16.5 (33.22)	-
		CFB	n	35	38	-
			Mean (SD)	110.9 (27.71)	5.8 (18.73)	-
Week 48	Baseline	Observed	n	21	19	40
			Mean (SD)	9.9 (21.06)	11.6 (24.61)	10.7 (22.53)
	Week 48	Observed	n	21	19	40
			Mean (SD)	100.3 (44.12)	107.7 (36.03)	103.8 (40.15)
		CFB	n	21	19	40
			Mean (SD)	90.4 (48.22)	96.2 (44.45)	93.2 (45.97)

Abbreviations: CH50 = classical complement pathway hemolytic activity assay; N = number; NA =not applicable.
Notes: Baseline is defined as the last available, non missing observation prior to first study drug administration.
Source: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.3.7.3.4.

AH50/AP50

Week 16（無作為化投与期間終了時）及び Week 48（非盲検投与期間終了時）の AH50 の平均値及びベースラインからの変化量を表 2.7.2-16 に示す。ペグセタコプラン群では、無作為化投与期間に AH50 が徐々に増加し、Week 16 に 67.7 U/mL に達した。非盲検投与期間では、AH50 が増加し続け、Week 48 では 77.9 U/mL であった。これらは健康被験者での基準範囲である 76～176 U/mL の範囲内であった。エクリズマブ／ペグセタコプラン群では、Week 16 にベースライ

ンの 36.5 U/mL から 45.3 U/mL へのわずかな増加が認められた。その後、ペグセタコプランの非盲検投与後、Week 48 に 78.1 U/mL へと著しく増加した。Week 48 の AH50 値は両群で同程度であった。

表 2.7.2-16　無作為化投与期間及び非盲検投与期間の AH50 の平均値及びベースラインからの変化量（APL2-302 試験）（PD 解析対象集団）

Analysis visit		Observed /CFB	Statistics	Pegcetacoplan only group (N = 41)	Eculizumab/ pegcetacoplan group (N = 39)	Combined OLP pegcetacoplan group (N = 77)
Parameter: Complement AH50 (U/mL)						
Week 16	Baseline	Observed	n	35	38	-
			Mean (SD)	36.9 (23.52)	36.5 (26.38)	-
	Week 16	Observed	n	35	38	-
			Mean (SD)	67.7 (45.38)	45.3 (28.33)	-
		CFB	n	35	38	-
			Mean (SD)	30.8 (41.61)	8.8 (21.34)	-
Week 48	Baseline	Observed	n	22	19	41
			Mean (SD)	40.4 (27.48)	39.7 (26.30)	40.1 (26.60)
	Week 48	Observed	n	22	19	41
			Mean (SD)	77.9 (58.84)	78.1 (51.89)	78.0 (55.04)
		CFB	n	22	19	41
			Mean (SD)	37.5 (55.52)	38.4 (50.26)	37.9 (52.49)

Abbreviation: AH50 = alternative complement pathway hemolytic activity assay; N = number; NA = not applicable.
Notes: Baseline is defined as the last available, nonmissing observation prior to first study drug administration.
Source: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.3.7.3.4.

APL2-302 試験で得られた PD データから、ペグセタコプランの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よりも小さいことが示された。

- Week 16 及び Week 48 の CH50 の平均値（CFB）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／ペグセタコプラン群ではそれぞれ 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（CFB）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／ペグセタコプラン群ではそれぞれ 45.3 U/mL（8.8 U/mL）及び 78.1 U/mL（38.4 U/mL）であった。

したがって、ペグセタコプランは補体の古典経路及び代替経路の残存する溶血活性をエクリズマブより高く維持しながら、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に対して臨床的ベネフィットを提供できる。

C3

Week 16（無作為化投与期間終了時）及び Week 48（非盲検投与期間終了時）の C3 濃度の平均値及びベースラインからの変化量を表 2.7.2-17 に示す。ペグセタコプラン群では、C3 は Week 16 にベースラインの 0.97 g/L から 3.80 g/L に上昇し、Week 48 まで維持された（3.51 g/L）。エクリズマブ／ペグセタコプラン群では導入投与期間終了後に C3 濃度が低下し、Week 8 にベースライン値に戻った。Week 17 にペグセタコプラン投与を再開後、ペグセタコプランの反復投与により C3 濃度の平均値が上昇した。Week 48 でのエクリズマブ／ペグセタコプラン群の C3 濃度の平均値は 3.30 g/L であり、ベースライン値 1.00 g/L からの変化量は 2.31 g/L であった。絶対値及びベースラインからの変化量は、ペグセタコプラン群と同程度であった。

表 2.7.2-17　無作為化投与期間及び非盲検投与期間の C3 濃度の平均値及びベースラインからの変化量（APL2-302 試験）（PD 解析対象集団）

Analysis visit		Observed /CFB	Statistics	Pegcetacoplan only group (N = 41)	Eculizumab/ pegcetacoplan group (N = 39)	Combined OLP pegcetacoplan group (N = 77)
Parameter: Complement C3 (g/L)						
Week 16	Baseline	Observed	n	25	31	-
			Mean (SD)	0.97 (0.260)	0.89 (0.210)	-
	Week 16	Observed	n	25	31	-
			Mean (SD)	3.80 (0.706)	0.88 (0.206)	-
		CFB	n	25	31	-
			Mean (SD)	2.82 (0.608)	-0.006 (0.149)	-
Week 48	Baseline	Observed	n	14	16	30
			Mean (SD)	1.00 (0.297)	1.00 (0.232)	1.00 (0.260)
	Week 48	Observed	n	14	16	30
			Mean (SD)	3.51 (0.773)	3.30 (0.709)	3.40 (0.734)
		CFB	n	14	16	30
			Mean (SD)	2.51 (0.615)	2.31 (0.712)	2.40 (0.665)

Abbreviations: CH50 Abbreviation: NA = not applicable.
Notes: Baseline is defined as the last available, nonmissing observation prior to first study drug administration.
Source: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.3.7.3.4.

試験全体を通しての C3、CH50 及び AH50 のデータにより、補体バイオマーカーに対するペグセタコプラン治療の継続的な PD 効果が、全ての投与群で示され、Week 48 まで維持されることが示された。

2.7.2.2.2.3.5　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有効性及び安全性を評価する無作為化、多施設共同、非盲検、第 III 相比較試験（APL2-308 試験）

本試験は、標準治療（補体阻害薬治療を除く）の治療を受けている外国人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象として、ペグセタコプランの有効性及び安全性を評価する無作為化、多施設共同、非盲検、実治療対照試験であった。発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を、Day 1 から Week 26 までペグセタコプラン投与又は継続して標準治療（補体阻害薬治療を除く）に 2:1 の比で無作為化した。

本試験の投与期間は以下の 2 つの投与群で構成された：

- ペグセタコプラン群：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。LDH 値が ULN の 2 倍を超える場合は、ペグセタコプランの用量を 3 日毎に 1080 mg へ増量することが可能であった。
- 標準治療群：標準治療（補体阻害薬治療を除く）を行った。標準治療群に割り付けられた被験者は、ヘモグロビン値が 2 g/dL 以上ベースラインから低下、又は発作性夜間ヘモグロビン尿症に続発して血栓塞栓イベントが確認された場合、ペグセタコプラン投与による早期救済治療が提供された。

全ての被験者は、Week 26 完了後、追跡調査期間を継続する、又は非盲検長期継続試験に移行しペグセタコプラン投与を受ける、のいずれも選択可能とした。

表 2.7.2-39 に対象集団及び検体採取時点を示す。

2.7.2.2.2.3.5.1　薬物動態

ベースラインから投与 26 週までの無作為化治療期間中に週 2 回投与を受けた被験者の平均血清中ペグセタコプラン濃度（トラフ値）を表 2.7.2-18 に示す。週 2 回投与を受けた被験者の平均血清中濃度（トラフ値）の推移を図 2.7.2-20 に示す。治験実施計画書からの逸脱が認められたため、表 2.7.2-18 及び図 2.7.2-20 から被験者 2 名（被験者番号 [redacted] 及び被験者番号 [redacted]）を除外した。両被験者はペグセタコプランの初期の投与で、週 2 回ではなく誤って 3 日毎に投与された。

ペグセタコプラン群では、血清中ペグセタコプラン濃度が Week 4 から Week 12 までに定常状態に達し、Week 26 まで定常状態が維持された。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。

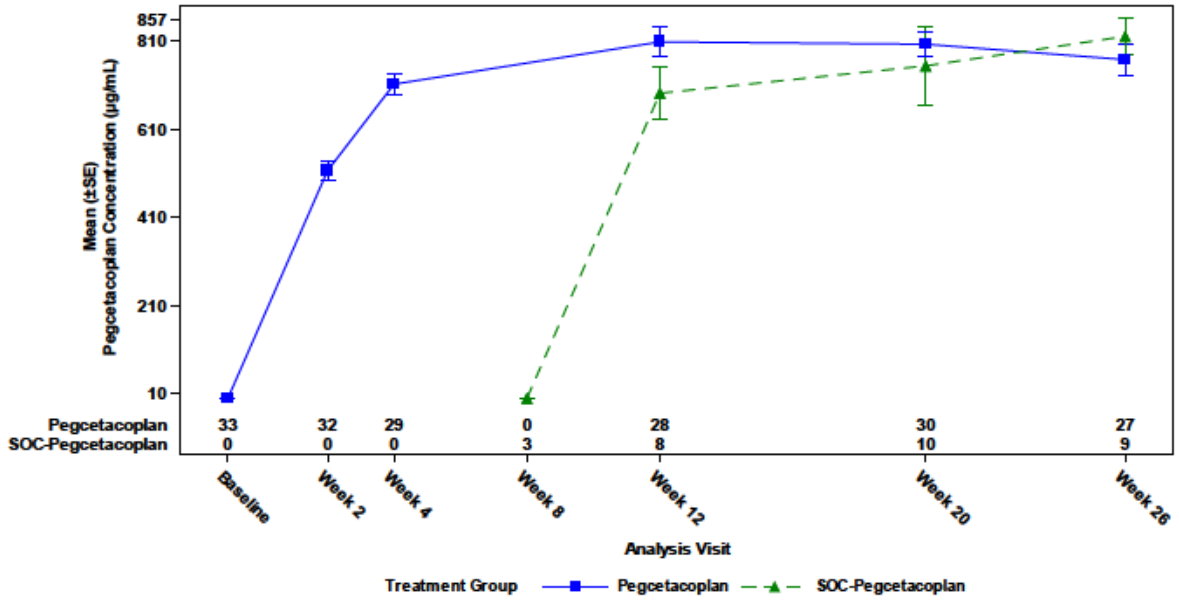
被験者が救済治療としてペグセタコプラン投与に切り替える時期の違いのため、標準治療群からペグセタコプランに切り替えた被験者の治療期間は同じではない。しかしながら、ほとんどの被験者は Week 26 時点には定常状態の濃度に到達又はほぼ到達した。Week 26 時点のペグセタコプラン濃度の平均値（標準偏差）は 820（125）µg/mL であり、ペグセタコプラン群で測定された濃度と同程度であった。

表 2.7.2-18　無作為化治療期間の来院ごとのペグセタコプラン濃度（トラフ値）データの要約（APL2-308 試験）（PK 解析対象集団）

		Pegcetacoplan	
Analysis visit	Statistics	Pegcetacoplan (N = 35)	SoC to pegcetacoplan (N = 11)
Baseline	n	33	NA
	Mean (SD)	0.0 (0.00)	– (–)
Week 2	n	32	NA
	Mean (SD)	515.6 (118.29)	– (–)
Week 4	n	29	NA
	Mean (SD)	711.3 (132.07)	– (–)
Week 12	n	28	8
	Mean (SD)	807.1 (175.29)	690.9 (164.99)
Week 20	n	30	10
	Mean (SD)	801.8 (161.57)	752.8 (280.05)
Week 26	n	27	9
	Mean (SD)	766.9 (190.64)	819.6 (124.68)

Abbreviations: PK = pharmacokinetic; RCP = randomized controlled period; SoC = standard of care; NA = not applicable; n = number of subjects; SD = standard deviation.
Treatment duration for subjects in the pegcetacoplan group was consistent and the length of the treatment is indicated by the analysis visit (eg, all subjects at Week 2 visit have been treated with pegcetacoplan for 2 weeks).
Treatment duration for subjects in the SoC to pegcetacoplan group was not uniform because of the timing for the patients to escape SoC treatment varied.
Values below the limit of quantification (BLQ) are taken as zero in calculation of mean and BLQs are used for the calculation of the geometric mean.
Subjects [redacted] and [redacted] were excluded from this summary table because of dosing deviation (dosed every 3 days instead of twice weekly during the initial treatment on pegcetacoplan).
Source: M5.3.5.4.1 APL2-308 CSR Appendix 16.2.5, Listing 16.2.5.3, Table 14.3.6.1.1.

図 2.7.2-20　無作為化治療期間のペグセタコプランの血清中濃度（μg/mL）（トラフ値）の平均値（±SE）の経時的推移（APL2-308 試験）（PK 解析対象集団）



Abbreviations: RCP = randomized controlled period; SoC = standard of care; SE = standard error

Treatment duration for subjects in the pegcetacoplan group was consistent and the length of the treatment is indicated by the analysis visit (eg, all subjects at Week 2 visit have been treated with pegcetacoplan for 2 weeks).
Treatment duration for subjects in the SoC to pegcetacoplan group was not uniform because of the timing for the patients to escape SoC treatment varied.
Subjects [redacted] and [redacted] were excluded from this summary figure because of dosing deviations (dosed every 3 days instead of twice weekly during the initial treatment on pegcetacoplan).
Source: M5.3.5.4.1 APL2-308 CSR Appendix 16.2.5, Listing 16.2.5.3, Table 14.3.6.1.1, Figure 14.3.6.2.

2.7.2.2.2.3.5.2 PD パラメータ

CH50

PD 解析対象集団の無作為化治療期間の CH50 の平均値及びベースラインからの変化量を表 2.7.2-19 に示す。ベースラインから Week 26 まで、いずれの投与群でも CH50 は同程度に維持された。

表 2.7.2-19 無作為化治療期間の CH50 の平均値及び Week 26 でのベースラインからの変化量（APL2-308 試験）（PD 解析対象集団）

			Pegcetacoplan		
Analysis visit	Baseline/observed/ change from baseline	Statistic	Pegcetacoplan (N = 35)	SoC to pegcetacoplan (N = 11)	SoC (N = 18)
Baseline	Observed	n	34	7	14
		Mean (SD)	109.91 (38.952)	110.01 (19.918)	98.02 (21.468)
Week 26	Observed	n	28	7	5
		Mean (SD)	109.97 (25.115)	113.36 (24.121)	98.83 (21.929)
	Change	n	28	7	5
		Mean (SD)	3.32 (30.880)	3.34 (27.537)	18.09 (26.205)

Abbreviations: CH50 = total hemolytic complement activity assay; PD = pharmacodynamic; RCP = randomized controlled period; SoC = standard of care; n = number of subjects; SD = standard deviation.
Baseline is defined as last measurement before the first dose of pegcetacoplan or on or prior to SoC randomization.
Any assessment that occurred on or prior to escape event is counted in the SoC column, and after escape the assessment is counted in the SoC to pegcetacoplan column.
Source: M5.3.5.4.1 APL2-308 CSR Appendix 16.2.5, Listing 16.2.12, Table 14.3.7.3.1.

AH50/AP50

PD 解析対象集団の無作為化治療期間の AH50 の平均値及びベースラインからの変化量を表 2.7.2-20 に示す。AH50 は、ペグセタコプラン投与開始後、早期（Week 2）から急速に低下し、ペグセタコプラン群では Week 26（56.50 U/mL）まで低下が維持された。AH50 は Week 26 までに標準治療／ペグセタコプラン切替え群で、ペグセタコプラン群と同程度に減少した（40.14 U/mL）。標準治療群では、AH50 は Week 26 に 148.80 U/mL までわずかに増加した。

表 2.7.2-20　無作為化治療期間の AH50 の平均値及び Week 26 でのベースラインからの変化量（APL2-308 試験）（PD 解析対象集団）

			Pegcetacoplan		
Analysis visit	Baseline/observed/ change from baseline	Statistic	Pegcetacoplan (N = 35)	SoC to pegcetacoplan (N = 11)	SoC (N = 18)
Baseline	Observed	n	34	7	14
		Mean (SD)	121.56 (32.956)	124.00 (27.544)	123.00 (28.887)
Week 26	Observed	n	28	7	5
		Mean (SD)	56.50 (54.480)	40.14 (36.062)	148.80 (36.238)
	Change	n	28	7	5
		Mean (SD)	–62.79 (49.605)	–83.86 (46.781)	24.20 (54.765)

Abbreviations: AH50 = alternative pathway hemolytic complement activity assay; PD = pharmacodynamic; RCP = randomized controlled period; SoC = standard of care; n = number of subjects; SD = standard deviation.
Baseline is defined as last measurement before the first dose of pegcetacoplan or on or prior to SoC randomization.
Any assessment that occurred on or prior to escape event is counted in the SoC column, and after escape the assessment is counted in the SoC to pegcetacoplan column.
Source: M5.3.5.4.1 APL2-308 CSR Appendix 16.2.5, Listing 16.2.12, Table 14.3.7.4.1.

C3

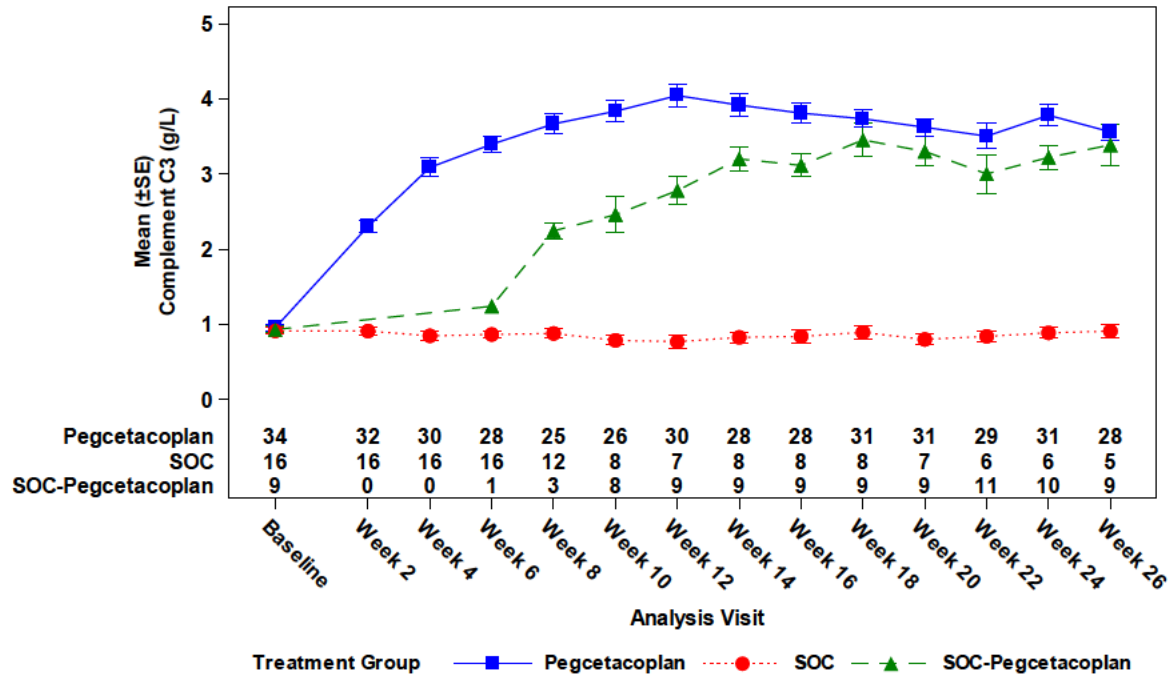
PD 解析対象集団の無作為化治療期間の C3 濃度の平均値及びベースラインからの変化量を表 2.7.2-21 に示す。無作為化治療期間の C3 濃度の平均値（標準誤差）の経時推移を図 2.7.2-21 に示す。C3 濃度の平均値はペグセタコプラン投与後に急速に上昇し、ペグセタコプラン群で Week 6 から Week 26 まで維持された。ペグセタコプラン群の Week 26 の C3 濃度は 3.56 g/L であり、ベースラインと比較して約 280%高かった。標準治療／ペグセタコプラン切替え群でも同様の上昇が認められた。標準治療群では経時的変化はわずかであった。

表 2.7.2-21　無作為化治療期間の C3 濃度の平均値及び Week 26 でのベースラインからの変化量（APL2-308 試験）（PD 解析対象集団）

			Pegcetacoplan		
Analysis visit	Baseline/observed/ change from baseline	Statistic	Pegcetacoplan (N = 35)	SoC to pegcetacoplan (N = 11)	SoC (N = 18)
Baseline	Observed	n	34	9	16
		Mean (SD)	0.95 (0.223)	0.93 (0.135)	0.91 (0.169)
Week 26	Observed	n	28	8	5
		Mean (SD)	3.56 (0.564)	3.46 (0.849)	0.91 (0.216)
	Change	n	28	8	5
		Mean (SD)	2.60 (0.524)	2.54 (0.862)	0.00 (0.123)

Abbreviations: PD = pharmacodynamic; RCP = randomized controlled period; SoC = standard of care; n = number of subjects, SD = standard deviation.
Baseline is defined as last measurement before the first dose of pegcetacoplan or on or prior to SoC randomization.
Any assessment that occurred on or prior to escape event is counted in the SoC column, and after escape the assessment is counted in the SoC to pegcetacoplan column
Source: M5.3.5.4.1 APL2-308 CSR Appendix 16.2.5, Listing 16.2.12, Table 14.3.7.5.1.

図 2.7.2-21　無作為化治療期間の C3 濃度の平均値（標準誤差）の経時推移（APL2-308 試験）（PD 解析対象集団）



Abbreviations: PD = pharmacodynamic; RCP = randomized controlled period; SoC = standard of care
Baseline is defined as last measurement before the first dose of pegcetacoplan or on or prior to SoC randomization.
SoC arm only includes data on or before escape. Data collected after escape is included in SoC to pegcetacoplan.
Source: M5.3.5.4.1 APL2-308 CSR Appendix 16.2.5, Listing 16.2.12, Table 14.3.7.5.1, Figure 14.3.7.5.1

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、ペグセタコプランの in vitro 試験及び臨床試験の結果を総合的に評価し、これらの結果の臨床的意義を明らかにする。

2.7.2.3.1　分布、代謝及び薬物相互作用に関する in vitro 試験

2.7.2.3.1.1　ペグセタコプランの投与はチトクローム P450 分子種を阻害及び誘導しない

ヒト肝ミクロソームを用いて、ペグセタコプラン（0.01～6 mg/mL）が CYP 分子種 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、又は CYP3A4/5 を阻害する可能性を検討する in vitro 試験（M4.2.2.4-1 17COTX-003）を実施した。ペグセタコプランは検討した濃度で、これらの CYP 分子種のいずれに対しても直接阻害又は時間依存的阻害を示さなかった（第 2.7.2.2.1.2.1 項）。これらのデータから、ペグセタコプランがこれらの CYP 分子種の基質となる薬剤の代謝を阻害する可能性は低いと考えられる。

別の in vitro 試験（M4.2.2.4-2 17COTX-001）では、ヒト肝細胞にペグセタコプランを曝露したとき、特定の CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4）を誘導するか否かを検討した。評価したいずれの CYP 分子種も、mRNA レベル及び酵素活性の誘導は認められなかった（第 2.7.2.2.1.2.2 項）。これらのデータから、ペグセタコプランがこれらの CYP 分子種の基質となる薬剤の代謝を誘導する可能性は低いと考えられる。

2.7.2.3.1.2　ペグセタコプランはトランスポータータンパク質の基質及び阻害薬ではない

ペグセタコプランが 0.06～0.6 mg/mL の濃度でヒト薬物トランスポーターOAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、P-gp 及び BCRP の基質又は阻害薬として作用する可能性を検討する in vitro 試験（M4.2.2.4-3 17COTX-002）を実施した。この試験の結果は、ペグセタコプランは試験で検討した濃度範囲で、これらのトランスポーター系の基質及び阻害薬とならないことを示している（第 2.7.2.2.1.3 項）。

2.7.2.3.2　ペグセタコプランの臨床薬物動態試験

2.7.2.3.2.1　ペグセタコプランの臨床薬物動態特性の概要

ペグセタコプランの PK データは臨床試験 11 試験で得られている。これらの試験は、健康被験者（5 試験：APL-CP0713-1 試験、APL2-CP-HV-401 試験、APL-CP1014 試験、APL2-101 試験及び APL2-102 試験）、腎機能障害を有する被験者（1 試験：APL2-CP-PV-205 試験）及び発作性夜間ヘモグロビン尿症患者（5 試験：APL-CP0514 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験、APL2-302 試験及び APL2-308 試験）を対象として実施した。健康被験者を対象とした 1 試験（APL2-102 試験）は日本人を対象として実施した。発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした 1 試験（APL2-302 試験）には日本人被験者が含まれた。上記の試験で得られた PK パラメータの要約は表 2.7.2-4 に記載されている。

なお、参考資料である APL2-308 試験の結果を他試験との比較には用いない。

健康被験者－単回及び反復皮下投与

単回投与のみを行った健康被験者でのペグセタコプランの PK 特性をみると、ペグセタコプランを単回皮下注射したときの吸収は緩徐で、t_{max} の中央値は 4.5～6 日（108～144 時間）（APL-CP0713-1 試験）である。ペグセタコプランを健康被験者に単回投与したときの曝露量［C_{max} 及び濃度–時間曲線下面積（AUC）］は、特に 180 mg 以上の投与では、概ね用量に比例して増加した。単回皮下注射試験（APL-CP0713-1 試験及び APL2-102 試験）での C_{max} 及び AUC の CV は概して小さかった（36%以下）。

健康被験者にペグセタコプランを 1 日 1 回、4 週間皮下投与したとき、投与期間中に概ね定常状態に達したと考えられた。おそらく単回投与後の t_{max} の中央値（一般的に約 4～6 日）に比べて投与間隔が 24 時間と短いため、Day 1 の投与から 24 時間後までの濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24}$）の被験者間 CV が大きくなったことから（24%～119%）、Day 1 及び Day 28 の $AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均値を用いた蓄積係数を示さなかった。また、全被験者が Day 28 までに定常状態に達するとは限らない可能性もあり、Day 28 の $AUC_{0\text{-}24}$ が過小評価される可能性がある。

健康被験者でのペグセタコプランの CL/F は単回投与時と反復投与時で概ね同程度で、幾何平均値はそれぞれ、0.0111～0.0172 L/h 及び 0.0157～0.0207 L/h である。単回投与試験（M5.3.3.1.3 APL-CP0713-1）では、最低用量の 45 mg を投与したときの CL/F が最も高かったが（0.0172 L/h）、4 週間反復投与したときの投与量と CL/F に関連は認められず、4 週間投与したときのペグセタコプランのクリアランスに用量依存性及び時間依存性がないことを示してい

る。$t_{1/2}$の推定が可能であった試験、用量及び初回投与からの時間でのペグセタコプランの$t_{1/2}$中央値は約 8～10 日であった。

健康被験者でのペグセタコプランのV_z/Fは用量間で同程度であり、試験（APL-CP0713-1 試験及び APL-CP1014 試験）を通しての幾何平均値の範囲は 3.6～6.1 L であった。

別の反復投与試験（APL2-101 試験）で、360 mg を 1 日 1 回（4 週間）、1080 mg を週 2 回（4 週間）、1300 mg を週 2 回（4 週間）及び 2600 mg を週 1 回（4 週間）シリンジポンプを用いて皮下注入し、ペグセタコプランの PK 特性をさらに評価した。投与群を通しての半減期の幾何平均値の範囲は 206.1～243.8 時間（8.6～10.2 日）、CV は 15%以下であり、APL2-101 試験で検討した全ての投与群を通して消失速度はほぼ同様で、APL-CP0713-1 試験及び APL-CP1014 試験の結果とも一貫することが示された。

以上、これらのデータは、皮下投与時のペグセタコプランの PK 特性は概して用量に依存しないことを示している。この結論は、健康被験者に単回投与したときと比べて、反復投与したときに時間に伴って変化することはないと考えられる。

皮下注射（ボーラス）とシリンジポンプを用いた皮下注入（持続投与）の比較

ペグセタコプランの投与は、当初は皮下注射で行ったが、臨床開発の過程でシリンジポンプを用いた皮下注入に変更した。皮下投与の方法がペグセタコプランの PK に意味のある影響を及ぼしたかどうかを検討するため、健康被験者を対象とした複数の試験で得られた結果を比較した。APL2-101 試験（シリンジポンプを用いた皮下注入）でのペグセタコプランの PK プロファイルに、先行した 2 試験（APL-CP0713-1 試験及び APL-CP1014 試験；皮下注射）の結果との大きな差は認められず、皮下注射からシリンジポンプを用いた皮下注入への変更はペグセタコプランの PK に意味のある影響を及ぼさなかった。

さらにこの結論は、APL2-CP-PNH-204 試験で発作性夜間ヘモグロビン尿症患者（ID [redacted]）にペグセタコプランをそれぞれ別の時期に皮下注射とシリンジポンプを用いた皮下注入で投与したときのペグセタコプランの血清中濃度データでも裏付けられる。この被験者の血清中ペグセタコプラン濃度データをみると、270 mg/日を皮下注射（Day 29～141：415～560 µg/mL）又はシリンジポンプを用いて皮下注入（Day 169～365：437～483 µg/mL）したとき、一貫した濃度範囲に達している。

製剤が薬物動態に及ぼす影響の評価

ペグセタコプランの臨床開発に用いた各種製剤の影響及び PK 特性に及ぼす影響については、第 2.7.1 項に示した。

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

サルでのペグセタコプランの主な排泄経路は腎排泄であったが（第 2.6.4 項）、ヒトでは腎機能障害はペグセタコプランの皮下注射時の PK に影響を及ぼさないと考えられる（APL2-CP-PV-205 試験）。高度腎機能障害群と、性別、年齢及び体重を対応させた健康被験者群で曝露量を比較すると、高度腎機能障害群／対照群の幾何平均値の比は、約 91.5%～100%であった。APL2-

CP-PV-205 試験のデータをみると、高度腎機能障害患者と対応する健康被験者で、ペグセタコプランの PK に意味のある差は認められない。このことは母集団 PK 解析（M5.3.3.5.1 APL-EX20-CP-002）でも裏付けられており、健康被験者及び発作性夜間ヘモグロビン尿症患者のベースラインの CrCl はペグセタコプランの PK に有意な影響を及ぼさないことが示されている。

健康被験者に対する静脈内投与時の薬物動態

ペグセタコプランの静脈内投与については、健康被験者に 200～2300 mg を単回静脈内ボーラス投与して検討した（APL2-CP-HV-401 試験）。皮下投与と同様に、曝露量は検討した用量範囲で用量比例性を示した。$t_{1/2}$ 中央値は 201～285 時間（8.4～11.9 日）で投与群を通じて同程度であり、皮下投与時の値とほぼ同じであった。大部分の PK パラメータの被験者間変動は小さく、CV は 30.3%以下であり（表 2.7.2-7）、皮下投与時と同様であった。全体として、静脈内投与時のペグセタコプランの排泄特性は、皮下投与時の特性と同様であった。

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を対象とした 4 試験（APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL-CP0514 試験）でのペグセタコプランの血清中濃度データの要約を表 2.7.2-22 に示す。

ピボタル試験の APL2-302 試験では、ペグセタコプランの血清中濃度は初回投与後約 4～6 週間に定常状態に達した。定常状態の血清中濃度の幾何平均値（CV%）は、655.3（18.6）～706.3（15.1）μg/mL の範囲であった。APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験でも、ペグセタコプランの曝露量は初回投与後約 4～6 週間に定常状態に達した。APL-CP0514 試験では、約 6～8 週間に定常状態に達したが、投与後 4～6 週間に定常状態に到達した被験者もいた可能性がある。

表 2.7.2-22　APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験及び APL2-202 試験でのペグセタコプランの血清中濃度データの要約（PK 解析対象集団）

	Study APL2-302 (RCP)	Study APL2-302 (OLP)	Study 204	Study CP0514 (Cohort 4)	Study 202
	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41 in RCP (pegcetacoplan only) μg/mL	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N=77 in OLP (Combined OLP) μg/mL	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20 μg/mL	Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6 μg/mL	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4 μg/mL
Baseline					
Predose (n)	41	NA	20	6	2
Mean (SD)	BLQ (NA)		0.0094 (0.4204)	0.0 (0.00)	0.40 (0.03)
Min, max	NA		0, 0.188	0, 0	0.38, 0.43
Day 15 (n)	41	NA	Not reported	6	Not reported

	Study APL2-302 (RCP)	Study APL2-302 (OLP)	Study 204	Study CP0514 (Cohort 4)		Study 202
	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41 in RCP (pegcetacoplan only) µg/mL	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N=77 in OLP (Combined OLP) µg/mL	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20 µg/mL	Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6 µg/mL		Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4 µg/mL
Mean (SD) Min, max	665.85 (117.66) 412.0, 893.0			156.0 (57.30) 93, 248		
Day 29 (n)	40	NA	20	6		4
Mean (SD)	676.23 (114.56)		518.91 (162.55)	400.5 (155.75)		637.25 (133.42)
Min, max	374.0, 881.0		17.10, 792.0	206, 655		488.00, 777.00
Day 43 (n)	39	NA	18	5		4
Mean (SD)	676.92 (132.36)		611.89 (147.75)	556.8 (229.40)		727.00 (146.23)
Min, max	341.0, 928.0		368.0, 915.0	262, 797		576.00, 901.00
Day 57 (n)	38	NA	Not reported	5[d]		Not reported
Mean (SD)	692.24 (104.23)			570.4 (215.66)		
Min, max	430.0, 912.0			259, 772		
Day 85 (n)	38	NA	17	6		4
Mean (SD)	708.42 (124.29)		618.59 (142.60)	586.0 (201.06)		731.75 (126.54)
Min, max	354.0, 957.0		344.0, 816.0	347, 794		569.00, 851.00
Day 113 (n)	36	NA	20	6		4
Mean (SD)	714.19 (109.015)		570.25 (173.53)	489.7 (177.73)		754.50 (149.70)
Min, max	521.0, 998.0		240.0, 823.0	243, 712		596.00, 912.00
Day 141 (n)	NA	41	18	6		4
Mean (SD)		674.98 (145.173)	608.94 (136.01)	515.0 (137.31)		711.00 (112.75)
Min, max		336.0, 978.0	321.0, 861.0	289, 641		613.00, 864.00
Day 169 (n)	NA	75	18	270 mg[e] (5)	280 mg[e] (1)	4
Mean (SD)		667.17 (156.189)	599.06 (161.79)	494.8 (159.23)	634.0 (NA)	704.25 (131.53)
Min, max		274.0, 1090.0	301.0, 851.0	282, 684	634, 634	602.00, 887.00
Day 365 (n)	NA	40[f]	17	280 mg[e] (4)		4

	Study APL2-302 (RCP)	Study APL2-302 (OLP)	Study 204	Study CP0514 (Cohort 4)			Study 202
	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41 in RCP (pegcetacoplan only) µg/mL	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N=77 in OLP (Combined OLP) µg/mL	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20 µg/mL	Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6 µg/mL			Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4 µg/mL
Mean (SD)		644.73 (184.860)	526.24 (151.95)	469.0 (74.97)			622.00 (92.13)
Min, max		179.0, 969.0	200.0, 731.0	358, 523			512.00, 703.00
Day 729 (n)	NA	NA	NA	280 mg[e] (1)	360 mg[e] (1)	440 mg[e] (1)	NA
Mean (SD)				581.0 (NA)	524.0 (NA)	624.0 (NA)	
Min, max				581, 581	524, 524	624, 624	

Abbreviations: CFB = change from baseline; max = maximum; min = minimum; NA = not applicable; RCP = randomized controlled period.

[a] Dates are relative to the start of the 16-week RCP. Dose could be increased to 1080 mg 3 times weekly if clinically indicated.

[b] Study duration was up to 365 days. Dose could be increased to 360 mg/day if clinically indicated. Subjects were naive to C5 inhibitor treatment. As described in Section 2.7.2.2.2.3.1, a change in formulation and a switch from daily injections to the use of a self-administration pump in Protocol Amendment 6 resulted in delivery of a nominal dose of 280 mg.

[c] Cohort 4 only. Study duration was up to 729 days (2 years). Dose could be increased to 360 mg/day if clinically indicated; one subject was granted approval to receive 360 mg/day, with a dose of 720 mg every 4th day (equivalent to approximately 440 mg/day). Subjects received pegcetacoplan as an add-on to C5 inhibitor treatment.

[d] 1 subject was not dosed.

[e] Last dose prior to draw.

[f] Week 48 (Day 336 in APL2-302)

Source: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.3.6.1.2, M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.3.6.1.4, M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Table 14.2.7.1, M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR Table 14.2.2.1, 表 2.7.2-43

日本人被験者と外国人被験者との比較

APL2-102 試験及び APL-CP0713-1 試験の PK パラメータの比較を表 2.7.2-23 に示す。日本人被験者にペグセタコプランを単回皮下注射したときの PK（APL2-102 試験）を外国人被験者（APL-CP0713-1 試験）と比較すると、日本人被験者での t_{max} の中央値は 5.5～8.0 日であり、外国人健康被験者（4.5～6.0 日）よりわずかに長かった。C_{max} は、検討した投与群を通して同程度であった。日本人被験者での $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値は、投与群を通して外国人被験者より高い傾向がみられた（約 11%～37%）。ただし、最も大きな差が認められたのは、低用量群（180 mg）であった。この低用量群を除くと、日本人被験者での $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値は、外国人被験者より約 11%～19%高い。日本人被験者では、投与群を通して CL/F の幾何平均値（0.0098～0.0127 L/h）が外国人被験者（0.0122～0.0148 L/h）に比べてやや低かった。これらのクリアランス値にはバイオアベイラビリティ（F）も関係しているため、F のわずかな差が、これら 2 つの被験者集団間に認められた CL/F のわずかな差の要因になった可能性がある。日本人被験者での V_z/F の幾何平均値（2.9～4.0 L）は、外国人被験者の値（3.6～4.5 L）と概ね同程度であった。日

本人被験者での $t_{1/2}$ の中央値（8.8～10.2 日）も、外国人被験者の値（8.4～9.6 日）と同程度であった。

表 2.7.2-23　APL2-102 試験及び APL-CP0713-1 試験の PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

Parameter	Statistic	APL-2 (180 mg)	APL-2 (360 mg)	APL-2 (720 mg)	APL-2 (1440 mg)
C_{max} (μg/mL)					
Non-Japanese Subjects (N = 4/dose)	Geometric Mean	31.00	72.03	138.5	248.7
	CV (%)	9.7	27.2	11.9	17.9
	Range	29.4–35.6	55.5–102	124–162	188–290
Japanese Subjects (N = 4/dose)	Geometric Mean	40.02	62.71	146.0	242.1
	CV (%)	11.6	26.5	6.4	25.6
	Range	34.8–45.1	42.4–80.0	135–158	173–313
T_{max} (h)					
Non-Japanese Subjects (N = 4/dose)	Median	144.0	108.0	132.0	108.0
	Range	96.0-408	96.0-144	96.0-144	72.0-144
Japanese Subjects (N = 4/dose)	Median	144.3	191.9	132.0	156.0
	Range	120-168	120-241	120-168	72.1-168
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*μg/mL)					
Non-Japanese Subjects (N = 4/dose)	Geometric Mean	13520	28930	59040	97320
	CV (%)	7.3	17.1	12.1	11.9
	Range	12400–14800	22400–34500	50500–66100	81100–108000
Japanese Subjects (N = 4/dose)	Geometric Mean	18380	31980	67150	113700
	CV (%)	8.9	11.7	11.1	20.9
	Range	16100-19900	26800-35100	58000-76200	85300-136000
$t_{1/2}$ (h)					
Non-Japanese Subjects (N = 4/dose)	Geometric Mean	210.5	202.7	234.8	208.5
	CV (%)	20.5	10.1	6.4	4.4
	Median	206.7	201.8	231.1	209.8
	Range	173-269	186-225	223-256	198-217
Japanese Subjects (N = 4/dose)	Mean	240.4	245.5	207.1	215.5
	CV (%)	10.8	4.1	40.5	9.3
	Median	240.9	245.8	226.1	210.5
	Range	211-268	233-257	89.5-287	197-244

Parameter	Statistic	APL-2 (180 mg)	APL-2 (360 mg)	APL-2 (720 mg)	APL-2 (1440 mg)
CL/F (L/h)					
Non-Japanese Subjects (N = 4/dose)	Geometric Mean	0.01331	0.01244	0.01220	0.01480
	CV (%)	7.4	19.1	12.6	13.2
	Range	0.0122-0.0146	0.0104-0.0161	0.0109-0.0143	0.0133-0.0178
Japanese Subjects (N = 4/dose)	Geometric Mean	0.009795	0.01126	0.01072	0.01266
	CV (%)	9.5	12.8	11.4	23.0
	Range	0.00902-0.0112	0.0103-0.0134	0.00944-0.0124	0.0106-0.0169
V_z/F (mL)					
Non-Japanese Subjects (N = 4/dose)	Geometric Mean	4043	3640	4132	4451
	CV (%)	13.6	26.0	18.1	9.6
	Range	3600-4740	2800-5040	3600-5260	4150-5080
Japanese Subjects (N = 4/dose)	Geometric Mean	3382	3984	2942	3925
	CV (%)	15.1	16.0	33.2	19.3
	Range	2970-4110	3650-4980	1600-3910	3290-5070

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the serum concentration versus time curve from time 0 to infinity; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum concentration; CV (%) = coefficient of variation as a percentage (100 × standard deviation/arithmetic mean); N = number of subjects in the PK population; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time to reach maximum concentration; V_z/F = apparent volume of distribution
Source: M5.3.3.3.2 APL2-102 CSR Table 13-1, Table 14.2.2 and M5.3.3.1.3 APL-CP0713-1 CSR Table 14.2.1.2

また、1080 mg を週 2 回シリンジポンプを用いて皮下注入したときのペグセタコプランの PK を日本人部分集団、外国人部分集団及び全体集団で比較した（APL2-302 試験）。

全体集団、外国人部分集団及び日本人部分集団の投与期ごと及び投与群ごとのペグセタコプランの濃度データの要約を表 2.7.2-24 に示す。

ペグセタコプラン群の血清中ペグセタコプラン濃度は Week 16 に定常状態に達しており、全体集団、外国人部分集団及び日本人部分集団で同程度であった。Week 16 の血清中ペグセタコプラン濃度（トラフ値）の幾何平均値（CV）は、全体集団では 706.33（15.13）μg/mL、外国人部分集団では 705.15（15.80）μg/mL、日本人部分集団では 713.65（11.44）μg/mL であった。Week 48 の血清中ペグセタコプラン濃度の幾何平均値（CV）は、全体集団で 622.94（39.69）μg/mL、外国人部分集団で 633.20（42.37）μg/mL、日本人部分集団で 561.67（17.88）μg/mL であった。これらの結果より、ペグセタコプランの濃度が全体集団、外国人部分集団、及び日本人部分集団の両方で Week 48 まで維持されることが示された。

エクリズマブ／ペグセタコプラン群の全例で Week 16 に全身循環中のペグセタコプランの完全消失が認められ、全体集団、外国人部分集団、及び日本人部分集団のいずれでも定量できなかった。エクリズマブ／ペグセタコプラン群では、Week 17 にペグセタコプランを投与開始し、

Week 21～23 に定常状態に達した。エクリズマブ／ペグセタコプラン群の Week 48 の血清中ペグセタコプラン濃度の幾何平均値（CV）は、全体集団では 600.31（32.03）μg/mL、外国人部分集団では 581.65（33.75）μg/mL でペグセタコプラン群［それぞれ 622.94（39.69）μg/mL 及び 633.20（42.37）μg/mL］と同程度であり、日本人部分集団では 703.01（17.52）μg/mL でペグセタコプラン群［561.67（17.88）μg/mL］と比較してやや高値であった。

表 2.7.2-24　投与期ごとのペグセタコプランの濃度データ（μg/mL）の要約
（PK 解析対象集団）

Analysis visit	Time point	Statistics	Pegcetacoplan only group			Eculizumab/ pegcetacoplan group			Combined OLP pegcetacoplan group		
			Overall population (N = 41)	Non-Japanese subpopulation (N = 36)	Japanese subpopulation (N = 5)	Overall population (N = 39)	Non-Japanese subpopulation (N = 34)	Japanese subpopulation (N = 5)	Overall population (N = 77)	Non-Japanese subpopulation (N = 67)	Japanese subpopulation (N = 10)
Baseline	Before dosing	n	41	36	5	39	34	5	77	67	10
		Mean (SD)	BLQ (NA)	BLQ (NA)	BLQ (NA)	BLQ (NA)	BLQ (NA)	BLQ (NA)	BLQ (NA)	BLQ (NA)	BLQ (NA)
		CV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Min, max	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Geo mean (%CV)	BLQ (NA)	BLQ (NA)	BLQ (NA)	BLQ (NA)	BLQ (NA)	BLQ (NA)	BLQ (NA)	BLQ (NA)	BLQ (NA)
Week 16	Before dosing	n	36	31	5	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Mean (SD)	714.19 (109.015)	713.68 (113.803)	717.40 (82.700)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		CV	15.26	15.95	11.53	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Min, max	521.0, 998.0	521.0, 998.0	639.0, 816.0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Geo mean (%CV)	706.33 (15.13)	705.15 (15.80)	713.65 (11.44)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Week 48	Before dosing	n	22	19	3	18	15	3	40	34	6
		Mean (SD)	659.59 (193.483)	674.11 (202.176)	567.67 (102.569)	626.56 (177.532)	609.87 (185.518)	710.00 (120.204)	644.73 (184.860)	645.76 (194.795)	638.83 (126.749)
		CV	29.33	29.99	18.07	28.33	30.42	16.93	28.67	30.16	19.84
		Min, max	179.0, 941.0	179.0, 941.0	479.0, 680.0	293.0, 969.0	293.0, 969.0	583.0, 822.0	179.0, 969.0	179.0, 969.0	479.0, 822.0
		Geo mean	622.94	633.20	561.67	600.31	581.65	703.01	612.65	609.92	628.38

(%CV)	(39.69)	(42.37)	(17.88)	(32.03)	(33.75)	(17.52)	(35.97)	(38.42)	(20.15)

Abbreviations: %CV = percentage coefficient of variation; BLQ = below limit of quantitation (<10 µg/mL); CV = coefficient of variation; N = number; n = number of subjects; NA = not applicable; OLP = open label period; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation.
Notes: Subjects are counted at most once for each criterion. Baseline is the last nonmissing observation before taking the first dose of pegcetacoplan. Eculizumab group: Subjects who were randomized to the eculizumab group in the randomized controlled period received pegcetacoplan in addition to eculizumab for 4 weeks (Weeks 17-20) during the OLP and then received pegcetacoplan monotherapy.
Sources: M5.3.5.1.1-3 Japanese Subpopulation Report of Study APL2-302 Table 14.3.6.1.4.J, M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.3.6.1.4, 令和 4 年 10 月 21 日付追加照会事項に対する回答 221021-A-003.

これらのデータから、180 mg を超える用量を単回皮下注射したとき及び 1080 mg を週 2 回シリンジポンプを用いて皮下注入したときのペグセタコプランの PK に日本人被験者と外国人被験者で意味のある差はないことが示された。このことは母集団 PK 解析（M5.3.3.5.1 APL-EX20-CP-002）でも裏付けられており、民族（日本人）はペグセタコプランの PK に有意な影響を及ぼさないことが示された。

2.7.2.3.2.2　ペグセタコプランの薬物動態-心電図解析

QT/QTc 間隔に対するペグセタコプランの影響を評価するため、第 III 相 APL2-302 試験及び第 I 相 APL2-101 試験の心電図及び PK データを併合して PK-心電図解析（M5.3.5.3.1 APL-EX20-CP-004）を実施した。医薬品規制調和国際会議（ICH）-E14 ガイドラインに準拠した本薬の QT/QTc 試験は実施しなかった。第 III 相 APL2-302 試験及び第 I 相 APL2-101 試験の心電図及び PK データを用いた PK-心電図解析結果を第 2.7.2.3.2.2.1 項に示し、本薬の QT/QTc 試験を実施しなかった理由及び妥当性を第 2.7.2.3.2.2.2 項に示す。

2.7.2.3.2.2.1　薬物動態-心電図解析

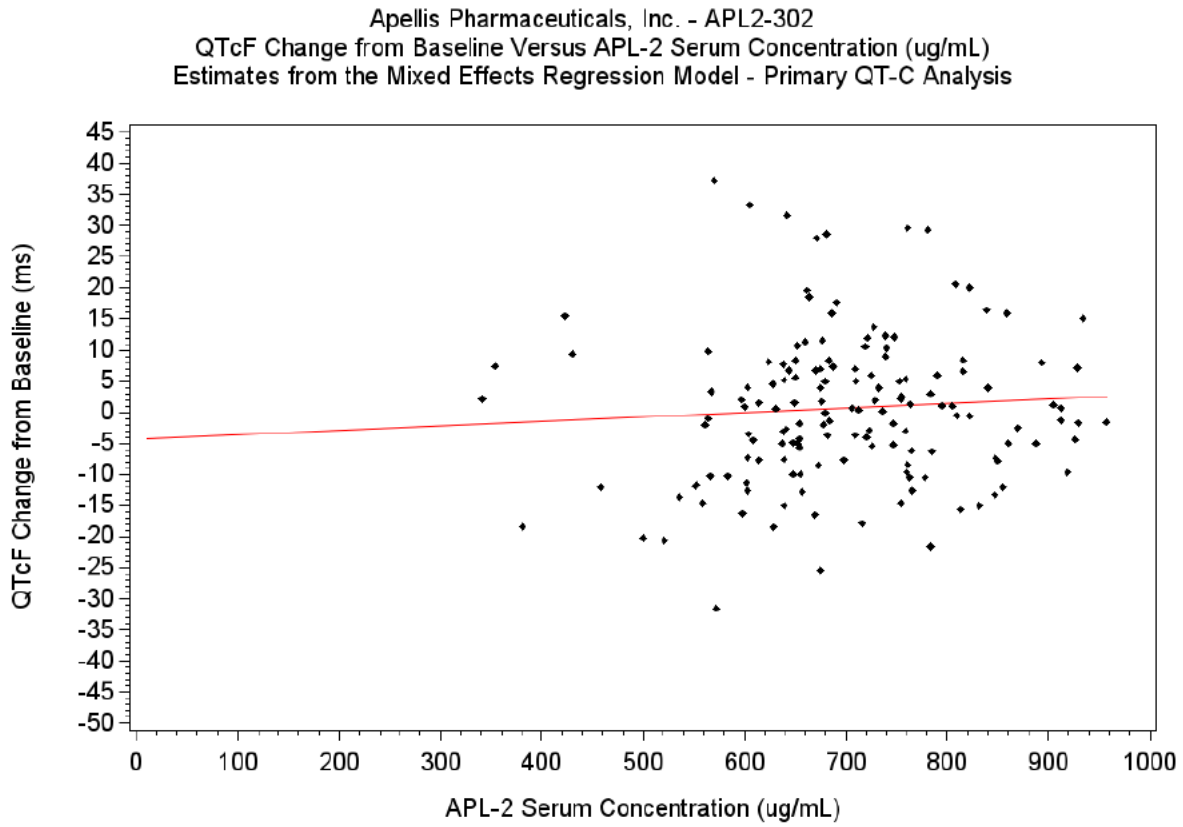
第 III 相 APL2-302 試験及び第 I 相 APL2-101 試験の心電図及び PK データを用いた PK-心電図解析の目的は以下のとおりである。

- これまでに得られているデータを用いて、ペグセタコプランが QT 間隔に及ぼす影響を要約する。
- 第 III 相 APL2-302 試験及び第 I 相 APL2-101 試験でのペグセタコプランの心電図パラメータへの影響を評価する。

解析では、APL2-302 試験及び APL2-101 試験で得られた心電図データ及び QT/QTc データを評価した。APL2-302 試験に組み入れた発作性夜間ヘモグロビン尿症患者 80 名のうち、69 名が形態素解析の組入れ基準を満たし、68 名が中心傾向解析の組入れ基準を満たした。APL2-101 試験には健康被験者 40 名を組み入れ、この 40 名のデータを上記の解析の対象とした。心電図中央解析機関は、治療に関して盲検下に置かれた。

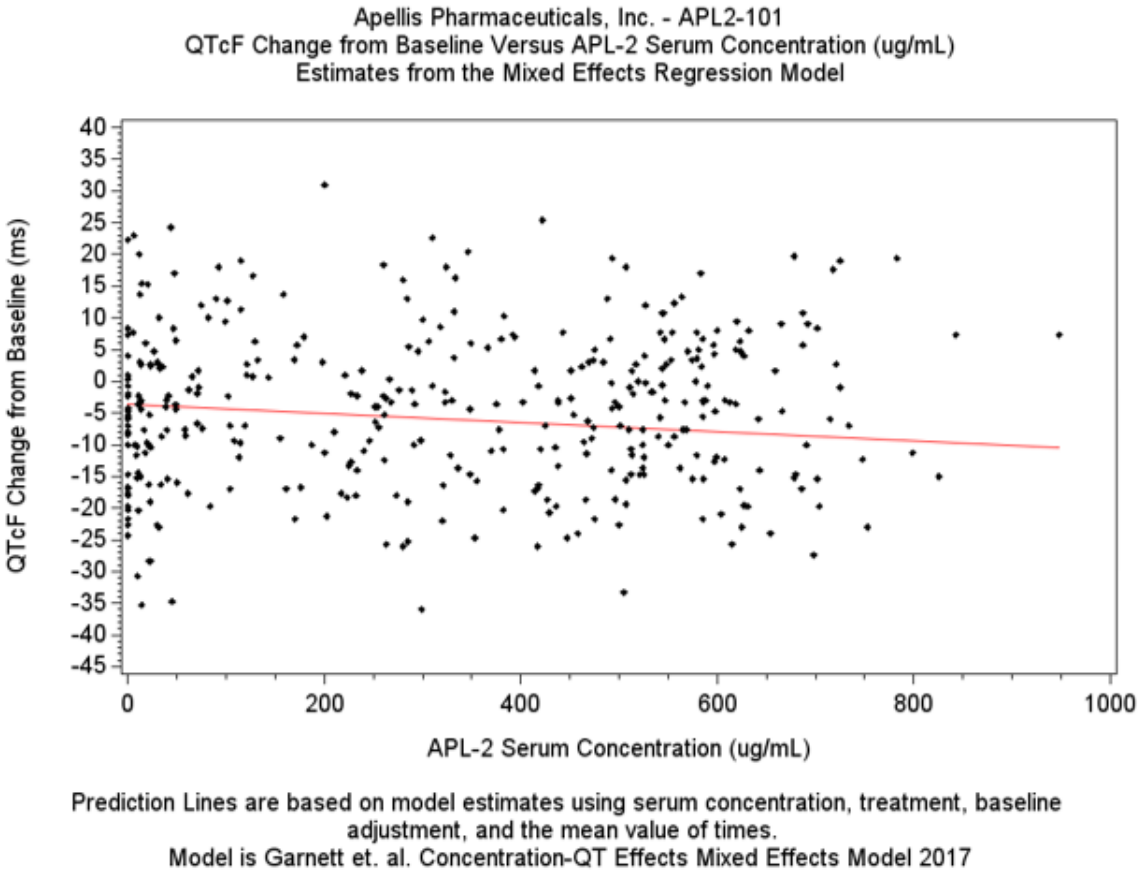
線形混合効果モデルを用いて解析した APL2-302 試験及び APL2-101 試験での Fridericia 補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）のベースラインからの変化量とペグセタコプランの血清中濃度の関係を、それぞれ図 2.7.2-22 及び図 2.7.2-23 に示す。

図 2.7.2-22　APL2-302 試験での QTcF のベースラインからの変化量と血清中ペグセタコプラン濃度の関係



Source: M5.3.5.3.1 Report APL-EX20-CP-004 Figure 14.

図 2.7.2-23　APL2-101 試験での QTcF のベースラインからの変化量と血清中ペグセタコプラン濃度の関係



Source: M5.3.5.3.1 Report APL-EX20-CP-004 Figure 16.

これら 2 試験のデータの解析で、心拍数、PR 間隔で評価した房室伝導、及び QRS 間隔で評価した心室脱分極へのペグセタコプランの影響を示すシグナルは認められなかった。問題となるシグナルを示す臨床的に重要な新たな形態の変化は認められなかった。

時間平均解析、時点解析、外れ値のカテゴリカル解析及び PK-PD の解析の結果が示すとおり、心室再分極へのペグセタコプランの影響を示すシグナルも認められなかった。

以上、これら 2 試験で得られた心電図データの解析で、ペグセタコプランは心拍数、PR 及び QRS 間隔、心室再分極（QTc）及びその他の心電図パラメータに影響を及ぼさないことが示された。

2.7.2.3.2.2.2　QT/QTc 試験（ICH-E14）を実施しなかった理由及び妥当性

心臓の安全性に関するデータは、これまでに実施されペグセタコプランのすべての臨床試験で収集されている。これまでに、心電図データを用いてペグセタコプランの影響を評価するためのペグセタコプランとプラセボを正式に比較する他の試験を実施していないが、これらの先行試験のいずれでも、有意な QTc 異常値、有意なその他の間隔測定異常値、及び臨床的に重要な心電図形態学的変化はいずれも認められていない。

以下の観点から、ペグセタコプランの生化学的特性は抗体などの生物学的分子と同様に捉えることができる。

- 分子サイズが大きい（質量は約 45 kDa であるが、流体力学的半径は 700 kDa の球状タンパク質に近い）
- 高い種特異性（ペグセタコプランは霊長類にのみ活性を示す）
- 高い溶解性（水溶液及び生理的溶液に溶けやすい）
- 化学組成（長鎖型 PEG の各末端に 2 つのアミノ酸鎖が共有結合している）
- 生理的条件での高い安定性（ヒト血清中の半減期が 8～10 日と長いことから裏付けられている）

APL-CP0713-1、APL-CP1014 及び APL2-CP-HV-401 試験で得たデータを用いた濃度-QTcF 効果モデルに基づき、ペグセタコプランが QTc 又は心拍数に臨床的に意味のある影響を及ぼす結果は認められなかった。血清中ペグセタコプラン濃度とベースラインからの QTc の変化との関係は負の傾きを示し、血清中濃度が 600 µg/mL までの 95%信頼区間は 10 ms を含まなかった。本結果は、ペグセタコプランの曝露量と心拍数の関係と同様に、血清中ペグセタコプラン濃度と QTc との関係を示唆するものではない（M5.3.5.3.1 APL-EX20-CP-004）。

ICH-E14 ガイドライン及びその Q&A（R3）の最新版を考慮すると、これら 3 つの漸増用量試験のデータは、1080 mg SC を週 2 回投与したときに予想されるペグセタコプランの定常状態の曝露量（APL-CP1014 試験の反復漸増投与データに基づき 308 mg/日に相当：定常状態の C_{max} 600～700 µg/mL）を含んでいることは明らかである。中央心電図検査室での測定ではないが、心電図検査の結果、この曝露量範囲ではペグセタコプランが QTcF 又は他の心電図パラメータに臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示されている。しかし、これまでに実施した解析では、血清中濃度が 600～700 µg/mL の範囲の検体数は限定的である。

ICH-E14 ガイドラインでは、非抗不整脈薬の QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用の臨床的評価に関する現行の推奨事項が記述されているが、心臓を標的としない生物製剤の治療用量よりも高用量での検討は通常必要ないとされている。ICH-E14 ガイドラインでは、「もし副作用に関しての安全性や忍容性を検討した上で不可能でなければ、治療において予想される最大曝露量の相当倍までを使用してその薬物を検査するべきである。」とし、陰性対照（プラセボ）及び陽性対照（測定感度を示すため）の両方の使用が推奨されている。ICH-E14 ガイドラインの Q&A（R3）では、濃度-QTc 効果モデリングエンドポイントの使用が認められており、同様に「初めてヒトに投与する臨床試験、反復投与の用量漸増臨床試験、あるいは他の臨床試験において得られたデータが利用されうる。反復投与における蓄積、薬物間相互作用、薬物・食物間の相互作用、臓器機能障害、あるいは薬物代謝酵素の遺伝子多型等の影響を網羅するような、最大臨床用量における暴露を十分に上回る暴露での情報を保証するためには、追加のデータが有用であろう。」と記載されている。近年、米国食品医薬品局（FDA）は、「臨床での最大曝露量」の 2 倍までのデータを収集することで、陽性対照の使用や測定感度の実証の必要性を回避できる可能性を示唆している。しかし、これらの推奨は一般的に低分子薬剤に対するものであり、ペグセタコプランのような高分子は、ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子（hERG）イオ

ンチャネルの細孔と直接相互に作用するには大きすぎるため、このような治療用量よりも高用量投与時の曝露量での評価を必要としていない。

APL2-302 試験および APL2-101 試験に先立って、ペグセタコプランの曝露量が 270～360 mg/日皮下投与で予想される平均曝露量に達するデータが得られている。薬物-薬物相互作用などのリスクをもたらす可能性のあるペグセタコプランでの治療用量を上回る高曝露量の条件でのデータは入手できていない。しかし、分子のクラスと構造から、薬物-薬物相互作用が生じるとは予想されない。ペグセタコプランはほとんど腎臓から排泄されるため、肝機能不全がペグセタコプランの曝露量を増加させるとは考えられない。

しかし、既に評価された曝露量よりも顕著に大きい曝露量のペグセタコプランを評価する試験の実施可能性は明確ではない。ペグセタコプランは消失半減期が長く、蓄積性を示す。投与後数週間で定常状態の曝露量に達する。臨床用量である 1 日 270 mg の皮下投与と 2300 mg の単回静脈内投与で予想される曝露量は一貫しているが、4 名中 1 名の被験者に潮紅、冷汗、ふらつきを伴う頻脈（120-130 bpm）を特徴とする中等度の infusion reaction が発現し、その後下痢と吐き気が発現した。嘔吐はなかった。したがって、著しく大きい曝露量となる可能性のあるペグセタコプランの単回静脈内投与量が、安全で実現可能であるとは考えにくい。

同様に、700 μg/mL を大幅に超える血清中濃度を達成するために必要な高用量のペグセタコプランを、健康被験者に長期間投与することにも倫理的な懸念がある。ペグセタコプランは補体カスケードを広範に阻害する。したがって、補体カスケードを長期的に阻害するような、より大きい曝露量となるペグセタコプランを健康被験者に投与することは妥当ではないと考えられる。

以上のように、健康被験者を対象とした試験又は後期の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いずれであっても、治療用量より高用量や大きい曝露量のペグセタコプランを評価することは困難であった。

これらのことから、本薬の QT/QTc 試験を実施せず、第 2.7.2.3.2.2.1 項に記載したとおり、第 III 相試験（APL2-302 試験）で、ペグセタコプランの心電図への影響に関する追加的な評価を実施し、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした臨床用量の使用を評価した。また、健康被験者を対象とした APL2-101 試験の心電図及び PK データと APL2-302 の心電図及び PK データを併合し、濃度-QTc 関係を解析した。

2.7.2.3.2.3　母集団薬物動態

健康被験者、腎機能障害患者及び発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象として実施した 10 試験（N＝239）のデータを用いて、ペグセタコプランの母集団 PK 解析（M5.3.3.5.1 APL-EX20-CP-002）を行った。解析の目的を以下に示す。

- 母集団 PK モデルを構築して、健康被験者、腎機能障害患者及び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濃度－時間プロファイルを明らかにする。
- 選択した共変量がペグセタコプランの各種 PK パラメータに及ぼす影響を検討し、最終的に予測される PK モデルを導出する。

基本モデルには以下の共変量が含まれた。

- F1 に対する凍結乾燥製剤
- CL 及び中心コンパートメントの分布容積（V2）に対する C3 濃度
- CL に対する発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の状態（第 I 相、第 II 相及び第 III 相に分類）

性別、体格指数（BMI）、製剤（マンニトール、デキストロース又はソルビトール）、患者の状態（健康被験者又は患者）、体重、年齢、人種、CrCl、総ビリルビン、アルブミン、AST、ALT、ベースライン時のエクリズマブ投与などの共変量を基本モデルに同時に追加してフルモデルとした。

尤度比検定に基づく段階的変数減少法を用いて、簡素な最終モデルを決定した。

予備的な最終モデルに残された共変量のうち、基本モデルに含まれていなかったものは以下のみである。

- CL に対する体重の影響
- V2 に対する体重の影響

年齢、性別、BMI、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 AST、ベースラインの ALT、並びにエクリズマブの併用は、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。

皮下投与又は静脈内投与時のペグセタコプランの PK は、トランジットコンパートメント（N=1）を有する吸収過程（皮下投与）及び一次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルで適切に記述することができた。最終モデルの予測性能は、視覚的事後予測性能評価による内部検証により評価した。実際の試験デザインの条件でシミュレーションした 1000 個のデータセットから、ペグセタコプランの血清中濃度－時間プロファイルの中央値並びに 5 及び 95 パーセンタイルの 90%信頼区間を算出した。この中央値並びに 5 及び 95 パーセンタイルの 90%信頼区間を血清中濃度実測値の対応する要約統計量と重ね合わせ、モデルがフィットしているか視覚的に評価した。各プロットをみると、APL2-101 試験の PK データ分布の上限に過大評価が認められる点を除き、最終モデルによるペグセタコプラン濃度データのシミュレーション結果は実測値を適切に反映するものであった。

最終モデルの各パラメータの要約を表 2.7.2-25 に示す。個体間変動（CV）は、CL 及び V2 がそれぞれ 19.5%及び 21.5%で類似しており、吸収速度定数（Ka）（46.4%）は大きかった。残差変動は、第 III 相試験の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者（11.3%）が最も小さく、次いで第 I 相試験の健康被験者（19.7%）、第 I 相及び第 II 相試験の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者（32.0%）の順であった。

トランジット吸収モデルで推定した吸収速度定数に基づく皮下投与時の平均トランジット時間は 51 時間（2.1 日）と推定された。

表 2.7.2-25 最終モデルの PK パラメータ推定値

Theta / parameter (units)	Estimate	ASE	%RSE	95% CI
1 CL (L/hr)	0.0124	0.000612	4.94	(0.0112, 0.0136)
2 V2 (L)	4.10	0.204	4.99	(3.70, 4.50)
3 Ka (hr^{-1})	0.0394	0.00143	3.64	(0.0366, 0.0422)
4 F1	0.766	0.0394	5.14	(0.689, 0.843)
8 Lyophilized drug substance formulation on F1	0.236	0.0388	16.5	(0.160, 0.312)
9 C3 on CL (g/L)	-0.122	0.0135	11.0	(-0.149, -0.0957)
10 C3 on V2 (g/L)	-0.0740	0.0147	19.8	(-0.103, -0.0452)
11 PNH Phase 1 and 2 on CL	0.534	0.0609	11.4	(0.415, 0.653)
12 PNH Phase 3 on CL	0.346	0.0349	10.1	(0.277, 0.414)
16 WT on CL	0.536	0.0715	13.3	(0.396, 0.676)
28 WT on V2	0.875	0.0887	10.1	(0.701, 1.05)
Residual variability (%)				
5 RE Healthy Subjects	19.7	0.312	1.58	(19.1, 20.3)
6 RE PNH Phase 1 and 2	32.0	0.979	3.05	(30.1, 34.0)
7 RE PNH Phase 3	11.3	0.385	3.40	(10.6, 12.1)
IIV (CV%)				
ETA1 – CL	19.5			(17.4, 21.4)
ρ(ETA1-CL, ETA2-V2)	0.640			
ETA2 – V2	21.5			(18.8, 24.0)
ETA3 – KA	46.4			(41.1, 51.2)
OFV	-6802.28			

Abbreviations: %RSE = percentage relative standard error; ASE = asymptotic standard error; CL = clearance; CV = approximate coefficient of variation; F1 = subcutaneous bioavailability; IIV = interindividual variability; Ka = first-order absorption rate constant; OFV = objective function value; PNH = patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; Phase 1 and 2 =Phase 1 and 2 patient studies; Phase 3 = Phase 3 patient studies; RE = proportional residual error; V2 = volume of the central compartment; WT = body weight.
Source: M5.3.3.5.1 Report APL-EX20-CP-002 Table 16.

ペグセタコプランの曝露量（$C_{avg,ss}$ 及び $C_{max,ss}$）に共変量が及ぼす影響を、モデルに基づくシミュレーションで評価した。解析では、ペグセタコプランに関して以下の共変量とパラメータの関係を評価した。

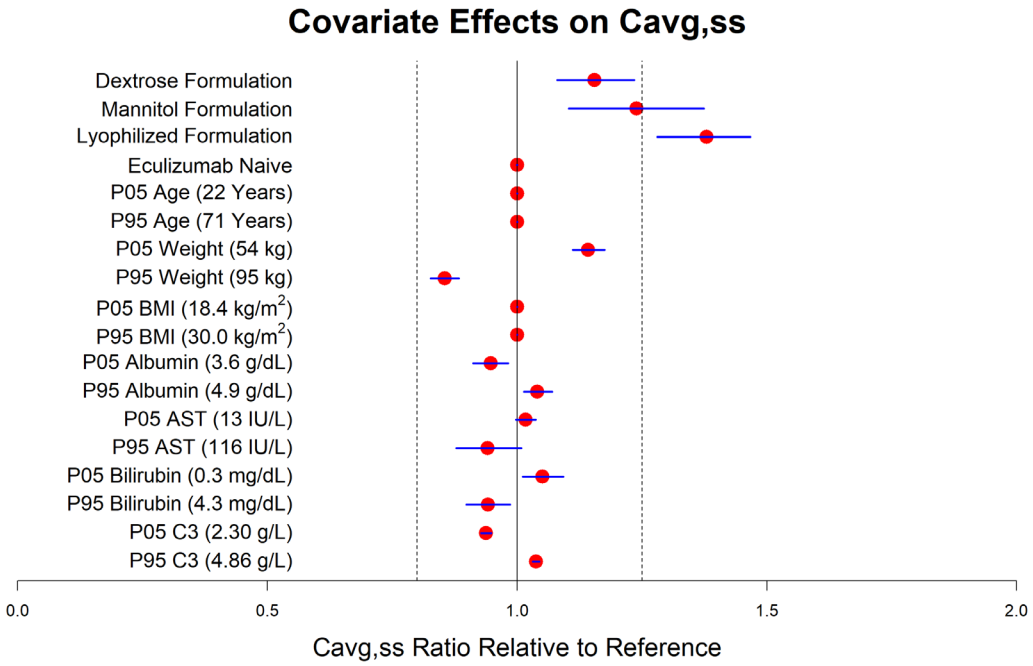
- 被験者（健康被験者／腎機能障害患者／発作性夜間ヘモグロビン尿症患者）、性別、BMI 及び製剤と、Ka 及び F1 の関係
- 被験者（健康被験者／腎機能障害患者／発作性夜間ヘモグロビン尿症患者）、性別、体重、年齢、人種及びアルブミンと、CL 及び V2 の関係
- CrCl、総ビリルビン、AST、及び ALT と、CL の関係

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の $C_{avg,ss}$ に対する共変量の影響を図 2.7.2-24 にフォレストプロットで示す。全体として、曝露量に意味のある影響を及ぼす共変量は凍結乾燥製剤のみであり、$C_{avg,ss}$、$C_{max,ss}$ ともに、ソルビトール製剤に比べて 38%高かった。このことは、凍結乾燥製

剤の推定バイオアベイラビリティが溶液製剤に比べて高い（94.7% vs 76.6%）ことと一貫する。その他の共変量による影響は、$C_{avg,ss}$、$C_{max,ss}$ ともに、試験条件／対照条件比の 90%信頼区間が 0.8～1.25 の基準範囲内であった。

このほかにペグセタコプランの PK パラメータの共変量として検討した被験者の内因性要因は、年齢、性別、人種、CrCl、総ビリルビン、アルブミン、AST 及び ALT であった。共変量解析の結果から、これらの要因のいずれも、ペグセタコプランの PK に意味のある影響を及ぼすとは考えられない。

図 2.7.2-24　発作性夜間ヘモグロビン尿症患者での定常状態ペグセタコプラン濃度（$C_{avg,ss}$）に共変量が及ぼす影響とその 90%信頼区間



Abbreviations: $C_{avg,ss}$ = steady-state average drug concentration over one week
Red circles show the ratio of the median exposure metric under the test conditions compared to the reference. The blue line segments represent the corresponding 90% confidence interval. The reference condition was a subject with PNH in Phase 3 Study APL2-302 receiving the sorbitol formulation, with eculizumab treatment at baseline, age 35 years, body weight of 70 kg, body mass index (BMI) 25.0 kg/m^2, albumin level 4.3 g/dL, aspartate aminotransferase (AST) level 21 IU/L, bilirubin 1.0 mg/dL, and the median C3 level per study week from subjects with PNH (note that C3 levels change with time and only the steady-state values are shown in the forest plot). Test conditions for continuous covariates include the 5th (P05) and 95th (P95) percentiles among subjects in the analysis data set. Vertical dashed lines indicate a reference interval of 0.8-1.25.
Note: Simulations (N = 1000) were performed for virtual subjects (one per test condition and reference), with parameter uncertainty incorporated using a smoothed parametric bootstrapping procedure based on the working full model parameter estimates.
Source: M5.3.3.5.1 Report APL-EX20-CP-002 Figure 11.

ad-hoc 解析として、時間依存性共変量である ADA、エクリズマブの併用、及び民族（日本人）が及ぼす影響を、最終モデルで検討した。これらの共変量が CL に及ぼす影響を個別に評価した。これらの共変量による CL への影響は認められなかった。

以上、ペグセタコプランの母集団 PK 解析から以下の結論が得られた。

- 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。
- 皮下投与時の推定バイオアベイラビリティは、3 種の溶液製剤（ソルビトール、マンニトール及びブドウ糖）で 76.6%であり、凍結乾燥製剤の方が高い（94.7%）と考えられる。
- 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、全身クリアランスが大きいため、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。
- 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。
- 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 1 週間の $C_{max,ss}$ 及び $C_{avg,ss}$ 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。
- 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 AST 及びベースラインの ALT、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。

成人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の主要な PK パラメータ、濃度－時間プロファイル及び曝露量を予測するため、最終モデルを用いて確率論的シミュレーションを実施した。

ペグセタコプランの臨床開発で使用した様々な皮下投与レジメン（270 mg 1 日 1 回、360 mg 1 日 1 回、1080 mg 週 2 回及び 1080 mg 3 日毎）を成人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者及び健康被験者別にシミュレートした。発作性夜間ヘモグロビン尿症患者及び健康被験者の曝露指標を、それぞれ表 2.7.2-26 及び表 2.7.2-27 に示す。

Week 1 から Week 16 までの蓄積は、低頻度の投与レジメンよりも連日投与で大きかった。シミュレートした PK パラメータは、投与レジメン間で一貫していた。

表 2.7.2-26　様々な投与レジメンを受けた発作性夜間ヘモグロビン尿症患者での PK パラメータの予測値

Dosing Regimen	Summary Statistic	CL (L/hr)	CL (L/day)	V2 (L)	RAC[a]	$t_{1/2}$ (day)[b]
270 mg once daily (N=1000)	Median	0.0151	0.363	3.88	6.50	7.48
	90% PI	(0.0105; 0.0224)	(0.251; 0.537)	(2.46; 6.4)	(4.34; 12.2)	(5.38; 10.4)
	Geometric Mean	0.0152	0.366	3.94	6.79	7.47
	Geometric %CV	23.6	23.6	30.1	33.2	20.3
360 mg once daily (N=1000)	Median	0.0151	0.363	3.88	6.50	7.48
	90% PI	(0.0105; 0.0224)	(0.251; 0.537)	(2.46; 6.40)	(4.34; 12.2)	(5.38; 10.4)
	Geometric Mean	0.0152	0.366	3.94	6.79	7.47
	Geometric %CV	23.6	23.6	30.1	33.2	20.3
1080 mg SC twice weekly (N=1000)	Median	0.0152	0.365	3.84	4.36	7.33
	90% PI	(0.0102; 0.0230)	(0.245; 0.551)	(2.44; 6.42)	(3.00; 7.74)	(5.23; 10.3)
	Geometric Mean	0.0152	0.366	3.88	4.53	7.36
	Geometric %CV	25.1	25.1	30.5	30.6	20.9
1080 mg SC every three days (N=1000)	Median	0.0151	0.362	3.91	4.02	7.44
	90% PI	(0.0107; 0.0227)	(0.256; 0.545)	(2.50; 6.42)	(2.65; 7.53)	(5.19; 10.4)
	Geometric Mean	0.0153	0.366	3.93	4.16	7.43
	Geometric %CV	24.3	24.3	30.6	33.3	20.5

Abbreviations: CL = systemic pegcetacoplan clearance; V2 = central volume of distribution; 90% PI = 90% prediction interval (5^{th}, 95^{th} percentiles of individual predictions); CV = coefficient of variation; N = number; PK = pharmacokinetic; RAC = ratio of accumulation; SC = subcutaneous; $t_{1/2}$ = half-life

[a] RAC is calculated as the ratio of AUC_{week16} to AUC_{week1}

[b] Half-life ($t_{1/2}$) is calculated as

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{(\frac{CL}{V2})}$$

Source: 令和 4 年 7 月 21 日付初回照会事項に対する回答 220721-A-012.

表 2.7.2-27 様々な投与レジメンを受けた健康被験者での PK パラメータの予測値

Dosing Regimen	Summary Statistic	CL (L/hr)	CL (L/day)	V2 (L)	RAC[a]	$t_{1/2}$ (day)[b]
270 mg once daily (N=1000)	Median	0.0113	0.270	3.96	8.23	10.1
	90% PI	(0.00805; 0.0161)	(0.193; 0.385)	(2.61; 5.89)	(5.41; 15.3)	(7.60; 13.6)
	Geometric Mean	0.0112	0.270	3.93	8.53	10.1
	Geometric %CV	20.9	20.9	24.4	33.6	18.0
360 mg once daily (N=1000)	Median	0.0113	0.270	3.96	8.23	10.1
	90% PI	(0.00805; 0.0161)	(0.193; 0.385)	(2.61; 5.89)	(5.41; 15.3)	(7.60; 13.6)
	Geometric Mean	0.0112	0.270	3.93	8.53	10.1
	Geometric %CV	20.9	20.9	24.4	33.6	18.0
1080 mg SC twice weekly (N=1000)	Median	0.0112	0.269	3.91	5.36	10.1
	90% PI	(0.00778; 0.0158)	(0.187; 0.379)	(2.58; 5.79)	(3.66; 9.51)	(7.35; 13.4)
	Geometric Mean	0.0112	0.269	3.90	5.51	10.1
	Geometric %CV	21.7	21.7	26.1	29.8	18.7
1080 mg SC every three days (N=1000)	Median	0.0113	0.272	3.91	4.97	9.96
	90% PI	(0.00806; 0.0159)	(0.193; 0.383)	(2.59; 5.94)	(3.33; 9.23)	(7.38; 13.5)
	Geometric Mean	0.0113	0.272	3.91	5.16	9.97
	Geometric %CV	21.3	21.3	25.7	33.0	18.2

Abbreviations: CL = systemic pegcetacoplan clearance; V2 = central volume of distribution; 90% PI = 90% prediction interval (5^{th}, 95^{th} percentiles of individual predictions); CV = coefficient of variation; N = number; PK = pharmacokinetic; RAC = ratio of accumulation; SC = subcutaneous; $t_{1/2}$ = half-life

[a] RAC is calculated as the ratio of AUC_{week16} to AUC_{week1}

[b] Half-life ($t_{1/2}$) is calculated as

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{(\frac{CL}{V2})}$$

Source: 令和 4 年 7 月 21 日付初回照会事項に対する回答 220721-A-012.

2.7.2.3.3 ペグセタコプランの薬物動態／薬力学解析

2.7.2.3.3.1 発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした試験での補体関連の薬力学バイオマーカーの試験間比較

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皮下投与した試験での CH50、AH50/AP50 及び C3 の実測値及びベースラインからの変化量を、それぞれ、表 2.7.2-28、表 2.7.2-29 及び表 2.7.2-30 に示す。第 Ib 相試験 2 試験（M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204、M5.3.3.2.1 APL-CP0514）及び第 IIa 相試験 1 試験（M5.3.5.2.1 APL2-202）で得られたこれらの補体関連の PD マーカーの実測値及びベースラインからの変化量は、以下のように、第 III 相試験の APL2-302 試験で得られた結果を補強するものである。

- これらの試験で、ペグセタコプランの投与は CH50 値に意味のある影響を及ぼさなかった。
- ペグセタコプランの投与期間を通して、持続的で意味のある、部分的な AH50/AP50 阻害が認められた。
- ペグセタコプランの投与中、C3 濃度に用量依存性の上昇が認められた。

2.7.2.3.3.1.1　CH50

APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験及び APL2-202 試験での CH50 の実測値及びベースラインからの変化量の要約を表 2.7.2-28 に示す。発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした 4 試験を通して、ペグセタコプランの投与による CH50 への意味のある影響は認められなかった。

表 2.7.2-28　APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験及び APL2-202 試験での来院日別の CH50 絶対値とベースラインからの変化量（PD 解析対象集団）

	Study APL2-302 (RCP)	Study APL2 302 (OLP)	Study 204	Study CP0514 (Cohort 4)	Study 202
	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41 in RCP (pegcetacoplan only) (U/mL)	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 77 in OLP (Combined OLP) (U/mL)	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20 U	Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6 (U Eq/mL)	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4 (U Eq/mL)
Baseline, mean (SD)	7.2 (15.94)	9.3 (20.78)	589.0 (91.75)	4.8 (9.22)	58.1 (18.32)
Day 15 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	38 28.3 (44.59) 21.3 (38.92)	NA	19 566.9 (50.25) -18.5 (57.66)	6 3.0 (4.56) -1.8 (11.86)	4 42.6 (15.63) -15.53 (10.36)
Day 29 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	38 74.7 (52.42) 67.3 (48.41)	NA	20 583.2 (70.10) -5.9 (89.17)	6 3.7 (5.39) -1.2 (6.79)	4 39.0 (20.17) -19.2 (7.38)
Day 43 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	38 102.4 (50.38) 94.9 (47.90)	NA	18 583.8 (54.20) -11.1 (78.94)	5 3.6 (5.37) 2.4 (6.84)	4 35.8 (16.98) -22.3 (9.71)
Day 57 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	35 107.0 (27.79) 99.8 (28.91)	NA	17 597.1 (101.14) 3.4 (60.09)	6 0.2 (0.41) -4.7 (9.33)	4 31.8 (9.13) -26.3 (10.85)
Day 85 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	34 110.7 (28.59) 102.5 (30.42)	NA	17 572.4 (58.05) -22.4 (81.15)	6 0.2 (0.41) -4.7 (9.33)	4 40.4 (18.93) -17.7 (9.34)
Day 113 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	35 118.2 (28.62) 110.9 (27.71)	NA	18 578.2 (104.82) -16.7 (102.03)	6 0.3 (0.82) -4.5 (9.46)	4 40.5 (17.70) -17.6 (7.48)

	Study APL2-302 (RCP)	Study APL2 302 (OLP)	Study 204	Study CP0514 (Cohort 4)	Study 202
	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41 in RCP (pegcetacoplan only) (U/mL)	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 77 in OLP (Combined OLP) (U/mL)	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20 U	Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6 (U Eq/mL)	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4 (U Eq/mL)
Day 141 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	40 109.5 (40.59) 99.9 (48.42)	18 587.2 (69.98) -7.7 (69.61)	6 0.2 (0.41) -4.7 (9.33)	4 43.9 (15.50) -14.3 (13.76)
Day 169 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	74 80.9 (56.01) 72.8 (55.40)	18 583.2 (103.33) -11.7 (93.95)	6 0.2 (0.41) -4.7 (9.33)	4 43.3 (17.89) -14.8 (11.05)
Day 183 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported
Day 365 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	40[d] 103.8 (40.15) 93.2 (45.97)	17 569.0 (72.38) -30.5 (68.10)	2 0.5 (0.71) -2.5 (4.95)	4 48.8 (14.40) -9.3 (5.42)

Abbreviations: CFB = change from baseline; NA = not applicable; RCP = randomized controlled period.

[a] Dates are relative to the start of the 16-week RCP. Dose could be increased to 1080 mg 3 times weekly if clinically indicated.

[b] Study duration was up to 365 days. Dose could be increased to 360 mg/day if clinically indicated. Subjects were naive to C5 inhibitor treatment.

[c] Cohort 4 only. Dose could be increased to 360 mg/day if clinically indicated; one subject was granted approval to receive 360 mg/day, with a dose of 720 mg every 4th day (equivalent to approximately 440 mg/day). Subjects received pegcetacoplan as an add-on to C5 inhibitor treatment.

[d] Week 48 (Day 336 in APL2-302)

Sources: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.3.7.3.4, M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Table 14.2.8.1, M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR Table 14.2.8.1, 表 2.7 2-45.

2.7.2.3.3.1.2 AH50/AP50

APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験及び APL2-202 試験での AH50/AP50 の実測値及びベースラインからの変化量の要約を表 2.7.2-29 に示す。

未治療の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験のいずれでも、ペグセタコプラン投与による AP50 値のベースラインからの低下が認められた。APL2-CP-PNH-204 試験では、Day 29 にベースラインから最大約 70%の低下が認められ、その後、AP50 の平均値は Day 169 にベースラインの約 50%まで回復し、Day 365 でも同程度の値を維持した。APL2-202 試験では、試験期間を通して AP50 の割合に被験者間のばらつきが認められた。ただし、いずれの被験者も、ベースラインから Day 365 にかけて AP50 の低下が認めら

れた。これらの結果は、ペグセタコプランの反復投与によって代替経路補体活性が部分的ではあるが持続的に阻害され、発作性夜間ヘモグロビン尿症での溶血がコントロールされたことを示している。

APL-CP0514 試験及び APL2-302 試験でベースラインの AH50 値が低かったことは、補体活性化の古典経路及び代替経路を介した溶血活性をいずれも強力に阻害するエクリズマブが前投与及び併用投与されたことと一致する。いずれの試験でも、エクリズマブ投与を中止すると AH50 は上昇した。APL-CP0514 試験の被験者は、エクリズマブとペグセタコプランを長期間併用投与されたため、初回投与から 1 年経過するまで、単回投与期又は反復投与期でのペグセタコプラン投与による AH50 への影響を判定できなかった。APL2-302 試験でペグセタコプラン投与群に割り付けられた被験者は、導入投与期間後にエクリズマブ投与を中止した。これらの被験者の AH50 値も正常値に向かって上昇し、Week 16（Day 113）には正常値の 50%近くの値を維持しており、ペグセタコプランの反復皮下投与が代替経路を部分的であるが持続的に阻害したことを示していた。

表 2.7.2-29　APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験及び APL2-202 試験での来院日別の AH50/AP50（U/mL）絶対値とベースラインからの変化量（PD 解析対象集団）

	Study APL2-302 (RCP)	Study APL2-302 (OLP)	Study 204	Study CP0514 (Cohort 4)	Study 202
	AH50	AH50	AP50	AH50	AP50
	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41 in RCP (pegcetacoplan only)	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 77 in OLP (Combined OLP)	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20	Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4
Baseline, mean (SD)	37.2 (22.3)	37.1 (24.23)	0.84 (0.269)	35.0 (0.00)	3.0 (0.81)
Day 15 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	38 35.8 (42.00) -1.5 (34.10)	NA	Not reported	6 39.2 (10.21) 4.2 (10.21)	4 1.1 (0.19) -1.8 (0.92)
Day 29 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	40 53.2 (45.34) 16.4 (37.28)	NA	19 0.24 (0.208) −0.60 (0.241)	6 43.7 (21.23) 8.7 (21.23)	4 1.6 (0.25) -1.4 (0.78)
Day 43 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	38 60.4 (44.85) 22.7 (37.92)	NA	Not reported	5 35.00 (0.00) 0.0 (0.00)	4 1.4 (0.40) -1.5 (0.89)
Day 57 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	35 61.8 (44.14) 25.2 (34.26)	NA	Not reported	6 35.0 (0.00) 0.0 (0.00)	4 1.3 (0.41) -1.7 (1.12)

	Study APL2-302 (RCP)	Study APL2-302 (OLP)	Study 204	Study CP0514 (Cohort 4)	Study 202
	AH50	AH50	AP50	AH50	AP50
	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41 in RCP (pegcetacoplan only)	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 77 in OLP (Combined OLP)	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20	Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4
Day 85 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	37 64.7 (45.40) 27.6 (38.20)	NA	17 0.29 (0.302) −0.54 (0.277)	6 35.0 (0.00) 0.0 (0.00)	4 1.6 (0.69) -1.39 (0.99)
Day 113 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	35 67.7 (45.38) 30.8 (41.61)	NA	Not reported	6 35.0 (0.00) 0.0 (0.00)	4 1.4 (0.79) -1.6 (1.42)
Day 141 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	40 73.7 (51.61) 34.0 (49.15)	Not reported	6 35.0 (0.00) 0.0 (0.00)	4 1.6 (0.48) -1.4 (1.12)
Day 169 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	75 60.8 (50.32) 24.4 (44.31)	18 0.41 (0.327) −0.44 (0.325)	6 35.0 (0.00) 0.0 (0.00)	4 1.6 (0.37) -1.3 (1.02)
Day 183 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported
Day 365 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	41[d] 78.0 (55.04) 37.9 (52.49)	16 0.46 (0.412) −0.39 (0.314)	Not reported	4 2.2 (0.71) -0.81 (0.45)

Abbreviations: AH50/AP50 = alternative complement pathway hemolytic activity assay; CFB = change from baseline; NA = not applicable; RCP = randomized controlled period.

[a] Dates are relative to the start of the 16-week RCP. Dose could be increased to 1080 mg 3 times weekly if clinically indicated.

[b] Study duration was up to 365 days. Dose could be increased to 360 mg/day if clinically indicated. Subjects were naive to C5 inhibitor treatment.

[c] Cohort 4 only. Dose could be increased to 360 mg/day if clinically indicated; one subject was granted approval to receive 360 mg/day, with a dose of 720 mg every 4th day (equivalent to approximately 440 mg/day). Subjects received pegcetacoplan as an add-on to C5 inhibitor treatment.

[d] Week 48 (Day 336 in APL2-302)

Source: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.3.7.3.4, M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Table 14.2.8.2, M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR Table 14.2.8.2, 表 2.7 2-44.

2.7.2.3.3.1.3 C3

APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験及び APL2-202 試験での C3 の実測値及びベースラインからの変化量の要約を表 2.7.2-30 に示す。発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした 4 試験を通して、C3 濃度はペグセタコプラン投与後に上昇し、Day 43 以降はそれぞれの投与期間を通してベースライン値の 200%を超える値を維持し、標的とする C3 への確実かつ持続的な結合が示された。

表 2.7.2-30　APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験及び APL2-202 試験での来院日別の C3（g/L）絶対値とベースラインからの変化量（PD 解析対象集団）

	Study APL2-302 (RCP)	Study APL2-302 (OLP)	Study 204	Study CP0514 (Cohort 4)	Study 202
	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41 in RCP (pegcetacoplan only)	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 77 in OLP (Combined OLP)	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20	Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4
Baseline, mean (SD)	0.94 (0.27)	0.93 (0.24)	0.91 (0.20)	1.06 (0.21)	1.10 (0.14)
Day 15 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	35 3.60 (0.73) 2.58 (0.57)	NA	19 2.34 (0.52) 1.45 (0.37)	6 1.63 (0.22) 0.57 (0.16)	4 2.6 (0.36) 1.50 (0.26)
Day 29 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	38 3.64 (0.71) 2.65 (0.62)	NA	20 3.22 (0.50) 2.31 (0.38)	6 2.96 (0.46) 1.89 (0.48)	3 4.1 (0.40) 3.0 (0.46)
Day 43 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	37 3.71 (0.65) 2.73 (0.63)	NA	18 3.50 (0.73) 2.57 (0.56)	5 3.60 (0.82) 2.51 (0.89)	4 5.0 (0.82) 3.9 (0.85)
Day 57 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	32 3.70 (0.81) 2.75 (0.68)	NA	17 3.59 (0.68) 2.68 (0.55)	6 3.46 (1.34) 2.40 (1.28)	4 4.8 (0.13) 3.7 (0.24)
Day 71 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	Not reported	NA	17 3.77 (0.68) 2.84 (0.56)	Not reported	Not reported
Day 85 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	38 3.80 (0.78) 2.82 (0.71)	NA	17 3.86 (0.67) 2.92 (0.54)	6 4.07 (0.74) 3.01 (0.73)	4 4.6 (0.06) 3.5 (0.17)
Day 98 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	Not reported	NA	Not reported	Not reported	Not reported
Day 113 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	34 3.83 (0.74) 2.82 (0.61)	NA	18 3.70 (0.58) 2.77 (0.47)	6 4.00 (0.61) 2.94 (0.63)	4 4.2 (0.17) 3.1 (0.24)
Day 127 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	28 3.672 (0.8557) 2.708 (0.7428)	NA	Not reported	Not reported	Not reported
Day 141 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	30 3.644 (0.8857) 2.687 (0.7684)	18 3.74 (0.61) 2.82 (0.48)	6 4.11 (0.71) 3.04 (0.72)	4 4.1 (0.35) 3.0 (0.31)

	Study APL2-302 (RCP)	Study APL2-302 (OLP)	Study 204	Study CP0514 (Cohort 4)	Study 202
	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41 in RCP (pegcetacoplan only)	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 77 in OLP (Combined OLP)	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20	Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4
Day 155 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	59 3.422 (0.8200) 2.483 (0.7348)	Not reported	Not reported	Not reported
Day 169 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	57 3.548 (0.6978) 2.621 (0.6236)	18 3.62 (0.61) 2.70 (0.52)	6 4.08 (0.87) 3.02 (0.89)	4 4.1 (0.35) 3.0 (0.31)
Day 183 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported
Day 365 (n) Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	30[d] 3.399 (0.7342) 2.402 (0.6650)	17 3.42 (0.70) 2.48 (0.72)	3 3.95 (0.80) 2.99 (0.63)	4 4.0 (0.28) 2.9 (0.22)

Abbreviations: CFB = change from baseline; NA = not applicable; RCP = randomized controlled period.

[a] Dates are relative to the start of the 16-week RCP. Dose could be increased to 1080 mg 3 times weekly if clinically indicated.

[b] Study duration was up to 365 days. Dose could be increased to 360 mg/day if clinically indicated. Subjects were naive to C5 inhibitor treatment.

[c] Cohort 4 only. Dose could be increased to 360 mg/day if clinically indicated; one subject was granted approval to receive 360 mg/day, with a dose of 720 mg every 4th day (equivalent to approximately 440 mg/day). Subjects received pegcetacoplan as an add-on to C5 inhibitor treatment.

[d] Week 48 (Day 336 in APL2-302)

Sources: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.3.7.3.2, M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 Table 14.2.8.3, M5.3.3.2.1 APL-CP0514 Table 14.2.8.3, 表 2.7.2-46.

日本人部分集団、外国人部分集団及び全体集団の比較

APL2-302 試験の PD 解析対象集団の CH50、AH50 及び C3 の投与期別及び投与群別の平均値及びベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.2-31、表 2.7.2-32 及び表 2.7.2-33 に示す。

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。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 CH50 が上昇し、Week 48 まで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、CH50 は Week 16 まで抑制されたままであり、ペグセタコプランの非盲検投与後 Week 48 に増加した。Week 48 の CH50 の平均値及びベースラインからの変化量は、全体集団、外国人部分集団及び日本人部分集団のいずれも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。

全体集団及び外国人部分集団では、ペグセタコプラン群で、無作為化投与期間を通して AH50 が徐々に上昇し、Week 48 まで上昇し続けた。エクリズマブ／ペグセタコプラン群では、Week 16

にベースラインからわずかに上昇し、その後、Week 17 にペグセタコプラン投与開始後、著しく上昇した。Week 48 の AH50 は両群間で類似しており、健康被験者の参考値（平均）の 66%に近かった。日本人部分集団では、Week 48 にエクリズマブ／ペグセタコプラン群で AH50 のベースラインからのわずかな低下が認められたが、Week 48 にデータが得られた日本人被験者数が限られているため、確固たる結論は得られていない。

全体集団及び外国人部分集団のペグセタコプラン群の C3 の平均値は、ベースラインと比較して約 250%上昇し、Week 48 まで維持された。全体集団、外国人部分集団及び日本人部分集団の結果は一貫していた。

Week 17 にペグセタコプラン及びエクリズマブの投与に切り替えた後のエクリズマブ／ペグセタコプラン群では、全体集団、外国人部分集団及び日本人部分集団で、ペグセタコプランの反復投与により C3 濃度の平均値が上昇した。エクリズマブ／ペグセタコプラン群の Week 48 の C3 濃度の平均値は、全体集団及び外国人部分集団でベースラインと比較して約 230%上昇し、ペグセタコプラン群と同程度であった。日本人部分集団の結果は全体集団及び外国人部分集団の結果と一貫していた。ベースラインからの変化量はペグセタコプラン群と一貫し、全体集団、外国人部分集団及び日本人部分集団で類似していた。

試験全体を通しての C3、CH50 及び AH50 のデータにより、全体集団、外国人部分集団及び日本人部分集団で、補体バイオマーカーに対するペグセタコプラン治療の継続的な PD 効果が Week 48 まで維持されることが示された。概して、全体集団、外国人部分集団及び日本人部分集団のこれらの補体マーカーの結果は一貫していた。

表 2.7.2-31　CH50 の投与群ごとの平均値及びベースラインからの変化量（PD 解析対象集団）

Analysis visit		Observed/ CFB	Statistics	Pegcetacoplan only group			Eculizumab/ pegcetacoplan group			Combined OLP pegcetacoplan group		
				Overall population (N = 41)	Non-Japanese subpopulation (N = 36)	Japanese subpopulation (N = 5)	Overall population (N = 39)	Non-Japanese subpopulation (N = 34)	Japanese subpopulation (N = 5)	Overall population (N = 77)	Non-Japanese subpopulation (N = 67)	Japanese subpopulation (N = 10)
Parameter: Complement CH50 (U/mL)												
Week 16	Baseline	Observed	n	35	30	5	38	33	5	NA	NA	NA
			Mean (SD)	7.3 (16.59)	8.3 (17.75)	1.4 (2.19)	10.7 (24.18)	10.2 (23.73)	13.6 (29.85)	NA	NA	NA
	Week 16	Observed	n	35	30	5	38	33	5	NA	NA	NA
			Mean (SD)	118.2 (28.62)	119.7 (29.66)	109.2 (21.57)	16.5 (33.22)	16.8 (34.85)	14.2 (21.97)	NA	NA	NA
		CFB	n	35	30	5	38	33	5	NA	NA	NA
			Mean (SD)	110.9 (27.71)	111.4 (29.03)	107.8 (20.08)	5.8 (18.73)	6.6 (19.65)	0.6 (10.69)	NA	NA	NA
Week 48	Baseline	Observed	n	21	18	3	19	16	3	40	34	6
			Mean (SD)	9.9 (21.06)	11.2 (22.52)	1.7 (2.89)	11.6 (24.61)	9.6 (22.35)	22.3 (38.68)	10.7 (22.53)	10.4 (22.11)	12.0 (27.02)
	Week 48	Observed	n	21	18	3	19	16	3	40	34	6
			Mean (SD)	100.3 (44.12)	101.4 (46.60)	93.7 (30.53)	107.7 (36.03)	108.4 (36.03)	104.3 (43.88)	103.8 (40.15)	104.7 (41.49)	99.0 (34.31)
		CFB	n	21	18	3	19	16	3	40	34	6
			Mean (SD)	90.4 (48.22)	90.2 (51.41)	92.0 (28.00)	96.2 (44.45)	98.8 (40.51)	82.0 (71.55)	93.2 (45.97)	94.2 (46.12)	87.0 (48.90)

Abbreviations: CFB = change from baseline; CH50 = classical complement pathway hemolytic activity assay; N = number; n = number of subjects; NA = not applicable; OLP = open label period; PD = pharmacodynamic; SD = standard deviation.

Notes: Subjects are counted at most once for each criterion. Baseline is the last nonmissing observation before taking the first dose of pegcetacoplan. Eculizumab group: Subjects who were randomized to the eculizumab group in the randomized controlled period received pegcetacoplan in addition to eculizumab for 4 weeks (Weeks 17-20) during the OLP, and then received pegcetacoplan monotherapy.
Source: M5.3.5.1.1-3 Japanese Subpopulation Report of Study APL2-302 Table 14.3.7.3.4.J, M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.3.7.3.4, 令和 4 年 10 月 21 日付追加照会事項に対する回答 221021-A-004.

表 2.7.2-32　AH50 の投与群ごとの平均値及びベースラインからの変化量（PD 解析対象集団）

Analysis visit		Observed/ CFB	Statistics	Pegcetacoplan only group			Eculizumab/ pegcetacoplan group			Combined OLP pegcetacoplan group		
				Overall population (N = 41)	Non-Japanese subpopulation (N = 36)	Japanese subpopulation (N = 5)	Overall population (N = 39)	Non-Japanese subpopulation (N = 34)	Japanese subpopulation (N = 5)	Overall population (N = 77)	Non-Japanese subpopulation (N = 67)	Japanese subpopulation (N = 10)
Parameter: Complement AH50 (U/mL)												
Week 16	Baseline	Observed	n	35	30	5	38	33	5	NA	NA	NA
			Mean (SD)	36.9 (23.52)	38.7 (24.80)	26.6 (9.24)	36.5 (26.38)	36.1 (26.03)	39.2 (31.73)	NA	NA	NA
	Week 16	Observed	n	35	30	5	38	33	5	NA	NA	NA
			Mean (SD)	67.7 (45.38)	73.3 (45.83)	34.2 (25.24)	45.3 (28.33)	45.2 (29.09)	46.2 (25.59)	NA	NA	NA
		CFB	n	35	30	5	38	33	5	NA	NA	NA
			Mean (SD)	30.8 (41.61)	34.6 (43.39)	7.6 (16.88)	8.8 (21.34)	9.0 (22.78)	7.0 (7.52)	NA	NA	NA
Week 48	Baseline	Observed	n	22	19	3	19	16	3	41	35	6
			Mean (SD)	40.4 (27.48)	42.4 (28.86)	28.0 (12.77)	39.7 (26.30)	38.4 (24.57)	47.0 (40.04)	40.1 (26.60)	40.5 (26.67)	37.5 (28.54)
	Week 48	Observed	n	22	19	3	19	16	3	41	35	6
			Mean (SD)	77.9 (58.84)	77.7 (59.64)	79.0 (65.83)	78.1 (51.89)	86.3 (50.52)	34.3 (40.92)	78.0 (55.04)	81.7 (55.03)	56.7 (54.79)
		CFB	n	22	19	3	19	16	3	41	35	6
			Mean (SD)	37.5 (55.52)	35.4 (56.59)	51.0 (56.79)	38.4 (50.26)	47.9 (41.22)	-12.7 (73.11)	37.9 (52.49)	41.1 (49.85)	19.2 (68.15)

Abbreviations: AH50 = alternative complement pathway hemolytic activity assay; CFB = change from baseline; N = number; n = number of subjects; NA = not applicable; OLP = open label period; PD = pharmacodynamic; SD = standard deviation.

Notes: Subjects are counted at most once for each criterion. Baseline is the last nonmissing observation before taking the first dose of pegcetacoplan. Eculizumab group: Subjects who were randomized to the eculizumab group in the randomized controlled period received pegcetacoplan in addition to eculizumab for 4 weeks (Weeks 17-20) during the OLP, and then received pegcetacoplan monotherapy.
Source: M5.3.5.1.1-3 Japanese Subpopulation Report of Study APL2-302 Table 14.3.7.3.4.J, M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.3.7.3.4, 令和 4 年 10 月 21 日付追加照会事項に対する回答 221021-A-004.

表 2.7.2-33　C3 の投与群ごとの平均値及びベースラインからの変化量（PD 解析対象集団）

Analysis visit		Observed/ CFB	Statistics	Pegcetacoplan only group			Eculizumab/ pegcetacoplan group			Combined OLP pegcetacoplan group		
				Overall population (N = 41)	Non-Japanese subpopulation (N = 36)	Japanese subpopulation (N = 5)	Overall population (N = 39)	Non-Japanese subpopulation (N = 34)	Japanese subpopulation (N = 5)	Overall population (N = 77)	Non-Japanese subpopulation (N = 67)	Japanese subpopulation (N = 10)
Parameter: Complement C3 (g/L)												
Week 16	Baseline	Observed	n	25	20	5	31	26	5	NA	NA	NA
			Mean (SD)	0.971 (0.2602)	0.995 (0.2816)	0.876 (0.1246)	0.888 (0.2095)	0.877 (0.2210)	0.944 (0.1376)	NA	NA	NA
	Week 16	Observed	n	25	20	5	31	26	5	NA	NA	NA
			Mean (SD)	3.795 (0.7056)	3.967 (0.6519)	3.108 (0.4802)	0.882 (0.2060)	0.866 (0.2048)	0.964 (0.2143)	NA	NA	NA
		CFB	n	25	20	5	31	26	5	NA	NA	NA
			Mean (SD)	2.824 (0.6083)	2.973 (0.5640)	2.232 (0.4012)	-0.006 (0.1485)	-0.011 (0.1514)	0.020 (0.1447)	NA	NA	NA
Week 48	Baseline	Observed	n	14	11	3	16	13	3	30	24	6
			Mean (SD)	0.998 (0.2974)	1.041 (0.3191)	0.840 (0.1345)	0.997 (0.2319)	0.999 (0.2507)	0.987 (0.1617)	0.997 (0.2597)	1.018 (0.2784)	0.913 (0.1554)
	Week 48	Observed	n	14	11	3	16	13	3	30	24	6
			Mean (SD)	3.509 (0.7731)	3.643 (0.7946)	3.017 (0.5150)	3.304 (0.7094)	3.310 (0.7737)	3.277 (0.4250)	3.399 (0.7342)	3.463 (0.7846)	3.147 (0.4457)
		CFB	n	14	11	3	16	13	3	30	24	6
			Mean (SD)	2.511 (0.6153)	2.602 (0.6478)	2.177 (0.3868)	2.307 (0.7116)	2.311 (0.7734)	2.290 (0.4557)	2.402 (0.6650)	2.444 (0.7187)	2.233 (0.3831)

Abbreviations: CFB = change from baseline; N = number; n = number of subjects; NA = not applicable; OLP = open label period; PD = pharmacodynamic; SD = standard deviation.
Notes: Subjects are counted at most once for each criterion. Baseline is the last nonmissing observation before taking the first dose of pegcetacoplan. Eculizumab group: Subjects who were randomized to the eculizumab group in the randomized controlled period received pegcetacoplan in addition to eculizumab for 4 weeks (Weeks 17-20) during the OLP, and then received pegcetacoplan monotherapy.

Source: M5.3.5.1.1-3 Japanese Subpopulation Report of Study APL2-302 Table 14.3.7.3.4.J, M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.3.7.3.4, 令和 4 年 10 月 21 日付追加照会事項に対する回答 221021-A-004.

2.7.2.3.3.2　曝露-反応解析

ペグセタコプラン濃度と臨床効果のバイオマーカーの関係を明らかにするために、母集団 E-R 解析（M5.3.5.3.2 APL-EX20-CP-003）を実施した。発作性夜間ヘモグロビン尿症患者では、ヘモグロビン値と LDH 値が、それぞれ血管内溶血と血管外溶血の進行を表す重要な臨床効果のバイオマーカーである。解析は、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした第 Ib 相試験 2 試験（APL-CP0514 試験及び APL2-CP-PNH-204 試験）、第 IIa 相試験 1 試験（APL2-202 試験）及び第 III 相試験 1 試験（APL2-302 試験の Week 16 まで）の 4 試験のデータを用い、非線形混合効果モデルを適用して実施した。解析の目的を以下に示す。

- 母集団 E-R モデルを構築して、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曝露量とヘモグロビン値の反応の関係を明らかにする。
- ヘモグロビン値の反応にばらつきが生じる原因として、特定の内因性及び外因性共変量の影響を評価する。
- 母集団 E-R モデルを構築して、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曝露量と LDH の反応の関係を明らかにする。
- LDH の反応にばらつきが生じる原因として、特定の内因性及び外因性共変量の影響を評価する。

2.7.2.3.3.2.1　ヘモグロビン値に関する曝露-反応解析

ペグセタコプラン濃度とヘモグロビン値の反応の関係を示すために、直接及び間接効果モデルを含む各種の構造モデルを検討した。ヘモグロビン値の反応を表すのに最適なモデルは、4 試験全てのデータを用いた直接効果を表すシグモイド E_{max} モデルであった。

ヘモグロビン値に関する最終モデルに用いたパラメータの要約を表 2.7.2-34 に示す。個体間変動（CV）の数値は、E_{max} と EC_{50} が同程度でそれぞれ 45.8%及び 40.3%であり、ベースラインのヘモグロビン値では小さかった（11.0%）。ベースラインのヘモグロビン値が低いと E_{max} は高くなり、ベースラインのヘモグロビンの 5 パーセンタイル（6.4 g/dL）では、E_{max} が標準値の 0.36 から 0.61 まで高くなった。反対に、CrCl が低いと E_{max} は低かった。

表 2.7.2-34 ヘモグロビン値に関する最終モデルの E-R パラメータ推定値

Theta / parameter (units)	Final estimate	ASE	%RSE	95% CI
15 BaseHb (g/dL)	8.59	0.0986	1.15	(8.40, 8.78)
16 E_{max}	0.363	0.0211	5.82	(0.322, 0.405)
17 EC_{50} (µg/mL)	272	14.2	5.21	(244, 300)
18 Hill	5.85	0.767	13.1	(4.35, 7.35)
29 BHb on E_{max}	-1.76	0.364	20.7	(-2.47, -1.05)
34 CrCl on E_{max}	0.461	0.124	26.9	(0.218, 0.703)
Residual variability				
19 RE Additive (g/dL)	1.01	0.0187	1.84	(0.978, 1.05)
IIV (CV%)				
ETA4 – BaseHb	11.0%			(9.11%, 12.6%)
ETA5 – E_{max}	45.8%			(34.1%, 54.8%)
ETA6 – EC_{50}	40.3%			(31.5%, 47.6%)
OFV	2615.948			

Abbreviations: %RSE = percent relative standard error; ASE = asymptotic standard error; BaseHb = model-estimated parameter for typical value of baseline hemoglobin; BHb = individual subject baseline hemoglobin; CrCl = creatinine clearance calculated using the Cockcroft-Gault equation; CV% = approximate coefficient of variation ; EC_{50} = pegcetacoplan concentration eliciting 50% of maximal effect; E_{max} = maximum proportional drug effect; ETA = interindividual variability; Hill = sigmoidicity coefficient; IIV = interindividual variability; OFV = objective function value; RE = residual error.
Source: M5.3.5.3.2 Report APL-EX20-CP-003 Table 14.

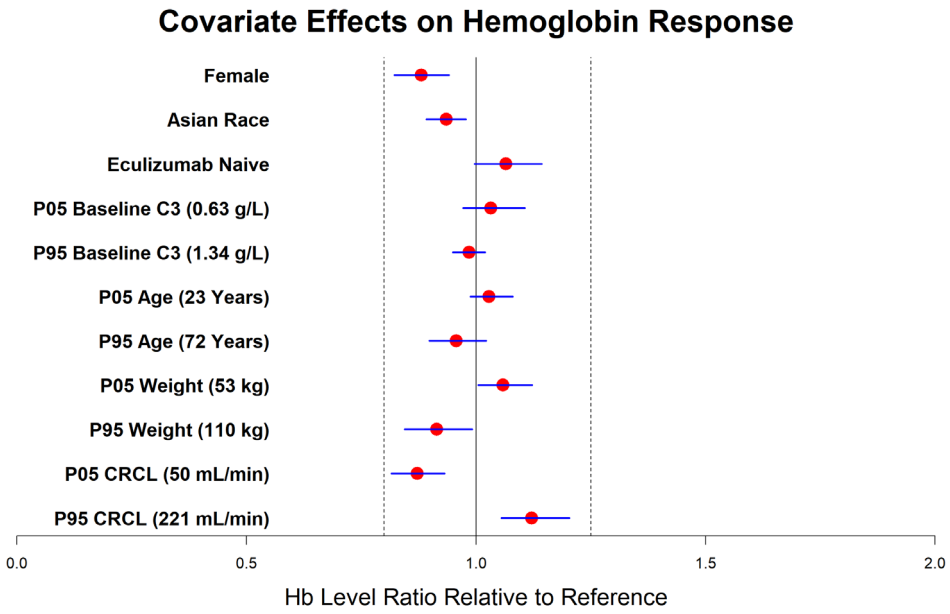
2.7.2.3.3.2.1.1 ヘモグロビン値の反応に及ぼす共変量の影響

予測されるヘモグロビン値の反応に及ぼす共変量の影響は、規定の共変量値（試験条件）と、対照となるペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回、16 週間投与した仮想被験者の共変量値のセットを比較して評価した。シミュレーションは、平滑化パラメトリックブートストラップ法でパラメータ値の不確実性を組み入れたフルモデルのパラメータ推定値を用いて、対照となる仮想被験者及び規定の試験条件の仮想被験者について実施した。予測される定常状態でのヘモグロビン値の反応に及ぼす共変量の影響を図 2.7.2-25 に示す。

全体として、ヘモグロビン値の反応に意味のある影響を及ぼす共変量は認められなかった。検討した全ての共変量効果について、試験条件／対照条件比の 90%信頼区間は（0.8-1.25）の基準範囲内であった。ベースラインの CrCl が低いと E_{max} は低くなるが、CrCl が 50 mL/min（5 パーセンタイル）の場合に予測されるヘモグロビン値の低下はごくわずかである（12.8%）。

このほかに E-R パラメータの共変量として検討した被験者の内因性要因は、性別、アジア人種、年齢、体重、ベースライン時のエクリズマブの投与状況、及びベースライン時の C3 濃度であった。これらの要因のいずれも、ペグセタコプラン濃度とヘモグロビン値の間の E-R 関係に意味のある影響を及ぼさないと考えられる。

図 2.7.2-25　定常状態でのヘモグロビン値の反応に共変量が及ぼす影響とその 90%信頼区間



Red circles show the ratio of the median Hb under the test conditions compared to the reference at Week 16 following administration of the sorbitol formulation of pegcetacoplan 1080 mg subcutaneously twice weekly. The horizontal blue lines represent the corresponding 90% confidence interval. The reference condition was a male PNH patient enrolled in Phase 3 Study APL2-302 of White or other race with eculizumab treatment at baseline, baseline Hb level of 8.6 g/dL, baseline complement component C3 (C3) 1 g/L, age 35 years, body weight of 70 kg, and creatinine clearance (CrCl) of 120 mL/min, and the median time-varying C3 by week among PNH patients. Test conditions for continuous covariates include the 5th (P05) and 95th (P95) percentiles among patients in the analysis data set. Vertical dashed lines indicate a reference interval of 0.8-1.25.
Note: Simulations (N = 1000) were performed for virtual subjects (one per test condition and reference), with parameter uncertainty incorporated using a smoothed parametric bootstrapping procedure based on the working full model parameter estimates.
Source: M5.3.5.3.2 Report APL-EX20-CP-003 Figure 7.

2.7.2.3.3.2.1.2　ヘモグロビン値に関するモデルの活用

ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与したときに予測されるヘモグロビン値の反応を示すために、最終の PK 及び E-R モデルを用いてシミュレーションを行った。シミュレーションでは、被験者を、第 III 相 APL2-302 試験に組み入れられた、体重が 70 kg、各時点の時間依存性 C3 濃度が中央値である発作性夜間ヘモグロビン尿症患者とした。被験者には、ソルビトール製剤（FORM=1）1080 mg を週 2 回投与した。シミュレーションで得た発作性夜間ヘモグロビン尿症患者 1000 名のデータからペグセタコプランの平均血清中濃度（C_{avg}）の中央値（90%予測区間）を算出し、ヘモグロビン値の反応を評価するためのデータとして用いた。

1080 mg を週 2 回皮下投与したときのペグセタコプランの曝露量とヘモグロビン値の最大反応の関係を、ペグセタコプランの $C_{avg,ss}$ 予測値と E-R モデルで予測した複数の効果-濃度の閾値（EC_{nn}）の比で表し、要約を表 2.7.2-35 に示す。これらの結果、定常状態での血清中ペグセタコプラン濃度は、ヘモグロビン値に対する最大反応の 99%を引き起こす濃度に達すると考えられ、第 III 相試験での 1080 mg 週 2 回投与はヘモグロビン値の反応に対する有効量であることが裏付けられる。

最終 PK モデルでシミュレーションした 270 mg 1 日 1 回皮下投与時の定常状態平均濃度と、E-R モデルで予測したヘモグロビンの複数の効果-濃度の閾値の比を算出した。シミュレーションで得た 1000 名の患者のデータから C_{avg} の中央値を算出し、ヘモグロビン値の反応を評価するためのデータとして用いた。

270 mg 1 日 1 回皮下投与時の定常状態の平均ペグセタコプラン濃度の中央値は、ヘモグロビン値に対する最大反応の 95%を引き起こす濃度に達すると考えられる（表 2.7.2-35）。

表 2.7.2-35 ペグセタコプラン濃度とヘモグロビン値の反応

Dosing regimen	Median pegcetacoplan $C_{avg,ss}$ (µg/mL)	Effect level	Concentration (µg/mL)	Ratio of $C_{avg,ss}$ to concentration at the effect level
1080 mg SC twice weekly	650[a]	EC_{50}	272	2.4
		EC_{80}	345	1.9
		EC_{90}	396	1.6
		EC_{95}	450	1.4
		EC_{99}	597	1.1
270 mg SC once daily	570[a]	EC_{50}	272	2.09
		EC_{80}	345	1.65
		EC_{90}	396	1.44
		EC_{95}	450	1.27
		EC_{99}	597	0.955

Abbreviations: $C_{avg,ss}$ = average pegcetacoplan serum concentration at steady state; E-R = exposure-response; EC_{nn} = concentration producing nn% of the maximal response; Hb = hemoglobin; PK = pharmacokinetic; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; SC = subcutaneous.

[a] Pegcetacoplan concentration and Hb level predictions were generated simultaneously using the final hemoglobin E-R model (which contains PK parameters from the final PK model) for 1000 virtual subjects with time-invariant covariate vectors sampled with replacement from the observed data set and C3 set to the median value among PNH patients by study week. Dosing was 1080 mg SC twice weekly or 270 mg SC once daily for 16 weeks using the sorbitol formulation.

Source: M5.3.5.3.2 Report APL-EX20-CP-003 Table 17, 令和 4 年 7 月 21 日付初回照会事項に対する回答 220721-A-014.

2.7.2.3.3.2.1.3 ペグセタコプランの曝露-反応に関する結論：ヘモグロビン値

- ペグセタコプランの曝露量とヘモグロビン値の上昇は、直接効果を表すシグモイド E_{max} モデルで適切に記述することができた。最大効果はベースラインから 36.3%の上昇で、EC_{50} は 272 µg/mL であった。
- ヘモグロビン値に関する E-R モデルは、第 III 相試験での 1080 mg 週 2 回投与がヘモグロビン値の反応に対する有効量であることを裏付けている。この投与方法での定常状態の血清中ペグセタコプラン濃度の中央値で、予測されるヘモグロビン値のベースラインからの最大上昇の 99%以上に達すると予想される。
- 個々のベースラインのヘモグロビン実測値は E_{max} に影響を及ぼした。ベースラインからのヘモグロビン値の上昇が比例的であるため、ベースラインのヘモグロビン値が低値であるほど反応が大きいと予測される。ベースラインのヘモグロビン実測値が中央値である 8.6 g/dL の被験者では、E_{max} は 36.3%であるのに対し、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）の被験者では 61.1%、95 パーセンタイル（10.6 g/dL）の被験者では 25.1%になると予測される。

- ベースラインの CrCl は E_{max} に影響を及ぼした。ベースラインからのヘモグロビン値の上昇が比例的であるため、ベースライン時に腎機能障害を有する患者ほど反応が小さいと予測される。ベースラインの CrCl が中央値の 120 mL/min の場合と比較して、定常状態でのヘモグロビン値は、ベースラインの CrCl が 5 パーセンタイル（50 mL/min）では 12.8%の低下、95 パーセンタイル（221 mL/min）では 12.0%の上昇になると予測される。
- 性別、アジア人種［民族（日本人）を含む］、年齢、体重、ベースライン時のエクリズマブの投与状況、及びベースライン時の C3 濃度は、ペグセタコプランに対するヘモグロビン値の反応に意味のある影響を及ぼさないと考えられる。
- ペグセタコプランの予定投与量の 10%～15%が過剰投与又は過小投与された場合のシミュレーションでは、この誤差範囲内で皮下投与した場合、予定投与量が正確に投与された場合に比べて定常状態でのヘモグロビン値に影響はないことが示された（定常状態のヘモグロビン値比：0.99～1.01）。

2.7.2.3.3.2.2　乳酸脱水素酵素に関する曝露-反応解析

最終解析の対象としたデータセットには 115 名、1610 検体の LDH が含まれた。APL2-202 試験及び APL2-CP-PNH-204 試験に組み入れたエクリズマブ未投与の患者では、ベースラインの LDH 中央値（それぞれ 2585 及び 2227 IU/L）が APL2-302 試験及び APL-CP0514 試験でベースライン時にエクリズマブを投与されていた患者（225 IU/L）に比べて約 10 倍高く、エクリズマブの予想される薬理作用と一致した。

ペグセタコプラン濃度と LDH 値の反応の関係を示すために、直接及び間接効果モデルを含む各種の構造モデルを検討した。LDH 値の反応を表すのに最適なモデルの構造は、4 試験全てのデータを用いた直接効果を表すシグモイド E_{max} モデルであった。LDH 値に関する最終モデルに用いたパラメータの要約を表 2.7.2-36 に示す。

表 2.7.2-36 LDH 値に関する最終モデルの E-R パラメータ推定値

Theta / parameter (units)	Estimate	ASE	%RSE	95% CI
15 BaseLDH (IU/L)	2117	166	7.86	(1791, 2443)
16 BaseLDH BECU (IU/L)	248	9.97	4.03	(228, 267)
17 E_{max}	-0.908	0.00575	0.633	(-0.920, -0.897)
18 E_{max} BECU	-0.325	0.0219	6.73	(-0.368, -0.282)
19 EC_{50} (µg/mL)	173	17.4	10.1	(138, 207)
20 EC_{50} BECU (µg/mL)	250	24.5	9.80	(202, 298)
21 Hill	3.84	0.433	11.3	(2.99, 4.69)
Residual variability (%)				
22 RE	34.7	0.654	1.88	(33.5, 36.0)
IIV (CV%)				
ETA4 – BaseLDH	33.8%			(28.6%, 38.4%)
ETA6 – EC_{50}	39.7%			(22.4%, 51.4%)
OFV	-1437.04			

Abbreviations: %RSE = percent relative standard error; ASE = asymptotic standard error; BaseLDH = population estimate of baseline lactate dehydrogenase; BECU = baseline eculizumab; CV = approximate coefficient of variation; EC_{50} = pegcetacoplan concentration eliciting 50% of maximal effect; E_{max} = maximum proportional drug effect; Hill = sigmoidicity coefficient; IIV = interindividual variability; OFV = objective function value; RE = residual error.
Source: M5.3.5.3.2 Report APL-EX20-CP-003 Table 30.

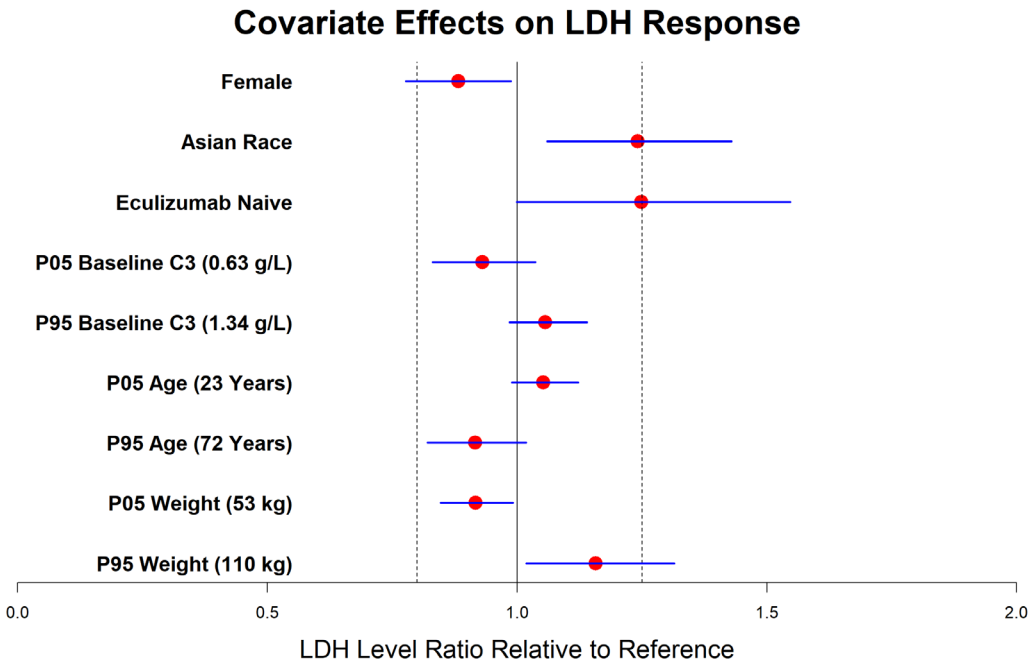
2.7.2.3.3.2.2.1 乳酸脱水素酵素値の反応に及ぼす共変量の影響

予測される LDH 値の反応に及ぼす共変量の影響は、規定の共変量値（試験条件）と、対照となるペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回、16 週間投与した仮想被験者の共変量値のセットを比較して評価した。シミュレーションは、平滑化パラメトリックブートストラップ法でパラメータ値の不確実性を組み入れたフルモデルのパラメータ推定値を用いて、対照となる仮想被験者及び規定の試験条件の仮想被験者について実施した。予測される定常状態での LDH 値の反応に及ぼす共変量の影響を図 2.7.2-26 に示す。

エクリズマブ未投与の患者では疾患のコントロールが不良なためにベースラインの LDH 値が約 8.5 倍高いと推定されるが、定常状態でのペグセタコプラン濃度での LDH 予測値は、ベースライン時にエクリズマブを投与されている患者の 1.25 倍しか高くないと予測される（90%信頼区間：0.999-1.55）。

このほかの患者の内因性要因である、性別、アジア人種［民族（日本人）を含む］、年齢、ベースライン時の C3 濃度、及びベースライン時の CrCl は、LDH 値の反応に意味のある影響を及ぼさないと考えられる。女性は LDH 値が男性に比べて約 11.8%低くなると予測される［女性：男性比、0.882；90%信頼区間（0.780-0.988）］。アジア人種は、ペグセタコプランの定常状態の曝露量での LDH 値が白人又はその他の人種より高くなると考えられるが、この効果の推定では不確実性が大きい［アジア人種：白人又はその他の人種の比、1.24；90%信頼区間（1.06-1.43）］。

図 2.7.2-26　定常状態での LDH 値の反応に共変量が及ぼす影響とその 90%信頼区間



Red circles show the ratio of the median LDH under the test conditions compared to the reference at week 16 following administration of the sorbitol formulation of pegcetacoplan 1080 mg subcutaneously twice weekly. The blue line segments represent the corresponding 90% confidence interval. The reference condition was a male PNH patient enrolled in Phase 3 Study APL2-302 of White or Other race with eculizumab treatment at baseline, baseline complement component C3 (C3) 1 g/L, age 35 years, body weight of 70 kg, and median time-varying C3 by week among PNH patients. Test conditions for continuous covariates include the 5th (P05) and 95th (P95) percentiles among patients in the analysis data set. Vertical dashed lines indicate a reference interval of 0.8-1.25.
Note: Simulations (N = 1000) were performed for virtual subjects (one per test condition and reference), with parameter uncertainty incorporated using a smoothed parametric bootstrapping procedure based on the working full model parameter estimates.
Source: M5.3.5.3.2 Report APL-EX20-CP-003 Figure 14.

2.7.2.3.3.2.2.2　乳酸脱水素酵素値に関するモデルの活用

ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与したときに予測される LDH 値の反応を示すために、最終の PK 及び E-R モデルを用いてシミュレーションを行った。シミュレーションでは、被験者を、第 III 相 APL2-302 試験に組み入れられた、体重が 70 kg、各時点の時間依存性 C3 濃度が中央値である発作性夜間ヘモグロビン尿症患者とした。被験者には、ソルビトール製剤（FORM=1）1080 mg を週 2 回投与した。シミュレーションで生成した発作性夜間ヘモグロビン尿症患者 1000 名のデータから平均ペグセタコプラン濃度（C_{avg}）の中央値（90%予測区間）を算出し、LDH 値の反応を評価するためのデータとして用いた。

1080 mg を週 2 回皮下投与したときのペグセタコプランの曝露量と LDH 値の最大反応の関係を、ペグセタコプランの $C_{avg,ss}$ 予測値と E-R モデルで予測した複数の効果-濃度の閾値の比で表し、要約をベースライン時のエクリズマブ投与状況別に表 2.7.2-37 に示す。これらの結果、定常状態での血清中ペグセタコプラン濃度は、LDH 値に対する最大反応の 95%以上を引き起こす

濃度に達すると考えられ、第 III 相試験での 1080 mg 週 2 回投与は LDH 値の反応に対する有効量であることが裏付けられる。

最終 PK モデルでシミュレーションした 270 mg 1 日 1 回皮下投与時の定常状態平均濃度と、E-R モデルで予測した LDH の複数の効果-濃度の閾値の比を算出した。シミュレーションで得た 1000 名の患者のデータから C_{avg} の中央値を算出し、LDH 値の反応を評価するためのデータとして用いた。

270 mg 1 日 1 回皮下投与時の定常状態の平均ペグセタコプラン濃度の中央値は、エクリズマブの前治療歴に関わらず、LDH 値に対する最大反応の 95%を引き起こす濃度に達すると考えられる（表 2.7.2-37）。

表 2.7.2-37　ペグセタコプラン濃度と LDH 値の反応

Dosing regimen	Median pegcetacoplan $C_{avg,ss}$ (µg/mL)	Baseline eculizumab	Effect level	Concentration (µg/mL)	Ratio of $C_{avg,ss}$ to concentration at the effect level
1080 mg SC twice weekly	650[a]	No	EC_{50}	173	3.75
			EC_{80}	247	2.61
			EC_{90}	306	2.12
			EC_{95}	371	1.74
			EC_{99}	570	1.13
		Yes	EC_{50}	250	2.59
			EC_{80}	358	1.81
			EC_{90}	442	1.46
			EC_{95}	537	1.20
			EC_{99}	826	0.78
270 mg SC once daily	570[a]	No	EC_{50}	173	3.3
			EC_{80}	247	2.3
			EC_{90}	306	1.87
			EC_{95}	371	1.54
			EC_{99}	570	0.999
		Yes	EC_{50}	250	2.28
			EC_{80}	358	1.59
			EC_{90}	442	1.29
			EC_{95}	537	1.06
			EC_{99}	826	0.69

Abbreviations: $C_{avg,ss}$ = average pegcetacoplan serum concentration at steady state; ECnn = concentration producing nn% of the maximal response; LDH = lactate dehydrogenase; SC=subcutaneous.

[a] Pegcetacoplan concentration and LDH level predictions were generated simultaneously using the final LDH E-R model (which contains PK parameters from the final PK model) for 1000 virtual subjects with time-invariant covariate vectors sampled with replacement from the observed data set and C3 level set to the median value among PNH patients by study week. Dosing was 1080 mg SC twice weekly or 270 mg SC once daily for 16 weeks using the sorbitol formulation.

Source: M5.3.5.3.2 Report APL-EX20-CP-003, Table 32, 令和 4 年 7 月 21 日付初回照会事項に対する回答 220721-A-014.

2.7.2.3.3.2.2.3 ペグセタコプランの曝露-反応に関する結論：乳酸脱水素酵素値

- ペグセタコプランの曝露量と LDH 値の低下は、直接効果を表すシグモイド E_{max} モデルで適切に記述することができた。ベースライン時にエクリズマブ投与歴のない被験者での最大効果は、ベースライン（2117 IU/L）から 90.8%の低下で、EC_{50} は 173 μg/mL であった。ベースライン時にエクリズマブ投与中の被験者での最大効果は、ベースライン（248 IU/L）から 32.5%の低下で、EC_{50} は 250 μg/mL であった。
- LDH 値に関する E-R モデルは、第 III 相試験での 1080 mg 週 2 回投与が LDH 値の反応に対する有効量であることを裏付けている。定常状態での血清中ペグセタコプラン濃度は、ベースライン時にエクリズマブ投与歴ありの被験者及び投与歴なしの被験者で、それぞれ LDH 値に対する最大反応の 95%以上及び 99%以上を引き起こす濃度に達し、全被験者の 71.6%が基準値上限を下回る LDH 値を達成すると予測される。
- ベースライン時のエクリズマブの投与状況は、ベースラインの LDH 値、E_{max} 及び EC_{50} に影響を及ぼした。ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回投与したときの定常状態での LDH 中央値は、ベースライン時にエクリズマブ投与歴なしの被験者が 231 IU/L、エクリズマブ投与歴ありの被験者が 177 IU/L と予測され、エクリズマブ投与歴なし及びエクリズマブ投与歴ありの被験者のそれぞれ 78.4%及び 97.4%で LDH が基準値上限の 1.5 倍未満に抑えられると考えられる。
- 性別、アジア人種［民族（日本人）を含む］、年齢、体重、ベースライン時の CrCl、及びベースライン時の C3 濃度は、ペグセタコプランに対する LDH 値の反応に意味のある影響を及ぼさないと考えられる。
- ペグセタコプランの予定投与量の 10%～15%が過剰投与又は過小投与された場合のシミュレーションでは、この誤差範囲内で皮下投与した場合、予定投与量が正確に投与された場合に比べて定常状態での LDH 値に影響はないことが示された（定常状態の LDH 値比：0.99～1.03）。

2.7.2.3.3.3 薬物相互作用

ペグセタコプランは、検討した CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5）の基質となる薬物の代謝を阻害する可能性は低いことが示された（M4.2.2.4-1 17COTX-003）。また、検討した CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4）の基質となる薬物の代謝を誘導する可能性も低い（M4.2.2.4-2 17COTX-001）。17COTX-002 試験（M4.2.2.4-3）では、ペグセタコプランがヒト薬物トランスポーターOAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、P-gp 及び BCRP の基質又は阻害薬として作用する可能性を検討した結果、ペグセタコプランはこれらのトランスポーター系の基質及び阻害薬とならないことが示されている。

ペグセタコプランの主な排泄経路は尿中排泄であった（M4.2.2.2-1 17MTX-001）。腎機能障害患者を対象とした試験では、健康対照被験者と比較して高度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（M5.3.3.3.1 APL2-CP-PV-205）。

in vitro 試験の結果及びペグセタコプランの ADME 特性の評価で、ペグセタコプランが CYP 又は薬物トランスポーター経路を介して、併用する薬剤と薬物相互作用を引き起こす可能性は低いことが示されていることから、臨床薬物相互作用試験は実施していない。

エクリズマブとの併用投与

APL2-302 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エクリズマブとペグセタコプランが併用投与されたため、母集団 PK 解析（M5.3.3.5.1 APL-EX20-CP-002）の一環としてこれら 2 剤の相互作用の可能性を検討した。この解析で、エクリズマブの併用は、ペグセタコプランの PK パラメータの統計的に有意な共変量ではないことが示された。

また、APL2-302 試験及び APL-CP0514 試験でエクリズマブとペグセタコプランを併用投与時と、APL2-202 試験及び APL2-CP-PNH-204 試験で未治療の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者にペグセタコプラン単独投与時との定常状態での C3 濃度の比較から、ペグセタコプランの標的である C3 との結合に明らかな影響は認められなかった（表 2.7.2-30）。

APL-CP0514 試験及び APL2-302 試験ではいずれも、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者は試験開始時にエクリズマブの投与を受けていた。エクリズマブは補体活性化の古典経路及び代替経路を介した溶血活性を強力に阻害するため、ベースライン時の CH50 値及び AH50 値は低かった。ペグセタコプランとエクリズマブを 1 年間併用投与したとき、ベースラインと比較して CH50 に意味のある影響は認められなかった。（表 2.7.2-28、APL-CP0514 試験）。ベースラインと比較した AH50/AP50 への影響もごくわずかであった（表 2.7.2-29、APL-CP0514 試験）。1 年間の併用投与で得られたデータは、CH50 及び AH50/AP50 に対する両剤の薬理作用は大部分が重複しており、相加効果は限定的であるという結論を裏付けるものである。

これら 2 試験での安全性評価の成績は、ペグセタコプランとエクリズマブの間に薬物相互作用はないという結論を裏付けるものである。APL2-302 試験では、導入投与期間と無作為化投与期で、有害事象の発現頻度及び重症度に差は認められなかった。エクリズマブを投与中の被験者にペグセタコプランを投与した APL-CP0514 試験の有害事象の発現頻度及び重症度に、APL2-302 試験の無作為化投与期、APL2-202 試験及び APL2-CP-PNH-204 試験と比較して差は認められなかった。

2.7.2.3.4　発作性夜間ヘモグロビン尿症に対する用量設定

第 Ib 相試験（APL-CP0514 試験）で、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に対するペグセタコプラン反復投与に関する初期の臨床評価を実施した。ペグセタコプランは、180 mg 1 日 1 回の皮下注射で薬理作用を示し、270 mg 1 日 1 回の皮下注射／シリンジポンプを用いた皮下注入では有効性の向上が認められた。具体的には、270 mg/日の皮下注射／シリンジポンプを用いた皮下注入とエクリズマブの併用で、コホート 4 の 6 名全例に血液学的パラメータ（ヘモグロビン値及び LDH 値など）の臨床的に意味のある改善が認められた。試験期間中に 4 名がペグセタコプラン単独投与に移行し、うち 3 名は、血液学的効果を維持するために、さらに 360 mg/日への増量が必要であった（この 3 名中 1 名は、440 mg/日相当への再増量を要した）。

APL2-CP-PNH-204 試験では、補体阻害薬による治療歴のない発作性夜間ヘモグロビン尿症患者 20 名に対して、ペグセタコプランの反復投与を行った。この試験でも、270 mg 1 日 1 回の皮下注射／シリンジポンプを用いた皮下注入でヘモグロビン値の改善及び LDH 値の低下が認められ、ペグセタコプランの効果が示された。17 名にはペグセタコプラン 270 mg/日が 364 日以上皮下注射／シリンジポンプを用いて皮下注入された。20 名中 3 名は、試験期間中に 270 mg/日から 360 mg/日への用量調節が必要であった。

APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験（コホート 4）及び APL2-202 試験（第 IIa 相試験）の併合データでは、ペグセタコプラン 270 mg/日の単独投与でほとんどの被験者（30 名中 22 名以上）に臨床的に意味のある効果が認められた。一部の被験者（30 名中 6 名）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/日以上の投与量を要した。これらの被験者では、270 mg/日を投与したときのペグセタコプランの曝露量（血清中ペグセタコプラン濃度）が同用量を投与した他の大半の被験者に比べて低かった。用量調節によって、これらの被験者の曝露量及び臨床効果は高まった。

1 日 1 回投与による被験者への負担を軽減し、投与コンプライアンスを向上させるため、週 2 回投与などの投与頻度を少なくしたときの有用性を検討した。予備的な PK モデルに基づいて、第 III 相試験での投与法として 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 1 日 1 回と 360 mg 1 日 1 回の間になると予測され、広範な発作性夜間ヘモグロビン尿症患者集団に対する最低有効量を確認しつつ、予測される臨床効果を最適化できると考えられた。1080 mg を週 2 回シリンジポンプを用いて皮下注入したとき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（M5.3.3.5.1 APL-EX20-CP-002）では、1080 mg を週 2 回皮下投与したときの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（M5.3.5.3.2 APL-EX20-CP-003）では、270 mg を 1 日 1 回及び 1080 mg を週 2 回、反復投与したときのペグセタコプランの曝露量は、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 mg 1 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さらに効果が高く、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。裏付けとなる 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/日以上への用量調節を要した。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 値が基準値上限の 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。このような用量調節を要したのは Week 16 までに 80 名中 2 名（2.5%）、Week 48 までに 80 名中 15 名（19%）であった。

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 値の反応）に加えて、貧血及び溶血全般のコントロール（ヘモグロビン値の反応）に関して適切である。

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注射した場合及び 1080 mg を週 2 回シリンジポンプを用いて皮下注入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 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とで同程度であることが示された（第 2.7.3.3.6.4.4.1 項）。Week 48 の LDH の平均値は、全体集団と比べ日本人部分集団で低く、ベースラインからの変化（低下）量も大きいことが示された（第 2.7.3.3.6.4.4.4 項）。

これらの結果より、日本人被験者で用量調節の必要がないことが示された。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性の結果の要約

現行の規制要件（FDA Guidance for Industry: Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products）に従って免疫原性試験を実施した。本項には全ての臨床薬理試験で得られた免疫原性の結果の要約を示す。ペグセタコプランの臨床開発の初期に実施した免疫原性試験は、バリデーション済みの ADA アッセイ（1 種類）で評価し、その結果の要約を第 2.7.2.4.1.1 項に示す。その後、臨床試験におけるペグセタコプランのさらなる開発を支持するため、ペグセタコプランの異なる成分（ペグセタコプランのペプチド及び PEG）に対する抗体を認識する特異性の高い別の 2 種類の ADA アッセイを開発し、バリデーションを行った。

ペグセタコプランに対する免疫原性を測定するために用いた分析法では、抗 PEG 抗体アッセイで感受性が高く、drug tolerance を示した。しかし、抗ペグセタコプランペプチド抗体及び NAb アッセイでは drug tolerance が許容できないことが判明した（第 2.7.1.1.2 項）。臨床試験ではこれらのアッセイを用いたが、現在、FDA 申請後の Postmarketing Commitment（PMC）として drug tolerance を高めたアッセイを開発中である（No. 4047-5 及び 4047-6）。また、これらのアッセイ方法による第 III 相試験の検体の再解析結果も PMC として報告する予定である（No. 4047-7）（第 2.7.1.1.2.2 項）。

現在のアッセイ方法に基づいた抗ペグセタコプランペプチド抗体に関する結果を第 2.7.2.4.1.2 項に、抗 PEG 抗体に関する結果を第 2.7.2.4.1.3 項に示す。

免疫原性の陽性反応は、治験薬投与下で発現した反応と治験薬投与下で増強した反応に分類され、以下のように定義される。

- 治験薬投与下で発現した反応とは、ベースライン（投与前）に抗体陰性が認められ、投与後に抗体陽性が認められた場合と定義する。
- 治験薬投与下で増強した反応とは、抗体価がベースライン（投与前）の 4 倍以上に上昇した場合と定義する。

ペグセタコプランを用いた全ての臨床試験で、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の発現割合は低く、発現時の抗体価も低かった。

治験薬投与下で発現した又は治験薬投与下で増強した抗 PEG 抗体の発現割合も低かった。ADA 反応の一部は一過性であった。

NAb 反応を含む ADA 反応の発現は、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。

2.7.2.4.1.1　初期の臨床試験での免疫原性の結果

初期の臨床試験（APL-CP0713-1 試験、APL-CP1014 試験、APL2-CP-HV-401 試験、APL-CP0514 試験、及び APL2-CP-PNH-204 試験の 6 名）で得られた検体の免疫原性試験は [redacted] 社の ADA アッセイを用いて評価した（第 2.7.1 項）。これら初期の臨床試験での免疫原性の結果は、ペグセタコプラン分子全体に対する ADA 反応として報告した。結果の要約を表 2.7.2-41 に示す。

上記 5 試験の 86 名（健康被験者及び発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を含む）の 736 検体について [redacted] 社の ADA アッセイを用いてスクリーニングを行い、うち 3 名（3.5%）の 6 検体（0.82%）が ADA 陽性であった。陽性であったのは、APL-CP0713-1 試験の Day 1（投与前）及び APL-CP1014 試験の Day 84 にそれぞれ 1 名から採取された検体並びに APL-CP0514 試験のコホート 3 の 1 名から Day 57、71 及び 85 に採取された検体であった。APL-CP0514 試験の被験者はその後コホート 4 に組み入れられ、ベースライン時のみ ADA 陽性であった。それ以降に陽性検体は認められなかった。

より特異性の高い ADA アッセイとして、1 つはペグセタコプランのペプチド部分に対する ADA（抗ペグセタコプランペプチド抗体）、もう 1 つはペグセタコプランの PEG 成分に対する ADA（抗 PEG 抗体）に特異的なアッセイを開発した。いずれのアッセイも、臨床試験（APL2-101 試験、APL2-CP-PV-205 試験、APL2-102 試験、APL2-302 試験、APL2-308 試験、APL2-202 試験及び APL2-CP-PNH-204 試験）での後期臨床開発を裏付けるためにバリデーションを行った。これら感度及び特異性の高いアッセイを用いた免疫原性の結果は、抗ペグセタコプランペプチド抗体及び抗 PEG 抗体として報告し、それぞれ第 2.7.2.4.1.2 項及び第 2.7.2.4.1.3 項に要約を示す。

2.7.2.4.1.2　抗ペグセタコプランペプチド抗体反応及び中和抗体反応

いずれの臨床試験でも、抗ペグセタコプランペプチド抗体の発現割合は低く、検出時の抗体価も低かった。ADA の中和活性は、全身曝露又は臨床的有効性に対して明確な影響を及ぼさないと考えられた。

APL2-101 試験、APL2-102 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-CP-PV-205 試験及び APL2-302 試験で ADA 陽性であった被験者数及び割合を表 2.7.2-38 に示す。NAb 試験を該当する検体に対し実施した結果を表 2.7.2-38 に示す。

第 III 相試験（APL2-302 試験）に組み入れられた 80 名のうち、2 名（2.5%）が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であった。いずれの被験者も 4 週間の導入投与期間にペグセタコプラン及びエクリズマブの投与を受けた後に、エクリズマブ群に無作為に割り付けられ、Week 16 に抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性となった。抗体価はいずれの被験者も 1:10 であった。いずれの被験者も無作為化投与期間にペグセタコプランの投与を受けておらず、血清中ペグセタコプラン濃度は Week 8 まで検出されなかった。抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性が確認された両被験者の血清試料の中和能を NAb アッセイで評価し、陽性であることが確認された。しかし、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。
APL2-202 試験及び APL2-102 試験では抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性例は認められなかった。APL2-CP-PNH-204 試験では 2 名が抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性であったが、いずれも NAb 陰性であった。APL2-CP-PV-205 試験では、1 名が抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性であったが、Day 1 のペグセタコプラン初回投与前の検体であった。APL2-101 試験では、3 名が抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性であった。これらの抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性であった 6 名では、PK プロファイルは同一コホートの他の被験者と同様であった。

第 III 相試験（APL2-308 試験）でペグセタコプランの投与を受けた 46 名のうち、1 名（2.2%）が抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性であった。ペグセタコプラン群の本被験者は、Day 1 投与前に抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性であった。抗体価は 1:<10 であった。本被験者はペグセタコプランの投与を 1 回のみ受け、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なかった。

表 2.7.2-38 抗ペグセタコプランペプチド抗体及び NAb の分析結果の要約

Clinical study	Study APL2-302 RCP, OLP, Follow-up	Study 204	Study 202	Study 101 (multiple SC dose)	Study 205 (renal impairment study)	Study 102 (healthy Japanese study)
Subjects	PNH	PNH	PNH	Healthy	Healthy and renal impairment	Healthy Japanese
Total subjects enrolled in the study	80	17	4	40	16	20
Number (%) of subjects confirmed positive for ADA	2 (2.5)	2 (11.8)	0 (0)	3 (7.5)	1 (6.3)	0 (0)
Number (%) of subjects confirmed positive for NAb	2 (2.5)	0 (0)	NA	2 (5.0)	NA	NA
Total samples analysed for ADA	486	177	35	166[a]	32	37
Number (%) of samples confirmed positive for ADA	2 (0.4)	2 (1.1)	0 (0)	3 (1.8)	1 (3.1)	0 (0)
Titers of ADA for all positive results	1:10, 1:10	1:10, 1:10	NA	<1:10, 1:10, 1:10	1:40	NA
Number (%) of samples confirmed positive for NAb	2 (0.4)	0	NA	2 (1.2)	NA	NA

Abbreviations: ADA = anti–pegcetacoplan peptide antibody; NA = not applicable; NAb = neutralizing antibody; OLP = open label period; PNH = paroxysmal nocturnal haemoglobinuria; RCP = randomised controlled period.
a A follow-up sample was tested after submission of Module 2.7.2 (reflected in amended bioanalytical report BAL-19-143-073). This increased total samples analysed from 165 to 166.
Source: M5.3.3.3.2 APL2-102 CSR, M5.3.3.1.4 APL2-101 CSR, M5.3.3.3.1 APL2-CP-PV-205 CSR, M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR, M5.3.5.2.1 APL2-202 CSR, M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR, M5.3.1.4.44 BAL-18-503-006.

2.7.2.4.1.3 抗ポリエチレングリコール抗体反応

評価資料とした全ての臨床試験を通じて抗 PEG 抗体を評価した 177 名のうち、145 名（81.9%）が抗 PEG 抗体陽性であった。ただし、このうち 137 名（77.4%）は、ベースライン時（ペグセタコプラン投与前）に抗 PEG 抗体陽性であった。PEG は多くの医薬品、化粧品及び食品を含む幅広い製品に使用されているため、ベースライン時に抗 PEG 抗体を有する被験者が高い割合で認

められたことは予想外ではなく、これら既存の抗体は、上記のような PEG 含有製品に過去に曝露されたことで発現した可能性がある（Xue et al. 2017; Yang et al. 2015）。

ペグセタコプランの PEG 部分は作用機序の活性部分ではないので、抗 PEG 抗体の NAb アッセイは開発されなかった。

抗 PEG 抗体検査を行った 177 名中 9 名（5.1%）に、治験薬投与下で発現した抗 PEG 抗体が認められた。この 9 名のうち、3 名（33.3%）は、その後に採取した検体で陰性が確認され、残り 6 名（66.7%）は追跡不能のために以降の検体の ADA の有無は確定していない。抗体検査を行った 177 名中 9 名（5.1%）では治験薬投与下で増強した抗 PEG 抗体が認められた。結果の要約を表 2.7.2-42 に示す。

APL2-101 試験では、治験薬（ペグセタコプラン又はプラセボ）を投与した 40 名中 34 名（85.0%）に抗 PEG 抗体が検出され、治験薬投与前（Day 1）に抗 PEG 抗体を有していた 32 名が含まれた。APL2-101 試験では、治験薬投与下で増強した抗 PEG 抗体は、40 名中 1 名（2.5%）に認められた。APL2-CP-PV-205 試験では、抗 PEG 抗体は、大部分の被験者［コホート 1：6/8 名（75.0%）、コホート 2：7/8 名（87.5%）］で検出されたが、いずれもペグセタコプラン投与前から検出されており、治験薬投与下で増強した抗 PEG 抗体はコホート 1 の 1/8 名（12.5%）に認められた。APL2-102 試験では、20 名中 17 名（85.0%）に抗 PEG 抗体が検出されたが、大部分は治験薬投与前に認められた抗 PEG 抗体であり、治験薬投与下で増強した抗 PEG 抗体は認められなかった。APL2-202 試験では、4 名中 1 名（25.0%）に抗 PEG 抗体が検出された。APL2-202 試験の治験薬投与下で発現した抗 PEG 抗体の発現は一過性であり、治験薬投与下で増強した抗 PEG 抗体は認められなかった。APL2-CP-PNH-204 試験では、17 名中 13 名（76.5%）に抗 PEG 抗体が検出されたが、大部分は治験薬投与前に認められた抗 PEG 抗体であった。APL2-CP-PNH-204 試験では、治験薬投与下で増強した抗 PEG 抗体は 17 名中 3 名（17.6%）に認められた。

第 III 相試験（APL2-302 試験）では、80 名中 2 名（2.5%）に治験薬投与下で発現した抗 PEG 抗体陽性（抗体価 1:10～1:160）が確認され、1 名に一過性の反応が認められたが、その後の検体は陰性であり、もう 1 名には ADA の発現を確認するための追跡検体がなかった。80 名中 4 名（5.0%）に、治験薬投与下で増強した抗 PEG 抗体が認められた。これら 4 名のうち、1 名は一過性であり、その後陰性となり、他の被験者は ADA の発現を確認するための追跡検体がなかった。

全体として、既存の抗 PEG 抗体のために、投与前の検体からより高い割合［スクリーニング時の被験者 80 名中 66 名（83%）］の抗 PEG 抗体が検出されたが、治験薬投与下で発現又は増強した抗 PEG 抗体の発現割合は低かった。治験薬投与下で増強した抗 PEG 抗体の一部は一過性であった。治験薬投与下で発現した抗 PEG 抗体及び治験薬投与下で増強した抗 PEG 抗体の抗体価は、いずれも低いと考えられ、臨床的に重要ではないと考えられた。

第 III 相試験（APL2-308 試験）では、既存の抗 PEG 抗体のため、抗ペグセタコプランペプチド抗体よりも高い割合の抗 PEG 抗体が検出された。しかし、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 抗体を発現した被験者はほとんどいなかった。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、38 名が抗 PEG 抗体陽性であった。38 名のうち、7 名で治験薬投与下で発現した抗 PEG 抗体陽性であり、5 名で治験薬投与下で増強した抗 PEG 抗体陽性であった。試験期間中に標準治療のみを受けた被験者では、1 名に治験薬投与下で発現した抗 PEG 抗体が認められ、3 名に治験薬投与下で増強した抗 PEG 抗体が認められた。

以上のように全ての臨床試験を通して、ペグセタコプランを投与した被験者に認められた抗ペグセタコプランペプチド抗体の発現頻度は低く、概ね一時的なものであった。投与前の検体では、高い割合で既存の抗 PEG 抗体が報告されている。ただし、全ての臨床試験を通して治験薬投与下で発現又は増強した抗 PEG 抗体の発現割合は低く、そうした反応の多くは一過性であった。NAb 反応を含む ADA 反応による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への明確な影響は認められなかった。

日本人被験者と外国人被験者との比較

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。抗 PEG 抗体は 17 名（85.0%）に認められたが、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。

第 III 相試験（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。日本人被験者で、既存の抗 PEG 抗体のために抗 PEG 抗体が検出されたが、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%）。全体集団で、治験薬投与下で増強した抗 PEG 抗体が確認された被験者は 4 名（5.0%）であった。

全体として、NAb 反応を含む ADA 反応の発現は、全体集団での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ず、日本人集団での追加リスクは認められなかった。

2.7.2.5　付録

2.7.2.5.1　臨床薬理試験一覧表

表 2.7.2-39　発作性夜間ヘモグロビン尿症の治療でのペグセタコプランの臨床薬理を評価する試験の要約

プロトコール/試験デザイン 添付資料番号 評価資料/参考資料	単一施設/多施設 施設の所在地	進捗状況、 報告書の種類	試験の目的/主要評価項目 対象集団	被験者数 評価用量 投与期間	採取時点
APL-CP0713-1 第 I 相 二重盲検、プラセボ対照、単回漸増投与 M5.3.3.1.3 評価資料	単一施設 オーストラリア	完了 治験総括報告書 完全な報告書	健康成人被験者にペグセタコプランを単回漸増皮下投与したときの安全性、忍容性及び PK を評価 年齢範囲：19 歳以上 55 歳以下 BMI 範囲：18.5 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下 体重範囲：60.0 kg 以上 80.0 kg 以下	31 名 プラセボ：7 名 ペグセタコプラン：24 名 コホート 1： ペグセタコプラン 45 mg 単回皮下注射 コホート 2： ペグセタコプラン 90 mg 単回皮下注射 コホート 3： ペグセタコプラン 180 mg 単回皮下注射 コホート 4： ペグセタコプラン 360 mg 単回皮下注射 コホート 5： ペグセタコプラン 720 mg 単回皮下注射 コホート 6： ペグセタコプラン 1440 mg 単回皮下注射	PK サンプル：投与前並びに投与後 1、4、8、12、24、48、72、96、120、144、168、240、336、408、504、576、672 及び 1008 時間 PD サンプル：投与前並びに Day 2、Day 3、Day 4、Day 5、Day 6、Day 7、Day 8、Day 11、Day 15、Day 18、Day 22、Day 25、Day 29 及び Day 43

プロトコール/試験デザイン 添付資料番号 評価資料/参考資料	単一施設/多施設 施設の所在地	進捗状況、 報告書の種類	試験の目的/主要評価項目 対象集団	被験者数 評価用量 投与期間	採取時点
APL2-CP-HV-401 第 I 相 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回漸増投与 M5.3.3.1.2 評価資料	単一施設 オーストラリア	完了 治験総括報告書 完全な報告書	健康成人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 年齢範囲：18 歳以上 55 歳以下 BMI 範囲：18.5 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下 体重範囲：55.0 kg 以上 90.0 kg 以下	20 名 プラセボ：4 名 ペグセタコプラン：16 名 コホート 1： ペグセタコプラン 200 mg 単回静脈内注射 コホート 2： ペグセタコプラン 600 mg 単回静脈内注射 コホート 3： ペグセタコプラン 1500 mg 単回静脈内注射 コホート 4： ペグセタコプラン 2300 mg 単回静脈内注射	PK サンプル：Day 1 の投与前、投与 15 及び 30 分後、並びに 1、4、8、及び 12 時間後、並びに Day 2～Day 8、Day 15、Day 22、Day 29 及び Day 43 PD サンプル：Day 1 の投与前並びに投与 1、4、及び 12 時間後、並びに Day 2～Day 8、Day 15、Day 29 及び Day 43
APL-CP1014 第 I 相 二重盲検、無作為化、反復漸増投与 M5.3.3.1.1 評価資料	単一施設 オーストラリア	完了 治験総括報告書 完全な報告書	健康成人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 年齢範囲：18 歳以上 55 歳以下 BMI 範囲：18.5 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下 体重範囲：60.0 kg 以上 80.0 kg 以下	20 名 プラセボ：4 名 ペグセタコプラン：16 名 コホート 1： ペグセタコプラン 30 mg を 1 日 1 回 28 日間皮下注射 コホート 2： ペグセタコプラン 90 mg を 1 日 1 回 28 日間皮下注射 コホート 3： ペグセタコプラン 180 mg を 1 日 1 回 28 日間皮下注射 コホート 4： ペグセタコプラン 270 mg を 1 日 1 回 28 日間皮下注射	PK サンプル：Day 1、Day 3、Day 4、Day 5、Day 6、Day 8、Day 15、Day 22、Day 28、Day 29、Day 35、Day 42、Day 56、Day 70 及び Day 84 の投与前、並びに Day 1 及び Day 28 の投与後 1、2、4、8、12 及び 24 時間 PD サンプル：Day 1、Day 8、Day 15、Day 22、Day 29、Day 35、Day 42、Day 56、Day 70 及び Day 84 の投与前

プロトコール/試験デザイン 添付資料番号 評価資料/参考資料	単一施設/多施設 施設の所在地	進捗状況、 報告書の種類	試験の目的/主要評価項目 対象集団	被験者数 評価用量 投与期間	採取時点
APL2-101 第 I 相 二重盲検、無作為化、反復漸増投与 M5.3.3.1.4 評価資料	単一施設 オーストラリア	完了 治験総括報告書 完全な報告書	健康成人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）で皮下投与したときの PK、安全性及び忍容性を評価 年齢範囲：18 歳以上 55 歳以下 BMI 範囲：18.5 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下 体重範囲：50.0 kg 以上 90.0 kg 以下	40 名 プラセボ：4 名 ペグセタコプラン：36 名 コホート 1： ペグセタコプラン 360 mg を 1 日 1 回 28 日間シリンジポンプを用いて皮下注入 コホート 2： ペグセタコプラン 1300 mg を週 2 回 28 日間シリンジポンプを用いて皮下注入 コホート 3： ペグセタコプラン 2600 mg を週 1 回 28 日間シリンジポンプを用いて皮下注入 コホート 4： ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回 28 日間シリンジポンプを用いて皮下注入 コホート 5： ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回 28 日間シリンジポンプを用いて皮下注入（携帯型持続注入器を使用）	PK サンプル：Day 1 の投与前並びに投与後 1、2、4、8、12 及び 24 時間、並びに Day 3、Day 4、Day 5、Day 6、Day 8、Day 15、Day 22、Day 23、Day 24、Day 25、Day 26、Day 27、Day 28、Day 29、Day 35、Day 42、Day 56、Day 70 及び Day 84 投与日には、投与前に検体を採取した PD サンプル：Day 1、Day 8、Day 15、Day 22、Day 25、Day 29、Day 35、Day 42、Day 56、Day 70 及び Day 84 の投与前 投与日には、投与前に検体を採取した

プロトコール/試験デザイン 添付資料番号 評価資料/参考資料	単一施設/多施設 施設の所在地	進捗状況、 報告書の種類	試験の目的/主要評価項目 対象集団	被験者数 評価用量 投与期間	採取時点
APL2-102 第 I 相 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回漸増投与（日本人集団） M5.3.3.3.2 評価資料	単一施設 米国	完了 治験総括報告書 完全な報告書	日本人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ときの安全性、忍容性及び PK を評価 年齢範囲：18 歳以上 55 歳以下 BMI 範囲：18.5 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下 体重範囲：45.0 kg 以上 90.0 kg 以下	20 名 プラセボ：4 名 ペグセタコプラン：16 名 コホート 1： ペグセタコプラン 180 mg 単回皮下注射 コホート 2： ペグセタコプラン 360 mg 単回皮下注射 コホート 3： ペグセタコプラン 720 mg 単回皮下注射 コホート 4： ペグセタコプラン 1440 mg 単回皮下注射	PK サンプル：Day 1 の投与前並びに投与後 1、4、8 及び 12 時間、並びに Day 2、Day 3、Day 4、Day 5、Day 6、Day 7、Day 8、Day 11、Day 15、Day 18、Day 22、Day 25、Day 29 及び Day 43 PD サンプル：Day 1 の投与前、並びに Day 2、Day 3、Day 4、Day 5、Day 6、Day 7、Day 8、Day 11、Day 15、Day 18、Day 22、Day 25、Day 29 及び Day 43
APL2-CP-PV-205 第 I 相 単回投与、非盲検、非無作為化、並行群間比較 M5.3.3.3.1 評価資料	単一施設 ニュージーランド	完了 治験総括報告書 完全な報告書	腎機能障害患者にペグセタコプラン 270 mg を単回皮下投与したときの PK、安全性及び忍容性を評価 年齢範囲：18 歳以上 80 歳以下 BMI 範囲：18.5 kg/m^2 以上 36.0 kg/m^2 以下 対照：性別、年齢、体重を対応させた健康被験者	16 名 健康被験者：8 名 腎機能障害患者：8 名 ペグセタコプラン 270 mg を単回皮下注射	PK サンプル：Day 1 の投与前並びに投与後 1、2、4、8 及び 12 時間、並びに Day 2～8、Day 11、Day 15、Day 18、Day 22、Day 25、Day 29 及び Day 43 PD サンプル：投与前並びに投与後 1、2、4、8、12、24、48、72、96、120、144、168、240、336、408、504、576、672 及び 1008 時間

プロトコール/試験デザイン 添付資料番号 評価資料/参考資料	単一施設/多施設 施設の所在地	進捗状況、 報告書の種類	試験の目的/主要評価項目 対象集団	被験者数 評価用量 投与期間	採取時点
APL-CP0514 （Pharoah 試験） 第 Ib 相 非盲検、前向き、非無作為化、単回及び反復漸増投与 M5.3.3.2.1 評価資料	多施設 米国	完了 治験総括報告書 完全な報告書	エクリズマブを投与しても貧血が持続する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 年齢：18 歳以上 体重：55.0 kg 超	延べ 12 名（実数 9 名）[a] コホート 1： ペグセタコプラン 25 mg を単回皮下注射し、28 日間以上の休薬後、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 を単回皮下注射し、28 日間以上の休薬後、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 270～360 mg 1 日 1 回を最長 729 日間皮下注射／シリンジポンプを用いて皮下注入	PK サンプル：Day 1、Day 2、Day 3、Day 4、Day 8、Day 15、Day 22、Day 29、Day 43、Day 57、Day 71、Day 85、Day 113、Day 141、Day 169、Day 197、Day 225、Day 253、Day 281、Day 309、Day 337、Day 365、Day 421、Day 477、Day 533、Day 617 及び Day 729 の投与前並びに Day 1 の投与後 4 時間 PD サンプル：Day 1 及び Day 8 並びに以降は PK サンプルと同日の投与前

プロトコール/試験デザイン 添付資料番号 評価資料/参考資料	単一施設/多施設 施設の所在地	進捗状況、 報告書の種類	試験の目的/主要評価項目 対象集団	被験者数 評価用量 投与期間	採取時点
APL2-CP-PNH-204 （Paddock 試験） 第 Ib 相 非盲検、反復漸増投与、パイロット M5.3.5.2.2 評価資料	多施設 ニュージーランド、香港、マレーシア、タイ、米国	完了 治験総括報告書 完全な報告書	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、予備的有効性及び PK を評価 年齢：18 歳以上 BMI：38.0 kg/m^2 以下 体重：40 kg 超	20 名 コホート 1：180 mg 1 日 1 回を 4 週間皮下注射／シリンジポンプを用いて皮下注入 コホート 2：ペグセタコプラン 270 mg 又は 360 mg 1 日 1 回を最長 1 年間皮下注射／シリンジポンプを用いて皮下注入	PK サンプル：Day 1（Week 1）、Day 2（Week 1）、Day 3（Week 1）、Day 8（Week 2）、Day 22（Week 4）、Day 29（Week 5）、Day 43（Week 7、Week 8）、Day 71（Week 11、Week 12）、Day 85（Week 13～Week 16）、Day 113（Week 17～Week 20）、Day 141（Week 21～Week 24）、Day 169（Week 25～Week 28）、Day 197（Week 29～Week 32）、Day 225（Week 33～Week 36）、Day 253（Week 37～Week 40）、Day 281（Week 41～Week 44）、Day 309（Week 45～Week 48）及び Day 337（Week 49～Week 52）の投与前並びに追跡調査来院時［Day 365（Week 53）、Day 379（Week 55）、Day 393（Week 57）及び Day 414（Week 60）］ PD（補体）サンプル：Day -30（Week -4）、Day 1（Week 1）、Day 8（Week 2）、Day 15（Week 3）、Day 22（Week 4）、Day 29（Week 5）、Day 36（Week 6）、Day 43（Week 7、Week 8）、Day 57（Week 9、Week 10）、Day 71（Week 11、Week 12）、Day 85（Week 13～Week 16）、Day 113（Week 17～Week 20）、Day 141（Week 21～Week 24）、Day 169（Week 25～Week 28）、Day 197（Week 29～Week 32）、Day 225（Week 33～Week 36）、Day 253（Week 37～Week 40）、Day 281（Week 41～Week 44）、Day 309（Week 45～Week 48）及び Day 337（Week 49～Week 52）の投与前並びに追跡調査来院時［Day 365（Week 53）、Day 379（Week 55）、Day 393（Week 57）及び Day 414（Week 60）］

プロトコール/試験デザイン 添付資料番号 評価資料/参考資料	単一施設/多施設 施設の所在地	進捗状況、 報告書の種類	試験の目的/主要評価項目 対象集団	被験者数 評価用量 投与期間	採取時点
APL2-202 （Palomino 試験） 第 IIa 相 非盲検、反復投与 M5.3.5.2.1 評価資料	多施設 ブルガリア、セルビア	完了 治験総括報告書 完全な報告書	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を対象に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 を評価 年齢：18 歳以上	4 名 ペグセタコプラン 270～360 mg 1 日 1 回を最長 1 年間シリンジポンプを用いて皮下注入	PK サンプル：Day 1（Week 1）、Day 2（Week 1）、Day 3（Week 1）、Day 8（Week 2）、Day 22（Week 4）、Day 29（Week 5）、Day 43（Week 7、Week 8）、Day 71（Week 11、Week 12）、Day 85（Week 13～Week 16）、Day 113（Week 17～Week 20）、Day 141（Week 21～Week 24）、Day 169（Week 25～Week 28）、Day 197（Week 29～Week 32）、Day 225（Week 33～Week 36）、Day 253（Week 37～Week 40）、Day 281（Week 41～Week 44）、Day 309（Week 45～Week 48）、Day 337（Week 49～Week 52）、Day 365（Week 53）、Day 379（Week 55）、Day 393（Week 57）及び Day 414（Week 60）の投与前 PD（補体）サンプル：Day -30（Week -4）、Day 1（Week 1）、Day 8（Week 2）、Day 15（Week 3）、Day 22（Week 4）、Day 29（Week 5）、Day 36（Week 6）、Day 43（Week 7、Week 8）、Day 57（Week 9、Week 10）、Day 71（Week 11、Week 12）、Day 85（Week 13～Week 16）、Day 113（Week 17～Week 20）、Day 141（Week 21～Week 24）、Day 169（Week 25～Week 28）、Day 197（Week 29～Week 32）、Day 225（Week 33～Week 36）、Day 253（Week 37～Week 40）、Day 281（Week 41～Week 44）、Day 309（Week 45～Week 48）、Day 337（Week 49～Week 52）、Day 365（Week 53）、Day 379（Week 55）、Day 393（Week 57）及び Day 414（Week 60）

プロトコール/試験デザイン 添付資料番号 評価資料/参考資料	単一施設/多施設 施設の所在地	進捗状況、 報告書の種類	試験の目的/主要評価項目 対象集団	被験者数 評価用量 投与期間	採取時点
APL2-302 （Pegasus 試験） 第 III 相 非盲検、実薬対照 （日本人を含む） M5.3.5.1.1-1 M5.3.5.1.1-2 M5.3.5.1.1-3 評価資料	多施設 オーストラリア、ベルギー、カナダ、スペイン、フランス、ドイツ、日本、ロシア、韓国、英国、米国	無作為化投与期間完了/ 治験総括報告書（16 週中間報告書） 完全な報告書 非盲検投与期間完了/ 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	エクリズマブを投与してもヘモグロビン濃度が 10.5 g/dL 未満の発作性夜間ヘモグロビン尿症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 年齢：18 歳以上 BMI：35.0 kg/m^2 未満	80 名 ペグセタコプラン：41 名 エクリズマブ：39 名 ペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回を 48 週間シリンジポンプを用いて皮下注入	PK サンプル：Day -28（Week -4）、Day -21（Week -3）、Day -14（Week -2）、Day 1（Week 1）、Day 14（Week 2）、Day 28（Week 4）、Day 42（Week 6）、Day 56（Week 8）、Day 84（Week 12）、Day 112（Week 16）、Day 119（Week 17）、Day 126（Week 18）、Day 140（Week 20）、Day 154（Week 22）、Day 168（Week 24）、Day 196（Week 28）及び Day 224～Day 336（Week 32～Week 48）の投与前、追跡調査来院時［Day 54（Week 378）及び Day 60（Week 420）］、並びに Day -28（Week -4）、Day 1（Week 1）、Day 112（Week 16）及び Day 336（Week 48）の投与後 6 時間 PD（補体）サンプル：Day -28（Week -4）、Day -14（Week -2）、Day 1（Week 1）、Day 14（Week 2）、Day 28（Week 4）、Day 42（Week 6）、Day 56（Week 8）、Day 84（Week 12）、Day 112（Week 16）、Day 119（Week 17）、Day 126（Week 18）、Day 140（Week 20）、Day 154（Week 22）、Day 168（Week 24）、Day 196（Week 28）及び Day 224～Day 336（Week 32～Week 48）、並びに追跡調査来院時［Day 378（Week 54）及び Day 420（Week 60）］

プロトコール/試験デザイン 添付資料番号 評価資料/参考資料	単一施設/多施設 施設の所在地	進捗状況、 報告書の種類	試験の目的/主要評価項目 対象集団	被験者数 評価用量 投与期間	採取時点
APL2-308 （Prince 試験） 第 III 相 非盲検、標準治療対照 M5.3.5.4.1 参考資料	多施設 香港、マレーシア、フィリピン、シンガポール、タイ、コロンビア、メキシコ、ペルー	完了 治験総括報告書 完全な報告書	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を対象にペグセタコプランの有効性、安全性及び忍容性を評価 年齢：18 歳以上 BMI：35.0 kg/m^2 以下	64 名 ペグセタコプラン：35 名 標準治療／ペグセタコプラン切替え：11 名 標準治療：18 名 ペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回を 26 週間シリンジポンプを用いて皮下注入	PK サンプル：Day 1（Week 0）、Day 15（Week 2）、Day 29（Week 4）、Day 85（Week 12）、Day 141（Week 20）及び Day 183（Week 26）の投与前並びに追跡調査来院時［Day 211（Week 30）］ PD サンプル（C3）：Day 1（Week 0）、Day 15（Week 2）、Day 29（Week 4）、Day 43（Week 6）、Day 57（Week 8）、Day 71（Week 10）、Day 85（Week 12）、Day 99（Week 14）、Day 113（Week 16）、Day 127（Week 18）、Day 141（Week 20）、Day 155（Week 22）、Day 169（Week 24）及び Day 183（Week 26）、並びに追跡調査来院時［Day 197（Week 28）、Day 211（Week 30）、及び Day 239（Week 34）］ PD サンプル（CH50 及び AH50）：Day 1（Week 0）、Day 15（Week 2）、Day 29（Week 4）、Day 43（Week 6）、Day 85（Week 12）、Day 141（Week 20）及び Day 183（Week 26）、並びに追跡調査来院時［Day 211（Week 30）］

略語：BMI＝ 体格指数、CSR＝ 治験総括報告書、PD ＝ 薬力学、PK＝ 薬物動態

[a] APL-CP0514 試験では、臨床的ベネフィットが得られないと予想される用量であることから有効性データに含めない 3 つの追加コホート（コホート 1、コホート 2 及びコホート 3）を含んだ。これらのコホートでのペグセタコプランの安全性に関する情報は第 2.7.4 項参照。

出典：M5.3.3.1.3 APL-CP0713-1 CSR, M5.3.3.3.2 APL2-102 CSR, M5.3.3.1.2 APL2-CP-HV-401 CSR, M5.3.3.1.1 APL-CP1014 CSR, M5.3.3.1.4 APL2-101 CSR, M5.3.3.3.1 APL2-CP-PV-205 CSR, M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR, M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR, M5.3.5.2.1 APL2-202 CSR, M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR, M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR, M5.3.5.1.1-3 Japanese Subpopulation Report of Study APL2-302, M5.3.5.4.1 APL2-308 CSR.

表 2.7.2-40　各臨床試験でのペグセタコプラン投与方法及び使用したシリンジポンプの種類

治験実施計画書番号	投与方法	シリンジポンプの種類
APL-CP1014	皮下注射	－
APL2-CP-HV-401	静脈内注射	－
APL-CP0713-1	皮下注射	－
APL2-101	シリンジポンプを用いた皮下注入	コホート 1：Crono Super PID コホート 2～4：FreedomEdge pump コホート 5：携帯型持続注入器
APL-CP0514	皮下注射／シリンジポンプを用いた皮下注入	Crono Super PID
APL2-CP-PV-205	皮下注射	－
APL2-102	皮下注射	－
APL2-202	シリンジポンプを用いた皮下注入	Crono Super PID
APL2-CP-PNH-204	皮下注射／シリンジポンプを用いた皮下注入	Crono Super PID
APL2-302	シリンジポンプを用いた皮下注入	FreedomEdge pump
APL2-308	シリンジポンプを用いた皮下注入	FreedomEdge pump

2.7.2.5.2 抗薬物抗体測定結果

表 2.7.2-41 初期臨床試験での抗薬物抗体の結果の概要

Clinical study	Study CP1014 (Multiple ascending SC dose)				Study 401 (Single IV dose)				Study CP0713-1 (Single ascending SC dose)						Study CP0514	Study 204[a]
ROA	SC				IV				SC						SC	SC
Subjects	Healthy				Healthy				Healthy						PNH	PNH
Cohort	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6	4 cohorts; single doses 25 & 50 mg multiple doses 5-440 mg/day	180 mg (Cohort 1), 270 mg (Cohort 2)
Dose (mg)	30	90	180	270	200	600	1500	2300	45	90	180	360	720	1440		
Number of subjects	20				20				31						12 (9 unique)	6
Pegcetacoplan	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	12 (9 unique)	6
Placebo	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	0	0
Total number of samples screened	211				156				196						141	32
Number (%) of samples confirmed positive	1 (0.5)				0				1 (0.5)						4 (2.8)	0
Titer values	≤1:5				NA				1:5						≤1:125	
Number of subjects with a confirmed positive	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
Number (%) of subjects confirmed positive	1 (5)				0				1 (3.2)						1 (11.1)	0

Abbreviations: IV = intravenous; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; ROA = route of administration; SC = subcutaneous

[a] Thirty-two samples from 6 subjects in Study 204 were analyzed using the [redacted] ADA assay during the early going of the study. More specific assays were later used to support immunogenicity testing in Study 204 with results summarized in 表 2.7.2-42. Apellis is planning to re-assay these 32 samples from Study 204 using more specific assays and provide updates when available.

Note: Immunogenicity results in these early clinical studies were reported as antidrug antibody response to the whole molecule of pegcetacoplan using the [redacted] ADA assay (Module 2.7.1 Bioanalytical Assay).

Source: M5.3.3.1.3 APL-CP0713-1 CSR, M5.3.3.1.2 APL2-CP-HV-401 CSR, M5.3.3.1.1 APL-CP1014 CSR, M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR, M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR.

表 2.7.2-42　抗 PEG 抗体の結果の概要

Clinical Study	Study 101 (Multiple SC Dose)					Study 205 (Renal Impairment Study)		Study 102 (Healthy Japanese Study)				Study APL2-302	Study 202	Study 204
ROA	SC					SC		SC				SC	SC	SC
Subjects	Healthy					Healthy and renal impairment		Healthy Japanese				PNH	PNH	PNH
Cohort and dose	Cohort 1 360 mg daily	Cohort 2 1300 mg twice weekly	Cohort 3 2600 mg weekly	Cohort 4 1080 mg twice weekly[a]	Cohort 5 1080 mg twice weekly[b]	Cohort 1 Renal Impairment	Cohort 2 Healthy	Cohort 1 180 mg	Cohort 2 360 mg	Cohort 3 720 mg	Cohort 4 1440 mg	1080 mg twice weekly[c]	270 mg daily	Cohort 2 270 or 360 mg
Number of subjects	40					16		20				80	4	17
Pegcetacoplan	4	4	4	16	8	8	8	4	4	4	4	80	4	17
Placebo	1	1	2	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0
Total number of samples screened	172					35		48				486	35	177
	19	17	31	77	28	19	16	9	14	15	10			
Number (%) of samples confirmed positive	127 (73.8)					28 (80.0)		37 (77.1)				239 (49.2)	2 (5.7)	72 (40.7)
	15 (78.9)	6 (35.3)	21 (67.7)	57 (74.0)	28 (100)	15 (78.9)	13 (81.3)	7 (77.8)	9 (64.3)	11 (73.3)	10 (100)			
Titer values	1:20 - 1:2560	1:80 - 1:320	<1:10 - 1:2560	1:10 - 1:2,560	1:20 - 1:10,240	1:10 - 1:160	1:10 - 1:160	1:80 - 1:640	1:10 - 1:160	1:40 - 1:2560	1:20 - >1:1280	<1:10 - 1:20,500	1:80 - 1:160	1:10 - 1:2560
Number of subjects with a confirmed positive	5	3	4	14	8	6	7	4	3	5	5	67	1	13
Number (%) of subjects confirmed positive	34 (85.0)					13 (81.3)		17 (85.0)				67 (83.8)	1 (25.0)	13 (76.5)
Number (%) of subjects with a confirmed predose positive	32 (80.0)					13 (81.3)		15 (75.0)				66 (82.5)	0	11 (64.7)
Number of subjects with treatment-emergent response	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	2	1	2

Clinical Study	Study 101 (Multiple SC Dose)					Study 205 (Renal Impairment Study)		Study 102 (Healthy Japanese Study)				Study APL2-302	Study 202	Study 204
Number of subjects with treatment-boosted response	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	4	0	3

Abbreviations: NA = not applicable; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; ROA = Route of administration; SC = subcutaneous

[a] Delivered via infusion pump.

[b] Delivered via wearable infusor.

[c] Dosing frequency could be increased to every 3 days if required.

Source: M5.3.3.3.2 APL2-102 CSR, M5.3.3.1.4 APL2-101 CSR, M5.3.3.3.1 APL2-CP-PV-205 CSR, M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR, M5.3.5.2.1 APL2-202 CSR, M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR.

2.7.2.5.3　追加解析表

表 2.7.2-43 ペグセタコプランの血清中濃度データの要約（APL2-202 試験）

Table 5
Serum Concentration

	Analysis Visit	Statistic	Total (N = 4)
PEGylated peptide (mg/L)	Baseline	N	2
		Mean (SD)	0.4015 (0.03323)
		Median	0.4015
		Min, Max	0.378, 0.425
	Day 29	N	4
		Mean (SD)	637.2500 (133.4201)
		Median	642.0000
		Min, Max	488.000, 777.000
	Day 43	N	4
		Mean (SD)	727.0000 (146.2259)
		Median	715.5000
		Min, Max	576.000, 901.000
	Day 85	N	4
		Mean (SD)	731.7500 (126.5422)
		Median	753.5000
		Min, Max	569.000, 851.000
	Day 113	N	4
		Mean (SD)	754.5000 (149.6964)
		Median	755.0000
		Min, Max	596.000, 912.000
	Day 141	N	4
		Mean (SD)	711.0000 (112.7505)
		Median	683.5000

Table 5
Serum Concentration

Analysis Visit	Statistic	Total (N = 4)
	Min, Max	613.000, 864.000
Day 169	N	4
	Mean (SD)	704.2500 (131.5228)
	Median	664.0000
	Min, Max	602.000, 887.000
Day 365	N	4
	Mean (SD)	622.0000 (92.13396)
	Median	636.5000
	Min, Max	512.000, 703.000

表 2.7.2-44　来院日別の AP50 絶対値とベースラインからの変化量（APL2-202 試験）

Table 6
AP50

	Analysis Visit	Statistic	Total (N = 4)
AP50	Baseline	N	4
		Mean (SD)	2.958 (0.8114)
		Median	2.685
		Min, Max	2.32, 4.14
	Day 15	N	4
		Mean (SD)	1.115 (0.1888)
		CFB Mean (SD)	-1.843 (0.9229)
		Median	1.055
		Min, Max	0.96, 1.39
	Day 29	N	4
		Mean (SD)	1.568 (0.2514)
		CFB Mean (SD)	-1.390 (0.7813)
		Median	1.540
		Min, Max	1.31, 1.88
	Day 43	N	4
		Mean (SD)	1.418 (0.3953)
		CFB Mean (SD)	-1.540 (0.8900)
		Median	1.465
		Min, Max	0.91, 1.83
	Day 57	N	4
		Mean (SD)	1.265 (0.4143)
		CFB Mean (SD)	-1.693 (1.1160)
		Median	1.305
		Min, Max	0.79, 1.66

Table 6
AP50

Analysis Visit	Statistic	Total (N = 4)
Day 85	N	4
	Mean (SD)	1.568 (0.6862)
	CFB Mean (SD)	-1.390 (0.9880)
	Median	1.395
	Min, Max	1.00, 2.48
Day 113	N	4
	Mean (SD)	1.383 (0.7886)
	CFB Mean (SD)	-1.575 (1.4234)
	Median	1.350
	Min, Max	0.59, 2.24
Day 141	N	4
	Mean (SD)	1.585 (0.4842)
	CFB Mean (SD)	-1.373 (1.1197)
	Median	1.415
	Min, Max	1.23, 2.28
Day 169	N	4
	Mean (SD)	1.615 (0.3711)
	CFB Mean (SD)	-1.343 (1.0200)
	Median	1.510
	Min, Max	1.30, 2.14
Day 365	N	4
	Mean (SD)	2.153 (0.7130)
	CFB Mean (SD)	-0.805 (0.4532)

Table 6
AP50

Analysis Visit	Statistic	Total (N = 4)
	Median	2.230
	Min, Max	1.22, 2.93

表 2.7.2-45 来院日別の CH50 絶対値とベースラインからの変化量（APL2-202 試験）

Table 7
CH50

	Analysis Visit	Statistic	Total (N = 4)
Complement CH50 (uEq/mL)	Baseline	N	4
		Mean (SD)	58.133 (18.3173)
		Median	60.025
		Min, Max	34.91, 77.57
	Day 15	N	4
		Mean (SD)	42.605 (15.6256)
		CFB Mean (SD)	-15.528 (10.3559)
		Median	46.765
		Min, Max	21.00, 55.89
	Day 29	N	4
		Mean (SD)	38.955 (20.1748)
		CFB Mean (SD)	-19.178 (7.3823)
		Median	35.620
		Min, Max	21.00, 63.58
	Day 43	N	4
		Mean (SD)	35.843 (16.9783)
		CFB Mean (SD)	-22.290 (9.7078)
		Median	29.680
		Min, Max	24.00, 60.01
	Day 57	N	4
		Mean (SD)	31.838 (9.1341)
		CFB Mean (SD)	-26.295 (10.8526)
		Median	31.080
		Min, Max	24.00, 41.19

Table 7
CH50

Analysis Visit	Statistic	Total (N = 4)
Day 85	N	4
	Mean (SD)	40.398 (18.9342)
	CFB Mean (SD)	-17.735 (9.3444)
	Median	40.390
	Min, Max	24.00, 56.81
Day 113	N	4
	Mean (SD)	40.485 (17.6985)
	CFB Mean (SD)	-17.648 (7.4826)
	Median	36.650
	Min, Max	25.72, 62.92
Day 141	N	4
	Mean (SD)	43.873 (15.5042)
	CFB Mean (SD)	-14.260 (13.7559)
	Median	41.830
	Min, Max	27.29, 64.54
Day 169	N	4
	Mean (SD)	43.333 (17.8887)
	CFB Mean (SD)	-14.800 (11.0475)
	Median	40.435
	Min, Max	25.96, 66.50
Day 365	N	4
	Mean (SD)	48.790 (14.4022)
	CFB Mean (SD)	-9.343 (5.4174)

Table 7
CH50

Analysis Visit	Statistic	Total (N = 4)
	Median	51.025
	Min, Max	29.24, 63.87

表 2.7.2-46　来院日別の C3 絶対値とベースラインからの変化量（APL2-202 試験）

Table 8
C3 Deposition

	Analysis Visit	Statistic	Total (N = 4)
Complement C3 (g/L)	Baseline	N	4
		Mean (SD)	1.10 (0.141)
		Median	1.15
		Min, Max	0.9, 1.2
	Day 15	N	4
		Mean (SD)	2.60 (0.356)
		CFB Mean (SD)	1.50 (0.258)
		Median	2.70
		Min, Max	2.1, 2.9
	Day 29	N	3
		Mean (SD)	4.13 (0.404)
		CFB Mean (SD)	2.97 (0.462)
		Median	3.90
		Min, Max	3.9, 4.6
	Day 43	N	4
		Mean (SD)	5.00 (0.816)
		CFB Mean (SD)	3.90 (0.852)
		Median	4.70
		Min, Max	4.4, 6.2
	Day 57	N	4
		Mean (SD)	4.75 (0.129)
		CFB Mean (SD)	3.65 (0.238)
		Median	4.75
		Min, Max	4.6, 4.9

Table 8
C3 Deposition

Analysis Visit	Statistic	Total (N = 4)
Day 85	N	4
	Mean (SD)	4.55 (0.058)
	CFB Mean (SD)	3.45 (0.173)
	Median	4.55
	Min, Max	4.5, 4.6
Day 113	N	4
	Mean (SD)	4.23 (0.171)
	CFB Mean (SD)	3.13 (0.236)
	Median	4.25
	Min, Max	4.0, 4.4
Day 141	N	4
	Mean (SD)	4.08 (0.350)
	CFB Mean (SD)	2.98 (0.310)
	Median	4.05
	Min, Max	3.7, 4.5
Day 169	N	4
	Mean (SD)	4.08 (0.350)
	CFB Mean (SD)	2.98 (0.310)
	Median	4.05
	Min, Max	3.7, 4.5
Day 365	N	4
	Mean (SD)	3.98 (0.275)
	CFB Mean (SD)	2.88 (0.222)

Table 8
C3 Deposition

Analysis Visit	Statistic	Total (N = 4)
	Median	3.95
	Min, Max	3.7, 4.3