目次

2.7.3　臨床的有効性 11
2.7.3.1　背景及び概観 11
2.7.3.1.1　発作性夜間ヘモグロビン尿症の概観及び現在の治療法 11
2.7.3.1.2　ペグセタコプランの臨床開発計画 13
2.7.3.1.2.1　重要な治験デザイン：APL2-302 試験 13
2.7.3.1.2.2　主な治験デザイン：発作性夜間ヘモグロビン尿症の臨床開発計画に含めた全試験 14
2.7.3.1.3　重要な有効性の結果の要約 21
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 28
2.7.3.2.1　APL2-302 試験 28
2.7.3.2.1.1　治験デザイン 28
2.7.3.2.1.2　対象集団 29
2.7.3.2.1.3　目的及び有効性の評価項目 31
2.7.3.2.1.4　症例数及び統計解析方法 32
2.7.3.2.1.5　被験者の内訳 34
2.7.3.2.1.6　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 35
2.7.3.2.1.7　有効性の結果－16 週間の無作為化投与期間 37
2.7.3.2.1.8　有効性の結果―ベースラインから Week 48 まで 56
2.7.3.2.2　APL2-CP-PNH-204 試験 74
2.7.3.2.2.1　治験デザイン 75
2.7.3.2.2.2　試験対象集団 76
2.7.3.2.2.3　有効性に関連する目的及び評価項目 77
2.7.3.2.2.4　症例数及び統計解析方法 78
2.7.3.2.2.5　被験者の内訳 79
2.7.3.2.2.6　有効性の結果 79
2.7.3.2.2.7　PD 評価の結果 81
2.7.3.2.2.8　結論 82
2.7.3.2.3　APL2-202 試験 82
2.7.3.2.3.1　治験デザイン 82
2.7.3.2.3.2　試験対象集団 84
2.7.3.2.3.3　有効性に関連する目的及び評価項目 85
2.7.3.2.3.4　症例数及び統計解析方法 86
2.7.3.2.3.5　被験者の内訳 87
2.7.3.2.3.6　有効性の結果 88
2.7.3.2.3.7　PD 評価の結果 89
2.7.3.2.3.8　結論 90
2.7.3.2.4　APL-CP0514 試験 90

2.7.3.2.4.1　治験デザイン 90
2.7.3.2.4.2　試験対象集団 92
2.7.3.2.4.3　有効性に関連する目的及び評価項目 93
2.7.3.2.4.4　症例数及び統計解析方法 94
2.7.3.2.4.5　被験者の内訳 94
2.7.3.2.4.6　有効性の結果 95
2.7.3.2.4.7　PD 評価の結果 97
2.7.3.2.4.8　結論 97
2.7.3.2.5　APL2-308 試験 98
2.7.3.2.5.1　治験デザイン 98
2.7.3.2.5.2　試験対象集団 99
2.7.3.2.5.3　有効性に関連する目的及び評価項目 101
2.7.3.2.5.4　症例数及び統計解析方法 102
2.7.3.2.5.5　被験者の内訳 104
2.7.3.2.5.6　有効性の結果 105
2.7.3.2.5.7　PD の結果 111
2.7.3.2.5.8　結論 111
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 112
2.7.3.3.1　提示したデータ 112
2.7.3.3.2　試験間の比較における結果の要約 113
2.7.3.3.3　曝露期間及び血清中ペグセタコプラン濃度 113
2.7.3.3.4　試験対象集団 115
2.7.3.3.5　全有効性試験の結果の比較検討 121
2.7.3.3.5.1　有効性の評価項目 121
2.7.3.3.6　部分集団における結果の比較 175
2.7.3.3.6.1　濃厚赤血球輸血回数で層別化したヘモグロビン値（APL2-302 試験） 175
2.7.3.3.6.2　血小板数で層別化したヘモグロビン値（APL2-302 試験） 177
2.7.3.3.6.3　人種、性別及び年齢による部分集団解析の結果 179
2.7.3.3.6.4　日本人部分集団解析の結果 180
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 194
2.7.3.4.1　裏付け試験からの情報 194
2.7.3.4.2　ピボタル試験からの情報 195
2.7.3.4.3　母集団 PK モデル及び曝露－反応モデルからの情報 197
2.7.3.4.4　結論 197
2.7.3.5　効果の持続、薬耐性 199
2.7.3.6　考察 202
2.7.3.7　付録 204
2.7.3.7.1　試験一覧 204

2.7.3.7.2 補助解析 210
2.7.3.7.2.1 APL-CP0514 試験 210
2.7.3.7.2.2 APL2-202 試験 223

表目次

表 2.7.3-1 発作性夜間ヘモグロビン尿症に対するペグセタコプランの臨床的有効性試験の要約 16
表 2.7.3-2 主な選択及び除外基準 ［ピボタル試験（APL2-302 試験）及び裏付け試験（APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験）］ 19
表 2.7.3-3 有効性の重要な評価項目［ピボタル試験（APL2-302 試験）及び裏付け試験（APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験）］ 21
表 2.7.3-4 APL2-302 試験の各投与群の説明 23
表 2.7.3-5 人口統計学的特性（APL2-302 試験：ITT） 36
表 2.7.3-6 その他のベースライン特性（APL2-302 試験：ITT） 37
表 2.7.3-7 ヘモグロビンの実測値及びベースラインからの変化量 （APL2-302 試験：無作為化投与期間、ITT、輸血による打ち切りあり） 39
表 2.7.3-8 感度解析：ヘモグロビン値のベースラインからの変化量（g/dL）の投与群間比較（APL2-302 試験：ITT） 40
表 2.7.3-9 ヘモグロビン値のベースラインからの変化量（g/dL）： 全ての補助解析の結果の要約（APL2-302 試験：無作為化投与期間、MMRM モデル） 40
表 2.7.3-10 ヘモグロビン値のベースラインからの変化量（g/dL）： 投与群間差に関するノンパラメトリック検定 （APL2-302 試験：ITT、無作為化投与期間中の中間事象後は最終測定値を使用） 41
表 2.7.3-11 輸血を必要としなかった被験者数の要約 （APL2-302 試験：無作為化投与期間、ITT） 41
表 2.7.3-12 16 週間の重要な副次評価項目の結果（APL2-302 試験：ITT） 44
表 2.7.3-13 16 週間の有効性の結果：実測値及びベースラインからの変化量（APL2-302 試験：ITT、輸血による打ち切りあり／なし） 47
表 2.7.3-14 16 週間の重要な副次評価項目の結果 （APL2-302 試験：ITT、MMRM モデル、輸血による打ち切りなし） 48
表 2.7.3-15 その他の副次評価項目（間接型ビリルビン値、LASA スコア、ハプトグロビン値及び QLQ-C30 スコア）の結果：Week 16 時点のベースラインからの変化量（APL2-302 試験：無作為化投与期間、ITT、MMRM モデル） 50
表 2.7.3-16 濃厚赤血球輸血の単位及び回数 （APL2-302 試験：無作為化投与期間、ITT、輸血による打ち切りあり） 52
表 2.7.3-17 事後解析：ブレイクスルー溶血 （APL2-302 試験：無作為化投与期間、安全性解析対象集団） 54

表 2.7.3-18 治験期間中に輸血状況の改善が認められた被験者数及び割合 （APL2-302 試験、ITT） 59
表 2.7.3-19 Week 48 時点の QLQ-C30 スコアのベースラインからの変化量 （平均値±標準偏差）（APL2-302 試験：ITT） 72
表 2.7.3-20 Week 48 時点のペグセタコプラン濃度（μg/mL） （APL2-302 試験：PK 解析対象集団） 73
表 2.7.3-21 重要な有効性の結果の要約（APL2-CP-PNH-204 試験：コホート 2、ITT） 81
表 2.7.3-22 重要な有効性の結果の要約（APL2-202 試験：ITT） 89
表 2.7.3-23 重要な有効性の結果の要約（APL-CP0514 試験：コホート 4、PD 解析対象集団） 96
表 2.7.3-24 FACIT-Fatigue 合計スコアの平均値（APL-CP0514 試験：コホート 4、ITT） ... 97
表 2.7.3-25 曝露期間及び血清中ペグセタコプラン濃度（APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験） 114
表 2.7.3-26 診断、C5 阻害薬の曝露歴及び血液学的マーカーのベースライン値 （APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験） 116
表 2.7.3-27 被験者の内訳（APL2-302 試験） 117
表 2.7.3-28 被験者の内訳（APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験） 118
表 2.7.3-29 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 （APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験） 119
表 2.7.3-30 ヘモグロビンの実測値及びベースラインからの変化量（g/dL） （APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験） 125
表 2.7.3-31 濃厚赤血球輸血（APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験） 128
表 2.7.3-32 網赤血球の実測値及びベースラインからの変化量（10^9/L） （APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験） 132
表 2.7.3-33 LDH の実測値及びベースラインからの変化量(U/L)（APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験） 136
表 2.7.3-34 FACIT Fatigue スコアの実測値及びベースラインからの変化量（APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験） 140
表 2.7.3-35 重要な有効性の評価項目の結果の要約 （APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験） 146
表 2.7.3-36 総ビリルビンの実測値及びベースラインからの変化量（μmol/L）（APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験） 152
表 2.7.3-37 LASA スコアの実測値及びベースラインからの変化量 （APL2-302 試験及び APL2-202 試験） 155
表 2.7.3-38 ハプトグロビンの実測値及びベースラインからの変化量（g/L） （APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験） 158

表 2.7.3-39 PNH 単球の比率及びベースラインからの変化量 （APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験） 162
表 2.7.3-40 PNH 赤血球のクローン分布及びベースラインからの変化量 （APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験） 166
表 2.7.3-41 赤血球への C3d 沈着の割合（C3d CD59 タイプ II 及び III %、並びにタイプ II+III %）及びベースラインからの変化量（APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験） 172
表 2.7.3-42 主解析 : 濃厚赤血球輸血回数で層別化した ヘモグロビンの実測値及びベースラインからの変化量 （APL2-302 試験 : 無作為化投与期間、ITT、MMRM モデル、輸血による打ち切りあり） 176
表 2.7.3-43 主解析 : 血小板数で層別化した ヘモグロビンの実測値及びベースラインからの変化量 （APL2-302 試験 : 無作為化投与期間、ITT、MMRM モデル、輸血による打ち切りあり） 178
表 2.7.3-44 人口統計学的特性（APL2-302 試験 : ITT、日本人部分集団） 180
表 2.7.3-45 その他のベースライン特性（APL2-302 試験 : ITT、日本人部分集団） 181
表 2.7.3-46 ヘモグロビンの実測値及びベースラインからの変化量 （APL2-302 試験 : 無作為化投与期間、ITT、輸血による打ち切りあり、日本人部分集団） 182
表 2.7.3-47 輸血を必要としなかった被験者数の要約 （APL2-302 試験 : 無作為化投与期間、ITT、日本人部分集団） 183
表 2.7.3-48 網赤血球の実測値及びベースラインからの変化量 （APL2-302 試験 : 無作為化投与期間、ITT、輸血による打ち切りあり、日本人部分集団） 184
表 2.7.3-49 LDH の実測値及びベースラインからの変化量 （APL2-302 試験 : 無作為化投与期間、ITT、輸血による打ち切りあり、日本人部分集団） 185
表 2.7.3-50 FACIT-Fatigue スコアの実測値及びベースラインからの変化量（APL2-302 試験 : 無作為化投与期間、ITT、輸血による打ち切りあり、日本人部分集団） 186
表 2.7.3-51 その他の副次評価項目（間接型ビリルビン及びハプトグロビン値）の結果 : Week 16 時点の実測値及びベースラインからの変化量 （APL2-302 試験 : 無作為化投与期間、ITT、日本人部分集団） 187
表 2.7.3-52 Week 48 までのヘモグロビンの実測値及びベースラインからの変化量 （APL2-302 試験 : ITT、日本人部分集団） 189
表 2.7.3-53 Week 48 時点のペグセタコプラン濃度（µg/mL） （APL2-302 試験 : PK 解析対象集団、日本人部分集団） 192
表 2.7.3-54 3 日毎投与でベネフィットが認められた被験者（APL2-302 試験） 196
表 2.7.3-55 3 日毎投与でベネフィットが認められなかった被験者（APL2-302 試験） 197
表 2.7.3-56 有効性の持続に関する結果（Day 336、Day 365 及び Day 729 時点） 200
表 2.7.3-57 発作性夜間ヘモグロビン尿症の臨床的有効性試験 205
表 2.7.3-58 来院日別の総ビリルビン値（µmol/L）（APL-CP0514 試験 : コホート 4、PD 解析対象集団） 211

表 2.7.3-59　LASA スコア（APL2-202 試験）.....224
表 2.7.3-60　PNH 顆粒球及び単球の比率（FLAER%）（APL2-202 試験）.....226
表 2.7.3-61　PNH 赤血球のクローン分布（APL2-202 試験）.....232
表 2.7.3-62　赤血球への C3 沈着の割合（C3d CD59 タイプ II 及び III %、並びにタイプ II+III %）
（APL2-202 試験）.....241
表 2.7.3-63　血清中ペグセタコプラン濃度（APL2-202 試験）.....250
表 2.7.3-64　血小板数（APL2-202 試験）.....252

図目次

図 2.7.3-1 治験デザイン（APL2-302 試験） 29
図 2.7.3-2 ヘモグロビン値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）の推移（APL2-302 試験：無作為化投与期間、ITT、MMRM モデル、輸血による打ち切りあり） 38
図 2.7.3-3 網赤血球数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）の推移（APL2-302 試験：無作為化投与期間中、ITT、MMRM モデル、輸血による打ち切りあり） 42
図 2.7.3-4 LDH 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）の推移（APL2-302 試験：無作為化投与期間中、ITT、MMRM モデル、輸血による打ち切りあり） 43
図 2.7.3-5 FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）の推移（APL2-302 試験：無作為化投与期間、ITT、MMRM モデル、輸血による打ち切りあり） 44
図 2.7.3-6 輸血回避割合、網赤血球数、LDH 値及び FACIT-Fatigue スコアの非劣性マージン及び統計量のフォレストプロット（APL2-302 試験：無作為化投与期間、ITT） .. 45
図 2.7.3-7 ヘモグロビンの実測値（平均値±標準誤差）（APL2-302 試験：ITT） 57
図 2.7.3-8 ヘモグロビン値のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）（APL2-302 試験：ITT） 58
図 2.7.3-9 網赤血球の実測値（平均値±標準誤差）（APL2-302 試験：ITT） 60
図 2.7.3-10 網赤血球数のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）（APL2-302 試験：ITT） 61
図 2.7.3-11 LDH の実測値（平均値±標準誤差）（APL2-302 試験：ITT） 62
図 2.7.3-12 LDH 値のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）（APL2-302 試験：ITT） 63
図 2.7.3-13 FACIT-Fatigue スコアの実測値（平均値±標準誤差）（APL2-302 試験：ITT） .. 64
図 2.7.3-14 FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）（APL2-302 試験：ITT） 65
図 2.7.3-15 間接型ビリルビンの実測値（平均値±標準誤差）（APL2-302 試験：ITT） 66
図 2.7.3-16 間接型ビリルビン値のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）（APL2-302 試験：ITT） 67
図 2.7.3-17 ハプトグロビンの実測値（平均値±標準誤差）（APL2-302 試験、ITT） 68
図 2.7.3-18 ハプトグロビン値のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）（APL2-302 試験：ITT） 69
図 2.7.3-19 LASA スコアの実測値（平均値±標準誤差）（APL2-302 試験：ITT） 70
図 2.7.3-20 LASA スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準誤差） （APL2-302 試験：ITT） 71
図 2.7.3-21 治験デザイン（APL2-CP-PNH-204 試験） 76

図 2.7.3-22　治験デザイン（APL2-202 試験） 84
図 2.7.3-23　治験デザイン（APL-CP0514 試験） 92
図 2.7.3-24　治験デザイン（APL2-308 試験） 99
図 2.7.3-25　LDH の実測値（平均値±標準誤差）の推移 （APL2-308 試験：無作為化投与期間、ITT） 106
図 2.7.3-26　網赤血球数の実測値（平均値±標準誤差）の推移 （APL2-308 試験：無作為化投与期間、ITT） 107
図 2.7.3-27　ヘモグロビンの実測値（平均値±標準誤差）の推移 （APL2-308 試験：無作為化投与期間、ITT） 108
図 2.7.3-28　FACIT-Fatigue スコアの実測値（平均値±標準誤差）の推移 （APL2-308 試験：無作為化投与期間、ITT） 109

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）
AH50	alternative complement pathway hemolytic activity	代替経路補体活性
AP50	alternative complement pathway hemolytic activity	代替経路補体活性
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
BMI	body mass index	体格指数
BOCF	baseline observation carried forward	－
C3	complement component 3	補体 C3
C5	complement component 5	補体 C5
CH50	total hemolytic complement activity assay	総溶血補体価
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue	慢性疾患治療の機能的評価の疲労評価基準
EORTC	European Organization for the Research and Treatment of Cancer	－
FLAER	fluorescein-labeled proaerolysin	フルオレセイン標識プロアエロリジン
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ITT	intent-to-treat set	Intent-to-treat 解析対象集団
LASA	Linear Analog Scale Assessment	直線アナログスケール評価
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLN	lower limit of normal	基準値下限
LOCF	last observation carried forward	－
MAC	membrane attack complex	膜侵襲複合体
mITT	modified ITT set	改変 Intent-to-treat 解析対象集団
MMRM	mixed effect model for repeated measures	反復測定による混合効果モデル
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
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PPS	per-protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
QLQ-C30	European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Core 30 Scale	Core 30 基準
QOL	quality of life	生活の質
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

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）
SAA	severe aplastic anemia	重度の再生不良性貧血
TEAE	treatment emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
ULN	upper limit of normal	基準値上限

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

ペグセタコプランは、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。本臨床的有効性の概要（以下、本概要）では、抗補体 C5（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対する、ペグセタコプランの申請用法及び用量 1080 mg 週 2 回での皮下投与による使用を裏付ける臨床的有効性の要約を示す。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こととした。

2.7.3.1.1　発作性夜間ヘモグロビン尿症の概観及び現在の治療法

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）は、生命を脅かす可能性のある、稀な慢性の後天性血液疾患であり、補体を介した消耗性の溶血性貧血、骨髄機能不全及び血栓症のリスクを高める特徴がある。制御されていない補体活性化により、膜侵襲複合体（MAC）を介する血管内溶血及び赤血球表面への補体 C3（C3）フラグメントの蓄積を介する血管外溶血が誘導される。血管内溶血は血管内における赤血球の直接的な破壊であり、乳酸脱水素酵素（LDH）を用いて測定される。血管外溶血は肝臓や脾臓など血流外の赤血球の破壊であり、ビリルビン血症や網状赤血球増加症を伴うが LDH 値の著明な上昇は認められない。

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に認められる溶血性貧血は重度の疲労、胸痛、輸血依存、網状赤血球増加症、及び生活の質（QOL）の低下など広範な消耗性の結果に至る可能性があり、いずれも患者には大きな疾病負担となる。発作性夜間ヘモグロビン尿症は治療せずに放置すると、死亡に至る可能性のある重度の合併症を引き起こすことがある。発作性夜間ヘモグロビン尿症を効果的に管理するには、血管内溶血と血管外溶血の両方を制御する必要があり、適切な制御により、ヘモグロビン値、輸血の必要性、LDH 値、網赤血球数、ビリルビン値及び QOL などの疾患活動性の重要なマーカーが改善する。

C5 阻害薬であるエクリズマブとラブリズマブは、発作性夜間ヘモグロビン尿症に対する現行の標準療法であり、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に使用できる唯一の治療薬である。日本ではそれぞれ 2010 年及び 2019 年に承認された。エクリズマブとラブリズマブは、C5 タンパク質に高い親和性で特異的に結合するヒト化モノクローナル抗体であり、C5a 及び C5b への開裂を阻害し、終末補体複合体 C5b-9 の生成を阻害する点で共通の作用機序を有する。エクリズマブとラブリズマブの重要な構造上の違いは、エクリズマブの相補性を決定する Fc 領域の 4 つのアミノ酸が置換されている点であり、これによりエンドソームから C5 の解離が促進され、新生児 Fc 受容体経路を通じて血管コンパートメントに再利用される。その結果、ラブリズマブの終末相半減期はエクリズマブの 4 倍である（Kulasekararaj et al. 2019）。

C5 阻害薬を用いた現在の治療は、LDH 値を指標とする血管内溶血の制御に関連した予後を改善するが、C5 阻害薬による治療を行っても、血管外溶血又は進行中の血管内溶血に起因する多くの症状が依然として認められる。血管外溶血は、C5 依存性の MAC 介在性血管内溶血ではなく C3b のオプソニン化を介すると考えられている。C5 阻害は PNH 赤血球への C3b 沈着を阻害せ

ず、PNH 赤血球への C3d 沈着を増加させることにより血管外溶血を促進する（Risitano et al. 2009、Risitano et al. 2019）。C5 阻害により LDH 値が比較的良好にコントロールされていても、ヘモグロビン低値、網赤血球高値及びビリルビン高値が認められ、輸血の必要性が持続する場合は疾患の活動性が持続していることを示している。したがって、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者では補体系の C5 の上流を阻害し、血管内溶血に加えて血管外溶血に作用する治療に対する重大な医学的ニーズがある。

ペグセタコプランはこのニーズに応えるため、補体カスケードの上流を阻害することにより血管内溶血と血管外溶血の両方を制御するよう開発された C3 阻害薬である。ペグセタコプランは、直鎖型ポリエチレングリコール（PEG）分子の各末端に薬理活性のある 2 つの同一の低分子ペンタデカペプチドから成る PEG 化ペプチドである。ヒトの C3 及び C3b に結合して補体カスケードの近位を阻害し、血管内溶血と血管外溶血の両方を制御した結果、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の臨床予後は C5 阻害薬での治療よりも改善された。このため、ペグセタコプランは疾患の重要な血液学的指標（ヘモグロビン値、網赤血球数及び LDH 値）に幅広く作用して、臨床予後（輸血）及び関連する QOL［慢性疾患治療の機能的評価の疲労評価基準のスコア（FACIT Fatigue スコア）］を改善することが期待される。

ピボタル試験である APL2-302 試験は、第 III 相、国際共同、前向き、無作為化、多施設共同、非盲検、実薬対照試験であった。APL2-302 試験には日本人が 10 名含まれた。APL2-302 試験の目的は、エクリズマブ治療にも関わらずヘモグロビン値が 10.5 g/dL 未満である 18 歳以上の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に対して、ペグセタコプランを単独投与したときの有効性及び安全性を確認することであった。APL2-302 試験は、エクリズマブ投与中の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象に、Week 16 時点のヘモグロビン値の変化量を評価項目として、エクリズマブ単独投与に対するペグセタコプラン単独投与の優越性を直接比較できるよう適切にデザインされた試験であった。また、48 週間を超える投与により、ペグセタコプラン投与の持続的な効果を裏付けるデータが得られた。

APL2-302 試験は、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に関連した集団を対象に適切にデザインされ、臨床的に意味のある、統計学的に有意な、一貫した結果が得られており、APL2-302 試験から、C5 抗体製剤で十分な効果が得られない発作性夜間ヘモグロビン尿症患者でのペグセタコプランの有効性及び安全性に関する主要なエビデンスが得られた。また、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者にペグセタコプランを投与した他の臨床試験から得られたデータ（4 試験分）を本申請に含めた。4 試験中 3 試験（APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL2-308 試験）では、エクリズマブの治療歴のない又はスクリーニング前 3 ヵ月以内に C5 阻害薬の投与を受けていない患者（以下、C5 阻害薬治療を受けていない患者）、残りの 1 試験（APL-CP0514 試験）では、エクリズマブの治療歴のある患者（以下、C5 阻害薬治療を受けている患者）を対象とした。

APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験では、1 つ以上のコホートで治療用量が用いられたが、対照群を設定していないこと、症例数が少ないこと、並びに APL2-302 試験とは用法及び用量、並びにペグセタコプラン製剤が異なることから、ピボタル試験ではなく裏

付け試験としたが、用法及び用量の設定根拠として用いたため評価資料とした。APL2-308 試験では、APL2-302 試験と同一の用法及び用量、並びにペグセタコプラン製剤を用いたが、C5 阻害薬治療を受けていない患者を組み入れたこと、かつ APL2-308 試験のデータは用法及び用量の設定根拠に用いる必要がなかったため、参考資料とした。

2.7.3.1.2　ペグセタコプランの臨床開発計画

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とするペグセタコプランの臨床開発計画は、発作性夜間ヘモグロビン尿症成人患者を対象とする 6 試験で構成されている。このうち APL2-307 試験を除いて全ての試験が完了した（表 2.7.3-1）。APL2-307 試験は、第 III 相、非盲検、継続試験であり、本申請時点で継続中である。

本申請に含めた主な有効性の結果は、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とする 4 試験から得られたものであり、C5 阻害薬治療を受けている患者を対象とした第 III 相実薬対照試験（対照期間として無作為化投与期間を設けた）であるピボタル試験及び裏付け 3 試験をペグセタコプランの有効性を主張する根拠とした。

裏付け 3 試験の概要を以下に示す。

- APL2-CP-PNH-204 試験：第 Ib 相、非盲検、反復漸増投与試験（完了）。本治験の目的は、エクリズマブによる治療歴のない発作性夜間ヘモグロビン尿症患者（C5 阻害薬治療を受けていない患者）を対象として、ペグセタコプランを反復皮下投与したときの安全性、忍容性、予備的な有効性及び薬物動態（PK）を評価することであった。治験期間は約 1 年間であった。
- APL2-202 試験：第 IIa 相、非盲検、反復投与試験（完了）。本治験の目的は、エクリズマブによる治療歴のない発作性夜間ヘモグロビン尿症患者（C5 阻害薬治療を受けていない患者）を対象として、ペグセタコプランを反復皮下投与したときの安全性、忍容性、有効性及び PK を評価することであった。治験期間は約 1 年間であった。
- APL-CP0514 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試験（完了）。本治験の目的は、エクリズマブ投与後も依然として貧血を呈する発作性夜間ヘモグロビン尿症患者（C5 阻害薬治療を受けている患者）を対象として、ペグセタコプランを単回及び反復皮下投与したときの安全性、忍容性及び PK を評価することであった。治験期間は約 2 年間であった。

本概要では、APL2-302 試験（ピボタル試験）の Week 16 時点までのデータに加えて、全治験期間（Week 48 まで）で得られたデータを含めた。これらのデータからも、APL2-302 試験の 48 週間にわたりペグセタコプランの有効性が持続したことが裏付けられた。統計解析計画書に事前に規定された Week 17 から Week 48 までの非盲検投与期間の有効性の結果は APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）に示した。

2.7.3.1.2.1　重要な治験デザイン：APL2-302 試験

APL2-CP-PNH-204 試験（第 Ib 相）、APL2-202 試験（第 IIa 相）及び APL-CP0514 試験（第 Ib 相）では、1 つ以上のコホートで治療用量（270～360 mg/日）が用いられたが、APL2-302 試験（第 III 相）からは、被験者の毎日の服薬負担を軽減させ、投与遵守率を向上させるために、より投

与回数が少ない用法及び用量（1080 mg 週 2 回）を用いた治験を開始した（詳細は第 2.7.3.4 項参照）。計画した用法及び用量で十分な臨床効果が得られない場合には、治験依頼者の同意の下、1080 mg を 3 日に 1 回の間隔で投与（360 mg/日と同等量）することを可能とした。

C5 阻害薬により治療中の被験者を C3 阻害薬の治療に安全に移行させるため、APL2-302 試験ではペグセタコプランとエクリズマブを併用する 1 ヵ月間の導入投与期間を設けた。本期間中に、被験者はエクリズマブからペグセタコプランに安全に切り替えられることが示された。また、併用投与からエクリズマブ単独投与に安全に移行できることも示された。APL2-302 試験の結果、ペグセタコプランが C5 ではなく C3 を阻害することにより、全ての発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に対して非常に意味のある臨床的ベネフィットがもたらされることが示された。

主要評価項目（ヘモグロビン値のベースラインからの変化量）及び重要な副次評価項目（輸血回避割合、並びに網赤血球数、LDH 値及び FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量）は、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者集団に関連があり、定義が明確で、信頼性が高く、臨床的に意味のあるものであった。さらに、これらの評価項目の多くは客観的指標であるため、非盲検試験により危惧されるバイアスを軽減することができた。ヘモグロビンが低値の被験者は濃厚赤血球の輸血が必要になることが予測されたため、一貫した貧血治療を確保するために濃厚赤血球輸血の基準を治験実施計画書に事前に規定した。また統計解析でも、主要評価項目及び重要な副次評価項目に対する濃厚赤血球輸血の影響を管理できる方法を採用した。主解析では、濃厚赤血球輸血による交絡を避けるため、反復測定による混合効果モデル（MMRM）を用いて、輸血後の臨床検査値を欠測値として扱った。

APL2-302 試験の対象集団は、欧州、北米及び日本を含むアジア－太平洋地域の 11 ヵ国の様々な地域からの発作性夜間ヘモグロビン尿症患者で構成される。組み入れた発作性夜間ヘモグロビン尿症の被験者は、エクリズマブの投与量が安定しており、ベースラインのヘモグロビン値の範囲は広範であった（6.0～10.8 g/dL、中央値 8.6 g/dL）。発作性夜間ヘモグロビン尿症の国際登録では、一般的な発作性夜間ヘモグロビン尿症患者集団のヘモグロビンの中央値は 10.6 g/dL（5 及び 95 パーセンタイルは、それぞれ 7.0 及び 14.5）である（Schrezenmeier et al. 2014）。組み入れた被験者の 12 ヵ月以内の濃厚赤血球輸血の必要性は様々で、輸血回数の範囲は 0～30 回であり、被験者の 25%が濃厚赤血球輸血を 1 回も受けず、20%が 1～3 回、55%が 4 回以上の輸血を受けていた。

2.7.3.1.2.2　主な治験デザイン：発作性夜間ヘモグロビン尿症の臨床開発計画に含めた全試験

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の有効性を裏付ける全 4 試験（APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験）の主な治験デザインを表 2.7.3-1 に要約する。本表には発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした APL2-308 試験及び継続中の APL2-307 試験が記載されているが、APL2-308 試験については第 2.7.3.2.5 項に結果の要約のみを記載し、APL2-307 試験の有効性データは本申請には含めていない。裏付け試験の治験デザインは次に示す重要な点が APL2-302 試験と共通しているため、全 4 試験でのデータ比較が可能であった。（1）いずれの裏付け試験でも 1 つ以上のコホートで治療用量が用いられた（表 2.7.3-1）、（2）APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験は C5 阻害薬治療を受け

ていない発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象としたが、疾患及びその重症度に関する主な選択及び除外基準の多くが APL2-302 試験と一貫していた（表 2.7.3-2）、（3）臨床的に重要な評価項目の多くが APL2-302 試験と一貫していた（表 2.7.3-3）。

裏付け試験では、APL2-302 試験と同一のペグセタコプランの用法及び用量を使用しなかったが、同等量の治療用量 270 mg/日以上を用いており、臨床的に意味のある効果を得るのに十分なペグセタコプランの全身曝露が得られた（詳細は第 2.7.2 項参照）。本結果は、健康被験者及び発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の両方の臨床データを用いた母集団 PK モデル及び曝露－反応解析によっても裏付けられた（詳細は第 2.7.2 項参照）。

- APL2-302 試験では、ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回、又は臨床的に必要と判断された場合は 3 日毎に投与した。
- APL2-CP-PNH-204 試験のコホート 2、APL2-202 試験、及び APL-CP0514 試験のコホート 4 では、ペグセタコプランを 270 mg/日から、臨床的に必要と判断された場合は 360 mg/日まで投与した。

表 2.7.3-2 で示したとおり、年齢、診断、血液学的マーカー、既往歴、栄養補助剤の併用、並びに体格指数（BMI）又は体重制限に関する主な選択及び除外基準が全 4 試験で一貫していた。一貫した組入れ基準を使用することで、治験対象集団が類似し、全試験での比較が可能であった。

表 2.7.3-3 では、有効性の重要な評価項目が各試験で類似することが示されており、この点でも全試験での比較が可能であった。これらの臨床試験で評価された主要評価項目及び重要な副次評価項目は、医療関係者及び発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に関連する臨床的に意味がある項目である。ヘモグロビン値及び輸血回避割合は、発作性夜間ヘモグロビン尿症を適切に管理するためにも重要な臨床指標である。濃厚赤血球輸血の必要性、ヘモグロビン値、LDH 値及び網赤血球数は、治療に対する反応の程度を判断する疾患マーカーとして使用されている（Risitano et al. 2019）。FACIT-Fatigue スコアは、対象集団で既に使用されており、一般的に受け入れられている患者報告アウトカムである。これらの評価項目に改善が認められた場合は、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に対して実質的な治療ベネフィットであることを示している。

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

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

表 2.7.3-1　発作性夜間ヘモグロビン尿症に対するペグセタコプランの臨床的有効性試験の要約

添付資料番号 評価資料/参考資料	治験番号（試験名） 治験デザイン	単施設/多施設共同 治験実施医療機関数（地域）	進捗状況	治験の目的 治験対象集団	被験者数 用法及び用量（投与期間）
M5.3.5.1.1-1 評価資料	APL2-302 ［APL2-302 試験（Pegasus 試験）］ 第 III 相 非盲検、実薬対照試験	多施設共同 44 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、イギリス、米国）	無作為化投与期間（16 週間）完了 治験総括報告書（16 週中間報告書）	エクリズマブ治療にも関わらずヘモグロビン値が 10.5 g/dL 未満である発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に対して、ペグセタコプランを投与したときの有効性及び安全性をエクリズマブと比較確認する。 C5 阻害薬治療を受けている発作性夜間ヘモグロビン尿症患者	80 名（ペグセタコプラン群 41 名、エクリズマブ群 39 名） ペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回又は 3 日に 1 回の間隔で皮下投与（48 週間）
M5.3.5.1.1-2 評価資料			非盲検投与期間（32 週間）完了 治験総括報告書（48 週最終報告書）		
M5.3.5.1.1-3 評価資料		日本	治験期間（48 週間）完了 日本人部分集団報告書（48 週最終報告書）		日本人 10 名（ペグセタコプラン群 5 名、エクリズマブ群 5 名） ペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回又は 3 日に 1 回の間隔で皮下投与（48 週間）
M5.3.5.2.2 評価資料	APL2-CP-PNH-204 ［APL2-CP-PNH-204 試験（Paddock 試験）］ 第 Ib 相 非盲検、反復漸増投与、パイロット試験	多施設共同 9 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皮下投与したときの安全性、忍容性、予備的な有効性及び PK を評価する。 C5 阻害薬治療を受けていない発作性夜間ヘモグロビン尿症患者	20 名 コホート 2：ペグセタコプラン 270 mg/日又は 360 mg/日を皮下投与（最長 1 年間）[a]

添付資料番号 評価資料/参考資料	治験番号（試験名） 治験デザイン	単施設/多施設共同 治験実施医療機関数（地域）	進捗状況	治験の目的 治験対象集団	被験者数 用法及び用量（投与期間）
M5.3.5.2.1 評価資料	APL2-202 ［APL2-202 試験（Palomino 試験）］ 第 IIa 相 非盲検、反復投与試験	多施設共同 3 施設（ブルガリア、セルビア共和国）	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皮下投与したときの安全性、忍容性、有効性及び PK を評価する。 C5 阻害薬治療を受けていない発作性夜間ヘモグロビン尿症患者	4 名 ペグセタコプラン 270～360 mg/日を皮下投与（最長 1 年間）
M5.3.3.2.1 評価資料	APL-CP0514 ［APL-CP0514 試験（Pharoah）］ 第 Ib 相 非盲検、非無作為化、単回及び反復漸増投与試験	多施設共同 7 施設（米国）	完了 治験総括報告書（完全な報告書）	エクリズマブによる治療で貧血が改善され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単回及び反復皮下投与したときの安全性、忍容性及び PK を評価する。 C5 阻害薬治療を受けている発作性夜間ヘモグロビン尿症患者	6 名 コホート 4：ペグセタコプラン 270～360 mg/日 [b] を上乗せ皮下投与（最長 2 年間）[c] ペグセタコプラン単独投与：270～360 mg/日 [b] を皮下投与。Day 252～Day 626 に単独投与に移行
M5.3.5.4.1 参考資料	APL2-308 ［APL2-308 試験（Prince 試験）］ 第 III 相 無作為化、非盲検、比較試験	多施設共同 22 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）	スクリーニング前 3 ヵ月以内に補体阻害薬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投与したときの有効性及び安全性を評価する。 C5 阻害薬治療を受けていない発作性夜間ヘモグロビン尿症患者	53 名（ペグセタコプラン群 35 名、標準治療群 18 名） ペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回又は 3 日に 1 回の間隔で皮下投与（26 週間）

添付資料番号 評価資料/参考資料	治験番号（試験名） 治験デザイン	単施設/多施設共同 治験実施医療機関数（地域）	進捗状況	治験の目的 治験対象集団	被験者数 用法及び用量（投与期間）
発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした継続試験					
M5.3.5.4.2 参考資料	APL2-307 ［APL2-307 試験（長期継続安全性試験）］ 第 III 相 非盲検、継続試験	多施設共同	継続	過去に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治験を完了した患者に、ペグセタコプランを単独投与したときの長期安全性及び有効性を評価する。	計画被験者数：160 名 ペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回又は 3 日に 1 回の間隔で皮下投与（最長 4 年間）

略語：C5 = 補体 C5、PK = 薬物動態

a) APL2-CP-PNH-204 試験にはもう 1 つ別のコホート（コホート 1）が含まれたが、臨床的ベネフィットが得られる用量・用量（ペグセタコプラン 180 mg/日を 4 週間投与）ではないと予測されたため、有効性を裏付けるデータに含めなかった。

b) コホート 4 でペグセタコプラン 360 mg/日を投与中の 1 名に対して、ペグセタコプラン 360 mg を 1 日 1 回投与に加えてペグセタコプラン 720 mg を 4 日に 1 回投与（ペグセタコプラン 440 mg/日相当に増量）する許可が治験依頼者及び治験審査委員会から得られた。

c) APL-CP0514 試験には他に 3 つのコホート（コホート 1、コホート 2 及びコホート 3）が含まれたが、臨床的ベネフィットが得られる用量・用量（コホート 1：ペグセタコプラン 25 mg 単回皮下投与後、28 日間の休薬期間を経て、ペグセタコプラン 5 mg/日を 28 日間投与、コホート 2：50 mg 単回投与後、28 日間の休薬期間を経て、ペグセタコプラン 30 mg/日を 28 日間投与、コホート 3：ペグセタコプラン 180 mg/日を 28 日間投与）ではないと予測されたため、有効性を裏付けるデータに含めなかった。

表 2.7.3-2　主な選択及び除外基準
［ピボタル試験（APL2-302 試験）及び裏付け試験（APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験）］

	APL2-302 試験	APL2-CP-PNH-204 試験	APL2-202 試験	APL-CP0514 試験
選択基準				
年齢／診断	18 歳以上 高感度フローサイトメトリーで発作性夜間ヘモグロビン尿症の初期診断が確定している	18 歳以上 発作性夜間ヘモグロビン尿症（白血球クローンが 10%超）と診断	18 歳以上 発作性夜間ヘモグロビン尿症（白血球クローンが 10%超）と診断	18 歳以上 発作性夜間ヘモグロビン尿症と診断
C5 阻害薬治療歴	エクリズマブを投与中であり、エクリズマブの用量はスクリーニング来院前 3 ヵ月以上一定である	エクリズマブ投与歴なし	エクリズマブ投与歴なし	3 ヵ月以上エクリズマブの投与を受けている
ヘモグロビン値／輸血歴	スクリーニング来院日にヘモグロビン値が 10.5 g/dL 未満 輸血に関する規定なし [a]	直近の輸血がスクリーニング前 12 ヵ月以内 ヘモグロビン値に関する規定なし	直近の輸血がスクリーニング前 12 ヵ月以内 ヘモグロビン値に関する規定なし	スクリーニング時にヘモグロビン値が 10 g/dL 未満、又はスクリーニング前 12 ヵ月以内に 1 回以上輸血を受けている
血液学的マーカー	スクリーニング来院日に網赤血球数が 1.0×ULN 超	網赤血球数に関する規定なし	網赤血球数に関する規定なし	網赤血球数に関する規定なし
	LDH 値に関する規定なし	LDH 値が ULN の 2 倍以上	LDH 値が ULN の 2 倍以上	LDH 値に関する規定なし
	スクリーニング来院日に血小板数が 50,000/mm^3 超	血小板数が 30,000/mm^3 超	スクリーニング来院時の血小板数が 30,000/mm^3 超	血小板数が 30,000/mm^3 超
	スクリーニング来院日に好中球数が 500/mm^3 超	好中球絶対数が 500/mm^3 超	スクリーニング来院時の好中球絶対数が 500/mm^3 超	好中球絶対数が 500/mm^3 超
BMI／体重	BMI が 35.0 kg/m^2 未満	体重が 40 kg 超 BMI が 38.0 kg/m^2 以下	体重及び BMI に関する規定なし	体重が 55 kg 超
除外基準				
既往歴	骨髄移植歴 遺伝性補体欠損症	髄膜炎菌性疾患歴 骨髄移植歴 遺伝性補体欠損症	髄膜炎菌性疾患歴 骨髄移植歴 遺伝性補体欠損症	髄膜炎菌性疾患歴 骨髄移植歴 遺伝性補体欠損症

	APL2-302 試験	APL2-CP-PNH-204 試験	APL2-202 試験	APL-CP0514 試験
栄養補助剤の併用	スクリーニング前 4 週間以内に鉄、葉酸、ビタミン B12、又はエリスロポエチン投与を受けた（用量が安定している場合は投与可能）	スクリーニング時に被験者が鉄の栄養補助剤を投与されている場合、組入れ前 8 週間の被験者の用量が安定していたことを治験責任医師は確認し、治験期間を通して当該用量を維持しなければならない	スクリーニング時に被験者が鉄の栄養補助剤を投与されている場合、組入れ前 8 週間の被験者の用量が安定していたことを治験責任医師は確認し、治験期間を通して当該用量を維持しなければならない	栄養補助剤に関する規定なし

略語：BMI = 体格指数、C5 = 補体 C5、LDH = 乳酸脱水素酵素、ULN = 基準値上限
a) Day –28 前 12 ヵ月以内の濃厚赤血球輸血回数（4 回未満、4 回以上）で被験者を層別無作為化した。4 回未満の被験者の組入れを 50%以下に制限した。

表 2.7.3-3　有効性の重要な評価項目［ピボタル試験（APL2-302 試験）及び裏付け試験（APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験）］

重要な評価項目	APL2-302 試験	APL2-CP-PNH-204 試験	APL2-202 試験	APL-CP0514 試験
ヘモグロビン値	X	X	X	X
LDH 値	X	X	X	X
ハプトグロビン値	X	X	X	X
網赤血球数	X	X	X	X
総ビリルビン値又は間接型ビリルビン値	X	X	X	X
FACIT-Fatigue スコア	X	X	X	X
LASA スコア	X	-	X	-
濃厚赤血球輸血回数	X	X	X	X
赤血球への C3 沈着	X	X	X	X
PNH 赤血球のクローン分布	X	X	X	X

略語：C3＝ 補体 C3、FACIT-Fatigue＝ 慢性疾患治療の機能的評価の疲労評価基準、LASA＝ 直線アナログスケール評価、LDH＝ 乳酸脱水素酵素、PNH＝ 発作性夜間ヘモグロビン尿症

本概要では、第 I 相臨床薬理試験の考察は含めなかったが、これらの試験はペグセタコプランの臨床開発計画に含まれており、詳細は第 2.7.2 項で考察した。

ピボタル試験（APL2-302 試験）及び裏付け試験の治験総括報告書は第 5 部に添付した。

- APL2-302 試験治験総括報告書（16 週中間報告書、M5.3.5.1.1-1）、APL2-302 試験治験総括報告書（48 週最終報告書、M5.3.5.1.1-2）、APL2-302 試験日本人部分集団報告書（48 週最終報告書、M5.3.5.1.1-3）
- APL2-CP-PNH-204 試験治験総括報告書（完全な報告書、M5.3.5.2.2）
- APL2-202 試験治験総括報告書（完全な報告書、M5.3.5.2.1）
- APL-CP0514 試験治験総括報告書（完全な報告書、M5.3.3.2.1）

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を皮下投与した臨床的有効性試験の詳細は、第 2.7.3.7 項の表 2.7.3-57 に記載した。また、個々の試験の説明は第 2.7.6 項に要約した。

2.7.3.1.3　重要な有効性の結果の要約

ペグセタコプランの有効性は、APL2-302 試験の無作為化投与期間の主要評価項目（ヘモグロビン値）及び重要な副次評価項目（輸血回避割合、網赤血球数、LDH 値及び FACIT-Fatigue スコア）の結果から裏付けられており、これらの評価項目は発作性夜間ヘモグロビン尿症患者集団に関連があり、定義が明確で、臨床的に意味のあるものであった。ピボタル試験である APL2-302 試験の 16 週間の無作為化投与期間の有効性結果に加えて、Week 48 までのデータも示して長期有効性を評価した。Week 17 から Week 48 までの非盲検投与期間の有効性の結果は APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）に示した。

全体的に、有効性データから、ペグセタコプランは発作性夜間ヘモグロビン尿症の血液学的症状を管理し、貧血の管理に関して無作為化投与期間でのエクリズマブに対する優越性が示された。また、無作為化投与期間からペグセタコプラン単独投与を継続した被験者と無作為化投与

期間中にエクリズマブを投与され、エクリズマブとペグセタコプランを併用する 2 回目の導入投与期間（Week 17 から Week 20 まで）を経て Week 21 から Week 48 までペグセタコプラン単独投与に移行した被験者のいずれでも、治療効果が 48 週間以上持続することが示された。
APL2-302 試験の無作為化投与期間の結果は同一試験内で一貫していた。また、複数の感度解析及び補助解析でも再現性が得られ、一貫した結果が全ての部分集団（日本人部分集団、並びにベースラインの濃厚赤血球輸血回数及び血小板数の層別を含む）で認められたことから、APL2-302 試験結果の頑健性が裏付けられた。APL2-302 試験の結果は、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした裏付け試験［C5 阻害薬治療を受けていない患者（APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験）、C5 阻害薬治療を受けている患者（APL-CP0514 試験）］の結果と一貫性が認められた。また、より長い投与期間［48 週間（APL2-302 試験）、1 年間（APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験）、2 年間（APL-CP0514 試験）］での評価でも有効性が持続することが示されたため、ペグセタコプランの有効性が持続することのエビデンスが得られた。

本概要では、特段の記載がない限り、APL2-302 試験の無作為化投与期間の解析結果は、Intent-to-treat 解析対象集団（ITT）を対象に、MMRM を用いて中間事象（輸血及び試験中止）で打ち切ったデータを示した。また、実測値で示した Week 48 時点の APL2-302 試験の解析結果も示した。これらのデータから、ペグセタコプランの持続的な治療ベネフィットが示された。

APL2-302 試験の各投与群の説明を表 2.7.3-4 に示す。本概要の本文中では以下のように和訳した群名で記述した。

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

表 2.7.3-4　APL2-302 試験の各投与群の説明

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

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

APL2-302 試験及び裏付け 3 試験の主な結果とその参照先を以下に示す。

- ヘモグロビン値
  - APL2-302 試験のヘモグロビン値の上昇では、エクリズマブに対するペグセタコプランの優越性が示された［Week 16 時点の調整平均の差は 3.84 g/dL（P<0.0001）］。Week 16 時点のベースラインからの変化量の調整平均はペグセタコプラン群で 2.37 g/dL であった（第 2.7.3.2.1.7.1 項、表 2.7.3-9）。
  - いずれの投与群でも Week 48 時点でヘモグロビン値に持続的な改善が認められた［ベースラインからの平均変化量は、ペグセタコプラン継続群で 2.47 g/dL、エクリズマブ／ペグセタコプラン群で 2.93 g/dL（第 2.7.3.2.1.8.1 項、図 2.7.3-7 及び図 2.7.3-8）］。
  - 裏付け 3 試験でもヘモグロビン値の顕著な上昇が認められ、Week 16 時点のベースラインからの平均変化量は 1.97～4.87 g/dL であった。さらに、ヘモグロビン値の改善は各試験の治験期間中［1 年間（APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験）～2 年間（APL-CP0514 試験）］持続した（第 2.7.3.3.5.1.1 項、表 2.7.3-30）。
- 輸血回避割合
  - APL2-302 試験では、Week 16 時点で輸血を必要としなかった被験者の割合は、エクリズマブ群で 15.4%であったのに対し、ペグセタコプラン群では 85.4%であった（第 2.7.3.2.1.7.2.1 項、表 2.7.3-11）。

- Week 48 時点では、ペグセタコプラン継続群の 73.2%、エクリズマブ／ペグセタコプラン群の 71.8%の被験者がペグセタコプラン単独投与期間に輸血を必要としなかった（第 2.7.3.2.1.8.5 項）。
- 裏付け 3 試験では、ペグセタコプランを投与された被験者の多くは、各試験の治験期間中（最長 729 日間）に濃厚赤血球輸血を必要としなかった。Week 16 時点で輸血を必要としなかった被験者の割合は、APL2-CP-PNH-204 試験で 65.0%、APL2-202 試験で 100%、APL-CP0514 試験で 66.7%であった。（第 2.7.3.3.5.1.2 項、表 2.7.3-31）。

• 網赤血球数
- APL2-302 試験では、Week 16 時点での網赤血球数に、ペグセタコプラン群では顕著な減少が認められたが、エクリズマブ群では認められなかった［ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、ペグセタコプラン群で−135.82×10^9/L、エクリズマブ群で 27.79×10^9/L、P<0.0001（第 2.7.3.2.1.7.2.2 項、表 2.7.3-12）］。さらに、網赤血球数正常化を達成した被験者の割合は、ペグセタコプラン群で 78.0%、エクリズマブ群で 2.6%であった（第 2.7.3.2.1.7.4 項）。
- いずれの投与群でも Week 48 時点で網赤血球数に持続的な改善が認められた（ベースラインからの平均変化量は、ペグセタコプラン継続群で−135.64 × 10^9/L、エクリズマブ／ペグセタコプラン群で−128.22 × 10^9/L）。Week 48 時点で輸血なしで網赤血球数正常化を達成した被験者の割合は、ペグセタコプラン継続群で 63.4%、エクリズマブ／ペグセタコプラン群で 59.0%であった（第 2.7.3.2.1.8.7 項、図 2.7.3-9 及び図 2.7.3-10）。
- 裏付け 3 試験でも網赤血球数の減少が認められ、Week 16 時点のベースラインからの平均変化量は−93.1～−149.3 × 10^9/L であった。さらに、網赤血球数の減少は、各試験の治験期間中［1 年間（APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験）～2 年間（APL-CP0514 試験）］持続した（第 2.7.3.3.5.1.3 項、表 2.7.3-32）。

• LDH
- APL2-302 試験では、組入れ時点でエクリズマブの投与が継続されていたため、ベースラインの LDH 値（血管内溶血マーカー）は概ね良好にコントロールされていたが、いずれの投与群でも基準値上限（ULN）を超えていた。ペグセタコプラン群では LDH 値のコントロールが改善し、LDH 値正常化を達成した被験者の割合は 70.7%であったが、エクリズマブ群では 15.4%であった（第 2.7.3.2.1.7.4.3.1 項）。さらに、LDH 値の低下の幅は、エクリズマブ群と比較してペグセタコプラン群で数値的に大きかった［ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、ペグセタコプラン群で−14.76 U/L、エクリズマブ群で−10.12 U/L（第 2.7.3.2.1.7.2.3 項、表 2.7.3-12）］。
- いずれの投与群でも Week 48 時点で LDH 値に持続的な改善が認められた（ベースラインからの平均変化量は、ペグセタコプラン継続群で−41.53 U/L、エクリズマブ／ペグセタコプラン群で−105.27 U/L）。Week 48 時点で輸血なしで LDH 値正常化を達成した被験者の割合は、ペグセタコプラン継続群で 56.1%、エクリズマブ／ペグセタコプラン群で 51.3%であった（第 2.7.3.2.1.8.9 項、図 2.7.3-11 及び図 2.7.3-12）。
- C5 阻害薬治療を受けている患者を組み入れた APL-CP0514 試験では、ベースラインの

LDH 値が比較的良好にコントロールされていたため、LDH 値のベースラインからの平均変化量は小さく、APL2-302 試験の結果と同程度であった。C5 阻害薬治療を受けていない患者を組み入れた裏付け試験（APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験）では、LDH の平均値は、ベースラインでかなり高く、ペグセタコプラン投与後 Week 16 までに大きく低下した。LDH の平均値の低下は、各試験の治験期間中［1 年間（APL2-CP-PNH-204 試験 306.5 U/L、APL2-202 試験 226.0 U/L）］持続した。APL-CP0514 試験では、治験期間中の LDH の平均値は、ベースラインと同程度又はそれよりも低い値を維持した（2 年時点で 249.0 U/L）（第 2.7.3.2.1.8.9 項、表 2.7.3-33）。

- 生活の質：FACIT-Fatigue スコア、直線アナログスケール評価スコア及び Core 30 基準
  - APL2-302 試験では、Week 16 時点の FACIT-Fatigue スコアは、エクリズマブ群（−2.65）と比較して、ペグセタコプラン群（9.22）で大きく改善した（第 2.7.3.2.1.7.2.4 項、表 2.7.3-12）。一般的に、FACIT-Fatigue スコアが 3 上昇すれば臨床的に意味のある改善であると考えられており（Cella et al. 2002）、FACIT-Fatigue スコアが 3 以上改善したペグセタコプラン群の被験者の割合は 73.2%であった。エクリズマブ群では FACIT-Fatigue スコアに臨床的に意味のある改善が認められた被験者はいなかった（0%）（第 2.7.3.2.1.7.4.3.2 項）。
  - いずれの投与群でも Week 48 時点で FACIT-Fatigue スコアに臨床的に意味のある改善が認められた［ベースラインからの平均変化量は、ペグセタコプラン継続群で 10.14、エクリズマブ／ペグセタコプラン群で 9.62（第 2.7.3.2.1.8.11 項、図 2.7.3-13 及び図 2.7.3-14）］。FACIT-Fatigue スコアが 3 以上改善した被験者の割合は、ペグセタコプラン継続群で 63.4%、エクリズマブ／ペグセタコプラン群で 59.0%であった（第 2.7.3.2.1.8.12 項）。
  - 裏付け 3 試験でもペグセタコプラン投与により FACIT-Fatigue スコアが改善し、APL2-302 試験の結果と一貫していた。Day 85 時点（全試験で利用可能なデータが得られた時点）のベースラインからの変化量は、8.0～11.9 であった（第 2.7.3.3.5.1.5 項、表 2.7.3-34）。
  - APL2-302 試験の無作為化投与期間及び APL2-202 試験では、直線アナログスケール評価（LASA）スコアが大きく改善した（第 2.7.3.3.5.1.8 項、表 2.7.3-37）。
  - いずれの投与群でも Week 48 時点で LASA スコアに臨床的に意味のある改善が認められた［ベースラインからの平均変化量は、ペグセタコプラン継続群で 58.66、ペグセタコプラン／エクリズマブ群で 56.52（第 2.7.3.2.1.8.15 項、図 2.7.3-19 及び図 2.7.3-20）］。
  - Core 30 基準［European Organisation for the Research and Treatment of Cancer（EORTC）の QOL 質問票（QLQ-C30）］は、APL2-302 試験でのみ評価した。ペグセタコプラン群では、QLQ-C30 全般的健康及び疲労症状尺度スコアで、臨床的に意味のある改善であると考えられている（Cocks et al. 2008）10 を超える改善が認められ、ペグセタコプランを投与された被験者で FACIT-Fatigue スコアの改善が得られた結果を裏付けた。また、Week 16 時点の身体機能、日常役割機能、社会的機能及び呼吸困難症状のスコアでも、エクリズマブ群と比較して 10 の改善差が認められた（第 2.7.3.2.1.7.4 項）。当該結果

は、APL2-302 試験治験総括報告書（16 週）第 11.2.3.7 項で要約した。

- Week 48 時点では、ペグセタコプラン継続群及びエクリズマブ／ペグセタコプラン群のいずれでも、全般的健康状態／QOL 基準（QLQ-C30）及び全ての機能尺度スコアで改善が認められた。症状尺度スコアはいずれの投与群でも Week 48 まで概ね改善した（第 2.7.3.2.1.8.16 項）。

• フローサイトメトリー

- APL2-302 試験では、ベースラインの PNH 単球の比率は、93.26%であり、16 週間で変化なし又はわずかな変化であった。一方、PNH タイプ II+III 赤血球の割合は、ペグセタコプランの投与により、ベースラインの 66.80%から Week 16 時点の 93.85%に増加した。また、PNH タイプ II+III 赤血球への C3d 沈着の割合は、ペグセタコプラン群でベースラインの 17.73%から Week 16 時点の 0.20%に減少したのに対して、エクリズマブ群では赤血球への C3d 沈着の割合が一貫して高かった（ベースライン 19.82%、Week 16 時点 16.94%）（第 2.7.3.2.1.7.5 項）。
- 無作為化投与期間の終了時（Week 16）の PNH タイプ I、PNH タイプ II 及び PNH タイプ III 赤血球のクローンの分布は、ペグセタコプラン継続群で Week 48 まで持続した。Week 48 時点の PNH 赤血球のクローン分布の和（赤血球全体の PNH タイプ II+III の割合）の平均値は、ペグセタコプラン継続群及びエクリズマブ／ペグセタコプラン群のいずれでもほぼ 90%であった。この割合は、PNH 単球で認められたフルオレセイン標識プロアエロリジン（FLAER）の割合と同程度であり、ペグセタコプランの反復投与により発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の溶血を予防することで PNH タイプ II 及び PNH タイプ III 細胞を維持できることが示唆された（第 2.7.3.2.1.8.18 項）。
- 裏付け 3 試験でも、C5 阻害薬治療を受けている被験者と C5 阻害薬治療を受けていない被験者とで予測したとおりベースライン値が異なっていたことを除いて、同様の結果が得られた。ベースラインの単球の比率は同程度であり、治験期間中にほとんど変化が認められなかった（第 2.7.3.3.5.1.11 項、表 2.7.3-39）。裏付け 3 試験のいずれでも、PNH タイプ II+III 赤血球の割合は、ペグセタコプランの投与により増加し、APL2-302 試験と同様の結果が得られた（第 2.7.3.3.5.1.12 項、表 2.7.3-40）。C5 阻害薬治療を受けていない患者を対象とした試験では、PNH タイプ II+III 赤血球への C3d 沈着の割合はわずかであり、ペグセタコプラン投与中もわずかな値を維持した。一方、C5 阻害薬治療を受けている患者を対象とした APL-CP0514 試験では、PNH タイプ II+III 赤血球への C3d 沈着の割合は、ペグセタコプランの投与により、ベースラインの 8.79%から Week 16 時点の 1.90%に低下した。この結果は APL2-302 試験と一貫していた（第 2.7.3.3.5.1.13 項、表 2.7.3-41）。
- これらのデータから、PNH タイプ II+III 赤血球への C3d 沈着の割合は、全ての裏付け試験で一貫して低下したことが示され、APL2-302 試験の結果との一貫性が確認された。PNH タイプ II+III 赤血球への C3d 沈着の割合の低下は、裏付け試験で 1 年以上、APL2-302 試験で 48 週間持続し、効果の持続性が示唆された。C3d 沈着は PNH 赤血球上に近位補体活性が持続していることを示す指標であり、C3d 沈着によりこれらの細胞が

オプソニン化及び血管外溶血しやすくなる。循環血中の PNH タイプ II+III 赤血球への C3d 沈着の割合の低下は、ペグセタコプランが PNH タイプ II+III 細胞を近位の補体介在性攻撃から守り、血管外溶血を受けにくくしていることを示唆する。

- 裏付け試験で得られた結果は、各試験の治験期間まで持続した［1 年間（APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験）、2 年間（APL-CP0514 試験）］。

以上より、APL2-302 試験及び裏付け 3 試験（APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験）で得られた C5 阻害薬治療を受けている被験者及び C5 阻害薬治療を受けていない被験者の結果から、ペグセタコプランが補体介在性溶血から PNH 赤血球を保護し、ヘモグロビン値、輸血の必要性、網赤血球数、LDH 値及び QOL を改善することが一貫して示された。C5 阻害薬治療を受けている患者及び C5 阻害薬治療を受けていない患者を対象とした試験で一貫した結果が得られたため、ペグセタコプランが C5 阻害薬治療を受けている患者を含め発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に対して治療効果をもたらすことを示す強固で説得力のあるエビデンスが得られた。また、裏付け試験ではその効果が最長 2 年間持続することも示された。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　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

2.7.3.2.1.1　治験デザイン

APL2-302 試験では、被験者 80 名を対象として、ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回投与する群（ペグセタコプラン群）、又はエクリズマブを医師に処方されたとおりの用量で投与継続する群（エクリズマブ群）に無作為に割り付け、それぞれ 16 週間の投与を行った（無作為化投与期間）。その後、無作為化投与期間を完了した被験者は 32 週間の非盲検投与期間に移行した。非盲検投与期間では、無作為化投与期間でペグセタコプランを投与された被験者はペグセタコプラン単独投与を 32 週間継続した（ペグセタコプラン継続群）。無作為化投与期間でエクリズマブを投与された被験者はエクリズマブとペグセタコプランを 4 週間（Week 17～Week 20）併用した後、28 週間（Week 21～Week 48）のペグセタコプラン単独投与に切り替えた（エクリズマブ／ペグセタコプラン群）。

本治験は 3 つのパートで構成された。

- 本治験組入れ前の用法及び用量のエクリズマブ投与に加え、全ての被験者にペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回投与する 4 週間の導入投与期間：本期間中は、本治験で規定された来院日又はペグセタコプラン投与日に関わらず、医師の処方どおりにエクリズマブ投与を継続した。
- 被験者をペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回投与、又は本治験組入れ前の用法及び用量のエクリズマブのいずれかに無作為に割り付ける 16 週間の無作為化投与期間。
- 全ての被験者にペグセタコプランを投与する 32 週間の非盲検投与期間：エクリズマブからペグセタコプランに切り替える被験者では、本期間移行時に 4 週間の導入投与期間を設けた。

スクリーニング期間終了時に、適格性基準を満たした被験者は 4 週間の導入投与期間［Week -4 から Day 1（治験薬投与前）］に移行し、エクリズマブ投与を継続しながらペグセタコプラン投与を開始した。導入投与期間は、エクリズマブを突然中止することによる溶血リスクを最小限に抑えるために、ペグセタコプランの投与開始後、定常状態に到達するまでに要する期間として設定した（Soliris USPI 2020）。また、導入投与期間を設けることにより、被験者が無作為化前に同じ治療を受け、同じレベルのベネフィットを得ることを保障した。

導入投与期間終了時、被験者をペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回投与、又は本治験組入れ前の用法及び用量の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た。

16 週間の無作為化投与期間中、被験者は Week 1、Week 2、Week 4、Week 6、Week 8、Week 12 及び Week 16 に有効性及び安全性の評価のために来院した。

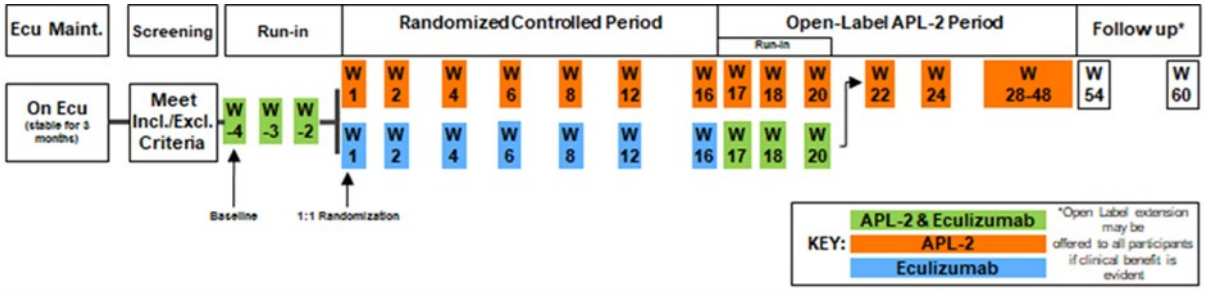
無作為化投与期間終了後（Week 16 終了時）、全ての被験者はペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回投与を受ける 32 週間の非盲検投与期間として、治験を継続した。非盲検投与期間中、被験者は Week 17、Week 18、Week 20、Week 22、及び Week 24、その後は Week 48 まで 4 週間ごとに有効性及び安全性の評価のために来院した。無作為化投与期間にエクリズマブ投与を受けた被験者には、ペグセタコプラン単独投与に移行する間の溶血リスクを最小限に抑えるため、エクリズマブに加えてペグセタコプランを 4 週間（Week 17～Week 20）にわたり投与した。治験実施計画書に従い、治験薬投与期間中（Day −28～Week 48）は、無症状でもヘモグロビン値が 7 g/dL 未満の場合、又はヘモグロビン値 9 g/dL 未満となり症状がある場合に輸血を行うこととした。

APL2-302 試験の治験期間中、エクリズマブの用量調節は認められなかったが、ペグセタコプランの用量は、ペグセタコプラン単独投与中に LDH 値が ULN の 2 倍を超えた被験者に対して 1080 mg を 3 日毎に投与する用法及び用量への漸増が可能であった。エクリズマブの投与を受ける被験者はいずれも治験開始前にすでに適切な投与レジメンに増量する機会があったのに対して、ペグセタコプラン投与を受ける被験者はいずれも 1080 mg 週 2 回投与から開始することとしたため、ペグセタコプランの増量を認めるのは適切であった。

52 週間の投与期間終了後（Week 48）、被験者には非盲検継続試験である APL2-307 試験への移行を提案した。非盲検継続試験に移行しない被験者は、試験終了とし、安全性評価のために 2 回（6 週間隔）来院することとした。治験全体の終了は、最後の被験者が Week 48 の来院を完了して長期安全性継続試験に移行した時点、又は長期安全性継続試験に移行しないことを選択した被験者の場合は、最後の被験者が Week 60 の最終来院を完了した時点と定義した。

APL2-302 試験の治験デザインを図 2.7.3-1 に示す。

図 2.7.3-1　治験デザイン（APL2-302 試験）



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

2.7.3.2.1.2　対象集団

APL2-302 試験の全ての選択及び除外基準を以下に示す。APL2-302 試験及び裏付け試験で用いられた基準の比較を表 2.7.3-2 に示し、第 2.7.3.1.2 項で詳細に考察する。

2.7.3.2.1.2.1 選択基準

(1) 18 歳以上
(2) 高感度フローサイトメトリーで発作性夜間ヘモグロビン尿症の初期診断が確定している
(3) エクリズマブを投与中であり、エクリズマブの用量はスクリーニング来院前 3 ヵ月以上一定である
(4) スクリーニング来院日にヘモグロビン値が 10.5 g/dL 未満
(5) スクリーニング来院日に網赤血球数が 1.0×ULN 超
(6) スクリーニング来院日に血小板数が 50,000/mm^3 超
(7) スクリーニング来院日に好中球数が 500/mm^3 超
(8) 被験者がワクチンのノンレスポンダーであるという記録（抗体価又は抗体価が許容範囲内であることを示す）がある場合を除き、Day 1 投与前 2 年以内に、肺炎連鎖球菌ワクチン、髄膜炎菌 A 型、C 型、W 型、Y 型及び B 型ワクチン、並びにインフルエンザ b 型菌ワクチン接種歴がある、又はペグセタコプランの投与開始 14 日以内にワクチン接種を受けることに合意している
(9) 妊娠可能な女性では、スクリーニング来院日及び Day −28 来院日（導入投与期間）に妊娠検査陰性を確認することとし、治験期間中及び治験薬最終投与後 90 日間は治験実施計画書に規定された避妊法を講じることに合意している
(10) 男性は、治験期間中及び治験薬最終投与後 90 日間は治験実施計画書に規定された避妊法を講じることに合意し、精子提供をしてはならない
(11) 同意書に署名する意思があり、署名できること
(12) ペグセタコプランを自己注射する意思があり、実施できること（介護者による投与可能）
(13) BMI が 35.0 kg/m^2 未満

2.7.3.2.1.2.2 除外基準

(1) Day −28（ペグセタコプラン初回投与）前 1 週間以内に、活動性細菌感染が消失していない
(2) スクリーニング前 4 週間以内に鉄、葉酸、ビタミン B_{12}、又はエリスロポエチン投与を受けた（用量が安定している場合は投与可能）
(3) 遺伝性補体欠損症である
(4) 骨髄移植歴がある
(5) 治験薬又は皮下投与に関連する含有成分への過敏症又は特異反応の既往がある
(6) 過去 30 日以内又は 5 倍半減期以内（いずれか長い方）に、他の治験薬を用いた治験に参加、又は他の治験薬投与を受けた
(7) 現在授乳中の女性
(8) 治験に協力できない、又は治験参加により患者のリスクが増す可能性のある状態である、もしくは試験結果に悪影響を及ぼす可能性があると治験担当医師が判断した患者

APL2-302 試験開始前の非臨床又は臨床経験で心臓の安全性に関する徴候は認められていないが、予測できないリスクの可能性を否定できる十分な臨床経験はない。したがって、APL2-302

試験には心臓の安全性評価を含めることとし、心臓安全性に関する結果の交絡を避けるため心臓に関する除外基準を設けた。

2.7.3.2.1.3　目的及び有効性の評価項目

APL2-302 試験の目的は、エクリズマブ投与にも関わらずヘモグロビン値が 10.5 g/dL 未満であった 18 歳以上の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に対して、ペグセタコプランを単独で投与したときの有効性及び安全性を確認することであった。

無作為化投与期間中の有効性に関する全評価項目を以下に詳細に記載する。APL2-302 試験の無作為化投与期間及び裏付け試験で用いられた評価項目の比較を表 2.7.3-3 に示し、第 2.7.3.1.2 項で詳細に考察する。

2.7.3.2.1.3.1　有効性の主要評価項目

- 無作為化投与期間の Week 16 時点のヘモグロビン値のベースラインからの変化量

2.7.3.2.1.3.2　有効性の重要な副次評価項目

- 輸血回避割合。無作為化投与期間内に輸血を必要としなかった被験者の割合と定義
- 無作為化投与期間の Week 16 時点の網赤血球数のベースラインからの変化量
- 無作為化投与期間の Week 16 時点の LDH 値のベースラインからの変化量
- 無作為化投与期間の Week 16 時点の FACIT-Fatigue スコア（第 4 版）のベースラインからの変化量

2.7.3.2.1.3.3　その他の副次評価項目

事前に規定された以下の有効性の副次評価項目は、第 2.7.3.2.1.7 項及び APL2-302 試験治験総括報告書（16 週）に示した。

- 輸血をしない状態でのヘモグロビン値の改善割合：無作為化投与期間の Week 16 時点にヘモグロビン値がベースラインから 1 g/dL 以上改善した被験者の割合と定義。
- 輸血をしない状態での網赤血球数の正常化割合：網赤血球数正常化は、Week 16 時点に網赤血球数が ULN 未満となった被験者の割合と定義。
- 輸血をしない状態でのヘモグロビン値の正常化割合：Week 16 時点にヘモグロビン値が基準値下限（LLN）超となった被験者の割合と定義。
- 無作為化投与期間の Week 16 時点の間接型ビリルビン値のベースラインからの変化量
- 無作為化投与期間の Week 16 時点のハプトグロビン値のベースラインからの変化量
- 無作為化投与期間の Week 16 時点の LASA スコアのベースラインからの変化量
- 無作為化投与期間の Week 16 時点の QLQ-C30 スコアのベースラインからの変化量
- 無作為化投与期間中に輸血された濃厚赤血球輸血単位（Day 1 翌日から Week 16 及び Week 4 から Week 16）。

以下の有効性の副次評価項目は、第 2.7.3.2.1.8 項（Week 48 時点のベースラインからの変化量）及び APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）に示した。

- Week 48 時点のヘモグロビン値のベースラインからの変化量

- Week 48 時点の網赤血球数のベースラインからの変化量
- Week 48 時点の LDH 値のベースラインからの変化量
- Week 48 時点の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量
- Week 48 時点の LASA スコアのベースラインからの変化量
- Week 48 時点の QLQ-C30 スコアのベースラインからの変化量
- 非盲検投与期間中に輸血された濃厚赤血球輸血単位（Week 17 から Week 48 及び Week 20 から Week 48）

2.7.3.2.1.3.4　薬力学の評価項目

事前に規定された以下の薬力学（PD）の評価項目は、APL2-302 試験治験総括報告書（16 週）に示した。

- Week 16 時点の C3 オプソニン化 PNH タイプ II+III 赤血球割合のベースラインからの変化量
- Week 16 時点の PNH タイプ II+III 赤血球割合のベースラインからの変化量

事前に規定された以下の PD 評価項目は、APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）に示した。

- Week 48 時点の C3 オプソニン化 PNH タイプ II+III 赤血球割合のベースラインからの変化量
- Week 48 時点の PNH タイプ II+III 赤血球割合のベースラインからの変化量
- Week 48 時点の補体［総溶血補体価（CH50）、代替経路補体活性（AH50）及び C3］濃度のベースラインからの変化量

PD の評価項目として、赤血球への C3 沈着（C3d CD59 タイプ I、II 及び III%）、並びに PNH 赤血球（CD59 タイプ I、II 及び III%）、PNH 顆粒球（FLAER%）及び PNH 単球（FLAER%）のクローン分布のベースラインからの変化量及び変化率も評価した。

さらに、以下の評価項目も求めた。

- PNH 赤血球（タイプ II+III%）のクローン分布：PNH 赤血球タイプ II と III のクローン分布の和
- 赤血球への C3d 沈着（タイプ II+III%）：赤血球への C3d 沈着（タイプ II）の件数と赤血球への C3d 沈着（タイプ III）の件数の和を PNH CD59 タイプ II 及び III の件数で割り、%で表示する

2.7.3.2.1.4　症例数及び統計解析方法

90%の検出力（有意水準 5%の両側 t 検定による）で、主要評価項目である Week 16 時点のヘモグロビン値のベースラインからの変化量の統計学的に有意な投与群間差が得られる無作為化被験者数は 64 名（各群 32 名）であった。投与群間の差を 1 g/dL、ベースラインからの変化量の標準偏差を 1.2 g/dL と仮定し、算出した。

本治験には 80 名を組み入れ、治験実施計画書で規定した任意の盲検化被験者数の再評価は行わなかった。

以下の層別因子を用いて、被験者を層別無作為化した。

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

主要評価項目、重要な副次評価項目、及びその他の副次評価項目の解析は、ITT（無作為化された全ての被験者）を対象に実施した。

本被験者集団では輸血が想定され、輸血後に収集したデータは有効性評価に影響を与える可能性があることに留意した。このため、APL2-302 試験では、中間事象（輸血及び試験中止と定義し、治験薬投与中止後の被験者のデータは全て解析に用いた）によるデータの取り扱いを以下のとおり定義した。

- 輸血による打ち切りありのデータでは、被験者が輸血を受けた場合、いずれの有効性評価項目でも輸血後に収集された全てのデータを欠測として取り扱った。
- 輸血による打ち切りなしのデータでは、被験者が試験期間中に輸血を受けても、得られた全てのデータを含める取り扱いとした。

主要評価項目の解析では、Week 16 時点のヘモグロビン値のベースラインからの変化量を求めた。投与群間比較は、ランダム欠測を想定した MMRM を用いて実施した。Week 16 時点の調整後ヘモグロビン値のベースラインからの平均変化量のペグセタコプラン及びエクリズマブの差、その両側 95%信頼区間及び P 値は、MMRM モデルを用いて算出した。主要評価項目の結果への輸血による影響を回避するため、初回輸血後の全ての値をデータから除外し、MMRM モデルを用いて、ベースライン、層別因子、投与、来院、及び投与群と来院の交互作用で調整したデータを解析した。

主要評価項目に対して、輸血で打ち切られた、対照群のデータに基づくパターン補完及び Tipping Point 法に基づく補完の 2 種類の感度分析を実施した。

重要な副次評価項目の解析では、ペグセタコプランがエクリズマブに対して非劣性であることが、得られた両側 95%信頼区間及び各評価項目に規定された非劣性マージンにより示された場合、非劣性であると結論付けた。主要評価項目が統計学的に有意となり、第 1 種過誤確率（有意水準 0.05）が維持された後、階層的検定手順に従い重要な副次評価項目の検定を行った。非劣性が検証されない変数があった場合、その後の全ての検定を実施しないこととした。非劣性基準を満たした否かに関わらず、重要な副次評価項目に対する統計学的有意性を計算した。重要な副次評価項目は以下のとおりとした。

- 両投与群の輸血を必要としなかった被験者の割合
- Week 16 時点の網赤血球数のベースラインからの変化量
- Week 16 時点の LDH 値のベースラインからの変化量
- Week 16 時点の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量

主要評価項目と同様に、輸血によるデータ打ち切りを重要な副次評価項目及びその他の副次評価項目に対しても実施した。

治験薬投与を中止したが治験参加は中止しなかった被験者について、投与中止後に収集した全ての値を解析に用いた。

主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析では、入手した全てのデータを用いた場合（中間事象発生後のデータを打ち切らない）についても、改変 ITT 解析対象集団（mITT）及び治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）に対して実施した。

以下のパラメータでは、ITT を用いて Week 48 までの実測値及びベースラインからの変化量を、無作為化投与期間及び治験期間全体の各来院ごとに投与群別に要約した。

- ヘモグロビン値
- 網赤血球数
- LDH 値
- 総ビリルビン値及び間接型ビリルビン値
- ハプトグロビン値
- FACIT-Fatigue スコア
- LASA スコア
- QLQ-C30 スコア

以下に示す各パラメータの正常化（網赤血球数及び LDH 値は ULN 以下、ヘモグロビン値は LLN 以上）について、被験者数及び割合を投与群別に表に示した。

Week 48 時点では、以下を評価した。

- Week 48 時点で正常化した被験者数及び割合
- Week 48 時点で正常化しなかった被験者数及び割合
- 非盲検投与期間中に輸血した被験者数及び割合
- Week 48 前に試験を中止した被験者数及び割合

Week 48 時点のヘモグロビン値改善（ベースラインから 1 g/dL 以上上昇、ベースラインから 2 g/dL 以上上昇）に関しても同様の表を作成した。試験期間中及び Week 48 時点で輸血をしない状態で、ヘモグロビン値のベースラインからの低下が 1 g/dL を上回らない場合をヘモグロビン値の安定化と定義した。周辺合計及び割合を示した。

2.7.3.2.1.5　被験者の内訳

無作為化投与期間及び非盲検投与期間での被験者の内訳の要約は表 2.7.3-27、詳細はそれぞれ APL2-302 試験治験総括報告書（16 週）Table 14.1.2.3 及び APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 14.1.2.5.1 に示した。

安全性解析対象集団（1 回以上の治験薬単独投与を受けた被験者と定義）及び ITT（無作為化された全ての被験者と定義）の被験者は 80 名であり、このうちの 41 名がペグセタコプラン群、39 名がエクリズマブ群であった。ペグセタコプラン群の 3 名が、有害事象により無作為化投与期間（Day 1～Week 16）中に治験薬投与を中止した。このうちの 1 名は試験中止となり、残りの 2 名は追跡調査期間に移行した。無作為化投与期間の Week 16 時点でペグセタコプラン群の 38 名及びエクリズマブ群の 39 名が治験薬投与を継続していた。

77 名（エクリズマブ群：39 名、ペグセタコプラン群：38 名）が 16 週間の無作為化投与期間から 32 週間の非盲検投与期間に移行した（各投与群の説明は表 2.7.3-4 を参照）。

10/77 名（13.0%）が有害事象により非盲検投与期間中に試験を中止した（ペグセタコプラン継続群 3 名、エクリズマブ／ペグセタコプラン群 7 名）。ペグセタコプラン継続群の 1/38 名（2.6%）は当初医師の判断による中止と報告されたが、本被験者は血球減少症の有害事象により試験中止となったこと、及び本データの治験データベース訂正前に、本治験実施医療機関が試験終了となっていたことが確認された。

エクリズマブ／ペグセタコプラン群の 32/39 名（82.1%）及びペグセタコプラン継続群の 35/38 名（92.1%）の合計 67 名の被験者が 48 週間の投与を完了し、64/77 名（83.1%、各群 32 名）が継続試験に移行した。

2.7.3.2.1.6　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.3-5 に示す。年齢、性別、身長、体重、民族、BMI 及び人種の分布は投与群間で概ね均衡していた。被験者の約半数が欧州の被験者であり、残りの被験者では北米とアジア太平洋地域がほぼ同数であった。全被験者の体重及び身長の平均値はそれぞれ 75.25 kg 及び 168.37 cm であった。BMI の平均値は両投与群間で同程度であった（ペグセタコプラン群：26.73 kg/m^2、エクリズマブ群：25.90 kg/m^2）。

表 2.7.3-5 人口統計学的特性（APL2-302 試験：ITT）

	Pegcetacoplan N = 41	Eculizumab N = 39	Total N = 80
Age, years (mean [SD])	50.2 (16.29)	47.3 (15.81)	48.8 (16.02)
Female, n (%)	27 (65.9)	22 (56.4)	49 (61.3)
Race, n (%)			
Asian	5 (12.2)	7 (17.9)	12 (15.0)
Black/African/American	2 (4.9)	0	2 (2.5)
White	24 (58.5)	25 (64.1)	49 (61.3)
Other	0	1 (2.6)	1 (1.3)
Not reported	10 (24.4)	6 (15.4)	16 (20.0)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	2 (4.9)	1 (2.6)	3 (3.8)
Not Hispanic or Latino	29 (70.7)	32 (82.1)	61 (76.3)
Not reported	10 (24.4)	6 (15.4)	16 (20.0)
Region, n (%)			
APAC	6 (14.6)	12 (30.8)	18 (22.5)
EU	25 (61.0)	19 (48.7)	44 (55.0)
NA	10 (24.4)	8 (20.5)	18 (22.5)
Weight, kg (mean [SD])	75.86 (18.77)	74.60 (16.62)	75.25 (17.65)
Height, cm (mean [SD])	167.72 (10.27)	169.06 (8.72)	168.37 (9.51)
BMI, kg/m^2 (mean [SD])	26.73 (4.33)	25.90 (4.27)	26.33 (4.29)

Abbreviations: APAC = Asia-Pacific; BMI = body mass index; EU = European Union; ITT = intent-to-treat set; NA = North America; SD = standard deviation.
Source: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.1.4.2

その他のベースライン特性を表 2.7.3-6 に示す。発作性夜間ヘモグロビン尿症の診断から Day –28 までの平均期間は全体で 10.05 年であり、エクリズマブ群の方がペグセタコプラン群よりも長かった（ペグセタコプラン群：8.74 年、エクリズマブ群：11.43 年）。

過去のエクリズマブ投与期間は両投与群で同程度であった。最も多かったエクリズマブの用法及び用量は、承認用法及び用量である 900 mg 2 週間毎であった（被験者の 70%）。残りの被験者では承認用法及び用量よりも用量又は投与頻度が高かった［1200 mg 2 週間毎が 21 名（26.3%）、1500 mg 2 週間毎が 2 名（2.5%）、900 mg 11 日毎が 2 名（2.5%）］。ベースライン時に承認用法及び用量のエクリズマブを投与されていた被験者は、エクリズマブ群と比較してペグセタコプラン群で少なかった（ペグセタコプラン群：63.4%、エクリズマブ群：74.4%）。ベースライン時に最も高用量（1500 mg 2 週間毎）のエクリズマブ投与を受けていた 2 名はペグセタコプラン群の被験者であった。

ベースラインのヘモグロビン値、血小板数、網赤血球数、ハプトグロビン値、総ビリルビン値、間接型ビリルビン値、及び FACIT-Fatigue スコアの平均値は両投与群間で概ね同程度であった。ベースラインのヘモグロビンの平均値は両投与群で同程度であった（ペグセタコプラン群：8.69 g/dL、エクリズマブ群：8.68 g/dL）。LDH 値はエクリズマブ群の方がペグセタコプラン群よりもわずかに高かった（ペグセタコプラン群：257.48 U/L、エクリズマブ群：308.64 U/L）。

Day –28 前 12 ヵ月間の輸血回数の平均値は両投与群間で同程度であった。全体で、55.0%の被験者が Day –28 前の 1 年間に 4 回以上の濃厚赤血球輸血を受けていた。4 回以上の濃厚赤血球輸血

を受けた被験者は、エクリズマブ群（59.0%）の方がペグセタコプラン群（51.2%）よりもわずかに多かった。70%を超える被験者で、ベースラインの血小板数が 100,000/mm^3 以上であった。

最終データベースの固定後、ベースライン特性のパラメータに臨床的に意味のある変化はなかったため、試験対象集団は発作性夜間ヘモグロビン尿症の患者集団を適切に代表していると考えられた。

表 2.7.3-6 その他のベースライン特性（APL2-302 試験：ITT）

Characteristic	Pegcetacoplan N = 41	Eculizumab N = 39	Total N = 80
Time since diagnosis of PNH (years) to Day –28, mean (SD)	8.74 (7.36)	11.43 (9.71)	10.05 (8.64)
Duration (days) of treatment with eculizumab prior to Day –28, mean (SD)	1876.7 (1561.36)	1723.2 (1346.93)	1801.9 (1453.60)
Current eculizumab dosing level and regimen, n (%)			
Q2W IV 900 mg	26 (63.4)	29 (74.4)	55 (68.8)
IV 900 mg[a]	1 (2.4)	1 (2.6)	2 (2.5)
Q2W IV 1200 mg	12 (29.3)	9 (23.1)	21 (26.3)
Q2W IV 1500 mg	2 (4.9)	0	2 (2.5)
Number of transfusions in last 12 months prior to Day –28			
Mean (SD)	6.1 (7.26)	6.9 (7.72)	6.5 (7.45)
<4, n (%)	20 (48.8)	16 (41.0)	36 (45.0)
≥4, n (%)	21 (51.2)	23 (59.0)	44 (55.0)
Platelet count, × 10^9/L			
Mean (SD)	166.6 (98.28)	146.9 (68.81)	157.0 (85.24)
<100,000 (count/mm^3), n (%)	12 (29.3)	9 (23.1)	21 (26.3)
≥100,000 (count/mm^3), n (%)	29 (70.7)	30 (76.9)	59 (73.8)
Hemoglobin level, g/dL			
Mean (SD)	8.69 (1.08)	8.68 (0.89)	8.69 (0.98)
Median (min, max)	8.53 (6.0, 10.8)	8.80 (6.9, 10.1)	8.57 (6.0, 10.8)
Reticulocyte count, mean (SD), × 10^9/L	217.52 (74.96)	216.15 (69.14)	216.85 (71.73)
LDH level, mean (SD), U/L	257.48 (97.65)	308.64 (284.84)	282.42 (210.99)
Total FACIT-Fatigue Scale score, mean (SD)	32.16 (11.38)	31.55 (12.51)	31.87 (11.87)

Abbreviations: FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; ITT = intent-to-treat set; IV = intravenous; LDH = lactate dehydrogenase; min = minimum; max = maximum; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; Q2W = every 2 weeks.
a) Dosed once every 11 days.
Source: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.1.5.2

2.7.3.2.1.7 有効性の結果－16 週間の無作為化投与期間

APL2-302 試験の主要評価項目は、Week 16 時点のヘモグロビン値のベースラインからの平均変化量であり、ITT を用いて輸血後のデータを打ち切る MMRM モデルを用いた。本解析結果を

第 2.7.3.2.1.7.1.1 項に最初に示した。主要評価項目に対しては、複数の感度解析及び補助解析を実施し、それぞれ第 2.7.3.2.1.7.1.3 項及び第 2.7.3.2.1.7.1.4 項に示した。重要な副次評価項目を第 2.7.3.2.1.7.2 項、補助解析及びその他の副次評価項目を第 2.7.3.2.1.7.4 項で考察した。その他、割付層及び部分集団ごとの評価項目の記述的解析は第 2.7.3.2.1.7.4.2 項に示し、事後解析については第 2.7.3.2.1.7.4.4 項に記載した。また、有効性を裏付ける目的で、PD のデータを第 2.7.3.2.1.7.5 項で考察した。

APL2-302 試験の無作為化投与期間の全ての有効性結果は、APL2-302 試験治験総括報告書（16 週）第 11 項に記載した。

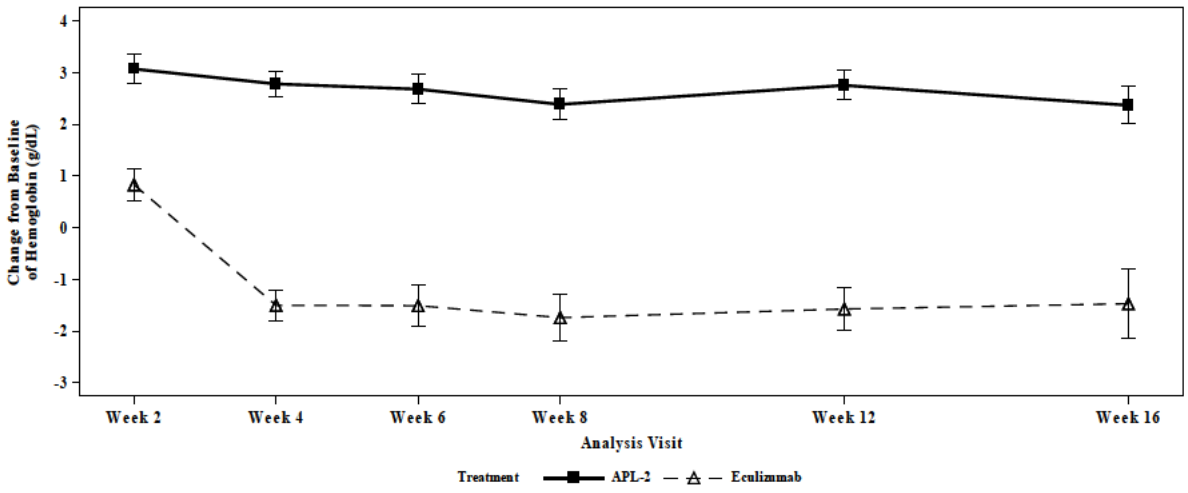
2.7.3.2.1.7.1　有効性の主要評価項目（Week 16 時点のヘモグロビン値のベースラインからの変化量）の解析

2.7.3.2.1.7.1.1　MMRM モデル（輸血による打ち切りあり）

有効性の主要評価項目は、輸血後のデータを打ち切った、無作為化投与期間の Week 16 時点のヘモグロビン値のベースラインからの変化量とした。主要評価項目の解析では、MMRM を用いて投与群間比較を行った（Mallinckrodt et al. 2008）。

輸血後のデータを打ち切った MMRM モデルを用いて、無作為化投与期間中のヘモグロビン値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）を図 2.7.3-2 に経時的にプロットした。ヘモグロビン値のベースラインからの変化量は、エクリズマブと比較して、ペグセタコプランで有意に改善した（P<0.0001）。ベースラインからの変化量の調整平均はペグセタコプランで 2.37 g/dL、エクリズマブで−1.47 g/dL であり、その差は 3.84 g/dL（95%信頼区間：2.33～5.34）であった。

図 2.7.3-2　ヘモグロビン値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）の推移（APL2-302 試験：無作為化投与期間、ITT、MMRM モデル、輸血による打ち切りあり）



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

2.7.3.2.1.7.1.2　実測値及びベースラインからの変化量の比較（輸血による打ち切りの有無別）

無作為化投与期間のヘモグロビンの実測値及びベースラインからの変化量（輸血による打ち切りあり）を表 2.7.3-7 に示す。輸血後のデータの打ち切りの有無別の Week 16 時点のヘモグロビンの実測値及びベースラインからの変化量を表 2.7.3-13 に示す。主解析と比較し、輸血後のデータを打ち切った場合のヘモグロビンの実測値及びベースラインからの変化量の結果では、ペグセタコプラン群で平均値の増加が Week 2 から Week 16 まで一貫し、ベースラインからの平均変化量の差は Week 16 時点で 2.79 g/dL であった。同様に、輸血後のデータを打ち切らなかった場合のヘモグロビンの実測値及びベースラインからの変化量の結果でも、ペグセタコプラン群で平均値の増加が Week 2 から Week 16 まで一貫し、ベースラインからの平均変化量の差は Week 16 時点で 2.73 g/dL であった。

表 2.7.3-7　ヘモグロビンの実測値及びベースラインからの変化量
（APL2-302 試験：無作為化投与期間、ITT、輸血による打ち切りあり）

	Pegcetacoplan (N=41)			Eculizumab (N=39)		
Visit	n	Mean (SD) g/dL	CFB g/dL	n	Mean (SD) g/dL	CFB g/dL
Baseline	41	8.69 (1.075)	NA	39	8.68 (0.886)	NA
Week 2	40	11.91 (1.630)	3.18 (1.440)	38	9.49 (2.274)	0.76 (2.076)
Week 4	40	11.55 (1.619)	2.82 (1.376)	26	8.03 (1.264)	–0.82 (1.338)
Week 6	38	11.45 (2.008)	2.72 (1.650)	12	8.61 (1.391)	–0.32 (1.310)
Week 8	36	11.48 (1.863)	2.74 (1.701)	12	8.71 (0.763)	–0.37 (0.633)
Week 12	36	11.91 (1.538)	3.06 (1.513)	9	8.84 (1.228)	–0.39 (1.125)
Week 16	36	11.65 (1.885)	2.79 (2.030)	6	9.27 (0.841)	0.03 (0.437)

Abbreviations: CFB = change from baseline; ITT = intent-to-treat set; NA = not applicable; SD = Standard Deviation
Baseline is the average of measurements recorded before taking the first dose of Pegcetacoplan, which will include local and central lab values during the screening period.
All values after the intercurrent events during Randomized Controlled Period were set to missing.
This table summarizes data as observed with no imputation of missing data.
Sources: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.2.1.1.1

2.7.3.2.1.7.1.3　主要評価項目の感度解析

主要評価項目について、2 種類の感度解析（輸血前までのデータを用いた対照群のデータに基づくパターン補完及び Tipping Point 法に基づく補完）を行った（表 2.7.3-8）。これらの感度解析の結果から、主要評価項目の解析結果が裏付けられた。

表 2.7.3-8　感度解析：ヘモグロビン値のベースラインからの変化量（g/dL）の投与群間比較（APL2-302 試験：ITT）

	Estimate of LS mean difference (pegcetacoplan – eculizumab)	95% CI	*P* value
Control-based pattern imputation in the absence of transfusions			
Week 16	2.60	1.59 to 3.61	<.0001
Tipping point imputation in the absence of transfusions			
Week 16	1.57	0.10 to 3.05	.0368
Week 16	1.46	–0.10 to 3.01	.0658

Abbreviation: ITT = intent-to-treat set; LS = least-square.
Sources: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.2.1.2.1.1, Table 14.2.1.2.2.1

2.7.3.2.1.7.1.4　主要評価項目の補助解析

主要評価項目に対して 5 種類の補助解析を実施した（表 2.7.3-9 及び表 2.7.3-10）。いずれの解析結果からも、Week 16 時点のヘモグロビン値のベースラインからの平均変化量は、エクリズマブと比較してペグセタコプランで有意に改善しており、主解析結果と一貫した結論が得られた。実施した 5 種類の補助解析は以下のとおりであった。

- 輸血後のデータを打ち切らない、全データを用いた ITT を対象とした MMRM 解析：得られた全データを用いた解析の結果は、主要評価項目の解析結果と一貫していた。
- 中間事象までのデータを用いた mITT を対象とした Week 4 から中間事象までの MMRM 解析
- 中間事象までのデータを用いた PPS を対象とした MMRM 解析
- 中間事象までのデータを用いた治験完了者解析対象集団に対する MMRM 解析
- ITT を対象としたノンパラメトリック（ランダム抽出）検定に基づく共分散分析

表 2.7.3-9　ヘモグロビン値のベースラインからの変化量（g/dL）：全ての補助解析の結果の要約（APL2-302 試験：無作為化投与期間、MMRM モデル）

	Pegcetacoplan N = 41 LS mean (SE)	Eculizumab N = 39 LS mean (SE)	Difference (95% CI) in LS mean (vs eculizumab)	*P* value
Week 16 ITT set	2.37 (0.363)	–1.47 (0.666)	3.84 (2.33-5.34)	<.0001
Week 16 all available data	2.66 (0.253)	–0.03 (0.261)	2.69 (1.99-3.38)	<.0001
Week 16 mITT set	2.57 (0.356)	–0.26 (0.689)	2.83 (1.33-4.33)	.0004
Week 16 PP set	2.94 (0.287)	–1.31 (0.487)	4.25 (3.17-5.34)	<.0001
Week 16 completers set	2.63 (0.344)	–1.48 (0.629)	4.11 (2.70-5.52)	<.0001

Abbreviations: ITT = intent-to-treat set; LS = least-square; mITT = modified intent-to-treat set; MMRM = mixed-model repeated measures; PP = per-protocol.
Sources: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.2.1.1.2, Table 14.2.1.3.1, Table 14.2.1.3.2, Table 14.2.1.3.3, Table 14.2.1.3.4

表 2.7.3-10　ヘモグロビン値のベースラインからの変化量（g/dL）：投与群間差に関するノンパラメトリック検定（APL2-302 試験：ITT、無作為化投与期間中の中間事象後は最終測定値を使用）

Treatment estimate	Standard error	95% CI	P value
3.49	0.38	2.75-4.24	<.0001

Abbreviation: ITT = intent-to-treat set.
Source: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.2.1.3.5

2.7.3.2.1.7.2　重要な副次評価項目の解析

2.7.3.2.1.7.2.1　輸血回避割合の解析

最も重要な副次評価項目を輸血回避割合とし、無作為化投与期間中に治験実施計画書に規定した基準に基づき（第 2.7.3.2.1.1 項）輸血を必要としなかった被験者の割合と定義した（表 2.7.3-11）。ITT を対象に 16 週間の無作為化投与期間中に輸血を必要としなかった被験者数及び割合を評価した。エクリズマブに対するペグセタコプランの輸血回避割合の非劣性が示された。ペグセタコプラン群の 41 名中 35 名（85.4%）及びエクリズマブ群の 39 名中 6 名（15.4%）が無作為化投与期間中に輸血を必要としなかった（P<0.0001）。

表 2.7.3-11　輸血を必要としなかった被験者数の要約（APL2-302 試験：無作為化投与期間、ITT）

Transfusion avoidance	Pegcetacoplan (N = 41)	Eculizumab (N = 39)
Yes (no transfusion), n (%)	35 (85.4)	6 (15.4)
No, n (%)	6 (14.6)	33 (84.6)
Received at least one transfusion, n (%)[a]	5 (83.3)	33 (100)
Withdrew from the study without having had a transfusion, n (%)[a]	1 (16.7)	0
Difference in percentage (pegcetacoplan – eculizumab)		
Risk difference	0.6253	
95% CI	0.4830, 0.7677	
Nominal *P* value	<.0001	

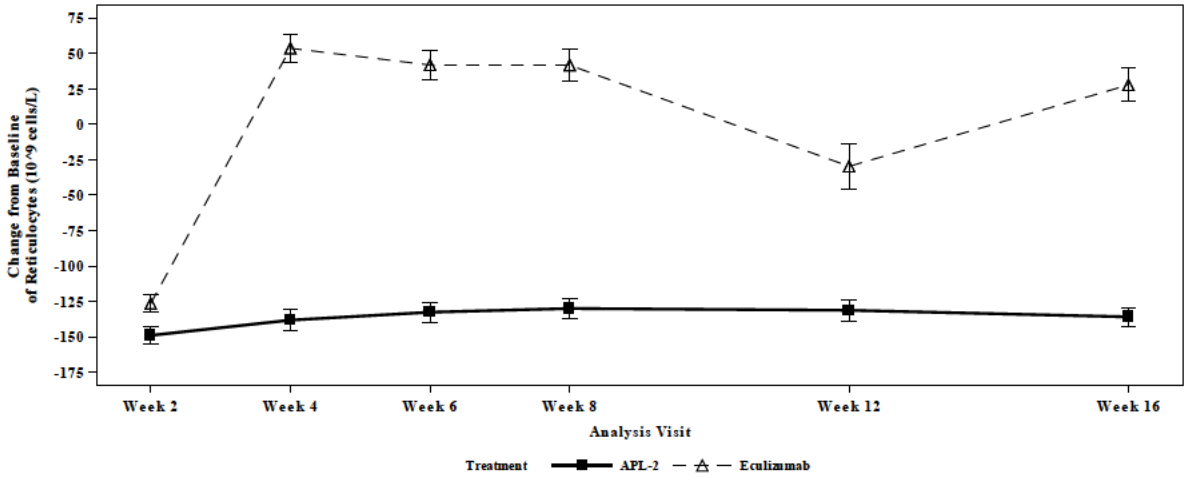
Abbreviations: ITT = intent-to-treat set; RCP = randomized controlled period.
a) Percentages are based on the number of subjects in “No” category for each column.
Notes: Transfusion avoidance is the proportion of subjects who did not require a transfusion during the RCP. Subjects who had more than one transfusion during the RCP are only counted once. Subjects who did not have a transfusion but withdrew before Week 16 were considered as having a transfusion in the analysis of transfusion avoidance. The 95% CI for difference in percentage between treatments is constructed using the stratified (Miettinen-Nurminen) method.
Source: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.2.2.1

2.7.3.2.1.7.2.2　網赤血球数の解析（MMRM モデル、輸血による打ち切りあり）

輸血回避割合の非劣性の確認後、ITT を対象に、輸血後のデータを打ち切った MMRM モデルを用いて、Week 16 時点の網赤血球数のベースラインからの変化量に関する非劣性を評価した。本解析結果を図 2.7.3-3 に示す。網赤血球数のベースラインからの変化量の調整平均の改善に関して、エクリズマブに対するペグセタコプランの非劣性が示された。網赤血球数の Week 16 時点

のベースラインからの変化量の調整平均は、ペグセタコプラン群で−135.82×10^9/L、エクリズマブ群で 27.79×10^9/L であり、その差は−163.61×10^9/L（95%信頼区間：−189.91～−137.30、P<0.0001）であった（表 2.7.3-12）。

図 2.7.3-3　網赤血球数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）の推移（APL2-302 試験：無作為化投与期間中、ITT、MMRM モデル、輸血による打ち切りあり）

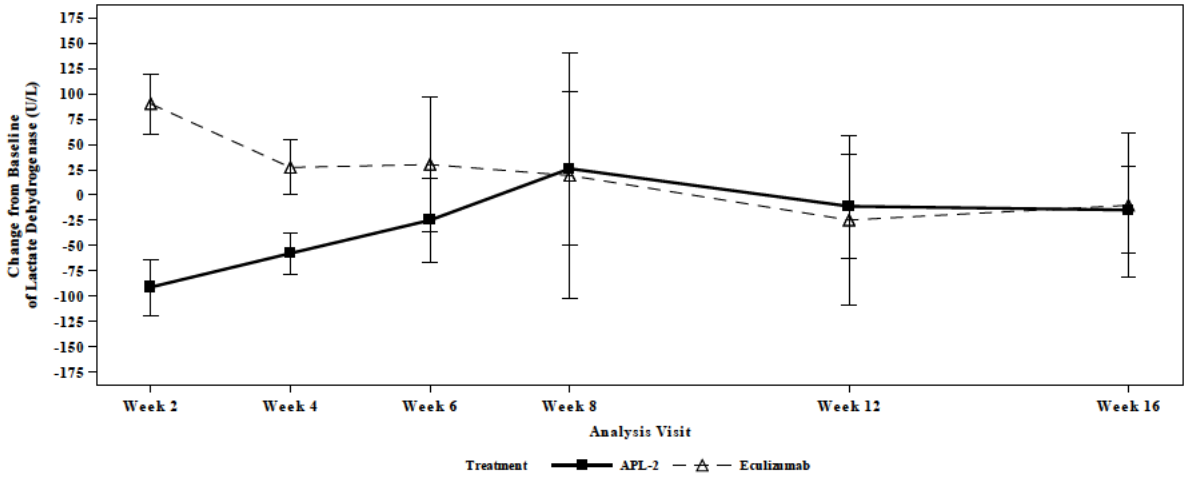


Abbreviations: APL-2 = pegcetacoplan; ITT = intent-to-treat set; LS = least-square; MMRM = mixed-model repeated measures.
Source: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Figure 14.2.3.2.1

2.7.3.2.1.7.2.3　LDH 値の解析（MMRM モデル、輸血による打ち切りあり）

輸血後のデータを打ち切った ITT を対象に、Week 16 までの LDH のベースラインからの変化量を、MMRM モデルを用いて解析した。本解析結果を図 2.7.3-4 に示す。LDH 値の Week 16 時点のベースラインからの変化量に関して、ペグセタコプランはエクリズマブに対する非劣性基準を満たさなかった。ベースラインからの変化量の調整平均はペグセタコプランで−14.76 U/L、エクリズマブで−10.12 U/L であり、その差は−4.63（95%信頼区間：−181.30～172.04、P=0.9557）であった（表 2.7.3-12）。

図 2.7.3-4　LDH 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）の推移（APL2-302 試験：無作為化投与期間中、ITT、MMRM モデル、輸血による打ち切りあり）

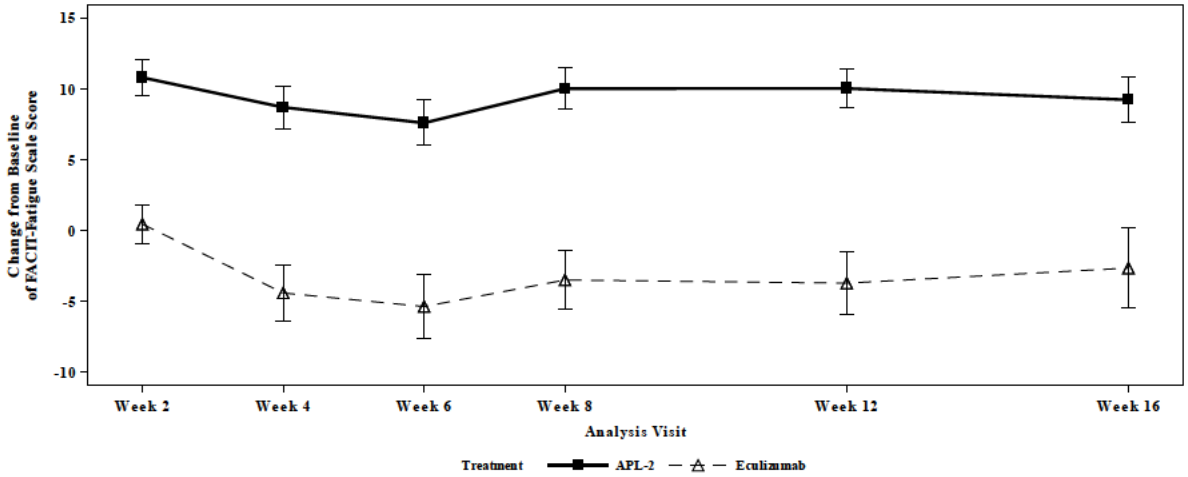


Abbreviations: APL-2 = pegcetacoplan; ITT = intent-to-treat set; LDH = lactate dehydrogenase; LS = least-square; MMRM = mixed-model repeated measures.
Source: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Figure 14.2.4.2.1

2.7.3.2.1.7.2.4　FACIT-Fatigue スコアの解析（MMRM モデル、輸血による打ち切りあり）

事前に規定していた階層的検定手順に従い非劣性の評価は実施しなかったが、Week 16 時点の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量に投与群間で顕著な差が認められた。輸血により打ち切った MMRM モデルを用いた FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3-5 に示す。Week 16 時点の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の調整平均は、ペグセタコプランで 9.22、エクリズマブで−2.65 であり、その差は 11.87（95%信頼区間：5.49～18.25、P=0.0005）であった。調整後の投与群間差の 95%信頼区間の下限は、事前に規定した非劣性マージンである−3 を上回った（表 2.7.3-12）。

図 2.7.3-5　FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）の推移（APL2-302 試験：無作為化投与期間、ITT、MMRM モデル、輸血による打ち切りあり）



Abbreviations: APL-2 = pegcetacoplan; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; ITT = intent-to-treat set; LS = least-square; MMRM = mixed-model repeated measures.
Source: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Figure 14.2.5.2.1

16 週間の有効性の重要な副次評価項目の結果を表 2.7.3-12 に要約する。輸血後のデータを打ち切った MMRM モデルを用いて、網赤血球数、LDH 値及び FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量を解析した。

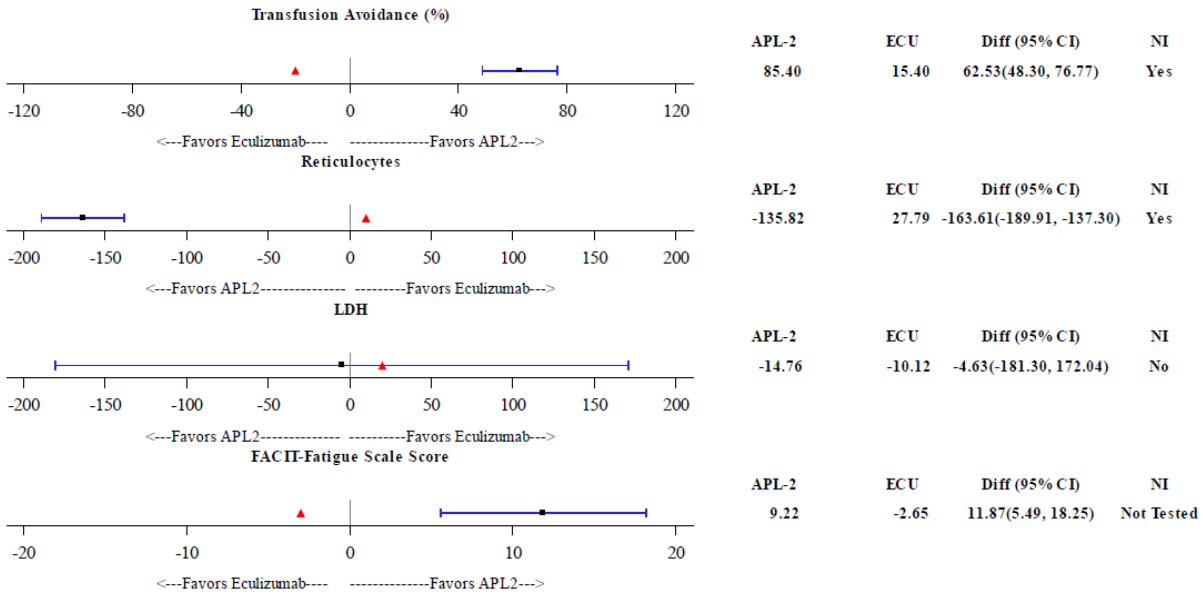
表 2.7.3-12　16 週間の重要な副次評価項目の結果（APL2-302 試験：ITT）

Parameter	Time point and statistics	Pegcetacoplan N = 41	Eculizumab N = 39	Treatment difference in LS mean pegcetacoplan – eculizumab Difference (95% CI)
Transfusion avoidance	Week 16, n (%)	35 (85.4)	6 (15.4)	0.6253 (0.4830 to 0.7677)
ARC, × 10^9/L	Baseline, mean (SD) CFB to Week 16, LS mean (SE)	217.52 (74.96) –135.82 (6.54)	216.15 (69.14) 27.79 (11.86)	–163.61 (–189.91 to–137.30)
LDH, U/L	Baseline, mean (SD) CFB to Week 16, LS mean (SE)	257.48 (97.65) –14.76 (42.71)	308.64 (284.84) –10.12 (71.03)	–4.63 (–181.30 to 172.04)
FACIT-Fatigue Scale score	Baseline, mean (SD) CFB to Week 16, LS mean (SE)	32.16 (11.38) 9.22 (1.61)	31.55 (12.51) –2.65 (2.82)	11.87 (5.49 to 18.25)

Abbreviations: ARC = absolute reticulocyte count; CFB = change from baseline; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; ITT = intent-to-treat set; LDH = lactate dehydrogenase; LS = least-square.
Sources: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.2.2.1, Table 14.2.3.1.1, Table 14.2.3.2.1, Table 14.2.4.1.1, Table 14.2.4.2.1, Table 14.2.5.1.1, Table 14.2.5.2.1.

有効性の重要な副次評価項目の非劣性マージン及び統計量を図 2.7.3-6 に示す。

図 2.7.3-6　輸血回避割合、網赤血球数、LDH 値及び FACIT-Fatigue スコアの非劣性マージン及び統計量のフォレストプロット（APL2-302 試験：無作為化投与期間、ITT）



Abbreviations: APL-2 = pegcetacoplan; ARC = absolute reticulocyte count; Diff = difference; ECU = eculizumab; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; ITT = intent-to-treat set; LDH = lactate dehydrogenase; LS = least-square; NI = noninferior.
Note: The red triangle represents noninferiority margin; the black square represents the mean.
Source: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Figure 14.2.5.4

2.7.3.2.1.7.3　無作為化投与期間中の Week 16 時点の重要な副次評価項目の実測値及びベースラインからの変化量の解析

重要な副次評価項目である網赤血球数、LDH 値及び FACIT-Fatigue スコアの実測値について、輸血後のデータを打ち切った場合（輸血による打ち切りあり）及び輸血後のデータを打ち切らなかった場合［輸血による打ち切りなし（全データ）］の両方で解析した結果を提示する。いずれの解析でも一貫した結果が得られた（表 2.7.3-13）。

2.7.3.2.1.7.3.1　実測値の解析（輸血による打ち切りあり）

重要な副次評価項目である網赤血球数、LDH 値及び FACIT-Fatigue スコアの実測値の解析結果（輸血による打ち切りあり）を表 2.7.3-13（2～7 列目）に示す。

網赤血球数の実測値及びベースラインからの変化量の結果（輸血による打ち切りあり）から、ペグセタコプラン群で網赤血球数が減少する傾向が裏付けられた。ペグセタコプラン群の Week 16 時点の網赤血球数の平均値は 77.65×10^9/L、ベースラインからの平均変化量は -142.75×10^9/L であった。エクリズマブ群の Week 16 時点の実測値の平均値は 220.00×10^9/L であり、ベースラインからの平均変化量は 11.67×10^9/L であった。

ベースラインの LDH の平均値は、ペグセタコプラン群（257.48 U/L）と比較して、エクリズマブ群で高かった（308.64 U/L）。LDH の平均値は Week 2 までにペグセタコプラン群で 163.49 U/L に低下、エクリズマブ群では 377.28 U/L に上昇した。Week 16 までの LDH 値の実測値（平均

値）は、両投与群で同程度であり、ペグセタコプラン群では 188.77 U/L、ベースラインからの平均変化量は−67.26 U/L、エクリズマブ群では 183.33 U/L、ベースラインからの平均変化量は−88.67 U/L であった。

FACIT-Fatigue スコアは、Week 16 時点でペグセタコプラン群では 11.41 改善し、エクリズマブ群では 5.83 悪化した。

2.7.3.2.1.7.3.2　実測値の解析（輸血による打ち切りなし）

無作為化投与期間中に得られた全データ（輸血による打ち切りなし）を用いて、Week 16 時点の重要な副次評価項目の実測値及びベースラインからの変化量について追加解析を実施した（表 2.7.3-13、8〜13 列目）。

網赤血球数の解析結果（輸血による打ち切りなし）は、輸血で打ち切られたデータと極めて類似していた。Week 16 時点のベースラインからの平均変化量（輸血による打ち切りあり）は、ペグセタコプラン群で−142.75×10^9/L、エクリズマブ群で 11.67×10^9/L であった。Week 16 時点のベースラインからの平均変化量（輸血による打ち切りなし）は、ペグセタコプラン群で−139.81×10^9/L、エクリズマブ群で 3.42×10^9/L であった。

LDH 値の解析（輸血による打ち切りなし）では、Week 16 時点のベースラインからの変化量はエクリズマブ群で上昇し（50.10 U/L）、ペグセタコプラン群で低下した（−66.43 U/L）。この結果は、輸血で打ち切られたデータの解析結果［ベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値）はエクリズマブ群で−88.67 U/L、ペグセタコプラン群で−67.26 U/L］と数値的に差があった。

FACIT-Fatigue スコアの解析（輸血による打ち切りなし）では、Week 16 時点のベースラインからの平均変化量は両投与群とも、輸血で打ち切られたデータとわずかに差が認められた。ただし、ペグセタコプラン群での改善の幅は両解析（輸血による打ち切りあり、輸血による打ち切りなし）とも 10 を超え、エクリズマブ群では両解析ともベースラインから悪化した。Week 16 時点のベースラインからの平均変化量（輸血による打ち切りあり）は、ペグセタコプラン群で 11.41、エクリズマブ群で−5.83 であった。Week 16 時点のベースラインからの平均変化量（輸血による打ち切りなし）は、ペグセタコプラン群で 10.34、エクリズマブ群で−1.35 であった。

表 2.7.3-13　16 週間の有効性の結果：実測値及びベースラインからの変化量（APL2-302 試験：ITT、輸血による打ち切りあり／なし）

	Censored for transfusion						Uncensored for transfusion					
	Pegcetacoplan (N = 41)			Eculizumab (N = 39)			Pegcetacoplan (N = 41)			Eculizumab (N = 39)		
	n	Mean (SD)	CFB	n	Mean (SD)	CFB	n	Mean (SD)	CFB	n	Mean (SD)	CFB
Hb, g/dL												
Baseline	41	8.69 (1.08)	NA	39	8.68 (0.89)	NA	41	8.69 (1.08)	NA	39	8.68 (0.87)	NA
Week 16	36	11.65 (1.89)	2.79 (2.03)	6	9.27 (0.84)	0.03 (0.44)	37	11.54 (1.96)	2.73 (1.99)	38	8.58 (0.96)	–0.15 (0.92)
ARC, × 10^9/L												
Baseline	41	217.52 (74.96)	NA	39	216.15 (69.14)	NA	41	217.52 (74.96)	NA	39	216.15 (69.14)	NA
Week 16	34	77.65 (26.86)	–142.75 (64.38)	6	220.00 (92.30)	11.67 (43.32)	35	77.14 (26.63)	–139.81 (65.76)	38	220.79 (88.73)	3.42 (51.03)
LDH, U/L												
Baseline	41	257.48 (97.65)	NA	39	308.64 (284.84)	NA	41	257.48 (97.65)	NA	39	308.64 (284.84)	NA
Week 16	35	188.77 (79.17)	–67.26 (105.02)	6	183.33 (28.79)	–88.67 (195.71)	36	189.11 (78.06)	–66.43 (103.63)	37	353.19 (477.50)	50.10 (301.16)
FACIT-Fatigue Scale score												
Baseline	41	32.16 (11.38)	NA	38	31.55 (12.51)	NA	41	32.16 (11.38)	NA	38	31.55 (12.51)	NA
Week 16	35	42.49 (8.83)	11.41 (9.11)	6	34.67 (16.35)	–5.83 (3.25)	36	41.81 (9.61)	10.34 (11.03)	37	30.62 (11.77)	–1.35 (8.73)

Abbreviations: ARC = absolute reticulocyte count; CFB = change from baseline; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; Hb = hemoglobin; ITT = intent-to-treat set; LDH = lactate dehydrogenase; NA = not applicable.
Sources: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.2.3.1.1, Table 14.2.1.1.3, Table 14.2.4.1.1, Table 14.2.3.1.4, Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.4.1.4, Table 14.2.5.1.1, Table 14.2.5.1.4

2.7.3.2.1.7.3.3　無作為化投与期間中の重要な副次評価項目のベースラインからの変化量（MMRM モデル、輸血による打ち切りなし）

MMRM モデルを用いて、無作為化投与期間中のベースラインからの変化量に関する重要な副次評価項目の追加解析（輸血による打ち切りなし）を実施した（表 2.7.3-14）。これらの解析結果からも、重要な副次評価項目の主解析の結果が裏付けられた。

ペグセタコプラン群の Week 16 時点のベースラインからの変化量（輸血による打ち切りなし）は、輸血で打ち切られたデータと同程度であったが（表 2.7.3-12）、網赤血球数及び FACIT-Fatigue スコアは、輸血で打ち切らなかったデータと比較して、数値的に差があり、その差は主にエクリズマブ群で認められた。網赤血球数及び FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量（輸血による打ち切りなし）は、輸血で打ち切られたデータと同程度ではなかった。

輸血で打ち切らなかったデータを用いた場合でも、全体的な LDH 値の解釈は変わらなかったが、LDH 値の両投与群間の数値的な差は、MMRM 解析（輸血による打ち切りあり）の結果と比較して、輸血による打ち切りなしの結果で大きかった（表 2.7.3-12）。

MMRM モデルを用いた重要な副次評価項目の解析結果（輸血による打ち切りなし）を表 2.7.3-14 に示す。

表 2.7.3-14　16 週間の重要な副次評価項目の結果（APL2-302 試験：ITT、MMRM モデル、輸血による打ち切りなし）

Parameter	Time point and statistics	Pegcetacoplan N = 41	Eculizumab N = 39	Treatment difference in LS mean pegcetacoplan – eculizumab Difference (95% CI)
ARC, × 10^9/L	Baseline, mean (SD) CFB to Week16, LS mean (SE)	217.52 (74.96) –132.54 (9.02)	216.15 (69.14) 4.42 (9.15)	–136.96 (–161.87 to –112.05)
LDH, U/L	Baseline, mean (SD) CFB to Week16, LS mean (SE)	257.48 (97.65) –43.44 (40.55)	308.64 (284.84) 41.73 (39.61)	-85.17 (-192.91 to 22.57)
FACIT-Fatigue Scale score	Baseline, mean (SD) CFB to Week16, LS mean (SE)	32.16 (11.38) 9.65 (1.41)	31.55 (12.51) –1.69 (1.47)	11.34 (7.47 to 15.22)

Abbreviations: ARC = absolute reticulocyte count; CFB = change from baseline; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; Hb = hemoglobin; ITT = intent-to-treat set; LDH = lactate dehydrogenase; LS = least-square; MMRM = mixed-model repeated measures.
Sources: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.2.3.1.4, Table 14.2.3.2.4, Table 14.2.4.1.4, Table 14.2.4.2.4, Table 14.2.5.1.4, Table 14.2.5.2.4

2.7.3.2.1.7.4　追加の副次評価項目の解析

無作為化投与期間中（Week 16 時点）のその他の副次評価項目として、間接型ビリルビン値、ハプトグロビン値、LASA スコア及び QLQ-C30 スコアのベースラインからの変化量（MMRM モデル）を表 2.7.3-15 に示す。

その他の副次評価項目の解析結果から、主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析結果が裏付けられた。

間接型ビリルビン値のベースラインからの変化量は、エクリズマブ群よりもペグセタコプラン群で大きかったが、ハプトグロビン値については投与群間で明らかな差はなかった。

LASA スコアのベースラインからの変化量は、エクリズマブ群よりもペグセタコプラン群で大きかった。ペグセタコプラン群とエクリズマブ群との比較では、ITT を対象に輸血で打ち切られたデータを用いた LASA スコアの最小二乗平均値の差は Week 16 時点で 59.10（95%信頼区間：16.88～101.32）であった。

ペグセタコプラン群では、EORTC QLQ-C30 全般的健康状態／QOL 基準［最小二乗平均値の差：18.62（95%信頼区間：0.12～37.13）］及び疲労症状尺度スコア［最小二乗平均値の差：−20.74（95%信頼区間：−35.29～−6.19）］で、臨床的に意味があると考えられる 10 を超える改善（Cocks et al. 2008）が認められた（表 2.7.3-15）。ペグセタコプランを投与した被験者の疲労症状尺度スコアの改善は、FACIT-Fatigue スコアで認められた改善の裏付けとなっている。さらに、以下の機能及び症状評価尺度スコアでも、エクリズマブ群と比較して 10 の改善が認められた。各評価尺度スコアの最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は、身体機能で 12.86（4.86～20.86）、日常役割機能で 24.43（8.84～40.01）、社会的機能で 11.27（–2.38～24.92）、呼吸困難症状で–14.57（–29.90～0.76）であった。

ペグセタコプラン群に対して必要とされた濃厚赤血球輸血単位数は、エクリズマブ群と比較して少なかった［平均値は、それぞれ 0.6 及び 5.1（95%信頼区間：2.0～4.0）］。

表 2.7.3-15　その他の副次評価項目（間接型ビリルビン値、LASA スコア、ハプトグロビン値及び QLQ-C30 スコア）の結果：Week 16 時点のベースラインからの変化量（APL2-302 試験：無作為化投与期間、ITT、MMRM モデル）

		Pegcetacoplan N = 41	Eculizumab N = 39	Treatment difference in LS mean pegcetacoplan – eculizumab Difference (95% CI)
Indirect bilirubin, µmol/L	Baseline, mean (SD) Week 16, LS mean (SE)	34.65 (28.492) –17.78 (2.727)	32.89 (22.967) 4.15 (4.477)	–21.93 (–32.49 to –11.36)
LASA score	Baseline, mean (SD) Week 16, LS mean (SE)	161.0 (67.99) 49.38 (10.189)	156.7 (61.27) –9.72 (18.988)	59.10 (16.88 to 101.32)
Haptoglobin, g/dL	Baseline, mean (SD) Week 16, LS mean (SE)	0.144 (0.1253) –0.02 (0.033)	0.125 (0.1163) 0.12 (0.063)	–0.14 (–0.28 to –0.01)
QLQ-C30	Global Health Status/QoL Baseline, mean (SD) Week 16, LS mean (SE)	56.30 (20.39) 15.91 (3.64)	56.53 (20.24) –2.71 (8.52)	18.62 (0.12 to 37.13)
	Fatigue Baseline, mean (SD) Week 16, LS mean (SE)	49.59 (29.09) –22.93 (3.32)	50.29 (24.74) –2.18 (6.64)	–20.74 (–35.29 to –6.19)

Abbreviations: ITT = intent-to-treat set; LASA = Linear Analogue Scale Assessment; LS = least-square; MMRM = mixed-model repeated measures; QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Core 30 Scale; QoL = quality of life.
Note: Model includes treatment + baseline value + analysis visit + stratum + analysis visit × treatment.
Sources: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.2.6.1.1, Table 14.2.6.2.1, Table 14.2.9.1.1, Table 14.2.9.2.1, Table 14.2.8.1.1, Table 14.2.8.2.1, Table 14.2.10.1.1, Table 14.2.10.2.1

事前に規定した副次評価項目であるヘモグロビン値改善、ヘモグロビン値正常化及び網赤血球数正常化の解析結果からも、主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果が裏付けられた。

ヘモグロビン値改善（Week 16 時点でのベースラインからのヘモグロビン値の上昇が 1 g/dL 以上と定義）を達成した被験者は、ペグセタコプラン群では 31 名（75.6%）であり、エクリズマブ群ではいなかった。ヘモグロビン値改善を達成した被験者の割合の差（ペグセタコプラン対エクリズマブ）は 0.67（95%信頼区間：0.55～0.80）であった。

ヘモグロビン値正常化［Week 16 時点でのヘモグロビン値が基準範囲（男女別）の下限値以上と定義］を達成した被験者は、ペグセタコプラン群では 14 名（34.1%）であり、エクリズマブ群ではいなかった。ヘモグロビン値正常化を達成した被験者の割合の差（ペグセタコプラン対エクリズマブ）は 0.30（95%信頼区間：0.15～0.46）であった。

網赤血球数正常化（Week 16 時点での網赤血球数が ULN 未満と定義）を達成した被験者は、ペグセタコプラン群で 32 名（78.0%）、エクリズマブ群で 1 名（2.6%）であった。網赤血球数正常化を達成した被験者の割合の差（ペグセタコプラン対エクリズマブ）は 0.66（95%信頼区間：0.53～0.80）であった。

2.7.3.2.1.7.4.1　濃厚赤血球輸血単位

無作為化投与期間中、ペグセタコプラン群で必要とした濃厚赤血球輸血単位数は、エクリズマブ群と比較して少なかった。濃厚赤血球輸血単位数の平均値は、ペグセタコプラン群で 0.6、エクリズマブ群で 5.1 であった（95%信頼区間：2.0～4.0）（表 2.7.3-16）。

過去 12 ヵ月間濃厚赤血球輸血を受けていない被験者の濃厚赤血球輸血回数の平均値は、ペグセタコプラン群で 0.4、エクリズマブ群で 1.5 であった。過去 12 ヵ月間に 1 回以上濃厚赤血球輸血を受けた被験者の当該期間の濃厚赤血球輸血回数の平均値は、ペグセタコプラン群で 0.7、エクリズマブ群で 6.3 であった。

無作為化投与期間中の濃厚赤血球輸血回数合計の平均値は、ペグセタコプラン群（0.3 回）と比較して、エクリズマブ群（2.4 回）で多かった（表 2.7.3-16）。

mITT を対象とした解析結果でも、同様の結果が認められた。

表 2.7.3-16　濃厚赤血球輸血の単位及び回数
（APL2-302 試験：無作為化投与期間、ITT、輸血による打ち切りあり）

Statistics	Pegcetacoplan (N = 41)	Eculizumab (N = 39)
Number of PRBC units transfused[a]		
Total units	26	198
Mean (SD)	0.6 (2.03)	5.1 (5.60)
Median	0.0	3.0
Min, max	0, 11	0, 27
95% CI	2.0, 4.0	
Number of PRBC units transfused by number of transfusions in the past 12 months		
Number of transfusions in the past 12 months = 0		
n	10	10
Mean (SD)	0.4 (1.26)	1.5 (1.08)
Median	0.0	2.0
Min, max	0, 4	0, 3
Number of transfusions in the past 12 months > 0		
n	31	29
Mean (SD)	0.7 (2.24)	6.3 (6.00)
Median	0.0	6.0
Min, max	0, 11	0, 27
Total number of PRBC transfusions		
Mean (SD)	0.3 (1.06)	2.4 (2.50)
Median	0.0	1.0
Min, max	0, 6	0, 11
95% CI	1.0, 2.0	

Abbreviations: ITT = intent-to-treat set; max = maximum; min = minimum; PRBC = packed red blood cell.
a) This table includes Subject [redacted], who discontinued before receiving a transfusion.
Notes: Subjects who withdrew during the randomized controlled period before Week 16 had their number of units of PRBC estimated from the duration they were in the study (ie, number per week × duration of endpoint). Hence, the analysis of this endpoint equated to an analysis of the frequency of transfusions. Wilcoxon rank sum test *P* value for the comparison between treatments is based on median using stratified nonparametric analysis. The 95% CI is constructed using Hodges-Lehmann Estimation of Location Shift.
Sources: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.2.11.1.1, Table 14.2.11.1.3, Table 14.2.11.2.1

2.7.3.2.1.7.4.2　主要評価項目の追加解析

割付層及び部分集団別の解析を含むヘモグロビン値の追加解析を実施した。これらの解析結果の詳細については第 2.7.3.3.6 項に示した。

さらに、ヘモグロビン値の変化量のカテゴリカル解析として、閾値（0 g/dL 以下、0 g/dL 超 1 g/dL 未満、1 g/dL 以上 2 g/dL 未満、2 g/dL 以上）を達成した被験者の数及び割合を評価した。Week 16 時点でヘモグロビン値のベースラインからの変化量が 2 g/dL 以上の被験者は、ペグセタコプラン群で 25 名（61%）であり、エクリズマブ群ではいなかった。Week 16 時点のベースラインからの変化量は、エクリズマブ群 6 名中 3 名で 0 g/dL 以下、残りの 3 名で 0 g/dL 超 1 g/dL 未満であった。ペグセタコプラン群では、Week 16 時点のベースラインからの変化量は、残りの被験者のうち 6 名（14.6%）が 1 g/dL 以上 2 g/dL 未満、3 名（7.3%）が 0 g/dL 超 1 g/dL 未満、2

名（4.9%）が 0 g/dL 以下であった。mITT を対象に同様の解析を実施したが、その結果は同様であった。

2.7.3.2.1.7.4.3 重要な副次評価項目の追加解析

2.7.3.2.1.7.4.3.1 LDH 値正常化

輸血で打ち切られたデータを用いて、ITT を対象に LDH 値正常化（ULN 以下と定義）を評価した。Week 16 時点で LDH 値が基準範囲の上限以下の場合に、LDH 値正常化を達成したとみなした。LDH 値正常化は、ペグセタコプラン群の大部分（70.7%）の被験者に認められたが、エクリズマブ群では LDH 値正常化を達成したのは 6 名（15.4%）のみであった。

2.7.3.2.1.7.4.3.2 FACIT-Fatigue スコアの 3 以上の改善

重要な副次評価項目である FACIT-Fatigue スコアの追加解析として、臨床的に意味がある変化量と考えられる 3 以上の改善（Cella et al. 2002）が認められた被験者について評価した。
FACIT-Fatigue スコアが 3 以上改善した被験者数は、エクリズマブ群と比較して、ペグセタコプラン群で多かった（ペグセタコプラン群 73.2%、エクリズマブ群 0%）。

2.7.3.2.1.7.4.4 事後解析

2.7.3.2.1.7.4.4.1 ヘモグロビン値安定化

事前に規定した主要な解析には含まれていないが、事後解析として Week 16 時点でのヘモグロビン値安定化の解析を実施した。輸血で打ち切られたデータを用い、ベースラインから Week 16 時点までヘモグロビン値が 1 g/dL を超えて低下していない場合に、ヘモグロビン値安定化を達成したとみなした。Week 16 時点では、ペグセタコプラン群の 35 名（85.4%）及びエクリズマブ群の 6 名（15.4%）がヘモグロビン値安定化を達成した。ヘモグロビン値安定化を達成した被験者の割合の差（ペグセタコプラン対エクリズマブ）は、0.6253（95%信頼区間：0.4830～0.7677）であった。

2.7.3.2.1.7.4.4.2 ブレイクスルー溶血

LDH 値に基づく基準及び有害事象用語に従い、ブレイクスルー溶血の発生率も事後解析として評価した（表 2.7.3-17）。本解析は安全性解析であったが、ブレイクスルー溶血が発作性夜間ヘモグロビン尿症の重要な臨床的マーカーであることを考慮に入れると、本項にも関連すると考えられる。ブレイクスルー溶血は、治療により LDH 値が ULN の 1.5 倍未満に低下した後に、ULN の 2 倍以上に上昇し、血管内溶血［疲労、ヘモグロビン尿、腹痛、息切れ（呼吸困難）、貧血（ヘモグロビン値<10 g/dL）、血栓症などの重大血管イベント、嚥下障害又は勃起不全］の新規症状若しくは徴候、又は症状若しくは徴候の悪化が 1 つでも認められた場合と定義した。

最初に、LDH 値が低下した後に ULN の 2 倍以上に上昇した被験者数を判定した。ペグセタコプラン群では 5 名（12.2%）、エクリズマブ群では 14 名（35.9%）がこの基準を満たした。上記基準を満たす LDH 値上昇中に、ペグセタコプラン群で 2 名（4.9%）、クリズマブ群で 13 名（33.3%）に、1 つ以上の血管内溶血の症状又は徴候（新規及び悪化を含む）が認められた。

したがって、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）である溶血、並びに上記定義によるブレイクスルー溶血の発生頻度は、エクリズマブ群と比較してペグセタコプラン群で低かった。

表 2.7.3-17　事後解析：ブレイクスルー溶血
（APL2-302 試験：無作為化投与期間、安全性解析対象集団）

	Statistic	Pegcetacoplan (N = 41)	Eculizumab (N = 39)	Total (N = 80)
LDH elevated, after prior reduction				
Yes	n (%)	5 (12.2)	14 (35.9)	19 (23.8)
No	n (%)	36 (87.8)	25 (64.1)	61 (76.3)
Any hemolytic sign or symptom while LDH elevated				
Yes	n (%)	2 (4.9)	13 (33.3)	15 (18.8)
No	n (%)	3 (7.3)	1 (2.6)	4 (5.0)

Abbreviations: LDH = lactate dehydrogenase; ULN = upper limit of normal.
Notes: ULN = 226 U/L for all subjects. Elevated LDH is defined as LDH ≥2 × the ULN. LDH reduction is defined as LDH <1.5 × the ULN. Hemolytic signs or symptoms include new or worsening symptom or sign of intravascular hemolysis (fatigue, hemoglobinuria, abdominal pain, dyspnea), anemia, or major adverse vascular event.
Source: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 15.37

2.7.3.2.1.7.5　PD 評価の結果

いずれの投与群でも、PNH 単球の比率のベースラインからの変化量はわずかであった。ペグセタコプラン群では、Week 16 時点の PNH 単球の比率の平均値は 95.38%であり、Week 2 から Week 16 までのベースラインからの平均変化量の範囲は–0.09%～1.03%であった。エクリズマブ群では、Week 16 時点の PNH 単球の比率の平均値は 96.60%であり、Week 2 から Week 16 までのベースラインからの平均変化量の範囲は 0.39%～1.59%であった。

ペグセタコプラン群の PNH タイプ III 赤血球の割合の平均値は、ベースラインでは 46.581%であり、Week 16 時点には 91.337%に上昇し、ベースラインからの平均変化量は 42.738%であった。エクリズマブ群の PNH タイプ III 赤血球の割合の平均値は、ベースラインでは 50.276%であり、Week 16 時点には 46.044%に低下し、ベースラインからの平均変化量は–3.509%であった。

ペグセタコプラン群では、PNH 赤血球のクローン分布の和（赤血球全体の PNH タイプ II+III の割合）の平均値は Week 16 に近づくにつれ、95%に近づいた。これは、ペグセタコプランの反復投与により溶血が抑制され、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の PNH タイプ II 及び III 細胞を保護している可能性を示している。

ペグセタコプラン群では PNH タイプ II 及び III 赤血球への C3 沈着が減少したが、エクリズマブ群では C3 沈着の減少は認められなかった。ベースラインの PNH タイプ II 及び III 赤血球への C3 沈着の割合の平均値は、ペグセタコプラン群で 17.728%、エクリズマブ群で 19.820%であった。Week 16 時点での PNH タイプ II 及び III 赤血球への C3 沈着の割合の平均値は、ペグセタコプラン群で 0.195%、エクリズマブ群で 16.944%であった。Week 16 までのベースラインからの変化量は、ペグセタコプラン群で–17.944%、エクリズマブ群で–3.156%であった。したがって、PNH タイプ II 及び III 赤血球への C3 沈着は、ペグセタコプラン投与下ではわずかであったが、エクリ

ズマブ投与下では持続した。PNH 赤血球は C3 沈着によりオプソニン化及び血管外溶血の影響を受けやすくなるため、これらのデータから、ペグセタコプランが PNH タイプ II 及び III 細胞を補体媒介性血管外溶血から保護することが示唆された。

追加の PD 評価の詳細な結果は第 2.7.2 項に、全ての PD 評価の結果は APL2-302 試験治験総括報告書（16 週）第 11.4 項に記述した。

2.7.3.2.1.7.6　APL2-302 試験の無作為化投与期間の結果の要約

APL2-302 試験により、主要評価項目としたヘモグロビン値の改善について、週 2 回のペグセタコプラン 1080 mg 皮下投与がエクリズマブ投与に対して優越性を示すことが実証された。ペグセタコプランとエクリズマブとのヘモグロビン値の調整平均の差は Week 16 時点で 3.84 g/dL であり、統計学的に有意であった（P<0.0001）。臨床的に意味があり、統計学的に有意な本結果は、事前に規定した全ての感度解析及び補助解析により確認された。

重要な副次評価項目とした輸血回避割合及び網赤血球数の非劣性も達成された。ペグセタコプラン群で 85.4%、エクリズマブ群で 15.4%の被験者が輸血を必要とせず、ペグセタコプランのエクリズマブに対する非劣性が認められた（P<0.0001）。網赤血球数のベースラインからの変化量でもエクリズマブに対するペグセタコプランの非劣性が確認され、調整平均の差は–163.6×10^9/L（95%信頼区間：–189.91～–137.30×10^9/L、P<0.0001）であった。

LDH 値については、事前に規定した解析でエクリズマブに対する非劣性は達成されなかったが、輸血で打ち切られていないデータ［輸血による打ち切りなし（全データ）］を用いて LDH 値を比較したところ、Week 16 時点の LDH 値の平均値は、エクリズマブ群（353 U/L）と比較して、ペグセタコプラン群（189 U/L）で低かった。ペグセタコプラン群の大多数（70.7%）が LDH 値正常化を達成したが、エクリズマブ群では LDH 値正常化を達成した被験者は 6 名（15.4%）のみであった。

FACIT-Fatigue スコアについては、事前に規定していた階層的検定に従い非劣性を評価しなかったが、ペグセタコプラン群では Week 16 時点のスコアが 10 近く改善した。Week 16 時点での FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量は、エクリズマブ群と比較して、ペグセタコプラン群では臨床的に意味があった（ペグセタコプラン群：9.22、エクリズマブ群：–2.65）。さらに、FACIT-Fatigue スコアでも、臨床的に意味がある 3 以上の改善（Cella et al. 2002）を達成した被験者は、ペグセタコプラン群で多かった（ペグセタコプラン群：73%、エクリズマブ群：0%）。

PD 評価の結果（PNH 赤血球クローンサイズ及び PNH 赤血球への C3 沈着）から、ペグセタコプランが PNH タイプ II 及び III 赤血球を血管内溶血及び血管外溶血から保護するという薬力学的エビデンスを得ることができた。特に、PNH タイプ II 及び III 赤血球への C3 沈着の消失により、ペグセタコプランが PNH 赤血球を血管外溶血から保護するというエビデンスが示された。ペグセタコプラン群の PNH 赤血球クローンサイズがエクリズマブ群よりも大きいことは、エクリズマブと比較してペグセタコプラン投与による PNH 赤血球の生存期間の方が長いことを示唆する。

以上より、週 2 回のペグセタコプラン 1080 mg 皮下投与により、関連する臨床的有効性の指標に対する一貫性した意味のある効果が認められた。ペグセタコプラン投与により、発作性夜間

ヘモグロビン尿症の主要な血液学的症状が改善され、濃厚赤血球輸血の必要性が減少し、患者報告による疲労症状が改善され、血管内溶血及び血管外溶血が制御されることが実証された。これらの結果から、発作性夜間ヘモグロビン尿症に対するペグセタコプラン投与により、C5 阻害薬を上回る臨床的に意味がある統計学的に有意な治療効果を示すという強固なエビデンスが得られた。

2.7.3.2.1.8　有効性の結果—ベースラインから Week 48 まで

APL2-302 試験のベースラインから Week 48 までの全ての有効性の結果、及び非盲検投与期間中（Week 17 から Week 48 まで）の有効性の結果は、APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 11 項に示した。

APL2-302 試験の治験デザインを図 2.7.3-1 に、各投与群の説明を表 2.7.3-4 に示した。

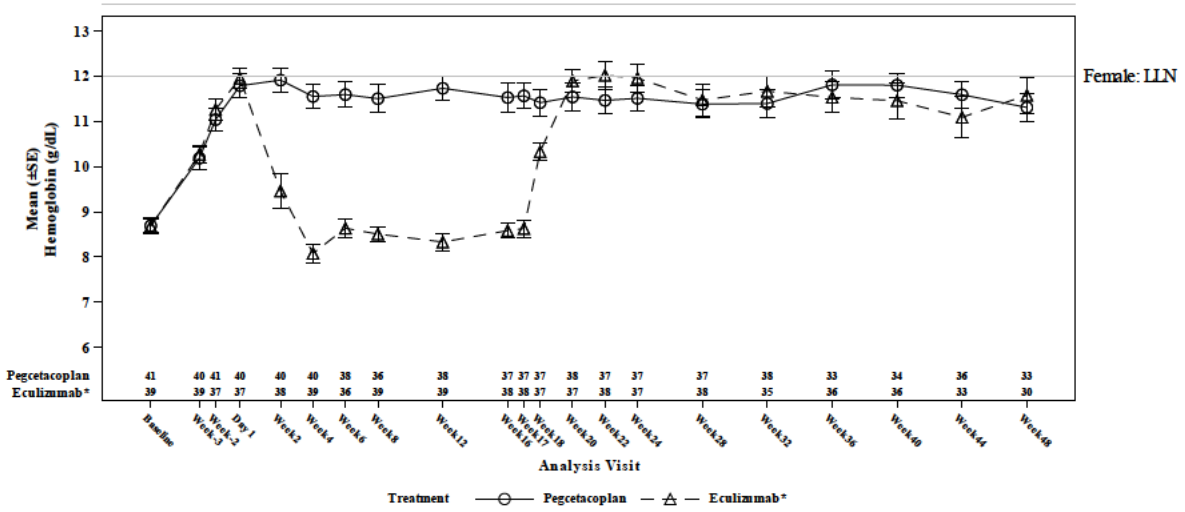
2.7.3.2.1.8.1　Week 48 におけるベースラインからのヘモグロビン値の変化量解析

ITT を対象とした投与群別のヘモグロビン値の実測値及びベースラインからの変化量は、APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 14.2.1.1.6.4.1、図 2.7.3-7 及び図 2.7.3-8 に示した。いずれの投与群でも、Week 48 時点でベースラインからのヘモグロビン値の上昇が認められ、上昇の幅は同程度であった。ペグセタコプラン単独投与により、無作為化投与期間中に認められたヘモグロビン値の上昇は、ペグセタコプラン継続群で Week 48 まで持続し、エクリズマブ／ペグセタコプラン群では Week 20（非盲検導入投与期間の終了時）時点と早期から同程度の上昇が認められ、Week 48 まで持続した。

Week 48 時点のヘモグロビン値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）を以下に示す。

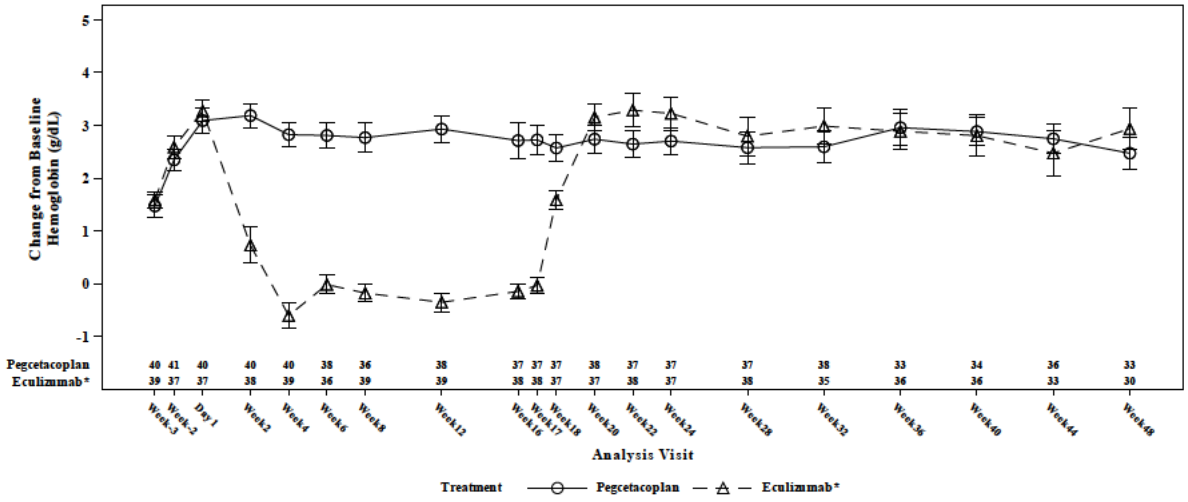
- ペグセタコプラン継続群（33 名）: 2.47（1.72）g/dL
- エクリズマブ／ペグセタコプラン群（30 名）: 2.93（2.09）g/dL

図 2.7.3-7　ヘモグロビンの実測値（平均値±標準誤差）（APL2-302 試験：ITT）



Abbreviations: ITT = intent-to-treat set; LLN = lower limit of normal; OLP = open-label period.
Notes: Both treatment groups were in run-in period from Week –3 to Day 1. Only eculizumab subjects were in run-in period from Week 17 to Week 20.
* Eculizumab: 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. Baseline is the average of measurements recorded before taking the first dose of pegcetacoplan, which will include local and central laboratory test values during the screening period. For central laboratory, hemoglobin (g/dL) limit ranges were (12, 16) for female subjects and (13.6, 18) for male subjects.
Source: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Figure 14.2.1.1.6.4.1.1

図 2.7.3-8　ヘモグロビン値のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）（APL2-302 試験：ITT）



Abbreviations: ITT = intent-to-treat set; OLP = open-label period.
Notes: Both treatment groups were in run-in period from Week –3 to Day 1. Only eculizumab subjects were in run-in period from Week 17 to Week 20.
* Eculizumab: 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. Baseline is the average of measurements recorded before taking the first dose of pegcetacoplan, which will include local and central laboratory test values during the screening period.
Source: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Figure 14.2.1.1.6.4.1.2

2.7.3.2.1.8.2　Week 48 時点のヘモグロビン値改善（1 g/dL 以上）の事後解析

事後解析として、Week 48 時点でのヘモグロビン値改善を評価した。ITT を対象とした Week 48 時点でヘモグロビン値改善が認められた被験者数及び割合は、APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 14.2.1.7.3.2.1 に示した。ヘモグロビン値改善（輸血なしでベースラインからの増加が 1 g/dL 以上と定義）を達成した被験者は、ペグセタコプラン継続群で 24 名（58.5%）、エクリズマブ／ペグセタコプラン群で 25 名（64.1%）であった。

2.7.3.2.1.8.3　Week 48 時点のヘモグロビン値正常化の事後解析

事後解析として、Week 48 時点でのヘモグロビン値正常化を評価した。ITT を対象とした輸血なしに Week 48 時点でヘモグロビン値正常化が認められた被験者数及び割合は、APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 14.2.1.7.7.2.1 に示した。ヘモグロビン値正常化は、Week 48 時点でヘモグロビン値が性別の基準範囲の下限を超えていると定義された。ヘモグロビン値正常化を達成した被験者は、ペグセタコプラン継続群では 10 名（24.4%）、エクリズマブ／ペグセタコプラン群では 12 名（30.8%）であった。

2.7.3.2.1.8.4　Week 48 時点のヘモグロビン値安定化の事後解析

事後解析として、Week 48 時点でのヘモグロビン値安定化を評価した。ITT を対象とした輸血なしに Week 48 時点でヘモグロビン値安定化が認められた被験者数及び割合は、APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 14.2.1.7.8.2.1 に示した。ヘモグロビン値安定化は、輸血をしない状

態でヘモグロビン値のベースラインからの低下が 1 g/dL を上回らないと定義した。ヘモグロビン値安定化を達成した被験者は、ペグセタコプラン継続群で 28 名（68.3%）、エクリズマブ／ペグセタコプラン群で 26 名（66.7%）であった。

2.7.3.2.1.8.5 Week 48 時点での輸血回避の解析

事後解析として、輸血回避割合を評価した。ITT を対象とした輸血を必要としなかった被験者数は、APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 14.2.2.5.2.1 に示した。輸血回避割合は、輸血を必要としなかった被験者の投与群別の割合として定義された。

輸血回避割合の結果は以下のとおりであった。

- ペグセタコプラン継続群（41 名）: 30 名（73.2%）が、ペグセタコプラン単独投与期間中に輸血を必要としなかった（48 週間）。
- エクリズマブ／ペグセタコプラン群（39 名）: 28 名（71.8%）が、ペグセタコプラン単独投与期間中に輸血を必要としなかった（28 週間）。

2.7.3.2.1.8.6 Week 48 時点での輸血状況改善の事後解析

ベースラインの輸血歴（Day –28 以前の 12 ヵ月以内）をペグセタコプラン投与期間（導入投与期間を含む）中の輸血状況と比較する事後解析も実施した。輸血状況の改善は、ペグセタコプラン投与中の濃厚赤血球輸血回数が Day –28 以前の 12 ヵ月以内の輸血回数よりも少ないとして定義された。ペグセタコプラン単独投与による治療期間がペグセタコプラン継続群とエクリズマブ／ペグセタコプラン群では異なるため、輸血状況改善はペグセタコプラン継続群でのみ評価した。

ITT を対象とした治験期間中に輸血状況の改善が認められた被験者数及び割合を表 2.7.3-18 及び APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 14.2.2.5.3.1 に示した。ペグセタコプラン継続群（41 名）では、2 名（4.9%）を除く全ての被験者で改善あり［30 名（73.2%）］又はベースライン時の必要性から変化なし［9 名（22.0%）］という結果であった。しかしながら、ベースライン時の必要性から変化がない被験者（9 名）では、全ての被験者でベースラインの輸血回数が 0 であり、ペグセタコプラン投与中の輸血回数が 0 であった。

表 2.7.3-18 治験期間中に輸血状況の改善が認められた被験者数及び割合（APL2-302 試験、ITT）

Transfusion improvement	Statistics	Pegcetacoplan group N = 41
Yes	n (%)	30 (73.2)
No	n (%)	2 (4.9)
No change	n (%)	9 (22.0)

Abbreviations: ITT = intent-to-treat set; OLP = open-label period; PRBC = packed red blood cell; RCP = randomized controlled period.
Notes: Transfusion improvement is yes when the PRBC transfusion count while on pegcetacoplan was lower than the transfusion count within 12 months prior to Day −28. Subjects in the pegcetacoplan group were on pegcetacoplan during run-in, RCP, and OLP.
Source: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.2.2.5.3.1

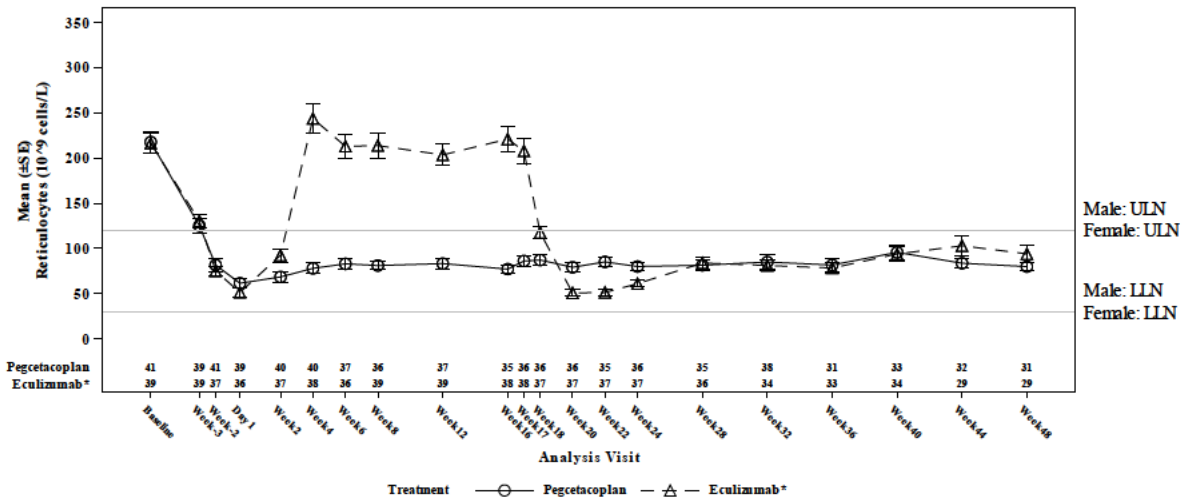
2.7.3.2.1.8.7　Week 48 時点での網赤血球数の解析

ITT を対象とした投与群別の網赤血球数の実測値及びベースラインからの変化量は、APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 14.2.3.5.4.1、図 2.7.3-9 及び図 2.7.3-10 に示した。網赤血球数は、いずれの投与群でも Week 48 時点で ULN を超える数値から基準範囲内まで減少し、ベースラインからの減少の幅は同程度であった。無作為化投与期間中に認められたペグセタコプラン単独投与での網赤血球数の減少は、ペグセタコプラン継続群では Week 48 時点で持続しており、エクリズマブ／ペグセタコプラン群では Week 20（非盲検導入投与期間の終了時）時点と早期から同程度の減少が認められ、Week 48 まで持続した。

Week 48 時点の網赤血球数のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）を以下に示す。

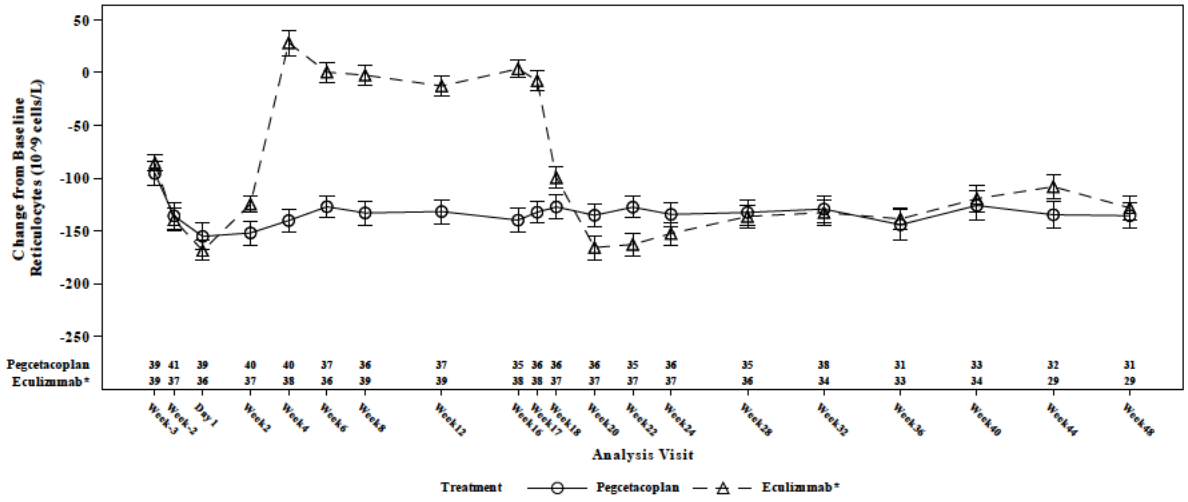
- ペグセタコプラン継続群（31 名）：–135.64（67.90）×10^9/L
- エクリズマブ／ペグセタコプラン群（29 名）：–128.22（59.60）×10^9/L

図 2.7.3-9　網赤血球の実測値（平均値±標準誤差）（APL2-302 試験：ITT）



Abbreviations: ARC = absolute reticulocyte count; ITT = intent-to-treat set; OLP = open-label period; LLN = lower limit of normal; ULN = upper limit of normal.
Notes: Both treatment groups were in run-in period from Week –3 to Day 1. Only eculizumab subjects were in run-in period from Week 17 to Week 20.
* Eculizumab: Subjects who were randomly assigned 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. Baseline is the average of measurements recorded before taking the first dose of APL-2, which will include local and central laboratory test values during the screening period. Reticulocytes (10^9 cells/L) limit ranges were (30, 120) for female subjects and (30, 120) for male subjects.
Source: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Figure 14.2.3.5.4.1.1

図 2.7.3-10　網赤血球数のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）（APL2-302 試験：ITT）



Abbreviations: ARC = absolute reticulocyte count; ITT = intent-to-treat set; OLP = open-label period.
Notes: Both treatment groups were in run-in period from Week –3 to Day 1. Only eculizumab subjects were in run-in period from Week 17 to Week 20.
* Eculizumab: 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. Baseline is the average of measurements recorded before taking the first dose of pegcetacoplan, which will include local and central laboratory test values during the screening period.
Source: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Figure 14.2.3.5.4.1.2

2.7.3.2.1.8.8　Week 48 時点の網赤血球数正常化の解析

ITT を対象とした輸血なしに Week 48 に網赤血球数正常化が認められた被験者数及び割合は、投与群別に APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 14.2.3.6.2.1 に示した。網赤血球数正常化を達成した被験者は、ペグセタコプラン継続群で 26 名（63.4%）、エクリズマブ／ペグセタコプラン群で 23 名（59.0%）であった。

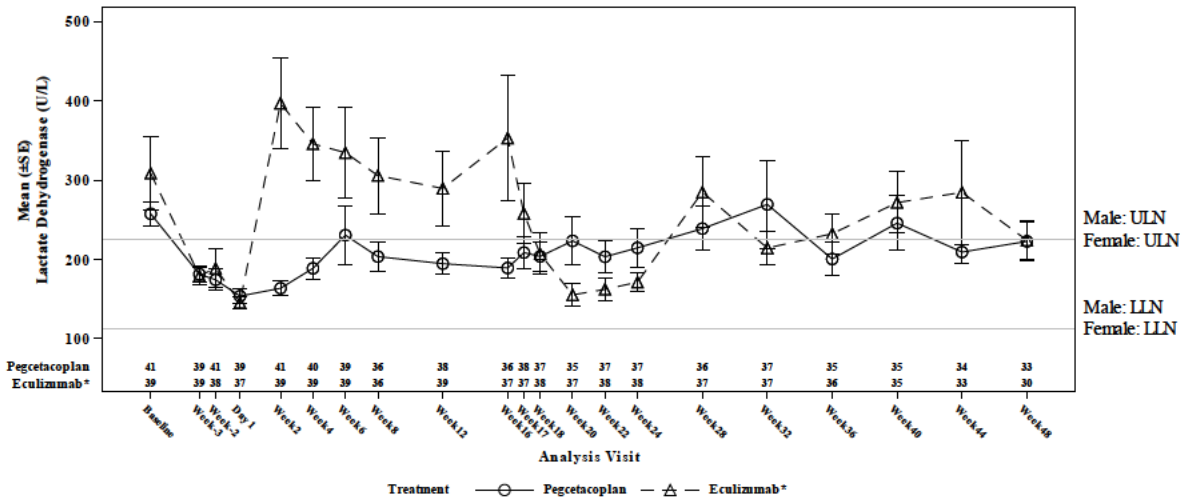
2.7.3.2.1.8.9　Week 48 時点の LDH 値の解析

ITT を対象とした投与群別の LDH 値の実測値及びベースラインからの変化量は、APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 14.2.4.5.4.1、図 2.7.3-11 及び図 2.7.3-12 に示した。LDH 値の平均値は、いずれの投与群でもベースライン時の ULN を超える数値から Week 48 時点では基準範囲内まで低下した。

Week 48 時点の LDH 値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）を以下に示す。

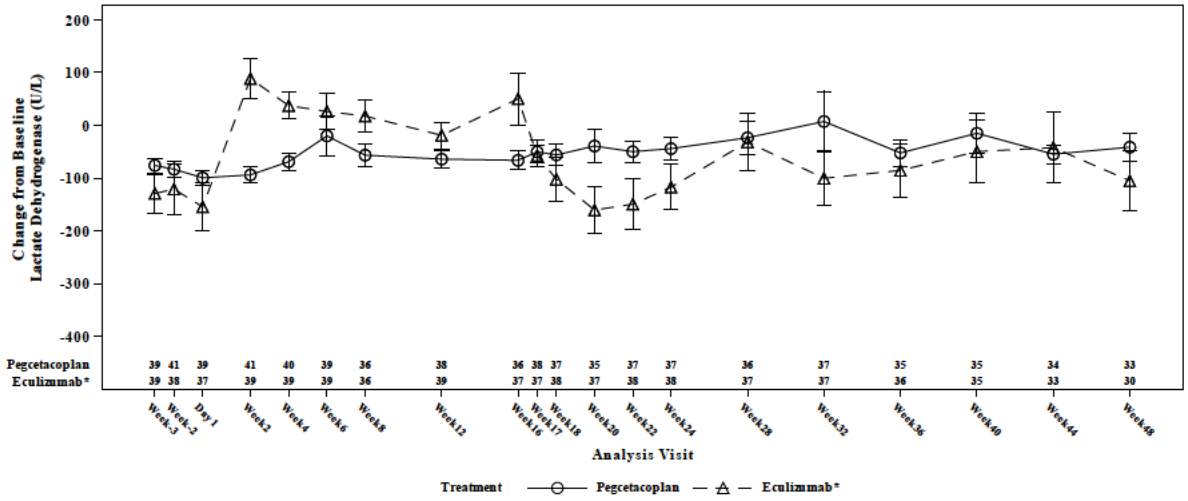
- ペグセタコプラン継続群（33 名）：–41.53（153.68）U/L
- エクリズマブ／ペグセタコプラン群（30 名）：−105.27（315.59）U/L

図 2.7.3-11　LDH の実測値（平均値±標準誤差）（APL2-302 試験：ITT）



Abbreviations: ITT = intent-to-treat set; LDH = lactate dehydrogenase; LLN = lower limit of normal; OLP = open-label period; ULN = upper limit of normal.
Notes: The laboratory values were standardized values. Both treatment groups were in run-in period from Week –3 to Day 1. Only eculizumab subjects were in run-in period from Week 17 to Week 20.
* Eculizumab: 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. Baseline is the average of measurements recorded before taking the first dose of APL-2, which will include local and central laboratory test values during the screening period. Lactate dehydrogenase (U/L) limit ranges were (113, 226) for female subjects and (113, 226) for male subjects.
Source: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Figure 14.2.4.5.4.1.1

図 2.7.3-12　LDH 値のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）（APL2-302 試験：ITT）



Abbreviations: ITT = intent-to-treat set; LDH = lactate dehydrogenase; OLP = open-label period.
Notes: The laboratory values were standardized values. Both treatment groups are in run-in period from Week –3 to Day 1. Only eculizumab subjects were in run-in period from Week 17 to Week 20.
* Eculizumab: 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. Baseline is the average of measurements recorded before taking the first dose of pegcetacoplan, which include local and central laboratory test values during the screening period.
Source: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Figure 14.2.4.5.4.1.2

2.7.3.2.1.8.10　Week 48 時点の LDH 値正常化の解析

ITT を対象とした LDH 値正常化が認められた被験者数及び割合は、APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 14.2.4.8.2.1 に投与群別に示した。LDH 値正常化は、Week 48 に輸血なしで LDH 値が ULN 未満として定義された。LDH 値正常化を達成した被験者は、ペグセタコプラン継続群で 23 名（56.1%）、エクリズマブ／ペグセタコプラン群で 20 名（51.3%）であった。

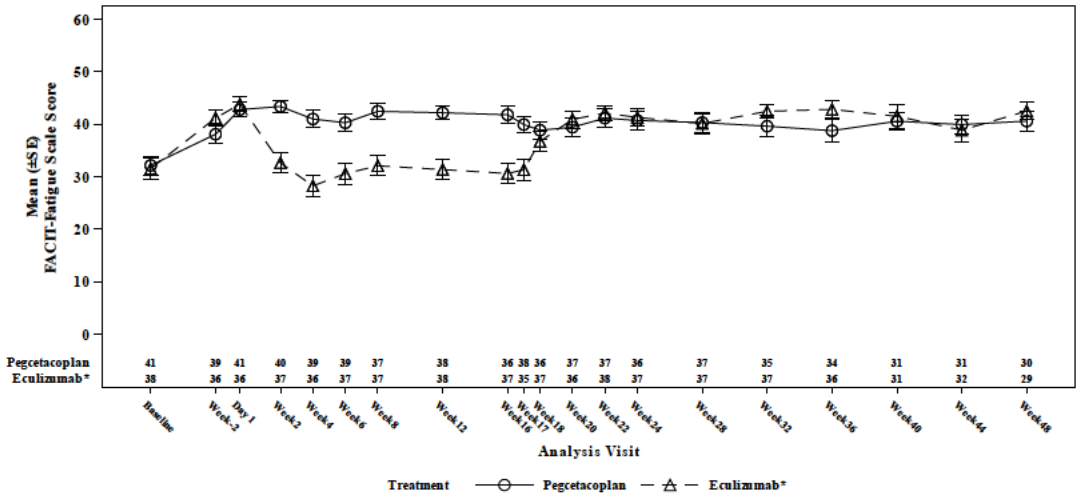
2.7.3.2.1.8.11　Week 48 時点の FACIT-Fatigue スコアの解析

ITT を対象とした投与群別の FACIT-Fatigue スコアの実測値及びベースラインからの変化量は、APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 14.2.5.5.4.1、図 2.7.3-13 及び図 2.7.3-14 に示した。Week 48 時点で、FACIT-Fatigue スコアはいずれの投与群でも同様にベースラインから改善していた。ペグセタコプラン単独投与での無作為化投与期間中に認められた FACIT-Fatigue スコアの改善は、ペグセタコプラン継続群では Week 48 時点で持続しており、エクリズマブ／ペグセタコプラン群では Week 20（非盲検導入投与期間の終了時）時点と早期から同程度の改善を達成し、Week 48 まで維持された。

Week 48 時点の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）を以下に示す。

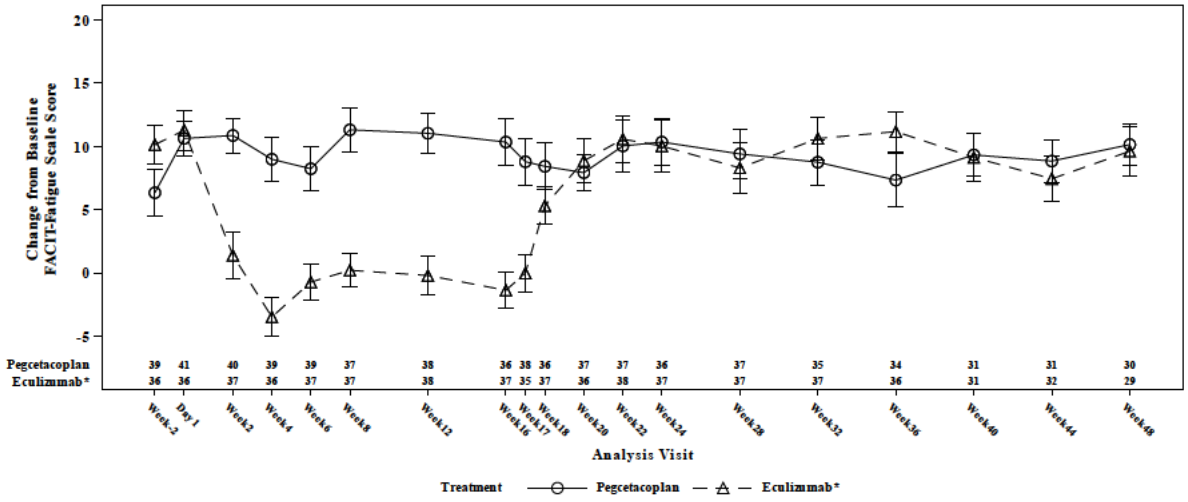
- ペグセタコプラン継続群（30 名）：10.14（9.06)
- エクリズマブ／ペグセタコプラン群（29 名）：9.62（10.34)

図 2.7.3-13　FACIT-Fatigue スコアの実測値（平均値±標準誤差）（APL2-302 試験：ITT）



Abbreviations: FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; ITT = intent-to-treat set; OLP = open-label period.
Notes: Both treatment groups were in run-in period from Week –3 to Day 1. Only eculizumab subjects were in run-in period from Week 17 to Week 20.
* Eculizumab: 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. Baseline is the average of measurements recorded before taking the first dose of pegcetacoplan, which will include local and central laboratory test values during the screening period.
Source: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Figure 14.2.5.5.4.1.1

図 2.7.3-14　FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）（APL2-302 試験：ITT）



Abbreviations: FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; ITT = intent-to-treat set; OLP = open-label period.
Notes: Both treatment groups were in run-in period from Week –3 to Day 1. Only eculizumab subjects were in run-in period from Week 17 to Week 20.
* Eculizumab: 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. Baseline is the average of measurements recorded before taking the first dose of pegcetacoplan, which will include local and central laboratory test values during the screening period.
Source: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Figure 14.2.5.5.4.1.2

2.7.3.2.1.8.12　Week 48 時点の FACIT-Fatigue スコア改善（3 以上改善）の事後解析

ITT を対象とした Week 48 に FACIT-Fatigue スコアが 3 以上改善した被験者数及び割合は、APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 14.2.5.6.4.1 に投与群別に示した。3 以上の FACIT-Fatigue スコア改善を達成した被験者は、ペグセタコプラン継続群で 26 名（63.4%）、エクリズマブ／ペグセタコプラン群で 23 名（59.0%）であった。

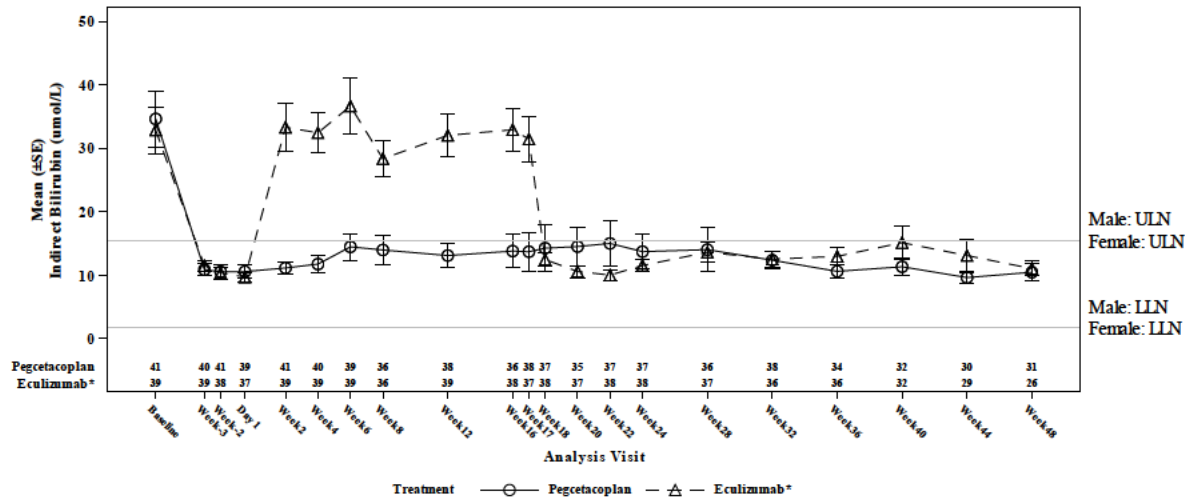
2.7.3.2.1.8.13　Week 48 時点の間接型ビリルビン値の解析

ITT を対象とした総ビリルビン値から導き出される間接型ビリルビンの実測値及びベースラインからの変化量は、APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 14.2.6.3.4.1、図 2.7.3-15 及び図 2.7.3-16 に投与群別に示した。間接型ビリルビンの平均値は、いずれの投与群でもベースライン時の ULN を超える数値から Week 48 時点で基準範囲内まで低下した。

Week 48 時点の間接型ビリルビン値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）を以下に示す。

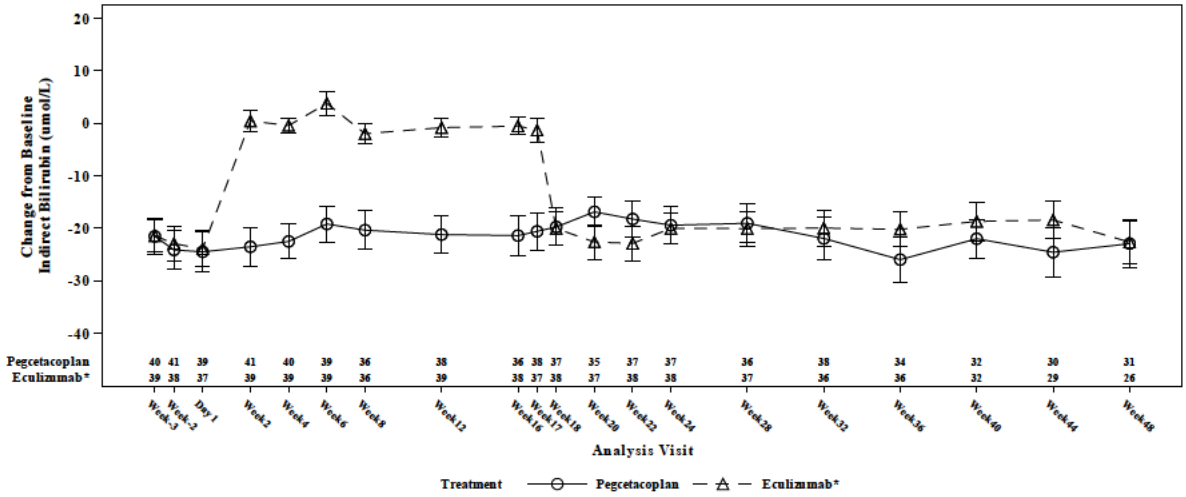
- ペグセタコプラン継続群（31 名）：−22.93（25.042）µmol/L
- エクリズマブ／ペグセタコプラン群（26 名）：−22.63（20.623）µmol/L

図 2.7.3-15　間接型ビリルビンの実測値（平均値±標準誤差）（APL2-302 試験：ITT）



Abbreviations: ITT = intent-to-treat set; LLN = lower limit of normal; OLP = open-label period; ULN = upper limit of normal; umol = µmol.
Notes: The laboratory values were standardized values. Both treatment groups were in run-in period from Week –3 to Day 1. Only eculizumab subjects were in run-in period from Week 17 to Week 20.
* Eculizumab: 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. Baseline is the average of measurements recorded before taking the first dose of pegcetacoplan, which will include local and central laboratory test values during the screening period. Indirect bilirubin (µmol/L) limit ranges were (1.7, 15.4) for female subjects and (1.7, 15.4) for male subjects.
Source: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Figure 14.2.6.3.4.1.1

図 2.7.3-16　間接型ビリルビン値のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）（APL2-302 試験：ITT）



Abbreviations: ITT = intent-to-treat set; OLP = open-label period; umol = µmol.
Notes: The laboratory values were standardized values. Both treatment groups were in run-in period from Week –3 to Day 1. Only eculizumab subjects were in run-in period from Week 17 to Week 20.
* Eculizumab: 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 eculizumab monotherapy. Baseline is the average of measurements recorded before taking the first dose of eculizumab, which include local and central laboratory test values during the screening period.
Source: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Figure 14.2.6.3.4.1.2

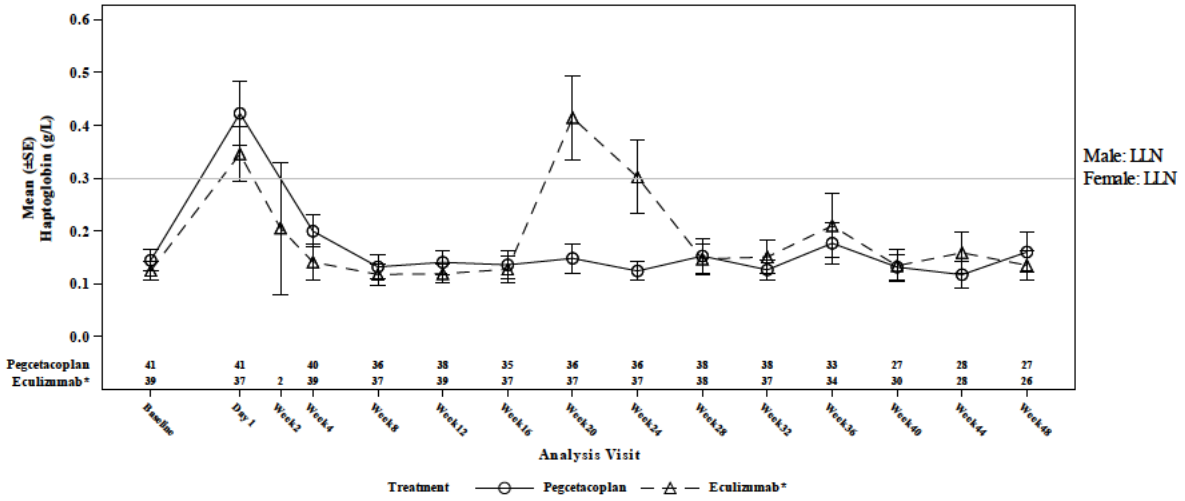
2.7.3.2.1.8.14　Week 48 時点のハプトグロビン値の解析

ITT を対象とした投与群別のハプトグロビンの実測値及びベースラインからの変化量は、APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 14.2.8.3.4.1、図 2.7.3-17 及び図 2.7.3-18 に示した。いずれの投与群でも、Week 48 時点でハプトグロビン値のベースラインからの変化はなかった。

Week 48 時点のハプトグロビン値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）を以下に示す。

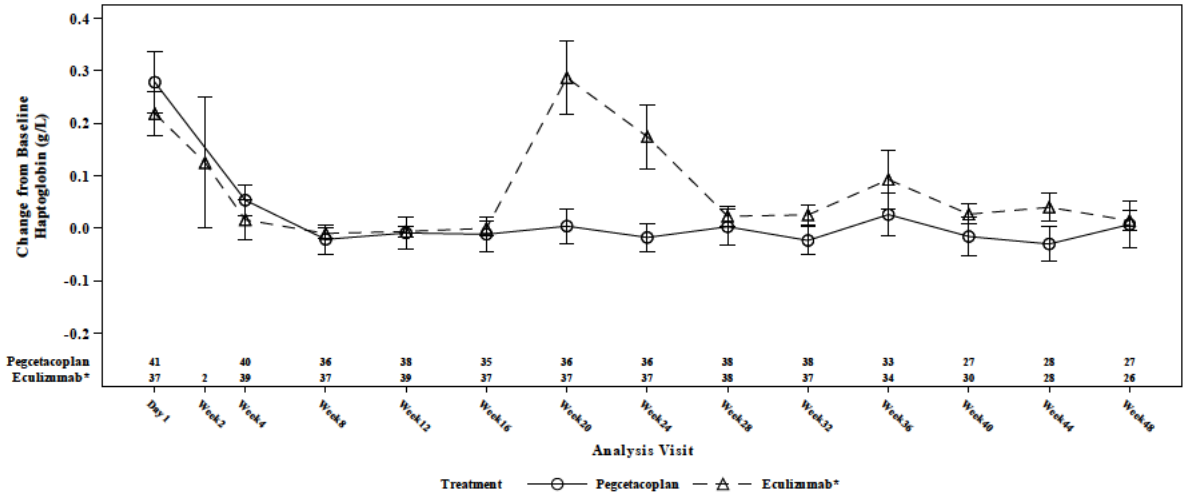
- ペグセタコプラン継続群（27 名）：0.007（0.2354）g/L
- エクリズマブ／ペグセタコプラン群（26 名）：0.015（0.0939）g/L

図 2.7.3-17　ハプトグロビンの実測値（平均値±標準誤差）（APL2-302 試験、ITT）



Abbreviations: ITT = intent-to-treat set; LLN = lower limit of normal; OLP = open-label period.
Notes: The laboratory values were standardized values. Both treatment groups were in run-in period from Week –3 to Day 1. Only eculizumab subjects were in run-in period from Week 17 to Week 20.
* Eculizumab: 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. Baseline is the average of measurements recorded before taking the first dose of pegcetacoplan, which will include local and central laboratory test values during the screening period. Haptoglobin (g/L) limit ranges were (0.3, 2) for female subjects and (0.3, 2) for male subjects.
Source: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Figure 14.2.8.3.4.1.1

図 2.7.3-18　ハプトグロビン値のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）（APL2-302 試験：ITT）



Abbreviations: ITT = intent-to-treat set; OLP = open-label period.
Notes: The laboratory values were standardized values. Both treatment groups were in run-in period from Week –3 to Day 1. Only eculizumab subjects were in run-in period from Week 17 to Week 20.
* Eculizumab: 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. Baseline is the average of measurements recorded before taking the first dose of pegcetacoplan, which will include local and central laboratory test values during the screening period.
Source: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Figure 14.2.8.3.4.1.2

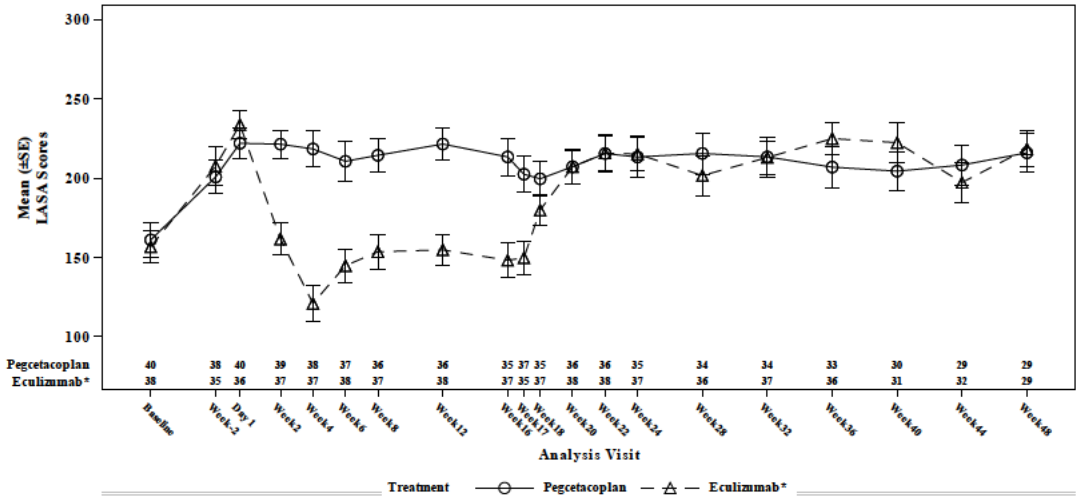
2.7.3.2.1.8.15　Week 48 時点の LASA スコアの解析

ITT を対象とした投与群別の LASA スコアの実測値及びベースラインからの変化量は、APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 14.2.9.3.4.1、図 2.7.3-19 及び図 2.7.3-20 に示した。Week 48 時点で、全ての被験者で同様に、LASA スコアのベースラインからの改善が認められた。ペグセタコプラン単独投与により無作為化投与期間中に認められた LASA スコアの改善は、ペグセタコプラン継続群では Week 48 時点で持続しており、エクリズマブ／ペグセタコプラン群では Week 20（非盲検導入投与期間の終了時）時点と早期から同程度の改善を達成し、Week 48 まで持続した。

Week 48 時点の LASA スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）を以下に示す。

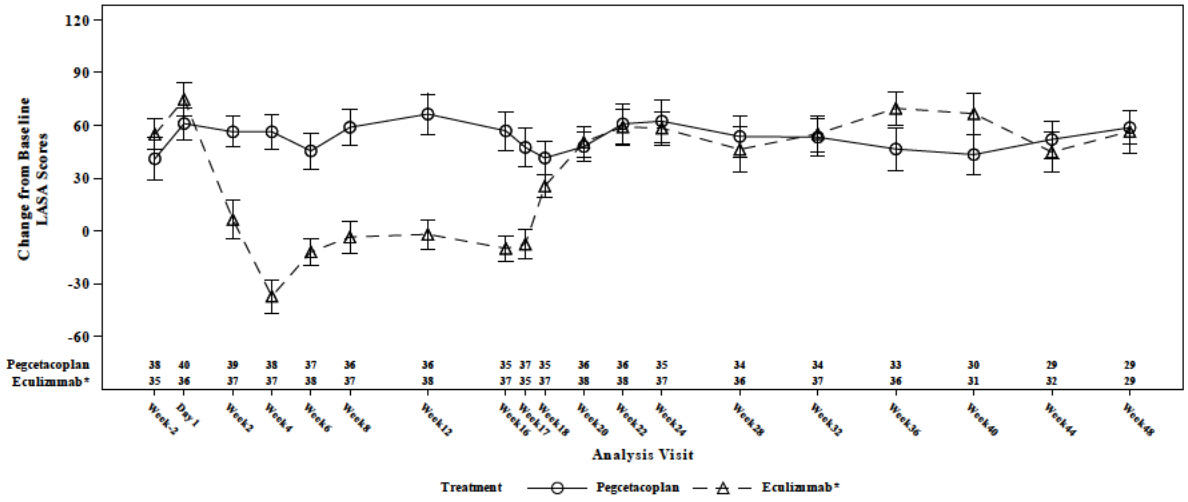
- ペグセタコプラン継続群（29 名）：58.66（51.16）
- エクリズマブ／ペグセタコプラン群（29 名）：56.52（65.55）

図 2.7.3-19　LASA スコアの実測値（平均値±標準誤差）（APL2-302 試験：ITT）



Abbreviations: ITT = intent-to-treat set; LASA = Linear Analogue Scale Assessment; OLP = open-label period.
Notes: Both treatment groups were in run-in period from Week –3 to Day 1. Only eculizumab subjects were in run-in period from Week 17 to Week 20.
* Eculizumab: 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. Baseline is the average of measurements recorded before taking the first dose of pegcetacoplan, which include local and central laboratory test values during the screening period.
Source: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Figure 14.2.9.3.4.1.1

図 2.7.3-20　LASA スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）（APL2-302 試験：ITT）



Abbreviations: ITT = intent-to-treat set; LASA = Linear Analogue Scale Assessment; OLP = open-label period.
Notes: Both treatment groups were in run-in period from Week –3 to Day 1. Only eculizumab subjects were in run-in period from Week 17 to Week 20.
* Eculizumab: 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. Baseline is the average of measurements recorded before taking the first dose of pegcetacoplan, which include local and central laboratory test values during the screening period.
Source: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Figure 14.2.9.3.4.1.2

2.7.3.2.1.8.16　Week 48 時点の EORTC QLQ-C30 Scale スコアの解析

ITT を対象とした投与群別の QLQ-C30 スコアの実測値及びベースラインからの変化量は、APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 20 及び Table 14.2.10.3.4.1 に示した。ペグセタコプランを投与した被験者では、Week 48 時点で全般的健康状態／QOL 基準及び全ての機能尺度スコアで改善が認められた。

Week 48 時点の全般的健康状態／QOL 基準のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）を以下に示す。

- ペグセタコプラン継続群（30 名）：18.89（17.64）
- エクリズマブ／ペグセタコプラン群（28 名）：13.99（22.91）

Week 48 を通して、機能尺度及び症状尺度スコアは全ての被験者で概ね改善された（表 2.7.3-19）。

表 2.7.3-19　Week 48 時点の QLQ-C30 スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）（APL2-302 試験：ITT）

	Pegcetacoplan/pegcetacoplan group (N = 41)	Eculizumab/ pegcetacoplan group (N = 39)
Observed at Week 48, n	30	28
Global health status/QoL	18.89 (17.635)	13.99 (22.912)
Functional scales		
Physical functioning	15.33 (15.278)	10.80 (17.765)
Role functioning	16.67 (27.334)	20.11 (27.595)
Emotional functioning	10.28 (18.657)	5.36 (17.005)
Cognitive functioning	7.78 (23.462)	0.00 (18.703)
Social functioning	16.11 (24.166)	14.88 (22.379)
Symptom scales		
Fatigue	–21.48 (26.733)	–23.75 (29.506)
Nausea and vomiting	–2.22 (11.357)	0.00 (4.454)
Pain	0.56 (27.849)	3.45 (20.596)
Dyspnoea	–17.78 (29.985)	–27.59 (33.415)
Insomnia	–6.67 (25.371)	0.00 (28.172)
Appetite loss	–7.78 (14.339)	–3.45 (22.440)
Constipation	–1.11 (22.289)	–2.38 (8.742)
Diarrhoea	1.11 (29.664)	5.95 (15.853)
Financial difficulties	–15.56 (24.343)	–8.33 (19.510)

Abbreviations: ITT = intent-to-treat set; OLP = open-label period; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire–Core 30 Scale; QoL = quality of life.
Notes: Eculizumab/pegcetacoplan 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. Baseline is the last available nonmissing observation before taking the first dose of pegcetacoplan. This table summarizes data as observed with no imputation of missing data.
Source: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.2.10.3.4.1

2.7.3.2.1.8.17　PK 評価の結果

PK 解析対象集団を対象とした投与群別、試験期間ごとのペグセタコプラン濃度データの要約は、APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 14.3.6.1.4 に示した。PK 解析対象集団を対象としたベースライン及び Week 48 時点でのペグセタコプラン濃度の平均値（±標準偏差）を表 2.7.3-20 に示す。

ペグセタコプラン継続群の血清中ペグセタコプラン濃度の平均値（±標準偏差）は、Week 48 で 659.59（193.48） µg/mL であり、Week 48 までペグセタコプランの治療濃度が維持された。

エクリズマブ／ペグセタコプラン群では、非盲検投与期間のペグセタコプラン投与開始後 4 週間から 6 週間の間に定常状態の曝露量に到達した。Week 48 時点で、エクリズマブ／ペグセタコプラン群の被験者の血清中ペグセタコプラン濃度の平均値（±標準偏差）は 626.56（177.53） µg/mL であり、ペグセタコプラン継続群と同程度であった。

APL2-302 試験の全治験期間中に 1080 mg 3 日毎に投与する用法及び用量へ漸増した被験者は合計 15 名であり、そのうちの 2 名の被験者は無作為化投与期間中に、13 名の被験者は非盲検投与

期間中に漸増した。3 日毎投与の期間の中央値は約 67 日間であり、最小値は 7 日間、最大値は 337 日間であった。用量漸増した 15 名のうち 8 名で 3 日毎投与によるベネフィットが認められ、4 名ではベネフィットは認められず、3 名では 3 日毎の投与期間が限られていたためベネフィットの評価ができなかった。

表 2.7.3-20 Week 48 時点のペグセタコプラン濃度（μg/mL）（APL2-302 試験：PK 解析対象集団）

Analysis visit	Time point	Statistics	Pegcetacoplan group (N = 41)	Eculizumab group (N = 39)
Baseline	Before dosing	n	41	39
		Mean (SD)	BLQ (NA)	BLQ (NA)
Week 48	Before dosing	n	22	18
		Mean (SD)	659.59 (193.483)	626.56 (177.532)

Abbreviations: BLQ = below limit of quantitation (<10 μg/mL); NA = not applicable; OLP = open-label period; PK = pharmacokinetic.
Notes: Subjects were 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: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.3.6.1.4

2.7.3.2.1.8.18 PD 評価の結果

フローサイトメトリー及び補体マーカーの結果は、それぞれ APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 11.4.1 項及び第 11.4.2 項に示した。

PNH 赤血球のクローン分布

Week 48 時点で、いずれの投与群でも同様に、PNH タイプ I 赤血球（CD59 高発現正常赤血球）及び PNH タイプ II 赤血球（CD59 低発現赤血球）のクローン分布のベースラインからの減少、並びに PNH タイプ III 赤血球（CD59 欠損赤血球）のクローン分布のベースラインからの増加が認められた［APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 28］。

PNH タイプ II 赤血球及び PNH タイプ III 赤血球を合わせた割合の Week 48 時点でのベースラインからの増加は、両投与群で同程度であった［APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 29］。

赤血球への C3 沈着

C3 でオプソニン化された PNH タイプ II 赤血球及び PNH タイプ III 赤血球の割合の Week 48 時点でのベースラインからの変化量は、両投与群で同程度であった［APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 30］。

PNH 細胞型赤血球への C3 沈着の Week 48 時点でのベースラインからの減少は、両投与群で同程度であった［APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 31］。

PNH 顆粒球及び単球

PNH 顆粒球と単球の比率は、いずれの投与群でも治験期間中の変化はわずかであった［APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 32 及び Table 33］。

補体マーカー

C3、CH50 及び AH50 の Week 48 時点の結果はいずれの投与群でも同様であり、C3、CH50 及び AH50 のベースラインから同程度の増加が認められた［APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 34、Table 35 及び Table 36］。

2.7.3.2.1.8.19　APL2-302 試験 Week 48 までのベースラインからの変化量に関する有効性の要約

発作性夜間ヘモグロビン尿症母集団に関連があり、定義が明確で、臨床的に意味がある基準であるヘモグロビン値、輸血回避割合、網赤血球数、LDH 値、FACIT-Fatigue スコア及びビリルビン値を用いてペグセタコプランの非盲検投与期間の長期有効性を評価した。その結果、Week 48 時点で全ての有効性評価項目について、ペグセタコプラン単独投与を継続した被験者（ペグセタコプラン継続群）及びペグセタコプラン単独投与に切り替えた被験者（エクリズマブ／ペグセタコプラン群）でのペグセタコプラン投与によるベネフィットが認められた。

48 週間のデータにより、最初にエクリズマブ群に割り付けられて無作為化投与期間中に改善が認められなかった被験者（エクリズマブ／ペグセタコプラン群）でも、ペグセタコプランに切り替えてすぐに改善が認められ、ペグセタコプラン継続群の被験者と同程度の改善が得られた。ベースラインの血小板数及び輸血回数に関わらずベネフィットが認められた。

Week 48 時点に両投与群で認められた PNH タイプ III 赤血球の同様な増加は、ヘモグロビン値の上昇と一貫しており、溶血の減少及び PNH 赤血球の保護を示している。両投与群での PNH タイプ II 及び III 赤血球への C3 沈着の減少は、ペグセタコプラン反復投与により溶血を防止することで発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の PNH タイプ II 及び III 細胞を保護することを示唆している。本治験期間中の C3、CH50 及び AH50 の集積データにより、補体バイオマーカーに対するペグセタコプラン投与の PD 効果が Week 48 まで維持されたことが示された。

結論として、無作為化投与期間のペグセタコプラン投与及びその後の非盲検投与期間のペグセタコプラン投与、並びに無作為化投与期間のエクリズマブ投与及びその後の非盲検投与期間のペグセタコプラン投与を含む 48 週間のデータは、16 週間の無作為化投与期間で認められた結果と一貫しており、有効性の持続を裏付けた。

2.7.3.2.2　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 PK を評価する第 Ib 相、非盲検、反復漸増投与、パイロット試験

2.7.3.2.2.1　治験デザイン

APL2-CP-PNH-204 試験は、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皮下投与したときの安全性、忍容性、予備的な有効性及び PK を評価することを目的とした、第 Ib 相、非盲検、反復漸増投与、パイロット試験であった。本治験の計画組入れ被験者数は約 23 名であり、コホート 1 に 3 名、コホート 2 に最大 20 名を組み入れることとした。同一被験者を複数コホートに組み入れることを可とした。

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/日を最長 364 日間投与した。被験者は、非盲検継続試験に移行するか、継続試験への組入れがまだ可能でない場合はパート 2C に移行することにより、ペグセタコプラン投与を継続することができた。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大 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 回のボーラス皮下投与、又は単回の皮下注入により投与された。

コホート 2 は、コホート 1 の全ての被験者が Day 29 の来院を完了し、安全性モニタリング委員会が新たに得られた安全性及び有効性のデータをレビューし、ペグセタコプランの初回投与量の安全性及び忍容性プロファイルが許容可能であると決定した後に開始した。

本治験は 3 つのパートで構成された。

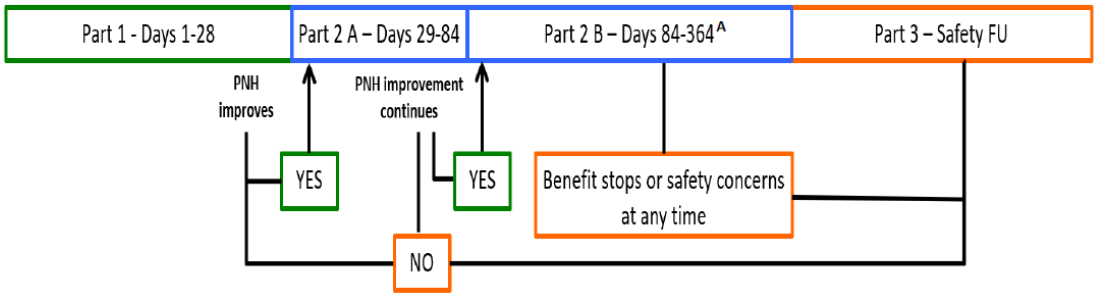
- パート 1（Day 1～28）：被験者にペグセタコプランを 1 日 1 回 28 日間投与した。コホート 1 の被験者は、パート 1 の完了後にパート 3 に移行し、コホート 1 からパート 2A に移行した被験者はいなかった。コホート 2 では、治験依頼者及び治験担当医師が入手可能な安全性、PK、及び PD のデータをレビューし、臨床的ベネフィットのエビデンスが認められた被験者は、パート 2A に移行した。臨床的ベネフィットのエビデンスが認められなかったコホート 2 の被験者は、パート 3 に移行した。
- パート 2（Day 29～Day 364）：
  - パート 2A（Day 29～Day 84）：被験者はペグセタコプランの 1 日 1 回投与を Day 84 まで継続した。前述の定義による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 2B 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 2B（Day 85～Day 364）：被験者はペグセタコプランの 1 日 1 回投与を Day 364 まで継続した。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、被験者は非盲検の継続試験に移行してペグセタコプランの投与を継続することができた。その時点で継続試験に組入れ可能でない場合は、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することができた。
- 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。

パート 1、パート 2A 及びパート 2B の来院のペグセタコプラン皮下投与は、スケジュールに基づき治験実施医療機関で実施した。試験期間中のその他の投与日には、訓練を受けた治験看護師による注射又は被験者の自己注射により、被験者の自宅、職場、又は被験者の都合によるその他の場所で投与された。

APL2-CP-PNH-204 試験の治験デザインを図 2.7.3-21 に示す。

図 2.7.3-21　治験デザイン（APL2-CP-PNH-204 試験）



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

2.7.3.2.2.2　試験対象集団

主な選択及び除外基準は APL2-302 試験と同様であるが（第 2.7.3.2.1 項参照）、APL2-CP-PNH-204 試験の被験者はエクリズマブによる治療歴がないという点で、大きな違いがある。

APL2-CP-PNH-204 試験の選択及び除外基準の詳細を以下に記載する。APL2-CP-PNH-204 試験と APL2-302 試験で用いられた基準の比較を表 2.7.3-2 に記載し、第 2.7.3.1.2 項で詳細に考察する。

2.7.3.2.2.2.1　選択基準

(1)　男性又は女性
(2)　18 歳以上
(3)　体重が 40 kg 超、BMI が 38.0 kg/m^2 以下
(4)　発作性夜間ヘモグロビン尿症（白血球クローンが 10%超）と診断
(5)　LDH 値が ULN の 2 倍以上

(6) 中央検査機関の基準範囲に従い、中央検査機関の定義のとおりフェリチンが LLN 以上で総鉄結合能が ULN 以下であること。スクリーニング時に被験者が鉄の栄養補助剤を投与されている場合、組入れ前 8 週間の被験者の用量が安定していたことを治験責任医師は確認し、治験期間を通して当該用量を維持しなければならない。
(7) 直近の輸血がスクリーニング前 12 ヵ月以内
(8) 血小板数が 30,000/mm^3 超
(9) 好中球絶対数が 500/μL 超
(10) 妊娠可能な女性は、スクリーニング時に妊娠検査が陰性でなければならず、治験期間中及び治験薬最終投与後 90 日間は、治験実施計画書に規定された避妊法を用いることに同意しなければならない。
(11) 男性は、治験期間中及び治験薬最終投与後 90 日間は、治験実施計画書に規定された避妊法を用いること並びに精子の提供を控えることに同意しなければならない。
(12) 髄膜炎菌 A 群、C 群、W 群、Y 群及び B 群に対するワクチン接種（2 回に分けて投与）、肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）又は肺炎球菌多糖体ワクチン 23 の接種（PPSV23）、及び Day 1 投与前 2 年以内又はペグセタコプラン投与開始後 14 日以内の Hib ワクチン接種。
(13) 同意文書を提出する意思及び能力がある

2.7.3.2.2.2.2 除外基準

(1) エクリズマブ（ソリリス）投与歴がある
(2) 活動性細菌感染症がある
(3) B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）による活動性感染症がある
(4) 遺伝性補体欠損症である
(5) 骨髄移植歴がある
(6) 現在重度の再生不良性貧血（SAA）のために免疫抑制療法を受けていると定義される SAA の併発。免疫抑制剤にはシクロスポリン A、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル又は抗胸腺細胞グロブリンが含まれるがこれらに限定されない。
(7) 30 日間以内の他の治験薬を用いた治験への参加又は他の治験薬、機器もしくは処置への曝露がある
(8) スクリーニング時に男性では 450 ms 超、女性では 470 ms 超と定義される Fridericia 補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）延長の記録がある
(9) 授乳中の女性
(10) 髄膜炎菌性疾患歴がある

2.7.3.2.2.3 有効性に関連する目的及び評価項目

APL2-CP-PNH-204 試験の目的は、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皮下投与したときの安全性、忍容性、有効性及び PK を評価することであった。本治験の探索的目的は、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皮下投与したときの PD を評価することであった。

本治験で評価した主要評価項目及び副次評価項目は、臨床的に意味があり、発作性夜間ヘモグロビン尿症母集団に関連し、当該疾患を適切に管理するための重要な臨床指標である（第 2.7.3.1.2 項を参照）。有効性に関する全ての評価項目を以下に詳細に記載する。APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-302 試験で用いられた評価項目の比較を表 2.7.3-3 に記載し、第 2.7.3.1.2 項で詳細に考察する。

2.7.3.2.2.3.1　有効性の主要評価項目

- LDH 値のベースラインからの変化量
- ハプトグロビン値のベースラインからの変化量
- ヘモグロビン値のベースラインからの変化量

2.7.3.2.2.3.2　副次評価項目

- FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量
- 網赤血球数のベースラインからの変化量
- 1 ヵ月の赤血球輸血回数

2.7.3.2.2.3.3　探索的 PD マーカー

- 赤血球への C3 沈着
- PNH 赤血球のクローン分布

2.7.3.2.2.4　症例数及び統計解析方法

臨床プログラムを裏付ける安全性、忍容性、PD 及び PK に関する有用なデータを得るための臨床的判断に基づき、コホート 2 で予定される最大 20 名の被験者数は十分な症例数であると考えた。

スクリーニング集団は、同意文書に署名し、本治験への参加のためにスクリーニングを受けた全ての被験者とした。安全性解析対象集団及び ITT には、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者が含まれた。PD 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、定量可能な投与後の PD パラメータを 1 つ以上有する全ての被験者と定義した。

ITT の人口統計学的データ及びベースライン特性を、コホートごと及び全体について要約した。

有効性の主要評価項目は、LDH 値、ハプトグロビン値及びヘモグロビン値のベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率であった。

コホート、試験パート及び治験来院ごとに、ITT を対象とした実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を記載した。コホート 2 については、実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を試験パート及び治験来院ごとに要約し、実測値の平均値を標準誤差とともに治験来院ごとにプロットした。実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を試験日ごとにプロットし、各被験者とコホートが確認できるようにした。

有効性の副次評価項目は、FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量、網赤血球数及び総ビリルビン値のベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率、並びに 1 ヵ月の濃厚赤血球輸血回数であった。

コホート、試験パート及び治験来院ごとに、ITT を対象とした FACIT-Fatigue スコア、網赤血球数及び総ビリルビンの実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率（網赤血球数及び総ビリルビン値のみ）を記載した。コホート 2 については、実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率（網赤血球数及び総ビリルビン値のみ）を試験パートごと及び試験来院ごとに要約し、実測値の平均値を標準誤差とともに治験来院ごとにプロットした。実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率（網赤血球数及び総ビリルビン値のみ）を試験日ごとにプロットし、各被験者とコホートが確認できるようにした。コホート 2 の各被験者については、FACIT-Fatigue スコアを時間に対してプロットした。

12 ヵ月間の輸血歴の全データ及び治験期間中の輸血データをコホートごとに記載した。スクリーニング及び Day 1 に対し、ベースライン時の年ごとの輸血回数及び輸血単位数の一覧を別に示した。

探索的 PD 評価項目は、CH50、代替経路補体活性（AP50）、C3、赤血球への C3 沈着、PNH 赤血球のクローン分布、PNH 顆粒球及び PNH 単球のベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率であった。

PD パラメータを、PD 解析対象集団を用いて評価した。PD パラメータの実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を、コホート、試験パート及び治験来院ごとに記載した。コホート 2 については、C3 実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を、試験パート及び試験来院ごとに要約した。赤血球への C3 沈着、PNH 赤血球のクローン分布／PNH 顆粒球／PNH 単球の実測値及びベースラインからの変化量を、治験来院ごとに要約した。実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を、各被験者及びコホートが識別できるように、試験日ごとにプロットした。

2.7.3.2.2.5　被験者の内訳

26 名をスクリーニングし、そのうちの 3 名をコホート 1 に、20 名をコホート 2 に組み入れた。1 名を両方のコホートに組み入れた。コホート 1 の 2 名（66.7%）及びコホート 2 の 15 名（75.0%）が治験実施計画書で規定のとおり治験を完了した。

6 名が試験を中止した。3 名は安全性に関連のない理由で同意を撤回し、2 名は有害事象による中止であり、1 名は医師判断による中止であった。

2.7.3.2.2.6　有効性の結果

APL2-CP-PNH-204 試験の有効性の全ての結果を、APL2-CP-PNH-204 試験治験総括報告書第 11 項に示した。

ペグセタコプランの治療用量である 270 mg/日を投与した被験者（コホート 2）の有効性データを表 2.7.3-21 に示す。治療用量以下である 180 mg/日については、結果を記載しなかった。

ペグセタコプラン 270 mg/日の投与では、血液学的パラメータの改善が認められた。ヘモグロビンの平均値のベースラインからの変化量は、Day 29 では 2.77 g/L、Day 85 では 3.45 g/L、Day 365 では 3.68 g/L であった。ハプトグロビンの平均値のベースラインからの変化量は、Day 29 では 0.435 g/L、Day 85 では 0.094 g/L、Day 365 では 0.066 g/L であった。

LDH 値及び総ビリルビン値の低下で示される溶血の減少が、ペグセタコプランを投与した被験者で認められた。LDH の平均値のベースラインからの変化量は、Day 29 では−2188.3 U/L、Day 85 では−2094.0 U/L、Day 365 では−2105.2 U/L であった。総ビリルビンの平均値のベースラインからの変化量は、Day 29 では−31.7 µmol/L、Day 85 では−26.9 µmol/L、Day 365 では −29.9 µmol/L であった。

予想されたとおり、ペグセタコプラン投与期間中網赤血球数は低値を維持した。網赤血球数の平均値のベースラインからの変化量は、Day 29 では−110.1×10^9/L、Day 85 では−86.4×10^9/L、Day 365 では−105.9×10^9/L であった。

ペグセタコプラン投与後の輸血回避を示すエビデンスも得られた。コホート 2 の 20 名中 13 名は、ペグセタコプラン投与期間中輸血を必要としなかった。

コホート 2 では、20 名中 18 名がスクリーニング前の 12 ヵ月間に 1 回以上の輸血を受けており、そのうちの 11 名は同期間に 4 回を超える輸血を受けていた。治験期間中、コホート 2 の 20 名のうち、Day 1 のペグセタコプラン投与開始後 7 名が輸血を受けた。これらの被験者のうち 2 名は、ペグセタコプランが定常状態濃度に到達する前に、それぞれ Day 3 及び Day 15 に 1 回のみ輸血を受けた。残りの 5 名ではペグセタコプランが定常状態濃度に到達した後に実施した輸血は、重篤な有害事象に関連するものであった。

- 腹部新生物が 1 名に認められた
- 血管内溶血及び急性腎障害が 1 名に認められた
- 関節脱臼が 1 名に認められた
- 肺臓炎、溶血及び発作性夜間ヘモグロビン尿症が 1 名に認められた
- 急性胆嚢炎、溶血及び腹痛が 1 名に認められた

上記により、APL2-CP-PNH-204 試験での輸血の必要性は APL2-302 試験と一貫していると結論付けられる。APL2-CP-PNH-204 試験の Week 16 までの間に、ペグセタコプランの定常状態濃度到達前に輸血を必要とした被験者は 2 名のみであった。Week 16 経過後は、APL2-CP-PNH-204 試験の被験者の大多数で本治験期間にわたり輸血を必要としなかった。

ペグセタコプラン投与後、患者報告による疲労感を評価した FACIT-Fatigue スコアの改善（疲労感減少）が認められた。FACIT-Fatigue スコアの平均値のベースラインからの変化量は、Day 29 では 7.8、Day 85 では 9.0、Day 365 では 7.1 であった。一般的に、3 以上の FACIT-Fatigue スコアの改善は臨床的に意味があるとみなされている（Cella et al. 2002）。

表 2.7.3-21 重要な有効性の結果の要約（APL2-CP-PNH-204 試験：コホート 2、ITT）

	Pegcetacoplan 270 mg/d (N = 20)		
	n	Mean (SD)	Mean CFB (SD)
LDH, U/L			
Baseline	20	2388.8 (1014.13)	NA
Day 365	17	306.5 (324.67)	–2105.2 (1078.79)
Haptoglobin, g/L			
Baseline	20	0.043 (0.013)	NA
Day 365	17	0.110 (0.123)	0.066 (0.125)
Hb, g/dL			
Baseline	20	8.38 (1.83)	NA
Day 365	17	12.14 (2.00)	3.68 (2.69)
FACIT-Fatigue Scale score			
Baseline	20	34.6 (10.56)	NA
Day 365	17	42.5 (8.47)	7.1 (11.09)
ARC, $\times 10^9$/L			
Baseline	20	194.9 (62.16)	NA
Day 365	17	96.4 (33.36)	–105.9 (70.28)
Total bilirubin, µmol/L			
Baseline	20	42.6 (25.59)	NA
Day 365	17	13.9 (5.62)	–29.9 (24.34)

Abbreviations: ARC = absolute reticulocyte count; CFB = change from baseline; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; Hb = hemoglobin; ITT = intent-to-treat set; LDH = lactate dehydrogenase; NA = not applicable.
Sources: M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Table 14.2.1.1, Table 14.2.2.1, Table 14.2.3.1, Table 14.2.4.1, Table 14.2.5.1, Table 14.2.6.1

発作性夜間ヘモグロビン尿症に伴う溶血に対するペグセタコプランによる制御が、ヘモグロビン値及びハプトグロビンの平均値のベースラインからの臨床的に重要な上昇、並びに LDH 値、網赤血球数及びビリルビンの平均値の臨床的に重要な低下をもたらすという結論は、上記結果により裏付けられる。有効性に関する客観的な検査測定値は、治験組入れ前 12 ヵ月間と比較して濃厚赤血球輸血の必要性が減少したこと、並びに FACIT-Fatigue スコアに臨床的に意味がある改善が認められたことと関連していた。以上の改善はペグセタコプラン投与期間を通して維持された。

2.7.3.2.2.7 PD 評価の結果

PNH 単球の比率では、ベースライン（93.33% FLAER）からのわずかな増加が、Day 365（93.71% FLAER）及び Day 533（98.65% FLAER）までの全ての時点で認められた。

PNH 赤血球クローン分布の和（赤血球全体の PNH タイプ II 及び III の割合）の平均値は、Day 365 時点で全 PNH 赤血球の 84%に近かった。これは、PNH 単球の FLAER の割合と同様であり、ペグセタコプラン投与により PNH タイプ II 及び III 赤血球を溶解から保護する機能が改善されたことを示唆する。

ペグセタコプラン投与後に PNH タイプ II 及び III 赤血球への C3d 沈着が減少したことは、意図したペグセタコプランの薬理学的活性をさらに裏付けるものであった。C3d 沈着はオプソニン化

及び血管外溶血に対する感度の指標であり、ペグセタコプランが PNH タイプ II 及び III 細胞を補体媒介性の傷害及び血管外溶血から保護することを示唆している。

追加の PD 評価の結果の詳細は第 2.7.2 項で述べ、全ての PD 試験結果は APL2-CP-PNH-204 試験治験総括報告書第 11.5 項に記述した。

2.7.3.2.2.8　結論

本治験で得られたデータから、総じて 270 mg 以上の用量でのペグセタコプラン反復皮下投与は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を有する被験者の治療に有効であったという結論が裏付けられた。

ペグセタコプラン投与により、ヘモグロビン値及びハプトグロビン値が速やかに上昇した。ヘモグロビン値は、ベースラインから基準範囲内まで速やかに上昇し、この上昇は本治験期間中維持され、溶血マーカーの低下と一貫していた。Day 365 時点で、8 名に LLN 以上のヘモグロビン値が認められた。ハプトグロビン値は、Day 85 以後はベースラインに向けて減少傾向を示した。溶血マーカーの LDH 値及び総ビリルビン値は基準範囲まで速やかに低下しており、このことは、ペグセタコプランが PNH 細胞を溶血から保護することを示唆している。総ビリルビン値は本治験の全期間中基準範囲内にとどまり、LDH 値が ULN の 2 倍を超えることはなかった。溶血の減少及びヘモグロビン値上昇という結果と一貫して、網赤血球数は低値で維持され、大多数の被験者はペグセタコプラン投与期間中に輸血を必要としなかった。以上のベネフィットは、FACIT-Fatigue スコアで評価した被験者報告による疲労感の減少という点でも明らかであった。

溶血の制御に加え、補体を介する傷害及びそれに伴う血管外溶血から PNH 赤血球を保護する機序を示唆する C3 オプソニン化及び PNH 細胞クローン分布により、補体阻害の有効性がさらに裏付けられた。

本治験は、ペグセタコプラン連日皮下投与が C5 阻害薬による治療歴がない被験者の発作性夜間ヘモグロビン尿症に伴う貧血に対して有効であったという客観的なエビデンスを示している。ヘモグロビン値、輸血回避割合、FACIT-Fatigue スコア及び溶血マーカーの平均値で認められた改善は、臨床的に意味があり、持続性があり、PNH タイプ II 及び III 赤血球への C3d 沈着の減少と相関した。

2.7.3.2.3　APL2-202 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、有効性及び PK を評価する非盲検、反復投与、第 IIa 相試験

2.7.3.2.3.1　治験デザイン

APL2-202 試験は、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とした、第 IIa 相、非盲検、反復投与試験であった。1 コホートの評価を設定した。28 日間の投与を完了するために、最大 20 名の組入れを計画した。本治験は 4 名の被験者を組入れ後、組入れ率及び治験実施中に得られた新たなデータにより組入れを終了した。

本治験は 4 つのパートで構成された。

- パート 1：被験者にペグセタコプランを 1 日 1 回 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レビューした後、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、Day 84 までペグセタコプランを継続して 1 日 1 回投与した。
- 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レビューした後、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 2B に移行し、Day 364 までペグセタコプランを継続して 1 日 1 回投与した。
- 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

本単コホート試験で計画した 1 日用量はペグセタコプラン 270 mg であったが、ペグセタコプラン 270 mg の連日投与中に最適な臨床反応が得られなかった場合、パート 2A 以降、被験者の投与量を 360 mg/day まで増量することができた。本治験ではいずれの被験者もペグセタコプラン 270 mg/day を投与した。

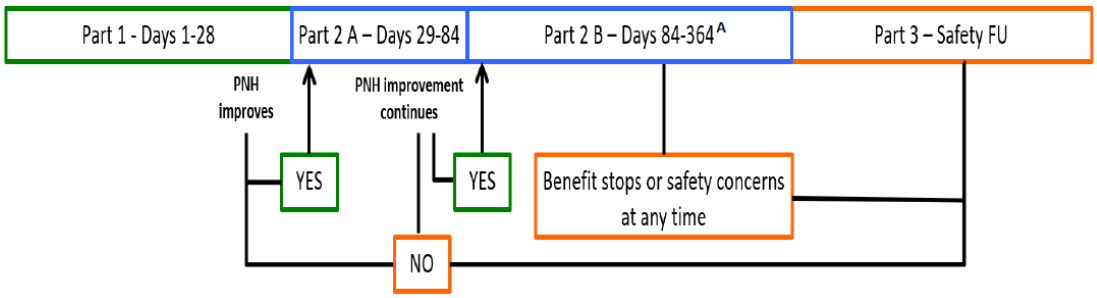
スクリーニング後（投与開始前 30 日以内）、被験者は Day 1 にパート 1 を開始した。適格な資格を有する治験担当者により、被験者が自信を持って自己投与が可能であると判断されるまで、最低 3 日間（Day 1～Day 3）は治験担当者がペグセタコプラン 270 mg を皮下投与した。来院日（Day 8、Day 15 及び Day 22）は治験実施医療機関で、パート 1 の Day 28 までの他の全ての日は被験者が都合のよい医療機関外の場所で自己投与を継続した。

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、ペグセタコプラン投与による臨床的ベネフィットが認められた被験者はパート 2A に移行し、Day 84 までペグセタコプランを連日投与し、その後パート 2B に移行し Day 364 までペグセタコプランを連日投与した。本治験期間中、治験来院日には治験実施医療機関内で被験者が投与を行い、来院日以外は治験実施医療機関外の被験者にとって都合がよい場所で自己投与した。

投与期間終了後（Day 364）、被験者はパート 3 に移行し、Day 365、Day 379 及び Day 393 に追跡調査のために来院し、Day 414 には最終来院となる計画であったが、いずれの被験者も Day 364 以降に非盲検継続試験に移行した。

APL2-202 試験の治験デザインを図 2.7.3-22 に示す。

図 2.7.3-22　治験デザイン（APL2-202 試験）



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

2.7.3.2.3.2　試験対象集団

主な選択及び除外基準は APL2-302 試験と同様であるが（第 2.7.3.2.1 項）、APL2-202 試験の被験者はエクリズマブによる治療歴がないという点で、大きな違いがある。

APL2-202 試験の選択及び除外基準の詳細を以下に記載する。APL2-202 試験と APL2-302 試験で用いられた基準の比較を表 2.7.3-2 に記載し、第 2.7.3.1.2 項で詳細に考察する。

2.7.3.2.3.2.1　選択基準

(1) 18 歳以上
(2) 発作性夜間ヘモグロビン尿症（白血球クローンが 10%超）と診断
(3) LDH 値が ULN の 2 倍以上
(4) 中央検査機関の基準範囲に従い、スクリーニング時のフェリチンが正常値以上で、総鉄結合能が LLN 以下。スクリーニング時に被験者が鉄の栄養補助剤を投与されている場合、組入れ前 8 週間の被験者の用量が安定していたことを治験責任医師は確認し、治験期間を通して当該用量を維持しなければならない。
(5) 直近の輸血がスクリーニング前 12 ヵ月以内
(6) スクリーニング来院時の血小板数が 30,000/mm^3 超
(7) スクリーニング来院時の好中球絶対数が 500/mm^3 超
(8) 妊娠可能な女性は、スクリーニング時に妊娠検査が陰性でなければならず、治験期間中は、治験実施計画書に規定された避妊法を用いることに同意しなければならない。
(9) 男性は、治験期間中は治験実施計画書に規定された避妊法を用いること並びに精子の提供を控えることに同意しなければならない。
(10) 被験者がワクチンのノンレスポンダーであるという記録（抗体価又は抗体価が許容範囲内であることを示す）がある場合を除き、Day 1 投与前 2 年以内に、肺炎連鎖球菌ワクチン、髄膜炎菌 A 型、C 型、W 型、Y 型及び B 型ワクチン、並びにインフルエンザ b 型菌ワクチ

ン接種歴がある、又はペグセタコプランの投与開始 14 日以内にワクチン接種を受けることに合意している

(11) 同意文書を提出する意思及び能力がある

2.7.3.2.3.2.2 除外基準

(1) エクリズマブ（ソリリス）投与歴がある
(2) 活動性細菌感染症がある
(3) 遺伝性補体欠損症である
(4) 骨髄移植歴がある
(5) 現在 SAA のために免疫抑制療法を受けていると定義される SAA の併発。免疫抑制剤にはシクロスポリン A、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル又は抗胸腺細胞グロブリンが含まれるがこれらに限定されない。
(6) 30 日間以内の他の治験薬を用いた治験への参加又は他の治験薬、機器もしくは処置への曝露がある
(7) スクリーニング時に男性では 450 ms 超、女性では 470 ms 超と定義される QTcF 延長のエビデンスがある
(8) 授乳中の女性
(9) 髄膜炎菌性疾患歴がある

2.7.3.2.3.3 有効性に関連する目的及び評価項目

APL2-202 試験の目的は、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を反復皮下投与したときの安全性、忍容性、有効性及び PK を評価することであった。本治験の探索的目的は、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者にペグセタコプランを反復皮下投与したときの PD を評価することであった。

本治験で評価した主要評価項目及び副次評価項目は、臨床的に意味があり、発作性夜間ヘモグロビン尿症母集団に関連し、当該疾患を適切に管理するための重要な臨床指標である（第 2.7.3.1.2 項）。有効性に関する全ての評価項目を以下に詳細に記載する。APL2-202 試験及び APL2-302 試験で用いられた評価項目の比較を表 2.7.3-3 に記載し、第 2.7.3.1.2 項で詳細に考察する。

2.7.3.2.3.3.1 有効性主要評価項目

- LDH 値のベースラインからの変化量
- ハプトグロビン値のベースラインからの変化量
- ヘモグロビン値のベースラインからの変化量

2.7.3.2.3.3.2 副次評価項目

- FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量
- 網赤血球数のベースラインからの変化量
- 総ビリルビン値のベースラインからの変化量

- 1 ヵ月の濃厚赤血球輸血回数
- LASA のベースラインからの変化量

2.7.3.2.3.3.3　探索的 PD マーカー

- 赤血球への C3 沈着
- PNH 赤血球のクローン分布

2.7.3.2.3.4　症例数及び統計解析方法

臨床プログラムを裏付ける安全性、忍容性、PD 及び PK に関する有用なデータを得るための臨床的判断に基づき、最大 20 名の被験者数は十分な症例数であると考えた。

スクリーニング集団は、同意文書に署名し、本治験への参加のためにスクリーニングを受けた全ての被験者とした。安全性解析対象集団及び ITT には、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者が含まれた。PD 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、定量可能な投与後の PD 評価を 1 つ以上有する全ての被験者と定義した。

組入れ率及び治験実施中に得られた新たなデータにより、4 名の被験者を組み入れた時点で組入れ終了を判断した。

安全性解析対象集団を用いて人口統計学的データ、ベースライン特性、治療歴及び併用薬、被験薬への曝露、治療の遵守状況及び治験実施計画書からの逸脱を記載した。

全ての有効性は、ITT のデータを用いて解析した。

LDH 値、ハプトグロビン値及びヘモグロビン値では、実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を試験パート及び来院ごとに記載した。また、LDH 値については ULN と相対的な数値（数値／ULN）を、ハプトグロビン値及びヘモグロビン値については LLN と相対的な数値（数値／LLN）を示した。

実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を、記述統計量を用いて、試験パート及び来院ごとに要約した。LDH 値では、ULN 以下及び ULN の 1.5 倍以下の被験者数及び割合を、試験のパート及び来院ごとに要約した。ハプトグロビン値及びヘモグロビン値では、LLN 以上の被験者数及び割合を、試験パート及び来院ごとに要約した。

実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を、各被験者を識別できるように、試験日ごとにプロットした。治験期間中の各被験者の LDH 値、網赤血球数及び総ビリルビン値の数値を、ULN と相対的に（数値／ULN）時間に対して個別にプロットした。また、ヘモグロビン値及びハプトグロビン値は、LLN と相対的に（数値／LLN）示した。

FACIT-Fatigue スコア：FACIT-Fatigue スコアの実測値及びベースラインからの変化量を試験パート及び来院ごとに記載した。実測値及びベースラインからの変化量を、記述統計量を用いて、試験パート及び来院ごとに要約した。実測値及びベースラインからの変化量を、各被験者を識別できるように、試験日ごとにプロットした。治験期間中の各被験者の FACIT-Fatigue スコア

を、時間に対して個別にプロットした（被験者ごとに 1 つのプロット）。治験期間中の輸血（濃厚赤血球のみ）は、関連する試験日のプロットで示した。

網赤血球数及び総ビリルビン値：網赤血球数及び総ビリルビンの実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を、試験パート及び来院ごとに記載した。ULN と相対的な数値（数値／ULN）も示した。実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を、記述統計量を用いて、試験パート及び来院ごとに要約した。また、ULN 以下及び ULN の 1.5 倍以下の被験者数及び割合を、治験来院ごとに要約した。実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を、各被験者を識別できるように、試験日ごとにプロットした。

濃厚赤血球輸血：全ての輸血データは試験パート及び来院ごとに記載した。

QOL 関連評価 LASA：LASA の 3 つの質問に対する実測値及び合計スコアを、ベースラインからの変化量とともに試験パート及び来院ごとに記載した。

実測値及びベースラインからの変化量を、各被験者を識別できるように、試験日ごとにプロットした。治験期間中の各被験者の LASA 合計スコアを、時間に対して個別にプロットした（被験者ごとに 1 つのプロット）。

全ての PD 解析は、PD 解析対象集団を用いて実施した。

PD パラメータ実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率（CH50 及び AP50 についてはベースラインの割合を記載）を、治験のパート及び来院ごとに記載した。

補体パラメータ C3 では、実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を、各被験者を識別できるように、試験日ごとにプロットした。

PNH 顆粒球の実測値（認められた FLAER の割合）を、各被験者を識別できるように、試験日ごとにプロットした。

赤血球への C3 沈着のパラメータでは、個々の被験者の割合分布のプロットを示した。全てのパラメータを被験者ごとにプロットした。PNH 赤血球のクローン分布のパラメータでも、同様にプロットした。

PNH 赤血球のクローン分布（PNH タイプ II 及び III 赤血球合計の割合）の経時的なプロットを、各被験者を識別できるように示した。PNH 赤血球のクローン分布（PNH タイプ III 赤血球合計の割合）、赤血球への C3d 沈着（PNH タイプ II 及び III 赤血球合計の割合）及び赤血球への C3d 沈着（PNH タイプ III 赤血球合計の割合）でも、同様にプロットした。

2.7.3.2.3.5　被験者の内訳

本治験では、最大 20 名の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の組み入れを計画した。組入れ率及び治験実施中に得られた新たなデータにより、4 名の被験者を組み入れた時点で組入れ終了が決定された。

6 名をスクリーニング対象とし、このうち 4 名を組み入れ、治験実施計画書に従って試験を完了した。組み入れられた全 4 名は、いずれの解析対象集団にも含まれた。

2.7.3.2.3.6　有効性の結果

APL2-202 試験の有効性の全ての結果を、APL2-202 試験治験総括報告書第 11 項で示した。

APL2-202 試験の重要な有効性の結果を表 2.7.3-22 に要約する。

ベースラインの LDH の平均値は 2548.8 U/L であった。LDH 値は、ペグセタコプラン投与開始後、早期（Day 8）に低下し始めた。Day 85 までのベースラインからの平均変化量は−2303.8 U/L であった。LDH 値は、Day 365 までベースライン未満（ベースラインからの平均変化量は −2322.8 U/L）であった。Day 365 時点で、3 名（75%）の LDH 値は ULN 以下であり、全 4 名（100%）で LDH 値は ULN の 1.5 倍以下であった。

ベースラインのハプトグロビンの平均値は 0.1 g/L であった。ハプトグロビン値の上昇は Day 8 までに認められた。Day 85 のハプトグロビンの平均値は 0.10 g/L であった。Day 365 のハプトグロビンの平均値は 0.18 g/L であった（ベースラインからの平均変化量は 0.08 g/L）。

ベースラインのヘモグロビンの平均値は 7.73 g/dL であった。ヘモグロビンの平均値は本治験期間を通して上昇し、Day 85 のベースラインからの平均変化量は 4.31 g/dL であった。ヘモグロビンの平均値は、Day 365 まで持続してベースラインよりも高かった（ベースラインからの平均変化量は 5.27 g/dL）。Day 365 時点で、3 名のヘモグロビン値が LLN 以上であった。1 名のヘモグロビンの平均値は 10.14 g/dL であり、基準範囲（LLN は 11.6 g/dL）をわずかに外れていた。

ベースラインの FACIT-Fatigue スコアの平均値は 40.5 であった。FACIT-Fatigue スコアは、全 4 名でペグセタコプラン投与開始後ベースラインから改善（疲労感の減少）し、Day 85 時点でベースラインからの平均変化量は 8.0 であった。Day 365 時点で、スコアの平均値は 47.0（ベースラインからの平均変化量は 6.5）であり、1 名を除く全ての被験者にベースラインからのスコア改善が認められた。当該被験者については、FACIT-Fatigue スコアの悪化と一貫して、ヘモグロビン値の低下も認められた。

ベースラインの網赤血球数の平均値は 238.3 /nL であった。Day 85 までのベースラインからの平均変化量は–159.0/nL であった。網赤血球数の平均値は Day 365 までベースライン未満にとどまった（ベースラインからの平均変化量は−144.3/nL）。Day 365 時点で、3 名（75%）の網赤血球数が ULN 以下であった。

ベースラインの総ビリルビンの平均値は 30.85 µmol/L であった。総ビリルビンの平均値は低下し、Day 85 時点でベースラインからの平均変化量は−17.80 µmol/L であった。Day 365 時点でベースラインからの平均変化量は−21.53 µmol/L であった。Day 365 時点で、3 名（75%）の総ビリルビン値は ULN 以下であり、全 4 名（100%）でビリルビン値は ULN の 1.5 倍以下であった。

治験期間中に輸血を必要とした被験者はいなかった。全 4 名が本治験への組入れ前には輸血に依存しており、前年は 2 回から 9 回までの範囲で濃厚赤血球輸血歴があった。

Day 29 及び Day 85 の時点で全ての被験者に LASA 合計スコアの改善が認められ、Day 365 時点で 1 名を除く全ての被験者にベースラインからの改善が認められた。Day 365 時点で 2 名の被験者にベースラインから 100 を超える改善が認められた。

表 2.7.3-22　重要な有効性の結果の要約（APL2-202 試験：ITT）

	Pegcetacoplan 270 mg/d (N = 4)		
	n	Mean (SD)	Mean CFB (SD)
LDH, U/L			
Baseline	4	2548.8 (631.12)	NA
Day 365	4	226.0 (26.97)	–2322.8 (635.41)
Haptoglobin, g/L			
Baseline	4	0.10 (0.00)	NA
Day 365	4	0.18 (0.150)	0.08 (0.150)
Hb, g/dL			
Baseline	4	7.73 (0.862)	NA
Day 365	4	13.00 (2.24)	5.27 (1.88)
FACIT-Fatigue Scale score			
Baseline	4	40.5 (4.04)	NA
Day 365	4	47.0 (2.45)	6.5 (5.45)
ARC, /nL			
Baseline	4	238.3 (91.01)	NA
Day 365	4	94.0 (26.87)	–144.3 (98.51)
Total bilirubin, µmol/L			
Baseline	4	30.85 (16.29)	NA
Day 365	4	9.33 (8.21)	–21.53 (8.36)

Abbreviations: ARC = absolute reticulocyte count; CFB = change from baseline; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; Hb = hemoglobin; ITT = intent-to-treat set; LDH = lactate dehydrogenase; NA = not applicable.
Sources: M5.3.5.2.1 APL2-202 CSR Table 14.2.1, Table 14.2.2, Table 14.2.3, Table 14.2.4, Table 14.2.5, Table 14.2.6

2.7.3.2.3.7　PD 評価の結果

治験期間中に認められた PNH 単球の FLAER の割合のベースラインからの変化量は、全ての被験者でわずかであった。PNH 単球クローンの平均値は、ベースラインでは 93.63%、Day 365 では 93.55%であった。

いずれの被験者でも、PNH タイプ II 及び III 赤血球のクローン分布のベースラインからの増加が認められ、本治験期間を通して持続した。クローン分布のデータでは、ペグセタコプラン投与により溶血から PNH タイプ II 及び III 赤血球を保護する作用の改善が示された。

PNH 赤血球クローン分布（PNH タイプ II 及び III 赤血球合計の割合）は、ベースラインでは 42.20%、Day 365 では 93.05%であった。

PNH タイプ II 及び III 赤血球への C3 沈着は、ベースラインでは 4.26%、Day 365 では 0.11%であった。C3 沈着の減少は、ペグセタコプランが PNH タイプ II 及び III 細胞を補体介在性の傷害及び血管外溶血から保護することを示している。

追加の PD 評価の結果の詳細は第 2.7.2 項で述べ、全ての PD 評価の結果を APL2-202 試験治験総括報告書第 11.5 項に記載した。

2.7.3.2.3.8　結論

本治験で得られたデータにより、ペグセタコプラン（270 mg）反復皮下投与は、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を有する被験者での LDH 値、ヘモグロビン値、網赤血球数、総ビリルビン値及びハプトグロビン値の改善に有効であるという結論が裏付けられる。さらに、ペグセタコプランにより、輸血を必要とせず、FACIT-Fatigue スコアが改善された。

ペグセタコプラン投与により全ての被験者で LDH 値及び総ビリルビン値が速やかに低下し、Day 365 までベースライン未満にとどまったが、このことはペグセタコプランが PNH 細胞を溶血から保護していることを示唆している。Day 365 時点で、3 名のヘモグロビン値が正常化し（LLN 以上）、1 名のヘモグロビン値が基準範囲をわずかに外れた。

網赤血球数は減少して低値を維持し、治験期間中輸血を必要とした被験者はいなかった。FACIT-Fatigue スコアを用いて評価された患者報告による疲労感の減少により、本剤のベネフィットはさらに確実なものとなった。Day 365 時点で、LASA スコアで示されるとおり、3 名に QOL の改善が認められた。

C3 オプソニン化の結果及び PNH 細胞クローン分布のデータにより、ペグセタコプランは PNH 赤血球を補体介在性の傷害及びそれに伴う血管外溶血から保護することが示唆される。

本治験により、C5 阻害薬による治療歴がない被験者に対するペグセタコプラン連日皮下投与は発作性夜間ヘモグロビン尿症関連の貧血に対する有効な治療法であったことが客観的に示された。LDH 値、総ビリルビン値及びヘモグロビン値の平均値、輸血回避割合、FACIT-Fatigue スコア及び溶血マーカーで認められた改善は、臨床的に意味があり、持続性があり、PNH タイプ II 及び III 赤血球への C3d 沈着の減少と相関した。

2.7.3.2.4　APL-CP0514 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、ペグセタコプランを標準治療に追加投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する非盲検、単回及び反復漸増投与試験

2.7.3.2.4.1　治験デザイン

APL-CP0514 試験は、ペグセタコプランの安全性、忍容性、PK 及び PD パラメータを評価する非盲検、前向き、非無作為化、単回及び反復漸増投与試験であった。

エクリズマブによる治療で貧血が改善されない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単回及び反復皮下投与の安全性、忍容性及び PK を評価することを目的

とした。探索的な目的は、発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する被験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 PD を評価することであった。

本治験は 4 つのコホートで構成された。

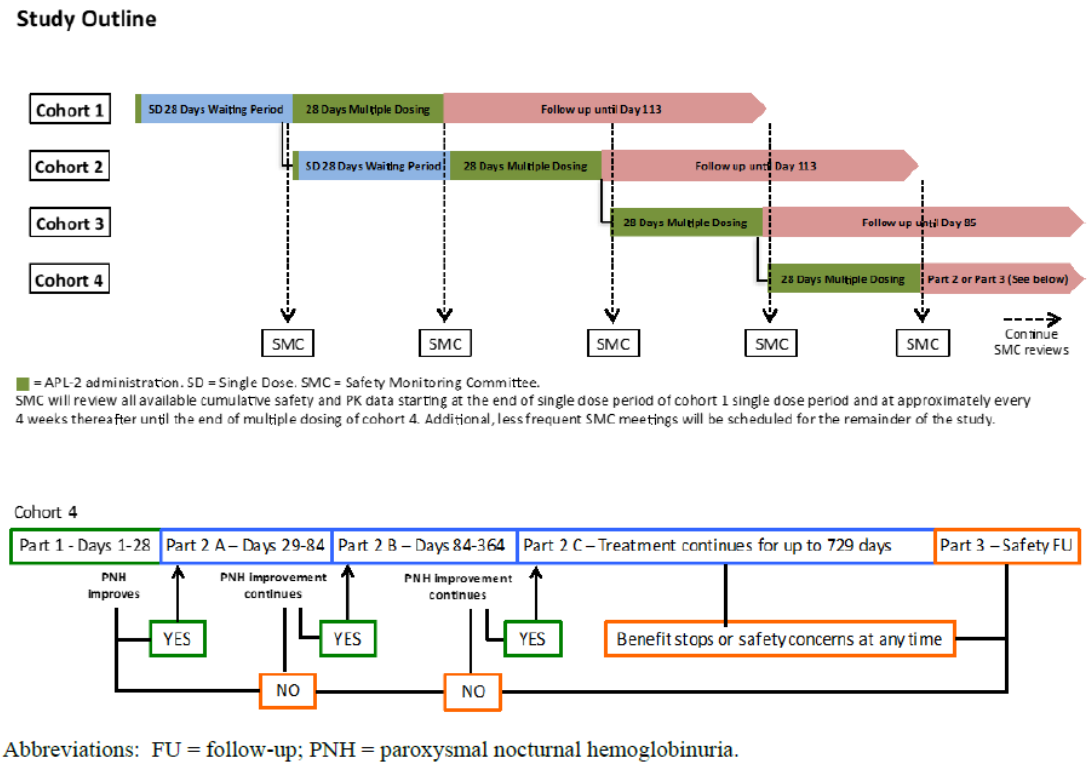
- コホート 1—ペグセタコプラン 25 mg その後 5 mg/日を 28 日間
- コホート 2—ペグセタコプラン 50 mg その後 30 mg/日を 28 日間
- コホート 3—ペグセタコプラン 180 mg/日を 28 日間
- コホート 4—ペグセタコプラン 270 mg/日を最長 729 日間、臨床的に必要な場合は用量を 360 mg/日に増加

コホート 1 及び 2 は、単回投与期間（単回投与後、28 日間以上休薬）を実施した。その後、いずれのコホートも 28 日間の反復投与期間（パート 1）に移行した。

コホート 3 及び 4 は、単回投与期間を経ずに、反復投与期間を実施した（パート 1)。最初の 28 日間投与後、コホート 4 は最長 729 日までのパート 2（2A、2B 及び 2C）に移行した。パート 3 は 8 週間の追跡調査期間であった。コホート 1～3 の試験を完了した被験者及びコホート 1～4 の試験を中止した被験者は、パート 3 へ移行した。コホート 4 を完了した被験者はパート 3 を完了せず、非盲検の継続試験へ移行が可能であった。

APL-CP0514 試験の治験デザインを図 2.7.3-23 に示す。

図 2.7.3-23　治験デザイン（APL-CP0514 試験）



Source: M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR Figure 1

2.7.3.2.4.2　試験対象集団

主な選択及び除外基準は APL2-302 試験と同様であるが（第 2.7.3.2.1 項）、APL2-202 試験及び APL2-CP-PNH-204 試験とは異なり、APL-CP0514 試験には、エクリズマブの投与歴がある被験者が含まれた。

APL-CP0514 試験の選択及び除外基準の詳細を以下に記載する。APL-CP0514 試験と APL2-302 試験で用いられた基準の比較を表 2.7.3-2 に記載し、第 2.7.3.1.2 項で詳細に考察する。

2.7.3.2.4.2.1　選択基準

(1)　男性又は女性
(2)　18 歳以上
(3)　体重が 55 kg 超
(4)　発作性夜間ヘモグロビン尿症と診断
(5)　3 ヵ月以上エクリズマブ（ソリリス）の投与を受けている
(6)　スクリーニング時にヘモグロビン値が 10 g/dL 未満、又はスクリーニング前 12 ヵ月以内に 1 回以上輸血を受けている
(7)　血小板数が 30,000/mm^3 超
(8)　好中球絶対数が 500/mm^3 超

(9) 妊娠可能な女性は、スクリーニング時に妊娠検査が陰性でなければならず、治験期間中は治験実施計画書に規定された避妊法を用いることに同意しなければならない。
(10) 男性は、治験期間中は治験実施計画書に規定された避妊法を用いること並びに精子の提供を控えることに同意しなければならない。
(11) 同意文書を提出する意思及び能力がある

2.7.3.2.4.2.2 除外基準

(1) 活動性細菌感染症がある
(2) B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス又は HIV による既知の感染症がある
(3) 遺伝性補体欠損症である
(4) 骨髄移植歴がある
(5) 30 日間以内の他の治験薬を用いた治験への参加又は他の治験薬、機器もしくは処置への曝露がある
(6) スクリーニング時に男性では 450 ms 超、女性では 470 ms 超と定義される QTcF 延長のエビデンスがある
(7) スクリーニング時のクレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満（Cockcroft-Gault の式）
(8) 授乳中の女性
(9) 髄膜炎菌性疾患歴がある
(10) 髄膜炎菌 A 群、C 群、W 群、Y 群及び B 群に対するワクチン接種（2 回に分けて投与）、肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）又は肺炎球菌多糖体ワクチン 23 の接種（PPSV23）、及び Day 1 投与前 2 年以内の Hib ワクチン接種を受けていない

2.7.3.2.4.3 有効性に関連する目的及び評価項目

APL-CP0514 試験の主要な目的は、エクリズマブによる治療で貧血が改善され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単回及び反復皮下投与したときの安全性、忍容性及び PK を評価することであった。

本治験の探索的目的は、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者にペグセタコプランを単回及び反復皮下投与したときの PD を評価することであった。

主要な評価項目を第 2.7.3.3.1 項に記載する。APL2-302 試験と同様に、本治験で評価した有効性の主要評価項目及び副次評価項目は、臨床的に意味があり、発作性夜間ヘモグロビン尿症母集団に関連し、当該疾患を適切に管理するための重要な臨床指標である（第 2.7.3.1.2 項）。有効性に関する全ての評価項目を以下に詳細に記載する。APL-CP0514 試験及び APL2-302 試験で用いられた評価項目の比較を表 2.7.3-3 に記載し、第 2.7.3.1.2 項で詳細に考察する。

評価した PD マーカー：

- 赤血球への C3 沈着
- ヘモグロビン値
- 網赤血球
- LDH 値

- ビリルビン値
- PNH のクローン分布対正常な骨髄由来細胞

2.7.3.2.4.4　症例数及び統計解析方法

統計学的な検討をせず、本治験の目標被験者数を決定したが、安全性、忍容性及び PK を解析するには十分な被験者数であると判断した。

コホート 1 からコホート 3 までのデータでは、正式な統計学的検定は実施しなかった。コホート 4 ではベースラインとの比較を行った。コホート 1 及びコホート 2 のデータを、反復投与期とは別に単回投与期でも示した。

ITT 及び安全性解析対象集団には、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者が含まれた。PD 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、1 つ以上の PD 検体を有し、PD 値が測定可能であった全ての被験者とした。

治験全体の人口統計学的データ、病歴、併発症及び薬歴を、コホートごとに要約した。

溶血マーカー（ヘモグロビン値、ハプトグロビン値、網赤血球数、LDH 値及び総ビリルビン値）、輸血、フローサイトメトリーによるデータ（PNH 赤血球のクローン分布、PNH 顆粒球及び PNH 単球のクローン分布並びに赤血球への C3 沈着）、及び補体マーカー（C3、AH50 及び CH50）の実測値を、コホート、試験パート及び被験者ごとに、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率とともにプロットした。コホート 4 については、実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を、記述統計量を用いて治験来院ごとに要約した。

2.7.3.2.4.5　被験者の内訳

APL-CP0514 試験のコホート 1 からコホート 3 は、臨床的ベネフィットが得られる用法及び用量ではないと予測されたため、有効性を裏付けるデータとして用いなかった。

6 名をコホート 4 に組み入れた。4 名が試験を完了し、継続試験の APL2-307 試験に移行した。1 名は、治験薬には関連しない重大な併発症又は併存症により、Day 206 に治験薬投与を中止し、Day 353 に試験から脱落した。1 名は、さらなる調査が必要な重篤な有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）により、Day 29 から Day 56 までの間治験薬投与を中断した。投与再開後、当該被験者は妊娠により Day 252 に治験薬投与を中止し、Day 253 に試験から脱落した。

治験期間中、全ての被験者に発作性夜間ヘモグロビン尿症の標準治療の一環としてエクリズマブを投与した。コホート 4 の被験者に対し、治験担当医師は標準治療のエクリズマブ投与用量の調整を行った。治療担当医師又は治験担当医師の判定で溶血が制御され、被験者が臨床的に安定しているとみなされた場合にはエクリズマブの投与量を減量し、その後コホート 4 の試験を完了した 4 名のエクリズマブ投与を中止した。試験終了時、継続した 4 名（継続試験に移行）はいずれもペグセタコプラン単独投与を受けていた。

- 被験者 [redacted] に対し、エクリズマブ 1200 mg を Day −87 から Day 401 まで投与し、900 mg を Day 415 から Day 527 まで投与した

- 被験者 [redacted] に対し、エクリズマブ 900 mg を Day −132 から Day 457 まで投与した
- 被験者 [redacted] に対し、エクリズマブ 1200 mg を Day −104 から Day 337 まで投与した
- 被験者 [redacted] に対し、エクリズマブ 900 mg を Day −98 から Day 574 まで投与した
- 被験者 [redacted] に対し、エクリズマブ 1200 mg を Day −127 から Day 226 まで投与し、900 mg を Day 240 及び Day 252 に投与した
- 被験者 [redacted] に対し、エクリズマブ 900 mg を Day −117 から Day 626 まで投与した

2.7.3.2.4.6　有効性の結果

APL-CP0514 試験の有効性の全ての結果を、APL-CP0514 試験治験総括報告書第 11 項で示した。

コホート 4 の重要な有効性の結果の要約を表 2.7.3-23 に示す。コホート 4 の FACIT-Fatigue スコアの治験来院ごとの平均値を表 2.7.3-24 に示す。

コホート 1 及びコホート 2 では単回投与後の臨床的ベネフィットは得られないと予想されたこと、また、コホート 1 からコホート 3 で選択された投与量は、コホート 4 でより高用量で長期間での投与を行う前に、安全性及び忍容性を示す用量として決定されたため、コホート 1 からコホート 3 での有効性データは評価の対象としなかった（コホート 1、2 及び 3 の有効性の詳細な結果は、APL-CP0514 試験治験総括報告書第 11 項を参照）。

コホート 4 では、治験期間中に全 6 名にヘモグロビン値の上昇が認められた。2 年間の投与完了後、Week 105 時点で、コホート 4 の継続した 4 名のヘモグロビン濃度の平均値は 11.50 g/dL（範囲 10.8～12.0）、ベースラインからの上昇の平均値は 2.63 g/dL（範囲 1.0～5.0）であった。コホート 4 の継続した 4 名のうち 3 名は、試験終了時のヘモグロビン値は基準範囲内（基準範囲 11.1～15.9 g/dL）であった。コホート 4 のその他の被験者のヘモグロビン濃度は 10.8 g/dL であり、LLN よりも 3%未満低かった。

6 名のうち 4 名で、初期にハプトグロビン値の上昇が認められた。2 年間の投与完了後、コホート 4 の継続した 4 名のハプトグロビン値のベースラインからの平均変化量は 0 であった（範囲 −49～31）。2 年間の投与を完了した 4 名では、最終来院時（Week 105）に LLN 以上のハプトグロビン値は認められなかった。

コホート 4 の全ての被験者で、ペグセタコプランを投与した最初の 2 週間から 3 週間以内に網赤血球数の減少が認められた。Week 105 時点のデータがある 3 名のうち 2 名に ULN 未満の数値が認められ、全 3 名の数値が ULN の 1.5 倍未満であった。

Day 29 までに、コホート 4 の全 6 名に LDH 値のベースラインからの低下が認められ、5 名の LDH 値は ULN 以下となった。2 年間の投与後、1 名の LDH 値は ULN 以下であり、3 名の LDH 値は ULN の 1.5 倍以下であった。

コホート 4 の全 6 名で、ベースライン時に ULN 超であった総ビリルビン値が、治験薬投与期間中に ULN 以下に低下した。2 年間の投与後、コホート 4 の継続した 4 名で総ビリルビン値は ULN 以下であった。

コホート 4 の 2 名に輸血を行ったが、そのうちの 1 名には投与中断の 20 日後に単回輸血した。両被験者は本治験から早期に脱落した。

コホート 4 の被験者の FACIT-Fatigue スコアは、治験期間を通してベースラインから改善した。試験終了時（Week 105）、コホート 4 の継続した 4 名に、FACIT-Fatigue スコアにおけるベースラインからの平均 9（範囲 1～18）の改善が認められた。

表 2.7.3-23 重要な有効性の結果の要約（APL-CP0514 試験：コホート 4、PD 解析対象集団）

	Baseline	Week 4	Week 13	Week 49[a]	Week 105
Hemoglobin (g/dL)					
N	6	6	6	4	4
Baseline (SD)	—	8.78 (1.406)	8.78 (1.406)	8.88 (1.517)	8.88 (1.517)
Mean (SD)	8.78 (1.406)	11.50 (1.701)	11.77 (1.491)	12.33 (0.532)	11.50 (0.510)
CFB, mean (SD) Range	—	2.72 (1.011) 1.1, 3.8	2.98 (1.141) 1.8, 4.3	3.45 (1.595) 1.7, 4.9	2.63 (1.895) 1.0, 5.0
Haptoglobin (mg/dL)					
n	6	6	6	4	4
Baseline (SD)	—	10.7 (23.68)	10.7 (23.68)	15.5 (29.00)	15.5 (29.00)
Mean (SD)	10.7 (23.68)	41.7 (39.64)	30.0 (35.92)	11.3 (20.50)	15.5 (11.00)
CFB, mean (SD) Range	—	31.0 (26.18) 0, 66	19.3 (41.37) –23, 87	–4.3 (8.50) –17, 0	0.0 (34.27) –49, 31
ARC ($\times 10^9$/L)					
n	6	6	6	4	3
Baseline (SD)	—	333.93 (121.208)	333.93 (121.208)	332.15 (58.492)	322.07 (67.246)
Mean (SD)	333.93 (121.208)	79.67 (28.884)	98.38 (42.807)	112.53 (42.059)	82.67 (31.021)
CFB, mean (SD) Range	—	–254.27 (144.853) –453.9, –25.5	–235.55 (136.137) –442.6, –18.0	–219.63 (56.555) –279.7, –143.6	–239.40 (48.966) –285.5, –188.0
LDH (U/L)					
n	6	6	6	4	4
Baseline (SD)	—	280.2 (131.05)	280.2 (131.05)	209.8 (11.30)	209.8 (11.30)
Mean (SD)	280.2 (131.05)	207.5 (120.36)	182.8 (38.10)	204.5 (44.73)	249.0 (89.45)
CFB, mean (SD) Range	—	–72.7 (54.09) –137, 3	–97.3 (114.85) –297, 11	–5.3 (54.85) –66, 46	39.3 (98.49) –96, 140
Total bilirubin (mg/dL)					
n	6	6	6	4	4
Baseline (SD)	—	1.92 (0.454)	1.92 (0.454)	2.10 (0.408)	2.10 (0.408)
Mean (SD)	1.92 (0.454)	0.68 (0.387)	0.72 (0.313)	0.58 (0.150)	0.50 (0.163)

Abbreviations: ARC = absolute reticulocyte count; CFB = change from baseline; Hb = hemoglobin; LDH = lactate dehydrogenase; N = number of subjects in Cohort 4; n = number of subjects evaluable at visit; PD = pharmacodynamic.
a) No data were collected at Week 52; therefore, Week 49 data are presented.
Notes: Cohort 4 = pegcetacoplan 270-360 mg/d from Day 1 to Day 729; CFB *P* value calculated using the Student *t* test with null hypothesis that CFB = 0. Normal reference ranges: Hb 12 to 15 g/dL; haptoglobin 40 to 240 mg/dL; ARC 39 to 123 × 10^9/L; LDH 110 to 209 U/L; total bilirubin 0.2 to 1.2 mg/dL.
Sources: M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR Table 14.2.6.1, Table 14.2.5.1, Table 14.2.4.1, Table 14.2.3.1, Table 14.2.7.1

表 2.7.3-24　FACIT-Fatigue 合計スコアの平均値（APL-CP0514 試験：コホート 4、ITT）

	Baseline	Week 5	Week 13	Week 53	Week 105
n	6	5	6	3	4
Mean (SD)	32.50 (11.04)	46.80 (4.82)	44.39 (7.11)	45.33 (7.02)	45.25 (4.11)
Median	30.5	47.0	46.17	46.00	45.50
Min, max	17.0, 49.0	39.0, 52.0	36.0, 52.0	38.0, 52.0	40.0, 50.0
CFB, mean (SD) Median Range 95% CI CFB *P* value	— — — — —	11.20 (6.98) 12.00 0.0, 19.0 2.53 to 19.87 .0230	11.89 (10.20) 9.00 3.0, 32.0 1.19 to 22.59 .0356	10.33 (7.51) 10.00 3.0, 18.0 –8.31 to 28.98 .1399	9.00 (7.53) 8.50 1.0, 18.0 –2.98 to 20.98 .0966

Abbreviations: CFB = change from baseline; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; ITT = intent-to-treat set; max = maximum; min = minimum.
Note: Cohort 4 = pegcetacoplan 270-360 mg/d from Day 1 to Day 729; CFB *P* value calculated using the Student *t* test with null hypothesis that CFB = 0.
Source: M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR Table 14.2.1

2.7.3.2.4.7　PD 評価の結果

コホート 4 では、全 6 名に、総 PNH 赤血球のクローン分布の割合としての PNH タイプ III 赤血球の増加が認められた。そのうち 5 名ではベースライン中央値が 40.90%（範囲 18.9%～50.9%）から 85%超（3 名については 98%超）まで数値が上昇した。数値は 12 週間後に概ねプラトーに到達した。

PNH タイプ II 及び III 赤血球への C3 沈着は、コホート 4 の全ての被験者でベースラインから減少した。全体的に、当該コホート内では C3 沈着の減少までの遅延が明白に認められた。Day 85 までに、コホート 4 の全ての被験者で PNH タイプ II 及び III 赤血球への C3 沈着の減少が認められた。

追加の PD 評価の結果は、第 2.7.2 項で詳細に記述した。全ての PD データについて、APL-CP0514 試験治験総括報告書第 11.6 項に記述した。本有効性の項（第 2.7.3.2.4.6 項）で示したパラメータのいくつかは、APL-CP0514 試験治験総括報告書では PD パラメータとして示されている。

2.7.3.2.4.8　結論

本治験の結果から、エクリズマブ投与にも関わらず十分な効果が得られていない発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に対して 270 mg/日以上のペグセタコプランを反復皮下投与したところ、ヘモグロビン値上昇及び投与期間中の濃厚赤血球輸血の必要性の減少による治療的ベネフィットのエビデンスが示された。

ペグセタコプランのこれらの臨床的ベネフィットのエビデンスは、投与期間中の溶血の指標としての効果からも裏付けられた。

2.7.3.2.5　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

2.7.3.2.5.1　治験デザイン

APL2-308 試験は、無作為化、多施設共同、非盲検、比較試験であった。本治験では、最長 4 週間のスクリーニング期間の後に、26 週間の無作為化投与期間を設定した。全ての選択基準を満たし、除外基準違反のない発作性夜間ヘモグロビン尿症患者 53 名を 2:1 の比でペグセタコプラン群又は標準治療群に無作為化し、被験者は Visit 2（Day 1）から Visit 15（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）を受けた。

Visit 15（Week 26）にペグセタコプラン投与又は標準治療を完了した全ての被験者は、別の非盲検、長期継続試験への移行に適格とし、本治験では全ての被験者にペグセタコプランが投与された。被験者は、長期継続試験への移行又は追跡調査期間［Visit 16（Week 28）、Visit 17（Week 30）及び Visit 18（Week 34）］の継続のいずれかを選択することができた。

スクリーニング前 12 ヵ月の濃厚赤血球輸血回数（濃厚赤血球輸血単位を問わない）の各階層（4 回未満／4 回以上）に従い無作為化した。

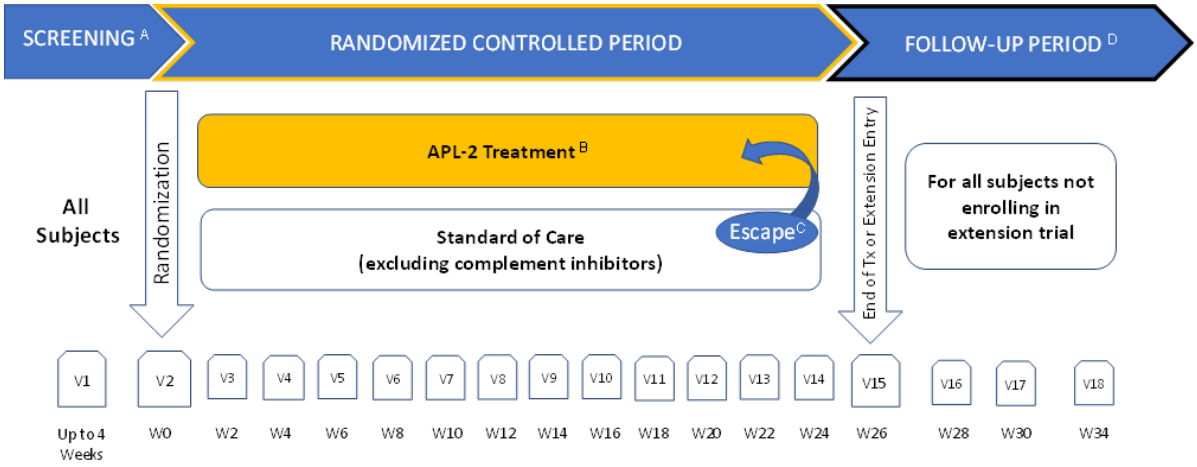
治験期間中のいずれかの時点で、標準治療群の被験者のヘモグロビン値が 2 g/dL 以上ベースラインから低下、又は発作性夜間ヘモグロビン尿症に続発して血栓塞栓イベントが確認された場合、ペグセタコプラン投与による早期救済治療が提供された。

外部の独立したデータモニタリング委員会が、定期的に本治験の安全性及び忍容性データを評価した。

本治験では、治験依頼者と事前に書面合意した場合を除き、スクリーニングで脱落した被験者を再スクリーニングしなかった。

APL2-308 試験の治験デザインを図 2.7.3-24 に示す。

図 2.7.3-24　治験デザイン（APL2-308 試験）



Abbreviations: APL-2 = pegcetacoplan; Tx = treatment; V = visit; W = week

a) Screening occurred up to 4 weeks prior to Visit 2. Subjects proceeded from Visit 1 to Visit 2 once eligibility was confirmed (there was no required duration between screening at Visit 1 and Visit 2). Within 5 days prior to Visit 2, each subject's Hb must have been evaluated by a local or central laboratory. If the subject meets the protocol-specified transfusion guidelines the subject must have received a PRBC transfusion so that the subject's Hb level no longer met the protocol-specified requirements for PRBC transfusion. The posttransfusion Hb value should have been confirmed by a local or central laboratory. Patients were not randomized if they meet the protocol-specified requirements for transfusion.
b) Subjects randomized to pegcetacoplan were assigned pegcetacoplan at a dosage of 1080 mg twice weekly. The dosage could be adjusted to pegcetacoplan 1080 mg every 3 days.
c) Subjects assigned to the SoC (excluding complement inhibitors) treatment arm commenced escape pegcetacoplan therapy if they were classified as a failure for the first coprimary endpoint.
d) All subjects who complete Visit 15 (Week 26) and did not elect to participate in the open-label extension study were asked to return to the investigator site for the Visit 16 (Week 28), Visit 17 (Week 30), and Visit 18 (Week 34) follow-up visits. Subjects who discontinue treatment were encouraged to continue to attend study visits to complete study assessments (except for treatment with pegcetacoplan), as detailed in the schedule of events. At a minimum, subjects who discontinue dosing should have complete follow-up procedures as outlined in the schedule of events 2, 4, and 8 weeks after treatment discontinuation. If withdrawal of pegcetacoplan treatment was necessary, slow weaning should have been considered and subjects should have been carefully monitored for at least 8 weeks to detect serious hemolysis or other complications, as detailed in the investigator's brochure.

Source: M.5.3.5.4.1 APL2-308 CSR Figure 1

2.7.3.2.5.2　試験対象集団

主な選択及び除外基準は APL2-302 試験と同様であるが（第 2.7.3.2.1 項）、APL2-308 試験ではスクリーニング前 3 ヵ月以内に補体阻害薬（エクリズマブなど）の投与を受けていない被験者を対象とした点で大きな違いがある。

APL2-308 試験の選択及び除外基準を以下に示す。

2.7.3.2.5.2.1　選択基準

(1)　18 歳以上
(2)　スクリーニング来院日に LDH 値が ULN の 1.5 倍以上
(3)　高感度フローサイトメトリーを用いて発作性夜間ヘモグロビン尿症の診断を受けた（顆粒球又は単球クローンが 10%超）
(4)　スクリーニング来院日にヘモグロビン値が LLN 未満

(5) スクリーニング来院日のフェリチン値が LLN 以上、又は総鉄結合能が ULN 以下（中央検査機関の基準値範囲に従う）：被験者がスクリーニング時に鉄剤サプリメントを服用している場合は、治験担当医師は被験者の服用量がスクリーニング前 4 週間に渡り一定であり、治験期間を通して維持されたことを確認しなければならないこととした。スクリーニング時に鉄剤を服用していなかった被験者には、治験期間中の鉄剤服用開始を禁止した。
(6) スクリーニング来院日の BMI が 35 kg/m^2 以下
(7) スクリーニング来院日の血小板数が 50,000/mm^3 超
(8) スクリーニング来院日の絶対好中球数が 500/mm^3 超
(9) 妊娠可能な女性では、スクリーニング来院日に妊娠検査陰性を確認することとし、治験期間中及び治験薬最終投与後 90 日間は治験実施計画書に規定された避妊法を講じることに合意しなければならないこととした。
(10) 男性は、治験期間中及び治験薬最終投与後 90 日間は治験実施計画書に規定された避妊法を講じることに合意し、精子提供をしてはならないこととした。
(11) Day 1 投与前 2 年以内に、肺炎連鎖球菌ワクチン、髄膜炎菌 A 型、C 型、W 型、Y 型及び B 型ワクチン、並びにインフルエンザ b 型菌ワクチン接種歴がある、又はペグセタコプランの投与開始 14 日後にワクチン接種を受ける（ペグセタコプランの投与開始からワクチン接種の間 14 日以上、及びワクチン接種後 14 日間の予防目的の抗生剤を投与）ことに合意した被験者。被験者がワクチンのノンレスポンダーであるという記録（抗体価又は抗体価が許容範囲内であることを示す）がある場合を除き、ワクチン接種を必須とした。
(12) 同意説明文書に合意する意思及び能力がある。

2.7.3.2.5.2.2 除外基準

(1) スクリーニング前 3 ヵ月以内にいずれかの補体阻害薬（エクリズマブなど）治療歴がある
(2) 遺伝性の補体欠損症である
(3) 骨髄移植歴がある
(4) スクリーニング前一定期間の以下の薬剤併用を禁止する（投与用量が安定している場合は投与可能）
    1) エリスロポエチン又は免疫抑制薬：スクリーニング前 8 週間以内
    2) 全身性の副腎皮質ステロイド薬：スクリーニング前 4 週間以内
    3) 一定の国際標準比のビタミン K 拮抗薬（ワーファリンなど）：スクリーニング前 4 週間以内
    4) 鉄剤サプリメント、ビタミン B12 又は葉酸：スクリーニング前 4 週間以内
    5) 低分子量ヘパリン：スクリーニング前 4 週間以内
(5) 治験薬又は皮下投与に関連する含有成分への過敏症又は特異反応の既往がある
(6) 他の治験薬の治験参加、又は他の治験薬曝露、医療機器使用若しくは治療の実施（30 日又は 5 倍半減期以内、いずれか長い方）がある
(7) 妊娠を希望する、又は授乳中の女性
(8) 髄膜炎菌性疾患歴がある

(9) リスク増加又は治験データに影響し得ると治験担当医師が判断したいずれかの併存疾患又は状態（悪性腫瘍など）がある

2.7.3.2.5.3　有効性に関連する目的及び評価項目

APL2-308 試験の主要な目的は、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に、ペグセタコプランを投与したときの有効性及び安全性を標準治療（補体阻害薬治療を除く）と比較することであった。APL2-308 試験で評価した主要評価項目及び副次評価項目は、臨床的に意味があり、発作性夜間ヘモグロビン尿症母集団に関連し、当該疾患を適切に管理するための重要な臨床指標である（第 2.7.3.1.2 項）。有効性に関する全ての評価項目を以下に詳述した。

2.7.3.2.5.3.1　有効性の主要評価項目

- ベースラインから Week 26 までの輸血を要さないヘモグロビン値の安定化（ヘモグロビン値のベースラインからの低下が 1 g/dL を上回らないと定義）
- Week 26 時点の LDH 値のベースラインからの低下

2.7.3.2.5.3.2　有効性の副次評価項目

- 輸血なしでのヘモグロビン改善割合（Week 26 でのベースラインからの変化量が 1 g/dL 以上上昇と定義した）
- Week 26 時点の網赤血球数のベースラインからの変化量
- Week 26 時点のヘモグロビン値のベースラインからの変化量
- 輸血した被験者又はベースラインからヘモグロビン値が 2 g/dL を超えて低下した被験者の割合
- 輸血回避割合：無作為化投与期間内に輸血を必要としなかった被験者の割合。輸血なしで、Week 26 前に試験を中止した被験者又は救済治療として標準治療からペグセタコプラン投与に切り替えた被験者は輸血を回避したとみなさなかった。
- ベースラインから Week 26 までの濃厚赤血球輸血単位数
- Week 26 時点の慢性疾患治療の機能的評価の疲労評価基準のスコア（FACIT-Fatigue スコア）のベースラインからの変化量
- 輸血をしない状態でのヘモグロビン値の正常化割合：ベースラインから Week 26 までにヘモグロビン値が LLN 以上となった被験者の割合
- 輸血をしない状態での LDH 値の正常化割合：Week 4 から Week 26 までに LDH 値が ULN 以下となった被験者の割合
- Week 26 時点の QLQ-C30 スコアのベースラインからの変化量
- Week 26 までの LASA スコアのベースラインからの変化量
- 輸血をしない状態での網赤血球数正常化割合：Week 26 時点で網赤血球数が ULN 未満となった被験者の割合
- ヘモグロビン値の不安定化までの時間
- 最初の輸血までの時間

2.7.3.2.5.3.3　追加の有効性の副次評価項目

- Week 26 時点でヘモグロビン値 11 g/dL 以上及び 12 g/dL 以上に到達した被験者数及び割合
- 無作為化投与期間を通して濃厚赤血球輸血を必要としなかった被験者数及び割合
- 輸血をしない状態での総ビリルビン値及び間接型ビリルビン値の正常化割合：Week 26 時点で ULN 以下となった被験者の割合
- ベースラインから Week 26 までに FACIT-Fatigue スコアが 3 以上改善した被験者数及び割合
- 輸血をしない状態でのヘモグロビン値の正常化割合：ベースラインから Week 26 までにヘモグロビン値が LLN 以上となった被験者の割合
- 輸血をしない状態での LDH 値の正常化割合：Week 26 時点で LDH 値が ULN 以下となった被験者の割合
- 輸血をしない状態での網赤血球数の正常化割合：ベースラインから Week 26 までに網赤血球数が ULN 未満となった被験者の割合
- 輸血をしない状態での LDH 値の正常化割合：ベースラインから Week 26 までに LDH 値が ULN 以下となった被験者の割合
- 輸血をしない状態でのヘモグロビン値の正常化割合：Week 4 から Week 26 までにヘモグロビン値が LLN 以上となった被験者の割合
- 輸血をしない状態での網赤血球数の正常化割合：Week 4 から Week 26 までに網赤血球数が ULN 未満となった被験者の割合

2.7.3.2.5.3.4　PD の評価項目

- ベースラインから Week 26 までの PNH クローン分布（赤血球及び白血球）のベースラインからの変化量
- ベースラインから Week 26 までの PNH タイプ II 及び III 赤血球への C3 沈着のベースラインからの変化量
- ベースラインから Week 26 までの補体（CH50、AH50 及び C3）レベルのベースラインからの変化量

2.7.3.2.5.3.5　探索的評価項目

- ブレイクスルー溶血となった被験者割合：治療により LDH 値が ULN の 1.5 倍未満になった後に、LDH 値が ULN の 2 倍以上となり、血管内溶血［疲労、ヘモグロビン尿、腹痛、息切れ（呼吸困難）、貧血（ヘモグロビン値 10 g/dL 未満）、血栓症などの重大血管イベント、嚥下障害又は勃起不全］の新規症状若しくは徴候、又は症状若しくは徴候の悪化が 1 つでも認められた場合と定義した。

2.7.3.2.5.4　症例数及び統計解析方法

目標とした無作為化被験者数は、標準治療と比較して、ペグセタコプラン投与によるヘモグロビン値安定化の効果を検出する目的で、不均等割付（ペグセタコプラン群：標準治療群=2:1）を前提とし Fisher の正確確率検定（2 群比較）を用いて検定したときに、90%の検出力で統計学的に有意（有意水準：両側 5%）な群間差が得られる 48 名（ペグセタコプラン群：32 名、標準治

療群：16 名）と設定した。標準治療群よりもペグセタコプラン群でヘモグロビン値安定化を達成した被験者割合が 45%多い（すなわち、治療なしを 5%、ペグセタコプラン投与を 50%）と仮定し、目標被験者数を見積もった。なお、本被験者数で効果量を 1.2 と見積もった場合、LDH 値低下の評価項目でも 96%の検出力が得られた。

治験中止による検出力低下を考慮し、本治験では約 54 名の被験者を治療に割り付けることとした。

有効性評価項目の主要な評価には ITT（無作為化された全ての被験者を含む集団）を用いた。統計学的検定では、両側 5%有意水準を用い、治療群間比較を目的とした点推定では、両側 95%信頼区間も示した。

被験者が必要な評価を全て完了したことを担保するために、実施可能なあらゆる手段を講じた。適切な場合は、評価項目を要約し、治療群別に経時的にプロットした。ペグセタコプラン群に割り付けられた被験者では Day 1 の治験薬投与前に、標準治療群に割り付けられた被験者では Day 1 にベースライン評価を実施した。

共主要評価項目として、ITT を用いて以下の項目について解析した。

1. ベースラインから Week 26 までの輸血を要さないヘモグロビン値安定化（ヘモグロビン値のベースラインからの低下が 1 g/dL を上回らないと定義）
2. Week 26 での LDH 値のベースラインからの低下

共主要評価項目 1 では、ヘモグロビン値安定化を達成した被験者数及び割合を治療群別に算出し、層化 Cochran-Mantel-Haenszel の χ^2 検定を用いて群間比較した。各治療群の割合の差及び差の 95%信頼区間を、層化 Miettinen-Nurminen 法を用いて示した。Week 26 までに輸血を受けた被験者、主要有効性評価実施前に救済治療として標準治療からペグセタコプラン投与に切り替えた被験者又は試験を中止した被験者は、ヘモグロビン値安定化を達成できなかった被験者（すなわち無効）に分類した。

共主要評価項目 2 である Week 26 での LDH 値のベースラインからの変化量では、欠測値補完のための多重補完法を用い、共分散分析（ANCOVA）モデルに基づく ITT での解析を実施した。ANCOVA モデルの共変量には、治療、割付層別因子及びベースライン時の LDH 値を含めた。群間差の推定には、95%信頼区間及び P 値を用いた。輸血、試験中止若しくは治験治療の前、並びに／又はペグセタコプラン切替え前に得られた全ての LDH 値を本モデルに用いた。

欠測データにより、統計解析結果に加え、治療効果推定へのバイアスが生じうることから、主解析方法を用いた結果の頑健性を検討する目的で、以下の感度解析及び補助解析を実施した：

- 共主要評価項目 1 では、治療群及び割付層別因子を効果に含めたロジスティック回帰を用いて解析した。標準治療群に対するペグセタコプラン群のヘモグロビン値が安定化した被験者のオッズ比及びその 95%信頼区間を推定した。
- 共主要評価項目 2 では、治療、割付層別因子、来院日、治療と来院日の交互作用、及びベースラインの LDH 値を固定効果に含めた MMRM を用いて、無構造共分散行列により解析した。

- 共主要評価項目 2 では、last observation carried forward（LOCF）法による欠測値補完を用い、ANCOVA モデルに基づく ITT での解析を実施した。ANCOVA モデルの共変量には、治療、割付層別因子及びベースライン時の LDH 値を含めた。
- 共主要評価項目 2 では、baseline observation carried forward（BOCF）法による欠測値補完を用い、ANCOVA モデルに基づく ITT での解析を実施した。ANCOVA モデルの共変量には、治療、割付層別因子及びベースライン時の LDH 値を含めた。

副次評価項目の解析には ITT を用い、同様の解析を PPS でも実施した。

第一種の過誤の確率維持のため、2 つの共主要評価項目で統計学的に有意となる検定結果が得られた後に、階層的検定手順に従い副次評価項目の検定を行った。いずれかの仮定で有意ではない検定結果となった場合は、その後の検定を実施しないこととした。但し、仮定が有意ではないと検定され、その後の検定を実施しなかった場合も、全ての重要な副次評価項目及びその他の副次評価項目での推定値を算出することとした。

26 週間の無作為化投与期間中の割付層及び治療群別の要約統計量を評価時点ごとに示した。

連続変数を用いた評価項目の解析では、欠測値補完のための多重補完法を用い、ANCOVA モデルに基づく ITT での解析を実施した。ANCOVA モデルの共変量には、治療、割付層別因子及びベースライン時の変数を含めた。群間差の推定には、95%信頼区間及び P 値を用いた。被験者が治療期間中に輸血を受けた場合は、輸血前のヘモグロビン値、網赤血球数及び FACIT-Fatigue スコアを本モデルに用いた。

カテゴリカル変数を用いた評価項目の解析では、治療群別に被験者数及び割合を表に示し、層化 Cochran-Mantel-Haenszel の χ^2 検定を用いて群間比較した。

Time-to-event の評価項目では、治療群別に Kaplan-Meier プロットを図示し、生存割合推定値を示した。

濃厚赤血球輸血単位数は、Wilcoxon 順位和検定を用いて群間比較した。中央値の差を算出し、その 95%信頼区間（層化抽出法）を推定した。Week 26 前に試験中止となった被験者では、試験参加期間を基に回数を推定した（1 週間の回数×12 など）。輸血の頻度の解析と同様とした。

PD の解析は、PD 解析対象集団（ITT のうち治験治療後に評価可能な PD 測定値を 1 つ以上有する全ての被験者を含む集団）を用いて実施した。各評価時点の実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率の記述統計量を示した。被験者ごとの経時プロファイルを実際の評価時点に対してプロットした。中央値の経時プロファイルも規定の評価時点に対してプロットした。PD 評価項目の結果を MMRM 解析を用いて群間比較した。

2.7.3.2.5.5 被験者の内訳

68 名の被験者がスクリーニングを受け、そのうち 15 名（22.1%）が脱落した。

53 名の被験者が無作為化投与期間に組み入れられ、35 名がペグセタコプラン群に、18 名が標準治療群に割り付けられた。標準治療群に割り付けられた被験者のうち 11 名が救済治療としてペ

グセタコプラン投与に切り替えられた。全体で 46 名の被験者が 1 回以上のペグセタコプラン投与を受けた。

ペグセタコプラン群の 2 名及び標準治療群の 1 名が、試験を中止した。中止理由の内訳は、2 名（各群 1 名）が TEAE による死亡であり、1 名（ペグセタコプラン群）が追跡不能であった。TEAE に起因する試験中止は認められなかった。

ペグセタコプラン群の 33 名（94.3%）、標準治療／ペグセタコプラン切替え群の 11 名（100%）及び標準治療群の 6 名（86%）が Week 26 の来院を完了し、全 50 名が継続試験（APL2-307 試験）への移行を選択した。継続試験への移行待機のため、50 名のうち 12 名の被験者が Week 26 の完了後も本治験に残留した。治験薬投与を中止し、継続試験に移行しなかった被験者は、3 名のみであった。

2.7.3.2.5.6　有効性の結果

APL2-308 試験の有効性の全結果は APL2-308 試験治験総括報告書第 11 項に示した。

有効性の評価は、階層的検定手順に従い、主要評価項目から開始し、主要評価項目で統計学的に有意となる検定結果が得られた後に、副次評価項目の検定を行った。

2.7.3.2.5.6.1　有効性の主要評価項目の解析

ヘモグロビン値安定化：

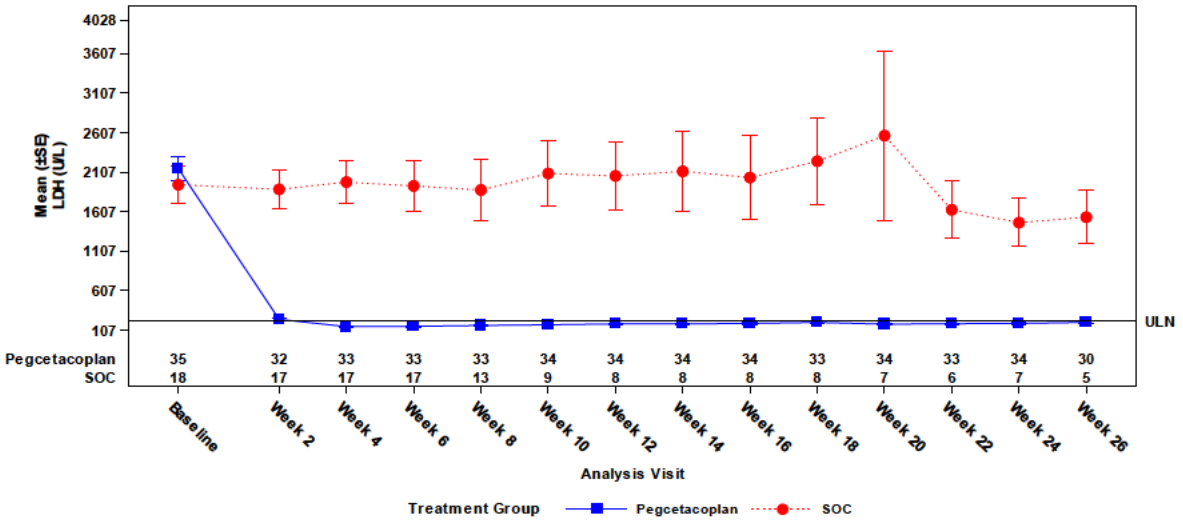
ヘモグロビン値安定化では、標準治療群に対するペグセタコプラン群の優越性が示された。ペグセタコプラン群の大多数（85.7%）は、Week 26 までにヘモグロビン値安定化を達成したが、標準治療群では、達成した被験者はいなかった。調整された投与群間の差は 0.7311（95%信頼区間：0.5720～0.8902、P<0.0001）であった（APL2-308 試験治験総括報告書 Table 14.2.1.1.3）。

LDH 値のベースラインからの変化量：

LDH 値のベースラインからの変化量では、Week 26 時点で、標準治療群に対するペグセタコプラン群の優越性が示された。ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、ペグセタコプラン群で–1870.5 U/L、標準治療群では–400.09 U/L であった。投与群間の差は –1470.38 U/L（95%信頼区間：–2113.44～–827.32 U/L、P<0.0001）であった（APL2-308 試験治験総括報告書 Table 14.2.2.1.3）。

無作為化投与期間中の LDH の実測値（平均値±標準誤差）の推移を投与群別に図 2.7.3-25 にプロットした。ペグセタコプラン群の LDH 値は Week 2 までにベースラインから約 90%低下し、その後も低下した値を概ね維持した。標準治療群の LDH 値は高値のままであった。

図 2.7.3-25　LDH の実測値（平均値±標準誤差）の推移
（APL2-308 試験：無作為化投与期間、ITT）



Abbreviation: ITT = intent-to-treat set; RCP = randomized controlled period; SoC = standard of Care; SE = standard error.
Baseline is defined as average of measurements prior to first dose of pegcetacoplan or on or prior to randomization of SoC.
The normal range of central lactate dehydrogenase (U/L) is [113, 226]
SoC arm only includes data on or before escape.
Source: M5.3.5.4.1 APL2-308 CSR Table 14.2.2.1.1, Figure 14.2.2.1.4

2.7.3.2.5.6.2　有効性の副次評価項目の解析

ヘモグロビン値改善：

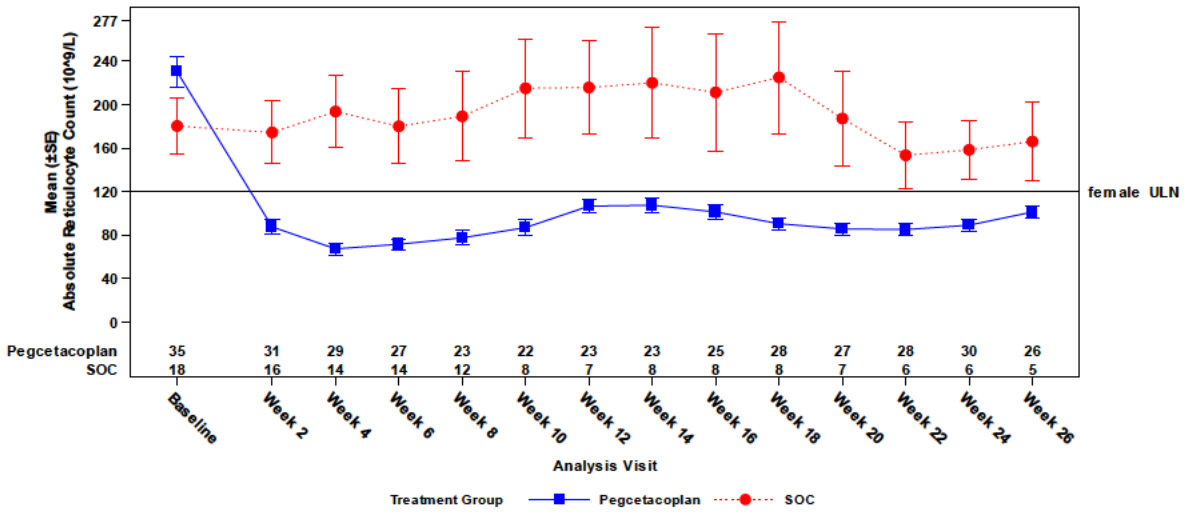
ヘモグロビン値改善では、Week 26 時点で、標準治療群に対するペグセタコプラン群の優越性が示された。ペグセタコプラン群の大多数（71.4%）及び標準治療群の 1 名（5.6%）でヘモグロビン値が 1 g/dL 以上上昇した。調整された投与群間の差は 0.5411（95%信頼区間：0.3390～0.7431、P<0.0001）であった（APL2-308 試験治験総括報告書 Table 14.2.1.3.1）。

網赤血球数のベースラインからの変化量：

網赤血球数のベースラインからの変化量では、Week 26 時点で、標準治療群に対するペグセタコプラン群の優越性が示された。ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、ペグセタコプラン群で–123.26×10^9/L、標準治療群では–19.44×10^9/L であった。調整された投与群間の差は –103.82×10^9/L（95%信頼区間：–158.90～–48.74×10^9/L、P=0.0002）であった（APL2-308 試験治験総括報告書 Table 14.2.3.1.3）。

無作為化投与期間中の網赤血球数の実測値（平均値±標準誤差）の推移を投与群別に図 2.7.3-26 にプロットした。ペグセタコプラン群では、Week 2 時点から網赤血球数が ULN 未満となり、その後も ULN 未満の値を維持した。標準治療群の網赤血球数は、比較的安定して推移した。

図 2.7.3-26　網赤血球数の実測値（平均値±標準誤差）の推移
（APL2-308 試験：無作為化投与期間、ITT）



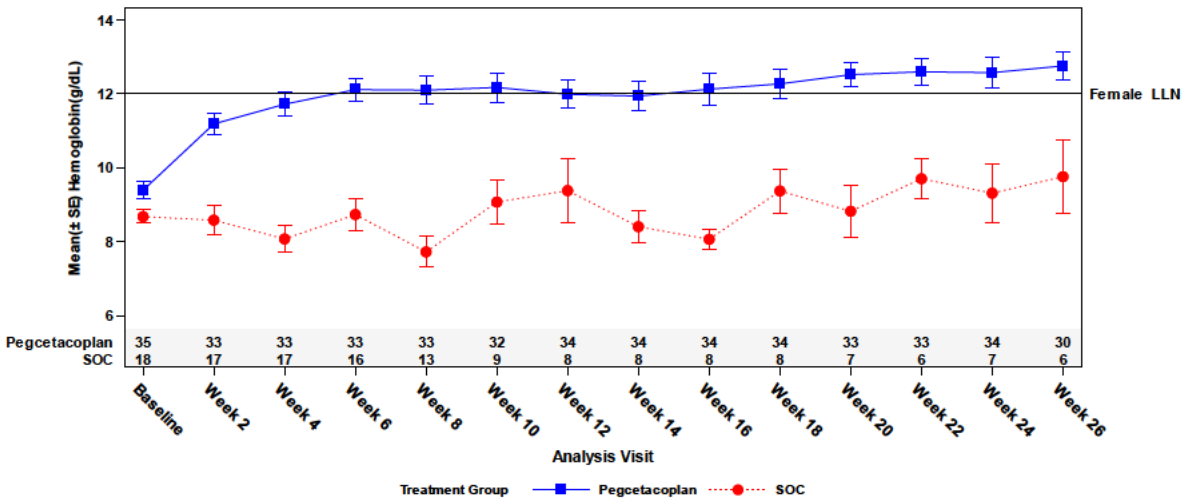
Abbreviation: ITT = intent-to-treat set; RCP = randomized controlled period; SoC = standard of Care
Baseline is defined as average of measurements prior to first dose of pegcetacoplan or on or prior to randomization of SoC.
Absolute Reticulocyte Count normal range from central laboratory (cells × 10^9/L) for Female is [10, 120].
Absolute Reticulocyte Count normal range from central laboratory (cells × 10^9/L) for Male is [10, 140].
SoC arm only includes data on or before escape.
Source: M5.3.5.4.1 APL2-308 CSR Table 14.2.3.1.1, Figure 14.2.3.4

ヘモグロビン値のベースラインからの変化量：

ヘモグロビン値のベースラインからの変化量では、Week 26 時点で、標準治療群に対するペグセタコプラン群の優越性が示された。ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、ペグセタコプラン群で 2.94 g/dL、標準治療群では 0.27 g/dL であった。調整された投与群間の差は 2.67 g/dL（95%信頼区間：0.99～4.35 g/dL、P=0.0019）であった（APL2-308 試験治験総括報告書 Table 14.2.1.1.4.1）。

無作為化投与期間中のヘモグロビンの実測値（平均値±標準誤差）の推移を投与群別に図 2.7.3-27 にプロットした。ペグセタコプラン群では、Week 6 時点でヘモグロビン値が LLN となり、Week 26 時点まで LLN 以上の値を維持した。標準治療群のヘモグロビン値は、LLN 未満で推移した。

図 2.7.3-27　ヘモグロビンの実測値（平均値±標準誤差）の推移
（APL2-308 試験：無作為化投与期間、ITT）



Abbreviations: ITT = intent-to-treat set, RCP = randomized controlled period, Hb = hemoglobin; SE = standard error; SoC = standard of care.
Baseline is defined as average of measurements prior to first dose of pegcetacoplan or on or prior to randomization of SoC.
Hb normal range from central laboratory (g/dL) for Female is [12, 16].
Hb normal range from central laboratory (g/dL) for Male is [13.6, 18].
Hb normal range for all local laboratories (g/dL) is [11.2, 18].
SoC arm only includes data on or before escape.
Source: M5.3.5.4.1 APL2-308 CSR Table 14.2.1.1.1, Figure 14.2.1.1.4

輸血又はヘモグロビン値の 2 g/dL 超低下割合：

無作為化投与期間中の輸血又はヘモグロビン値の 2 g/dL 超低下割合では、標準治療群に対するペグセタコプラン群の優越性が示された。ペグセタコプラン群の少数（11%）、標準治療群の全被験者（100%）でいずれか又は両方の基準を満たした。調整された投与群間の差は–0.7505（95%信頼区間：–0.9041～–0.5969、P<0.0001）であったことから、ペグセタコプラン投与により貧血を効果的に管理できることが示された（APL2-308 試験治験総括報告書 Table 14.2.4.5）。

輸血回避割合：

無作為化投与期間中の輸血回避割合では、標準治療群に対するペグセタコプラン群の優越性が示された。ペグセタコプラン群の大多数（91.4%）及び標準治療群の 5.6%で輸血を必要としなかった。調整された投与群間の差は 0.7241（95%信頼区間：0.5583～0.8899、P<0.0001）であった（APL2-308 試験治験総括報告書 Table 14.2.4.4）。

濃厚赤血球輸血単位数：

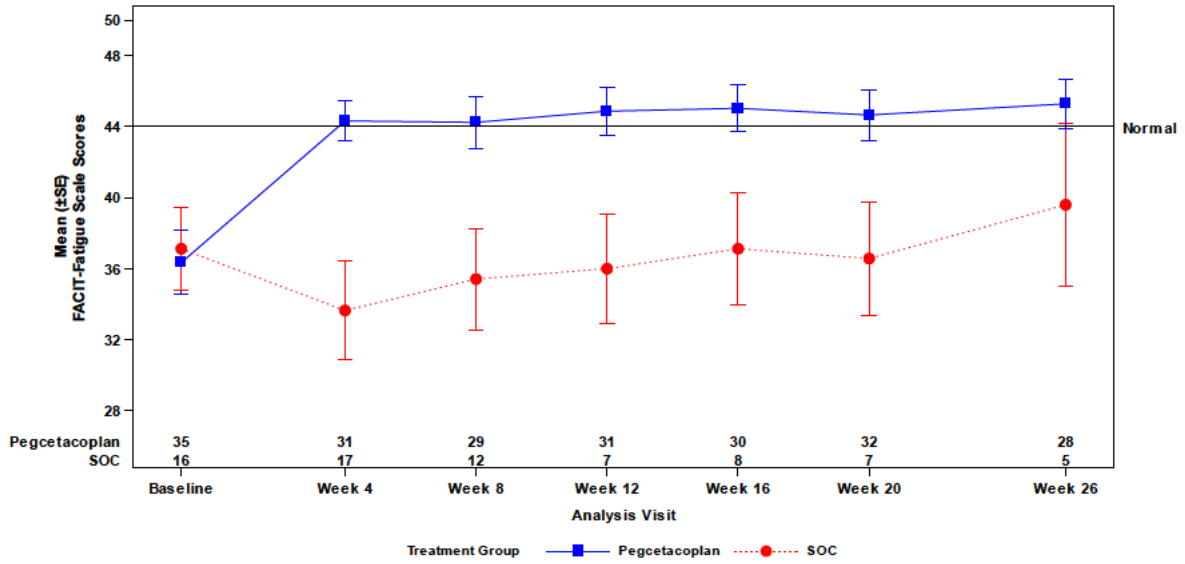
無作為化投与期間中の濃厚赤血球輸血単位数では、標準治療群に対するペグセタコプラン群の優越性が示された。輸血回避割合の結果と同様に、ペグセタコプラン群（中央値：0.0 単位）では、標準治療群（中央値：3.0 単位）と比較して濃厚赤血球輸血単位数が有意に低かった。調整された投与群間の差（中央値）は 3.0（95%信頼区間：2.0～4.0、P<0.0001）であった（APL2-308 試験治験総括報告書 Table 14.2.4.1.1）。

FACIT-Fatigue スコア：

FACIT-Fatigue スコアでは、Week 26 時点で、標準治療群と比較してペグセタコプラン群の改善が大きかった。ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、ペグセタコプラン群で 7.78、標準治療群では 3.26 であった。調整された投与群間の差は 4.51（95%信頼区間：–0.21～9.24、P=0.0610）であった（APL2-308 試験治験総括報告書 Table 14.2.8.1.3）。

無作為化投与期間中の FACIT-Fatigue スコアの実測値（平均値±標準誤差）の推移を投与群別に図 2.7.3-28 にプロットした。ペグセタコプラン群では、Week 4 時点から FACIT-Fatigue スコアが正常範囲内に改善し、その後も改善を維持した。標準治療群の FACIT-Fatigue スコアは、正常範囲未満で推移した。

図 2.7.3-28　FACIT-Fatigue スコアの実測値（平均値±標準誤差）の推移
（APL2-308 試験：無作為化投与期間、ITT）



Abbreviations: FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; ITT = intent-to-treat set; RCP = randomized controlled period; SE = standard error; SoC = standard of care
Baseline is defined as average of measurements prior to first dose of pegcetacoplan or on or prior to randomization of SoC.
Normal value is 44.
SoC arm only includes data on or before escape.
Source: M5.3.5.4.1 APL2-308 CSR Table 14.2.8.1.1, Figure 14.2.7.3

Week 26 時点でのヘモグロビン値、網赤血球数及び LDH 値の正常化：

Week 26 時点でペグセタコプラン群の約半数（45.7%）でヘモグロビン値の正常化を輸血なしに達成し、標準治療群では達成した被験者はいなかった（APL2-308 試験治験総括報告書 Table 14.2.1.4.2.1）。

Week 26 時点でペグセタコプラン群の過半数（60.0%）及び標準治療群の 5.6%で網赤血球数の正常化を輸血なしに達成した（APL2-308 試験治験総括報告書 Table 14.2.3.2.1）。

Week 26 時点でペグセタコプラン群の過半数（65.7%）で LDH 値の正常化を輸血なしに達成し、標準治療群では達成した被験者はいなかった（APL2-308 試験治験総括報告書 Table 14.2.2.11.2.1）。

ヘモグロビン値不安定化までの時間：

無作為化投与期間中に、ペグセタコプラン投与被験者では、ヘモグロビン値不安定化までの時間の中央値は得られなかった。標準治療群の被験者では、ヘモグロビン値不安定化までの時間の中央値は 4 週間であった（APL2-308 試験治験総括報告書 Table 14.2.1.6）。

最初の輸血までの時間：

無作為化投与期間中に、ペグセタコプラン投与被験者では濃厚赤血球輸血を必要としたイベント数が少なかったため、最初の輸血までの時間の中央値は得られなかった。標準治療群の被験者では、最初の輸血までの時間の中央値は 7 週間であった。ハザード比は 0.025 であり、濃厚赤血球輸血を必要とした被験者数はペグセタコプラン投与被験者と比較して標準治療群の被験者で多かったことが示唆された（APL2-308 試験治験総括報告書 Table 14.2.4.3）。

輸血なし被験者割合：

無作為化投与期間中に輸血を受けなかった被験者を「輸血なし被験者」と表記した。輸血なしで、Week 26 前に試験を中止した被験者又は救済治療として標準治療からペグセタコプラン投与に切り替えた被験者を輸血なし被験者とした。

無作為化投与期間中に、ペグセタコプラン群の大多数（94.3%）及び標準治療群の 4 名（22.2%）が輸血を受けなかった（APL2-308 試験治験総括報告書 Table 14.2.4.4.1）。

Week 26 時点での間接型ビリルビン値：

ペグセタコプラン投与により、間接型ビリルビン値の改善が認められた。Week 26 時点でのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、ペグセタコプラン群で–20.91 µmol/L、標準治療群で–5.28 µmol/L であった（APL2-308 試験治験総括報告書 Table 14.2.6.3）。

Week 26 時点でのハプトグロビン値：

ペグセタコプラン投与により、Week 26 時点でハプトグロビン値の改善が認められた。ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、ペグセタコプラン群で 0.11 g/L、標準治療群で 0.01 g/L であった（APL2-308 試験治験総括報告書 Table 14.2.7.3）。

生活の質評価：

ペグセタコプラン投与により、Week 26 時点で EORTC QLC-C30 スコアの改善が認められた。ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、ペグセタコプラン群で 18.90、標準治療群で–2.85 であった（APL2-308 試験治験総括報告書 Table 14.2.10.3）。

ペグセタコプラン投与により、Week 26 時点で LASA スコアの改善が認められた。ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、ペグセタコプラン群で 50.39、標準治療群で–5.39 であった（APL2-308 試験治験総括報告書 Table 14.2.9.3）。

2.7.3.2.5.7　PD の結果

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 濃度の平均値は、ペグセタコプランの投与開始後に上昇し、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での C3 濃度の平均値は、ベースライン時よりも約 280%高かった。本結果により、ペグセタコプランは C3 に作用して、血液循環によるクリアランスを遅延させることが示された。標準治療群の C3 濃度の平均値は、比較的安定して推移した。

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 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（平均値）の 50%付近であり、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。いずれの治療群の CH50 にも、意味のある変化は認められなかった。CH50 の平均値は直近の治験結果（APL2-302 試験）で得られた結果と同程度であり、健康被験者の参考値（平均値）と同程度であった。

2.7.3.2.5.8　結論

APL2-308 試験では、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投与による有効性及び安全性を更に検討した。主要及び副次評価項目として、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者集団に関連があり、定義が明確で、信頼性が高く、臨床的に意味のある項目を設定した。人口統計学的特性及びベースライン特性は、試験対象集団で均衡していた。

APL2-308 試験のデータから、ペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回皮下投与により、標準治療と比較してヘモグロビン値安定化、LDH 値低下、ヘモグロビン値改善、網赤血球数減少及び輸血の負担緩和を指標とした顕著な治療ベネフィットが示された。

結論として、ペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回皮下投与により、関連する臨床有効性測定で一貫した、意味のある効果が得られ、好ましい安全性プロファイルを示した。ペグセタコプランは、発作性夜間ヘモグロビン尿症の血液学的パラメータを著しく改善し、輸血による負担を著しく軽減することが示され、LDH 値、網赤血球数及びビリルビン値の顕著な低下に示されるとおり、溶血を制御した。APL2-308 試験の結果から、ペグセタコプラン投与により、補体治療を受けていない発作性夜間ヘモグロビン尿症の治療に対し、臨床的に意味があり、重要な治療ベネフィットの強固なエビデンスが得られた。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　提示したデータ

本概要は、個々の治験総括報告書から得られたデータを基に記述した。ピボタル試験及び裏付け 3 試験から得られたデータは治験デザイン（APL2-302 試験の無作為化投与期間を除き、対照群を設定していない等）、投与量及び投与間隔、並びに特定の適格性基準（APL2-302 試験及び APL-CP0514 試験では C5 阻害薬治療を受けている患者を対象、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験では C5 阻害薬治療を受けていない患者を対象）に大きな違いがあるため、これらのデータを併合しなかった。このため、併合データセットは提示していない。ピボタル試験及び裏付け 3 試験の有効性データは、本文中の表中に各時点で並べて示し、要約文を脚注に含めた。APL2-302 試験（無作為化投与期間）、APL2-302 試験（ベースラインから Week 48 まで）、APL2-302 試験（日本人部分集団）、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験の有効性の全データ及びその解析結果（図表及び一覧）は各治験総括報告書又は APL2-302 試験日本人部分集団報告書（表 2.7.3-1）に添付し、関連する図表、一覧及びデータの参照先を示した。

ピボタル試験である第 III 相 APL2-302 試験の無作為化投与期間のデータより、C5 阻害薬治療を受けている発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に対する治療でのペグセタコプランの有効性に関する主要なエビデンスが示された。発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象に実施した別の試験（裏付け 3 試験）により、APL2-302 試験の無作為化投与期間で得られた結果が裏付けられた。本文中で試験横断的に結果を比較するために、裏付け 3 試験との比較に用いた APL2-302 試験の無作為化投与期間のデータは、輸血で打ち切られていない実測値及びベースラインからの変化量［輸血による打ち切りなし（全データ）］を示した。輸血で打ち切られた実測値及びベースラインからの変化量（輸血による打ち切りあり）は、表中で適宜、輸血による打ち切りなしのデータと併記した。

APL2-302 試験の無作為化投与期間のペグセタコプラン群の結果［Day 113（Week 16）までのデータ］に加えて、APL2-302 試験の Week 48 時点の両投与群（ペグセタコプラン継続群及びエクリズマブ／ペグセタコプラン群）のデータも本文で記述し、Day 113（Week 16）から Week 48 までのデータを表に示した。APL2-302 試験の投与群の説明は表 2.7.3-4 に示した。これらのデータにより、APL2-302 試験の無作為化投与期間の Day 113（Week 16）時点でペグセタコプランを投与した被験者に認められた効果の持続性が示された。

APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験では C5 阻害薬治療を受けていない発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象としたものの、裏付け試験の疾患の症状及び重症度に関する多くの重要な選択及び除外基準は、APL2-302 試験と一貫している（表 2.7.3-2）。表 2.7.3-2 に示したとおり、年齢、診断、溶血マーカー、感染症の合併、既往歴、併用栄養補助剤及び BMI／体重制限に関する主な選択及び除外基準は、全 4 試験（ピボタル試験及び裏付け 3 試験）で一貫していた。一貫した被験者の組入れ基準を使用することにより、被験者集団が十分に類似し、試験間での比較が可能であった。

APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験で用いたペグセタコプランの用法及び用量は APL2-302 試験とは異なるが、同等量である 270 mg/日以上の治療用量が用いられており、臨床的に意味のある反応が得られるペグセタコプランの全身曝露が可能であった。この結果は、健康被験者及び発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の臨床データを用いた母集団 PK モデル及び曝露 - 反応解析により、さらに裏付けられた（詳細は第 2.7.2 項参照）。

このため、併合解析は実施していないものの、以下の理由に基づき、APL2-302 試験のデータを裏付け 3 試験と比較することが可能であった。

- 試験全体（APL2-302 試験及び APL2-202 試験）又は 1 つのコホート（APL2-CP-PNH-204 試験コホート 2 及び APL-CP0514 試験コホート 4）で同等量のペグセタコプラン治療用量が投与された（表 2.7.3-1）。
- 重要な発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の組入れ基準が全 4 試験で一貫していた（表 2.7.3-2）。
- 重要な有効性の評価項目は一部を除き全 4 試験で共通しており（表 2.7.3-3）、測定時点も同様であった。
  - 本項では、ピボタル試験及び裏付け試験に共通する重要な有効性の評価項目及び有効性に関連する PD の評価項目のデータを同一の表に時点別に並べて示した。
  - C3、CH50 及び AH50/AP50 などの補体 PD バイオマーカーについては第 2.7.2 項で記述した。

全試験での比較を可能にするために、本文中及び表中のデータは、全 4 試験で一貫して利用可能であった実測値及びベースラインからの変化量［平均値（±標準偏差）］とした。特段の記載がない限り、ピボタル試験（APL2-302 試験）の無作為化投与期間の評価時点である Day 113（Week 16）のデータを本文中で示し全 4 試験で比較した。また、Day 336（Week 48）時点の APL2-302 試験のデータ、Day 365 時点の APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験のデータ、並びに Day 729 時点の APL-CP0514 試験のデータを示し、通常 Day 113 時点で認められた効果の持続性を評価した。

2.7.3.3.2　試験間の比較における結果の要約

全 4 試験で比較した主要な結果の要約は第 2.7.3.1.3 項に記載した。

2.7.3.3.3　曝露期間及び血清中ペグセタコプラン濃度

曝露期間及び各評価時点の血清中ペグセタコプラン濃度を表 2.7.3-25 に示す。本表では、全 4 試験の血清中濃度の平均値、最小値及び最大値を示した。

APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験の血清中濃度の平均値の範囲は、Week 16（Day 113）時点で 489.7～754.50 µg/mL、Week 48 又は Day 365 時点で 469.0～659.59 µg/mL であった。これらの血清中濃度は治療用量範囲内であった（第 2.7.2 項）。

表 2.7.3-25　曝露期間及び血清中ペグセタコプラン濃度（APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験）

	Study APL2-302 Pegcetacoplan/ pegcetacoplan group[a]	Study APL2-302 Eculizumab/ pegcetacoplan group[a]	Study APL2-CP-PNH-204	Study APL2-202	Study APL-CP0514		
Number of subjects	41	39	20	4	6		
Dose regimen	1080 mg twice weekly or every 3 days	1080 mg twice weekly or every 3 days	270-360 mg/d[b]	270 mg/d	270-360 mg/d[c,d]		
Maximum duration of exposure to pegcetacoplan monotherapy	4-week (run-in) 48 weeks	4-week (run-in) 28 weeks	Up to 1 year	Up to 1 year	Up to 2 years		
Pegcetacoplan serum concentration (μg/mL)							
Day 113 (Week 16) Mean (SD) Min, max	n =36 714.19 (109.02) 521.0, 998.0	NA	n =20 570.25 (173.53) 240.0, 823.0	n =4 754.50 (149.70) 596.0, 912.0	270 mg (n = 6) 489.70 (177.73) 243.0,712.0		
Day 336 (Week 48) Mean (SD) Min, max	n = 22 659.59 (193.48) 179.0, 941.0	n = 18 626.56 (177.53) 293.0, 969.0	NA	NA	NA		
Day 365 Mean (SD) Min, max	NA	NA	n = 17 526.24 (151.95) 200.0, 731.0	n = 4 622.00 (92.13) 512.0, 703.0	280 mg (n = 4) 469.00 (74.97) 358.0, 523.0		
Day 729 Mean (SD) Min, max	NA	NA	NA	NA	280 mg (n = 1) 581.0 (NA) 581, 581	360 mg (n = 1) 524.0 (NA) 524, 524	440 mg (n = 1) 624.0 (NA) 624, 624

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

a) Study duration was 16 weeks (RCP) followed by an additional 32-week OLP. Dosage could be increased to 1080 mg every 3 days if clinically indicated. The pegcetacoplan/pegcetacoplan group included subjects who were randomly assigned to pegcetacoplan monotherapy in the RCP and continued with pegcetacoplan monotherapy in the OLP (pegcetacoplan monotherapy = 48 weeks). The eculizumab/pegcetacoplan group included subjects who were randomly assigned to eculizumab monotherapy in the RCP and then received eculizumab + pegcetacoplan for 4 weeks (Week 17 through Week 20; the OLRI period), followed by pegcetacoplan monotherapy until the end of the study (pegcetacoplan monotherapy = 28 weeks).

b) 3 subjects received 360 mg/d.

c) All subjects received 270 mg/d; 4 of the 270 mg/d-treated subjects received 360 mg/d; 1 of the 360 mg/d-treated subjects received 440 mg/d (this subject was granted Sponsor and IRB approval to increase the dose to 360 mg/day, with a dose of 720 mg every 4th day [equivalent of 440 mg APL-2/day]).

d) For this study, the following weeks were equivalent to each time point in days: 17, 53, and 105.

Sources: 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 Table 14.2.7.1; M5.3.3.2.1 APL-CP0514 Table 7, Table 14.2.2.1; Section 2.7.3.7.2.2 (Study APL2-202), 表 2.7.3-63

2.7.3.3.4　試験対象集団

全 4 試験の主な選択及び除外基準は表 2.7.3-2 に示した。

ピボタル試験（APL2-302 試験）の被験者の内訳を表 2.7.3-27 に、裏付け試験（APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験）の被験者の内訳を表 2.7.3-28 に示す。

ピボタル試験（APL2-302 試験）、並びに裏付け試験（APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験）の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性を表 2.7.3-29 に示す。

APL2-302 試験及び APL-CP0514 試験には C5 阻害薬治療を受けている患者を、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験には C5 阻害薬治療を受けていない患者を組み入れた。

概して、被験者の組入れ時の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は試験間で類似しており、これらのデータの全体性を考慮して、ベネフィットに関する有効性及び PD を評価することは適切であることが示唆された（表 2.7.3-26、表 2.7.3-29）。

表 2.7.3-26 診断、C5 阻害薬の曝露歴及び血液学的マーカーのベースライン値（APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験）

	Study APL2-302[a] N = 80 Mean (SD)		Study APL2-CP-PNH-204[b] Mean (SD)	Study APL2-202[b] Mean (SD)	Study APL-CP0514[c] Mean (SD)
	Pegcetacoplan N = 41	Eculizumab N = 39			
PNH diagnosis based on:	High-sensitivity flow cytometry		PNH (white blood cell clone >10%)	PNH (white blood cell clone >10%)	Not defined
Treatment naive	No		Yes	Yes	No
Hb, g/dL	8.69 (1.08)	8.68 (0.89)	8.38 (1.83)	7.73 (0.86)	8.78 (1.41)
ARC, × 10^9/L	217.52 (74.96)	216.15 (69.14)	194.9 (62.16)	238.3 (91.01)	333.93 (121.21)
LDH, U/L	257.48 (97.65)	308.64 (284.84)	2388.8 (1014.13)	2548.8 (631.12)	280.2 (131.05)
FACIT-Fatigue Scale score	32.16 (11.38)	31.55 (12.51)	34.6 (10.56)	40.5 (4.04)	32.50 (11.041)
Total bilirubin, µmol/L	42.52 (31.47)	40.51 (26.64)	42.6 (25.59)	30.85 (16.29)	32.78 (7.76)
LASA	161.0 (67.99)	156.7 (61.27)	NA	213.3 (50.62)	NA
Haptoglobin, g/L	0.14 (0.13)	0.13 (0.12)	0.043 (0.01)	0.10 (0.00)	0.107 (0.24)
PNH monocytes (% FLAER)	93.26 (12.19)	95.46 (4.77)	93.33 (6.49)	93.63 (5.00)	85.42 (17.72)
Clonal distribution of PNH RBCs %Type II + III	66.80 (26.53)	72.93 (25.77)	39.81 (21.39)	42.20 (8.06)	61.82 (33.04)
C3 deposition on RBCs %C3 Type II + III	17.73 (13.48)	19.82 (14.95)	1.51 (1.80)	4.26 (6.10)	8.79 (5.65)
Platelet count, × 10^9/L	166.6 (98.28)	146.9 (68.81)	159.1 (67.54)	269.0 (85.85)	NA

Abbreviations: ARC = absolute reticulocyte count; CFB = change from baseline; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FLAER = florescent aerolysin; Hb = hemoglobin; LASA = Linear Analogue Scale Assessment; LDH = lactate dehydrogenase; NA = not applicable; OLP = open-label period; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; RBC = red blood cell; RCP = randomized controlled period.

a) Study duration was 16 weeks (RCP) followed by an additional 32-week OLP. Dosage could be increased to 1080 mg every 3 days if clinically indicated.
b) Study duration was up to 365 days. Dosage could be increased to 360 mg/d if clinically indicated. Subjects were naive to C5 inhibitor treatment.
c) Study duration was 2 years. Dosage could be increased to 360 mg/d if clinically indicated. Subjects remained anemic despite treatment with eculizumab.

Sources: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.1.5.2, Table 14.2.7.3.4.1, Table 14.2.9.3.4.1, Table 14.2.8.3.4.1; M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.3.7.2.2, Table 14.3.8.4.2, Table 14.3.7.1.2; M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Table 14.1.3.2, Table 14.2.6.1, Table 14.2.9.4, Table 14.2.9.2, Table 14.2.9.1; M5.3.5.2.1 APL2-202 CSR Table 14.1.3.2; M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR Table 14.1.3.2, Table 14.2.1, Table 14.2.3.1, Table 14.2.4.1, Table 14.2.5.1, Table 14.2.6.1, Table 14.2.7.1, Table 14.2.9.2, Table 14.2.9.3, Table 14.2.9.4; Section 2.7.3.7.2.2 (Study APL2-202), 表 2.7.3-60, 表 2.7.3-61, 表 2.7.3-62, 表 2.7.3-64

表 2.7.3-27　被験者の内訳（APL2-302 試験）

RCP	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly N = 41	Eculizumab N = 39
Received at Least One Dose of Study Drug, n (%)	41 (100)	39 (100)
Completed Week 16 treatment, n (%)	38 (92.7)	39 (100)
Discontinued from study treatment, n (%)	3 (7.3)	0
Reason for treatment discontinuation, n (%)		
Adverse event	3 (7.3)	0
Discontinued from study, n (%)	1 (2.4)	0
Reason for discontinuation, n (%)		
Adverse event	1 (2.4)	0
OLP	Pegcetacoplan/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly N = 38	Eculizumab/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly N = 39
Received at Least One Dose of Study Drug, n (%)	38 (100)	39 (100)
Completed study treatment, n (%)	35 (92.1)	32 (82.1)
Discontinued from study treatment, n (%)	3 (7.9)	7 (17.9)
Reason for treatment discontinuation, n (%)		
Adverse event	2 (5.3)	7 (17.9)
Physician decision	1 (2.6)	0
Discontinued from study, n (%)	3 (7.9)	7 (17.9)
Reason for discontinuation, n (%)		
Adverse event	3 (7.9)	7 (17.9)

Abbreviations: OLP = open-label period; RCP = randomized controlled period.
Study duration was 16 weeks (RCP) followed by an additional 32-week OLP. Pegcetacoplan dosage could be increased to 1080 mg every 3 days if clinically indicated.
Sources: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.1.2.3; M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.1.2.5.1

表 2.7.3-28　被験者の内訳
（APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験）

	Study APL2-CP-PNH-204[a] Pegcetacoplan 270 mg/d N = 20	Study APL2-202[a] Pegcetacoplan 270 mg/d N = 4	Study APL-CP0514[b] Pegcetacoplan 270 mg/d N = 6
Discontinued, n (%)	5 (25.0)	0	2 (33.3)
Reason for discontinuation, n (%)			
Adverse event	2	0	0
Physician decision	1	0	0
Withdrawal by subject	2	0	0
Unrelated concurrent illness	0	0	1
Pregnancy	0	0	1
Completed, n (%)	15 (75.0)	4 (100.0)	4 (66.7)

a) Study duration was up to 365 days. Dosage could be increased to 360 mg/d if clinically indicated. Subjects were naive to C5 inhibitor treatment.
b) Study duration was 2 years. Dosage could be increased to 360 mg/d if clinically indicated. Subjects remained anemic despite treatment with eculizumab.

Sources: M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Table 14.1.1.1; M5.3.5.2.1 APL2-202 CSR Table 14.1.1.1; M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR Table 14.1.1

表 2.7.3-29　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性
（APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験）

	Study APL2-302[a]		Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL2-202[b]	Study APL-CP0514[c]
	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly N = 41	Eculizumab N = 39	Pegcetacoplan 270 mg/d N = 20	Pegcetacoplan 270 mg/d N = 4	Pegcetacoplan 270 mg/d N = 6
Sex, n (%)					
Male	14 (34.1)	17 (43.6)	11 (55.0)	1 (25.0)	0
Female	27 (65.9)	22 (56.4)	9 (45.0)	3 (75.0)	6 (100.0)
Age (years), Mean (SD)	50.2 (16.3)	47.3 (15.8)	43.2 (14.10)	30.8 (11.81)	46.7 (8.48)
Body weight (kg), Mean (SD)	75.86 (18.77)	74.60 (16.62)	67.43 (15.52)	78.05 (9.42)	93.65 (33.44)
Height (cm), Mean (SD)	167.72 (10.27)	169.06 (8.72)	164.9 (11.35)	170.8 (16.86)	161.83 (6.08)
Body mass index (kg/m^2), Mean (SD)	26.73 (4.33)	25.90 (4.27)	24.68 (4.48)	27.20 (5.24)	36.08 (14.05)
Race, n (%)					
White	24 (58.5)	25 (64.1)	1 (5.0)	4 (100.0)	5 (83.3)
Asian	5 (12.2)	7 (17.9)	15 (75.0)	0	0
Native	0	0	0	0	0
Hawaiian/other Pacific Islander	0	0	1 (5.0)	0	0
[redacted]	0	0	1 (5.0)	0	0
Other	0	1 (2.6)	2 (10.0)	0	0
Black or African American	2 (4.9)	0	0	0	1 (16.7)
Not reported	10 (24.4)	6 (15.4)	0	0	0
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	2 (4.9)	1 (2.6)	0	0	1 (16.7)
Not Hispanic or Latino	29 (70.7)	32 (82.1)	19 (95.0)	4 (100.0)	5 (83.3)
Not reported/Unknown	10 (24.4)	6 (15.4)	1 (5.0)	0	0
Years since PNH diagnosis, Mean (SD)	8.74 (7.36)	11.43 (9.71)	12.77 (11.28)	2.87 (2.80)	12.2 (8.01)
Number of transfusions in the 12 months prior to screening, Mean (SD)	6.1 (7.26)	6.9 (7.72)	5.3 (4.71)	4.5 (2.38)	5.3 (4.13)
Hb level (g/dL) at baseline, Mean (SD)	8.69 (1.08)	8.68 (0.89)	8.38 (1.83)	7.73 (0.862)	8.78 (1.406)

Abbreviations: CFB = change from baseline; Hb = hemoglobin; NA = not applicable; OLP = open-label period; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; RCP = randomized controlled period.

a) Study duration was 16 weeks (RCP) followed by an additional 32-week OLP. Pegcetacoplan dosage could be increased to 1080 mg every 3 days if clinically indicated.
b) Study duration was up to 365 days. Dosage could be increased to 360 mg/d if clinically indicated. Subjects were naive to C5 inhibitor treatment.
c) Study duration was 2 years. Dosage could be increased to 360 mg/d if clinically indicated. Subjects remained anemic despite treatment with eculizumab.

Sources: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.1.4.2, Table 14.1.5.2; M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Table 14.1.3.1, Table 14.1.3.2; M5.3.5.2.1 APL2-202 CSR Table 14.1.3.1, Table 14.1.3.2; M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR Table 14.1.3.1, Table 14.1.3.2

発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした全 4 試験でペグセタコプランを投与された被験者の結果を以下に示す。

- 最も多く報告された試験中止理由は、有害事象であり、次いで同意撤回であった。
- APL2-CP-PNH-204 試験（女性 45.0%）を除き、65%を超える被験者が女性であった。
- 平均年齢は、裏付け試験（範囲 30.8～46.7 歳）と比較して APL2-302 試験（50.2 歳、範囲 19～81 歳）でわずかに高かったが、APL2-302 試験の多くの被験者（75.6%）が 65 歳以下であった。
- APL2-CP-PNH-204 試験（アジア人 75.0%）を除き、多くの被験者（58%超）が白人であった。
- 多くの被験者（70%超）が非ヒスパニック／非ラテン系であった。
- 発作性夜間ヘモグロビン尿症診断からの平均期間は、APL2-202 試験で最も短かった（2.87 年）。APL2-202 試験を除き、発作性夜間ヘモグロビン尿症診断からの平均期間の範囲は、8.74 年（APL2-302 試験）～12.77 年（APL2-202 試験）であった。
- スクリーニング前 12 ヵ月以内の輸血回数の平均値は、全 4 試験で 4.5 回以上であり、APL2-302 試験で最も多く（6.1 回）、APL2-202 試験で最も少なかった（4.5 回）。
- ベースラインのヘモグロビンの平均値は、全 4 試験で低く、APL-CP0514 試験で最も高く（8.78 g/dL）、エクリズマブの治療歴のない患者を対象とした APL2-202 試験で最も低かった（7.73 g/dL）。

2.7.3.3.5　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.5.1　有効性の評価項目

全体的に、発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした裏付け試験の有効性の結果は、APL2-302 試験（ピボタル試験）の無作為化投与期間の結果と一貫しており、その結果をさらに裏付けるものであった。裏付け 3 試験では、ヘモグロビン値の上昇が認められ、それに伴い、LDH レベル、網赤血球数及び濃厚赤血球輸血の必要性が減少した。FACIT-Fatigue スコアの改善も認められた。ペグセタコプラン投与により、フローサイトメトリーで PNH タイプ III 赤血球の増加及び C3d 沈着の減少が認められ、ペグセタコプランにより溶血から赤血球が保護されたことが示唆された。

APL2-202 試験及び APL2-CP-PNH-204 試験の被験者は、C5 阻害薬治療を受けていない患者であったため、血管内溶血及び血管外溶血が原因の溶血性貧血を有していた。これらの被験者にペグセタコプランを単独投与した結果、ペグセタコプラン投与により血管内溶血及び血管外溶血の両方が制御された。

APL-CP0514 試験に組み入れた被験者は、エクリズマブ投与を受けていたが貧血を呈していた。エクリズマブに加えてペグセタコプランを投与した結果、発作性夜間ヘモグロビン尿症関連の貧血の評価項目に改善が認められた。2 年間の経過において、コホート 4 の 6 名中 4 名がペグセタコプランとエクリズマブの併用投与からペグセタコプラン単独投与に移行することができ、

これらの被験者でもペグセタコプラン投与により血管内溶血及び血管外溶血の両方が制御されたことが示唆された。

ペグセタコプランの長期有効性は、APL2-302 試験の Week 48 時点のヘモグロビン値、輸血回避割合、網赤血球数、LDH 値、FACIT-Fatigue スコア及びビリルビン値により評価したが、これらの評価項目は、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者集団に関連があり、定義が明確で、臨床的に意味のあるものであった。APL2-302 試験の Week 48 時点のデータから、ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回（又は臨床的に必要な場合は 3 日毎）皮下投与した結果、Week 16 時点のヘモグロビン値、輸血回避割合、網赤血球数、間接ビリルビン値及び LDH 値の改善で認められた治療のベネフィットが持続したことが示された。注目すべき点は、ペグセタコプラン単独投与の期間が異なっていたにも関わらず（ペグセタコプラン継続群 48 週間、エクリズマブ／ペグセタコプラン群 28 週間）、投与群間で同程度のベネフィットが Week 48 時点で認められたことである。無作為化投与期間中のエクリズマブ投与では臨床的ベネフィットが認められなかったエクリズマブ／ペグセタコプラン群の被験者にペグセタコプラン投与を再開したところ、再開直後に改善が認められ、ベネフィットが Week 48 まで持続した。FACIT-Fatigue スコアの改善は、ペグセタコプラン継続群及びエクリズマブ／ペグセタコプラン群のいずれの投与群でも Week 48 まで持続し、ベースラインからの変化量はそれぞれ 10.14 及び 9.62 であった。一般的に、FACIT-Fatigue スコアが 3 上昇すれば、臨床的に意味のある改善であると考えられている（Cella et al. 2002）。

ペグセタコプラン継続群では、ペグセタコプラン投与により PNH タイプ III 赤血球の維持及び C3d 沈着の減少が認められたが、ペグセタコプランにより溶血から赤血球が保護されたことが示唆された。エクリズマブ／ペグセタコプラン群では、Week 17 時点でのペグセタコプラン投与への切り替えにより、PNH タイプ III 赤血球の増加及び C3 沈着の減少が認められ、Week 48 時点ではこれらの改善の幅がペグセタコプラン継続群と同程度であった。

2.7.3.3.5.1.1　ヘモグロビン値

APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験の全 4 試験で利用可能であったヘモグロビン値及びベースラインからの変化量を表 2.7.3-30 に示す。APL2-302 試験については、輸血で打ち切られていないデータ［輸血による打ち切りなし（全データ）］に加えて、無作為化投与期間の輸血で打ち切られたデータ（輸血による打ち切りあり）も示した。APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験については、利用可能な全データを示した。

APL2-302 試験の主解析は、Week 16 時点のヘモグロビン値のベースラインからの変化量であり、輸血で打ち切られたデータを使用して MMRM モデルで実施した。主解析の結果、Week 16 時点のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、ペグセタコプラン群で 2.37 g/dL（標準誤差 0.363）であったが、第 2.7.3.3.1 項で述べたとおり、全試験で比較するために、裏付け 3 試験との比較に用いた本文中のデータは、輸血で打ち切られていないデータの実測値及びベースラインからの変化量とした。輸血で打ち切られたデータの実測値及びベースラインからの変化量は表 2.7.3-30 に示した。

APL2-302 試験では、ペグセタコプラン群のヘモグロビンの平均値（輸血による打ち切りなし）は、Week 2 までに上昇し、Week 16 まで上昇が持続した（Week 16 時点のベースラインからの平均変化量は 2.73 g/dL）。この結果は、輸血で打ち切られたデータ（Week 16 時点の平均変化量 2.79 g/dL）と一貫していた。

APL2-302 試験の結果と一貫して、裏付け 3 試験でもヘモグロビン値のベースラインからの上昇が認められた。ヘモグロビン値の上昇は、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験で Day 8（ベースラインからの変化量が最初に記録された時点）までに、APL2-302 試験及び APL-CP0514 試験で Week 2（ベースラインからの変化量が最初に記録された時点）までに認められた。Week 16（Day 113）時点（APL2-302 試験の主要評価時点）のヘモグロビンの平均値及びベースラインからの平均変化量を以下に示す。

- APL2-302 試験の無作為化投与期間：平均値 11.54 g/dL、ベースラインからの平均変化量 2.73 g/dL
- APL2-CP-PNH-204 試験：平均値 11.85 g/dL、ベースラインからの平均変化量 3.46 g/dL
- APL2-202 試験：平均値 12.60 g/dL、ベースラインからの平均変化量 4.87 g/dL
- APL-CP0514 試験：平均値 10.75 g/dL、ベースラインからの平均変化量 1.97 g/dL

ベースラインからのヘモグロビン値の上昇は、APL2-302 試験で Day 336（Week 48）まで、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験で Day 365 まで、APL-CP0514 試験で Day 729 まで持続した。

- APL2-302 試験（Day 336）
  - ペグセタコプラン継続群：平均値 11.30 g/dL、ベースラインからの平均変化量 2.47 g/dL
  - エクリズマブ／ペグセタコプラン群：平均値 11.57 g/dL、ベースラインからの平均変化量 2.93 g/dL
- APL2-CP-PNH-204 試験：平均値 12.14 g/dL、ベースラインからの平均変化量 3.68 g/dL（Day 365）
- APL2-202 試験：平均値 13.00 g/dL、ベースラインからの平均変化量 5.27 g/dL（Day 365）
- APL-CP0514 試験
  - 平均値 11.97 g/dL、ベースラインからの平均変化量 2.47 g/dL（Day 365）
  - 平均値 11.50 g/dL、ベースラインからの平均変化量 2.63 g/dL（Day 729）

上述のデータから、裏付け試験でもヘモグロビン値の改善が認められ、APL2-302 試験の結果と一貫していたことが示された。Week 16（Day 113）時点のヘモグロビンの平均値の範囲は 10.75～12.60 g/dL であり、全 4 試験で同程度であった。予測されたとおり、ベースラインのヘモグロビン値は、C5 阻害薬治療を受けている被験者と比較して、C5 阻害薬治療を受けていない被験者で低かったため、ヘモグロビン値のベースラインからの上昇の幅は、C5 阻害薬治療を受けていない被験者で大きくなる傾向が認められ、Week 16 時点までに C5 阻害薬治療を受けている被験者と同程度のヘモグロビン値にまで上昇した。ヘモグロビン値の上昇は、裏付け試験で 1 年以上持続しており、効果の持続性が示唆された。

また、APL2-302 試験の Week 48 時点のデータから、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回皮下投与を継続した結果、Week 16 時点で認められたヘモグロビン値の改善が持続されたことが示された。両投与群でペグセタコプラン単独投与の期間が異なっていたにも関わらず（ペグセタコプラン継続群 48 週間、エクリズマブ／ペグセタコプラン群 28 週間）、投与群間で同程度のベネフィットが 48 週間の APL2-302 試験が終了する時点で認められた。

表 2.7.3-30　ヘモグロビンの実測値及びベースラインからの変化量（g/dL）
（APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験）

	Study APL2-302			Study APL2-CP-PNH-204	Study APL2-202	Study APL-CP0514
	16-week RCP data censored for transfusion	All available data up to Week 48 (uncensored for transfusion)	All available data Weeks 20-48	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4	Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6
	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41	Pegcetacoplan/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[d] N = 41	Eculizumab/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[d] N = 39			
Baseline, mean (SD)	8.69 (1.08)	8.69 (1.08)	NA	8.38 (1.83)	7.73 (0.86)	8.78 (1.41)
Day 15 (Week 2), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	40 11.91 (1.63) 3.18 (1.44)	40 11.91 (1.63) 3.18 (1.44)	NA	19 10.22 (2.02) 1.87 (1.44)	4 9.46 (1.08) 1.73 (0.58)	6 9.68 (1.41) 0.90 (0.54)
Day 29 (Week 4), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	40 11.55 (1.62) 2.82 (1.38)	40 11.55 (1.62) 2.82 (1.38)	NA	20 11.14 (1.97) 2.77 (2.00)	4 10.30 (1.03) 2.58 (0.97)	6 11.50 (1.70) 2.72 (1.01)
Day 43 (Week 6), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	38 11.45 (2.01) 2.72 (1.65)	39 11.51 (1.74) 2.80 (1.50)	NA	18 11.58 (2.10) 3.19 (1.99)	4 11.11 (1.08) 3.38 (0.85)	5 11.54 (1.88) 2.96 (1.86)
Day 57 (Week 8), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	36 11.48 (1.86) 2.74 (1.70)	37 11.41 (1.89) 2.68 (1.71)	NA	17 11.82 (2.01) 3.57 (2.18)	4 11.27 (1.12) 3.54 (0.79)	6 11.52 (1.46) 2.73 (1.84)
Day 85 (Week 12), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	36 11.91 (1.54) 3.06 (1.51)	38 11.73 (1.70) 2.93 (1.58)	NA	17 11.95 (2.21) 3.45 (2.39)	4 12.03 (1.15) 4.31 (0.53)	6 11.77 (1.49) 2.98 (1.14)
Day 113 (Week 16), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	36 11.65 (1.89) 2.79 (2.03)	37 11.54 (1.96) 2.73 (1.99)	NA	18 11.85 (2.19) 3.46 (2.26)	4 12.60 (1.37) 4.87 (0.77)	6 10.75 (1.90) 1.97 (1.77)
Day 141 (Week 20), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	38 11.53 (1.84) 2.74 (1.63)	NA	18 12.11 (2.51) 3.72 (2.54)	4 12.72 (1.47) 4.99 (1.15)	5 11.80 (0.89) 2.74 (1.83)

	Study APL2-302			Study APL2-CP-PNH-204	Study APL2-202	Study APL-CP0514
	16-week RCP data censored for transfusion	All available data up to Week 48 (uncensored for transfusion)	All available data Weeks 20-48	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4	Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6
	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41	Pegcetacoplan/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[d] N = 41	Eculizumab/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[d] N = 39			
Day 169 (Week 24), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	37 11.50 (1.78) 2.70 (1.53)	37 11.95 (1.90) 3.22 (1.91)	18 11.93 (2.49) 3.54 (2.74)	4 13.16 (1.57) 5.43 (1.15)	6 11.40 (1.78) 2.62 (1.60)
Day 336 (Week 48)/365, n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	33 11.30 (1.77) 2.47 (1.72)	30 11.57 (2.21) 2.93 (2.09)	17 12.14 (2.00) 3.68 (2.69)	4 13.00 (2.24) 5.27 (1.88)	3 11.97 (0.67) 2.47 (1.72)
Day 729, n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	NA	NA	NA	NA	3 11.50 (0.51) 2.63 (1.90)

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

a) Study duration was 16 weeks. Dosage could be increased to 1080 mg every 3 days if clinically indicated.

b) Study duration was up to 365 days. Dosage could be increased to 360 mg/d if clinically indicated. Subjects were naive to C5 inhibitor treatment.

c) Study duration was 2 years. Dosage could be increased to 360 mg/d if clinically indicated. Subjects remained anemic despite treatment with eculizumab. For this study, the following weeks were equivalent to each time point in days: 2, 4, 7, 9, 13, 17, 21, 25, 53, and 105. At Study Days 113 and 365, all subjects remained on eculizumab cotreatment. Dosage reductions had occurred for 1 subject at Study Day 240. At Day 729, all subjects were receiving pegcetacoplan monotherapy.

d) Study duration was 16 weeks (RCP) followed by an additional 32-week OLP. Dosage could be increased to 1080 mg every 3 days if clinically indicated. The pegcetacoplan/pegcetacoplan group included subjects who were randomly assigned to pegcetacoplan monotherapy in the RCP and continued with pegcetacoplan monotherapy in the OLP (pegcetacoplan monotherapy = 48 weeks). The eculizumab/pegcetacoplan group included subjects who were randomly assigned to eculizumab monotherapy in the RCP and then received eculizumab + pegcetacoplan for 4 weeks (Week 17 through Week 20; the OLRI period), followed by pegcetacoplan monotherapy until the end of the study (pegcetacoplan monotherapy = 28 weeks). For Study APL2-302, the 48-week study endpoint (Day 336) is equivalent to Day 365 with other studies.

Note: The reference range for hemoglobin is 12.4-16.9 g/dL.

Sources: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.1.3; M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.2.1.1.6.4.1; M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Table 14.2.3.1; M5.3.5.2.1 APL2-202 CSR Table 14.2.3; M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR Table 14.2.6.1.

2.7.3.3.5.1.2　濃厚赤血球の輸血

APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験でのペグセタコプラン投与前及び投与中の輸血の要否に関するデータを表 2.7.3-31 に示す。

APL2-302 試験の無作為化投与期間では、Day –28 前 12 ヵ月以内の濃厚赤血球輸血回数の平均値（±標準偏差）は、ペグセタコプラン群で 6.1（7.26）回であった。ペグセタコプラン群 41 名中 21 名（51.2%）がペグセタコプラン投与前 12 ヵ月以内に 4 回以上の輸血を必要とした。
APL2-302 試験の最も重要な副次評価項目は輸血回避割合であり、無作為化投与期間内に治験実施計画書に規定された基準で輸血を必要としなかった被験者の割合と定義した（表 2.7.3-11）。無作為化投与期間内に輸血を必要としなかった被験者の割合は、ペグセタコプラン群で 41 名中 35 名（85.4%）であったが、エクリズマブ群では 39 名中わずか 6 名（15.4%）であった。輸血回避割合では、ペグセタコプラン群のエクリズマブ群に対する非劣性が示された。

裏付け試験では、ペグセタコプラン投与前 12 ヵ月以内の濃厚赤血球輸血回数の平均値の範囲は 4.8～5.3 回であり、APL2-302 試験での結果と比較して、わずかに少ないが概ね同程度であった。APL2-302 試験の結果と一貫して、裏付け試験でペグセタコプランを投与された被験者の多くは、各試験の治験期間中（最長 729 日間）に濃厚赤血球輸血を必要としなかった。輸血を必要としなかった被験者の割合は、APL2-CP-PNH-204 試験で 65.0%、APL2-202 試験で 100%、APL-CP0514 試験で 66.7%であった。また、APL2-302 試験では、ペグセタコプラ継続群の 30 名（73.2%）及びエクリズマブ／ペグセタコプラン群の 28 名（71.8%）で濃厚赤血球輸血を必要としなかった。

したがって、裏付け 3 試験では、輸血を必要とする程度が APL2-302 試験の被験者と同程度の被験者が組み入れられ、輸血を必要としなかった被験者の割合が APL2-302 試験と同程度であった。

表 2.7.3-31 濃厚赤血球輸血（APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験）

	Study APL2-302		Study APL2-CP-PNH-204	Study APL2-202	Study APL-CP0514
	Pegcetacoplan/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41	Eculizumab/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 39	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4	Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6
No. of PRBC transfusions in the 12 months prior to pegcetacoplan treatment[d]					
n	41	39	20	4	6
Mean (SD)	6.1 (7.26)	6.9 (7.72)	4.8 (4.51)	5.0 (2.94)	5.3 (4.13)
Median	5.0	5.0	3.5	4.5	5.5
Min, max	0, 30	0, 29	0, 13	2, 9	1, 10
No. of subjects requiring transfusion in the 12 months prior to study by No. of PRBC transfusions prior to baseline, n (%)					
<4	20 (48.8)	16 (41.0)	7	NA	NA
≥4	21 (51.2)	23 (59.0)	11	NA	NA
Subjects achieving transfusion avoidance[e], n (%)					
Week 16	35 (85.4)	NA	13 (65.0)	4 (100)	4 (66.7)
Week 48	30 (73.2)	28 (71.8)	NA	NA	NA

Abbreviations: max = maximum; min = minimum; NA = not applicable; OLP = open-label period; OLRI = open-label run-in; PRBC = packed red blood cell; RCP = randomized controlled period.

a) Study duration was 16 weeks (RCP) followed by an additional 32-week OLP. Dosage could be increased to 1080 mg every 3 days if clinically indicated. The pegcetacoplan/pegcetacoplan group included subjects who were randomly assigned to pegcetacoplan monotherapy in the RCP and continued with pegcetacoplan monotherapy in the OLP (pegcetacoplan monotherapy = 48 weeks). The eculizumab/pegcetacoplan group included subjects who were randomly assigned to eculizumab monotherapy in the RCP and then received eculizumab + pegcetacoplan for 4 weeks (Week 17 through Week 20; the OLRI period), followed by pegcetacoplan monotherapy until the end of the study (pegcetacoplan monotherapy = 28 weeks).

b) Study duration was up to 365 days. Dosage could be increased to 360 mg/d if clinically indicated. Subjects were naive to C5 inhibitor treatment.

c) Study duration was 2 years. Dosage could be increased to 360 mg/d if clinically indicated. Subjects remained anemic despite treatment with eculizumab. At Study Days 113 and 365, all subjects remained on eculizumab cotreatment. Dosage reductions had occurred for 1 subject at Study Day 240. At Day 729, all subjects were receiving pegcetacoplan monotherapy.

d) Prior to pegcetacoplan treatment is Day –28 for Study APL2-302, Day 1 for Studies 204 and 202, and first enrolled cohort for Study APL-CP0514.

e) In Study APL2-302, subjects were considered transfusion avoidant if they did not require a transfusion and did not withdraw from study treatment. In Study APL2-CP-PNH-204, Study APL2-202, and Study APL-CP0514, subjects were considered transfusion avoidant if they did not have a transfusion during the pegcetacoplan dosing period of the study.

Sources: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.1.5.2, Table 14.2.2.1; M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.1.5.2, Table 14.2.2.5.2.1; M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR Table 14.1.3.2, Listing 16.2.4.4; M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Table 14.1.3.2; M5.3.5.2.1 APL2-202 CSR Table 14.1.3.2, Section 11.3.2.4.2, Section 11.2.1.2.4; M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR Section 11.4.3.

2.7.3.3.5.1.3　網赤血球数

APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験の全 4 試験で利用可能であった網赤血球の実測値及びベースラインからの変化量を表 2.7.3-32 に示す。
APL2-302 試験については、輸血で打ち切られていないデータ［輸血による打ち切りなし（全データ）］に加えて、無作為化投与期間の輸血で打ち切られたデータ（輸血による打ち切りあり）も示した。APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験については、利用可能な全データを示した。

APL2-302 試験では、ペグセタコプラン群の網赤血球数の減少（輸血による打ち切りなし）は、Week 2 までに認められ、Week 16 まで減少が持続した（Week 16 時点のベースラインからの平均変化量は−139.81 × 10^9/L）。この結果は、輸血で打ち切られたデータ（Week 16 時点の平均変化量−142.75 × 10^9/L）と一貫していた。

APL2-302 試験の結果と一貫して、裏付け 3 試験でも治験期間中に網赤血球数の顕著な減少が認められた。網赤血球数の減少は、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験で Day 8（ベースラインからの変化量が最初に記録された時点）までに、APL2-302 試験及び APL-CP0514 試験で Week 2（ベースラインからの変化量が最初に記録された時点）までに認められた。Week 16（Day 113）時点（APL2-302 試験の主要評価時点）の網赤血球数の平均値及びベースラインからの平均変化量を以下に示す。

- APL2-302 試験の無作為化投与期間：平均値 77.14 × 10^9/L、ベースラインからの平均変化量−139.81 × 10^9/L
- APL2-CP-PNH-204 試験：平均値 105.1 × 10^9/L、ベースラインからの平均変化量−93.1 × 10^9/L
- APL2-202 試験：平均値 89.0 × 10^9/L、ベースラインからの平均変化量−149.3 × 10^9/L
- APL-CP0514 試験：平均値 186.73 × 10^9/L、ベースラインからの平均変化量−147.20 × 10^9/L

ベースラインからの網赤血球数の減少は、APL2-302 試験で Day 336（Week 48）まで、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験で Day 365 まで、APL-CP0514 試験で Day 729 まで持続した。

- APL2-302 試験（Day 336）
  - ペグセタコプラン継続群：平均値 79.95 × 10^9/L、ベースラインからの平均変化量−135.64 × 10^9/L
  - エクリズマブ／ペグセタコプラン群：平均値 94.02 × 10^9/L、ベースラインからの平均変化量−128.22 × 10^9/L
- APL2-CP-PNH-204 試験：平均値 96.4 × 10^9/L、ベースラインからの平均変化量−105.9 × 10^9/L（Day 365）
- APL2-202 試験：平均値 94.0 × 10^9/L、ベースラインからの平均変化量−144.3 × 10^9/L（Day 365）
- APL-CP0514 試験
  - 平均値 74.60 × 10^9/L、ベースラインからの平均変化量−254.45 × 10^9/L（Day 365）
  - 平均値 82.67 × 10^9/L、ベースラインからの平均変化量−239.40 × 10^9/L（Day 729）

上述のデータから、裏付け試験でも網赤血球数の改善が認められ、APL2-302 試験の結果と一貫していたことが示された。Week 16（Day 113）時点の網赤血球数の平均値の範囲は 77.14～186.73 × 10^9/L であり、全 4 試験で同程度であった。網赤血球数の改善は、裏付け試験で 1 年以上持続しており、効果の持続性が示唆された。

また、APL2-302 試験の Week 48 時点のデータから、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回皮下投与を継続した結果、Week 16 時点で認められた網赤血球数の改善が持続されたことが示された。両投与群でペグセタコプラン単独投与の期間が異なっていたにも関わらず（ペグセタコプラン継続群 48 週間、エクリズマブ／ペグセタコプラン群 28 週間）、投与群間で同程度のベネフィットが 48 週間の APL2-302 試験が終了する時点で認められた。

表 2.7.3-32　網赤血球の実測値及びベースラインからの変化量（10^9/L）
（APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験）

	Study APL2-302			Study APL2-CP-PNH-204	Study APL2-202	Study APL-CP0514
	16-week RCP data censored for transfusion	All available data up to Week-48 (uncensored for transfusion)	All available data Weeks 20-48	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4	Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6
	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41	Pegcetacoplan/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[d] N = 41	Eculizumab/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[d] N = 39			
Baseline, mean (SD)	217.52 (74.96)	217.52 (74.96)	NA	194.9 (62.16)	238.3 (91.01)	333.93 (121.21)
Day 15 (Week 2), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	40 68.50 (36.62) –151.96 (73.120)	40 68.50 (36.62) –151.96 (73.12)	NA	19 106.8 (54.50) –87.9 (97.41)	4 117.8 (38.90) –120.5 (95.49)	6 262.37 (93.98) –71.57 (67.53)
Day 29 (Week 4), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	40 78.00 (37.78) –140.21 (69.38)	40 78.00 (37.77) –140.21 (69.38)	NA	20 84.8 (58.09) –110.1 (100.14)	4 66.3 (33.93) –172.0 (112.33)	6 79.67 (28.88) –254.27 (144.85)
Day 43 (Week 6), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	36 83.06 (35.36) –127.87 (62.91)	37 82.97 (34.87) –127.12 (62.19)	NA	18 71.4 (32.61) –126.8 (82.25)	4 59.3 (35.79) –179.0 (114.81)	5 71.48 (25.07) –226.20 (115.36)
Day 57 (Week 8), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	36 83.06 (30.78) –132.18 (69.97)	37 84.05 (30.95) –130.23 (70.00)	NA	17 83.6 (38.47) –115.4 (85.83)	4 56.8 (21.67) –181.5 (101.83)	6 163.82 (190.09) –170.12 (147.45)
Day 85 (Week 12), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	35 81.71 (34.51) –137.52 (65.76)	37 83.24 (37.94) –131.71 (68.86)	NA	16 103.1 (34.90) –86.4 (76.49)	4 79.3 (32.10) –159.0 (105.61)	6 98.38 (42.81) –235.55 (136.14)
Day 113 (Week 16) , n Mean (SD) Mean CFB (SD)	34 77.65 (26.86) –142.75 (64.38)	35 77.14 (26.63) –139.81 (65.76)	NA	18 105.1 (42.13) –93.1 (85.04)	4 89.0 (16.27) –149.3 (94.83)	6 186.73 (170.59) –147.20 (125.67)
Day 141 (Week 20), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	36 79.17 (29.99) −135.23 (63.52)	NA	18 101.6 (38.30) –96.6 (78.59)	4 89.3 (21.78) –149.0 (95.58)	5 113.66 (22.16) –255.10 (105.08)

	Study APL2-302			Study APL2-CP-PNH-204	Study APL2-202	Study APL-CP0514
	16-week RCP data censored for transfusion	All available data up to Week-48 (uncensored for transfusion)	All available data Weeks 20-48	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4	Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6
	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41	Pegcetacoplan/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[d] N = 41	Eculizumab/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[d] N = 39			
Day 169 (Week 24), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	36 80.00 (30.61) −134.40 (68.12)	37 61.08 (23.66) −152.43 (65.18)	18 112.4 (34.06) –85.7 (74.58)	4 91.3 (25.10) –147.0 (100.19)	6 110.23 (37.084) –223.70 (145.66)
Day 336 (Week 48)/365, n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	31 79.95 (26.77) −135.64 (67.90)	29 94.02 (50.06) −128.22 (59.60)	17 96.4 (33.36) –105.9 (70.28)	4 94.0 (26.87) –144.3 (98.51)	2 74.60 (13.01) –254.45 (34.15)
Day 729, n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	NA	NA	NA	NA	3 82.67 (31.02) –239.40 (48.97)

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

a) Study duration was 16 weeks. Dosage could be increased to 1080 mg every 3 days if clinically indicated.

b) Study duration was up to 365 days. Dosage could be increased to 360 mg/d if clinically indicated. Subjects were naive to C5 inhibitor treatment.

c) Study duration was 2 years. Dosage could be increased to 360 mg/d if clinically indicated. Subjects remained anemic despite treatment with eculizumab. For this study, the following weeks were equivalent to each time point in days: 2, 4, 7, 9, 13, 17, 21, 25, 53, and 105. At Study Days 113 and 365, all subjects remained on eculizumab cotreatment. Dosage reductions had occurred for 1 subject at Study Day 240. At Day 729, all subjects were receiving pegcetacoplan monotherapy.

d) Study duration was 16 weeks (RCP) followed by an additional 32-week OLP. Dosage could be increased to 1080 mg every 3 days if clinically indicated. The pegcetacoplan/pegcetacoplan group included subjects who were randomly assigned to pegcetacoplan monotherapy in the RCP and continued with pegcetacoplan monotherapy in the OLP (pegcetacoplan monotherapy = 48 weeks). The eculizumab/pegcetacoplan group included subjects who were randomly assigned to eculizumab monotherapy in the RCP and then received eculizumab + pegcetacoplan for 4 weeks (Week 17 through Week 20; the OLRI period), followed by pegcetacoplan monotherapy until the end of the study (pegcetacoplan monotherapy = 28 weeks). For Study APL2-302, the 48-week study endpoint (Day 336) is equivalent to Day 365 with other studies.

Note: The reference range for absolute reticulocyte count is 30-120 × 10^9/L.

Sources: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.2.3.1.1, Table 14.2.3.1.4; M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.2.3.5.4.1; M5.3.5.2.1 APL2-202 CSR Table 14.2.5; M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Table 14.2.5.1; M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR Table 14.2.4.1

2.7.3.3.5.1.4　LDH 値

APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験の全 4 試験で利用可能であった LDH の実測値及びベースラインからの変化量を表 2.7.3-33 に示す。APL2-302 試験については、輸血で打ち切られていないデータ［輸血による打ち切りなし（全データ）］に加えて、無作為化投与期間の輸血で打ち切られたデータ（輸血による打ち切りあり）も示した。APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験については、利用可能な全データを示した。

APL2-302 試験では、ペグセタコプラン群の LDH の平均値（輸血による打ち切りなし）は、Week 2 までに低下し、Week 16 まで低下が持続した（Week 16 時点のベースラインからの平均変化量−66.43 U/L）。この結果は、輸血で打ち切られたデータ（Week 16 時点の平均変化量−67.26 U/L）と一貫していた。

裏付け試験でも全 3 試験で LDH 値のベースラインからの低下が認められた。ベースラインの LDH の平均値は、血管内溶血が比較的良好に制御されている C5 阻害薬治療を受けている被験者（APL2-302 試験及び APL-CP0514 試験）と比較して、C5 阻害薬治療を受けていない被験者（APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験）でかなり高かった。このため、予想したとおり、LDH 値の低下の幅は、C5 阻害薬治療を受けている被験者と比較して、C5 阻害薬治療を受けていない被験者でかなり大きかった。

LDH 値の低下は、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験で Day 8（ベースラインからの変化量が最初に記録された時点）までに、APL2-302 試験及び APL-CP0514 試験で Week 2（ベースラインからの変化量が最初に記録された時点）までに認められた。Week 16（Day 113）時点（APL2-302 試験の主要評価時点）の LDH の平均値及びベースラインからの平均変化量を以下に示す。

- APL2-302 試験の無作為化投与期間：平均値 189.11 U/L、ベースラインからの平均変化量−66.43 U/L
- APL2-CP-PNH-204 試験：平均値 245.8 U/L、ベースラインからの平均変化量−2136.2 U/L
- APL2-202 試験：平均値 243.3 U/L、ベースラインからの平均変化量−2305.5 U/L
- APL-CP0514 試験：平均値 210.3 U/L、ベースラインからの平均変化量−69.8 U/L

ベースラインからの LDH 値の低下は、APL2-302 試験で Day 336（Week 48）まで、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験で Day 365 まで持続した。APL-CP0514 試験の Week 41（Day 287）、Week 61（Day 427）及び Week 105（Day 729）時点では、LDH の平均値がわずかに上昇したが、治験期間の多くの時点では LDH の平均値は基準範囲内であった。各試験の平均値及びベースラインからの平均変化量を以下に示す。

- APL2-302 試験（Day 336）
  - ペグセタコプラン継続群：平均値 222.67 U/L、ベースラインからの平均変化量−41.53 U/L
  - エクリズマブ／ペグセタコプラン群：平均値 224.08 U/L、ベースラインからの平均変化

量−105.27 U/L

- APL2-CP-PNH-204 試験：平均値 306.5 U/L、ベースラインからの平均変化量−2105.2 U/L（Day 365）
- APL2-202 試験：平均値 226.0 U/L、ベースラインからの平均変化量−2322.8 U/L（Day 365）
- APL-CP0514 試験
  - 平均値 157.7 U/L、ベースラインからの平均変化量−54.0 U/L（Day 365）
  - 平均値 249.0 U/L、ベースラインからの平均変化量 39.3 U/L（Day 729）

上述のデータで C5 阻害薬治療を受けていない被験者で LDH 値の顕著な低下が認められたことから、ペグセタコプランの投与により血管内溶血を制御することができることが示された。C5 阻害薬治療を受けていない被験者での Week 16（Day 113）時点の LDH 値のベースラインからの平均変化量の範囲は、−2136.2～−2305.5 U/L であった。C5 阻害薬治療を受けている被験者での Week 16（Day 113）時点の LDH 値の範囲は、189.11～210.3 U/L であり、C5 阻害薬治療を受けていない被験者と数値的に同程度である傾向が示された。また、同一の被験者内では、ペグセタコプラン投与後の LDH 値はエクリズマブ投与後と比較して数値的に良好であった。このことから、C5 阻害薬治療を受けている被験者でも、ペグセタコプランの投与により血管内溶血を制御することができることが示唆された。C5 阻害薬治療を受けていない被験者での LDH の低下は、裏付け試験で 1 年以上持続しており、効果の持続性が示唆された。

また、APL2-302 試験の Week 48 時点のデータから、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回皮下投与を継続した結果、Week 16 時点で認められた LDH 値の改善が持続されたことが示された。両投与群でペグセタコプラン単独投与の期間が異なっていたにも関わらず（ペグセタコプラン継続群 48 週間、エクリズマブ／ペグセタコプラン群 28 週間）、投与群間で同程度のベネフィットが 48 週間の APL2-302 試験が終了する時点で認められた。

表 2.7.3-33　LDH の実測値及びベースラインからの変化量（U/L）
（APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験）

	Study APL2-302			Study APL2-CP-PNH-204	Study APL2-202	Study APL-CP0514
	16-week RCP data censored for transfusion	All available data up to Week 48 (uncensored for transfusion)	All available data Weeks 20-48	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4	Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6
	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41	Pegcetacoplan/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[d] N = 41	Eculizumab/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[d] N = 39			
Baseline, mean (SD)	257.48 (97.65)	257.48 (97.65)	NA	2388.8 (1014.13)	2548.8 (631.12)	280.2 (131.05)
Day 15 (Week 2), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	41 163.49 (62.74) –93.99 (92.24)	41 163.49 (62.74) –93.99 (92.24)	NA	19 408.1 (473.04) –1925.9 (981.27)	4 391.8 (97.25) –2157.0 (639.35)	6 235.8 (121.72) –44.3 (70.78)
Day 29 (Week 4), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	40 188.63 (86.69) –69.05 (100.10)	40 188.63 (86.69) –69.05 (100.10)	NA	20 200.5 (106.69) –2188.3 (1009.10)	4 175.3 (42.80) –2373.5 (652.76)	6 207.5 (120.36) –72.7 (54.09)
Day 43 (Week 6), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	38 226.66 (230.40) –20.79 (238.23)	39 230.49 (228.60) –20.23 (235.10)	NA	18 183.4 (85.41) –2198.6 (1042.97)	4 177.0 (48.55) –2371.8 (654.74)	5 168.6 (53.33) –106.2 (100.45)
Day 57 (Week 8), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	36 216.25 (149.16) –37.82 (171.89)	37 219.92 (148.76) –37.42 (169.51)	NA	17 199.6 (98.68) –2229.7 (1064.04)	4 188.8 (43.76) –2360.0 (636.29)	6 194.3 (67.42) –85.8 (97.73)
Day 85 (Week 12), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	36 187.56 (76.07) –68.53 (104.21)	38 194.53 (85.69) –64.22 (104.16)	NA	17 233.3 (87.92) –2094.0 (1055.33)	4 245.0 (55.93) –2303.8 (621.05)	6 182.8 (38.10) –97.3 (114.85)
Day 113 (Week 16), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	35 188.77 (79.17) –67.26 (105.02)	36 189.11 (78.06) –66.43 (103.63)	NA	18 245.8 (99.05) –2136.2 (1053.99)	4 243.3 (39.74) –2305.5 (633.12)	6 210.3 (58.66) –69.8 (117.80)
Day 141 (Week 20), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	35 223.29 (117.45) −39.34 (185.54)	NA	18 221.0 (77.40) –2161.1 (1058.31)	4 229.3 (48.85) –2319.5 (626.36)	6 182.2 (49.62) –98.0 (92.56)

	Study APL2-302			Study APL2-CP-PNH-204	Study APL2-202	Study APL-CP0514
	16-week RCP data censored for transfusion	All available data up to Week 48 (uncensored for transfusion)	All available data Weeks 20-48	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4	Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6
	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41	Pegcetacoplan/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[d] N = 41	Eculizumab/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[d] N = 39			
Day 169 (Week 24), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	37 214.51 (148.68) −44.24 (123.72)	38 171.16 (73.54) −117.22 (264.46)	18 261.3 (153.20) –2120.8 (1067.16)	4 230.0 (41.58) –2318.8 (632.44)	6 184.2 (43.80) –96.0 (115.92)
Day 336 (Week 48)/365, n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	33 222.67 (141.09) −41.53 (153.68)	30 224.08 (133.52) −105.27 (315.59)	17 306.5 (324.67) –2105.2 (1078.79)	4 226.0 (26.97) –2322.8 (635.41)	3 157.7 (14.84) –54.0 (27.62)
Day 729, n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	NA	NA	NA	NA	4 249.0 (89.45) 39.3 (98.49)

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

a) Study duration was 16 weeks. Dosage could be increased to 1080 mg every 3 days if clinically indicated.

b) Study duration was up to 365 days. Dosage could be increased to 360 mg/d if clinically indicated. Subjects were naive to C5 inhibitor treatment.

c) Study duration was 2 years. Dosage could be increased to 360 mg/d if clinically indicated. Subjects remained anemic despite treatment with eculizumab. For this study, the following weeks were equivalent to each time point in days: 2, 4, 7, 9, 13, 17, 21, 25, 53, and 105. At Study Days 113 and 365, all subjects remained on eculizumab cotreatment. Dosage reductions had occurred for 1 subject at Study Day 240. At Day 729, all subjects were receiving pegcetacoplan monotherapy.

d) Study duration was 16 weeks (RCP) followed by an additional 32-week OLP. Dosage could be increased to 1080 mg every 3 days if clinically indicated. The pegcetacoplan/pegcetacoplan group included subjects who were randomly assigned to pegcetacoplan monotherapy in the RCP and continued with pegcetacoplan monotherapy in the OLP (pegcetacoplan monotherapy = 48 weeks). The eculizumab/pegcetacoplan group included subjects who were randomly assigned to eculizumab monotherapy in the RCP and then received eculizumab + pegcetacoplan for 4 weeks (Week 17 through Week 20; the OLRI period), followed by pegcetacoplan monotherapy until the end of the study (pegcetacoplan monotherapy = 28 weeks). For Study APL2-302, the 48-week study endpoint (Day 336) is equivalent to Day 365 with other studies.

Note: The reference range for LDH is 113-226 U/L.

Sources: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.2.4.1.1, Table 14.2.4.1.4; M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.2.4.5.4.1; M5.3.5.2.1 APL2-202 CSR Table 14.2.1; M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Table 14.2.1.1; M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR Table 14.2.3.1

2.7.3.3.5.1.5　FACIT-Fatigue スコア

APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験の全 4 試験で利用可能であった FACIT-Fatigue スコアの実測及びベースラインからの変化量を表 2.7.3-34 に示す。APL2-302 試験については、輸血で打ち切られていないデータ［輸血による打ち切りなし（全データ)］に加えて、無作為化投与期間の輸血で打ち切られたデータ（輸血による打ち切りあり）も示した。APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験については、利用可能な全データを示した。

APL2-302 試験では、ペグセタコプラン群の FACIT-Fatigue スコアの平均値（輸血による打ち切りなし）は、Week 2 までに改善し、Week 16 まで改善が持続した（Week 16 時点の平均値は 41.81、ベースラインからの平均変化量は 10.34)。この結果は、輸血で打ち切られたデータ（Week 16 時点の平均値は 42.49、平均変化量 11.41）と一貫していた。

APL2-302 試験での結果と一貫して、裏付け 3 試験でも FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの改善が認められた。FACIT-Fatigue スコアの改善は、APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験で Week 2（ベースラインからの変化量が最初に記録された時点）までに、APL-CP0514 試験で Week 3（ベースラインからの変化量が最初に記録された時点）までに認められた。

APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験では、Week 16（Day 113）時点（APL2-302 試験の主要評価時点）の FACIT-Fatigue スコアは評価しなかったため、Week 16（Day 113）時点に最も近い Day 85 及び Day 141 時点の FACIT-Fatigue スコアの平均値及びベースラインからの平均変化量を以下に示した。

Day 85 時点の FACIT-Fatigue スコア

- APL2-302 試験の無作為化投与期間：平均値 42.18、ベースラインからの平均変化量 11.03
- APL2-CP-PNH-204 試験：平均値 45.0、ベースラインからの平均変化量 9.0
- APL2-202 試験：平均値 48.5、ベースラインからの平均変化量 8.0
- APL-CP0514 試験：平均値 44.39、ベースラインからの平均変化量 11.89

Day 141 時点の FACIT-Fatigue スコア

- APL2-302 試験：平均値 39.43、ベースラインからの平均変化量 7.93
- APL2-CP-PNH-204 試験：平均値 43.8、ベースラインからの平均変化量 8.8
- APL2-202 試験：平均値 49.0、ベースラインからの平均変化量 8.5
- APL-CP0514 試験：平均値 40.33、ベースラインからの平均変化量 7.83

ベースラインからの FACIT-Fatigue スコアの改善は、APL2-302 試験で Day 336（Week 48）まで、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験で Day 365 まで、APL-CP0514 試験で Day 729 まで持続した。

- APL2-302 試験（Day 336）

- ペグセタコプラン継続群：平均値 40.60、ベースラインからの平均変化量 10.14
- エクリズマブ／ペグセタコプラン群：平均値 42.52、ベースラインからの平均変化量 9.62

- APL2-CP-PNH-204 試験：平均値 42.5、ベースラインからの平均変化量 7.1（Day 365）
- APL2-202 試験：平均値 47.0、ベースラインからの平均変化量 6.5（Day 365）
- APL-CP0514 試験
  - 平均値 45.33、ベースラインからの平均変化量 10.33（Day 365）
  - 平均値 45.25、ベースラインからの平均変化量 9.00（Day 729）

上述のデータから、裏付け試験でも FACIT-Fatigue スコアの臨床的に意味のある顕著な改善が認められ（3 以上の増加）、APL2-302 試験の結果と一貫していたことが示された。Day 85 時点の FACIT-Fatigue スコアの平均値の範囲は 42.18～48.50 であった。FACIT-Fatigue スコアの改善は、裏付け試験で 1 年以上持続しており、効果の持続性が示唆された。

また、APL2-302 試験の Week 48 時点のデータから、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回皮下投与を継続した結果、Week 16 時点で認められた FACIT-Fatigue スコアの改善が持続されたことが示された。両投与群でペグセタコプラン単独投与の期間が異なっていたにも関わらず（ペグセタコプラン継続群 48 週間、エクリズマブ／ペグセタコプラン群 28 週間）、投与群間で同程度のベネフィットが 48 週間の APL2-302 試験が終了する時点で認められた。

表 2.7.3-34　FACIT Fatigue スコアの実測値及びベースラインからの変化量
（APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験）

	Study APL2-302			Study APL2-CP-PNH-204	Study APL2-202	Study APL-CP0514
	16-week RCP data censored for transfusion	All available data up to Week 48 (uncensored for transfusion)	All available data Weeks 20-48	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4	Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6
	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41	Pegcetacoplan/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[d] N = 41	Eculizumab/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[d] N = 39			
Baseline, mean (SD)	32.16 (11.38)	32.16 (11.38)	NA	34.6 (10.56)	40.5 (4.04)	32.50 (11.041)
Day 15 (Week 2), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	40 43.38 (6.89) 10.86 (8.65)	40 43.38 (6.89) 10.86 (8.65)	NA	19 41.0 (7.80) 5.7 (7.23)	4 45.3 (4.43) 4.8 (1.50)	6 39.67 (12.24) 7.17 (13.54)
Day 29 (Week 4), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	39 41.00 (10.50) 8.98 (10.71)	39 41.00 (10.50) 8.98 (10.71)	NA	20 42.4 (7.02) 7.8 (11.59)	4 49.3 (2.36) 8.8 (2.63)	5 46.80 (4.82) 11.20 (6.98)
Day 43 (Week 6), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	38 40.52 (10.05) 8.16 (11.08)	39 40.28 (10.03) 8.24 (10.94)	NA	18 44.9 (5.36) 9.9 (8.22)	4 48.3 (2.06) 7.8 (2.50)	5 45.00 (5.66) 9.40 (4.28)
Day 57 (Week 8), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	37 42.79 (8.53) 10.93 (10.71)	38 42.45 (8.66) 10.91 (10.57)	NA	NA	NA	NA
Day 85 (Week 12), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	36 43.11 (6.97) 12.04 (8.61)	38 42.18 (7.87) 11.03 (9.97)	NA	17 45.0 (5.30) 9.0 (9.45)	4 48.5 (3.70) 8.0 (2.31)	6 44.39 (7.11) 11.89 (10.20)
Day 113 (Week 16), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	35 42.49 (8.83) 11.41 (9.11)	36 41.81 (9.61) 10.34 (11.03)	NA	NA	NA	NA
Day 141 (Week 20), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	37 39.43 (10.37) 7.93 (8.66)	NA	18 43.8 (6.87) 8.8 (8.58)	4 49.0 (2.45) 8.5 (3.32)	6 40.33 (16.11) 7.83 (16.50)

	Study APL2-302			Study APL2-CP-PNH-204	Study APL2-202	Study APL-CP0514
	16-week RCP data censored for transfusion	All available data up to Week 48 (uncensored for transfusion)	All available data Weeks 20-48	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4	Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6
	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41	Pegcetacoplan/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[d] N = 41	Eculizumab/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[d] N = 39			
Day 169 (Week 24), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	36 40.72 (10.82) 10.34 (10.90)	37 41.30 (9.47) 10.03 (12.32)	NA	NA	NA
Day 336 (Week 48)/365, n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	30 40.60 (10.12) 10.14 (9.06)	29 42.52 (8.67) 9.62 (10.34)	17 42.5 (8.47) 7.1 (11.09)	4 47.0 (2.45) 6.5 (5.45)	3 45.33 (7.02) 10.33 (7.51)
Day 729, n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	NA	NA	NA	NA	4 45.25 (4.11) 9.00 (7.53)

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

a) Study duration was 16 weeks. Dosage could be increased to 1080 mg every 3 days if clinically indicated.

b) Study duration was up to 365 days. Dosage could be increased to 360 mg/d if clinically indicated. Subjects were naive to C5 inhibitor treatment.

c) Study duration was 2 years. Dosage could be increased to 360 mg/d if clinically indicated. Subjects remained anemic despite treatment with eculizumab. For this study, the following weeks were equivalent to each time point in days: 2, 4, 7, 9, 13, 17, 21, 25, 53, and 105. At Study Days 113 and 365, all subjects remained on eculizumab cotreatment. Dosage reductions had occurred for 1 subject at Study Day 240. At Day 729, all subjects were receiving pegcetacoplan monotherapy.

d) Study duration was 16 weeks (RCP) followed by an additional 32-week OLP. Dosage could be increased to 1080 mg every 3 days if clinically indicated. The pegcetacoplan/pegcetacoplan group included subjects who were randomly assigned to pegcetacoplan monotherapy in the RCP and continued with pegcetacoplan monotherapy in the OLP (pegcetacoplan monotherapy = 48 weeks). The eculizumab/pegcetacoplan group included subjects who were randomly assigned to eculizumab monotherapy in the RCP and then received eculizumab + pegcetacoplan for 4 weeks (Week 17 through Week 20; the OLRI period), followed by pegcetacoplan monotherapy until the end of the study (pegcetacoplan monotherapy = 28 weeks). For Study APL2-302, the 48-week study endpoint (Day 336) is equivalent to Day 365 with other studies.

Sources: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.2.5.1.1, Table 14.2.5.1.4; M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.2.5.5.4.1; M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Table 14.2.4.1; M5.3.5.2.1 APL2-202 CSR Table 14.2.4; M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR Table 14.2.1

2.7.3.3.5.1.6　裏付け試験との比較における APL2-302 試験の重要な有効性の評価項目の検討

APL2-302 試験の重要な有効性の評価項目に関して、裏付け 3 試験と比較した結果を表 2.7.3-35 に要約する。

2.7.3.3.5.1.6.1　ヘモグロビン値

APL2-302 試験の無作為化投与期間では、輸血による打ち切りなしのデータ及び打ち切りありのデータのいずれでも Week 16 時点のヘモグロビン値のベースラインからの変化量に顕著な改善が認められた。ベースラインからの平均変化量は、2.73 g/dL（輸血による打ち切りなし）及び 2.79 g/dL（輸血による打ち切りあり）であった。

裏付け試験でも Week 16（Day 113）時点でヘモグロビン値のベースラインからの変化量について解析したが、ヘモグロビン値の改善の幅は APL2-302 試験の結果と同程度であった。裏付け試験ではヘモグロビン値のベースラインからの平均変化量の範囲は 1.97～4.87 g/dL であり、C5 阻害薬治療を受けていない被験者を対象とした APL2-CP-PNH-204 試験（3.46 g/dL）及び APL2-202 試験（4.87 g/dL）で改善の幅が大きかった。治験期間の大部分でエクリズマブとの併用投与を受けた APL-CP0514 試験の被験者では、ヘモグロビン値のベースラインからの平均変化量は小さかったものの（1.97 g/dL）、APL2-302 試験の無作為化投与期間での結果との一貫性が確認され、APL2-302 試験の無作為化投与期間の結果を裏付けるものであった。

APL2-302 試験では、ペグセタコプラン単独投与によりヘモグロビン値の改善が持続した（Week 48 時点のベースラインからの平均変化量：ペグセタコプラン継続群 2.47 g/dL、エクリズマブ／ペグセタコプラン群 2.93 g/dL）。

また、その他の副次評価項目の評価でも、APL2-302 試験の無作為化投与期間でのヘモグロビン値の改善が示されている。ヘモグロビン値の正常化及び改善を達成した被験者数（事前に規定された解析）並びにヘモグロビン値安定化を達成した被験者数（事後解析）も APL2-302 試験（ピボタル試験）で評価した。ヘモグロビン値の正常化（Week 16 時点にヘモグロビン値が性別の LLN 以上と定義）を達成した被験者は 14 名（34.1%）であった。Week 16 時点でヘモグロビン値がベースラインから l g/dL 以上改善した被験者は 31 名（75.6%）であった。ヘモグロビン値安定化（輸血をしない状態で、Week 16 時点でヘモグロビン値のベースラインからの低下が 1 g/dL を上回らないと定義）を達成した被験者は 35 名（85.4%）であった。

全 4 試験で認められたベースラインから Week 16 までの一貫したヘモグロビン値の改善の結果に加え、APL2-302 試験の無作為化投与期間で実施されたヘモグロビン値の追加解析では、75%を超える被験者でのヘモグロビン値改善及びヘモグロビン値安定化、1/3 超の被験者でのヘモグロビン値正常化が達成されたことが示されており、発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした試験全体でペグセタコプラン投与により有益な治療効果が得られることが更に裏付けられた。

APL2-302 試験の両投与群の半数を超える被験者（ペグセタコプラン継続群 58.5%、エクリズマブ／ペグセタコプラン群 64.1%）は、Week 48 時点で、輸血なしで事前に規定されたヘモグロビン値の改善（ベースラインから 1 g/dL 以上の上昇）を達成した。約 1/4 の被験者（ペグセタコプラン継続群 24.4%、エクリズマブ／ペグセタコプラン群 30.8%）は、Week 48 時点で、輸血なし

でヘモグロビン値の正常化を達成した。多くの被験者（ペグセタコプラン継続群 68.3%、エクリズマブ／ペグセタコプラン群 66.7%）は、Week 48 時点で、輸血をしない状態でヘモグロビン値安定化（ヘモグロビン値のベースラインからの低下が 1 g/dL を上回らない）を達成した。

2.7.3.3.5.1.6.2　輸血回避割合

APL2-302 試験の無作為化投与期間のペグセタコプラン群では、ベースライン前 12 ヵ月以内の輸血回数の平均値は 6.1 回であり、Week 16 までに輸血を必要としなかった被験者の割合は 85.4%であった。APL2-CP-PNH-204 試験では、ベースライン前 12 ヵ月以内の輸血回数の平均値は 5.3 回であり、治験期間中に輸血を必要としなかった被験者の割合は 65.0%であった。APL2-202 試験では、ベースライン前 12 ヵ月以内の輸血回数の平均値は 4.5 回であり、治験期間中に輸血を必要としなかった被験者の割合は 100%であった。APL-CP0514 試験では、ベースライン前 12 ヵ月以内の輸血回数の平均値は 5.3 回であり、治験期間中に輸血を必要としなかった被験者の割合は 66.7%であった。

ベースライン前 12 ヵ月以内に輸血を必要としなかった被験者はわずか 25%であったが、APL2-302 試験の Week 48 時点では、70%を超える被験者（ペグセタコプラン継続群 73.2%、エクリズマブ／ペグセタコプラン群 71.8%）が輸血を必要としなかった。治験期間中の濃厚赤血球輸血単位の平均値は両投与群で低く（ペグセタコプラン継続群で 1.79、エクリズマブ／ペグセタコプラン群で 2.82）、ペグセタコプランにより輸血を必要としない効果が持続していることを裏付けた。

治験中に輸血した濃厚赤血球輸血単位数の平均値は、いずれの投与群でも低く（ペグセタコプラン／ペグセタコプラン投与群で 1.79、エクリズマブ／ペグセタコプラン投与群で 2.82）、濃厚赤血球輸血の必要性に対するペグセタコプランの持続的な効果を裏付けた。

これらのデータから、48 週間の APL2-302 試験を含む各試験の被験者の 65%以上がペグセタコプラン投与により輸血を必要としなかったことが示された。

2.7.3.3.5.1.6.3　網赤血球数

APL2-302 試験の無作為化投与期間では、輸血による打ち切りなしのデータ及び打ち切りありのデータのいずれでも Week 16 時点の網赤血球数のベースラインからの変化量に顕著な改善が認められた。ベースラインからの平均変化量は、−139.81 × 10^9/L（輸血による打ち切りなし）及び−142.75 × 10^9/L（輸血による打ち切りあり）であった。

裏付け試験でも Week 16（Day 113）時点で網赤血球数のベースラインからの変化量について解析したが、網赤血球数の改善の幅は APL2-302 試験の結果と同程度であった。裏付け 3 試験では網赤血球数のベースラインからの変化量の範囲は−93.1～−149.3 × 10^9/L であり、APL2-CP-PNH-204 試験と比較して、APL2-202 試験（−149.3 × 10^9/L）及び APL-CP0514 試験（−147.20 × 10^9/L）で変化量が大きかった。

APL2-302 試験では、ペグセタコプラン単独投与により網赤血球数の改善が持続した（Week 48 時点のベースラインからの平均変化量：ペグセタコプラン継続群−135.64 × 10^9/L、エクリズマブ／ペグセタコプラン群−128.22 × 10^9/L）。

また、APL2-302 試験での網赤血球数の正常化の解析からも、発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした試験全体で認められた網赤血球数の改善の結果が裏付けられた。ペグセタコプランの投与を受けた被験者の大半［32 名（78.0%）］で網赤血球数の正常化（Week 16 時点に網赤血球数が ULN 未満と定義）が達成された。この結果は、輸血による打ち切りなしでの解析結果［33 名（80.5%）］と同程度であった。

APL2-302 試験では、両投与群の半数を超える被験者（ペグセタコプラン継続群 63.4%、エクリズマブ／ペグセタコプラン群 59.0%）は、Week 48 時点で、輸血なしで事前に規定された網赤血球数の正常化を達成した。

全 4 試験でベースラインから Week 16 まで網赤血球数が一貫して減少し、APL2-302 試験で網赤血球数の正常化が高い確率で認められており、発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした試験全体でペグセタコプラン投与により有益な治療効果が得られることが更に裏付けられた。

2.7.3.3.5.1.6.4　LDH 値

APL2-302 試験の無作為化投与期間では、輸血による打ち切りなしのデータ及び打ち切りありのデータのいずれでも Week 16 時点の LDH 値（血管内溶血マーカー）のベースラインからの変化量に改善が認められた。ベースラインからの平均変化量は、−66.43 U/L（輸血による打ち切りなし）及び−67.26 U/L（輸血による打ち切りあり）であった。

裏付け 3 試験でも Week 16（Day 113）時点で LDH 値のベースラインからの変化量について解析した。APL-CP0514 試験では、LDH 値の改善の幅は APL2-302 試験の無作為化投与期間での結果と同程度であった（−69.8 U/L）。C5 阻害薬治療を受けていない被験者はベースラインの LDH 値が高いため、これらの被験者を対象とした APL2-CP-PNH-204 試験（−2136.2 U/L）及び APL2-202 試験（−2305.5 U/L）で LDH 値の改善の幅が大きかった。LDH 値の低下の幅は、C5 阻害薬治療を受けている被験者を対象とした APL2-302 試験と APL-CP0514 試験で同程度であり、これらの被験者のベースライン時点の LDH のコントロールは C5 阻害薬治療を受けていない被験者よりも良好であった可能性があると考える。

APL2-302 試験では、いずれの投与群でも Week 48 時点で LDH 値がベースラインから低下した（ペグセタコプラン継続群−41.53 U/L、エクリズマブ／ペグセタコプラン群−105.27 U/L）。

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

APL2-302 試験では、両投与群の半数を超える被験者（ペグセタコプラン継続群 56.1%、エクリズマブ／ペグセタコプラン群 51.3%）は、Week 48 時点で、輸血なしで事前に規定された LDH 値の正常化を達成した。

APL2-302 試験の無作為化投与期間での LDH 値の解析では、ペグセタコプランのエクリズマブに対する非劣性の基準は満たされなかったが、LDH 値の正常化のデータ全体からは、ペグセタコプランの投与による LDH 値の改善が示唆された。LDH 値は、APL2-302 試験及び裏付け 3 試験のいずれでも改善した。さらに、APL2-302 試験の無作為化投与期間では大多数の被験者（70%超）、Week 48 時点では両投与群の過半数の被験者で LDH 値の正常化が達成された。

2.7.3.3.5.1.6.5　FACIT-Fatigue スコア

APL2-302 試験の無作為化投与期間では、輸血による打ち切りなしのデータ及び打ち切りありのデータのいずれでも Week 16 時点の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量に顕著な改善が認められた。ベースラインからの平均変化量は、10.34（輸血による打ち切りなし）及び 11.41（輸血による打ち切りあり）であった。

裏付け試験では、FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量を Day 113 ではなく Day 85 に解析した。裏付け 3 試験のいずれでも、FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量は、APL2-302 試験の無作為化投与期間での結果と同程度であった。裏付け 3 試験では FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の範囲は 8.0～11.9 であった。

APL2-302 試験では、いずれの投与群でも Week 48 時点で FACIT-Fatigue スコアに臨床的に意味のある改善が認められた（ペグセタコプラン継続群 10.14、エクリズマブ／ペグセタコプラン群 9.62）。

また、APL2-302 試験では FACIT-Fatigue スコアの改善を示す更なるデータが得られた。Week 16 時点では、APL2-302 試験の 30 名（73.2%）に FACIT-Fatigue スコアの 3 以上増加（改善）が認められ、臨床的に意味のある変化であると考えられた（Cella et al. 2002）。APL2-302 試験の Week 48 時点では、ペグセタコプラン継続群で 26 名（63.4%）、エクリズマブ／ペグセタコプラン群で 23 名（59.0%）に FACIT-Fatigue スコアの 3 以上増加（改善）が認められた。

全 4 試験で認められたベースラインから Week 16 までの一貫した FACIT-Fatigue スコアの改善の結果に加え、APL2-302 試験では、Week 16 時点で 73%超及び Week 48 時点で 59%以上の被験者に FACIT-Fatigue スコアの 3 以上改善が認められており、発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした試験全体でペグセタコプラン投与により有益な治療効果が得られることが更に裏付けられた。

表 2.7.3-35　重要な有効性の評価項目の結果の要約
（APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験）

	Study APL2-302			Study APL2-CP-PNH-204	Study APL2-202	Study APL-CP0514
	16-week RCP data censored for transfusion	All available data up to Week 48 (uncensored for transfusion)	All available data at Week 48	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4	Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6
	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41	Pegcetacoplan/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[i] N = 41	Eculizumab/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[i] N = 39			
Hb						
Baseline, mean (SD), g/dL	8.69 (1.08)	8.69 (1.08)	NA	8.38 (1.83)	7.73 (0.86)	8.78 (1.41)
Day 113 (Week 16), n Mean (SD), g/dL Mean CFB (SD), g/dL	36 11.65 (1.89) 2.79 (2.03)	37 11.54 (1.96) 2.73 (1.99)	NA	18 11.85 (2.19) 3.46 (2.26)	4 12.60 (1.37) 4.87 (0.77)	6 10.75 (1.90) 1.97 (1.77)
Day 336 (Week 48)/365, n Mean (SD), g/dL Mean CFB (SD), g/dL	NA	33 11.30 (1.77) 2.47 (1.72)	30 11.57 (2.21) 2.93 (2.09)	17 12.14 (2.00) 3.68 (2.69)	4 13.00 (2.24) 5.27 (1.88)	3 11.97 (0.67) 2.47 (1.72)
Week 16 Hb stabilization,[d] n (%)	35 (85.4)	NA	NA	NA	NA	NA
Week 48 Hb stabilization,[d] n (%)	NA	28 (68.3)	26 (66.7)	NA	NA	NA
Week 16 Hb normalization,[e] n (%)	14 (34.1)	14 (34.1)	NA	NA	NA	NA
Week 48 Hb normalization,[e] n (%)	NA	10 (24.4)	12 (30.8)	NA	NA	NA
Week 16 Hb response,[f] n (%)	31 (75.6)	NA	NA	NA	NA	NA
Week 48 Hb response,[f] n (%)	NA	24 (58.5)	25 (64.1)	NA	NA	NA
Transfusions						
Baseline, No. of transfusions in 12 months prior to screening Mean (SD)	6.1 (7.26)	6.1 (7.26)	NA	5.3 (4.71)	4.5 (2.38)	5.3 (4.13)
Week 16 transfusion avoidance,[g] n (%)	35 (85.4)	35 (85.4)	NA	13 (65.0)	4 (100)	4 (66.7)

	Study APL2-302			Study APL2-CP-PNH-204	Study APL2-202	Study APL-CP0514
	16-week RCP data censored for transfusion	All available data up to Week 48 (uncensored for transfusion)	All available data at Week 48	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4	Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6
	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41	Pegcetacoplan/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[i] N = 41	Eculizumab/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[i] N = 39			
Week 48 transfusion avoidance,[g] n (%)	NA	30 (73.2)	28 (71.8)	NA	NA	NA
ARC						
Baseline, mean (SD), × 10^9/L	217.52 (74.96)	217.52 (74.96)	NA	194.9 (62.16)	238.3 (91.01)	333.93 (121.21)
Day 113 (Week 16), n Mean (SD), × 10^9/L Mean CFB (SD), × 10^9/L	34 77.65 (26.86) –142.75 (64.38)	35 77.14 (26.63) –139.81 (65.76)	NA	18 105.1 (42.13) –93.1 (85.04)	4 89.0 (16.27) –149.3 (94.83)	6 186.73 (170.59) –147.20 (125.67)
Day 336 (Week 48)/365, n Mean (SD), × 10^9/L Mean CFB (SD), × 10^9/L	NA	31 79.95 (26.77) −135.64 (67.90)	29 94.02 (50.06) −128.22 (59.60)	17 96.4 (33.36) –105.9 (70.28)	4 94.0 (26.87) –144.3 (98.51)	2 74.60 (13.01) –254.45 (34.15)
Week 16 ARC normalization, n (%)	32 (78.0)	33 (80.5)	NA	NA	NA	NA
Week 48 ARC normalization, n (%)	NA	26 (63.4)	23 (59.0)	NA	NA	NA
LDH						
Baseline, mean (SD), U/L	257.48 (97.65)	257.48 (97.65)	NA	2388.8 (1014.13)	2548.8 (631.12)	280.2 (131.05)
Day 113 (Week 16), n Mean (SD), U/L Mean CFB (SD), U/L	35 188.77 (79.17) –67.26 (105.02)	36 189.11 (78.06) –66.43 (103.63)	NA	18 245.8 (99.05) –2136.2 (1053.99)	4 243.3 (39.74) –2305.5 (633.12)	6 210.3 (58.66) –69.8 (117.80)
Day 336 (Week 48)/365, n Mean (SD), U/L Mean CFB (SD), U/L	NA	33 222.67 (141.09) −41.53 (153.68)	30 224.08 (133.52) −105.27 (315.59)	17 306.5 (324.67) –2105.2 (1078.79)	4 226.0 (26.97) –2322.8 (635.41)	3 157.7 (14.84) –54.0 (27.62)
Week 16 LDH normalization, n (%)	29 (70.7)	30 (73.2)	NA	NA	NA	NA
Week 48 LDH normalization, n (%)	NA	23 (56.1)	20 (51.3)	NA	NA	NA
FACIT-Fatigue Scale score						
Baseline, mean (SD)	32.16 (11.38)	32.26 (11.38)	NA	34.6 (10.56)	40.5 (4.04)	32.50 (11.04)

	Study APL2-302			Study APL2-CP-PNH-204	Study APL2-202	Study APL-CP0514
	16-week RCP data censored for transfusion	All available data up to Week 48 (uncensored for transfusion)	All available data at Week 48	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4	Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6
	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41	Pegcetacoplan/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[i] N = 41	Eculizumab/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[i] N = 39			
Day 85 (Week 12),[h] n Mean (SD) Mean CFB (SD)	36 43.11 (6.97) 12.04 (8.61)	38 42.18 (7.87) 11.03 (9.97)	NA	17 45.0 (5.30) 9.0 (9.45)	4 48.5 (3.70) 8.0 (2.31)	6 44.39 (7.107) 11.89 (10.195)
Day 113 (Week 16), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	35 42.49 (8.83) 11.41 (9.11)	36 41.81 (9.61) 10.34 (11.03)	NA	NA	NA	NA
Day 336 (Week 48)/365, n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	30 40.60 (10.12) 10.14 (9.06)	29 42.52 (8.67) 9.62 (10.34)	17 42.5 (8.47) 7.1 (11.09)	4 47.0 (2.45) 6.5 (5.45)	3 45.33 (7.02) 10.33 (7.51)
Improvement in FACIT-Fatigue Scale score (≥3-point increase; Week 16), n (%)	30 (73.2)	NA	NA	NA	NA	NA
Improvement in FACIT-Fatigue Scale score (≥3-point increase; Week 48), n (%)	NA	26 (63.4)	23 (59.0)	NA	NA	NA

Abbreviations: ARC = absolute reticulocyte count; CFB = change from baseline; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; Hb = hemoglobin; LDH = lactate dehydrogenase; LLN = lower limit of normal; NA = not applicable; OLP = open-label period; OLRI = open-label run-in; RCP = randomized controlled period.

a) Study duration was 16 weeks. Dosage could be increased to 1080 mg every 3 days if clinically indicated.
b) Study duration was up to 365 days. Dosage could be increased to 360 mg/d if clinically indicated. Subjects were naive to C5 inhibitor treatment.
c) Study duration was 2 years. Dosage could be increased to 360 mg/d if clinically indicated. Subjects remained anemic despite treatment with eculizumab. For this study, the following weeks were equivalent to each time point in days: 13 and 17. At Study Days 113 and 365, all subjects remained on eculizumab cotreatment. Dosage reductions had occurred for 1 subject at Study Day 240. At Day 729, all subjects were receiving pegcetacoplan monotherapy.
d) Hb stabilization defined as avoidance of a >1 g/dL decrease in Hb levels from baseline in the absence of transfusion through Week 16 or Week 48.
e) Hb normalization is defined as a Hb level at or above the LLN of the sex-specific reference range at Week 16 or Week 48.
f) Hb response is defined as an increase of at least ≥1 g/dL in Hb from baseline at Week 16 (excluding data before the RCP) or at Week 48.
g) In Study APL2-302, subjects were considered transfusion avoidant if they did not require a transfusion and did not withdraw from study treatment. In Studies 204, 202, and CP0514, subjects were considered transfusion avoidant if they did not have a transfusion during the pegcetacoplan dosing period of the study.

h) Day 85 results have been added because this is the closest date to Day 113 that FACIT-Fatigue was assessed in all 4 studies.
i) Study duration was 16 weeks (RCP) followed by an additional 32-week OLP. Dosage could be increased to 1080 mg every 3 days if clinically indicated. The pegcetacoplan/pegcetacoplan group included subjects who were randomly assigned to pegcetacoplan monotherapy in the RCP and continued with pegcetacoplan monotherapy in the OLP (pegcetacoplan monotherapy = 48 weeks). The eculizumab/pegcetacoplan group included subjects who were randomly assigned to eculizumab monotherapy in the RCP and then received eculizumab + pegcetacoplan for 4 weeks (Week 17 through Week 20; the OLRI period), followed by pegcetacoplan monotherapy until the end of the study (pegcetacoplan monotherapy = 28 weeks). For Study APL2-302, the 48-week study endpoint (Day 336) is equivalent to Day 365 with other studies.

Note: The reference range for Hb is 12.4-16.9 g/dL; the reference range for ARC is 30-120 × 10^9/L; the reference range for LDH is 113-226 U/L.

Sources: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.2.3.4.1, Table 14.2.3.4.3, Table 14.1.5.2, Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.1.3, Table 14.2.2.1, Table 14.2.3.1.1, Table 14.2.3.1.4, Table 14.2.4.1.3, Table 14.2.4.1.4, Table 14.2.1.5.1.1, Table 14.2.1.7.1.1, Table 14.2.1.7.2.1, Table 14.2.1.7.2.3, Table 14.2.1.7.5, Table 14.2.4.4.1, Table 14.2.4.4.2.3, Table 14.2.5.3.2; M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.2.1.1.6.4.1, Table 14.2.1.7.3.2.1, Table 14.2.1.7.7.2.1, Table 14.2.1.7.8.2.1, Table 14.2.3.5.4.1, Table 14.2.3.6.2.1, Table 14.2.4.5.4.1, Table 14.2.4.8.2.1, Table 14.2.2.5.2.1, Table 14.2.5.5.4.1, Table 14.2.5.6.4.1; M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Table 14.2.3.1, Table 14.2.5.1, Table 14.2.1.1, Table 14.2.4.1; M5.3.5.2.1 APL2-202 CSR Table 14.2.1, Table 14.2.3, Table 14.2.4, Table 14.2.5; M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR Table 14.2.6.1, Table 14.2.4.1, Table 14.2.3.1, Table 14.2.1

2.7.3.3.5.1.7 総ビリルビン値

APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験の全 4 試験で利用可能であった総ビリルビンの実測値及びベースラインからの変化量を表 2.7.3-36 に示す。APL2-302 試験については、輸血で打ち切られていないデータ［輸血による打ち切りなし（全データ)］に加えて、無作為化投与期間の輸血で打ち切られたデータ（輸血による打ち切りあり）も示した。APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験については、利用可能な全データを示した。

APL2-302 試験では、間接型ビリルビン値を副次評価項目としており、間接型ビリルビン値を算出するために総ビリルビン値を測定した。ペグセタコプラン群の間接型ビリルビンの平均値（輸血による打ち切りなし）は、Week 2 までに低下し、Week 16 まで低下が持続した（Week 16 時点の平均値 13.80 µmol/L、ベースラインからの平均変化量−21.39 µmol/L）［APL2-302 試験治験総括報告書（16 週）Table 14.2.6.1.3］。この結果は、輸血で打ち切られたデータ（Week 16 時点の平均値 13.71 µmol/L 及びベースラインからの平均変化量−22.03 µmol/L）と一貫していた［APL2-302 試験治験総括報告書（16 週）Table 14.2.6.1.1］。

本項では、全 4 試験で利用可能であった総ビリルビン値の要約を示す。

APL2-302 試験では、ペグセタコプラン群の総ビリルビン値（輸血による打ち切りなし）は、Week 2 までに低下し、Week 16 まで低下が持続した（Week 16 時点のベースラインからの平均変化量−26.03 µmol/L）。この結果は、輸血で打ち切られたデータ（Week 16 時点の平均変化量は −26.75 µmol/L）と一貫していた。

APL2-302 試験での結果と一貫して、裏付け 3 試験でも総ビリルビン値のベースラインからの顕著な低下が認められた。総ビリルビン値の低下は、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験で Day 8（ベースラインからの変化量が最初に記録された時点）までに、APL2-302 試験及び APL-CP0514 試験で Week 2（ベースラインからの変化量が最初に記録された時点）までに認められた。Week 16（Day 113）時点（APL2-302 試験の主要評価時点）の総ビリルビンの平均値及びベースラインからの平均変化量を以下に示す。

- APL2-302 試験の無作為化投与期間：平均値 16.89 µmol/L、ベースラインからの平均変化量は −26.03 µmol/L
- APL2-CP-PNH-204 試験：平均値 14.5 µmol/L、ベースラインからの平均変化量−29.0 µmol/L
- APL2-202 試験：平均値 11.15 µmol/L、ベースラインからの平均変化量−19.70 µmol/L
- APL-CP0514 試験：平均値 12.83 µmol/L、ベースラインからの平均変化量−19.95 µmol/L

ベースラインからの総ビリルビン値の低下は、APL2-302 試験で Day 336（Week 48）まで、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験で Day 365 まで、APL-CP0514 試験で Day 729 まで持続した。

- APL2-302 試験（Day 336）
  - ペグセタコプラン継続群：平均値 13.61 µmol/L、ベースラインからの平均変化量 −28.09 µmol/L

- エクリズマブ／ペグセタコプラン群：平均値 14.91 µmol/L、ベースラインからの平均変化量−27.44 µmol/L

- APL2-CP-PNH-204 試験：平均値 13.9 µmol/L、ベースラインからの平均変化量−29.9 µmol/L（Day 365）
- APL2-202 試験：平均値 9.33 µmol/L、ベースラインからの平均変化量−21.53 µmol/L（Day 365）
- APL-CP0514 試験：
  - 平均値 8.55 µmol/L、ベースラインからの平均変化量−23.94 µmol/L（Day 365）
  - 平均値 8.55 µmol/L、ベースラインからの平均変化量−27.36 µmol/L（Day 729）

上述のデータから、裏付け試験でも総ビリルビン値の改善が認められ、APL2-302 試験の結果と一貫していたことが示された。Week 16（Day 113）時点の総ビリルビンの平均値の範囲は 11.15～16.89 µmol/L であった。総ビリルビン値の低下は、裏付け試験で 1 年以上持続しており、効果の持続性が示唆された。

また、APL2-302 試験の Week 48 時点のデータから、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回皮下投与を継続した結果、Week 16 時点で認められた総ビリルビン値の改善が持続されたことが示された。両投与群でペグセタコプラン単独投与の期間が異なっていたにも関わらず（ペグセタコプラン継続群 48 週間、エクリズマブ／ペグセタコプラン群 28 週間）、投与群間で同程度のベネフィットが 48 週間の APL2-302 試験が終了する時点で認められた。

表 2.7.3-36　総ビリルビンの実測値及びベースラインからの変化量（μmol/L）
（APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験）

	Study APL2-302			Study APL2-CP-PNH-204	Study APL2-202	Study APL-CP0514
	16-week RCP data censored for transfusion	All available data up to Week 48 (uncensored for transfusion)	All available data Weeks 20-48	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4	Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6
	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41	Pegcetacoplan/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[d] N = 41	Eculizumab/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[d] N = 39			
Baseline, mean (SD)	42.52 (31.47)	42.52 (31.47)	NA	42.6 (25.59)	30.85 (16.29)	32.78 (7.76)
Day 15 (Week 2), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	41 14.35 (7.82) –28.17 (24.77)	41 14.35 (7.82) –28.17 (24.77)	NA	19 12.4 (6.25) –27.1 (19.94)	4 8.98 (6.11) –21.88 (11.10)	6 15.96 (8.83) –16.82 (10.00)
Day 29 (Week 4), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	40 15.11 (10.74) –26.92 (22.72)	40 15.11 (10.74) –26.92 (22.72)	NA	20 10.9 (5.89) –31.7 (23.24)	4 5.95 (4.08) –24.90 (12.45)	6 11.69 (6.62) –21.09 (10.63)
Day 43 (Week 6), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	38 18.19 (15.26) –23.90 (23.07)	39 17.95 (15.14) –23.39 (22.99)	NA	18 10.8 (5.32) –32.8 (24.50)	4 8.83 (5.26) –22.03 (11.97)	5 9.58 (4.12) –25.31 (8.92)
Day 57 (Week 8), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	36 18.36 (16.17) –24.27 (24.44)	37 18.10 (16.02) –23.71 (24.33)	NA	17 12.8 (5.08) –32.4 (24.48)	4 7.95 (6.33) –22.90 (10.34)	6 13.68 (5.82) –19.10 (10.56)
Day 85 (Week 12), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	36 16.40 (14.10) –26.88 (23.91)	38 16.26 (13.71) –25.60 (23.90)	NA	16 14.1 (5.02) –26.9 (22.65)	4 13.05 (11.46) –17.80 (6.83)	6 12.26 (5.34) –20.52 (9.43)
Day 113 (Week 16), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	35 16.83 (18.07) –26.75 (24.11)	36 16.89 (17.82) –26.03 (24.15)	NA	18 14.5 (8.20) –29.0 (23.99)	4 11.15 (7.80) –19.70 (9.49)	6 12.83 (3.86) –19.95 (9.89)
Day 141 (Week 20), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	NA	NA	18 13.0 (4.91) –30.6 (25.12)	4 11.48 (8.83) –19.38 (8.72)	6 9.41 (1.43) –23.37 (8.00)

	Study APL2-302			Study APL2-CP-PNH-204	Study APL2-202	Study APL-CP0514
	16-week RCP data censored for transfusion	All available data up to Week 48 (uncensored for transfusion)	All available data Weeks 20-48	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4	Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6
	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41	Pegcetacoplan/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[d] N = 41	Eculizumab/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[d] N = 39			
Day 169 (Week 24), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	NA	38 15.00 (7.80) −24.08 (21.62)	18 13.2 (4.61) –30.4 (25.99)	4 13.43 (12.00) –17.43 (7.33)	6 16.82 (13.09) –15.96 (14.82)
Day 336 (Week 48)/ 365, n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	33 13.61 (8.94) −28.09 (26.08)	30 14.91 (7.90) −27.44 (22.42)	17 13.9 (5.62) –29.9 (24.34)	4 9.33 (8.21) –21.53 (8.36)	3 8.55 (5.13) –23.94 (6.17)
Day 729, n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	NA	NA	NA	NA	4 8.55 (2.79) –27.36 (4.63)

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

a) Study duration was 16 weeks. Dosage could be increased to 1080 mg every 3 days if clinically indicated.

b) Study duration was up to 365 days. Dosage could be increased to 360 mg/d if clinically indicated. Subjects were naive to C5 inhibitor treatment.

c) Study duration was 2 years. Dosage could be increased to 360 mg/d if clinically indicated. Subjects remained anemic despite treatment with eculizumab. For this study, the following weeks were equivalent to each time point in days: 2, 4, 7, 9, 13, 17, 21, 25, 53, and 105. At Study Days 113 and 365, all subjects remained on eculizumab cotreatment. Dosage reductions had occurred for 1 subject at Study Day 240. At Day 729, all subjects were receiving pegcetacoplan monotherapy.

d) Study duration was 16 weeks (RCP) followed by an additional 32-week OLP. Dosage could be increased to 1080 mg every 3 days if clinically indicated. The pegcetacoplan/pegcetacoplan group included subjects who were randomly assigned to pegcetacoplan monotherapy in the RCP and continued with pegcetacoplan monotherapy in the OLP (pegcetacoplan monotherapy = 48 weeks). The eculizumab/pegcetacoplan group included subjects who were randomly assigned to eculizumab monotherapy in the RCP and then received eculizumab + pegcetacoplan for 4 weeks (Week 17 through Week 20; the OLRI period), followed by pegcetacoplan monotherapy until the end of the study (pegcetacoplan monotherapy = 28 weeks). For Study APL2-302, the 48-week study endpoint (Day 336) is equivalent to Day 365 with other studies.

Note: The reference range for total bilirubin is 1.7-18.8 µmol/L.

Sources: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.2.7.1.1, Table 14.2.7.1.3; M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.2.7.3.4.1; M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Table 14.2.6.1; M5.3.5.2.1 APL2-202 CSR Table 14.2.6; Section 2.7.3.7.2.1 (Study APL-CP0514) 表 2.7.3-58

2.7.3.3.5.1.8　LASA スコア

APL2-302 試験及び APL2-202 試験の LASA スコア（活動力レベル、日常的活動遂行能力及び全般 QOL に対する患者自身の認識レベルのスコア化）の実測値及びベースラインからの変化量を表 2.7.3-37 に示す。APL2-302 試験については、輸血で打ち切られていないデータ［輸血による打ち切りなし（全データ）］に加えて、無作為化投与期間の輸血で打ち切られたデータ（輸血による打ち切りあり）も示した。APL2-202 試験については、利用可能な全データを示した。APL2-CP-PNH-204 試験及び APL-CP0514 試験では、LASA スコアは解析されなかった。

APL2-302 試験では、輸血で打ち切られたデータ及び輸血で打ち切られていないデータのいずれでも、Week 16 までの LASA スコアの平均値に顕著な改善が認められた。

APL2-202 試験では、Day 85 までの LASA スコアの平均値に顕著な改善が認められ、LASA スコアの改善は 1 年間持続した。

APL2-302 試験の Week 48 時点の結果は、ペグセタコプランの投与で Week 48 よりも前に認められた結果と一貫しており、Week 16 時点で認められた LASA スコアの改善が Week 48 まで持続されたことを裏付けるものであった。Week 48 時点の LASA スコアの平均値及びベースラインからの平均変化量を以下に示す。

- ペグセタコプラン継続群：平均値 215.97（67.14）、ベースラインからの平均変化量 58.66（51.16）
- エクリズマブ／ペグセタコプラン群：平均値 218.41（60.11）、ベースラインからの平均変化量 56.52（65.55）

裏付け 1 試験（APL2-202 試験）の LASA スコアの結果は、APL2-302 試験の結果と一貫していた。APL2-302 試験で認められた LASA スコアの顕著な改善は、ペグセタコプランを投与された被験者の FACIT-Fatigue スコアの改善結果を更に裏付けるものであった。

また、APL2-302 試験の Week 48 時点のデータから、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回皮下投与を継続した結果、Week 16 時点で認められた LASA スコアの改善が持続されたことが示された。両投与群でペグセタコプラン単独投与の期間が異なっていたにも関わらず（ペグセタコプラン継続群 48 週間、エクリズマブ／ペグセタコプラン群 28 週間）、投与群間で同程度のベネフィットが 48 週間の APL2-302 試験が終了する時点で認められた。

表 2.7.3-37 LASA スコアの実測値及びベースラインからの変化量
（APL2-302 試験及び APL2-202 試験）

	Study APL2-302			Study APL2-202
	16-week RCP data censored for transfusion	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly N = 35	All available data Weeks 20-48	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4
	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41	Pegcetacoplan/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[c] N = 41	Eculizumab/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[c] N = 39	
Baseline, mean (SD)	161.0 (67.99)	161.0 (67.99)	NA	213.3 (50.62)
Day 15 (Week 2), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	39 221.4 (54.60) 56.3 (53.87)	39 221.4 (54.60) 56.3 (53.87)	NA	4 240.5 (39.30) 27.3 (19.75)
Day 29 (Week 4), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	38 218.4 (71.25) 56.3 (62.27)	38 218.4 (71.25) 56.3 (62.27)	NA	4 264.3 (26.31) 51.0 (26.67)
Day 43 (Week 6), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	36 213.1 (74.93) 46.7 (62.72)	37 210.6 (75.42) 45.4 (62.31)	NA	4 281.5 (11.39) 68.3 (43.96)
Day 57 (Week 8), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	36 217.5 (63.67) 58.0 (62.03)	37 214.9 (64.68) 56.6 (61.86)	NA	NA
Day 85 (Week 12), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	34 226.2 (60.28) 69.6 (69.16)	36 221.5 (61.82) 66.4 (68.55)	NA	4 282.8 (11.62) 69.5 (47.05)
Day 113 (Week 16), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	34 217.6 (65.69) 60.6 (61.74)	35 213.4 (69.36) 56.8 (64.70)	NA	NA
Day 141 (Week 20), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	36 207.19 (63.69) 47.89 (51.02)	NA	4 289.0 (6.98) 75.8 (50.04)
Day 169 (Week 24), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	35 213.31 (77.12) 62.31 (71.14)	37 215.19 (62.33) 58.35 (57.89)	NA
Day 336 (Week 48)/365, n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	29 215.97 (67.14) 58.66 (51.16)	29 218.41 (60.11) 56.52 (65.55)	4 279.8 (6.85) 66.5 (55.75)
Day 729, n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	NA	NA	NA

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

a) Study duration was 16 weeks. Dosage could be increased to 1080 mg every 3 days if clinically indicated.

b) Study duration was up to 365 days. Dosage could be increased to 360 mg/d if clinically indicated. Subjects were naive to C5 inhibitor treatment.

c) Study duration was 16 weeks (RCP) followed by an additional 32-week OLP. Dosage could be increased to 1080 mg every 3 days if clinically indicated. The pegcetacoplan/pegcetacoplan group included subjects who were randomly assigned to pegcetacoplan monotherapy in the RCP and continued with pegcetacoplan monotherapy in the OLP (pegcetacoplan monotherapy = 48 weeks). The eculizumab/pegcetacoplan group included subjects who were randomly assigned to eculizumab monotherapy in the RCP and then received eculizumab + pegcetacoplan for 4 weeks (Week 17 through Week 20; the OLRI period), followed by pegcetacoplan monotherapy until the end of the study (pegcetacoplan

monotherapy = 28 weeks). For Study APL2-302, the 48-week study endpoint (Day 336) is equivalent to Day 365 with other studies.
Sources: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.2.9.1.1, Table 14.2.9.1.3; M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.2.9.3.4.1; Section 2.7.3.7.2.2 (Study APL2-202), 表 2.7.3-59

2.7.3.3.5.1.9 ハプトグロビン値

APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験の全 4 試験で利用可能であったハプトグロビンの実測値及びベースラインからの変化量を表 2.7.3-38 に示す。APL2-302 試験については、輸血で打ち切られていないデータ［輸血による打ち切りなし（全データ）］に加えて、無作為化投与期間の輸血で打ち切られたデータ（輸血による打ち切りあり）も示した。APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験については、利用可能な全データを示した。

APL2-302 試験では、Week 2 から Week 16 までのペグセタコプラン群のハプトグロビンの平均値（輸血による打ち切りなし）の変動はごくわずかで、Week 16 時点のベースラインからの平均変化量は−0.01 g/L であった。輸血で打ち切られたデータを用いた解析の結果も同様であり、Week 16 時点のベースラインからの平均変化量は−0.01 g/L であった。

裏付け 3 試験では、治験期間中にハプトグロビン値のベースラインからのごくわずかな上昇が認められた、又は変化がほとんど認められず、APL2-302 試験の結果と一貫していた。

Week 16（Day 113）時点（APL2-302 試験の主要評価時点）のハプトグロビンの平均値及びベースラインからの平均変化量を以下に示す。

- APL2-302 試験の無作為化投与期間：平均値 0.14 g/L、ベースラインからの平均変化量 −0.01 g/L
- APL2-CP-PNH-204 試験：平均値 0.214 g/L、ベースラインからの平均変化量 0.171 g/L
- APL2-202 試験：平均値 0.10 g/L、ベースラインからの平均変化量 0.00 g/L
- APL-CP0514 試験：平均値 0.088 g/L、ベースラインからの平均変化量−0.018 g/L

ハプトグロビン値のベースラインからの変化量の幅は、APL2-302 試験で Day 336（Week 48）まで、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験で Day 365 まで、APL-CP0514 試験で Day 729 まで、ごくわずか又は 0 であった。

- APL2-302 試験（Day 336）
  - ペグセタコプラン継続群：平均値 0.16 g/L、ベースラインからの平均変化量 0.01 g/L
  - エクリズマブ／ペグセタコプラン群：平均値 0.14 g/L、ベースラインからの平均変化量 0.02 g/L
- APL2-CP-PNH-204 試験：平均値 0.11 g/L、ベースラインからの平均変化量 0.07 g/L（Day 365）
- APL2-202 試験：平均値 0.18 g/L、ベースラインからの平均変化量 0.08 g/L（Day 365）
- APL-CP0514 試験：
  - 平均値 0.070 g/L、ベースラインからの平均変化量−0.133 g/L（Day 365）
  - 平均値 0.155 g/L、ベースラインからの平均変化量 0.0 g/L（Day 729）

上述のデータから、APL2-302 試験及び裏付け試験でのハプトグロビン値の変化がごくわずかであったことが示された。

表 2.7.3-38　ハプトグロビンの実測値及びベースラインからの変化量（g/L）
（APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験）

	Study APL2-302			Study APL2-CP-PNH-204	Study APL2-202	Study APL-CP0514
	16-week RCP data censored for transfusion	All available data up to Week 48 (uncensored for transfusion)	All available data Weeks 20-48	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4	Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6
	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41	Pegcetacoplan /pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[d] N = 41	Eculizumab/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[d] N = 39			
Baseline, mean (SD)	0.14 (0.13)	0.14 (0.13)	NA	0.043 (0.01)	0.10 (0.00)	0.107 (0.24)
Day 15 (Week 2), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	NA	NA	19 0.467 (0.38) 0.424 (0.37)	4 0.48 (0.38) 0.38 (0.38)	6 0.263 (0.3049) 0.157 (0.1961)
Day 29 (Week 4), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	40 0.20 (0.19) 0.05 (0.19)	40 0.20 (0.19) 0.05 (0.19)	NA	20 0.478 (0.40) 0.435 (0.40)	4 0.53 (0.49) 0.43 (0.49)	6 0.417 (0.396) 0.310 (0.262)
Day 43 (Week 6), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	NA	NA	18 0.436 (0.37) 0.393 (0.36)	4 0.53 (0.51) 0.43 (0.51)	5 0.286 (0.388) 0.160 (0.159)
Day 57 (Week 8), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	36 0.13 (0.14) –0.01 (0.16)	37 0.13 (0.14) –0.02 (0.17)	NA	17 0.322 (0.30) 0.279 (.30)	4 0.25 (0.19) 0.15 (0.19)	6 0.148 (0.329) 0.42 (0.093)
Day 85 (Week 12), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	36 0.14 (0.14) –0.00 (0.19)	38 0.14 (0.14) –0.01 (0.19)	NA	17 0.137 (0.13) 0.094 (0.12)	4 0.10 (0.00) 0.00 (0.00)	6 0.300 (0.359) 0.193 (0.414)
Day 113 (Week 16), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	34 0.14 (0.16) –0.01 (0.20)	35 0.14 (0.15) –0.01 (0.19)	NA	18 0.214 (0.35) 0.171 (0.35)	4 0.10 (0.00) 0.00 (0.00)	6 0.088 (0.128) –0.018 (0.226)
Day 141 (Week 20), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	36 0.15 (0.17) 0.00 (0.20)	NA	18 0.173 (0.22) 0.129 (0.22)	4 0.10 (0.00) 0.00 (0.00)	6 0.243 (0.288) 0.137 (0.273)

	Study APL2-302			Study APL2-CP-PNH-204	Study APL2-202	Study APL-CP0514
	16-week RCP data censored for transfusion	All available data up to Week 48 (uncensored for transfusion)	All available data Weeks 20-48	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4	Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6
	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41	Pegcetacoplan /pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[d] N = 41	Eculizumab/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[d] N = 39			
Day 169 (Week 24), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	36 0.12 (0.11) −0.02 (0.16)	37 0.30 (0.42) 0.18 (0.37)	18 0.127 (0.16) 0.084 (0.16)	4 0.10 (0.00) 0.00 (0.00)	6 0.160 (0.257) 0.053 (0.366)
Day 336 (Week 48)/365, n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	27 0.16 (0.20) 0.01 (0.24)	26 0.14 (0.14) 0.02 (0.09)	17 0.11 (0.12) 0.066 (0.12)	4 0.18 (0.15) 0.08 (0.15)	3 0.070 (0.052) –0.133 (0.312)
Day 729, n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	NA	NA	NA	NA	4 0.155 (0.110) 0.000 (0.343)

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

a) Study duration was 16 weeks. Dosage could be increased to 1080 mg every 3 days if clinically indicated.

b) Study duration was up to 365 days. Dosage could be increased to 360 mg/d if clinically indicated. Subjects were naive to C5 inhibitor treatment.

c) Study duration was 2 years. Dosage could be increased to 360 mg/d if clinically indicated. Subjects remained anemic despite treatment with eculizumab. For this study, the following weeks were equivalent to each time point in days: 2, 4, 7, 9, 13, 17, 21, 25, 53, and 105. At Study Days 113 and 365, all subjects remained on eculizumab cotreatment. Dosage reductions had occurred for 1 subject at Study Day 240. At Day 729, all subjects were receiving pegcetacoplan monotherapy.

d) Study duration was 16 weeks (RCP) followed by an additional 32-week OLP. Dosage could be increased to 1080 mg every 3 days if clinically indicated. The pegcetacoplan/pegcetacoplan group included subjects who were randomly assigned to pegcetacoplan monotherapy in the RCP and continued with pegcetacoplan monotherapy in the OLP (pegcetacoplan monotherapy = 48 weeks). The eculizumab/pegcetacoplan group included subjects who were randomly assigned to eculizumab monotherapy in the RCP and then received eculizumab + pegcetacoplan for 4 weeks (Week 17 through Week 20; the OLRI period), followed by pegcetacoplan monotherapy until the end of the study (pegcetacoplan monotherapy = 28 weeks). For Study APL2-302, the 48-week study endpoint (Day 336) is equivalent to Day 365 with other studies.

Note: The reference range for haptoglobin is 0.3-2 g/L.

Sources: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.2.8.1.1, Table 14.2.8.1.3; M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.2.8.3.4.1; M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Table 14.2.2.1; M5.3.5.2.1 APL2-202 CSR Table 14.2.2; M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR Table 14.2.5.1

2.7.3.3.5.1.10　フローサイトメトリー

全 4 試験で、ペグセタコプランの投与により溶血が持続的に抑制され、循環赤血球（PNH タイプ II+III 赤血球）の割合が増加した。また、ペグセタコプランの投与により PNH タイプ II+III 赤血球への C3d 沈着が減少した。これらのデータから、C3 の抑制が PNH 赤血球の血管内溶血と血管外溶血の両方を防ぐことが裏付けられた。

2.7.3.3.5.1.11　PNH 単球

APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験の PNH 単球の比率及びベースラインからの変化量を表 2.7.3-39 に示す。

PNH 赤血球とは異なり、PNH 単球は補体を介した溶血の影響を受けない。これは、補体阻害薬治療での血中の PNH 単球の比率の変化がごくわずか又は無しであるという結果と一貫していた。したがって、血中の PNH 単球の比率は、補体を介した溶血がない状態で循環している PNH 赤血球の最大割合を推定するための有効な指標となる。

APL2-302 試験では、ベースラインの PNH 単球クローン（FLAER 陰性単球）の比率の平均値は 93.26%であった。Week 2 から Week 16 までの PNH 単球のベースラインからの変化量の範囲は −0.09%～1.03%で、ごくわずかであった。

裏付け試験の結果も APL2-302 試験と同程度であった。ベースラインの PNH 単球の比率の平均値は以下のとおりであった。

- APL2-302 試験：93.26%
- APL2-CP-PNH-204 試験：93.33%
- APL2-202 試験：93.63%
- APL-CP0514 試験：85.42%

裏付け 3 試験のいずれでも、治験期間中の PNH 単球の比率の変化はごくわずかであった。Week 16（Day 113）時点（APL2-302 試験の主要評価時点）の PNH 単球の比率のベースラインからの平均変化量を以下に示す。

- APL2-302 試験：1.03%
- APL2-CP-PNH-204 試験：−0.98%
- APL2-202 試験：−0.78%
- APL-CP0514 試験：14.50%

PNH 単球の比率のベースラインからの変化量の幅は、APL2-302 試験 Day 336（Week 48）まで、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験で Day 365 まで、APL-CP0514 試験で Day 729 まで、ごくわずかであった。PNH 単球の比率のベースラインからの平均変化量を以下に示す。

- APL2-302 試験（Day 336）
  - ペグセタコプラン継続群：2.54%
  - エクリズマブ／ペグセタコプラン群：2.13%
- APL2-CP-PNH-204 試験：−0.88%（Day 365）

- APL2-202 試験：−0.08%（Day 365）
- APL-CP0514 試験
  - 1.93%（Day 365）
  - 2.90%（Day 729）

上述のデータから、Week 16（Day 113）時点で FLAER で測定した循環血液中の PNH 単球の比率が 92.6%～97.6%であり、Week 16 時点及び Week 48 から Day 729 までで補体阻害による変化がごくわずかであることが示された。

表 2.7.3-39　PNH 単球の比率及びベースラインからの変化量
（APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験）

	Study APL2-302 up to Week 48	Study APL2-302 Weeks 20-48	Study APL2-CP-PNH-204	Study APL2-202	Study APL-CP0514
	Pegcetacoplan/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41	Eculizumab/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 39	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4	Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6
Baseline, mean (SD)	93.26 (12.19)	NA	93.33 (6.49)	93.63 (5.00)	85.42 (17.72)
Day 15 (Week 2), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	34 94.05 (14.23) 0.38 (3.00)	NA	17 92.99 (5.97) −0.39 (2.64)	4 93.75 (4.23) 0.125 (3.82)	5 95.06 (4.08) 10.92 (21.15)
Day 29 (Week 4), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	37 92.71 (14.04) −0.09 (3.20)	NA	20 92.65 (6.16) −0.68 (1.68)	4 89.95 (7.54) −3.68 (3.28)	5 93.92 (5.85) 10.80 (21.37)
Day 43 (Week 6), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	NA	18 92.48 (6.52) −1.13 (2.37)	4 92.23 (6.52) −1.35 (2.21)	4 94.35 (6.53) 1.78 (2.34)
Day 57 (Week 8), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	37 93.52 (12.28) 0.87 (2.84)	NA	17 93.65 (5.34) −0.68 (2.27)	4 93.33 (3.87) −0.30 (1.39)	6 95.53 (5.28) 10.12 (19.37)
Day 85 (Week 12), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	36 93.28 (14.24) 0.66 (2.71)	NA	16 94.21 (5.95) 0.81 (1.54)	2 92.00 (9.90) −0.40 (2.12)	6 97.17 (2.94) 11.75 (18.74)
Day 113 (Week 16), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	34 95.38 (4.68) 1.03 (2.56)	NA	18 92.64 (6.96) −0.98 (2.58)	4 92.85 (5.32) −0.78 (0.74)	5 97.58 (2.14) 14.50 (19.81)
Day 141 (Week 20), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	37 93.34 (13.58) 0.58 (2.43)	3 98.58 (1.02) 1.43 (1.72)	18 92.05 (8.31) −1.57 (7.15)	4 91.88 (4.89) −1.75 (0.19)	6 93.67 (9.81) 8.25 (23.29)
Day 169　(Week 24), n Mean (SD) Mean CFB (SD)	36 94.03 (12.12) 1.16 (2.39)	38 96.95 (3.78) 1.58 (3.19)	18 93.47 (6.13) −0.14 (1.37)	4 93.38 (3.19) −0.25 (1.85)	5 97.54 (2.37) 14.42 (19.87)

	Study APL2-302 up to Week 48	Study APL2-302 Weeks 20-48	Study APL2-CP-PNH-204	Study APL2-202	Study APL-CP0514
	Pegcetacoplan/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41	Eculizumab/ pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 39	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20	Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4	Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6
Day 336 (Week 48)/365, n Mean (SD) Mean CFB (SD)	21 93.17 (15.65) 2.54 (3.27)	18 97.86 (3.03) 2.13 (3.01)	16 93.71 (6.06) −0.88 (2.97)	4 93.55 (4.85) −0.08 (2.16)	4 96.20 (3.20) 1.93 (4.64)
Day 729, n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	NA	NA	NA	3 98.00 (1.95) 2.90 (1.47)

Abbreviations: CFB = change from baseline; NA = not applicable; OLP = open-label period; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; RCP = randomized controlled period.

a) Study duration was 16 weeks (RCP) followed by an additional 32-week OLP. Dosage could be increased to 1080 mg every 3 days if clinically indicated. The pegcetacoplan/pegcetacoplan group included subjects who were randomly assigned to pegcetacoplan monotherapy in the RCP and continued with pegcetacoplan monotherapy in the OLP (pegcetacoplan monotherapy = 48 weeks). The eculizumab/pegcetacoplan group included subjects who were randomly assigned to eculizumab monotherapy in the RCP and then received eculizumab + pegcetacoplan for 4 weeks (Week 17 through Week 20; the OLRI period), followed by pegcetacoplan monotherapy until the end of the study (pegcetacoplan monotherapy = 28 weeks). For Study APL2-302, the 48-week study endpoint (Day 336) is equivalent to Day 365 with other studies.

b) Study duration was up to 365 days. Dosage could be increased to 360 mg/d if clinically indicated. Subjects were naive to C5 inhibitor treatment.

c) Study duration was 2 years. Dosage could be increased to 360 mg/d if clinically indicated. Subjects remained anemic despite treatment with eculizumab. For this study, the following weeks were equivalent to each time point in days: 2, 4, 7, 9, 13, 17, 21, 25, 53, and 105. At Study Days 113 and 365, all subjects remained on eculizumab cotreatment. Dosage reductions had occurred for 1 subject at Study Day 240. At Day 729, all subjects were receiving pegcetacoplan monotherapy.

Sources: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.3.8.4.2; M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.3.8.4.4; M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Table 14.2.9.4; M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR Table 14.2.9.2; Section 2.7.3.7.2.2 (Study APL2-202), 表 2.7.3-60

2.7.3.3.5.1.12　PNH 赤血球のクローン分布

APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験の PNH 赤血球のクローン分布及びベースラインからの変化量を表 2.7.3-40 に示す。

APL2-302 試験では、ベースラインの PNH タイプ II+III 赤血球の割合の平均値は 66.80%であったが、Week 2 までに 86.82%に増加し、Week 16 時点で 93.85%であり、溶血から PNH 赤血球が保護されたことが示唆された。

予測されたとおり、ベースラインの PNH タイプ II+III 赤血球の割合は、C5 阻害薬治療を受けていない患者を対象とした試験と比較して、C5 阻害薬治療を受けている患者を対象とした試験で高かった。このため、APL-CP0514 試験でのベースラインの PNH 赤血球の割合は APL2-302 試験と同程度であり、APL2-202 試験及び APL2-CP-PNH-204 試験のベースラインの PNH 赤血球の割合は APL2-302 試験よりも低かった。

- APL2-302 試験：66.80%
- APL2-CP-PNH-204 試験：39.81%
- APL2-202 試験：42.20%
- APL-CP0514 試験：61.82%

ベースラインの PNH タイプ II+III 赤血球の割合に関わらず、Week 16 時点での PNH タイプ II+III 赤血球の割合の範囲は 85.14%～93.85%であり、全試験で同程度あった。このため、裏付け 3 試験の結果は、APL2-302 試験の結果と一貫しており、溶血から PNH 赤血球が保護された。

PNH タイプ II+III 赤血球の増加は、APL2-CP-PNH-204 試験では Day 8 までに、APL2-202 試験では全被験者で Day 15 までに、APL2-302 試験及び APL-CP0514 試験では Week 2 までに認められた。Week 16（Day 113）時点（APL2-302 試験の主要評価時点）の PNH タイプ II+III 赤血球の割合の平均値を以下に示す。

- APL2-302 試験：93.85%
- APL2-CP-PNH-204 試験：85.14%
- APL2-202 試験：92.91%
- APL-CP0514 試験：93.02%

ベースラインからの PNH タイプ II+III 赤血球の割合の増加は、各試験の最終評価時点まで持続し［APL2-302 試験で Day 336（Week 48）まで、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験で Day 365 まで、APL-CP0514 試験で Day 729 まで］、効果の持続性が示された。最終評価時点での PNH タイプ II+III 赤血球の割合の平均値を以下に示す。

- APL2-302 試験（Day 336）［APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 14.3.7.2.4、Table 14.3.8.2.4］
  - ペグセタコプラン継続群：88.78%
  - エクリズマブ／ペグセタコプラン群：92.66%
- APL2-CP-PNH-204 試験（Day 365）：84.04%
- APL2-202 試験（Day 365）：93.05%

- APL-CP0514 試験
  - 97.65%（Day 365）
  - 99.70%（Day 729）

上述のデータから、全 4 試験でペグセタコプランの投与により PNH タイプ II+III 赤血球の割合が一貫して増加したことが示された。このため、APL2-302 試験で認められた PNH タイプ II+III 赤血球の割合増加は、裏付け 3 試験の結果と一貫していた。特に、全 4 試験で Week 16 時点以降の PNH 赤血球のクローン分布の和（PNH タイプ II+III%）の平均値は 80%超であった。これは PNH 単球で認められた FLAER%（92%超）と同程度であり、ペグセタコプランの投与により、クローンのサイズが溶解の影響を受けない細胞集団のサイズと類似していたため、PNH 赤血球の溶解がわずかであったことが示唆された。

PNH タイプ II+III 赤血球の割合の増加は、裏付け試験で 1 年以上持続しており、効果の持続性が示唆された。

また、両投与群でペグセタコプラン単独投与の期間が異なっていたが（ペグセタコプラン継続群 48 週間、エクリズマブ／ペグセタコプラン群 28 週間）、APL2-302 試験の結果は、48 週間の APL2-302 試験が終了する時点に両投与群で PNH タイプ II+III 赤血球のクローン分布割合の増加が持続されたことが示された。

表 2.7.3-40　PNH 赤血球のクローン分布及びベースラインからの変化量
（APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験）

	Study APL2-302 up to Week 48			Study APL2-302 Weeks 20-48			Study APL2-CP-PNH-204			Study APL2-202			Study APL-CP0514		
	Pegcetacoplan/Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41			Eculizumab/pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 39			Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20			Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4			Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6		
	% Type II	% Type III	% Type II+ III	% Type II	% Type III	% Type II+ III	% Type II	% Type III	% Type II+ III	% Type II	% Type III	% Type II+ III	% Type II	% Type III	% Type II+ III
Baseline, mean (SD)	20.22 (19.74)	46.58 (21.60)	66.80 (26.53)	NA	NA	NA	8.21 (6.29)	31.61 (19.78)	39.81 (21.39)	15.84 (17.99)	26.36 (14.40)	42.20 (8.06)	28.03 (25.94)	33.78 (13.99)	61.82 (33.04)
Day 15 (Week 2), n	35	35	35	NA	NA	NA	17	17	17	4	4	4	5	5	5
Mean (SD)	8.36 (10.45)	78.47 (14.34)	86.82 (12.82)				6.45 (4.50)	54.86 (18.10)	61.31 (17.96)	13.29 (16.37)	50.90 (10.11)	64.19 (6.49)	17.66 (19.05)	48.72 (18.21)	66.38 (20.34)
Mean CFB (SD)	–11.69 (16.14)	33.59 (14.54)	21.90 (21.29)				–1.77 (2.58)	22.97 (11.48)	21.20 (12.01)	–2.56 (1.85)	24.55 (7.58)	21.99 (7.39)	–5.66 (8.39)	16.36 (10.58)	10.70 (15.51)
Day 29 (Week 4), n	36	36	36	NA	NA	NA	20	20	20	4	4	4	6	6	6
Mean (SD)	7.95 (8.72)	82.39 (13.77)	90.33 (12.39)				5.88 (5.13)	65.69 (15.68)	71.57 (14.91)	10.03 (12.19)	65.85 (8.99)	75.88 (5.45)	14.18 (17.04)	69.32 (19.19)	83.50 (11.18)
Mean CFB (SD)	–11.14 (16.29)	36.51 (16.61)	25.37 (23.93)				–2.33 (2.97)	34.09 (13.84)	31.76 (14.88)	–5.81 (5.92)	39.49 (10.54)	33.68 (10.30)	–13.85 (17.35)	35.53 (14.70)	21.68 (23.38)
Day 43 (Week 6), n	NA	NA	NA	NA	NA	NA	17	17	17	4	4	4	5	5	5
Mean (SD)							4.94 (5.20)	74.94 (15.18)	79.87 (14.54)	9.3 (10.87)	71.45 (9.75)	80.75 (3.79)	14.00 (17.51)	77.40 (19.27)	91.40 (6.85)
Mean CFB (SD)							–2.55 (3.48)	41.94 (15.74)	39.38 (17.18)	–6.54 (7.13)	45.09 (10.10)	38.53 (10.02)	–19.60 (19.66)	40.64 (12.17)	21.04 (23.05)

	Study APL2-302 up to Week 48			Study APL2-302 Weeks 20-48			Study APL2-CP-PNH-204			Study APL2-202			Study APL-CP0514		
	Pegcetacoplan/Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41			Eculizumab/pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 39			Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20			Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4			Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6		
	% Type II	% Type III	% Type II+ III	% Type II	% Type III	% Type II+ III	% Type II	% Type III	% Type II+ III	% Type II	% Type III	% Type II+ III	% Type II	% Type III	% Type II+ III
Day 57 (Week 8), n	38	38	38				17	17	17	4	4	4	6	6	6
Mean	6.10	86.67	92.76	NA	NA	NA	5.41	78.52	83.92	7.84	77.11	84.96	12.35	71.13	83.48
(SD)	(7.37)	(14.12)	(12.60)				(4.97)	(16.26)	(14.66)	(10.25)	(9.83)	(6.29)	(16.96)	(28.20)	(25.13)
Mean CFB	–12.64	38.97	26.33				–3.26	45.61	42.34	–8.00	50.76	42.76	–15.68	37.35	21.67
(SD)	(15.09)	(18.78)	(24.89)				(3.71)	(17.34)	(18.75)	(7.92)	(11.61)	(12.50)	(21.50)	(19.11)	(23.34)
Day 85 (Week 12), n	36	36	36				17	17	17	4	4	4	6	6	6
Mean	4.98	87.67	92.65	NA	NA	NA	6.72	81.61	88.33	6.17	84.11	90.28	10.75	81.83	92.58
(SD)	(7.07)	(15.33)	(11.36)				(7.59)	(18.23)	(16.15)	(6.99)	(9.85)	(6.59)	(18.67)	(19.36)	(9.46)
Mean CFB	–13.72	39.08	25.36				–1.01	49.94	48.92	–9.67	57.75	48.08	–17.28	48.05	30.77
(SD)	(16.39)	(17.85)	(22.34)				(6.45)	(19.28)	(20.83)	(11.06)	(12.79)	(13.85)	(22.31)	(14.59)	(27.78)
Day 113 (Week 16), n	32	32	32				18	18	18	4	4	4	6	6	6
Mean	2.52	91.34	93.85	NA	NA	NA	5.03	80.12	85.14	6.00	86.91	92.91	11.70	81.32	93.02
(SD)	(2.98)	(7.24)	(6.43)				(5.51)	(22.36)	(21.10)	(7.79)	(9.65)	(7.64)	(21.00)	(23.25)	(7.67)
Mean CFB	–15.09	42.74	27.65				–3.20	47.65	44.45	–9.84	60.56	50.72	–16.33	47.53	31.20
(SD)	(16.55)	(18.53)	(24.52)				(5.39)	(24.42)	(26.90)	(10.45)	(13.46)	(14.42)	(23.46)	(19.22)	(29.74)

	Study APL2-302 up to Week 48			Study APL2-302 Weeks 20-48			Study APL2-CP-PNH-204			Study APL2-202			Study APL-CP0514		
	Pegcetacoplan/Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41			Eculizumab/pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 39			Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20			Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4			Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6		
	% Type II	% Type III	% Type II+ III	% Type II	% Type III	% Type II+ III	% Type II	% Type III	% Type II+ III	% Type II	% Type III	% Type II+ III	% Type II	% Type III	% Type II+ III
Day 141 (Week 20), n	35	35	35	3	3	3	18	18	18	4	4	4	6	6	6
Mean (SD)	3.16 (6.23)	87.49 (15.98)	90.65 (15.59)	4.10 (4.07)	74.49 (29.67)	78.59 (32.81)	4.79 (5.99)	80.94 (21.68)	85.73 (19.68)	5.56 (6.64)	87.06 (10.40)	92.62 (6.51)	10.65 (16.53)	84.85 (21.98)	95.50 (6.20)
Mean CFB (SD)	−15.75 (17.23)	40.74 (19.09)	24.99 (24.58)	−6.20 (7.41)	19.42 (8.14)	13.22 (15.548)	–3.44 (4.95)	48.47 (22.85)	45.03 (24.21)	–10.29 (11.38)	60.70 (12.84)	50.42 (14.11)	–17.38 (24.14)	51.07 (20.51)	33.68 (36.09)
Day 169 (Week 24), n	35	35	35	38	38	38	18	18	18	4	4	4	6	6	6
Mean (SD)	3.05 (6.28)	87.23 (16.71)	90.28 (16.29)	5.40 (6.69)	81.78 (17.31)	87.18 (18.09)	4.63 (5.45)	79.01 (23.42)	83.63 (21.47)	6.39 (9.18)	86.90 (10.87)	93.29 (7.00)	11.73 (23.75)	85.28 (24.86)	97.02 (3.61)
Mean CFB (SD)	−16.27 (17.30)	40.07 (18.09)	23.80 (21.98)	−16.90 (14.89)	31.10 (21.65)	14.19 (25.09)	–3.60 (4.71)	46.54 (22.00)	42.94 (23.69)	–9.45 (8.98)	60.54 (12.48)	51.10 (14.00)	–16.30 (25.68)	51.50 (23.67)	35.20 (34.65)
Day 336 (Week 48)/ 365, n	21	21	21	18	18	18	16	16	16	4	4	4	4	4	4
Mean (SD)	3.92 (8.27)	84.86 (19.34)	88.78 (18.86)	4.07 (3.92)	88.59 (14.69)	92.66 (13.88)	4.29 (5.20)	79.76 (25.75)	84.04 (21.04)	6.27 (8.54)	86.78 (8.97)	93.05 (6.25)	3.03 (2.91)	94.63 (5.38)	97.65 (3.57)
Mean CFB (SD)	−19.54 (20.26)	43.52 (18.30)	23.98 (21.27)	−21.37 (18.03)	39.65 (21.10)	18.28 (29.83)	–4.34 (5.40)	47.01 (22.97)	42.67 (24.13)	–9.57 (9.55)	60.42 (12.34)	50.85 (12.44)	–25.58 (25.65)	54.88 (11.00)	29.30 (34.14)
Day 729, n													3	3	3
Mean (SD)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.80 (3.31)	96.90 (3.74)	99.70 (0.44)
Mean CFB (SD)													–18.13 (25.62)	57.53 (12.70)	39.40 (34.47)

Abbreviations: CFB = change from baseline; NA = not applicable; OLP = open-label period; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; RBC = red blood cell; RCP = randomized controlled period.

a) Study duration was 16 weeks (RCP) followed by an additional 32-week OLP. Dosage could be increased to 1080 mg every 3 days if clinically indicated. The pegcetacoplan/pegcetacoplan group included subjects who were randomly assigned to pegcetacoplan monotherapy in the RCP and continued with pegcetacoplan monotherapy in the OLP (pegcetacoplan monotherapy = 48 weeks). The eculizumab/pegcetacoplan group included subjects who were randomly assigned to eculizumab monotherapy in the RCP and then received eculizumab + pegcetacoplan for 4 weeks (Week 17 through Week 20; the OLRI period), followed by pegcetacoplan monotherapy until the end of the study (pegcetacoplan monotherapy = 28 weeks). For Study APL2-302, the 48-week study endpoint (Day 336) is equivalent to Day 365 with other studies.
b) Study duration was up to 365 days. Dosage could be increased to 360 mg/d if clinically indicated. Subjects were naive to C5 inhibitor treatment.
c) Study duration was 2 years. Dosage could be increased to 360 mg/d if clinically indicated. Subjects remained anemic despite treatment with eculizumab. For this study, the following weeks were equivalent to each time point in days: 2, 4, 7, 9, 13, 17, 21, 25, 53, and 105. At Study Days 113 and 365, all subjects remained on eculizumab cotreatment. Dosage reductions had occurred for 1 subject at Study Day 240. At Day 729, all subjects were receiving pegcetacoplan monotherapy.

Sources: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.3.8.2.2, Table 14.3.7.2.2; M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.3.8.2.4, Table 14.3.7.2.4; M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Table 14.2.9.2; M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR Table 14.2.9.4; Section 2.7.3.7.2.2 (Study APL2-202), 表 2.7.3-61

2.7.3.3.5.1.13 赤血球への C3d 沈着の割合（C3d CD59 タイプ II 及び III %、並びにタイプ II+III %）

APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験の赤血球への C3d 沈着の割合及びベースラインからの変化量を表 2.7.3-41 に示す。

APL2-302 試験では、ベースラインの PNH タイプ II+III 赤血球への C3d 沈着の割合は 17.73%であったが、Week 2 までに 3.23%、Week 16 までに 0.20%に低下し、ペグセタコプラン投与下では C3 レベルで PNH 赤血球での補体活性化が低下したことが示された。

予測されたとおり、ベースラインの PNH タイプ II+III 赤血球への C3d 沈着の割合は、C5 阻害薬治療を受けていない患者を対象とした試験と比較して、C5 阻害薬治療を受けている患者を対象とした試験で高かった。このため、APL-CP0514 試験でのベースラインの PNH タイプ II+III 赤血球への C3d 沈着の割合は APL2-302 試験と同程度であり、APL2-202 試験及び APL2-CP-PNH-204 試験のベースラインの PNH タイプ II+III 赤血球への C3d 沈着の割合は APL2-302 試験よりも概ね低かった。

- APL2-302 試験：17.73%
- APL2-CP-PNH-204 試験：1.51%
- APL2-202 試験：4.26%
- APL-CP0514 試験：8.79%

ベースラインの PNH タイプ II+III 赤血球への C3d 沈着の割合に関わらず、Week 16 時点での PNH タイプ II+III 赤血球への C3d 沈着の割合は全試験で同程度であった。このため、ペグセタコプラン投与により PNH 赤血球での補体活性化を C3 レベルで保護したことが示唆された。

APL2-302 試験では、PNH タイプ II+III 赤血球への C3d 沈着の割合は、ベースラインから Week 2 まで減少した。減少は Week 16 まで持続し、Week 16 時点の割合の平均値は 0.20%であった。

C5 阻害薬治療を受けていない患者を組み入れた裏付け 2 試験では、ベースラインの PNH タイプ II+III 赤血球への C3d 沈着の割合は低く、Week 16 時点を含め治験期間中低い値を維持し、PNH 赤血球への C3d 沈着が保護されたことが示唆された。C5 阻害薬治療を受けている患者を組み入れた APL-CP0514 試験では、治験期間中に PNH タイプ II+III 赤血球への C3d 沈着の割合の低下が認められ、APL2-302 試験と同様の結果が得られた。APL2-302 試験及び APL-CP0514 試験のいずれでも、Week 2 までに PNH タイプ II+III 赤血球への C3d 沈着の割合の低下が認められた。全 4 試験で、Week 16 時点の PNH タイプ II+III 赤血球への C3d 沈着の割合の平均値は 2%未満であった。

- APL2-302 試験：0.20%
- APL2-CP-PNH-204 試験：0.43%
- APL2-202 試験：0.22%
- APL-CP0514 試験：1.90%

PNH タイプ II+III 赤血球への C3d 沈着の割合の平均値の低値（2%未満）は、APL2-302 試験で Day 336（Week 48）まで、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験で Day 365 まで、

APL-CP0514 試験で Day 729 まで持続した。各時点での PNH タイプ II+III 赤血球への C3d 沈着の割合の平均値を以下に示す。

- APL2-302 試験（Day 336）［APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 14.3.7.1.4］
  - ペグセタコプラン継続群：0.09%
  - エクリズマブ／ペグセタコプラン群：0.07%
- APL2-CP-PNH-204 試験：0.44%（Day 365）
- APL2-202 試験：0.11%（Day 365）
- APL-CP0514 試験
  - 0.00%（Day 365）
  - 0.02%（Day 729）

APL2-202 試験の個々の被験者データでは、4 名中 2 名で PNH タイプ II+III 赤血球への C3 沈着の割合がベースラインから顕著に減少し、減少は治験終了時まで持続した（Day 365）。当該 2 名の PNH タイプ II+III 赤血球への C3 沈着の割合は、ベースラインで 2.673%及び 13.278%であり、Day 22 までにわずかな値にまで減少し、その状態が Day 365 まで持続した。別の 2 名では、ベースラインの PNH タイプ II+III 赤血球への C3 沈着の割合はわずかであり、Day 22 及び Day 365 でもその状態が持続した。

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

また、両投与群でペグセタコプラン単独投与の期間が異なっていたが（ペグセタコプラン継続群 48 週間、エクリズマブ／ペグセタコプラン群 28 週間）、APL2-302 試験の結果は、48 週間の APL2-302 試験が終了する時点に両投与群で PNH タイプ II+III 赤血球への C3 沈着の割合の減少が持続されたことが示された。

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

表 2.7.3-41　赤血球への C3d 沈着の割合（C3d CD59 タイプ II 及び III %、並びにタイプ II+III %）及びベースラインからの変化量（APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験）

	Study APL2-302 up to Week 48			Study APL2-302 Weeks 20-48			Study APL2-CP-PNH-204			Study APL2-202			Study APL-CP0514		
	Pegcetacoplan/pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41			Eculizumab/pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 39			Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20			Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4			Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6		
	%C3 Type II	%C3 Type III	%C3 Type II+ III	%C3 Type II	%C3 Type III	%C3 Type II+ III	%C3 Type II	%C3 Type III	%C3 Type II+ III	%C3 Type II	%C3 Type III	%C3 Type II+ III	%C3 Type II	%C3 Type III	%C3 Type II+ III
Baseline, mean (SD)	5.54 (6.60)	22.93 (16.23)	17.73 (13.48)	NA	NA	NA	2.44 (2.08)	1.27 (1.78)	1.51 (1.80)	6.68 (5.64)	4.43 (7.45)	4.26 (6.10)	4.77 (5.83)	13.00 (8.20)	8.79 (5.65)
Day 15 (Week 2), n	35	35	35	NA	NA	NA	17	17	17	4	4	4	5	5	5
Mean (SD)	3.74 (6.17)	3.40 (3.41)	3.23 (3.15)				0.88 (0.92)	0.24 (0.19)	0.28 (0.19)	2.11 (2.07)	0.49 (0.39)	0.88 (0.97)	6.66 (8.10)	10.66 (6.29)	8.75 (4.96)
Mean CFB (SD)	–2.10 (5.61)	–19.34 (15.84)	–14.31 (13.18)				–1.46 (1.58)	–0.93 (1.66)	–1.17 (1.65)	–4.57 (3.85)	–3.94 (7.18)	–3.38 (5.16)	1.00 (2.08)	–2.20 (6.06)	–0.56 (3.96)
Day 29 (Week 4), n	36	36	36	NA	NA	NA	20	20	20	4	4	4	6	6	6
Mean (SD)	2.34 (3.23)	1.53 (1.82)	1.49 (1.70)				0.81 (0.78)	0.26 (0.31)	0.28 (0.29)	1.47 (1.30)	0.34 (0.35)	0.51 (0.43)	4.83 (6.66)	7.22 (5.57)	6.48 (5.13)
Mean CFB (SD)	–2.82 (4.35)	–22.07 (16.66)	–16.88 (13.99)				–1.63 (2.07)	–1.01 (1.85)	–1.23 (1.86)	–5.21 (4.61)	–4.09 (7.49)	–3.75 (5.85)	0.07 (1.26)	–5.78 (3.67)	–2.32 (4.59)
Day 43 (Week 6), n	NA	NA	NA	NA	NA	NA	17	17	17	4	4	4	5	5	5
Mean (SD)							0.61 (0.42)	0.22 (0.20)	0.23 (0.21)	0.59 (0.41)	0.21 (0.17)	0.25 (0.16)	1.50 (0.46)	4.48 (3.44)	4.24 (3.12)
Mean CFB (SD)							–1.96 (2.23)	–1.12 (1.98)	–1.34 (1.97)	–6.08 (5.37)	–4.22 (7.49)	–4.01 (6.07)	–1.08 (2.44)	–7.74 (5.77)	–2.94 (2.40)

	Study APL2-302 up to Week 48			Study APL2-302 Weeks 20-48			Study APL2-CP-PNH-204			Study APL2-202			Study APL-CP0514		
	Pegcetacoplan/pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41			Eculizumab/pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 39			Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20			Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4			Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6		
	%C3 Type II	%C3 Type III	%C3 Type II+ III	%C3 Type II	%C3 Type III	%C3 Type II+ III	%C3 Type II	%C3 Type III	%C3 Type II+ III	%C3 Type II	%C3 Type III	%C3 Type II+ III	%C3 Type II	%C3 Type III	%C3 Type II+ III
Day 57 (Week 8), n	38	38	38				17	17	17	4	4	4	6	6	6
Mean (SD)	1.53 (2.26)	0.30 (0.41)	0.33 (0.41)	NA	NA	NA	0.53 (0.46)	0.22 (0.33)	0.24 (0.33)	0.94 (0.76)	0.34 (0 11)	0.37 (0.12)	1.63 (1.48)	6.43 (10.53)	5.59 (8.72)
Mean CFB (SD)	–3.41 (4.69)	–23.33 (16.67)	–18.12 (13.76)				–1.97 (2.21)	–1.13 (2.03)	–1.36 (2.02)	–5.73 (5.40)	–4.09 (7.46)	–3.89 (6.08)	–3.13 (4.99)	–6.57 (11.33)	–3.20 (5.99)
Day 85 (Week 12), n	36	36	36				17	17	17	4	4	4	6	6	6
Mean (SD)	1.39 (2.50)	0.23 (0.27)	0.29 (0.39)	NA	NA	NA	0.59 (0.65)	0.32 (0.46)	0.32 (0.46)	0.35 (0.18)	0.17 (0.05)	0.17 (0.05)	3.87 (7.15)	1.83 (2.82)	1.79 (2.87)
Mean CFB (SD)	–3.04 (3.92)	–22.46 (16.63)	–17.40 (13.74)				–1.94 (2.38)	–1.03 (2.09)	–1.26 (2.12)	–6.33 (5.75)	–4.26 (7.48)	–4.09 (6.13)	–0.90 (3.04)	–11.17 (7.98)	–7.01 (4.09)
Day 113 (Week 16), n	32	32	32				18	18	18	4	4	4	6	6	6
Mean (SD)	2.12 (3.08)	0.17 (0.30)	0.20 (0.30)	NA	NA	NA	0.92 (0.87)	0.41 (0.44)	0.43 (0.46)	0.45 (0.37)	0.21 (0.14)	0.22 (0.15)	3.83 (4.64)	1.98 (2.95)	1.90 (2.98)
Mean CFB (SD)	–2.43 (4.87)	–23.14 (15.10)	–17.94 (12.81)				–1.55 (2.40)	–0.87 (1.99)	–1.09 (1.96)	–6.22 (5.96)	–4.22 (7.58)	–4.04 (6.23)	–0.93 (4.40)	–11.02 (7.86)	–6.89 (3.93)
Day 141 (Week 20), n	35	35	35	3	3	3	18	18	18	4	4	4	6	6	6
Mean (SD)	1.58 (2.74)	0.14 (0.13)	0.16 (0.15)	4.15 (3.52)	6.43 (6.62)	6 20 (6.46)	1.10 (1.02)	0.27 (0.35)	0.30 (0.36)	0.65 (0.43)	0.09 (0.06)	0.11 (0.07)	1.10 (0.89)	0.97 (1.07)	0.96 (1.04)
Mean CFB (SD)	−3.00 (4.06)	−22.91 (16.81)	−17.85 (14.13)	−7.69 (4.37)	−20.59 (25.04)	−18.38 (22.77)	–1.37 (2.59)	–1.01 (1.99)	–1.22 (2.00)	–6.03 (6.05)	–4.34 (7.49)	–4.15 (6.14)	–3.67 (5.85)	–12.03 (7.89)	–7.84 (5.04)

	Study APL2-302 up to Week 48			Study APL2-302 Weeks 20-48			Study APL2-CP-PNH-204			Study APL2-202			Study APL-CP0514		
	Pegcetacoplan/pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 41			Eculizumab/pegcetacoplan 1080 mg twice weekly[a] N = 39			Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 20			Pegcetacoplan 270 mg/d[b] N = 4			Pegcetacoplan 270 mg/d[c] N = 6		
	%C3 Type II	%C3 Type III	%C3 Type II+ III	%C3 Type II	%C3 Type III	%C3 Type II+ III	%C3 Type II	%C3 Type III	%C3 Type II+ III	%C3 Type II	%C3 Type III	%C3 Type II+ III	%C3 Type II	%C3 Type III	%C3 Type II+ III
Day 169 (Week 24), n	35	35	35	38	38	38	18	18	18	4	4	4	6	6	6
Mean	1.77	0.16	0.17	1.75	1.61	1.53	1.16	0.50	0.53	0.42	0.08	0.08	6.05	0.63	0.59
(SD)	(3.14)	(0.22)	(0.22)	(2.77)	(2.30)	(2.12)	(0.80)	(0.50)	(0.51)	(0.39)	(0.05)	(0.05)	(5.94)	(0.83)	(0.55)
Mean CFB	−2.88	−22.70	−17.50	−4.21	−25.78	−18.64	–1.31	–0.78	–0.99	–6.26	–4.35	–4.18	1.28	–12.37	–8.21
(SD)	(4.58)	(16.35)	(13.65)	(6.12)	(18.89)	(14 52)	(2.01)	(1.93)	(1.93)	(5.61)	(7.49)	(6.14)	(7.93)	(8.55)	(5.90)
Day 336 (Week 48)/365, n	21	21	21	18	18	18	16	16	16	4	4	4	4	4	4
Mean	2.42	0.07	0.09	0.92	0.50	0.07	0.98	0.34	0.44	0.67	0.09	0.11	0.15	0.00	0.00
(SD)	(4.62)	(0.05)	(0.06)	(1.67)	(0.06)	(0.07)	(0.84)	(0.33)	(0.57)	(0.37)	(0.08)	(0.09)	(0.13)	(0.00)	(0.00)
Mean CFB	−2.00	−20.66	−15.34	−3.26	−28.90	−19.96	–1.55	–0.94	–1.10	–6.00	–4.34	–4.15	–2.73	–14.13	–8.36
(SD)	(6.95)	(12.69)	(12.21)	(4.38)	(20.83)	(14.69)	(1.66)	(1.93)	(1.81)	(5.98)	(7.48)	(6.13)	(2.78)	(9.05)	(4.19)
Day 729, n													3	3	3
Mean													2.57	0.00	0.02
(SD)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	(3.75)	(0.00)	(0.02)
Mean CFB													–1.17	–14.27	–9.06
(SD)													(1.20)	(11.08)	(4.84)

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

a) Study duration was 16 weeks (RCP) followed by an additional 32-week OLP. Dosage could be increased to 1080 mg every 3 days if clinically indicated. The pegcetacoplan/pegcetacoplan group included subjects who were randomly assigned to pegcetacoplan monotherapy in the RCP and continued with pegcetacoplan monotherapy in the OLP (pegcetacoplan monotherapy = 48 weeks). The eculizumab/pegcetacoplan group included subjects who were randomly assigned to eculizumab monotherapy in the RCP and then received eculizumab + pegcetacoplan for 4 weeks (Week 17 through Week 20; the OLRI period), followed by pegcetacoplan monotherapy until the end of the study (pegcetacoplan monotherapy = 28 weeks). For Study APL2-302, the 48-week study endpoint (Day 336) is equivalent to Day 365 with other studies.

b) Study duration was up to 365 days. Dosage could be increased to 360 mg/d if clinically indicated. Subjects were naive to C5 inhibitor treatment.

c) Study duration was 2 years. Dosage could be increased to 360 mg/d if clinically indicated. Subjects remained anemic despite treatment with eculizumab. For this study, the following weeks were equivalent to each time point in days: 2, 4, 7, 9, 13, 17, 21, 25, 53, and 105. At Study Days 113 and 365, all subjects remained on eculizumab cotreatment. Dosage reductions had occurred for 1 subject at Study Day 240. At Day 729, all subjects were receiving pegcetacoplan monotherapy.

Sources: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.3.8.1.2, Table 14 3.7 1 2; M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.3.8.1.4, Table 14.3.7 1.4; M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Table 14.2.9.1; M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR Table 14.2.9.3; Section 2.7.3.7.2.2 (Study APL2-202), 表 2.7.3-62

2.7.3.3.6　部分集団における結果の比較

APL2-302 試験では、層別及び部分集団別の解析を含めたヘモグロビン値の追加解析を実施した。本項では APL2-302 試験の結果のみを示すため、有効性の主解析で使用した MMRM モデルを用いて Week 16 の結果（輸血による打ち切りあり）を要約した。

層別には以下の因子を用いて、APL2-302 試験の Week 48 時点のヘモグロビン値及びベースラインからの変化量を示した。

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

また、4 試験のうち APL2-302 試験に日本人が組み入れられたため、APL2-302 試験の日本人部分集団解析結果も示した。

2.7.3.3.6.1　濃厚赤血球輸血回数で層別化したヘモグロビン値（APL2-302 試験）

APL2-302 試験では、Day –28 前 12 ヵ月以内の濃厚赤血球輸血回数（1 年間で 4 回未満／4 回以上）に基づき被験者を層別化して解析した。その結果［MMRM 解析（輸血による打ち切りあり）］を表 2.7.3-42 に示し、層別化していない有効性の主要評価項目の結果も比較のため表内に示した。

輸血回数が 4 回以上の被験者の Week 16 時点の結果を以下に示す。

- ペグセタコプラン群のヘモグロビン値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は 2.11 g/dL であった。
- エクリズマブ群のヘモグロビン値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は −4.02 g/dL であった。
- 最小二乗平均値の差は 6.13 g/dL であった。

輸血回数が 4 回未満の被験者の Week 16 時点の結果を以下に示す。

- ペグセタコプラン群のヘモグロビン値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は 2.97 g/dL であった。
- エクリズマブ群のヘモグロビン値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は −0.01 g/dL であった。
- 最小二乗平均値の差は 2.98 g/dL であった。

**表 2.7.3-42 主解析：濃厚赤血球輸血回数で層別化した
ヘモグロビンの実測値及びベースラインからの変化量
（APL2-302 試験：無作為化投与期間、ITT、MMRM モデル、輸血による打ち切りあり）**

	Pegcetacoplan LS mean (SE), g/dL	Eculizumab LS mean (SE), g/dL	Difference (95% CI), g/dL	*P* value
Primary analysis CFB to Week 16 in Hb (without stratification)				
n	41	39	NA	NA
Week 16	2.37 (0.363)	−1.47 (0.666)	3.84 (2.33, 5.34)	<.0001[a]
CFB in Hb by number of PRBC transfusions <4				
n	20	16	NA	NA
Week 16	2.97 (0.364)	–0.01 (0.493)	2.98 (1.73, 4.23)	<.0001[a]
CFB in Hb by number of PRBC transfusions ≥4				
n	21	23	NA	NA
Week 16	2.11 (0.598)	–4.02 (2.395)	6.13 (0.79, 11.48)	.0278[a]

Abbreviations: CFB = change from baseline; Hb = hemoglobin; ITT = intent-to-treat set; LS = least-square; MMRM = mixed model repeated measures; NA = not applicable; PRBC = packed red blood cell.
a) Significant at the 0.05 α level.
Notes: Baseline is the average of measurements recorded before taking the first dose of pegcetacoplan, which will include local and central laboratory values during the screening period. Model includes treatment + baseline value + analysis visit + analysis visit × treatment. Data excluded from the model: All values after intercurrent events were set to missing.
Sources: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.2.1.1.2, Table 14.2.1.1.4.

また、輸血で打ち切られていないデータを用いて、ITT 解析対象集団を対象に層別による MMRM 解析（輸血による打ち切りなし）も実施した。

輸血回数が 4 回以上の被験者の Week 16 時点の結果［MMRM 解析（輸血による打ち切りなし）］を以下に示す。

- ペグセタコプラン群のヘモグロビン値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は 2.42 g/dL であった。
- エクリズマブ群のヘモグロビン値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は −0.15 g/dL であった。
- 最小二乗平均値の差は 2.56 g/dL であった。

輸血回数が 4 回未満の被験者の Week 16 時点の結果［MMRM 解析（輸血による打ち切りなし）］を以下に示す。

- ペグセタコプラン群のヘモグロビン値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は 2.90 g/dL であった。
- エクリズマブ群のヘモグロビン値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は −0.09 g/dL であった。
- 最小二乗平均値の差は 2.99 g/dL であった。

これらの結果より、ヘモグロビン値の改善では、主要評価項目の解析結果で示されたように、ペグセタコプラン群のエクリズマブ群に対する優越性が示され、ベースラインの輸血回数に関わらずベネフィットが認められた。

ITT で Day –28 前 12 ヵ月以内の濃厚赤血球輸血回数（4 回未満／4 回以上）により層別化したヘモグロビンの実測値及びベースラインからの変化量は APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）

Table 14.2.1.1.6.4.3 に示した。ペグセタコプラン単独投与の期間が異なっていたが（ペグセタコプラン継続群 48 週間、エクリズマブ／ペグセタコプラン群 28 週間）、48 週間の APL2-302 試験期間が終了する時点でいずれの投与群でもヘモグロビン値の改善が示された。

裏付け試験（APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL-CP0514 試験）では、過去の濃厚赤血球輸血回数による層別化による解析は実施しなかった。

2.7.3.3.6.2　血小板数で層別化したヘモグロビン値（APL2-302 試験）

APL2-302 試験では、スクリーニング時の血小板数（100,000/mm^3 未満／100,000/mm^3 以上）に基づき被験者を層別化して解析した。その結果［MMRM 解析（輸血による打ち切りあり）］を表 2.7.3-43 に示し、層別化していない有効性の主要評価項目の結果も比較のため表内に示した。

スクリーニング時の血小板数が 100,000/mm^3 未満であったエクリズマブ群の被験者のうち Week 16 まで輸血を受けなかった被験者はいなかったため、Week 12 時点のデータを示した。血小板数が 100,000/mm^3 未満の被験者の Week 12 時点の結果を以下に示す。

- ペグセタコプラン群のヘモグロビン値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は 3.23 g/dL であった。
- エクリズマブ群のヘモグロビン値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は −1.84 g/dL であった。
- 最小二乗平均値の差は 5.08 g/dL であった。

血小板数が 100,000/mm^3 以上の被験者の Week 16 時点の結果を以下に示す。

- ペグセタコプラン群のヘモグロビン値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は 2.18 g/dL であった。
- エクリズマブ群のヘモグロビン値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は −0.92 g/dL であった。
- 最小二乗平均値の差は 3.10 g/dL であった。

**表 2.7.3-43 主解析：血小板数で層別化した
ヘモグロビンの実測値及びベースラインからの変化量
（APL2-302 試験：無作為化投与期間、ITT、MMRM モデル、輸血による打ち切りあり）**

	Pegcetacoplan LS mean (SE) g/dL	Eculizumab LS mean (SE) g/dL	Difference (95% CI) g/dL	*P* value
Primary analysis CFB to Week 16 in Hb (without stratification)				
n	41	39	NA	NA
Week 16	2.37 (0.363)	–1.47 (0.666)	3.84 (2.33, 5.34)	<.0001[a]
Number of platelets <100,000/mm^3				
n	12	9	NA	NA
Week 12[b]	3.23 (0.673)	–1.84 (1.088)	5.08 (2.39, 7.77)	0.0007[a]
Number of platelets ≥100,000/mm^3				
n	29	30	NA	NA
Week 16	2.18 (0.400)	–0.92 (0.743)	3.10 (1.37, 4.82)	0.0009[a]

Abbreviation: CFB = change from baseline; Hb = hemoglobin; ITT = intent-to-treat set; LS = least-square; MMRM = mixed model repeated measures; NA = not applicable.
Notes: Baseline is the average of measurements recorded before taking the first dose of pegcetacoplan, which will include local and central laboratory values during the screening period. Model includes treatment + baseline value + analysis visit + analysis visit × treatment. Data excluded from the model: All values after intercurrent events were set to missing.
a) Significant at the 0.05 α level.
b) Week 12 data are presented as there were no subjects in <100,000/mm^3 stratum of the eculizumab group who did not receive transfusions by Week 16.
Sources: M5.3.5.1.1-1 Study APL2-302 16-week CSR Table 14.2.1.1.2, Table 14.2.1.1.5.

また、輸血により解析から除外されたエクリズマブ群の被験者数を考慮して、輸血で打ち切られていないデータを用いて、ITT を対象に層別による MMRM 解析（輸血による打ち切りなし）も実施した。

血小板数が 100,000/mm^3 以上の被験者の Week 16 時点の結果［MMRM 解析（輸血による打ち切りなし）］を以下に示す。

- ペグセタコプラン群のヘモグロビン値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は 2.42 g/dL であった。
- エクリズマブ群のヘモグロビン値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は −0.05 g/dL であった。
- 最小二乗平均値の差は 2.47 g/dL であった。

血小板数が 100,000/mm^3 未満の被験者の Week 16 時点の結果［MMRM 解析（輸血による打ち切りなし）］を以下に示す。

- ペグセタコプラン群のヘモグロビン値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は 3.15 g/dL であった。
- エクリズマブ群のヘモグロビン値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は −0.42 g/dL であった。
- 最小二乗平均値の差は 3.57 g/dL であった。

これらの結果より、ヘモグロビン値の改善では、主要評価項目の解析結果で示されたように、ペグセタコプラン群のエクリズマブ群に対する優越性が示され、ベースラインの血小板数に関わらずベネフィットが認められた。

ITT でスクリーニング時の血小板数（100,000/mm^3 未満／100,000/mm^3 以上）により層別化したヘモグロビンの実測値及びベースラインからの変化量は APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 14.2.1.1.6.4.4 に示した。ペグセタコプラン単独投与の期間が異なっていたが（ペグセタコプラン継続群 48 週間、エクリズマブ／ペグセタコプラン群 28 週間）、いずれの投与群でもヘモグロビン値はベースラインから上昇し、Week 48 時点で持続していた。

裏付け試験（APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL-CP0514 試験）では、スクリーニング時の血小板数による層別化による解析は実施しなかった。

2.7.3.3.6.3　人種、性別及び年齢による部分集団解析の結果

母集団 PK 解析の結果から、部分集団での差はないと考えられた。

被験者数が最も多かった APL2-302 試験では、部分集団で差は認められなかった。各部分集団での 2 つの投与群の被験者数は、ベースライン時点で概ね同程度であった。エクリズマブ群では、黒人／アフリカ系アメリカ人は含まれず、1 名がその他の人種に該当した。

性別による部分集団解析の結果、ペグセタコプラン群の男性はペグセタコプラン群の女性よりも Week 16 時点のヘモグロビン値のベースラインからの平均変化量が約 1 g/dL 高かった。エクリズマブ群では、Week 16 時点のベースラインからの平均変化量は女性と男性で同程度であった。

人種別の部分集団解析の結果、Week 16 時点のヘモグロビン値のベースラインからの平均変化量がペグセタコプラン群で最も高かったのは白人であった。ペグセタコプラン群のアジア人及び黒人／アフリカ系アメリカ人のベースラインからの平均変化量は、白人よりも約 1 g/dL 低かった。年齢別の部分集団解析の結果、ペグセタコプラン群の Week 16 時点のヘモグロビン値のベースラインからの平均変化量はいずれの年齢層でも同程度であった。

上述の差は認められたものの、ペグセタコプラン群の全ての部分集団で、Week 16 までにヘモグロビン値が 2 g/dL 以上上昇した。エクリズマブ群については、大部分の被験者が輸血により解析から除外されたため、各部分集団で意味のある比較ができなかった。

APL2-302 試験の Week 48 時点の結果は、ペグセタコプラン単独投与の期間が異なっていたが（ペグセタコプラン継続群 48 週間、エクリズマブ／ペグセタコプラン群 28 週間）、いずれの投与群でも全ての部分集団でペグセタコプランによる治療により改善したという点で、Week 16 時点の結果と一貫していた。

APL2-202 試験（4 名）及び APL-CP0514 試験のコホート 4（6 名）では、部分集団の各カテゴリーの被験者数が少なかったため、各部分集団で意味のある比較ができなかった。

APL2-CP-PNH-204 試験コホート 2（20 名）では、性別は均衡していたが（男性 55.0%、女性 45.0%）、ほとんどがアジア人（75.0%）であった。年齢は、22～67 歳の範囲であった。これらの点が APL2-302 試験とは異なっていたが、有効性に関する結果は 2 試験で一貫していた。

2.7.3.3.6.4　日本人部分集団解析の結果

2.7.3.3.6.4.1　被験者の内訳

APL2-302 試験では、10 名の日本人が登録され、いずれの被験者も ITT 及び安全性解析対象集団（ペグセタコプラン群 5 名、エクリズマブ群 5 名）とした。全 10 名の日本人が 16 週の無作為化投与期間を完了した（APL2-302 試験日本人部分集団報告書 Table 14.1.1.4.1.J、Table 14.1.2.5.J）。

無作為化投与期間を完了した 10 名の日本人は、いずれも 32 週間の非盲検投与期間に移行し、48 週の投与期間を完了した。このうち 9 名が長期継続試験に移行した（APL2-302 試験日本人部分集団報告書 Table 14.1.2.5.J）。

2.7.3.3.6.4.2　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

日本人部分集団の人口統計学的特性を表 2.7.3-44 に示す。

日本人部分集団と全体集団間で体重に差が認められたが、日本人部分集団の人口統計学的特性は全体集団（表 2.7.3-5）と概ね一貫していた。

表 2.7.3-44　人口統計学的特性（APL2-302 試験：ITT、日本人部分集団）

	Pegcetacoplan N = 5	Eculizumab N = 5	Total N = 10
Age, years (mean [SD])	57.4 (13.72)	47.2 (17.84)	52.3 (15.94)
Female, n (%)	4 (80.0)	4 (80.0)	8 (80.0)
Weight, kg (mean [SD])	61.28 (9.395)	61.04 (14.074)	61.16 (11.282)
Height, cm (mean [SD])	159.22 (4.607)	160.30 (9.393)	159.76 (6.998)
BMI, kg/m^2 (mean [SD])	24.144 (3.3374)	23.526 (3.0253)	23.835 (3.0206)

Abbreviations: BMI = body mass index; ITT = intent-to-treat set; SD = standard deviation.
Source: M5.3.5.1.1-3 Japanese subpopulation report of Study APL2-302 Table 14.1.4.2.J

日本人部分集団のその他のベースライン特性を表 2.7.3-45 に示す。

発作性夜間ヘモグロビン尿症診断から Day –28 までの期間及び過去のエクリズマブ投与期間の平均値は、全体集団（それぞれ 10.05 年及び 1801.9 日）と比較して日本人部分集団（それぞれ 6.54 年及び 1319.8 日）で短かった。10 名の日本人は、いずれも承認用法及び用量のエクリズマブ（900 mg 2 週間毎）を投与されていた。

ベースラインのヘモグロビン及び網赤血球数の平均値は、全体集団［それぞれ 8.69 g/dL 及び 216.85× 10^9/L（表 2.7.3-6）］と比較して日本人部分集団（それぞれ 7.76 g/dL 及び 169.50 × 10^9/L）で低く、LDH 及び FACIT Fatigue スコア合計の平均値は、全体集団（それぞれ

282.42 U/L 及び 31.87 U/L）と比較して日本人部分集団（それぞれ 356.95 U/L 及び 37.60）で高かった。

上述した項目で差異がみられたことを除き、その他のベースライン特性に日本人部分集団と全体集団間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

表 2.7.3-45 その他のベースライン特性（APL2-302 試験：ITT、日本人部分集団）

Characteristic	Pegcetacoplan N = 5	Eculizumab N = 5	Total N = 10
Time since diagnosis of PNH (years) to Day –28, mean (SD)	7.33 (7.587)	5.75 (4.820)	6.54 (6.051)
Duration (days) of treatment with eculizumab prior to Day –28, mean (SD)	1244.4 (1068.64)	1395.2 (1254.80)	1319.8 (1101.66)
Current eculizumab dosing level and regimen, n (%) Q2W IV 900 mg	 5 (100)	 5 (100)	 10 (100)
Number of transfusions in last 12 months prior to Day –28 Mean (SD) <4, n (%) ≥4, n (%)	 7.2 (11.73) 3 (60.0) 2 (40.0)	 10.6 (13.85) 3 (60.0) 2 (40.0)	 8.9 (12.23) 6 (60.0) 4 (40.0)
Platelet count, × 10^9/L Mean (SD) <100,000 (count/mm^3), n (%) ≥100,000 (count/mm^3), n (%)	 228.8 (167.37) 2 (40.0) 3 (60.0)	 164.2 (71.14) 1 (20.0) 4 (80.0)	 196.5 (125.93) 3 (30.0) 7 (70.0)
Hemoglobin level, g/dL Mean (SD) Median (min, max)	 7.81 (0.644) 7.90 (6.8, 8.6)	 7.70 (0.788) 7.43 (6.9, 8.8)	 7.76 (0.681) 7.87 (6.8, 8.8)
Reticulocyte count, mean (SD), × 10^9/L	155.00 (31.024)	184.00 (39.115)	169.50 (36.625)
LDH level, mean (SD), U/L	234.50 (57.118)	479.40 (627.489)	356.95 (439.439)
Total FACIT-Fatigue Scale score, mean (SD)	37.20 (8.408)	38.00 (12.268)	37.60 (9.924)

Abbreviations: FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; ITT = intent-to-treat set; IV = intravenous; LDH = lactate dehydrogenase; min = minimum; max = maximum; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation.
Source: M5.3.5.1.1-3 Japanese subpopulation report of Study APL2-302 Table 14.1.5.2.J

2.7.3.3.6.4.3 有効性の結果（16 週の無作為化投与期間）

日本人部分集団の被験者数が限られていたことから、主要評価項目（無作為化投与期間の Week 16 時点のヘモグロビン値のベースラインからの変化量）及び重要な副次評価項目に対して MMRM を用いた正式な統計解析を実施しなかった。輸血回避割合の投与群間差の 95%信頼区間には、層別 Miettinen and Nurminen 法を用いた。

2.7.3.3.6.4.3.1 主要評価項目（無作為化投与期間の Week 16 時点のヘモグロビン値のベースラインからの変化量）

日本人部分集団での無作為化投与期間のヘモグロビンの実測値及びベースラインからの変化量（輸血による打ち切りあり）を表 2.7.3-46 に示す。

日本人部分集団のペグセタコプラン群のヘモグロビンの平均値は、Week 2 までに上昇し（Week 2 時点のベースラインからの平均変化量は 2.43 g/dL）、Week 16 まで上昇が持続した（Week 16 時点のベースラインからの平均変化量は 2.39 g/dL）。この結果は、全体集団の結果［Week 2 及び Week 16 時点のベースラインからの平均変化量はそれぞれ 3.18 g/dL 及び 2.79 g/dL（表 2.7.3-7）］と類似していた。一方で、日本人部分集団のエクリズマブ群のヘモグロビンの平均値は、Week 2 までにわずかに上昇したが（Week 2 時点のベースラインからの平均変化量は 0.86 g/dL）、Week 4 以降は低下した（Week 16 時点のベースラインからの平均変化量は–0.60 g/dL）。この結果は、全体集団の結果（Week 2 及び Week 16 時点のベースラインからの平均変化量はそれぞれ 0.76 g/dL 及び 0.03 g/dL）と類似していた。日本人部分集団のベースラインのヘモグロビンの平均値は、全体集団と比較して低かったが、ベースラインからの変化量は全体集団と一貫していた。

表 2.7.3-46 ヘモグロビンの実測値及びベースラインからの変化量
（APL2-302 試験：無作為化投与期間、ITT、輸血による打ち切りあり、日本人部分集団）

	Pegcetacoplan (N=5)			Eculizumab (N=5)		
Visit	n	Mean (SD) g/dL	CFB g/dL	n	Mean (SD) g/dL	CFB g/dL
Baseline	5	7.81 (0.644)	NA	5	7.70 (0.788)	NA
Week 2	5	10.24 (0.826)	2.43 (0.737)	5	8.56 (1.927)	0.86 (2.100)
Week 4	5	10.28 (1.410)	2.47 (1.310)	2	6.60 (0.707)	-1.27 (0.613)
Week 6	5	10.06 (0.981)	2.25 (1.085)	1	8.90 (-)	0.10 (-)
Week 8	5	10.04 (0.838)	2.23 (0.787)	1	8.90 (-)	0.10 (-)
Week 12	5	10.24 (0.820)	2.43 (0.886)	1	8.70 (-)	-0.10 (-)
Week 16	5	10.20 (0.752)	2.39 (1.054)	1	8.20 (-)	-0.60 (-)

Abbreviations: CFB = change from baseline; ITT = intent-to-treat set; NA = not applicable; SD = standard deviation
Baseline is the average of measurements recorded before taking the first dose of Pegcetacoplan, which will include local and central lab values during the screening period.
All values after the intercurrent events during Randomized Controlled Period were set to missing.
This table summarizes data as observed with no imputation of missing data.
The normal range of central Hemoglobin (g/dL) for Female is [12, 16].
The normal range of central Hemoglobin (g/dL) for Male is [13.6, 18].
The normal range of local Hemoglobin (g/dL) is [11.2, 18].
Sources: M5.3.5.1.1-3 Japanese subpopulation report of Study APL2-302 Table 14.2.1.1.1.J

2.7.3.3.6.4.3.2 重要な副次評価項目

2.7.3.3.6.4.3.2.1 輸血回避割合

日本人部分集団で無作為化投与期間内に輸血を必要としなかった被験者の割合を表 2.7.3-47 に示す。

日本人部分集団では、ペグセタコプラン群の全 5 名（100%）が無作為化投与期間内に輸血を必要としなかったが、エクリズマブ群では輸血を必要としなかった被験者は 1 名（20.0%）のみであった。全体集団では、ペグセタコプラン群の 85.4%及びエクリズマブ群の 15.4%の被験者が無作為化投与期間内に輸血を必要としなかった（表 2.7.3-11）。日本人部分集団で無作為化投与期間内に輸血を必要としなかった被験者の割合は、全体集団と一貫していた。

表 2.7.3-47 輸血を必要としなかった被験者数の要約
（APL2-302 試験：無作為化投与期間、ITT、日本人部分集団）

Transfusion avoidance	Pegcetacoplan (N = 5)	Eculizumab (N = 5)
Yes (no transfusion), n (%)	5 (100)	1 (20.0)
No, n (%)	0	4 (80.0)
Received at least one transfusion, n (%)[a]	0	4 (100)
Withdrew from the study without having had a transfusion, n (%)[a]	0	0
Difference in percentage (pegcetacoplan – eculizumab)		
Risk difference	0.3696	
95% CI	-0.0555, 0.7947	
P value	0.0346	

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat set; RCP = randomized controlled period.
a) Percentages are based on the number of subjects in “No” category for each column.
Notes: Transfusion avoidance is the proportion of subjects who did not require a transfusion during the RCP. Subjects who had more than one transfusion during the RCP are only counted once. Subjects who did not have a transfusion but withdrew before Week 16 were considered as having a transfusion in the analysis of transfusion avoidance. The 95% CI for difference in percentage between treatments is constructed using the stratified (Miettinen-Nurminen) method.
Source: M5.3.5.1.1-3 Japanese subpopulation report of Study APL2-302 Table 14.2.2.1.J

2.7.3.3.6.4.3.2.2 網赤血球数

日本人部分集団での無作為化投与期間の網赤血球の実測値及びベースラインからの変化量（輸血による打ち切りあり）を表 2.7.3-48 に示す。

日本人部分集団のペグセタコプラン群の網赤血球数の平均値は Week 2 までに減少し、Week 16 時点のベースラインからの平均変化量は–89.00×10^9 cells/L であったのに対し、全体集団の Week 16 時点のベースラインからの平均変化量は–142.75×10^9 cells/L であった（表 2.7.3-13）。変化の幅が日本人部分集団で小さかった理由として、日本人部分集団のベースラインの網赤血球数が全体集団よりも低かったことが考えられた。

表 2.7.3-48　網赤血球の実測値及びベースラインからの変化量
（APL2-302 試験：無作為化投与期間、ITT、輸血による打ち切りあり、日本人部分集団）

Visit	Pegcetacoplan (N=5)			Eculizumab (N=5)		
	n	Mean (SD) 10^9cells/L	CFB 10^9cells/L	n	Mean (SD) 10^9cells/L	CFB 10^9cells/L
Baseline	5	155.00 (31.024)	NA	5	184.00 (39.115)	NA
Week 2	5	56.00 (23.022)	-99.00 (12.942)	4	65.00 (19.149)	-108.75 (42.303)
Week 4	5	74.00 (19.494)	-81.00 (12.942)	2	210.00 (70.711)	10.00 (35.355)
Week 6	5	66.00 (27.019)	-89.00 (15.572)	1	180.00 (-)	5.00 (-)
Week 8	5	78.00 (21.679)	-77.00 (24.648)	1	160.00 (-)	-15.00 (-)
Week 12	5	66.00 (11.402)	-89.00 (21.622)	1	130.00 (-)	-45.00 (-)
Week 16	5	66.00 (24.083)	-89.00 (22.192)	1	120.00 (-)	-55.00 (-)

Abbreviations: CFB = change from baseline; ITT = intent-to-treat set; NA = not applicable; SD = Standard Deviation
Baseline is the average of available measurements recorded from central lab before taking the first dose of Pegcetacoplan.
All values after the intercurrent events during Randomized Controlled Period were set to missing.
This table summarizes data as observed with no imputation of missing data.
The normal range of central Reticulocyte (10^9 cells/uL) is [30, 120].
Sources: M5.3.5.1.1-3 Japanese subpopulation report of Study APL2-302 Table 14.2.3.1.1.J

2.7.3.3.6.4.3.2.3　LDH 値

日本人部分集団での無作為化投与期間の LDH の実測値及びベースラインからの変化量（輸血による打ち切りあり）を表 2.7.3-49 に示す。

日本人部分集団のペグセタコプラン群の LDH の平均値は、Week 2 までに低下し、Week 16 まで低下が持続した。Week 16 時点のベースラインからの平均変化量は、日本人部分集団で–61.10 U/L、全体集団で–67.26 U/L であった（表 2.7.3-13）。日本人部分集団の LDH 値及びベースラインからの変化量は、全体集団と一貫していた。

表 2.7.3-49　LDH の実測値及びベースラインからの変化量
（APL2-302 試験：無作為化投与期間、ITT、輸血による打ち切りあり、日本人部分集団）

Visit	Pegcetacoplan (N=5)			Eculizumab (N=5)		
	n	Mean (SD) U/L	CFB U/L	n	Mean (SD) U/L	CFB U/L
Baseline	5	234.50 (57.118)	NA	5	479.40 (627.489)	NA
Week 2	5	170.60 (49.227)	-63.90 (21.910)	5	647.60 (870.320)	168.20 (269.001)
Week 4	5	186.00 (55.982)	-48.50 (22.940)	2	196.50 (20.506)	31.75 (4.596)
Week 6	5	191.80 (58.333)	-42.70 (26.305)	1	176.00 (-)	29.00 (-)
Week 8	5	184.60 (52.932)	-49.90 (22.848)	1	165.00 (-)	18.00 (-)
Week 12	5	178.40 (51.247)	-56.10 (25.071)	1	147.00 (-)	0.00 (-)
Week 16	5	173.40 (49.858)	-61.10 (14.354)	1	141.00 (-)	-6.00 (-)

Abbreviations: CFB = change from baseline; ITT = intent-to-treat set; LDH = lactate dehydrogenase; NA = not applicable; SD = Standard Deviation
Baseline is the average of available measurements recorded from central lab before taking the first dose of Pegcetacoplan.
All values after the intercurrent events during Randomized Controlled Period were set to missing.
This table summarizes data as observed with no imputation of missing data.
The normal range of central Lactate Dehydrogenase (U/L) is [113, 226].
Sources: M5.3.5.1.1-3 Japanese subpopulation report of Study APL2-302 Table 14.2.4.1.1.J

2.7.3.3.6.4.3.2.4　FACIT-Fatigue スコア

日本人部分集団での無作為化投与期間の FACIT-Fatigue スコアの実測値及びベースラインからの変化量（輸血による打ち切りあり）を表 2.7.3-50 に示す。

日本人部分集団のペグセタコプラン群の FACIT-Fatigue スコアの平均値は Week 2 までに増加（改善）し、Week 16 時点のベースラインからの平均変化量は 5.60 であったのに対し、全体集団の Week 16 時点のベースラインからの平均変化量は 11.41 であった（表 2.7.3-13）。変化の幅が日本人部分集団で小さかった理由として、日本人部分集団のベースラインの FACIT-Fatigue スコアが全体集団よりも高かったことが考えられた。

表 2.7.3-50　FACIT-Fatigue スコアの実測値及びベースラインからの変化量
（APL2-302 試験：無作為化投与期間、ITT、輸血による打ち切りあり、日本人部分集団）

	Pegcetacoplan (N=5)			Eculizumab (N=5)		
Visit	n	Mean (SD)	CFB	n	Mean (SD)	CFB
Baseline	5	37.20 (8.408)	NA	5	38.00 (12.268)	NA
Week 2	5	46.00 (4.796)	8.80 (6.535)	5	41.00 (10.271)	3.00 (5.612)
Week 4	5	42.40 (7.925)	5.20 (7.259)	2	37.00 (5.657)	-12.50 (4.950)
Week 6	5	45.20 (3.347)	8.00 (5.788)	1	47.00 (-)	-2.00 (-)
Week 8	5	47.00 (4.528)	9.80 (6.301)	1	46.00 (-)	-3.00 (-)
Week 12	5	44.80 (6.261)	7.60 (6.269)	1	48.00 (-)	-1.00 (-)
Week 16	5	42.80 (6.760)	5.60 (5.550)	1	49.00 (-)	0.00 (-)

Abbreviations: CFB = change from baseline; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; ITT = intent-to-treat set; NA = not applicable; SD = Standard Deviation
Baseline is the last available, non-missing observation before taking the first dose of Pegcetacoplan.
Data collected after transfusion is excluded from analysis.
This table summarizes data as observed with no imputation of missing data.
Sources: M5.3.5.1.1-3 Japanese subpopulation report of Study APL2-302 Table 14.2.5.1.1.J

2.7.3.3.6.4.3.3　その他の副次評価項目

日本人部分集団での無作為化投与期間中（Week 16 時点）のその他の副次評価項目として、間接型ビリルビン値及びハプトグロビン値の実測値及びベースラインからの変化量を表 2.7.3-51 に示す。

Week 16 時点の間接型ビリルビンの平均値及びベースラインからの平均変化量は、日本人部分集団のペグセタコプラン群でそれぞれ 19.10 μmol/L 及び−6.59 μmol/L、全体集団のペグセタコプラン群でそれぞれ 13.71 μmol/L 及び−22.03 μmol/L であった［APL2-302 試験治験総括報告書（16 週）Table 14.2.6.1.1］。変化の幅が日本人部分集団で小さかった理由として、日本人部分集団のベースラインの間接型ビリルビン値が全体集団よりも低かったことが考えられた。

Week 16 時点のハプトグロビンの平均値及びベースラインからの平均変化量は、日本人部分集団のペグセタコプラン群でそれぞれ 0.116 g/dL 及び−0.040 g/dL であり、全体集団と一貫していた［全体集団でそれぞれ 0.137 g/dL 及び−0.012 g/dL、APL2-302 試験治験総括報告書（16 週）Table 14.2.8.1.1］。

表 2.7.3-51　その他の副次評価項目（間接型ビリルビン及びハプトグロビン値）の結果：Week 16 時点の実測値及びベースラインからの変化量（APL2-302 試験：無作為化投与期間、ITT、日本人部分集団）

	Pegcetacoplan (N=5)			Eculizumab (N=5)		
	n	Mean (SD)	CFB	n	Mean (SD)	CFB
Indirect bilirubin, µmol/L						
Baseline, mean (SD)	5	25.69 (5.980)	NA	5	25.36 (14.937)	NA
Week 16, mean (SD)	5	19.10 (19.383)	–6.59 (20.357)	1	6.40 (-)	–1.90 (-)
Haptoglobin, g/dL						
Baseline, mean (SD)	5	0.156 (0.1590)	NA	5	0.154 (0.1655)	NA
Week 16, mean (SD)	5	0.116 (0.0805)	–0.040 (0.1918)	1	0.850 (-)	0.400 (-)

Abbreviations: CFB = change from baseline; ITT = intent-to-treat set; NA = not applicable; SD = Standard Deviation
Baseline is the average of available measurements recorded from central lab before taking the first dose of APL-2.
All values after the intercurrent events during Randomized Controlled Period were set to missing.
This table summarizes data as observed with no imputation of missing data.
Sources: M5.3.5.1.1-3 Japanese subpopulation report of Study APL2-302 Table 14.2.6.1.1.J, Table 14.2.8.1.1.J

2.7.3.3.6.4.3.4　PD の結果

Week 16 時点の PNH 単球の比率は、日本人部分集団のペグセタコプラン群で 93.55%であり、Week 2 から Week 16 間のベースラインからの平均変化量は–2.31%～4.62%の範囲であった。日本人部分集団のエクリズマブ群では、Week 16 時点の PNH 単球の比率は 96.65%であり、Week 2 から Week 16 間のベースラインからの平均変化量は–0.01%～3.18%の範囲であった（APL2-302 試験日本人部分集団報告書 Table 14.3.8.4.4.J）。日本人部分集団の PNH 単球の比率のベースラインからの変動は、いずれの投与群でも全体集団（第 2.7.3.2.1.7.5 項）と比較して大きかった。

PNH タイプ III 赤血球の割合の平均値は、日本人部分集団のペグセタコプラン群のベースラインで 59.374%であったが、Week 16 時点では 92.116%に増加した（平均変化量は 32.742%）。日本人部分集団のエクリズマブ群では、ベースラインで 52.292%であったが、Week 16 時点では 49.202%に減少した［平均変化量は–3.090%（APL2-302 試験日本人部分集団報告書 Table 14.3.8.2.4.J）］。日本人部分集団の PNH タイプ III 赤血球の割合の平均値の結果は全体集団の結果（第 2.7.3.2.1.7.5 項）と一貫していた。

日本人部分集団での PNH タイプ II+III 赤血球への C3 沈着の減少の幅は、エクリズマブ群と比較してペグセタコプラン群で大きかった。ベースラインでは、PNH タイプ II+III 赤血球への C3 沈着の割合の平均値は、ペグセタコプラン群 11.356%、エクリズマブ群 21.778%であった。Week 16 時点の PNH タイプ II+III 赤血球への C3 沈着の割合の平均値は、ペグセタコプラン群 0.520%、エクリズマブ群 13.840%であった。Week 16 時点でのベースラインからの平均変化量は、ペグセタコプラン群–10.836%、エクリズマブ群–7.938%であった（APL2-302 試験日本人部分集団報告書 Table 14.3.7.1.4.J）。日本人部分集団のペグセタコプラン群の PNH タイプ II+III 赤血球への C3 沈着はごくわずかであり、全体集団の結果（第 2.7.3.2.1.7.5 項）と一貫していた。

2.7.3.3.6.4.4　有効性の結果（ベースラインから Week 48 まで）

2.7.3.3.6.4.4.1　ヘモグロビン値のベースラインからの変化量（Week 48 時点）

日本人部分集団での Week 48 までのヘモグロビンの実測値及びベースラインからの変化量を表 2.7.3-52 に示す。日本人部分集団での治験期間別及び投与群別の全結果は、APL2-302 試験日本人部分集団報告書 Table 14.2.1.1.6.4.1.J に示した。

無作為化投与期間中に日本人部分集団のペグセタコプラン群で認められたヘモグロビン値の上昇は、Week 48 時点のペグセタコプラン継続群で持続していた。エクリズマブ／ペグセタコプラン群ではペグセタコプラン継続群と同程度の上昇が Week 20 時点（非盲検導入投与期間の終了時）から認められ、Week 48 まで持続した。日本人部分集団で認められたこれらの結果は全体集団の結果（図 2.7.3-7 及び図 2.7.3-8）と一貫していた。

表 2.7.3-52　Week 48 までのヘモグロビンの実測値及びベースラインからの変化量（APL2-302 試験：ITT、日本人部分集団）

Visit	Pegcetacoplan (N=5)			Eculizumab/pegcetacoplan[a] (N=5)		
	n	Mean (SD) g/dL	CFB g/dL	n	Mean (SD) g/dL	CFB g/dL
Baseline	5	7.81 (0.644)	NA	5	7.70 (0.788)	NA
Week 2	5	10.24 (0.826)	2.43 (0.737)	5	8.56 (1.927)	0.86 (2.100)
Week 4	5	10.28 (1.410)	2.47 (1.310)	5	7.34 (1.579)	–0.36 (1.987)
Week 6	5	10.06 (0.981)	2.25 (1.085)	5	8.26 (1.412)	0.56 (1.067)
Week 8	5	10.04 (0.838)	2.23 (0.787)	5	8.40 (1.332)	0.70 (0.940)
Week 12	5	10.24 (0.820)	2.43 (0.886)	5	8.18 (0.893)	0.48 (0.483)
Week 16	5	10.20 (0.752)	2.39 (1.054)	5	7.94 (0.780)	0.24 (0.681)
Week 17	5	10.24 (1.050)	2.43 (1.126)	5	7.68 (1.203)	–0.02 (0.788)
Week 18	5	9.64 (0.615)	1.83 (1.027)	4	9.15 (0.866)	1.58 (0.474)
Week 20	5	9.96 (0.902)	2.15 (1.154)	5	10.86 (1.459)	3.16 (1.249)
Week 22	5	9.90 (0.704)	2.09 (1.009)	5	11.02 (2.041)	3.32 (1.989)
Week 24	5	9.84 (0.826)	2.03 (1.035)	5	11.00 (1.933)	2.66 (1.570)
Week 28	5	9.78 (1.178)	1.97 (1.445)	5	10.94 (1.795)	3.24 (1.793)
Week 32	5	9.74 (1.119)	1.93 (1.477)	5	11.00 (2.001)	3.30 (1.796)
Week 36	5	9.90 (0.775)	2.09 (1.306)	5	10.62 (2.181)	2.92 (2.436)
Week 40	5	10.28 (0.963)	2.47 (1.371)	5	10.80 (2.141)	3.10 (2.334)
Week 44	5	10.06 (0.723)	2.25 (1.285)	5	10.48 (2.733)	2.78 (2.999)
Week 48	5	9.62 (0.432)	1.81 (1.033)	5	10.94 (2.497)	3.24 (2.549)

Abbreviations: CFB = change from baseline; ITT = intent-to-treat set; NA = not applicable; SD = Standard Deviation
a Eculizumab/pegcetacoplan group: Subjects who were randomized to the eculizumab group in the randomized controlled period received pegcetacoplan (APL-2) in addition to eculizumab for 4 weeks (Weeks 17-20) during the OLP, and then received APL-2 monotherapy.
Baseline is the average of measurements recorded before taking the first dose of Pegcetacoplan, which will include local and central lab values during the screening period.
This table summarizes data as observed with no imputation of missing data.
The normal range of central Hemoglobin (g/dL) for Female is [12, 16].
The normal range of central Hemoglobin (g/dL) for Male is [13.6, 18].
The normal range of local Hemoglobin (g/dL) is [11.2, 18].
Sources: M5.3.5.1.1-3 Japanese subpopulation report of Study APL2-302 Table 14.2.1.1.6.4.1.J

2.7.3.3.6.4.4.2　輸血回避割合（Week 48 時点）

日本人部分集団では、ペグセタコプラン単独投与期間中（ペグセタコプラン継続群 48 週間、エクリズマブ／ペグセタコプラン群 28 週間）に輸血を必要とした被験者はいなかった（APL2-302 試験日本人部分集団報告書 Table 14.2.2.5.2.1.J）。

2.7.3.3.6.4.4.3　網赤血球数（Week 48 時点）

日本人部分集団での治験期間別及び投与群別の網赤血球の実測値及びベースラインからの変化量は、APL2-302 試験日本人部分集団報告書 Table 14.2.3.5.4.1.J に示した。

無作為化投与期間中に日本人部分集団のペグセタコプラン群で認められた網赤血球数の減少は、Week 48 時点のペグセタコプラン継続群で持続していた。エクリズマブ／ペグセタコプラン群ではペグセタコプラン継続群と同程度の減少が Week 20 時点（非盲検導入投与期間の終了

時）から認められ、Week 48 まで持続した。日本人部分集団で認められたこれらの結果は全体集団の結果（図 2.7.3-9 及び図 2.7.3-10）と一貫していた。

日本人部分集団での Week 48 時点の網赤血球数のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）を以下に示す。

- ペグセタコプラン継続群（5 名）: –89.00（23.292）×10^9/L
- エクリズマブ／ペグセタコプラン群（5 名）: –114.00（42.190）×10^9/L

Week 48 時点の変化の幅が全体集団と比較して日本人部分集団でわずかに小さかった理由として、日本人部分集団のベースラインの網赤血球数が全体集団よりも低かったことが考えられた。

2.7.3.3.6.4.4.4　LDH 値（Week 48 時点）

日本人部分集団での治験期間別及び投与群別の LDH の実測値及びベースラインからの変化量は、APL2-302 試験日本人部分集団報告書 Table 14.2.4.5.4.1.J に示した。

日本人部分集団での Week 48 時点の LDH 値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）を以下に示す。

- ペグセタコプラン継続群（5 名）: –53.90（12.896）U/L
- エクリズマブ／ペグセタコプラン群（5 名）: –337.00（645.759）U/L

全体集団と比較して（第 2.7.3.2.1.8.9 項）、日本人部分集団での Week 48 時点の LDH の平均値は低く、ベースラインからの変化量は大きかった。

2.7.3.3.6.4.4.5　FACIT-Fatigue スコア（Week 48 時点）

日本人部分集団での治験期間別及び投与群別の FACIT-Fatigue スコアの実測値及びベースラインからの変化量は、APL2-302 試験日本人部分集団報告書 Table 14.2.5.5.4.1.J に示した。

無作為化投与期間中に日本人部分集団のペグセタコプラン群で認められた FACIT-Fatigue スコアの改善は、Week 48 時点のペグセタコプラン継続群で持続していた。エクリズマブ／ペグセタコプラン群ではペグセタコプラン継続群と同程度の改善が Week 20 時点（非盲検導入投与期間の終了時）から認められ、Week 48 まで持続した。日本人部分集団で認められたこれらの結果は全体集団の結果（図 2.7.3-13 及び図 2.7.3-14）と一貫していた。

日本人部分集団での Week 48 時点の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）を以下に示す。

- ペグセタコプラン継続群（5 名）: 3.60（10.359）
- エクリズマブ／ペグセタコプラン群（5 名）: 6.40（8.081）

Week 48 時点の FACIT-Fatigue スコアの平均値は日本人部分集団（ペグセタコプラン継続群 40.80、エクリズマブ／ペグセタコプラン群 44.40）と全体集団（ペグセタコプラン継続群 40.60、エクリズマブ／ペグセタコプラン群 42.52）間で同程度であったが、Week 48 時点の変化の幅が全体集団と比較して日本人部分集団で小さかった理由として、日本人部分集団のベースラインが全体集団よりも高かったことが考えられた。

2.7.3.3.6.4.4.6　間接型ビリルビン値（Week 48 時点）

日本人部分集団での治験期間別及び投与群別の間接型ビリルビンの実測値及びベースラインからの変化量は、APL2-302 試験日本人部分集団報告書 Table 14.2.6.3.4.1.J に示した。

無作為化投与期間中に日本人部分集団のペグセタコプラン群で認められた間接型ビリルビン値の低下は、Week 48 時点のペグセタコプラン継続群で持続していた。エクリズマブ／ペグセタコプラン群ではペグセタコプラン継続群と同程度の改善が Week 18 時点から認められ、Week 48 まで持続した。日本人部分集団で認められたこれらの結果は全体集団の結果（図 2.7.3-15 及び図 2.7.3-16）と一貫していた。

日本人部分集団での Week 48 時点の間接型ビリルビン値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）を以下に示す。

- ペグセタコプラン継続群（5 名）: −15.19（6.676）μmol/L
- エクリズマブ／ペグセタコプラン群（5 名）: −14.80（10.836）μmol/L

Week 48 時点の間接型ビリルビンの平均値は日本人部分集団（ペグセタコプラン継続群 10.50 μmol/L、エクリズマブ／ペグセタコプラン群 10.56 μmol/L）と全体集団（ペグセタコプラン継続群 10.46 μmol/L、エクリズマブ／ペグセタコプラン群 11.03 μmol/L）間で同程度であったが、Week 48 時点の変化の幅が全体集団と比較して日本人部分集団で小さかった理由として、日本人部分集団のベースラインが全体集団よりも低かったことが考えられた。

2.7.3.3.6.4.4.7　ハプトグロビン値（Week 48 時点）

日本人部分集団での治験期間別及び投与群別のハプトグロビンの実測値及びベースラインからの変化量は、APL2-302 試験日本人部分集団報告書 Table 14.2.8.3.4.1.J に示した。

日本人部分集団での Week 48 時点のハプトグロビン値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）を以下に示す。

- ペグセタコプラン継続群（5 名）: –0.018（0.2212）g/dL
- エクリズマブ／ペグセタコプラン群（5 名）: 0.064（0.1172）g/dL

日本人部分集団では、いずれの投与群でも Week 48 時点でハプトグロビン値のベースラインからの変化はなく、全体集団での結果と一貫していた（図 2.7.3-17 及び図 2.7.3-18）。

2.7.3.3.6.4.4.8　PK の結果

日本人部分集団での PK 解析対象集団を対象とした投与群別、試験期間ごとのペグセタコプラン濃度データの要約は、APL2-302 試験日本人部分集団報告書 Table 14.3.6.1.4.J に示した。PK 解析対象集団を対象としたベースライン及び Week 48 時点でのペグセタコプラン濃度の平均値（±標準偏差）を表 2.7.3-53 に示す。

日本人部分集団でのペグセタコプラン継続群の血清中ペグセタコプラン濃度の平均値（±標準偏差）は、Week 48 で 567.67（102.57）μg/mL であり、Week 48 までペグセタコプランの治療濃度が維持された。この結果は全体集団での結果と一貫していた（表 2.7.3-20）。

日本人部分集団でのエクリズマブ／ペグセタコプラン群では、非盲検投与期間のペグセタコプラン投与開始後 4 週間から 6 週間の間に定常状態に到達した。Week 48 時点で、エクリズマブ／ペグセタコプラン群の被験者の血清中ペグセタコプラン濃度の平均値（±標準偏差）は 710.00（120.20）μg/mL であり、ペグセタコプラン継続群と比較してわずかに高かった。

表 2.7.3-53　Week 48 時点のペグセタコプラン濃度（μg/mL）（APL2-302 試験：PK 解析対象集団、日本人部分集団）

Analysis visit	Time point	Statistics	Pegcetacoplan group (N = 5)	Eculizumab group (N = 5)
Baseline	Before dosing	n	5	5
		Mean (SD)	BLQ (NA)	BLQ (NA)
Week 48	Before dosing	n	3	3
		Mean (SD)	567.67 (102.569)	710.00 (120.204)

Abbreviations: BLQ = below the limit of quantitation (<10 μg/mL); NA = not applicable; OLP = open-label period; PK = pharmacokinetic.
Notes: Subjects were 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 14.3.6.1.4.J

2.7.3.3.6.4.4.9　PD の結果

本項では日本人部分集団のフローサイトメトリー及び補体マーカーの結果を示し、詳細は APL2-302 試験日本人部分集団報告書第 11.4 項に示した。全体集団の結果は第 2.7.3.2.1.8.18 項に示した。

PNH 赤血球のクローン分布

日本人部分集団のいずれの投与群でも Week 48 時点で、PNH タイプ I 赤血球（CD59 を欠損していない正常赤血球）及び PNH タイプ II 赤血球（CD59 を部分欠損している赤血球）はベースラインから減少し、PNH タイプ III 赤血球（CD59 を完全欠損している赤血球）は増加した（APL2-302 試験日本人部分集団報告書 Table 14.3.8.2.4.J）。この結果は、全体集団の結果と一貫していた。

日本人部分集団のいずれの投与群でも Week 48 時点で、PNH 赤血球のクローン分布の和（PNH タイプ II+III%）はベースラインから増加した（APL2-302 試験日本人部分集団報告書 Table 14.3.7.2.4.J）。この結果は、全体集団の結果と一貫していた。

赤血球への C3 沈着

日本人部分集団の Week 48 時点のオプソニン化 PNH タイプ II+III 赤血球割合のベースラインからの変化量は、いずれの投与群でも全体集団の結果と一貫していた（APL2-302 試験日本人部分集団報告書 Table 14.3.7.1.4.J）。

日本人部分集団の Week 48 時点の PNH 赤血球への C3 沈着のベースラインからの減少は、いずれの投与群でも全体集団の結果と一貫していた（APL2-302 試験日本人部分集団報告書 Table 14.3.8.1.4.J）。

PNH 顆粒球及び単球

日本人部分集団の Week 48 時点の PNH 顆粒球と単球の比率のベースラインからの変動は、いずれの投与群でも全体集団と比較して大きかった（APL2-302 試験日本人部分集団報告書 Table 14.3.8.3.4.J、Table 14.3.8.4.4.J）。

補体マーカー

日本人部分集団の Week 48 時点の C3 濃度及び CH50 値の結果は、いずれの投与群でも全体集団の結果と一貫していた。日本人部分集団の Week 48 時点の AH50 値のベースラインからの上昇は、ペグセタコプラン継続群では全体集団の結果と一貫していたが、エクリズマブ／ペグセタコプラン群では、全体集団とは異なりベースラインからのわずかな低下が認められた（APL2-302 試験日本人部分集団報告書 Table 14.3.7.3.4.J）。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　裏付け試験からの情報

エクリズマブを投与中の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を反復投与する第 Ib 相試験（APL-CP0514 試験）で早期臨床評価を実施した。最初に、ペグセタコプランの 1 日 1 回 5 mg（コホート 1）及び 30 mg（コホート 2）皮下投与を 28 日間評価した。健康被験者を対象とした単回漸増用量試験と反復漸増投与試験（第 Ib 相試験の最初のコホートと並行して実施した試験）の PK データにより、コホート 3 で 180 mg への増量が裏付けられた。

APL-CP0514 試験では、薬理活性のあるペグセタコプランの最低用量は 180 mg の 1 日 1 回皮下投与であった。ペグセタコプラン 270 mg の 1 日 1 回皮下投与により、有効性の改善が認められた。ペグセタコプラン 270 mg の 1 日 1 回皮下投与とエクリズマブの併用により、コホート 4 の全 6 名で血液パラメーター（ヘモグロビン値、LDH 値等）に臨床的に意味のある改善が認められた。治験期間中に 4 名がペグセタコプラン単独投与に移行し、このうち 3 名は血液学的効果を維持するために用量をさらに 360 mg/日へ増量する必要があった（3 名中 1 名では、さらに 440 mg/日相当への増量が必要であった）。

補体阻害薬の治療歴のない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 試験で、20 名にペグセタコプランを反復投与した。本試験でも、ペグセタコプラン 270 mg の 1 日 1 回皮下投与により、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有効性が示された。ペグセタコプラン 270 mg の 1 日 1 回皮下投与を 364 日間以上受けた被験者は 17 名であった。20 名中 3 名は、治験期間中に 270 mg/日から 360 mg/日へ増量する必要があった。

APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験（コホート 4）及び第 IIa 相 APL2-202 試験の累積データから、270 mg/日の用量でのペグセタコプラン単独投与により、多くの被験者（30 名中 22 名以上）で臨床的に意味のある反応が得られたことが示唆された。少数の被験者（30 名中 6 名）では、長期ペグセタコプラン単剤投与期間中に確実な臨床反応を維持するために 360 mg/日以上の用量が必要であった。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）が同じ用法及び用量でペグセタコプランを投与した他の大多数の被験者と比較して低かった。用量調節により、これらの被験者の曝露量及び臨床反応は改善された。

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

2.7.3.4.2　ピボタル試験からの情報

APL2-302 試験でのペグセタコプランの用法及び用量は 1080 mg 週 2 回であり、ペグセタコプラン単独投与中に LDH 値が ULN の 2 倍を超えた被験者に対して、1080 mg を 3 日毎に投与する用法及び用量への増量が可能であった。ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回投与した結果、16 週間の無作為化投与期間で全ての有効性の評価項目に改善が認められ（第 2.7.3.2.1.7 項）、Week 16 時点で認められた改善が Week 48 時点まで持続したことが示された。また、最初にエクリズマブ群に割り付けられて無作為化投与期間中に改善が認められなかった被験者（エクリズマブ／ペグセタコプラン群）でも、ペグセタコプランに切り替え後に改善が認められ、ペグセタコプラン継続群と同程度の改善が得られた（第 2.7.3.2.1.8 項）。さらに、日本人部分集団でも週 2 回のペグセタコプラン 1080 mg 投与後に全体集団と一貫した有効性の結果が得られ（第 2.7.3.3.6.4 項）、ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回投与した場合のペグセタコプランの濃度（曝露量）も全体集団での結果と一貫していた（第 2.7.3.3.6.4.4.8 項）。

APL2-302 試験全期間では、ペグセタコプランの投与を受けた 80 名中 15 名が 1080 mg を 3 日毎に投与する用法及び用量へ増量した。このうち 2 名は無作為化投与期間中、13 名は非盲検投与期間中の増量であった。増量した 15 名の 3 日毎の投与期間の中央値は約 67 日（7～337 日）であった。1080 mg を 3 日毎に投与された 15 名の多くに、共通して溶血、LDH 値の上昇、及び溶血前後のペグセタコプラン濃度の低値が認められた。3 日毎投与のベネフィットに関する被験者単位でのレビュー結果を以下に示す。

3 日毎投与のベネフィットを判定する際に以下の基準を考慮した。

- 最低 1 ヵ月間の 3 日毎投与及びその後のペグセタコプラン濃度の変化
- LDH 値低下の確認
- 3 日毎への投与増量後の溶血の消失及び／又は新たな事象発現なし
- 試験の完了

個々の被験者別の評価を表 2.7.3-54 及び表 2.7.3-55 に示す。15 名中 3 名では、3 日毎投与の投与期間が限られていたため、ベネフィットを評価することができなかった（各被験者の 3 日毎投与の投与期間は 6 日、15 日及び 28 日）。ベネフィットの評価が可能であった 12 名のうち、8 名に 3 日毎投与のベネフィットが認められた（表 2.7.3-54）。3 日毎投与でベネフィットが認められた 8 名のうち、7 名が APL2-302 試験を完了し、非盲検継続投与試験（APL2-307 試験）に移行し、3 日毎投与が継続された。8 名中 1 名（被験者番号 [redacted]）に 3 日毎投与を約 1.5 ヵ月間行った結果、ペグセタコプラン濃度の上昇及び LDH 値の改善が認められたが、その後本被験者はペグセタコプランと関連なしと判断された急性骨髄性白血病によりペグセタコプランの投与を中止した。

表 2.7.3-54 3 日毎投与でベネフィットが認められた被験者（APL2-302 試験）

Subject ID	Q3D duration (days)	LDH level following Q3D	Haemolysis status	Pegcetacoplan concentration following Q3D	Completion status
[redacted]	>30	Decreased	1st event resolved; 2nd event ongoing at the end of the study and resolved during extension study	Increased	Completed
[redacted]	>30	Decreased	No haemolysis TEAE reported	Increased	Discontinued because of AML
[redacted]	>30	Decreased	Resolved	Increased	Completed
[redacted]	>30	Decreased	Resolved	Increased	Completed
[redacted]	>30	Decreased	Event ongoing at the end of the study and resolved during extension study	Increased	Completed
[redacted]	>30	Decreased	Event ongoing at the end of the study and resolved during extension study	Increased	Completed
[redacted]	>30	Decreased	Resolved	Increased	Completed
[redacted]	>30	Decreased	Two events resolved; 3rd event ongoing at end of the study, resolved during the extension study	Fluctuated	Completed

Abbreviations: ID = identifier; LDH = lactate dehydrogenase; Q3D = every 3 days; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Listing 16.2.7.1.3

3 日毎投与でベネフィットが認められなかった 4 名のうち、3 名は溶血、ブレイクスルー溶血及び腸間膜虚血により投与を中止した。残りの 1 名はエクリズマブに加えてペグセタコプランの 3 日毎投与を受けるため、コンパッショネート・ユース・プログラムに移行した。4 名中 2 名では、3 日毎投与に至った溶血発現の前後でペグセタコプラン濃度の低下が認められなかったことから、ペグセタコプラン曝露量が少ないことが溶血の唯一の重要な危険因子ではない可能性が示唆された（表 2.7.3-55）。

表 2.7.3-55　3 日毎投与でベネフィットが認められなかった被験者（APL2-302 試験）

Subject ID	Q3D duration (days)	LDH level following Q3D	Haemolysis status	Pegcetacoplan concentration following Q3D	Completion status
[redacted]	>30	Remained high	Resolved	Decreased	Discontinued
[redacted]	>30	Fluctuated	Resolved	No change	Discontinued
[redacted]	>30	Fluctuated	Resolved	Decreased	Discontinued
[redacted]	>30 (eculizumab added on D148)	Fluctuated	Resolved	No change	Completed

Abbreviations: D = Day; ID = identifier; LDH = lactate dehydrogenase; Q3D = every 3 days.
Source: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Listing 16.2.7.1.3

ペグセタコプラン 1080 mg を 3 日毎に投与する用法及び用量へ増量した 15 名では、抗ペグセタコプランペプチド抗体陰性であった（第 2.7.2.4.1.2 項）。安全性プロファイルは、ペグセタコプランの増量をした被験者と週 2 回投与を継続した被験者間で類似していた（第 2.7.4.7.1 項）。

2.7.3.4.3　母集団 PK モデル及び曝露－反応モデルからの情報

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、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者にペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与したときの曝露量は、270 mg 及び 360 mg をそれぞれ 1 日 1 回皮下投与したときに予想される曝露量の中間になることが確認された。

ヘモグロビン値に関する曝露－反応モデル（M5.3.5.3.2 APL-EX20-CP-003）は、第 III 相試験でのペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回の投与がヘモグロビン値を改善するのに有効な用法及び用量であるという仮説を裏付けている。定常状態の血清中ペグセタコプラン濃度では、ヘモグロビン値に対して予測される最大反応の 99%以上が得られると予測された。LDH 値に関する曝露－反応モデルも、第 III 相試験でのペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回の投与が LDH 値を改善するのに有効な用法及び用量であるという仮説を裏付けている。定常状態の血清中ペグセタコプラン濃度では、エクリズマブの治療歴に関わらず、LDH 値に対して予測される最大反応の 95%以上が得られると予測された。

2.7.3.4.4　結論

ピボタル試験（APL2-302 試験）の結果より、1080 mg 週 2 回の用法及び用量は多くの発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の臨床ニーズを満たすことが示された。ピボタル試験の日本人部分集団の結果も全体集団の結果と一貫していた。

また、LDH 値の上昇のため、ペグセタコプラン 1080 mg を 3 日毎に投与する用法及び用量へ増量し、ベネフィットの評価が可能であった 12 名のうち 8 名にベネフィットが認められた。増量の選択肢は、ペグセタコプランを投与された患者の一部で認められる可能性のある LDH 値の上

昇をコントロールするために設け、増量により発作性夜間ヘモグロビン尿症の症状の管理を一部の患者で向上できると考えた。

このため、日本人患者に対するペグセタコプランの推奨用法及び用量をペグセタコプラン1080 mg 週 2 回投与とし、ペグセタコプラン単独投与中に LDH 値が ULN の 2 倍を超えた場合は、ペグセタコプラン 1080 mg を 3 日毎に投与する用法及び用量へ増量することは妥当であると考えた。本用法及び用量は、欧州連合、米国、英国及びオーストラリアで承認された用法・用量と同一である。

2.7.3.5　効果の持続、薬耐性

APL2-302 試験の無作為化投与期間では、治療後早い時期に有効性が認められ、16 週間にわたり有効性及び PD の評価項目の多くで有効性が持続した。裏付け 3 試験（APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験）の治験期間は APL2-302 試験よりも長く、ペグセタコプランの有効性が APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験では 1 年間、APL-CP0514 試験では約 2 年間持続したことが裏付けられた。さらに、APL2-302 試験の 48 週間のデータから、無作為化投与期間で認められた効果が 48 週間にわたって持続し、最長 48 週間有効性が持続することが裏付けられた［APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）参照］。したがって、ペグセタコプランの有効性の経時的な低下及び効果への耐性を示すエビデンスはない。表 2.7.3-56 に示したデータから、有効性の重要な評価項目の改善が長期間持続することが示された。

全試験で抗ペグセタコプランペプチド抗体が検出された頻度は低く、検出された場合も抗体価は低かった。APL2-302 試験では、導入投与期間中に全ての被験者に対してペグセタコプランを 4 週間皮下投与した。無作為化投与期間に抗ペグセタコプランペプチド抗体が陽性であったペグセタコプラン群の被験者はいなかった。エクリズマブ群に割り付けた 2 名が無作為化投与期間の Week 16 時点で陽性を示したが、抗体価は低かった（いずれの被験者も 1:10）。これら 2 名の無作為化投与期間の Week 16 時点の血清検体で中和能力を検査した結果、中和抗体アッセイで陽性が確認された。しかし、これらの被験者でペグセタコプランの全身曝露の減少傾向及び臨床的有効性の低下傾向はいずれも認められなかった。非盲検投与期間では、いずれの投与群でも陽性の被験者はいなかった。追跡調査来院時に抗薬物抗体検査のために、APL2-302 試験でのペグセタコプランの皮下投与後（最長 296 日間）に治験薬投与を中止した 8 名から検体を採取した。これらの 8 名の追跡調査来院時の検体は全て陰性であった。

同様に、投与前に採取した検体から抗 PEG 抗体が検出された被験者の割合が高かったが、治験薬投与下での抗 PEG 抗体反応の発現又は増強の割合は低かった。多くの場合、投与前の抗 PEG 抗体は一過性のものであった。

上記に要約した免疫原性試験に関する現在利用可能なデータから、中和抗体反応を含む抗薬物抗体反応の発現により、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及ぼす明らかな影響はいずれもないことが示唆された。

表 2.7.3-56　有効性の持続に関する結果（Day 336、Day 365 及び Day 729 時点）

Study	302[a] peg/peg	302[a] ecu/peg	202[b]	204[b]	CP0514[c]	302[a] peg/peg	302[a] ecu/peg	202[b]	204[b]	CP0514[c]
	Hb (g/dL)					ARC (10^9/L)				
Baseline, mean (SD)	8.69 (1.08)	8.68 (0.89)	7.73 (0.86)	8.38 (1.83)	8.78 (1.41)	217.52 (74.96)	216.15 (69.14)	238.3 (91.01)	194.9 (62.16)	333.93 (121.21)
Day 336 (Week 48)/ 365, n Mean (SD) Mean CFB (SD)	33 11.30 (1.77) 2.47 (1.72)	30 11.57 (2.21) 2.93 (2.09)	4 13.00 (2.24) 5.27 (1.88)	17 12.14 (2.00) 3.68 (2.69)	3 11.97 (0.67) 2.47 (1.72)	31 79.95 (26.77) −135.64 (67.90)	29 94.02 (50.06) −128.22 (59.60)	4 94.0 (26.87) –144.3 (98.51)	17 96.4 (33.36) –105.9 (70.28)	2 74.60 (13.00) –254.45 (34.15)
Day 729, n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	NA	NA	NA	3 11.50 (0.51) 2.63 (1.90)	NA	NA	NA	NA	3 82.67 (31.02) –239.40 (48.97)
	LDH (U/L)					FACIT-Fatigue Scale score				
Baseline, mean (SD)	257.48 (97.65)	308.64 (284.84)	2548.8 (631.12)	2388.8 (1014.13)	280.2 (131.05)	32.16 (11.38)	31.55 (12.51)	40.5 (4.04)	34.6 (10.56)	32.50 (11.041)
Day 336 (Week 48)/ 365, n Mean (SD) Mean CFB (SD)	33 222.67 (141.09) −41.53 (153.68)	30 224.08 (133.52) −105.27 (315.59)	4 226.0 (26.97) –2322.8 (635.41)	17 306.5 (324.67) –2105.2 (1078.79)	3 157.7 (14.84) –54.0 (27.62)	30 40.60 (10.12) 10.14 (9.06)	29 42.52 (8.67) 9.62 (10.34)	4 47.0 (2.45) 6.5 (5.45)	17 42.5 (8.47) 7.1 (11.09)	3 45.33 (7.02) 10.33 (7.51)
Day 729, n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	NA	NA	NA	4 249.0 (89.45) 39.3 (98.49)	NA	NA	NA	NA	4 45.25 (4.11) 9.00 (7.53)

Study	302[a] peg/peg	302[a] ecu/peg	202[b]	204[b]	CP0514[c]	302[a] peg/peg	302[a] ecu/peg	202[b]	204[b]	CP0514[c]
	Total bilirubin (µmol/L)					Haptoglobin (g/L)				
Baseline, mean (SD)	42.52 (31.47)	40.51 (26.64)	30.85 (16.29)	42.6 (25.59)	32.78 (7.76)	0.14 (0.13)	0.13 (0.12)	0.10 (0.00)	0.043 (0.0134)	0.107 (0.24)
Day 336 (Week 48)/ 365, n Mean (SD) Mean CFB (SD)	33 13.61 (8.94) −28.09 (26.08)	30 14.91 (7.90) −27.44 (22.42)	4 9.33 (8.21) –21.53 (8.36)	17 13.9 (5.62) –29.9 (24.34)	3 8.55 (5.13) –23.94 (6.17)	27 0.16 (0.20) 0.01 (0.24)	26 0.14 (0.14) 0.02 (0.09)	4 0.18 (0.15) 0.08 (0.15)	17 0.11 (0.12) 0.07 (0.12)	3 0.070 (0.052) –0.133 (0.312)
Day 729, n Mean (SD) Mean CFB (SD)	NA	NA	NA	NA	4 8.55 (2.79) –27.36 (4.63)	NA	NA	NA	NA	4 0.155 (0.110) 0.000 (0.343)

Abbreviations: ARC = absolute reticulocyte count; CFB = change from baseline; ecu = eculizumab; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; LDH = lactate dehydrogenase; NA = not applicable; OLP = open-label period; peg = pegcetacoplan; RCP = randomized controlled period.

a) Study duration was 16 weeks (RCP) followed by an additional 32-week OLP. Dosage could be increased to 1080 mg every 3 days if clinically indicated. The pegcetacoplan/pegcetacoplan group included subjects who were randomly assigned to pegcetacoplan monotherapy in the RCP and continued with pegcetacoplan monotherapy in the OLP (pegcetacoplan monotherapy = 48 weeks). The eculizumab/pegcetacoplan group included subjects who were randomly assigned to eculizumab monotherapy in the RCP and then received eculizumab + pegcetacoplan for 4 weeks (Week 17 through Week 20; the OLRI period), followed by pegcetacoplan monotherapy until the end of the study (pegcetacoplan monotherapy = 28 weeks). For Study APL2-302, the 48-week study endpoint (Day 336) is equivalent to Day 365 with other studies.
b) Study duration was up to 365 days. Dosage could be increased to 360 mg/d if clinically indicated. Subjects were naive to C5 inhibitor treatment.
c) Study duration was 2 years. Dosage could be increased to 360 mg/d if clinically indicated. Subjects remained anemic despite treatment with eculizumab. For this study, the following weeks were equivalent to each time point in days: 17, 53, and 105. At Study Days 113 and 365, all subjects remained on eculizumab cotreatment. Dosage reductions had occurred for 1 subject at Study Day 240. At Day 729, all subjects were receiving pegcetacoplan monotherapy.

Source: M5.3.5.2.1 APL2-202 CSR Table 14.2.3, Table 14.2.1, Table 14.2.2, Table 14.2.4, Table 14.2.5, Table 14.2.6; M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Table 14.2.1.1, Table 14.2.2.1, Table 14.2.3.1, Table 14.2.4.1, Table 14.2.5.1, Table 14.2.6.1; M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR Table 14.2.3.1, Table 14.2.4.1, Table 14.2.5.1, Table 14.2.6.1, Table 14.2.7.1, Table 14.2.1; M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.2.1.1.6.4.1, Table 14.2.3.5.4.1, Table 14.2.4.5.4.1, Table 14.2.5.5.4.1, Table 14.2.7.3.4.1, Table 14.2.8.3.4.1

2.7.3.6　考察

発作性夜間ヘモグロビン尿症は、血管内溶血及び血管外溶血の稀な慢性疾患であり、治療しなければ死に至る可能性がある疾患である。現在使用できる唯一の治療薬である C5 阻害薬を使用して LDH 値の改善を指標とした血管内溶血を制御することにより、生存率及び転帰が向上する。しかし、C5 阻害薬では血管外溶血を制御できず、血管内溶血も完全に制御するわけではない。C5 阻害薬で治療中の患者の多くは、持続性貧血や網状赤血球増加症などの疾患活動性の重要なマーカーの異常が継続している。一部の患者では LDH 高値も継続しており、血管内溶血の制御不良が示唆される。また、C5 阻害薬で治療中の患者には濃厚赤血球の輸血の必要性が継続しており、疲労の症状が認められる（DeZern et al. 2013）。このため、血管内溶血と血管外溶血の両方に対処することにより、発作性夜間ヘモグロビン尿症をより完全に管理する新たな治療法に対する高いニーズがある。

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

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

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

グセタコプラン群で、ヘモグロビン値安定化（ペグセタコプラン群 85%、エクリズマブ群 15%、以下同順）、ヘモグロビン値正常化（34%、0%）及び網赤血球数正常化（78%、3%）を達成した被験者の割合が高かったことにより裏付けられた。また、FACIT-Fatigue スコアでは、ペグセタコプラン群で臨床的に意味のある改善（3 以上改善）を達成した被験者の割合が高かった（73%、0%）（Cella et al. 2002）。

APL2-302 試験の Week 48 時点のデータから、ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回皮下投与することで、Week 16 時点で認められた治療効果（ヘモグロビン値、輸血回避割合、網赤血球数及び間接ビリルビン値の改善、並びに LDH 値コントロールの向上）が持続することが示された。特に、ペグセタコプラン単独投与の期間が異なっていたにも関わらず（ペグセタコプラン継続群 48 週間、エクリズマブ／ペグセタコプラン群 28 週間）、投与群間で同程度のベネフィットが 48 週間の治験終了時点で認められた。無作為化投与期間中のエクリズマブ投与では臨床的ベネフィットが認められなかったエクリズマブ／ペグセタコプラン群の被験者にペグセタコプラン投与を再開したところ、再開直後に改善が認められ、ベネフィットが Week 48 まで持続した。FACIT-Fatigue スコアの改善は、ペグセタコプラン継続群及びエクリズマブ／ペグセタコプラン群のいずれの投与群でも Week 48 まで持続し、ベースラインからの変化量はそれぞれ 10.14 及び 9.62 であった。一般的に、FACIT-Fatigue スコアが 3 上昇すれば、臨床的に意味のある改善であると考えられている（Cella et al. 2002）。いずれの投与群でも、エクリズマブと比較してペグセタコプランで転帰が良好であることは、日本人部分集団解析を含め、全ての層別及び部分集団別の解析で認められており、結果の頑健性が裏付けられた。

第 2.7.3.3.5.1.10 項に示した PD 及びフローサイトメトリーのデータは、臨床所見の裏付けとなる作用機序を示している。これらのデータから、ペグセタコプランが補体システムを C3 レベルで阻害して PNH 赤血球への C3d 沈着を減らし、補体を介した破壊から PNH 赤血球を保護することが示された。また、これらの結果と APL2-302 試験の日本人部分集団での結果の一貫性が概ね確認された。

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