目次

2.7.4　臨床的安全性 9
2.7.4.1　医薬品への曝露 9
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
2.7.4.1.1.1　安全性データの評価対象試験及び解析方法 9
2.7.4.1.1.2　安全性評価の概要 16
2.7.4.1.1.3　薬理学的クラス効果 17
2.7.4.1.1.4　ヒトでの安全性に関連する非臨床データ 21
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 22
2.7.4.1.3　被験者の内訳及び人口統計学的特性及びその他の特性 23
2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性及びベースライン特性 23
2.7.4.1.3.2　被験者の内訳 26
2.7.4.2　有害事象 29
2.7.4.2.1　有害事象の解析 29
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象 32
2.7.4.2.1.2　治験薬と関連のある TEAE 48
2.7.4.2.1.3　死亡 59
2.7.4.2.1.4　その他の重篤な有害事象 60
2.7.4.2.1.5　その他の重要な有害事象 67
2.7.4.2.1.6　注目すべき有害事象 70
2.7.4.2.2　ペグセタコプランの投与中止又は試験中止に至った有害事象、致死的な重篤な有害事象及び治験薬と関連のある重篤な有害事象の記述 90
2.7.4.2.2.1　APL2-302 試験 91
2.7.4.2.2.2　APL-CP0514 試験 92
2.7.4.2.3　発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした継続中の試験の安全性データ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点） 92
2.7.4.2.3.1　APL2-307 試験 92
2.7.4.2.4　その他の全身投与試験の重篤な有害事象（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点） 94
2.7.4.2.4.1　温式抗体自己免疫性溶血性貧血又は寒冷凝集素症患者を対象とした試験 94
2.7.4.2.4.2　IgA 腎症、ループス腎炎、原発性膜性糸球体腎炎及び C3 腎患者を対象とした試験（201 試験）、筋萎縮性側索硬化症患者を対象とした試験（206 試験） 96
2.7.4.3　臨床検査値の評価 98
2.7.4.3.1　血液学的検査 99
2.7.4.3.1.1　APL2-302 試験 99
2.7.4.3.1.2　APL2-202 試験 103
2.7.4.3.1.3　APL2-CP-PNH-204 試験 103
2.7.4.3.1.4　APL-CP0514 試験 103
2.7.4.3.1.5　APL2-308 試験 104

2.7.4.3.1.6　血液学的検査パラメータの要約 106
2.7.4.3.2　生化学検査 113
2.7.4.3.2.1　APL2-302 試験 113
2.7.4.3.2.2　APL2-202 試験 116
2.7.4.3.2.3　APL2-CP-PNH-204 試験 116
2.7.4.3.2.4　APL-CP0514 試験 117
2.7.4.3.2.5　APL2-308 試験 117
2.7.4.3.2.6　生化学検査パラメータの概要 120
2.7.4.3.3　尿検査 128
2.7.4.3.3.1　APL2-302 試験 128
2.7.4.3.3.2　APL2-202 試験 128
2.7.4.3.3.3　APL2-CP-PNH-204 試験 129
2.7.4.3.3.4　APL-CP0514 試験 129
2.7.4.3.3.5　APL2-308 試験 129
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 129
2.7.4.4.1　バイタルサイン 130
2.7.4.4.1.1　APL2-302 試験 130
2.7.4.4.1.2　APL2-202 試験 132
2.7.4.4.1.3　APL2-CP-PNH-204 試験 132
2.7.4.4.1.4　APL-CP0514 試験 133
2.7.4.4.1.5　APL2-308 試験 133
2.7.4.4.1.6　バイタルサインの要約 133
2.7.4.4.2　身体的検査所見 136
2.7.4.4.2.1　APL2-302 試験 136
2.7.4.4.2.2　APL2-202 試験 136
2.7.4.4.2.3　APL2-CP-PNH-204 試験 136
2.7.4.4.2.4　APL-CP0514 試験 137
2.7.4.4.2.5　APL2-308 試験 137
2.7.4.4.3　心電図所見 137
2.7.4.4.3.1　APL2-302 試験 137
2.7.4.4.3.2　APL2-202 試験 138
2.7.4.4.3.3　APL2-CP-PNH-204 試験 139
2.7.4.4.3.4　APL-CP0514 試験 139
2.7.4.4.3.5　APL2-308 試験 139
2.7.4.4.4　免疫原性 140
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 142
2.7.4.5.1　内因性要因 142
2.7.4.5.1.1　日本人部分集団解析 142

2.7.4.5.1.2　その他の内因性要因 156
2.7.4.5.2　外因性要因 157
2.7.4.5.3　薬物相互作用 157
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 158
2.7.4.5.5　過量投与 159
2.7.4.5.6　薬物乱用 159
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 159
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 160
2.7.4.5.9　臨床検査干渉 160
2.7.4.6　市販後データ 160
2.7.4.7　考察 160
2.7.4.7.1　APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験による安全性評価 160
2.7.4.7.1.1　臨床検査及び免疫原性の結果 162
2.7.4.7.2　実施中の全身投与試験の安全性データ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点） 163
2.7.4.7.3　結論 163
2.7.4.8　付録 164
2.7.4.8.1　安全性の評価に用いた臨床試験の一覧 164
2.7.4.8.2　死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者の一覧 172
2.7.4.8.3　追加解析表 200
2.7.4.8.3.1　APL2-302 試験 201
2.7.4.8.3.2　APL2-307 試験 293
2.7.4.8.3.3　APL2-CP-AIHA-208 試験 308
2.7.4.8.3.4　APL2-201 試験 324
2.7.4.8.3.5　APL2-206 試験 331
2.7.4.8.4　継続中の全身投与試験の叙述 338

表目次

表 2.7.4-1　APL2-302 試験の投与群 10
表 2.7.4-2　APL2-308 試験の投与群 11
表 2.7.4-3　APL2-307 試験の概要 13
表 2.7.4-4　その他の全身投与試験（APL2-CP-AIHA-208 試験、APL2-201 試験、 APL2-206 試験）の概要 14
表 2.7.4-5　発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象としたエクリズマブ及びラブリズマブの試験で最もよく見られた有害事象 （C04-001 試験、ALXN1210-PNH-301 試験、ALXN1210-PNH-302 試験） 19

表 2.7.4-6　発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした臨床試験（継続中の試験を含む）及びその他の全身投与試験でのペグセタコプランの曝露状況（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）　22
表 2.7.4-7　被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性（APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験）　24
表 2.7.4-8　被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性（APL2-308 試験）　26
表 2.7.4-9　被験者の内訳（APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験）　28
表 2.7.4-10　被験者の内訳（APL2-308 試験）　29
表 2.7.4-11　有害事象の概要（APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験）　30
表 2.7.4-12　有害事象の概要（APL2-308 試験：無作為化治療期間、安全性解析対象集団）　32
表 2.7.4-13　いずれかの投与群で被験者の 5%以上に発現した TEAE（APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験）　36
表 2.7.4-14　いずれかの投与群で被験者の 5%以上に発現した TEAE（APL2-308 試験：無作為化治療期間、安全性解析対象集団）　47
表 2.7.4-15　治験薬と関連のある TEAE（APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験）　49
表 2.7.4-16　ペグセタコプランと関連のある TEAE（APL2-308 試験：安全性解析対象集団）　58
表 2.7.4-17　重篤な有害事象（APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験）　63
表 2.7.4-18　重篤な有害事象（APL2-308 試験：無作為化治療期間、安全性解析対象集団）　67
表 2.7.4-19　注射部位反応の要約（APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験）　72
表 2.7.4-20　注射部位反応の要約（APL2-308 試験：安全性解析対象集団）　74
表 2.7.4-21　SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE の要約（APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験）　78
表 2.7.4-22　SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE の要約（APL2-308 試験：無作為化治療期間、安全性解析対象集団）　82
表 2.7.4-23　SMQ「溶血性障害」の TEAE の要約（APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験）　86
表 2.7.4-24　SMQ「溶血性障害」の TEAE の要約（APL2-308 試験：安全性解析対象集団）　87
表 2.7.4-25　APL2-307 試験で 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに発現した重篤な有害事象　93
表 2.7.4-26　APL2-CP-AIHA-208 試験において発現した重篤な有害事象　95

表 2.7.4-27　APL2-201 試験で 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに発現した重篤な有害事象 97
表 2.7.4-28　APL2-206 試験で 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに発現した重篤な有害事象 98
表 2.7.4-29　注目すべき血液学的検査パラメータのベースライン値及びベースラインからの変化量（Week 16、Week 48）　（APL2-302 試験：安全性解析対象集団） 100
表 2.7.4-30　注目すべき血液学的検査パラメータのベースライン値及びベースラインからの変化量（Week 26）（APL2-308 試験：安全性解析対象集団） 104
表 2.7.4-31　血液学的検査パラメータの平均値及び平均値のベースラインからの変化量（APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験） 107
表 2.7.4-32　注目すべき生化学検査パラメータのベースライン値及びベースラインからの変化量（Week 16、Week 48）（APL2-302 試験：安全性解析対象集団） 114
表 2.7.4-33　個々の臨床的に意味のある生化学検査値異常　（APL2-CP-PNH-204 試験コホート 2：安全性解析対象集団） 116
表 2.7.4-34　注目すべき生化学検査パラメータの測定値及びベースラインからの変化量（Week 26）（APL2-308 試験：安全性解析対象集団） 118
表 2.7.4-35　生化学検査パラメータの平均値及びベースラインからの変化量（APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、 APL-CP0514 試験） 121
表 2.7.4-36　バイタルサインのベースライン時及びベースラインからの変化量の投与群別の要約（Day 1、Week 16、Week 48）（APL2-302 試験：安全性解析対象集団） ... 131
表 2.7.4-37　バイタルサインの平均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） 134
表 2.7.4-38　個々の臨床的に意味のある身体的検査の異常所見　（APL2-CP-PNH-204 試験コホート 2：安全性解析対象集団） 136
表 2.7.4-39　抗ペグセタコプランペプチド抗体及び中和抗体の分析結果の要約 140
表 2.7.4-40　日本人部分集団で報告された TEAE（APL2-302 試験：安全性解析対象集団） 144
表 2.7.4-41　日本人部分集団で報告された治験薬と関連のある TEAE（APL2-302 試験：安全性解析対象集団） 148
表 2.7.4-42　日本人部分集団で報告された重篤な有害事象（APL2-302 試験：安全性解析対象集団） 151
表 2.7.4-43　日本人部分集団で報告された注目すべき有害事象の概要（APL2-302 試験：安全性解析対象集団） 153
表 2.7.4-44　安全性の評価に用いた臨床試験の一覧 165
表 2.7.4-45　死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（APL2-302 試験、16 週） 173
表 2.7.4-46　死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（APL2-302 試験、48 週） 178
表 2.7.4-47　死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（APL2-202 試験） 189

表 2.7.4-48　死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（APL2-CP-PNH-204 試験）……190
表 2.7.4-49　死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（APL-CP0514 試験）……193
表 2.7.4-50　死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（APL2-308 試験）……197
表 2.7.4-51　ペグセタコプランの曝露状況（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）……200
表 2.7.4-52　無作為化投与期間又は非盲検投与期間のペグセタコプラン用量漸増の有無による TEAE の概要　（APL2-302 試験：安全性解析対象集団）……201
表 2.7.4-53　無作為化投与期間又は非盲検投与期間のペグセタコプラン用量漸増の有無による TEAE（APL2-302 試験：安全性解析対象集団）……204
表 2.7.4-54　無作為化投与期間又は非盲検投与期間の最初のペグセタコプラン用量漸増中又は漸増後に発現した TEAE の一覧　（APL2-302 試験：安全性解析対象集団）　231
表 2.7.4-55　全治験期間のペグセタコプラン単独投与群の被験者の 2%以上で発現した TEAE の発現時期（3 ヵ月毎）（APL2-302 試験：安全性解析対象集団）……254
表 2.7.4-56　年齢（65 歳以下、65 歳超）による TEAE の部分集団解析（APL2-302 試験：安全性解析対象集団）……257
表 2.7.4-57　人種（アジア人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、白人、報告なし、その他）による TEAE の部分集団解析　（APL2-302 試験：安全性解析対象集団）……265
表 2.7.4-58　性別（男性、女性）による TEAE の部分集団解析（APL2-302 試験：安全性解析対象集団）……285
表 2.7.4-59　有害事象により中止した被験者の一覧（APL2-307 試験：安全性解析対象集団）……293
表 2.7.4-60　重篤な有害事象の一覧（APL2-307 試験：安全性解析対象集団）……295
表 2.7.4-61　重篤な有害事象（APL2-307 試験：安全性解析対象集団）……305
表 2.7.4-62　治験薬と関連のある重篤な有害事象（APL2-307 試験：安全性解析対象集団）……307
表 2.7.4-63　重篤な有害事象の一覧（APL2-CP-AIHA-208 試験：安全性解析対象集団）……308
表 2.7.4-64　有害事象により中止した被験者の一覧（APL2-CP-AIHA-208 試験：安全性解析対象集団）……312
表 2.7.4-65　治験薬と関連のある重篤な有害事象（APL2-CP-AIHA-208 試験：安全性解析対象集団）……321
表 2.7.4-66　重篤な有害事象（APL2-CP-AIHA-208 試験：安全性解析対象集団）……322
表 2.7.4-67　重篤な有害事象の一覧（APL2-201 試験：安全性解析対象集団）……324
表 2.7.4-68　有害事象により中止した被験者の一覧（APL2-201 試験：安全性解析対象集団）……326
表 2.7.4-69　治験薬と関連のある重篤な有害事象（APL2-201 試験：安全性解析対象集団）……329
表 2.7.4-70　重篤な有害事象（APL2-201 試験：安全性解析対象集団）……330
表 2.7.4-71　全ての有害事象の一覧（APL2-206 試験：安全性解析対象集団）……331

表 2.7.4-72　重篤な有害事象の一覧（APL2-206 試験：安全性解析対象集団）..... 334
表 2.7.4-73　有害事象により中止した被験者の一覧（APL2-206 試験：安全性解析対象集団）
..... 335
表 2.7.4-74　治験薬と関連のある重篤な有害事象（APL2-206 試験：安全性解析対象集団）
..... 336
表 2.7.4-75　重篤な有害事象（APL2-206 試験：安全性解析対象集団）..... 337

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AH50	alternative complement pathway hemolytic activity	代替経路補体活性
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALS	amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
ICH	International Council for Harmonisation (of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)	医薬品規制調和国際会議
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MAC	membrane attack complex	膜侵襲複合体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion-transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
PCS	potentially clinically significant	臨床的に意味がある可能性のある
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PD	pharmacodynamic	薬力学
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PT	preferred term	基本語
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
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TEAE	Treatment emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性データの評価対象試験及び解析方法

2.7.4.1.1.1.1　発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした臨床試験

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象としたピボタル試験 1 試験［APL2-302（Pegasus）試験］及びこれを裏付ける臨床試験 3 試験（APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験）で、ペグセタコプランの臨床的安全性及び有効性が示された。本 2.7.4 項では、APL2-302 試験の非盲検投与期間のデータを含め、これらの試験で得られた全ての有害事象、関連する臨床検査、バイタルサイン、及び心電図を含む完全な安全性解析結果を提示する。また、参考資料である APL2-308 試験（治験総括報告書のデータベースロック日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の結果も各項に記載する。

その他に、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開発プログラムには、成人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした 1 試験（APL2-307 試験）を含めた。本試験は継続中であり、本承認申請時には治験依頼者の安全性データベースに収集された APL2-307 試験の安全性データ（重篤な有害事象、治験薬と関連のある重篤な有害事象、死亡、及び有害事象による中止）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）を提示する。

治験デザイン：

- APL2-302（Pegasus）試験［M5.3.5.1.1-1（16 週中間報告書）、M5.3.5.1.1-2（48 週最終報告書）］：国際共同、前向き、無作為化、多施設共同、非盲検、実薬対照、第 III 相試験であり、完了した。本治験の目的は、エクリズマブ治療にも関わらず、ヘモグロビン値が 10.5 g/dL 未満である 18 歳以上の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者にペグセタコプランの反復皮下投与（1080 mg を週 2 回又は 3 日毎）したときの、単剤療法としての安全性及び有効性を確認することであった。本治験の投与期間は、導入投与期間（4 週間）、無作為化投与期間（16 週間）及び非盲検投与期間（32 週間）とした。
- APL2-202（Palomino）試験（M5.3.5.2.1）：非盲検、反復投与、第 IIa 相試験であり、完了した。この試験の目的は、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（270～360 mg/日）を反復皮下投与したときの安全性、忍容性、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-CP-PNH-204（Paddock）試験（M5.3.5.2.2）：非盲検、反復漸増投与、第 Ib 相試験であり、完了した。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にペグセタコプラン（180～360 mg/日）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 を評価することであった。治験期間は約 1 年間であった。
- APL-CP0514（Pharoah）試験（M5.3.3.2.1）：非盲検、前向き、非無作為化、単回及び反復漸増投与、第 I 相試験であり、完了した。本治験の目的は、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（25～360 mg/日）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。

- APL2-308（Prince）試験（M5.3.5.4.1）：多施設共同、無作為化、非盲検、対照、第 III 相比較試験であり、完了した。本治験の目的は、18 歳以上でスクリーニング前 3 ヵ月以内にエクリズマブ又は他の補体 C5（C5）阻害薬による治療を受けていない発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象に、ペグセタコプラン反復皮下投与（1080 mg を週 2 回又は 3 日毎）の有効性及び安全性を標準治療（補体阻害薬は除く）と比較評価することであった。本治験には、スクリーニング期間（最大 4 週間）、無作為化治療期間（26 週間）及び安全性追跡調査期間（8 週間）の 3 つの期間が含まれた。また、無作為化治療期間完了後（無作為化治療後期間）、数名の被験者が新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックによる事務手続きの遅延のため、Week 26 の後に継続試験（APL2-307 試験）への移行を待機する間本治験に残留し、最初に割り付けられた治療（ペグセタコプラン又は標準治療）を継続した。
- APL2-307 試験［M5.3.5.4.2（治験実施計画書］）：多施設共同、非盲検、非無作為化、継続投与試験であり、継続中である。本治験の目的は、過去にペグセタコプランの治験に参加した発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象に、ペグセタコプランの長期安全性及び有効性を確立することである。治験期間は 4 年間又は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臨床開発プログラムが終了するまでとした。

本申請で有効性及び安全性データを評価した APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL-CP0514 試験の治験デザイン、対象患者集団及び治験薬の投与レジメンを含めた詳細を第 2.7.3.2 項に示した。現在継続中の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした APL2-307 試験の詳細は第 2.7.4.1.1.1.2 項に示した。本 2.7.4 項で記述した APL2-302 試験及び APL2-308 試験の投与群を表 2.7.4-1 及び表 2.7.4-2 に示す。

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臨床開発プログラムで安全性の評価に用いた全ての臨床試験の概要を表 2.7.4-44 に示す。

表 2.7.4-1　APL2-302 試験の投与群

投与群又は試験群の名称	投与群の説明	評価対象期間
ペグセタコプラン+エクリズマブ群（80 名）	導入投与期間（無作為化投与期間の導入期間及び非盲検導入投与期間）にペグセタコプランとエクリズマブ両方の投与を受けた被験者	導入投与期間の TEAE を評価した。
ペグセタコプラン群（41 名）	無作為化投与期間でペグセタコプラン単独投与群に無作為割付けされ、ペグセタコプランを 16 週間単独投与した被験者	無作為化投与期間のペグセタコプラン単独投与中に発現した TEAE を評価した。

投与群又は試験群の名称	投与群の説明	評価対象期間
エクリズマブ群（39 名）	無作為化投与期間でエクリズマブ単独投与群に無作為割付けされ、エクリズマブを 16 週間単独投与した被験者	無作為化投与期間のエクリズマブ単独投与中に発現した TEAE を評価した。
ペグセタコプラン継続群（41 名）	無作為化投与期間にペグセタコプラン単独投与群に無作為化割付され、非盲検投与期間にペグセタコプランの単独投与を継続し、合計 48 週間のペグセタコプランの単独投与を受けた被験者	-
エクリズマブ／ペグセタコプラン群（39 名）	無作為化投与期間にエクリズマブ単独投与群に無作為化割付され、4 週間（Week 17～Week 20、非盲検導入投与期間）エクリズマブとペグセタコプランの併用投与を受けた後に、試験終了まで合計 28 週間のペグセタコプランの単独投与を受けた被験者	-
非盲検投与期間のペグセタコプラン単独投与群（77 名）	非盲検投与期間中にペグセタコプランを単独投与された全被験者	非盲検投与期間のペグセタコプラン単独投与中又はペグセタコプランの最終投与後 30 日以内に発現した TEAE を評価した。非盲検投与期間の最後の数週間にペグセタコプランとの併用でエクリズマブが投与された被験者 7 名の TEAE もこの群で評価した。
全ペグセタコプラン単独投与群（無作為化投与期間、非盲検投与期間、追跡調査期間を含む）（80 名）	無作為化投与期間にペグセタコプランを単独投与された被験者及び非盲検投与期間にペグセタコプランを単独投与された被験者の両方を含む	全治験期間（無作為化投与期間、非盲検投与期間及び追跡調査期間）に発現した全 TEAE を評価した。

TEAE = 治験薬投与下で発現した有害事象

表 2.7.4-2 APL2-308 試験の投与群

投与群又は試験群の名称 [a]	投与群の説明	評価対象
ペグセタコプラン群（35 名）	組み入れ時にペグセタコプランに無作為に割り付けられた被験者。無作為化治療期間に 26 週間のペグセタコプラン投与を受けた。	ペグセタコプランの初回投与後に発現した TEAE を評価した。
標準治療群（標準治療中のみ）（18 名）	標準治療（補体阻害薬治療を除く）に無作為に割り付けられた被験者。無作為化治療期間に 26 週間の標準治療を受けた、又は治験中にペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回又は 3 日毎投与に切り替えた。	標準治療を受けている間に発現した TEAE を評価した。

投与群又は試験群の名称 [a]	投与群の説明	評価対象
標準治療／ペグセタコプラン切替え群（11 名）	標準治療（補体阻害薬治療を除く）に無作為に割り付けられ、治験中にペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回又は 3 日毎投与に切り替えた被験者。	標準治療からペグセタコプランに切り替えた後に発現した TEAE を評価した。
全ペグセタコプラン群（ペグセタコプラン群と標準治療／ペグセタコプラン切替え群の合計）（46 名）	治験中にペグセタコプラン投与を受けた全ての被験者。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両方を含む。	ペグセタコプランの初回投与後に発現した TEAE を評価した。

TEAE = 治験薬投与下で発現した有害事象
a 本 2.7.4 項では、主に標準治療群及び全ペグセタコプラン群の安全性データを記載した。

評価資料であるピボタル試験の第 III 相臨床試験（APL2-302 試験）及び裏付け試験の第 Ib/IIa 相試験 3 試験（APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL-CP0514 試験）、並びに参考資料である第 III 相試験 1 試験（APL2-308 試験）では、治験デザイン、対象患者、治験薬の用量、投与間隔及び適格性基準（特にベースライン時の疾患特性）が異なっており、さらに APL2-302 試験以外の試験では対照群を設定しなかったことから、医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン M4E（R2）に基づき、これらの試験の併合解析は実施しなかった。

本 2.7.4 項では、発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する患者集団を対象とした重要な安全性の所見を要約した。APL2-302 試験（全期間）、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験及び APL2-308 試験の安全性データを併合せずに試験ごとに示した。APL2-308 試験以外の試験データは、可能な場合は一つの表にそれぞれ並べて提示した。

2.7.4.1.1.1.2 発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした継続中の臨床試験

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした継続中の臨床試験である APL2-307 試験の概要を表 2.7.4-3 に示す。

表 2.7.4-3　APL2-307 試験の概要

APL2-307 試験 **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投与の長期安全性及び有効性を評価する非盲検、非無作為化、多施設共同、継続試験**
試験の目的： • 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長期安全性を確立する。 • 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長期有効性を確立する。 ペグセタコプランの用法・用量： • 1080 mg 週 2 回投与、又は • 1080 mg Q3D 投与 投与経路：皮下投与 ペグセタコプラン 270 mg/日を投与中の被験者が本治験に移行する場合、本治験での用量はペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回皮下投与とする。 ペグセタコプラン 360 mg/日を投与中の被験者が本治験に移行する場合、本治験での用量はペグセタコプラン 1080 mg の Q3D 皮下投与とする。この用量（1080 mg Q3D）は以前の用量である 360 mg/日と同等である。 ペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回又は 1080 mg Q3D を投与中の被験者がこの継続試験に移行する場合、同一の用法及び用量を継続することとする。 以前にペグセタコプラン以外の投与群に無作為に割り付けられた被験者が本治験に移行する場合、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回皮下投与を開始する。 臨床効果に基づき、用量調節を可とする。 本治験の参加期間は、4 年間又は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臨床開発プログラム完了までとする。 安全性評価項目： • TEAE の発現割合及び重症度 • 血栓塞栓関連事象の発現割合 • 臨床検査項目のベースラインからの変化量 • 心電図パラメータのベースラインからの変化量 本治験の組み入れ対象は、ペグセタコプランの臨床試験への参加歴を有する年齢 18 歳以上の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者とする。過去にペグセタコプランを投与された患者の場合は、臨床的ベネフィット及び十分な忍容性を有すると治験担当医師が判断した者とする。ペグセタコプランの臨床試験を中止した患者又はペグセタコプランの臨床試験中に治験薬の中止基準に抵触した患者は除外する。また、以下に該当する患者は除外する。 • 本治験への参加によりリスクが上昇する可能性のある状態を有する患者 • 治験薬又は皮下投与に関連する化合物に対する過敏症又は特異体質反応の既往歴又合併を有する患者 • B 型肝炎、C 型肝炎又は HIV 感染が既知である患者 • 先天性補体欠損症を有する患者 • 骨髄移植歴を有する患者 • 重度の再生不良性貧血を合併している患者 • 髄膜炎菌感染の既往歴又は合併を有する患者 • 補体阻害薬を併用投与している患者

Q3D = 3 日毎、TEAE = 治験薬投与下で発現した有害事象
Source: M5.3.5.4.2 Study APL2-307 Protocol Amendment 3.

2.7.4.1.1.1.3　その他の全身投与試験

ペグセタコプランの皮下投与は、自己免疫性溶血性貧血（APL2-CP-AIHA-208 試験）、補体依存性糸球体腎症（APL2-201 試験）及び筋萎縮性側索硬化症（ALS）（APL2-206 試験）の治療薬としても開発中である。本 2.7.4 項では、発作性夜間ヘモグロビン尿症以外のこれらの適応症を対象としたペグセタコプランの皮下投与試験の結果を要約した（第 2.7.4.2.4 項）。

APL2-CP-AIHA-208 試験、APL2-201 試験及び APL2-206 試験の概要を表 2.7.4-4 に示す。

表 2.7.4-4　その他の全身投与試験（APL2-CP-AIHA-208 試験、APL2-201 試験、APL2-206 試験）の概要

APL2-CP-AIHA-208 試験

温式抗体自己免疫性溶血性貧血（wAIHA）又は寒冷凝集素症（CAD）患者を対象としてペグセタコプランの安全性、忍容性、有効性及び薬物動態を評価する非盲検、前向き試験

本治験の目的は、過去に 1 つ以上の wAIHA 治療（prednisone、リツキシマブ、脾臓摘出など）を受けて、再発した、治療効果が認められなかった、又は忍容不能であった wAIHA の一次診断を有する患者、若しくは CAD の一次診断を有する患者（前治療歴は問わない）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 を評価することである。

ペグセタコプランの用法・用量：

- 270 mg/日、又は
- 360 mg/日

投与経路：皮下注射

主要な試験期間であるパート A は約 12 ヵ月間（スクリーニング時から Day 336 まで）である。パート A の後、被験者はパート B（長期継続投与フェーズ）に移行し、被験者の中止又は開発プログラム終了時まで、ペグセタコプラン投与を無期限に継続することができる。

本治験は最大 24 名（コホート 1：一次診断が wAIHA の患者最大 12 名、コホート 2：一次診断が CAD の患者最大 12 名）で構成される。各コホートの被験者を、パート A から最長約 12 ヵ月間（Day 336 まで）、ペグセタコプラン 270 mg/日又は 360 mg/日のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付けることとする。

臨床効果に基づき、用量調節を可とする。

主要安全性評価項目：

- ペグセタコプラン反復皮下投与後の TEAE の発現割合及び重症度

本治験には年齢 18 歳以上の wAIHA 又は CAD 患者を組み入れる。以下に該当する患者は除外する。

- 本治験への参加によりリスクが上昇する可能性のある状態を有する患者
- 90 日以内にリツキシマブの投与を受けた患者
- 鉄、葉酸又はビタミン B12 の欠乏症を有する患者
- 肝機能異常を有する患者
- 活動性の溶血に起因しないビリルビン上昇が認められる患者
- 活動性の高悪性度リンパ腫を有する患者
- 活動性の細菌又はウイルス感染を有する患者
- 心血管系の機能障害の所見を有する患者

APL2-201 試験

免疫グロブリン A（IgA）腎症、ループス腎炎、原発性膜性糸球体腎炎又は補体 C3（C3）腎症（C3 腎炎及びデンスデポジット病）患者を対象としてペグセタコプランの安全性及び生物活性を評価する第 II 相試験

本治験の主要目的は、補体介在性糸球体症を有する患者を対象として、ペグセタコプランの予備的な有効性及び安全性を確立することである。

ペグセタコプランの用法・用量：360 mg/日

投与経路：皮下点滴

被験者は、約 4 週間のスクリーニング期間、48 週間の投与期間及び 24 週間の安全性追跡調査期間で構成される主要な試験期間であるパート A に参加する。投与期間中は、ペグセタコプラン 360 mg を 1 日 1 回皮下投与する。パート A での 48 週間の投与期間の完了後、被験者は、パート B（長期継続投与フェーズ）に移行し、その被験者の有する治験の原疾患を適応症とした市販のペグセタコプランが使用可能になるまでの間、ペグセタコプラン投与を継続することができる。パート B に移行する場合、24 週間の追跡調査期間を完了する必要はない。

安全性評価項目：

- 身体的検査、有害事象の発現割合及び重症度
- 臨床検査項目のベースラインからの変化量
- 心電図パラメータのベースラインからの変化量

本治験には、年齢 18 歳以上の IgA 腎症、ループス腎炎又は原発性膜性糸球体腎炎患者、及び 16 歳以上の C3 腎症患者を組み入れる。以下に該当する患者は除外する。

- 本治験への参加によりリスクが高まる可能性のある状態を有する患者
- 好中球数低値の患者
- 肝機能異常を有する患者
- 過去にペグセタコプランを投与された患者
- 固形臓器移植歴を有する患者
- B 型肝炎、C 型肝炎又は HIV 感染が既知である患者
- 悪性腫瘍を有する患者
- 他の状態に続発する腎臓病を有する患者

• 活動性の細菌又はウイルス感染を有する患者
APL2-206 試験 **筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者を対象としてペグセタコプランの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 II 相試験**
本治験の主要目的は、孤発性 ALS 患者を対象としてペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回皮下投与の有効性をプラセボと比較評価することである。有効性評価には CAFS 順位スコア（併合順位スコア）を用いる。 ペグセタコプランの用法・用量：1080 mg 週 2 回投与 投与経路：皮下投与 各被験者の予定参加期間は最長約 116 週間である。この試験は以下の 4 パートから構成される。 • パート 1：最長 6 週間のスクリーニング期間 • パート 2：52 週間の無作為化投与期間 • パート 3：52 週間の非盲検（ペグセタコプラン）投与期間 • パート 4：6 週間の無治療（off-treatment）追跡調査期間 安全性評価項目： • TEAE の発現割合及び重症度 • バイタルサイン及び臨床検査値のベースラインからの変化量 • コロンビア自殺重症度評価尺度に対する回答が「はい」である 本治験には、以下に該当する年齢 18 歳以上の孤発性 ALS 患者を組み入れる。 • 改訂 El Escorial 基準に基づく診断が definite、probable 又は laboratory-supported probable • スクリーニング時の肺活量（slow vital capacity）が予測値の 60%以上 • スクリーニング前 72 週以内の ALS 症状の発症、及びスクリーニング時の ALSFRS-R の合計スコアが 30 以上 以下に該当する被験者は除外する。 • 神経筋脱力の他の原因が確定又は疑われる患者 • 他の神経変性疾患の診断を有する患者 • 重大な認知機能障害、臨床的認知症又は精神疾患を有する患者 • ALS に起因しない又は呼吸機能に対する ALS の影響の評価を妨げる可能性のある治療を要する重大な肺障害を有する患者 • 横隔膜ペーシングシステムを現在使用中又は無作為化投与期間中の使用が予測される患者 • スクリーニング期間開始前 30 日以内にリルゾールの使用を開始又は用量変更した患者 • スクリーニング期間開始前 60 日以内にエダラボンの使用を開始又は用量変更した患者 • スクリーニング時に検出可能な C 型肝炎を有する患者 • スクリーニング時に慢性の非活動性 B 型肝炎を有する患者 • 高悪性度リンパ腫の既往歴又は治療を要するリンパ腫を有する患者 • 活動性又は明らかな悪性疾患（基底細胞癌又は皮膚有棘細胞癌を除く）を有する患者 • 臓器移植歴を有する患者 • 肝機能障害又はその疑いを有する患者 • 重度の反復性又は慢性感染若しくはその疑いを有する患者 • 既知の遺伝性フルクトース不耐症又はその疑いを有する患者

AE = 有害事象、ALS = 筋萎縮性側索硬化症、ALSFRS-R = 改訂 ALS 機能評価尺度、CAD = 寒冷凝集素症、CAFS = 機能と生存の複合評価、C3G = C3 腎症、IgAN = イムノグロブリン A 腎症、LN = ループス腎炎、MN = 膜性腎症、PK = 薬物動態、TEAE = 治験薬投与下で発現した有害事象、wAIHA = 温式抗体自己免疫性溶血性貧血

2.7.4.1.1.1.4 第 I 相試験

発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象としたペグセタコプランの開発計画には、健康被験者又は特別な被験者集団を対象としてペグセタコプランを皮下投与又は静脈内投与した以下の臨床薬理試験 6 試験も含まれた。

- APL-CP0713-1 試験（M5.3.3.1.3）：健康被験者を対象とした単回漸増投与試験
- APL-CP1014 試験（M5.3.3.1.1）：健康被験者を対象とした反復漸増投与試験
- APL2-101 試験（M5.3.3.1.4）：健康被験者を対象に異なる投与レジメンを検討した試験
- APL2-102 試験（M5.3.3.3.2）：日本人健康被験者を対象とした単回漸増投与試験
- APL2-CP-PV-205 試験（M5.3.3.3.1）：腎機能障害を有する被験者を対象とした試験

- APL2-CP-HV-401 試験（M5.3.3.1.2）：健康被験者を対象とした単回漸増投与試験（静脈内投与）

これらの試験の詳細は第 2.7.2 項に示した。

これらの試験は用量、投与頻度、投与期間、及び被験者集団が異なる治験デザインであったことから、ペグセタコプランの第 I 相試験の併合解析は実施していない。これらの健康被験者及び臨床薬理試験での安全性の結果は、第 5 部に添付した治験総括報告書で試験ごとに示した。

安全性評価は主に患者を対象とした試験に基づいているが、安全性データパッケージの全体性及び試験間の一貫性を示すために、健康被験者を対象とした試験（APL-CP0713-1 試験、APL-CP1014 試験、APL2-101 試験、APL2-102 試験、APL2-CP-HV-401 試験）及び腎機能障害を有する被験者を対象とした試験（APL2-CP-PV-205 試験）で得られた第 I 相試験の安全性データの簡潔な要約を本 2.7.4 項に含める。

第 I 相試験全体で、124 名が以下のとおり治験薬を投与された。

- ペグセタコプランの最大 1440 mg までの単回皮下投与
- ペグセタコプランの最大 2300 mg までの単回静脈内ボーラス投与
- ペグセタコプランの最大 360 mg/日までの 28 日間反復皮下投与
- ペグセタコプランの最大 1300 mg までの合計 8 回の週 2 回皮下投与
- ペグセタコプラン 2600 mg の合計 4 回の週 1 回皮下投与

第 I 相試験では死亡又は重篤な有害事象の報告はなかった。ペグセタコプラン投与を受けた 2 名が有害事象により治験薬投与を中止した。ペグセタコプラン 2600 mg 週 1 回投与を受けた 1 名（25.0%）は気道感染及び下痢による中止であり、ペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回投与を受けた 1 名（25.0%）はトランスアミナーゼ上昇による中止であった（APL2-101 試験治験総括報告書 Listing 16.2.7.1 参照）。

2.7.4.1.1.2 安全性評価の概要

皮下投与試験では、被験者の安全性を確保するために適切と判断される多数の方法（身体的検査、定められた間隔でのバイタルサインのモニタリング、12 誘導心電図の 3 回測定、血液学的検査、生化学検査、尿検査、凝固検査、有害事象の収集、その他）による安全性モニタリングを実施した。貧血を有する被験者への影響を最小限とするため、各被験者からの採血量は治験期間全体で上限を設定した。また、PK 及び薬力学的（PD）評価、並びに抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体及び抗ペグセタコプランペプチド抗体評価のための血液検体も採取した。感染の徴候を評価するために、治験期間全体を通して、1 名の医療従事者が体温及びバイタルサインを確認した。また、関連する血液パラメータも治験期間全体を通して定期的に確認した。

注射部位又は注入部位、並びにポンプ使用の安全性は、来院毎に評価された。

全身の補体阻害を有する患者は、莢膜形成細菌［肺炎球菌（*Streptococcus pneumoniae*）、髄膜炎菌（*Neisseria meningitidis*）、インフルエンザ菌（*Haemophilus influenzae*）など］に対して易感染

性になる可能性がある。治験前にワクチン未接種の被験者には、肺炎球菌、髄膜炎菌 A、C、W、Y 及び B、並びにインフルエンザ菌に対するワクチン接種を行った。なお、APL2-302 試験では、B 型髄膜炎菌ワクチンが日本では未承認であること、日本は B 型髄膜炎菌による髄膜炎の流行地帯ではないこと及び近年は B 型髄膜炎菌由来の髄膜炎が減少傾向にあることから、日本では治験実施計画書を改訂し、被験者に B 型髄膜炎菌ワクチンではなく、結合型ワクチン（MCV4）（販売名：メナクトラ筋注）を接種した（IASR 2018）。
ワクチン接種に加え、感染リスクの可能性を最小限に抑えるために、治験担当医師の判断で予防的抗生剤投与を行った。抗生剤投与は、補体阻害薬治療を施行中の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者のための現地の治療ガイドラインに従って実施された。

外部の独立データ・安全性モニタリング委員会が進捗状況並びに蓄積された安全性及び忍容性データを評価した。各独立データ・安全性モニタリング委員会は蓄積された安全性及び忍容性データ、有効性、並びに PK データをレビューし、徹底した安全性評価を実施する責任を有するとした。

2.7.4.1.1.3　薬理学的クラス効果

ペグセタコプランはファースト・イン・クラスの補体 C3（C3）阻害薬であり、近位補体系を標的として初めてピボタル試験が成功裏に完了した治療法である。

エクリズマブ（ソリリス、アレクシオンファーマ合同会社）及びラブリズマブ（ユルトミリス、アレクシオンファーマ合同会社）は上市されているモノクローナル抗体である。C5 の C5a 及び C5b への変換を阻害することにより遠位補体系を標的とし、膜侵襲複合体（MAC）である終末補体 C5b6789 の生成を抑制する。これらの化合物には構造的、薬理学的又は薬量学的なペグセタコプランとの類似性がないにも関わらず、これらの化合物は細胞表面の CD55 及び CD59 を欠く発作性夜間ヘモグロビン尿症赤血球の血管内溶血に関与する MAC の生成を阻害する。C5 阻害薬の最も顕著な有害作用は、ナイセリア菌による疾患のリスクが著しく増加することである。エクリズマブでは、髄膜炎菌感染のリスクが 1000～2000 倍に高まる（McNamara et al. 2017; FDA 2014）。

髄膜炎菌感染のリスクを軽減するために、C5 阻害薬による治療を受ける患者は、4 価ワクチン及び血清型 B 髄膜炎菌ワクチンの接種が必須であり、また予防的抗生剤使用も考慮される。

エクリズマブの販売開始後も長期間にわたり、ワクチン接種を行ったにも関わらず髄膜炎菌感染を発症する症例が引き続き報告された（McNamara et al. 2017）。これは予想された結果であった。莢膜形成細菌は、補体活性化後のリポ多糖莢膜への MAC の挿入による急速な直接殺傷にのみ感受性を示す（Walport 2001）。この過程は獲得免疫には依存しないため、免疫グロブリンを標的とした炎症を目的とするワクチン接種によっては増強されない。市販後調査データの最近のレビュー結果では、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者で 76 件（0.25 件／100 人年）の髄膜炎菌感染が報告され、そのうち 8 名（0.03 件／100 人年）の死亡が報告された（Socié et al. 2019）。これに基づき、髄膜炎菌感染の発現頻度の制御に際して、他の補体阻害薬の受容可能な目標及びそれらの補体阻害薬のリスク軽減策の効果の受容可能な目標が設定される。

ペグセタコプランが C5 阻害薬の確立された髄膜炎菌感染リスクプロファイルに一致するかは解明されていない。APL2-302 試験の薬理学的データは、ペグセタコプラン単独投与が補体の古典経路及び代替経路の全体的な溶血活性をダウンレギュレーションすることを示した。Week 48 の所見は以下のとおりであった。

- ペグセタコプラン投与を継続した被験者での総溶血補体価（CH50）の平均値（50%溶血に必要な古典経路を介した補体価）は 100.3 U/mL（ベースラインからの変化量 90.4 U/mL）であり、この値は基準値範囲（58～138 U/mL）内であった。無作為化投与期間中にエクリズマブを投与された後、非盲検投与期間でペグセタコプランに切り替えた被験者での平均 CH50 値は 107.7 U/mL（ベースラインからの変化量 96.2 U/mL）であった。
- 代替経路補体活性（AH50）の平均値（50%溶血に必要な代替経路を介した補体価）（基準値範囲 76～176 U/mL）は、ペグセタコプラン／ペグセタコプラン群では 77.9 U/mL（ベースラインからの変化量 37.5 U/mL）、エクリズマブ／ペグセタコプラン群では 78.1 U/mL（ベースラインからの変化量 38.4 U/mL）であった。

これらのことから、ペグセタコプランは、莢膜形成細菌の感染を防御する重要な成分である補体の古典経路及び代替経路の残存溶血活性を維持しつつ、これらの患者に臨床的ベネフィットを提供することが示された。

過去の研究と比較するために、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象としたエクリズマブ及びラブリズマブの臨床試験で最もよく見られた有害事象を表 2.7.4-5 に示す。比較に用いた臨床試験は以下のとおりである。

- C04-001 試験（NCT00122330; Hillmen et al. 2006）：エクリズマブ未治療の輸血依存性発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象としたエクリズマブの無作為化、二重盲検、26 週間、プラセボ対照、第 III 相試験
- ALXN1210-PNH-301 試験（NCT02946463; Lee et al. 2019）：補体阻害薬未治療の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象にラブリズマブとエクリズマブを比較する無作為化、非盲検、26 週間、実薬対照、第 III 相試験
- ALXN1210-PNH-302 試験（NCT03056040; Kulasekararaj et al. 2019）：エクリズマブ治療を現在受けている発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象にラブリズマブとエクリズマブを比較する無作為化、非盲検、26 週間、実薬対照、第 III 相試験

これらの臨床試験を通じてよく見られた有害事象は頭痛、感染（例：上咽頭炎、上気道感染、ウイルス性上気道感染）、悪心、下痢などであった。これらの有害事象はペグセタコプランの臨床試験でも多く報告された（第 2.7.4.2.1.1 項参照）。

表 2.7.4-5　発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象としたエクリズマブ及びラブリズマブの試験で最もよく見られた有害事象（C04-001 試験、ALXN1210-PNH-301 試験、ALXN1210-PNH-302 試験）

	Study C04-001[a]	Study ALXN1210-PNH-301[b]	Study ALXN1210-PNH-302[b]	Study ALXN1210-PNH-301[b]	Study ALXN1210-PNH-302[b]
Adverse event	Eculizumab (N = 43) n (%)	Eculizumab (N = 121) n (%)	Eculizumab (N = 98) n (%)	Ravulizumab (N = 125) n (%)	Ravulizumab (N = 97) n (%)
腹痛	–	7 (5.8)	9 (9.2)	7 (5.6)	6 (6.2)
貧血	–	–	3 (3.1)	–	6 (6.2)
関節痛	–	8 (6.6)	–	8 (6.4)	–
背部痛	8 (19)	6 (5.0)	–	7 (5.6)	–
胸痛	–	–	9 (9.2)	–	3 (3.1)
便秘	3 (7)	–	5 (5.1)	–	7 (7.2)
咳嗽	5 (12)	8 (6.6)	10 (10.2)	4 (3.2)	5 (5.2)
下痢	–	5 (4.1)	7 (7.1)	10 (8.0)	9 (9.3)
浮動性めまい	–	7 (5.8)	7 (7.1)	9 (7.2)	3 (3.1)
消化不良	–	6 (5.0)	–	4 (3.2)	–
呼吸困難	–	–	6 (6.1)	–	0 (0.0)
疲労	5 (12)	–	6 (6.1)	–	6 (6.2)
頭痛	19 (44)	40 (33.1)	17 (17.3)	45 (36.0)	26 (26.8)
単純ヘルペス感染[c]	3 (7)	–	–	–	–
低カリウム血症	–	6 (5.0)	–	6 (4.8)	–
インフルエンザ様疾患	2 (5)	–	8 (8.2)	–	7 (7.2)
不眠症	–	6 (5.0)	–	2 (1.6)	–
筋骨格痛	–	–	5 (5.1)	–	2 (2.1)
筋肉痛	3 (7)	9 (7.4)	–	7 (5.6)	–
上咽頭炎	10 (23)	18 (14.9)	20 (20.4)	11 (8.8)	21 (21.6)
悪心	7 (16)	10 (8.3)	9 (9.2)	11 (8.8)	8 (8.2)
口腔咽頭痛	–	6 (5.0)	9 (9.2)	8 (6.4)	4 (4.1)
四肢痛	3 (7)	7 (5.8)	4 (4.1)	9 (7.2)	5 (5.2)
発熱	–	13 (10.7)	5 (5.1)	6 (4.8)	9 (9.3)
気道感染	3 (7)	–	–	–	–

	Study C04-001[a]	Study ALXN1210-PNH-301[b]	Study ALXN1210-PNH-302[b]	Study ALXN1210-PNH-301[b]	Study ALXN1210-PNH-302[b]
Adverse event	Eculizumab (N = 43) n (%)	Eculizumab (N = 121) n (%)	Eculizumab (N = 98) n (%)	Ravulizumab (N = 125) n (%)	Ravulizumab (N = 97) n (%)
鼻炎	–	–	4 (4.1)	–	5 (5.2)
副鼻腔炎	3 (7)	–	–	–	–
上気道感染	–	7 (5.8)	10 (10.2)	13 (10.4)	18 (18.6)
ウイルス性上気道感染	–	10 (8.3)	–	9 (7.2)	–
嘔吐	–	–	4 (4.1)	–	6 (6.2)

Abbreviation: N = number of subjects in each group or population; n = number of subjects in each category; PNH = paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.

[a] Adverse reactions reported in ≥5% of eculizumab-treated patients with PNH and greater than placebo are displayed.

[b] The event occurred in ≥5% of patients in either treatment group.

[c] “Herpes simplex infections” in the source document and the corresponding MedDRA version 24.1 PT is “Herpes simplex”.

Note: A dash indicates that the adverse event was not reported in the referenced publication.

Sources: Study C04-001, Highlights of Prescribing Information for Soliris 2020; Study ALXN1210-PNH-301, Lee et al. 2019; Study ALXN1210-PNH-302, Kulasekararaj et al. 2019.

2.7.4.1.1.4　ヒトでの安全性に関連する非臨床データ

2.7.4.1.1.4.1　安全性薬理

ペグセタコプランはヒト ether-à-go-go 遺伝子がコードするイオンチャネルを阻害しないため、ヒト ether-à-go-go 急速活性型遅延整流性カリウムチャネルに関連する心不整脈発症の臨床的リスクを生じない。サル（ヒトに関連する試験動物種）に最大 140 mg/kg を単回皮下投与したとき、心機能又は呼吸機能に影響は認められなかった。PEG 成分は生物学的に不活性であり、毒性試験及び安全性薬理試験で薬理学的オフターゲット作用を示唆するシグナルが認められないことから、ペグセタコプランは選択性の高い補体阻害薬であると考えられる。

2.7.4.1.1.4.2　毒性

2.7.4.1.1.4.2.1　一般毒性

ウサギ及びサルにペグセタコプランの最大 140 mg/kg/日を 1 日 1 回反復皮下投与したときの局所及び全身の忍容性は良好であった。ペグセタコプランは、両動物種の複数の組織において上皮の空胞化及び空胞化マクロファージ浸潤の顕微鏡的所見を生じた。これらの所見はペグセタコプランの 40 kDa PEG によるものであり、他の多くのペグ化ペプチド又はタンパク製剤（市販製品を含む）でも報告されている。これらは長鎖 PEG に対する適応的な組織反応を表すと一般的に考えられており、細胞障害、壊死、変性、炎症、又は身体機能障害の所見を伴わない場合は有害ではないと考えられる。ペグセタコプランの毒性試験では、空胞化が認められたどの組織においてもこれらの所見は認められず、機能障害を示唆する異常な臨床徴候も認められなかった。

ペグセタコプランはウサギ及びサルにおいては尿細管変性の顕微鏡的所見を伴っていた。この空胞化との空間的関連は、変性が局所的に極端な組織中 PEG 値に対する反応を示す可能性を示唆する。他の組織での空胞化とは異なり、この腎臓の変性は有害であると考えられたが、用量制限的と判断されるほどではなかった。変性はいずれの動物種でも軽微かつ非進行性で、血清尿素窒素又はクレアチニンの増加（明白な腎機能障害のマーカー）を伴っていなかった。ウサギの慢性投与試験では、用いた全ての用量で尿細管変性が認められた。サルでの無毒性量は 7 mg/kg/日であった。7 mg/kg/日以上の用量の平均全身曝露量は、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした予定される治療用量の 1080 mg 週 2 回投与の推定平均曝露量を上回った。

動物試験で認められた軽微な腎変性のヒトでの重要性は不明である。現在までに蓄積されたペグセタコプランの臨床安全性データベースでは、腎機能障害を示唆するシグナルは検出されていない。母集団 PK 解析（M5.3.3.5.1 APL-EX20-CP-002 試験参照）によると、健康成人及び成人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者で、腎機能はペグセタコプランの PK パラメータに対して統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。

2.7.4.1.1.4.2.2　生殖毒性及び遺伝毒性試験

ペグセタコプランは胚・胎児発生（ラット、ウサギ及びサル）に対して影響を示さなかった。サルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生試験では、高用量（28 mg/kg/日）のペグセタコプ

ランは流産及び死産の増加に関連していた。これはペグセタコプランの予期された薬理作用ではなかった。この試験では無毒性量は 7 mg/kg/日であった。サルで認められた流産及び死産の増加の臨床的意義は解明されていない。最新のエビデンスに対するレビュー（Regal et al. 2015）では、補体カスケードの制御は妊娠の維持にとって有益であることが示唆された。

胎盤移行及び乳汁移行が示されたが 1%未満と軽微であり、薬理学的な意義はなかった。なお、臨床試験では被験者の授乳は許容しなかった。

2.7.4.1.1.4.2.3　遺伝毒性、免疫原性及びがん原性

ペグセタコプランに遺伝毒性（変異原性又は染色体異常誘発性）はなく、動物試験で催奇形性はみられなかった。

ペグセタコプランは、ウサギでは弱～中程度の抗原性が示されたが、サルで認められた抗原性はわずかであった。

げっ歯類を用いたペグセタコプランのがん原性試験は実施されていない。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

完了した試験及び継続中の試験での被験者のペグセタコプランの曝露状況を表 2.7.4-6 に示す。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で 212 名がペグセタコプランの全身投与を受け、曝露量は 334.5 人年であった。曝露期間は 184 名が 6 ヵ月超、148 名が 1 年超であった。

表 2.7.4-6　発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした臨床試験（継続中の試験を含む）及びその他の全身投与試験でのペグセタコプランの曝露状況（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）

Overall exposure							
Category/study	Number of subjects with ≥1 pegcetacoplan dose	Duration of exposure category					Cumulative years on pegcetacoplan
		>3 months	>6 months	>1 year	>2 years	>3 years	
All SC studies cumulative	212	196	184	148	62	14	334.5
Exposure by study for completed PNH studies (SC)							
Study APL2-302	80	77	75	63	20	1	136.8
Study APL2-202	4	4	4	4	4	0	10.0
Study APL2-CP-PNH-204	22	18	18	18	14	8	46.6
Study APL-CP0514	9	6	6	4	4	4	19.0
Study APL2-308	52	51	48	31	0	0	54.8
Cumulative	167	156	151	120	42	13	267.3
Exposure by study for other ongoing systemic-use studies (SC)							
Warm antibody autoimmune haemolytic anaemia or cold agglutinin disease							
Study APL2-CP-AIHA-208[a]	24	19	18	16	11	1	37.8
IgA nephropathy, lupus nephritis, primary membranous nephropathy, or C3 glomerulopathy							
Study APL2-201[a]	21	21	15	12	9	0	29.4
Cumulative	45	40	33	28	20	1	67.2

Abbreviations: PNH = paroxysmal nocturnal haemoglobinuria; SC = subcutaneous.

[a] Ongoing study.

Note: Exposure in the ongoing long-term extension study, Study APL2-307, is included in the parent study.
Source: Pegcetacoplan SC Duration of Exposure (as of [redacted] 20[redacted]); 表 2.7.4-51

2.7.4.1.3　被験者の内訳及び人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性及びベースライン特性

APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL-CP0514 試験の人口統計学的特性及びベースライン特性の要約を表 2.7.4-7 に示した。APL2-308 試験の人口統計学的特性及びベースライン特性の要約を表 2.7.4-8 に示した。

APL2-202 試験、APL2-204 試験及び APL2-308 試験にはエクリズマブによる前治療歴のない被験者、APL2-302 試験及び APL-CP0514 試験にはエクリズマブによる治療歴を有する被験者が含まれた。

被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は概して試験間で類似しており、安全性評価に用いたこれらのデータの全体性は適切であることが示された。

APL2-302 試験で非盲検投与期間に移行した 77 名の人口統計学的特性及びベースライン特性は、無作為化投与期間と一貫していた。非盲検投与期間の解析対象集団は、発作性夜間ヘモグロビン尿症の患者集団を継続して適切に表していた。

表 2.7.4-7　被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性（APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験）

			Study APL2-302[a]				Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
			1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan				270 mg/d SC pegcetacoplan		
		Run-in set (run-in periods)	RCP (ITT set)			OLP + FUP (safety set)	Safety set	ITT set	Safety set
Parameter	Statistic	Pegcetacoplan + eculizumab (N = 80)	Pegcetacoplan (N = 41)	Eculizumab (N = 39)	Total (N = 80)	Pegcetacoplan monotherapy (N = 77)	(N = 4)	Cohort 2 (N = 20)	Cohort 4 (N = 6)
Sex									
Female	n (%)	49 (61.3)	27 (65.9)	22 (56.4)	49 (61.3)	47 (61.0)	3 (75.0)	9 (45.0)	6 (100.0)
Male		31 (38.8)	14 (34.1)	17 (43.6)	31 (38.8)	30 (39.0)	1 (25.0)	11 (55.0)	0
Age (years)	Mean (SD)	48.8 (16.02)	50.2 (16.29)	47.3 (15.81)	48.8 (16.02)	48.6 (15.87)	30.8 (11.81)	43.2 (14.10)	46.7 (8.48)
Body weight (kg)	Mean (SD)	75.25 (17.65)	75.86 (18.77)	74.60 (16.62)	75.25 (17.65)	74.55 (15.27)	78.05 (9.42)	67.43 (15.52)	93.65 (33.44)
Height (cm)	Mean (SD)	168.37 (9.51)	167.72 (10.27)	169.06 (8.72)	168.37 (9.51)	167.98 (8.97)	170.8 (16.86)	164.9 (11.35)	161.83 (6.08)
Body mass index (kg/m^2)	Mean (SD)	26.33 (4.29)	26.73 (4.33)	25.90 (4.27)	26.33 (4.29)	26.27 (4.07)	27.20 (5.24)	24.68 (4.49)	36.08 (14.05)
Race									
Asian	n (%)	12 (15.0)	5 (12.2)	7 (17.9)	12 (15.0)	12 (15.6)	–	15 (75.0)	–
Black or African American		2 (2.5)	2 (4.9)	–	2 (2.5)	2 (2.6)	–	–	1 (16.7)
Hawaiian/other Pacific Islander		–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
[redacted]		–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
White		49 (61.3)	24 (58.5)	25 (64.1)	49 (61.3)	46 (59.7)	4 (100.0)	1 (5.0)	5 (83.3)
Other		1 (1.3)	–	1 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	–	2 (10.0)	–
Not reported		16 (20.0)	10 (24.4)	6 (15.4)	16 (20.0)	16 (20.8)	–	–	–
Ethnicity									
Hispanic or Latino	n (%)	3 (3.8)	2 (4.9)	1 (2.6)	3 (3.8)	3 (3.9)	–	–	1 (16.7)
Not Hispanic or Latino		61 (76.3)	29 (70.7)	32 (82.1)	61 (76.3)	58 (75.3)	4 (100.0)	19 (95.0)	5 (83.3)
Not reported/unknown		16 (20.0)	10 (24.4)	6 (15.4)	16 (20.0)	16 (20.8)	–	1 (5.0)	–

			Study APL2-302[a]				Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
			1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan				270 mg/d SC pegcetacoplan		
		Run-in set (run-in periods)	RCP (ITT set)			OLP + FUP (safety set)	Safety set	ITT set	Safety set
Parameter	Statistic	Pegcetacoplan + eculizumab (N = 80)	Pegcetacoplan (N = 41)	Eculizumab (N = 39)	Total (N = 80)	Pegcetacoplan monotherapy (N = 77)	(N = 4)	Cohort 2 (N = 20)	Cohort 4 (N = 6)
Years since PNH diagnosis	Mean (SD)	10.18 (8.59)	8.74 (7.36)	11.43 (9.71)	10.05 (8.64)	10.28 (8.69)	2.87 (2.80)	12.77 (11.28)	12.2 (8.01)
Number of transfusions in the 12 months prior to screening	Mean (SD)	6.5 (7.45)	6.1 (7.26)	6.9 (7.72)	6.5 (7.45)	6.6 (7.54)	4.5 (2.38)	5.4 (4.71)	5.3 (4.13)
Hb level (g/dL) at baseline	Mean (SD)	8.69 (0.98)	8.69 (1.08)	8.68 (0.89)	8.69 (0.98)	8.74 (0.94)	7.73 (0.862)	8.38 (1.828)	8.78 (1.406)

Abbreviations: CSR = clinical study report; FUP = follow-up; Hb = haemoglobin; ITT = intent-to-treat; N = number of subjects in each group or population; n = number of subjects in each category; OLP = open-label period; PNH = paroxysmal nocturnal haemoglobinuria; Q3D = every 3 days; RCP = randomized controlled period; SC = subcutaneous.

[a] Study duration was 16 weeks (RCP) followed by an additional 32-week OLP. Subjects who did not enter the open-label extension study exited the study after 2 additional follow-up safety visits over 12 weeks. Dosage could be increased to 1080 mg Q3D 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 anaemic despite treatment with eculizumab.

Note: A dash signifies that the parameter or statistic was equal to 0 or was not determined in this study.

Sources: M5.3.5.1.1-1 Study APL2-302 16-week CSR, Table 14 1.4 1, Table 14.1.4.2, Table 14 1 5 1, Table 14.1.5.2; M5.3.5.1.1-2 Study APL2-302 48-week CSR, Table 14.1.4.2, Table 14.1.5.2; M5.3.5.2.1 Study APL2-202 CSR, Table 14.1.3.1, Table 14.1.3.2; M5.3.5.2.2 Study APL2-CP-PNH-204 CSR, Table 14.1.3.1, Table 14.1.3.2; M5.3.3.2.1 Study APL-CP0514 CSR, Table 14.1.3.1, Table 14.1.3.2.

表 2.7.4-8　被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性（APL2-308 試験）

1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan				
	Statistic	Pegcetacoplan (N = 35)	SoC (N = 18)	Total (N = 53)
Sex				
Female	n (%)	16 (45.7)	8 (44.4)	24 (45.3)
Male	n (%)	19 (54.3)	10 (55.6)	29 (54.7)
Age, years	Mean (SD)	42.2 (12.70)	49.1 (15.64)	44.5 (14.00)
Weight (kg)	Mean (SD)	65.08 (13.279)	61.08 (9.923)	63.72 (12.293)
Height (cm)	Mean (SD)	164.52 (7.627)	162.44 (7.725)	163.82 (7.650)
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	24.00 (4.428)	23.07 (2.939)	23.68 (3.980)
Race[a]				
Black or African American	n (%)	2 (5.7)	0	2 (3.8)
American Indian or Alaska Native	n (%)	9 (25.7)	2 (11.1)	11 (20.8)
Asian	n (%)	23 (65.7)	16 (88.9)	39 (73.6)
Other	n (%)	1 (2.9)	0	1 (1.9)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	n (%)	12 (34.3)	2 (11.1)	14 (26.4)
Not Hispanic or Latino	n (%)	23 (65.7)	16 (88.9)	39 (73.6)
Time since diagnosis of PNH (years) to Visit 2 (Week 0)	Mean (SD)	5.663 (5.9189)	5.490 (5.1453)	5.604 (5.6186)
Number of PRBC transfusions in the last 12 months prior to screening[b]	Mean (SD)	3.9 (4.37)	5.1 (4.98)	4.3 (4.57)
Hb concentration (g/dL)	Mean (SD)	9.392 (1.4024)	8.676 (0.7749)	9.149 (1.2646)

Abbreviations: BMI = body mass index; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects in treatment group; n = number of subjects in parameter; SoC = standard of care.
[a] No subject in the study was White, native Hawaiian, or other Pacific Islander.
[b] Number of transfusions is defined as the number of transfusion events regardless of PRBC units transfused.
Source: M5.3.5.4.1 Study APL2-308 CSR, Table 14.1.4.1.1, Table 14.1.5.1.1.

2.7.4.1.3.2　被験者の内訳

APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL-CP0514 試験の被験者の内訳を表 2.7.4-9 に示す。APL2-308 試験の被験者の内訳を表 2.7.4-10 に示す。

APL2-302 試験の無作為化投与期間、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL-CP0514 試験の 110 名中 5 名（4.5%）が有害事象によりペグセタコプラン投与を中止し、2 名（1.8%）が有害事象により治験を中止した。第 2.7.4.5.4 項の主要解析に含まれる試験で妊娠が 1 件報告された。APL2-308 試験の 53 名には、有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。

APL2-302 試験の非盲検投与期間（エクリズマブ群：39 名、無作為化投与期間のペグセタコプラン群：38 名）には 77 名が組み入れられた。このうち 10 名（13.0%）が非盲検投与期間中に治験を中止し、全例が有害事象による中止であった。このうち 1 名（1.3%）は、当初は医師の判断による治験薬の投与中止であったが、その後、本被験者は血球減少症の有害事象により治験を中止したこと及び治験データベースの修正前に治験実施医療機関が治験を終了していたことが確認された。67 名が治験薬の投与を完了した。このうち 32 名（82.1%）は、無作為化投与期間でエクリズマブを投与後、非盲検投与期間でペグセタコプランを投与された［ペグセタコプラ

ンへの切替え群（エクリズマブ／ペグセタコプラン群）]。残り 35 名（92.1%）は、無作為化投与期間と非盲検投与期間を通してペグセタコプランを投与された［ペグセタコプラン継続群（ペグセタコプラン／ペグセタコプラン群）]。67 名中 64 名（83.1%、各投与群 32 名）が継続投与試験に移行した。

表 2.7.4-9　被験者の内訳（APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験）

		Study APL2-302[a]				Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
		1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan				270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in set (run-in periods)	RCP (ITT set)			OLP + FUP (safety set)	Safety set	ITT set	Safety set
Parameter	Pegcetacoplan + eculizumab (N = 80) n (%)	Pegcetacoplan (N = 41) n (%)	Eculizumab (N = 39) n (%)	Total (N = 80) n (%)	Pegcetacoplan monotherapy (N = 77) n (%)	(N = 4) n (%)	Cohort 2 (N = 20) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n (%)
Enrolled	80 (100)	41 (100)	39 (100)	80 (100)	77 (100)	4 (66.7)	20 (100.0)	6 (100.0)
Discontinued pegcetacoplan treatment because of an adverse event	0	3 (7.3)	0	3 (3.8)	9 (11.7)[e]	0	2 (10.0)	0
Discontinued from the study	0	0	0		10 (13.0)	0	5 (25.0)	2 (33.3)
Adverse event				0	9 (11.7)		2 (10.0)	0
Physician decision				0	1[f] (1.3)		1 (5.0)	0
Withdrawal by subject				0	0		2 (10.0)	0
Unrelated concurrent illness				0	0		0	1 (16.7)
Pregnancy				0	0		0	1 (16.7)
Completed	80 (100)	38 (92.7)	39 (100)	77 (96.3)	67 (87.0)	4 (100.0)	15 (75.0)	4 (66.7)

Abbreviations: CSR = clinical study report; FUP = follow-up; ITT = intent-to-treat; N = number of subjects in each group or population; n = number of subjects in each category; NA = not available; OLP = open-label period; Q3D = every 3 days; RCP = randomized controlled period; RI = run-in period; SC = subcutaneous.

[a] Study duration was 16 weeks (RCP) followed by an additional 32-week OLP. Subjects who did not enter the open-label extension study exited the study after 2 additional follow-up safety visits over 12 weeks. Dosage could be increased to 1080 mg Q3D 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 anaemic despite treatment with eculizumab.

[d] The total pegcetacoplan group includes all subjects who received pegcetacoplan monotherapy during the OLP (ie, eculizumab subjects after the open-label RI and pegcetacoplan subjects during the OLP).

[e] One subject in the total pegcetacoplan monotherapy group discontinued pegcetacoplan treatment because of a physician decision.

[f] The database was locked and the study site closed showing this discontinuation was due to physician's decision; however, it was later determined that this was due to an adverse event of cytopenia, but the database could not be corrected.

Source: M5.3.5.1.1-1 Study APL2-302 16-week CSR, Table 14.1.2.2, Table 14.1.2.3; M5.3.5.1.1-2 Study APL2-302 48-week CSR, Table 14.1.2.5; M5.3.5.2.1 Study APL2-202 CSR, Table 14.1.1.1, Listing 16.2.7.3; M5.3.5.2.2 Study APL2-CP-PNH-204 CSR, Table 14.1.1.1, Listing 16.2.7.3; M5.3.3.2.1 Study APL-CP0514 CSR, Table 14.1.1, Listing 16.2.7.3.

表 2.7.4-10　被験者の内訳（APL2-308 試験）

Parameter	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan				
	Safety Set				
	Pegcetacoplan			SoC (N = 18) n (%)	Total (N = 53) n (%)
	Pegcetacoplan (N = 35) n (%)	SoC to Pegsetacoplan (N = 11) n (%)	Overall (N = 46) n (%)		
Enrolled	35 (100)	11 (100)	46 (100)	18 (100)	53 (100)
Discontinued pegcetacoplan treatment because of an adverse event	0	0	0	0	0
Discontinued from the study	2 (5.7)	0	2 (4.3)	1 (5.6)	3 (5.7)[a]
Lost to Follow-Up	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	1 (1.9)
Death	1 (2.9)	0	1 (2.2)	1 (5.6)	2 (3.8)
Completed	33 (94.3)	11 (100)	44 (95.7)	17 (94.4)[b]	50 (94.3)

Abbreviations: CSR = clinical study report; FUP = follow-up; ITT = intent-to-treat; N = number of subjects in each group or population; n = number of subjects in each category; SoC = standard of care.

a One Subject was randomized to SoC arm and did not receive study treatment pegcetacoplan, therefore, was not categorized in Primary Reason for Withdrawal from Study Treatment.

b 11 subjects who escaped to pegcetacoplan and completed study are included.

Source: M5.3.5.4.1 Study APL2-308 CSR, Table 14.1.2.2

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL-CP0514 試験で報告された有害事象の概要を表 2.7.4-11 に示す。APL2-308 試験で報告された有害事象の概要を表 2.7.4-12 に示す。

本 2.7.4 項では、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験の複数コホートのうち、目標用量又は近い用量でペグセタコプランを反復投与した APL2-202 試験のコホート 2 及び APL-CP0514 試験のコホート 4 のデータを示す。これらの試験の完全なデータは第 5 部に示した。

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした 5 つの完了した試験のいずれでも、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の定義は、治験薬の初回投与から最終投与の 30 日後までに発現又は悪化した有害事象とした。治験薬と関連のある有害事象の定義は、治験薬との因果関係を「possibly related」以上と判断された有害事象とした。有害事象のコード化には、完了した試験ではデータベースロック時点、継続中の試験ではデータカットオフ時点で最新 version の ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いた（APL-CP0514 試験：Version 17.0、APL2-302 試験の無作為化投与期間：Version 20.0、APL2-302 試験の非盲検投与期間及び APL2-308 試験：Version 23.0、APL2-202 試験及び APL2-CP-PNH-204 試験：Version 21.0）。日本語訳には MedDRA/J Version 24.1 を用いた。

表 2.7.4-11　有害事象の概要（APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験）

	Study APL2-302[a]						Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan						270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in set (run-in periods)	Safety set (RCP)			Total OLP pegcetacoplan (safety set)	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP + OLP + FUP) (safety set)	Safety set		
Parameter Statistic	Pegcetacoplan + eculizumab[d] (N = 80)	Pegcetacoplan + eculizumabe (N = 79)	Pegcetacoplan (N = 41)	Eculizumab (N = 39)	N = 77	N = 80	(N = 4)	Cohort 2 (N = 20)	Cohort 4 (N = 6)
All TEAEs									
n (%)	71 (88.8)	12 (15.2)	36 (87.8)	36 (92.3)	71 (92.2)	78 (97 5)	3 (75.0)	18 (90.0)	6 (100)
Total events	383	27	272	162	696	971	60	137	427
Total unique events	128	19	101	79	213	257	11	81	136
TEAEs related to pegcetacoplan[f]									
n (%)	46 (57.5)	2 (2.5)	14 (34.1)	NA	34 (44.2)	39 (48.8)	2 (50.0)	9 (45.0)	4 (66.7)
Total events	–	–	–	–	–	–	52	30	68
Unique events	–	–	–	–	–	–	6	19	18
Deaths									
n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (5.0)	0
TEAEs leading to discontinuations									
n (%)	0	0	3 (7.3)	0	9 (11.7)	12 (15.0)	0	2 (10.0)	0
SAEs									
n (%)	4 (5.0)	2 (2.5)	7 (17.1)	5 (12.8)	18 (23.4)	24 (30.0)	1 (25.0)	6 (30.0)	2 (33.3)
Total events	4	2	8	9	30	38	1	12	8
Unique events	3	2	7	8	25	30	1	10	7
SAEs related to treatment									
n (%)	1 (1.3)		1 (2.4)	0	4 (5.2)	5 (6.3)	0	0	0

	Study APL2-302[a]						Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan						270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in set (run-in periods)	Safety set (RCP)			Total OLP pegcetacoplan (safety set)	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP + OLP + FUP) (safety set)	Safety set		
Parameter Statistic	Pegcetacoplan + eculizumab[d] (N = 80)	Pegcetacoplan + eculizumabe (N = 79)	Pegcetacoplan (N = 41)	Eculizumab (N = 39)	N = 77	N = 80	(N = 4)	Cohort 2 (N = 20)	Cohort 4 (N = 6)
Maximum severity of all TEAEs n (%)									
Mild	51 (63.8)	8 (10.1)	18 (43.9)	15 (38.5)	33 (42.9)	32 (40.0)	2 (50.0)	3 (15.0)	–
Moderate	16 (20.0)	3 (3.8)	10 (24.4)	17 (43.6)	20 (26.0)	23 (28.8)	–	8 (40.0)	2 (33.3)
Severe	4 (5.0)	1 (1.3)	8 (19.5)	4 (10.3)	18 (23.4)	23 (28.8)	1 (25.0)	6 (30.0)[g]	4 (66.7)

Abbreviations: FUP = follow-up; N = number of subjects in each group or population; n = number of subjects in each category; NA = not applicable; OLP = open-label period; Q3D = every 3 days; RCP = randomized controlled period; SAE = serious adverse event; SC = subcutaneous; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Study duration was 16 weeks (RCP) followed by an additional 32-week OLP. Subjects who did not enter the open-label extension study exited the study after 2 additional follow-up safety visits over 12 weeks. Dosage could be increased to 1080 mg Q3D 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 anaemic despite treatment with eculizumab.

[d] The pegcetacoplan + eculizumab column includes TEAEs that started during the run-in period or the open-label run-in period.

[e] TEAEs that occurred after the randomisation date but before the first monotherapy were summarised under the pegcetacoplan + eculizumab group.

[f] Includes events that were deemed at least possibly related to pegcetacoplan by the investigator.

[g] Includes 1 life-threatening event that was classified separately.

Note: A dash signifies that the parameter or statistic was not determined in this study.

Sources: M5.3.5.1.1-1 Study APL2-302 16-week CSR, Table 14 3 1 1.1, Table 14.3.1.1.2; M5.3.5.1.1-2 Study APL2-302 48-week CSR, Table 14.3.1.1.4; M5.3.5.2.1 Study APL2-202 CSR, Table 14.3.1.1; M5.3.5.2.2 Study APL2-CP-PNH-204 CSR, Table 14.3.1.1; M5.3.3.2.1 Study APL-CP0514 CSR, Table 14.3.1.2.

表 2.7.4-12　有害事象の概要（APL2-308 試験：無作為化治療期間、安全性解析対象集団）

1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan		
	Overall pegcetacoplan (N = 46) n (%)	SoC (while on SoC) (N = 18) n (%)
Any TEAEs	33 (71.7)	12 (66.7)
Total events, m	174	26
TEAEs by closest relationship to pegcetacoplan		
Related	13 (28.3)	
TEAEs by closest relationship to infusion		
Related	9 (19.6)	
TEAEs by maximum severity		
Mild	16 (34.8)	7 (38.9)
Moderate	13 (28.3)	3 (16.7)
Severe	4 (8.7)	2 (11.1)
Any injection site reaction		
Yes	14 (30.4)	
Serious TEAEs	4 (8.7)	3 (16.7)
Total events, m	5	4
Serious TEAEs by closest relationship to pegcetacoplan		
Related	0	
TEAEs leading to pegcetacoplan discontinuation	0	
TEAEs leading to death	0	1 (5.6)

Abbreviations: AE = adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; m = number of adverse events; N = number of subjects in each group; n = number of subjects; RCP = randomized controlled period; SoC = standard of care.
A treatment-emergent adverse event is defined as an adverse event that starts on or after the first dose of investigational product for APL2 group, on or after randomization date for SoC group.
Any AEs with a missing or unknown severity are considered as severe.
If a subject has multiple occurrences of a TEAE, the subject is presented only once in the subject count and all occurrences are counted each time in the total events count. All TEAEs are presented only once in the total unique events count.
Definitely related and possibly related AEs are classified as related AEs, and unlikely related and not related AEs are classified as unrelated AEs. AE with unknown relationship to study drug is counted as related AE in the table
A subject will be classified as having injection site reaction if the subject has at least one injection site reaction.
One death after RCP is not included in the table.
Overall pegcetacoplan refers to subjects who have received pegcetacoplan at any point during the study.
Any AE that occurred on or prior to escape event is counted in the SoC column, and after escape event is counted in the overall pegcetacoplan column.
Source: M5.3.5.4.1 Study APL2-308 CSR, Table 36.

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　APL2-302 試験

2.7.4.2.1.1.1.1　導入投与期間

エクリズマブ及びペグセタコプランを 4 週間併用投与した APL2-302 試験の導入投与期間（Day –28～Day –1）及び無作為化投与期間のエクリズマブ群の非盲検導入投与期間（Week 17～Week 20）に、71 名（88.8%）が TEAE を発現した。TEAE の最悪重症度は、大部分の被験者で

軽度（63.8%）又は中等度（20.0%）であった（表 2.7.4-11）。被験者の 10%以上で発現した TEAE は、注射部位紅斑（41.3%）、注射部位そう痒感（15.0%）、下痢（12.5%）、頭痛（12.5%）、注射部位腫脹（12.5%）及び注射部位反応（10.0%）であった（表 2.7.4-13）。

2.7.4.2.1.1.1.2　無作為化投与期間

APL2-302 試験の無作為化投与期間に TEAE を発現した被験者の割合はペグセタコプラン群（87.8%）とエクリズマブ群（92.3%）で類似しており、曝露期間で調整した TEAE の発現割合も両投与群で同程度であった（ペグセタコプラン群：292.3 件／100 人年、エクリズマブ群：298.0 件／100 人年）（表 2.7.4-13）。TEAE の発現件数はペグセタコプラン群（272 件）でエクリズマブ群（162 件）より多く（表 2.7.4-11）、その理由は注射部位反応の発現割合の差であった（第 2.7.4.2.1.6.1 項）。TEAE の最悪重症度は、大部分の被験者で軽度又は中等度であった（表 2.7.4-11）。注射部位反応以外に無作為化投与期間中にペグセタコプラン群で最もよく見られた TEAE は、下痢［9 名（22.0%）］、溶血［5 名（12.2%）］及び腹痛［4 名（9.8%）］であった。下痢はペグセタコプラン群（22.0%）でエクリズマブ群（5.1%）より発現割合が高かったが、ペグセタコプラン群で発現した下痢の TEAE は全て軽度と判定され、治験薬の投与中止に至った事象はなかった［APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 14.3.1.3.4］。また、溶血の TEAE はエクリズマブ群［10 名（25.6%）］でペグセタコプラン群より発現割合が高かった。

2.7.4.2.1.1.1.3　非盲検投与期間

非盲検投与期間のペグセタコプラン単独投与群では、非盲検投与期間にペグセタコプラン継続群の 1 名（1.3%）が COVID-19 の TEAE を発現して死亡に至った。本被験者は死亡時にペグセタコプラン投与を継続中していた。71 名（92.2%）が TEAE を発現した。TEAE の大部分が軽度（42.9%）又は中等度（26.0%）であった。被験者の 10%以上で発現した TEAE は溶血（19.5%）、上咽頭炎（15.6%）、下痢（14.3%）、咳嗽及び注射部位紅斑（各 11.7%）、並びに頭痛、上気道感染及び疲労（各 10.4%）であった（表 2.7.4-13）。ペグセタコプラン群で発現した下痢は全て軽度（11.7%）又は中等度（2.6%）であり、いずれも治験薬の投与中止に至らなかった［APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）12.2.2 項］。非盲検投与期間の注射部位反応及び下痢の発現割合が無作為化投与期間と比較して低かったことから、これらの有害事象の発現割合は時間の経過に伴い低下することが示唆された。

2.7.4.2.1.1.1.4　全治験期間

全治験期間（無作為化投与期間、非盲検投与期間、追跡調査期間を含む）のペグセタコプラン単独投与群では、78 名（97.5%）が TEAE を発現した。TEAE の最悪重症度は、大部分の被験者で軽度（40.0%）又は中等度（28.8%）であった（表 2.7.4-11）。被験者の 10%以上で発現した TEAE は溶血（23.8%）、下痢（21.3%）、上咽頭炎（17.5%）、注射部位紅斑（16.3%）、頭痛（13.8%）、疲労及び咳嗽（各 12.5%）、上気道感染（11.3%）、並びに腹痛、関節痛及び発熱（各 10.0%）であった（表 2.7.4-13）。下痢は全て軽度（18.8%）又は中等度（2.5%）であり、いずれも治験薬の投与中止に至らなかった［APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）12.2.2 項］。留意すべき点として、曝露期間で調整した下痢の発現率は、非盲検投与期間（24.6/100 人年）及び全治

験期間（29.8/100 人年）で無作為化投与期間（73.1/100 人年）より顕著に低く、下痢に対する耐性は時間経過とともに増加することが示唆された［APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）12.2.2.1.1 項］。

APL2-302 試験の全治験期間中に 15 名が 1080 mg 1 日 3 回投与に用量漸増した。このうち 2 名は無作為化投与期間、13 名が非盲検投与期間に用量漸増した。15 名中 13 名（86.7%）が、用量漸増中又は用量漸増後に TEAE を発現した。これらの 13 名が発現した TEAE は、ペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回投与を受けた被験者全体で認められた TEAE 及びペグセタコプランの既知の安全性プロファイルと一貫していた。被験者の 10%以上で発現した TEAE は以下のとおりであった。

- 溶血：7 名（46.7%）
- 無力症：3 名（20.0%）
- 浮腫、上咽頭炎、口腔ヘルペス、尿路感染、低アルブミン血症、関節痛、血尿、呼吸困難、鼻出血、急性呼吸不全：各 2 名（13.3%）

また、事後解析として、全治験期間のペグセタコプラン単独投与群で被験者の 2%以上に発現した TEAE の発現時期（3 ヵ月毎）を解析し、その結果を表 2.7.4-55（付録）に示した。48 週間の全試験期間のペグセタコプラン単独投与群で認められた TEAE プロファイルは、16 週間の無作為化投与期間にペグセタコプラン群で認められた TEAE プロファイルとおおむね同様であった。

2.7.4.2.1.1.2　APL2-202 試験

APL2-202 試験の 4 名で最もよく見られた TEAE は、浮動性めまい及び紅斑［各 2 名（50%）］であった。

2.7.4.2.1.1.3　APL2-CP-PNH-204 試験

APL2-CP-PNH-204 試験のコホート 2 で最もよく見られた TEAE は、上気道感染［5 名（25.0%）］並びに注射部位紅斑及び低カリウム血症［各 4 名（20.0%）］であった。

2.7.4.2.1.1.4　APL-CP0514 試験

APL-CP0514 試験のコホート 4 で最もよく見られた TEAE は、頭痛［5 名（83.3%）］並びに注射部位内出血及び注射部位疼痛［各 4 名（66.7%）］であった。

2.7.4.2.1.1.5　APL2-308 試験

APL2-308 試験の無作為化治療期間では、全ペグセタコプラン群で 33 名（71.7%）、標準治療群（標準治療中のみ）で 12 名（66.7%）が TEAE を発現した。

全ペグセタコプラン群で被験者の 5%以上に発現した TEAE は、低カリウム血症（13.0%）、浮動性めまい（10.9%）、発熱（8.7%）、並びに斑状出血、関節痛及び頭痛（各 6.5%）であった。標準治療群（標準治療中のみ）では、低カリウム血症及び上気道感染（各 2 名、11.1%）の他に 2 名以上に認められた TEAE はなかった（表 2.7.4-14）。

全治験期間（無作為化治療期間及び無作為化治療後期間）では全ペグセタコプラン群で 35 名（76.1%）、標準治療群（標準治療中のみ）で 12 名（66.7%）が TEAE を発現した。全治験期間の TEAE の結果は無作為化治療期間と一貫していた（APL-308 試験治験総括報告書 Table 39）。

2.7.4.2.1.1.6　よく見られた有害事象の要約

APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL-CP0514 試験のいずれかの投与群で被験者の 5%以上に発現した TEAE の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）の要約を表 2.7.4-13 に示す。APL2-308 試験のいずれかの投与群で被験者の 5%以上に発現した TEAE を表 2.7.4-14 に示す。

表 2.7.4-13　いずれかの投与群で被験者の 5%以上に発現した TEAE
（APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験）

	Study APL2-302[a]						Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan						270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in set (run-in periods)	Safety set (RCP)			Total OLP pegcetacoplan	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP + OLP)	Safety set		
SOC PT	Pegcetacoplan + eculizumab[d] (N = 80) n (%)	Pegcetacoplan + eculizumab[e] (N = 79) n (%)	Pegcetacoplan (N = 41) n (%), [rate per 100 PY]	Eculizumab (N = 39) n (%), [rate per 100 PY]	Pegcetacoplan (N = 77) n (%), [rate per 100 PY]	Pegcetacoplan (N = 80) n (%), [rate per 100 PY]	(N = 4) n (%)	Cohort 2 (N = 20) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n (%)
Any TEAEs	71 (88.8)	12 (15.2)	36 (87.8), [292.3]	36 (92.3), [298.0]	71 (92.2), [158.6]	78 (97.5), [136.5]	3 (75.0)	18 (90.0)	6 (100.0)
血液およびリンパ系障害	5 (6.3)	1 (1.3)	8 (19.5), [65.0]	19 (48.7), [157.3]	27 (35.1), [60.3]	31 (38.8), [54.3]	–	6 (30.0)	1 (16.7)
貧血	1 (1.3)	0	0	6 (15.4), [49.7]	2 (2.6), [4.5]	2 (2.5), [3.5]	–	1 (5.0)	1 (16.7)
再生不良性貧血	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
発熱性好中球減少症	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
溶血	1 (1.3)	0	5 (12.2), [40.6]	10 (25.6), [82.8]	15 (19 5), [33.5]	19 (23.8), [33.3]	–	2 (10.0)	–
溶血性貧血	0	1 (1.3)	0	1 (2.6), [8.3]	2 (2.6), [4.5]	2 (2.5), [3.5]	–	1 (5.0)	–
血管内溶血	0	0	0	0	1 (1.3), [2.2]	1 (1.3), [1.8]	–	1 (5.0)	–
好中球減少症	2 (2.5)	0	0	0	3 (3.9), [6.7]	3 (3.8), [5.3]	–	3 (15.0)	–
発作性夜間血色素尿症	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
血小板減少症	2 (2.5)	0	2 (4.9), [16.2]	0	4 (5.2), [8.9]	6 (7.5), [10.5]	–	2 (10.0)	–
心臓障害	2 (2.5)	1 (1.3)	1 (2.4), [8.1]	2 (5.1), [16.6]	6 (7.8), [13.4]	6 (7.5), [10.5]	–	1 (5.0)	–
徐脈	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
動悸	1 (1.3)	0	0	2 (5 1), [16.6]	1 (1.3), [2.2]	1 (1.3), [1.8]	–	–	–
耳および迷路障害	0	0	0	1 (2.6), [8.3]	3 (3.9), [6.7]	3 (3.8), [5.3]	–	–	1 (16.7)
聴力低下	0	0	0	0	1 (1.3), [2.2]	1 (1.3), [1.8]	–	–	1 (16.7)
眼障害	3 (3.8)	0	2 (4.9), [16.2]	0	2 (2.6), [4.5]	4 (5.0), [7.0]	–	3 (15.0)	2 (33.3)

	Study APL2-302[a]						Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan						270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in set (run-in periods)	Safety set (RCP)			Total OLP pegcetacoplan	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP + OLP)	Safety set		
SOC PT	Pegcetacoplan + eculizumab[d] (N = 80) n (%)	Pegcetacoplan + eculizumab[e] (N = 79) n (%)	Pegcetacoplan (N = 41) n (%), [rate per 100 PY]	Eculizumab (N = 39) n (%), [rate per 100 PY]	Pegcetacoplan (N = 77) n (%), [rate per 100 PY]	Pegcetacoplan (N = 80) n (%), [rate per 100 PY]	(N = 4) n (%)	Cohort 2 (N = 20) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n (%)
白内障	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
結膜出血	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
ドライアイ	0	0	1 (2.4), [8.1]	0	0	1 (1.3), [1.8]	–	1 (5.0)	–
眼刺激	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
眼痛	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
眼そう痒症	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
羞明	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
霧視	1 (1.3)	0	0	0	0	0	–	–	2 (33.3)
胃腸障害	21 (26.3)	2 (2.5)	15 (36.6), [121.8]	13 (33.3), [107.6]	26 (33.8), [58.1]	33 (41.3), [57.8]	–	7 (35.0)	4 (66.7)
腹部不快感	2 (2.5)	0	2 (4.9), [16.2]	2 (5.1), [16.6]	0	2 (2.5), [3.5]	–	–	1 (16.7)
腹部膨満	1 (1.3)	0	0	1 (2.6), [8.3]	4 (5.2), [8.9]	4 (5.0), [7.0]	–	–	–
腹痛	2 (2.5)	0	4 (9.8), [32.5]	4 (10.3), [33.1]	4 (5.2), [8.9]	8 (10.0), [14.0]	–	1 (5.0)	3 (50.0)
上腹部痛	1 (1.3)	0	2 (4.9), [16.2]	1 (2.6), [8.3]	1 (1.3), [2.2]	2 (2.5), [3.5]	–	1 (5.0)	1 (16.7)
便秘	1 (1.3)	0	0	3 (7.7), [24.8]	2 (2.6), [4.5]	2 (2.5), [3.5]	–	1 (5.0)	–
下痢	10 (12.5)	1 (1.3)	9 (22.0), [73.1]	2 (5 1), [16.6]	11 (14.3), [24.6]	17 (21.3), [29.8]	–	1 (5.0)	1 (16.7)
歯肉出血	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
口唇水疱	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
下部消化管出血	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
口腔内潰瘍形成	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
悪心	7 (8.8)	0	2 (4.9), [16.2]	2 (5 1), [16.6]	2 (2.6), [4.5]	3 (3.8), [5.3]	–	–	1 (16.7)

	Study APL2-302[a]						Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan						270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in set (run-in periods)	Safety set (RCP)			Total OLP pegcetacoplan	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP + OLP)	Safety set		
SOC PT	Pegcetacoplan + eculizumab[d] (N = 80) n (%)	Pegcetacoplan + eculizumab[e] (N = 79) n (%)	Pegcetacoplan (N = 41) n (%), [rate per 100 PY]	Eculizumab (N = 39) n (%), [rate per 100 PY]	Pegcetacoplan (N = 77) n (%), [rate per 100 PY]	Pegcetacoplan (N = 80) n (%), [rate per 100 PY]	(N = 4) n (%)	Cohort 2 (N = 20) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n (%)
膵炎	0	0	0	0	1 (1.3), [2.2]	1 (1.3), [1.8]	–	–	1 (16.7)
直腸出血	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
嘔吐	1 (1.3)	0	0	4 (10.3), [33.1]	3 (3.9), [6.7]	3 (3.8), [5.3]	–	1 (5.0)	–
一般・全身障害および投与部位の状態	52 (65.0)	5 (6.3)	22 (53.7), [178.6]	14 (35.9), [115.9]	39 (50.6), [87.1]	48 (60.0), [84.0]	2 (50.0)	8 (40.0)	5 (83.3)
投与部位腫脹	–	–	–	–	–	–	1 (25.0)	–	–
無力症	1 (1.3)	0	3 (7.3), [24.4]	5 (12.8), [41.4]	4 (5.2), [8.9]	5 (6.3), [8.8]	–	–	1 (16.7)
悪寒	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3), [2.2]	1 (1.3), [1.8]	–	–	1 (16.7)
疲労	5 (6.3)	3 (3.8)	2 (4.9), [16.2]	6 (15.4), [49.7]	8 (10.4), [17.9]	10 (12.5), [17.5]	–	–	1 (16.7)
硬結	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
インフルエンザ様疾患	1 (1.3)	0	1 (2.4), [8.1]	0	2 (2.6), [4.5]	3 (3.8), [5.3]	–	–	1 (16.7)
注入部位内出血	1 (1.3)	0	0	0	0	0	–	–	1 (16.7)
注射部位内出血	2 (2.5)	0	2 (4.9), [16.2]	0	3 (3.9), [6.7]	5 (6.3), [8.8]	–	–	4 (66.7)
注射部位変色	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (25.0)	–	–
注射部位不快感	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
注射部位紅斑	33 (41.3)	0	7 (17.1), [56.8]	0	9 (11.7), [20.1]	13 (16.3), [22.8]	1 (25.0)	4 (20.0)	3 (50.0)
注射部位出血	0	0	0	0	3 (3.9), [6.7]	3 (3.8), [5.3]	–	–	1 (16.7)
注射部位硬結	5 (6.3)	0	3 (7.3), [24.4]	0	5 (6.5), [11.2]	5 (6.3), [8.8]	–	1 (5.0)	2 (33.3)
注射部位浮腫	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
注射部位疼痛	6 (7.5)	0	1 (2.4), [8.1]	0	4 (5.2), [8.9]	4 (5.0), [7.0]	–	1 (5.0)	4 (66.7)
注射部位そう痒感	12 (15.0)	0	1 (2.4), [8.1]	0	5 (6.5), [11.2]	6 (7.5), [10.5]	1 (25.0)	–	1 (16.7)

	Study APL2-302[a]						Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan						270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in set (run-in periods)	Safety set (RCP)			Total OLP pegcetacoplan	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP + OLP)	Safety set		
SOC PT	Pegcetacoplan + eculizumab[d] (N = 80) n (%)	Pegcetacoplan + eculizumab[e] (N = 79) n (%)	Pegcetacoplan (N = 41) n (%), [rate per 100 PY]	Eculizumab (N = 39) n (%), [rate per 100 PY]	Pegcetacoplan (N = 77) n (%), [rate per 100 PY]	Pegcetacoplan (N = 80) n (%), [rate per 100 PY]	(N = 4) n (%)	Cohort 2 (N = 20) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n (%)
注射部位反応	8 (10.0)	0	4 (9.8), [32.5]	0	2 (2.6), [4.5]	5 (6.3), [8.8]	–	–	–
注射部位腫脹	10 (12.5)	0	4 (9.8), [32.5]	0	1 (1.3), [2.2]	5 (6.3), [8.8]	1 (25.0)	1 (5.0)	2 (33.3)
注射部位熱感	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
倦怠感	0	0	0	0	1 (1.3), [2.2]	1 (1.3), [1.8]	–	–	1 (16.7)
末梢性浮腫	1 (1.3)	0	0	0	0	0	–	1 (5.0)	1 (16.7)
疼痛	1 (1.3)	0	1 (2.4), [8.1]	1 (2.6), [8.3]	3 (3.9), [6.7]	3 (3.8), [5.3]	–	–	1 (16.7)
発熱	6 (7.5)	3 (3.8)	2 (4.9), [16.2]	1 (2.6), [8.3]	6 (7.8), [13.4]	8 (10.0), [14.0]	–	2 (10.0)	3 (50.0)
ワクチン接種部位疼痛	3 (3.8)	0	0	2 (5 1), [16.6]	0	0	–	–	–
肝胆道系障害	3 (3.8)	0	3 (7.3), [24.4]	3 (7.7), [24.8]	7 (9.1), [15.6]	8 (10.0), [14.0]	–	2 (10.0)	1 (16.7)
胆管炎	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
急性胆嚢炎	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
脂肪肝	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
高ビリルビン血症	0	0	1 (2.4), [8.1]	2 (5.1), [16.6]	3 (3.9), [6.7]	3 (3.8), [5.3]	–	–	1 (16.7)
門脈血栓症	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
免疫系障害	1(1.3)	0	0	1 (2.6), [8.3]	3 (3.9), [6.7]	3 (3.8), [5.3]	–	–	1 (16.7)
季節性アレルギー	0	0	0	0	1 (1.3), [2.2]	1 (1.3), [1.8]	–	–	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	14 (17.5)	4 (5.1)	12 (29.3), [97.4]	11 (28.2), [91.0]	43 (55.8), [96.1]	48 (60.0), [84.0]	1 (25.0)	9 (45.0)	4 (66.7)
耳感染	0	0	0	1 (2.6), [8.3]	0	0	–	–	1 (16.7)
胃腸炎	0	0	1 (2.4), [8.1]	1 (2.6), [8.3]	3 (3.9), [6.7]	4 (5.0), [7.0]	–	–	–
麦粒腫	1 (1.3)	0	0	0	0	0	–	1 (5.0)	–
インフルエンザ	–	–	–	–	–	–	–	–	2 (33.3)

	Study APL2-302[a]						Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan						270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in set (run-in periods)	Safety set (RCP)			Total OLP pegcetacoplan	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP + OLP)	Safety set		
SOC PT	Pegcetacoplan + eculizumab[d] (N = 80) n (%)	Pegcetacoplan + eculizumab[e] (N = 79) n (%)	Pegcetacoplan (N = 41) n (%), [rate per 100 PY]	Eculizumab (N = 39) n (%), [rate per 100 PY]	Pegcetacoplan (N = 77) n (%), [rate per 100 PY]	Pegcetacoplan (N = 80) n (%), [rate per 100 PY]	(N = 4) n (%)	Cohort 2 (N = 20) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n (%)
鼻膿瘍	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
上咽頭炎	5 (6.3)	0	3 (7.3), [24.4]	2 (5.1), [16.6]	12 (15.6), [26.8]	14 (17.5), [24.5]	–	1 (5.0)	–
眼帯状疱疹	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
口腔ヘルペス	1 (1.3)	0	2 (4.9), [16.2]	0	6 (7.8), [13.4]	6 (7.5), [10.5]	–	–	–
爪囲炎	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
咽頭炎	0	0	0	0	1 (1.3), [2.2]	1 (1.3), [1.8]	–	2 (10.0)	–
鼻炎	0	0	1 (2.4), [8.1]	0	2 (2.6), [4.5]	3 (3.8), [5.3]	1 (25.0)	–	–
敗血症	2 (2.5)	0	0	0	1 (1.3), [2.2]	1 (1.3), [1.8]	–	–	1 (16.7)
副鼻腔炎	1 (1.3)	0	1 (2.4), [8.1]	2 (5.1), [16.6]	3 (3.9), [6.7]	4 (5.0), [7.0]	–	–	–
上気道感染	0	0	1 (2.4), [8.1]	1 (2.6), [8.3]	8 (10.4), [17.9]	9 (11 3), [15.8]	–	5 (25.0)	2 (33.3)
尿路感染	1 (1.3)	0	0	2 (5 1), [16.6]	7 (9.1), [15.6]	7 (8.8), [12.3]	–	–	1 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症	5 (6.3)	1 (1.3)	8 (19.5), [65.0]	1 (2.6), [8.3]	10 (13.0), [22.3]	17 (21.3), [29.8]	1 (25.0)	5 (25.0)	3 (50.0)
挫傷	3 (3.8)	0	1 (2.4), [8.1]	0	4 (5.2), [8.9]	5 (6.3), [8.8]	–	2 (10.0)	2 (33.3)
擦過傷[f]	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
転倒	0	0	0	1 (2.6), [8.3]	0	0	–	–	1 (16.7)
関節脱臼	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
靭帯捻挫	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
処置後出血	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
処置による疼痛	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
肋骨骨折	–	–	–	–	–	–	1 (25.0)	–	–

	Study APL2-302[a]						Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan						270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in set (run-in periods)	Safety set (RCP)			Total OLP pegcetacoplan	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP + OLP)	Safety set		
SOC PT	Pegcetacoplan + eculizumab[d] (N = 80) n (%)	Pegcetacoplan + eculizumab[e] (N = 79) n (%)	Pegcetacoplan (N = 41) n (%), [rate per 100 PY]	Eculizumab (N = 39) n (%), [rate per 100 PY]	Pegcetacoplan (N = 77) n (%), [rate per 100 PY]	Pegcetacoplan (N = 80) n (%), [rate per 100 PY]	(N = 4) n (%)	Cohort 2 (N = 20) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n (%)
交通事故	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
ワクチン接種合併症	2 (2.5)	1 (1.3)	2 (4.9), [16.2]	0	2 (2.6), [4.5]	4 (5.0), [7.0]	–	–	–
臨床検査	9 (11.3)	0	3 (7.3), [24.4]	2 (5 1), [16.6]	11 (14.3), [24.6]	14 (17.5), [24.5]	–	7 (35.0)	4 (66.7)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	–	–	–	–	–	–	–	–	2 (33.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	0	0	0	3 (3.9), [6.7]	3 (3.8), [5.3]	–	1 (5.0)	3 (50.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	–0	0	1 (1.3), [2.2]	1 (1.3), [1.8]	–	–	2 (33.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	1 (16.7)
血中ブドウ糖増加	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	2 (2.6), [4.5]	2 (2.5), [3.5]	–	1 (5.0)	1 (16.7)
体温上昇	0	0	0	1 (2.6), [8.3]	0	0	–	–	1 (16.7)
心電図異常	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
心電図ＱＴ延長	–	–	–	–	–	–	–	3 (15.0)	–
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	1 (16.7)
リパーゼ増加	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
肝機能検査異常	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
好中球数減少	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
血清フェリチン減少	0	0	0	0	3 (3.9), [6.7]	3 (3.8), [5.3]	–	1 (5.0)	–

	Study APL2-302[a]						Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan						270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in set (run-in periods)	Safety set (RCP)			Total OLP pegcetacoplan	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP + OLP)	Safety set		
SOC PT	Pegcetacoplan + eculizumab[d] (N = 80) n (%)	Pegcetacoplan + eculizumab[e] (N = 79) n (%)	Pegcetacoplan (N = 41) n (%), [rate per 100 PY]	Eculizumab (N = 39) n (%), [rate per 100 PY]	Pegcetacoplan (N = 77) n (%), [rate per 100 PY]	Pegcetacoplan (N = 80) n (%), [rate per 100 PY]	(N = 4) n (%)	Cohort 2 (N = 20) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n (%)
トランスアミナーゼ上昇	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
白血球数減少	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
代謝および栄養障害	3 (3.8)	0	3 (7.3), [24.4]	5 (12.8), [41.4]	9 (11.7), [20.1]	11 (13.8), [19.3]	–	4 (20.0)	2 (33.3)
食欲減退	0	0	0	2 (5 1), [16.6]	2 (2.6), [4.5]	2 (2.5), [3.5]	–	–	1 (16.7)
低アルブミン血症	0	0	0	0	2 (2.6), [4.5]	2 (2.5), [3.5]	–	1 (5.0)	1 (16.7)
低カルシウム血症	0	0	0	1 (2.6), [8.3]	0	0	–	1 (5.0)	1 (16.7)
低カリウム血症	0	0	0	1 (2.6), [8.3]	2 (2.6), [4.5]	2 (2.5), [3.5]	–	4 (20.0)	1 (16.7)
低マグネシウム血症	0	0	0	1 (2.6), [8.3]	1 (1.3), [2.2]	1 (1.3), [1.8]	–	–	1 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	16 (20.0)	2 (2.5)	15 (36.6), [121.8]	9 (23.1), [74.5]	18 (23.4), [40.2]	31 (38.8), [54.3]	–	3 (15.0)	6 (100.0)
関節痛	2 (2.5)	0	2 (4.9), [16.2]	2 (5.1), [16.6]	6 (7.8), [13.4]	8 (10.0), [14.0]	–	1 (5.0)	–
背部痛	3 (3.8)	1 (1.3)	3 (7.3), [24.4]	4 (10.3), [33.1]	2 (2.6), [4.5]	5 (6.3), [8.8]	–	–	3 (50.0)
筋痙縮	2 (2.5)	0	1 (2.4), [8.1]	0	2 (2.6), [4.5]	3 (3.8), [5.3]	–	–	2 (33.3)
筋骨格痛	0	0	1 (2.4), [8.1]	0	0	1 (1.3), [1.8]	–	1 (5.0)	1 (16.7)
筋骨格硬直	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
筋肉痛	3 (3.8)	1 (1.3)	1 (2.4), [8.1]	1 (2.6), [8.3]	4 (5.2), [8.9]	5 (6.3), [8.8]	–	–	2 (33.3)
四肢痛	3 (3.8)	0	2 (4.9), [16.2]	2 (5.1), [16.6]	5 (6.5), [11.2]	6 (7.5), [10.5]	–	1 (5.0)	3 (50.0)
顎痛	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3), [2.2]	1 (1.3), [1.8]	–	–	1 (16.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (2.4), [8.1]	0	4 (5.2), [8.9]	4 (5.0), [7.0]	–	1 (5.0)	–
腹部新生物	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–

	Study APL2-302[a]						Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan						270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in set (run-in periods)	Safety set (RCP)			Total OLP pegcetacoplan	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP + OLP)	Safety set		
SOC PT	Pegcetacoplan + eculizumab[d] (N = 80) n (%)	Pegcetacoplan + eculizumab[e] (N = 79) n (%)	Pegcetacoplan (N = 41) n (%), [rate per 100 PY]	Eculizumab (N = 39) n (%), [rate per 100 PY]	Pegcetacoplan (N = 77) n (%), [rate per 100 PY]	Pegcetacoplan (N = 80) n (%), [rate per 100 PY]	(N = 4) n (%)	Cohort 2 (N = 20) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n (%)
神経系障害	17 (21.3)	3 (3.8)	7 (17.1), [56.8]	14 (35.9), [115.9]	13 (16 9), [29.0]	19 (23.8), [33.3]	2 (50.0)	4 (20.0)	5 (83.3)
灼熱感	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
複視	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
浮動性めまい	3 (3.8)	2 (2.5)	1 (2.4), [8.1]	5 (12.8), [41.4]	3 (3.9), [6.7]	3 (3.8), [5.3]	2 (50.0)	2 (10.0)	1 (16.7)
頭痛	10 (12.5)	1 (1.3)	2 (4.9), [16.2]	9 (23.1), [74.5]	8 (10.4), [17.9]	11 (13.8), [19.3]	–	–	5 (83.3)
感覚鈍麻	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
嗜眠	0	1 (1.3)	0	2 (5 1), [16.6]	0	0	–	1 (5.0)	1 (16.7)
精神障害	3 (3.8)	1 (1.3)	2 (4.9), [16.2]	5 (12.8), [41.4]	6 (7.8), [13.4]	7 (8.8), [12.3]	–	–	–
不安	2 (2.5)	0	1 (2.4), [8.1]	2 (5 1), [16.6]	4 (5.2), [8.9]	4 (5.0), [7.0]	–	–	–
不眠症	0	0	0	2 (5 1), [16.6]	1 (1.3), [2.2]	1 (1.3), [1.8]	–	–	–
腎および尿路障害	3 (3.8)	2 (2.5)	1 (2.4), [8.1]	8 (20 5) [66.2]	11 (14.3), [24.6]	11 (13.8), [19.3]	–	6 (30.0)	1 (16.7)
急性腎障害	0	0	0	0	4 (5.2), [8.9]	4 (5.0), [7.0]	–	2 (10.0)	–
着色尿	3 (3.8)	2 (2.5)	0	2 (5.1), [16.6]	2 (2.6), [4.5]	2 (2.5), [3.5]	–	2 (10.0)	–
慢性腎臓病	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
血尿	0	0	1 (2.4), [8.1]	1 (2.6), [8.3]	3 (3.9), [6.7]	3 (3.8), [5.3]	–	2 (10.0)	–
ヘモグロビン尿	0	0	0	2 (5 1), [16.6]	1 (1.3), [2.2]	1 (1.3), [1.8]	–	1 (5.0)	–
腎結石症	0	0	0	1 (2.6), [8.3]	0	0	–	–	1 (16.7)
多尿	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
尿臭異常	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
生殖系および乳房障害	2 (2.5)	1 (1.3)	3 (7.3), [24.4]	0	3 (3.9), [6.7]	6 (7.5), [10.5]	1 (25.0)	1 (5.0)	–

	Study APL2-302[a]						Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan						270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in set (run-in periods)	Safety set (RCP)			Total OLP pegcetacoplan	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP + OLP)	Safety set		
SOC PT	Pegcetacoplan + eculizumab[d] (N = 80) n (%)	Pegcetacoplan + eculizumab[e] (N = 79) n (%)	Pegcetacoplan (N = 41) n (%), [rate per 100 PY]	Eculizumab (N = 39) n (%), [rate per 100 PY]	Pegcetacoplan (N = 77) n (%), [rate per 100 PY]	Pegcetacoplan (N = 80) n (%), [rate per 100 PY]	(N = 4) n (%)	Cohort 2 (N = 20) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n (%)
陰嚢刺激症状	–	–	–	–	–	–	1 (25.0)	–	–
子宮出血	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (11.3)	0	2 (4.9), [16.2]	8 (20.5), [66.2]	23 (29 9), [51.4]	26 (32.5), [45.5]	1 (25.0)	9 (45.0)	4 (66.7)
咳嗽	2 (2.5)	0	1 (2.4), [8.1]	1 (2.6), [8.3]	9 (11.7), [20.1]	10 (12.5), [17.5]	1 (25.0)	1 (5.0)	–
呼吸困難	4 (5.0)	0	1 (2.4), [8.1]	3 (7.7), [24.8]	2 (2.6), [4.5]	3 (3.8), [5.3]	–	–	–
鼻出血	2 (2.5)	0	1 (2.4), [8.1]	0	3 (3.9), [6.7]	4 (5.0), [7.0]	–	3 (15.0)	–
鼻閉	1 (1.3)	0	0	1 (2.6), [8.3]	2 (2.6), [4.5]	2 (2.5), [3.5]	–	1 (5.0)	2 (33.3)
口腔咽頭痛	0	0	0	3 (7.7), [24.8]	6 (7.8), [13.4]	7 (8.8), [12.3]	–	1 (5.0)	3 (50.0)
胸水	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
肺臓炎	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
湿性咳嗽	0	0	0	1 (2.6), [8.3]	0	0	–	1 (5.0)	1 (16.7)
鼻漏	1 (1.3)	0	0	0	0	0	–	1 (5.0)	1 (16.7)
くしゃみ	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	11 (13.8)	1 (1.3)	4 (9.8), [32.5]	2 (5.1), [16.6]	14 (18.2), [31.3]	16 (20.0), [28.0]	2 (50.0)	7 (35.0)	4 (66.7)
脱毛症	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
褥瘡性潰瘍	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (1.3), [2.2]	1 (1.3), [1.8]	–	1 (5.0)	1 (16.7)
紅斑	0	0	2 (4.9), [16.2]	0	3 (3.9), [6.7]	4 (5.0), [7.0]	2 (50.0)	1 (5.0)	2 (33.3)
斑状出血	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
全身紅斑[f]	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)

SOC PT	Study APL2-302[a]						Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan						270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in set (run-in periods)	Safety set (RCP)			Total OLP pegcetacoplan	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP + OLP)	Safety set		
	Pegcetacoplan + eculizumab[d] (N = 80) n (%)	Pegcetacoplan + eculizumab[e] (N = 79) n (%)	Pegcetacoplan (N = 41) n (%), [rate per 100 PY]	Eculizumab (N = 39) n (%), [rate per 100 PY]	Pegcetacoplan (N = 77) n (%), [rate per 100 PY]	Pegcetacoplan (N = 80) n (%), [rate per 100 PY]	(N = 4) n (%)	Cohort 2 (N = 20) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n (%)
点状出血	0	0	0	0	1 (1.3), [2.2]	1 (1.3), [1.8]	–	1 (5.0)	2 (33.3)
そう痒症	0	0	0	1 (2.6), [8.3]	1 (1.3), [2.2]	1 (1.3), [1.8]	–	–	2 (33.3)
紫斑	0	0	0	0	1 (1.3), [2.2]	1 (1.3), [1.8]	–	1 (5.0)	–
発疹	3 (3.8)	1 (1.3)	0	0	0	0	–	1 (5.0)	2 (33.3)
斑状皮疹	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.3)	0	0	0	0	0	–	2 (10.0)	–
皮膚色素減少	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
蕁麻疹	2 (2.5)	0	0	0	1 (1.3), [2.2]	1 (1.3), [1.8]	–	–	1 (16.7)
血管障害	1 (1.3)	0	4 (9.8), [32.5]	2 (5 1), [16.6]	4 (5.2), [8.9]	8 (10.0), [14.0]	–	2 (10.0)	–
血腫	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
高血圧	0	0	3 (7.3), [24.4]	1 (2.6), [8.3]	3 (3.9), [6.7]	6 (7.5), [10.5]	–	–	–
低血圧	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–

Abbreviations: CSR = clinical study report; EY = exposure-years; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in each group or population; n = number of subjects in each category; OLP = open-label period; PT = Preferred Term; PY = person-years; Q3D = every 3 days; RCP = randomized controlled period; SC = subcutaneous; SOC = System Organ Class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Study duration was 16 weeks (RCP) followed by an additional 32-week OLP. Subjects who did not enter the open-label extension study exited the study after 2 additional follow-up safety visits over 12 weeks. Dosage could be increased to 1080 mg Q3D 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 anaemic despite treatment with eculizumab.

d The pegcetacoplan + eculizumab column includes TEAEs that started during the run-in period or the open-label run-in period.

e TEAEs that occurred after the randomisation date but before the first monotherapy were summarised under the pegcetacoplan + eculizumab group.

f TEAEs translated in Japanese with MedDRA/J version same as MedDRA version (17.0) used for coding in CSR because there is no corresponding MedDRA/J version 24.1 PT.

Notes: A dash indicates that the TEAE did not occur in any treatment group in that study. Rate per 100 PY was calculated as 100 × n/EY where EY were calculated as the sum of last study drug exposure date minus first study drug exposure date plus 1 during the randomized period for all subjects divided by 365.25.

Sources: M5.3.5.1.1-1 Study APL2-302 16-week CSR, Table 14 3 1 2 1, Table 14.3.1.2.2, Table 14 3 1 11.2 (MedDRA Version 20.0). M5.3.5.1.1-2 Study APL2-302 48-week CSR, Table 14.3.1.2.4, Table 14.3.1.13 3, Table 14.3.1.13.2 (MedDRA Version 23.0); M5.3.5.2.1 Study APL2-202 CSR, Table 14.3.2.5 (MedDRA Version 21.0); M5.3.5.2.2 Study APL2-CP-PNH-204 CSR, Table 14.3.1.4 (MedDRA Version 21.0); M5.3.3.2.1 Study APL-CP0514 CSR, Table 14.3.2.1.2 (MedDRA Version 17.0).

表 2.7.4-14　いずれかの投与群で被験者の 5%以上に発現した TEAE
（APL2-308 試験：無作為化治療期間、安全性解析対象集団）

1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan		
Preferred Term	Overall pegcetacoplan (N = 46) n (%)	SoC (while on SoC) (N = 18) n (%)
Number of subjects with at least one TEAE	33 (71.7)	12 (66.7)
低カリウム血症	6 (13.0)	2 (11.1)
浮動性めまい	5 (10.9)	0
発熱	4 (8.7)	0
斑状出血	3 (6.5)	0
関節痛	3 (6.5)	0
頭痛	3 (6.5)	0
上腹部痛	2 (4.3)	1 (5.6)
貧血	2 (4.3)	1 (5.6)
疲労	1 (2.2)	1 (5.6)
高尿酸血症	1 (2.2)	1 (5.6)
上気道感染	1 (2.2)	2 (11.1)
消化不良	1 (2.2)	1 (5.6)
呼吸困難	1 (2.2)	1 (5.6)
口腔咽頭不快感	1 (2.2)	1 (5.6)
骨髄機能不全	1 (2.2)	1 (5.6)
血小板減少症	1 (2.2)	1 (5.6)
倦怠感	0	1 (5.6)
脱水	0	1 (5.6)
代謝性アシドーシス	0	1 (5.6)
足底筋膜炎	0	1 (5.6)
インフルエンザ	0	1 (5.6)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1 (5.6)
尿路感染	0	1 (5.6)
アレルギー性鼻炎	0	1 (5.6)
皮膚擦過傷	0	1 (5.6)
急性腎障害	0	1 (5.6)
不安	0	1 (5.6)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; RCP = randomized controlled period; TEAE = treatment-emergent adverse event; n = number of subjects; SoC = standard of care.

Adverse events are coded to System Organ Class and Preferred Term using MedDRA Version 23.0.

If a subject has multiple occurrences of a TEAE, the subject is presented only once in the subject count (n) column for a given System Organ Class and Preferred Term. Any adverse event that occurred on or prior to escape event is counted in the SoC column, and after escape event is counted in the SoC to pegcetacoplan column. Only categories (defined by Preferred Term) with >=5% TEAEs in any group are displayed along with their corresponding System Organ Class categories. Under a System Organ Class category, there may be some Preferred Term subcategories which did not meet the frequency criteria and consequently are not displayed. Thus, the sum of AEs within the displayed Preferred Term subcategories may be fewer than the AEs indicated within the corresponding System Organ Class category.

Overall pegcetacoplan refers to subjects who have received pegcetacoplan at any point during the study.

Source: M5.3.5.4.1 Study APL2-308 CSR, Table 38 (MedDRA Version 23.0).

2.7.4.2.1.2　治験薬と関連のある TEAE

APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL-CP0514 試験で発現した治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.4-15 に示す。APL2-308 試験で発現したペグセタコプランと関連のある TEAE を表 2.7.4-16 に示す。治験薬と関連のある重篤な有害事象は第 2.7.4.2.1.4 項を参照のこと。

APL2-302 試験では、無作為化投与期間にペグセタコプランと関連のある TEAE を発現した被験者数は、導入投与期間及び無作為化投与期間にエクリズマブと関連のある TEAE を発現した被験者数より多かった。このことは、本治験の被験者は組み入れ時点でエクリズマブ投与を受けており、エクリズマブと関連のある既存の有害事象は TEAE でなく既往歴として記録されたため、予期されていたことであった。

APL2-302 試験では、非盲検投与期間及び全治験期間（無作為化投与期間、非盲検投与期間、追跡調査期間を全て含む）に治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された TEAE の発現割合は、長期にわたる投与期間にも関わらず、おおむね無作為化投与期間と一貫していた。

APL2-302 試験では、ペグセタコプランを用量漸増した 15 名中 3 名（20.0%）で、3 日毎の投与に用量漸増中又は用量漸増後に治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された TEAE が発現した。この 3 名中 1 名で、治験薬と関連のある腸管虚血の重篤な有害事象が発現した。APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL-CP0514 試験では、APL2-302 試験と同様、治験薬と関連のある注射部位反応が多く報告された。

APL2-308 試験の無作為化治療期間では、13 名（28.3%）がペグセタコプランと関連ありと判断された TEAE を発現した。全治験期間（無作為化治療期間及び無作為化治療後期間）の結果［16 名（34.8%）］は無作為化治療期間と一貫していた。

表 2.7.4-15　治験薬と関連のある TEAE（APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験）

	Study APL2-302[a]								Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan								270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in set (run-in periods)		Safety set (RCP)				Total OLP pegcetacoplan	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP + OLP)	Safety set		
	Pegcetacoplan + eculizumab[d] (N = 80) n (%)		Pegcetacoplan + eculizumab[e] (N = 79) n (%)		Pegcetacoplan (N = 41) n (%)	Eculizumab (N = 39) n (%)	Pegcetacoplan (n = 77) n (%)	Pegcetacoplan (n = 80) n (%)	(N = 4) n (%)	Cohort 2 (N = 20) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n (%)
SOC PT	Related to pegcetacoplan	Related to eculizumab	Related to pegcetacoplan	Related to eculizumab							
Subjects with at least 1 related TEAE	46 (57.5)	4 (5.0)	2 (2.5)	1 (1.3)	14 (34.1)	7 (17.9)	34 (44.2)	39 (48.8)	2 (50.0)	9 (45.0)	4 (66.7)
血液およびリンパ系障害	2 (2.5)	1 (1.3)	0	0	2 (4.9)	4 (10.3)	6 (7.8)	8 (10.0)	–	1 (5.0)	–
貧血	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0	–	–	–
溶血	0	0	0	0	2 (4.9)	3 (7.7)	1 (1.3)	3 (3.8)	–	–	–
溶血性貧血	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
白血球減少症	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	–	–	–
リンパ球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
好中球減少症	2 (2.5)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
血小板減少症	1 (1.3)	0	0	0	0	0	2 (2.6)	2 (2.5)	–	1 (5.0)	–
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
耳不快感	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
眼障害	2 (2.5)	0	0	0	0	0	0	0	–	1 (5.0)	–
結膜出血	0	0	–	–	0	0	0	0	–	1 (5.0)	–
眼充血	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	–	–	–
視力障害	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	–	–	–
胃腸障害	8 (10.0)	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.6)	7 (9.1)	8 (10.0)	–	–	1 (16.7)

	Study APL2-302[a]								Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan								270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in set (run-in periods)		Safety set (RCP)				Total OLP pegcetacoplan	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP + OLP)	Safety set		
	Pegcetacoplan + eculizumab[d] (N = 80) n (%)		Pegcetacoplan + eculizumab[e] (N = 79) n (%)		Pegcetacoplan (N = 41) n (%)	Eculizumab (N = 39) n (%)	Pegcetacoplan (n = 77) n (%)	Pegcetacoplan (n = 80) n (%)	(N = 4) n (%)	Cohort 2 (N = 20) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n (%)
SOC PT	Related to pegcetacoplan	Related to eculizumab	Related to pegcetacoplan	Related to eculizumab							
腹部不快感	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
腹痛	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
上腹部痛	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	–	–	–
便秘	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
下痢	3 (3.8)	0	0	0	1 (2.4)	0	2 (2.6)	3 (3.8)	–	–	–
鼓腸	2 (2.5)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
歯肉紅斑	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	–	–	–
歯肉そう痒症	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	–	–	
腸管虚血	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
悪心	4 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0	–	–	–
膵炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
口の錯感覚	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	–	–	–
嘔吐	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
一般・全身障害および投与部位の状態	40 (50.0)	0	2 (2.5)	0	11 (26.8)	2 (5.1)	20 (26.0)	26 (32.5)	1 (25.0)	6 (30.0)	3 (50.0)
投与部位変色	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	–	–	–
無力症	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0	–	–	–
胸部不快感	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	–	–	–
胸痛	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	–	–	

	Study APL2-302[a]								Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan								270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in set (run-in periods)		Safety set (RCP)				Total OLP pegcetacoplan	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP + OLP)	Safety set		
	Pegcetacoplan + eculizumab[d] (N = 80) n (%)		Pegcetacoplan + eculizumab[e] (N = 79) n (%)		Pegcetacoplan (N = 41) n (%)	Eculizumab (N = 39) n (%)	Pegcetacoplan (n = 77) n (%)	Pegcetacoplan (n = 80) n (%)	(N = 4) n (%)	Cohort 2 (N = 20) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n (%)
SOC PT	Related to pegcetacoplan	Related to eculizumab	Related to pegcetacoplan	Related to eculizumab							
悪寒	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	–	–	–
疲労	2 (2.5)	0	2 (2.5)	0	0	1 (2.6)	0	0	–	–	1 (16.7)
注入部位紅斑	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
注入部位反応	2 (2.5)	0	0	0	0	0	0	0	–	–	–
注射部位内出血	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
注射部位変色	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	–	–
注射部位浮腫	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
注射部位紅斑	25 (31.3)	0	0	0	6 (14.6)	0	9 (11.7)	12 (15.0)	1 (25.0)	4 (20.0)	1 (16.7)
注射部位血腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
注射部位出血	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
注射部位硬結	5 (6.3)	0	0	0	3 (7.3)	0	5 (6.5)	5 (6.3)	–	1 (5.0)	2 (33.3)
注射部位腫瘤	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	–	–	
注射部位疼痛	4 (5.0)	0	0	0	1 (2.4)	0	3 (3.9)	3 (3.8)	–	1 (5.0)	2 (33.3)
注射部位そう痒感	10 (12.5)	0	0	0	1 (2.4)	0	4 (5.2)	5 (6.3)	1 (25.0)	–	1 (16.7)
注射部位発疹	2 (2.5)	0	0	0	0	0	0	0	–	–	–
注射部位反応	8 (10.0)	0	0	0	4 (9.8)	0	2 (2.6)	5 (6.3)	–	–	–
注射部位腫脹	10 (12.5)	0	0	0	4 (9.8)	0	1 (1.3)	5 (6.3)	1 (25.0)	1 (5.0)	–
倦怠感	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
疼痛	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	–	–	–

	Study APL2-302[a]								Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan								270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in set (run-in periods)		Safety set (RCP)				Total OLP pegcetacoplan	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP + OLP)	Safety set		
	Pegcetacoplan + eculizumab[d] (N = 80) n (%)		Pegcetacoplan + eculizumab[e] (N = 79) n (%)		Pegcetacoplan (N = 41) n (%)	Eculizumab (N = 39) n (%)	Pegcetacoplan (n = 77) n (%)	Pegcetacoplan (n = 80) n (%)	(N = 4) n (%)	Cohort 2 (N = 20) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n (%)
SOC PT	Related to pegcetacoplan	Related to eculizumab	Related to pegcetacoplan	Related to eculizumab							
発熱	2 (2.5)	0	1 (1.3)	0	0	0	3 (3.9)	3 (3.8)	–	–	–
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.6)	3 (3.9)	3 (3.8)	–	–	–
高ビリルビン血症	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.6)	3 (3.9)	3 (3.8)	–	–	–
感染症および寄生虫症	2 (2.5)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	1 (2.4)	1 (2.6)	5 (6.5)	6 (7.5)	–	1 (5.0)	–
胆道性敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
子宮頚管炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
上咽頭炎	0	1 (1.3)	0	0	1 (2.4)	0	1 (1.3)	2 (2.5)	–	–	–
口腔ヘルペス	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	–	–	–
口腔感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
敗血症	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	–	–	–
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0	–	–	–
上気道感染	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
尿路感染	0	0	0	0	0	0	2 (2.6)	2 (2.5)	–	–	–
ウイルス性上気道感染	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	–	–	–
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
挫傷	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
臨床検査	7 (8.8)	2 (2.5)	0	0	2 (4.9)	0	4 (5.2)	6 (7.5)	–	2 (10.0)	3 (50.0)

	Study APL2-302[a]								Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan								270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in set (run-in periods)		Safety set (RCP)				Total OLP pegcetacoplan	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP + OLP)	Safety set		
	Pegcetacoplan + eculizumab[d] (N = 80) n (%)		Pegcetacoplan + eculizumab[e] (N = 79) n (%)		Pegcetacoplan (N = 41) n (%)	Eculizumab (N = 39) n (%)	Pegcetacoplan (n = 77) n (%)	Pegcetacoplan (n = 80) n (%)	(N = 4) n (%)	Cohort 2 (N = 20) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n (%)
SOC PT	Related to pegcetacoplan	Related to eculizumab	Related to pegcetacoplan	Related to eculizumab							
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	2 (2.6)	2 (2.5)	–	1 (5.0)	2 (33.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
抱合ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)	–	–	–
血中アルカリホスファターゼ増加	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
血中リン減少	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
血中乳酸脱水素酵素増加	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
補体成分Ｃ３増加	2 (2.5)	0	0	0	0	0	0	0	–	–	–
国際標準比増加	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	–	–	–
血小板数減少	2 (2.5)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
血清フェリチン増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
体重減少	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	–	–	–

	Study APL2-302[a]								Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan								270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in set (run-in periods)		Safety set (RCP)				Total OLP pegcetacoplan	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP + OLP)	Safety set		
	Pegcetacoplan + eculizumab[d] (N = 80) n (%)		Pegcetacoplan + eculizumab[e] (N = 79) n (%)		Pegcetacoplan (N = 41) n (%)	Eculizumab (N = 39) n (%)	Pegcetacoplan (n = 77) n (%)	Pegcetacoplan (n = 80) n (%)	(N = 4) n (%)	Cohort 2 (N = 20) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n (%)
SOC PT	Related to pegcetacoplan	Related to eculizumab	Related to pegcetacoplan	Related to eculizumab							
体重増加	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)	–	–	–
代謝および栄養障害	1 (1.3)	0	0	0	1 (2.4)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	2 (10.0)	–
高カルシウム血症	1 (1.3)	0	0	0	1 (2.4)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
低カリウム血症	–	–	–	–	–	–	–	–	–	2 (10.0)	–
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.3)	2 (2.5)	0	1 (1.3)	1 (2.4)	2 (5.1)	3 (3.9)	4 (5.0)	–	1 (5.0)	1 (16.7)
関節痛	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
関節障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
背部痛	0	0	0	0	0	2 (5.1)	0	0	–	–	–
筋骨格系胸痛	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
筋肉痛	1 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
頚部痛	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)	–	–	–
四肢痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	1 (16.7)
顎痛	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	–	–	–
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
神経系障害	7 (8.8)	0	1 (1.3)	0	2 (4.9)	1 (2.6)	5 (6.5)	7 (8.8)	1 (25.0)	–	1 (16.7)
灼熱感	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)

	Study APL2-302[a]								Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan								270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in set (run-in periods)		Safety set (RCP)				Total OLP pegcetacoplan	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP + OLP)	Safety set		
	Pegcetacoplan + eculizumab[d] (N = 80) n (%)		Pegcetacoplan + eculizumab[e] (N = 79) n (%)		Pegcetacoplan (N = 41) n (%)	Eculizumab (N = 39) n (%)	Pegcetacoplan (n = 77) n (%)	Pegcetacoplan (n = 80) n (%)	(N = 4) n (%)	Cohort 2 (N = 20) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n (%)
SOC PT	Related to pegcetacoplan	Related to eculizumab	Related to pegcetacoplan	Related to eculizumab							
浮動性めまい	2 (2.5)	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (25.0)	–	–
顔面麻痺	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)	–	–	–
頭痛	4 (5.0)	0	0	0	0	1 (2.6)	4 (5.2)	4 (5.0)	–	–	–
頭部不快感	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)	–	–	–
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
傾眠	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	–	–	–
精神障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)	–	–	–
落ち着きのなさ	1 (1.3)	0	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)	–	–	–
睡眠障害	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	0	0	0	–	–	–
腎および尿路障害	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
血尿	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	3 (3.9)	3 (3.8)	–	2 (10.0)	–
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
しゃっくり	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
過敏性肺臓炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
湿性咳嗽	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
肺腫瘤	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
鼻漏	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–

	Study APL2-302[a]								Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan								270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in set (run-in periods)		Safety set (RCP)				Total OLP pegcetacoplan	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP + OLP)	Safety set		
	Pegcetacoplan + eculizumab[d] (N = 80) n (%)		Pegcetacoplan + eculizumab[e] (N = 79) n (%)		Pegcetacoplan (N = 41) n (%)	Eculizumab (N = 39) n (%)	Pegcetacoplan (n = 77) n (%)	Pegcetacoplan (n = 80) n (%)	(N = 4) n (%)	Cohort 2 (N = 20) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n (%)
SOC PT	Related to pegcetacoplan	Related to eculizumab	Related to pegcetacoplan	Related to eculizumab							
皮膚および皮下組織障害	3 (3.8)	0	0	0	2 (4.9)	0	2 (2.6)	4 (5.0)	1 (25.0)	5 (25.0)	2 (33.3)
紅斑	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)	1 (25.0)	1 (5.0)	–
全身紅斑[f]	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
多汗症	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	–	–	–
機械性蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
点状出血	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
色素沈着障害	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)	–	–	–
そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	1 (16.7)
発疹	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
斑状丘疹状皮疹	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	–	2 (10.0)	–
皮膚色素減少	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
蕁麻疹	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	–	–	–
血管障害	0	0	0	0	1 (2.4)	0	1 (1.3)	2 (2.5)	–	–	–
高血圧	0	0	0	0	1 (2.4)	0	1 (1.3)	2 (2.5)	–	–	–

Abbreviations: CSR = clinical study report; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in each group or population; n = number of subjects in each category; OLP = open-label period; PT = Preferred Term; Q3D = every 3 days; RCP = randomized controlled period; SC = subcutaneous; SOC = System Organ Class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Study duration was 16 weeks (RCP) followed by an additional 32-week OLP. Subjects who did not enter the open-label extension study exited the study after 2 additional follow-up safety visits over 12 weeks. Dosage could be increased to 1080 mg Q3D 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 anaemic despite treatment with eculizumab.

[d] The pegcetacoplan + eculizumab column includes TEAEs that started during the run-in period or the open-label run-in period.

[e] TEAEs that occurred after the randomisation date but before the first monotherapy were summarised under the pegcetacoplan + eculizumab group.

[f] TEAEs translated in Japanese with MedDRA/J version same as MedDRA version (17.0) used for coding in CSR because there is no corresponding MedDRA/J version 24.1 PT.

Note: A dash indicates that the TEAE was not observed in any treatment group in that study.

Sources: M5.3.5.1.1-1 Study APL2-302 16-week CSR, Table 14 3 1.4 1a, Table 14.3.1.4.1b, Table 14.3.1.4.2 (MedDRA Version 20.0); M5.3.5.1.1-2 Study APL2-302 48-week CSR Table 14.3.1.4.4 (MedDRA Version 23.0); M5.3.5.2.1 Study APL2-202 CSR, Table 14.3.2.2 (MedDRA Version 21.0); M5.3.5.2.2 Study APL2-CP-PNH-204 CSR, Table 14.3.2.2 (MedDRA Version 21.0); M5.3.3.2.1 Study APL-CP0514 CSR, Table 14.3.4.2 (MedDRA Version 17.0).

表 2.7.4-16　ペグセタコプランと関連のある TEAE（APL2-308 試験：安全性解析対象集団）

1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan		
	RCP	Whole study
System Organ Class Preferred Term	Overall pegcetacoplan (N = 46) n (%)	Overall pegcetacoplan (N = 46) n (%)
Number of subjects with at least one pegcetacoplan-related TEAE	13 (28.3)	16 (34.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (10.9)	5 (10.9)
注射部位内出血	2 (4.3)	2 (4.3)
胸痛	1 (2.2)	1 (2.2)
硬結	1 (2.2)	1 (2.2)
注入部位そう痒感	1 (2.2)	1 (2.2)
穿刺部位反応	1 (2.2)	1 (2.2)
代謝および栄養障害	5 (10.9)	5 (10.9)
低カリウム血症	3 (6.5)	3 (6.5)
低リン血症	1 (2.2)	1 (2.2)
ビタミンD欠乏	1 (2.2)	1 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	4 (8.7)	4 (8.7)
発疹	2 (4.3)	2 (4.3)
斑状出血	1 (2.2)	1 (2.2)
斑状丘疹状皮疹	1 (2.2)	1 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	3 (6.5)	3 (6.5)
関節痛	1 (2.2)	1 (2.2)
関節炎	1 (2.2)	1 (2.2)
背部痛	1 (2.2)	1 (2.2)
筋肉痛	1 (2.2)	1 (2.2)
四肢痛	1 (2.2)	1 (2.2)
胃腸障害	2 (4.3)	2 (4.3)
上腹部痛	1 (2.2)	1 (2.2)
下痢	1 (2.2)	1 (2.2)
臨床検査	2 (4.3)	3 (6.5)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (2.2)	2 (4.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2)	2 (4.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.2)	1 (2.2)
血中クレアチニン増加	1 (2.2)	2 (4.3)
血中リン減少		1 (2.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (2.2)
血中フィブリノゲン		1 (2.2)
神経系障害	2 (4.3)	2 (4.3)
浮動性めまい	2 (4.3)	2 (4.3)
傾眠	2 (4.3)	2 (4.3)
心臓障害	1 (2.2)	1 (2.2)
頻脈	1 (2.2)	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.2)	1 (2.2)
口腔咽頭不快感	1 (2.2)	1 (2.2)
血管障害	1 (2.2)	1 (2.2)
高血圧	1 (2.2)	1 (2.2)

1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan		
	RCP	Whole study
System Organ Class Preferred Term	Overall pegcetacoplan (N = 46) n (%)	Overall pegcetacoplan (N = 46) n (%)
血液およびリンパ系障害		3 (6.5)
溶血		1 (2.2)
リンパ球減少症		1 (2.2)
好中球減少症		1 (2.2)
血小板減少症		1 (2.2)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; RCP = randomized controlled period; SoC = standard of care; TEAE = treatment-emergent adverse event; n = number of subjects.
Adverse events are coded to System Organ Class and Preferred Term using MedDRA Version 23.0.
If a subject has multiple occurrences of a TEAE, the subject is presented only once in the subject count (n) column for a given System Organ Class and Preferred Term.
Definitely related and possibly related adverse events are classified as drug related AEs. Adverse events with unknown relationship to study drug is counted as related.
Any adverse event that occurred on or prior to escape event is counted in the SoC column, and after escape event is counted in the SoC to pegcetacoplan column. Overall Pegcetacoplan refers to subjects who have received pegcetacoplan at any point during the study.
Source: M5.3.5.4.1 Study APL2-308 CSR, Table 44. (MedDRA Version 23.0)

2.7.4.2.1.3 死亡

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象として完了したピボタル試験及び裏付け試験では、4 名が死亡した。このうち 3 名は治験実施中の死亡であり、いずれも治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。APL2-302 試験の導入投与期間及び無作為化投与期間［APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 12.3.1.1 項参照）並びに APL2-202 試験（APL2-202 試験治験総括報告書第 12.3.1.1 項参照）では、死亡は報告されなかった。APL2-302 試験の非盲検投与期間に 1 名の死亡が報告された（第 2.7.4.2.1.3.1 項）。加えて、APL2-308 試験では 2 名の死亡が報告された。各試験の死亡した被験者の一覧は第 2.7.4.8.2 項（付録）を参照のこと。

2.7.4.2.1.3.1 APL3-302 試験

APL3-302 試験では、全治験期間（80 名）で 1 名の死亡（1.3%）が報告された。この死亡は、無作為化投与期間にペグセタコプラン投与を受け、非盲検投与期間にペグセタコプラン投与を継続した 1 名が、非盲検投与期間中に重度の COVID-19 の TEAE を発現した状況で生じた。この死亡は、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。本被験者の詳細は、APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 14.3.3 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.3.2 APL2-CP-PNH-204 試験

APL2-CP-PNH-204 試験では、コホート 2 で 2 名の死亡が報告された。

- 被験者は [redacted] 歳の男性で、再生不良性貧血の重篤な有害事象によりペグセタコプランの投与中止 56 日後に死亡した。この再生不良性貧血は、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。

- 被験者は[redacted]歳の女性で、重度の腹部新生物（卵巣腺癌）の重篤な有害事象により治験を中止し、ペグセタコプランの投与中止から約 22 週間後、治験中止からは 17 週間後に死亡した。この腹部新生物は、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。本事象は治験期間中の死亡に該当せず、本治験の臨床データベースに含まれない。

これらの死亡に至った有害事象の詳細は、APL2-CP-PNH-204 試験治験総括報告書第 14.3.3 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.3.3　APL-CP0514 試験

APL-CP0514 試験では、コホート 1 の被験者で 1 名の死亡が報告された。コホート 1 は第 2.7.4.2.1 項で定義された安全性解析に含まれないが、ペグセタコプランの安全性評価を補助するために本事象の概要を示す。

- 被験者は[redacted]歳の女性で、頭蓋内出血の重篤な有害事象によりペグセタコプラン 25 mg 単回投与の 34 日後に死亡した。この頭蓋内出血は、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。本事象の詳細は APL-CP0514 試験治験総括報告書第 14.3.3 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.3.4　APL3-308 試験

APL3-308 試験では、2 名の死亡が報告された。1 名はペグセタコプラン群で、重度の敗血症性ショックにより死亡した。もう 1 名は標準治療群で、重度の呼吸不全及び敗血症性ショックにより死亡した。いずれの死亡もペグセタコプランと関連なしと報告された。これらの死亡に至った TEAE の詳細は、APL3-308 試験治験総括報告書第 14.3.3 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.4　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　APL2-302 試験

APL2-302 試験で報告された重篤な有害事象の詳細は APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 14.3.3 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.4.1.1　導入投与期間

ペグセタコプラン+エクリズマブ群（80 名）では、4 名（5.0%）が重篤な有害事象を発現した［APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 49］。敗血症の重篤な有害事象 1 件が、治験担当医師によりペグセタコプランと関連あり（possibly related）と判断された。この敗血症は回復した。重篤な有害事象によりペグセタコプラン及びエクリズマブ併用投与を中止した被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.4.1.2　無作為化投与期間

ペグセタコプラン群（41 名）で 7 名（17.1%）が重篤な有害事象を発現した。1 名が、治験担当医師によりペグセタコプランと関連あり（possibly related）と判断された重篤な有害事象（顔面麻痺）を発現した。この顔面麻痺は回復した。1 名が重篤な有害事象の溶血によりペグセタコプ

ラン投与を中止した。この溶血は治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。

エクリズマブ群（39 名）では 5 名（12.8%）が重篤な有害事象を発現した。治験担当医師によりエクリズマブと関連ありと判断された重篤な有害事象はなく、重篤な有害事象によりエクリズマブ投与を中止した被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.4.1.3　非盲検投与期間

非盲検投与期間のペグセタコプラン単独投与群（77 名）では、18 名（23.4%）が重篤な有害事象を発現した。4 名が治験担当医師によりペグセタコプラン投与と関連あり（possibly related）と判断された重篤な有害事象（腸管虚血、胆道性敗血症、過敏性肺臓炎、溶血性貧血）を発現した。これら 4 件の重篤な有害事象は全て回復した。

2.7.4.2.1.4.1.4　全治験期間

全ペグセタコプラン単独投与群（80 名）では、24 名（30.0%）が重篤な有害事象を発現した。5 名（6.3%：無作為化投与期間 1 名、非盲検投与期間 4 名）が、治験担当医師によりペグセタコプラン単独投与と関連ありと判断された重篤な有害事象を発現した（顔面麻痺、腸管虚血、胆道性敗血症、過敏性肺臓炎、溶血性貧血）。これら 5 件の重篤な有害事象は全て回復した。

全体で、血小板減少症、急性骨髄性白血病、溶血の計 3 件（各 1 例）を除く全ての重篤な有害事象が回復した。これら 3 件の重篤な有害事象は、いずれも治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。ペグセタコプランを用量漸増した 15 名中 6 名（40.0%）で、用量漸増中又は用量漸増後に 12 件の重篤な有害事象が発現した。これらの重篤な有害事象は、治験全体の重篤な有害事象の発現被験者数（24 名）に含まれる。1 名は中等度の小腸閉塞及び重度の急性骨髄性白血病、1 名は重度の敗血症、重度のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫及び重度の深部静脈血栓症、1 名は重度の処置後敗血症及び重度の腸管虚血、1 名は中等度の免疫グロブリン療法アレルギー、1 名は重度の筋肉内血腫、1 名は重度の浮腫性膵炎、中等度の胆石症及び中等度の溶血を発現した。腸管虚血は、治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された。急性骨髄性白血病 1 件及び溶血 1 件を除き、これらの事象は全て回復した。

2.7.4.2.1.4.2　APL2-202 試験

APL2-202 試験では、1 名で重篤な有害事象が報告された（APL2-202 試験治験総括報告書第 12.3.1.2 項参照）。

- 1 名が肋骨骨折の重度かつ重篤な有害事象を発現した。この肋骨骨折は治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。この重篤な有害事象の詳細は APL2-202 試験治験総括報告書第 14.3.3 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.4.3　APL2-CP-PNH-204 試験

APL2-CP-PNH-204 試験では、治験実施中の死亡 1 件（第 2.7.4.2.1.3.2 項参照）に加えて、治験実施中に 6 名（コホート 2：5 名）で 13 件（治験終了後の死亡 1 件を含む）の重篤な有害事象が報告された。13 件中 12 件が TEAE で、1 件が治験担当医師によりペグセタコプランと関連あり

と判断された（APL2-CP-PNH-204 試験治験総括報告書第 12.3.1.2 項）。ペグセタコプランと関連ありと判断された重篤な有害事象はコホート 1 で発現した過敏症（他には重篤な過敏症反応の特定なし）であり、本事象のさらなる考察を第 2.7.4.2.1.6.5.2 項に示した。コホート 1 は第 2.7.4.2.1 項で定義した安全性解析に含まれないが、ペグセタコプランの安全性評価を補助するために本事象の記述を示した。

これらの重篤な有害事象の詳細は APL2-CP-PNH-204 試験治験総括報告書第 14.3.3 項に示した。

2.7.4.2.1.4.4　APL-CP0514 試験

APL-CP0514 試験では、コホート 1 の治験実施中の死亡 1 件（第 2.7.4.2.1.3.3 項参照）に加えて、コホート 4 の 2 名で 12 件の重篤な有害事象が報告され、このうち 8 件が TEAE であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（同一被験者）が治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された（CP0154 試験治験総括報告書第 12.3.1.2 項参照）。

これらの重篤な有害事象の詳細を APL-CP0514 試験治験総括報告書第 14.3.3 項に示した。

2.7.4.2.1.4.5　APL2-308 試験

APL2-308 試験の無作為化治療期間では、全ペグセタコプラン群 4 名（8.7%）及び標準治療群 3 名（16.7%）が重篤な有害事象を発現した。全治験期間の重篤な有害事象の発現割合［全ペグセタコプラン群 6 名（13.0%）、標準治療群 3 名（16.7%）］は、無作為化治療期間と一貫していた（APL-308 試験治験総括報告書第 12.3.1.2 項参照）。

APL2-308 試験では、2 名以上で報告された重篤な有害事象はなかった。標準治療／ペグセタコプラン切替え群で切替え後に発現した重篤な貧血がペグセタコプランと関連なし（unlikely related）と判断され、その他の重篤な有害事象は全てペグセタコプランと関連なし（not related）と判断された。本治験の対象とした発作性夜間ヘモグロビン尿症患者集団で予期しない重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.4.2.1.4.6　重篤な有害事象の要約

APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL-CP0514 試験で発現した重篤な有害事象（致死的な有害事象を含む）を表 2.7.4-17 に示す。APL2-308 試験で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-18 に示す。各試験の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧は第 2.7.4.8.2 項（付録）を参照のこと。

表 2.7.4-17　重篤な有害事象（APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験）

	Study APL2-302[a]						Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan						270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in set (run-in periods)	Safety set (RCP)			Total OLP pegcetacoplan	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP + OLP)	Safety set		
SOC PT	Pegcetacoplan + eculizumab[d] (N = 80) n (%)	Pegcetacoplan + eculizumab[e] (N = 79) n (%)	Pegcetacoplan (N = 41) n (%)	Eculizumab (N = 39) n (%)	Pegcetacoplan (N = 77) n (%)	Pegcetacoplan (N = 80) n (%)	(N = 4) n (%)	Cohort 2 (N = 20) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n (%)
血液およびリンパ系障害	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (4.9)	4 (10.3)	8 (10.4)	10 (12.5)	–	4 (20.0)	1 (16.7)
貧血	0	0	0	2 (5.1)	0	0	–	–	1 (16.7)
再生不良性貧血	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
血球減少症	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
溶血	1 (1.3)	0	2 (4.9)	1 (2.6)	5 (6.5)	7 (8.8)	–	2 (10.0)	–
溶血性貧血	0	1 (1.3)	0	1 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
血管内溶血	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
発作性夜間血色素尿症	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
血小板減少症	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
心臓障害	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)	–	–	–
心房細動	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)	–	–	–
胃腸障害	0	0	0	1 (2.6)	4 (5.2)	4 (5.0)	–	1 (5.0)	2 (33.3)
腹痛	0	0	0	1 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	–	1 (5.0)	–
腸管虚血	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
下部消化管出血	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
浮腫性膵炎	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
膵炎	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
小腸閉塞	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (2.4)	1 (2.6)	0	1 (1.3)	–	–	1 (16.7)
高体温症	0	0	0	1 (2.6)	0	0	–	–	–

	Study APL2-302[a]						Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan						270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in set (run-in periods)	Safety set (RCP)			Total OLP pegcetacoplan	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP + OLP)	Safety set		
SOC PT	Pegcetacoplan + eculizumab[d] (N = 80) n (%)	Pegcetacoplan + eculizumab[e] (N = 79) n (%)	Pegcetacoplan (N = 41) n (%)	Eculizumab (N = 39) n (%)	Pegcetacoplan (N = 77) n (%)	Pegcetacoplan (N = 80) n (%)	(N = 4) n (%)	Cohort 2 (N = 20) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n (%)
発熱	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)	–	–	1 (16.7)
肝胆道系障害	0	0	0	1 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	–	1 (5.0)	1 (16.7)
胆石症	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
急性胆嚢炎	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
肝細胞損傷	0	0	0	1 (2.6)	0	0	–	–	–
高ビリルビン血症	0	0	0	1 (2.6)	0	0	–	–	–
黄疸	0	0	0	1 (2.6)	0	0	–	–	–
門脈血栓症	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
免疫系障害	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
免疫グロブリン療法アレルギー	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
感染症および寄生虫症	3 (3.8)	1 (1.3)	2 (4.9)	0	8 (10.4)	10 (12.5)	–	–	1 (16.7)
細菌感染	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)	–	–	–
胆道性敗血症	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
憩室炎	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
胃腸炎	0	0	1 (2.4)	0	2 (2.6)	3 (3.8)	–	–	–
上咽頭炎	1 (1.3)	0	0	0	0	0	–	–	–
処置後敗血症	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
敗血症	2 (2.5)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	1 (16.7)
上気道感染	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
尿路感染	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
ウイルス性上気道感染	0	1 (1.3)	0	0	0	0	–	–	–

	Study APL2-302[a]						Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan						270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in set (run-in periods)	Safety set (RCP)			Total OLP pegcetacoplan	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP + OLP)	Safety set		
SOC PT	Pegcetacoplan + eculizumab[d] (N = 80) n (%)	Pegcetacoplan + eculizumab[e] (N = 79) n (%)	Pegcetacoplan (N = 41) n (%)	Eculizumab (N = 39) n (%)	Pegcetacoplan (N = 77) n (%)	Pegcetacoplan (N = 80) n (%)	(N = 4) n (%)	Cohort 2 (N = 20) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	–	–	–	–	–	–	1 (25.0)	1 (5.0)	–
関節脱臼	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
肋骨骨折	–	–	–	–	–	–	1 (25.0)	–	–
臨床検査	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
筋肉内血腫	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	2 (2.6)	2 (2.5)	–	1 (5.0)	–
腹部新生物	–	–	–	–	–		–	1 (5.0)	–
急性骨髄性白血病	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
神経系障害	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)	–	–	–
顔面麻痺	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)	–	–	–
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
卵巣嚢胞	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	1 (5.0)	–
急性腎障害	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	1 (5.0)	–
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (2.4)	0	2 (2.6)	3 (3.8)	–	1 (5.0)	–

	Study APL2-302[a]						Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan						270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in set (run-in periods)	Safety set (RCP)			Total OLP pegcetacoplan	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP + OLP)	Safety set		
SOC PT	Pegcetacoplan + eculizumab[d] (N = 80) n (%)	Pegcetacoplan + eculizumab[e] (N = 79) n (%)	Pegcetacoplan (N = 41) n (%)	Eculizumab (N = 39) n (%)	Pegcetacoplan (N = 77) n (%)	Pegcetacoplan (N = 80) n (%)	(N = 4) n (%)	Cohort 2 (N = 20) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n (%)
呼吸困難	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)	–	–	–
鼻出血	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
過敏性肺臓炎	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
肺臓炎	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
血管障害	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
深部静脈血栓症	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–

Abbreviations: CSR = clinical study report; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in each group or population; n = number of subjects in each category; OLP = open-label period; PT = Preferred Term; Q3D = every 3 days; RCP = randomized controlled period; SC = subcutaneous; SOC = System Organ Class.

[a] Study duration was 16 weeks (RCP) followed by an additional 32-week OLP. Subjects who did not enter the open-label extension study exited the study after 2 additional follow-up safety visits over 12 weeks. Dosage could be increased to 1080 mg Q3D 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 anaemic despite treatment with eculizumab.

[d] The pegcetacoplan + eculizumab column includes TEAEs that started during the run-in period or the open-label run-in period.

[e] TEAEs that occurred after the randomisation date but before the first monotherapy were summarised under the pegcetacoplan + eculizumab group. Note: A dash indicates that the serious adverse event was not observed in any treatment group in that study.

Sources: M5.3.5.1.1-1 Study APL2-302 16-week CSR, Table 14 3 1.6 1, Table 14.3.1.6.2 (MedDRA Version 20.0); M5.3.5.1.1-2 Study AL2-302 48-week CSR, Table 14 3 1.6.4 (MedDRA Version 23.0); M5.3.5.2.1 Study APL2-202 CSR, Listing 16.2.7.2 (MedDRA Version 21.0); M5.3.5.2.2 Study APL2-CP-PNH-204 CSR, Listing 16.2.7.2 (MedDRA Version 21.0); M5.3.3.2.1 Study APL-CP0514 CSR, Listing 16.2.7.2 (MedDRA Version 17.0).

表 2.7.4-18 重篤な有害事象（APL2-308 試験：無作為化治療期間、安全性解析対象集団）

1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan		
System Organ Class/ Preferred Term	Overall pegcetacoplan (N = 46) n (%)	SoC (while on SoC) (N = 18) n (%)
Number of subjects with at least one serious TEAE	4 (8.7)	3 (16.7)
血液およびリンパ系障害	3 (6.5)	2 (11.1)
貧血	1 (2.2)	0
発熱性好中球減少症	1 (2.2)	0
好中球減少症	1 (2.2)	0
汎血球減少症	1 (2.2)	0
骨髄機能不全	0	1 (5.6)
血小板減少症	0	1 (5.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (2.2)	0
皮様嚢腫	1 (2.2)	0
感染症および寄生虫症	0	1 (5.6)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1 (5.6)
代謝および栄養障害	0	1 (5.6)
代謝性アシドーシス	0	1 (5.6)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; RCP = randomized controlled period; SoC = standard of care; TEAE = treatment-emergent adverse event; n = number of subjects

Adverse events are coded to System Organ Class and Preferred Term using MedDRA Version 23.0.

If a subject has multiple occurrences of a TEAE, the subject is presented only once in the subject count (n) column for a given System Organ Class and Preferred Term. Any adverse event that occurred on or prior to escape event is counted in the SoC column, and after escape event is counted in the SoC to pegcetacoplan column. Overall Pegcetacoplan refers to subjects who have received pegcetacoplan at any point during the study.

Source: M5.3.5.4.1 Study APL2-308 CSR, Table 51 (MedDRA Version 23.0).

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.5.1 ペグセタコプランの投与中止又は試験中止に至った有害事象

APL2-202 試験（APL2-202 試験治験総括報告書第 12.3.1.3 項参照）、APL-CP0514 試験のコホート 4（APL-CP0514 試験治験総括報告書第 12.3.1.3.1 項参照）及び APL2-308 試験（APL2-308 試験治験総括報告書第 12.3.1.3 項参照）では、有害事象によるペグセタコプランの投与中止又は治験中止は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.1.1 APL2-302 試験

APL2-302 試験で報告された中止に至った有害事象の詳細は APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 14.3.3 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.5.1.1.1 導入投与期間

APL2-302 試験の導入投与期間で、ペグセタコプランの投与中止又は治験中止に至った TEAE は報告されなかった［APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 12.3.1.3.1 項参照］。

2.7.4.2.1.5.1.1.2　無作為化投与期間

APL2-302 試験の無作為化投与期間では、ペグセタコプラン群の 3 名が、ペグセタコプランの投与中止又は治験中止に至った溶血を発現した。これらの溶血は、1 件が重篤で、残り 2 件は非重篤な有害事象であった［APL2-302 試験治験総括報告書（16 週）第 12.3.1.3.1 項参照］。

- 1 名が、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された重度の溶血の重篤な有害事象を発現した。この溶血によりペグセタコプランの投与は中止された。本事象に対する治療には、濃厚赤血球 1 単位、アセトアミノフェン、ヒドロコドン、オンダンセトロン、モルヒネ、ヒドロモルフォンの投与が含まれた。本事象は発現の 6 日後に回復した。
- 1 名が、治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された中等度の溶血の TEAE を発現した。この溶血によりペグセタコプランの投与は中止され、被験者は治験を中止した。本事象に対する治療には、濃厚赤血球 2 単位が含まれた。本事象は発現の 7 日後に回復した。
- 1 名が、治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された中等度の溶血（ブレイクスルー溶血）の TEAE を発現した。この溶血によりペグセタコプランの投与は中止された。本事象に対する治療には、濃厚赤血球 3 単位及びエクリズマブ投与が含まれた。本事象は発現の 3 日後に回復した。

2.7.4.2.1.5.1.1.3　非盲検投与期間

非盲検投与期間のペグセタコプラン単独投与群（77 名）では、9 名（11.7%）が TEAE により治験を中止した。治験中止に至った TEAE は、溶血（2 名）並びに骨髄機能不全、溶血性貧血、急性骨髄性白血病、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、腸管虚血、COVID-19 及び過敏性肺臓炎（各 1 名）であった。これら 9 名のうち、COVID-19 の事象を発現して死亡に至った 1 名は、死亡時点でペグセタコプラン投与を継続中であった。

これらの被験者のうち 8 名（10.4%）が重度の TEAE により治験薬の投与を中止し、1 名（1.3%）が軽度の TEAE により治験薬の投与を中止した。

- 4 名（5.2%）が、治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された TEAE を発現した。発現した TEAE は、溶血、溶血性貧血、腸管虚血及び過敏性肺臓炎（各 1 名）であった。
- 6 名（7.8%）が、治験中止に至った重篤な有害事象を発現した。発現した重篤な有害事象は、溶血性貧血、急性骨髄性白血病、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、腸管虚血、COVID-19（死亡時点でペグセタコプラン投与を継続中）及び過敏性肺臓炎（各 1 名）］であった。

2.7.4.2.1.5.1.1.4　全治験期間

全ペグセタコプラン単独投与群（80 名）で、12 名（15.0%）が TEAE により試験を中止した。治験中止に至った TEAE は、溶血［5 名（6.3%）］、骨髄機能不全、溶血性貧血、急性骨髄性白血病、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、腸管虚血、COVID-19（死亡時点でペグセタコプランの投与を継続中）及び過敏性肺臓炎（各 1 名）であった。

この 12 名に発現した治験の中止に至った TEAE は、以下のとおりであった。

- 治験の中止に至った TEAE の重症度は、軽度 1 名、中等度 2 名、重度 9 名であった。
- 6 名（7.5%）が治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された TEAE を発現し、発現した TEAE は溶血（3 名）並びに溶血性貧血、腸管虚血及び過敏性肺臓炎（各 1 名）であった。
- 7 名（8.8%）が治験中止に至った重篤な有害事象を発現し、発現した重篤な有害事象は溶血、溶血性貧血、急性骨髄性白血病、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、腸管虚血、COVID-19（死亡時点でペグセタコプラン投与を継続中）及び過敏性肺臓炎（各 1 名）であった。

ペグセタコプランを用量漸増した 15 名中 4 名（26.7%）が用量漸増中又は用量漸増後に発現した TEAE により試験を中止した。これらの 4 名は前述の試験中止した 12 名に含まれる。1 名は急性骨髄性白血病（未回復）、1 名はびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（回復）、1 名は腸管虚血（回復）（第 2.7.4.2.1.4.1.4 項）、1 名は溶血（回復）により試験を中止した。腸管虚血のみペグセタコプランと関連ありと判断された。これらの事象に対する処置として、ペグセタコプランの投与は中止された。

試験中止に至った TEAE の記述は APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 14.3.3 項に示した。有害事象又は死亡により試験を中止した被験者の一覧を APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Appendix 16.2.1、Listing 15.32 に示した。中止例の詳細は、APL2-302 試験総括報告書（48 週）第 12.3.1.3.1 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.5.1.2　APL2-CP-PNH-204 試験

APL2-CP-PNH-204 試験では、3 名でペグセタコプランの投与中止に至った重篤な有害事象が発現した。この 3 名中 2 名は重篤な有害事象により試験を中止した（APL2-CP-PNH-204 試験治験総括報告書第 12.3.1.3.1 項参照）。

- 1 名（コホート 2）が再生不良性貧血の致死的な重篤な有害事象を発現した。この再生不良性貧血は、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された（第 2.7.4.2.1.3.2 項）。本事象により、本被験者はペグセタコプランの投与中止及び試験中止に至った。
- 1 名（コホート 2）が腹部新生物の重度かつ重篤な有害事象を発現した。この腹部新生物は、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された（第 2.7.4.2.1.3.2 項）。本事象により、本被験者はペグセタコプランの投与中止及び試験中止に至った。

残りの 1 名（コホート 1）は、過敏症の重篤な有害事象（中等度）によりペグセタコプランの投与中止に至った。この過敏症は、治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された（第 2.7.4.2.1.6.5 項）。

これらの中止に至った有害事象の詳細は APL2-CP-PNH-204 試験治験総括報告書第 14.3.3 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.6 注目すべき有害事象

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

注目すべき有害事象に該当する事象は、以下の基準を用いて特定した。

- 注射部位反応：臨床的に意味があると治験担当医師が判断した注射部位の有害事象又はポンプ使用に関連した有害事象を全て注射部位反応として記録した。注射部位反応は症例報告書から収集し、PT のコード化には MedDRA Version 23.0 を用いた。日本語訳には MedDRA/J version 24.1 を用いた。
- 感染症：MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象
- 溶血性障害：MedDRA 標準検索式（SMQ）「溶血性障害」に含まれる有害事象
- 血栓症：MedDRA 高位語「塞栓症および血栓症」に含まれる有害事象
- 過敏症：SMQ「過敏症」に含まれる有害事象

2.7.4.2.1.6.1 注射部位反応

2.7.4.2.1.6.1.1 APL2-302 試験

2.7.4.2.1.6.1.1.1 導入投与期間

ペグセタコプラン+エクリズマブ群（80 名）の 47 名（58.8%）が注射部位反応を発現した。10%以上の被験者に発現した注射部位反応は、注射部位紅斑（41.3%）、注射部位そう痒感（15.0%）、注射部位腫脹（12.5%）及び注射部位反応（10.0%）であった。

2.7.4.2.1.6.1.1.2 無作為化投与期間

APL2-302 試験では、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」の TEAE の発現割合はペグセタコプラン群（53.7%）でエクリズマブ群（35.9%）と比較して高かった（表 2.7.4-13）。これは、主にペグセタコプラン群での注射部位反応の発現割合が高いことに起因していた。ペグセタコプラン投与時に注射部位反応はよく見られたが、重度若しくは重篤な注射部位反応、又は治験薬の投与中止に至った注射部位反応は認められなかった。最悪重症度は注射部位反応の大部分が軽度であり、中等度の事象が 1 件報告された（APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 12.2.2.3.1 項参照）。

2.7.4.2.1.6.1.1.3 非盲検投与期間

非盲検投与期間のペグセタコプラン単独投与群（77 名）では 20 名（26.0%）が注射部位反応を発現した。10%以上の被験者に発現した注射部位反応は注射部位紅斑（11.7%）であった。

2.7.4.2.1.6.1.1.4 全治験期間

全治験期間（無作為化投与期間、非盲検投与期間及び追跡調査期間）では、全ペグセタコプラン単独投与群（80 名）の 29 名（36.3%）が注射部位反応を発現した。10%以上の被験者に発現した注射部位反応は注射部位紅斑（16.3%）であった。

ペグセタコプランを用量漸増した 15 名中 1 名（6.7%）で、用量漸増中又は用量漸増後に中等度の注射部位反応（注射部位疼痛）が発現した。この注射部位疼痛は治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された。

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

2.7.4.2.1.6.1.2　APL2-202 試験

APL2-202 試験では、注射部位反応は全て軽度で、転帰は全て回復であった（APL2-202 試験治験総括報告書第 12.2.2.3 項参照）。

2.7.4.2.1.6.1.3　APL2-CP-PNH-204 試験

APL2-CP-PNH-204 試験では、重度と判断された又は中止に至った注射部位反応は認められなかった（APL2-CP-PNH-204 試験治験総括報告書第 12.3.1.3.2.1 項参照）。

2.7.4.2.1.6.1.4　APL-CP0514 試験

APL-CP0514 試験では、重度と判断された又は中止に至った注射部位反応は認められなかった（APL-CP0514 試験治験総括報告書 Listing 16.2.7.1.2 及び Listing 16.2.7.3 参照）。

2.7.4.2.1.6.1.5　APL2-308 試験

APL2-308 試験の無作為化治療期間では、ペグセタコプラン投与を受けた被験者のうち 14 名（30.4%）が注射部位反応を発現した。よく見られた注射部位反応は斑状出血、紅斑、注射部位内出血及び注射部位出血であり、各 2 名（4.3%）に認められた。全治験期間の注射部位反応の結果［全ペグセタコプラン群 16 名（34.8%）］は無作為化治療期間と一貫していた。

APL2-308 試験で報告された注射部位反応は全て軽度であった。併用薬による治療を必要とした被験者は少なかった［3 名（6.5%）］。

2.7.4.2.1.6.1.6　注射部位反応の要約

APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL-CP0514 試験で発現した注射部位反応を表 2.7.4-19 に示す。APL2-308 試験で発現した注射部位反応を表 2.7.4-20 に示す。

表 2.7.4-19　注射部位反応の要約（APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験）

	Study APL2-302[a]						Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan						270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in set (run-in periods)	Safety set (RCP)			Total OLP pegcetacoplan	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP + OLP)	Safety set		
SOC PT	Pegcetacoplan + eculizumab[d] (N = 80) n (%)	Pegcetacoplan + eculizumab[e] (N = 79) n (%)	Pegcetacoplan (N = 41) n (%)	Eculizumab (N = 39) n (%)	Pegcetacoplan (N = 77) n (%)	Pegcetacoplan (N = 80) n (%)	(N = 4) n (%)	Cohort 2 (N = 20) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	47 (58.8)	0	15 (36.6)	1 (2.6)	20 (26.0)	29 (36.3)	2 (50.0)	8 (40.0)	5 (83.3)
投与部位変色	1 (1.3)	0	0	0	0	0	–	–	–
投与部位疼痛	–	–	–	–	–	–	–	–	–
投与部位腫脹	–	–	–	–	–	–	1 (25.0)	–	–
注入部位内出血	1 (1.3)	0	0	0	0	0	–	–	1 (16.7)
注入部位紅斑	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
注入部位反応	2 (2.5)	0	0	0	0	0	–	–	–
注入部位腫脹	0	0	1 (2.4)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
注入部位蕁麻疹	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)	–	–	–
注射部位血腫	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
注入部位硬結	1 (1.3)	0	0	0	0	0	–	–	–
注射部位内出血	1 (1.3)	0	2 (4.9)	0	3 (3.9)	5 (6.3)	–	–	4 (66.7)
注射部位変色	1 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (25.0)	–	–
注射部位不快感	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
注射部位浮腫	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
注射部位紅斑	33 (41.3)	0	7 (17.1)	0	9 (11.7)	13 (16.3)	1 (25.0)	4 (20.0)	3 (50.0)
注射部位出血	0	0	0	0	3 (3.9)	3 (3.8)	–	–	1 (16.7)
注射部位硬結	5 (6.3)	0	3 (7.3)	0	5 (6.5)	5 (6.3)	–	1 (5.0)	2 (33.3)
注射部位腫瘤	1 (1.3)	0	0	0	0	0	–	–	–
注射部位疼痛	6 (7.5)	0	1 (2.4)	0	4 (5.2)	4 (5.0)	–	1 (5.0)	4 (66.7)

	Study APL2-302[a]						Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan						270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in set (run-in periods)	Safety set (RCP)			Total OLP pegcetacoplan	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP + OLP)	Safety set		
SOC PT	Pegcetacoplan + eculizumab[d] (N = 80) n (%)	Pegcetacoplan + eculizumab[e] (N = 79) n (%)	Pegcetacoplan (N = 41) n (%)	Eculizumab (N = 39) n (%)	Pegcetacoplan (N = 77) n (%)	Pegcetacoplan (N = 80) n (%)	(N = 4) n (%)	Cohort 2 (N = 20) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n (%)
注射部位そう痒感	12 (15.0)	0	1 (2.4)	0	5 (6.5)	6 (7.5)	1 (25.0)	–	1 (16.7)
注射部位発疹	2 (2.5)	0	0	0	0	0	–	–	–
注射部位反応	8 (10.0)	0	4 (9.8)	0	2 (2.6)	5 (6.3)	–	–	–
注射部位腫脹	10 (12.5)	0	4 (9.8)	0	1 (1.3)	5 (6.3)	1 (25.0)	1 (5.0)	2 (33.3)
注射部位熱感	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (16.7)
ワクチン接種部位紅斑	1 (1.3)	0	0	0	0	0	–	–	–
ワクチン接種部位疼痛	1 (1.3)	0	0	1 (2.6)	0	0	–	–	–
ワクチン接種部位腫脹	1 (1.3)	0	0	0	0	0	–	–	–

Abbreviations: CSR = clinical study report; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in each group or population; n = number of subjects in each category; OLP = open-label period; PT = Preferred Term; Q3D = every 3 days; RCP = randomized controlled period; SC = subcutaneous; SOC = System Organ Class.

[a] Study duration was 16 weeks (RCP) followed by an additional 32-week OLP. Subjects who did not enter the open-label extension study exited the study after 2 additional follow-up safety visits over 12 weeks. Dosage could be increased to 1080 mg Q3D 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 anaemic despite treatment with eculizumab.

[d] The pegcetacoplan + eculizumab column includes TEAEs that started during the run-in period or the open-label run-in period.

[e] TEAEs that occurred after the randomisation date but before the first monotherapy were summarised under the pegcetacoplan + eculizumab group.

Note: A dash indicates that this PT was not observed for any treatment group in that study.

Sources: M5.3.5.1.1-1 Study APL2-302 16-week CSR Table 14.3.1.5.1, Table 14.3.1.5.2 (MedDRA Version 20.0); M5.3.5.1.1-2 Study APL2-302 48-week CSR Table 14.3.1.5.4 (MedDRA Version 23.0); M5.3.5.2.1 Study APL2-202 CSR, Table 14.3.2.1 (MedDRA Version 21.0); M5.3.5.2.2 Study APL2-CP-PNH-204 CSR, Table 14.3.2.1 (MedDRA Version 21.0); M5.3.3.2.1 Study APL-CP0514 CSR Table 14.3.2.1.2 (MedDRA Version 17.0).

表 2.7.4-20 注射部位反応の要約（APL2-308 試験：安全性解析対象集団）

1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan		
	RCP	Whole study
	Overall pegcetacoplan (N = 46) n (%)	Overall pegcetacoplan (N = 46) n (%)
Number of subjects with at least one ISR TEAE	14 (30.4)	16 (34.8)
Mild	14 (30.4)	16 (34.8)
Moderate	0	0
Severe	0	0
System Organ Class/ Preferred Term		
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (21.7)	11 (23.9)
注射部位内出血	2 (4.3)	2 (4.3)
注射部位出血	2 (4.3)	2 (4.3)
硬結	1 (2.2)	1 (2.2)
炎症	1 (2.2)	1 (2.2)
注射部位発疹	1 (2.2)	1 (2.2)
末梢腫脹	1 (2.2)	1 (2.2)
穿刺部位反応	1 (2.2)	1 (2.2)
ワクチン接種部位反応	1 (2.2)	1 (2.2)
適用部位反応	0	1 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	4 (8.7)	4 (8.7)
斑状出血	2 (4.3)	2 (4.3)
紅斑	2 (4.3)	3 (6.5)
血管障害	1 (2.2)	1 (2.2)
血腫	1 (2.2)	1 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (4.3)
四肢痛	0	2 (4.3)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; RCP = randomized controlled period; TEAE = treatment-emergent adverse event; n = number of subjects.
Adverse events are coded to System Organ Class and Preferred Term using MedDRA Version 23.0.
If a subject has multiple occurrences of a TEAE, the subject is presented only once in the subject count (n) column for a given System Organ Class and Preferred Term.
Overall Pegcetacoplan refers to subjects who have received pegcetacoplan at any point during the study.
Source: M5.3.5.4.1 Study APL2-308 CSR, Table 46 (MedDRA Version 23.0)

2.7.4.2.1.6.2 感染症

2.7.4.2.1.6.2.1 APL2-302 試験

APL2-302 試験で認められた重度の感染症は、叙述を APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 14.3.3 項に示した。

2.7.4.2.1.6.2.1.1 導入投与期間

ペグセタコプラン+エクリズマブ群（80 名）では 12 名（15.0%）が敗血症以外の感染症を発現し、全て軽度又は中等度であった。1 名（1.3%）が重篤な有害事象の感染症（上咽頭炎）を発現した。

最もよく見られた感染症は上咽頭炎（6.3%）であった。1 名（1.3%）が、治験担当医師によりエクリズマブと関連ありと判断された上咽頭炎を発現した。感染症により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

2 名（2.5%）が敗血症の TEAE を発現した。1 名は初回の導入投与期間に、もう 1 名は非盲検導入投与期間に敗血症の TEAE を発現した。敗血症 1 件が治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された。敗血症の TEAE により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.6.2.1.2 無作為化投与期間

ペグセタコプラン群（41 名）では 12 名（29.3%）が感染症を発現した。1 名が重度の胃腸炎の TEAE を発現し、その他の感染症の TEAE は全て軽度又は中等度であった。2 名が重篤な感染症（胃腸炎、細菌感染）を発現した。被験者の 5%以上に発現した感染症の TEAE は、上咽頭炎（7.3%）であった。1 名（1.3%）がペグセタコプランと関連ありと判断された感染症（上咽頭炎）を発現した。感染症により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

エクリズマブ群（39 名）では 11 名（28.2%）が感染症を発現した。認められた感染症は全て軽度又は中等度であった。重篤な感染症を発現した被験者はいなかった。被験者の 5%以上に発現した感染症の TEAE は上咽頭炎、尿路感染及び副鼻腔炎（各 5.1%）であった。副鼻腔炎 1 件がエクリズマブと関連ありと判断された。感染症により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

無作為化投与期間中に SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE を発現した被験者の割合は、ペグセタコプラン群（29.3%）とエクリズマブ群（28.2%）で同程度であった（表 2.7.4-21）。いずれの投与群でも敗血症の TEAE は認められなかった。

2.7.4.2.1.6.2.1.3 非盲検投与期間

非盲検投与期間のペグセタコプラン単独投与群（77 名）では、43 名（55.8%）が敗血症以外の感染症を発現した。5 名（6.5%）が重度の感染症を発現し、その他の感染症は全て軽度又は中等度であった。5 名が各 1 件の重篤な感染症（胃腸炎 2 件、上気道感染、COVID-19 及び憩室炎各 1 件）を発現した。

被験者の 5%以上に発現した感染症の TEAE は上咽頭炎（15.6%）及び口腔ヘルペス（7.8%）であった。上咽頭炎 1 件が治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された。

1 名（1.3%）が COVID-19 の TEAE を発現して死亡に至った。この被験者は、死亡時にペグセタコプラン投与を継続中であった。本事象の詳細は、APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 12.3.1.1 項を参照のこと。

非盲検投与期間のペグセタコプラン単独投与群（77 名）では、3 名（3.9%）が敗血症を発現した。これらの敗血症は全て重度かつ重篤な有害事象であった。1 名（1.3%）で処置後敗血症、1 名（1.3%）でペグセタコプランの投与中止に至った敗血症が認められた。残り 1 名（1.3%）で

認められた胆道性敗血症は治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断され、ペグセタコプランの増量に至った。

2.7.4.2.1.6.2.1.4　全治験期間

全治験期間（無作為化投与期間、非盲検投与期間及び追跡調査期間を含む）の全ペグセタコプラン単独投与群（80 名）では、48 名（60.0%）が敗血症以外の感染症を発現した。6 名が重度の感染症を発現し、その他の感染症は全て軽度又は中等度であった。7 名（8.8%）が重篤な感染症（胃腸炎 3 件、上気道感染、細菌感染、COVID-19 及び憩室炎各 1 件）を発現した［APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 14.3.1.13.4.3］。

被験者の 5%以上に発現した感染症の TEAE は上咽頭炎（17.5%）、口腔ヘルペス（7.5%）、並びに胃腸炎及び副鼻腔炎（各 5.0%）であり、これらの感染症で治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された事象はなかった。1 名（1.3%）が非盲検投与期間に発現した胃腸炎により治験薬の投与を中断した。

全治験期間の全ペグセタコプラン単独投与群（80 名）では、3 名（3.8%）が非盲検投与期間に敗血症を発現した。全ての敗血症が治験担当医師により重度と判定され、いずれも重篤な有害事象として報告された。1 名（1.3%）で処置後敗血症、1 名（1.3%）で敗血症が認められた。残り 1 名（1.3%）で認められた胆道性敗血症は、治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された。1 名（1.3%）が胆道性敗血症によりペグセタコプランを増量し、1 名（1.3%）が敗血症のためにペグセタコプランの投与を中止した。

2.7.4.2.1.6.2.2　APL2-202 試験

APL2-202 試験では、1 名で軽度の鼻炎の TEAE が 2 件発現し、いずれも治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された（APL2-202 試験治験総括報告書第 12.2.2.3 項参照）。

2.7.4.2.1.6.2.3　APL2-CP-PNH-204 試験

APL2-CP-PNH-204 試験では、コホート 2 の 9 名（45%）が感染症を発現した。

1 名（コホート 2）で中等度の重篤な肺臓炎が発現し、この肺臓炎は治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。本事象は発熱と呼吸器症状を伴っていたため、治験依頼者は本事象を肺炎と判断した。抗生剤投与及びペグセタコプランの継続投与後に本事象は回復した（APL2-CP-PNH-204 試験治験総括報告書 Listing 16.2.4.4、Listing 16.2.7.1 参照）。本事象の詳細は APL2-CP-PNH-204 試験治験総括報告書第 14.3.3 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.6.2.4　APL-CP0514 試験

APL-CP0514 試験では、コホート 4 の 4 名が感染症を発現した。

コホート 4 の 1 名は重度かつ重篤な敗血症を発現し、この敗血症は治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された（APL-CP0514 試験治験総括報告書 Listing 16.2.7.1.1 参照）。本事象の詳細は APL-CP0514 試験治験総括報告書第 14.3.3 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.6.2.5　APL2-308 試験

APL2-308 試験の無作為化治療期間では、感染症の発現割合は標準治療群で全ペグセタコプラン群と比較して高かった。全ペグセタコプラン群では 8 名（17.4%）が感染症を発現し、全て軽度又は中等度であった。全ペグセタコプラン群で最もよく見られた感染症はウイルス感染で、2 名（4.3%）で発現した。標準治療群（標準治療中のみ）では、5 名（27.8%）が感染症を発現し、全て軽度又は中等度であった。標準治療群（標準治療中のみ）で最もよく見られた感染症は上気道感染で、2 名（11.1%）に認められた（APL2-308 試験治験総括報告書第 12.2.2.2.2 項参照）。

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

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

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

2.7.4.2.1.6.2.6　感染症の概要

APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL-CP0514 試験で発現した SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE の要約を表 2.7.4-21 に示す。APL2-308 試験の無作為化治療期間で発現した SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE の要約を表 2.7.4-22 に示す。

莢膜形成細菌が報告された重篤な感染症は認められず、髄膜炎の有害事象は報告されなかった。

APL2-302 試験では、48 名（60%）が感染症を発現した。これらの事象の大部分が軽度［28 名（35.0%）］又は中等度［13 名（16.3%）］であり、ペグセタコプランの投与中止に至った感染症はなかった。APL2-302 試験では、Week 48 終了時に報告された有害事象の種類は過去にペグセタコプラン投与で認められた有害事象とおおむね一貫しており、感染症の発現割合は非盲検投与期間が無作為化投与期間より長期間であることから予期されたものであった。

3 試験（APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験、APL-CP0514 試験）では、治験薬と関連のある重度又は重篤な感染症は認められなかった。参考資料とした APL2-308 試験では、無作為化治療後期間に全ペグセタコプラン群及び標準治療群で各 1 名が重度かつ重篤な敗血症性ショックを発現した（第 2.7.4.2.1.3.4 項）。

表 2.7.4-21　SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE の要約（APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験）

	Study APL2-302[a]						Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan						270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in set (run-in periods)	Safety set (RCP)			Total OLP pegcetacoplan	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP + OLP)	Safety set		
SOC PT	Pegcetacoplan + eculizumab[d] (N = 80) n (%)	Pegcetacoplan + eculizumab[e] (N = 79) n (%)	Pegcetacoplan (N = 41) n (%)	Eculizumab (N = 39) n (%)	Pegcetacoplan (N = 77) n (%)	Pegcetacoplan (N = 80) n (%)	(N = 4) n (%)	Cohort 2 (N = 20) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n
感染症および寄生虫症	14 (17.5)	4 (5.1)	12 (29.3)	11 (28.2)	43 (55.8)	48 (60.0)	1 (25.0)	9 (45.0)	4 (66.7)
細菌感染	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)	–	–	–
細菌尿	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
胆道性敗血症	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
気管支炎	0	0	0	1 (2.6)	0	0	–	–	–
カンジダ感染	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
蜂巣炎	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
子宮頚管炎	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
膀胱炎	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
憩室炎	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
耳感染	0	0	0	1 (2.6)	0	0	–	–	1 (16.7)
腸球菌感染	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
熱性感染症	0	0	0	0	2 (2.6)	2 (2.5)	–	–	–
真菌感染	1 (1.3)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)	–	–	–
せつ	1 (1.3)	0	0	0	0	0	–	–	–
胃腸炎	0	0	1 (2.4)	1 (2.6)	3 (3.9)	4 (5.0)	–	–	–
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
消化管感染	0	0	2 (4.9)	0	0	2 (2.5)	–	–	–
ウイルス性消化管感染	–	–	–	–	–	–	–	–	–

	Study APL2-302[a]						Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan						270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in set (run-in periods)	Safety set (RCP)			Total OLP pegcetacoplan	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP + OLP)	Safety set		
SOC PT	Pegcetacoplan + eculizumab[d] (N = 80) n (%)	Pegcetacoplan + eculizumab[e] (N = 79) n (%)	Pegcetacoplan (N = 41) n (%)	Eculizumab (N = 39) n (%)	Pegcetacoplan (N = 77) n (%)	Pegcetacoplan (N = 80) n (%)	(N = 4) n (%)	Cohort 2 (N = 20) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n
単径部感染	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
麦粒腫	1 (1.3)	0	0	0	0	0	–	1 (5.0)	–
感染	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
インフルエンザ	–	–	–	–	–	–	–	–	2 (33.3)
喉頭炎	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
鼻膿瘍	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
上咽頭炎	5 (6.3)	0	3 (7.3)	2 (5.1)	12 (15.6)	14 (17.5)	–	1 (5.0)	–
眼帯状疱疹	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
口腔ヘルペス	1 (1.3)	0	2 (4.9)	0	6 (7.8)	6 (7.5)	–	–	–
口腔感染	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
外耳炎	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
爪囲炎	–	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)	–
歯周炎	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)	–	–	–
咽頭炎	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	2 (10.0)	–
毛巣嚢胞	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
肺炎	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
処置後敗血症	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
歯髄炎	0	0	1 (2.4)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
気道感染	0	0	0	1 (2.6)	2 (2.6)	2 (2.5)	–	–	–
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
鼻炎	0	0	1 (2.4)	0	2 (2.6)	3 (3.8)	1 (25.0)	–	–

	Study APL2-302[a]						Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan						270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in set (run-in periods)	Safety set (RCP)			Total OLP pegcetacoplan	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP + OLP)	Safety set		
SOC PT	Pegcetacoplan + eculizumab[d] (N = 80) n (%)	Pegcetacoplan + eculizumab[e] (N = 79) n (%)	Pegcetacoplan (N = 41) n (%)	Eculizumab (N = 39) n (%)	Pegcetacoplan (N = 77) n (%)	Pegcetacoplan (N = 80) n (%)	(N = 4) n (%)	Cohort 2 (N = 20) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n
ライノウイルス感染	0	0	0	1 (2.6)	0	0	–	–	–
敗血症	2 (2.5)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	1 (16.7)
副鼻腔炎	1 (1.3)	0	1 (2.4)	2 (5.1)	3 (3.9)	4 (5.0)	–	–	–
白癬感染	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
足部白癬	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
扁桃炎	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)	–	–	–
細菌性扁桃炎	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)	–	–	–
歯感染	0	0	0	1 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–
上気道感染	0	0	1 (2.4)	1 (2.6)	8 (10.4)	9 (11.3)	–	5 (25.0)	2 (33.3)
尿路感染	1 (1.3)	0	0	2 (5.1)	7 (9.1)	7 (8.8)	–	–	1 (16.7)
ウイルス感染	1 (1.3)	2 (2.5)	0	0	0	0	–	–	–
ウイルス性咽頭炎	1 (1.3)	0	0	0	0	0	–	–	–
ウイルス性上気道感染	0	2 (2.5)	0	0	0	0	–	–	–
外陰腟真菌感染	0	0	1 (2.4)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–	–	–

Abbreviations: CSR = clinical study report; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in each group or population; n = number of subjects in each category; OLP = open-label period; PT = Preferred Term; Q3D = every 3 days; RCP = randomized controlled period; SC = subcutaneous; SOC = System Organ Class.

[a] Study duration was 16 weeks (RCP) followed by an additional 32-week OLP. Subjects who did not enter the open-label extension study exited the study after 2 additional follow-up safety visits over 12 weeks. Dosage could be increased to 1080 mg Q3D 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 anaemic despite treatment with eculizumab.

[d] The pegcetacoplan + eculizumab column includes TEAEs that started during the run-in period or the open-label run-in period.

[e] TEAEs that occurred after the randomisation date but before the first monotherapy were summarised under the pegcetacoplan + eculizumab group.

Note: A dash indicates that this PT was not observed for any treatment group in that study.

Sources: M5.3.5.1.1-1 Study APL2-302 16-week CSR, Table 14 3 1 2 1, Table 14.3.1.2.2 (MedDRA Version 20.0); M5.3.5.1.1-2 Study APL2-302 48-week CSR, Table 14.3.1.2.4 (MedDRA Version 23.0); M5.3.5.2.1 Study APL2-202 CSR, Table 14.3.2.1 (MedDRA Version 21.0); M5.3.5.2.2 Study APL2-CP-PNH-204 CSR, Table 14.3.2.1 (MedDRA Version 21.0); M5.3.3.2.1 Study APL-CP0514 CSR, Table 14.3.2.1.2 (MedDRA Version 17.0).

表 2.7.4-22　SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE の要約
（APL2-308 試験：無作為化治療期間、安全性解析対象集団）

1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan		
	Overall pegcetacoplan (N = 46)	SoC (while on SoC) (N = 18)
Number of subjects with at least one infections and infestations TEAE, n (%)	8 (17.4)	5 (27.8)
Mild	5 (10.9)	3 (16.7)
Moderate	3 (6.5)	2 (11.1)
Severe	0	0
Preferred Term, n (%)		
ウイルス感染	2 (4.3)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (2.2)	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (2.2)	0
蜂巣炎	1 (2.2)	0
上咽頭炎	1 (2.2)	0
咽頭炎	1 (2.2)	0
結核	1 (2.2)	0
上気道感染	1 (2.2)	2 (11.1)
腸球菌性尿路感染	1 (2.2)	0
腟感染	1 (2.2)	0
インフルエンザ	0	1 (5.6)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1 (5.6)
尿路感染	0	1 (5.6)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of subjects; SoC = standard of care; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Adverse events are coded to System Organ Class and Preferred Term using MedDRA Version 23.0.
If a subject has multiple occurrences of a TEAE, the subject is presented only once in the subject count (n) column for a given System Organ Class and Preferred Term.
Any adverse event that occurred on or prior to escape event is counted in the SoC column, and after escape event is counted in the SoC to pegcetacoplan column. Overall Pegcetacoplan refers to subjects who have received pegcetacoplan at any point during the study.
Source: M5.3.5.4.1 Study APL2-308 CSR, Table 47 (MedDRA Version 23.0)

2.7.4.2.1.6.3　溶血性障害

APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験及び APL2-308 試験の安全性データベースを SMQ「溶血性障害」で検索した。溶血性障害の PT が 6 つ特定され、そのうち 3 つの PT（血管外溶血、溶血、溶血性貧血）は APL2-302 試験で溶血性障害の TEAE として特定された［表 2.7.4-23、APL2-302 試験治験総括報告書（16 週）第 12.2.2.9 項参照］。

APL2-202 試験、APL-CP0514 試験、及び APL2-308 試験の無作為化投与期間では SMQ「溶血性障害」の TEAE は報告されなかった。

2.7.4.2.1.6.3.1 APL2-302 試験

2.7.4.2.1.6.3.1.1 導入投与期間

導入投与期間にペグセタコプラン+エクリズマブ群（80 名）で SMQ「溶血性障害」の TEAE は発現しなかった。しかし、エクリズマブ単独投与の開始前、1 名（1.3%）が Day 13 に溶血、Day 14 に重度かつ重篤な溶血を発現した。本事象は無作為化投与期間に発現したが、エクリズマブ単独投与の初回投与を本事象発現後の Day 15 に受けたため、本事象はペグセタコプラン及びエクリズマブの併用投与時の発現と判断されたことから、導入投与期間に分類された。本被験者の詳細は APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 14.3.3 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.6.3.1.2 無作為化投与期間

全体として、溶血性障害の TEAE の発現割合は、ペグセタコプラン群（12.2%）でエクリズマブ群（25.6%）と比較して低かった（表 2.7.4-23）。

APL2-302 試験の無作為化投与期間に、ペグセタコプラン群では 5 名で SMQ「溶血性障害」の TEAE が報告された。発現した TEAE は全て溶血であった。3 名の溶血が中等度、2 名の溶血が重度と判定された。2 名で各 1 件の重篤な溶血が報告され、これら 2 件の重篤な有害事象は治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。また、別の 2 件の溶血が治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された。これらの溶血性障害の TEAE の結果、2 名がペグセタコプランの投与レジメンを 3 日毎の投与に増量し、3 名がペグセタコプラン投与を中止した。

エクリズマブ群では 14 名で SMQ「溶血性障害」の TEAE が報告された。これら 14 名で認められた溶血性障害の TEAE は、溶血が 10 名、ヘモグロビン尿が 2 名、並びに血管外溶血及び溶血性貧血が各 1 名であった。

2.7.4.2.1.6.3.1.3 非盲検投与期間

非盲検投与期間のペグセタコプラン単独投与群では、18 名（23.4%）が SMQ「溶血性障害」の TEAE を発現した。このうち 10 名は重度、7 名は中等度、1 名は軽度の溶血性障害の TEAE を発現した。また、6 名が SMQ「溶血性障害」の重篤な有害事象を発現した。

最もよく見られた TEAE は溶血であり、15 名（19.5%）に発現した。1 名が、治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された溶血を発現した。5 名が重篤な溶血を発現した。9 名がペグセタコプランを増量し、2 名がペグセタコプラン投与を中止した。

溶血性貧血が被験者の 2.6%に発現し、この中には重篤な有害事象 1 件及び治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された TEAE 1 件が含まれた。ヘモグロビン血症、ヘモグロビン尿及び血管内溶血の発現割合は各 1.3%であった。

2.7.4.2.1.6.3.1.4 全治験期間

全治験期間の全ペグセタコプラン単独投与群では、22 名（27.5%）が SMQ「溶血性障害」の TEAE を発現した。このうち 12 名は重度、9 名は中等度、1 名は軽度の溶血性障害の TEAE を発

現した。また、22 名中 8 名が SMQ「溶血性障害」の重篤な有害事象を発現した。

最もよく見られた TEAE は溶血であり、19 名（23.8%）に発現した。治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された溶血は 6 件認められた。

溶血の TEAE を発現した被験者のうち 2 名は、無作為化投与期間でペグセタコプランに無作為に割り付けられていた。この 2 名は無作為化投与期間に溶血を発現し、無作為化投与期間にペグセタコプランの投与中止に至った。

溶血の TEAE が発現した被験者のうち 4 名は、無作為化投与期間でエクリズマブに無作為に割り付けられていた。そのうち無作為化投与期間に溶血を発現した 3 名が治験を完了した。APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 14.3.1.4.4、Table 14.3.1.8.4.2 及び Table 14.3.1.13.4.2 では無作為割り付けされた治験薬との因果関係のみが集計され、これら 3 名の溶血はエクリズマブよりもペグセタコプランと関連ありと判断されたため、APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）のこれらの Table には含まれなかった。APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Listing 16.2.7.1 では無作為割り付けされた治験薬に関わらず両方の薬剤との因果関係を集計したため、これら 3 名の溶血は Listing 16.2.7.1 に含まれた。4 名のうち残り 1 名の被験者は非盲検投与期間に溶血を発現し、この溶血により投与中止に至った。

7 名が重篤な溶血を発現した。

溶血性障害の有害事象を発現した結果、10 名がペグセタコプランを増量し、5 名が治験薬の投与を中止した。

2 名（2.5%）で溶血性貧血が発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された重篤な有害事象 1 件が含まれた。また、ヘモグロビン血症、ヘモグロビン尿及び血管内溶血が各 1 名で発現した。

2.7.4.2.1.6.3.2 APL2-CP-PNH-204 試験

APL2-CP-PNH-204 試験のコホート 2 の 5 名で SMQ「溶血性障害」の TEAE が発現した（APL2-CP-PNH-204 試験治験総括報告書 Listing 16.2.7.1 参照）。

- 1 名が重度の溶血性貧血の TEAE を発現した。この溶血性貧血は、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。本事象の発現時点は、致死的な再生不良性貧血の重篤な有害事象（第 2.7.4.2.1.3.2 項）の発現時点と一致していた。
- 1 名が重度かつ重篤な血管内溶血を発現した。この血管内溶血は、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。本事象によりペグセタコプラン投与が一時中止された。本事象に対する処置には静脈内輸液及び濃厚赤血球 2 単位が含まれ、薬剤治療は行われなかった。本事象は発現 2 日後に消失し、その時点でペグセタコプラン投与が再開された。
- 1 名が中等度の重篤な発作性夜間血色素尿症を発現した。この発作性夜間血色素尿症は、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。本事象に対する処置には静脈内補水が含まれた。ペグセタコプラン用量は、270 mg/日で乳酸脱水素酵素（LDH）値が上昇し効果がみられなかったことから、360 mg/日に増量された。本事象は発現 10 日後に回復し

た。また、本被験者は溶血の TEAE も 4 件発現し、そのうち 2 件は重篤な有害事象であった。

- 本被験者は中等度の重篤な溶血を発現した。この溶血は治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。本事象に対する処置には静脈内補水が含まれた。ペグセタコプランの用量変更はなく、本事象は発現 10 日後に回復した。
- その後、本被験者は軽度の重篤な溶血を発現した。この溶血は治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。本事象は発現 19 日後に回復した。本事象の発現期間中に実施された処置には濃厚赤血球 4 単位（断続的に 3 日間）及び静脈内補水が含まれた。独立データ・安全性モニタリング委員会による評価の結果、治療に対する被験者の不遵守が認められた。その結果、溶血の原因をさらに調べるために服薬状況を 4 週間監視することに被験者は同意した。

- 1 名が重度かつ重篤な溶血を発現した。この溶血は治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。本事象発現の 2 日前に、本被験者は急性胆嚢炎の重篤な有害事象を発現していた。溶血の発現日、被験者は腹部不快感によりペグセタコプラン投与の一時中止を決定していた。その日の遅くに被験者は入院し、溶血と診断された。処置にはフィトナジオンの静脈内投与及び必要に応じて急性胆嚢炎に対するトラマドール投与が含まれた。8 日後にペグセタコプラン投与が再開され、本事象は発現 73 日後に回復した。
- 1 名が軽度のヘモグロビン尿の TEAE を 2 件発現した。これらのヘモグロビン尿は、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。

本項に記載した重篤な有害事象の詳細は APL2-CP-PNH-204 試験治験総括報告書第 14.3.3 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.6.3.3 APL2-308 試験

APL2-308 試験の無作為化治療期間では、SMQ「溶血性障害」の TEAE は認められなかった。無作為化治療後期間に全ペグセタコプラン群で 3 名が溶血性障害の TEAE を発現した。ペグセタコプラン群で 2 名（5.7%）の溶血性障害が報告され、このうち 1 名は中等度の溶血、もう 1 名は重度のブレイクスルー溶血が各 1 件認められた。これらの溶血性障害はいずれもペグセタコプランと関連なしと判断され、ペグセタコプランの増量に至った（詳細は APL2-308 試験治験総括報告書第 14.3.3 項参照）。標準治療／ペグセタコプラン切替え群では 1 名（9.1%）が中等度の溶血を発現し、ペグセタコプランの増量に至った。標準治療群（標準治療中のみ）では溶血性障害は報告されなかった。

2.7.4.2.1.6.3.4 溶血性障害の概要

APL2-302 試験及び APL2-CP-PNH-204 試験で発現した SMQ「溶血性障害」の TEAE を表 2.7.4-23 に示す。APL2-308 試験で発現した SMQ「溶血性障害」の TEAE を表 2.7.4-24 に示す。APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験では、SMQ「溶血性障害」の TEAE はいずれも報告されなかった。

表 2.7.4-23　SMQ「溶血性障害」の TEAE の要約（APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験）

	Study APL2-302[a]						Study APL2-CP-PNH-204[b]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan						270 mg/d SC pegcetacoplan
	Run-in set (run-in periods)	Safety set (RCP)			Total OLP pegcetacoplan	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP + OLP)	Safety set
PT	Pegcetacoplan + eculizumab[c] (N = 80) n (%)	Pegcetacoplan + eculizumab[d] (N = 79) n (%)	Pegcetacoplan (N = 41) n (%)	Eculizumab (N = 39) n (%)	Pegcetacoplan (N = 77) n (%)	Pegcetacoplan (N = 80) n (%)	Cohort 2 (N = 20) n (%)
血管外溶血	0	0	0	1 (2.6)	0	0	–
ヘモグロビン血症	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	–
ヘモグロビン尿	0	0	0	2 (5.1)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (5.0)
溶血	1 (1.3)	1 (1.3)	5 (12.2)	10 (25.6)	15 (19.5)	19 (23.8)	2 (10.0)
溶血性貧血	0	1 (1.3)	0	1 (2.6)	2 (2.6)	2 (2.5)	1 (5.0)
血管内溶血	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (5.0)
発作性夜間血色素尿症	–	–	–	–	–	–	1 (5.0)

Abbreviations: CSR = clinical study report; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in each group or population; n = number of subjects in each category; OLP = open-label period; PT = Preferred Term; Q3D = every 3 days; RCP = randomized controlled period; SC = subcutaneous; SMQ = Standardised MedDRA Query; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Study duration was 16 weeks (RCP) followed by an additional 32-week OLP. Subjects who did not enter the open-label extension study exited the study after 2 additional follow-up safety visits over 12 weeks. Dosage could be increased to 1080 mg Q3D 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] The pegcetacoplan + eculizumab column includes TEAEs that started during the run-in period or the open-label run-in period.

[d] TEAEs that occurred after the randomisation date but before the first monotherapy were summarised under the pegcetacoplan + eculizumab group.

Notes: No TEAEs in this SMQ were reported in Study APL2-202 or Study APL-CP0514. A dash indicates that this PT was not observed for any treatment group in that study.

Sources: M5.3.5.1.1-1 Study APL2-302 16-week CSR, Table 14 3 1 2 1, Table 14.3.1.2.2 (MedDRA Version 20.0); M5.3.5.1.1-2 Study APL2-302 48-week CSR, Table 14.3.1.13.4 (MedDRA Version 23.0); M5.3.5.2.2 Study APL2-CP-PNH-204 CSR, Table 14.3.1.4 (MedDRA Version 21.0).

表 2.7.4-24　SMQ「溶血性障害」の TEAE の要約（APL2-308 試験：安全性解析対象集団）

1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan		
Preferred Term	Overall pegcetacoplan (N = 46) n (%)	SoC (while on SoC) (N = 18) n (%)
溶血	3 (6.5)	0
ヘモグロビン尿	1 (2.2)	0

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in each group or population; PT = Preferred Term; SC = subcutaneous; SoC = standard of care; SMQ = Standardised MedDRA Query; TEAE = treatment-emergent adverse event; n = number of subjects

Adverse events are coded to System Organ Class and Preferred Term using MedDRA Version 23.0.

If a subject has multiple occurrences of a TEAE, the subject is presented only once in the subject count (n) column for a given System Organ Class and Preferred Term. Any adverse event that occurred on or prior to escape event is counted in the SoC column, and after escape event is counted in the SoC to pegcetacoplan column. Overall Pegcetacoplan refers to subjects who have received pegcetacoplan at any point during the study.

Source: M5.3.5.4.1 Study APL2-308 CSR, Table 14.3.1.16.5 (MedDRA Version 23.0)

2.7.4.2.1.6.4　血栓症

APL2-302 試験の導入投与期間及び無作為化投与期間［APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 12.2.2.3.4 項参照］、APL2-202 試験（APL2-202 試験治験総括報告書第 12.2.2.3 項参照）、APL2-CP-PNH-204 試験（APL2-CP-PNH-204 試験治験総括報告書第 12.3.1.3.2.1 項参照）並びに APL2-308 試験（APL2-308 試験治験総括報告書第 12.2.2.2.4 項参照）では、血栓症の TEAE は報告されなかった。

2.7.4.2.1.6.4.1　APL2-302 試験

2.7.4.2.1.6.4.1.1　非盲検投与期間

非盲検投与期間のペグセタコプラン単独投与群（77 名）で 2 名（2.6%）が血栓症の TEAE を発現した。発現した事象は深部静脈血栓症及び頚静脈血栓症が各 1 名（1.3%）であった。

発現した血栓症の TEAE は 1 名が重度、他の 1 名が中等度であった。1 名（1.3%）が血栓症の重篤な有害事象を発現した。

- 1 名が、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、敗血症及び溶血発作（ブレイクスルー溶血）の発現下で深部静脈血栓症の重篤な有害事象を発現した。本被験者の詳細は APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 14.3.3 項を参照のこと。この深部静脈血栓症は治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。本被験者は回復し、本事象は消失した。
- 1 名が、肺炎及び腎不全の発現下で頚静脈血栓症の TEAE を発現した。この頚静脈血栓症は治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。本被験者は腸管虚血により治験薬投与及び試験を中止した。本被験者は回復し、本事象は消失した。本被験者の詳細は APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 14.3.3 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.6.4.1.2　全治験期間

全治験期間（無作為化投与期間、非盲検投与期間、追跡調査期間を含む）では、全ペグセタコプラン単独投与群（80 名）の 2 名（2.5%）が血栓症（重度 1 名、中等度 1 名）を発現し、そのうち 1 名（1.3%）の 1 件が重篤な有害事象であった。

深部静脈血栓症及び頚静脈血栓症が、いずれも非盲検投与期間に各 1 名（1.3%）に発現した。

2.7.4.2.1.6.4.2　APL-CP0514 試験

APL-CP0514 試験では、1 名（コホート 4）が、エクリズマブが投与されていない状態で重度かつ重篤な門脈血栓症を発現した。この門脈血栓症は、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。本事象発現前のペグセタコプランの最終投与日は本事象発現の 1 日前、エクリズマブの最終投与日は本事象発現の 17 日前（エクリズマブが投与されていない状態を反映）であった。本事象は発現の 23 日後に回復し、後遺症が残った（APL-CP0514 試験治験総括報告書第 12.3.1.2 項、Listing 16.2.7.1.1 参照）。本事象の詳細は APL-CP0514 試験治験総括報告書第 14.3.3 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.6.5　過敏症

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした 5 つの完了した試験（APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験、APL2-308 試験）を通じて、ペグセタコプラン投与に関連するアナフィラキシーの報告はなかった。

2.7.4.2.1.6.5.1　APL2-302 試験

導入投与期間：

- ペグセタコプラン+エクリズマブ群（80 名）の 15 名（18.8%）が SMQ「過敏症」の有害事象を発現した（軽度 12 名、中等度 3 名）。SMQ「過敏症」の重篤な有害事象は認められなかった。
  - 最もよく見られた SMQ「過敏症」の TEAE は発疹［2 名（3.8%）］であった。
  - 6 名（7.5%）が治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された SMQ「過敏症」の TEAE を発現した。これらの TEAE の PT は、補体成分 C3 増加及び注射部位発疹（各 2 件）、並びに斑状丘疹状皮疹及び蕁麻疹（各 1 件）であった。

無作為化投与期間：

- ペグセタコプラン群（41 名）の 5 名（12.2%）で SMQ「過敏症」の TEAE が発現した（軽度 4 名、中等度 1 名）。SMQ「過敏症」の重篤な有害事象は認められなかった。
  - 最もよく見られた SMQ「過敏症」の TEAE は紅斑（4.9%）であった。1 名（2.4%）の紅斑 1 件がペグセタコプランと関連ありと判断された。
- エクリズマブ群（39 名）の 2 名（5.1%）で SMQ「過敏症」の TEAE が発現した。1 名（2.6%）は過敏性肺臓炎（中等度）、1 名（2.6%）はそう痒症（軽度）を発現した。エクリズマブと関連ありと判断された SMQ「過敏症」の事象はなかった。SMQ「過敏症」の重篤な有害事象は認められなかった。

非盲検投与期間：

- 非盲検投与期間のペグセタコプラン単独投与群（77 名）で、14 名（18.2%）が SMQ「過敏症」の TEAE（軽度 6 名、中等度 5 名、重度 3 名）を発現した。そのうち 2 名（2.6%）の 2 件が SMQ「過敏症」の重篤な有害事象であった。これら 2 件の重篤な有害事象のうち 1 件は重度の過敏性肺臓炎であり、治験の中止に至った。もう 1 件は中等度の免疫グロブリン療法アレルギーであった。
  - 最もよく見られた SMQ「過敏症」の TEAE は紅斑（3.9%）であった。4 名（5.2%）が治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された SMQ「過敏症」の TEAE を発現した。これらの過敏症の PT は、急性呼吸不全、過敏性肺臓炎、機械性蕁麻疹及びそう痒症（各 1 件）であった。
  - SMQ「過敏症」の有害事象（過敏性肺臓炎）により、1 名（1.3%）がペグセタコプラン投与を中止した。
  - 3 名（3.9%）が重度の SMQ「過敏症」の TEAE を発現した。これらの過敏症の PT は、急性呼吸不全（2 名）、並びに循環虚脱及び過敏性肺臓炎（各 1 名）であった。

全治験期間（無作為化投与期間、非盲検投与期間、追跡調査期間を含む）：

- 全ペグセタコプラン単独投与群（80 名）で、18 名（22.5%）が SMQ「過敏症」の TEAE（軽度 9 名、中等度 6 名、重度 3 名）を発現した。そのうち 2 名（2.5%）で、過敏症の重篤な有害事象が認められた。
  - 最もよく見られた SMQ「過敏症」の TEAE は紅斑（5.0%）、並びにアレルギー性鼻炎及び急性呼吸不全（各 2.5%）であった。医学的レビューによると、急性呼吸不全を発現した被験者では過敏症反応は認められなかった。この 2 名の詳細は APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 14.3.3 項を参照のこと。
  - 5 名（6.3%）が治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された SMQ「過敏症」の TEAE を発現した。これらの過敏症の PT は急性呼吸不全、紅斑、過敏性肺臓炎、機械性蕁麻疹及びそう痒症（各 1 件）であった。
  - 3 名（3.8%）が重度の SMQ「過敏症」の TEAE を発現した。このうち 1 名は重篤な過敏性肺臓炎により治験薬の投与中止に至った。

APL2-302 試験で認められた重度の過敏症は、叙述を APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 14.3.3 項に示した。

2.7.4.2.1.6.5.2　APL2-CP-PNH-204 試験

APL2-CP-PNH-204 試験では、過敏症の重篤な有害事象が 1 件報告された。APL2-302 試験（Week 16 まで）、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験で発現した重篤な有害事象の医学的レビューの結果、本事象以外には APL2-CP-PNH-204 試験で過敏症反応と判断すべき重篤な有害事象は認められなかった。

APL2-CP-PNH-204 試験では、コホート 1 の 1 名で過敏症の重篤な有害事象が報告された。このコホートは第 2.7.4.2.1 項で定義した安全性解析に含まれないが、ペグセタコプランの安全性評価を補助するために本事象の概要を示す。

- コホート 1 の 1 名（ペグセタコプラン 180 mg/日）で中等度の過敏症の重篤な有害事象が発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された。本事象は Day 1（治験薬の投与開始日）に発現し、試験中止に至った（APL2-CP-PNH-204 試験治験総括報告書第 12.3.1.2 項参照）。Day 1 のペグセタコプラン投与前の抗ペグセタコプランペプチド抗体反応は陰性であった（APL2-CP-PNH-204 試験治験総括報告書 Listing 16.2.8.1.7 参照）。本被験者の抗ペグセタコプランペプチド抗体反応のその後のモニタリングは行われなかった。この過敏症の有害事象の詳細は APL2-CP-PNH-204 試験治験総括報告書第 14.3.3 項を参照のこと。

過敏症の重篤な有害事象の他に、過敏症反応と考えられる非重篤な治験薬と関連のある TEAE（蕁麻疹、全身紅斑、紅斑、そう痒症、発疹、斑状丘疹状皮疹など）が APL2-CP-PNH-204 試験で認められた（表 2.7.4-15）。

APL2-CP-PNH-204 試験では、コホート 2 の 1 名で軽度の斑状丘疹状皮疹の TEAE が発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された。本事象に伴い一時的に血清中抗 PEG 抗体陽性が認められたが、抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性は認められなかった。発疹はその後消失し、ペグセタコプラン投与は中断しなかったが抗 PEG 血清検査は陰性となった（APL2-CP-PNH-204 試験治験総括報告書第 12.5.4 項及び Listing 16.2.7.1 参照）。

注射部位に限定した局所反応については第 2.7.4.2.1.6.1 項で論ずる。

2.7.4.2.1.6.5.3　APL2-308 試験

APL2-308 試験の無作為化治療期間では、全ペグセタコプラン群で 9 名（19.6%）が SMQ「過敏症」の TEAE を発現した。このうち 8 名の過敏症は軽度で、1 名が中等度の過敏症を発現し、重度の過敏症を発現した被験者はいなかった。標準治療群では 1 名（5.6%）が軽度の過敏症を発現した。

全治験期間での過敏症の TEAE の発現割合［全ペグセタコプラン群 12 名（26.1%）、標準治療群 2 名（11.1%）］は無作為化治療期間と一貫していた。全ペグセタコプラン群の 1 名が中等度、標準治療群の 1 名が重度の過敏症を発現した（APL2-308 試験治験総括報告書第 12.2.2.2.5 項参照）。

全体として、APL2-308 試験で報告された SMQ「過敏症」の TEAE は大部分が軽度で、治療による治験薬の一時中止又は中止を必要としなかった。

2.7.4.2.2　ペグセタコプランの投与中止又は試験中止に至った有害事象、致死的な重篤な有害事象及び治験薬と関連のある重篤な有害事象の記述

ペグセタコプランの投与中止又は試験中止に至った有害事象の記述は第 2.7.4.2.1.5.1 項に示した。

APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験及び APL2-308 試験で発現した致死的な重篤な有害事象の記述を第 2.7.4.2.1.3 項に示した。いずれも治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。APL2-302 試験の導入投与期間及び無作為化投与期間、並びに APL2-202 試験での致死的な重篤な有害事象の報告はいずれもなかった。APL2-302 試験の非盲検投与期間にペグ

セタコプラン継続群の 1 名が重度の COVID-19 の TEAE により死亡したが、本事象はペグセタコプランと関連なしと判断された。

APL2-302 試験及び APL-CP0514 試験で発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象の概要を以下に示す。APL2-202 試験及び APL2-CP-PNH-204 試験コホート 2 では、治験薬と関連のある重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.4.2.2.1　APL2-302 試験

2.7.4.2.2.1.1　導入投与期間

APL2-302 試験の無作為化投与期間前の導入投与期間中に、1 名が Day −22 に重度かつ重篤な敗血症を発現し、ペグセタコプランとエクリズマブの両治験薬に関連ありと判断された。この重篤な有害事象によるペグセタコプラン又はエクリズマブの投与変更はなかった。本事象は Day −15 に回復した。

本事象の詳細は APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 14.3.3 項を参照のこと。

2.7.4.2.2.1.2　無作為化投与期間

APL2-302 試験の無作為化投与期間に、ペグセタコプラン群の 1 名が Day 57 に中等度の重篤な顔面麻痺を発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された。本事象によりペグセタコプラン投与が一時的に延期された。Day 64 にペグセタコプラン投与が再開され、本事象は Day 85 に回復した。

本事象の詳細は APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 14.3.3 項を参照のこと。

2.7.4.2.2.1.3　非盲検投与期間

4 名が重篤な有害事象（腸管虚血、胆道性敗血症、過敏性肺臓炎、溶血性貧血）を発現し、治験担当医師によりペグセタコプラン投与と関連ありと判断された。これらの重篤な有害事象は全て回復した。

- 1 名が Day 220 に重度かつ重篤な腸管虚血を発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された。本被験者は、本事象によりペグセタコプランの投与中止及び試験中止に至った。本事象は Day 233 に回復した。
- 1 名が Day 182 に重度かつ重篤な胆道性敗血症を発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された。本被験者は、本事象によりペグセタコプランの増量に至った。本事象は Day 188 に回復した。
- 1 名が Day 174 に重度かつ重篤な過敏性肺臓炎を発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された。本被験者は、本事象によりペグセタコプランの投与中止及び試験中止に至った。本事象は Day 266 に回復し、後遺症が残った。
- 1 名が Day 329 に重度かつ重篤な溶血性貧血を発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された。本被験者は、本事象によりペグセタコプランの投与中止及び試験中止に至った。本事象は Day 349 に回復した。

これらの事象の詳細は APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 14.3.3 項を参照のこと。

2.7.4.2.2.1.4　全治験期間

5 名（6.3%）が治験担当医師によりペグセタコプラン単独投与と関連ありと判断された重篤な有害事象（無作為化投与期間中 1 名、非盲検投与期間中 4 名）を発現し、全て回復した（第 2.7.4.2.2.1.2 項、第 2.7.4.2.2.1.3 項）。

これらの事象の詳細は APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 14.3.3 項を参照のこと。

2.7.4.2.2.2　APL-CP0514 試験

ヘモクロマトーシス及び胆道障害の既往歴を有する 1 名（コホート 4）で、Day 28 にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の重篤な有害事象が発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された。本事象によりペグセタコプラン投与が一時的に延期された。Day 50 にペグセタコプラン投与が再開され、本事象は Day 53 に回復した。

また、本被験者は Day 101 にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の重篤な有害事象も発現し、いずれも治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された。これらの重篤な有害事象によるペグセタコプラン投与の変更はなく、これらの有害事象は Day 114 に回復した。

これらの事象の詳細は APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 14.3.3 項を参照のこと。

2.7.4.2.3　発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした継続中の試験の安全性データ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）

現時点で、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした 1 試験（APL2-307 試験）が実施中である。本 2.7.4 項には、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点のグローバルの安全性データベースから得たデータを含める。最終データではないため、最終的な報告書では変更が生じる可能性がある。

2.7.4.2.3.1　APL2-307 試験

重篤な有害事象

APL2-307 試験で 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-25 に示す。35 名（25.5%）で重篤な有害事象が報告された。最もよく見られた重篤な有害事象は溶血［15 名（10.9%）］であった。

治験薬と関連のある重篤な有害事象

1 名で 2 件の重篤な有害事象が発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された（第 2.7.4.8.4 項）。本被験者は Day 503 に左鼡径部膿瘍からの中等度の反復性感染及び中等度のブレイクスルー溶血を発現した。これらの有害事象によりペグセタコプランが増量された。反復性感染は Day 512、ブレイクスルー溶血は Day 513 に回復した。

死亡

1 件の死亡（心突然死）が報告された。本被験者は Day 69 に心突然死の重篤な有害事象を発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。本被験者は長期間の再生

不良性貧血及び結核の既往歴を有していた。他の死因として結核が挙げられた。剖検は行われなかった。

有害事象による中止

APL2-307 試験では、以下の 4 名が有害事象により試験を中止した。

- 3 名は溶血のために試験を中止した。これらの溶血はいずれも治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。いずれの被験者も回復し、溶血は消失した。
- 1 名は腹痛、胸部不快感及び口腔咽頭不快感（全て Day 418 に発現）、並びにそう痒症（Day 417 に発現）により試験を中止した。いずれの事象も治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。被験者は回復し、これらの事象は Day 455 に消失した。

表 2.7.4-25　APL2-307 試験で 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに発現した重篤な有害事象

	Study APL2-307 (safety set)
	Pegcetacoplan (N = 137) n (%)
Number of subjects with at least one serious TEAE	35 (25.5)
System Organ Class Preferred Term	
血液およびリンパ系障害	19 (13.9)
溶血	15 (10.9)
溶血性貧血	2 (1.5)
血管内溶血	2 (1.5)
貧血	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	12 (8.8)
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (2.2)
デング熱	2 (1.5)
感染	2 (1.5)
尿路感染	2 (1.5)
チクングニヤウイルス感染	1 (0.7)
耳感染	1 (0.7)
肛径部膿瘍	1 (0.7)
咽頭炎	1 (0.7)
気道感染	1 (0.7)
皮膚感染	1 (0.7)
ウイルス感染	1 (0.7)
精神障害	2 (1.5)
不安	2 (1.5)
パニック発作	1 (0.7)
腎および尿路障害	2 (1.5)
急性腎障害	1 (0.7)
発作性夜間血色素尿症	1 (0.7)
内分泌障害	1 (0.7)
甲状腺腫	1 (0.7)
胃腸障害	1 (0.7)
食中毒	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)

	Study APL2-307 (safety set)
	Pegcetacoplan (N = 137) n (%)
心突然死	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7)
肋骨骨折	1 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7)
移行上皮癌	1 (0.7)
神経系障害	1 (0.7)
脳梗塞	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7)
肺腫瘤	1 (0.7)
UNCODED AE （ブレイクスルー溶血）	1 (0.7)
UNCODED AE （ブレイクスルー溶血）	1 (0.7)

Abbreviations: N = number of subjects in each group or population; n = number of subjects in each category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A TEAE was defined as an adverse event that commenced on or after the time of first study drug administration through 30 days beyond the last dose. If a subject had multiple occurrences of a TEAE, the subject is presented only once in the subject count.
Source: 表 2.7.4-61 (MedDRA Version 23.0)

2.7.4.2.4　その他の全身投与試験の重篤な有害事象（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）

2.7.4.2.4.1　温式抗体自己免疫性溶血性貧血又は寒冷凝集素症患者を対象とした試験

2.7.4.2.4.1.1　APL2-CP-AIHA-208 試験

パート A（完了）、パート B 長期継続投与（実施中）

APL2-CP-AIHA-208 試験はパート A を完了し、パート B を実施中である。以下に示すデータはパート A とパート B の累積データである。

重篤な有害事象

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の APL2-CP-AIHA-208 試験で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-26 に示す。13 名が重篤な有害事象を発現した。最もよく報告された重篤な有害事象は自己免疫性溶血性貧血［4 名（16.7%）］であった。

治験薬と関連のある重篤な有害事象

治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった。

死亡

APL2-CP-AIHA-208 試験では 2 件の死亡が報告された。1 名では致死的な自己免疫性溶血性貧血の重篤な有害事象が発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。別の 1 名で致死的な心停止の重篤な有害事象が発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。

有害事象による中止

APL2-CP-AIHA-208 試験では、以下の 5 名で有害事象による中止が報告された。

- 1 名は、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された自己免疫性溶血性貧血により試験を中止した。
- 1 名は、治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された苔癬様皮膚炎により治験薬投与及び試験を中止した。
- 1 名は、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された溶血の悪化により治験薬投与及び試験を中止した。
- 1 名は、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された貧血により試験を中止した。
- 1 名は、いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された血中カルシウム増加及び血中クレアチニン増加により試験を中止した。

表 2.7.4-26　APL2-CP-AIHA-208 試験において発現した重篤な有害事象

	Study APL2-CP-AIHA-208 (safety set)		
	Cohort 1 wAIHA (N = 11), n (%)	Cohort 2 CAD (N = 13), n (%)	Overall (N = 24), n (%)
Number of subjects with at least one serious TEAE	6 (54.5)	7 (53.8)	13 (54.2)
System Organ Class Preferred Term			
血液およびリンパ系障害	3 (27.3)	3 (23.1)	6 (25.0)
自己免疫性溶血性貧血	2 (18.2)	2 (15.4)	4 (16.7)
溶血	1 (9.1)	0	1 (4.2)
溶血性貧血	0	1 (7.7)	1 (4.2)
感染症および寄生虫症	0	4 (30.8)	4 (16.7)
コロナウイルス感染	0	1 (7.7)	1 (4.2)
憩室炎	0	1 (7.7)	1 (4.2)
胃腸炎	0	1 (7.7)	1 (4.2)
肺炎	0	1 (7.7)	1 (4.2)
尿路感染	0	1 (7.7)	1 (4.2)
臨床検査	0	2 (15.4)	2 (8.3)
血中カルシウム増加	0	1 (7.7)	1 (4.2)
血中クレアチニン増加	0	1 (7.7)	1 (4.2)
ヘモグロビン減少	0	1 (7.7)	1 (4.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (9.1)	1 (7.7)	2 (8.3)
非ホジキンリンパ腫	0	1 (7.7)	1 (4.2)
扁平上皮癌	1 (9.1)	0	1 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (9.1)	1 (7.7)	2 (8.3)
呼吸困難	0	1 (7.7)	1 (4.2)
肺塞栓症	1 (9.1)	0	1 (4.2)
心臓障害	0	1 (7.7)	1 (4.2)
心停止	0	1 (7.7)	1 (4.2)
肝胆道系障害	0	1 (7.7)	1 (4.2)
急性胆嚢炎	0	1 (7.7)	1 (4.2)

	Study APL2-CP-AIHA-208 (safety set)		
	Cohort 1 wAIHA (N = 11), n (%)	Cohort 2 CAD (N = 13), n (%)	Overall (N = 24), n (%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (7.7)	1 (4.2)
多発性外傷	0	1 (7.7)	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (9.1)	0	1 (4.2)
全身性エリテマトーデス	1 (9.1)	0	1 (4.2)
外科および内科処置	0	1 (7.7)	1 (4.2)
股関節形成	0	1 (7.7)	1 (4.2)

Abbreviations: CAD = cold agglutinin disease; N = number of subjects in each group or population; n = number of subjects in each category; PT = Preferred Term; SAE = serious adverse event; SOC = System Organ Class; TEAE = treatment-emergent adverse event; wAIHA = warm autoimmune haemolytic anaemia.
Notes: Cohort 1 was composed of subjects with wAIHA. Cohort 2 was composed of subjects with CAD. A TEAE is defined as an adverse event that commenced on or after the time of first study drug administration through 30 days beyond the last dose. If a subject had multiple occurrences of a TEAE, the subject is presented only once in the subject count.
Source: 表 2.7.4-66 (MedDRA Version 20.0)

2.7.4.2.4.2　IgA 腎症、ループス腎炎、原発性膜性糸球体腎炎及び C3 腎患者を対象とした試験（201 試験）、筋萎縮性側索硬化症患者を対象とした試験（206 試験）

2.7.4.2.4.2.1　APL2-201 試験

APL2-201 試験はパート A を完了し、パート B を実施中である。以下に示すデータはパート A とパート B の累積データである。

重篤な有害事象

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに APL2-201 試験で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-27 に示す。6 名（28.6%）で重篤な有害事象が報告された。最もよく見られた重篤な有害事象は急性腎障害［5 名（23.8%）］であった。

治験薬と関連のある重篤な有害事象

APL2-201 試験で治験薬と関連のある重篤な有害事象は報告されなかった。

死亡

APL2-201 試験で死亡の報告はなかった。

有害事象による中止

APL2-201 試験では、以下の 2 名で有害事象による中止が報告された。

- 1 名は、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された慢性腎臓病により治験薬投与及び試験を中止した。
- 1 名は、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された腎機能障害により試験を中止した。

表 2.7.4-27 APL2-201 試験で 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに発現した重篤な有害事象

	Study APL2-201 (safety set)				
	IgAN (N = 6) n (%)	LN (N = 2) n (%)	Primary MN (N = 5) n (%)	C3G (N = 8) n (%)	Overall (N = 21) n (%)
Number of subjects with at least one serious TEAE	0	1 (50.0)	4 (80.0)	1 (12.5)	6 (28.6)
System Organ Class Preferred Term					
腎および尿路障害	0	1 (50.0)	3 (60.0)	1 (12.5)	5 (23.8)
急性腎障害	0	1 (50.0)	3 (60.0)	1 (12.5)	5 (23.8)
末期腎疾患	0	1 (50.0)	0	0	1 (4.8)
ネフローゼ症候群	0	0	1 (20.0)	0	1 (4.8)
代謝および栄養障害	0	1 (50.0)	2 (40.0)	0	3 (14.3)
水分過負荷 [a]	0	0	1 (20.0)	0	1 (4.8)
高カルシウム血症	0	0	1 (20.0)	0	1 (4.8)
代謝性アシドーシス	0	1 (50.0)	0	0	1 (4.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (40.0)	0	2 (9.5)
急性呼吸不全	0	0	1 (20.0)	0	1 (4.8)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1 (20.0)	0	1 (4.8)
血液およびリンパ系障害	0	1 (50.0)	0	0	1 (4.8)
貧血	0	1 (50.0)	0	0	1 (4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (12.5)	1 (4.8)
発熱	0	0	0	1 (12.5)	1 (4.8)
肝胆道系障害	0	0	1 (20.0)	0	1 (4.8)
胆嚢炎	0	0	1 (20.0)	0	1 (4.8)

Abbreviations: C3G = C3 glomerulopathy; IgAN = IgA nephropathy; LN = lupus nephritis; MN = membranous nephropathy; N = number of subjects in each group or population; n = number of subjects in each category; PT = Preferred Term; SAE = serious adverse event; SOC = System Organ Class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] TEAEs translated in Japanese with MedDRA/J version same as MedDRA version (23.0) used for coding because there is no corresponding MedDRA/J version 24.1 PT.

Notes: A TEAE was defined as an adverse event that commenced on or after the time of first study drug administration through 30 days beyond the last dose. If a subject had multiple occurrences of a TEAE, the subject is presented only once in the subject count.

Source: 表 2.7.4-70 (MedDRA Version 23.0)

2.7.4.2.4.2.2 APL2-206 試験

重篤な有害事象

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに APL2-206 試験で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-28 に示す。2 名で重篤な有害事象が報告された。1 名が、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された中等度の狭心症及び軽度の尿路感染、並びに治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された重度の肺炎を発現した。もう 1 名は重度の筋委縮性側索硬化症を発現し、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

治験薬と関連のある重篤な有害事象

重度の肺炎の重篤な有害事象 1 件が治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された[1]。1 名（第 2.7.4.8.4 項）で重度の肺炎が発現した。本事象は治験薬の投与中止に至った。本被験者は回復し、本事象による治験中止には至らなかった。

死亡

1 名（重篤な有害事象として記述した被験者と同一）が重度かつ重篤な筋萎縮性側索硬化症を発現し、本事象により死に至った（ALS の合併症による死亡）。本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

有害事象による中止

治験薬の投与中止又は試験中止に至った TEAE を発現した被験者はいなかった。

表 2.7.4-28　APL2-206 試験で 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに発現した重篤な有害事象

	Study APL2-206 (safety set)
	Total[a] (N = 18) n (%)
Number of subjects with at least one serious TEAE	2 (11.1)
System Organ Class Preferred Term	
心臓障害	1 (5.6)
狭心症	1 (5.6)
感染症および寄生虫症	1 (5.6)
肺炎[b]	1 (5.6)
尿路感染	1 (5.6)
神経系障害	1 (5.6)
筋萎縮性側索硬化症	1 (5.6)

Abbreviations: N = number of subjects in each group or population; n = number of subjects in each category; PT = Preferred Term; SAE = serious adverse event; SOC = System Organ Class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] The study data are currently blinded, so overall counts are presented as total.

[b] The investigator changed causality from related to not related after the cutoff date (information was received on [redacted] 20[redacted]); so, at the time of this analysis, pneumonia was related to study drug (第 2.7.4.8.4 項).

Note: A TEAE was defined as an adverse event that starts or deteriorates on or after the date of the first dose of investigational product until the study follow-up visit or the early termination follow-up visit.

Source: 表 2.7.4-75 (MedDRA Version 23.0)

2.7.4.3　臨床検査値の評価

APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験及び APL2-308 試験では、安全性評価に適切と判断された頻度で臨床検査値を評価した。これらの評価で、安全性シグナルを示唆する臨床的意義のある傾向は認められなかった。全体的に、臨床検査所見は発作性夜間ヘモグロビン尿症患者で予想されるものと一致しており、これらの検査項目の変化は

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

ペグセタコプランの有効性所見（発作性夜間ヘモグロビン尿症に伴う溶血性貧血の改善）とも一致していた（第 2.7.3 項参照）。

2.7.4.3.1　血液学的検査

2.7.4.3.1.1　APL2-302 試験

安全性解析対象集団を対象とした血液学的検査パラメータの測定値及びベースラインからの変化量の来院別、治験期間別及び投与群別の要約を APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 14.3.2.1.4 に示した。ペグセタコプランの作用機序及び発作性夜間ヘモグロビン尿症との関連性を考慮して選択された臨床的に重要な注目すべき血液学的検査パラメータ（赤血球数、白血球数、血小板数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン値、網赤血球数）を示す。

安全性解析対象集団を対象とした臨床的に重要な血液学的検査パラメータの治験期間別及び投与群別の要約を表 2.7.4-29 に示す。

全体として、血液学的検査の臨床検査所見は発作性夜間ヘモグロビン尿症患者で予期される所見と一貫しており、これらの血液学的検査パラメータの変化はペグセタコプランの有効性所見である発作性夜間ヘモグロビン尿症に伴う溶血性貧血の改善とも一貫していた。

- Week 16 の赤血球数は、ペグセタコプラン群では増加したが、エクリズマブ群ではわずかに減少した。Week 48 の赤血球数は、ペグセタコプラン継続群及びエクリズマブ／ペグセタコプラン切替え群の両方でベースラインから増加した。
- 無作為化投与期間のヘマトクリット値は、ペグセタコプラン群では増加したが、エクリズマブ群ではほぼ変化がなかった。全ペグセタコプラン単独投与群の Week 48 のヘマトクリット値は、ベースラインから増加して基準値範囲内に達していた。
- 無作為化投与期間のヘモグロビン値は、ペグセタコプラン群では増加したが、エクリズマブ群では比較的変化がない状態が維持された。全ペグセタコプラン単独投与群の Week 48 のヘモグロビン値は、ベースラインから増加して基準値範囲に近づいていた。
- 無作為化投与期間の Week 16 の血小板数は、ペグセタコプラン群ではわずかに減少したが基準値範囲内に維持された。エクリズマブ群ではおおむね変化がない状態が維持された。非盲検投与期間に、全ペグセタコプラン単独投与群の Week 48 の血小板数はわずかに減少し、基準値範囲下限をわずかに下回った。
- ベースライン時の平均網赤血球数は基準値範囲を上回っていた。無作為化投与期間に、網赤血球数はペグセタコプラン群では基準値範囲内まで減少し、エクリズマブ群では増加した。全ペグセタコプラン単独投与群の Week 48 の平均網赤血球数は、基準値範囲内であった。

表 2.7.4-29　注目すべき血液学的検査パラメータのベースライン値及びベースラインからの変化量（Week 16、Week 48）（APL2-302 試験：安全性解析対象集団）

		RCP		OLP + follow-up
		Pegcetacoplan group (N = 41)	Eculizumab group (N = 39)	Total OLP pegcetacoplan group (N = 77)
Erythrocytes, × 10^{12}/L (reference range: 3.9 to 5.4 × 10^{12}/L)				
Observed at baseline	n	41	37	75
	Mean (SD)	2.47 (0.428)	2.41 (0.377)	2.46 (0.404)
Observed at Week 16	n	35	38	NA
	Mean (SD)	3.39 (0.593)	2.42 (0.332)	NA
Change at Week 16	n	35	38	NA
	Mean (SD)	0.92 (0.634)	–0.004 (0.310)	NA
Observed at Week 48	n	25	22	47
	Mean (SD)	3.31 (0.562)	3.41 (0.726)	3.36 (0.639)
Change at Week 48	n	25	22	47
	Mean (SD)	0.77 (0.571)	0.94 (0.745)	0.85 (0.656)
Leukocytes, × 10^{9}/L (reference range: 3.5 to 11 × 10^{9}/L)				
Observed at baseline	n	41	37	75
	Mean (SD)	4.48 (3.104)	3.87 (1.474)	4.23 (2.504)
Observed at Week 16	n	34	38	NA
	Mean (SD)	4.07 (1.725)	3.58 (1.549)	NA
Change at Week 16	n	34	38	NA
	Mean (SD)	–0.41 (3.136)	–0.19 (1.049)	NA
Observed at Week 48	n	25	20	45
	Mean (SD)	4.01 (2.038)	4.21 (1.920)	4.10 (1.967)
Change at Week 48	n	25	20	45
	Mean (SD)	–0.099 (1.002)	0.42 (0.963)	0.13 (1.008)
Platelets, × 10^{9}/L (reference range: 140 to 400 × 10^{9}/L)				
Observed at baseline	n	38	36	71
	Mean (SD)	176.42 (88.096)	162.50 (74.340)	170.82(82.113)

		RCP		OLP + follow-up
		Pegcetacoplan group (N = 41)	Eculizumab group (N = 39)	Total OLP pegcetacoplan group (N = 77)
Observed at Week 16	n	35	36	NA
	Mean (SD)	142.51 (68.718)	159.28 (79.536)	NA
Change at Week 16	n	35	36	NA
	Mean (SD)	–37.91 (41.821)	–1.67 (24.692)	NA
Observed at Week 48	n	24	22	46
	Mean (SD)	138.68 (67.070)	111.64 (60.277)	125.75 (64.662)
Change at Week 48	n	24	22	46
	Mean (SD)	–41.57 (44.264)	–27.77 (44.746)	–34.97 (44.547)
Haematocrit, L/L (reference range: 0.35 to 0.45 L/L)				
Observed at baseline	n	41	37	75
	Mean (SD)	0.27 (0.039)	0.27 (0.031)	0.27 (0.035)
Observed at Week 16	n	36	38	NA
	Mean (SD)	0.36 (0.057)	0.27 (0.032)	NA
Change at Week 16	n	36	38	NA
	Mean (SD)	0.09 (0.055)	0.004 (0.030)	NA
Observed at Week 48	n	26	23	49
	Mean (SD)	0.34 (0.054)	0.36 (0.059)	0.35 (0.057)
Change at Week 48	n	26	23	49
	Mean (SD)	0.07 (0.047)	0.09 (0.053)	0.08 (0.050)
Haemoglobin, g/dL (reference range: 12.4 to 16.9 g/dL)				
Observed at baseline	n	41	37	75
	Mean (SD)	8.76 (1.290)	8.63 (1.035)	8.73 (1.180)
Observed at Week 16	n	37	38	NA
	Mean (SD)	11.58 (1.956)	8.68 (0.905)	NA
Change at Week 16	n	37	38	NA
	Mean (SD)	2.74 (2.124)	0.01 (0.920)	NA
Observed at Week 48	n	26	23	49
	Mean (SD)	11.29 (1.868)	11.76 (2.111)	11.51 (1.979)

		RCP		OLP + follow-up
		Pegcetacoplan group (N = 41)	Eculizumab group (N = 39)	Total OLP pegcetacoplan group (N = 77)
Change at Week 48	n	26	23	49
	Mean (SD)	2.32 (1.681)	2.86 (2.036)	2.57 (1.856)
Reticulocytes, × 10^9 cells/L (reference range: 30 to 120 × 10^9/L)				
Observed at baseline	n	41	37	75
	Mean (SD)	212.20 (82.599)	211.08 (75.821)	210.13 (79.670)
Observed at Week 16	n	35	38	NA
	Mean (SD)	77.14 (26.632)	220.79 (88.726)	NA
Change at Week 16	n	35	38	NA
	Mean (SD)	–134.57 (76.171)	8.68 (49.329)	NA
Observed at Week 48	n	24	22	46
	Mean (SD)	82.44 (27.633)	102.57 (53.700)	92.069 (42.888)
Change at Week 48	n	24	22	46
	Mean (SD)	–127.56 (84.654)	–119.25 (65.611)	–123.58 (75.427)

Abbreviations: NA = not applicable; OLP = open-label period; RCP = randomized controlled period.
Notes: Baseline is defined as the last available nonmissing observation prior to first study drug administration pegcetacoplan. If the laboratory results are collected as ≤ or ≥ a numeric value, 0.0000000001 will be subtracted or added, respectively, to the value. Standardisation was used for laboratory values in the open-label period and follow-up.
Sources: M5.3.5.1.1-2 Study APL2-302 48-week CSR, Table 14.3.2.1.4 and Appendix 16.2.8, Listing 16.2.8.1.1.

臨床的に意味がある可能性のある（PCS）臨床検査結果の基準に含まれるその他の血液学的検査パラメータの詳細は、APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 9.7.10.2 項を参照のこと。

非盲検投与期間にベースライン後の血液学的検査結果が PCS に該当した被験者の要約を APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 14.3.2.3.3 に示した。概して、非盲検投与期間及び全治験期間で、ペグセタコプランの単独投与を受けた被験者の PCS に該当した血液学的検査結果のほとんどは軽度又は中等度に分類された。

全ペグセタコプラン単独投与群で、PCS に該当する Week 48 のヘモグロビン値は軽度 19 名（24.7%）、中等度 9 名（11.7%）及び重度 1 名（1.3%）であった。PCS に該当する Week 48 の好中球数は軽度 4 名（5.2%）、中等度 5 名（6.5%）及び重度 3 名（3.9%）であった。PCS に該当する Week 48 の血小板数は、軽度 18 名（23.4%）、中等度 11 名（14.3%）及び重度 5 名（6.5%）であった。

2.7.4.3.1.2　APL2-202 試験

APL2-202 試験では、臨床的に意味のある血液学的検査値異常が 3 名で報告された（APL2-202 試験治験総括報告書 Listing 16.2.8.1.1.2 参照）。

- 1 名で、スクリーニング時～Day 36、Day 169、及び Day 309～Day 365 に赤血球低値が認められた。また、スクリーニング時～Day 22 にヘマトクリット低値、Day 309 に遊離ヘモグロビン高値が認められた。
- 1 名で、Day 337 に赤血球低値が認められた。
- 1 名で、Day 1 にヘマトクリット低値が認められた。

これらの臨床的に意味のある検査値異常は、いずれも TEAE として報告されなかった（APL2-202 試験治験総括報告書 Listing 16.2.7.1 参照）。

2.7.4.3.1.3　APL2-CP-PNH-204 試験

APL2-CP-PNH-204 試験では、臨床的に意味のある血液学的検査値異常がコホート 2 の 4 名で報告された（APL2-CP-PNH-204 試験治験総括報告書 Listing 16.2.8.1.1.2、Listing 16.2.7.1 参照）。

- 1 名で、Day 365 にリンパ球、好中球及び血小板低値が認められた。本被験者では同時に血小板減少症及び発熱性好中球減少症の TEAE も報告された。これらの有害事象は、致死的な再生不良性貧血の重篤な有害事象に関連していた（第 2.7.4.2.1.3.2 項）。
- 1 名で、Day 15 に赤血球低値及びヘマトクリット低値が認められた。
- 1 名で、Day 337 及び Day 365 に好中球数低値が認められた。本被験者では同時に好中球減少症の TEAE が報告された。
- 1 名で、Day 100～Day 169 に赤血球及びヘマトクリット低値が認められ、Day 365 に白血球低値が認められた。本被験者では同時に溶血及び貧血の TEAE が報告された。

2.7.4.3.1.4　APL-CP0514 試験

APL-CP0514 試験では、臨床的に意味のある血液学的検査値異常の報告はなかった。

2.7.4.3.1.5　APL2-308 試験

安全性解析対象集団を対象とした血液学的検査パラメータの測定値及びベースラインからの変化量の来院別、治験期間別及び投与群別の要約を APL2-308 試験治験総括報告書 Table 14.3.2.1.2 に示した。

安全性解析対象集団を対象とした注目すべき血液学的検査パラメータの Week 26 の測定値及びベースラインからの変化量を表 2.7.4-30 に示す。

全体として、血液学的検査で認められた所見は C5 阻害薬による治療歴のない発作性夜間ヘモグロビン尿症患者で予期されるものと一貫していた。ベースライン値では、赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン値は基準値範囲下限を下回り、網赤血球数は基準値範囲を上回っていた。Week 26 では、ペグセタコプラン投与を受けた被験者のこれら血液学的検査パラメータは、基準値範囲内となる傾向が認められた。

表 2.7.4-30　注目すべき血液学的検査パラメータのベースライン値及びベースラインからの変化量（Week 26）（APL2-308 試験：安全性解析対象集団）

			Pegcetacoplan		
Analysis visit	Baseline/ observed/ change from baseline	Statistics	Pegcetacoplan (N = 35)	SoC to pegcetacoplan (N = 11)	SoC (N = 18)
Parameter: Erythrocytes, 10^{12}/L (reference range: 3.9 to 5.4 × 10^{12}/L)					
Baseline	Observed	n	35	11	18
		Mean (SD)	3.005 (0.4149)	2.715 (0.4633)	2.607 (0.4204)
Week 26	Observed	n	30	9	5
		Mean (SD)	3.969 (0.7892)	3.337 (1.0619)	2.654 (0.2023)
	Change	n	30	9	5
		Mean (SD)	0.952 (0.7904)	0.566 (0.9131)	0.226 (0.3715)
Parameter: Hematocrit, L/L (reference range: 0.35 to 0.45 L/L)					
Baseline	Observed	n	35	11	18
		Mean (SD)	0.300 (0.0419)	0.274 (0.0398)	0.266 (0.0354)
Week 26	Observed	n	29	9	5
		Mean (SD)	0.395 (0.0605)	0.337 (0.0878)	0.274 (0.0270)
	Change	n	29	9	5
		Mean (SD)	0.092 (0.0549)	0.058 (0.0683)	0.016 (0.0439)
Parameter: Hb, g/dL (reference range: 12 to 16 g/dL)					
Baseline	Observed	n	35	11	18
		Mean (SD)	9.563 (1.3569)	8.755 (1.1184)	8.483 (1.0517)
Week 26	Observed	n	30	9	6
		Mean (SD)	12.758 (2.1222)	11.400 (2.9720)	9.759 (2.3996)
	Change	n	30	9	6
		Mean (SD)	3.065 (1.9990)	2.433 (2.7148)	1.542 (2.8708)
Parameter: Leukocytes, 10^{9}/L (reference range: 3.5 to 11 × 10^{9}/L)					
Baseline	Observed	n	35	11	18
		Mean (SD)	4.774 (1.7313)	3.600 (1.3372)	3.544 (1.1863)

			Pegcetacoplan		
Analysis visit	Baseline/ observed/ change from baseline	Statistics	Pegcetacoplan (N = 35)	SoC to pegcetacoplan (N = 11)	SoC (N = 18)
Week 26	Observed	n	30	9	5
		Mean (SD)	4.451 (1.3050)	4.258 (2.3980)	3.660 (1.3975)
	Change	n	30	9	5
		Mean (SD)	–0.442 (1.3837)	0.813 (1.6045)	0.160 (1.0139)
Parameter: Platelets, 10^9/L (reference range: 140 to 400 × 10^9/L)					
Baseline	Observed	n	35	11	18
		Mean (SD)	189.800 (119.2086)	119.182 (54.8103)	120.833 (47.7792)
Week 26	Observed	n	30	9	5
		Mean (SD)	138.102 (56.4617)	108.563 (40.3444)	118.200 (46.2407)
	Change	n	30	9	5
		Mean (SD)	–51.331 (89.9094)	–8.993 (31.2682)	4.200 (11.8828)
Parameter: Reticulocytes, 10^9/L (reference range: 10 to 120 × 10^9/L)					
Baseline	Observed	n	35	11	18
		Mean (SD)	218.9 (80.94)	186.4 (128.78)	177.8 (107.84)
Week 26	Observed	n	26	6	5
		Mean (SD)	101.2 (30.77)	90.0 (42.90)	166.0 (80.81)
	Change	n	26	6	5
		Mean (SD)	–137.3 (74.49)	–118.3 (125.76)	2.0 (46.58)

Abbreviations: n = number of subjects at visit; N = number of subjects in study group; SoC = standard of care.
Notes: Baseline is defined as last measurement before the first does of pegcetacoplan or on or prior to SoC randomization.
Any assessment that occurred on or prior to escape event is counted in the SoC column, and after escape the assessment is counted in the SoC to pegcetacoplan column.
There are 17 subjects who chose not to enroll into extension study and remained on treatment after Week 26.
Source: M5.3.5.4.1 Study APL2-308 CSR, Table 53.

全治験期間中にベースライン後の血液学的検査結果が PCS に該当した被験者の要約を APL2-308 試験治験総括報告書 Table 14.3.2.3.2 に示した。概して、全ペグセタコプラン群では、血液学的検査パラメータ低値による PCS の大部分は軽度又は中等度であった。規定の検査時点で測定された既定の検査パラメータでは、重度の PCS が認められた被験者は全ペグセタコプラン群（46 名）で 4 名（8.7%）以下であった。

Week 26 に全ペグセタコプラン群で認められた PCS に該当するヘモグロビン低値は 11 名（23.9%）が軽度、6 名（13.0%）が中等度と判断され、PCS に該当する重度のヘモグロビン低値が認められた被験者はいなかった。Week 26 に全ペグセタコプラン群で認められた PCS に該当する好中球数低値は 4 名（8.7%）が軽度、3 名（6.5%）が中等度と判断され、PCS に該当する重度の好中球数低値が認められた被験者はいなかった。Week 26 に全ペグセタコプラン群で認められた PCS に該当する血小板数低値は 18 名（39.1%）が軽度、6 名（13.0%）が中等度、3 名（6.5%）が重度と判断された。一般的に骨髄機能不全を有する発作性夜間ヘモグロビン尿症患者集団では、ペグセタコプラン投与と PCS に該当する重度の血小板数低値の発現頻度に明確な関連は認められない。

2.7.4.3.1.6　血液学的検査パラメータの要約

APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL-CP0514 試験の血液学的検査パラメータの平均値及び平均値のベースラインからの変化量を表 2.7.4-31 に示す。APL2-308 試験の血液学的検査パラメータの平均値及び平均値のベースラインからの変化量は APL2-308 試験治験総括報告書 Table 14.3.2.1.2 を参照のこと。

表 2.7.4-31　血液学的検査パラメータの平均値及び平均値のベースラインからの変化量
（APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験）

	Study APL2-302[a]				Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan				270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in periods (run-in set)	RCP (safety set)		OLP (safety set)	Safety set		
				Total pegcetacoplan[d]			
Parameter	Pegcetacoplan + eculizumab (N = 80) Mean (SD), n	Pegcetacoplan (N = 41) Mean (SD), n	Eculizumab (N = 39) Mean (SD), n	Pegcetacoplan monotherapy (N = 77) Mean (SD), n	(N = 4) Mean (SD), n	Cohort 2 (N = 20) Mean (SD), n	Cohort 4 (N = 6) Mean (SD), n
Basophils, 10^9/L							
Baseline	0.01 (0.027), 78	0 (0), 41	0.01 (0.039), 37	0.01 (0.028), 75	–	0.03 (0.04), 20	–
Day 1 CFB	0.00 (0.033), 75	–	–	–	–	–	–
Week 16/Day 113 CFB	–	0.01 (0.024), 34	0.01 (0.059), 38	–	–	−0.02 (0.04), 18	–
Week 48/Day 365 CFB	–	0.03 (0.050), 25	0.00 (0.033), 20	0.01 (0.044), 45	–	−0.02 (0.04), 17	–
Basophils/leukocytes, %							
Baseline	0.43 (0.688), 78	0.30 (0 185), 41	0.58 (0.964), 37	0.44 (0.700), 75	–	–	–
Day 1 CFB	−0.03 (0.772), 75	–	–	–	–	–	–
Week 16 CFB	–	0.29 (0.460), 34	0.13 (1.096), 38	–	–	–	–
Week 48 CFB	–	0.47 (0.494), 20	0.06 (0.453), 16	0.29 (0.513), 36	–	–	–
Eosinophils, 10^9/L							
Baseline	0.04 (0.057), 78	0.05 (0.064), 41	0.04 (0.048), 37	0.04 (0.057), 75	–	0.07 (0.09), 20	–
Day 1 CFB	0.03 (0.066), 75	–	–	–	–	–	–
Week 16/Day 113 CFB	–	0.01 (0.060), 34	0.00 (0.043), 38	–	–	0.02 (0.06), 18	–
Week 48/Day 365 CFB	–	0.00 (0.048), 25	0.024 (0.056), 20	0.01 (0.052),45	–	0.00 (0.07), 17	–
Eosinophils/leukocytes, %							
Baseline	1.19 (0.975),78	1.31 (1.042), 41	1.07 (0.891), 37	1.20 (0.986), 75	–	–	–
Day 1 CFB	0.63 (1.486), 75	–	–	–	–	–	–
Week 16 CFB	–	0.29 (1.027), 34	0.09 (0.823), 38	–	–	–	–
Week 48 CFB	–	0.29 (0.769), 20	0.26 (0.780), 16	0.28 (0.763), 36	–	–	–

	Study APL2-302[a]				Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan				270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in periods (run-in set)	RCP (safety set)		OLP (safety set)	Safety set		
				Total pegcetacoplan[d]			
Parameter	Pegcetacoplan + eculizumab (N = 80) Mean (SD), n	Pegcetacoplan (N = 41) Mean (SD), n	Eculizumab (N = 39) Mean (SD), n	Pegcetacoplan monotherapy (N = 77) Mean (SD), n	(N = 4) Mean (SD), n	Cohort 2 (N = 20) Mean (SD), n	Cohort 4 (N = 6) Mean (SD), n
Mean corpuscular HGB, g/L							
Baseline	326.9 (10.74), 78	327.9 (9.86), 41	325.7 (11.66), 37	326.5 (10.33), 75	–	–	–
Day 1 CFB	0.2 (9.03), 75	–	–	–	–	–	–
Week 16 CFB	–	1.0 (10.98), 34	−2.5 (12.03), 38	–	–	–	–
Week 48 CFB	–	–2.0 (9.75), 20	0.4 (17.39), 16	−0.9 (13.52), 36	–	–	–
Mean corpuscular Hb, pg							
Baseline	36.1 (3.46), 78	35.9 (3.48), 41	36.4 (3.46), 37	36.0 (3.48), 75	–	–	–
Day 1 CFB	−1.2 (2.61), 75	–	–	–	–	–	–
Week 16 CFB	–	−1.2 (3.46), 34	−0.1 (1.71), 38	–	–	–	–
Week 48 CFB	–	–1.2 (3.17), 20	–2.3 (4.65), 16	−1.6 (3.88), 36	–	–	–
Mean corpuscular volume, fL							
Baseline	110.16 (11.152), 78	109.02 (10.785), 41	111.41 (11.560), 37	109.94 (11.270), 75	–	–	–
Day 1 CFB	−3.60 (9.069), 75	–	–	–	–	–	–
Week 16 CFB	–	−3.48 (10.823), 34	0.68 (6.405), 38	–	–	–	–
Week 48 CFB	–	–2.80 (11.103), 20	–6.17 (16.521), 16	−4.53 (13.703) 36	–	–	–
Erythrocytes, 10^{12}/L							
Baseline	2.44 (0.403), 78	2.47 (0.428), 41	2.41 (0.377), 37	2.46 (0.404), 75	2.35 (0.31), 4	2.92 (0.75), 20	–
Day 1 CFB	0.97 (0.504), 75	–	–	–	–	–	–
Week 16/Day 113 CFB	–	0.92 (0.634), 35	0.00 (0.310), 38	–	1.90 (0.33), 4	1.26 (0.85), 18	–
Week 48/Day 365 CFB	–	0.77 (0 571), 25	0.94 (0.745), 22	0.85 (0.656), 47	1.48 (0.41), 4	1.16 (1.02), 17	–
Haematocrit, L/L							
Baseline	0.27 (0.035), 78	0.27 (0.039), 41	0.27 (0.031), 37	0.27 (0.035), 75	0.26[e] (0.23), 4	0.29[f] (0.06), 20	–
Day 1 CFB	0.10 (0.043), 77	–	–	–	–	–	–
Week 16/Day 113 CFB	–	0.09 (0.055), 36	0.00 (0.030), 38	–	0.14 (0.03), 4	0.11 (0.07), 18	–
Week 48/Day 365 CFB	–	0.07 (0.047), 26	0.09 (0.053), 23	0.08 (0.050), 49	0.16 (0.05), 4	0.11 (0.08), 17	–

	Study APL2-302[a]				Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan				270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in periods (run-in set)	RCP (safety set)		OLP (safety set)	Safety set		
				Total pegcetacoplan[d]			
Parameter	Pegcetacoplan + eculizumab (N = 80) Mean (SD), n	Pegcetacoplan (N = 41) Mean (SD), n	Eculizumab (N = 39) Mean (SD), n	Pegcetacoplan monotherapy (N = 77) Mean (SD), n	(N = 4) Mean (SD), n	Cohort 2 (N = 20) Mean (SD), n	Cohort 4 (N = 6) Mean (SD), n
Hb, g/dL							
Baseline	8.70 (1.170), 78	8.76 (1 290), 41	8.63 (1.035), 37	8.73 (1.180), 75	–	–	8.78 (1.406), 6
Day 1 CFB	3.15 (1.42), 77	–	–	–	–	–	–
Week 16/Week 17 CFB	–	2.74 (2 124), 37	0.01 (0.920), 38	–	–	–	1.97 (1.772), 6
Week 48 CFB	–	2.32 (1.681), 26	2.86 (2.036), 23	2.57 (1.856), 49	–	–	–
Week 53 CFB	–	–	–	–	–	–	2.47 (1.716), 3
Week 105 CFB	–	–	–	–	–	–	2.63 (1.895), 4
Hb, free, mg/dL							
Baseline	–	–	–	–	290.7 (294.57), 4	–	–
Day 113 CFB	–	–	–	–	−214.3 (313.93), 4	–	–
Day 365 CFB	–	–	–	–	−220.7 (309.38), 4	–	–
Hb plasma, mg/dL							
Baseline	16.40 (44.759), 74	19.44 (45.001), 38	13.19 (44.910), 36	16.59 (45.585), 71	–	19.90 (23.42), 20	–
Day 1 CFB	9.51 (89.465), 77	–	–	–	–	–	–
Week 16/Day 113 CFB	–	−17.56 (46.103), 36	18.01 (106.890), 36	–	–	42.94 (86.85), 18	–
Week 48/Day 365 CFB	–	–21.58 (53 502), 22	–3.98 (14.267), 18	−13.66 (41.391), 40	–	40.14 (66.96), 17	–
Leukocytes, 10^9/L							
Baseline	4.19 (2.473), 78	4.48 (3 104), 41	3.87 (1.474), 37	4.23 (2.504), 75	4.58 (1.08), 4	4.74 (1.81), 20	–
Day 1 CFB	−0.01 (2.189), 75	–	–	–	–	–	–
Week 16/Day 113 CFB	–	−0.41 (3.136), 34	−0.19 (1.049), 38	–	0.18 (0.29), 4	−0.27 (1.59), 18	–
Week 48/Day 365 CFB	–	–0.099 (1.002), 25	0.42 (0.963), 20	0.13 (1.008), 45	−0.05 (0.17), 4	−0.94 (1.51), 17	–
Lymphocytes, 10^9/L							
Baseline	1.13 (0.52), 78	1.10 (0 572), 41	1.15 (0.474), 37	1.15 (0.518), 75	–	1.34 (0.61), 20	–
Day 1 CFB	0.14 (0.37), 75	–	–	–	–	–	–
Week 16/Day 113 CFB	–	0.10 (0 345), 34	−0.02 (0.360), 38	–	–	0.08 (0.36), 18	–
Week 48/Day 365 CFB	–	0.10 (0 344), 25	0.12 (0.436), 20	0.11 (0.383), 45	–	−0.02 (0.46), 17	–

	Study APL2-302[a]				Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan				270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in periods (run-in set)	RCP (safety set)		OLP (safety set)	Safety set		
				Total pegcetacoplan[d]			
Parameter	Pegcetacoplan + eculizumab (N = 80) Mean (SD), n	Pegcetacoplan (N = 41) Mean (SD), n	Eculizumab (N = 39) Mean (SD), n	Pegcetacoplan monotherapy (N = 77) Mean (SD), n	(N = 4) Mean (SD), n	Cohort 2 (N = 20) Mean (SD), n	Cohort 4 (N = 6) Mean (SD), n
Lymphocytes, %							
Baseline	–	–	–	–	39.33 (6.29), 3	–	–
Day 113 CFB	–	–	–	–	11.43 (6.85), 3	–	–
Day 365 CFB	–	–	–	–	10.13 (11.53), 3	–	–
Lymphocytes/leukocytes, %							
Baseline	29.03 (11.050), 78	26.88 (9.689), 41	31.40 (12.077), 37	29.58 (10.902), 75	–	–	–
Day 1 CFB	1.62 (9.373), 75	–	–	–	–	–	–
Week 16 CFB	–	3.23 (9.116), 34	0.40 (8.553), 38	–	–	–	–
Week 48	–	3.65 (8 306), 20	–3.30 (11.252), 16	0.56 (10.196), 36	–	–	–
Monocytes, 10^9/L							
Baseline	0.27 (0.176), 78	0.30 (0 184), 41	0.25 (0.164), 37	0.27 (0.171), 75	–	0.42 (0.24), 20	–
Day 1 CFB	0.03 (0.159), 75	–	–	–	–	–	–
Week 16/Day 113 CFB	–	0.09 (0 137), 34	0.00 (0.130), 38	–	–	0.03 (0.12), 18	–
Week 48/Day 365 CFB	–	0.05 (0 121), 25	0.010 (0.134), 20	0.07 (0.128), 45	–	−0.06 (0.16), 17	–
Monocytes, %							
Baseline	–	–	–	–	8.30 (2.26), 3	–	–
Day 113 CFB	–	–	–	–	1.60 (1.38), 3	–	–
Day 365 CFB	–	–	–	–	0.10 (3.58), 3	–	–
Monocytes/leukocytes, %							
Baseline	6.71 (3.220), 78	7.01 (3 385), 41	6.36 (3.035), 37	6.56 (3.075), 75	–	–	–
Day 1 CFB	0.73 (3.284), 75	–	–	–	–	–	–
Week 16 CFB	–	2.38 (3 295), 34	0.88 (3.213), 38	–	–	–	–
Week 48 CFB	–	2.46 (2 563), 20	2.08 (3.097), 16	2.29 (2.777), 36	–	–	–

	Study APL2-302[a]				Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan				270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in periods (run-in set)	RCP (safety set)		OLP (safety set)	Safety set		
				Total pegcetacoplan[d]			
Parameter	Pegcetacoplan + eculizumab (N = 80) Mean (SD), n	Pegcetacoplan (N = 41) Mean (SD), n	Eculizumab (N = 39) Mean (SD), n	Pegcetacoplan monotherapy (N = 77) Mean (SD), n	(N = 4) Mean (SD), n	Cohort 2 (N = 20) Mean (SD), n	Cohort 4 (N = 6) Mean (SD), n
Neutrophils, 10^9/L							
Baseline	2.74 (2.273), 78	3.03 (2.898), 41	2.42 (1.231), 37	2.75 (2.311), 75	–	2.93 (1.41), 20	–
Day 1 CFB	−0.21 (2.149), 75	–	–	–	–	–	–
Week 16/Day 113 CFB	–	−0.63 (3.127), 34	−0.184 (0.901), 38	–	–	−0.42 (1.43), 18	–
Week 48/Day 365 CFB	–	–0.42 (0.914), 25	0.14 (0.91), 20	−0.17 (0.944), 45	–	−0.89 (1.31), 17	–
Neutrophils/leukocytes, %							
Baseline	62.64 (12.097), 78	64.50 (10.711), 41	60.59 (13.313), 37	62.22 (12.128), 75	–	–	–
Week 1 CFB	−2.95 (10.863), 75	–	–	–	–	–	–
Week 16 CFB	–	−6.20 (11.361), 34	−1.51 (8.374), 38	–	–	–	–
Week 48 CFB	–	–6.87 (10.377), 20	0.91 (12.768), 16	−3.41 (11.986), 36	–	–	–
Platelets, 10^9/L							
Baseline	169.65 (81.439), 74	176.42 (88.096), 38	162.50 (74.340), 36	170.82 (82.113), 71	269.0 (85.85), 4	159.1 (67.54), 20	–
Day 1 CFB	−30.12 (37.427), 76	–	–	–	–	–	–
Week 16/Day 113 CFB	–	−37.91 (41.821), 35	−1.67 (24.692), 36	–	−48.8 (53.11), 4	−20.3 (38.38), 18	–
Week 48/Day 365 CFB	–	–41.57 (44 264), 24	–27.77 (44.746), 22	−34.97 (44.547), 46	−59.3 (57.74), 4	−32.9 (43.80), 17	–
Reticulocytes, 10^9/L							
Baseline	211.67 (78 945), 78	212.20 (82 599), 41	211.08 (75.821), 37	210.13 (79.670), 75	–	–	333.93 (121.208), 6
Day 1 CFB	−155.07 (76.430), 75	–	–	–	–	–	–
Week 16/Week 17 CFB	–	−134.6 (76.171), 35	8.68 (49.329), 38	–	–	–	−147.20 (125.672), 6
Week 48 CFB	–	–127.56 (84.654), 24	–119.25 (65.611), 22	−123.58 (75.427), 46	–	–	–
Week 53 CFB	–	–	–	–	–	–	−254.45 (34.153), 2
Week 105 CFB	–	–	–	–	–	–	−239.40 (48.966), 3
Reticulocytes, %							
Baseline	–	–	–	–	10.0 (3.58), 4	–	–
Day 113 CFB	–	–	–	–	−7.9 (3.70), 4	–	–
Day 365 CFB	–	–	–	–	−7.5 (3.74), 4	–	–

	Study APL2-302[a]				Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan				270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in periods (run-in set)	RCP (safety set)		OLP (safety set)	Safety set		
				Total pegcetacoplan[d]			
Parameter	Pegcetacoplan + eculizumab (N = 80) Mean (SD), n	Pegcetacoplan (N = 41) Mean (SD), n	Eculizumab (N = 39) Mean (SD), n	Pegcetacoplan monotherapy (N = 77) Mean (SD), n	(N = 4) Mean (SD), n	Cohort 2 (N = 20) Mean (SD), n	Cohort 4 (N = 6) Mean (SD), n
Reticulocytes/erythrocytes, %							
Baseline	9.02 (3.964), 78	8.99 (4 171), 41	9.06 (3.778), 37	8.89 (3.952), 75	–	7.10 (3.42), 20	–
Day 1 CFB	−7.40 (4.056), 77	–	–	–	–	–	–
Week 16/Day 113 CFB	–	−6.54 (4.034), 36	0.32 (2.645), 38	–	–	−4.58 (4.35), 18	–
Week 48/Day 365 CFB	–	–5.24 (3.565), 23	–6.20 (3.257), 23	−5.72 (3.411), 46	–	−4.79 (4.10), 17	–

Abbreviations: CFB = change from baseline; CSR = clinical study report; Hb = haemoglobin; HGB = haemoglobin concentration; N = number of subjects in each group or population; n = number of subjects in each category; OLP = open-label period; Q3D = every 3 days; RCP = randomized controlled period; SC = subcutaneous; SOC = System Organ Class.

[a] Study duration was 16 weeks (RCP) followed by an additional 32-week OLP. Subjects who did not enter the open-label extension study exited the study after 2 additional follow-up safety visits over 12 weeks. Dosage could be increased to 1080 mg Q3D 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 anaemic despite treatment with eculizumab.

[d] The total pegcetacoplan group includes all subjects who received pegcetacoplan monotherapy during the OLP (ie, eculizumab subjects after the open-label run-in period and pegcetacoplan subjects during the OLP).

[e] The source uses a haematocrit reference range of 0.35%-0.45%, which is likely the result of an incorrect unit calculation. The most reasonable interpretation of the source data (in L/L) is presented.

[f] The source values in % were converted to L/L.

Notes: A dash signifies that the parameter was not assessed.

Sources: M5.3.5.1.1-1 Study APL2-302 16-week CSR, Table 14 3 2 1 1, Table 14.3.2.1.2; M5.3.5.1.1-2 Study APL2-302 48-week CSR, Table 14.3.2.1.4; M5.3.5.2.1 Study APL2-202 CSR, Table 14.3.3; M5.3.5.2.2 Study APL2-CP-PNH-204 CSR, Table 14.3.3.1; M5.3.3.2.1 Study APL-CP0514 CSR, Table 14.2.4.1, Table 14.2.6.1.

2.7.4.3.2　生化学検査

2.7.4.3.2.1　APL2-302 試験

安全性解析対象集団を対象とした生化学検査パラメータの測定値及びベースラインからの変化量の来院、試験期間及び投与群別の要約を APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 14.3.3.1.4 に示した。

安全性解析対象集団を対象とした臨床的に重要な生化学検査パラメータのベースライン値（標準偏差）並びに Week 16 及び Week 48 の測定値及びベースラインからの変化量を表 2.7.4-32 に示す。

全体として、ベースライン時の生化学検査パラメータは発作性夜間ヘモグロビン尿症患者で予想される結果と一貫しており、これらのパラメータの変化はペグセタコプランの有効性所見である発作性夜間ヘモグロビン尿症に伴う溶血性貧血の改善とも一貫していた。

肝酵素

- アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）
  - 無作為化投与期間中、ペグセタコプラン群で、ベースライン時及び Week 16 の平均 ALT 値は基準値範囲内であった。エクリズマブ群でも、ベースライン時及び Week 16 の平均 ALT 値は基準値範囲内であった。
  - 非盲検投与期間（Week 17～Week 48）の全ペグセタコプラン単独投与群で、Week 48 の平均 ALT 値は基準値範囲内に維持されていた。
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）
  - 無作為化投与期間中、ペグセタコプラン群で、ベースライン時及び Week 16 の平均 AST 値は基準値範囲内であった。エクリズマブ群でも、ベースライン時及び Week 16 の平均 AST 値は基準値範囲内であった。
  - 非盲検投与期間及び追跡調査期間で、非盲検投与期間のペグセタコプラン単独投与群の Week 48 の平均 AST 値は基準値範囲内に維持されていた。
- アルカリホスファターゼ（ALP）
  - 無作為化投与期間中、ペグセタコプラン群では、ベースライン時及び Week 16 の平均 ALP 値は基準値範囲内であった。エクリズマブ群でも、ベースライン時及び Week 16 の平均 ALP 値は基準値範囲内であった。
  - 非盲検投与期間及び追跡調査期間には、非盲検投与期間のペグセタコプラン単独投与群の Week 48 の平均 ALP 値は基準値範囲内に維持されていた。

ビリルビン

- 無作為化投与期間中、ペグセタコプラン群の平均ビリルビン値は、ベースライン時は基準値範囲を上回っており、Week 16 は基準値範囲内であった。エクリズマブ群の平均ビリルビン値は、ベースライン時は基準値範囲を上回っており、Week 16 もほぼ同じ状態が継続していた。

- 非盲検投与期間及び追跡調査期間で、非盲検投与期間のペグセタコプラン単独投与群の Week 48 の平均ビリルビン値は基準値範囲内であった。

LDH

- 無作為化投与期間中、ペグセタコプラン群の平均 LDH 値は、ベースライン時は基準値範囲を上回っており、Week 16 は基準値範囲内であった。エクリズマブ群の平均 LDH 値は、ベースライン時は基準値範囲を上回っており、Week 16 もほぼ同じ状態が継続していた。
- 非盲検投与期間及び追跡調査期間で、非盲検投与期間のペグセタコプラン単独投与群の Week 48 の平均 LDH 値は基準値範囲をわずかに上回った。

表 2.7.4-32 注目すべき生化学検査パラメータのベースライン値及びベースラインからの変化量（Week 16、Week 48）（APL2-302 試験：安全性解析対象集団）

		RCP		OLP
		Pegcetacoplan group (N = 41)	Eculizumab group[a] (N = 39)	Total OLP pegcetacoplan group (N = 77)
Alanine aminotransferase (U/L); reference range (6 to 41 U/L)				
Baseline	n	39	36	72
	Mean (SD)	29.10 (26.885)	31.61 (27.565)	30.93(27.422)
Observed at Week 16	n	36	37	NA
	Mean (SD)	24.17 (17.793)	33.32 (36.230)	NA
Change at Week 16	n	36	37	NA
	Mean (SD)	–4.83 (20.063)	1.92 (29.296)	NA
Observed at Week 48	n	25	23	48
	Mean (SD)	20.19 (19.798)	26.75 (19.581)	23.33 (19.764)
Change at Week 48	n	25	23	48
	Mean (SD)	–6.01 (15.715)	–6.86 (22.644)	–6.42 (19.139)
Alkaline phosphatase (U/L); reference range (37 to 116 U/L)				
Baseline	n	39	36	72
	Mean (SD)	76.95 (25.961)	69.86 (18.745)	73.74 (23.081)
Observed at Week 16	n	36	38	NA
	Mean (SD)	73.94 (28.886)	74.13 (26.186)	NA
Change at Week 16	n	36	38	NA
	Mean (SD)	–5.36 (17.155)	4.74 (24.024)	NA
Observed at Week 48	n	25	23	48
	Mean (SD)	72.18 (22.994)	70.51 (21.202)	71.38 (21.934)
Change at Week 48	n	25	23	48
	Mean (SD)	–6.34 (15.153)	–2.40 (15.519)	–4.45 (15.295)
Aspartate aminotransferase (U/L); reference range (9 to 34 U/L)				
Baseline	n	39	36	72
	Mean (SD)	24.15 (14.621)	29.03 (21.379)	26.93 (18.461)
Observed at Week 16	n	36	37	NA
	Mean (SD)	17.03 (10.614)	29.62 (22.780)	NA
Change at Week 16	n	36	37	NA
	Mean (SD)	–7.58 (9.563)	0.81 (20.129)	NA
Observed at Week 48	n	25	21	46
	Mean (SD)	15.99 (9.488)	19.32 (9.030)	17.51 (9.332)

		RCP		OLP
		Pegcetacoplan group (N = 41)	Eculizumab group[a] (N = 39)	Total OLP pegcetacoplan group (N = 77)
Change at Week 48	n	25	21	46
	Mean (SD)	–8.45 (10.913)	–13.68 (24.714)	–10.84 (18.491)
Bilirubin (µmol/L); reference range (1.7 to 18.8 µmol/L)				
Baseline	n	40	36	73
	Mean (SD)	44.30 (32.452)	39.36 (28.152)	41.56 (30.899)
Observed at Week 16	n	36	38	NA
	Mean (SD)	16.89 (17.817)	40.24 (23.875)	NA
Change at Week 16	n	36	38	NA
	Mean (SD)	–26.73 (27.182)	–0.85 (11.386)	NA
Observed at Week 48	n	26	23	49
	Mean (SD)	14.70 (9.689)	14.62 (7.934)	14.66 (8.818)
Change at Week 48	n	26	23	49
	Mean (SD)	–30.55 (28.931)	–31.52 (26.006)	–31.01 (27.316)
Lactate dehydrogenase (U/L); reference range (113 to 226 U/L)				
Baseline	n	40	37	74
	Mean (SD)	261.15 (96.040)	316.59 (325.051)	289.64 (240.042)
Observed at Week 16	n	36	37	NA
	Mean (SD)	189.11 (78.055)	353.19 (477.503)	NA
Change at Week 16	n	36	37	NA
	Mean (SD)	–70.28 (99.940)	39.30 (271.662)	NA
Observed at Week 48	n	26	23	49
	Mean (SD)	230.77 (154.277)	237.89 (147.548)	234.11 (149.625)
Change at Week 48	n	26	23	49
	Mean (SD)	–36.08 (170.401)	–126.02 (396.276)	–78.30 (298.587)

Abbreviations: NA = not applicable; OLP = open-label period; RCP = randomized controlled period.
Notes: Baseline is defined as the last available, nonmissing observation prior to first study drug administration pegcetacoplan. Standardisation was used for laboratory values in the open-label period. If the laboratory results are collected as ≤ or ≥ a numeric value, 0.0000000001 will be subtracted or added, respectively to the value. The worst postbaseline value is used in the table.
[a] Eculizumab group: Subjects who were assigned to the eculizumab group in the RCP 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 Study APL2-302 48-week CSR Table 14.3.3.1.4 and Appendix 16.2.8, Listing 16.2.8.3.

安全性解析対象集団を対象とした Week 48 の注目すべき生化学検査パラメータの異常値のシフトテーブルを APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 14.3.3.2.3 に示した。

非盲検投与期間に、肝機能パラメータ（ALT、AST、ALP 値）の異常を示した被験者数の増加は認められなかった。溶血に関連した検査パラメータではベースラインから基準値範囲への移行が認められた。全ペグセタコプラン単独投与群でベースライン時のビリルビン値が基準値範囲上限を上回っていた 64 名のうち、31 名（40.3%）が Week 48 に基準値範囲内に移行した。全ペグセタコプラン単独投与群でベースライン時の直接ビリルビン値が基準値範囲上限を上回っていた 68 名のうち、27 名（35.1%）が Week 48 に基準値範囲内に移行した。全ペグセタコプラン単独投与群でベースライン時の LDH 値が基準値範囲上限を上回っていた 37 名のうち、14 名（18.2%）が Week 48 に基準値範囲内に移行した。

2.7.4.3.2.2　APL2-202 試験

Day 365 に平均値がベースラインから減少した生化学検査パラメータは、ALT（−7.3 U/L）、AST（−91.3 U/L）、直接ビリルビン（−2.60 µmol/L）及び総ビリルビン（−21.53 µmol/L）であった（APL2-202 試験治験総括報告書第 12.4.2.2 項参照）。

臨床的に意味のある生化学検査異常が以下の 2 名で報告された（APL2-202 試験治験総括報告書 Listing 16.2.8.1.2.2 参照）。

- 1 名で、スクリーニング時及び Day 1 にクレアチンキナーゼ高値、Day 113 にフェリチン高値が認められた。
- 1 名で、Day 1 に直接ビリルビン高値、Day 43 にフェリチン低値、Day 22 に総鉄結合能高値が認められた。

これらの臨床的に意味のある異常は、いずれも TEAE としては報告されなかった（APL2-202 試験治験総括報告書 Listing 16.2.7.1 参照）。

2.7.4.3.2.3　APL2-CP-PNH-204 試験

APL2-CP-PNH-204 試験のコホート 2 で報告された個々の臨床的に意味のある生化学検査値異常の要約を表 2.7.4-33 に示す。

表 2.7.4-33　個々の臨床的に意味のある生化学検査値異常
（APL2-CP-PNH-204 試験コホート 2：安全性解析対象集団）

Subject number	Study Day(s)	Clinically significant abnormality(-ies)
[redacted]	113 and 141	High ALT, AP, and GGT
	113	High AST
[redacted]	1	High ALT, AP, and AST
	1 and 8	High GGT
[redacted]	–14, 1, and 29	Low potassium
[redacted]	309	Low potassium
[redacted]	281	High ALT and AST
	237 and 337	High creatine kinase
[redacted]	100	Low albumin
	100, 113, 141, 169, 197, 281, 309, 337, and 365	High creatinine and urea nitrogen
	113	Low potassium
[redacted]	169	High ALT
	169, 197, 225, 253, 281, 337, 365, 421, and 477	High AP
[redacted]	36	Low potassium

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AP = alkaline phosphatase; AST = aspartate aminotransferase; CSR = clinical study report; GGT = γ-glutamyltransferase.
Notes: Study Day is the number of days relative to the day of first study drug administration, where Study Day = 1 represents the first dosing day.
Source: M5.3.5.2.2 Study APL2-CP-PNH-204 CSR, Listing 16.2.8.1.2.2.

以下の 6 名で、臨床的に意味のある生化学検査値異常が TEAE として報告された。

- 1 名で Day 113 に中等度の肝機能検査異常の TEAE が発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。
- 1 名で Day 8 に軽度の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の TEAE が発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。
- 1 名で Day 309 に中等度の低カリウム血症の TEAE が発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された。
- 1 名で Day 113 に重度の低カリウム血症の TEAE、Day 83 に中等度の低アルブミン血症の TEAE が発現した。いずれの TEAE も、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。
- 1 名で Day 169 に軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加の TEAE が発現した。いずれの TEAE も、治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された。
- 1 名で Day 36 に重度の低カリウム血症の TEAE が発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された。

2.7.4.3.2.4 APL-CP0514 試験

APL-CP0514 試験では、臨床的に意味のある生化学検査値異常がコホート 4 の 2 名で報告された（APL-CP0514 試験治験総括報告書 Listing 16.2.7.1.1 参照）。

- 1 名で Day 21 に軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の TEAE が発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された。
- 胆道障害及び胆嚢切除の既往歴を有する 1 名が以下の TEAE を発現した（APL-CP0514 試験治験総括報告書第 14.3.3 項参照）。
  - Day 8 に重度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（基準値範囲：38 U/L 未満）（基準値範囲上限より 225 U/L 超）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（基準値範囲：45 U/L 未満）（基準値範囲上限より 195 U/L 超）の TEAE が発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された。
  - Day 28 に重度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（基準値範囲上限より 341 U/L 超）の重篤な有害事象が発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された。
  - Day 101 に重度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（基準値範囲上限より 351 U/L 超）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（基準値範囲上限より 146 U/L 超）の重篤な有害事象が発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された（APL-CP0514 試験治験総括報告書 Listing 16.2.8.1.3 参照）。

2.7.4.3.2.5 APL2-308 試験

安全性解析対象集団を対象とした Week 62 までの生化学検査パラメータの測定値及びベースラインからの変化量の来院別及び投与群別の要約を APL2-308 試験治験総括報告書 Table 14.3.3.1.2 に示した。

安全性解析対象集団を対象とした注目すべき生化学検査パラメータのベースライン値（標準偏差）及び Week 26 時点の測定値及びベースラインからの変化量を表 2.7.4-34 に示す。

全体として、ベースライン時に正常（基準値範囲内）であった生化学検査パラメータは Week 26 も基準値範囲内に留まる傾向があった。ベースライン時に基準値範囲上限を超えていたパラメータは、Week 26 には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では基準値範囲内となり、標準治療群では基準値範囲超に留まった。

- 平均 ALT 値及び平均 ALP 値は、全ての投与群がベースライン時及び Week 26 で基準値範囲内であった。
- 平均 AST 値は、全ての投与群がベースライン時に基準値範囲上限の 2 倍であった。Week 26 には、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では基準値範囲内であり、標準治療群では基準値範囲上限の 2 倍を維持していた。
- 平均ビリルビン値は、全ての投与群がベースライン時に基準値範囲上限を上回っていた。Week 26 には、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では基準値範囲内であり、標準治療群では基準値範囲上限超を維持していた。
- 平均 LDH 値は、全ての投与群がベースライン時に基準値範囲上限の 8 倍超であった。Week 26 には、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では基準値範囲内であり、標準治療群では基準値範囲上限 6 倍超を維持していた。

表 2.7.4-34　注目すべき生化学検査パラメータの測定値及びベースラインからの変化量（Week 26）（APL2-308 試験：安全性解析対象集団）

			Pegcetacoplan		
Analysis visit	Baseline/ observed/ change from baseline	Statistics	Pegcetacoplan (N = 35)	SoC to pegcetacoplan (N = 11)	SoC (N = 18)
Parameter: alanine aminotransferase, U/L (reference range: 10 to 53 U/L)					
Baseline	Observed	n	35	11	18
		Mean (SD)	28.571 (14.5446)	35.091 (28.6930)	32.056 (23.8635)
Week 26	Observed	n	30	9	5
		Mean (SD)	41.139 (49.3526)	31.173 (16.1420)	24.200 (12.0291)
	Change	n	30	9	5
		Mean (SD)	10.272 (42.2402)	1.840 (16.9980)	–0.400 (7.4027)
Parameter: alkaline phosphatase, U/L (reference range: 41 to 146 U/L)					
Baseline	Observed	n	35	11	18
		Mean (SD)	65.486 (19.4488)	76.182 (28.8750)	67.833 (26.2595)
Week 26	Observed	n	30	9	5
		Mean (SD)	98.360 (36.4026)	94.426 (34.3458)	63.200 (18.6735)
	Change	n	30	9	5
		Mean (SD)	34.494 (35.6790)	15.870 (31.6317)	10.600 (20.7075)
Parameter: aspartate aminotransferase, U/L (reference range: 14 to 43 U/L)					
Baseline	Observed	n	35	11	18
		Mean (SD)	93.429 (44.6722)	92.091 (63.1165)	96.889 (58.5148)

			Pegcetacoplan		
Analysis visit	Baseline/ observed/ change from baseline	Statistics	Pegcetacoplan (N = 35)	SoC to pegcetacoplan (N = 11)	SoC (N = 18)
Week 26	Observed	n	30	9	5
		Mean (SD)	26.208 (22.7152)	22.592 (9.5953)	77.600 (48.7268)
	Change	n	30	9	5
		Mean (SD)	–72.458 (47.2241)	–60.853 (57.6553)	–6.400 (13.7040)
Parameter: bilirubin, µmol/L (reference range: 1.7 to 18.8 µmol/L)					
Baseline	Observed	n	35	11	18
		Mean (SD)	39.406 (20.8797)	33.109 (13.0298)	32.906 (12.5756)
Week 26	Observed	n	30	9	5
		Mean (SD)	15.061 (9.0921)	16.493 (9.5228)	27.560 (10.2863)
	Change	n	30	9	5
		Mean (SD)	–27.073 (14.4954)	–17.696 (16.6886)	–2.700 (4.5061)
Parameter: LDH, U/L (reference range: 113 to 226 U/L)					
Baseline	Observed	n	35	11	18
		Mean (SD)	2100.029 (890.1255)	1837.636 (1130.9778)	1857.111 (994.6840)
Week 26	Observed	n	30	9	5
		Mean (SD)	204.606 (90.0068)	214.954 (79.8172)	1535.000 (751.6073)
	Change	n	30	9	5
		Mean (SD)	–2008.361 (891.2375)	–1634.379 (1186.6497)	–250.200 (340.7972)

Abbreviations: LDH = lactate dehydrogenase; n = number of subjects at visit; N = number of subjects in study group; SoC = standard of care.
Notes: Baseline is defined as last measurement before the first dose of pegcetacoplan or on or prior to SoC randomization.
Any assessment that occurred on or prior to escape event is counted in the SoC column, and after escape the assessments is counted in the SoC to pegcetacoplan column.
There are 17 subjects who chose not to enroll into extension study and remained on treatment after Week 26.
Source: M5.3.5.4.1 Study APL2-308 CSR, Table 57

安全性解析対象集団を対象とした生化学検査パラメータの異常値のシフトテーブルを APL2-308 試験治験総括報告書 Table 14.3.3.2.1 に示した。

- ベースライン時に ALT 及び ALP の異常値が認められた被験者数は極めて少なかった。Week 26 には、全ペグセタコプラン群の被験者の大部分で ALT 値及び ALP 値は基準値範囲内であった（ALT 値：63.0%、ALT 値：65.2%）。
- AST 値は、ベースライン時は大部分の被験者で異常値（高値）であった。Week 26 には、全ペグセタコプラン群の被験者の大部分で AST 値は基準値範囲内であった（58.7%）。
- 直接ビリルビン値は、ベースライン時は全ペグセタコプラン群で 33 名が高値であった。Week 26 にはこの 33 名中 19 名（全ペグセタコプラン群の 41.3%）が基準値範囲内であった。
- 関節ビリルビン値は、ベースライン時は全ペグセタコプラン群で 39 名が高値であった。Week 26 にはこの 39 名中 28 名（全ペグセタコプラン群の 60.9%）が基準値範囲内であった。

- LDH 値は、ベースライン時は全ペグセタコプラン群の被験者 46 名全てが高値であった。Week 26 にはこの 46 名中 27 名（全ペグセタコプラン群の 58.7%）が基準値範囲内であった。

2.7.4.3.2.6　生化学検査パラメータの概要

APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL-CP0514 試験の生化学検査パラメータの平均値及び平均値のベースラインからの変化量の要約を表 2.7.4-35 に示す。APL2-308 試験の生化学検査パラメータの平均値及び平均値のベースラインからの変化量の要約は APL2-308 試験治験総括報告書 Table 14.3.3.1.2 を参照のこと。

表 2.7.4-35　生化学検査パラメータの平均値及びベースラインからの変化量（APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL-CP0514 試験）

	Study APL2-302[a]				Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan				270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in periods (run-in set)	RCP (safety set)		OLP (safety set)	Safety set		
				Total pegcetacoplan[d]			
Parameter	Pegcetacoplan + eculizumab (N = 80) Mean (SD), n	Pegcetacoplan (N = 41) Mean (SD), n	Eculizumab (N = 39) Mean (SD), n	Pegcetacoplan monotherapy (N = 77) Mean (SD), n	(N = 4) Mean (SD), n	Cohort 2 (N = 20) Mean (SD), n	Cohort 4 (N = 6) Mean (SD), n
ALT, U/L							
Baseline	30.30 (27.06), 75	29.10 (26.88), 39	31.61 (27.57), 36	30.93 (27.42), 72	23.3 (14.31), 4	43.6 (42.38), 20	–
Day 1 CFB	–2.26 (13.96), 76	–	–	–	–	–	–
Week 16/Day 113 CFB	–	−4.83 (20.06), 36	1.92 (29.30), 37	–	−5.8 (14.43), 4	−11.8 (55.97), 18	–
Week 48/Day 365 CFB	–	–6.01 (15.71), 25	–6.86 (22.64), 23	−6.42 (19.14), 48	−7.3 (13.07), 4	−13.1 (50.13), 17	–
Albumin, g/L							
Baseline	43.87 (3.47), 76	43.95 (3.07), 40	43.78 (3.91), 36	43.82 (3.53), 73	47.8 (0.96), 4	46.4 (3.48), 20	–
Day 1 CFB	−0.1 (2.48), 76	–	–	–	–	–	–
Week 16/Day 113 CFB	–	0.69 (2.63), 36	0.24 (2.43), 38	–	−0.8 (2.06), 4	1.1 (3.10), 18	–
Week 48/Day 365 CFB	–	1.28 (2.89), 24	0.11 (5.05), 22	0.72 (4.06), 46	−3.5 (3.11), 4	1.2 (2.91), 17	–
Alkaline phosphatase, U/L							
Baseline	73.55 (22.91), 75	76.95 (25.96), 39	69.86 (18.75), 36	73.74 (23.08), 72	61.3 (15.82), 4	94.1 (45.34), 20	–
Day 1 CFB	−1.61 (16.86), 76	–	–	–	–	–	–
Week 16/Day 113 CFB	–	−5.36 (17.16), 36	4.74 (24.02), 38	–	16.5 (13.80), 4	31.2 (55.52), 18	–
Week 48/Day 365 CFB	–	–6.34 (15.15), 25	–2.40 (15.52), 23	−4.45 (15.30), 48	26.5 (20.37), 4	17.4 (60.43), 17	–
AST, U/L							
Baseline	26.49 (18.22), 75	24.15 (14.62), 39	29.03 (21.38), 36	26.93 (18.46), 72	108.3 (21.33), 4	136.5 (72.77), 20	–
Day 1 CFB	−8.07 (14.82), 76	–	–	–	–	−	–
Week 16/Day 113 CFB	–	−7.58 (9.56), 36	0.81 (20.13), 37	–	−90.3 (21.20), 4	−110 9 (80.93), 18	–
Week 48/Day 365 CFB	–	–8.45 (10.91), 25	–13.68 (24.71), 21	−10.83 (18.49), 46	−91.3 (20.90), 4	−111.0 (78.67), 17	–

	Study APL2-302[a]				Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan				270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in periods (run-in set)	RCP (safety set)		OLP (safety set)	Safety set		
				Total pegcetacoplan[d]			
Parameter	Pegcetacoplan + eculizumab (N = 80) Mean (SD), n	Pegcetacoplan (N = 41) Mean (SD), n	Eculizumab (N = 39) Mean (SD), n	Pegcetacoplan monotherapy (N = 77) Mean (SD), n	(N = 4) Mean (SD), n	Cohort 2 (N = 20) Mean (SD), n	Cohort 4 (N = 6) Mean (SD), n
Bilirubin(total), µmol/L							
Baseline	41.96 (30.39), 76	44.30 (32.45), 40	39.36 (28.15), 36	41.56 (30.90), 73	–	42.6 (25.59), 20	–
Day 1 CFB	−29.74 (26.15), 76	–	–	–	–	–	–
Week 16/Day 113 CFB	–	−26.73 (27.18), 36	−0.85 (11.39), 38	–	–	−29.0 (23.99), 18	–
Week 48/Day 365 CFB	–	–30.55 (28.93), 26	–31.52 (26.01), 23	−31.01 (27.32), 49	–	−29.9 (24.34), 17	–
Bilirubin (total), mg/dL							
Baseline	–	–	–	–	–	–	1.92 (0.45), 6
Week 17 CFB	–	–	–	–	–	–	−1.17 (0.58), 6
Week 53 CFB	–	–	–	–	–	–	−1.40 (0.36), 3
Week 105	–	–	–	–	–	–	−1.60 (0.27), 4
Bilirubin (direct), µmol/L							
Baseline	7.77 (3.93), 75	8.12 (3.95), 39	7.39 (3.93), 36	7.60 (3.92), 72	6.80 (3.70), 4	8.5 (7.29), 20	–
Day 1 CFB	−4.92 (3.22), 76	–	–	–	–	–	–
Week 16/Day 113 CFB	–	−4.63 (3.12), 36	−0 39 (1.76), 38	–	−2.18 (1.89), 4	−2.9 (8.17), 18	–
Week 48/Day 365 CFB	–	–4.93 (3.32), 24	–5.03 (3.16), 19	−4.98 (3.21), 43	−2.60 (1.96), 4	−4.0 (6.76), 17	–
Calcium, mmol/L							
Baseline	2.24 (0.10), 69	2.24 (0.10), 37	2.25 (0.10), 32	2.24 (0.10), 67	–	–	–
Day 1 CFB	0.05 (0.12), 69	–	–	–	–	–	–
Week 16 CFB	–	0.07 (0.10), 34	–0.00 (0.09), 34	–	–	–	–
Week 48 CFB	–	0.12 (0.10), 22	0.06 (0.87), 19	0.10 (0.10), 41	–	–	–
Chloride, mmol/L							
Baseline	105.91 (2.52), 77	106.15 (2.73), 40	105.65 (2.29), 37	105.93 (2.54), 74	102.5 (1.73), 4	102.8 (2.65), 20	–
Day 1 CFB	−0.58 (2.28), 77	–	–	–	–	–	–
Week 16/Day 113 CFB	–	–1.75 (2.96) 36	–0.50 (2.14) 38	–	−0.5 (2.38), 4	–1.1 (3.98), 18	–
Week 48/Day 365 CFB	–	–244 (2.69), 23	–1.28 (2.08), 21	−1.89 (2.46), 44	−0.5 (2.89), 4	0.0 (2.81), 17	–

	Study APL2-302[a]				Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan				270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in periods (run-in set)	RCP (safety set)		OLP (safety set)	Safety set		
				Total pegcetacoplan[d]			
Parameter	Pegcetacoplan + eculizumab (N = 80) Mean (SD), n	Pegcetacoplan (N = 41) Mean (SD), n	Eculizumab (N = 39) Mean (SD), n	Pegcetacoplan monotherapy (N = 77) Mean (SD), n	(N = 4) Mean (SD), n	Cohort 2 (N = 20) Mean (SD), n	Cohort 4 (N = 6) Mean (SD), n
Creatine kinase, U/L							
Baseline	58.52 (57.25), 76	55.43 (56.74), 40	61.97 (58.42), 36	59.42 (58.12), 73	143.0 (90.13), 4	132.1 (90.14), 20	–
Day 1 CFB	3.21 (85.05), 76	–	–	–	–	–	–
Week 16/Day 113 CFB	–	−2.75 (34.94), 36	−5.70 (41.56), 37	–	−90.0 (81.95), 4	−80.2 (85.24), 18	–
Week 48/Day 365 CFB	–	–4.86 (35.37), 22	–8.49 (62.99), 20	−6.59 (49.82), 42	150.0 (535.88), 4	−75.6 (88.68), 17	–
Creatinine, µmol/L							
Baseline	72.57 (27.69), 77	72.10 (26.16), 40	73.08 (29.61), 37	73.39 (27.89), 74	50.60 (13.95), 4	79.9 (34.35), 20	–
Day 1 CFB	1.32 (7.82), 76	–	–	–	–	–	–
Week 16/Day 113 CFB	–	1.97 (11.47), 35	−0 37 (8.23), 38	–	3.98 (7.87), 4	41.5 (147.58), 18	–
Week 48/Day 365 CFB	–	1.34 (16.85), 25	1.17 (10.38), 23	1.26 (13.98), 48	3.78 (9.94), 4	13.0 (12.95), 17	–
Erythropoietin, IU/L							
Baseline	373.23 (575.83), 74	331.27 (555.60), 40	422.61 (603.35), 34	361.06 (574.90), 71	–	–	–
Day 1 CFB	−319.14 (543.90), 76	–	–	–	–	–	–
Week 16 CFB	–	−276.64 (568.88), 34	−5.93 (396.63), 38	–	–	–	–
Week 48 CFB	–	–104.92 (80.34), 21	–527.08 (717.60), 18	−299.76 (528.42), 39	–	–	–
Ferritin, µg/L							
Baseline	1583.4 (1544.07), 77	1665.2 (1828.20), 40	1494.9 (1181.90), 37	1622.6 (1562.10), 74	54.73 (47.79), 4	453.7 (756.50), 20	–
Day 1 CFB	−241.0 (375.97), 78	–	–	–	–	–	–
Week 16/Day 113 CFB	–	−344.8 (713.41), 36	41.6 (474.83), 37	–	16.05 (30.21), 4	127.5 (480.48), 18	–
Week 48/Day 365 CFB	–	–292.1 (641.96), 22	–142.1 (607.49), 19	−222.6 (623.03), 41	30.73 (25.55), 4	121.5 (438.71), 17	–
GGT, U/L							
Baseline	28.83 (24.58), 76	31.42 (26.71), 40	25.94 (21.99), 36	28.95 (24.94), 73	9.5 (4.20), 4	45.2 (37.24), 20	–
Day 1 CFB	5.5 (33.44), 76	–	–	–	–	–	–
Week 16/Day 113 CFB	–	4.67 (34.70), 36	22.30 (111.43), 37	–	3.0 (1.63), 4	25.4 (66.78), 18	–
Week 48/Day 365 CFB	–	–0.12 (22.23), 23	11.64 (70.22), 22	5.63 (51.34), 45	4.0 (1.41), 4	21.3 (60.60), 17	–

	Study APL2-302[a]				Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan				270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in periods (run-in set)	RCP (safety set)		OLP (safety set)	Safety set		
				Total pegcetacoplan[d]			
Parameter	Pegcetacoplan + eculizumab (N = 80) Mean (SD), n	Pegcetacoplan (N = 41) Mean (SD), n	Eculizumab (N = 39) Mean (SD), n	Pegcetacoplan monotherapy (N = 77) Mean (SD), n	(N = 4) Mean (SD), n	Cohort 2 (N = 20) Mean (SD), n	Cohort 4 (N = 6) Mean (SD), n
Glucose, mmol/L							
Baseline	5.85 (1.64), 76	6.04 (1.88), 40	5.65 (1.33), 36	5.74 (1.29), 73	5.03 (0.50), 4	5.59 (2.18), 20	–
Day 1 CFB	0.02 (1.58), 76	–	–	–	–	–	–
Week 16/Day 113 CFB	–	−0.04 (2.12), 36	−0 13 (1.22), 38	–	−0.52 (0.72), 4	−0.16 (1.75), 18	–
Week 48/Day 365 CFB	–	–0.39 (1.45), 24	–0.57 (1.65), 21	−0.47 (1.53), 45	−0.07 (0.28), 4	−0.01 (2.21), 17	–
Haptoglobin, g/L							
Baseline	0.15 (0.16), 77	0.16 (0.18), 41	0.13 (0.13), 36	0.15 (0.16), 74	0.10 (0.00), 4	0.04 (0.013), 20	0.11[e] (0.24), 6
Day 1 CFB	0.24 (0.34), 78	–	–	–	–	–	–
Week 16/Day 113/Week 17 CFB	–	−0.03 (0.25), 35	–0.00 (0.08), 37	–	0 (0.00), 4	0.17 (0.35), 18	−0.02 (0.23), 6
Week 48/Day 365 CFB	–	–0.03 (0.24), 20	0.01 (0.11), 19	–0.01 (0.19), 39	0.08 (0.15), 4	0.07 (0.12), 17	–
Week 53 CFB	–	–	–	–	–	–	−0.13 (0.31), 3
Week 105 CFB	–	–	–	–	–	–	0 (0.34), 4
LDH isoenzyme 1, %							
Baseline	37.96 (5.75), 74	36.93 (5.82), 39	39.11 (5.54), 35	37.85 (5.84), 71	–	–	–
Day 1 CFB	−4.67 (3.75), 75	–	–	–	–	–	–
Week 16 CFB	–	–0.46 (4.53), 35	0.56 (3.27), 35	–	–	–	–
Week 48 CFB	–	–0.70 (5.13), 22	–2.28 (5.70), 16	−1.37 (5.36), 38	–	–	–
LDH isoenzyme 2, %							
Baseline	36.66 (3.09), 74	36.41 (3.26), 39	36.95 (2.90), 35	36.58 (3.08), 71	–	–	–
Day 1 CFB	−0.76 (1.99), 75	–	–	–	–	–	–
Week 16 CFB	–	−0.97 (2.45), 35	0.34 (1.84), 35	–	–	–	–
Week 48 CFB	–	–0.68 (2.51), 22	–0.36 (2.25), 16	−0.55 (2.38), 38	–	–	–

	Study APL2-302[a]				Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan				270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in periods (run-in set)	RCP (safety set)		OLP (safety set)	Safety set		
				Total pegcetacoplan[d]			
Parameter	Pegcetacoplan + eculizumab (N = 80) Mean (SD), n	Pegcetacoplan (N = 41) Mean (SD), n	Eculizumab (N = 39) Mean (SD), n	Pegcetacoplan monotherapy (N = 77) Mean (SD), n	(N = 4) Mean (SD), n	Cohort 2 (N = 20) Mean (SD), n	Cohort 4 (N = 6) Mean (SD), n
LDH isoenzyme 3, %							
Baseline	15.54 (3.68), 74	16.58 (3.75), 39	14.39 (3.28), 35	15.51 (3.60), 71	–	–	–
Day 1 CFB	3.18 (2.18), 75	–	–	–	–	–	–
Week 16 CFB	–	1.00 (2.68), 35	−0.01 (2.03), 35	–	–	–	–
Week 48 CFB	–	0.66 (2.54), 22	1.90 (3.04), 16	1.18 (2.79), 38	–	–	–
LDH isoenzyme 4, %							
Baseline	4.78 (1.78), 74	5.09 (1.88), 39	4.43 (1.62), 35	4.88 (1.75), 71	–	–	–
Day 1 CFB	1.16 (1.40), 75	–	–	–	–	–	–
Week 16 CFB	–	0.01 (1.52), 35	−0 21 (0.85), 35	–	–	–	–
Week 48 CFB	–	0.25 (1.46), 22	0.02 (1.48), 16	0.15 (1.45), 38	–	–	–
LDH isoenzyme 5, %							
Baseline	5.02 (3.06), 74	5.00 (2.35), 39	5.04 (3.74), 35	5.14 (3.07), 71	–	–	–
Day 1 CFB	1.13 (2.42), 75	–	–	–	–	–	–
Week 16 CFB	–	0.41 (2.43), 35	−0.60 (3.21), 35	–	–	–	–
Week 48 CFB	–	0.48 (3.35), 22	0.89 (5.15), 16	0.65 (4.14), 38	–	–	–
LDH, U/L							
Baseline	287.79 (235.71), 77	261.15 (96.04), 40	316.59 (325.05), 37	289.63 (240.04), 74	2548.8 (631.12), 4	2388.8 (1014.13), 20	280.2 (131.05), 6
Day 1 CFB	−131.13 (224.11), 76	–	–	–	–	–	–
Week 16/Day 113 Week 17/ CFB	–	−70.28 (99.94), 36	39.30 (271.66), 37	–	−2305.5 (633.12), 4	−2136.2 (1053.99), 18	−69.8 (117.80), 6
Week 48/Day 365	–	–36.08 (170.40), 26	–126.02 (396.28), 23	−78.30 (298.59), 49	−2322.8 (635.41), 4	−2105.2 (1078.79), 17	–
Week 53 CFB	–	–	–	–	–	–	−54.0 (27.62), 3
Week 105	–	–	–	–	–	–	39.3 (98.49), 4

	Study APL2-302[a]				Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan				270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in periods (run-in set)	RCP (safety set)		OLP (safety set)	Safety set		
				Total pegcetacoplan[d]			
Parameter	Pegcetacoplan + eculizumab (N = 80) Mean (SD), n	Pegcetacoplan (N = 41) Mean (SD), n	Eculizumab (N = 39) Mean (SD), n	Pegcetacoplan monotherapy (N = 77) Mean (SD), n	(N = 4) Mean (SD), n	Cohort 2 (N = 20) Mean (SD), n	Cohort 4 (N = 6) Mean (SD), n
Phosphate, mmol/L							
Baseline	1.12 (0.19), 70	1.14 (0.21), 37	1.09 (0.17), 33	1.12 (0.195), 68	–	–	–
Day 1 CFB	0.01 (0.22), 69	–	–	–	–	–	–
Week 16 CFB	–	0.03 (0.18), 34	0.02 (0.21), 34	–	–	–	–
Week 48 CFB	–	–0.03 (0.22), 22	–0.00 (0.19), 18	–0.02 (0.21), 40	–	–	–
Potassium, mmol/L							
Baseline	4.03 (0.39), 77	3.97 (0.37), 40	4.10 (0.41), 37	4.03 (0.40), 74	4.23 (0.41), 4	3.90 (0.54), 20	–
Day 1 CFB	−0.05 (0.36), 78	–	–	–	–	–	–
Week 16/Day 113 CFB	–	0.01 (0.36), 36	−0 11 (0.46), 37	–	0.00 (0.37), 4	−0.16 (0.58), 18	–
Week 48/Day 365 CFB	–	–0.08 (0.40), 26	–0.15 (0.57), 22	−0.11 (0.48), 48	0.03 (0.49), 4	0.02 (0.74), 17	–
Sodium, mmol/L							
Baseline	140.21 (2.44), 77	140.40 (2.35), 40	140.00 (2.54), 37	140.22 (2.48), 74	140.8 (2.06), 4	141.0 (1.90), 20	–
Day 1 CFB	−0.80 (2.68), 77	–	–	–		–	–
Week 16/Day 113 CFB	–	−0.97 (3.09), 36	−0 56 (2.67), 38	–	−1.3 (1.71), 4	−0.6 (2.25), 18	–
Week 48/Day 365 CFB	–	–1.21 (2.87), 26	–0.83 (2.50), 23	−1.03 (2.68), 49	−1.3 (0.96), 4	−0.4 (1.69), 17	–
Urate, µmol/L							
Baseline	329.50 (94.00), 76	322.53 (98.69), 40	337.25 (89.23), 36	330.51 (94.47), 73	0.24 (0.06), 4	0.29 (0.08), 20	–
Day 1 CFB	−15.71 (32.91), 76	–	–	–	–	–	–
Week 16/Day 113 CFB	–	−2.31 (44.50), 36	−0.32 (49.71), 38	–	0.04 (0.09), 4	0.02 (0.07), 18	–
Week 48/Day 365 CFB	–	–12.64 (76.36), 22	–15.78 (83.80), 21	−14.17 (79.13), 43	0.03 (0.04), 4	0.01 (0.06), 17	–
Urea nitrogen, mmol/L							
Baseline	5.79 (2.01), 77	5.90 (2.16), 40	5.66 (1.86), 37	5.84 (2.01), 74	3.22 (1.55), 4	23.65 (38.80), 20	–
Day 1 CFB	−0.03 (1.01), 76	–	–	–	–	–	–
Week 16/Day 113 CFB	–	−0.32 (1.39), 36	−0.05 (1.27), 38	–	0.24 (0.39), 4	−2.11 (20.95), 18	–
Week 48/Day 365 CFB	–	–0.50 (1.83), 23	–0.04 (1.05), 21	−0.28 (1.51), 44	1.21 (0.92), 4	−3.81 (15.49), 17	–

	Study APL2-302[a]				Study APL2-202[b]	Study APL2-CP-PNH-204[b]	Study APL-CP0514[c]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan				270 mg/d SC pegcetacoplan		
	Run-in periods (run-in set)	RCP (safety set)		OLP (safety set)	Safety set		
				Total pegcetacoplan[d]			
Parameter	Pegcetacoplan + eculizumab (N = 80) Mean (SD), n	Pegcetacoplan (N = 41) Mean (SD), n	Eculizumab (N = 39) Mean (SD), n	Pegcetacoplan monotherapy (N = 77) Mean (SD), n	(N = 4) Mean (SD), n	Cohort 2 (N = 20) Mean (SD), n	Cohort 4 (N = 6) Mean (SD), n
Vitamin B12, pmol/L							
Baseline	429.3 (355.88), 62	388.1 (139.53), 33	476.1 (499.41), 29	431.7 (361.55), 60	205.5 (99.13), 4	378.1 (174.36), 20	–
Day 1 CFB	−42.1 (298.08), 61	–	–	–	–	–	–
Week 16/Day 113 CFB	–	−55.2 (141.26), 30	−135.5 (509.01), 30	–	29.8 (10.05), 4	6.9 (155.34), 18	–
Week 48/Day 365 CFB	–	–97.3 (103.36), 19	0.1 (58.87), 15	−54.3 (98.52), 34	−22.3 (33.00), 4	23.7 (167.96), 17	–
Vitamin B9, nmol/L							
Baseline	57.54 (33.56), 62	64.12 (32.67), 33	50.04 (33.08), 29	56.91 (33.63), 60	25.28 (17.59), 4	35.07 (12.85), 20	–
Day 1 CFB	3.99 (21.85), 61	–	–	–	–	–	–
Week 16/Day 113 CFB	–	−5.46 (26.88), 30	1.33 (27.91), 30	–	0.98 (2.36), 4	−1.66 (9.85), 18	–
Week 48/Day 365 CFB	–	–7.63 (23.69), 19	–0.17 (22.90), 15	−4.34 (23.30), 34	−8.90 (9.84), 4	−3.01 (17.69), 17	–

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CFB = change from baseline; CSR = clinical study report; GGT = γ-glutamyltransferase; LDH = lactate dehydrogenase; N = number of subjects in each group or population; n = number of subjects in each category; OLP = open-label period; Q3D = every 3 days; RCP = randomized controlled period; SC = subcutaneous.

[a] Study duration was 16 weeks (RCP) followed by an additional 32-week OLP. Subjects who did not enter the open-label extension study exited the study after 2 additional follow-up safety visits over 12 weeks. Dosage could be increased to 1080 mg Q3D 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 anaemic despite treatment with eculizumab.

[d] The total pegcetacoplan group includes all subjects who received pegcetacoplan monotherapy during the OLP (ie, eculizumab subjects after the open-label run-in period and pegcetacoplan subjects during the OLP).

[e] The source values in mg/dL were converted to g/L.

Notes: A dash signifies that the parameter was not assessed.

Sources: M5.3.5.1.1-1 Study APL2-302 16-week CSR, Table 14 3.3.1.1, Table 14.3.3.1.2; M5.3.5.1.1-2 Study APL2-302 48-week CSR, Table 14.3.3.1.4; M5.3.5.2.1 Study APL2-202 CSR, Table 14.2.1, Table 14.2.2, Table 14.3.4; M5.3.5.2.2 Study APL2-CP-PNH-204 CSR, Table 14.2.1.1, Table 14.2.2.1, Table 14.3.4.1; M5.3.3.2.1 Study APL-CP0514 CSR, Table 14.2.3.1, Table 14.2.5.1, Table 14.2.7.1.

2.7.4.3.3　尿検査

2.7.4.3.3.1　APL2-302 試験

尿検査データを APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Appendix 16.2.8、Listing 16.2.8.4 に示した。

以下の 3 名（無作為化投与期間 2 名、非盲検投与期間 1 名）でヘモグロビン尿の TEAE が発現した。

- 1 名（エクリズマブ群）で無作為化投与期間の Day 29～Day 85 にヘモグロビン尿の TEAE が発現した。本事象は軽度であり、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。
- 1 名（エクリズマブ群）で無作為化投与期間の Day 15 にヘモグロビン尿の TEAE が発現し、同日回復した。本事象は軽度であり、治験担当医師によりエクリズマブと関連なし、ペグセタコプランと関連ありと判断された［APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 14.3.3 項参照］。
- 1 名（非盲検投与期間のペグセタコプラン単独投与群）で非盲検投与期間の Day 324～Day 325 にヘモグロビン尿の TEAE が発現した。本事象は軽度であり、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

以下の 4 名（無作為化投与期間 1 名、非盲検投与期間 2 名、無作為化投与期間及び非盲検投与期間の両方 1 名）が血尿の TEAE を発現した。

- 1 名（ペグセタコプラン群）が無作為化投与期間の Day 100～Day 102 及び非盲検投与期間に再度 2 回（Day 236～Day 238、Day 324～Day 325）血尿の TEAE を発現した。無作為化投与期間に発現した血尿は中等度と判定された。非盲検投与期間の 1 件目の血尿は中等度、2 件目の血尿は軽度と判定された。3 件の血尿は全て治験薬と関連なしと判断された。
- 1 名（エクリズマブ群）が無作為化投与期間の Day 15～Day 28 に血尿の TEAE を発現した。本事象は軽度と判定され、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。
- 1 名（非盲検投与期間のペグセタコプラン単独投与群）が非盲検投与期間の Day 281～Day 308 に血尿の TEAE を発現した。この血尿は中等度と判定され、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。
- 1 名（非盲検投与期間のペグセタコプラン単独投与群）が非盲検投与期間の Day 157 に血尿の TEAE を発現し、同日回復した。この血尿は中等度と判定され、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

全治験期間の尿検査で、発作性夜間ヘモグロビン尿症と一貫する所見以外に特筆すべき結果は認められなかった。

2.7.4.3.3.2　APL2-202 試験

APL2-202 試験では、2 名で臨床的に意味のある尿検査値異常が認められた（APL2-202 試験治験総括報告書第 12.4.2.3 項、Listing 16.2.8.1.3.2 参照）。

- 1 名でスクリーニング時及び Day 29 に尿タンパク高値が認められた。
- 1 名で Day 15 に尿白血球高値が認められた。

これらの臨床的に意味のある検査値異常は、いずれも TEAE としては報告されなかった（APL2-202 試験治験総括報告書 Listing 16.2.7.1 参照）。

2.7.4.3.3.3　APL2-CP-PNH-204 試験

APL2-CP-PNH-204 試験では、1 名（コホート 2）で Day −20 に尿顕微鏡検査による白血球高値の臨床的に意味がある尿検査値異常が認められた（APL2-CP-PNH-204 試験治験総括報告書第 12.4.2.3.3 項及び Listing 16.2.8.1.3.2 参照）。

この臨床的に意味のある検査値異常は TEAE としては報告されなかった（APL2-CP-PNH-204 試験治験総括報告書 Listing 16.2.7.1 参照）。

2.7.4.3.3.4　APL-CP0514 試験

APL-CP0514 試験では、尿路感染の既往歴を有する 1 名（コホート 4）で、全治験期間全体を通して硝子様円柱、扁平上皮細胞、尿赤血球及び尿白血球の高値が認められた（APL-CP0514 試験治験総括報告書第 12.4.2.4 項及び Listing 16.2.8.4.4 参照）。

これらの所見は、治験中に発現した以下の有害事象と同時期に認められた（APL-CP0514 試験治験総括報告書 Listing 16.2.7.1.1 参照）。

- Day 25 に中等度の腎結石症の TEAE が発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。
- Day 113、Day 137 及び Day 158 に軽度の尿路感染の TEAE が 3 件発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。
- Day 239、Day 254 及び Day 262 に重度の尿路感染の重篤な有害事象が 3 件発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。

2.7.4.3.3.5　APL2-308 試験

APL2-308 試験の尿検査データを APL2-308 試験治験総括報告書 Appendix 16.2.8、Listing 16.2.8.4 に示した。

臨床的に重要な尿検査データはなかった。血尿の有害事象は報告されなかった。

ペグセタコプラン群の 1 名が、全治験期間中（Day 284～Day 286）にヘモグロビン尿の TEAE を発現した。本事象は中等度と判断され、治験薬又は注入手順との関連なしと判断された。

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

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

2.7.4.4.1 バイタルサイン

2.7.4.4.1.1 APL2-302 試験

バイタルサインの測定値及び測定時点を APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）9.5.1.3 項に示した。

安全性解析対象集団を対象としたベースライン時（投与前）のバイタルサイン値、並びに Day 1、Week 16 及び Week 48 時点でのベースラインからの変化量を投与群別に表 2.7.4-36 に示す。

導入投与期間：

- 導入投与期間のバイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- バイタルサインの異常に関連した TEAE が 3 名で各 1 件発現した。計 3 件の TEAE はすべて発熱であり、いずれも治験担当医師により軽度と判定された。発熱の発現期間中の来院時に体温が 38°C を上回った被験者はいなかった。治験担当医師により、これらの発熱は 1 名がいずれの治験薬とも関連なし、1 名がペグセタコプランと関連なし（unlikely to be related）でエクリズマブと関連なし（not related）、残り 1 名はペグセタコプランと関連あり（possibly related）でエクリズマブと関連なし（not related）と判断された。

無作為化投与期間：

- 無作為化投与期間のバイタルサインの平均値に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- ペグセタコプラン+エクリズマブ群の 3 名（3.8%）、ペグセタコプラン群の 2 名（4.9%）及びエクリズマブ群の 2 名（5.1%）が発熱の TEAE を発現した［APL2-302 試験治験総括報告書（16 週）Table 14.3.1.2.2］。TEAE 発現期間中の来院時に体温が 38°C を上回った被験者はいなかった。これらの発熱のうち、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断されたペグセタコプラン群の 1 名 1 件と、治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断されたエクリズマブ群の 1 名 1 件の合計 2 件が重篤な有害事象と判断された。これらの重篤な発熱の詳細は APL2-302 試験治験総括報告書（16 週）第 14.3.3 項を参照のこと。
- ペグセタコプラン群の 1 名が起立性低血圧の TEAE を発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。
- ペグセタコプラン群の 1 名が頻脈の TEAE を発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。

非盲検投与期間：

- 非盲検投与期間のバイタルサインの平均値に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

- 発熱の TEAE が 6 名で発現した。TEAE 発現期間中の来院時に 38°C を上回る体温が記録された被験者はいなかった。これらの発熱は全て軽度（4 件）又は中等度（5 件）であった。これらの発熱のうち 4 件が治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された。
- 1 名（無作為化投与期間と同一の被験者）で頻脈の TEAE が発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。

全治験期間（無作為化投与期間、非盲検投与期間及び追跡調査期間を含む）：

- 全ペグセタコプラン単独投与群の 8 名（10.0%）で、発熱の TEAE が発現した。
- 全ペグセタコプラン単独投与群の 1 名（1.3%）で、頻脈の TEAE が発現した。

バイタルサインの測定値及びベースラインからの変化量の治験期間及び投与群ごとの要約を APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 14.3.4.4 に示した。

全ての個々のバイタルサインの値については、APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Appendix 16.2.8、Listing 16.2.9.1 を参照のこと。

表 2.7.4-36 バイタルサインのベースライン時及びベースラインからの変化量の投与群別の要約（Day 1、Week 16、Week 48）（APL2-302 試験：安全性解析対象集団）

	Statistics	Run-in periods	RCP		OLP
		Pegcetacoplan + eculizumab group[a] (N = 80)	Pegcetacoplan group (N = 41)	Eculizumab group[b] (N = 39)	Total OLP pegcetacoplan group (N = 77)
Systolic blood pressure (mm Hg)					
Baseline (observed)	n	78	41	37	75
	Mean (SD)	122.5 (13.33)	123.9 (14.57)	121.1 (11.83)	122.7 (13.55)
Day 1 predose CFB	n	78	NA	NA	NA
	Mean (SD)	5.0 (15.89)	NA	NA	NA
Week 16 predose CFB	n	NA	36	38	NA
	Mean (SD)	NA	4.7 (16.43)	–1.1 (12.75)	NA
Week 48 predose CFB	n	NA	23	20	43
	Mean (SD)	NA	1.6 (23.86)	2.4 (12.93)	2.0 (19.34)
Diastolic blood pressure (mm Hg)					
Baseline (observed)	n	78	41	37	75
	Mean (SD)	69.8 (8.58)	69.1 (9.47)	70.5 (7.54)	70.1 (8.52)
Day 1 predose CFB	n	78	NA	NA	NA
	Mean (SD)	4.3 (9.80)	NA	NA	NA
Week 16 predose CFB	n	NA	36	38	NA
	Mean (SD)	NA	5.2 (7.76)	–0.1 (6.87)	NA
Week 48 predose CFB	n	NA	23	20	43
	Mean (SD)	NA	8.0 (11.55)	4.1 (9.65)	6.1 (10.76)
Heart rate (beats/min)					
Baseline (observed)	n	78	41	37	75
	Mean (SD)	77.6 (12.08)	80.0 (10.10)	74.9 (13.61)	77.5 (12.17)
Day 1 predose CFB	n	78	NA	NA	NA
	Mean (SD)	–5.3 (9.53)	NA	NA	NA

	Statistics	Run-in periods	RCP		OLP
		Pegcetacoplan + eculizumab group[a] (N = 80)	Pegcetacoplan group (N = 41)	Eculizumab group[b] (N = 39)	Total OLP pegcetacoplan group (N = 77)
Week 16 predose CFB	n	NA	36	38	NA
	Mean (SD)	NA	–5.2 (12.13)	2.6 (10.08)	NA
Week 48 predose CFB	n	NA	23	20	43
	Mean (SD)	NA	–3.1 (9.05)	0.0 (13.60)	–1.7 (11.36)
Respiratory rate (breath/min)					
Baseline (observed)	n	75	40	35	72
	Mean (SD)	16.3 (1.98)	16.3 (2.15)	16.3 (1.78)	16.3 (2.01)
Day 1 predose CFB	n	77	NA	NA	NA
	Mean (SD)	–0.1 (2.44)	NA	NA	NA
Week 16 predose CFB	n	NA	34	37	NA
	Mean (SD)	NA	0.2 (4.02)	0.7 (2.83)	NA
Week 48 predose CFB	n	NA	21	20	41
	Mean (SD)	NA	0.8 (2.93)	0.5 (2.63)	0.6 (2.75)
Temperature (°C)					
Baseline (observed)	n	78	41	37	75
	Mean (SD)	36.59 (0.408)	36.58 (0.412)	36.59 (0.408)	36.58 (0.413)
Day 1 predose CFB	n	78	NA	NA	NA
	Mean (SD)	–0.13 (0.421)	NA	NA	NA
Week 16 predose CFB	n	NA	36	38	NA
	Mean (SD)	NA	–0.19 (0.418)	–0.12 (0.514)	NA
Week 48 predose CFB	n	NA	23	20	43
	Mean (SD)	NA	–0.08 (0.440)	–0.06 (0.474)	–0.07 (0.451)

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

Notes: Baseline is the last nonmissing observation before taking the first dose of pegcetacoplan.

[a] Pegcetacoplan + eculizumab: Includes the run-in period and the open-label run-in period.

[b] Eculizumab group: Subjects who were randomized to the eculizumab group in the RCP received pegcetacoplan in addition to eculizumab for 4 weeks (Weeks 17 to 20) during the OLP, and then received pegcetacoplan monotherapy.

Source: M5.3.5.1.1-2 Study APL2-302 48-week CSR, Table 14.3.4.4.

2.7.4.4.1.2 APL2-202 試験

APL2-202 試験では、体温異常が認められた被験者はいなかった。臨床的に意味があると判断されたバイタルサイン値の異常はなく、TEAE として報告されたものはなかった（APL2-202 試験治験総括報告書第 12.5 項参照）。

2.7.4.4.1.3 APL2-CP-PNH-204 試験

APL2-CP-PNH-204 試験のコホート 2 では、3 名（15%）で拡張期血圧 95 mmHg 以上が 1 回以上、2 名（10.0%）で収縮期血圧 165 mmHg 以上が 1 回以上認められた（APL2-CP-PNH-204 試験治験総括報告書第 12.5.1 項参照）。

臨床的に意味があるバイタルサイン異常は、全体でコホート 2 の 2 名に報告された（APL2-CP-PNH-204 試験治験総括報告書 Listing 16.2.7.1 参照）。

- 1 名が軽度の発熱の TEAE を発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。
- 1 名が軽度の発熱の TEAE を発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。

2.7.4.4.1.4　APL-CP0514 試験

APL-CP0514 試験では、コホート 4 の 1 名で臨床的に意味があるバイタルサイン異常が報告された（APL-CP0514 試験治験総括報告書第 12.5.1 項、Listing 16.2.7.1.1 参照）。

- 1 名が軽度の体温上昇の TEAE を発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。

2.7.4.4.1.5　APL2-308 試験

APL2-308 試験のバイタルサインの測定方法及び測定時点を APL2-308 試験治験総括報告書第 9.5.1.7 項に示した。

全治験期間中のバイタルサインの測定値及びベースラインからの変化量を測定時点ごとに APL2-308 試験治験総括報告書 Table 14.3.4.2 に示した。

APL2-308 試験中に、バイタルサインの臨床的に重要な変化は認められなかった。

4 名（8.7%）が各 1 件のバイタルサイン異常に関連する TEAE を発現し、事象名は全て発熱であった。

- ペグセタコプラン群の 1 名の発熱 1 件は中等度で、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。
- その他の 3 件の発熱は、治験担当医師により軽度と判断された。3 件のうち 2 件［標準治療／ペグセタコプラン切替え群 1 名 1 件（切替え後）、ペグセタコプラン群 1 名 1 件］は、ペグセタコプラン又は注入手順との関連なし（not related）と判断された。残り 1 件は、ペグセタコプランと関連なし（unlikely related）及び注入手順との関連なし（not related）と判断された。

バイタルサインの個々の値は、APL2-308 試験治験総括報告書 Appendix 16.2.8、Listing 16.2.9 を参照のこと。

2.7.4.4.1.6　バイタルサインの要約

APL2-302 試験及び APL2-CP-PNH-204 試験でのバイタルサイン値並びに Day 1、Week 16 及び Week 48 時点でのベースラインからの変化量（投与 6 時間後）の要約を表 2.7.4-37 に示す。APL2-308 試験のバイタルサインの平均値及びベースラインからの変化量の要約は APL2-308 試験治験総括報告書 Table 14.3.4.2 を参照のこと。APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験でのバイタルサインの要約統計量は算出しなかった。

表 2.7.4-37　バイタルサインの平均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）

	Study APL2-302[a]				Study APL2-CP-PNH-204[b]
	1080 mg twice weekly SC pegcetacoplan				270 mg/d SC pegcetacoplan
	Run-in periods (run-in set)	RCP (safety set)		OLP (safety set)	Safety set
				Total pegcetacoplan[c]	
Parameter	Pegcetacoplan + eculizumab (N = 80) Mean (SD), n	Pegcetacoplan (N = 41) Mean (SD), n	Eculizumab (N = 39) Mean (SD), n	Pegcetacoplan monotherapy (N = 77) Mean (SD), n	Cohort 2 (N = 20) Mean (SD), n
Systolic blood pressure (mm Hg)					
Baseline	122.5 (13.33), 78	123.9 (14.57), 41	121.1 (11.83), 37	122.7 (13.55), 75	124.4 (12.94), 20
Day 1 CFB	3.8 (16.67), 74	–	–	–	−3.0 (11.03), 20
Week 16/Day 113 CFB	–	6.4 (12.13), 32	2.0 (16.69), 25	–	−6.2 (15.48), 17
Week 48/Day 365 CFB	–	2.8 (19.32), 15	4.3 (14.13), 15	3.6 (16.65), 30	−5.5 (11.42), 15
Diastolic blood pressure (mm Hg)					
Baseline	69.8 (8.58), 78	69.1 (9.47), 41	70.5 (7.54), 37	70.1 (8.52), 75	72.3 (8.85), 20
Day 1 CFB	3.9 (9.16), 74	–	–	–	0.4 (7.15), 20
Week 16/Day 113 CFB	–	6.7 (6.54), 32	0.2 (10.85), 25	–	0.5 (8.93), 17
Week 48/Day 365 CFB	–	6.1 (12.78), 15	4.1 (12.25), 15	5.1 (12.34), 30	1.0 (8.59), 15
Heart rate (beats/min)					
Baseline	77.6 (12.08), 78	80.0 (10.10), 41	74.9 (13.61), 37	77.5 (12.17), 75	78.4 (8.54), 20
Day 1 CFB	−8.5 (9.55), 74	–	–	–	−2.3 (6.17), 20
Week 16/Day 113 CFB	–	−5.8 (12.64), 32	0.1 (9.95), 25	–	−4.2 (9.00), 17
Week 48/Day 365 CFB	–	–1.3 (10.00), 15	–3.7 (13.37), 15	−2 5 (11.66), 30	−3.1 (11.53), 15
Respiratory rate (breaths/min)					
Baseline	16.3 (1.98), 75	16.3 (2.15), 40	16.3 (1.78), 35	16.3 (2.01), 72	18.1 (3.09), 20
Day 1 CFB	0.2 (2.31), 70	–	–	–	0.1 (1.05), 20
Week 16/Day 113 CFB	–	0.2 (3.06), 31	−0.3 (2.46), 24	–	−0.1 (1.20), 17
Week 48/Day 365 CFB	–	1.0 (2.88), 14	0.2 (2.93), 15	0.6 (2.88), 29	−0.2 (0.68), 15
Temperature (C)					
Baseline	36.59 (0.41), 78	36.58 (0.41), 41	36.59 (0.41), 37	36.58 (0.41), 75	36.67 (0.379), 20
Day 1 CFB	0.01 (0.50), 74	–	–	–	−0.03 (0.433), 20
Week 16/Day 113 CFB	–	−0.05 (0.59), 32	0.10 (0.52), 25	–	−0.01 (0.517), 17
Week 48/Day 365 CFB	–	0.14 (0.56), 15	0.03 (0.45), 15	0.09 (0.51), 30	0.03 (0.333), 15

Abbreviations: CFB = change from baseline; CSR = clinical study report; N = number of subjects in each group or population; n = number of subjects in each category; OLP = open-label period; OLRI = open-label run-in period; Q3D = every 3 days; RCP = randomized controlled period; SC = subcutaneous.

[a] Study duration was 16 weeks (RCP) followed by an additional 32-week OLP. Subjects who did not enter the open-label extension study exited the study after 2 additional follow-up safety visits over 12 weeks. Dosage could be increased to 1080 mg Q3D if clinically indicated. Baseline was determined predose. Assessments determined 6 hours postdose on Day 1, Week 16, and Week 48 are presented.

[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. Baseline was determined 2 hours predose. Assessments determined 30 minutes postdose on Days 1, 113, and 365 are presented.

[c] The total pegcetacoplan group includes all subjects who received pegcetacoplan monotherapy during the OLP (ie, eculizumab subjects after the OLRI and pegcetacoplan subjects during the OLP).

Notes: A dash signifies that the parameter was not assessed.

Sources: M5.3.5.1.1-1 Study APL2-302 16-week CSR, Table 14 3.4 1, Table 14.3.4.2; M5.3.5.1.1-2 Study APL2-302 48-week CSR, Table 14.3.4.4; and M5.3.5.2.2 Study APL2-CP-PNH-204 CSR, Table 14.3.6.1.

2.7.4.4.2　身体的検査所見

2.7.4.4.2.1　APL2-302 試験

無作為化投与期間：

- 臨床的に意味がある異常所見が 22 名で認められた。
- 1 名で無作為化投与期間に顔面神経麻痺の徴候が認められ、ベル麻痺と診断された。この事象は重篤な有害事象であり、治験担当医師によりペグセタコプランと関連あり（possibly related）と判断された［APL2-302 試験治験総括報告書（16 週）第 14.3.3 項参照］。

非盲検投与期間：

- 臨床的に意味のある異常所見が 10 件認められ、いずれも有害事象としては報告されなかった。
- 1 名で非盲検投与期間に中等度の浮腫が認められ、治験担当医師によりペグセタコプラン投与と関連ありと判断された。

全ての身体的検査所見の一覧は APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Appendix 16.2.8、Listing 16.2.9.3 を参照のこと。

2.7.4.4.2.2　APL2-202 試験

APL2-202 試験では、臨床的に意味がある身体的検査異常が 1 名で報告された（APL2-202 試験治験総括報告書第 12.5.1 項参照）。

- 1 名が重度かつ重篤な肋骨骨折の有害事象を発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。また、本被験者は中等度の浮動性めまいの TEAE を発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。

2.7.4.4.2.3　APL2-CP-PNH-204 試験

APL2-CP-PNH-204 試験のコホート 2 で報告された個々の臨床的に意味がある身体的検査異常の要約を表 2.7.4-38 に示す。

表 2.7.4-38　個々の臨床的に意味のある身体的検査の異常所見
（APL2-CP-PNH-204 試験コホート 2：安全性解析対象集団）

Subject number	Study Day(s)	Examination	Clinically significant abnormality(-ies)
[redacted]	78	Skin	Infected furuncle on right posterior calf
[redacted]	85	Extremities	Right ankle swelling
		Skin	Left upper arm bruises
[redacted]	260	Head/eyes/ears/nose/ throat	Stye right eyelid
	337	Head/eyes/ears/nose/ throat	Mild edema upper left eyelid

Note: Study Day is the number of days relative to the day of first study drug administration, where Study Day = 1 represents the first dosing day.
Source: M5.3.5.2.2 Study APL2-CP-PNH-204 CSR, Listing 16.2.8.2.3.

2 名で臨床的に意味がある身体的検査の異常所見が TEAE として報告された（APL2-CP-PNH-204 試験 Listing 16.2.7.1 参照）。

- 1 名が Day 83 に中等度の靭帯捻挫の TEAE を発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。
- 1 名が Day 259 に軽度の麦粒腫の TEAE を発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。また、Day 332 にも軽度の麦粒腫の TEAE を発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。

2.7.4.4.2.4　APL-CP0514 試験

APL-CP0514 試験のコホート 4 では臨床的に意味がある身体的検査の異常所見は報告されなかった（APL-CP0514 試験治験総括報告書第 12.5.2 項参照）。

2.7.4.4.2.5　APL2-308 試験

APL2-308 試験では、2 名が浮腫の TEAE を発現した。ペグセタコプラン群の 1 名は中等度の下肢浮腫を発現した。ペグセタコプラン群の別の 1 名は軽度の両側性の眼瞼浮腫を発現した。これらの浮腫はいずれもペグセタコプラン又は注入手順との関連なしと判断された。

2.7.4.4.3　心電図所見

2.7.4.4.3.1　APL2-302 試験

ピボタル試験（APL2-302 試験）では、QT／補正 QT 間隔の評価で心拍数、PR 間隔として測定された房室伝導、又は QRS 時間で測定された心臓の脱分極に対するペグセタコプランの影響を示すシグナルは認められなかった。加えて、平均時間、測定時点、カテゴリーの外れ値及び PK/PD 解析の結果で示された通り、心臓の再分極に対するペグセタコプランの影響を示すシグナルは認められなかった。（M5.3.5.3.1 APL-EX20-CP-004 報告書参照）。

APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）の心電図所見の要約を以下の項に示す。

2.7.4.4.3.1.1　導入投与期間

APL2-302 試験の導入投与期間では、心電図所見に臨床的に意味のある傾向は認められなかった［APL2-302 試験治験総括報告書（16 週）第 12.5.3.1 項参照］。

Day 1 の PCS に該当する心電図所見のとして、12 名（15%）で PR 間隔 200 ms 以上、25 名（31.3%）でベースラインから 30 ms 以上 60 ms 未満の QT 間隔延長が認められた。

治験担当医師の見解では、治験中に以下の 2 件の臨床的に意味がある心電図異常が認められ、いずれも導入投与期間に生じたものであった。

- 1 名で Day −20（投与前）に PR 間隔延長が認められた。この所見は 1 回のみ認められ、TEAE とはみなされなかった。
- 1 名で Week 1（投与 15 分前）に境界型の左軸偏位が認められた。この所見は 1 回のみ認められ、TEAE とはみなされなかった。

2.7.4.4.3.1.2　無作為化投与期間

治験担当医師の見解では、無作為化投与期間には、いずれの投与群でも臨床的に意味があると解釈される心電図の異常所見は認められなかった。

1 名［ペグセタコプラン群、APL2-302 試験治験総括報告書（16 週）第 14.3.3 項参照］で心房細動が重篤な有害事象として報告された。この重篤な有害事象は来院時に発現したものではなかったため、臨床的に意味がある心電図異常は確認できなかった。

2.7.4.4.3.1.3　非盲検投与期間

ペグセタコプラン群の 1 名（2.4%）で、Week 32 に臨床的に意味がある心電図異常が認められた［APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 14.3.5.2.4 参照］。本被験者では、Week 32 に T 波異常が認められ、治験担当医師により臨床的に意味がある異常と判断された［APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Appendix 16.2.8、Listing 16.2.9.2.2 参照］。本被験者に SOC「心臓障害」の TEAE は認められなかった。

非盲検投与期間の検査来院時にベースライン後の PCS に該当する心電図所見が認められた被験者の要約を APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 14.3.5.4.3 に示した。Week 48 に全ペグセタコプラン単独投与群の 5%以上で認められた PCS に該当する心電図所見は、以下のとおりであった。

- PR 間隔 200 ms 以上：4 名（5.2%）
- ベースラインから 30 ms 以上 60 ms 未満の QT 延長：10 名（13.0%）

非盲検投与期間に 2 名が心臓の有害事象を発現した。1 名は非盲検投与期間中に頻脈を 2 件発現した。いずれも軽度であり、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。頻脈の発現中に PR 間隔 200 ms 以上、又はベースラインから 30 ms 以上 60 ms 未満の QT 延長は認められなかったが、Week 48 時点ではベースラインから 30 ms 以上 60 ms 未満の QT 延長が認められた。

別の 1 名が非盲検投与期間に動悸を 1 件発現した。この動悸は軽度であり、未回復であったが、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。本被験者では、事象発現中に PR 間隔 200 ms 以上、又はベースラインから 30 ms 以上 60 ms 未満の QT 延長は認められなかった。本被験者の Week 48 のデータは収集されなかった。

心電図の結果及びベースラインからの変化量を APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 14.3.5.1.3 に示した。

2.7.4.4.3.2　APL2-202 試験

APL2-202 試験では、治験中に 4 名で心電図異常が認められたが、臨床的に意味のあるものはなく、いずれも TEAE としては報告されなかった（APL2-202 試験治験総括報告書第 12.5.2 項参照）。

3 名で臨床的に意味のある可能性のある散発的な QT 間隔及び QTcF 間隔（Fridericia 補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔）延長が報告された。しかし、これらの心電図所見に治験担当医師により臨床的に意味があると判断されたものはなかった。

2.7.4.4.3.3　APL2-CP-PNH-204 試験

APL2-CP-PNH-204 試験では、コホート 2 の以下の 3 名で心電図 QT 延長の TEAE が発現した（APL2-CP-PNH-204 試験治験総括報告書第 12.5.3 項、Listing 16.2.7.1 参照）。

- 1 名では、重度の心電図 QT 延長の TEAE が発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。また、この被験者では、軽度の心電図 QT 延長の TEAE も発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。
- 1 名では、中等度の心電図 QT 延長の TEAE が発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。
- 1 名では、中等度の心電図 QT 延長の TEAE が発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。

これらのうち、最初の 1 名で発現した重度の心電図 QT 延長及び軽度の心電図 QT 延長は、QTcF 500 ms 超及び QTcF のベースラインからの変化量 60 ms 超を伴った。

- 重度の心電図 QT 延長は QTcF 523.5 ms 及び QTcF のベースラインからの変化量 87.3 ms を伴った。その後、シプロフロキサシン投与が中止された。本事象は同日回復した。
- 軽度の心電図 QT 延長は、QTcF 602.2 ms 及び QTcF のベースラインからの変化量 166 ms を伴っていた。被験者を安静にさせた後に、再度心電図検査を行った結果、補正 QT の結果は正常であった。本事象は同日回復した。

2.7.4.4.3.4　APL-CP0514 試験

APL-CP0514 試験では、コホート 4 の 1 名で心電図所見が TEAE として報告された（APL-CP0514 試験治験総括報告書第 12.5.3 項、Listing 16.2.7.1.1 参照）。

- 1 名が軽度の心電図異常の TEAE を発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。

2.7.4.4.3.5　APL2-308 試験

APL2-308 試験の Week 66 までの心電図の結果及びベースラインからの変化を APL2-308 試験治験総括報告書 Table 14.3.5.1.2 に示した。

安全性解析対象集団を対象とした全治験期間の心電図の所見を APL2-308 試験治験総括報告書 Table 14.3.5.2.2 に、心電図の異常所見のシフトテーブルを Table 14.3.5.3.2 に示した。

全治験期間中のベースライン後に PCS と判断された心電図結果を有する被験者の要約を測定時点ごとに APL2-308 試験治験総括報告書 Table 14.3.5.4.2 に示した。PCS に該当する心電図異常は各評価時点で認められた。Week 20 には単一パラメータで最も多くの PCS が認められ、10 名が各 1 件の QT 延長（ベースラインから 30 ms 以上 60 ms 未満）を発現した。全治験期間中に、臨床的に重要と判断された心電図の異常所見は 3 件認められた。3 件中 2 件（標準治療／ペグセタ

コプラン切替え群で 1 件、標準治療群で 1 件）はベースライン時、1 件（ペグセタコプラン群）は Week 4 であり、いずれも治験担当医師により臨床的に重要な心電図異常であると判断された。これらの事象は一時的なものであった。その他の被験者では、臨床的に重要な心電図異常は報告されなかった。

APL2-308 試験中に、2 名が心臓の有害事象を発現した。

- ペグセタコプラン群の 1 名が徐脈 2 件を発現した。これらの事象はいずれも軽度で治療を必要とせず自然に回復し、ペグセタコプラン又は注入手順との関連なしと判断された。本被験者の心電図にはベースライン時から治験期間を通して異常所見が認められた。本被験者は 200 ms 以上の PR 間隔が Week 26（207.5 ms）及び Week 50（210.0 ms）に認められた。
- ペグセタコプラン群の 1 名が頻脈 1 件を発現した。この頻脈は軽度で治療を必要とせず発現と同日に自然に回復し、ペグセタコプランと関連あり（possibly related）、注入手順と関連なしと判断された。本事象は被験者の Week 12 の来院の 3 日前に発現した。Week 12、本被験者の QT 間隔のベースラインからの平均増加量は 32.2 ms であった。Week 12 の心電図は、治験担当医師により正常と判断された。

2.7.4.4.4　免疫原性

APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL-CP0514 試験の免疫原性の詳細な結果を第 2.7.2.4.1 項に示した。

APL2-302 試験の無作為化投与期間、非盲検投与期間及び追跡調査期間の結果を含めた抗ペグセタコプランペプチド抗体測定の結果、並びに抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性の検体を対象とした、APL2-CP-PNH-204 試験の結果を含めた中和抗体の分析結果の要約を表 2.7.4-39 に示す。

APL2-308 試験の免疫原性の結果は APL2-308 試験治験総括報告書第 12.5.4 項を参照のこと。

表 2.7.4-39　抗ペグセタコプランペプチド抗体及び中和抗体の分析結果の要約

Clinical study	Study APL2-302 (Pegasus) RCP, OLP, follow-up	Study APL2-CP-PNH-204 (Paddock)	Study APL2-202 (Palomino)	Study APL2-101 (multiple SC dose)	Study APL2-CP-PV-205 (renal impairment study)	Study APL2-102 (healthy Japanese study)
Subjects	PNH	PNH	PNH	Healthy	Healthy and renal impairment	Healthy Japanese
Total subjects enrolled in the study	80	17	4	40	16	20
Number (%) of subjects confirmed positive for ADA	2 (2.5)	2 (11.8)	0 (0)	3 (7.5)	1 (6.3)	0 (0)
Number (%) of subjects confirmed positive for NAb	2 (2.5)	0 (0)	NA	2 (5.0)	NA	NA

Clinical study	Study APL2-302 (Pegasus) RCP, OLP, follow-up	Study APL2-CP-PNH-204 (Paddock)	Study APL2-202 (Palomino)	Study APL2-101 (multiple SC dose)	Study APL2-CP-PV-205 (renal impairment study)	Study APL2-102 (healthy Japanese study)
Total samples analysed for ADA	486	177	35	166[a]	32	37
Number (%) of samples confirmed positive for ADA	2 (0.4)	2 (1.1)	0 (0)	3 (1.8)	1 (3.1)	0 (0)
Titers of ADA for all positive results	1:10, 1:10	1:10, 1:10	NA	<1:10, 1:10, 1:10	1:40	NA
Number (%) of samples confirmed positive for NAb	0.4	0	NA	1.2	NA	NA

Abbreviations: ADA = anti–pegcetacoplan peptide antibody; NA = not applicable; NAb = neutralising antibody; OLP = open-label period; PNH = paroxysmal nocturnal haemoglobinuria; RCP = randomized controlled period; SC = subcutaneous.

[a] A follow-up sample was tested after submission of Module 2.7.2 (reflected in amended bioanalytical report BAL-19-143-073). This increased total samples analysed from 165 to 166.

Source: 表 2.7.2-36; M5.3.1.4.44 Report BAL-18-503-006.

APL2-302 試験では、治験薬投与下で発現した抗ペグセタコプランペプチド抗体反応の発現割合は低いと判断された。この試験に組み入れられた 80 名及び測定した血清 486 検体のうち、最初の 4 週間の導入投与期間にペグセタコプランとエクリズマブの併用投与を受けたエクリズマブ群の 2 名（2.5%）で、Week 16 の Day 113 及び Day 110 に治験薬投与下で発現した抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性が認められ、いずれの時点も抗体価は 1:10 であった。この 2 名はいずれも無作為化投与期間ではペグセタコプランの投与を受けず、Week 8 まで血清中ペグセタコプランは検出されなかった。2 名のいずれも、Week 16 以前及び以降のその他の来院時点の検査では、全て抗ペグセタコプランペプチド抗体陰性であった。

この 2 名の無作為化投与期間の Week 16 の血清検体を対象として、さらに中和抗体の検査を実施した結果、いずれも中和抗体陽性であった（BAL-20-503-011-REP 試験）。ただし、この 2 名で、ペグセタコプランの全身曝露量の減少又は臨床的有効性の低下の傾向は認められなかった。その後の非盲検投与期間中の来院では、2 名のいずれも抗ペグセタコプランペプチド抗体陰性であった。Week 16 に認められた抗ペグセタコプランペプチド抗体反応陽性は、この 2 名の有効性及び安全性に影響を及ぼさなかった。

既存の抗 PEG 抗体反応のため、本治験の検体で検出された抗 PEG 抗体反応の発現割合は高かったが、治験薬投与下で発現した又は増強された抗 PEG 抗体反応の発現割合は低かった。

本治験の被験者 80 名中 2 名で、治験薬投与下で発現した抗 PEG 抗体反応が陽性であった。これらの被験者での抗 PEG 抗体反応の抗体価は 1:10～1:160 であった。この試験に組み入れられた 80 名中 4 名で、治験薬投与下で増強された抗 PEG 抗体反応が陽性であった。

抗 PEG 抗体の検査対象の 486 血清検体のうち、239 検体（49.2%）が抗 PEG 抗体反応陽性であった。抗 PEG 抗体反応が高頻度で認められた理由は、ペグセタコプラン曝露前から有していた

既存の抗体（過去に医薬品、化粧品又は食品などの PEG 含有製品に曝露した後に出現）によるものと考えられる（Xue et al. 2017; Yang et al. 2015）［APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 12.5.4 項］。

中和抗体反応も含めて、抗ペグセタコプランペプチド抗体反応の発現が、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影響はいずれも認められなかった［APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 12.5.4 項参照］。

APL2-308 試験では、ペグセタコプランの投与を受けた 46 名のうち 1 名（2.2%）が抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性であった。本被験者はペグセタコプラン群で、Day 1 の治験薬投与前に抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性であった。抗体価は 1:<10 であった。本被験者はペグセタコプランの投与を 1 回のみ受け、その後追跡不能となった。この他に、Day 1 の治験薬投与前又は治験中の他の来院時に抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性が認められた被験者はいなかった。

利用可能な免疫原性データに基づき、全ての臨床試験で、ペグセタコプランを投与された被験者で認められた抗ペグセタコプランペプチド抗体反応はおおむね低抗体価（1:10）であり、発現割合が低く、一時的な反応であると結論付けることができる。既存の抗 PEG 抗体反応の発現割合が高いことは投与前の検体で報告されていたが、全臨床試験を通して治験薬投与下で発現した又は増強された抗 PEG 抗体反応の発現割合は低く、その多くは一時的な反応であった。これらの抗薬物抗体（ADA）反応は、ペグセタコプランの PK、PD、有効性又は安全性プロファイルに顕著な影響を及ぼさなかった。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

2.7.4.5.1.1　日本人部分集団解析

APL2-302 試験には 10 名の日本人被験者が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団に含まれた。全体集団と日本人集団の間の一貫性を確認するために、日本人集団の安全性データを評価した（M5.3.5.1.1-3 APL2-302 試験日本人部分集団報告書）。この APL2-302 試験の日本人部分集団を対象とした安全性の解析結果を本項に示す。

2.7.4.5.1.1.1　被験者の内訳

日本人部分集団の被験者の内訳は、第 2.7.3.3.6.4.1 項に示した。

2.7.4.5.1.1.2　人口統計学的特性及びベースライン特性

日本人部分集団の ITT 集団を対象とした人口統計学的特性及びベースライン特性は、第 2.7.3.3.6.4.2 項に示した。

2.7.4.5.1.1.3　曝露状況

全体として、日本人部分集団の治験薬の曝露状況は、いずれの投与群でも全ての治験期間で全体集団と類似していた（APL2-302 試験日本人部分集団報告書第 12.1 項参照）。

2.7.4.5.1.1.4　有害事象

2.7.4.5.1.1.4.1　よく見られる有害事象

APL2-302 試験の日本人部分集団で発現した TEAE を表 2.7.4-40 に示す。

2.7.4.5.1.1.4.1.1　導入投与期間

日本人被験者（10 名）のうち 9 名（90.0%）が TEAE を発現した。報告された TEAE は、無作為化投与期間に発現したもののペグセタコプラン+エクリズマブ群として分類された溶血 1 件［APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 12.2.2.3.3 項参照］を除き全て軽度又は中等度であった。2 名以上に発現した TEAE は、注射部位紅斑［9 名（90%）］、注射部位腫脹及び注射部位硬結［各 5 名（50%）］、並びに注射部位そう痒感［3 名（30%）］、注射部位疼痛、下痢、及び補体成分Ｃ３増加［各 2 名（20%）］であった。

2.7.4.5.1.1.4.1.2　無作為化投与期間

日本人被験者（ペグセタコプラン群 5 名、エクリズマブ群 5 名）のうち、ペグセタコプラン群 4 名（80%）及びエクリズマブ群 3 名（60%）が TEAE を発現した。これらの TEAE は、エクリズマブ群で発現した重度の貧血 1 件を除き、全て軽度であった。2 名以上に認められた TEAE は、注射部位紅斑及び注射部位腫脹［4 名（80%）］、注射部位硬結［3 名（60%）］及び背部痛［2 名（40%）］であった。エクリズマブ群では、2 名以上に認められた TEAE はなかった。

2.7.4.5.1.1.4.1.3　非盲検投与期間

全ての日本人被験者（10 名）が TEAE を発現した。発現した TEAE は全て軽度又は中等度であった。2 名以上に認められた TEAE は、注射部位硬結［5 名（50%）］、注射部位紅斑［4 名（40%）］、上咽頭炎［3 名（30%）］、並びに注射部位内出血、注射部位出血、注射部位疼痛、注射部位そう痒感及び齲歯［各 2 名（20%）］であった。

2.7.4.5.1.1.4.1.4　全治験期間

全ての日本人被験者（10 名）が TEAE を発現した。発現した TEAE は全て軽度又は中等度であった。2 名以上に認められた TEAE は、注射部位紅斑［6 名（60%）］、注射部位硬結及び注射部位腫脹［各 5 名（50%）］、背部痛及び上咽頭炎［各 3 名（30%）］、並びに注射部位内出血、注射部位出血、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、末梢腫脹、発熱、齲歯及び下痢［各 2 名（20%）］であった。

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

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

表 2.7.4-40　日本人部分集団で報告された TEAE（APL2-302 試験：安全性解析対象集団）

	Run-in periods	RCP		OLP	RCP + OLP + follow-up
	Pegcetacoplan + eculizumab	Pegcetacoplan group	Eculizumab group	Total OLP pegcetacoplan group	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	(N = 10) n (%)	(N = 5) n (%)	(N = 5) n (%)	(N = 10) n (%)	(N = 10) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (90.0)	4 (80.0)	1 (20.0)	7 (70.0)	8 (80.0)
注射部位紅斑	9 (90.0)	4 (80.0)	0	4 (40.0)	6 (60.0)
注射部位硬結	5 (50.0)	3 (60.0)	0	5 (50.0)	5 (50.0)
注射部位腫脹	5 (50.0)	4 (80.0)	0	1 (10.0)	5 (50.0)
注射部位内出血	1 (10.0)	0	0	2 (20.0)	2 (20.0)
注射部位出血	0	0	0	2 (20.0)	2 (20.0)
注射部位疼痛	2 (20.0)	1 (20.0)	0	2 (20.0)	2 (20.0)
注射部位そう痒感	3 (30.0)	0	0	2 (20.0)	2 (20.0)
末梢腫脹	0	1 (20.0)	0	1 (10.0)	2 (20.0)
発熱	1 (10.0)	1 (20.0)	0	1 (10.0)	2 (20.0)
倦怠感	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
悪寒	1 (10.0)	0	0	0	0
疲労	0	0	1 (20.0)	0	0
感染症および寄生虫症	1 (10.0)	2 (40.0)	0	3 (30.0)	5 (50.0)
上咽頭炎	1 (10.0)	0	0	3 (30.0)	3 (30.0)
細菌感染	0	1 (20.0)	0	0	1 (10.0)
胃腸炎	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
歯周炎	0	1 (20.0)	0	0	1 (10.0)
せつ	1 (10.0)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (20.0)	3 (60.0)	0	2 (20.0)	5 (50.0)
背部痛	0	2 (40.0)	0	1 (10.0)	3 (30.0)
関節痛	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
筋痙縮	1 (10.0)	1 (20.0)	0	0	1 (10.0)

	Run-in periods	RCP		OLP	RCP + OLP + follow-up
	Pegcetacoplan + eculizumab	Pegcetacoplan group	Eculizumab group	Total OLP pegcetacoplan group	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	(N = 10) n (%)	(N = 5) n (%)	(N = 5) n (%)	(N = 10) n (%)	(N = 10) n (%)
胃腸障害	5 (50.0)	2 (40.0)	3 (60.0)	3 (30.0)	4 (40.0)
齲歯	0	1 (20.0)	0	2 (20.0)	2 (20.0)
下痢	2 (20.0)	1 (20.0)	0	1 (10.0)	2 (20.0)
腹部膨満	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
外傷性咬合	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
腹部不快感	1 (10.0)	0	0	0	0
腹痛	0	0	1 (20.0)	0	0
下腹部痛	1 (10.0)	0	0	0	0
便秘	0	0	1 (20.0)	0	0
歯肉紅斑	1 (10.0)	0	0	0	0
歯肉そう痒症	1 (10.0)	0	0	0	0
悪心	1 (10.0)	0	1 (20.0)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (10.0)	1 (20.0)	0	2 (20.0)	2 (20.0)
湿疹	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
機械性蕁麻疹	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
皮膚滲出液	0	1 (20.0)	0	0	1 (10.0)
蕁麻疹	1 (10.0)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (20.0)	0	0	1 (10.0)
足関節部骨折	0	1 (20.0)	0	0	1 (10.0)
臨床検査	3 (30.0)	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
血中葉酸減少	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
補体成分Ｃ３増加	2 (20.0)	0	0	0	0
フィブリンＤダイマー増加	1 (10.0)	0	0	0	0
神経系障害	2 (20.0)	0	1 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)
頭痛	1 (10.0)	0	1 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)

	Run-in periods	RCP		OLP	RCP + OLP + follow-up
	Pegcetacoplan + eculizumab	Pegcetacoplan group	Eculizumab group	Total OLP pegcetacoplan group	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	(N = 10) n (%)	(N = 5) n (%)	(N = 5) n (%)	(N = 10) n (%)	(N = 10) n (%)
失神	1 (10.0)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
不規則月経	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
咳嗽	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
血管障害	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
高血圧	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
血液およびリンパ系障害	1 (10.0)	0	1 (20.0)	0	0
貧血	0	0	1 (20.0)	0	0
溶血	1 (10.0)	0	0	0	0
眼障害	1 (10.0)	0	0	0	0
眼充血	1 (10.0)	0	0	0	0
精神障害	0	0	1 (20.0)	0	0
不眠症	0	0	1 (20.0)	0	0

Abbreviations: OLP = open-label period; RCP = randomized controlled period; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: M5.3.5.1.1-3 Japanese Subpopulation Report of Study APL2-302, Table 17

2.7.4.5.1.1.4.2　治験薬と関連のある TEAE

APL2-302 試験の日本人部分集団で発現した治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.4-41 に示す。

2.7.4.5.1.1.4.2.1　導入投与期間

日本人被験者（10 名）のうち 9 名（90.0%）がペグセタコプランと関連のある TEAE を発現した。エクリズマブと関連のある TEAE は認められなかった。2 名以上に発現したペグセタコプランと関連のある TEAE は、注射部位紅斑［9 名（90%）］、注射部位硬結及び注射部位腫脹［5 名（50%）］、注射部位そう痒感［3 名（50%）］、並びに注射部位疼痛、及び補体成分Ｃ３増加［各 2 名（20%）］であった。

2.7.4.5.1.1.4.2.2　無作為化投与期間

日本人被験者（ペグセタコプラン群 5 名、エクリズマブ群 5 名）で、4 名（80%）がペグセタコプランと関連のある TEAE を発現し、1 名（20%）がエクリズマブと関連のある TEAE を発現した。2 名以上に認められたペグセタコプランと関連のある TEAE は、注射部位紅斑及び注射部位腫脹［4 名（80%）］、並びに注射部位硬結［3 名（60%）］であった。2 名以上に認められたエクリズマブと関連のある TEAE はなかった。

2.7.4.5.1.1.4.2.3　非盲検投与期間

日本人被験者（10 名）のうち 7 名（70.0%）がペグセタコプランと関連のある TEAE を発現した。2 名以上に認められたペグセタコプランと関連のある TEAE は、注射部位硬結［5 名（50%）］、注射部位紅斑［4 名（40%）］、並びに注射部位そう痒感及び注射部位疼痛［各 2 名（20%）］であった。

2.7.4.5.1.1.4.2.4　全治験期間

日本人被験者（10 名）のうち 7 名（70.0%）がペグセタコプランと関連のある TEAE を発現した。2 名以上に認められたペグセタコプランと関連のある TEAE は、注射部位紅斑［6 名（60%）］、注射部位硬結及び注射部位腫脹［各 5 名（50%）］、並びに注射部位疼痛及び注射部位そう痒感［各 2 名（20%）］であった。

日本人部分集団でペグセタコプランと関連があると判断された TEAE は、全て軽度又は中等度であった。

日本人部分集団で治験期間を通してよく見られたペグセタコプランと関連のある TEAE は、注射部位反応であった。この結果は全体集団と一貫していた。

表 2.7.4-41　日本人部分集団で報告された治験薬と関連のある TEAE（APL2-302 試験：安全性解析対象集団）

	Run-in periods		RCP		OLP	RCP + OLP + follow-up
	Pegcetacoplan + Eculizumab		Pegcetacoplan group	Eculizumab group	Total OLP pegcetacoplangroup	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	(N = 10) Related to pegcetacoplan n (%)	(N = 10) Related to eculizumab n (%)	(N = 5) Related to pegcetacoplan n (%)	(N = 5) Related to eculizumab n (%)	(N = 10) Related to pegcetacoplan n (%)	(N = 10) Related to pegcetacoplan n (%)
Any drug-related TEAEs	9 (90.0)	0	4 (80.0)	1 (20.0)	7 (70.0)	7 (70.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (90.0)	0	4 (80.0)	0	6 (60.0)	7 (70.0)
注射部位紅斑	9 (90.0)	0	4 (80.0)	0	4 (40.0)	6 (60.0)
注射部位硬結	5 (50.0)	0	3 (60.0)	0	5 (50.0)	5 (50.0)
注射部位腫脹	5 (50.0)	0	4 (80.0)	0	1 (10.0)	5 (50.0)
注射部位疼痛	2 (20.0)	0	1 (20.0)	0	2 (20.0)	2 (20.0)
注射部位そう痒感	3 (30.0)	0	0	0	2 (20.0)	2 (20.0)
注射部位出血	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
倦怠感	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
悪寒	1 (10.0)	0	0	0	0	0
注射部位内出血	1 (10.0)	0	0	0	0	0
胃腸障害	3 (30.0)	0	0	1 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)
下痢	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
腹痛	0	0	0	1 (20.0)	0	0
歯肉紅斑	1 (10.0)	0	0	0	0	0
歯肉そう痒症	1 (10.0)	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term	Run-in periods		RCP		OLP	RCP + OLP + follow-up
	Pegcetacoplan + Eculizumab		Pegcetacoplan group	Eculizumab group	Total OLP pegcetacoplangroup	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP+OLP)
	(N = 10) Related to pegcetacoplan n (%)	(N = 10) Related to eculizumab n (%)	(N = 5) Related to pegcetacoplan n (%)	(N = 5) Related to eculizumab n (%)	(N = 10) Related to pegcetacoplan n (%)	(N = 10) Related to pegcetacoplan n (%)
悪心	1 (10.0)	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
頭痛	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
機械性蕁麻疹	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
血管障害	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
高血圧	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
眼障害	1 (10.0)	0	0	0	0	0
眼充血	1 (10.0)	0	0	0	0	0
臨床検査	2 (20.0)	0	0	0	0	0
補体成分Ｃ３増加	2 (20.0)	0	0	0	0	0

Abbreviations: OLP = open-label period; RCP = randomized controlled period; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: M5.3.5.1.1-3 Japanese Subpopulation Report of Study APL2-302, Table 19.

2.7.4.5.1.1.4.3　死亡

APL2-302 試験で、日本人被験者に死亡は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.4.4　重篤な有害事象

APL2-302 試験の日本人部分集団（10 名）で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-42 に示す。

導入投与期間では 2 名が各 1 件の重篤な有害事象（上咽頭炎、溶血）を発現した。

無作為化投与期間では、ペグセタコプラン群及びエクリズマブ群で各 1 名 1 件の重篤な有害事象（ペグセタコプラン群：細菌感染、エクリズマブ群：貧血）が報告された。

非盲検投与期間のペグセタコプラン単独投与群では、1 名が 1 件の重篤な有害事象（胃腸炎）を発現した。

全治験期間では、全ペグセタコプラン単独投与群で 2 名が各 1 件の重篤な有害事象（細菌感染、胃腸炎）を発現した。

これらの重篤な有害事象は全てペグセタコプラン又はエクリズマブとの関連なしと判断され、全て回復した。重篤な有害事象の被験者ごとの詳細は APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 14.3.3 項を参照のこと。

表 2.7.4-42　日本人部分集団で報告された重篤な有害事象（APL2-302 試験：安全性解析対象集団）

		Run-in periods	RCP		OLP	RCP + OLP + follow- up
		Pegcetacoplan + eculizumab	Pegcetacoplan group	Eculizumab group	Total OLP pegcetacoplan group	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N = 10)	(N = 5)	(N = 5)	(N = 10)	(N = 10)
Any serious TEAEs	n (%)	2 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	2 (20.0)
感染症および寄生虫症	n (%)	1 (10.0)	1 (20.0)	0	1 (10.0)	2 (20.0)
細菌感染	n (%)	0	1 (20.0)	0	0	1 (10.0)
胃腸炎	n (%)	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
上咽頭炎	n (%)	1 (10.0)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	n (%)	1 (10.0)	0	1 (20.0)	0	0
貧血	n (%)	0	0	1 (20.0)	0	0
溶血	n (%)	1 (10.0)	0	0	0	0

Abbreviations: OLP = open-label period; RCP = randomized controlled period; TEAE = treatment-emergent adverseevent.
Sources: M5.3.5.1.1-3 Japanese Subpopulation Report of Study APL2-302, Table 24

2.7.4.5.1.1.4.5　ペグセタコプランの投与中止又は治験中止に至った有害事象

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

2.7.4.5.1.1.4.6　注目すべき有害事象

APL2-302 試験の日本人部分集団で報告された注目すべき有害事象の概要を表 2.7.4-43 に示す。

表 2.7.4-43　日本人部分集団で報告された注目すべき有害事象の概要（APL2-302 試験：安全性解析対象集団）

	Run-in periods	RCP		OLP	RCP + OLP + follow-up
AE Special Search Category	Pegcetacoplan + eculizumab (N = 10) n (%)	Pegcetacoplan group (N = 5) n (%)	Eculizumab group (N = 5) n (%)	Total OLP pegcetacoplan group (N = 10) n (%)	Overall pegcetacoplan monotherapy (RCP+OLP) (N = 10) n (%)
注射部位反応	9 (90.0)	4 (80.0)	0	6 (60.0)	7 (70.0)
溶血性障害	1 (10)	0	0	0	0
過敏症	3 (30.0)	0	0	2 (20.0)	2 (20.0)
感染症	1 (10.0)	2 (40.0)	0	3 (30.0)	5 (50.0)
敗血症	0	0	0	0	0
血栓症	0	0	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; OLP = open-label period; RCP = randomized controlled period.
Sources: M5.3.5.1.1-3 Japanese Subpopulation Report of Study APL2-302, Table 20

2.7.4.5.1.1.4.6.1　注射部位反応

導入投与期間のペグセタコプラン＋エクリズマブ群（10 名）で、9 名（90.0%）が注射部位反応を発現した。発現した注射部位反応は、注射部位紅斑［9 名（90.0%）］、注射部位硬結及び注射部位腫脹［各 5 名（50.0%）］、注射部位そう痒感［3 名（30.0%）］、注射部位疼痛［2 名（20.0%）］及び注射部位内出血［1 名（10.0%）］であった。これらの注射部位反応は全てペグセタコプランと関連ありと判断された。

無作為化投与期間では、ペグセタコプラン群（5 名）の 4 名（80.0%）が注射部位反応を発現した。発現した注射部位反応は、注射部位紅斑及び注射部位腫脹［各 4 名（80.0%）］、注射部位硬結［3 名（60.0%）］及び注射部位疼痛［2 名（20.0%）］であった。エクリズマブ群（5 名）では注射部位反応を発現した被験者はいなかった。

非盲検投与期間では、ペグセタコプラン単独投与群（10 名）の 6 名（60%）が注射部位反応を発現した。発現した注射部位反応は、注射部位硬結［5 名（50.0%）］、注射部位紅斑［4 名（40.0%）］、注射部位内出血、注射部位出血、注射部位疼痛及び注射部位そう痒感［各 2 名（各 20.0%）］、並びに注射部位腫脹［1 名（10.0%）］であった。

全治験期間（無作為化投与期間、非盲検投与期間、追跡調査期間を含む）では、全ペグセタコプラン単独投与群（10 名）の 7 名（70.0%）が注射部位反応を発現した。発現した注射部位反応は、注射部位紅斑［6 名（60.0%）］、注射部位硬結及び注射部位腫脹［各 5 名（50.0%）］、並びに注射部位内出血、注射部位出血、注射部位疼痛及び注射部位そう痒感［各 2 名（20.0%）］であった。2 名の注射部位内出血及び 1 名の注射部位出血を除き、これらの注射部位反応は全てペグセタコプランと関連ありと判断された。

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

2.7.4.5.1.1.4.6.2　感染症

導入投与期間のペグセタコプラン＋エクリズマブ群（10 名）で、1 名（10%）が軽度の感染症（上咽頭炎及びせつ）を発現した。重篤な感染症は 1 名に発現した（上咽頭炎）。

無作為化投与期間では、ペグセタコプラン群（5 名）の 2 名（40%）が感染症（細菌感染、歯周炎各 1 名）を発現した。重篤な感染症はペグセタコプラン群の 1 名に発現した（細菌感染）。エクリズマブ群では感染症は認められなかった。

非盲検投与期間のペグセタコプラン単独投与群（10 名）では、3 名（30%）が感染症を発現し（上咽頭炎 3 名、胃腸炎 1 名）、いずれも軽度又は中等度であった。重篤な感染症は 1 名に発現した（胃腸炎）。2 名以上に発現した感染症は上咽頭炎のみであった。

全治験期間（無作為化投与期間、非盲検投与期間、追跡調査期間を含む）では、全ペグセタコプラン単独投与群（10 名）で 5 名（50%）が感染症を発現した（上咽頭炎 3 名、胃腸炎、細菌

感染、歯周炎各 1 名）。重篤な感染症は 2 名に発現した（胃腸炎、細菌感染）。2 名以上に発現した感染症は上咽頭炎のみであった。

APL2-302 試験の日本人部分集団で発現した感染症は全てペグセタコプランと関連なしと判断された。

全体集団と一貫して、莢膜形成細菌による感染の報告はなかった。

2.7.4.5.1.1.4.6.3　溶血性障害

APL2-302 試験の日本人部分集団では、無作為化投与期間にペグセタコプラン投与を受けた 1 名が SMQ「溶血性障害」の TEAE（溶血）を発現した。この溶血は重篤な有害事象であり、ペグセタコプランと関連なし（not related）と判断された［APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）第 12.2.2.3.3 項参照］。導入投与期間、非盲検投与期間及び追跡調査期間に溶血性障害の有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.4.6.4　血栓症

APL2-302 試験の日本人部分集団では血栓症の TEAE は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.4.6.5　過敏症

導入投与期間のペグセタコプラン＋エクリズマブ群（10 名）で、3 名が過敏症を発現した。発現した事象は、1 名が軽度の蕁麻疹、2 名が中等度の補体成分Ｃ３増加であった。2 名の補体成分Ｃ３増加はペグセタコプランと関連ありと判断された。

無作為化投与期間では、過敏症は認められなかった。

非盲検投与期間のペグセタコプラン単独投与群（10 名）では、2 名（20%）が各 1 件の過敏症を発現した（軽度の湿疹、中等度の機械性蕁麻疹）。機械性蕁麻疹はペグセタコプランと関連ありと判断された。

全治験期間（無作為化投与期間、非盲検投与期間、追跡調査期間を含む）では、全ペグセタコプラン単独投与群（10 名）で 2 名（20%）が各 1 件の過敏症を発現した（軽度の湿疹、中等度の機械性蕁麻疹）。

APL2-302 試験の日本人部分集団では、重度又は重篤な過敏症は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.5　免疫原性

第 III 相試験（APL2-302 試験）に組み入れられた日本人 10 名のうち、治験薬投与下で発現した抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性の被験者はいなかった。投与前に抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性の被験者はいなかった。日本人被験者で、既存の抗 PEG 抗体のために抗 PEG 抗体が検出されたが、治験薬投与下で発現した抗 PEG 抗体は認められなかった。日本人 10 名のうち、1 名のみで治験薬投与下で増強した抗 PEG 抗体が確認された（10.0%）。全体集団で、治験薬投与下で増強した抗 PEG 抗体が確認された被験者は 4 名（5.0%）であった［APL2-302 試験治験総括報告書（48 週）Table 56 参照］。

全体として、中和抗体反応を含む ADA 反応の発現は、全体集団でのペグセタコプランの PK、PD、有効性及び安全性プロファイルに明確な影響を及ぼさず、日本人集団での追加リスクは認められなかった。

2.7.4.5.1.2　その他の内因性要因

腎機能障害患者を対象とした 1 試験（APL2-CP-PV-205 試験）が実施された。データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、その他の特定の内因性要因を評価する臨床試験は行われていない。

共変量解析を用いた母集団 PK 解析の結果、内因性要因として被験者のベースライン時のクレアチニンクリアランス、総ビリルビン値、アルブミン値、AST 値及び ALT 値は、ペグセタコプランの PK に対して統計学的に有意な影響を及ぼさなかった（M5.3.3.5.1 APL-EX20-CP-002 試験）。

母集団 PK 解析の結果、年齢（19～81 歳）及び性別がペグセタコプランの PK に及ぼす影響は認められなかった。また、人種による影響も認められなかった。ただし、データが少ないことから、確定的な結論には至っていない。

母集団 PK 解析に基づき、体重 50 kg 未満の患者では定常状態での平均曝露量が体重 70 kg の患者より最大で 34%高いと予測される。体重 50 kg 未満の患者でのペグセタコプランの安全性プロファイルに関するデータはほとんどない。加えて、治験薬に対する反応に被験者の人口統計学的特性による差がないことを確認するため、APL2-302 試験の被験者を対象として、人口統計学的特性に基づく部分集団別に、事後解析で TEAE の解析を実施した。年齢［65 歳以下（63 名）、65 歳超（17 名）］、性別［男性（31 名）、女性（49 名）］及び人種［アジア人（12 名）、黒人又はアフリカ系アメリカ人（2 名）、白人（49 名）、報告なし（16 名）、その他（1 名）］の部分集団別に有害事象を評価した。その結果、全体として、これらの人口統計学的特性により TEAE の発現割合及び種類に大きな違いが認められた部分集団はなかった。ただし一部の部分集団では、被験者数が限られたことから、明確な結論は得られなかった。これらの TEAE の部分集団解析の結果は表 2.7.4-56、表 2.7.4-57 及び表 2.7.4-58（付録）に示した。

2.7.4.5.1.2.1　APL2-CP-PV-205 試験（腎機能障害を有する被験者を対象とした試験）

APL2-CP-PV-205 試験では、腎機能障害を有する被験者（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）8 名のコホート及び対応するコントロールの被験者 8 名のコホートで、ペグセタコプラン 270 mg を単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価した。

いずれのコホートでもペグセタコプランの忍容性は良好で、未回復の TEAE 及び併用薬の違いはペグセタコプラン投与より基礎疾患を反映しており、その他にコホート間で大きな違いは認められなかった。本治験中に死亡、重篤な有害事象及び重度の TEAE は認められず、腎機能障害患者の治験薬と関連のある TEAE の発現割合はコントロールの被験者コホートと比較して高くはなかった。SOC 別の TEAE の発現割合は全て両コホート間で同程度であり、腎機能障害患者のみで認められた TEAE は全て単独で発現したものであった。

この試験に関する追加情報は APL2-CP-PV-205 試験治験総括報告書を参照のこと。

2.7.4.5.2　外因性要因

ペグセタコプラン治療に関する外因性要因の評価は行われていない。飲酒・喫煙などの外因性要因は関連しないと判断したことから、臨床試験のデザインに含めなかった。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

ペグセタコプランの in vitro 評価で薬物相互作用のリスクが低いことが示唆されたため、ヒトでの正式な薬物相互作用試験は実施されていない。ペグセタコプランはペグ化ペプチドの性質を有することから、ペグセタコプランが古典的な肝代謝機序により代謝される他の薬剤と相互作用する可能性は極めて低い。

ペグセタコプランがチトクローム P450（CYP）アイソザイム活性を誘導若しくは阻害、又はヒト薬物トランスポーターの基質若しくは阻害薬として働く可能性を評価した 3 種類の代謝アッセイの結果、検討した濃度（最大 6 mg/mL）のペグセタコプランが薬物相互作用を生じる可能性は低いことが示唆された。

ペグセタコプランの検討された濃度（0.6～6 mg/mL）ではヒト肝細胞での CYP アイソフォーム 1A2、2B6 及び 3A4 の明確な誘導が認められなかったことから、ペグセタコプランがこれらのアイソフォームの基質となる薬物の代謝を誘導する可能性は低いことが示唆された（M4.2.2.4-2 17COTX-001 試験参照）。

また、ペグセタコプランの検討された濃度（0.01～6 mg/mL）で、ヒト肝ミクロソームで CYP アイソフォーム 1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5 の直接又は代謝依存性阻害も示されなかったことから、これらのアイソフォームの基質である薬物を阻害する可能性は低いことが示唆された（M4.2.2.4-1 17COTX-003 試験参照）。

また、ヒト薬物トランスポーターの基質又は阻害薬としてのペグセタコプランの相互作用試験も実施した。その結果、取込みトランスポーターとしては最大 0.6 mg/mL、排出トランスポーターとしては最大 6 mg/mL のペグセタコプランは、ヒト薬物トランスポーターである有機アニオントランスポーター（OAT）1 若しくは OAT3、有機カチオントランスポーター2、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、P 糖タンパク、又は乳がん耐性タンパク質の基質若しくは阻害薬ではなかった（M4.2.2.4-3 17COTX 002 試験参照）。

APL2-302 試験の安全性の結果により、ペグセタコプランとエクリズマブの間に薬物相互作用が生じないとの結論が裏付けられた。ペグセタコプランとエクリズマブを併用投与した 2 つの導入投与期間（Day –28～Day ≤1 及び Week 17～Week 20）の TEAE の発現割合は 88.8%であった。これは、無作為化投与期間の TEAE の発現割合（ペグセタコプラン群：87.8%、エクリズマブ群：92.3%）と同程度であった。さらに、2 つの導入投与期間に発現した TEAE の最悪重症度は、被験者の 83.8%で軽度又は中等度であった。これは、無作為化投与期間に発現した TEAE の最悪重症度が軽度又は中等度であった被験者の割合（ペグセタコプラン群：68.3%、エクリズマブ群：82.1%）と同程度であった（表 2.7.4-11）。

APL-CP0514 試験では、エクリズマブ投与を受けても貧血状態が継続した被験者に対してペグセタコプランを投与した。これらの被験者でのペグセタコプラン投与の忍容性は良好であり、治験薬と関連のある TEAE による試験中止はなかった（APL-CP0514 試験治験総括報告書 13 項参照）。APL-CP0514 試験での TEAE の発現割合及び最悪重症度は APL2-302 試験より高かったが（表 2.7.4-11）、このことは APL-CP0514 試験の対象患者集団は基礎疾患を有しており、また被験者数が少なかった（コホート 4：6 名）ためと考えられる。

これらの結果を併せると、APL2-302 試験及び APL-CP0514 試験の安全性データにより、エクリズマブとペグセタコプランの併用投与に伴うリスク増加は示唆されなかった。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、重大な先天異常、流産、母体又は胎児にとっての有害な転帰などの薬剤に関連するリスクの情報としては、妊婦でのペグセタコプラン使用に関するデータは不十分である。したがって、一般的な注意事項として、現時点で妊婦はペグセタコプランを使用するべきではない。ペグセタコプランの投与中及び最終投与から少なくとも 8 週間、妊娠の可能性のある女性は効果的な避妊法を用いて妊娠を避ける必要がある。

ラット、ウサギ及びカニクイザルを用いたペグセタコプランの動物生殖試験が実施された。妊娠カニクイザルにペグセタコプラン 28 mg/kg/日（ヒトでの定常状態の C_{max} の 2.9 倍）を妊娠期間から分娩時まで皮下投与したところ、流産又は死産数の統計学的に有意な増加が認められた。これはペグセタコプランの予期された薬理作用ではなかった（第 2.6.6.9 項参照）。母体毒性及び正期産で生まれた出生児に対する催奇形性は認められなかった。加えて、分娩後 6 ヵ月までの出生児では発達への影響は認められなかった。器官形成期から妊娠第 2 期にかけてペグセタコプラン 28 mg/kg/日を投与されたサルの胎児で全身曝露が認められたが、曝露量はわずか（1%未満）で薬理学的な意味はなかった。

ペグセタコプランの臨床開発プログラム中に、APL-CP0514 試験（コホート 4）の[redacted]歳の女性で 1 件の妊娠が報告された。妊娠検査で妊娠が確認された後、本被験者はただちにペグセタコプラン投与を中止した。ペグセタコプランの投与中止時点で本被験者は妊娠約 5 週であった。出生前超音波検査は正常であり、本被験者は正期産児を出産した。分娩中の合併症は報告されなかった。新生児の健康に関する異常は報告されなかった。この妊娠の詳細を APL-CP0514 試験治験総括報告書第 14.3.6 項に示した。

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、ヒト乳汁分泌に対するペグセタコプランの影響に関するデータはない。

サルでは、ペグセタコプランのわずかな（1%未満）薬理学的に意味がない程度の乳汁移行が示された。これらの非臨床データ及びペグセタコプランの化学的性質（Turecek and Siekmann 2020）から、乳児で母乳を介した臨床的に意味のある曝露が生じる確率は低いことが示唆された。ただし、ヒト補体はヒト母乳中に存在し、吸収されて新生児に有害となるリスクは未知であり、医師は授乳のベネフィット、母親のペグセタコプラン投与の臨床的必要性及び乳児がリスクを負う可能性を総合的に考慮する必要がある。

2.7.4.5.5　過量投与

臨床試験又は市販後データ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）で、ペグセタコプランの過量投与の報告はない。

2.7.4.5.6　薬物乱用

ペグセタコプランは中枢神経系に影響を及ぼさないことから、ペグセタコプランの誤用が問題となる可能性は極めて低い。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、離脱症状及び反跳現象の正式な試験は行われていない。しかし、急にペグセタコプラン投与を中止した場合、補体活性化から保護されない循環血中の PNH 赤血球の急速な溶解が生じて重度の貧血に至るおそれがある。

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者がペグセタコプラン投与を中止する場合は、重篤な血管内溶血の徴候・症状を慎重にモニターする必要がある。重篤な血管内溶血は、発作性夜間ヘモグロビン尿症クローンサイズ若しくはヘモグロビン値の急な減少、又は疲労、ヘモグロビン尿、腹痛、呼吸困難、重大かつ有害な血管性事象（血栓症など）、嚥下障害、勃起不全などの症状の再出現を伴う LDH 増加により特定される。ペグセタコプランの投与中止を要する場合は、他の治療を考慮することとする。中止後に重篤な溶血が生じた場合は、濃厚赤血球輸血、交換輸血、抗凝固療法、コルチコステロイドなどの処置又は治療を考慮することとする。ペグセタコプランをウォッシュアウト可能とし、重篤な溶血及びその他の中止後の反応を検出するために、最終投与から 8 週間以上（ペグセタコプランの 5 半減期超）にわたり患者を慎重にモニターする必要がある。加えて、緩徐な離脱を考慮すべきである。

ペグセタコプランの突然の中止後に、一部の被験者で溶血が認められた。

APL2-CP-PNH-204 試験の 1 名（コホート 2）で、帯状疱疹感染のため治験実施医療機関によりペグセタコプラン投与が 8 日間中断された。治験依頼者への事前の相談はなかった。治験担当医師はこの被験者に投与をただちに再開するように指示し、次の 2 日間、ペグセタコプランが投与された。翌日、この被験者は腹部不快感のためにペグセタコプラン投与を中断し、その後、重度の溶血と診断された。この被験者でのペグセタコプラン投与中断は溶血の発症を伴った。本被験者の詳細は APL2-CP-PNH-204 試験治験総括報告書第 14.3.3 項に示した。

APL-CP0514 試験の 1 名（コホート 4）では、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の重篤な有害事象が発現した後、ペグセタコプラン投与が一時中止された。ペグセタコプランの一時中止から 20 日後、反跳性の溶血に起因する貧血の重篤な有害事象が認められた。本被験者の詳細を APL-CP0514 試験治験総括報告書第 14.3.6 項に示した。

APL2-302 試験の無作為化投与期間では、エクリズマブ群で、治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された溶血性の事象が複数発現した。留意事項として、これらの被験者は無作為化投与期間にペグセタコプランを投与されていなかったが、治験担当医師はこれらの

事象を導入投与期間後のペグセタコプラン中止によるものと判断した。ペグセタコプラン又はエクリズマブの投与欠落又は遅延による溶血性の事象は発現しなかった。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ペグセタコプランは、自動車運転及び機械操作能力に対して、ほぼ完全に影響を及ぼさない。

2.7.4.5.9　臨床検査干渉

凝固検査パネルに含まれるシリカ試薬とペグ化ペグセタコプランの干渉により、活性化部分トロンボプラスチン時間が人為的に延長する可能性がある。したがって、凝固検査パネルでのシリカ試薬の使用は避けること。

2.7.4.6　市販後データ

2021 年 5 月 14 日、ペグセタコプランは米国で成人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の治療薬として承認された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で 73 名の患者が Empaveli（ペグセタコプラン）を投与されたと推定され、上市後の累積曝露期間は約 14.4 人年である。安全性データベースで 2021 年 5 月 14 日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の自発報告を検索した結果、9 名で 13 件の非重篤な有害事象及び 2 件の重篤な有害事象が報告されていた。これらの有害事象は大部分が注射部位反応又は基礎疾患の発作性夜間ヘモグロビン尿症に起因するものであった。これらの症例のレビューの結果、新たな安全性の問題は認められなかった。ペグセタコプランの全体的な安全性プロファイルは変更なく維持されている。

2.7.4.7　考察

ペグセタコプランの安全性の結論は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点でペグセタコプランに全身曝露した 212 名（334.5 人年）で構成される安全性データベースに基づいている。212 名中、ペグセタコプランに全身曝露した発作性夜間ヘモグロビン尿症患者は 167 名（267.3 人年）であった。

本承認申請には APL2-302 試験 Week 48 までの完全な安全性結果を含めた。Week 48 までのペグセタコプラン単独投与の継続は、全試験を通して認められた良好な安全性プロファイルを裏付けるものであった。発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象としたペグセタコプランの長期使用に伴う予期されない安全性の懸念は認められなかった。

2.7.4.7.1　APL2-302 試験、APL2-CP-PNH-204 試験、APL2-202 試験及び APL-CP0514 試験による安全性評価

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安全性評価は、APL2-302 試験、APL2-202 試験、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL-CP0514 試験の結果に基づく。APL2-302 試験では、ペグセタコプラン投与を受けた全ての患者にエクリズマブの長期投与による治療歴があった。APL-CP0514 試験では、治験の大部分の期間でエクリズマブが投与された。それに対し、APL2-CP-PNH-204 試験及び APL2-202 試験の患者はエクリズマブによる治療歴がなかった。これらの 4 試験の全体的な安全性所見は類似していた。

APL2-302 試験ではペグセタコプランの安全性は無作為化投与期間に認められたエクリズマブの安全性と類似しており、投与群間を通じて有害事象の発現割合は同程度であった。無作為化投与期間に最もよく見られた有害事象は注射部位反応、溶血、腹痛及び下痢であった。一部の TEAE（例：注射部位反応、下痢）の発現割合はペグセタコプラン群の方が高かったが、他の TEAE（例：溶血、頭痛）の発現割合はエクリズマブ群の方が高かった。重篤、重度及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかったことから、ペグセタコプラン群でより発現割合が高かった注射部位反応や下痢などの TEAE により全体的な忍容性は制限されなかった。

APL2-302 試験の 16 週間の無作為化投与期間又は発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした試験で、試験中止に至った重篤な感染症は報告されなかった。C3 阻害薬の使用と C5 阻害薬使用の比較から予想されたように、APL2-302 試験のエビデンスから、ペグセタコプラン投与を受けた被験者の溶血性の TEAE の発現割合が、エクリズマブ投与を受けた被験者と比較して低いことが示された。

全体として、ペグセタコプラン皮下投与の安全性プロファイルは、治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現リスクは低く、全般的に発作性夜間ヘモグロビン尿症患者にとって良好であることを示していた。

48 週間の APL2-302 試験で認められた全体的な安全性プロファイルは、16 週間の無作為化投与期間にペグセタコプラン群で認められたものとおおむね類似していた。さらに、2 つの導入投与期間でペグセタコプランとエクリズマブを 4 週間併用投与後にエクリズマブを中止してペグセタコプランを継続投与した場合の忍容性は良好であり、被験者をエクリズマブからペグセタコプラン単独投与に移行させる際の 4 週間の併用投与の妥当性を裏付ける十分なエビデンスが得られた。

無作為化投与期間及び非盲検投与期間に最もよく見られた 5 種類の有害事象は注射部位反応、溶血、下痢、上咽頭炎及び頭痛であった。注射部位反応及び下痢は全て軽度又は中等度であり、これらの中に治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

12 名（15.0%）が TEAE により Week 48 以前に試験を中止した。5 名（6.3%）は溶血による中止であり、残り 7 名はそれぞれ異なる PT の有害事象により試験中止に至った。この 7 名には、COVID-19 による死亡 1 件が含まれる。本被験者は死亡時点でペグセタコプラン投与を継続中であり、本事象は治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。

APL2-302 試験でのペグセタコプラン単独投与中に、24 名（30.0%）が重篤な有害事象を発現した。そのうち 5 名（6.3%）がペグセタコプランと関連ありと判断された重篤な有害事象を発現したが、全て回復した。治験中に髄膜炎の症例は認められなかった。

3 日毎の投与の安全性を評価するためにペグセタコプランを用量漸増した被験者（15 名）を対象として TEAE を解析し、週 2 回投与を継続した被験者と比較したところ、安全性プロファイルは類似していた。

ペグセタコプランの作用機序、投与経路、及び発作性夜間ヘモグロビン尿症での意義を考慮して選択された注目すべき有害事象は注射部位反応、感染症、溶血性障害、血栓症及び過敏症で

あった。注射部位反応の発現割合は高かったが重度の事象はなく、全被験者で後遺症なく投与が継続され、局所過敏症は重大な安全性の懸念ではないことが示された。

3 名が重度かつ重篤な敗血症性の有害事象を発現し、全て非盲検投与期間の発現であった。処置後敗血症及び敗血症の各 1 名（1.3%）は治験担当医師によりペグセタコプランと関連ないと判断され、胆道性敗血症の 1 名（1.3%）は治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された。胆道性敗血症はペグセタコプランの増量に至り、1 名（1.3%）は敗血症により投与を中止した。これらの 3 名は全て回復した。

2 名が重篤な過敏症の有害事象を発現した。1 名の重篤な有害事象 1 件（中等度の免疫グロブリン療法アレルギー、被験者はその後回復）は治験担当医師によりペグセタコプランと関連なしと判断された。別の 1 名は過敏性肺臓炎の重篤な有害事象を発現し、治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された。ペグセタコプラン試験の非臨床データのレビューの結果、肺過敏症に特異的なリスクは認められなかった。

全試験を通じて認められた重篤な感染症は管理可能であり、ペグセタコプラン投与の中止を要するものではなかった。申請者は、データはペグセタコプラン投与に起因する重篤な感染リスクの増大を裏付けるものではなかったと考える。

APL2-302 試験で溶血の TEAE を発現した 19 例のうち、3 例のみが治験担当医師によりペグセタコプランと関連ありと判断された溶血の TEAE を発現した。さらに、APL2-302 試験の無作為化投与期間の溶血の TEAE の発現割合は、エクリズマブ群［10 名（25.6%）］よりペグセタコプラン群［5 名（12.2%）］で低かった。このことは、ペグセタコプラン投与に伴う溶血リスクの増大は生じないことを示唆している。実際に、治験薬と関連のない溶血のレビューの結果、これらの溶血は治験薬と関連のある有害事象でなく発作性夜間ヘモグロビン尿症の増悪であることが示された。

APL2-302 試験の非盲検投与期間に 1 名が治験薬と関連のある重篤な腸管虚血を発現し、バッドキアリ症候群とも診断された。

2.7.4.7.1.1　臨床検査及び免疫原性の結果

48 週間 APL2-302 試験中に収集した臨床検査値の評価及びバイタルサインデータは、無作為化投与期間及び他の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした試験の結果と一貫していた。臨床的に意味のある所見の発現割合は低く、重篤な有害事象と判断された所見はなかった。全体として、臨床的に意味のある心電図パラメータの変化又は身体的検査の所見は認められなかった。

APL2-302 試験（48 週間）での抗ペグセタコプランペプチド抗体反応の発現割合は低かった。既存の抗 PEG 抗体のために、治験検体からの抗 PEG 抗体の検出頻度は高かったが、治験薬投与下で発現又は増強した抗 PEG 反応の発現頻度は低かった。中和抗体反応を含めて抗ペグセタコプランペプチド抗体反応の発現は、ペグセタコプランの PK、PD、有効性又は安全性プロファイルに識別できる影響を及ぼさなかった。

2.7.4.7.2　実施中の全身投与試験の安全性データ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、2名に合計3件の治験薬と関連のある重篤な有害事象が発現した。その内訳は、APL2-307試験の1名（左鼡径部膿瘍からの反復性感染、ブレイクスルー溶血）及びAPL2-206試験の1名（肺炎[2]）であった。継続中の全身投与試験での4件の死亡は、いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

2.7.4.7.3　結論

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

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

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

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

2.7.4.8　付録

2.7.4.8.1　安全性の評価に用いた臨床試験の一覧

表 2.7.4-44　安全性の評価に用いた臨床試験の一覧

試験の種類	試験名	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬、投与方法、投与経路	被験者数 対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類	評価資料 /参考資料 添付資料番号
安全性/PK 第 I 相	APL-CP1014（CP1014 試験）	健康被験者にペグセタコプランを反復漸増皮下投与したときの安全性、忍容性及び PK を評価	単一施設、二重盲検、プラセボ対照、無作為化、反復漸増投与試験	コホート 1： 100 mg/mL ペグセタコプラン 0.3 mL（計 30 mg）又はプラセボ 1 日 1 回皮下投与 コホート 2： 100 mg/mL ペグセタコプラン 0.9 mL（計 90 mg）又はプラセボ 1 日 1 回皮下投与 コホート 3： 100 mg/mL ペグセタコプラン 1.8 mL（計 180 mg）又はプラセボ 1 日 1 回皮下投与 コホート 4： 150 mg/mL ペグセタコプラン 1.8 mL（計 270 mg）又はプラセボ 1 日 1 回皮下投与	20 名 健康被験者	28 日間 試験参加期間：約 112 日間	完了 治験総括報告書 完全な報告書	評価資料 M5.3.3.1.1
安全性/PK 第 I 相	APL2-CP-HV-401（SAD）（又は APL2-IV-HV-401） （401 試験）	健康被験者にペグセタコプランを単回漸増静脈内投与したときの安全性、忍容性及び PK を評価	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回漸増投与試験	コホート 1： ペグセタコプラン 200 mg 又はプラセボ単回静脈内ボーラス投与 コホート 2： ペグセタコプラン 600 mg 又はプラセボ単回静脈内ボーラス投与 コホート 3： ペグセタコプラン 1500 mg 又はプラセボ単回静脈内ボーラス投与 コホート 4： ペグセタコプラン 2300 mg 又はプラセボ単回静脈内ボーラス投与	20 名 健康被験者	単回投与 試験参加期間：43 日間	完了 治験総括報告書 完全な報告書	評価資料 M5.3.3.1.2

試験の種類	試験名	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬、投与方法、投与経路	被験者数 対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類	評価資料 /参考資料 添付資料番号
安全性 /PK/PD 第 I 相	APL-CP0713-1（CP0713-1 試験）	健康被験者にペグセタコプランを単回漸増皮下投与したときの安全性、忍容性及び血清中 PK を評価	単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回漸増投与試験	コホート 1： ペグセタコプラン 45 mg 又はプラセボ単回皮下投与 コホート 2： ペグセタコプラン 90 mg 又はプラセボ単回皮下投与 コホート 3： ペグセタコプラン 180 mg 又はプラセボ単回皮下投与 コホート 4： ペグセタコプラン 360 mg 又はプラセボ単回皮下投与 コホート 5： ペグセタコプラン 720 mg 又はプラセボ単回皮下投与 コホート 6： ペグセタコプラン 1440 mg 又はプラセボ単回皮下投与	31 名 健康被験者	Day 1 に単回投与 試験参加期間：71 日間	完了 治験総括報告書 完全な報告書	評価資料 M5.3.3.1.3

試験の種類	試験名	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬、投与方法、投与経路	被験者数 対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類	評価資料 /参考資料 添付資料番号
安全性/PK 第 I 相	APL2-101 （LFD） （101 試験）	健康被験者にペグセタコプランを 3 種類の用法（1 日 1 回、週 2 回及び週 1 回）で投与したときの PK、安全性及び忍容性を評価	28 日間無作為化、投与レジメン比較試験 コホート 1、2 及び 3 は二重盲検、プラセボ対照試験 コホート 4 及び 5 は非盲検試験でプラセボ対照は設定しない	コホート 1： ペグセタコプラン 360 mg 又はプラセボを Crono Super PID ポンプ及び Neria 注入セットを用いて 1 日 1 回皮下投与 コホート 2： ペグセタコプラン 1300 mg 又はプラセボを FreedomEdge ポンプ及び Precision Flow Rate チュービングセットを用いて週 2 回皮下投与 コホート 3： ペグセタコプラン 2600 mg 又はプラセボを FreedomEdge ポンプ及び Precision Flow Rate チュービングセットを用いて週 1 回皮下投与 コホート 4： ペグセタコプラン 1080 mg を FreedomEdge ポンプ及び Precision Flow Rate チュービングセットを用いて週 2 回皮下投与 コホート 5： ペグセタコプラン 1080 mg を Enable 携帯型持続注入器を用いて週 2 回皮下投与	40 名 健康被験者	28 日間 試験参加期間：112 日間	完了 治験総括報告書 完全な報告書	評価資料 M5.3.3.1.4

試験の種類	試験名	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬、投与方法、投与経路	被験者数 対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類	評価資料 /参考資料 添付資料番号
安全性/PK/有効性 第 Ib 相	APL-CP0514（PHAROAH）（CP0514 試験）	エクリズマブを投与しても貧血が持続する発作性夜間ヘモグロビン尿症患者にペグセタコプランを単回及び反復皮下投与したときの安全性、忍容性及び PK を評価	非盲検、単回投与、反復漸増投与試験	コホート 1： ペグセタコプラン 25 mg 単回皮下投与（Day 1）、少なくとも 28 日間の休薬期間後、ペグセタコプラン 5 mg を 28 日間、1 日 1 回皮下投与 コホート 2： ペグセタコプラン 50 mg 単回皮下投与（Day 1）、少なくとも 28 日間の休薬期間後、ペグセタコプラン 30 mg を 28 日間、1 日 1 回皮下投与 コホート 3： ペグセタコプラン 180 mg を 28 日間、1 日 1 回皮下投与 コホート 4： ペグセタコプラン 270～440 mg/day 上乗せ投与、最長 2 年間 ペグセタコプラン単独投与：270～440 mg/day を Day 252～Day 626[a] に単独投与に移行	延べ 12 名（実数 9 名） 発作性夜間ヘモグロビン尿症患者	最長 729 日間 試験参加期間： コホート 1 及び 2：約 143 日間 コホート 3：約 115 日間 コホート 4：約 815 日間	完了 治験総括報告書 完全な報告書	評価資料 M5.3.3.2.1
安全性/PK 第 I 相	APL2-CP-PV-205（腎機能障害）（205 試験）	腎機能障害を有する被験者にペグセタコプラン 270 mg を単回皮下投与したときの PK、忍容性、安全性及び血清中補体 C3 を評価	非盲検、非無作為化、並行群間試験	ペグセタコプラン 270 mg（100 mg/mL）を計 2 回（1 回につき 1.35 mL）腹部に皮下投与	16 名 高度腎機能障害を有する被験者 対応する対照被験者	単回投与 試験参加期間：約 71 日間	完了 治験総括報告書 完全な報告書	評価資料 M5.3.3.3.1
安全性/PK 第 I 相	APL2-102[b] 日本 ブリッジング試験（102 試験）	健康被験者にペグセタコプランを単回漸増皮下投与したときの安全性、忍容性及び PK を評価	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回漸増投与試験	4 つのコホートにペグセタコプラン 180 mg、360 mg、720 mg 及び 1440 mg を単回皮下投与	20 名 日本人健康被験者	単回投与 試験参加期間：約 71 日間	完了 治験総括報告書 完全な報告書	評価資料 M5.3.3.3.2

試験の種類	試験名	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬、投与方法、投与経路	被験者数 対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類	評価資料 /参考資料 添付資料番号
有効性/安全性 第 III 相	APL2-302 [b] （PEGASUS） （302 試験）	エクリズマブを投与してもヘモグロビン濃度が 10.5 g/dL 未満の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象にエクリズマブと比較したペグセタコプランの有効性及び安全性の確立	前向き、無作為化、多施設共同、非盲検、実薬対照試験	ペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回皮下投与（3 日毎に増量可能） 又は試験前の用量のエクリズマブ	80 名 発作性夜間ヘモグロビン尿症患者 ペグセタコプラン：41 名 エクリズマブ：39 名	導入期間：4 週間 無作為化投与期間：16 週間 非盲検投与期間：32 週間 試験参加期間：約 72 週間	無作為化投与期間完了/ 治験総括報告書（16 週中間報告書） 完全な報告書 非盲検投与期間完了/ 治験総括報告書（48 週最終報告書） 完全な報告書 日本人部分集団報告書（48 週最終報告書） 完全な報告書	評価資料 M5.3.5.1.1-1 M5.3.5.1.1-2 M5.3.5.1.1-3
安全性/有効性/PK 第 II2a 相	APL2-202 （PALOMINO） （202 試験）	エクリズマブによる治療歴のない発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象にペグセタコプラン反復漸増皮下投与の安全性、忍容性、有効性及び PK を評価	非盲検、無作為化、反復漸増投与試験	ペグセタコプラン 270～360 mg/day で皮下投与	4 名 発作性夜間ヘモグロビン尿症患者	最長 1 年間 試験参加期間：約 444 日間	完了 治験総括報告書 完全な報告書	評価資料 M5.3.5.2.1

試験の種類	試験名	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬、投与方法、投与経路	被験者数 対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類	評価資料 /参考資料 添付資料番号
安全性/有効性/PK 第 Ib 相	APL2-CP-PNH-204（PADDOCK）（204 試験）	エクリズマブによる治療歴のない発作性夜間ヘモグロビン尿症患者にペグセタコプランを反復漸増皮下投与したときの安全性、忍容性、予備的有効性及び PK を評価	非盲検、反復漸増投与試験	コホート 1： ペグセタコプラン 180 mg/day 皮下投与 コホート 2： ペグセタコプラン 270 mg/day 又は 360 mg/day 皮下投与	延べ 23 名（実数 22 名） 発作性夜間ヘモグロビン尿症患者	コホート 1：4 週間 コホート 2：最長 1 年間 試験参加期間：約 395 日間	完了 治験総括報告書 完全な報告書	評価資料 M5.3.5.2.2
有効性/安全性 第 III 相	APL2-308（PRINCE）（308 試験）	補体阻害薬による治療を受けていない発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象にペグセタコプランの有効性、安全性及び忍容性を評価	無作為化、非盲検、標準治療対照試験	ペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回又はペグセタコプラン 1080 mg を 3 日毎 標準治療対照（補体阻害薬治療を除く）	53 名 発作性夜間ヘモグロビン尿症患者	26 週間 試験参加期間：約 38 週間	完了 治験総括報告書 完全な報告書	参考資料 M5.3.5.4.1
有効性/安全性 第 III 相	APL2-307 [b]（307 試験）	発作性夜間ヘモグロビン尿症の治療におけるペグセタコプランの長期的な安全性及び有効性を評価	発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした治験（APL-CP0514 試験、APL2-202 試験、APL2-204 試験、APL2-302 試験及び APL2-308 試験）に参加した患者に、ペグセタコプラン投与を継続する非盲検、非無作為化、継続試験	ペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回又はペグセタコプラン 1080 mg を 3 日毎	計画：160 名 発作性夜間ヘモグロビン尿症患者 先行する発作性夜間ヘモグロビン尿症のペグセタコプラン試験を完了した被験者のみ、継続試験に組み入れることができる。 本試験の被験者数が先行する発作性夜間ヘモグロビン尿症のペグセタコプラン試験を完了した被験者の総数を超えることはない。	4 年間又は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開発プログラムの終了まで	継続 治験実施計画書 [c]	参考資料 M5.3.5.4.2

略語：LFD = 低頻度投与、PD = 薬力学、PK = 薬物動態、SAD = 単回漸増投与

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

b) 日本人が参加した試験

c) 治験総括報告書未作成。申請後の安全性報告で対応予定。

2.7.4.8.2　死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者の一覧

表 2.7.4-45　死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（APL2-302 試験、16 週）

Listing 1　All Adverse Events for Subjects with Serious Adverse Events or Death in study APL2-302 W16

Study/ Treatment/ Subject ID	Race/ Sex/ Age	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Onset Date Time (Study Day)/ End DateTime (Study Day) or Ongoing	Treatment Period [1]/ Treatment Phase/ Treatment Emergent/ Seriousness/ Severity	Relationship to APL2/ Eculizumab/ Infusion	Event Duration (Days)	Outcome/ Action Taken with APL2/ Eculizumab
APL-302/ [redacted]	WHITE/ Female/ [redacted]	血液およびリンパ系障害/ 汎血球減少症/ Pancytopenia	20[redacted] (194)/ 20[redacted] (221)	OL/ APL-2 1080 mg/ Yes/ SERIOUS/ MILD	Not Related/ Not Related/ Unlikely Related	28	RECOVERED/RESOLVED/ DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE
APL-302/ [redacted]	WHITE/ Female/ [redacted]	血液およびリンパ系障害/ 血球減少症/ Cytopenias	20[redacted] (217)/ 20[redacted] (221)	FU/ APL-2 1080 mg/ Yes/ SERIOUS/ MODERATE	Unlikely Related/ Unlikely Related/ Unlikely Related	5	RECOVERED/RESOLVED/ DRUG INTERRUPTED/ DRUG INTERRUPTED
APL-302/ [redacted]	WHITE/ Female/ [redacted]	胃腸障害/ 腹痛/ Abdominal Pain	20[redacted] (217)/ 20[redacted] (221)	FU/ APL-2 1080 mg/ Yes/ SERIOUS/ MODERATE	Unlikely Related/ Unlikely Related/ Unlikely Related	5	RECOVERED/RESOLVED/ DRUG INTERRUPTED/ DRUG INTERRUPTED
APL-302/ [redacted]	WHITE/ Female/ [redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻出血/ Epistaxis	20[redacted] (217)/ 20[redacted] (221)	FU/ APL-2 1080 mg/ Yes/ SERIOUS/ MODERATE	Unlikely Related/ Unlikely Related/ Unlikely Related	5	RECOVERED/RESOLVED/ DRUG INTERRUPTED/ DRUG INTERRUPTED
APL-302/ [redacted]	WHITE/ Female/ [redacted]	血液およびリンパ系障害/ 溶血/ Breakthrough Hemolysis	20[redacted] (106)/ 20[redacted] (140)	RCP/ APL-2 1080 mg/ Yes/ SERIOUS/ SEVERE	Not Related/ Not Related/ Not Related	35	RECOVERED/RESOLVED/ DOSE INCREASED/ NOT APPLICABLE
APL-302/ [redacted]	WHITE/ Male/ [redacted]	血液およびリンパ系障害/ 溶血/ Breakthrough Hemolysis	20[redacted] (47)/ 20[redacted] (53)	RCP/ APL-2 1080 mg/ Yes/ SERIOUS/ SEVERE	Not Related/ Not Related/ Not Related	7	RECOVERED/RESOLVED/ DRUG WITHDRAWN/ NOT APPLICABLE

Listing 1　All Adverse Events for Subjects with Serious Adverse Events or Death in study APL2-302 W16

Study/ Treatment/ Subject ID	Race/ Sex/ Age	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Onset Date Time (Study Day)/ End DateTime (Study Day) or Ongoing	Treatment Period [1]/ Treatment Phase/ Treatment Emergent/ Seriousness/ Severity	Relationship to APL2/ Eculizumab/ Infusion	Event Duration (Days)	Outcome/ Action Taken with APL2/ Eculizumab
APL-302/ [redacted]	WHITE/ Male/ [redacted]	神経系障害/ 顔面麻痺/ Bell's Palsy	20[redacted] (57)/ 20[redacted] (85)	RCP/ APL-2 1080 mg/ Yes/ SERIOUS/ MODERATE	Possibly Related/ Not Related/ Unlikely Related	29	RECOVERED/RESOLVED/ DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE
APL-302/ [redacted]	WHITE/ Female/ [redacted]	血液およびリンパ系障害/ 溶血性貧血/ acute hemolytic anemia	20[redacted] (11)/ 20[redacted] (13)	RCP/ Eculizumab/ Yes/ SERIOUS/ SEVERE	Not Related/ Not Related/ Not Related	3	RECOVERED/RESOLVED/ NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED
APL-302/ [redacted]	WHITE/ Male/ [redacted]	血液およびリンパ系障害/ 貧血/ Anemia	20[redacted]T06:44 (19)/ 20[redacted] (21)	RCP/ Eculizumab/ Yes/ SERIOUS/ MODERATE	Not Related/ Not Related/ Not Related	3	RECOVERED/RESOLVED/ NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED
APL-302/ [redacted]	WHITE/ Male/ [redacted]	感染症および寄生虫症/ 肺炎/ pneumonia	20[redacted] (-46)/ 20[redacted] (-41)	SCR/ No/ SERIOUS/ MODERATE	Not Related/ Not Related/ Not Related	6	RECOVERED/RESOLVED/ NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE
APL-302/ [redacted]	ASIAN Japanese/ Female/ [redacted]	感染症および寄生虫症/ ウイルス性上気道感染/ Common cold	20[redacted]T21:00 (14)/ 20[redacted] (23)	RCP/ APL-2 1080 mg and Eculizumab/ Yes/ SERIOUS/ MILD	Not Related/ Not Related/ Not Related	10	RECOVERED/RESOLVED/ NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED
APL-302/ [redacted]	ASIAN Japanese/ Female/ [redacted]	感染症および寄生虫症/ 細菌感染/ Bacterial infection NOS	20[redacted]T20:00 (90)/ 20[redacted] (112)	RCP/ APL-2 1080 mg/ Yes/ SERIOUS/ MILD	Not Related/ Not Related/ Not Related	23	RECOVERED/RESOLVED/ DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE

Listing 1　All Adverse Events for Subjects with Serious Adverse Events or Death in study APL2-302 W16

Study/ Treatment/ Subject ID	Race/ Sex/ Age	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Onset Date Time (Study Day)/ End DateTime (Study Day) or Ongoing	Treatment Period [1]/ Treatment Phase/ Treatment Emergent/ Seriousness/ Severity	Relationship to APL2/ Eculizumab/ Infusion	Event Duration (Days)	Outcome/ Action Taken with APL2/ Eculizumab
APL-302/ [redacted]	ASIAN Japanese/ Female/ [redacted]	血液およびリンパ系障害/ 溶血性貧血/ Acute hemolytic attack	20[redacted] (13)/ 20[redacted] (29)	RCP/ APL-2 1080 mg and Eculizumab/ Yes/ SERIOUS/ SEVERE	Not Related/ Not Related/ Not Related	17	RECOVERED/RESOLVED/ NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED
APL-302/ [redacted]	ASIAN Japanese/ Male/ [redacted]	血液およびリンパ系障害/ 貧血/ Deterioration of anemia	20[redacted] (15)/ 20[redacted] (155)	RCP/ Eculizumab/ Yes/ SERIOUS/ SEVERE	Unlikely Related/ Unlikely Related/ Not Related	141	RECOVERED/RESOLVED/ NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED
APL-302/ [redacted]	BLACK OR AFRICAN AMERICAN/ Male/ [redacted]	感染症および寄生虫症/ 敗血症/ Sepsis	20[redacted]T14:15 (-22)/ 20[redacted] (-15)	RI/ APL-2 1080 mg and Eculizumab/ Yes/ SERIOUS/ SEVERE	Possibly Related/ Possibly Related/ Not Related	8	RECOVERED/RESOLVED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED
APL-302/ [redacted]	WHITE/ Male/ [redacted]	一般・全身障害および投与部位の状態/ 発熱/ Fever	20[redacted] (34)/ 20[redacted] (57)	RCP/ APL-2 1080 mg/ Yes/ SERIOUS/ SEVERE	Not Related/ Not Related/ Not Related	24	RECOVERED/RESOLVED/ DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE
APL-302/ [redacted]	WHITE/ Female/ [redacted]	感染症および寄生虫症/ 胃腸炎/ gaastroenteritis	20[redacted]T00:00 (91)/ 20[redacted]T10:00 (93)	RCP/ APL-2 1080 mg/ Yes/ SERIOUS/ SEVERE	Not Related/ Not Related/ Not Related	3	RECOVERED/RESOLVED/ DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE
APL-302/ [redacted]	WHITE/ Female/ [redacted]	心臓障害/ 心房細動/ atrial fibrillation	20[redacted] (108)/ 20[redacted] (108)	RCP/ APL-2 1080 mg/ Yes/ SERIOUS/ SEVERE	Unlikely Related/ Not Related/ Not Related	1	RECOVERED/RESOLVED/ DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE

Listing 1　All Adverse Events for Subjects with Serious Adverse Events or Death in study APL2-302 W16

Study/ Treatment/ Subject ID	Race/ Sex/ Age	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Onset Date Time (Study Day)/ End DateTime (Study Day) or Ongoing	Treatment Period [1]/ Treatment Phase/ Treatment Emergent/ Seriousness/ Severity	Relationship to APL2/ Eculizumab/ Infusion	Event Duration (Days)	Outcome/ Action Taken with APL2/ Eculizumab
APL-302/ [redacted]	/ Male/ [redacted]	血液およびリンパ系障害/ 溶血/ Hemolysis crisis	20[redacted] (64)/ 20[redacted] (82)	RCP/ Eculizumab/ Yes/ SERIOUS/ SEVERE	Not Related/ Not Related/ Not Related	19	RECOVERED/RESOLVED/ NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED
APL-302/ [redacted]	/ Male/ [redacted]	胃腸障害/ 腹痛/ Abdominal pain	20[redacted] (77)/ Ongoing	RCP/ Eculizumab/ Yes/ SERIOUS/ MILD	Not Related/ Not Related/ Not Related		NOT RECOVERED/NOT RESOLVED/ NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED
APL-302/ [redacted]	/ Male/ [redacted]	肝胆道系障害/ 肝細胞損傷/ hepatic cytolisis	20[redacted] (77)/ 20[redacted] (82)	RCP/ Eculizumab/ Yes/ SERIOUS/ MODERATE	Not Related/ Not Related/ Not Related	6	RECOVERED/RESOLVED/ NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED
APL-302/ [redacted]	/ Male/ [redacted]	肝胆道系障害/ 高ビリルビン血症/ hyperbilirubinemia	20[redacted] (77)/ 20[redacted] (82)	RCP/ Eculizumab/ Yes/ SERIOUS/ SEVERE	Not Related/ Not Related/ Not Related	6	RECOVERED/RESOLVED/ NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED
APL-302/ [redacted]	/ Male/ [redacted]	肝胆道系障害/ 黄疸/ icterus	20[redacted] (77)/ 20[redacted] (82)	RCP/ Eculizumab/ Yes/ SERIOUS/ SEVERE	Not Related/ Not Related/ Not Related	6	RECOVERED/RESOLVED/ NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED
APL-302/ [redacted]	/ Male/ [redacted]	肝胆道系障害/ 胆道仙痛/ Biliary colic	20[redacted] (78)/ 20[redacted] (78)	RCP/ Eculizumab/ Yes/ SERIOUS/ SEVERE	Not Related/ Not Related/ Not Related	1	RECOVERED/RESOLVED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED

Listing 1　All Adverse Events for Subjects with Serious Adverse Events or Death in study APL2-302 W16

Study/ Treatment/ Subject ID	Race/ Sex/ Age	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Onset Date Time (Study Day)/ End DateTime (Study Day) or Ongoing	Treatment Period [1]/ Treatment Phase/ Treatment Emergent/ Seriousness/ Severity	Relationship to APL2/ Eculizumab/ Infusion	Event Duration (Days)	Outcome/ Action Taken with APL2/ Eculizumab
APL-302/ [redacted]	/ Female/ [redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸困難/ Dyspnea	20[redacted] (45)/ 20[redacted] (46)	RCP/ APL-2 1080 mg/ Yes/ SERIOUS/ SEVERE	Not Related/ Not Related/ Not Related	2	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE/ DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE
APL-302/ [redacted]	/ Male/ [redacted]	一般・全身障害および投与部位の状態/ 高体温症/ hyperthermia	20[redacted]T12:00 (19)/ 20[redacted] (22)	RCP/ Eculizumab/ Yes/ SERIOUS/ MODERATE	Not Related/ Not Related/ Not Related	4	RECOVERED/RESOLVED/ NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED
APL-302/ [redacted]	/ Male/ [redacted]	一般・全身障害および投与部位の状態/ 発熱/ FEVER	20[redacted] (100)/ Ongoing	RCP/ Eculizumab/ Yes/ SERIOUS/ SEVERE	Possibly Related/ Possibly Related/ Not Related		NOT RECOVERED/NOT RESOLVED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED

Source: pmda_m274_l_sae_dth_302W16.SAS 2022-02-11T10:08:28 U103097.
[1] SCR=Screening Period, RI=Run-in Period, RCP=Randomized Controlled Period, OL=Open-label Period, FU=Follow-up Period
Study Day (day) is the number of days relative to date of randomization.

表 2.7.4-46　死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（APL2-302 試験、48 週）

Listing 1　All Adverse Events for Subjects with Serious Adverse Events or Death in study APL2-302 W48

Study/ Randomized Treatment/ Actual treatment	Subject/ Age/Sex/ Race	Study phase/ Onset Date/Time (Day)/ End Date/Time (Day)/ Duration	Latest Treatment/ Latest APL-2 Date/time/ Latest ECU Date/time	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Serious/ Treatment emergent	Severity	Relationship to APL2/ Eculizumab/ Infusion	Outcome/ Action Taken with APL2/ Eculizumab	Date of Death
APL-302 W48/ APL2/APL2	[redacted] /[redacted]/F/ White	SCR/ 20[redacted] (-7)/ 20[redacted] (249)/ 257	--/ --/ --	血液およびリンパ系障害/ 汎血球減少症/ Pancytopenia	Yes/No	SEVERE	Not Related / Not Related / Unlikely Related	RECOVERED/RESOLVED / DRUG WITHDRAWN / NOT APPLICABLE	
		FU/ 20[redacted] (245)/ 20[redacted] (249)/ 5	APL-2 1080 mg/ 20[redacted] T12:31/ 20[redacted] T10:44	胃腸障害/ 腹痛/ Abdominal Pain	Yes/Yes	MODERATE	Unlikely Related / Unlikely Related / Unlikely Related	RECOVERED/RESOLVED / DRUG INTERRUPTED / DRUG INTERRUPTED	
		FU/ 20[redacted] (245)/ 20[redacted] (249)/ 5	APL-2 1080 mg/ 20[redacted] T12:31/ 20[redacted] T10:44	血液およびリンパ系障害/ 血球減少症/ Cytopenias	Yes/Yes	MODERATE	Unlikely Related / Unlikely Related / Unlikely Related	RECOVERED/RESOLVED / DRUG INTERRUPTED / DRUG INTERRUPTED	
		FU/ 20[redacted] (245)/ 20[redacted] (249)/ 5	APL-2 1080 mg/ 20[redacted] T12:31/ 20[redacted] T10:44	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 鼻出血/ Epistaxis	Yes/Yes	MODERATE	Unlikely Related / Unlikely Related / Unlikely Related	RECOVERED/RESOLVED / DRUG INTERRUPTED / DRUG INTERRUPTED	
APL-302 W48/ APL2/APL2	[redacted] /[redacted]/F/ White	RCP/ 20[redacted] (134)/ 20[redacted] (168)/ 35	APL-2 1080 mg/ 20[redacted] T08:05/ 20[redacted] T10:27	血液およびリンパ系障害/ 溶血/ Breakthrough Hemolysis	Yes/Yes	SEVERE	Not Related / Not Related / Not Related	RECOVERED/RESOLVED / DOSE INCREASED / NOT APPLICABLE	

Listing 1 All Adverse Events for Subjects with Serious Adverse Events or Death in study APL2-302 W48

Study/ Randomized Treatment/ Actual treatment	Subject/ Age/Sex/ Race	Study phase/ Onset Date/Time (Day)/ End Date/Time (Day)/ Duration	Latest Treatment/ Latest APL-2 Date/time/ Latest ECU Date/time	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Serious/ Treatment emergent	Severity	Relationship to APL2/ Eculizumab/ Infusion	Outcome/ Action Taken with APL2/ Eculizumab	Date of Death
APL-302 W48/ APL2/APL2	[redacted] /[redacted]/M/ White	RCP/ 20[redacted] (75)/ 20[redacted] (81)/ 7	APL-2 1080 mg/ 20[redacted] T10:26/ 20[redacted]	血液およびリンパ系障害/ 溶血/ Breakthrough Hemolysis	Yes/Yes	SEVERE	Not Related / Not Related / Not Related	RECOVERED/RESOLVED / DRUG WITHDRAWN / NOT APPLICABLE	
APL-302 W48/ APL2/APL2	[redacted] /[redacted]/M/ White	RCP/ 20[redacted] (87)/ 20[redacted] (113)/ 27	APL-2 1080 mg/ 20[redacted] T10:12/ 20[redacted]	神経系障害/ 顔面麻痺/ Bell's Palsy	Yes/Yes	MODERATE	Possibly Related / Not Related / Unlikely Related	RECOVERED/RESOLVED / DRUG INTERRUPTED / NOT APPLICABLE	
APL-302 W48/ ECU/ECU	[redacted] /[redacted]/F/ White	RCP/ 20[redacted] (39)/ 20[redacted] (41)/ 3	Eculizumab/ 20[redacted] T11:47/ 20[redacted] T09:54	血液およびリンパ系障害/ 溶血性貧血/ acute hemolytic anemia	Yes/Yes	SEVERE	Not Related / Not Related / Not Related	RECOVERED/RESOLVED / NOT APPLICABLE / DOSE NOT CHANGED	
APL-302 W48/ ECU/ECU	[redacted] /[redacted]/M/ White	RCP/ 20[redacted] T06:44 (46)/ 20[redacted] (48)/ 3	Eculizumab/ 20[redacted] T09:35/ 20[redacted] T11:50	血液およびリンパ系障害/ 貧血/ Anemia	Yes/Yes	MODERATE	Not Related / Not Related / Not Related	RECOVERED/RESOLVED / NOT APPLICABLE / DOSE NOT CHANGED	
APL-302 W48/ APL2/APL2	[redacted] /[redacted]/M/ White	OLA/ 20[redacted] T17:00 (309)/ -- (--)/	APL-2 1080 mg/ 20[redacted] T10:17/ 20[redacted] T12:00	血液およびリンパ系障害/ 血小板減少症/ Thrombocytopenia	Yes/Yes	SEVERE	Not Related / Not Applicable / Not Related	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED / DOSE NOT CHANGED / NOT APPLICABLE	
APL-302 W48/ ECU/ECU	[redacted] /[redacted]/M/ White	SCR/ 20[redacted] (-19)/ 20[redacted] (-14)/ 6	--/ --/ --	感染症および寄生虫症/ 肺炎/ pneumonia	Yes/No	MODERATE	Not Related / Not Related / Not Related	RECOVERED/RESOLVED / NOT APPLICABLE / NOT APPLICABLE	

Listing 1　All Adverse Events for Subjects with Serious Adverse Events or Death in study APL2-302 W48

Study/ Randomized Treatment/ Actual treatment	Subject/ Age/Sex/ Race	Study phase/ Onset Date/Time (Day)/ End Date/Time (Day)/ Duration	Latest Treatment/ Latest APL-2 Date/time/ Latest ECU Date/time	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Serious/ Treatment emergent	Severity	Relationship to APL2/ Eculizumab/ Infusion	Outcome/ Action Taken with APL2/ Eculizumab	Date of Death
		OLA/ 20[redacted] (274)/ 20[redacted] (278)/ 5	APL-2 1080 mg/ 20[redacted] T09:00/ 20[redacted] T09:25	胃腸障害/ 小腸閉塞/ Ileal obstruction	Yes/Yes	MODERATE	Not Related / Not Applicable / Not Related	RECOVERED/RESOLVED / DOSE NOT CHANGED / NOT APPLICABLE	
		OLA/ 20[redacted] (358)/ -- (--)/	APL-2 1080 mg/ 20[redacted] T08:55/ 20[redacted] T09:25	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）/ 急性骨髄性白血病/ Acute Myeloid Leukaemia	Yes/Yes	SEVERE	Not Related / Not Applicable / Not Related	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED / DRUG WITHDRAWN / NOT APPLICABLE	
APL-302 W48/ ECU/ECU	[redacted] /[redacted]/F/ Other	OLA/ 20[redacted] (213)/ 20[redacted] (216)/ 4	APL-2 1080 mg/ 20[redacted] T10:25/ 20[redacted]	感染症および寄生虫症/ 憩室炎/ Diverticulitis	Yes/Yes	MODERATE	Not Related / Not Applicable / Not Related	RECOVERED/RESOLVED / DOSE NOT CHANGED / NOT APPLICABLE	
APL-302 W48/ ECU/ECU	[redacted] /[redacted]/F/ Asian (Japanese)	RCP/ 20[redacted] T21:00 (42)/ 20[redacted] (51)/ 10	APL-2 1080 mg and Eculizumab/ 20[redacted] T12:00/ 20[redacted] T14:38	感染症および寄生虫症/ 上咽頭炎/ Common cold	Yes/Yes	MILD	Not Related / Not Related / Not Related	RECOVERED/RESOLVED / NOT APPLICABLE / DOSE NOT CHANGED	
		OLA/ 20[redacted] T08:00 (211)/ 20[redacted] T15:00 (220)/ 10	APL-2 1080 mg/ 20[redacted] T21:25/ 20[redacted] T11:48	感染症および寄生虫症/ 胃腸炎/ infectious gastroenteritis	Yes/Yes	MODERATE	Not Related / Not Applicable / Not Related	RECOVERED/RESOLVED / DRUG INTERRUPTED / NOT APPLICABLE	

Listing 1　All Adverse Events for Subjects with Serious Adverse Events or Death in study APL2-302 W48

Study/ Randomized Treatment/ Actual treatment	Subject/ Age/Sex/ Race	Study phase/ Onset Date/Time (Day)/ End Date/Time (Day)/ Duration	Latest Treatment/ Latest APL-2 Date/time/ Latest ECU Date/time	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Serious/ Treatment emergent	Severity	Relationship to APL2/ Eculizumab/ Infusion	Outcome/ Action Taken with APL2/ Eculizumab	Date of Death
APL-302 W48/ APL2/APL2	[redacted] /[redacted]/F/ Asian (Japanese)	RCP/ 20[redacted]T20:00 (118)/ 20[redacted] (140)/ 23	APL-2 1080 mg/ 20[redacted] T09:04/ 20[redacted] T14:23	感染症および寄生虫症/ 細菌感染/ Bacterial infection NOS	Yes/Yes	MILD	Not Related / Not Related / Not Related	RECOVERED/RESOLVED / DOSE NOT CHANGED / NOT APPLICABLE	
APL-302 W48/ ECU/ECU	[redacted] /[redacted]/F/ Asian (Japanese)	RCP/ 20[redacted] (42)/ 20[redacted] (57)/ 16	APL-2 1080 mg and Eculizumab/ 20[redacted] T09:05/ 20[redacted] T14:30	血液およびリンパ系障害/ 溶血/ Acute Hemolysis	Yes/Yes	SEVERE	Not Related / Not Related / Not Related	RECOVERED/RESOLVED / NOT APPLICABLE / DOSE NOT CHANGED	
APL-302 W48/ ECU/ECU	[redacted] /[redacted]/M/ Asian (Japanese)	RCP/ 20[redacted] (48)/ 20[redacted] (183)/ 136	Eculizumab/ 20[redacted] T10:02/ 20[redacted] T12:11	血液およびリンパ系障害/ 貧血/ Deterioration of anemia	Yes/Yes	SEVERE	Unlikely Related / Unlikely Related / Not Related	RECOVERED/RESOLVED / NOT APPLICABLE / DOSE NOT CHANGED	
APL-302 W48/ ECU/ECU	[redacted] /[redacted]/F/ White	OLA/ 20[redacted] (220)/ 20[redacted] (227)/ 8	APL-2 1080 mg/ 20[redacted] T09:14/ 20[redacted] T11:30	血液およびリンパ系障害/ 溶血/ Breakthrough 溶血	Yes/Yes	SEVERE	Unlikely Related / Not Applicable / Not Related	RECOVERED/RESOLVED / DOSE INCREASED / NOT APPLICABLE	
APL-302 W48/ ECU/ECU	[redacted] /[redacted]/M/ White	OLR/ 20[redacted] (156)/ 20[redacted] (158)/ 3	APL-2 1080 mg and Eculizumab/ 20[redacted] T09:25/ 20[redacted] T12:00	感染症および寄生虫症/ 敗血症/ Sepsis of unknown cause	Yes/Yes	SEVERE	Not Related / Not Related / Not Related	RECOVERED/RESOLVED / DOSE NOT CHANGED / DOSE NOT CHANGED	

Listing 1　All Adverse Events for Subjects with Serious Adverse Events or Death in study APL2-302 W48

Study/ Randomized Treatment/ Actual treatment	Subject/ Age/Sex/ Race	Study phase/ Onset Date/Time (Day)/ End Date/Time (Day)/ Duration	Latest Treatment/ Latest APL-2 Date/time/ Latest ECU Date/time	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Serious/ Treatment emergent	Severity	Relationship to APL2/ Eculizumab/ Infusion	Outcome/ Action Taken with APL2/ Eculizumab	Date of Death
APL-302 W48/ APL2/APL2	[redacted] /[redacted]/M/ Black or African American	RI/ 20[redacted]T14:15 (7)/ 20[redacted] (14)/ 8	APL-2 1080 mg and Eculizumab/ 20[redacted] T08:17/ 20[redacted] T14:30	感染症および寄生虫症/ 敗血症/ Sepsis	Yes/Yes	SEVERE	Possibly Related / Unlikely Related / Not Related	RECOVERED/RESOLVED / DOSE NOT CHANGED / DOSE NOT CHANGED	
APL-302 W48/ APL2/APL2	[redacted] /[redacted]/M/ White	RCP/ 20[redacted] (62)/ 20[redacted] (75)/ 14	APL-2 1080 mg/ 20[redacted] T08:00/ 20[redacted] T12:45	一般・全身障害および投与部位の状態/ 発熱/ Fever	Yes/Yes	SEVERE	Not Related / Not Related / Not Related	RECOVERED/RESOLVED / DOSE NOT CHANGED / NOT APPLICABLE	
		OLA/ 20[redacted] (296)/ 20[redacted] (323)/ 28	APL-2 1080 mg and Eculizumab/ 20[redacted] T07:18/ 20[redacted] T14:52	感染症および寄生虫症/ 敗血症/ Sepsis	Yes/Yes	SEVERE	Not Related / Not Applicable / Not Related	RECOVERED/RESOLVED / DRUG WITHDRAWN / DOSE INCREASED	
		OLA/ 20[redacted] (306)/ 20[redacted] (390)/ 85	APL-2 1080 mg and Eculizumab/ 20[redacted] / 20[redacted]	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）/ びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫/ Diffuse Large B-Cell Lymphoma	Yes/Yes	SEVERE	Not Related / Not Applicable / Not Related	RECOVERED/RESOLVED / DRUG WITHDRAWN / DOSE INCREASED	

Listing 1　All Adverse Events for Subjects with Serious Adverse Events or Death in study APL2-302 W48

Study/ Randomized Treatment/ Actual treatment	Subject/ Age/Sex/ Race	Study phase/ Onset Date/Time (Day)/ End Date/Time (Day)/ Duration	Latest Treatment/ Latest APL-2 Date/time/ Latest ECU Date/time	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term	Serious/ Treatment emergent	Severity	Relationship to APL2/ Eculizumab/ Infusion	Outcome/ Action Taken with APL2/ Eculizumab	Date of Death
		OLA/ 20[redacted] (313)/ 20[redacted] (319)/ 7	APL-2 1080 mg and Eculizumab/ 20[redacted]/ 20[redacted] T11:43	血管障害/ 深部静脈血栓症/ Deep Vein Thrombosis	Yes/Yes	SEVERE	Not Related / Not Applicable / Not Related	RECOVERED/RESOLVED / NOT APPLICABLE / NOT APPLICABLE	
APL-302 W48/ ECU/ECU	[redacted]/M/ White	OLA/ 20[redacted] (346)/ -- (--)/	APL-2 1080 mg/ 20[redacted] T08:20/ 20[redacted] T12:30	血液およびリンパ系障害/ 溶血/ breakthrough hemolysis	Yes/Yes	SEVERE	Not Related / Not Applicable / Not Related	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED / DOSE INCREASED / NOT APPLICABLE	
APL-302 W48/ APL2/APL2	[redacted]/F/ White	OLA/ 20[redacted] (237)/ 20[redacted] (239)/ 3	APL-2 1080 mg/ 20[redacted] T08:12/ 20[redacted] T10:40	生殖系および乳房障害/ 卵巣嚢胞/ abdominal cystic structure, ovary as origin	Yes/Yes	MODERATE	Not Related / Not Applicable / Not Related	RECOVERED/RESOLVED / DOSE NOT CHANGED / NOT APPLICABLE	
APL-302 W48/ APL2/APL2	[redacted]/F/ White	RCP/ 20[redacted] T00:00 (119)/ 20[redacted] T10:00 (121)/ 3	APL-2 1080 mg/ 20[redacted] T10:10/ 20[redacted] T10:31	感染症および寄生虫症/ 胃腸炎/ gaastroenteritis	Yes/Yes	SEVERE	Not Related / Not Related / Not Related	RECOVERED/RESOLVED / DOSE NOT CHANGED / NOT APPLICABLE	
		RCP/ 20[redacted] (136)/ 20[redacted] (136)/ 1	APL-2 1080 mg/ 20[redacted] T08:36/ 20[redacted] T10:31	心臓障害/ 心房細動/ atrial fibrillation	Yes/Yes	SEVERE	Unlikely Related / Not Related / Not Related	RECOVERED/RESOLVED / DOSE NOT CHANGED / NOT APPLICABLE	