目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 8
2.7.6.1　試験一覧 9
2.7.6.2　外国人健康被験者を対象とした APL-CP1014 試験（添付資料番号 : 5.3.3.1.1、評価資料） 16
2.7.6.3　外国人健康被験者を対象とした APL2-CP-HV-401 試験（添付資料番号 : 5.3.3.1.2、評価資料） 30
2.7.6.4　外国人健康被験者を対象とした APL-CP0713-1 試験（添付資料番号 : 5.3.3.1.3、評価資料） 46
2.7.6.5　外国人健康被験者を対象とした APL2-101 試験（添付資料番号 : 5.3.3.1.4、評価資料） 61
2.7.6.6　外国人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした APL-CP0514 試験（添付資料番号 : 5.3.3.2.1、評価資料） 94
2.7.6.7　外国人高度腎機能障害を有する被験者を対象とした APL2-CP-PV-205 試験（添付資料番号 : 5.3.3.3.1、評価資料） 158
2.7.6.8　日本人健康被験者を対象とした APL2-102 試験（添付資料番号 : 5.3.3.3.2、評価資料） 172
2.7.6.9　外国人及び日本人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（添付資料番号 : 5.3.5.1.1、評価資料） 183
2.7.6.9.1　16 週の結果（添付資料番号 : 5.3.5.1.1-1 及び 5.3.5.1.1-3） 183
2.7.6.9.2　48 週の結果（添付資料番号 : 5.3.5.1.1-2 及び 5.3.5.1.1-3） 262
2.7.6.10　外国人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした APL2-202 試験（添付資料番号 : 5.3.5.2.1、評価資料） 446
2.7.6.11　外国人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした APL2-CP-PNH-204 試験（添付資料番号 : 5.3.5.2.2、評価資料） 472
2.7.6.12　外国人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした APL2-308 試験（添付資料番号 : 5.3.5.4.1、参考資料） 543

表目次

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧 9
表 2.7.6.2-1　被験者の内訳（安全性解析対象集団） 21
表 2.7.6.2-2　治験薬投与下で発現した有害事象の概要（安全性解析対象集団） 22
表 2.7.6.3-1　被験者の内訳（スクリーニング集団） 36
表 2.7.6.3-2　治験薬投与下で発現した有害事象の概要（安全性解析対象集団） 39
表 2.7.6.4-1　被験者の内訳（安全性解析対象集団） 51
表 2.7.6.4-2　治験薬投与下で発現した有害事象の概要（安全性解析対象集団） 52
表 2.7.6.5-1　被験者の内訳（ITT） 68

表 2.7.6.5-2　治験薬投与下で発現した有害事象及び注射部位反応の発現件数、並びに投与回数（安全性解析対象集団）.....72
表 2.7.6.6-1　被験者の内訳（安全性解析対象集団）.....101
表 2.7.6.7-1　ペグセタコプランの薬物動態パラメータの幾何平均値（コホート別、PK 解析対象集団）.....164
表 2.7.6.7-2　ペグセタコプランの薬物動態パラメータの共分散分析結果（コホート間、PK 解析対象集団）.....165
表 2.7.6.8-1　被験者の内訳（安全性解析対象集団）.....177
表 2.7.6.8-2　最高血清中薬物濃度、及び時間 0 から無限時間までの濃度－時間曲線下面積（PK 解析対象集団）（APL2-102 試験及び APL-CP0713-1 試験）.....179
表 2.7.6.9-1　被験者の内訳（安全性解析対象集団）.....192
表 2.7.6.9-2　主要な有効性解析結果：Week 16 までのヘモグロビン値のベースラインからの変化量の群間差（無作為化投与期間、ITT、MMRM モデル、輸血による打ち切り）.....194
表 2.7.6.10-1　被験者の内訳（スクリーニング集団）.....454
表 2.7.6.10-2　治験薬投与下で発現した有害事象の概要（安全性解析対象集団）.....457
表 2.7.6.11-1　被験者の内訳（スクリーニング集団）.....479
表 2.7.6.11-2　治験パートごとの被験者の内訳（ITT）.....480
表 2.7.6.11-3　ヘモグロビン値の平均値及びベースラインからの変化量（コホート 2、ITT）.....482
表 2.7.6.11-4　ハプトグロビン値の平均値及びベースラインからの変化量(コホート 2､ITT）.....483
表 2.7.6.11-5　LDH 値の平均値及びベースラインからの変化量（コホート 2、ITT）.....484
表 2.7.6.11-6　治験薬投与下で発現した有害事象の概要（安全性解析対象集団）.....486

図目次

図 2.7.6.6-1　治験デザイン.....96
図 2.7.6.7-1　治験デザイン.....160
図 2.7.6.9-1　治験デザイン.....185
図 2.7.6.9-2　重要な副次評価項目の解析結果：Week 16 時点の輸血回避割合、網赤血球数、LDH 値、FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化のフォレストプロット（無作為化投与期間、ITT）.....196
図 2.7.6.9-3　治験デザイン.....264
図 2.7.6.9-4　全治験期間のヘモグロビン値のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差、ITT）.....271
図 2.7.6.10-1　治験デザイン.....448
図 2.7.6.11-1　治験デザイン.....474

図 2.7.6.12-1　治験デザイン 544
図 2.7.6.12-2　被験者の内訳（安全性解析対象集団） 554

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
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AP50	alternative complement pathway hemolytic activity	代替経路補体活性
APL-2	pegcetacoplan	ペグセタコプラン
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the drug concentration-time curve	濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-24}	area under the drug concentration-time curve during 24 hours	（投与から）24 時間後までの濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the drug concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration	時間 0 から最終定量可能時間までの濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-inf}	area under the drug concentration-time curve from time 0 to infinity	時間 0 から無限時間までの濃度–時間曲線下面積
AUC_{365}	area under the serum concentration versus time curve from time 0 (predose on Day 1) to the concentration recorded on Day 365	時間 0（Day 1 の投与前）から Day 365 までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{tau}	area under the serum drug concentration-time curve over the dosing interval	投与間隔の血清中濃度–時間曲線下面積
AUC_{total}	area under the serum concentration versus time curve from time 0 (predose on Day 1) to the last measurable concentration (t) at the end of the study	時間 0（Day 1 の投与前）から本治験終了時の最終測定可能時間（t）までの濃度-時間曲線下面積
BLQ	below the limit of quantification	定量下限未満
BMI	body mass index	体格指数
BOCF	baseline observation carried forward	－
C3	complement component 3	補体 C3
C5	complement component 5	補体 C5
$C_{av,week}$	average observed serum concentration over Days 22 through 29 (encompassing the final dosing week)	（最終投与の週を含む、）Day 22～29 の血清中薬物濃度の平均値
CH50	total hemolytic complement activity assay	総溶血補体価
C_{last}	last quantifiable concentration at tlast	最終定量可能時点の血清中薬物濃度
CL_{CR}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス

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）
CL/F	apparent (total body) clearance	見かけの（全身）クリアランス
CL_{ss}/F	apparent total body clearance after extravascular administration	血管外投与後の見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum serum concentration	最高血清中薬物濃度
$C_{max,week}$	maximum observed serum concentration over Days 22 through 29 (encompassing the final dosing week)	（最終投与の週を含む、）Day 22～29 の血清中薬物濃度の最高値
C_{min}	minimum serum concentration	最低血清中薬物濃度
$C_{min,week}$	minimum observed serum concentration over Days 22 through 29 (encompassing the final dosing week)	（最終投与の週を含む、）Day 22～29 の血清中薬物濃度の最低値
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
C_{ssav}	average steady-state concentration	平均定常状態濃度
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTD	common technical document	－
$C_{trough,max,total}$	maximum observed predose serum concentration	投与前の血清中薬物濃度の最高値
$C_{trough,max}$	maximum pre-dose serum concentration over the multiple dosing phase	反復投与期間での投与前の血清中薬物濃度の最高値
$C_{trough,max,365}$	maximum observed predose serum concentration up to Day 365	Day 365 までの投与前の血清中薬物濃度の最高値
EBV	Epstein-Barr virus	エプスタイン・バーウイルス
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	－
EOS	end of study	試験終了時
ER	emergency room	緊急治療室
ERCP	endoscopic retrograde cholangiopancreatography	内視鏡的逆行性胆道膵管撮影
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue	慢性疾患治療の機能的評価の疲労評価基準
FLAER	fluorescein-labeled proaerolysin	フルオレセイン標識プロアエロリジン
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
IFN	interferon	インターフェロン
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	interleukin	インターロイキン
INR	international normalized ratio	国際標準比

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）
ITT	intent-to-treat set	Intent-to-treat 解析対象集団
k_{el}	terminal elimination rate constant	消失速度定数
LASA	Linear Analog Scale Assessment	直線アナログスケール評価
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLN	lower limit of normal	基準値下限
LOCF	last observation carried forward	－
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	modified ITT set	改変 ITT 解析対象集団
MMRM	mixed effect model for repeated measures	反復測定による混合効果モデル
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	pharmacodynamic	薬力学
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PET	positron-emission tomography	陽電子放出断層撮影
PICC	peripherally-inserted central catheter	末梢挿入型中心静脈カテーテル
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PKPP	PK per-protocol set	治験実施計画書に適合した PK 解析対象集団
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PPS	per-protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	preferred term	基本語
QLQ-C30	European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Core 30 Scale	European Organisation for Research and Treatment of Cancer の生活の質質問票（30 項目）による Core 30 基準
QOL	quality of life	生活の質
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett’s formula	Bazett 補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s formula	Fridericia 補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
R-CHOP	－	rituximab、cyclophosphamide、hydroxydaunorubicin、oncovin 及び prednisolone
SAS®	Statistical Analysis Software	－
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	(terminal elimination) half-life	（終末相の）消失半減期
TEAE	treatment emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
t_{max}	time to maximum concentration	最高濃度到達時間
T_{reg}	regulatory T cell	制御性 T 細胞
ULN	upper limit of normal	基準値上限

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）
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
V_z/F	apparent total volume of distribution	見かけの分布容積

2.7.6　個々の試験のまとめ

本申請データパッケージに含めた臨床試験一覧を表 2.7.6.1-1 に示した。本申請に用いた完了した臨床試験 11 試験の計画及び結果の概要を第 2.7.6.2 項～第 2.7.6.12 項に示した。

本申請に用いた臨床試験では、治験実施計画書ごとに異なる有害事象の因果関係判定基準が用いられたため、本 CTD では definitely related、likely to be related、probably related、possibly related 又は not reported（unknown）と判定された事象を「関連あり」、unlikely to be related 又は not related（unrelated）を「関連なし」として記載し、「関連あり」の有害事象を発現した被験者数及び割合を治験薬と因果関係のある治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）として試験ごとに集計した。

なお、本治験で発現が危惧された溶血発作を、ブレイクスルー溶血（breakthrough hemolysis）として治験実施計画書内に判定基準を定義し、本 CTD の有害事象の要約では ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の基本語（PT）に従い溶血として集計した。

2.7.6.1　試験一覧

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧

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 回皮下注射 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 回皮下注射 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 回皮下注射 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 回皮下注射	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注射 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注射 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注射 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注射	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注射 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注射 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注射 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注射 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注射 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注射	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 又はプラセボをシリンジポンプ（Crono Super PID）及び Neria 注入セットを用いて 1 日 1 回皮下注入 コホート 2： ペグセタコプラン 1300 mg 又はプラセボをシリンジポンプ（FreedomEdge pump）及び Precision Flow Rate チュービングセットを用いて週 2 回皮下注入 コホート 3： ペグセタコプラン 2600 mg 又はプラセボをシリンジポンプ（FreedomEdge pump）及び Precision Flow Rate チュービングセットを用いて週 1 回皮下注入 コホート 4： ペグセタコプラン 1080 mg をシリンジポンプ（FreedomEdge pump）及び Precision Flow Rate チュービングセットを用いて週 2 回皮下注入 コホート 5： ペグセタコプラン 1080 mg をシリンジポンプ（携帯型持続注入器）を用いて週 2 回皮下注入	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 を単回皮下注射（Day 1）、少なくとも 28 日間の休薬期間後、ペグセタコプラン 5 mg を 28 日間、1 日 1 回皮下注射 コホート 2： ペグセタコプラン 50 mg を単回皮下注射（Day 1）、少なくとも 28 日間の休薬期間後、ペグセタコプラン 30 mg を 28 日間、1 日 1 回皮下注射 コホート 3： ペグセタコプラン 180 mg を 28 日間、1 日 1 回皮下注射 コホート 4： ペグセタコプラン 270～440 mg/day を皮下注射／シリンジポンプ（Crono Super PID）を用いて皮下注入により上乗せ投与、最長 2 年間 Day 252～Day 626 [a] にペグセタコプラン 270～440 mg/day 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）腹部に皮下注射	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 を単回皮下注射	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 をシリンジポンプ（FreedomEdge pump）を用いて週 2 回皮下注入（3 日毎に増量可能） 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 でシリンジポンプ（Crono Super PID）を用いて皮下注入	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 で皮下注射／シリンジポンプ（Crono Super PID）を用いて皮下注入 [c] コホート 2： ペグセタコプラン 270 mg/day 又は 360 mg/day で皮下注射／シリンジポンプ（Crono Super PID）を用いて皮下注入 [c]	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 日毎にシリンジポンプ（FreedomEdge pump）を用いて皮下注入 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

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	APL2-307 [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 日毎にシリンジポンプ（FreedomEdge pump）を用いて皮下注入	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。本治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 [d]	参考資料 M5.3.5.4.2

略語：E-R = 曝露－反応、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 回皮下注射からシリンジポンプを用いた 1 日 1 回皮下注入に変更された。270 mg を投与する場合、各製剤濃度による指定量の投与により最大 280 mg を投与することができた。

b) 日本人が参加した試験

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

d) 治験総括報告書未作成。申請後の安全性報告で対応予定。

2.7.6.2　外国人健康被験者を対象とした APL-CP1014 試験（添付資料番号：5.3.3.1.1、評価資料）

治験の標題：

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

Phase I, Double-Blind, Randomized, Multiple Ascending Pegcetacoplan Dose Study in Healthy Volunteers

治験責任医師：

1 名

治験実施医療機関：

1 施設（オーストラリア）

公表文献：

該当なし

治験期間：

最初の被験者のスクリーニング日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の試験完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発段階：

第 I 相

治験の目的：

主要目的

健康被験者にペグセタコプラン（APL-2）を反復皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価すること。

副次目的

健康被験者にペグセタコプランを反復皮下投与したときの薬物動態（PK）を評価すること。

探索的目的

健康被験者にペグセタコプランを反復皮下投与したときの薬力学（PD）を評価すること。

治験デザイン：

本治験は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復漸増投与試験であり、オーストラリアの 1 施設で実施した。健康被験者各 5 名の 4 コホートで評価した。各コホートは、ペグセタコ

プランを 28 日間 1 日 1 回反復皮下投与する 4 名及びプラセボを 28 日間 1 日 1 回反復皮下投与する 1 名で構成された。被験者は 1 つのコホートのみに参加した。

PK、PD 及び安全性の中間解析から用量漸増の方針を決定した。

安全性を評価するために、治験スケジュールで事前に規定された連続した評価時点で、血液検体及び尿検体を採取した。また、ペグセタコプランの PK、PD、及び免疫原性評価用の血液検体も採取した。安全性上の理由から、全ての被験者に初回投与（Day 1）の 2 週間以上前に髄膜炎菌ワクチン、多価肺炎球菌結合型ワクチン及びインフルエンザ菌 B 型ワクチンを接種することとした［スクリーニング前 2 年以内のワクチン接種（又は 23 価肺炎球菌多糖体ワクチン接種）記録が提示された場合を除く］。スクリーニング時に髄膜炎菌ワクチンを接種した被験者は、Day 56 に髄膜炎菌ワクチンを追加接種した。

次のコホートへの移行については、治験責任医師、メディカルモニター及び治験依頼者で構成される安全性モニタリング委員会が、先行コホートの十分な安全性及び忍容性を確認するまで、次の用量レベル（すなわち、次のコホート）への用量漸増を行わなかった。

被験者は、治験実施医療機関で指定した投与前日から最終投与の 168 時間（7 日）後まで（合計 35 日間）、治験実施医療機関に滞在した。被験者は、追跡調査時及び試験終了時に退所後の治験手順実施のため来院した。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時

4 コホートに 20 名（各コホート 5 名）

解析時

各解析対象集団の被験者数は以下の通りであった。

- PK 解析対象集団：16 名
- 安全性解析対象集団：20 名
- PD 解析対象集団：20 名

診断及び主な選択基準：

スクリーニング時の年齢 18 歳以上 55 歳以下、体格指数 18.5 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下、及び体重 60.0 kg 以上 80.0 kg 以下の健康な男性及び女性被験者を本治験に適格とした。被験者は、Day 1 投与の 3 ヵ月以上前からニコチン含有製品を使用していない継続的な非喫煙者とした。

全ての被験者は、治験実施計画書で規定されたその他の制限項目も進んで遵守することが求められた。

被験薬及び用法・用量：

被験薬：5%ブドウ糖注射液に溶解したペグセタコプラン（Pegcetacoplan）

用法・用量：投与量に応じて、100 mg/mL 又は 150 mg/mL のペグセタコプラン溶液を用いて調製した。

コホート 1：ペグセタコプラン 30 mg（100 mg/mL、0.3 mL）を 28 日間 1 日 1 回反復皮下注射

コホート 2：ペグセタコプラン 90 mg（100 mg/mL、0.9 mL）を 28 日間 1 日 1 回反復皮下注射

コホート 3：ペグセタコプラン 180 mg（100 mg/mL、1.8 mL）を 28 日間 1 日 1 回反復皮下注射

コホート 4：ペグセタコプラン 270 mg（150 mg/mL、1.8 mL）を 28 日間 1 日 1 回反復皮下注射

なお、コホート 3 では 1 回容量を 2 分割して皮下注射した。

対照薬及び用法・用量：

対照薬：プラセボ（バクスター社 5%ブドウ糖注射液）

用法・用量：被験薬に準じて皮下注射

投与期間：

全てのコホートで、ペグセタコプラン又はプラセボを 28 日間反復皮下注射した。

評価項目：

安全性

治験スケジュールで規定した評価時点で、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査、注射部位反応及び有害事象より安全性を評価した。

薬物動態

血清中ペグセタコプラン濃度を測定するため、初回投与後、最長で Day 84 まで、治験スケジュールで規定した評価時点で PK 評価用の血液検体を採取した。Day 1 及び Day 28 では、投与前並びに投与 1、2、4、8、12 及び 24 時間後に採取した。Day 3、Day 4、Day 5、Day 6、Day 8、Day 15 及び Day 22 の投与前、並びに Day 35 及び各追跡調査時にも採取した。

薬力学

補体系に関連するマーカー［総溶血補体価（CH50）、代替経路補体活性（AP50）及び補体C3（C3）］及び抗原性（抗ペグセタコプラン抗体測定）を評価するための血液検体を、治験スケジュールで規定したスクリーニング時、Day 1、Day 8、Day 15 及び Day 22 の投与前、並びに Day 29、Day 35 及び追跡調査時に採取した。コホート 3 及び 4 では PD に関連する探索的マーカー（C3a、C4a、C5a、intact C3 及び iC3b）評価用の血液検体も採取した。乳酸脱水素酵素（LDH）を測定するための血液検体は、スクリーニング時並びに Day −1、Day 8、Day 15、Day 22、Day 29、Day 35、Day 56 及び Day 84 に採取した。

統計解析方法：

症例数の設計

治験の目的より適切であると判断したため、統計学的推論に基づく症例数設計は行わなかった。

解析対象集団

安全性解析対象集団は、治験薬の投与を受けた全ての被験者とした。

PK 解析対象集団は、ペグセタコプランの投与を受け、血清中濃度が測定可能であった全ての被験者とした。

PD 解析対象集団は、ペグセタコプラン又はプラセボの投与を受け、PD データが測定可能であった全ての被験者とした。

安全性の解析

ペグセタコプランを投与された被験者は投与群別（すなわち、用量群別）に、プラセボを投与された被験者のデータは単一群に併合して、要約表及び図に示した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 18.1 版を用いてコード化された。全ての治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）及び治験薬と因果関係ありと判断された TEAE を、それぞれ投与群、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。

臨床検査値、心電図パラメータ及びバイタルサインの実測値並びにベースラインからの変化量を、投与群別及び治験実施計画書で規定した評価時点ごとに要約した。投与後の、Fridericia 補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）又は Bazett 補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcB）の最大値が、男性では 450 ms 未満又は 450 ms 以上、女性では 470 ms 未満又は 470 ms 以上の被験者数を、投与群別に表に示した。さらに、投与後の QT 間隔のベースラインからの延長の最大値が 30 ms 未満、30 ms 以上 60 ms 未満、及び 60 ms 以上の被験者数を、投与群別に表に示した。QTcF 及び QTcB を別に要約した。

抗体価、特異性及び免疫反応性を含む抗原性データを一覧に示し、要約した。

薬物動態の解析

血清中ペグセタコプランの PK パラメータの算出にはノンコンパートメント法を用いた。Day 1 に、投与間隔の血清中濃度－時間曲線下面積（AUC_{tau}）、最高血清中薬物濃度（C_{max}）及び最高濃度到達時間（t_{max}）を算出した。Day 28 に、AUC_{tau}、見かけの 1 次消失速度定数（k_{el}）、C_{max}、最低血清中薬物濃度（C_{min}）、t_{max}、見かけの終末相の 1 次消失半減期（$t_{1/2}$）、血管外投与後の見かけの全身クリアランス（CL_{ss}/F）、血管外投与後の見かけの分布容積（V_z/F）、平均定常状態濃度（C_{ssav}）、個体間変動、日内変動及び蓄積係数を算出した。

用量群別に、Day 1 及び Day 28 の PK パラメータを要約した。パワーモデルアプローチを用いて、用量比例性（Day 1 及び Day 28）を評価した。定常状態に達成するまでの期間を、各用量の Day 29 までのトラフ濃度を図示して視覚的に評価した。適切な場合には、Day 22、Day 28 及び Day 29 の対数変換した投与前の濃度を用いて、ヘルマート対比で正式な定常状態の解析を実施した。

薬力学の解析

PD パラメータでは、実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を、投与群別及び治験実施計画書で規定した評価時点ごとに要約した。

PD パラメータ（CH50、AP50、C3 及び LDH）の各評価時点のベースラインからの変化を、投与、日数、及び投与と日数の相互作用を固定効果、被験者をランダム効果とした共分散分析を用いて解析した。ベースラインは共変量として含めた。C3 と intact C3 の相関関係をコホート 3 及び 4 で評価した。Day 8、Day 15、Day 22、Day 29 及び Day 35 の CH50、AP50、C3 の各用量群とプラセボとの差及びその 95%信頼区間を推定し、両側 P 値も示した。評価時点ごとの LDH の各用量群とプラセボとの差及びその 95%信頼区間を推定し、両側 P 値も示した。

結果の要約

被験者の内訳

同意書に署名した、全ての適格基準を満たした合計 20 名の被験者が組み入れられて、ペグセタコプラン又はプラセボを 1 回以上投与され、そのうち 16 名が規定された手順に従って試験を完了した。

4 名（ペグセタコプラン 90 mg 群 1 名、ペグセタコプラン 180 mg 群 1 名及びプラセボ群 2 名）は早期に試験を中止した。4 名はいずれも治験薬の投与を完了し、治験実施計画書で規定した安全性評価を早期の中止時来院まで実施した。

全ての被験者は、試験終了時又は早期の中止時来院を完了した。この来院以降、未回復の有害事象のために来院した被験者はいなかった。

被験者の内訳を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1　被験者の内訳（安全性解析対象集団）

	Pooled placebo	Pegcetacoplan dose					Total
		30 mg	90 mg	180 mg	270 mg	Pooled	
Enrolled	4	4	4	4	4	16	20
Completed study per protocol	2	4	3	3	4	14	16
Early withdrawal	2	0	1	1	0	2	4

Source: M5.3.3.1.1 APL-CP1014 CSR Table 9, Table 14.1.1

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

男性 18 名及び女性 2 名を組み入れ、平均年齢は 28.6 歳（範囲：23～38 歳）であった。人種は、白人 19 名、アジア人 1 名であった。

全ての被験者は、組入れ時及び治験薬投与時に全ての選択基準を満たし、いずれの除外基準にも該当しなかった。

全ての被験者は、スクリーニング時に Hiberix、Prevenar®及び Menactra®のワクチン接種を行い、Day 56 頃に Menactra®を追加接種した。

治験薬投与

ウイルス感染のため Day 2 に投与しなかった 1 名（ペグセタコプラン 270 mg 群）及び喀血のため Day 26 に投与しなかった 1 名（プラセボ群）を除いて、治験実施計画書の規定に従い、全ての治験薬投与を実施した。

安全性の結果：

本治験で報告された全ての TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE を付録 表 2.7.6.2-1 及び付録表 2.7.6.2-2 に示した。

本治験に組み入れられた全 20 名が安全性解析対象集団に含まれた。

4 名（ペグセタコプラン 90 mg 群 1 名、ペグセタコプラン 180 mg 群 1 名及びプラセボ群 2 名）は早期に試験を中止したが、安全性への懸念から中止した被験者はいなかった。また、4 名

はいずれも治験薬の投与を完了し、治験実施計画書で規定した全ての安全性評価を早期の中止時来院まで実施した。

治験期間中に、重篤な有害事象、重度の有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

ペグセタコプランを投与された被験者のデータは単一群に併合し、TEAE の概要を表 2.7.6.2-2 に示す。

表 2.7.6.2-2　治験薬投与下で発現した有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Adverse event	Pooled placebo (N = 4) n (%)	Pooled pegcetacoplan (N = 16) n (%)	Total (N = 20) n (%)
All TEAEs	3 (75.0)	11 (68.8)	14 (70.0)
Mild[a] Moderate[a]	1 (25.0) 2 (50.0)	5 (31.3) 6 (37.5)	6 (30.0) 8 (40.0)
Treatment-Related Adverse Events	1 (25.0)	7 (43.8)	8 (40.0)
Mild[a] Moderate[a]	0 1 (25.0)	4 (25.0) 3 (18.8)	4 (20.0) 4 (20.0)
Serious Adverse Events	0	0	0

Abbreviation: TEAE = treatment emergent adverse event
a) Maximum severity for each subject is scored and presented.
Source: M5.3.3.1.1 APL-CP1014 CSR Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.3, Table 14.3.1.6

ペグセタコプラン群全体で最もよくみられた TEAE の SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」であり、次いで「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」及び「精神障害」であった。ペグセタコプラン群で最もよくみられた治験薬と関連のある TEAE は、頭痛［3 名（18.8%）、30 mg 群、180 mg 群及び 270 mg 群に各 1 名］、異常な夢［2 名（12.5%）、いずれも 270 mg 群］、並びに注射部位紅斑、注射部位疼痛及び注射部位そう痒感［各 2 名（12.5%）、いずれも 270 mg 群］であった。プラセボ群では、1 名のみに 8 件の治験薬と関連のある TEAE が認められた。

注射部位反応が 20 名中、ペグセタコプラン 270 mg 群の 3 名［ペグセタコプラン 270 mg 群の 4 名中 3 名（75.0%）］で発現し、重症度はいずれも軽度であった。注射部位反応の報告事象名は、注射部位に対する紅斑、疼痛、浮腫、そう痒、圧痛及び挫傷であった。注射部位反応の重症度はいずれも軽度で、散発的であり、全ての投与で報告されるものではなかった。

血液学的検査、血液凝固検査及び尿検査のパラメータで基準値範囲外の報告は少なく、臨床的に重要と判断された所見はなかった。

生化学的検査では、治験担当医師により臨床的に重要と判断された異常所見［Day 15、Day 17 及び Day 19 にアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加］が 1 名に認められた。本被験者は Day 15 にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加も認められたが、AST 及び ALT の値は治験薬の投与を中止することなく基準値範囲内に回復した。肝機能検査値の上昇は TEAE として報告されたが、それらの事象が治験薬の投与を中止することなく基準値範囲内に回復したため、治験担当医師は安全性上の懸念とは考えなかった。その他に TEAE として報告された生化学的検査による所見はなかった。

治験期間中に、身体所見、心電図記録及び個々のバイタルサインで、いずれも臨床的に重要な変化は認められなかった。

臨床的に重要な免疫原性に関する所見はなかった。

薬物動態の結果：

ペグセタコプランの投与を受けた全 16 名が PK 解析対象集団に含まれた。

初回投与後、ペグセタコプランは緩徐に体循環に吸収され、t_{max} の中央値はいずれの用量群でも 24 時間（次の投与直前の検体採取時）であった。反復投与により血清中濃度の中央値は上昇し、Day 22 までに定常状態又はほぼ定常状態に達した。

Day 29 以降、血清中ペグセタコプラン濃度は一相性に緩徐に低下し、消失速度は全ての用量群で同様であった。曝露量（C_{max} 及び AUC_{tau}）は Day 1 及び Day 28 のいずれでも用量に依存して増加した。パワーモデルの結果、傾きは 1 に近く、曝露量は用量に比例して増加することが確認された。

ペグセタコプラン 30～270 mg を投与したときの Day 1 の C_{max} 及び AUC_{tau} の幾何平均の範囲は、それぞれ 1.667～17.14 μg/mL 及び 17.75～189.0 h·μg/mL であった。被験者間の変動は概して大きく、曝露量（C_{max} 及び AUC_{tau}）の幾何平均変動係数は 20%から 100%超であった。

ペグセタコプラン 30～270 mg を投与したときの Day 28 の C_{max} 及び AUC_{tau} の幾何平均の範囲は、それぞれ 76.93～645.8 μg/mL 及び 1654～13020 h·μg/mL であった。被験者間の変動は概して小さく、血清中 PK パラメータ（C_{max}、AUC_{tau}、CL_{ss}/F 及び V_z/F）の幾何平均変動係数は、ほとんどのパラメータ及び用量群で 30%を大幅に下回った。

薬力学の結果：

無作為割り付けされた全 20 名が PD 解析対象集団に含まれた。血清中補体マーカーで PD を評価した。

投与期間中、ペグセタコプランの CH50 に及ぼす影響は、用量に関連した反応でも、プラセボとの比較でも認められなかった。

AP50（平均値）のベースラインからの低下が、ペグセタコプラン 30 mg、180 mg 及び 270 mg 群の全ての評価時点で認められた。ペグセタコプラン 180 mg 群の Day 15、Day 22 及び Day 29 並びにペグセタコプラン 270 mg 群の Day 8、Day 15、Day 22 及び Day 29 での AP50 のベースラインからの低下は、プラセボ群と比較していずれも統計学的に有意に大きかった（P<0.05）。AP50 は投与約 29 日後に最も低下し、投与終了時には回復し始めた。

血清中 C3 では用量に関連する反応が認められ、投与終了後まで用量の増加に伴い C3 濃度が上昇した。全てのペグセタコプラン群の Day 22、Day 29 及び Day 35、ペグセタコプラン 90 mg 群の Day 8、Day 15 及び Day 42、ペグセタコプラン 180 mg 群の Day 8、Day 15、及び Day 42、ペグセタコプラン 270 mg 群の Day 8、Day 15、及び Day 42 での C3 濃度は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（P<0.05）。ベースラインからの平均上昇率は Day 35 が最も大きかった（ペグセタコプラン 270 mg 群でおよそ+272%）。プラセボ群では C3 に及ぼす影響はみられなかった。

LDH（平均値）のベースラインからの低下が、プラセボ群を含む全ての投与群で投与期間中に認められた。ペグセタコプラン 270 mg 群の全ての評価時点で、LDH の最大の低下が一貫してみられ、平均低下率は Day 22 に最大（–35%）であった。ペグセタコプラン 180 mg 群及び 270 mg 群では、プラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が Day 29 に認められたが（P<0.05）、プラセボ群の被験者 1 名により平均値が上昇したことに起因する可能性がある。

結論：

- 健康被験者にペグセタコプランを皮下注射したとき、270 mg までの反復投与は安全で、忍容性は良好であった。
- ペグセタコプランを反復皮下注射したとき、270 mg までの用量範囲で、曝露量は用量に比例して増加した。
- 血清中ペグセタコプラン濃度は、1 日 1 回反復投与で 28 日後にほぼ定常状態に達した。
- C3 は用量の増加に伴い上昇した。
- ペグセタコプラン 30、180 及び 270 mg の用量では、AP50 の低下が認められた。

治験総括報告書初版固定日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（第 1 版）

第 1 回改訂日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

付録

付録 表 2.7.6.2-1　投与群別の治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類、基本語別、安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term	Pooled Placebo (N=4)		APL-2 (30 mg) (N=4)		APL-2 (90 mg) (N=4)		APL-2 (180 mg) (N=4)		APL-2 (270 mg) (N=4)		Pooled APL-2 (N=16)		Total (N=20)	
	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M
Subjects with at least one TEAE	3 (75.0%)	12	2 (50.0%)	5	2 (50.0%)	4	3 (75.0%)	11	4 (100%)	16	11 (68.8%)	36	14 (70.0%)	48
耳および迷路障害	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
耳垢分泌過多	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
胃腸障害	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	1 (6.3%)	1	2 (10.0%)	2
便秘	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
下痢	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (5.0%)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	4 (100%)	10	4 (25.0%)	10	5 (25.0%)	11
適用部位そう痒感	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
注射部位内出血	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
注射部位紅斑	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	2 (50.0%)	3	2 (12.5%)	3	2 (10.0%)	3
注射部位浮腫	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
注射部位疼痛	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	2 (50.0%)	2	2 (12.5%)	2	2 (10.0%)	2
注射部位そう痒感	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	2 (50.0%)	2	2 (12.5%)	2	2 (10.0%)	2
ワクチン接種部位反応	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (5.0%)	1
感染症および寄生虫症	1 (25.0%)	1	2 (50.0%)	2	2 (50.0%)	2	2 (50.0%)	2	1 (25.0%)	1	7 (43.8%)	7	8 (40.0%)	8
結膜炎	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (5.0%)	1
耳感染	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1

System Organ Class/ Preferred Term	Pooled Placebo (N=4)		APL-2 (30 mg) (N=4)		APL-2 (90 mg) (N=4)		APL-2 (180 mg) (N=4)		APL-2 (270 mg) (N=4)		Pooled APL-2 (N=16)		Total (N=20)	
	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M
帯状疱疹	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
上気道感染	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	1 (25.0%)	1	2 (50.0%)	2	0 (0.0%)	0	4 (25.0%)	4	4 (20.0%)	4
ウイルス感染	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
臨床検査	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	2	0 (0.0%)	0	1 (6.3%)	2	1 (5.0%)	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
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	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
筋骨格系胸痛	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
神経系障害	2 (50.0%)	5	1 (25.0%)	2	0 (0.0%)	0	2 (50.0%)	3	1 (25.0%)	2	4 (25.0%)	7	6 (30.0%)	12
頭痛	2 (50.0%)	4	1 (25.0%)	2	0 (0.0%)	0	2 (50.0%)	3	1 (25.0%)	2	4 (25.0%)	7	6 (30.0%)	11
嗜眠	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (5.0%)	1
精神障害	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	2 (50.0%)	2	3 (18.8%)	3	4 (20.0%)	4
異常な夢	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	2 (50.0%)	2	2 (12.5%)	2	3 (15.0%)	3
心因性多飲症	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
腎および尿路障害	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
多尿	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
生殖系および乳房障害	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1

System Organ Class/ Preferred Term	Pooled Placebo (N=4)		APL-2 (30 mg) (N=4)		APL-2 (90 mg) (N=4)		APL-2 (180 mg) (N=4)		APL-2 (270 mg) (N=4)		Pooled APL-2 (N=16)		Total (N=20)	
	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M
月経困難症	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25.0%)	2	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	2 (12.5%)	2	3 (15.0%)	4
鼻出血	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
喀血	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (5.0%)	1
口腔咽頭痛	1 (25.0%)	1	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (6.3%)	1	2 (10.0%)	2
皮膚および皮下組織障害	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (5.0%)	1
ざ瘡	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (5.0%)	1

Notes: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event that occurred or worsened following the first administration of APL-2 or placebo.
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. Occurrences are counted each time in the mentions/occurrence (M) column.
Source: M5.3.3.1.1 APL-CP1014 CSR Table 14.3.1.2

付録 表 2.7.6.2-2　投与群別の治験薬と関連のある治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類、基本語別、安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term	Pooled Placebo (N=4)		APL-2 (30 mg) (N=4)		APL-2 (90 mg) (N=4)		APL-2 (180 mg) (N=4)		APL-2 (270 mg) (N=4)		Pooled APL-2 (N=16)		Total (N=20)	
	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M
Subjects with at least one TEAE	1 (25.0%)	8	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	2 (50.0%)	3	4 (100%)	15	7 (43.8%)	19	8 (40.0%)	27
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	4 (100%)	10	4 (25.0%)	10	4 (20.0%)	10
適用部位そう痒感	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
注射部位内出血	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
注射部位紅斑	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	2 (50.0%)	3	2 (12.5%)	3	2 (10.0%)	3
注射部位浮腫	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
注射部位疼痛	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	2 (50.0%)	2	2 (12.5%)	2	2 (10.0%)	2
注射部位そう痒感	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	2 (50.0%)	2	2 (12.5%)	2	2 (10.0%)	2
感染症および寄生虫症	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1	2 (10.0%)	2
結膜炎	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (5.0%)	1
ウイルス感染	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
臨床検査	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	2	0 (0.0%)	0	1 (6.3%)	2	1 (5.0%)	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
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	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
神経系障害	1 (25.0%)	4	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	1 (25.0%)	2	3 (18.8%)	4	4 (20.0%)	8
頭痛	1 (25.0%)	3	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	1 (25.0%)	2	3 (18.8%)	4	4 (20.0%)	7

System Organ Class/ Preferred Term	Pooled Placebo (N=4)		APL-2 (30 mg) (N=4)		APL-2 (90 mg) (N=4)		APL-2 (180 mg) (N=4)		APL-2 (270 mg) (N=4)		Pooled APL-2 (N=16)		Total (N=20)	
	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M
嗜眠	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (5.0%)	1
精神障害	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	2 (50.0%)	2	2 (12.5%)	2	3 (15.0%)	3
異常な夢	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	2 (50.0%)	2	2 (12.5%)	2	3 (15.0%)	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (5.0%)	1
口腔咽頭痛	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (5.0%)	1
皮膚および皮下組織障害	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (5.0%)	1
ざ瘡	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (5.0%)	1

Notes: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event that occurred or worsened following the first administration of APL-2 or placebo.
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. Occurrences are counted each time in the mentions/occurrence (M) column.
A treatment-related TEAE is defined as a TEAE with a relationship to study drug of Possibly, Probably or Likely Related.
Source: M5.3.3.1.1 APL-CP1014 CSR Table 14.3.1.5

2.7.6.3　外国人健康被験者を対象とした APL2-CP-HV-401 試験（添付資料番号：5.3.3.1.2、評価資料）

治験の標題：

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

Phase 1, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Study of Intravenous Pegcetacoplan in Healthy Volunteers

治験責任医師：

1 名

治験実施医療機関：

1 施設（オーストラリア）

公表文献：

該当なし

試験登録番号：

Australia New Zealand Clinical Trials Registry：ACTRN12616000700437

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：2016 年 5 月 31 日

最後の被験者の試験完了日：2016 年 11 月 29 日

開発段階：

第 I 相

治験の目的：

主要目的

健康被験者にペグセタコプラン（APL-2）を単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価すること。

副次目的

健康被験者にペグセタコプランを単回静脈内投与したときの薬物動態（PK）を評価すること。

探索的目的

健康被験者にペグセタコプランを単回静脈内投与したときの薬力学（PD）を評価すること。

治験デザイン：

本治験は、ペグセタコプランを静脈内投与する二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回漸増投与試験であり、オーストラリアの 1 施設で実施した。本治験では、4 用量のコホートを設定した。各コホートは、ペグセタコプランを投与する 4 名及びプラセボを投与する 1 名で構成された。

Day 1 に、投与開始量のペグセタコプラン 200 mg をシリンジポンプで約 30 分かけて、単回静脈内注射した。

以下の用量を計画した：

- コホート 1：ペグセタコプラン 200 mg 又はプラセボを単回静脈内注射
- コホート 2：ペグセタコプラン 600 mg 又はプラセボを単回静脈内注射
- コホート 3：ペグセタコプラン 1500 mg 又はプラセボを単回静脈内注射
- コホート 4：ペグセタコプラン 2300 mg 又はプラセボを単回静脈内注射

治験期間を通して、安全性（身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、血液学的検査、生化学的検査、尿検査、血液凝固検査、注射部位反応及び有害事象）を評価した。Day 2～Day 8 の安全性を評価する入所期間、Day 15、Day 22 及び Day 29 の追跡調査時、並びに Day 43 の終了時に評価した。ペグセタコプランの PK 評価用及び免疫原性評価用の血液検体も採取した。さらに、PD 評価用の検体も採取した。

被験者は投与前日から投与 168 時間（Day 8）後まで、治験実施医療機関に入所した。被験者は、追跡調査時及び試験終了時（EOS）に退所後の治験手順実施のため来院した。

次のコホートへの移行については、治験責任医師、メディカルモニター及び治験依頼者で構成される安全性モニタリング委員会が、先行コホートの十分な安全性及び忍容性を確認するまで、次の用量レベル（すなわち、次のコホート）への用量漸増を行わなかった。

PK の中間解析から用量漸増の方針を決定した。コホート 1 及び 2 の用量（それぞれ 200 mg 及び 600 mg）は治験実施計画書で事前に規定した。コホート 3 及び次のコホート 4 の用量は、先行コホートの PK データを確認後に以下の方法を用いて母集団 PK モデルの予測値より設定した。

1. 治験開始前に、先行する第 I 相試験（2 試験）から収集したデータを用いた母集団 PK モデルより PK を予測した。
2. 各中間解析では、進行中のコホートの PK データをモデル予測値と比較した。本段階の目的は、観測された PK データは予測値と同様であり、母集団 PK モデルの妥当性を確認することであった。

3. コホート 3 及び次のコホート 4 の用量は、有効な母集団 PK モデルの PK 予測値に基づき設定した。本用量設定方法は、PK 曝露量が静脈内投与の無作用量未満であることを確認することを目的とした。

コホート 2 から 3 への用量漸増は 2.5 倍、コホート 3 から 4 へは 1.5 倍であった。いずれの用量漸増幅（倍率）も、先行する漸増幅よりも低く設定した。予測された PK 曝露量は、いずれの用量でも静脈内投与の無作用量未満であった。低用量コホートでみられた PK に関連する安全性の理由から、コホート 4 の被験者では、投与後少なくとも 40 分経過して安全性が確認された後に、次の被験者に投与することが合意された。

被験者数（計画時及び解析時）:

計画時

本治験では、4 コホートに 20 名を組み入れた。各コホートでは、実薬又はプラセボに 4:1 の比で、被験者を割り付けた。

解析時

各解析対象集団の被験者数は以下の通りであった。

- 安全性解析対象集団：20 名
- PK 解析対象集団：16 名
- 治験実施計画書に適合した PK 解析対象集団（PKPP）：15 名
- PD 解析対象集団：20 名
- Intent-to-treat 解析対象集団（ITT）：20 名

診断及び主な選択基準:

年齢 18 歳以上 55 歳以下の健康な男性及び女性被験者（治験実施計画書で規定した避妊方法を使用）を本治験に組み入れた。

本治験に参加した全ての被験者は、髄膜炎菌ワクチンの血清型 A、C、W、Y 及び B（別の 2 つのワクチンとして接種)、肺炎球菌ワクチン（肺炎球菌結合型又は肺炎球菌多糖体)、並びにインフルエンザ菌ワクチンをスクリーニング前 2 年以内に接種した記録を所持しているか、又は Day 1 投与の 2 週間以上前に上記のワクチンを接種する意思がある者とした。

適格性確認時に、慢性的な感染又は活動性感染の病歴を有する被験者を除外した。

被験薬及び用法・用量：

被験薬：酢酸緩衝生理食塩水（0.9%塩化ナトリウム中に 10 mM 酢酸ナトリウム含有、pH 5.0）に溶解したペグセタコプラン（Pegcetacoplan）

用量：24.0 mg/mL のペグセタコプラン静脈注射用溶液を用いて、以下のシリンジ入り溶液を準備した。

- コホート 1：ペグセタコプラン 200 mg 入りの単回投与シリンジ 1 本（10 mL シリンジに 8.3 mL）
- コホート 2：ペグセタコプラン 600 mg 入りの単回投与シリンジ 1 本（27 mL シリンジに 25 mL）
- コホート 3：ペグセタコプラン 1500 mg 入りの単回投与シリンジ 2 本（34 mL シリンジにそれぞれ 32.5 mL 及び 30 mL）
- コホート 4：ペグセタコプラン 2300 mg 入りの単回投与シリンジ 2 本（50 mL シリンジにそれぞれ 47.9 mL）

用法：約 30 分かけて単回静脈内注射

対照薬及び用法・用量：

対照薬：酢酸緩衝生理食塩水（0.9%塩化ナトリウム中に 10 mM 酢酸ナトリウム含有、pH 5.0）

用法・用量：約 30 分かけて単回静脈内注射

投与期間：

Day 1 に 30 分かけて、ペグセタコプラン又はプラセボを単回静脈内注射した。

評価項目：

薬物動態

ペグセタコプランの PK 及び免疫原性を評価するため、治験スケジュールで規定した評価時点で血液検体を採取した。PK 評価用検体を Day 1 では、投与前、投与 15 及び 30 分後、並びに 1、4、8、及び 12 時間後に採取した。Day 2、Day 3、Day 4、Day 5、Day 6、Day 7 及び Day 8 の投与後、並びに各追跡調査時にも採取した。また、追加の PD 評価用検体も採取した。予備的な PK 解析の実施により、治験進行中の検体採取時点の再検討が可能になり、用量漸増、期間及び検体採取が決定された。バリデートされた手順及び方法を用いて、血清検体を分析した。

薬力学

総溶血補体価（CH50）及び代替経路補体活性（AH50）の PD 評価用血液検体を、治験スケジュールで規定したスクリーニング時、Day 1 の投与前並びに投与 1、4、及び 12 時間後に採取した。Day 2、Day 3、Day 4、Day 5、Day 6、Day 7、及び Day 8 の投与後、並びに追跡調査の Day 15 及び Day 29 にも採取した。補体 C3（C3）及び C3a 濃度測定用の血液検体も採取した。

安全性

治験スケジュールで規定した評価時点として、Day 2～Day 8 の安全性を評価する入所期間、Day 15、Day 22 及び Day 29 の追跡調査時、並びに Day 43 の終了時来院時に、身体所見、バイタルサイン、心電図、血液学的検査、生化学的検査、尿検査、血液凝固検査、注射部位反応及び有害事象より安全性を評価した。

統計解析方法：

正式な統計的検定は計画しなかった。

要約表及び図は用量群別に示し、プラセボを投与された被験者は別の群として併合した。人口統計学的特性、被験者の内訳、有害事象及び併用薬については、ペグセタコプラン併合群（用量に関わらず）で要約した。

連続変数では、測定値を有する被験者数（n）、平均値、標準偏差、中央値、最小値、及び最大値を要約した。必要に応じて PK パラメータでは、幾何平均値、幾何変動係数及び変動係数を示した。カテゴリカル変数では、頻度及び割合を使って要約した。

特記しない限り、ベースラインは Day 1 の投与前の評価値とした。

解析対象集団

安全性解析対象集団は、無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者とした。

PK 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうちペグセタコプランの濃度が 1 回以上測定可能であった全ての被験者とした。

PD 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち治験薬投与後の PD パラメータが 1 つ以上測定可能であった全ての被験者とした。

ITT は、本治験では安全性解析対象集団と同一であった。ベースライン特性及び人口統計学的データは全て、ITT を用いて示した。

薬物動態の解析

各評価時点のペグセタコプラン濃度の記述統計量を、用量群別に要約した。治験実施計画書で規定した評価時点から 10%以内の時間枠に採取された検体の濃度のみを含めた。時間に対する線形及び対数線形濃度プロファイル（中央値）を用量群別にプロットした。

ペグセタコプランの PK パラメータの記述統計量を用量群別に要約した。最高濃度到達時間（t_{max}）、見かけの 1 次消失速度定数（k_{el}）及び見かけの終末相の 1 次消失半減期（$t_{1/2}$）を除く全ての PK パラメータで、幾何平均及び変動係数を示した。用量比例性は、ペグセタコプラン濃度－時間曲線下面積（AUC）［時間 0 から最終定量可能時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、時間 0 から無限時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）］並びに最高血清中薬物濃度（C_{max}）より評価した。

薬力学の解析

PD パラメータでは、実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率の記述統計量を、用量群及び治験実施計画書で規定した評価時点ごとに要約した。Day 8 まで（Day 1、並びに投与 1、4 及び 12 時間後の値を含む）の各 PD パラメータのベースラインからの平均変化量（投与群別）及びベースラインからの平均変化率（投与群別）を図示した。時間プロファイル全体（すなわち、Day 43 まで）を含むためにプロットを繰り返した。

CH50、AH50、及び C3a のベースラインからの最大の低下、並びに C3 のベースラインからの最大の上昇は、投与及びベースラインを固定効果とした共分散分析を用いて解析した。ベースラインは共変量として含めた。各投与群とプラセボ群との差及びその 95%信頼区間を推定し、両側 P 値も示した。

個々の PD パラメータは、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を、コホート及び来院日ごとに表にした。検体採取時間及び規定の採取時間からの逸脱も示した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 18.1 版を用いて、用量群、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。報告された各有害事象（PT）の被験者数を、全ての TEAE 及び治験担当医師により治験薬との因果関係が「関連あり（possibly related）」以上と判断された TEAE でそれぞれ集計した。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図パラメータのベースラインからの変化量を、用量群、評価日及び投与後の規定された評価時点ごとに要約した（必要に応じて）。Fridericia 補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）が、男性では 450 ms 以上、女性では 470 ms 以上の被験者数、又はベースラインから 30 ms 以上延長した被験者数を集計した。臨床検査値の

安全性データは、一覧表の基準値範囲外の値を特定するとともに、基準値範囲外の値は別の表に示した。

結果の要約

被験者の内訳

同意書に署名した、全ての適格基準を満たした合計 20 名の被験者が組み入れられ、ペグセタコプラン又はプラセボを投与された。そのうち 19 名が規定された手順に従って試験を完了した。

有害事象のため試験を中止した被験者はいなかった。しかしながら、静脈内注射中に、ペグセタコプラン 2300 mg 群の 1 名が治験薬の投与を中止した。当該被験者の投与量の合計は 1670 mg であった。

3 名の被験者は、規定通り Day 1 に治験薬（ペグセタコプラン又はプラセボ）の投与を受けたが、EOS の手順完了が規定範囲外となった。

その他全ての被験者は、EOS 来院を Day 43 ± 1 day に完了した。

被験者の内訳を表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1　被験者の内訳（スクリーニング集団）

	Pooled placebo	Pegcetacoplan dose					Total
		200 mg	600 mg	1500 mg	2300 mg	Pooled	
Enrolled	4	4	4	4	4	16	20
Completed study per protocol	3	4	4	4	4	16	19
Early withdrawal	1	0	0	0	0	0	1

Source: M5.3.3.1.2 APL2-CP-HV-401 CSR Table 8, Table 14.1.1.1

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

男性 8 名及び女性 12 名を組み入れ、平均年齢は 27.7 歳（範囲：22～49 歳）であった。人種は、白人 14 名、アジア人 2 名、黒人若しくはアフリカ系アメリカ人 1 名、並びにラテン系若しくは南アメリカ人 3 名であった。

全ての被験者は、組入れ時に全ての選択基準を満たし、いずれの除外基準にも該当しなかった。

全ての被験者は、決められた髄膜炎菌ワクチン、肺炎球菌ワクチン及びインフルエンザ菌 B 型ワクチンを接種した。

治験薬投与

治験薬投与中に中等度の注入に伴う反応を認め治験薬の投与が中止された 1 名を除いて、治験実施計画書の規定に従い、全ての治験薬投与を実施した。

薬物動態の結果：

ペグセタコプランの投与を受けた全 16 名が PK 解析対象集団に含まれた。被験者 1 名は、ペグセタコプランの投与を完了しなかったため、PKPP（n = 15）から除外した。

ペグセタコプランの単回静脈内注射による t_{max} の中央値は、いずれのペグセタコプラン用量群でも投与開始後 1～2.5 時間であった。C_{max} 及び AUC パラメータは用量に比例して増加することが、統計学的な比較により確認された。$AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均は、ペグセタコプラン 200 mg 群の 16040 h·µg/mL からペグセタコプラン 2300 mg 群の 174000 h·µg/mL へ増加した。

最高濃度後、ペグセタコプラン濃度は一相性に減少した。消失半減期（$t_{1/2}$）は用量群間で類似し、コホート 1～3 で 201～222 時間の範囲内であり、コホート 4 では 285 時間に増加した。クリアランス及び k_{el} は用量群間で類似していた。

分布容積は、コホート 1～3 で 3.664～3.886 L の範囲内であり、コホート 4 では 4.943 L に上昇した。

いずれの PK パラメータも被験者間の変動は概して小さく、幾何変動係数（%）は 30%以下であった。

割付け用量（2300 mg）の 72.6%（1670 mg）を投与した被験者 1 名は、ペグセタコプラン 2300 mg コホートの残りの被験者と PK パラメータが類似していたため、全体的な PK 結果には影響がなかった。本被験者を PKPP から除外し、実際の投与量を用いた用量比例性の解析に含めた。

薬力学の結果：

本治験に組み入れられた全 20 名が PD 解析対象集団に含まれた。

CH50 の平均値は、いずれのペグセタコプラン群でも投与直後に低下した。CH50 の平均値の最大の低下は、投与開始 1 時間後にペグセタコプラン 2300 mg 群（ベースラインからの変化量：−71.3 U/mL、変化率：−28.2092%）で認められ、投与開始 24 時間後までにベースライン値に戻った。ペグセタコプラン 1500 mg 群での CH50（平均値）のベースラインからの低下は 48 時間以上持続した（平均値の最大の低下：−59.8 U/mL、−23.8227%）。プラセボ群と比較した CH50（平均値）のベースラインからの最大の低下は、ペグセタコプラン 1500 mg 群のみで統計学的に有意であった（P<0.05）が、この結果はペグセタコプラン 1500 mg 群 1 名の、投与 336 時間後に CH50 がより大きな低下を示したことが影響している可能性がある。

AH50 の平均値は、いずれのペグセタコプラン群でも投与直後に低下した。ペグセタコプラン 1500 mg 群及び 2300 mg 群のいずれも、投与開始 1 時間後から AH50 の平均活性は完全に失われた。AH50（平均値）のベースラインからの低下は、ペグセタコプラン 200 mg、600 mg、1500 mg 及び 2300 mg 単回投与の少なくともそれぞれ 12、72、144 及び 168 時間後まで持続した。プラセボ群と比較した AH50（平均値）のベースラインからの最大の低下は、いずれのペグセタコプラン群でも統計学的に有意であった（P<0.0001）。

C3 の平均値は、いずれのペグセタコプラン群でも遅延して上昇し、投与開始 120 時間後に最高濃度に到達したペグセタコプラン 600 mg 群を除いた全てのペグセタコプラン群で、投与開始 168 時間後に最高濃度に到達した。C3 の平均値は Week 4 以降もベースラインより高い値であった。C3 の平均値の最大の上昇は、ペグセタコプラン 2300 mg 群（ベースラインからの変化量：+1.0923 mg/mL、変化率：+90.3312%）で認められた。C3（平均値）のベースラインからの最大の上昇は、用量に伴い増大した。プラセボ群と比較した C3（平均値）のベースラインからの最大の上昇は、ペグセタコプラン 600 mg 群、1500 mg 群及び 2300 mg 群でいずれも統計学的に有意であった（P<0.05）。

C3a の平均値は、いずれのペグセタコプラン群でも投与直後に低下したが、全ての群で同様の反応であり、用量に依存した低下はみられなかった。C3a の平均値の最大の低下は、投与開始 4 時間後にペグセタコプラン 1500 mg 群（ベースラインからの変化量：−23.53 ng/mL、変化率：−56.6330%）で認められた。プラセボ群と比較した C3a（平均値）のベースラインからの最大の低下は、いずれのペグセタコプラン群でも統計学的に有意であった（P<0.05）。

安全性の結果：

本治験で報告された全ての TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE を付録 表 2.7.6.3-1 及び付録表 2.7.6.3-2 に示した。

本治験に組み入れられた全 20 名が安全性解析対象集団に含まれた。1 名は追跡調査期間中に試験を中止したが、安全性への懸念から中止した被験者はいなかった。1 名は注入に伴う反応（潮紅、冷湿感、頻脈、並びに浮動性めまいに続く悪心及び下痢）のため、割付け用量 2300 mg の 72.6%（1670 mg）の投与となった。

治験期間中に、重篤な有害事象、死亡及び重度の TEAE は認められなかった。

報告された TEAE の概要を表 2.7.6.3-2 に示す。

表 2.7.6.3-2　治験薬投与下で発現した有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Adverse event	Pooled placebo (N = 4) n (%)	Pooled pegcetacoplan (N = 16) n (%)	Total (N = 20) n (%)
All TEAEs	3 (75.0%)	14 (87.5%)	17 (85.0%)
Mild[a]	1 (25.0%)	5 (31.3%)	6 (30.0%)
Moderate[a]	2 (50.0%)	9 (56.3%)	11 (55.0%)
Treatment-related adverse events	3 (75.0%)	8 (50.0%)	11 (55.0%)
Serious adverse events	0	0	0

Abbreviation: TEAE = treatment emergent adverse event
a) Maximum severity for each subject is scored and presented.
Source: M5.3.3.1.2 APL2-CP-HV-401 CSR Table 14.3.1.1

ペグセタコプラン群で最もよくみられた TEAE の SOC は「神経系障害」であり、次いで「胃腸障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」であった。ペグセタコプランを投与した被験者で最もよくみられた治験薬と関連のある TEAE は、頭痛又は緊張性頭痛［6 名（37.5%）、ペグセタコプラン 200 mg、1500 mg 及び 2300 mg 群に各 2 名］、上気道感染［2 名（12.5%）、いずれもペグセタコプラン 200 mg 群］、並びに下痢［2 名（12.5%）、ペグセタコプラン 1500 mg 及び 2300 mg 群に各 1 名］であった。

プラセボ群では、頭痛、下痢及び上気道感染の各 1 件を含めて、3 名（75.0%）に 7 件の治験薬と関連のある TEAE が認められた。

上気道感染の発現割合が高いことは、季節性ウイルス感染症によるもので臨床的に意味があるとは判断されなかった（治験実施医療機関で並行して実施した試験の被験者及び医療機関担当者にも感染が認められた）。

血液学的検査、生化学的検査、血液凝固検査及び尿検査パラメータで基準値範囲外の報告は少なく、臨床的に重要と判断された所見はなかった。

治験期間中に、被験者の身体所見、心電図記録又は個々のバイタルサインで、いずれも臨床的に重要な変化は認められなかった。

免疫原性に関する所見はなかった。

結論：

- 健康被験者にペグセタコプランを静脈内注射したとき、2300 mg までの単回投与は安全で、忍容性は概ね良好であった。
- ペグセタコプランの AUC 及び C_{max} は、最大 2300 mg まで用量に比例して増加した。

- 最大低下（平均値）は、CH50 では 1500 mg 群、AH50 では全用量群、及び C3a では全用量群でプラセボと比較して大きかった。補体活性の低下は、投与開始後 1 時間以内に認められた。
- C3 の最大上昇（平均値）は、600 mg、1500 mg 及び 2300 mg 群でプラセボと比較して大きかった。C3 の平均値の上昇は遅延してみられ（投与開始 168 時間後には最高濃度に到達）、ペグセタコプランの曝露量とは一致しなかった。

治験総括報告書初版固定日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（第 1 版）

第 1 回改訂日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

付録

付録 表 2.7.6.3-1　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類、基本語別、安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term	Pooled Placebo (N=4) n (%)	M	APL-2 (200 mg) (N=4) n (%)	M	APL-2 (600 mg) (N=4) n (%)	M	APL-2 (1500 mg) (N=4) n (%)	M	APL-2 (2300 mg) (N=4) n (%)	M	Pooled APL-2 (N=16) n (%)	M	Total (N=20) n (%)	M
Subjects with at least one TEAE	3 (75.0%)	12	3 (75.0%)	7	3 (75.0%)	3	4 (100%)	14	4 (100%)	19	14 (87.5%)	43	17 (85.0%)	55
神経系障害	2 (50.0%)	2	3 (75.0%)	4	0		3 (75.0%)	5	4 (100%)	7	10 (62.5%)	16	12 (60.0%)	18
頭痛	1 (25.0%)	1	1 (25.0%)	1	0		3 (75.0%)	5	4 (100%)	5	8 (50.0%)	11	9 (45.0%)	12
浮動性めまい	0		0		0		0		1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
体位性めまい	0		1 (25.0%)	1	0		0		0		1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
味覚異常	0		0		0		0		1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
頭部不快感	1 (25.0%)	1	0		0		0		0		0		1 (5.0%)	1
錯感覚	0		1 (25.0%)	1	0		0		0		1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
緊張性頭痛	0		1 (25.0%)	1	0		0		0		1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
胃腸障害	2 (50.0%)	3	0		1 (25.0%)	1	3 (75.0%)	3	1 (25.0%)	5	5 (31.3%)	9	7 (35.0%)	12
下痢	1 (25.0%)	1	0		0		1 (25.0%)	1	1 (25.0%)	1	2 (12.5%)	2	3 (15.0%)	3
悪心	0		0		0		1 (25.0%)	1	1 (25.0%)	3	2 (12.5%)	4	2 (10.0%)	4
腹部不快感	0		0		0		0		1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
歯肉痛	1 (25.0%)	1	0		0		0		0		0		1 (5.0%)	1
唾液腺粘液嚢胞	1 (25.0%)	1	0		0		0		0		0		1 (5.0%)	1
舌潰瘍	0		0		0		1 (25.0%)	1	0		1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
歯痛	0		0		1 (25.0%)	1	0		0		1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1

System Organ Class/ Preferred Term	Pooled Placebo (N=4) n (%)	M	APL-2 (200 mg) (N=4) n (%)	M	APL-2 (600 mg) (N=4) n (%)	M	APL-2 (1500 mg) (N=4) n (%)	M	APL-2 (2300 mg) (N=4) n (%)	M	Pooled APL-2 (N=16) n (%)	M	Total (N=20) n (%)	M
感染症および寄生虫症	2 (50.0%)	5	2 (50.0%)	2	0		0		2 (50.0%)	2	4 (25.0%)	4	6 (30.0%)	9
上気道感染	2 (50.0%)	3	2 (50.0%)	2	0		0		2 (50.0%)	2	4 (25.0%)	4	6 (30.0%)	7
外陰部腟カンジダ症	1 (25.0%)	2	0		0		0		0		0		1 (5.0%)	2
傷害、中毒および処置合併症	0		1 (25.0%)	1	1 (25.0%)	1	1 (25.0%)	1	2 (50.0%)	2	5 (31.3%)	5	5 (25.0%)	5
挫傷	0		1 (25.0%)	1	0		0		0		1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
顔面損傷	0		0		0		0		1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
注入に伴う反応	0		0		0		0		1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
靭帯捻挫	0		0		1 (25.0%)	1	0		0		1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
ワクチン接種後症候群	0		0		0		1 (25.0%)	1	0		1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25.0%)	1	0		0		2 (50.0%)	2	1 (25.0%)	1	3 (18.8%)	3	4 (20.0%)	4
カテーテル留置部位疼痛	0		0		0		0		1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
胸部不快感	1 (25.0%)	1	0		0		0		0		0		1 (5.0%)	1
注射部位疼痛	0		0		0		1 (25.0%)	1	0		1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
ワクチン接種部位疼痛	0		0		0		1 (25.0%)	1	0		1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
生殖系および乳房障害	0		0		0		2 (50.0%)	2	1 (25.0%)	1	3 (18.8%)	3	3 (15.0%)	3
月経困難症	0		0		0		2 (50.0%)	2	0		2 (12.5%)	2	2 (10.0%)	2
月経過多	0		0		0		0		1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1

System Organ Class/ Preferred Term	Pooled Placebo (N=4) n (%)	M	APL-2 (200 mg) (N=4) n (%)	M	APL-2 (600 mg) (N=4) n (%)	M	APL-2 (1500 mg) (N=4) n (%)	M	APL-2 (2300 mg) (N=4) n (%)	M	Pooled APL-2 (N=16) n (%)	M	Total (N=20) n (%)	M
免疫系障害	1 (25.0%)	1	0		1 (25.0%)	1	0		0		1 (6.3%)	1	2 (10.0%)	2
過敏症	1 (25.0%)	1	0		0		0		0		0		1 (5.0%)	1
季節性アレルギー	0		0		1 (25.0%)	1	0		0		1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		0		0		0		1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
口腔咽頭痛	0		0		0		0		1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
皮膚および皮下組織障害	0		0		0		1 (25.0%)	1	0		1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
手皮膚炎	0		0		0		1 (25.0%)	1	0		1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1

Notes: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event that occurred or worsened following the first administration of study drug.
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. Occurrences are counted each time in the mentions/occurrence (M) column.
Source: M5.3.3.1.2 APL2-CP-HV-401 CSR Table 14.3.1.2

付録 表 2.7.6.3-2　治験薬と関連のある治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類、基本語別、安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term	Pooled Placebo (N=4) n (%)	M	APL-2 (200 mg) (N=4) n (%)	M	APL-2 (600 mg) (N=4) n (%)	M	APL-2 (1500 mg) (N=4) n (%)	M	APL-2 (2300 mg) (N=4) n (%)	M	Pooled APL-2 (N=16) n (%)	M	Total (N=20) n (%)	M
Subjects with at least one Treatment-Related TEAE	3 (75.0%)	7	3 (75.0%)	5	0		2 (50.0%)	4	3 (75.0%)	11	8 (50.0%)	20	11 (55.0%)	27
神経系障害	2 (50.0%)	2	2 (50.0%)	3	0		2 (50.0%)	3	3 (75.0%)	4	7 (43.8%)	10	9 (45.0%)	12
頭痛	1 (25.0%)	1	1 (25.0%)	1	0		2 (50.0%)	3	2 (50.0%)	2	5 (31.3%)	6	6 (30.0%)	7
浮動性めまい	0		0		0		0		1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
味覚異常	0		0		0		0		1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
頭部不快感	1 (25.0%)	1	0		0		0		0		0		1 (5.0%)	1
錯感覚	0		1 (25.0%)	1	0		0		0		1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
緊張性頭痛	0		1 (25.0%)	1	0		0		0		1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
胃腸障害	2 (50.0%)	3	0		0		1 (25.0%)	1	1 (25.0%)	5	2 (12.5%)	6	4 (20.0%)	9
下痢	1 (25.0%)	1	0		0		1 (25.0%)	1	1 (25.0%)	1	2 (12.5%)	2	3 (15.0%)	3
腹部不快感	0		0		0		0		1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
歯肉痛	1 (25.0%)	1	0		0		0		0		0		1 (5.0%)	1
悪心	0		0		0		0		1 (25.0%)	3	1 (6.3%)	3	1 (5.0%)	3
唾液腺粘液嚢胞	1 (25.0%)	1	0		0		0		0		0		1 (5.0%)	1
感染症および寄生虫症	1 (25.0%)	1	2 (50.0%)	2	0		0		0		2 (12.5%)	2	3 (15.0%)	3
上気道感染	1 (25.0%)	1	2 (50.0%)	2	0		0		0		2 (12.5%)	2	3 (15.0%)	3

System Organ Class/ Preferred Term	Pooled Placebo (N=4) n (%)	M	APL-2 (200 mg) (N=4) n (%)	M	APL-2 (600 mg) (N=4) n (%)	M	APL-2 (1500 mg) (N=4) n (%)	M	APL-2 (2300 mg) (N=4) n (%)	M	Pooled APL-2 (N=16) n (%)	M	Total (N=20) n (%)	M
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25.0%)	1	0		0		0		0		0		1 (5.0%)	1
胸部不快感	1 (25.0%)	1	0		0		0		0		0		1 (5.0%)	1
傷害、中毒および処置合併症	0		0		0		0		1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
注入に伴う反応	0		0		0		0		1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
生殖系および乳房障害	0		0		0		0		1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1
月経過多	0		0		0		0		1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1	1 (5.0%)	1

Notes: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event that occurred or worsened following the first administration of study drug.
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. Occurrences are counted each time in the mentions/occurrence (M) column.
A treatment-related TEAE is defined as a TEAE with a relationship to study drug of possibly, probably or likely.
Source: M5.3.3.1.2 APL2-CP-HV-401 CSR Table 14.3.1.3

2.7.6.4　外国人健康被験者を対象としたAPL-CP0713-1試験（添付資料番号：5.3.3.1.3、評価資料）

治験の標題：

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

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Subcutaneous Pegcetacoplan in Healthy Adult Subjects

治験責任医師：

1名

治験実施医療機関：

1施設（オーストラリア）

公表文献：

該当なし

治験期間：

最初の被験者のスクリーニング日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最初の被験者の割付け日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の試験完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発段階：

第I相

治験の目的：

主要目的

健康成人被験者にペグセタコプラン（APL-2）を単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価すること。

副次目的

健康成人被験者にペグセタコプランを単回皮下投与したときの血清中薬物動態（PK）を評価すること。

探索的目的

健康成人被験者にペグセタコプランを単回皮下投与したときの、投与後の血清中補体活性化マーカーで薬力学（PD）を評価すること。

治験デザイン：

本治験は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回漸増投与試験であり、オーストラリアの 1 施設で実施した。健康成人被験者 6 名の 1 コホート（実薬 4 名及びプラセボ 2 名）及び健康成人被験者 5 名の 5 コホート（実薬 4 名及びプラセボ 1 名）で評価した。最初のコホートの 2 名（実薬 1 名及びプラセボ 1 名）はセンチネル群として、残りの 4 名（実薬 3 名及びプラセボ 1 名）より 24 時間以上前に投与した。

安全性を評価するために、治験期間中に連続した時点で血液検体及び尿検体を採取した。また、ペグセタコプランの PK、PD 及び免疫原性評価用の血液検体も採取した。

次のコホートへの移行については、治験責任医師、メディカルモニター及び治験依頼者で構成される安全性モニタリング委員会が、先行コホートの十分な安全性及び忍容性を確認するまで、次の用量レベル（すなわち、次のコホート）への用量漸増を行わなかった。

PK の中間解析から用量漸増の方針を決定した。

被験者は投与前日から投与 168 時間後（1 週間）まで、第 I 相の治験実施医療機関に入所した。被験者は、追跡調査時及び試験終了時に退所後の治験手順実施のため来院した。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時

6 コホートに最大 31 名

解析時

各解析対象集団の被験者数は以下の通りであった。

- PK 解析対象集団：24 名
- PD 解析対象集団：31 名
- 安全性解析対象集団：31 名

診断及び主な選択基準：

スクリーニング時の年齢 19 歳以上 55 歳以下、体格指数 18.5 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下、及び体重 60.0 kg 以上 80.0 kg 以下の健康な男性及び女性被験者を本治験に適格とした。被験者は、Day 1 投与の 3 ヵ月以上前からニコチン含有製品を使用していない継続的な非喫煙者とした。

全ての被験者は、治験実施計画書で規定されたその他の制限項目も進んで遵守することが求められた。

被験薬及び用法・用量：

被験薬：5%ブドウ糖注射液に溶解し、無菌濾過（0.22 μm）したペグセタコプラン（Pegcetacoplan）

用法・用量：

コホート 1：ペグセタコプラン 45 mg を単回皮下注射

コホート 2：ペグセタコプラン 90 mg を単回皮下注射

コホート 3：ペグセタコプラン 180 mg（2 分割）を単回皮下注射

コホート 4：ペグセタコプラン 360 mg（4 分割）を単回皮下注射

コホート 5：ペグセタコプラン 720 mg（5 分割）を単回皮下注射

コホート 6：ペグセタコプラン 1440 mg（10 分割）を単回皮下注射

各コホートの投与量に応じて、45～150 mg/mL のペグセタコプラン溶液を用いた。90 mg を超える 1 日用量では、複数回の注射に分けて分割投与した。

対照薬及び用法・用量：

対照薬：プラセボ（5%ブドウ糖注射液）

用法・用量：被験薬に準じて皮下注射

投与期間：

全てのコホートで、ペグセタコプラン又はプラセボを Day 1 に単回皮下注射した。

評価項目：

安全性

治験スケジュールで規定した評価時点で、身体所見、バイタルサイン、心電図（3 回連続の 12 誘導心電図）、臨床検査、注射部位反応及び有害事象より安全性を評価した。

薬物動態

血清中ペグセタコプラン濃度を測定するため、投与後最大 Day 43 まで、治験スケジュールで規定した評価時点で血液検体を採取した。Day 1 では、投与前並びに投与 1、4、8、及び 12 時間後に採取した。Day 2、Day 3、Day 4、Day 5、Day 6、Day 7 及び Day 8 の投与後、並びに各追跡調査時にも採取した。

薬力学

補体系に関連するマーカー［総溶血補体価（CH50）、代替経路補体活性（AP50）及び補体C3（C3）濃度］を評価するための血液検体を、治験スケジュールで規定したスクリーニング時、Day −1 及び Day 1 から試験終了時までの各評価時点に採取した。最終の第 6 コホートでは PD に関連する探索的マーカー（iC3b、C3a、C4a 及び C5a）も測定した。ペグセタコプランの抗原性は、陽性対照としてポリエチレングリコール（PEG）に特異的なマウスモノクローナル抗体でバリデートされた直接酵素免疫測定法に基づく方法で評価し、抗 PEG 抗体及び抗ペグセタコプラン抗体の μg/mL 単位オーダー未満の量が検出可能であった。抗 PEG モノクローナル抗体は、全ての酵素免疫測定法のテストプレートに陽性対照として含まれた。

統計解析方法：

症例数の設計

治験の目的より適切であると判断したため、統計学的推論に基づく症例数設計は行わなかった。

解析対象集団

PK 解析対象集団は、ペグセタコプランの投与を受け、血清中濃度が評価可能であった全ての被験者とした。

PD 解析対象集団は、ペグセタコプラン又はプラセボの投与を受け、PD データが評価可能であった全ての被験者とした。

安全性解析対象集団は、治験薬の投与を受けた全ての被験者とした。

安全性の解析

ペグセタコプランを投与された被験者は投与群別（すなわち、用量群別）に、プラセボを投与された被験者のデータは単一群に併合して、要約表及び図に示した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 17.0 版を用いてコード化された。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を発現した被験者数及び TEAE の発現件数を投与群別に表に示した。

バイタルサイン、心電図及び臨床検査結果の実測値並びにベースラインからの変化量を、投与群別及び評価時点ごとに要約した。臨床検査結果が基準値範囲外の被験者数、Bazett 補正式及び Fridericia 補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔が男性では 450 ms 未満又は 450 ms 以上、女性では 470 ms 未満又は 470 ms 以上の被験者数、並びに投与後の QT 間隔でベースラインからの増加の最大値が 30 ms 未満、30 ms 以上 60 ms 未満、及び 60 ms 以上の被験者数も、投与群別に表に示した。

抗体価、特異性及び免疫反応性を含む抗原性データを一覧に示し、要約した。

薬物動態の解析

血清中ペグセタコプランの PK パラメータの算出にはノンコンパートメント法を用いた。時間 0 から最終定量可能時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、時間 0 から無限時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）、見かけの 1 次消失速度定数（k_{el}）、最高血清中薬物濃度（C_{max}）、最高濃度到達時間（t_{max}）、見かけの全身クリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V_z/F）及び見かけの終末相の 1 次消失半減期（$t_{1/2}$）（該当する場合）を算出した。

薬物動態パラメータを用量群別に要約した。パワーモデルアプローチを用いて、用量比例性（単回投与後）を評価した。

薬力学の解析

PD パラメータでは、実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を、投与群別及び治験実施計画書で規定した評価時点ごとに要約した。PD パラメータの全評価時点の投与後のベースラインからの変化を、投与、日数、及び投与と日数の相互作用を固定効果、被験者をランダム効果とした共分散分析を用いて解析した。該当するベースラインは共変量として含めた。PD パラメータの各用量群とプラセボとの差（すなわち、7 日間の平均的な効果）及びその 95%信頼区間を推定し、両側 P 値も示した。

結果の要約

被験者の内訳

同意書に署名した、全ての適格基準を満たした合計 31 名の被験者が組み入れられて、ペグセタコプラン又はプラセボを 1 回以上投与され、そのうち 28 名が規定された手順に従って試験を完了した。

3 名（ペグセタコプラン 45 mg 群 1 名、及びペグセタコプラン 360 mg 群 2 名）は早期に試験を中止した。2 名は同意を撤回し、1 名は外来による最終来院を実施できなかった。3 名はいずれも治験実施計画書で規定した安全性評価を、早期の中止時来院まで完了した。

全ての被験者は、試験終了時又は早期の中止時来院を完了した。1 名には未回復の有害事象があったため、試験終了時来院後に連絡し、適切な安全性データ及び有害事象終了日の入手を試みた。

被験者の内訳を表 2.7.6.4-1 に示す。

表 2.7.6.4-1　被験者の内訳（安全性解析対象集団）

	Pooled Placebo	Pegcetacoplan						Total
		45 mg	90 mg	180 mg	360 mg	720 mg	1440 mg	
Received SC dose on Day 1	7	4	4	4	4	4	4	31
Early withdrawal	0	1	0	0	2	0	0	3[a]

Abbreviation: SC = subcutaneous
a) Two subjects withdrew informed consent; one subject was unable to attend the last outpatient visit.
Source: M5.3.3.1.3 APL-CP0713-1 CSR Table 10, Table 14.1.1

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

男性 21 名及び女性 10 名を組み入れて投与し、平均年齢は 30.2 歳（範囲：21～55 歳）であった。人種は、白人 28 名、アジア人 2 名、並びに黒人若しくはアフリカ系アメリカ人 1 名であった。ヒスパニック系又はラテン系被験者はいなかった。

いずれの被験者も、組入れ時及び治験薬投与時に全ての選択基準を満たし、除外基準にも該当しなかった。

治験薬投与

治験実施計画書の規定に従い、全ての治験薬投与を実施した。

安全性の結果：

本治験で報告された全ての TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE を付録 表 2.7.6.4-1 及び付録表 2.7.6.4-2 に示した。

本治験に組み入れられた全 31 名が安全性解析対象集団に含まれた。

3 名（ペグセタコプラン 45 mg 群 1 名及びペグセタコプラン 360 mg 群 2 名）は早期に試験を中止したが、安全性への懸念から中止した被験者はいなかった。また、3 名はいずれも治験実施計画書で規定した全ての安全性評価を中止時来院まで完了した。

治験期間中に、重篤な有害事象、重度の有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

本治験で報告された TEAE の概要を表 2.7.6.4-2 に示す。

表 2.7.6.4-2　治験薬投与下で発現した有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Adverse event	Pooled placebo (N = 7) n (%)	Pooled Pegcetacoplan (N = 24) n (%)	Total (N = 31) n (%)
All TEAEs	2 (28.6%)	16 (66.7%)	18 (58.1%)
Mild[a]	1 (14.3%)	7 (29.2%)	8 (25.8%)
Moderate[a]	1 (14.3%)	9 (37.5%)	10 (32.3%)
Treatment-related adverseevents	2 (28.6%)	13 (54.2%)	15 (48.4%)
Mild[a]	2 (28.6%)	10 (41.7%)	12 (38.7%)
Moderate[a]	0	3 (12.5%)	3 (9.7%)
Serious adverse events	0	0	0

Abbreviation: TEAE = treatment emergent adverse event
a)　Maximum severity for each subject is scored and presented.
Source: M5.3.3.1.3 APL-CP0713-1 CSR Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.3, Table 14.3.1.6

ペグセタコプラン群全体で最もよくみられた TEAE の器官別大分類（SOC）は、「一般・全身障害および投与部位の状態」であり、次いで「神経系障害」、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」及び「皮膚および皮下組織障害」であった。ペグセタコプラン群 24 名で最もよくみられた治験薬と関連のある TEAE は、頭痛（5 名、20.8%）、注射部位紅斑（6 名、25.0%）及び注射部位そう痒感（3 名、12.5%）であった。一方、プラセボ群では 2 名に 3 件の治験薬と関連のある TEAE が認められた。

臨床的に重要な注射部位反応はなかった。

血液学的検査、生化学的検査、血液凝固検査及び尿検査のパラメータで基準値範囲外の報告は少なく、臨床的に重要と判断された所見はなかった。

治験期間中に、身体所見及び個々のバイタルサインで、いずれの被験者でも臨床的に重要な変化は認められなかった。

ペグセタコプラン群及びプラセボ群のいずれの投与群でも、臨床的に重要な心電図の異常所見は認められなかった。

臨床的に重要な免疫原性に関する所見はなかった。

薬物動態の結果：

ペグセタコプランの投与を受けた全 24 名が PK 解析対象集団に含まれた。

ペグセタコプランは緩徐に体循環に吸収され、t_{max} の中央値は用量群間で 4.5～6 日であった。t_{max} 以降、血清中ペグセタコプラン濃度は一相性に緩徐に低下し、消失速度は全ての用量群で同様であった。

曝露量（C_{max}及びAUC_{0-inf}）は用量に依存して増加した。ペグセタコプラン 45～1440 mg を投与したときのC_{max}及びAUC_{0-inf}の幾何平均の範囲は、それぞれ 6～249 µg/mL 及び 2611～97320 h·µg/mL であった。

パワーモデルの結果、傾きは 1 に近く、曝露量は用量に比例して増加することが確認された。

被験者間の変動は概して小さく、血清中 PK パラメータ（AUC_{0-inf}、CL/F 及びV_z/F）の幾何変動係数は 30%を下回った。

薬力学の結果：

無作為割り付けされた全 31 名が PD 解析対象集団に含まれた。血清中補体マーカーで PD を評価した。

ペグセタコプランの CH50 に及ぼす影響は、用量に関連した反応でも、プラセボとの比較でも認められなかった。

ペグセタコプランの 720 mg までの用量では AP50 に及ぼす影響は認められなかったが、最高用量の 1440 mg では AP50 のベースラインからの低下が認められた。AP50 は Day 3 に最も低下し（ベースラインからの平均低下率 57%）、Day 15 までにベースライン値に戻った（ベースラインからの平均低下率 1%）。ペグセタコプラン 1440 mg 群での AP50（平均値）のベースラインからの最大の低下で、プラセボ群との差は統計学的に有意であった（P=0.041）。

血清中 C3 はペグセタコプランの用量に依存して上昇し、高用量群（360 mg 群、720 mg 群及び 1440 mg 群）のベースラインから最も上昇した血清中 C3（最小二乗平均値）は、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった（P≤0.001）。ベースラインからの平均上昇率は、投与約 1 週間後に最大に達した（ペグセタコプラン 1440 mg では約 113%）。その後 C3 は低下したが、360 mg 群、720 mg 群又は 1440 mg 群では、4 週間以上ベースラインより高値で推移した。

結論：

- 健康被験者にペグセタコプランを皮下注射したとき、1440 mg までの単回投与は安全で、忍容性は良好であった。
- ペグセタコプランを単回皮下注射したとき、1440 mg までの用量範囲で、曝露量は用量に比例して増加した。
- C3 は用量の増加に伴い上昇した。
- 最高用量のペグセタコプラン 1440 mg では、AP50 の低下が認められた。

第１回改訂日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

付録

付録 表 2.7.6.4-1　投与群別の治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類、基本語別、安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term	APL-2 (45 mg) (N=4)		APL-2 (90 mg) (N=4)		APL-2 (180 mg) (N=4)		APL-2 (360 mg) (N=4)		APL-2 (720 mg) (N=4)		APL-2 (1440 mg) (N=4)	
	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M
Subjects with at least one TEAE	3 (75.0%)	7	4 (100%)	8	2 (50.0%)	2	2 (50.0%)	4	3 (75.0%)	26	2 (50.0%)	2
心臓障害	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
動悸	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
胃腸障害	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0
腹痛	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
軟便	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0
悪心	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (75.0%)	5	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	2	3 (75.0%)	22	0 (0.0%)	0
胸痛	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
疲労	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
注射部位内出血	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
注射部位紅斑	3 (75.0%)	3	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	3 (75.0%)	12	0 (0.0%)	0
注射部位そう痒感	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	2	2 (50.0%)	10	0 (0.0%)	0
血管穿刺部位内出血	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	2 (50.0%)	2
鼻咽頭炎	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
咽頭炎	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
上気道感染	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	2 (50.0%)	2
ウイルス感染	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0
口腔熱傷	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0
筋骨格系損傷	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0
四肢不快感	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0

System Organ Class/ Preferred Term	APL-2 (45 mg) (N=4)		APL-2 (90 mg) (N=4)		APL-2 (180 mg) (N=4)		APL-2 (360 mg) (N=4)		APL-2 (720 mg) (N=4)		APL-2 (1440 mg) (N=4)	
	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M
神経系障害	1 (25.0%)	1	4 (100%)	4	2 (50.0%)	2	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0
頭痛	1 (25.0%)	1	4 (100%)	4	2 (50.0%)	2	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0
生殖系および乳房障害	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
月経困難症	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
接触性皮膚炎	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0

System Organ Class/ Preferred Term	Pooled Placebo (N=7) n (%)	M	Pooled APL-2 (N=24) n (%)	M	Total All Subjects (N=31) n (%)	M
Subjects with at least one TEAE	2 (28.6%)	7	16 (66.7%)	49	18 (58.1%)	56
心臓障害	1 (14.3%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.2%)	1
動悸	1 (14.3%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.2%)	1
胃腸障害	0 (0.0%)	0	3 (12.5%)	3	3 (9.7%)	3
腹痛	0 (0.0%)	0	1 (4.2%)	1	1 (3.2%)	1
軟便	0 (0.0%)	0	1 (4.2%)	1	1 (3.2%)	1
悪心	0 (0.0%)	0	1 (4.2%)	1	1 (3.2%)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (28.6%)	2	8 (33.3%)	30	10 (32.3%)	32
胸痛	0 (0.0%)	0	1 (4.2%)	1	1 (3.2%)	1
疲労	1 (14.3%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.2%)	1
注射部位内出血	0 (0.0%)	0	1 (4.2%)	1	1 (3.2%)	1
注射部位紅斑	1 (14.3%)	1	6 (25.0%)	15	7 (22.6%)	16
注射部位そう痒感	0 (0.0%)	0	3 (12.5%)	12	3 (9.7%)	12
血管穿刺部位内出血	0 (0.0%)	0	1 (4.2%)	1	1 (3.2%)	1
感染症および寄生虫症	2 (28.6%)	2	3 (12.5%)	3	5 (16.1%)	5
鼻咽頭炎	1 (14.3%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.2%)	1
咽頭炎	1 (14.3%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.2%)	1
上気道感染	0 (0.0%)	0	2 (8.3%)	2	2 (6.5%)	2
ウイルス感染	0 (0.0%)	0	1 (4.2%)	1	1 (3.2%)	1
傷害、中毒および処置合併症	1 (14.3%)	1	1 (4.2%)	1	2 (6.5%)	2
口腔熱傷	0 (0.0%)	0	1 (4.2%)	1	1 (3.2%)	1
筋骨格系損傷	1 (14.3%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.2%)	1
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	0	1 (4.2%)	1	1 (3.2%)	1
四肢不快感	0 (0.0%)	0	1 (4.2%)	1	1 (3.2%)	1
神経系障害	1 (14.3%)	1	8 (33.3%)	8	9 (29.0%)	9
頭痛	1 (14.3%)	1	8 (33.3%)	8	9 (29.0%)	9
生殖系および乳房障害	0 (0.0%)	0	1 (4.2%)	1	1 (3.2%)	1
月経困難症	0 (0.0%)	0	1 (4.2%)	1	1 (3.2%)	1

System Organ Class/ Preferred Term	Pooled Placebo (N=7) n (%)	M	Pooled APL-2 (N=24) n (%)	M	Total All Subjects (N=31) n (%)	M
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	0	2 (8.3%)	2	2 (6.5%)	2
接触性皮膚炎	0 (0.0%)	0	2 (8.3%)	2	2 (6.5%)	2

Notes: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event that occurred or worsened following the first administration of APL-2 or Placebo.
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. Occurrences are counted each time in the mentions/Occurrence (M) column.
Source: M5.3.3.1.3 APL-CP0713-1 CSR Table 14.3.1.2

付録 表 2.7.6.4-2　投与群別の治験薬と関連のある治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類、基本語別、安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term	APL-2 (45 mg) (N=4)		APL-2 (90 mg) (N=4)		APL-2 (180 mg) (N=4)		APL-2 (360 mg) (N=4)		APL-2 (720 mg) (N=4)		APL-2 (1440 mg) (N=4)	
	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M
Subjects with at least one TEAE	3 (75.0%)	5	4 (100%)	4	1 (25.0%)	1	2 (50.0%)	3	3 (75.0%)	22	0 (0.0%)	0
胃腸障害	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
腹痛	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
悪心	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (75.0%)	4	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	2	3 (75.0%)	22	0 (0.0%)	0
注射部位内出血	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
注射部位紅斑	3 (75.0%)	3	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	3 (75.0%)	12	0 (0.0%)	0
注射部位そう痒感	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	2	2 (50.0%)	10	0 (0.0%)	0
感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
鼻咽頭炎	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
咽頭炎	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
神経系障害	0 (0.0%)	0	4 (100%)	4	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
頭痛	0 (0.0%)	0	4 (100%)	4	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0

System Organ Class/ Preferred Term	Pooled Placebo (N=7) n (%)	M	Pooled APL-2 (N=24) n (%)	M	Total All Subjects (N=31) n (%)	M
Subjects with at least one TEAE	2 (28.6%)	3	13 (54.2%)	35	15 (48.4%)	38
胃腸障害	0 (0.0%)	0	2 (8.3%)	2	2 (6.5%)	2
腹痛	0 (0.0%)	0	1 (4.2%)	1	1 (3.2%)	1
悪心	0 (0.0%)	0	1 (4.2%)	1	1 (3.2%)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (14.3%)	1	7 (29.2%)	28	8 (25.8%)	29
注射部位内出血	0 (0.0%)	0	1 (4.2%)	1	1 (3.2%)	1
注射部位紅斑	1 (14.3%)	1	6 (25.0%)	15	7 (22.6%)	16
注射部位そう痒感	0 (0.0%)	0	3 (12.5%)	12	3 (9.7%)	12
感染症および寄生虫症	2 (28.6%)	2	0 (0.0%)	0	2 (6.5%)	2
鼻咽頭炎	1 (14.3%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.2%)	1
咽頭炎	1 (14.3%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.2%)	1
神経系障害	0 (0.0%)	0	5 (20.8%)	5	5 (16.1%)	5
頭痛	0 (0.0%)	0	5 (20.8%)	5	5 (16.1%)	5

Notes: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event that occurred or worsened following the first administration of APL-2 or Placebo.
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. Occurrences are counted each time in the mentions/Occurrence (M) column.
A treatment-related TEAE is defined as a TEAE with a relationship to study drug of possibly, likely or probably related.
Source: M5.3.3.1.3 APL-CP0713-1 CSR Table 14.3.1.5

2.7.6.5　外国人健康被験者を対象とした APL2-101 試験（添付資料番号：5.3.3.1.4、評価資料）

治験の標題：

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

Phase 1, Double-Blind, Randomized Study of Daily, Twice-Weekly, and Once-Weekly Pegcetacoplan in Healthy Volunteers

治験責任医師：

1 名

治験実施医療機関：

1 施設（オーストラリア）

公表文献：

該当なし

試験登録番号：

Australian New Zealand Clinical Trials Registry：ACTRN12617000982314

治験期間：

最初の被験者のスクリーニング日：2017 年 9 月 22 日

規定した最終の試験来院日：2019 年 1 月 9 日

開発段階：

第 I 相

治験の目的：

主要目的

健康被験者にペグセタコプラン（APL-2）を様々な投与レジメン（1 日 1 回、週 2 回、週 1 回）で皮下投与したときの薬物動態（PK）プロファイル、安全性及び忍容性を評価すること。

探索的目的

健康被験者にペグセタコプランを様々な投与レジメン（1 日 1 回、週 2 回、週 1 回）で皮下投与したときの薬力学（PD）を評価すること。

治験デザイン：

本治験は、健康被験者にペグセタコプランを様々な投与レジメンで皮下投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する試験であり、オーストラリアの 1 施設で実施した。

健康被験者全 40 名の 5 コホートで評価した。

- コホート 1：ペグセタコプランを投与する 4 名及びプラセボを投与する 1 名の 5 名で構成された。ペグセタコプラン 360 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、シリンジポンプ（Crono Super PID）及び Neria 注入セットを用いて皮下注入した（計 28 回）。
- コホート 2：ペグセタコプランを投与する 4 名及びプラセボを投与する 1 名の 5 名で構成された。ペグセタコプラン 1300 mg 又はプラセボを週 2 回、シリンジポンプ（FreedomEdge pump）及び Precision Flow Rate チュービングセットを用いて皮下注入した（計 8 回）。
- コホート 3：ペグセタコプランを投与する 4 名及びプラセボを投与する 2 名の 6 名で構成された。2 名の被験者（ペグセタコプラン 1 名及びプラセボ 1 名）はセンチネル群として、残りの被験者（ペグセタコプラン 3 名及びプラセボ 1 名）より 7 日前に投与した。被験者にペグセタコプラン 2600 mg 又はプラセボを週 1 回、シリンジポンプ（FreedomEdge pump）及び Precision Flow Rate チュービングセットを用いて皮下注入した（計 4 回）。
- コホート 4：ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回、シリンジポンプ（FreedomEdge pump）及び Precision Flow Rate チュービングセットを用いて皮下注入（計 8 回）する 16 名で構成された。本コホートは、様々な注入速度の安全性、忍容性及び PK を評価した。単針セット及び 2 針セットを交互に用いて、8 名に約 30 分かけてペグセタコプランを注入した（グループ 1：4 名は単針セットから開始、及びグループ 2：4 名は 2 針セットから開始）。他の 8 名には単針セットを用いて、約 1 時間投与及び約 2 時間投与で交互にペグセタコプランを注入した（グループ 3：4 名は 1 時間投与から開始、及びグループ 4：4 名は 2 時間投与から開始）。
- コホート 5：ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回、シリンジポンプ（携帯型持続注入器）を用いて皮下注入（計 8 回）する 8 名で構成された。本コホートは、異なる針径の携帯型持続注入器を用いた投与の安全性、忍容性及び PK を評価した。4 名に小径針［内径 0.165 mm（0.0065 インチ）］を取り付けた持続注入器を用いて投与し、他の 4 名に大径針［内径 0.196 mm（0.0077 インチ）］を取り付けた持続注入器を用いて投与した。

プラセボを投与した 4 名は併合して解析した。

被験者は、初回投与前日から最終投与の少なくとも 7 日後まで、治験実施医療機関に滞在した（すなわち、Day −1 に治験実施医療機関に入所し、Day 35 に退所）。被験者は、退所後

Day 42、Day 56 及び Day 70 の追跡調査時、並びに Day 84 の試験終了時に治験実施医療機関に来院した。

Day 1 投与開始の 28 日前以降に、スクリーニング評価を実施した。ワクチン接種記録が提示された場合を除いて、初回投与（Day 1）の 2 週間以上前にワクチンを接種した。

安全性を評価するために、治験期間中の事前に規定された連続した時点で血液検体及び尿検体を採取した。また、PK 及び PD 評価用、並びに抗ペグセタコプラン抗体評価用の血液検体も採取した。

被験者数（計画時及び解析時）:

計画時

ペグセタコプラン群（36 名）

コホート 1～3 に各 4 名

コホート 4 の各サブグループに 4 名（合計 16 名）

コホート 5 の各サブグループに 4 名（合計 8 名）

プラセボ群（4 名）

コホート 1 及び 2 に各 1 名

コホート 3 に 2 名

解析時

各解析対象集団の被験者数は以下の通りであった。

- 安全性解析対象集団：40 名
- Intent-to-treat 解析対象集団（ITT）：40 名
- PD 解析対象集団：40 名
- PK 解析対象集団：36 名（プラセボ群を除く）

診断及び主な選択基準:

スクリーニング時の年齢 18 歳以上 55 歳以下、体重 50 kg 以上 90 kg 以下、及び体格指数 18.5 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下の健康な男性及び女性被験者で、臨床的に重要なスクリーニング結果を認めない被験者とした。全ての被験者は、治験実施計画書で規定されたその他の制限項目も進んで遵守することが求められた。

被験薬及び用法・用量、投与期間：

Treatment Group	Dose Volume	Vial[a]	Route of Administration	Dosing Days
Placebo (Cohort 1)	10 mL	Placebo (acetate-buffered sorbitol solution)	SC infusion via Crono Super PID pump and Neria infusion set	Day 1 to 28
Cohort 1, 360 mg pegcetacoplan daily	10 mL	Pegcetacoplan36 mg/mL solution in acetate-buffered sorbitol	SC infusion via Crono Super PID pump and Neria infusion set	Day 1 to 28
Placebo (Cohort 2)	20 mL	Placebo (acetate-buffered sorbitol solution)	SC infusion via FreedomEdge pump and Precision FlowRate tubing set	Day 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, and 25
Cohort 2, 1300 mg pegcetacoplan twice weekly	20 mL	Pegcetacoplan65 mg/mL solution in acetate-buffered sorbitol	SC infusion via FreedomEdge pump and Precision FlowRate tubing set	Day 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 and 25
Placebo (Cohort 3)	40 mL	Placebo (acetate-buffered sorbitol solution)	SC infusion via FreedomEdge pump and Precision FlowRate tubing set	Day 1, 8, 15, and 22
Cohort 3, 2600 mg pegcetacoplan once/week	40 mL	Pegcetacoplan 65 mg/mL solution in acetate- bufferedsorbitol	SC infusion via FreedomEdge pump and Precision FlowRate tubing set	Day 1, 8, 15, and 22
Cohort 4, 1080 mg pegcetacoplan twice weekly	20 mL	Pegcetacoplan 54 mg/mL solution in acetate- buffered sorbitol	SC infusion via FreedomEdge pump and Precision FlowRate tubing set	Day 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, and 25
Cohort 5, 1080 mg pegcetacoplan twice weekly	20 mL	Pegcetacoplan 54 mg/mL solution in acetate- buffered sorbitol	SC infusion via Enable wearable infusor	Day 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, and 25

Abbreviations: SC = subcutaneous.
a) Sterile solutions of pegcetacoplan and placebo were supplied in glass stoppered vials.

対照薬及び用法・用量：

対照薬：プラセボ（コホート 1～3 のみ）

コホート 4 及び 5 では対照薬を投与しなかった。

用法・用量：被験薬を参照

評価項目：

安全性

治験期間中、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び有害事象より安全性及び忍容性を評価した。連続した時点で、臨床検査の血液検体及び尿検体を採取した。また、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用の血液検体も採取した。

薬物動態

投与から 24 時間後までの濃度–時間曲線下面積（AUC_{0-24}）、Day 22～Day 29 の血清中薬物濃度の最高値（$C_{max,week}$）（最終投与の週を含む）、Day 22～Day 29 の血清中薬物濃度の最低値（$C_{min,week}$）（最終投与の週を含む）、及び Day 22～Day 29 の血清中薬物濃度の平均値（$C_{av,week}$）（最終投与の週を含む）を評価した。

ペグセタコプランの PK 評価用血液検体を、規定した評価時点で採取した。投与期間中、Day 1 は投与前並びに投与 1、2、4、8、12 及び 24 時間後に、他の全ての投与日は投与前に PK 評価用血液検体を採取した。

薬力学

古典経路及び代替経路の溶血補体活性［総溶血補体価（CH50）及び代替経路補体活性（AH50）を用いる］、補体 C3（C3）及び C3a 濃度、並びに他の関連する PD マーカーを評価した。

PD 評価用血液検体を、スクリーニング時及び他の全ての投与日の投与前に採取した。

統計解析方法：

症例数の設計

本治験ではいずれも記述的な解析を実施し、正式な統計的推論に基づく解析は実施しなかった。

治験の目的より適切であると判断したため、統計的推論に基づく症例数設計は行わなかった。

解析対象集団

ITT 及び安全性解析対象集団は、ペグセタコプラン又はプラセボの投与を受けた全ての被験者とした。

PK 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち投与後のペグセタコプラン濃度（定量限界を下回っている場合も含む）が 1 回以上評価可能（すなわち、重要な治験実施計画書からの逸脱又はその他の理由による影響がない）であった全ての被験者とした。

PD 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち投与後の PD データが 1 回以上評価可能（すなわち、重要な治験実施計画書からの逸脱又はその他の理由による影響がない）であった全ての被験者とした。

プラセボ群のデータは、コホート 1 から 3 で併合して解析に用いた。

安全性の解析

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 20.1 版を用いてコード化された。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を発現した被験者数、治験薬と関連のある TEAE 及び重篤な TEAE を、コホート別及び投与群別に要約した。TEAE を最悪重症度別にも要約した。

臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び心電図パラメータを、経時的にコホート別及び投与群別に要約した。臨床的な懸念が考えられる心電図パラメータを示した被験者数も、コホート別及び投与群別に一覧に示した。

薬物動態の解析

ペグセタコプラン濃度（中央値）－時間プロファイルを線形グラフ及び片対数グラフにプロットした（各コホート特定可能）。規定した時間に対してプロットした。

規定した各 PK 評価用血液検体採取時点でのペグセタコプラン濃度の記述統計量を、コホート別及び投与群別に要約した。Day 1 及び Day 22～Day 29 でのペグセタコプランの PK パラメータの記述統計量を、コホート別及び投与群別に要約した。

薬力学の解析

規定した各 PD 評価用血液検体採取時点での C3、C3a、AH50 及び CH50 を、コホート別及び投与群別に要約した。観測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を要約した。

結果の要約

被験者の内訳

104 名がスクリーニング評価され、42 名が組み入れられて無作為化のスケジュールに従い割り付けられた。そのうち 40 名が治験薬（ペグセタコプラン又はプラセボ）の投与を受け、2 名は治験薬を投与されなかった。

36 名は治験薬の投与を完了した。4 名が治験薬の投与を中止した。3 名（ペグセタコプラン群 2 名及びプラセボ群 1 名）は、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）のため治験担当医師の判断で治験薬の投与を中止した。そのうちペグセタコプラン群及びプラセボ群の各 1 名は治験への参加を継続し、ペグセタコプラン群 1 名は治験薬の投与中止後にその他の理由により試験を中止した。残りの 1 名（ペグセタコプラン群）は同意撤回のため治験薬の投与を中止し、同時に試験も中止した。

34 名は試験を完了した。6 名は全試験を完了せず、中止の理由の内訳はプラセボ群 1 名の有害事象（火災時の避難に対する不安反応）による中止及びペグセタコプラン群 5 名の同意撤回又はその他の理由による中止であった。

被験者の内訳を表 2.7.6.5-1 に示す。

表 2.7.6.5-1　被験者の内訳（ITT）

	Pooled placebo, n (%) (N = 4)	Pegcetacoplan 360 mg daily, n (%) (N = 4)	Pegcetacoplan 1300 mg 2/week, n (%) (N = 4)	Pegcetacoplan 2600 mg 1/week, n (%) (N = 4)
Dosed, n	4	4	4	4
Completed study dosing	3 (75.0%)	4 (100%)	4 (100%)	3 (75.0%)
Completed study	3 (75.0%)	3 (75.0%)	3 (75.0%)	4 (100%)
Withdrawn from study	1 (25.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0
Primary reason for withdrawal from study				
Adverse event	1 (25.0%)	0	0	0
Withdrawal by subject	0	1 (25.0%)	0	0
Other	0	0	1 (25.0%)	0
Populations				
Intent-to-treat population	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)
Safety population	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)
Pharmacokinetic population	0	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)
Pharmacodynamic population	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)

	Pegcetacoplan 1080 mg 2/week, Infusion Group 1 (Cohort 4), n (%) (N = 4)	Pegcetacoplan 1080 mg 2/week, Infusion Group 2 (Cohort 4), n (%) (N = 4)	Pegcetacoplan 1080 mg 2/week, Infusion Group 3 (Cohort 4), n (%) (N = 4)	Pegcetacoplan 1080 mg 2/week, Infusion Group 4 (Cohort 4), n (%) (N = 4)	Pegcetacoplan 1080 mg 2/week, pooled (Cohort 4), n (%) (N = 16)
Dosed, n	4	4	4	4	16
Completed study dosing	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	16 (100%)
Completed study	4 (100%)	4 (100%)	3 (75.0%)	4 (100%)	15 (93.8%)
Withdrawn from study	0	0	1 (25.0%)	0	1 (6.3%)
Primary reason for withdrawal from study					
Adverse event	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	1 (25.0%)	0	1 (6.3%)
Other	0	0	0	0	0
Populations					
Intent-to-treat population	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	16 (100%)
Safety population	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	16 (100%)
Pharmacokinetic population	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	16 (100%)
Pharmacodynamic population	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	16 (100%)

	Pegcetacoplan 1080 mg 2/week, small needle (Cohort 5), n (%) (N = 4)	Pegcetacoplan 1080 mg 2/week, large needle (Cohort 5), n (%) (N = 4)	Pegcetacoplan 1080 mg 2/week, pooled (Cohort 5), n (%) (N = 8)	Total (N = 40)
Dosed, n	4	4	8	40
Completed study dosing	2 (50.0%)	4 (100.0%)	6 (75.0%)	36 (90.0%)
Completed study	2 (50.0%)	4 (100.0%)	6 (75.0%)	34 (85.0%)
Withdrawn from study	2 (50.0%)	0	2 (25.0%)	6 (15.0%)
Primary reason for withdrawal fromstudy				
Adverse event	0	0	0	1 (2.5%)
Withdrawal by subject	1 (25.0%)	0	1 (12.5%)	3 (7.5%)
Other	1 (25.0%)	0	1 (12.5%)	2 (5.0%)
Populations				
Intent-to-treat population	4 (100%)	4 (100%)	8 (100%)	40 (100%)
Safety population	4 (100%)	4 (100%)	8 (100%)	40 (100%)
Pharmacokinetic population	4 (100%)	4 (100%)	8 (100%)	36 (90.0%)
Pharmacodynamic population	4 (100%)	4 (100%)	8 (100%)	40 (100%)

Note: Completed study dosing is based on duration of dosing and determined by the last dosing day. The scheduled last dosing days are Day 28 (Cohort 1), Day 22 (Cohort 3), and Day 25 (Cohorts 2, 4, and 5). If a subject was dosed on the last scheduled dosing day, the subject is considered to have completed studydosing. Otherwise, if a subject was not dosed on the last scheduled dosing day, the subject is considered to have discontinued dosing early and not completed study dosing. Pegcetacoplan 1080 mg 2/week (Cohort)] infusion schedules: Infusion Group 1—alternate needles (single-needle set then 2-needle set), 30-minute infusion; Infusion Group 2—alternate needles (2-needle set then single-needle set), 30-minute infusion; Infusion Group 3—alternate rates (1 hourthen 2 hour), single-needle set; Infusion Group 4—alternate rates (2 hours then 1 hour), single-needle set.
Source: M5.3.3.1.4 APL2-101 CSR Table 15, Table 14.1.1.2

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

男性 31 名及び女性 9 名に治験薬を投与した。平均年齢は、いずれのコホート及び投与群でも同様であった（各コホートの平均年齢の範囲：26.8～30.8 歳）。30 歳以下は 26 名、30 歳超は 14 名であった。被験者の多くは白人（40 名中 31 名）であり、アジア人 5 名、黒人若しくはアフリカ系アメリカ人 2 名、アメリカ先住民若しくはアラスカ先住民 1 名、並びに混血 1 名であった。

治験薬投与

11 名の被験者に対するのべ 12 回の投与で、規定量の治験薬が投与されなかった。2 名は注射液の漏出のため、7 名は不注意で口径の狭い注入チューブが使われたため、いずれも規定された治験薬投与量の全量は投与されなかった。残りの 2 名はいずれも治験薬の使用期限に伴い注入を中止したため、1 回又は 2 回の規定された治験薬投与量の全量は投与されなかった。

安全性の結果：

ペグセタコプラン又はプラセボの投与を受けた全 40 名が安全性解析対象集団に含まれた。

本治験期間中に死亡は認められなかった。治験期間中に重篤な有害事象は報告されず、重度の TEAE はなかった。プラセボ群の 1 名に TEAE（不安）が認められ、投与完了後に試験を中止した。本有害事象は中等度と評価され、治験薬との因果関係は「関連なし（unrelated）」と判断された。

治験薬の投与中止に至った TEAE が 3 名に計 4 件認められ、内訳はプラセボ併合群の 1 名（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）、コホート 3 の 1 名（ペグセタコプラン 2600 mg 週 1 回投与：上気道感染及び下痢）、並びにコホート 5 の 1 名（ペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回投与、小径針グループ：トランスアミナーゼ上昇）であった。2 名に認められたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びトランスアミナーゼ上昇はいずれも軽度であり，治験薬との因果関係は「関連あり（possibly related）」と判断された。

本治験で報告された全ての TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE を付録 表 2.7.6.5-1 及び付録表 2.7.6.5-2 に示した。

TEAE が全てのコホート及び投与群で 39 名（97.5%）に認められた。最もよくみられた TEAE は注射部位に関連した事象であり、次いで頭痛、上気道感染及び浮動性めまいであった。

治験薬（ペグセタコプラン又はプラセボ）を投与した 40 名中 39 名に、治験薬と関連のある TEAE が認められ、多くは注射部位反応であった。

最もよくみられた TEAE は注射部位紅斑であり、次いで注射部位硬結、注射部位疼痛、注射部位腫脹、及び注射部位そう痒感であった。プラセボ群 4 名では、治験薬と関連のある TEAE が 65 件及び注射部位反応が 54 件認められた。

治験薬（ペグセタコプラン又はプラセボ）と関連のある TEAE は全体で 716 件認められ、注射部位反応と判断された 709 件が含まれた。「関連あり（likely related）」と判断された注射部位内出血の 6 名は、注射部位反応とはしなかった。治験薬と「関連あり（likely related）」と判断された、コホート 4 の 1 名に認められた軽度の斑状皮疹 1 件は、投与後 11 時間以内に回復した。

治験薬（ペグセタコプラン又はプラセボ）と「関連あり（probably related）」と判断された TEAE は、全体で 187 件であった。多くは、プラセボ群の 6 件を含む注射部位反応であった。ペグセタコプラン群の 3 名に頭痛が認められた。

治験薬と「関連あり（possibly related）」と判断された注射部位反応以外の TEAE は、頭痛（ペグセタコプラン群 9 名に 9 件、プラセボ群 1 名に 1 件）、浮動性めまい（ペグセタコプラン群 4 名に 4 件）、上気道感染（ペグセタコプラン群 3 名に 3 件）、トランスアミナーゼ上昇（ペグセタコプラン群 1 名に 1 件）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（プラセボ群 1 名に 2 件）、及び紅斑性皮疹（ペグセタコプラン群 2 名に 2 件）であった。

表 2.7.6.5-2 に示したように、コホート 1 のペグセタコプラン 360 mg 群（1 日 1 回）は、TEAE の発現件数（180 件）、注射部位反応（173 件）、及び投与回数（112 回）とも最も多かった。コホート 3 のペグセタコプラン 2600 mg 群（週 1 回）は、TEAE の発現件数（61 件）、注射部位反応（52 件）、及び投与回数（15 回）とも最も少なかった。

表 2.7.6.5-2 治験薬投与下で発現した有害事象及び注射部位反応の発現件数、並びに投与回数（安全性解析対象集団）

Cohort	n	Dosage	Number of TEAEs	Number of ISRs	Number of injections
Placebo	3	Per cohort; 1 subject each in Cohort 1 and Cohort 2; 2 subjects in Cohort 3	69	54	43
Cohort 1	4	Pegcetacoplan 360 mg daily	180	173	112
Cohort 2	4	Pegcetacoplan 1300 mg twice weekly	80	68	32
Cohort 3	4	2600 mg pegcetacoplan once weekly	61	52	15
Cohort 4, Infusion Group 1 Alternate needles (single-needle set then 2-needle set)	4	1080 mg pegcetacoplan twice weekly	163	147	32
Cohort 4, Infusion Group 2 Alternate needles(2-needle set thensingle-needle set)	4	1080 mg pegcetacoplan twice weekly	149	139	32

Cohort	n	Dosage	Number of TEAEs	Number of ISRs	Number of injections
Cohort 4, Infusion Group 3 Alternate rates (1 hour then 2 hours), single-needle set	4	1080 mg pegcetacoplan twice weekly	96	77	32
Cohort 4, Infusion Group 4 Alternate rates (2 hours then 1 hour), single-needle set	4	1080 mg pegcetacoplan twice weekly	71	68	32
Cohort 5, using small needle	4	1080 mg pegcetacoplan twice weekly	67	57	22
Cohort 5, using large needle	4	1080 mg pegcetacoplan twice weekly	110	106	32

Abbreviation: ISR = injection site reaction; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: M5.3.3.1.4 APL2-101 CSR Table 21, Listing 16.2.5, Table 14.3.1.1

治験期間中に、稀に臨床検査値及びバイタルサインの異常は認められたが、臨床的に重要な所見ではなかった。臨床的に重要な身体所見及び心電図結果はいずれも認められなかった。

薬物動態の結果：

ペグセタコプランの投与を受け、投与後の濃度が 1 回以上評価可能であった 36 名が PK 解析対象集団に含まれた。

PK に関連する結果を、データベースロック前に固定された統計解析計画書に規定した表、図及び一覧に示した。ペグセタコプラン群の血清中薬物濃度は、投与 2 時間後までに概ね定量可能となり、Day 84（様々な投与レジメンで投与中止 56～62 日後まで）まで維持した。

Day 1 の血清中ペグセタコプラン濃度は用量に依存して上昇した。Day 1 のペグセタコプランの $AUC_{0\text{-}24}$ は、初回投与用量に依存して増加した。最終投与の週を含む $C_{max,week}$ の幾何平均の範囲は 626.8 µg/mL（コホート 1）～846.8 µg/mL（コホート 3）であったが、平均値及び標準偏差を考慮した場合、コホート間で大きな明らかな違いは認められなかった。最終投与の週を含む $C_{av,week}$ の幾何平均の範囲は、580.2 µg/mL（コホート 1）～742.0 µg/mL（コホート 3）であった。最終投与の週を含む $C_{min,week}$ の幾何平均の範囲は 505.9 µg/mL（併合したコホート 4）～653.3 µg/mL（コホート 3）であった。$C_{max,week}$ と同様に、$C_{av,week}$ 及び $C_{min,week}$ でも、平均値及び標準偏差を考慮した場合、コホート間で全体的に大きな明らかな違いは認められなかった。

コホート 4 のペグセタコプラン 1080 mg 群（シリンジ持続注入用ポンプを用いて週 2 回皮下注入）の 4 グループ間では、Day 1 の初回投与後の $AUC_{0\text{-}24}$ は持続注入グループ 2（2 針セットから開始し、単針セットと 2 針セットを交互に使用）で大きかった。しかしながら、定常状態に近づくと、$C_{max,week}$、$C_{av,week}$ 及び $C_{min,week}$ で評価した曝露量は 4 グループ間で同様であった。

コホート 5 のペグセタコプラン 1080 mg 群（携帯型持続注入器を用いて週 2 回皮下注入）の 2 グループ間では、Day 1 の初回投与後の AUC_{0-24} は大径針グループで大きかった。しかしながら、定常状態に近づくと、$C_{max,week}$、$C_{av,week}$ 及び $C_{min,week}$ で評価した曝露量は 2 グループ間で同様であった。

薬力学の結果：

ペグセタコプラン又はプラセボの投与を受けた全 40 名が PD 解析対象集団に含まれた。

投与期間中の C3a 及び CH50 の平均値は、ペグセタコプランの用量群間で概ね同様のプロファイルを示し、プラセボ群とペグセタコプラン群でわずかな差がみられた。C3a 及び CH50 に用量に関連した明らかな変化はなかった。

C3 の平均値はペグセタコプランの用量に伴い上昇し、概ね Day 35 まで上昇が維持され、その後、緩徐に低下し、Day 84 までにベースライン付近の値となった。Day 35 でのペグセタコプラン群のベースラインからの上昇率（中央値）の範囲は、155%～208%であった。

投与開始後の AH50 の平均値は、いずれのペグセタコプラン群でも顕著に低下した。また、全てのペグセタコプラン群で AH50 のプロファイルは同様であった。Day 29 でのペグセタコプラン群のベースラインからの低下率（中央値）の範囲は、−88%～−100%であった。AH50 の最初の低下以降、いずれのコホートでも AH50 は上昇し、Day 42 までにベースライン値又はそれ以上に戻った。

免疫原性の結果

治験薬（ペグセタコプラン又はプラセボ）を投与した 40 名中 3 名の血液検体に、抗ペグセタコプランペプチド抗体が検出された。一方、治験薬を投与した 40 名中 34 名の血液検体に、抗 PEG 抗体が検出され、本剤投与前（Day 1）に抗 PEG 抗体を有していた 32 名が含まれた。

結論：

本治験では、ペグセタコプランの忍容性は概ね良好であった。重篤な有害事象及び重度の TEAE は認められなかった。治験薬との因果関係は「関連なし（unrelated）」と判断された有害事象（不安）のため、1 名が試験を中止した。3 名は TEAE（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、上気道感染及び下痢、並びにトランスアミナーゼ上昇）のため、治験薬の投与を中止した。治験薬を投与したほぼ全ての被験者（40 名中 39 名）は、治験薬と関連のある TEAE が認められ、多くは注射部位反応であった。注射部位紅斑は最もよくみられた TEAE であり、次いで注射部位硬結、注射部位疼痛、注射部位腫脹、及び注射部位そう痒感であった。ペグセタコプラン 2600 mg 群を週 1 回投与した被験者は、注射部位反応の発現数が最も少なかった。

治験期間中に、稀に臨床検査値及びバイタルサインの異常は認められたが、臨床的に重要な所見ではなかった。臨床的に重要な身体所見及び心電図結果はいずれも認められなかった。

ペグセタコプラン群の血清中薬物濃度は、投与 2 時間後までには概ね定量可能となり、Day 84 まで維持された。Day 1 の $AUC_{0\text{-}24}$ は、初回投与用量に依存して増加した。血清中ペグセタコプラン濃度はいずれのコホートでも Day 22～Day 29 に最大となり、同様の吸収プロファイルを示した。いずれのコホートでも、投与中止後に Day 84 まで同程度の割合で濃度が低下した。

定常状態又はほぼ定常状態の各コホートの血清中ペグセタコプラン濃度を平均値及び標準偏差を考慮して比較すると、コホート間で $C_{max,week}$、$C_{av,week}$ 及び $C_{min,week}$ に全体として大きな違いはなかった。コホート 4 のペグセタコプラン 1080 mg 群（シリンジ持続注入用ポンプを用いて週 2 回皮下注入）の 4 グループ間では、$C_{max,week}$、$C_{av,week}$ 及び $C_{min,week}$ は同様であった。コホート 5 のペグセタコプラン 1080 mg 群（携帯型持続注入器を用いて週 2 回皮下注入）の 2 グループ間では、$C_{max,week}$、$C_{av,week}$ 及び $C_{min,week}$ は同様であった。

免疫原性及び PK 結果より、抗ペグセタコプランペプチド抗体又は抗 PEG 抗体がペグセタコプラン濃度－時間プロファイルに影響する実質的な徴候は示されなかった。本治験の被験者で、抗薬物抗体の発現と臨床反応との相関関係は認められなかった。

投与中の C3a 及び CH50 の平均値は、用量群間で概ね同様のプロファイルを示し、プラセボ群とペグセタコプラン群でわずかな差がみられた。C3a 及び CH50 に用量に関連した明らかな変化はなかった。

C3 の平均値はペグセタコプランの用量に伴い上昇し、概ね Day 35 まで上昇が維持され、その後、緩徐に低下し、Day 84 までにベースライン付近の値となった。

投与開始後の AH50 の平均値は、いずれのペグセタコプラン群でも顕著に低下した。この最初の低下以降、いずれのコホートでも AH50 は上昇し、Day 42 までにベースライン値又はそれ以上に戻った。

付録

付録 表 2.7.6.5-1　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類、基本語別、安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term	Pooled Placebo (N=4)		APL-2 360 mg (Daily) (N=4)		APL-2 1300 mg (2/Wk) (N=4)		APL-2 2600 mg (1/Wk) (N=4)	
	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M
Subjects with at least one TEAE	3 (75.0%)	69	4 (100.0%)	180	4 (100.0%)	80	4 (100.0%)	61
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (75.0%)	57	4 (100.0%)	177	4 (100.0%)	69	4 (100.0%)	52
注射部位紅斑	2 (50.0%)	19	4 (100.0%)	85	4 (100.0%)	30	4 (100.0%)	15
注射部位硬結	3 (75.0%)	9	4 (100.0%)	25	4 (100.0%)	5	4 (100.0%)	8
注射部位疼痛	3 (75.0%)	3	3 (75.0%)	7	3 (75.0%)	5	4 (100.0%)	21
注射部位腫脹	3 (75.0%)	23	4 (100.0%)	56	4 (100.0%)	26	4 (100.0%)	5
注射部位そう痒感	0		0		2 (50.0%)	2	0	
注射部位変色	0		0		0		0	
注射部位内出血	2 (50.0%)	2	2 (50.0%)	4	1 (25.0%)	1	0	
疲労	1 (25.0%)	1	0		0		0	
注射部位知覚異常	0		0		0		1 (25.0%)	2
血管穿刺部位内出血	0		0		0		0	
胸痛	0		0		0		0	
注射部位不快感	0		0		0		0	
注射部位蒼白	0		0		0		1 (25.0%)	1
注入部位血栓	0		0		0		0	
穿刺部位疼痛	0		0		0		0	
血管穿刺部位血栓	0		0		0		0	
神経系障害	1 (25.0%)	3	0		3 (75.0%)	5	2 (50.0%)	4
頭痛	1 (25.0%)	3	0		2 (50.0%)	2	2 (50.0%)	3
浮動性めまい	0		0		1 (25.0%)	1	0	
体位性めまい	0		0		1 (25.0%)	1	1 (25.0%)	1
感覚鈍麻	0		0		1 (25.0%)	1	0	

System Organ Class/ Preferred Term	APL-2 1080 mg (2/Wk Inf. 1 C4) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk Inf. 2 C4) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk Inf. 3 C4) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk Inf. 4 C4) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk Pooled C4) (N=16)	
	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M
Subjects with at least one TEAE	4 (100.0%)	163	4 (100.0%)	149	4 (100.0%)	96	4 (100.0%)	71	16 (100.0%)	479
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (100.0%)	151	4 (100.0%)	139	4 (100.0%)	82	4 (100.0%)	68	16 (100.0%)	440
注射部位紅斑	4 (100.0%)	48	4 (100.0%)	38	4 (100.0%)	31	4 (100.0%)	27	16 (100.0%)	144
注射部位硬結	4 (100.0%)	46	4 (100.0%)	44	4 (100.0%)	31	4 (100.0%)	30	16 (100.0%)	151
注射部位疼痛	4 (100.0%)	42	3 (75.0%)	41	3 (75.0%)	10	3 (75.0%)	6	13 (81.3%)	99
注射部位腫脹	0		0		0		0		0	
注射部位そう痒感	2 (50.0%)	11	3 (75.0%)	16	2 (50.0%)	3	2 (50.0%)	2	9 (56.3%)	32
注射部位変色	0		0		1 (25.0%)	2	1 (25.0%)	3	2 (12.5%)	5
注射部位内出血	2 (50.0%)	2	0		1 (25.0%)	1	0		3 (18.8%)	3
疲労	0		0		1 (25.0%)	1	0		1 (6.3%)	1
注射部位知覚異常	0		0		0		0		0	
血管穿刺部位内出血	1 (25.0%)	1	0		1 (25.0%)	1	0		2 (12.5%)	2
胸痛	0		0		0		0		0	
注射部位不快感	0		0		0		0		0	
注射部位蒼白	0		0		0		0		0	
注入部位血栓	0		0		1 (25.0%)	1	0		1 (6.3%)	1
穿刺部位疼痛	0		0		1 (25.0%)	1	0		1 (6.3%)	1
血管穿刺部位血栓	1 (25.0%)	1	0		0		0		1 (6.3%)	1
神経系障害	2 (50.0%)	3	3 (75.0%)	5	2 (50.0%)	5	0		7 (43.8%)	13
頭痛	2 (50.0%)	3	3 (75.0%)	4	2 (50.0%)	3	0		7 (43.8%)	10
浮動性めまい	0		1 (25.0%)	1	1 (25.0%)	1	0		2 (12.5%)	2
体位性めまい	0		0		1 (25.0%)	1	0		1 (6.3%)	1
感覚鈍麻	0		0		0		0		0	

System Organ Class/ Preferred Term	APL-2 1080 mg (2/Wk small needle C5) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk large needle C5) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk pooled C5) (N=8)		Total (N=40)	
	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M
Subjects with at least one TEAE	4 (100.0%)	67	4 (100.0%)	110	8 (100.0%)	177	39 (97.5%)	1046
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (100.0%)	58	4 (100.0%)	107	8 (100.0%)	165	39 (97.5%)	960
注射部位紅斑	3 (75.0%)	13	4 (100.0%)	28	7 (87.5%)	41	37 (92.5%)	334
注射部位硬結	4 (100.0%)	17	4 (100.0%)	32	8 (100.0%)	49	39 (97.5%)	247
注射部位疼痛	4 (100.0%)	13	4 (100.0%)	14	8 (100.0%)	27	34 (85.0%)	162
注射部位腫脹	0		0		0		15 (37.5%)	110
注射部位そう痒感	3 (75.0%)	5	3 (75.0%)	7	6 (75.0%)	12	17 (42.5%)	46
注射部位変色	3 (75.0%)	9	4 (100.0%)	25	7 (87.5%)	34	9 (22.5%)	39
注射部位内出血	0		0		0		8 (20.0%)	10
疲労	0		0		0		2 (5.0%)	2
注射部位知覚異常	0		0		0		1 (2.5%)	2
血管穿刺部位内出血	0		0		0		2 (5.0%)	2
胸痛	1 (25.0%)	1	0		1 (12.5%)	1	1 (2.5%)	1
注射部位不快感	0		1 (25.0%)	1	1 (12.5%)	1	1 (2.5%)	1
注射部位蒼白	0		0		0		1 (2.5%)	1
注入部位血栓	0		0		0		1 (2.5%)	1
穿刺部位疼痛	0		0		0		1 (2.5%)	1
血管穿刺部位血栓	0		0		0		1 (2.5%)	1
神経系障害	0		2 (50.0%)	2	2 (25.0%)	2	15 (37.5%)	27
頭痛	0		1 (25.0%)	1	1 (12.5%)	1	13 (32.5%)	19
浮動性めまい	0		1 (25.0%)	1	1 (12.5%)	1	4 (10.0%)	4
体位性めまい	0		0		0		3 (7.5%)	3
感覚鈍麻	0		0		0		1 (2.5%)	1

System Organ Class/ Preferred Term	Pooled Placebo (N=4)		APL-2 360 mg (Daily) (N=4)		APL-2 1300 mg (2/Wk) (N=4)		APL-2 2600 mg (1/Wk) (N=4)	
	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M
感染症および寄生虫症	1 (25.0%)	1	1 (25.0%)	1	4 (100.0%)	4	2 (50.0%)	2
上気道感染	1 (25.0%)	1	1 (25.0%)	1	4 (100.0%)	4	2 (50.0%)	2
結膜炎	0		0		0		0	
胃腸障害	1 (25.0%)	4	1 (25.0%)	1	0		1 (25.0%)	3
腹部不快感	1 (25.0%)	1	0		0		0	
便秘	0		0		0		1 (25.0%)	1
下痢	0		0		0		1 (25.0%)	1
口内乾燥	1 (25.0%)	1	0		0		0	
胃食道逆流性疾患	1 (25.0%)	1	0		0		1 (25.0%)	1
悪心	1 (25.0%)	1	0		0		0	
腹部膨満	0		0		0		0	
歯不快感	0		0		0		0	
食中毒	0		0		0		0	
胃炎	0		1 (25.0%)	1	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		1 (25.0%)	1	1 (25.0%)	1	0	
鼻出血	0		0		0		0	
口腔咽頭痛	0		1 (25.0%)	1	1 (25.0%)	1	0	
鼻漏	0		0		0		0	
筋骨格系および結合組織障害	0		0		0		0	
背部痛	0		0		0		0	
筋骨格痛	0		0		0		0	
脊椎痛	0		0		0		0	
四肢痛	0		0		0		0	

System Organ Class/ Preferred Term	APL-2 1080 mg (2/Wk Inf. 1 C4) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk Inf. 2 C4) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk Inf. 3 C4) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk Inf. 4 C4) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk Pooled C4) (N=16)	
	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M
感染症および寄生虫症	0		1 (25.0%)	1	1 (25.0%)	1	0		2 (12.5%)	2
上気道感染	0		1 (25.0%)	1	1 (25.0%)	1	0		2 (12.5%)	2
結膜炎	0		0		0		0		0	
胃腸障害	2 (50.0%)	4	0		2 (50.0%)	3	1 (25.0%)	1	5 (31.3%)	8
腹部不快感	1 (25.0%)	1	0		0		0		1 (6.3%)	1
便秘	1 (25.0%)	1	0		0		0		1 (6.3%)	1
下痢	0		0		0		1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1
口内乾燥	0		0		1 (25.0%)	1	0		1 (6.3%)	1
胃食道逆流性疾患	0		0		0		0		0	
悪心	1 (25.0%)	1	0		0		0		1 (6.3%)	1
腹部膨満	1 (25.0%)	1	0		0		0		1 (6.3%)	1
歯不快感	0		0		1 (25.0%)	1	0		1 (6.3%)	1
食中毒	0		0		1 (25.0%)	1	0		1 (6.3%)	1
胃炎	0		0		0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (50.0%)	2	1 (25.0%)	1	1 (25.0%)	1	0		4 (25.0%)	4
鼻出血	1 (25.0%)	1	1 (25.0%)	1	1 (25.0%)	1	0		3 (18.8%)	3
口腔咽頭痛	0		0		0		0		0	
鼻漏	1 (25.0%)	1	0		0		0		1 (6.3%)	1
筋骨格系および結合組織障害	2 (50.0%)	3	2 (50.0%)	2	1 (25.0%)	1	0		5 (31.3%)	6
背部痛	1 (25.0%)	1	0		1 (25.0%)	1	0		2 (12.5%)	2
筋骨格痛	0		1 (25.0%)	1	0		0		1 (6.3%)	1
脊椎痛	2 (50.0%)	2	0		0		0		2 (12.5%)	2
四肢痛	0		1 (25.0%)	1	0		0		1 (6.3%)	1

System Organ Class/ Preferred Term	APL-2 1080 mg (2/Wk small needle C5) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk large needle C5) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk pooled C5) (N=8)		Total (N=40)	
	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M
感染症および寄生虫症	2 (50.0%)	2	0		2 (25.0%)	2	12 (30.0%)	12
上気道感染	1 (25.0%)	1	0		1 (12.5%)	1	11 (27.5%)	11
結膜炎	1 (25.0%)	1	0		1 (12.5%)	1	1 (2.5%)	1
胃腸障害	0		0		0		8 (20.0%)	16
腹部不快感	0		0		0		2 (5.0%)	2
便秘	0		0		0		2 (5.0%)	2
下痢	0		0		0		2 (5.0%)	2
口内乾燥	0		0		0		2 (5.0%)	2
胃食道逆流性疾患	0		0		0		2 (5.0%)	2
悪心	0		0		0		2 (5.0%)	2
腹部膨満	0		0		0		1 (2.5%)	1
歯不快感	0		0		0		1 (2.5%)	1
食中毒	0		0		0		1 (2.5%)	1
胃炎	0		0		0		1 (2.5%)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		1 (25.0%)	1	1 (12.5%)	1	7 (17.5%)	7
鼻出血	0		0		0		3 (7.5%)	3
口腔咽頭痛	0		1 (25.0%)	1	1 (12.5%)	1	3 (7.5%)	3
鼻漏	0		0		0		1 (2.5%)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0%)	3	0		1 (12.5%)	3	6 (15.0%)	9
背部痛	1 (25.0%)	2	0		1 (12.5%)	2	3 (7.5%)	4
筋骨格痛	1 (25.0%)	1	0		1 (12.5%)	1	2 (5.0%)	2
脊椎痛	0		0		0		2 (5.0%)	2
四肢痛	0		0		0		1 (2.5%)	1

System Organ Class/ Preferred Term	Pooled Placebo (N=4)		APL-2 360 mg (Daily) (N=4)		APL-2 1300 mg (2/Wk) (N=4)		APL-2 2600 mg (1/Wk) (N=4)	
	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M
皮膚および皮下組織障害	0		0		0		0	
紅斑性皮疹	0		0		0		0	
接触皮膚炎	0		0		0		0	
斑状皮疹	0		0		0		0	
耳および迷路障害	0		0		0		0	
耳痛	0		0		0		0	
耳鳴	0		0		0		0	
免疫系障害	0		0		1 (25.0%)	1	0	
季節性アレルギー	0		0		1 (25.0%)	1	0	
臨床検査	1 (25.0%)	2	0		0		0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (25.0%)	2	0		0		0	
トランスアミナーゼ上昇	0		0		0		0	
精神障害	1 (25.0%)	1	0		0		0	
不安	1 (25.0%)	1	0		0		0	
腎および尿路障害	1 (25.0%)	1	0		0		0	
多尿	1 (25.0%)	1	0		0		0	
生殖系および乳房障害	0		0		0		0	
月経困難症	0		0		0		0	

System Organ Class/ Preferred Term	APL-2 1080 mg (2/Wk Inf. 1 C4) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk Inf. 2 C4) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk Inf. 3 C4) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk Inf. 4 C4) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk Pooled C4) (N=16)	
	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M
皮膚および皮下組織障害	0		0		2 (50.0%)	2	2 (50.0%)	2	4 (25.0%)	4
紅斑性皮疹	0		0		1 (25.0%)	1	1 (25.0%)	1	2 (12.5%)	2
接触皮膚炎	0		0		1 (25.0%)	1	0		1 (6.3%)	1
斑状皮疹	0		0		0		1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1
耳および迷路障害	0		0		1 (25.0%)	1	0		1 (6.3%)	1
耳痛	0		0		1 (25.0%)	1	0		1 (6.3%)	1
耳鳴	0		0		0		0		0	
免疫系障害	0		0		0		0		0	
季節性アレルギー	0		0		0		0		0	
臨床検査	0		0		0		0		0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		0		0	
トランスアミナーゼ上昇	0		0		0		0		0	
精神障害	0		0		0		0		0	
不安	0		0		0		0		0	
腎および尿路障害	0		0		0		0		0	
多尿	0		0		0		0		0	
生殖系および乳房障害	0		1 (25.0%)	1	0		0		1 (6.3%)	1
月経困難症	0		1 (25.0%)	1	0		0		1 (6.3%)	1

System Organ Class/ Preferred Term	APL-2 1080 mg (2/Wk small needle C5) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk large needle C5) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk pooled C5) (N=8)		Total (N=40)	
	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M
皮膚および皮下組織障害	1 (25.0%)	1	0		1 (12.5%)	1	5 (12.5%)	5
紅斑性皮疹	1 (25.0%)	1	0		1 (12.5%)	1	3 (7.5%)	3
接触皮膚炎	0		0		0		1 (2.5%)	1
斑状皮疹	0		0		0		1 (2.5%)	1
耳および迷路障害	1 (25.0%)	1	0		1 (12.5%)	1	2 (5.0%)	2
耳痛	0		0		0		1 (2.5%)	1
耳鳴	1 (25.0%)	1	0		1 (12.5%)	1	1 (2.5%)	1
免疫系障害	1 (25.0%)	1	0		1 (12.5%)	1	2 (5.0%)	2
季節性アレルギー	1 (25.0%)	1	0		1 (12.5%)	1	2 (5.0%)	2
臨床検査	1 (25.0%)	1	0		1 (12.5%)	1	2 (5.0%)	3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1 (2.5%)	2
トランスアミナーゼ上昇	1 (25.0%)	1	0		1 (12.5%)	1	1 (2.5%)	1
精神障害	0		0		0		1 (2.5%)	1
不安	0		0		0		1 (2.5%)	1
腎および尿路障害	0		0		0		1 (2.5%)	1
多尿	0		0		0		1 (2.5%)	1
生殖系および乳房障害	0		0		0		1 (2.5%)	1
月経困難症	0		0		0		1 (2.5%)	1

Notes: Adverse events that were present prior to study drug administration and increased in severity and/or relationship to study drug after administration are classed as treatment emergent adverse events (TEAE).
Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA Version 20.1.
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. All occurrences are counted in the Mentions/Occurrence (M) column.
APL-2 1,080mg (2/Wk) [Cohort 4] infusion schedules: Inf. 1 – alternate needles (single then two) 30min infusion; Inf. 2 – alternate needles (two then single) 30min infusion; Inf. 3 – alternate rates (1h then 2h) single needle; Inf. 4 – alternate rates (2h then 1h) single needle.
The system order class for injection site reactions is General disorders and administration site conditions.
Source: M5.3.3.1.4 APL2-101 CSR Table 14.3.1.2

付録 表 2.7.6.5-2　治験薬と関連のある治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類、基本語別、安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term	Pooled Placebo (N=4)		APL-2 360 mg (Daily) (N=4)		APL-2 1300 mg (2/Wk) (N=4)		APL-2 2600 mg (1/Wk) (N=4)	
	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M
Subjects with at least one treatment related TEAE	3 (75.0%)	65	4 (100.0%)	177	4 (100.0%)	74	4 (100.0%)	58
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (75.0%)	57	4 (100.0%)	176	4 (100.0%)	69	4 (100.0%)	52
注射部位紅斑	2 (50.0%)	19	4 (100.0%)	85	4 (100.0%)	30	4 (100.0%)	15
注射部位硬結	3 (75.0%)	9	4 (100.0%)	25	4 (100.0%)	5	4 (100.0%)	8
注射部位疼痛	3 (75.0%)	3	3 (75.0%)	6	3 (75.0%)	5	4 (100.0%)	21
注射部位腫脹	3 (75.0%)	23	4 (100.0%)	56	4 (100.0%)	26	4 (100.0%)	5
注射部位そう痒感	0		0		2 (50.0%)	2	0	
注射部位変色	0		0		0		0	
注射部位内出血	2 (50.0%)	2	2 (50.0%)	4	1 (25.0%)	1	0	
疲労	1 (25.0%)	1	0		0		0	
注射部位知覚異常	0		0		0		1 (25.0%)	2
胸痛	0		0		0		0	
注射部位不快感	0		0		0		0	
注射部位蒼白	0		0		0		1 (25.0%)	1

System Organ Class/ Preferred Term	APL-2 1080 mg (2/Wk Inf. 1 C4) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk Inf. 2 C4) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk Inf. 3 C4) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk Inf. 4 C4) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk Pooled C4) (N=16)	
	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M
Subjects with at least one treatment related TEAE	4 (100.0%)	153	4 (100.0%)	145	4 (100.0%)	82	4 (100.0%)	71	16 (100.0%)	451
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (100.0%)	148	4 (100.0%)	139	4 (100.0%)	78	4 (100.0%)	68	16 (100.0%)	433
注射部位紅斑	4 (100.0%)	48	4 (100.0%)	38	4 (100.0%)	31	4 (100.0%)	27	16 (100.0%)	144
注射部位硬結	4 (100.0%)	46	4 (100.0%)	44	4 (100.0%)	31	4 (100.0%)	30	16 (100.0%)	151
注射部位疼痛	4 (100.0%)	42	3 (75.0%)	41	3 (75.0%)	10	3 (75.0%)	6	13 (81.3%)	99
注射部位腫脹	0		0		0		0		0	
注射部位そう痒感	2 (50.0%)	11	3 (75.0%)	16	2 (50.0%)	3	2 (50.0%)	2	9 (56.3%)	32
注射部位変色	0		0		1 (25.0%)	2	1 (25.0%)	3	2 (12.5%)	5
注射部位内出血	1 (25.0%)	1	0		0		0		1 (6.3%)	1
疲労	0		0		1 (25.0%)	1	0		1 (6.3%)	1
注射部位知覚異常	0		0		0		0		0	
胸痛	0		0		0		0		0	
注射部位不快感	0		0		0		0		0	
注射部位蒼白	0		0		0		0		0	

System Organ Class/ Preferred Term	APL-2 1080 mg (2/Wk small needle C5) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk large needle C5) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk pooled C5) (N=8)		Total (N=40)	
	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M
Subjects with at least one treatment related TEAE	4 (100.0%)	61	4 (100.0%)	106	8 (100.0%)	167	39 (97.5%)	992
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (100.0%)	58	4 (100.0%)	105	8 (100.0%)	163	39 (97.5%)	950
注射部位紅斑	3 (75.0%)	13	4 (100.0%)	28	7 (87.5%)	41	37 (92.5%)	334
注射部位硬結	4 (100.0%)	17	4 (100.0%)	31	8 (100.0%)	48	39 (97.5%)	246
注射部位疼痛	4 (100.0%)	13	4 (100.0%)	14	8 (100.0%)	27	34 (85.0%)	161
注射部位腫脹	0		0		0		15 (37.5%)	110
注射部位そう痒感	3 (75.0%)	5	3 (75.0%)	7	6 (75.0%)	12	17 (42.5%)	46
注射部位変色	3 (75.0%)	9	4 (100.0%)	24	7 (87.5%)	33	9 (22.5%)	38
注射部位内出血	0		0		0		6 (15.0%)	8
疲労	0		0		0		2 (5.0%)	2
注射部位知覚異常	0		0		0		1 (2.5%)	2
胸痛	1 (25.0%)	1	0		1 (12.5%)	1	1 (2.5%)	1
注射部位不快感	0		1 (25.0%)	1	1 (12.5%)	1	1 (2.5%)	1
注射部位蒼白	0		0		0		1 (2.5%)	1

System Organ Class/ Preferred Term	Pooled Placebo (N=4)		APL-2 360 mg (Daily) (N=4)		APL-2 1300 mg (2/Wk) (N=4)		APL-2 2600 mg (1/Wk) (N=4)	
	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M
神経系障害	1 (25.0%)	1	0		2 (50.0%)	4	2 (50.0%)	4
頭痛	1 (25.0%)	1	0		1 (25.0%)	1	2 (50.0%)	3
浮動性めまい	0		0		1 (25.0%)	1	0	
体位性めまい	0		0		1 (25.0%)	1	1 (25.0%)	1
感覚鈍麻	0		0		1 (25.0%)	1	0	
胃腸障害	1 (25.0%)	4	0		0		1 (25.0%)	1
腹部不快感	1 (25.0%)	1	0		0		0	
下痢	0		0		0		1 (25.0%)	1
腹部膨満	0		0		0		0	
口内乾燥	1 (25.0%)	1	0		0		0	
胃食道逆流性疾患	1 (25.0%)	1	0		0		0	
悪心	1 (25.0%)	1	0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	0		0		0		0	
紅斑性皮疹	0		0		0		0	
接触皮膚炎	0		0		0		0	
斑状皮疹	0		0		0		0	

System Organ Class/ Preferred Term	APL-2 1080 mg (2/Wk Inf. 1 C4) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk Inf. 2 C4) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk Inf. 3 C4) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk Inf. 4 C4) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk Pooled C4) (N=16)	
	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M
神経系障害	2 (50.0%)	2	3 (75.0%)	5	2 (50.0%)	3	0		7 (43.8%)	10
頭痛	2 (50.0%)	2	3 (75.0%)	4	2 (50.0%)	2	0		7 (43.8%)	8
浮動性めまい	0		1 (25.0%)	1	1 (25.0%)	1	0		2 (12.5%)	2
体位性めまい	0		0		0		0		0	
感覚鈍麻	0		0		0		0		0	
胃腸障害	1 (25.0%)	2	0		0		1 (25.0%)	1	2 (12.5%)	3
腹部不快感	1 (25.0%)	1	0		0		0		1 (6.3%)	1
下痢	0		0		0		1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1
腹部膨満	1 (25.0%)	1	0		0		0		1 (6.3%)	1
口内乾燥	0		0		0		0		0	
胃食道逆流性疾患	0		0		0		0		0	
悪心	0		0		0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	0		0		1 (25.0%)	1	2 (50.0%)	2	3 (18.8%)	3
紅斑性皮疹	0		0		0		1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1
接触皮膚炎	0		0		1 (25.0%)	1	0		1 (6.3%)	1
斑状皮疹	0		0		0		1 (25.0%)	1	1 (6.3%)	1

System Organ Class/ Preferred Term	APL-2 1080 mg (2/Wk small needle C5) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk large needle C5) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk pooled C5) (N=8)		Total (N=40)	
	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M
神経系障害	0		1 (25.0%)	1	1 (12.5%)	1	13 (32.5%)	20
頭痛	0		0		0		11 (27.5%)	13
浮動性めまい	0		1 (25.0%)	1	1 (12.5%)	1	4 (10.0%)	4
体位性めまい	0		0		0		2 (5.0%)	2
感覚鈍麻	0		0		0		1 (2.5%)	1
胃腸障害	0		0		0		4 (10.0%)	8
腹部不快感	0		0		0		2 (5.0%)	2
下痢	0		0		0		2 (5.0%)	2
腹部膨満	0		0		0		1 (2.5%)	1
口内乾燥	0		0		0		1 (2.5%)	1
胃食道逆流性疾患	0		0		0		1 (2.5%)	1
悪心	0		0		0		1 (2.5%)	1
皮膚および皮下組織障害	1 (25.0%)	1	0		1 (12.5%)	1	4 (10.0%)	4
紅斑性皮疹	1 (25.0%)	1	0		1 (12.5%)	1	2 (5.0%)	2
接触皮膚炎	0		0		0		1 (2.5%)	1
斑状皮疹	0		0		0		1 (2.5%)	1

System Organ Class/ Preferred Term	Pooled Placebo (N=4)		APL-2 360 mg (Daily) (N=4)		APL-2 1300 mg (2/Wk) (N=4)		APL-2 2600 mg (1/Wk) (N=4)	
	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M
感染症および寄生虫症	0		1 (25.0%)	1	0		1 (25.0%)	1
上気道感染	0		1 (25.0%)	1	0		1 (25.0%)	1
臨床検査	1 (25.0%)	2	0		0		0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (25.0%)	2	0		0		0	
トランスアミナーゼ上昇	0		0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		0		1 (25.0%)	1	0	
鼻出血	0		0		0		0	
口腔咽頭痛	0		0		1 (25.0%)	1	0	
耳および迷路障害	0		0		0		0	
耳鳴	0		0		0		0	
腎および尿路障害	1 (25.0%)	1	0		0		0	
多尿	1 (25.0%)	1	0		0		0	

System Organ Class/ Preferred Term	APL-2 1080 mg (2/Wk Inf. 1 C4) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk Inf. 2 C4) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk Inf. 3 C4) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk Inf. 4 C4) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk Pooled C4) (N=16)	
	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M
感染症および寄生虫症	0		1 (25.0%)	1	0		0		1 (6.3%)	1
上気道感染	0		1 (25.0%)	1	0		0		1 (6.3%)	1
臨床検査	0		0		0		0		0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		0		0	
トランスアミナーゼ上昇	0		0		0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25.0%)	1	0		0		0		1 (6.3%)	1
鼻出血	1 (25.0%)	1	0		0		0		1 (6.3%)	1
口腔咽頭痛	0		0		0		0		0	
耳および迷路障害	0		0		0		0		0	
耳鳴	0		0		0		0		0	
腎および尿路障害	0		0		0		0		0	
多尿	0		0		0		0		0	

System Organ Class/ Preferred Term	APL-2 1080 mg (2/Wk small needle C5) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk large needle C5) (N=4)		APL-2 1080 mg (2/Wk pooled C5) (N=8)		Total (N=40)	
	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)	M
感染症および寄生虫症	0		0		0		3 (7.5%)	3
上気道感染	0		0		0		3 (7.5%)	3
臨床検査	1 (25.0%)	1	0		1 (12.5%)	1	2 (5.0%)	3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1 (2.5%)	2
トランスアミナーゼ上昇	1 (25.0%)	1	0		1 (12.5%)	1	1 (2.5%)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		0		0		2 (5.0%)	2
鼻出血	0		0		0		1 (2.5%)	1
口腔咽頭痛	0		0		0		1 (2.5%)	1
耳および迷路障害	1 (25.0%)	1	0		1 (12.5%)	1	1 (2.5%)	1
耳鳴	1 (25.0%)	1	0		1 (12.5%)	1	1 (2.5%)	1
腎および尿路障害	0		0		0		1 (2.5%)	1
多尿	0		0		0		1 (2.5%)	1

Notes: Adverse events that were present prior to study drug administration and increased in severity and/or relationship to study drug after administration are classed as treatment emergent adverse events (TEAE).
Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA Version 20.1.
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. All occurrences are counted in the Mentions/Occurrence (M) column.
A treatment related AE is defined as a TEAE with a relationship to study drug of Possibly, Probably, Likely or not reported.
APL-2 1,080mg (2/Wk) [Cohort 4] infusion schedules: Inf. 1 – alternate needles (single then two) 30min infusion; Inf. 2 – alternate needles (two then single) 30min infusion; Inf. 3 – alternate rates (1h then 2h) single needle; Inf. 4 – alternate rates (2h then 1h) single needle.
Source: M5.3.3.1.4 APL2-101 CSR Table 14.3.1.3

2.7.6.6　外国人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした APL-CP0514 試験（添付資料番号：5.3.3.2.1、評価資料）

治験の標題：

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした、ペグセタコプランを標準治療に追加投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する非盲検、単回及び反復漸増投与試験

An Open Label, Single and Multiple Ascending Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of APL-2 as an Add-On to Standard of Care in Subjects with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)

治験責任医師：

7 名

治験実施医療機関：

7 施設（米国）

公表文献：

該当なし

試験登録番号：

ClinicalTrials.gov：NCT02264639

治験期間：

最初の被験者のスクリーニング日：2015 年 2 月 23 日

最後の被験者の試験完了日：2018 年 10 月 22 日

開発段階：

第 I 相

治験の目的：

主要目的

エクリズマブ（ソリリス）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（APL-2）を単回及び反復皮下投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態（PK）を評価すること。

探索的目的

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薬力学（PD）を評価すること。

治験デザイン：

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

エクリズマブ（ソリリス）による治療で貧血が改善されない発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象に、延べ 12 名（実質 9 名）の 4 コホートで評価した。コホート 1 及び 2（各 2 名）の単回投与期間及び反復投与期間、並びにコホート 3（2 名）及び 4（6 名）の反復投与期間で、ペグセタコプランの皮下投与を評価した。被験者は複数コホートに参加可能であった。

以下の 4 コホートで投与した：

- コホート 1：Day 1 にペグセタコプラン 25 mg を単回皮下注射し、28 日間以上の休薬後、ペグセタコプラン 5 mg を 28 日間 1 日 1 回皮下注射
- コホート 2：Day 1 にペグセタコプラン 50 mg を単回皮下注射し、28 日間以上の休薬後、ペグセタコプラン 30 mg を 28 日間 1 日 1 回皮下注射
- コホート 3：ペグセタコプラン 180 mg を 28 日間 1 日 1 回皮下注射
- コホート 4：ペグセタコプラン 270 mg を最長 729 日まで 1 日 1 回皮下注射することとし、Day 28 以降、十分な臨床効果が得られないときは、治験依頼者と協議の上承認を得て、被験者の投与量を 360 mg/day まで増量することができた。治験実施計画書第 6 版改訂後、製剤及び投与方法を 1 日 1 回注射から自己投与ポンプ（Crono Super PID）を用いる 1 日 1 回投与に切り替えた。270 mg を投与する際、製剤の濃度により、規定上、最大 280 mg までの投与が可能であった。

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

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

コホート 4 を完了した被験者はパート 3 を完了せず、非盲検の継続試験へ移行が可能であった。

継続試験に移行した被験者を除いたコホート 4 の全ての被験者は、ペグセタコプランの最終投与後 8 週間又は試験終了時の早い日まで安全性を追跡した。

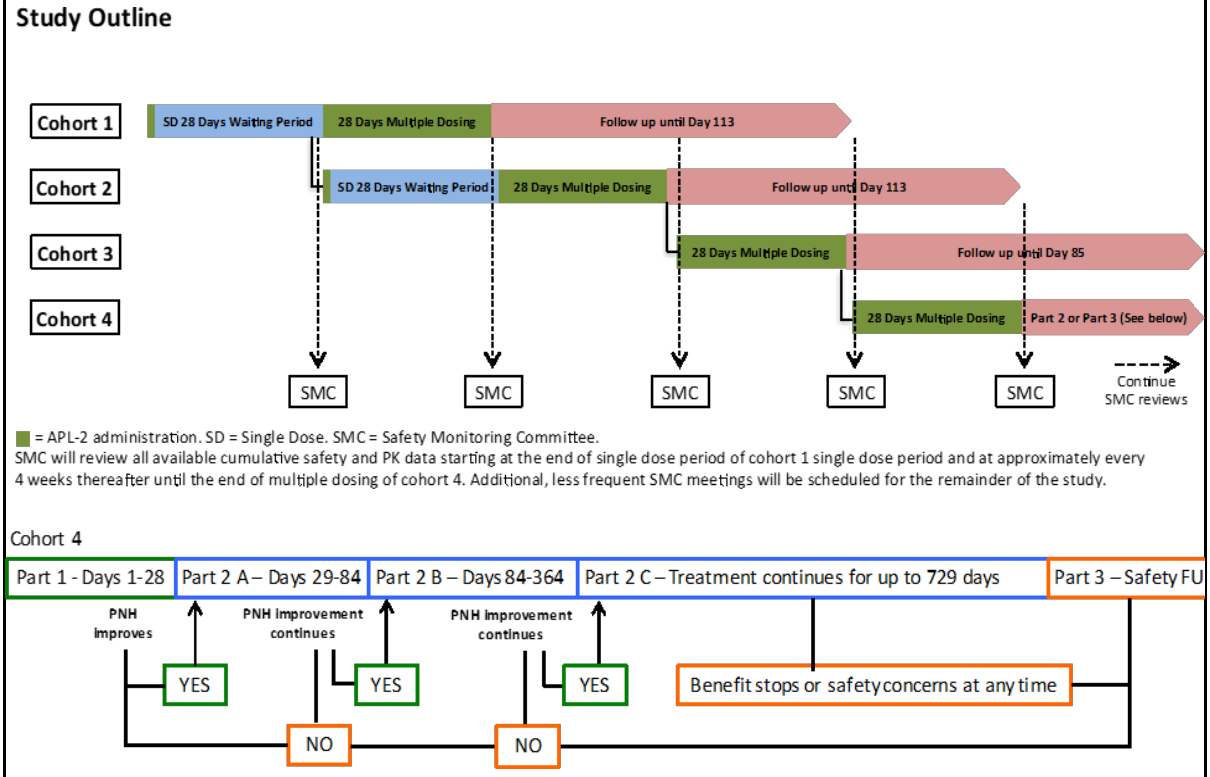
先行コホートで全ての被験者が 28 日間の休薬期間及び投与期間を完了し、安全性モニタリング委員会による安全性及び有効性データの検討で許容可能な安全性及び忍容性が確認された場合のみ、次のコホートに移行することとし、用量漸増である次のコホートを開始した。

スクリーニング評価は、Day 1 の投与開始前 30 日以内に実施した。以前のワクチン接種記録が提示された場合を除いて、初回投与の 2 週間以上前にワクチン接種した。さらに、治験薬投与開始時には全ての被験者に抗生物質が予防的に処方され、感染リスクの危惧を最小限にするためペグセタコプランの最終投与 14 日後まで継続した。

安全性を評価するために、治験期間中の事前に規定された、連続した時点で血液検体及び尿検体を採取した。また、PK 及び PD の評価、並びに抗ペグセタコプラン抗体の評価のための血液検体も採取した。

治験のデザインを図 2.7.6.6-1 に示す。

図 2.7.6.6-1　治験デザイン



Abbreviations: FU = follow-up; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時

コホート 1～3 に各 2 名、コホート 4 に最大 9 名

解析時

各解析対象集団の被験者数は以下の通りであった。

- Intent-to-treat 解析対象集団（ITT）：延べ 12 名（9 名）

- 安全性解析対象集団：延べ 12 名（9 名）
- PK 解析対象集団：延べ 12 名（9 名）
- PD 解析対象集団：延べ 12 名（9 名）

診断及び主な選択基準：

年齢 18 歳以上、体重 55 kg 超の男性及び女性被験者とした。発作性夜間ヘモグロビン尿症と診断され、エクリズマブ（ソリリス）が 3 ヵ月以上投与された患者で、スクリーニング時にヘモグロビン値が 10 g/dL 未満又はスクリーニング前 12 ヵ月以内に輸血を受けた被験者を対象とした。本治験では骨髄移植歴を有する患者を除外した。

全ての被験者は、治験実施計画書で規定されたその他の制限項目も進んで遵守することが求められた。

被験薬及び用法・用量：

Cohort	Dose	Vial	Route of Administration
Cohort 1 Single- dose phase	25 mg/day	100 mg/mL, APL-2 Injection (solution in 5% dextrose)	1 bolus SC injection (0.25 mL injection volume)
Multiple- dose phase	5 mg/day	10 mg/mL, APL-2 Injection (solution in 5% dextrose)	1 bolus SC injection (0.5 mL injection volume)
Cohort 2 Single- dose phase	50 mg/day	100 mg/mL, APL-2 Injection (solution in 5% dextrose)	1 bolus SC injection (0.5 mL injection volume)
Multiple- dose phase	30 mg/day	40 mg/mL, APL-2 Injection (solution in 5% dextrose)	1 bolus SC injection (0.75 mL injection volume)
Cohort 3	180 mg/day	2 × 120 mg/vial (100 mg/mL), APL-2 for Injection (lyophilized APL-2 to be reconstituted with 5% dextrose)	1 bolus SC injection (1.8 mL injection volume drawn from 2 vials)
Cohort 4	270 mg/day	380 mg/vial (100 mg/mL or 40 mg/mL), APL-2 for Injection (lyophilized APL-2 to be reconstituted with 5% dextrose)	2 bolus SC injections (1.35 mL injection volume) SC Infusion (7 mL) via pump (Crono Super PID)
	280 mg/day	APL-2 Solution for Injection or Infusion, 360 mg/9 mL (40 mg/mL in 10 mM Acetate, pH 5.0, containing 4.25% mannitol)	SC Infusion (7 mL or 9 mL) via pump (Crono Super PID)
	280 mg/day	APL-2 Solution for Injection or Infusion, 360 mg/9 mL (40 mg/mL in 10 mM Acetate, pH 5.0, containing 4.25% mannitol)	SC Infusion (7 mL or 9 mL) via pump (Crono Super PID)

Cohort	Dose	Vial	Route of Administration
Cohort 4	280 mg/day	APL-2 Solution for Injection or Infusion, 360 mg/9 mL (40 g/mL in 10 mM Acetate, pH 5.0, containing 4.25% mannitol)	SC Infusion (7 mL or 9 mL) via pump (Crono Super PID)

被験薬：以下のペグセタコプランを治験実施医療機関に提供した。

- 5%ブドウ糖注射液に溶解した 10、40、100 又は 150 mg/mL のペグセタコプランを栓付きガラスバイアルに充填した滅菌溶液
- 治験依頼者から提供された 5%ブドウ糖希釈液を用いて濃度を 40～150 mg/mL に調製する、凍結乾燥したペグセタコプラン入りの栓付き滅菌ガラスバイアル
- 注射用又は注入用のペグセタコプラン溶液 360 mg/9 mL（10 mM 酢酸に 40 mg/mL のペグセタコプランを含む、pH 5.0、4.25%マンニトール含有）入りの栓付き滅菌単回使用バイアル

対照薬及び用法・用量：

本治験では、対照薬は投与されなかった。

投与期間：

- コホート 1 及び 2：単回投与及び 28 日間の反復投与
- コホート 3：28 日間の反復投与
- コホート 4：最長 729 日までの反復投与

評価項目：

安全性

身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、血液学的検査、生化学的検査、尿検査、血液凝固検査、注射部位反応及び有害事象より安全性を評価した。

薬物動態

単回投与期間（コホート 1 及び 2）では以下を評価した。

- 時間 0 から最終定量可能時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）
- 最高血清中薬物濃度（C_{max}）
- 最高濃度到達時間（t_{max}）

反復投与期間では以下を評価した。

- $AUC_{0\text{-}t}$
- 投与前の血清中薬物濃度の最高値（$C_{trough,\ max}$）

いずれのコホートも Day 1（Visit 2）のみ、投与前及び投与 4 時間後に PK 評価用検体を採取した。単回投与期間（コホート 1 及び 2）は Day 2、Day 3、Day 4、Day 8 及び Day 15 の投与前に、反復投与期間は治験実施計画書で規定した日の投与前に PK 評価用検体を採取した（トラフ値）。

薬力学／有効性

総溶血補体価（CH50）及び代替経路補体活性（AH50）、PNH のクローン分布（フローサイトメトリーを用いて測定）、赤血球への補体 C3（C3）沈着、Th17／制御性 T 細胞（T_{reg}）のプロファイルとなる網赤血球、乳酸脱水素酵素（LDH）、ヘモグロビン、ハプトグロビン、総ビリルビン、並びに C3 濃度を評価するため、治験実施計画書で規定した日の投与前に血液検体を採取した。

輸血の詳細を記録した。

抗ペグセタコプラン抗体測定用の血液検体を、治験実施計画書で規定した日に採取した。

慢性疾患治療の機能的評価（FACIT）は、FACIT の疲労評価基準（FACIT-Fatigue）スコアを用いて、治験実施計画書で規定した時点で評価した。なお、FACIT-Fatigue スコア合計の上昇は、生活の質（QOL）の改善を示す。

統計解析方法：

コホート 1～3 のデータでは、正式な統計学的検定は実施しなかった。コホート 4 ではベースラインと比較した。コホート 1 及び 2 のデータは、反復投与期間とは別に単回投与期間に示した。

症例数の設計

安全性、忍容性及び PK 解析の評価に適切であると判断したため、本治験では統計学的推論に基づく症例数設計は行わなかった。

解析対象集団

安全性解析対象集団及び ITT は、治験薬の投与を受けた全ての組入れ被験者とした。

PK 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうちペグセタコプランの濃度が 1 回以上測定可能であった全ての被験者とした。

PD 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち 1 つ以上の PD 検体を有し、PD 値が測定可能であった全ての被験者とした。

安全性の解析

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 17.0 版を用いてコード化された。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の詳細をコホート別に要約した。TEAE は、治験薬の初回投与後から最終投与 30 日後までに発現又は悪化した有害事象とした。

バイタルサイン、心電図及び臨床的意義のある潜在的な変化をコホート別に要約した。

治験全体の人口統計学的データ、病歴、合併症及び前治療をコホート別に要約した。

薬物動態の解析

コホート 4 のペグセタコプラン濃度及び PK パラメータを来院日ごとに要約した。

実時間に対する個々の被験者のペグセタコプラン濃度プロファイルを線形グラフ及び片対数グラフにプロットした（各コホート特定可能）。

薬力学の解析

溶血マーカー（ヘモグロビン、ハプトグロビン、網赤血球、LDH 及び総ビリルビン）、輸血、フローサイトメトリーデータ（PNH 赤血球のクローン分布、PNH 顆粒球及び単球のクローン分布及び赤血球への C3 沈着）、及び補体マーカー（C3、AH50 及び CH50）のベースラインからの変化量及び変化率を、コホート別、治験パート別及び被験者別にプロットした。コホート 4 の実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率の記述統計量を、来院ごとに要約した。

結果の要約

被験者の内訳

同意書に署名した全ての被験者が組み入れられて、ペグセタコプランを 1 回以上投与された。10 名の被験者をスクリーニングし、そのうち 9 名の被験者が 4 コホートに組み入れられた。

治験に組み入れられ、ペグセタコプランの投与を受けた延べ 12 名（実質 9 名）が安全性解析対象集団、ITT、PK 解析対象集団及び PD 解析対象集団に含まれた。

被験者の内訳を表 2.7.6.6-1 に示す。

表 2.7.6.6-1　被験者の内訳（安全性解析対象集団）

	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4
Unique Subjects (US)	[redacted] (US [redacted]) (US [redacted])	[redacted] (US [redacted])	None	[redacted] (US [redacted]) (US [redacted]) (US [redacted]) (US [redacted])
Subjects Participating in > 1 Cohort		[redacted] (US [redacted])[a]	[redacted][a]	[redacted][a]
			[redacted] (US [redacted])[b]	[redacted][b]

Abbreviation: US = unique subject
a) Subject [redacted] participated in Cohort 3 as Subject [redacted] and in Cohort 4 as Subject [redacted].
b) Subject [redacted] participated in Cohort 4 as Subject [redacted].
Source: M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR Table 15, Listing 16.2.3.1

コホート 1 の 1 名は、単回投与期間にペグセタコプラン 25 mg を投与された 34 日後、反復投与開始前に頭蓋内出血で死亡した。コホート 1 の他の 1 名は、反復投与期間にペグセタコプランを 14 日間連日投与後、同意を撤回した。コホート 2 の 2 名はいずれも計画された 28 日間の反復投与期間を完了した。コホート 3 の 2 名はいずれも 28 日間の投与を完了したが、1 名は他州への移転のため、全ての追跡調査を完了できなかった。移転後、本被験者は他の治験担当医師のもとで試験を再開し、コホート 4 に参加した。なお、本被験者はコホート 2 にも参加していた。コホート 3 の他の 1 名は試験を完了し、コホート 4 にも参加した。

コホート 4 の 6 名中 4 名は、治験実施計画書で規定した 2 年間の投与を完了し、継続試験（APL2-307 試験）に移行したので本治験のパート 3 を完了しなかった。残りの 2 名中 1 名は重篤な有害事象の調査が継続されたことにより、治験期間中に治験薬を 27 日間（Day 29～Day 56）投与されなかった。投与再開後、妊娠のため Day 252 に治験薬の投与を中止し、Day 253 に試験を中止した。他の 1 名は治験薬との因果関係が「関連なし（unrelated）」と判断された重大な併発疾患又は併存疾患のため、Day 206 に治験薬の投与を中止し、Day 353 に試験を中止した。

コホート 4 では標準治療であるエクリズマブの投与量は、治験担当医師により調整された。本治験を完了したコホート 4 の 4 名は、臨床的に安定し、治療担当医師又は治験担当医師により溶血がコントロールされているとみなされた場合、エクリズマブの投与を中止した。継続した 4 名はいずれも、試験終了時にペグセタコプランの単剤療法であった。

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

人口統計学的特性及びベースライン特性は、いずれもコホート間で注目すべき違いはなかった。

男性 1 名及び女性 8 名を組み入れた。平均年齢は 46.0 歳（範囲：[redacted]～[redacted] 歳）であった。人種は、白人 8 名、並びに黒人若しくはアフリカ系アメリカ人 1 名であった。

発作性夜間ヘモグロビン尿症診断からの平均期間は、コホート 1 で 3.5 年、コホート 2 で 11.5 年、コホート 3 で 15.0 年、コホート 4 で 12.2 年であった。発作性夜間ヘモグロビン尿症診断からの期間の範囲は、コホート 4 では 1～22 年であった。

全ての被験者のベースラインでのヘモグロビン値の平均値は、9.21 g/dL で、コホート 4 のベースラインでのヘモグロビン値の平均値は 8.78 g/dL あった。スクリーニング前 12 ヵ月以内の濃厚赤血球輸血の平均回数は、コホート 1 で 2.5 回、コホート 2 で 11.5 回、コホート 3 で 9.0 回、コホート 4 で 5.3 回であった。

全ての被験者は、治験実施計画書で規定した通り、抗生物質を予防的に投与した。

治験薬投与

5 名を除いて、治験実施計画書の規定に従い、全ての治験薬投与を実施した。規定量の治験薬が投与されなかった 5 名の内訳は、治験実施計画書で規定された投与量を逸脱した 1 名、他疾患による入院期間中に治験薬の投与を中断し、その後も治験薬の投与がされなかった 1 名、重篤な有害事象により治験薬の投与を中断したのち再開し、その後妊娠のため治験薬の投与を中止した 1 名、複数回の治験薬の投与を欠落した 1 名、及び規定量を超えて過量投与した 1 名であった。

有効性の結果（探索的）：

コホート 1 又は 2 の単回投与後に臨床的なベネフィットは期待されなかった。コホート 4 のより高用量で長期間な投与を行う前に、安全性及び忍容性を示す用量として、コホート 1～3 の用量は決定された。

コホート 4 の 2 名は輸血を受け、そのうち 1 名の輸血は治験薬の投与中断 20 日後の単回輸血であった。いずれの被験者も早期に試験を中止した。

コホート 4 の FACIT-Fatigue スコア合計は、ベースラインと比較して治験の経過で改善した。試験終了時（Week 105）、コホート 4 の継続した 4 名は、FACIT-Fatigue スコア合計のベースラインからの改善の平均は、9（範囲：1～18）であった。

薬物動態の結果：

ペグセタコプランは、単回投与及び反復投与後、標準的な薬物動態を示した。いずれのコホートでもペグセタコプラン濃度は反復投与により上昇した。また、ペグセタコプラン濃度はペグセタコプランの用量の増加に伴って上昇した。本治験のパート 3 では、コホート 2 及び 3 の最終投与後にペグセタコプラン濃度は一相性に低下することが示された。コホート 4 の被験者のパート 3 データはなかった。

反復投与期間での $C_{trough,\ max}$ は用量に伴って上昇した。いずれのコホートでも $C_{trough,\ max}$ の被験者間変動は大きかった。

薬力学の結果：

コホート 4 の全 6 名で、治験期間中にヘモグロビン値が上昇した。コホート 4 で 2 年間ペグセタコプランの投与を継続した 4 名の Week 105 でのヘモグロビン値の平均値は 11.50 g/dL（範囲：10.8～12.0 g/dL）であり、ベースラインからの上昇の平均値は 2.63 g/dL（範囲：1.0～5.0 g/dL）であった。この 4 名（継続試験に移行）のうち 3 名では、試験終了時のヘモグロビン値は基準値範囲内（基準値範囲：11.1～15.9 g/dL）であった。コホート 4 の他の 1 名のヘモグロビン値は 10.8 g/dL であり、基準値下限（LLN）を下回っていたが、その程度は 3%未満であった。

コホート 4 の 6 名中 4 名で、ペグセタコプラン投与初期にハプトグロビン値が上昇した。コホート 4 でペグセタコプランを 2 年間投与後の 4 名でのハプトグロビン値のベースラインからの平均変化量は 0 mg/dL（範囲：−49～31 mg/dL）であった。この 4 名の最終来院時（Week 105）のハプトグロビン値は、いずれの被験者でも LLN を下回っていた。

コホート 4 の全 6 名で、ペグセタコプラン投与後最初の 2～3 週間に網赤血球数が減少した。Week 105 の網赤血球数のデータを有する 3 名中 2 名は基準値上限（ULN）未満で、3 名いずれも ULN の 1.5 倍を下回っていた。

コホート 4 の全 6 名で、Day 29 までに LDH 値のベースラインからの低下が認められた。そのうちの 5 名では、Day 29 までに LDH 値が ULN 以下であった。ペグセタコプランを 2 年間投与後の LDH 値は、1 名で ULN 以下であり、3 名で ULN の 1.5 倍以下であった。

コホート 4 の全 6 名で、総ビリルビン値がペグセタコプラン投与中にベースライン時の ULN 超から ULN 以下に減少した。コホート 4 でペグセタコプランを 2 年間投与後の 4 名の総ビリルビン値は ULN 以下であった。

コホート 4 の全 6 名で、総赤血球のクローン分布の割合として PNH タイプ III 細胞が増加した。6 名中 5 名で、PNH タイプ III 細胞の割合が 40.90%（ベースラインの中央値、範囲：18.9%～50.9%）から 85%超（3 名は 98%超）に上昇し、概して 12 週間後にプラトーに達した。

タイプ II 及びタイプ III 細胞上の C3 沈着の合計は、コホート 4 の全 6 名でベースラインから減少した。全体として、コホート 4 ではペグセタコプラン投与後、C3 沈着の減少までに遅延が認められた。コホート 4 の全 6 名で、タイプ II 及びタイプ III 細胞上の C3 沈着の合計が Day 85 までに減少した。

コホート 2、3 及び 4 の全ての被験者で、ペグセタコプラン投与中に C3 が上昇した。

ベースライン時の AH50 には、エクリズマブ（ソリリス）の前治療及び併用治療による補体代替経路への阻害作用が反映されていた。エクリズマブの投与中止により AH50 は上昇した。

安全性の結果：

単回投与期間で報告された全ての TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE を付録 表 2.7.6.6-1 及び付録 表 2.7.6.6-2、反復投与期間及び追跡調査期間で報告された全ての TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE を付録 表 2.7.6.6-3 及び付録 表 2.7.6.6-4 に示した。

本治験では、ペグセタコプラン 25 mg を単回投与した 34 日後、1 名が死亡した。治験担当医師の評価では、死亡の原因となった頭蓋内出血は被験者の病歴に起因するもので、治験薬との因果関係は「関連なし（unlikely related）」と判断された。

その他に、重篤な TEAE が 2 名に 8 件（7 事象）認められた。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の 1 名では、治験薬との因果関係は「関連あり（possibly related）」と判断された。

上記のコホート 4 の治験薬との因果関係が「関連あり（possibly related）」と判断された重篤な TEAE（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、重度）を除いて、治験薬と関連のある投与中止に至った TEAE はなかった。

1 名に 2 件の重度な TEAE（治験薬との因果関係は「関連なし（unlikely related）」と判断された、不安及びうつ病）が認められ、試験を中止した。本治験では、その他の 2 名（3 件）が試験を中止した。他州へ移転したコホート 3 の 1 名は、その後コホート 4 に参加したが、妊娠のため試験を中止した。他のコホート 4 の 1 名は、治験薬との因果関係が「関連なし（unrelated）」と判断された重大な併発疾患又は併存疾患のため、試験を中止した。

TEAE が反復投与期間に合計 457 件報告され、うち 427 件はコホート 4 に認められた。このうち 70 件は治験薬との因果関係が「関連あり（possibly related 以上）」と判断され、これらの多くは注射部位反応であった。全体として、TEAE は 157 事象が認められた。そのうち 20 事象（コホート 4 の 18 事象を含む）は治験薬との因果関係が「関連あり（possibly related 以上）」と判断された。

重度の TEAE が、反復投与期間に 5 名で認められた。そのうち 2 名は治験薬との因果関係は「関連あり（possibly related）」と判断された（熱傷及び注射部位のそう痒、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）。

注目すべき TEAE が、反復投与期間に 275 件認められた。そのうち多く（269 件）はコホート 4 で発現し、また多くは注射部位の状態に関連していた。注目すべき TEAE の 55 件（全てコホート 4）は、治験薬との因果関係が「関連あり（possibly related 以上）」と判断された。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の 2 名（4 件）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の 1 名（2 件）及び活性化部分トロンボプラスチン時間延長の 1 名（1 件）を除いて、いずれも投与部位の状態に関連していた。

注射部位反応を定義する基準を治験実施計画書で規定した。事象が基準に一致しない場合、有害事象とした。本基準に基づき、注射部位反応が合計 57 件（全てコホート 4）認められた。

治験薬との因果関係が「関連あり（possibly related）」又は「関連あり（probably related）」とみなされた注目すべき TEAE 55 件のうち、感染事象はなかった。

治験に組み入れられた被験者の背景及び基礎疾患を考慮し、血液学的検査、生化学的検査、尿検査又は血液凝固パラメータの検査を頻回に行った。

尿検査の所見では、ベースラインからの変化（正常から異常）はほぼなかった。これらの事象で治験薬と関連する事象はなかった。稀に収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び呼吸数のバイタルサインの値に異常値が認められたが、臨床的に重要な異常値はなかった。

TEAE として報告された心電図所見はなかった。臨床的に重要な可能性がある Bazett 補正式又は Fridericia 補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcB 又は QTcF）のパラメータであるベースラインからの QT 間隔の変化（ベースラインから 30 ms 超の変化が 1 回以上と定義）が、複数の被験者に認められた。心拍数、PR 間隔又は QRS に心電図異常は認められなかった。

コホート 3 の 1 名は、Day 57、Day 71 及び Day 85 に抗薬物抗体（ADA）が陽性であった。本被験者はコホート 4 にも参加し、ベースライン時のみ ADA 陽性であった。

結論：

- 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投与（皮下注射／シリンジポンプを用いて皮下注入）したときの忍容性は良好であった。本治験で設定された 1 日最高用量によるペグセタコプラン投与で、投与期間中に感染症の TEAE は報告されなかった。
- 本治験のデータから、ヘモグロビン値の上昇及び治療中での赤血球輸血の必要性の軽減が示され、エクリズマブ療法に対する反応が不十分な発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に対するペグセタコプランの治療ベネフィットのエビデンスが示された。

- ペグセタコプランの臨床的ベネフィットを示すエビデンスは、投与期間を通した溶血の指標に対する影響によっても裏付けられた。

治験総括報告書固定日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（第1版）

付録

付録 表 2.7.6.6-1　単回投与期間（コホート 1 及び 2）の治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類、基本語別、安全性解析対象集団）

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=2) n	Cohort 1 (N=2) Number of Events	Cohort 1 (N=2) Number of Unique Events	Cohort 2 (N=2) n	Cohort 2 (N=2) Number of Events	Cohort 2 (N=2) Number of Unique Events	Total (N=4) n (%)	Total (N=4) Number of Events	Total (N=4) Number of Unique Events
Subjects with ≥1 TEAE	1	7	6	2	6	6	3 (75.0)	13	12
胃腸障害	1	3	2	0	0	0	1 (25.0)	3	2
悪心	1	2	1	0	0	0	1 (25.0)	2	1
下痢	1	1	1	0	0	0	1 (25.0)	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	2	2	2	2 (50.0)	2	2
疲労	0	0	0	1	1	1	1 (25.0)	1	1
末梢性浮腫	0	0	0	1	1	1	1 (25.0)	1	1
感染症および寄生虫症	1	2	2	0	0	0	1 (25.0)	2	2
上気道感染	1	1	1	0	0	0	1 (25.0)	1	1
尿路感染	1	1	1	0	0	0	1 (25.0)	1	1
代謝および栄養障害	1	1	1	1	1	1	2 (50.0)	2	2

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=4) n (%)	Number of Events	Number of Unique Events
食欲減退	0	0	0	1	1	1	1 (25.0)	1	1
低カリウム血症	1	1	1	0	0	0	1 (25.0)	1	1
臨床検査	1	1	1	0	0	0	1 (25.0)	1	1
血清フェリチン増加	1	1	1	0	0	0	1 (25.0)	1	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1	1	1	1 (25.0)	1	1
筋肉痛	0	0	0	1	1	1	1 (25.0)	1	1
神経系障害	0	0	0	1	1	1	1 (25.0)	1	1
記憶障害	0	0	0	1	1	1	1 (25.0)	1	1
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1	1	1	1 (25.0)	1	1
寝汗	0	0	0	1	1	1	1 (25.0)	1	1

Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of subjects in safety set cohort that entered respective part; n=number of subjects in each category; %=n*100/N.
Definitions: Cohort 1=25 mg on Day 1 then 5 mg/day from Day 29 to Day 56; Cohort 2=50 mg on Day 1 then 30 mg/day from Day 29 to Day 56; Treatment Emergent Adverse Events included AEs that developed or worsened after the first dose of study medication, up to 30 days beyond the last dose of study medication.
Notes: A subject could be counted more than once per category in total events, but when counting total unique AEs, a subject was only counted once for each AE preferred term.
Source: M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR Table 14.3.2.1.1

付録 表 2.7.6.6-2　単回投与期間（コホート 1 及び 2）の治験薬と関連のある治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類、基本語別、安全性解析対象集団）

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=2) n	Cohort 1 (N=2) Number of Events	Cohort 1 (N=2) Number of Unique Events	Cohort 2 (N=2) n	Cohort 2 (N=2) Number of Events	Cohort 2 (N=2) Number of Unique Events	Total (N=4) n (%)	Total (N=4) Number of Events	Total (N=4) Number of Unique Events
Subjects with ≥1 Treatment Related TEAE	0	0	0	1	2	2	1 (25.0)	2	2
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1	1	1	1 (25.0)	1	1
疲労	0	0	0	1	1	1	1 (25.0)	1	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1	1	1	1 (25.0)	1	1
筋肉痛	0	0	0	1	1	1	1 (25.0)	1	1

Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of subjects in safety set cohort that entered respective part; n=number of subjects in each category; %=n*100/N.
Definitions: Cohort 1=25 mg on Day 1 then 5 mg/day from Day 29 to Day 56; Cohort 2=50 mg on Day 1 then 30 mg/day from Day 29 to Day 56; Treatment Emergent Adverse Events included AEs that developed or worsened after the first dose of study medication, up to 30 days beyond the last dose of study medication.
Notes: A subject could be counted more than once per category in total events, but when counting total unique AEs, a subject was only counted once for each AE preferred term.
Source: M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR Table 14.3.4.1

付録 表 2.7.6.6-3　反復投与期間及び追跡調査期間の治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類、基本語別、安全性解析対象集団）

全期間

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=1)			Cohort 2 (N=2)			Cohort 3 (N=2)			Cohort 4 (N=6)			Total (N=8)		
	n	Number of Events	Number of Unique Events	n	Number of Events	Number of Unique Events	n	Number of Events	Number of Unique Events	n	Number of Events	Number of Unique Events	n (%)	Number of Events	Number of Unique Events
Subjects with ≥1 TEAE	1	6	6	2	18	16	1	6	5	6	427	136	8 (100)	457	157
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	1	2	6	4	1	1	1	5	263	32	7 (87.5)	271	36
注射部位内出血	0	0	0	2	4	2	1	1	1	4	145	4	5 (62.5)	150	5
注射部位硬結	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	43	2	2 (25.0)	43	2
注射部位紅斑	0	0	0	1	1	1	0	0	0	3	19	3	4 (50.0)	20	4
注射部位疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	13	4	4 (50.0)	13	4
注射部位腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	9	2	2 (25.0)	9	2
発熱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	8	3	3 (37.5)	8	3
注射部位そう痒感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	7	1	1 (12.5)	7	1
疲労	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5	1	1 (12.5)	5	1
注入部位内出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1 (12.5)	2	1

全期間

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=1) n	Cohort 1 (N=1) Number of Events	Cohort 1 (N=1) Number of Unique Events	Cohort 2 (N=2) n	Cohort 2 (N=2) Number of Events	Cohort 2 (N=2) Number of Unique Events	Cohort 3 (N=2) n	Cohort 3 (N=2) Number of Events	Cohort 3 (N=2) Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Cohort 4 (N=6) Number of Events	Cohort 4 (N=6) Number of Unique Events	Total (N=8) n	Total (N=8) (%)	Total (N=8) Number of Events	Total (N=8) Number of Unique Events
注射部位出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	(12.5)	2	1
末梢性浮腫	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	2	(25.0)	2	2
無力症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
硬結	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
注射部位不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
注射部位浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
注射部位熱感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
倦怠感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
非心臓性胸痛	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(12.5)	1	1
疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1

全期間

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=1) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=8) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1	1	1	1	1	1	4	36	15	4	(50.0)	38	17
斑状出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	12	1	1	(12.5)	12	1
そう痒症	0	0	0	1	1	1	0	0	0	2	9	2	3	(37.5)	10	3
点状出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	4	2	2	(25.0)	4	2
発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	2	2	(25.0)	3	2
紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	(25.0)	2	2
脱毛症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
全身紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
爪破損	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	(12.5)	1	1
斑状皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1

全期間

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=1) n	Cohort 1 Number of Events	Cohort 1 Number of Unique Events	Cohort 2 (N=2) n	Cohort 2 Number of Events	Cohort 2 Number of Unique Events	Cohort 3 (N=2) n	Cohort 3 Number of Events	Cohort 3 Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Cohort 4 Number of Events	Cohort 4 Number of Unique Events	Total (N=8) n	Total (%)	Total Number of Events	Total Number of Unique Events
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	2	2	2	1	3	2	6	21	13	7	(87.5)	26	14
四肢痛	0	0	0	1	1	1	0	0	0	3	7	3	3	(37.5)	8	3
背部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	7	3	3	(37.5)	7	3
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	1	2	1	2	2	2	2	(25.0)	4	2
筋肉痛	0	0	0	1	1	1	0	0	0	2	2	2	3	(37.5)	3	3
筋骨格硬直	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	(12.5)	2	1
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
顎痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
胃腸障害	0	0	0	1	3	3	0	0	0	4	21	11	4	(50.0)	24	14
下痢	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	5	1	2	(25.0)	6	2
悪心	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	4	1	2	(25.0)	5	2

全期間

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=1) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=8) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	4	3	3	(37.5)	4	3
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	(12.5)	2	1
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	(12.5)	2	1
消化不良	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	(12.5)	1	1
口唇水疱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
下部消化管出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
膵炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
直腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
臨床検査	1	1	1	0	0	0	0	0	0	4	22	17	5	(62.5)	23	18
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	6	3	3	(37.5)	6	3

全期間

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=1) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=8) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
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	0	0	0	0	0	2	4	2	2	(25.0)	4	2
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	(25.0)	2	2
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
体温上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
心電図異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
リパーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
好中球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1

全期間

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=1) n	Cohort 1 Number of Events	Cohort 1 Number of Unique Events	Cohort 2 (N=2) n	Cohort 2 Number of Events	Cohort 2 Number of Unique Events	Cohort 3 (N=2) n	Cohort 3 Number of Events	Cohort 3 Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Cohort 4 Number of Events	Cohort 4 Number of Unique Events	Total (N=8) n	Total (%)	Total Number of Events	Total Number of Unique Events
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
ビタミンB12減少	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(12.5)	1	1
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
神経系障害	1	2	2	1	2	2	1	1	1	5	15	8	6	(75.0)	20	12
頭痛	1	1	1	0	0	0	0	0	0	5	11	5	6	(75.0)	12	6
灼熱感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	(12.5)	2	1
浮動性めまい	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	2	(25.0)	2	2
過眠症	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	(12.5)	2	1
異常感覚	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(12.5)	1	1
嗜眠	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	10	7	4	(50.0)	10	7

全期間

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=1) n	Cohort 1 Number of Events	Cohort 1 Number of Unique Events	Cohort 2 (N=2) n	Cohort 2 Number of Events	Cohort 2 Number of Unique Events	Cohort 3 (N=2) n	Cohort 3 Number of Events	Cohort 3 Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Cohort 4 Number of Events	Cohort 4 Number of Unique Events	Total (N=8) n	Total (%)	Total Number of Events	Total Number of Unique Events
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	1	(12.5)	3	1
耳感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	(12.5)	2	1
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	(25.0)	2	2
上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	(25.0)	2	2
敗血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1	1	1	0	0	0	4	8	8	4	(50.0)	9	9
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	3	3	(37.5)	3	3
鼻閉	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	(25.0)	2	2
呼吸困難	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	(12.5)	1	1
湿性咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
鼻漏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1

全期間

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=1) n	Cohort 1 Number of Events	Cohort 1 Number of Unique Events	Cohort 2 (N=2) n	Cohort 2 Number of Events	Cohort 2 Number of Unique Events	Cohort 3 (N=2) n	Cohort 3 Number of Events	Cohort 3 Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Cohort 4 Number of Events	Cohort 4 Number of Unique Events	Total (N=8) n	Total (%)	Total Number of Events	Total Number of Unique Events
くしゃみ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	7	6	2	(25.0)	7	6
眼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	(12.5)	2	1
霧視	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	(25.0)	2	2
眼刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
眼そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
羞明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	7	5	3	(37.5)	7	5
挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	4	2	2	(25.0)	4	2
擦過傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
転倒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1

全期間

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=1) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=8) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
処置による疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	5	5	2	(25.0)	5	5
食欲減退	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
低カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
低マグネシウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
腎および尿路障害	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	3	3	2	(25.0)	4	4
腎結石症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
頻尿	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	(12.5)	1	1
多尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
尿臭異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1

全期間

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=1) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=8) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	2	1	(12.5)	3	2
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	(12.5)	2	1
門脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
精神障害	1	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	2	(25.0)	3	3
不安	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	2	(25.0)	2	2
うつ病	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(12.5)	1	1
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	(12.5)	2	1
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	(12.5)	2	1
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	(12.5)	2	1
複視	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	(12.5)	2	1

全期間

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=1) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=8) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
聴覚過敏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
血管障害	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	(12.5)	1	1
ほてり	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	(12.5)	1	1

Part 1

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=1) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=8) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
Subjects with ≥1 TEAE	1	6	6	2	17	15	1	4	3	6	63	25	8	(100)	90	45
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	1	2	5	3	1	1	1	3	44	10	5	(62.5)	51	13
注射部位内出血	0	0	0	2	4	2	1	1	1	2	23	2	3	(37.5)	28	3
注射部位腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	7	1	1	(12.5)	7	1
注射部位紅斑	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	5	1	2	(25.0)	6	2
注射部位硬結	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	1	1	(12.5)	4	1
注射部位疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	(25.0)	2	2
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
疲労	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
非心臓性胸痛	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(12.5)	1	1
疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1

Part 1

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=1) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=8) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	2	2	2	1	2	1	2	4	2	3	(37.5)	8	4
四肢痛	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	3	1	1	(12.5)	4	1
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	1	1	2	(25.0)	3	2
筋肉痛	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	(12.5)	1	1
臨床検査	1	1	1	0	0	0	0	0	0	2	5	4	3	(37.5)	6	5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	(12.5)	2	1
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
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	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1

Part 1

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=1)			Cohort 2 (N=2)			Cohort 3 (N=2)			Cohort 4 (N=6)			Total (N=8)			
	n	Number of Events	Number of Unique Events	n	Number of Events	Number of Unique Events	n	Number of Events	Number of Unique Events	n	Number of Events	Number of Unique Events	n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
心電図異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
ビタミンB12減少	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(12.5)	1	1
神経系障害	1	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	(25.0)	6	5
頭痛	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	(25.0)	2	2
過眠症	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	(12.5)	2	1
浮動性めまい	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	(12.5)	1	1
異常感覚	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(12.5)	1	1
胃腸障害	0	0	0	1	3	3	0	0	0	1	1	1	2	(25.0)	4	4
下痢	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	(12.5)	1	1
消化不良	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	(12.5)	1	1
悪心	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	(12.5)	1	1
直腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1

Part 1

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=1) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=8) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
精神障害	1	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	2	(25.0)	3	3
不安	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	2	(25.0)	2	2
うつ病	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(12.5)	1	1
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	(12.5)	2	1
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	(12.5)	2	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	(25.0)	2	2
転倒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
処置による疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
腎および尿路障害	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	2	(25.0)	2	2

Part 1

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=1) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=8) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
腎結石症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
頻尿	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	(12.5)	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	2	(25.0)	2	2
呼吸困難	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	(12.5)	1	1
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	2	(25.0)	2	2
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
そう痒症	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	(12.5)	1	1
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1

Part 1

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=1) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=8) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
霧視	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
血管障害	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	(12.5)	1	1
ほてり	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	(12.5)	1	1

Part 2A

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=6) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
Subjects with ≥1 TEAE	N/A			N/A			N/A			6	85	26	6	(100.0)	85	26
一般・全身障害および投与部位の状態										5	63	11	5	(83.3)	63	11
注射部位内出血										3	32	3	3	(50.0)	32	3
注射部位硬結										1	16	1	1	(16.7)	16	1
注射部位紅斑										2	6	2	2	(33.3)	6	2
注射部位疼痛										1	4	1	1	(16.7)	4	1
注射部位そう痒感										1	2	1	1	(16.7)	2	1
注射部位浮腫										1	1	1	1	(16.7)	1	1
倦怠感										1	1	1	1	(16.7)	1	1
発熱										1	1	1	1	(16.7)	1	1

Part 2A

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=6) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
筋骨格系および結合組織障害										2	5	2	2	(33.3)	5	2
背部痛										1	4	1	1	(16.7)	4	1
四肢痛										1	1	1	1	(16.7)	1	1
臨床検査										3	4	4	3	(50.0)	4	4
活性化部分トロンボプラスチン時間延長										1	1	1	1	(16.7)	1	1
体温上昇										1	1	1	1	(16.7)	1	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加										1	1	1	1	(16.7)	1	1
トランスアミナーゼ上昇										1	1	1	1	(16.7)	1	1
胃腸障害										2	3	2	2	(33.3)	3	2

Part 2A

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=6) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
腹部不快感										1	2	1	1	(16.7)	2	1
下部消化管出血										1	1	1	1	(16.7)	1	1
傷害、中毒および処置合併症										1	3	2	1	(16.7)	3	2
挫傷										1	2	1	1	(16.7)	2	1
擦過傷										1	1	1	1	(16.7)	1	1
皮膚および皮下組織障害										1	3	2	1	(16.7)	3	2
点状出血										1	2	1	1	(16.7)	2	1
そう痒症										1	1	1	1	(16.7)	1	1

Part 2A

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=6) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
神経系障害										1	2	1	1	(16.7)	2	1
頭痛										1	2	1	1	(16.7)	2	1
血液およびリンパ系障害										1	1	1	1	(16.7)	1	1
貧血										1	1	1	1	(16.7)	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害										1	1	1	1	(16.7)	1	1
鼻閉										1	1	1	1	(16.7)	1	1

Part 2B

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=6) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
Subjects with ≥1 TEAE	N/A			N/A			N/A			6	258	90	6	(100.0)	258	90
一般・全身障害および投与部位の状態										5	155	22	5	(83.3)	155	22
注射部位内出血										4	90	4	4	(66.7)	90	4
注射部位硬結										2	23	2	2	(33.3)	23	2
注射部位紅斑										1	8	1	1	(16.7)	8	1
注射部位疼痛										2	7	2	2	(33.3)	7	2
発熱										2	6	2	2	(33.3)	6	2
注射部位そう痒感										1	5	1	1	(16.7)	5	1
疲労										1	4	1	1	(16.7)	4	1
注入部位内出血										1	2	1	1	(16.7)	2	1
注射部位出血										1	2	1	1	(16.7)	2	1

Part 2B

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=6) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
注射部位腫脹										1	2	1	1	(16.7)	2	1
無力症										1	1	1	1	(16.7)	1	1
硬結										1	1	1	1	(16.7)	1	1
インフルエンザ様疾患										1	1	1	1	(16.7)	1	1
注射部位不快感										1	1	1	1	(16.7)	1	1
注射部位熱感										1	1	1	1	(16.7)	1	1
末梢性浮腫										1	1	1	1	(16.7)	1	1
皮膚および皮下組織障害										4	32	14	4	(66.7)	32	14
斑状出血										1	12	1	1	(16.7)	12	1
そう痒症										2	8	2	2	(33.3)	8	2
発疹										2	3	2	2	(33.3)	3	2
紅斑										2	2	2	2	(33.3)	2	2

Part 2B

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=6) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
点状出血										2	2	2	2	(33.3)	2	2
脱毛症										1	1	1	1	(16.7)	1	1
皮膚乾燥										1	1	1	1	(16.7)	1	1
全身紅斑										1	1	1	1	(16.7)	1	1
斑状皮疹										1	1	1	1	(16.7)	1	1
蕁麻疹										1	1	1	1	(16.7)	1	1
胃腸障害										3	14	6	3	(50.0)	14	6
下痢										1	4	1	1	(16.7)	4	1
悪心										1	4	1	1	(16.7)	4	1
腹痛										2	3	2	2	(33.3)	3	2
上腹部痛										1	2	1	1	(16.7)	2	1
膵炎										1	1	1	1	(16.7)	1	1

Part 2B

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=6) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
神経系障害										4	11	7	4	(66.7)	11	7
頭痛										4	7	4	4	(66.7)	7	4
灼熱感										1	2	1	1	(16.7)	2	1
浮動性めまい										1	1	1	1	(16.7)	1	1
嗜眠										1	1	1	1	(16.7)	1	1
筋骨格系および結合組織障害										5	9	9	5	(83.3)	9	9
背部痛										2	2	2	2	(33.3)	2	2
四肢痛										2	2	2	2	(33.3)	2	2
筋痙縮										1	1	1	1	(16.7)	1	1
筋骨格痛										1	1	1	1	(16.7)	1	1
筋骨格硬直										1	1	1	1	(16.7)	1	1
筋肉痛										1	1	1	1	(16.7)	1	1

Part 2B

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=6) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
顎痛										1	1	1	1	(16.7)	1	1
臨床検査										3	8	8	3	(50.0)	8	8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加										2	2	2	2	(33.3)	2	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加										1	1	1	1	(16.7)	1	1
血中ブドウ糖増加										1	1	1	1	(16.7)	1	1
血中乳酸脱水素酵素増加										1	1	1	1	(16.7)	1	1
リパーゼ増加										1	1	1	1	(16.7)	1	1
好中球数減少										1	1	1	1	(16.7)	1	1
白血球数減少										1	1	1	1	(16.7)	1	1

Part 2B

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=6) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
眼障害										1	6	5	1	(16.7)	6	5
眼痛										1	2	1	1	(16.7)	2	1
眼刺激										1	1	1	1	(16.7)	1	1
眼そう痒症										1	1	1	1	(16.7)	1	1
羞明										1	1	1	1	(16.7)	1	1
霧視										1	1	1	1	(16.7)	1	1
感染症および寄生虫症										3	6	4	3	(50.0)	6	4
尿路感染										1	3	1	1	(16.7)	3	1
上気道感染										2	2	2	2	(33.3)	2	2
敗血症										1	1	1	1	(16.7)	1	1

Part 2B

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=6) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
代謝および栄養障害										2	5	5	2	(33.3)	5	5
食欲減退										1	1	1	1	(16.7)	1	1
低アルブミン血症										1	1	1	1	(16.7)	1	1
低カルシウム血症										1	1	1	1	(16.7)	1	1
低カリウム血症										1	1	1	1	(16.7)	1	1
低マグネシウム血症										1	1	1	1	(16.7)	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害										3	5	5	3	(50.0)	5	5
鼻閉										1	1	1	1	(16.7)	1	1
口腔咽頭痛										1	1	1	1	(16.7)	1	1
湿性咳嗽										1	1	1	1	(16.7)	1	1
鼻漏										1	1	1	1	(16.7)	1	1
くしゃみ										1	1	1	1	(16.7)	1	1

Part 2B

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=6) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
傷害、中毒および処置合併症										1	2	1	1	(16.7)	2	1
挫傷										1	2	1	1	(16.7)	2	1
眼障害										1	2	1	1	(16.7)	2	1
複視										1	2	1	1	(16.7)	2	1
腎および尿路障害										1	2	2	1	(16.7)	2	2
多尿										1	1	1	1	(16.7)	1	1
尿臭異常										1	1	1	1	(16.7)	1	1
耳および迷路障害										1	1	1	1	(16.7)	1	1
聴覚過敏										1	1	1	1	(16.7)	1	1

Part 2C

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=4) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=4) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
Subjects with ≥1 TEAE	N/A			N/A			N/A			4	13	12	4	(100.0)	13	12
感染症および寄生虫症										2	4	3	2	(50.0)	4	3
耳感染										1	2	1	1	(25.0)	2	1
インフルエンザ										2	2	2	2	(50.0)	2	2
胃腸障害										2	3	3	2	(50.0)	3	3
腹痛										1	1	1	1	(25.0)	1	1
下痢										1	1	1	1	(25.0)	1	1
口唇水疱										1	1	1	1	(25.0)	1	1
筋骨格系および結合組織障害										2	3	3	2	(50.0)	3	3

Part 2C

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=4) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=4) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
背部痛										1	1	1	1	(25.0)	1	1
筋肉痛										1	1	1	1	(25.0)	1	1
四肢痛										1	1	1	1	(25.0)	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態										1	1	1	1	(25.0)	1	1
発熱										1	1	1	1	(25.0)	1	1
神経系障害										1	1	1	1	(25.0)	1	1
頭痛										1	1	1	1	(25.0)	1	1

Part 2C

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=4) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=4) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
呼吸器、胸郭および縦隔障害										1	1	1	1	(25.0)	1	1
口腔咽頭痛										1	1	1	1	(25.0)	1	1

Follow-Up

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term		Cohort 1 (N=0)		Cohort 2 (N=2)			Cohort 3 (N=2)			Cohort 4 (N=1)			Total (N=4)		
	n	Number of Events	Number of Unique Events	n	Number of Events	Number of Unique Events	n	Number of Events	Number of Unique Events	n	Number of Events	Number of Unique Events	n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
Subjects with ≥1 TEAE	N/A			1	1	1	1	2	2	1	8	5	2	(50.0)	11	8
臨床検査				0	0	0	0	0	0	1	5	3	1	(25.0)	5	3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加				0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	(25.0)	2	1
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	0	0	1	2	1	1	(25.0)	2	1
血中アルカリホスファターゼ増加				0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(25.0)	1	1
肝胆道系障害				0	0	0	0	0	0	1	3	2	1	(25.0)	3	2
高ビリルビン血症				0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	(25.0)	2	1

Follow-Up

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=1) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=4) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
門脈血栓症				0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(25.0)	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態				1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	(25.0)	1	1
末梢性浮腫				1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	(25.0)	1	1
筋骨格系および結合組織障害				0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	(25.0)	1	1
筋骨格硬直				0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	(25.0)	1	1

Follow-Up

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=1) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=4) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
皮膚および皮下組織障害				0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	(25.0)	1	1
爪破損				0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	(25.0)	1	1

Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of subjects in safety set cohort that entered respective part; n=number of subjects in each category; %=n*100/N; N/A=Not Applicable.
Definitions: Cohort 1=25 mg on Day 1 then 5 mg/day from Day 29 to Day 56; Cohort 2=50 mg on Day 1 then 30 mg/day from Day 29 to Day 56; Cohort 3=180 mg/day from Day 1 to Day 28; Cohort 4=270-360 mg/day from Day 1 to Day 729; Treatment Emergent Adverse Events included AEs that developed or worsened after the first dose of study medication, upto 30 days beyond the last dose of study medication.
Notes: A subject could be counted more than once per category in total events, but when counting total unique AEs, a subject was onlycounted once for each AE preferred term; If a subject was enrolled into more than one cohort, they were counted in each cohort separately, but only once in the total column for each preferred term.
Source: M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR Table Table 14.3.2.1.2

付録 表 2.7.6.6-4　反復投与期間及び追跡調査期間の治験薬と関連のある治験薬投与下で発現した有害事象
（器官別大分類、基本語別、安全性解析対象集団）

全期間

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=1)			Cohort 2 (N=2)			Cohort 3 (N=2)			Cohort 4 (N=6)			Total (N=8)			
	n	Number of Events	Number of Unique Events	n	Number of Events	Number of Unique Events	n	Number of Events	Number of Unique Events	n	Number of Events	Number of Unique Events	n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
Subjects with ≥1 Treatment Related TEAE	0	0	0	1	1	1	1	1	1	4	68	18	5	(62.5)	70	20
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	(12.5)	2	1
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	(12.5)	2	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	49	8	3	(37.5)	49	8
疲労	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
注射部位紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	8	1	1	(12.5)	8	1
注射部位硬結	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	25	2	2	(25.0)	25	2
注射部位浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1

全期間

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=1) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=8) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
注射部位疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	7	2	2	(25.0)	7	2
注射部位そう痒感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	7	1	1	(12.5)	7	1
臨床検査	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	7	4	3	(37.5)	7	4
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	4	2	2	(25.0)	4	2
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	0	0	0	0	0	1	2	1	1	(12.5)	2	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	2	(25.0)	2	2
筋肉痛	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	(12.5)	1	1

全期間

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=1) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=8) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
四肢痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
神経系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	(12.5)	2	1
灼熱感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	(12.5)	2	1
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	7	3	3	(37.5)	8	4
全身紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
爪破損	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	(12.5)	1	1
点状出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5	1	1	(12.5)	5	1

Part 1

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=1) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=8) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
Subjects with ≥1 Treatment Related TEAE	0	0	0	1	1	1	0	0	0	2	7	4	3	(37.5)	8	5
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	1	(12.5)	3	1
注射部位硬結	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	1	(12.5)	3	1
臨床検査	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	4	3	2	(25.0)	4	3
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	(12.5)	2	1

Part 1

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=1) n	Cohort 1 (N=1) Number of Events	Cohort 1 (N=1) Number of Unique Events	Cohort 2 (N=2) n	Cohort 2 (N=2) Number of Events	Cohort 2 (N=2) Number of Unique Events	Cohort 3 (N=2) n	Cohort 3 (N=2) Number of Events	Cohort 3 (N=2) Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Cohort 4 (N=6) Number of Events	Cohort 4 (N=6) Number of Unique Events	Total (N=8) n	Total (N=8) (%)	Total (N=8) Number of Events	Total (N=8) Number of Unique Events
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	0	0	0	0	0	1	1	1	1	(12.5)	1	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	(12.5)	1	1
筋肉痛	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	(12.5)	1	1

Part 2A

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=6) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
Subjects with ≥1 Treatment Related TEAE	N/A			N/A			N/A			2	30	8	2	(33.3)	30	8
胃腸障害										1	2	1	1	(16.7)	2	1
腹部不快感										1	2	1	1	(16.7)	2	1
一般・全身障害および投与部位の状態										1	26	5	1	(16.7)	26	5
注射部位紅斑										1	4	1	1	(16.7)	4	1
注射部位硬結										1	16	1	1	(16.7)	16	1
注射部位浮腫										1	1	1	1	(16.7)	1	1
注射部位疼痛										1	3	1	1	(16.7)	3	1

Part 2A

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=6) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
注射部位そう痒感										1	2	1	1	(16.7)	2	1
筋骨格系および結合組織障害										1	1	1	1	(16.7)	1	1
四肢痛										1	1	1	1	(16.7)	1	1
皮膚および皮下組織障害										1	1	1	1	(16.7)	1	1
そう痒症										1	1	1	1	(16.7)	1	1

Part 2B

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=6) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
Subjects with ≥1 Treatment Related TEAE	N/A			N/A			N/A			4	31	13	4	(66.7)	31	13
一般・全身障害および投与部位の状態										3	20	6	3	(50.0)	20	6
疲労										1	1	1	1	(16.7)	1	1
注射部位紅斑										1	4	1	1	(16.7)	4	1
注射部位硬結										1	6	1	1	(16.7)	6	1
注射部位疼痛										2	4	2	2	(33.3)	4	2
注射部位そう痒感										1	5	1	1	(16.7)	5	1
臨床検査										2	3	3	2	(33.3)	3	3

Part 2B

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=6) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=6) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加										2	2	2	2	(33.3)	2	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加										1	1	1	1	(16.7)	1	1
神経系障害										1	2	1	1	(16.7)	2	1
灼熱感										1	2	1	1	(16.7)	2	1
皮膚および皮下組織障害										2	6	3	2	(33.3)	6	3
全身紅斑										1	1	1	1	(16.7)	1	1
点状出血										1	1	1	1	(16.7)	1	1
そう痒症										1	4	1	1	(16.7)	4	1

Follow-Up

System Organ Class (MedDRA 17.0) Preferred Term	Cohort 1 (N=0) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 2 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 3 (N=2) n	Number of Events	Number of Unique Events	Cohort 4 (N=1) n	Number of Events	Number of Unique Events	Total (N=4) n	(%)	Number of Events	Number of Unique Events
Subjects with ≥1 Treatment Related TEAE	N/A			0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	(25.0)	1	1
皮膚および皮下組織障害				0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	(25.0)	1	1
爪破損				0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	(25.0)	1	1

Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of subjects in safety set cohort that entered respective part; n=number of subjects in each category; %=n*100/N; N/A=Not Applicable.
Definitions: Cohort 1=25 mg on Day 1 then 5 mg/day from Day 29 to Day 56; Cohort 2=50 mg on Day 1 then 30 mg/day from Day 29 to Day 56; Cohort 3=180 mg/day from Day 1 to Day 28; Cohort 4=270-360 mg/day from Day 1 to Day 729; Treatment Emergent Adverse Events included AEs that developed or worsened after the first dose of study medication, up to 30 days beyond the last dose of study medication.
Notes: A subject could be counted more than once per category in total events, but when counting total unique AEs, a subject was only counted once for each AE preferred term; If a subject was enrolled into more than one cohort, they were counted in each cohort separately, but only once in the total column for each preferred term.
Source: M5.3.3.2.1 APL-CP0514 CSR Table 14.3.4.2

死亡及び重篤な有害事象の叙述

死亡に至った有害事象

被験者番号 [redacted]

治験期間中に 1 名の死亡が認められた。被験者番号 [redacted]（コホート 1）は単回投与期間にペグセタコプラン 25 mg の単回投与を受けたが、反復投与期間に移行する前に重度の頭蓋内出血で死亡した。

本被験者は発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する [redacted] 歳の白人女性で、関連する病歴として再生不良性貧血、白血球数減少、好中球数減少、高血圧、血中ビリルビン増加、血中クレアチニン増加、下肢の浮腫、緊張性頭痛及び血小板減少症があった。

Day 34、本被験者は意識を消失し、入院した。コンピュータ断層撮影（CT）スキャンを実施し、脳神経外科医の評価により被験者の検査結果は脳死と一致していると診断された。治験責任医師は、本事象とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（unlikely related）」、病歴である血小板減少症との因果関係を「関連あり（possibly related）」と判断した。被験者は、出血性脳卒中の複数の重大なリスク要因である病歴を有していたと考えられた。

重篤な有害事象

被験者番号 [redacted]

本被験者は、治験期間中に重篤な有害事象 7 件（うち重篤な TEAE 3 件）を発現した。

パート 2A の Day 39、重篤な TEAE（下部消化管出血のため入院）が 1 件発現し、Day 40 までに回復した。本有害事象の重症度は中等度で、治験薬との因果関係を「関連なし（unrelated）」と判断した。

パート 2B の Day 199、本被験者は重度の敗血症のため入院した（8 日間）。本有害事象は、腎臓ステント及び腎瘻チューブの留置術によるもので、治験薬との因果関係を「関連なし（unrelated）」と判断した。

パート 3（追跡調査期間）の Day 207、本被験者は重度の門脈血栓症のため入院した（23 日間）。入院中、治験薬の投与を中断した。さらに、追跡調査期間に重篤な有害事象 4 件（腎結石による入院）が認められた。

被験者番号 [redacted]

本被験者は、重篤な有害事象 5 件を発現した。

パート 1 の Day 28、治験薬投与の中断を要するアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を発現した。本有害事象の重症度は重度で、治験薬との因果関係を「関連あり（possibly related）」と判断した。所見が評価される Day 29～Day 56 の間、投与を中断した。

パート 2A の Day 48、本被験者は貧血のため入院し、入院中の治験薬の投与は中断した。本有害事象は Day 49 までに回復したと判断された。本重篤な有害事象は重度で入院を要したが、治験薬との因果関係を「関連なし（unrelated）」と判断した。

パート 2B の Day 101、重篤な有害事象として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を発現した。遅延して認められ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は、基礎疾患及び既知の肝疾患によるものと判断した。本被験者には、ビリルビン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アルカリホスファターゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の病歴があった。

Day 103、重度の膵炎「関連なし（unrelated）」のため入院した。

本被験者の重篤な有害事象のうち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は、治験薬との因果関係を「関連あり（possibly related）」と判断した。

2.7.6.7　外国人高度腎機能障害を有する被験者を対象とした APL2-CP-PV-205 試験（添付資料番号：5.3.3.3.1、評価資料）

治験の標題：

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

A Phase I, Single-Dose, Open-Label Study to Evaluate the Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of Pegcetacoplan

治験責任医師：

1 名

治験実施医療機関：

1 施設（ニュージーランド）

公表文献：

該当なし

治験期間：

最初の被験者のスクリーニング日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の試験完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発段階：

第 I 相

治験の目的：

ペグセタコプラン（APL-2）270 mg を単回皮下投与したときの薬物動態（PK）に及ぼす腎機能障害の影響を評価すること。

腎機能障害患者に対するペグセタコプラン 270 mg 単回皮下投与後の安全性及び忍容性を評価すること。

ペグセタコプラン 270 mg 単回皮下投与後の血清中補体 C3（C3）［薬力学（PD）マーカー］に及ぼす腎機能障害の影響を評価すること。

治験デザイン：

本治験は、腎機能障害がペグセタコプラン 270 mg 単回皮下投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する単施設、単回投与、非盲検、非無作為化、並行群間、第 I 相試験である。本治験は、ニュージーランドで実施した。

本治験では、以下の 2 つのコホートに対する評価を行った：

- コホート 1（高度腎機能障害被験者グループ）：クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）が 30 mL/min 未満と定義される高度腎機能障害を有する被験者（n=8、うち 20 mL/min 未満の被験者は 2 名以上）に対してペグセタコプラン 270 mg を単回皮下注射した。
- コホート 2（対照被験者グループ）：CL_{CR} が 60 mL/min 以上の対照被験者（n=8）に対してペグセタコプラン 270 mg を単回皮下注射した。

本治験では、これら 2 コホートから評価を開始し（縮小計画）、高度腎機能障害被験者での時間 0 から無限時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）が 50%を超えて増加する可能性を排除できなかった場合（すなわち、対照群と比較したときの 90%信頼区間上限が 150%を上回った場合）に、中等度腎機能障害（CL_{CR} が 30 mL/min 超、60 mL/min 未満）に対象を拡大することとした（拡大計画）。縮小計画による試験の結果、本基準を満たさなかったため、拡大計画による試験には移行せず治験を完了した。

各被験者のスケジュールは以下の通りであった：

- スクリーニング来院：Day –28 から Day –2 の間
- 治験実施医療機関への入所：Day –1
- ペグセタコプラン単回投与：Day 1
- 治験実施医療機関からの退所：Day 4
- 追跡調査来院：Day 5、Day 6、Day 7、Day 8、Day 11、Day 15、Day 18、Day 22、Day 25 及び Day 29
- 最終来院：Day 43

各被験者の試験参加期間は、合計約 71 日であった。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時

16 名（縮小計画）

解析時

解析対象：16 名（各群 8 名）

安全性解析対象集団：16 名（各群 8 名）

PK 解析対象集団：16 名（各群 8 名）

PD 解析対象集団：16 名（各群 8 名）

診断及び主な選択基準：

スクリーニング時の年齢が 18 歳以上 80 歳以下、体格指数が 18.5 kg/m^2 以上 36.0 kg/m^2 以下の男性及び女性被験者を本治験組入れに適格とした。妊娠する（させる）可能性のある男女には、スクリーニング時から治験薬投与後 3 ヵ月までの間、承認された避妊法使用の意思があることを確認した。また、治験実施計画書で規定された全ての手順及び必要事項を理解し、遵守することのできる被験者を適格とした。

コホート 1（高度腎機能障害被験者グループ）には、Cockcroft-Gault 式を用いて算出した CL_{CR} が 30 mL/min 未満の被験者（CL_{CR} が 20 mL/min 未満の被験者が 2 名以上）及び管理下での臥位血圧が 190/105 mmHg 以下の被験者を含めることとした。異なる 2 時点（28 日以上の間隔、且つスクリーニング来院日前 1 年以内（直近の記録値がスクリーニング前 28 日超である必要がある）の CL_{CR} 測定に基づき、治験担当医師により腎機能が安定していると評価された被験者とした。症状が更なるリスク要因とならず、治験手順及び治験結果の解釈に影響する可能性がないと治験担当医師及び治験依頼者のメディカルモニターが合意した場合は、腎機能障害に安定した内科疾患を併発している被験者の組入れも可能とした。

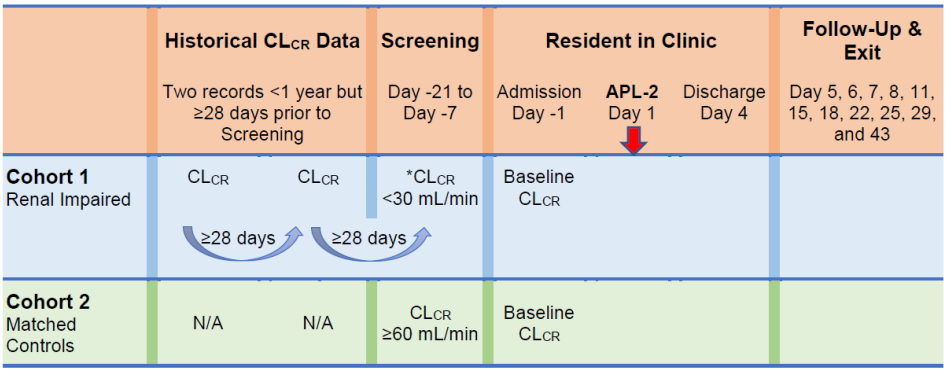
コホート 2（対照被験者グループ）には、治験担当医師判断による医学的に健康な被験者、Cockcroft-Gault 式を用いて算出した CL_{CR} が 60 mL/min 以上の被験者、及び臥位血圧が 160/95 mmHg 以下の被験者を含めることとした。症状が追加のリスク要因とならない、治験手順及び治験結果の解釈に影響する可能性がないと治験担当医師及び治験依頼者のメディカルモニターが合意した場合は、腎機能障害に安定した内科疾患を併発している被験者の組入れも可能とした。

コホート 2（対照被験者グループ）の各被験者では、コホート 1（高度腎機能障害被験者グループ）の各被験者と性別、年齢（±10 歳）及び体重（±20%）を合わせることとした。

治験特有の検査や手順実施に先立ち、全ての被験者から文書による同意を取得した。

本治験のデザインを図 2.7.6.7-1 に示す。

図 2.7.6.7-1　治験デザイン



Abbreviations: CL_{CR} = creatinine clearance, N/A = not applicable.
* at least 2 subjects with CL_{CR} <20 mL/min

被験薬及び用法・用量：

被験薬：5%ブドウ糖液に溶解したペグセタコプラン（凍結乾燥）（最終濃度：100 mg/mL）

用法・用量：ペグセタコプラン 270 mg 単回投与［総容量（2.7 mL）を 2 回に分け、腹部の 4 象限のうち 2 象限にそれぞれ 1.35 mL 皮下注射した］

投与経路：皮下注射

対照薬及び用法・用量：

本治験では、対照治療を設定しなかった。

投与期間：

Day 1 に、適格と判定された被験者にペグセタコプラン 270 mg を単回皮下注射した。

評価項目：

薬物動態

時間 0 から無限時間までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）、時間 0 から最終定量可能時間までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$）、最高血清中薬物濃度（C_{max}）、最高濃度到達時間（t_{max}）、見かけの全身クリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V_z/F）及び終末相の消失半減期（$t_{1/2}$）を評価した。

PK 評価用の血液検体を、Day 1（投与前及び投与 1、2、4、8 及び 12 時間後）、Day 2～Day 8、Day 11、Day 15、Day 18、Day 22、Day 25、Day 29 及び Day 43 に採取した。PK 評価用の尿検体は採取しなかった。

安全性

身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、生化学的検査、凝固検査及び尿検査）及び有害事象（注射部位反応を含む）の評価に基づき安全性を確認した。

薬力学

C3 濃度の実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を評価した。

C3 濃度測定用の血液検体を、スクリーニング時（Day –28～Day –2）、Day 1（投与前及び投与 1、2、4、8 及び 12 時間後）、Day 2～Day 8、Day 11、Day 15、Day 18、Day 22、Day 25、Day 29 及び Day 43 に採取した。

免疫原性

抗ペグセタコプラン抗体評価用の血液検体を、投与前、Day 5、Day 15、Day 29 及び Day 43 に採取し、評価した。

統計解析方法：

統計解析計画書に従いデータを解析した。統計解析にはいずれも SAS® Version 9.4 を用いた。

ベースラインは、治験薬投与直前に得られた欠測のない評価時点とした。

症例数の設計

各 8 名の被験者を、コホート 1（高度腎機能障害被験者）及びコホート 2（対照被験者）に登録した。高度腎機能障害被験者の $AUC_{0\text{-}inf}$ の真の増加が 20%以下であった場合に、80%の検出力で 50%増加を含まない被験者数として、各グループ 8 名を目標被験者数とした。本被験者数は、第 I 相単回投与試験（APL-CP0713-1 試験）から推定した被験者間の log（標準偏差）（0.17 ln h·μg/mL）に基づき算出した。

解析対象集団

本治験では、以下の解析対象集団を定義した。

スクリーニング集団は、同意説明文書に署名し、本治験参加のためスクリーニングされた全ての被験者とした。本集団は、被験者の内訳及びデータの一覧表作成にのみ使用した。

安全性解析対象集団は、ペグセタコプラン（投与量を問わない）の投与を受けた全ての被験者とした。

PK 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、ペグセタコプランの投与を受け、投与後に 1 回以上評価可能なペグセタコプラン濃度を有する（すなわち、重要な治験実施計画書逸脱又はその他の事象による影響のないデータを有する）全ての被験者とした。

PD 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、ペグセタコプランの投与を受け、投与後に 1 回以上評価可能な PD データ（血清 C3 測定値）を有する（すなわち、重要な治験実施計画書逸脱又はその他の事象による影響のないデータを有する）全ての被験者とした。

薬物動態の解析

PK 解析対象集団を用いて、ペグセタコプラン濃度を評価した。ペグセタコプラン濃度は、記述統計量を用いて、コホート別、治験実施計画書に規定された評価時点ごとに要約した。両コホートのペグセタコプラン濃度（中央値）－時間（規定された評価時点）プロファイルを線形グラフ及び片対数グラフにそれぞれプロットした。ペグセタコプランの PK パラメータを、記述統計量を用いてコホート別に要約した。

自然対数変換した $AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} のコホート間の比較には共分散分析を用いた。推定される平均値の差（高度腎機能障害被験者グループ–対照被験者グループ）及びその 90%信頼区間を示した。平均値の差及びその 90%信頼区間を指数変換し、100 を乗じて、幾何平均推定値（高度腎機能障害被験者グループ／対照被験者グループ）の比（%）及びその 90%信頼区間を示した。$AUC_{0\text{-}inf}$ が 50%を超えて増加する可能性を排除できなかった場合（すなわち、

$AUC_{0\text{-}inf}$の比の信頼区間の上限が 150%を上回る場合）は、本治験を拡大計画による試験に移行することとした（片側 5%有意水準に相当する）。

安全性の解析

安全性解析対象集団の全被験者の安全性データを示した。

有害事象、臨床検査、尿検査及びその他の安全性データを被験者ごとに一覧表に示した（適切な場合は、異常値及び臨床的意義の評価を含む）。

全ての有害事象を、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 20.0 版を用いてコード化した。

治験薬治療下で発現した有害事象（TEAE）をコホート、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。全ての TEAE 及び治験担当医師により治験薬との因果関係あり（すなわち、因果関係が「possibly related」以上又は「not reported」）とされた各有害事象（PT 別）が報告された被験者数をそれぞれ表に示した。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図パラメータのベースラインからの変化量をコホート別に、治験実施計画書に規定した評価時点ごとに要約した。Fridericia 補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）が、男性で 450 ms 以上、女性で 470 ms 以上、又はベースラインから 30 ms 以上延長した被験者数も表に示した。

薬力学の解析

PD 解析対象集団を用いて C3 濃度を評価した。C3 濃度の実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率をコホート別に、試験日及び規定された投与後の時間ごとに要約した。実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率をコホート別に図に示した。

結果の要約

被験者の内訳

20 名の被験者（コホート 1：11 名、コホート 2：9 名）がスクリーニングを受けた。選択・除外基準に適合しなかったため、4 名の被験者（高度腎機能障害被験者：3 名、対照被験者：1 名）がスクリーニングで脱落した。合計 16 名（各コホート 8 名）の被験者が治験薬の投与を受けた。投与を受けた被験者はいずれも治験実施計画書を遵守し、試験を完了した。早期同意撤回及び試験終了者は、いずれもいなかった。全 16 名の被験者が安全性解析対象集団、PK 解析対象集団及び PD 解析対象集団に含まれた。

全ての被験者が治験終了来院（EOS）を完了した。3 名の被験者で、EOS までに有害事象が消失しなかった。治験薬との因果関係は「関連なし（unrelated）」が 3 件、「関連あり（possibly related）」が 1 件（頭痛）であった。

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

本治験では、コホート 1（高度腎機能障害被験者グループ）及びコホート 2（対照被験者グループ）の被験者の人口統計学的特性を合わせた。各グループに男性 5 名、女性 3 名を組み入れた。被験者の年齢平均は高度腎機能障害被験者グループで 60.6 歳（最小値 33 歳、最大値 72 歳）、対照被験者グループで 58.5 歳（最小値 25 歳、最大値 72 歳）であった。15 名の被験者が白人で、対照被験者グループの 1 名が南アメリカ人であった。

スクリーニング時に CL_{CR} が 30 mL/min 以上（30.65 mL/min）であった 1 名を除き、いずれもスクリーニング時及び治験薬投与時に全ての選択基準を満たし、除外基準違反のない被験者であった。

治験薬投与

治験実施計画書の規定に従い、全ての治験薬投与を実施した。全ての被験者は、2.7 mL 中にペグセタコプラン 270 mg を含有する製剤の投与を受けた。

薬物動態の結果：

治験薬の投与を受けた全 16 名が PK 解析対象集団に含まれた。

投与後 2～12 時間の間から試験終了までに、いずれの被験者でも検出下限以上の血清ペグセタコプラン濃度が測定された。血液検体は、いずれも統計解析計画書に規定された各評価時点の許容範囲内に採取した。PK パラメータの推定に影響する採取時点の逸脱はなかった。

曝露量パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$）の幾何平均値は両コホート間で同程度であった（表 2.7.6.7-1）。

表 2.7.6.7-1　ペグセタコプランの薬物動態パラメータの幾何平均値（コホート別、PK 解析対象集団）

Parameter	Severe group (n = 8)		Control group (n = 8)	
	Geometric mean	CV%	Geometric mean	CV%
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h·µg/mL)	18,153	21	20,078	22
$AUC_{0\text{-}t}$ (h·µg/mL)	16,851	22	18,262	24
C_{max} (µg/mL)	38.20	32.1	38.71	29.6

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the serum concentration versus time curve, from time 0 to infinity;$AUC_{0\text{-}t}$ = area under the serum concentration versus time curve, from time 0 to the last measurable concentration; C_{max} = maximum observed serum concentration; CV = coefficient of variation.
Source: M5.3.3.3.1 APL2-CP-PV-205 CSR Table 9, Table 14.2.2.1

両コホートの調整した平均値の差は 0 付近であり、比（%）は 100%付近であった（表 2.7.6.7-2）。

表 2.7.6.7-2　ペグセタコプランの薬物動態パラメータの共分散分析結果（コホート間、PK 解析対象集団）

	LS means (back-transformed)		Difference between LS means (90% CI)	Ratio as a percentage (90% CI)
	Control group	Severe group		
C_{max} (µg/mL)	3.67 (39.15)	3.67 (39.27)	0.00 (–0.28,0.28)	100.29 (75.77, 132.75)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h·µg/mL)	9.89 (19,750)	9.80 (18,082)	–0.09 (–0.29,0.12)	91.55 (74.59, 112.37)
$AUC_{0\text{-}t}$ (h·µg/mL)	9.80 (18,037)	9.73 (16,868)	–0.07 (–0.28,0.15)	93.52 (75.27, 116.19)

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the serum concentration versus time curve, from time 0 to infinity; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the serum concentration versus time curve, from time 0 to the last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed serum concentration; LS = least-square.
Source: M5.3.3.3.1 APL2-CP-PV-205 CSR Table 10, Table 14.2.2.2

$AUC_{0\text{-}inf}$ の 90%信頼区間上限は、12.37%を上回る曝露量の増加を含まず、50%未満の増加であったため、拡大計画による試験に移行せずに治験を完了した。

本 PK データにより、腎機能障害はペグセタコプランの PK に影響を及ぼさないことが示された。

安全性の結果：

本治験で報告された全ての TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE を付録 表 2.7.6.7-1 及び付録 表 2.7.6.7-2 に示した。

治験薬の投与を受けた全 16 名が安全性解析対象集団に含まれた。

ペグセタコプラン投与に起因しない、基礎疾患に伴う TEAE の持続（併用薬使用を伴う）を除き、コホート間に重要な差は認められず、いずれのコホートでもペグセタコプラン投与による忍容性は良好であった。

治験期間中に、16 名中 12 名（75.0%）の被験者に合計 32 件の TEAE が報告された。いずれのコホートでも 8 名中 6 名（75.0%）の被験者で TEAE が報告された。

いずれのコホートでも、8 名中 2 名（25.0%）の被験者で中等度の TEAE が報告されたが、重度の TEAE は認められなかった。重篤な有害事象又は死亡は、いずれも認められなかった。

対照被験者（コホート 2）と比較して、高度腎機能障害被験者（コホート 1）で治験薬との因果関係のある TEAE の発現割合の増加は認められなかった。

いずれの SOC 別の TEAE 発現割合も、2 コホート間で同程度であった。腎機能障害被験者でのみ認められた TEAE は、いずれも 1 件のみの発現であった。

治験薬との因果関係が「関連あり（likely to be related）」と判断された TEAE が 3 名に 3 件報告された。これらの TEAE は、ペグセタコプラン投与に起因するものではなく、投与手技に起因していた。

血液学的検査、生化学的検査及び凝固検査値の変動はなく、TEAE としての報告もなかった。いずれの所見も軽微であり、臨床的に重要なものではなかった。尿検査による所見はなかった。心電図でも、医師により臨床的に重要と判断された異常はなかった。各群 1 名の女性被験者の QTcF が 470 ms 以上となったが、ベースラインから QTcF が 30 ms 以上変動した被験者、単回投与後の QT 間隔（補正又は未補正）が 500 ms 以上となった被験者はいなかった。

いずれのコホートでも、臨床的に重要なバイタルサイン又は心電図所見は認められなかった。

薬力学の結果：

治験薬の投与を受けた全 16 名が PD 解析対象集団に含まれた。

いずれのコホートでも C3 濃度のベースラインからの変化量は同程度であった。

免疫原性の結果：

安全性解析対象集団（16 名）を用いて免疫原性を評価した。

本治験で得られた検体からは、ペグセタコプラン投与後に抗ペグセタコプラン抗体は検出されなかった。コホート 1 の 1 名では、ペグセタコプラン投与前に抗ペグセタコプラン抗体陽性であった。

抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体は、大部分の被験者（コホート 1：6/8 名、コホート 2：7/8 名）で検出されたが、いずれもペグセタコプラン投与前から検出されていた。

結論：

本治験で得られた PK の結果から、腎機能障害はペグセタコプランの PK に影響を及ぼさないことが示された。本結果に基づき、中等度腎機能障害患者への対象の拡大は必要ないと判断された。いずれのコホート（高度腎機能障害患者及び対照被験者）でも、ペグセタコプラン 270 mg を単回皮下注射したときの安全性が確認され、忍容性も良好であると結論付けた。

治験総括報告書初版固定日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（第 1.0 版）

第 1 回改訂日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

付録

付録 表 2.7.6.7-1　治験薬投与下で発現した有害事象（コホート別、器官別大分類、基本語別、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Control Group (N=8)			Severe Group (N=8)			Total (N=16)		
	n	%	M	n	%	M	n	%	M
Subjects with at least one TEAE	6	(75.0%)	15	6	(75.0%)	17	12	(75.0%)	32
傷害、中毒および処置合併症	2	(25.0%)	4	2	(25.0%)	4	4	(25.0%)	8
挫傷	1	(12.5%)	1	1	(12.5%)	1	2	(12.5%)	2
皮膚擦過傷	1	(12.5%)	1	1	(12.5%)	1	2	(12.5%)	2
裂傷		0		1	(12.5%)	1	1	(6.3%)	1
筋損傷	1	(12.5%)	1		0		1	(6.3%)	1
血管確保部位疼痛		0		1	(12.5%)	1	1	(6.3%)	1
血管確保部位腫脹	1	(12.5%)	1		0		1	(6.3%)	1
神経系障害	2	(25.0%)	2	3	(37.5%)	5	5	(31.3%)	7
頭痛	2	(25.0%)	2	2	(25.0%)	4	4	(25.0%)	6
浮動性めまい		0		1	(12.5%)	1	1	(6.3%)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(25.0%)	3	2	(25.0%)	2	4	(25.0%)	5
注射部位刺激感		0		1	(12.5%)	1	1	(6.3%)	1
注射部位発疹	1	(12.5%)	1		0		1	(6.3%)	1
医療機器使用部位反応	1	(12.5%)	1		0		1	(6.3%)	1
末梢性浮腫		0		1	(12.5%)	1	1	(6.3%)	1
血管穿刺部位血栓	1	(12.5%)	1		0		1	(6.3%)	1

System Organ Class Preferred Term	Control Group (N=8)			Severe Group (N=8)			Total (N=16)		
	n	%	M	n	%	M	n	%	M
筋骨格系および結合組織障害	4	(50.0%)	4		0		4	(25.0%)	4
筋肉痛	2	(25.0%)	2		0		2	(12.5%)	2
背部痛	1	(12.5%)	1		0		1	(6.3%)	1
四肢痛	1	(12.5%)	1		0		1	(6.3%)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(25.0%)	2		0		2	(12.5%)	2
咳嗽	1	(12.5%)	1		0		1	(6.3%)	1
鼻閉	1	(12.5%)	1		0		1	(6.3%)	1
代謝および栄養障害		0		1	(12.5%)	1	1	(6.3%)	1
痛風		0		1	(12.5%)	1	1	(6.3%)	1
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		1	(12.5%)	1	1	(6.3%)	1
基底細胞癌		0		1	(12.5%)	1	1	(6.3%)	1
精神障害		0		1	(12.5%)	1	1	(6.3%)	1
不眠症		0		1	(12.5%)	1	1	(6.3%)	1
腎および尿路障害		0		1	(12.5%)	1	1	(6.3%)	1
尿異常		0		1	(12.5%)	1	1	(6.3%)	1

System Organ Class Preferred Term	Control Group (N=8)			Severe Group (N=8)			Total (N=16)		
	n	%	M	n	%	M	n	%	M
皮膚および皮下組織障害		0		1	(12.5%)	1	1	(6.3%)	1
接触皮膚炎		0		1	(12.5%)	1	1	(6.3%)	1
血管障害		0		1	(12.5%)	1	1	(6.3%)	1
血栓性静脈炎		0		1	(12.5%)	1	1	(6.3%)	1

Notes: A treatment-emergent adverse event is defined as an adverse event that commenced or worsened on or after the time of study drug administration.
Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA Version 20.0.
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. All occurrences are counted in the Mentions/Occurrence (M) column.
Control Group: CL_{CR} >=60 mL/min, Severe Group: CL_{CR} <30 mL/min.
Printed: 30MAR2020
Source: M5.3.3.3.1 APL2-CP-PV-205 CSR Table 14.3.1.2

付録 表 2.7.6.7-2　治験薬と関連のある治験薬投与下で発現した有害事象（コホート別、器官別大分類、基本語別、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Control Group (N=8)			Severe Group (N=8)			Total (N=16)		
	n	%	M	n	%	M	n	%	M
Subjects with at least one Treatment-Related TEAE	5	(62.5%)	7	4	(50.0%)	6	9	(56.3%)	13
神経系障害	1	(12.5%)	1	2	(25.0%)	3	3	(18.8%)	4
頭痛	1	(12.5%)	1	1	(12.5%)	2	2	(12.5%)	3
浮動性めまい	0	0		1	(12.5%)	1	1	(6.3%)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(25.0%)	2	1	(12.5%)	1	3	(18.8%)	3
注射部位刺激感	0	0		1	(12.5%)	1	1	(6.3%)	1
注射部位発疹	1	(12.5%)	1		0		1	(6.3%)	1
血管穿刺部位血栓	1	(12.5%)	1		0		1	(6.3%)	1
筋骨格系および結合組織障害	3	(37.5%)	3		0		3	(18.8%)	3
筋肉痛	2	(25.0%)	2		0		2	(12.5%)	2
四肢痛	1	(12.5%)	1		0		1	(6.3%)	1
精神障害		0		1	(12.5%)	1	1	(6.3%)	1
不眠症		0		1	(12.5%)	1	1	(6.3%)	1
腎および尿路障害		0		1	(12.5%)	1	1	(6.3%)	1
尿異常		0		1	(12.5%)	1	1	(6.3%)	1

System Organ Class Preferred Term	Control Group (N=8)			Severe Group (N=8)			Total (N=16)		
	n	%	M	n	%	M	n	%	M
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(12.5%)	1	0			1	(6.3%)	1
咳嗽	1	(12.5%)	1	0			1	(6.3%)	1

Notes: A treatment-emergent adverse event is defined as an adverse event that commenced or worsened on or after the time of study drug administration.
Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA Version 20.0.
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. All occurrences are counted in the Mentions/Occurrence (M) column.
A treatment related AE is defined as a TEAE with a relationship to study drug of Possibly, Probably, Likely or not reported. Control Group: CL_{CR} >=60 mL/min, Severe Group: CL_{CR} <30 mL/min.
Printed: 30MAR2020
Source: M5.3.3.3.1 APL2-CP-PV-205 CSR Table 14.3.1.3

2.7.6.8　日本人健康被験者を対象としたAPL2-102試験（添付資料番号：5.3.3.3.2、評価資料）

治験の標題：

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

Phase I, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Study of APL-2 in Healthy Japanese Volunteers

治験責任医師：

1名

治験実施医療機関：

1施設（米国）

公表文献：

該当なし

治験期間：

最初の被験者のスクリーニング日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の試験完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発段階：

第I相

治験の目的：

主要目的

日本人健康被験者にペグセタコプラン（APL-2）を単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価すること。

副次目的

日本人健康被験者にペグセタコプランを単回皮下投与したときの薬物動態（PK）を評価すること。

探索的目的

日本人健康被験者にペグセタコプランを単回皮下投与したときの薬力学（PD）を評価すること。

治験デザイン：

本治験の目的は、日本人健康被験者を対象としたペグセタコプランの安全性、PK 及び PD を評価することであった。目的を達成するために、本治験は外国人の健康被験者を対象としてペグセタコプラン単回皮下投与の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価した APL-CP0713-1 試験と概ね同様のデザインとした。本治験は、無作為化、プラセボ対照、単回漸増投与試験であり、ペグセタコプラン 180 mg、360 mg、720 mg 又は 1440 mg を単回投与する 4 コホートで構成された。

各コホートでペグセタコプラン又はプラセボに 4:1 の比で、被験者を無作為に割り付けた。各コホートは 5 名とし、その内訳はペグセタコプランを単回皮下注射する 4 名及びプラセボを単回皮下注射する 1 名であった。被験者はいずれかのコホートのみに参加した。

十分な安全性及び忍容性が示されていることを治験責任医師が確認し、次のコホートへの移行を判断できるように、先行コホートの投与 1 週間後（7 日後）に用量漸増することとした。

治験参加のために、投与前 28 日以内（Day −28～Day −2）に被験者をスクリーニングした。

適格性を確認するために、被験者は Day −1 の治験責任医師が指定した時刻に Early Phase Clinical Unit に入所し、Day 8 に計画された全ての投与後のスケジュールを完了するまで滞在した。被験者は、その後 Day 11、Day 15、Day 18、Day 22、Day 25 及び Day 29 の追跡調査時、並びに Day 43 の試験終了時に治験実施医療機関に来院した。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時

組入れ被験者数：20 名

解析時

各解析対象集団の被験者数は以下の通りであった。

- 安全性解析対象集団（無作為割付された被験者）：20 名
- PK 解析対象集団：16 名（プラセボ群を除く）
- PD 解析対象集団：20 名

診断及び主な選択基準：

年齢 18 歳以上 55 歳以下、体格指数 18.5 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下、及び体重 45 kg 以上 90 kg 以下で非喫煙者の日本人健康被験者を本治験に組み入れた。

治験実施計画書からの逸脱：

治験実施計画書からの逸脱の大部分は、PK、PD 及び抗薬物抗体の血液検体の採取に際しての時間枠及び手順の問題であった。

治験実施計画書からの逸脱による、治験データの結果及び解釈への影響はないと判断した。

被験薬及び用法・用量：

被験薬：ペグセタコプラン（Pegcetacoplan）

用法：腹部に 1 回又は分割投与でペグセタコプランを単回皮下注射

用量：本治験では、APL-CP0713-1 試験で検討した 6 用量コホート（45、90、180、360、720、1440 mg）のうち、高用量側の 180、360、720 及び 1440 mg の用量コホートを評価した。

Study Drug	Formulation	Strength	Route
APL-2	Injectable solution	380 mg/vial (100 mg/mL; 150 mg/mL)	Subcutaneous
Placebo	Injectable solution	0 mg	Subcutaneous

APL-2 = Pegcetacoplan
Source: M5.3.3.3.2 APL2-102 CSR Table 9-1

対照薬及び用法・用量：

対照薬：プラセボ

用法・用量：同じコホートの被験薬を投与される被験者と同じ回数及び量のプラセボを、1 回又は分割投与で単回皮下注射

投与期間：

各被験者の治験参加期間（スクリーニング期間を含む）は、合計で約 71 日であった。

評価項目：

安全性の評価項目

本治験では、主にペグセタコプランの安全性及び忍容性を評価した。身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査パラメータ、注射部位反応及び有害事象より安全性を評価した。

薬物動態の評価項目

- $AUC_{0\text{-}t}$：時間 0 から最終定量可能時間までの濃度－時間曲線下面積
- $AUC_{0\text{-}inf}$：時間 0 から無限時間までの濃度－時間曲線下面積［$AUC_{0\text{-}t}$+最終定量可能時点の血清中薬物濃度（C_{last}）／消失速度定数（k_{el}）で算出］
- C_{max}：最高血清中薬物濃度
- t_{max}：最高濃度到達時間（最高濃度が複数時点でみられた場合、t_{max} は最初に最高濃度に到達した時点と定義した。）

- k_{el}：血清中濃度－時間曲線の片対数プロットから算出された、見かけの終末相の 1 次消失速度定数
- $t_{1/2}$：見かけの終末相の 1 次消失半減期［0.693／k_{el}で算出］
- CL/F：血管外投与後の見かけの全身クリアランス［用量／$AUC_{0\text{-}inf}$（未変化体のみ）で算出］
- V_z/F：血管外投与後の見かけの分布容積［用量／$AUC_{0\text{-}inf}\times k_{el}$（未変化体のみ）で算出］

投与期間中、Day 1 は投与前並びに投与 1、4、8、12 及び 24 時間後に、他の全ての投与日は投与前に PK 評価用血液検体を採取した。

薬力学の評価項目

本治験での PD の評価項目は、血清中補体活性マーカーの濃度［総溶血補体価（CH50）、代替経路補体活性（AP50）、補体 C3（C3）、C3a 及びその他の関連する各マーカーの濃度］、並びにベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率であった。治験スケジュールで規定した Day 1 の投与前、Day 2、Day 3、Day 4、Day 5、Day 6 及び Day 7 の投与後、並びに追跡調査時に PD 評価用血液検体を採取した。

治験期間中、PD 評価項目に軽微な変更があった。治験実施計画書及び統計解析計画書では、PD の評価項目の 1 つに血清中補体活性マーカーの濃度として AP50 を用いる計画であったが、血液検体を処理する検査室は、試験検体の処理時に AP50 とほぼ代替可能な AH50 測定法を用いた。AH50 のデータを解析に使用し、表、一覧及び図に示した。

免疫原性の評価項目

本治験での免疫原性の評価項目は、抗ペグセタコプラン抗体及び抗ポリエチレングリコール抗体であった。最初のスクリーニング結果（陽性又は陰性）、免疫原性結果（陽性又は陰性）、特異性、抗体価及びコメントを変数とした。

統計解析方法：

いずれの検定も有意水準を 5%とし、適切な場合は、両側 95%信頼区間を示した。全ての統計学的解析には、SAS® Version 9.2 及び 9.3 を用いた。さらに、ペグセタコプラン併合群（用量に関係なくペグセタコプランを投与した全ての被験者）の人口統計学的特性、被験者の内訳、有害事象及び併用薬を要約した。

全ての記述統計量を投与群別（すなわち、用量別）に示した。各コホート内でプラセボを投与した被験者は併合し、プラセボ群として示した。

人口統計学的特性、安全性、PK 及び PD の記述統計量を一覧に示し、表に要約した。PK データは図も示した。

症例数の設計

本治験では、統計的推論に基づく症例数設計は行わなかった。治験の目的より適切であると判断した。

解析対象集団

安全性解析対象集団は、ペグセタコプラン又はプラセボの投与を受けた全ての被験者とした。

PK 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち投与後のペグセタコプラン濃度が 1 回以上評価可能であった全ての被験者とした。

PD 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち投与後の PD データが 1 回以上評価可能であった全ての被験者とした。

薬物動態の解析

PK 解析には、R（Version 3.4.3）による PK のノンコンパートメント分析（PKNCA、Version 0.8.4）を用いた。

最初の定量可能な濃度定量以前に定量下限未満（BLQ）として記録された濃度を 0 として PK パラメータを推定した。検体採取期間の終盤（すなわち、濃度が定量できなくなった時点）に BLQ として記録された濃度は欠測とし、PK パラメータ推定には使用しなかった。濃度が定量可能であった 2 時点の間に BLQ となった場合は、除外が妥当な場合を除き（得られたプロファイル及び既知の PK 特性から相応しくない場合など）、その時点の濃度を定量下限値とした。

実採取時間をパラメータの算出に用いた。

安全性の解析

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 20.1 版を用いてコード化された。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を発現した被験者数（発現割合）を器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に表に要約した。

結果の要約

被験者の内訳

本治験では 20 名（100%）の被験者が組み入れられて、ペグセタコプラン又はプラセボを投与され、そのうち 16 名（80%）が試験を完了した。4 名（20%）は試験を完了せず、その内訳はペグセタコプラン群 3 名（18.8%）の同意撤回、及びプラセボ群 1 名（25%）の追跡不能であった。

被験者の内訳を表 2.7.6.8-1 に示す。

表 2.7.6.8-1　被験者の内訳（安全性解析対象集団）

	Pooled					Pooled	
	Placebo[a]	180 mg	360 mg	720 mg	1440 mg	APL-2[b]	Overall
	(N = 4)	(N = 4)	(N = 4)	(N = 4)	(N = 4)	(N = 16)	(N = 20)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects dosed	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	16 (100)	20 (100)
Subjects completed	3 (75)	3 (75)	4 (100)	2 (50)	4 (100)	13 (81.3)	16 (80)
Subjects withdrawn	1 (25)	1 (25)	0	2 (50)	0	3 (18.8)	4 (20)
Withdrawal by subject	0	1 (25)	0	2 (50)	0	3 (18.8)	3 (15)
Lost to follow up	1 (25)	0	0	0	0	0	1 (5)

N = number of subjects in the Safety Population; n = number of subjects in the category; % = calculated using the N as the denominator
a) All subjects who received placebo (across cohorts).
b) All subjects who received APL-2, regardless of dose.
Source: M5.3.3.3.2 APL2-102 CSR Table 10-1, Table 14.1.1

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

男性 15 名及び女性 5 名を組み入れ、治験薬を投与した。平均年齢は 37.4 歳（範囲：20～50 歳）であった。平均体重及び体格指数は、それぞれ 66.3 kg（範囲：52～84 kg）及び 23.4 kg/m^2（範囲：20～30 kg/m^2）であった。

平均年齢及び平均体重は、ペグセタコプラン群と比較してプラセボ群で低かった。

ペグセタコプラン群のほとんど（13 名、81.3%）は男性で、プラセボ群では半数（2 名、50%）が男性であった。

治験薬投与

いずれの被験者も治験実施計画書に規定されたとおりの投与を受けた。

薬物動態の結果：

ペグセタコプランの投与を受けた全 16 名が PK 解析対象集団に含まれた。

- 血清中ペグセタコプラン濃度は、いずれの用量でも投与数日後に C_{max}（t_{max} の中央値の範囲：5.5～8.0 日）に到達した。
- ペグセタコプラン 180～1440 mg を投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均の範囲は、それぞれ 40.02～242.1 µg/mL 及び 18380～113700 h·µg/mL であった。
- 血清中ペグセタコプラン濃度は一相性に低下し、$t_{1/2}$ の平均値の範囲は 9～10 日であった。
- 投与した用量範囲で、ペグセタコプランの曝露量は用量比例的に増加した。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の増加の程度は、用量比をわずかに下回った（傾きの推定値は約 0.9）が、$AUC_{0\text{-}t}$ では用量比例性が認められた（傾きの推定値は 1.02）。

薬力学の結果：

本治験に組み入れられた全 20 名が PD 解析対象集団に含まれた。

- 用量に関連した反応及びプラセボとの比較のいずれでも、ペグセタコプランの CH50 又は C3a に及ぼす影響は認められなかった。
- ペグセタコプランの全ての用量で、プラセボと比較して AH50 に及ぼす統計学的に有意な影響は認められなかったが、最高用量の 1440 mg の 2 名では AH50 のベースラインからの大きな低下が認められた。
- 血清中 C3 で用量に関連した反応が認められ、ペグセタコプランの用量に依存して上昇した（720 mg 群及び 1440 mg 群でプラセボ群と比較して $P \leq 0.001$）。ベースラインからの上昇は、最高用量（1440 mg）投与約 1 週間後に最大に達した。

安全性の結果：

本治験に組み入れられた全 20 名が安全性解析対象集団に含まれた。

本治験で報告された全ての TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE を付録 表 2.7.6.8-1 及び付録表 2.7.6.8-2 に示した。

ペグセタコプラン群の 3 名は試験を中止したが、有害事象により中止した被験者はいなかった。重篤な有害事象は認められなかった。局所的な注射部位反応の評価では、1 件の硬結又は腫脹を除いて、疼痛、圧痛、又は紅斑若しくは発赤はいずれの評価時点でも認められなかった。

ペグセタコプランは、検討したいずれの用量でも安全で、忍容性は良好であった。

考察及び結論：

本治験で検討した日本人健康被験者に対する、ペグセタコプランの単回皮下注射は、安全で忍容性は良好であり、1 件の硬結又は腫脹を除いて局所的な注射部位反応は認められなかった。

血清中ペグセタコプラン濃度は、いずれの用量でも投与数日後に C_{max}（t_{max} の中央値の範囲：5.5～8.0 日）に到達した。その後、血清中ペグセタコプラン濃度は一相性に低下し、$t_{1/2}$ の平均値の範囲は 9～10 日であった。投与した用量範囲で、ペグセタコプランの曝露量は用量比例的に増加した。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の増加の程度は、用量比をわずかに下回った（傾きの推定値は約 0.9）が、$AUC_{0\text{-}t}$ では用量比例性が認められた（傾きの推定値は 1.02）。

本治験の目的は、健康な日本人と健康な外国人の間でのペグセタコプランの安全性、PK 及び PD を確認し、外挿可能性を確認することであった。よって本治験は、過去に実施した健康な外国人被験者にペグセタコプランを単回皮下注射したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価した単回漸増投与試験（APL-CP0713-1 試験）と概ね同様のデザインとした。

日本人被験者を対象にした本治験データ及び外国人被験者のデータ（APL-CP0713-1 試験）より、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の比較を表 2.7.6.8-2 に示す。ペグセタコプラン 180 mg を投与したときの $AUC_{0\text{-}inf}$ を除いて、いずれの用量でも 2 つの対象集団間の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の範囲は重なっていた。日本人被験者の $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均は、いずれの用量でも外国人被験者より大きかった（11%～36%高値）が、C_{max} の幾何平均では、対象集団間で一貫した違いはみられなかった（日本人被験者／外国人被験者の C_{max} の比の範囲：−13%～29%）。

表 2.7.6.8-2　最高血清中薬物濃度、及び時間 0 から無限時間までの濃度ー時間曲線下面積（PK 解析対象集団）（APL2-102 試験及び APL-CP0713-1 試験）

Parameter	Statistic	APL-2 (180 mg)	APL-2 (360 mg)	APL-2 (720 mg)	APL-2 (1440 mg)
C_{max} (µg/mL)					
Non-Japanese Subjects (N = 4/dose)	Geometric Mean	31.00	72.03	138.5	248.7
	CV (%)	9.7	27.2	11.9	17.9
	Range	29.4–35.6	55.5–102	124–162	188–290
Japanese Subjects (N = 4/dose)	Geometric Mean	40.02	62.71	146.0	242.1
	CV (%)	11.6	26.5	6.4	25.6
	Range	34.8–45.1	42.4–80.0	135–158	173–313
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*µg/mL)					
Non-Japanese Subjects (N = 4/dose)	Geometric Mean	13520	28930	59040	97320
	CV (%)	7.3	17.1	12.1	11.9
	Range	12400–14800	22400–34500	50500–66100	81100–108000
Japanese Subjects (N = 4/dose)	Geometric Mean	18380	31980	67150	113700
	CV (%)	8.9	11.7	11.1	20.9
	Range	16100-19900	26800-35100	58000-76200	85300-136000

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the serum concentration versus time curve from time 0 extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed serum concentration; CV (%) = coefficient of variation as a percentage (100 × standard deviation/arithmetic mean); N = number of subjects in the PK population; PK = pharmacokinetic
Sources: M5.3.3.3.2 APL2-102 CSR Table 13-1, Table 14.2.2 and M5.3.3.1.3 APL-CP0713-1 CSR Table 14.2.1.2

探索的な評価項目とした補体溶血活性の解析より、血清中 C3 で用量に関連した反応が認められ、ペグセタコプランの用量に依存して上昇することが示された。ペグセタコプランが CH50 又は C3a に及ぼす影響は認められなかった。これらの結果は、C3 で用量に関連した反応を認めたが CH50 に及ぼす影響がなかった APL-CP0713-1 試験の結果と概ね同様であった。本治験のペグセタコプラン 1440 mg 群の 2 名で、AH50 の低下が認められたが、APL-CP0713-1 試験でもペグセタコプラン 1440 mg 群の 4 名中、特に 2 名で AP50 の低下が認められた。

治験総括報告書固定日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（第 1 版）

付録

付録 表 2.7.6.8-1　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類、基本語別、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Pooled Placebo [1] (N = 4) n (%) E	180 mg (N = 4) n (%) E	360 mg (N = 4) n (%) E	720 mg (N = 4) n (%) E	1440 mg (N = 4) n (%) E	Pooled APL-2 [2] (N = 16) n (%) E	Overall (N = 20) n (%) E
Subjects with at least one TEAE	1 (25.0) 1	1 (25.0) 1	0	3 (75.0) 4	2 (50.0) 2	6 (37.5) 7	7 (35.0) 8
胃腸障害	0	0	0	1 (25.0) 1	0	1 (6.3) 1	1 (5.0) 1
悪心	0	0	0	1 (25.0) 1	0	1 (6.3) 1	1 (5.0) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (25.0) 1	0	0	1 (25.0) 1	2 (12.5) 2	2 (10.0) 2
注射部位出血	0	0	0	0	1 (25.0) 1	1 (6.3) 1	1 (5.0) 1
注射部位硬結	0	1 (25.0) 1	0	0	0	1 (6.3) 1	1 (5.0) 1
感染症および寄生虫症	1 (25.0) 1	0	0	0	1 (25.0) 1	1 (6.3) 1	2 (10.0) 2
鼻炎	0	0	0	0	1 (25.0) 1	1 (6.3) 1	1 (5.0) 1
上気道感染	1 (25.0) 1	0	0	0	0	0	1 (5.0) 1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (25.0) 1	0	1 (6.3) 1	1 (5.0) 1
挫傷	0	0	0	1 (25.0) 1	0	1 (6.3) 1	1 (5.0) 1
神経系障害	0	0	0	1 (25.0) 1	0	1 (6.3) 1	1 (5.0) 1
頭痛	0	0	0	1 (25.0) 1	0	1 (6.3) 1	1 (5.0) 1
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (25.0) 1	0	1 (6.3) 1	1 (5.0) 1
全身性皮疹	0	0	0	1 (25.0) 1	0	1 (6.3) 1	1 (5.0) 1

[1] All Subjects who received Placebo (across cohorts).
[2] All Subjects who received APL-2, regardless of dose.
E = number of events; N = Number of Subjects in the Safety Population; n = Number of Subjects with at least one Adverse Event; TEAE = treatment emergent adverse event
Each subject is counted only once for each system organ class and once for each preferred term.
All Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), version 20.1.
Source: M5.3.3.3.2 APL2-102 CSR Table 14.3.1.2

付録 表 2.7.6.8-2　治験薬と関連のある治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類、基本語別、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Pooled Placebo [1] (N = 4) n (%) E	180 mg (N = 4) n (%) E	360 mg (N = 4) n (%) E	720 mg (N = 4) n (%) E	1440 mg (N = 4) n (%) E	Pooled APL-2 [2] (N = 16) n (%) E	Overall (N = 20) n (%) E
Subjects with at least one TEAE	0	0	0	2 (50.0) 2	1 (25.0) 1	3 (18.8) 3	3 (15.0) 3
胃腸障害	0	0	0	1 (25.0) 1	0	1 (6.3) 1	1 (5.0) 1
悪心	0	0	0	1 (25.0) 1	0	1 (6.3) 1	1 (5.0) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1 (25.0) 1	1 (6.3) 1	1 (5.0) 1
注射部位出血	0	0	0	0	1 (25.0) 1	1 (6.3) 1	1 (5.0) 1
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (25.0) 1	0	1 (6.3) 1	1 (5.0) 1
全身性皮疹	0	0	0	1 (25.0) 1	0	1 (6.3) 1	1 (5.0) 1

[1] All Subjects who received Placebo (across cohorts).
[2] All Subjects who received APL-2, regardless of dose.
E = number of events; N = Number of Subjects in the Safety Population; n = Number of Subjects with at least one Adverse Event; TEAE = treatment emergent adverse event
Each subject is counted only once for each system organ class and once for each preferred term.
All Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), version 20.1.
Source: M5.3.3.3.2 APL2-102 CSR Table 14.3.1.4

2.7.6.9　外国人及び日本人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（添付資料番号：5.3.5.1.1、評価資料）

2.7.6.9.1　16 週の結果（添付資料番号：5.3.5.1.1-1 及び 5.3.5.1.1-3）

治験の標題：

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象としたペグセタコプランの有効性及び安全性を評価する無作為化、多施設共同、非盲検、実薬対照、第 III 相比較試験

A Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-label, Active-comparator Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)

治験責任医師：

44 名

治験実施医療機関：

44 施設（オーストラリア、ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、日本、ロシア、韓国、スペイン、イギリス及び米国）

公表文献：

Hillmen P, Szer J, Weitz I, et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 2021;384(11):1028-1037.

試験登録番号：

ClinicalTrials.gov：NCT03500549

治験期間：

最初の被験者のスクリーニング日：2018 年 6 月 14 日

最後の被験者の試験完了日：2019 年 11 月 14 日

開発段階：

第 III 相

治験の目的：

本治験では、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 未満である発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に対して、ペグセタコプラン（APL-2）を投与したときの有効性及び安全性を、エクリズマブ継続投与と比較確認することを主要な目的とした。

治験デザイン：

本治験は、前向き、無作為化、多施設共同、非盲検、実薬対照比較試験であった。解析に必要な被験者数であるエクリズマブ治療中の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者 64 名を確保するため、中止による検出力の低下を考慮して 70 名を無作為化することとした。全ての選択基準を満たし、いずれの除外基準にも該当しない被験者を対象として、ペグセタコプラン又はエクリズマブのいずれかを投与する計画とした。

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。Day 1 から Week 16 を無作為化投与期間とし、主要評価項目の評価期間とした。本項では、Week 16 までの結果を示した。

4 週間の導入投与期間［Week –4 から Day 1（治験薬投与前）まで］には、本治験組入れ前の用法・用量のエクリズマブ投与に加え、全ての被験者がペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回、シリンジポンプを用いて皮下注入（自己投与）することとした。本期間中は、本治験で規定された来院日又はペグセタコプラン投与日に関わらず、医師の処方どおりにエクリズマブ投与を継続した。Day 1 には、被験者はペグセタコプラン投与に加え、予定されたエクリズマブ投与を受けることが可能であった。その後の 16 週間の無作為化投与期間（Day 1 から Week 16 まで）では、被験者をペグセタコプラン単独投与（Group 1）又はエクリズマブ単独投与（Group 2）のいずれかの群に無作為化した（以下、ペグセタコプラン群及びエクリズマブ群）。本期間中は、ペグセタコプラン群の被験者にはペグセタコプラン、エクリズマブ群の被験者にはエクリズマブを投与することとした。Week 1、Week 2、Week 4、Week 6、Week 8、Week 12 及び Week 16 に、被験者は有効性及び安全性評価のため治験実施医療機関に来院することとした。

以下の割付因子を用いて、被験者を層別無作為化した：

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

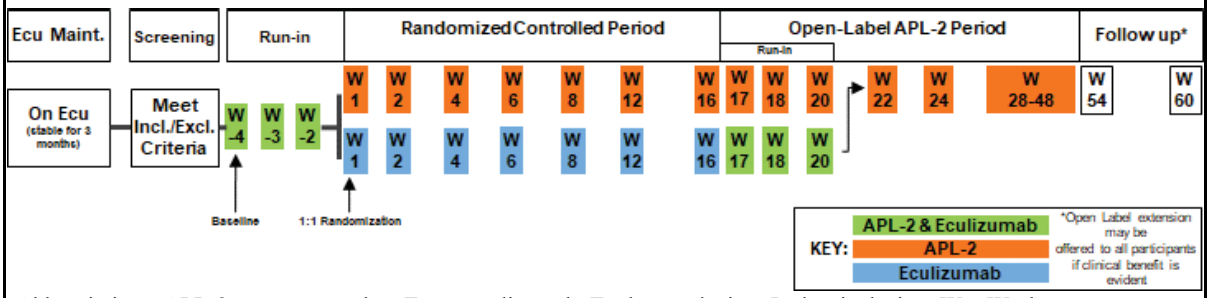
目標被験者数の設定に際し、濃厚赤血球輸血回数の各階層（4 回未満／4 回以上）に約 50%の被験者が割り付けられ、4 回未満の被験者の組入れを 50%以下に制限することとした。各階層の割付比を適切に保持するために、中央割付を採用した。

外部の独立したデータモニタリング委員会が、本治験の進捗及び累積された安全性及び忍容性データを評価した。

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

本治験のデザインを図 2.7.6.9-1 に示す。

図 2.7.6.9-1　治験デザイン



Abbreviations: APL-2 = pegcetacoplan; Ecu = eculizumab; Excl. = exclusion; Incl. = inclusion; W = Week.

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時

目標被験者数：70 名（各群 35 名：ペグセタコプラン群又はエクリズマブ群）の無作為化に十分な被験者

解析時

各解析対象集団の被験者数は以下の通りであった。

- 導入投与期間解析対象集団：80 名
- Intent-to-treat 解析対象集団（ITT）：ペグセタコプラン群 41 名、エクリズマブ群 39 名
- 安全性解析対象集団：ペグセタコプラン群 41 名、エクリズマブ群 39 名
- 改変 ITT 解析対象集団（mITT）：ペグセタコプラン群 41 名、エクリズマブ群 39 名
- 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：ペグセタコプラン群 36 名、エクリズマブ群 35 名
- 治験完了者解析対象集団：ペグセタコプラン群 37 名、エクリズマブ群 38 名

診断及び主な選択基準：

高感度フローサイトメトリーを用いて発作性夜間ヘモグロビン尿症と診断された 18 歳以上の男女であり、スクリーニング来院前 3 ヵ月間にわたる一定用量のエクリズマブ（ソリリス）投与にも関わらず、ヘモグロビン値が 10.5 g/dL 未満であった被験者を対象とした。スクリーニング来院時に、網赤血球数が 1.0×基準値上限（ULN）、血小板数が 50,000/mm^3、且つ好中球数が 500/mm^3 を超える被験者を組入れ適格とした。

活動性の細菌感染症の既往があり、ペグセタコプランの初回投与（Day –28）前 1 週間以内に消失が認められない被験者、スクリーニング来院前 4 週間以内に鉄剤、葉酸、ビタミン B12 又はエリスロポエチンを投与していた被験者（投与量が安定している場合は可）、遺伝性の補体欠損症を有する被験者、又は骨髄移植歴を有する被験者を除外した。

さらに、心臓関連の基準に該当する以下の被験者を除外した。すなわち、QT 延長症候群若しくは心室性不整脈（トルサード ド ポアント）の既往若しくは家族歴、原因不明の失神、心性病因が否定できない失神、突然死の家族歴を有する被験者、心筋梗塞、冠動脈バイパス術、冠状動脈若しくは大脳動脈ステント留置術及び／若しくは血管形成術、脳卒中、心臓手術歴、又は 3 ヵ月以内にうっ血性心不全による入院歴を有する被験者、クラス 2 超の狭心症若しくはクラス 2 超のニューヨーク心臓協会の心不全を有する被験者、Fridericia 補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔が 470 ms 超、PR 間隔が 280 ms 超の被験者、治験実施計画書に規定した型の房室ブロックを有する被験者、又は心臓機能に影響を与え得る特定の薬剤を投与中の被験者を除外した。

被験薬及び用法・用量：

被験薬：ペグセタコプラン（Pegcetacoplan）

用法・用量：ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回又は 3 日毎に、シリンジポンプ（FreedomEdge pump）を用いて皮下注入

対照薬及び用法・用量：

対照薬：エクリズマブ（Eculizumab）

用法・用量：静脈注射（用量及び投与スケジュールの指定はない）

投与期間：

予定された各被験者の全治験参加期間は最大で約 72 週間であった。本参加期間には、8 週間のスクリーニング期間、52 週間の投与期間［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）］及び 12 週間の追跡調査期間が含まれた。本項には、8 週間のスクリーニング期間、4 週間の導入投与期間及び 16 週間の無作為化投与期間の計約 28 週間の結果を示した。

有効性の評価項目：

主要評価項目

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

重要な副次評価項目

- 輸血回避割合：無作為化投与期間内に輸血を要さなかった被験者の割合
- 無作為化投与期間の Week 16 時点の網赤血球数のベースラインからの変化量
- 無作為化投与期間の Week 16 時点の乳酸脱水素酵素（LDH）値のベースラインからの変化量
- 無作為化投与期間の Week 16 時点の慢性疾患治療の機能的評価の疲労評価基準（第 4 版）のスコア（FACIT-Fatigue スコア）のベースラインからの変化量

その他の副次評価項目

- 輸血をしない状態でのヘモグロビン値の改善割合：無作為化投与期間の Week 16 時点にヘモグロビン値がベースラインから 1 g/dL 以上改善した被験者の割合
- 輸血をしない状態での網赤血球数の正常化割合：Week 16 時点に網赤血球数が ULN 未満となった被験者の割合
- 輸血をしない状態でのヘモグロビン値の正常化割合：Week 16 時点にヘモグロビン値が基準値下限超となった被験者の割合
- 無作為化投与期間の Week 16 時点の間接型ビリルビン値、ハプトグロビン値、直線アナログスケール評価スコア及び European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）の生活の質（QOL）質問票（30 項目）による Core 30 基準スコアのベースラインからの変化量
- 無作為化投与期間中に輸血された濃厚赤血球輸血単位（Day 1 から Week 16 及び Week 4 から Week 16）

安全性の評価項目：

- 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合及び重症度
- 血栓塞栓イベントの発現割合
- 臨床検査値のベースラインからの変化量
- 12 誘導心電図パラメータのベースラインからの変化量

薬物動態の評価項目：

- ペグセタコプランの薬物動態（PK）

薬力学の評価項目：

薬力学（PD）の評価項目として以下を評価した：

- Week 16 時点の PNH 顆粒球クローン［フルオレセイン標識プロアエロリジン（FLAER）%］及び PNH 単球クローン（FLAER%）分布のベースラインからの変化量及び変化率
- Week 16 時点の赤血球への C3 沈着（C3d CD59 タイプ I、II 及び III%）及び PNH 赤血球クローン（CD59 タイプ I、II 及び III%）分布のベースラインからの変化量及び変化率
- Week 16 時点の PNH タイプ II+III 赤血球割合のベースラインからの変化量

- Week 16 時点の補体 C3（C3）オプソニン化 PNH タイプ II+III 赤血球割合のベースラインからの変化量
- Week 16 時点の補体［総溶血補体価（CH50）、代替経路補体活性（AH50）及び C3］レベルのベースラインからの変化量

統計解析方法：

症例数の設計

本治験で目標とした無作為化被験者数は、主要評価項目である Week 16 時点のヘモグロビン値のベースラインからの変化量において、90%の検出力（有意水準：両側 5%）で統計学的に有意な群間差が得られる 64 名（各群 32 名）と設定した。ペグセタコプランとエクリズマブの変化量の差を 1 g/dL、標準偏差を 1.2 g/dL（効果量：0.833）と仮定し、目標被験者数を見積もった。

解析対象集団

ITT は、無作為化された全ての被験者を含む集団とした。

mITT は、ITT のうち無作為化投与期間の無作為化後 Week 4 来院以降に治験薬の単独投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含む集団とした。

PPS は、ITT のうち選択基準及び除外基準のいずれにも違反がなく、有効性評価に影響し得る治験実施計画書からの逸脱のない全ての被験者を含む集団とした。治験完了者解析対象集団は、ITT のうち本治験の Week 16 の有効性評価を完了した全ての被験者を含む集団とした。

安全性解析対象集団は、無作為化され、治験薬投与を 1 回以上受けた全ての被験者を含む集団とした。

PK 解析対象集団及び PD 解析対象集団は、ITT のうち治験薬投与後に評価可能な PK 又は PD 測定値を 1 つ以上有する全ての被験者を含む集団とした。

被験者背景

スクリーニング集団、導入投与期間集団及び安全性解析対象集団の被験者の内訳を示した。ITT、mITT 及び安全性解析対象集団（一致する場合は省略）の全体及び投与群別の人口統計学的データ及びベースライン特性を要約した。病歴、身体所見、併用薬及び治験薬の曝露を要約した。

治験薬投与を中止した被験者については、中止後に得られた実測値も解析に使用した。

有効性の解析

特記しない限り、全ての有効性解析のベースラインは治験薬初回投与前に記録された測定の平均値と定義した。ヘモグロビン値のベースライン平均値には、スクリーニング期間に輸血を受けた被験者の各治験実施医療機関検査及び中央検査の実測値を含めた。ヘモグロビン値以外の臨床検査値については、中央検査の実測値のみを使用して、ベースライン平均値を求めた。

いずれの信頼区間も、両側 95%信頼区間を示した。統計学的な優越性の検証には、いずれも有意水準を 5%とした両側仮説検定を用いた。非劣性の検証では、評価する各有効性パラメータの非劣性マージンを設定し、ペグセタコプランがエクリズマブに劣らないことを 95%信頼区間が適切に示す場合に、非劣性であると結論付けた。

実測値及びベースラインからの変化量は、投与期間ごとに投与群及び来院日別に要約した。

カテゴリカルデータの被験者数及び割合は、投与期間ごとに投与群及び来院日別に要約した。

無作為化投与期間中に被験者が輸血を受けた場合は、輸血後に得られたデータを除外して全ての有効性評価項目の記述統計量を算出した。

主要な有効性解析

主要な有効性評価項目は、Week 16（無作為化投与期間）時点のヘモグロビン値のベースラインからの変化量とした。被験者が無作為化投与期間中に輸血を受けた場合又は試験中止となった場合は、輸血まで又は試験中止時までのヘモグロビン値を解析対象とした。

主要な有効性評価項目の投与群間比較には、反復測定による混合効果モデル（MMRM）を用いた。

Week 16 時点でのヘモグロビンのベースラインからの平均変化量のペグセタコプランとエクリズマブとの差、その両側 95%信頼区間及び P 値は、MMRM モデルを用いて算出した。

主要な有効性評価項目の感度解析として、被験者の投与中止後に起こりうる治療効果減弱を加味した以下の補完法に基づく追加解析を実施した：

1. 対照群のデータに基づくパターン補完
2. デルタ調整ストレス検定（Tipping Point）法に基づく補完

重要な副次有効性評価項目の解析

重要な副次有効性評価項目の解析は、非劣性検定に基づき評価した。全ての重要な副次評価項目で非劣性が検証された後に、輸血回避割合、Week 16 時点の網赤血球数のベースラインからの変化量、Week 16 時点の LDH 値のベースラインからの変化量、及び Week 16 時点の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の優越性を評価した。Week 16 時点の網赤血球数、LDH 値及び FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量は、各評価項目のベース

ラインを共変量とし、ITT 及び mITT を用いたこと以外は、主要な有効性評価項目の主解析と同じ方法を用いて評価した。

輸血回避となった被験者の割合を投与群別に表に示し、層化 Cochran-Mantel-Haenszel の χ^2 検定を用いて投与群間比較を実施した。

Day –28 前 12 ヵ月以内の濃厚赤血球輸血回数及びスクリーニング時の血小板数の部分集団ごとの主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果を要約し、解析した。

性別、人種及び年齢による部分集団ごとの主要評価項目及び重要な副次評価項目の記述統計量を示した。

安全性の解析

安全性の解析は、導入投与期間集団及び安全性解析対象集団を用いて実施した。TEAE のみを要約表に示した。治験の各投与期間の全概要を示した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 20.0 版を用いてコード化された。

各投与群及び全体の TEAE が認められた被験者数及び割合、治験薬との因果関係ありと判断された TEAE 並びに最悪重症度を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表に示した。

導入投与期間には、2 つの投与群［ペグセタコプラン／エクリズマブ群及び非無作為化群（該当する場合）］別及び全体の被験者数及び割合、全件数、並びに特有事象の全件数（導入投与期間）を表に示した。無作為化投与期間の TEAE についても、安全性解析対象集団を用いて同様の表を作成した。ペグセタコプラン群及びエクリズマブ群の 2 つの投与群を表に示した。

全ての TEAE を投与期間、投与群、被験者及び有害事象発現日別に一覧表に示した。重篤な有害事象一覧表も作成した。

各投与期間の臨床検査実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を評価時点ごとに示し、定量値についてはベースラインから各評価時点へのシフト表を投与群別に示した。全ての導入投与期間集団及び安全性解析対象集団の臨床検査値を一覧表に示した。

バイタルサイン（体温、呼吸数、血圧及び心拍数）の記述統計量及びベースラインからの変化量を、投与期間、投与群、来院日及び予定時刻別に示した。全ての導入投与期間集団及び安全性解析対象集団のバイタルサイン値を一覧表に示した。

評価時点ごとの心電図判定を示し、定性値についてはベースラインから各評価時点へのシフト表を示した。導入投与期間評価のための導入投与期間集団及び無作為化投与期間評価のための安全性解析対象集団の全ての心電図データを一覧表に示した。

安全性解析対象集団の免疫原性、身体所見及び妊娠検査データを一覧表に示した。

薬物動態の解析

各評価時点のペグセタコプラン濃度の記述統計量を投与群別に要約した。平均（±標準誤差）濃度プロファイルを投与群別に評価時点ごとに線形グラフ及び片対数グラフにそれぞれプロットした。定量値が定量下限以上の被験者数についても表に示した。

薬力学の解析

PNH タイプ II+III 赤血球、C3 オプソニン化 PNH タイプ II+III 赤血球、補体（CH50、AH50 及び C3）レベル、赤血球への C3 沈着、並びに PNH 赤血球、PNH 顆粒球及び PNH 単球クローン分布の実測値、Week 16 時点のベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率の記述統計量を各来院日ごとに投与群別に示した。

実測値及びベースラインからの変化率の平均値のプロファイルを投与群別にプロットし、図示した。

結果の要約

被験者の内訳

スクリーニングを受けた 102 名中 80 名の被験者が導入投与期間に登録された。選択・除外基準に適合しなかったため、21 名の被験者がスクリーニングで脱落した。スクリーニングで組入れ適格となった被験者 1 名が、導入投与期間に登録されなかった。

導入投与期間では、80 名の登録被験者が 1 回以上の治験薬投与を受けた。本期間中に中止となった被験者はいなかった。全 80 名の登録被験者が本期間の投与を完了し、無作為化投与期間に移行した。

Week 16 までのデータを含む安全性解析対象集団の被験者の内訳を表 2.7.6.9-1 に示す。

安全性解析対象集団に含まれる治験薬投与を 1 回以上受けた被験者は 80 名（ペグセタコプラン群 41 名、エクリズマブ群 39 名）であった。ペグセタコプラン群の 3 名が、無作為化投与期間（Day 1～Week 16）中に有害事象により治験薬の投与を中止した。3 名中 1 名が試験中止となり、残りの 2 名は追跡調査期間に移行した。無作為化投与期間の Week 16 時点で、治験薬投与を継続していた被験者は 77 名（ペグセタコプラン群 38 名、エクリズマブ群 39 名）であった。

本治験には、10 名（各群 5 名）の日本人被験者が登録された。いずれの日本人被験者も 16 週の投与期間を完了した。

表 2.7.6.9-1　被験者の内訳（安全性解析対象集団）

	Statistics	Pegcetacoplan (N = 41)	Eculizumab (N = 39)	Total (N = 80)
Received at Least One Dose of Study Drug	n (%)	41 (100)	39 (100)	80 (100)
Completed week 16 Treatment	n (%)	38 (92.7)	39 (100)	77 (96.3)
Withdrawn from Study Treatment	n (%)	3 (7.3)	0	3 (3.8)
> Day 1 to Week 16 (RCP)	n (%)	3 (7.3)	0	3 (3.8)
Primary Reason for Withdrawal from Study Treatment				
Adverse Event	n (%)	3 (7.3)	0	3 (3.8)
Withdrawn from Study	n (%)	1 (2.4)	0	1 (1.3)
> Day 1 to Week 16 (RCP)	n (%)	1 (2.4)	0	1 (1.3)
Primary Reason for Withdrawal from Study				
Adverse Event	n (%)	1 (2.4)	0	1 (1.3)

Note: Day –28 is the first date of pegcetacoplan during the run-in period for the study. Two subjects did not have a viable hemoglobin result at Week 16 but did not discontinue study treatment early.
Source: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 13, Table 14.1.2.3

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

ITT のベースラインの年齢、性別、身長、体重、民族及び人種の分布は、投与群間で概ね均衡していた。日本人部分集団の人口統計学的特性も、全体集団と同様であった。

発作性夜間ヘモグロビン尿症診断から Day –28 までの平均期間は、エクリズマブ群の方が長かった（ペグセタコプラン群 8.74 年、エクリズマブ群 11.68 年）。過去のエクリズマブ投与期間は投与群間で同程度であった。最も多かったエクリズマブの用法・用量は、承認用法・用量である 900 mg 2 週間毎であり（被験者の 70%）、他の被験者では用量又は投与頻度が高かった［1200 mg 2 週間毎が 21 名（26.3%）、1500 mg 2 週間毎が 2 名（2.5%）、900 mg 11 日毎が 1 名（1.3%）］。ベースラインで承認用法・用量のエクリズマブを投与されていた被験者は、ペグセタコプラン群の方が少なかった（ペグセタコプラン群：63.4%、エクリズマブ群：76.9%）。ベースラインで最も高用量（1500 mg 2 週間毎）のエクリズマブ投与を受けていた 2 名はペグセタコプラン群の被験者であった。日本人部分集団では、発作性夜間ヘモグロビン尿症診断から Day –28 までの平均期間（6.54 年）及び過去のエクリズマブ投与期間（1069.8 日）が全体集団（それぞれ 10.18 年及び 1807.3 日）よりも短かった。全 10 名の日本人被験者は、いずれも承認用法・用量のエクリズマブ（900 mg 2 週間毎）を投与されていた。

ベースラインのヘモグロビン値、血小板数、網赤血球数、ハプトグロビン値、総ビリルビン値、間接型ビリルビン値及び FACIT-Fatigue スコアの平均値は、投与群間で概ね同程度であった。LDH 値はペグセタコプラン群よりもエクリズマブ群でわずかに高かった（ペグセタコプラン群 257.48 U/L、エクリズマブ群 308.64 U/L）。ベースライン時の血小板数は、70%以上の被験者が 100,000/mm^3 以上であった。日本人部分集団では、ベースラインのヘモグロビン値及び網赤血球数の平均値は全体集団より低く、LDH 値及び FACIT-Fatigue スコア合計の平均値は全体集団より高かった。

スクリーニング時のヘモグロビン値、網赤血球数及び血小板数は、選択基準を満たしていた（それぞれ 10.5 g/dL 未満、1.0×ULN 超及び 50,000/mm^3 超）。

治験薬投与

導入投与期間には、合計 80 名の被験者がペグセタコプラン及びエクリズマブの併用投与を受けた。投与遵守率の平均値は、ペグセタコプラン投与 99.46%、エクリズマブ投与 100%であった。被験者 1 名がペグセタコプラン投与記録漏れのため遵守率が 80%未満となったが、当該被験者の血清中ペグセタコプラン濃度が導入投与期間の被験者の平均値と同程度であったことから、実際は全ての投与を受けていると考えられた。

無作為化投与期間には、ペグセタコプラン群で 41 名、エクリズマブ群で 39 名の被験者がペグセタコプラン又はエクリズマブの単独投与を受けた。投与遵守率の平均値は、ペグセタコプラン群 99.94%、エクリズマブ群 100%であった。本治験では、週 2 回投与時のペグセタコプラン投与量に基づき投与遵守率を算出したため、治験実施計画書に規定した LDH 値上昇に伴い用法

を 3 日毎の投与に漸増したペグセタコプラン群の 1 名が、100%を超える投与遵守率となった。無作為化投与期間に治験実施計画書の規定を超える治験薬投与はなかった。

有効性の結果：

有効性評価の結果、ペグセタコプラン投与により発作性夜間ヘモグロビン尿症の血液学的徴候はコントロールされ、エクリズマブと比較して貧血のコントロールに優れていることが示された。

主要評価項目の結果

主要評価項目である、無作為化投与期間のヘモグロビン値のベースラインからの変化量の群間差の解析結果を表 2.7.6.9-2 に示す。

ヘモグロビン値のベースラインからの変化量では、ペグセタコプラン群のエクリズマブ群に対する優越性が示された。ベースラインからの変化量の調整平均（最小二乗平均）は、ペグセタコプラン群 2.37 g/dL、エクリズマブ群–1.47 g/dL であり、その差は 3.84 g/dL（95%信頼区間：2.33～5.34 g/dL、P<0.0001）であった。

表 2.7.6.9-2　主要な有効性解析結果：Week 16 までのヘモグロビン値のベースラインからの変化量の群間差（無作為化投与期間、ITT、MMRM モデル、輸血による打ち切り）

	Pegcetacoplan (N = 41) LS mean (SE) g/dL	Eculizumab (N = 39) LS mean (SE) g/dL	Difference (95% CI)	P value
Week 2	3.07 (0.289)	0.83 (0.306)	2.24 (1.45, 3.03)	<.0001[a]
Week 4	2.78 (0.249)	–1.50 (0.295)	4.28 (3.56, 5.00)	<.0001[a]
Week 6	2.68 (0.285)	–1.51 (0.411)	4.19 (3.23, 5.14)	<.0001[a]
Week 8	2.38 (0.303)	–1.74 (0.451)	4.12 (3.07, 5.18)	<.0001[a]
Week 12	2.75 (0.285)	–1.57 (0.422)	4.33 (3.34, 5.31)	<.0001[a]
Week 16	2.37 (0.363)	–1.47 (0.666)	3.84 (2.33, 5.34)	<.0001[a]

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; LS = least-square.
a)　Significant at the 0.05 a level.
Notes: Baseline is the average of measurements recorded before taking the first dose of pegcetacoplan, which will include local and central laboratory values during the screening period. Model includes treatment + baseline value + analysis visit + strata + analysis visit × treatment, where strata is the combination of stratification factors numberof transfusions and platelet count at screening. Data excluded from the absence of transfusions model. All values after intercurrent events were set to missing.
Source: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 21, Table 14.2.1.1.2

全体集団と日本人部分集団のヘモグロビン値及びそのベースラインからの変化量の推移は一貫していた。ペグセタコプラン群のヘモグロビン値の平均変化量は、全体集団では Week 2 までに上昇（3.18 g/dL）し、Week 16 でも 2.79 g/dL 上昇を維持しており、日本人部分集団でも同様

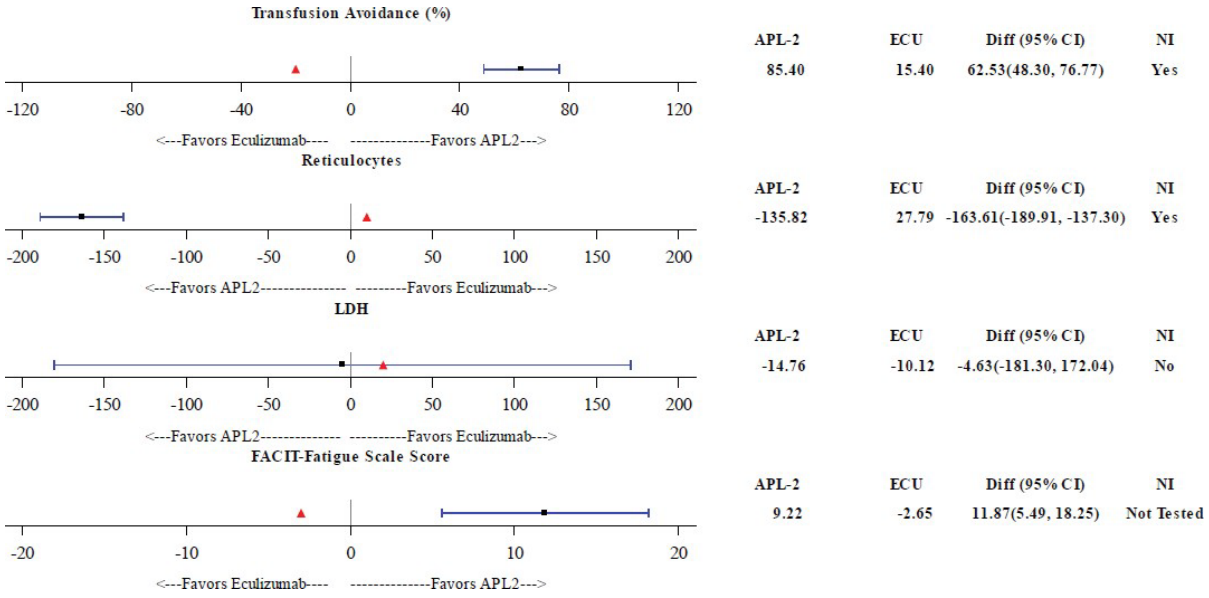
に Week 2 までに上昇（2.43 g/dL）し、Week 16 では 2.39 g/dL 上昇を維持した。一方で、エクリズマブ群のヘモグロビン値の平均変化量は、全体集団では Week 2 ではわずかに上昇（0.76 g/dL）したが、Week 4 以降は低下し（Week 16 では 0.03 g/dL）、日本人部分集団でも同様に Week 2 ではわずかに上昇（0.86 g/dL）したが、Week 4 以降は低下した（Week 16 では –0.60 g/dL）。

重要な副次評価項目の結果

重要な副次評価項目である、無作為化投与期間 Week 16 時点の輸血回避割合、網赤血球数、LDH 値及び FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化の解析結果を図 2.7.6.9-2 に示す。

- 輸血回避割合では、ペグセタコプラン群のエクリズマブ群に対する非劣性が示された。無作為化投与期間にわたり、ペグセタコプラン群では 41 名中 35 名（85.4%）、エクリズマブ群では 39 名中 6 名（15.4%）の被験者が輸血を要さなかった（P<0.0001）。
- Week 16 時点の網赤血球数のベースラインからの変化量の調整平均の改善では、ペグセタコプラン群のエクリズマブ群に対する非劣性が示された。Week 16 時点のベースラインからの変化量の調整平均は、ペグセタコプラン群–135.82×10^9/L、エクリズマブ群 27.79×10^9/L であり、その差は–163.61×10^9/L（95%信頼区間：–189.91～–137.30×10^9/L、P<0.0001）であった。
- Week 16 時点の LDH 値のベースラインからの変化量では、ペグセタコプラン群のエクリズマブ群に対する非劣性を示すことができなかった。ベースラインからの変化量の調整平均は、ペグセタコプラン群–14.76 U/L、エクリズマブ群–10.12 U/L であり、その差は–4.63 U/L（95%信頼区間：–181.30～172.04 U/L、P=0.9557）であった。
- 事前に規定していた階層的検定手順に従い、Week 16 時点の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量については非劣性の評価は実施しなかったが、投与群間で明らかな差が認められた。Week 16 時点のベースラインからの変化量の調整平均は、ペグセタコプラン群 9.22、エクリズマブ群–2.65 であり、その差は 11.87（95%信頼区間：5.49～18.25、P=0.0005）であった。調整された投与群間差の 95%信頼区間の下限は、事前に規定した非劣性マージンである–3 を上回った。さらに、FACIT-Fatigue スコアが 3 以上増加（改善）した被験者は、ペグセタコプラン群の方が多かった（ペグセタコプラン群：73%、エクリズマブ群：0%）。

図 2.7.6.9-2　重要な副次評価項目の解析結果：Week 16 時点の輸血回避割合、網赤血球数、LDH 値、FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化のフォレストプロット（無作為化投与期間、ITT）



Note: Red triangle represents NI margin, black square represents mean.Abbreviations: LS mean = least squares mean
Transfusion avoidance (TA)—noninferiority (NI) test (2.5% level) using a NI margin of -20% for the difference between proportions.
Change from Baseline to Week 16 in ARC—NI test (2.5% level) using a NI margin of +10.
Change from Baseline to Week 16 in LDH—NI test (2.5% level) using a NI margin of +20.
Change from Baseline to Week 16 in FACIT-Fatigue score—NI test (2.5% level) using a NI margin of –3.
Source: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Figure 6, Figure 14.2.5.4

全体集団と日本人部分集団の重要な副次評価項目である輸血回避割合、並びに Week 16 時点の網赤血球数、LDH 値及び FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの平均変化量は一貫していた。ペグセタコプラン群では全 5 名の被験者（100%）が 16 週間の無作為化投与期間にわたり輸血回避したのに対し、エクリズマブ群では 5 名中 1 名（20%）のみであった。ペグセタコプラン群の網赤血球数の平均値は Week 2 までに減少し、Week 16 のベースラインからの平均変化量は–89.00×10^9 cells/L であった。変化の幅が日本人部分集団で小さかった理由として、日本人部分集団のベースラインが全体集団よりも低かったことが挙げられる。ペグセタコプラン群の LDH 値の平均値は Week 2 までに低下し、Week 16 のベースラインからの平均変化量は –61.10 U/L であった。ペグセタコプラン群の FACIT-Fatigue スコアの平均値は Week 2 までに増加（改善）し、Week 16 のベースラインからの平均変化量は 5.60 であった。変化の幅が日本人部分集団で小さかった理由として、日本人部分集団のベースラインが全体集団よりも高かったことが挙げられる。

全ての実測値を考慮した（濃厚赤血球輸血によるデータの打ち切りなし）場合、主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析結果はいずれも、濃厚赤血球輸血後のデータを欠測とした MMRM 解析の結果と一貫していた。複数の感度解析及び補助解析でも本治療効果の再現性が得られ、部分集団、又は濃厚赤血球輸血若しくは血小板数の割付層に関わらず認められたことか

ら、本結果の頑健性が裏付けられた。これらの結果の一貫性から、主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析結果の頑健性及び正当性が示された。また、被験者数は少ないが、日本人部分集団でも全体集団と一貫した結果が得られた。

薬物動態の結果：

ペグセタコプラン群では、初回投与後 4～6 週の間に曝露後定常状態に到達し、Week 16 までに測定された発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の血清中濃度の変動はわずかであった。Week 16 までに観測された血清中ペグセタコプラン濃度の幾何平均（変動係数%）は、655.3（18.6）から 706.3（15.1） µg/mL の範囲であり、本期間のいずれの規定来院日間のペグセタコプランのトラフ濃度（平均値）の変動幅は 10%未満であった。エクリズマブ群の被験者での血清中ペグセタコプラン濃度は、導入投与期間終了後に低下し、Week 8 ではほとんど検出されなかった。

また、全体集団と同様に日本人部分集団でも、Week 16 時点でペグセタコプラン群の血清中ペグセタコプラン濃度は定常状態に到達しており、同程度の濃度を示した［全体集団：714.19（109.02） µg/mL、日本人部分集団：717.40（82.700） µg/mL、血清中ペグセタコプラン濃度の平均値（標準偏差）］。

薬力学の結果：

フローサイトメトリー

導入投与期間中に PNH タイプ I 及び II 赤血球は減少し、PNH タイプ III 赤血球は増加した。これらの変化は、ペグセタコプラン群では無作為化投与期間も維持されたが、エクリズマブ群では維持されなかった。

- PNH タイプ I 赤血球の平均割合は、ペグセタコプラン群のベースラインで 33.198%であったが、Week 16 時点では 6.114%まで減少した（平均変化量は–28.159%）。一方でエクリズマブ群では、ベースラインで 28.040%であったが、Week 16 時点では 37.466%に増加した（平均変化量は 8.701%）。
- PNH タイプ II 赤血球の平均割合は、ペグセタコプラン群のベースラインで 20.219%であったが、Week 16 時点では 2.518%まで減少した（平均変化量は–15.086%）。一方でエクリズマブ群では、ベースラインで 22.654%であったが、Week 16 時点では 16.511%に減少した（平均変化量は–6.194%）。
- PNH タイプ III 赤血球の平均割合は、ペグセタコプラン群のベースラインで 46.581%であったが、Week 16 時点では 91.337%に増加した（平均変化量は 42.738%）。一方でエクリズマブ群では、ベースラインで 50.276%であったが、Week 16 時点では 46.044%に減少した（平均変化量は–3.509%）。
- いずれの投与群でも、PNH 顆粒球と単球の比率のベースラインからの変動はわずかであった。Week 2 から Week 16 間の PNH 顆粒球のベースラインからの平均変化量は、ペグセタコ

プラン群では 0.53%～1.53%、エクリズマブ群では–0.62%～5.00%の範囲であり、PNH 単球のベースラインからの平均変化量は、ペグセタコプラン群では–0.09%～1.03%、エクリズマブ群では 0.39%～1.59%の範囲であった。

- PNH 赤血球の平均クローン分布の和（PNH タイプ II+III%）は、ペグセタコプラン群では Week 16 に近づくにつれ、全 PNH 赤血球の 95%に近づいた。これは、ペグセタコプランの反復投与により溶血が抑制され、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の PNH タイプ II 及び III 細胞を保護している可能性を示している。
- タイプ II 及び III 赤血球への C3 沈着の減少が、ペグセタコプラン群では認められたが、エクリズマブ群では認められなかった。ベースラインでは、PNH タイプ II+III 赤血球の平均割合は、ペグセタコプラン群 66.800%、エクリズマブ群 72.929%であった。Week 16 時点でのベースラインからの平均変化は、ペグセタコプラン群 27.653%、エクリズマブ群–9.703%であった。
- C3 沈着は、オプソニン化及び血管外溶血と連動する指標であることから、ペグセタコプランは、補体を介した細胞傷害及び血管外溶血からタイプ II 及び III の PNH 細胞を保護することが示された。

補体マーカー

- ペグセタコプラン群では、C3 濃度の平均値はベースライン時から Week 16 で 0.942 g/L から 3.826 g/L（ベースラインからの平均変化量：2.824 g/L）に上昇した。エクリズマブ群では、C3 濃度は、ベースラインから Week 2 で上昇したが、その後低下し、Week 16 にはベースライン値を下回った（ベースラインからの平均変化量：–0.006 g/L）。
- CH50 値及び AH50 値は、ベースライン時には低く、その後も低値のまま推移した。無作為化投与期間にエクリズマブ投与継続となった被験者での変動は比較的小さかったが、ペグセタコプラン投与に切り替えた被験者では CH50 値が健康被験者でよくみられる変動範囲まで正常化した。
  - Week 16 時点での CH50 値のベースラインからの平均変化量は、ペグセタコプラン群 110.525 U/mL、エクリズマブ群 5.742 U/mL であった。
- ペグセタコプランの投与を受けた被験者では、AH50 値が正常化方向に増加した一方で、Week 16 後には正常値の 50%付近を維持した。
  - Week 16 時点での AH50 値のベースラインからの平均変化量は、ペグセタコプラン群 29.4 U/mL、エクリズマブ群 9.3 U/mL であった。
- これらの結果から、エクリズマブ群と比較して、ペグセタコプラン群の被験者では、補体溶血活性レベルが有意に回復したことが示された。

安全性の結果：

導入投与期間

導入投与期間中に報告された全ての TEAE 及び治験薬に関連のある TEAE を付録 表 2.7.6.9-1 及び付録 表 2.7.6.9-2 に示した。

- 導入投与期間中のペグセタコプランとエクリズマブの併用による忍容性は良好であった。
- エクリズマブ及びペグセタコプランの両方に関連する重篤な有害事象が 1 件認められた。しかしながら、本事象は両薬剤の投与継続にも関わらず消失した。
- 導入投与期間中に、TEAE による投与中止は報告されなかった。

日本人部分集団でも、導入投与期間中に報告された TEAE の発現割合及び種類は全体集団と同様であった。

無作為化投与期間

無作為化投与期間中に報告された全ての TEAE 及び治験薬に関連のある TEAE を付録 表 2.7.6.9-3 及び付録 表 2.7.6.9-4 に示した。

- TEAE が 1 件以上報告された被験者の割合は、ペグセタコプラン群及びエクリズマブ群で同程度であった［ペグセタコプラン群：87.8%（36/41 名）、エクリズマブ群：87.2%（34/39 名）］。
- 重篤な有害事象が認められた被験者数及び割合は、ペグセタコプラン群及びエクリズマブ群で同程度であり、治験薬に関連のある重篤な有害事象でも同様であった。ペグセタコプラン群では 7 名 8 件（7 件の別の事象）、エクリズマブ群では 6 名 11 件の重篤な有害事象が認められた。各投与群とも、1 名に発現した重篤な有害事象が治験薬との因果関係ありと判断された。
- TEAE の発現は、エクリズマブ群と比較してペグセタコプラン群で多かった。これは、ペグセタコプラン群で注射部位反応の発現頻度が高かったことに起因するものであった。重度、重篤及び治験薬の投与中止に至った注射部位反応はなかった。
- ペグセタコプラン群では、治験薬投与後のブレイクスルー溶血[1]（PT：溶血）により 3 名の被験者が治験薬の投与を中止した。これらの中止（ペグセタコプラン群：7.3%、エクリズマブ群：0%）は、発作性夜間ヘモグロビン尿症治療が承認されたために、エクリズマブ治療を再開した被験者に関連するものであった。全体として、溶血の TEAE の発現割合は、エク

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

リズマブ群と比較してペグセタコプラン群で低かった（ペグセタコプラン群：9.8%、エクリズマブ群：28.2%）。

無作為化投与期間中に、ペグセタコプラン群では 16 名（39.0%）、エクリズマブ群では 7 名（17.9%）の被験者で、治験薬との因果関係ありと判断された TEAE が認められた。これらの多くは注射部位反応であった。注射部位反応は、ペグセタコプラン群でより多く認められた（ペグセタコプラン群：36.6%、エクリズマブ群：2.6%）。

- 両投与群の SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合は同程度であった（ペグセタコプラン群：29.3%、エクリズマブ群：25.6%）。治験期間中に、重篤と判断された感染症が 5 件あったが、治験薬の投与中止を要するものではなかった。
- SOC「神経系障害」の TEAE は、ペグセタコプラン群では 6 名（14.6%）、エクリズマブ群では 12 名（30.8%）に認められた。頭痛及び浮動性めまいの TEAE がエクリズマブ群で多かったために、投与群間で全体の発現割合に差が生じた。頭痛はペグセタコプラン群では 3 名（7.3%）、エクリズマブ群では 9 名（23.1%）、浮動性めまいはペグセタコプラン群では 1 名（2.4%）、エクリズマブ群では 4 名（10.3%）に認められた。重篤及び治験薬の投与中止に至った事象はなかった。
- ペグセタコプラン群では、下痢が多く認められた（ペグセタコプラン群：22.0%、エクリズマブ群：2.6%）。無作為化投与期間中にペグセタコプラン群で認められた下痢は、いずれも軽度と判断され、治験薬の投与中止には至らなかった。
- 他の全ての補体治療と同様に、ペグセタコプランではその作用機序から莢膜形成細菌による重篤な感染症のリスクが危惧された。本治験では、莢膜形成細菌に起因するとされた重篤な感染症の報告はなかった。
- 治験期間中に、血栓症及び薬物過敏症の TEAE は認められなかった。
- その他の安全性パラメータ（臨床検査、心電図、バイタルサイン及び身体所見）から、臨床的に重要な安全性の危惧を示唆する傾向は認められなかった。

日本人部分集団でも、無作為化投与期間中に報告された TEAE の発現割合及び種類は全体集団と同様であった。

無作為化投与期間の治験薬単独投与後に日本人被験者に発現した有害事象は；

- TEAE が 1 件以上報告された被験者は、ペグセタコプラン群で 4 名（80.0%）、エクリズマブ群で 3 名（60.0%）であった。治験薬と関連のある TEAE が報告された被験者は、ペグセタコプラン群で 4 名（80.0%）、エクリズマブ群で 1 名（20.0%）であった。
- 重篤な有害事象が認められた被験者数は、ペグセタコプラン群で 1 名（細菌感染）及びエクリズマブ群で 1 名（貧血）であった。細菌感染は軽度、貧血は重度と判断され、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。いずれの事象も消失し、被験者は試験を継続した。

- ペグセタコプラン群で発現割合の高かった TEAE の SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（4 名、80.0%）、「筋骨格系および結合組織障害」（3 名、60.0%）、並びに「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」（各 2 名、40.0%）であった。
- ペグセタコプラン群で発現割合の高かった TEAE は、注射部位紅斑（4 名、80.0%）、注射部位硬結及び注射部位腫脹（各 3 名、60.0%）、並びに背部痛（2 名、40.0%）であり、それ以外は 1 名のみであった。
- ペグセタコプラン群では死亡及び重度の TEAE の報告はなく、TEAE による試験の中止もなかった。また、髄膜炎菌感染及び莢膜形成細菌に起因する可能性のある重度の感染症の報告はなかった。

結論として、投与後 16 週を通して、ペグセタコプランの安全性は全体的にエクリズマブと同様であることが裏付けられた。ペグセタコプラン群では、注射部位反応、下痢など、いくつかの TEAE の発現割合が高かったが、それ以外（溶血、頭痛など）はエクリズマブ群で高かった。ペグセタコプラン群で多く発現した注射部位反応、下痢などの TEAE は、いずれも重篤、重度及び治験薬の投与中止に至る有害事象ではなく、本剤の忍容性全体に影響を与えるものではなかった。

免疫原性

本治験での抗ペグセタコプランペプチド抗体検出頻度は低かった（2/80 名、2.5%）。

本剤投与前から抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体を有していたことから、治験検体からの抗 PEG 抗体の検出頻度は比較的高かった。治験薬投与下で発現又は増強した抗 PEG 抗体反応の発現頻度は低かった（各 1 件）。認められた治験薬投与下で増強した抗 PEG 抗体反応は一過性であると考えられた。抗ペグセタコプランペプチド抗体陽性反応、治験薬投与下で発現した抗 PEG 抗体反応及び治験薬投与下で増強した抗 PEG 抗体反応と関連する抗体価は、いずれも低かった（1:40 以下）。本治験でみられた臨床反応又は有害事象と抗体発現との関連性は認められていない。

結論：

本治験結果から、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回、シリンジポンプを用いた皮下注入によるヘモグロビン値改善を指標とした、エクリズマブ投与に対する優越性が検証された。Week 16 時点のペグセタコプラン群とエクリズマブ群とのヘモグロビン値の調整平均の差は 3.84 g/dL であり、統計学的に有意であった（P<0.0001）。事前に規定したいずれの感度解析及び補助解析からも、臨床的に意味があり、統計学的に有意な治療効果が確認された。

重要な副次評価項目である輸血回避割合及び網赤血球数でも非劣性を達成した。輸血回避割合では、ペグセタコプラン群では 85.4%、エクリズマブ群では 15.4%の被験者が輸血を必要とせ

ず、ペグセタコプランのエクリズマブに対する非劣性が確認された（P<0.0001）。網赤血球数のベースラインからの変化量でも、調整平均の差が–163.6×10^9 cells/L（95%信頼区間：–189.91～–137.30×10^9 cells/L）であり、ペグセタコプランのエクリズマブに対する非劣性が確認された（P<0.0001）。

LDH 値の解析では、事前に規定した輸血による打ち切りデータを用いた解析の結果、ペグセタコプランのエクリズマブに対する非劣性は確認できなかった。しかしながら、利用可能な全てのデータを用いた解析結果では、Week 16 時点のペグセタコプラン群の実測値（平均値）はエクリズマブ群よりも低かった（ペグセタコプラン群：189 U/L、エクリズマブ群：353 U/L）。

事前に規定した階層的検定手順に従い FACIT-Fatigue スコアの非劣性は評価しなかったが、Week 16 時点のペグセタコプラン群のスコアの平均値は、10 近く増加（改善）していた。Week 16 時点での FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量は、エクリズマブ群と比較してペグセタコプラン群で臨床的に意味のある改善を示した（ペグセタコプラン群：9.22、エクリズマブ群：–2.65、最小二乗平均値）。さらに、ペグセタコプラン群の被験者では、FACIT-Fatigue スコアの臨床的に意味のある改善を達成していた被験者がエクリズマブ群と比較して多かった（ペグセタコプラン群：73%、エクリズマブ群：0%）。

無作為化投与期間中に報告された最もよくみられた有害事象は、注射部位反応、溶血、腹痛及び下痢であった。ペグセタコプラン群では、注射部位反応、下痢など、いくつかの TEAE の発現割合が高かったが、それ以外（溶血、頭痛など）はエクリズマブ群の方が高かった。

ペグセタコプラン群で多く発現した注射部位反応、下痢などの TEAE は、いずれも重篤、重度及び治験薬の投与中止に至る有害事象ではなく、本剤の忍容性全体に影響を与えるものではなかった。

本治験期間中に、5 件の重篤な感染症が認められたが、いずれも治験薬の投与中止を要さず、髄膜炎を発症した被験者はいなかった。

溶血によって 3 名の被験者がペグセタコプランの投与を中止した（ペグセタコプラン群：7.3%、エクリズマブ群：0%）が、溶血の有害事象の発現割合はエクリズマブ群と比較してペグセタコプラン群で低かった（ペグセタコプラン群：9.8%、エクリズマブ群：28.2%）。したがって、溶血によるペグセタコプランの投与中止は、安全性の危惧には繋がらず、承認されたエクリズマブによる発作性夜間ヘモグロビン尿症治療再開によるものであると考えられた。

加えて、全体集団と同様の有効性、安全性及び PK 結果が、日本人部分集団解析により支持された。

全体として、ペグセタコプランの忍容性は良好であり、医師や患者への教育及びモニタリングによって適切に管理可能で、許容可能な安全性プロファイルを有していた。

さらに、ペグセタコプランとエクリズマブを 4 週間併用した後に、エクリズマブ投与を中止し、ペグセタコプラン投与を継続したところ、安全性が確認され、忍容性は良好であった。エ

クリズマブからペグセタコプラン単独投与に患者を移行する際の 4 週間併用投与を支持する十分なエビデンスが得られた。

結論として、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回、シリンジポンプを用いた皮下注入により、関連する臨床有効性測定において一貫した、意味のある効果が得られ、管理可能な安全性プロファイルを示した。

ペグセタコプランは、発作性夜間ヘモグロビン尿症の重要な血液学的徴候を改善することで血管内及び血管外溶血の両方をコントロールし、濃厚赤血球輸血の必要性を軽減し、患者による疲労の自覚症状を改善した。本治験の結果から、ペグセタコプラン投与により、補体 C5 阻害薬を上回る臨床的に意味のある、統計学的に有意な発作性夜間ヘモグロビン尿症治療効果を支持する強固なエビデンスが得られた。

治験総括報告書固定日：

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Week 16 までの報告）

付録

付録 表 2.7.6.9-1　導入投与期間の治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類、基本語別、導入投与期間解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan + Eculizumab Group (N=80)
Any TEAEs	n (%)	69 (86.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	n (%)	49 (61.3)
注射部位紅斑	n (%)	31 (38.8)
注射部位そう痒感	n (%)	11 (13.8)
注射部位腫脹	n (%)	8 (10.0)
注射部位反応	n (%)	7 (8.8)
注射部位硬結	n (%)	5 (6.3)
注射部位疼痛	n (%)	4 (5.0)
ワクチン接種部位疼痛	n (%)	4 (5.0)
注射部位内出血	n (%)	3 (3.8)
発熱	n (%)	3 (3.8)
ワクチン接種部位反応	n (%)	3 (3.8)
ワクチン接種部位腫脹	n (%)	3 (3.8)
疲労	n (%)	2 (2.5)
注入部位反応	n (%)	2 (2.5)
注射部位発疹	n (%)	2 (2.5)
投与部位変色	n (%)	1 (1.3)
投与部位紅斑	n (%)	1 (1.3)
投与部位疼痛	n (%)	1 (1.3)
適用部位疼痛	n (%)	1 (1.3)
無力症	n (%)	1 (1.3)

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan + Eculizumab Group (N=80)
胸部不快感	n (%)	1 (1.3)
悪寒	n (%)	1 (1.3)
注入部位紅斑	n (%)	1 (1.3)
注射部位腫瘤	n (%)	1 (1.3)
末梢性浮腫	n (%)	1 (1.3)
疼痛	n (%)	1 (1.3)
ワクチン接種部位紅斑	n (%)	1 (1.3)
胃腸障害	n (%)	16 (20.0)
下痢	n (%)	6 (7.5)
悪心	n (%)	5 (6.3)
腹部不快感	n (%)	2 (2.5)
鼓腸	n (%)	2 (2.5)
口内炎	n (%)	2 (2.5)
腹痛	n (%)	1 (1.3)
下腹部痛	n (%)	1 (1.3)
上腹部痛	n (%)	1 (1.3)
腹部圧痛	n (%)	1 (1.3)
空気嚥下	n (%)	1 (1.3)
便秘	n (%)	1 (1.3)
口の錯感覚	n (%)	1 (1.3)
舌腫脹	n (%)	1 (1.3)

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan + Eculizumab Group (N=80)
神経系障害	n (%)	14 (17.5)
頭痛	n (%)	10 (12.5)
浮動性めまい	n (%)	1 (1.3)
坐骨神経痛	n (%)	1 (1.3)
傾眠	n (%)	1 (1.3)
失神	n (%)	1 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	n (%)	14 (17.5)
紅斑	n (%)	3 (3.8)
発疹	n (%)	3 (3.8)
多汗症	n (%)	2 (2.5)
そう痒症	n (%)	2 (2.5)
蕁麻疹	n (%)	2 (2.5)
アレルギー性皮膚炎	n (%)	1 (1.3)
痒疹	n (%)	1 (1.3)
斑状丘疹状皮疹	n (%)	1 (1.3)
皮膚反応	n (%)	1 (1.3)
感染症および寄生虫症	n (%)	11 (13.8)
ウイルス性上気道感染	n (%)	3 (3.8)
口腔ヘルペス	n (%)	2 (2.5)
真菌感染	n (%)	1 (1.3)
せつ	n (%)	1 (1.3)

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan + Eculizumab Group (N=80)
麦粒腫	n (%)	1 (1.3)
外耳炎	n (%)	1 (1.3)
敗血症	n (%)	1 (1.3)
副鼻腔炎	n (%)	1 (1.3)
尿路感染	n (%)	1 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	n (%)	11 (13.8)
背部痛	n (%)	3 (3.8)
筋痙縮	n (%)	2 (2.5)
筋骨格系胸痛	n (%)	2 (2.5)
筋肉痛	n (%)	2 (2.5)
関節痛	n (%)	1 (1.3)
筋攣縮	n (%)	1 (1.3)
四肢痛	n (%)	1 (1.3)
顎痛	n (%)	1 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	n (%)	10 (12.5)
呼吸困難	n (%)	4 (5.0)
咳嗽	n (%)	2 (2.5)
鼻出血	n (%)	2 (2.5)
労作性呼吸困難	n (%)	1 (1.3)
鼻閉	n (%)	1 (1.3)
鼻漏	n (%)	1 (1.3)

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan + Eculizumab Group (N=80)
傷害、中毒および処置合併症	n (%)	5 (6.3)
挫傷	n (%)	3 (3.8)
ワクチン接種合併症	n (%)	2 (2.5)
血管確保部位疼痛	n (%)	1 (1.3)
臨床検査	n (%)	5 (6.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	n (%)	1 (1.3)
補体成分Ｃ３増加	n (%)	1 (1.3)
フィブリンＤダイマー増加	n (%)	1 (1.3)
国際標準比増加	n (%)	1 (1.3)
血小板数減少	n (%)	1 (1.3)
血液およびリンパ系障害	n (%)	4 (5.0)
好中球減少症	n (%)	2 (2.5)
血小板減少症	n (%)	2 (2.5)
溶血	n (%)	1 (1.3)
白血球減少症	n (%)	1 (1.3)
眼障害	n (%)	3 (3.8)
結膜充血	n (%)	1 (1.3)
霧視	n (%)	1 (1.3)
視力障害	n (%)	1 (1.3)
精神障害	n (%)	3 (3.8)
不安	n (%)	2 (2.5)

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan + Eculizumab Group (N=80)
落ち着きのなさ	n (%)	1 (1.3)
代謝および栄養障害	n (%)	2 (2.5)
高カルシウム血症	n (%)	1 (1.3)
高フェリチン血症	n (%)	1 (1.3)
心臓障害	n (%)	1 (1.3)
動悸	n (%)	1 (1.3)
肝胆道系障害	n (%)	1 (1.3)
胆汁うっ滞	n (%)	1 (1.3)
肝細胞損傷	n (%)	1 (1.3)
腎および尿路障害	n (%)	1 (1.3)
着色尿	n (%)	1 (1.3)
血管障害	n (%)	1 (1.3)
間欠性跛行	n (%)	1 (1.3)

Note: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is an adverse event that commenced on or after the time of first study drug administration or an adverse event with increase in severity from pre-treatment.
Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA Version 20.0.
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.
Program: t-14-3-1-2-1.sas Output: t-14-3-1-2-1 rtf Run: 16APR2020 0:17
Source: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.3.1.2.1

付録 表 2.7.6.9-2　導入投与期間のペグセタコプラン（a）又はエクリズマブ（b）投与に関連のある治験薬投与下で発現した有害事象
（器官別大分類、基本語別、導入投与期間解析対象集団）

a.　ペグセタコプラン投与に関連のある治験薬投与下で発現した有害事象

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan + Eculizumab Group (N=80)
Any Pegcetacoplan Related TEAEs	n (%)	44 (55.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	n (%)	37 (46.3)
注射部位紅斑	n (%)	23 (28.8)
注射部位そう痒感	n (%)	8 (10.0)
注射部位腫脹	n (%)	8 (10.0)
注射部位反応	n (%)	7 (8.8)
注射部位硬結	n (%)	5 (6.3)
注射部位疼痛	n (%)	4 (5.0)
注入部位反応	n (%)	2 (2.5)
注射部位発疹	n (%)	2 (2.5)
投与部位変色	n (%)	1 (1.3)
投与部位紅斑	n (%)	1 (1.3)
胸部不快感	n (%)	1 (1.3)
悪寒	n (%)	1 (1.3)
注入部位紅斑	n (%)	1 (1.3)
注射部位内出血	n (%)	1 (1.3)
注射部位腫瘤	n (%)	1 (1.3)
疼痛	n (%)	1 (1.3)
発熱	n (%)	1 (1.3)

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan + Eculizumab Group (N=80)
神経系障害	n (%)	6 (7.5)
頭痛	n (%)	4 (5.0)
浮動性めまい	n (%)	1 (1.3)
傾眠	n (%)	1 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	n (%)	6 (7.5)
紅斑	n (%)	2 (2.5)
そう痒症	n (%)	2 (2.5)
多汗症	n (%)	1 (1.3)
発疹	n (%)	1 (1.3)
斑状丘疹状皮疹	n (%)	1 (1.3)
蕁麻疹	n (%)	1 (1.3)
胃腸障害	n (%)	5 (6.3)
下痢	n (%)	2 (2.5)
鼓腸	n (%)	2 (2.5)
悪心	n (%)	2 (2.5)
上腹部痛	n (%)	1 (1.3)
口の錯感覚	n (%)	1 (1.3)
臨床検査	n (%)	4 (5.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	n (%)	1 (1.3)

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan + Eculizumab Group (N=80)
補体成分Ｃ３増加	n (%)	1 (1.3)
国際標準比増加	n (%)	1 (1.3)
血小板数減少	n (%)	1 (1.3)
血液およびリンパ系障害	n (%)	2 (2.5)
溶血	n (%)	1 (1.3)
白血球減少症	n (%)	1 (1.3)
好中球減少症	n (%)	1 (1.3)
血小板減少症	n (%)	1 (1.3)
眼障害	n (%)	2 (2.5)
結膜充血	n (%)	1 (1.3)
視力障害	n (%)	1 (1.3)
感染症および寄生虫症	n (%)	2 (2.5)
口腔ヘルペス	n (%)	1 (1.3)
敗血症	n (%)	1 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	n (%)	2 (2.5)
筋骨格系胸痛	n (%)	1 (1.3)
筋肉痛	n (%)	1 (1.3)

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan + Eculizumab Group (N=80)
傷害、中毒および処置合併症	n (%)	1 (1.3)
挫傷	n (%)	1 (1.3)
代謝および栄養障害	n (%)	1 (1.3)
高カルシウム血症	n (%)	1 (1.3)
精神障害	n (%)	1 (1.3)
落ち着きのなさ	n (%)	1 (1.3)

Note: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is an adverse event that commenced on or after the time of first study drug administration or an adverse event with increase in severity from pre-treatment.
Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA Version 20.0.
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 AEs are classified as Related AEs. AE with unknown relationship to study drug is counted as Related AE in the table.
Program: t-14-3-1-4-1a.sas Output: t-14-3-1-4-1a rtf Run: 16APR2020 0:17
Source: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.3.1.4.1a

b.　エクリズマブ投与に関連のある治験薬投与下で発現した有害事象

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan + Eculizumab Group (N=80)
Any Eculizumab Related TEAEs	n (%)	4 (5.0)
臨床検査	n (%)	2 (2.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	n (%)	1 (1.3)
血小板数減少	n (%)	1 (1.3)
血液およびリンパ系障害	n (%)	1 (1.3)
白血球減少症	n (%)	1 (1.3)
好中球減少症	n (%)	1 (1.3)
感染症および寄生虫症	n (%)	1 (1.3)
敗血症	n (%)	1 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	n (%)	1 (1.3)
顎痛	n (%)	1 (1.3)

Note: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is an adverse event that commenced on or after the time of first study drug administration or an adverse event with increase in severity from pre-treatment.
Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA Version 20.0.
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 AEs are classified as Related AEs. AE with unknown relationship to study drug is counted as Related AE in the table.
Program: t-14-3-1-4-1b.sas Output: t-14-3-1-4-1b rtf Run: 16APR2020 0:17
Source: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.3.1.4.1b

付録 表 2.7.6.9-3 無作為化投与期間の治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類、基本語別、安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan + Eculizumab Group* (N=79)	Pegcetacoplan Group (N=41)	Eculizumab Group (N=39)
Any TEAEs	n (%)	12 (15.2)	36 (87.8)	34 (87.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	n (%)	5 (6.3)	22 (53.7)	14 (35.9)
注射部位紅斑	n (%)	0	7 (17.1)	0
注射部位反応	n (%)	0	5 (12.2)	0
注射部位腫脹	n (%)	0	4 (9.8)	0
無力症	n (%)	0	3 (7.3)	3 (7.7)
注射部位硬結	n (%)	0	3 (7.3)	0
疲労	n (%)	3 (3.8)	2 (4.9)	6 (15.4)
注射部位内出血	n (%)	0	2 (4.9)	0
発熱	n (%)	3 (3.8)	2 (4.9)	2 (5.1)
胸部不快感	n (%)	0	1 (2.4)	0
胸痛	n (%)	0	1 (2.4)	1 (2.6)
インフルエンザ様疾患	n (%)	0	1 (2.4)	0
注入部位腫脹	n (%)	0	1 (2.4)	0
注射部位疼痛	n (%)	0	1 (2.4)	0
注射部位そう痒感	n (%)	0	1 (2.4)	0
非心臓性胸痛	n (%)	0	1 (2.4)	0
疼痛	n (%)	0	1 (2.4)	1 (2.6)
末梢腫脹	n (%)	0	1 (2.4)	0
圧痛	n (%)	0	1 (2.4)	0

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan + Eculizumab Group* (N=79)	Pegcetacoplan Group (N=41)	Eculizumab Group (N=39)
ワクチン接種部位反応	n (%)	0	1 (2.4)	0
高熱	n (%)	0	0	1 (2.6)
浮腫	n (%)	0	0	1 (2.6)
ワクチン接種部位疼痛	n (%)	0	0	2 (5.1)
筋骨格系および結合組織障害	n (%)	2 (2.5)	16 (39.0)	7 (17.9)
背部痛	n (%)	1 (1.3)	3 (7.3)	4 (10.3)
四肢痛	n (%)	0	3 (7.3)	1 (2.6)
関節痛	n (%)	0	2 (4.9)	1 (2.6)
頚部痛	n (%)	0	2 (4.9)	0
骨痛	n (%)	0	1 (2.4)	0
関節腫脹	n (%)	0	1 (2.4)	0
筋痙縮	n (%)	0	1 (2.4)	0
筋骨格痛	n (%)	0	1 (2.4)	0
筋肉痛	n (%)	1 (1.3)	1 (2.4)	1 (2.6)
仙腸骨炎	n (%)	0	1 (2.4)	0
胃腸障害	n (%)	2 (2.5)	15 (36.6)	9 (23.1)
下痢	n (%)	1 (1.3)	9 (22.0)	1 (2.6)
腹痛	n (%)	0	5 (12.2)	4 (10.3)
上腹部痛	n (%)	0	2 (4.9)	0
悪心	n (%)	0	2 (4.9)	2 (5.1)

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan + Eculizumab Group* (N=79)	Pegcetacoplan Group (N=41)	Eculizumab Group (N=39)
腹部不快感	n (%)	0	1 (2.4)	0
齲歯	n (%)	0	1 (2.4)	0
消化不良	n (%)	0	1 (2.4)	0
胃潰瘍	n (%)	0	1 (2.4)	0
舌腫脹	n (%)	0	1 (2.4)	0
腹部膨満	n (%)	0	0	1 (2.6)
下腹部痛	n (%)	1 (1.3)	0	0
便秘	n (%)	0	0	1 (2.6)
心窩部不快感	n (%)	0	0	1 (2.6)
嘔吐	n (%)	0	0	3 (7.7)
感染症および寄生虫症	n (%)	4 (5.1)	12 (29.3)	10 (25.6)
口腔ヘルペス	n (%)	0	2 (4.9)	0
ウイルス性上気道感染	n (%)	2 (2.5)	2 (4.9)	2 (5.1)
細菌感染	n (%)	0	1 (2.4)	0
真菌感染	n (%)	0	1 (2.4)	0
胃腸炎	n (%)	0	1 (2.4)	1 (2.6)
消化管感染	n (%)	0	1 (2.4)	0
ウイルス性消化管感染	n (%)	0	1 (2.4)	0
鼻咽頭炎	n (%)	0	1 (2.4)	0
歯周炎	n (%)	0	1 (2.4)	0

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan + Eculizumab Group* (N=79)	Pegcetacoplan Group (N=41)	Eculizumab Group (N=39)
歯髄炎	n (%)	0	1 (2.4)	0
鼻炎	n (%)	0	1 (2.4)	0
扁桃炎	n (%)	0	1 (2.4)	0
細菌性扁桃炎	n (%)	0	1 (2.4)	0
上気道感染	n (%)	0	1 (2.4)	1 (2.6)
外陰腟真菌感染	n (%)	0	1 (2.4)	0
気管支炎	n (%)	0	0	1 (2.6)
耳感染	n (%)	0	0	1 (2.6)
気道感染	n (%)	0	0	1 (2.6)
ライノウイルス感染	n (%)	0	0	1 (2.6)
副鼻腔炎	n (%)	0	0	1 (2.6)
尿路感染	n (%)	0	0	2 (5.1)
ウイルス感染	n (%)	2 (2.5)	0	0
血液およびリンパ系障害	n (%)	1 (1.3)	7 (17.1)	16 (41.0)
溶血	n (%)	0	4 (9.8)	9 (23.1)
血小板減少症	n (%)	0	2 (4.9)	0
好酸球増加症	n (%)	0	1 (2.4)	0
貧血	n (%)	0	0	5 (12.8)
血管外溶血	n (%)	0	0	1 (2.6)
溶血性貧血	n (%)	1 (1.3)	0	1 (2.6)

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan + Eculizumab Group* (N=79)	Pegcetacoplan Group (N=41)	Eculizumab Group (N=39)
傷害、中毒および処置合併症	n (%)	1 (1.3)	6 (14.6)	1 (2.6)
足関節部骨折	n (%)	0	1 (2.4)	0
軟骨損傷	n (%)	0	1 (2.4)	0
挫傷	n (%)	0	1 (2.4)	0
四肢損傷	n (%)	0	1 (2.4)	0
歯牙破折	n (%)	0	1 (2.4)	0
外傷性血腫	n (%)	0	1 (2.4)	0
ワクチン接種合併症	n (%)	1 (1.3)	1 (2.4)	0
転倒	n (%)	0	0	1 (2.6)
神経系障害	n (%)	3 (3.8)	6 (14.6)	12 (30.8)
頭痛	n (%)	1 (1.3)	3 (7.3)	9 (23.1)
浮動性めまい	n (%)	2 (2.5)	1 (2.4)	4 (10.3)
顔面麻痺	n (%)	0	1 (2.4)	0
錯感覚	n (%)	0	1 (2.4)	1 (2.6)
失神	n (%)	0	1 (2.4)	0
複合性局所疼痛症候群	n (%)	0	0	1 (2.6)
注意力障害	n (%)	1 (1.3)	0	0
嗜眠	n (%)	1 (1.3)	0	1 (2.6)
末梢性感覚ニューロパチー	n (%)	0	0	1 (2.6)
血管障害	n (%)	0	5 (12.2)	2 (5.1)

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan + Eculizumab Group* (N=79)	Pegcetacoplan Group (N=41)	Eculizumab Group (N=39)
高血圧	n (%)	0	3 (7.3)	1 (2.6)
血腫	n (%)	0	1 (2.4)	0
起立性低血圧	n (%)	0	1 (2.4)	0
末梢動脈閉塞性疾患	n (%)	0	0	1 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	n (%)	1 (1.3)	4 (9.8)	2 (5.1)
紅斑	n (%)	0	2 (4.9)	0
色素沈着障害	n (%)	0	1 (2.4)	0
皮膚障害	n (%)	0	1 (2.4)	0
多汗症	n (%)	0	0	1 (2.6)
そう痒症	n (%)	0	0	1 (2.6)
発疹	n (%)	1 (1.3)	0	0
臨床検査	n (%)	0	3 (7.3)	2 (5.1)
抱合ビリルビン増加	n (%)	0	1 (2.4)	0
血中クレアチニン増加	n (%)	0	1 (2.4)	0
体重増加	n (%)	0	1 (2.4)	0
体温上昇	n (%)	0	0	1 (2.6)
血小板数減少	n (%)	0	0	1 (2.6)
代謝および栄養障害	n (%)	0	3 (7.3)	4 (10.3)
痛風	n (%)	0	1 (2.4)	0
高カルシウム血症	n (%)	0	1 (2.4)	0

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan + Eculizumab Group* (N=79)	Pegcetacoplan Group (N=41)	Eculizumab Group (N=39)
ビタミンＢ１２欠乏	n (%)	0	1 (2.4)	0
食欲減退	n (%)	0	0	2 (5.1)
低カルシウム血症	n (%)	0	0	1 (2.6)
低カリウム血症	n (%)	0	0	1 (2.6)
鉄過剰	n (%)	0	0	1 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	n (%)	0	3 (7.3)	6 (15.4)
咳嗽	n (%)	0	1 (2.4)	0
呼吸困難	n (%)	0	1 (2.4)	2 (5.1)
労作性呼吸困難	n (%)	0	1 (2.4)	1 (2.6)
鼻出血	n (%)	0	1 (2.4)	0
肺障害	n (%)	0	1 (2.4)	0
鼻痛	n (%)	0	1 (2.4)	0
鼻閉	n (%)	0	0	1 (2.6)
口腔咽頭痛	n (%)	0	0	2 (5.1)
湿性咳嗽	n (%)	0	0	1 (2.6)
眼障害	n (%)	0	2 (4.9)	0
眼乾燥	n (%)	0	1 (2.4)	0
眼部腫脹	n (%)	0	1 (2.4)	0
肝胆道系障害	n (%)	0	2 (4.9)	4 (10.3)
胆石症	n (%)	0	1 (2.4)	0

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan + Eculizumab Group* (N=79)	Pegcetacoplan Group (N=41)	Eculizumab Group (N=39)
黄疸眼	n (%)	0	1 (2.4)	1 (2.6)
胆道仙痛	n (%)	0	0	1 (2.6)
肝炎	n (%)	0	0	1 (2.6)
肝細胞損傷	n (%)	0	0	1 (2.6)
高ビリルビン血症	n (%)	0	0	2 (5.1)
黄疸	n (%)	0	0	1 (2.6)
精神障害	n (%)	1 (1.3)	2 (4.9)	5 (12.8)
不安	n (%)	0	1 (2.4)	2 (5.1)
抑うつ気分	n (%)	0	1 (2.4)	0
落ち着きのなさ	n (%)	0	1 (2.4)	0
うつ病	n (%)	0	0	1 (2.6)
不眠症	n (%)	0	0	2 (5.1)
易刺激性	n (%)	0	0	1 (2.6)
精神障害	n (%)	0	0	1 (2.6)
睡眠障害	n (%)	1 (1.3)	0	0
生殖系および乳房障害	n (%)	1 (1.3)	2 (4.9)	0
乳房痛	n (%)	0	1 (2.4)	0
閉経期症状	n (%)	0	1 (2.4)	0
腟分泌物	n (%)	1 (1.3)	0	0
心臓障害	n (%)	1 (1.3)	1 (2.4)	2 (5.1)

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan + Eculizumab Group* (N=79)	Pegcetacoplan Group (N=41)	Eculizumab Group (N=39)
心房細動	n (%)	0	1 (2.4)	0
心嚢液貯留	n (%)	0	1 (2.4)	0
頻脈	n (%)	0	1 (2.4)	0
狭心症	n (%)	1 (1.3)	0	0
動悸	n (%)	0	0	2 (5.1)
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）	n (%)	0	1 (2.4)	0
基底細胞癌	n (%)	0	1 (2.4)	0
腎および尿路障害	n (%)	2 (2.5)	1 (2.4)	7 (17.9)
血尿	n (%)	0	1 (2.4)	1 (2.6)
着色尿	n (%)	2 (2.5)	0	2 (5.1)
ヘモグロビン尿	n (%)	0	0	1 (2.6)
腎結石症	n (%)	0	0	1 (2.6)
腎臓痛	n (%)	0	0	1 (2.6)
尿路障害	n (%)	0	0	1 (2.6)
耳および迷路障害	n (%)	0	0	1 (2.6)
耳鳴	n (%)	0	0	1 (2.6)

Note: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is an adverse event that commenced on or after the time of first study drug administration or an adverse event with increase in severity from pre-treatment.
Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA Version 20.0.
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.
* TEAEs that occurred after randomization date but before the first monotherapy are summarized under the Pegcetacoplan + Eculizumab Group.
Program: t-14-3-1-2-2.sas Output: t-14-3-1-2-2 rtf Run: 16APR2020 0:17
Source: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.3.1.2.2

付録 表 2.7.6.9-4　無作為化投与期間の治験薬に関連のある治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類、基本語別、安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan + Eculizumab Group* (N=79)		Pegcetacoplan Group (N=41)	Eculizumab Group (N=39)
		Related to Pegcetacoplan	Related to Eculizumab		
Any Drug-related TEAEs	n (%)	2 (2.5)	1 (1.3)	16 (39.0)	7 (17.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	n (%)	2 (2.5)	0	12 (29.3)	2 (5.1)
注射部位紅斑	n (%)	0	0	6 (14.6)	0
注射部位反応	n (%)	0	0	4 (9.8)	0
注射部位硬結	n (%)	0	0	3 (7.3)	0
注射部位腫脹	n (%)	0	0	3 (7.3)	0
無力症	n (%)	0	0	1 (2.4)	0
注入部位腫脹	n (%)	0	0	1 (2.4)	0
注射部位疼痛	n (%)	0	0	1 (2.4)	0
注射部位そう痒感	n (%)	0	0	1 (2.4)	0
圧痛	n (%)	0	0	1 (2.4)	0
疲労	n (%)	2 (2.5)	0	0	1 (2.6)
発熱	n (%)	1 (1.3)	0	0	1 (2.6)

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan + Eculizumab Group* (N=79)		Pegcetacoplan Group (N=41)	Eculizumab Group (N=39)
		Related to Pegcetacoplan	Related to Eculizumab		
血液およびリンパ系障害	n (%)	0	0	2 (4.9)	4 (10.3)
溶血	n (%)	0	0	2 (4.9)	3 (7.7)
貧血	n (%)	0	0	0	1 (2.6)
神経系障害	n (%)	1 (1.3)	0	2 (4.9)	2 (5.1)
顔面麻痺	n (%)	0	0	1 (2.4)	0
頭痛	n (%)	0	0	1 (2.4)	2 (5.1)
浮動性めまい	n (%)	1 (1.3)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	n (%)	0	0	2 (4.9)	0
紅斑	n (%)	0	0	1 (2.4)	0
色素沈着障害	n (%)	0	0	1 (2.4)	0
胃腸障害	n (%)	0	0	1 (2.4)	1 (2.6)
下痢	n (%)	0	0	1 (2.4)	0
腹痛	n (%)	0	0	0	1 (2.6)

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan + Eculizumab Group* (N=79)		Pegcetacoplan Group (N=41)	Eculizumab Group (N=39)
		Related to Pegcetacoplan	Related to Eculizumab		
感染症および寄生虫症	n (%)	0	1 (1.3)	1 (2.4)	1 (2.6)
ウイルス性上気道感染	n (%)	0	1 (1.3)	1 (2.4)	0
副鼻腔炎	n (%)	0	0	0	1 (2.6)
臨床検査	n (%)	0	0	1 (2.4)	0
抱合ビリルビン増加	n (%)	0	0	1 (2.4)	0
代謝および栄養障害	n (%)	0	0	1 (2.4)	0
高カルシウム血症	n (%)	0	0	1 (2.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	n (%)	0	1 (1.3)	1 (2.4)	2 (5.1)
頚部痛	n (%)	0	0	1 (2.4)	0
背部痛	n (%)	0	0	0	2 (5.1)
筋肉痛	n (%)	0	1 (1.3)	0	0
精神障害	n (%)	0	1 (1.3)	1 (2.4)	0
落ち着きのなさ	n (%)	0	0	1 (2.4)	0

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan + Eculizumab Group* (N=79)		Pegcetacoplan Group (N=41)	Eculizumab Group (N=39)
		Related to Pegcetacoplan	Related to Eculizumab		
睡眠障害	n (%)	0	1 (1.3)	0	0
血管障害	n (%)	0	0	1 (2.4)	0
高血圧	n (%)	0	0	1 (2.4)	0
肝胆道系障害	n (%)	0	0	0	1 (2.6)
高ビリルビン血症	n (%)	0	0	0	1 (2.6)

Note: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is an adverse event that commenced on or after the time of first study drug administration or an adverse event with increase in severity from pre-treatment.
Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA Version 20.0.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 AEs are classified as Related AEs. AE with unknown relationship to study drug is counted as Related AE in the table.
* TEAEs that occurred after randomization date but before the first monotherapy are summarized under the Pegcetacoplan + Eculizumab Group.
Program: t-14-3-1-4-2.sas Output: t-14-3-1-4-2 rtf Run: 16APR2020 0:17
Source: M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR Table 14.3.1.4.2

死亡及び重篤な有害事象の叙述

	Reason for Narrative			
Subject ID	SAE Resulting inDeath	Nonfatal SAE	Discontinuation Due to TEAE	Selected TEAE
[redacted]		X		X
[redacted]		X	X	X
[redacted]		X		
[redacted]		X		
[redacted]		X		
[redacted]		X		
[redacted]		X		X
[redacted]		X		
[redacted]		X		
[redacted]		X		
[redacted]		X		
[redacted]		X		
[redacted]		X		
[redacted]		X		X
[redacted]		X		
[redacted]		X		

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-302 Subject ID: [redacted] Treatment group: Pegcetacoplan Study medications: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks followed by pegcetacoplan monotherapy for 16 weeks	
Serious adverse event verbatim [MedDRA preferred term]: Dose and frequency at serious adverse event onset:	ブレイクスルー溶血（溶血） Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/female/white/not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date: Medical history: Concomitant medications: Date of first dose of pegcetacoplan (study day): Date of first dose of eculizumab (study day): Date of last dose of pegcetacoplan (study day): Date of last dose of eculizumab (study day): Date of randomized controlled period completion (study day):	01 Jan 24年前* See M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR, Listing 16.2.4.2.1 for medical history See M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR, Listing 16.2.4.3.1 for concomitant medications 08 Feb 20[redacted] (–28) 08 Feb 同年* (–28) 30 Jun 同年* (115) 08 March 同年* (1) 30 Jun 同年* (115)

SAE preferred term/ verbatim term	Start date (study day)	End date (study day)	Severity	Relationship to investigational products	Outcome	Selected TEAE Y/N	SAE Y/N
溶血／ブレイクスルー溶血	21 Jun 同年* (106)	25 Jul 同年* (140)	Severe	Not related to pegcetacoplan; not related to eculizumab	Recovered/ resolved	Y	Y

Abbreviations: AE = adverse event; N = no; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; Y = yes.

有害事象の叙述：

本被験者は、[redacted]歳の白人女性で、身長 1[redacted] cm、体重[redacted] kg、体格指数[redacted] kg/m^2 であった。入院を要する重度の溶血（報告事象名：ブレイクスルー溶血）を発現した。

関連する病歴として、貧血（19[redacted]年）があった。関連する併用薬は、benzylpenicillin であった。

同年* 2 月 8 日、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回の皮下投与及びエクリズマブ 1200 mg の 2 週間毎の点滴静注による治験薬投与を開始した。

同年* 3 月 8 日、ペグセタコプラン群に無作為に割り付けられた。

同年* 6 月 15 日、血尿が認められた。被験者は、6 月 19 日に治験実施医療機関に連絡し、溶血による血尿及び腹痛を理由に、ペグセタコプラン増量（3 日毎投与）を希望した。

同年*　6 月 17 日、被験者はペグセタコプラン投与を受け、本事象（血尿）は軽快した。投与間隔は 3 日毎に変更された。5 月 31 日（Day 85）に記録された直近の乳酸脱水素酵素（LDH）値は 180 U/L（ベースラインからの変化量は−101 U/L）であった。

同年*　6 月 18 日頃、ブレイクスルー溶血の要因と考えられる上気道感染の進行が認められた。

同年*　6 月 19 日、溶血による上腹部痛が認められた。

同年*　6 月 20 日、被験者は、6 月 19 日に上腹部痛悪化を認め、同日の夜から茶褐色（ほぼ黒色）の尿であったと報告した。被験者は、入院前直近のペグセタコプラン投与を受けた。

同年*　6 月 21 日、治験実施医療機関での臨床検査結果から、LDH 値は 3000 U/L 超であった。被験者は入院し、Zosyn の投与が開始された。入院期間中に、塩化ナトリウム 0.9%、葉酸及びマルチビタミン、phenazopyridine、diphenoxylate-atropine、norethindrone-estradiol-iron、diphenhydramine、famotidine、hydromorphone、ondansetron、Ambien、Lomotil、loperamide、citalopram 並びに heparin を静脈内投与した。

同年*　6 月 22 日、被験者のヘモグロビン値は 6 g/dL で発熱は認められなかった。濃厚赤血球 2 単位を輸血し、6 月 24 日に Zosyn の投与を中止した。

同年*　6 月 23 日、臨床検査の結果、LDH 値は 3300 U/L、ヘモグロビン値は 7.0 g/dL、血小板数は 100（単位不明）、ビリルビン値は 4.7（単位不明）であった。呼吸器ウイルスパネル分析の結果、ライノウイルス、パラインフルエンザ及びエンテロウイルス陽性であった。バイタルサインは安定し、状態は改善しているようであったが、顕著な血尿が持続していた。膵臓及び胆管の磁気共鳴画像（MRI）検査の結果、胆石は確認されなかった。濃厚赤血球 3 単位を追加で輸血し、ペグセタコプランを投与した。

同年*　6 月 24 日、臨床検査の結果、LDH 値は 2892 U/L、ヘモグロビン値は 8.7 g/dL、血小板数は 106（単位不明）、ビリルビン値は 1.7（単位不明）であった。

同年*　6 月 25 日、臨床検査の結果、LDH 値は 2423 U/L、ヘモグロビン値は 8.3 g/dL、血小板数は 110（単位不明）、ビリルビン値は 1.3（単位不明）であった。被験者に腹痛又は血尿は認められず、溶血は回復したと判断し、被験者は退院した。

溶血の発現に伴い、ペグセタコプランの投与間隔を 3 日毎に増量した。

治験責任医師は、溶血とペグセタコプラン又はエクリズマブとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。

治験依頼者は、溶血とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-302 Subject ID: [redacted] Treatment group: Pegcetacoplan Study medication: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks followed by pegcetacoplan monotherapy for 16 weeks	
Serious adverse event verbatim [MedDRA preferred term]:	ブレイクスルー溶血（溶血）
Dose at serious adverse event onset (frequency):	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/male/white/not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	前年* (no day/month reported)
Medical history:	See M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR, Listing 16.2.4.2.1 for medical history
Concomitant medications:	See M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR, Listing 16.2.4.3.1 for concomitant medications
Date of first dose of pegcetacoplan (study day):	12 Nov 20[redacted] (–28)
Date of first dose of eculizumab (study day):	19 Nov 翌年* (–21)
Date of last dose of pegcetacoplan (study day):	25 Jan 翌年* (47)
Date of last dose of eculizumab (study day):	04 Dec 同年* (–6)
Date of randomized controlled period completion (study day):	22 Jan 翌年* (44)

AE preferred term/verbatim term	Start date (Study day)	End date (Study day)	Severity	Relationship to investigational product	Outcome	Selected TEAE Y/N	SAE Y/N
溶血／ブレイクスルー溶血	20 Jan 翌年* (42)	25 Jan 翌年* (47)	Moderate	Not related to pegcetacoplan; not related to eculizumab	Recovered/ resolved	Y	N
溶血／ブレイクスルー溶血	25 Jan 翌年* (47)	31 Jan 翌年* (53)	Severe	Not related to pegcetacoplan; not related to eculizumab	Recovered/ resolved	Y	Y

Abbreviations: AE = adverse event; N = no; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; Y = yes.

有害事象の叙述：

本被験者は、[redacted]歳の白人男性で、身長 2[redacted] cm、体重 1[redacted] kg、体格指数 [redacted] kg/m^2 であった。非重篤の中等度の溶血（報告事象名：ブレイクスルー溶血）と入院を要する重度の溶血（報告事象名：ブレイクスルー溶血）を発現した。

関連する病歴として、血液透析（20[redacted]年）、急性肝不全（20[redacted]年）、急性腎不全（20[redacted]年）、胆管炎（20[redacted]年）、肥満（20[redacted]年）及び脾臓血球貯留（20[redacted]年）があった。関連する併用薬は、penicillin V potassium であった。

同年* 11 月 12 日、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回の皮下投与及びエクリズマブ 1500 mg の 2 週間毎の点滴静注による治験薬投与を開始した。

同年* 12 月 10 日（Day 1）、ペグセタコプラン群に無作為に割り付けられた。

翌年*　1 月 19 日（Day 41）の治験実施医療機関来院時、暗色尿を認めた。

翌年*　1 月 20 日、被験者に赤色尿及び黄疸悪化の症状を伴うブレイクスルー溶血の所見が認められた。

翌年*　1 月 22 日の検査の結果、ヘモグロビン値は 10.5 g/dL まで低下し、LDH 値及びビリルビン値は上昇していた。被験者は、1 月 22 日にペグセタコプラン投与を受け、被験者の口頭報告によると、尿の変色はいくらか消失した。以降、3 日毎の投与とすることを決定した。

翌年*　1 月 25 日（Day 47）、被験者は治験実施医療施設を受診し、疲労、暗色尿、腰痛、黄疸及び悪心の症状を報告した。被験者はペグセタコプランの直近投与を午前 10：30 に受け、経過観察のために入院した。その後、ヘモグロビン値は 6.4 g/dL まで低下したため、濃厚赤血球輸血を受けた。臨床検査の結果、総ビリルビン値 9.3 mg/dL（高値）、アルカリホスファターゼ（ALP）値 146 U/L と顕著な肝酵素増加を認め、ヘモグロビン値は 8.0 g/dL（低値）と、1 月 22 日（Day 44）のヘモグロビン値 10.5 g/dL からの低下傾向を認めた。血小板減少症に変化はなかった。好中球絶対数は 2240/mm^3 であり、発作性夜間ヘモグロビン尿症及び脾臓血球貯留による白血球減少症を認めた。被験者は経過観察のため入院した。

治療には morphine 4 mg 静脈内投与、prochlorperazine 10 mg 経口投与及び輸血があった。輸血後の臨床検査の結果、LDH 値は 1611 U/L（高値）（135～225）、ヘモグロビン値は 10.5 g/dL（13.3～17.7）、ヘマトクリット値は 33.8%（38.8～53.2）及び血小板数は 59×10^9/L（150～400）であった。被験者は試験を中止し、エクリズマブ 1500 mg の投与を受けた。エクリズマブを 1 回投与後、尿清澄となり、血尿は減少した。

溶血は　翌年*　1 月 25 日に回復した。

翌年*　1 月 26 日（Day 48）、臨床検査の結果、ヘモグロビン値は 6.4 g/dL（重症）、ハプトグロビン値は 10 未満（単位不明）、ヘマトクリット値は 21.2%（低値）、肝酵素増加を認め、総ビリルビン値は 5 mg/dL（高値）、アスパラギン酸トランスフェラーゼ値は 89 U/L（高値）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値は 132 U/L（高値）、ALP 値は 132 U/L（高値）、LDH 値は 2481 U/L であった。胸部 X 線で異常は認められなかった。腹部超音波検査で門脈開存を認めたが、明らかな門脈血栓は認められなかった。治療には、acetaminophen hydrocodone 1 錠の頓服投与、ondansetron 4 mg 静脈内投与、morphine 2 mg 静脈内投与、hydromorphone 0.5 mg 静脈内投与及び濃厚赤血球 1 単位の輸血があった。輸血後のヘモグロビン値は 6.8 g/dL（13.3～17.7）であった。被験者は退院し、帰宅した。

翌年*　1 月 31 日、ヘモグロビン値は 7.8 g/dL に上昇し、ビリルビン値は 2.5 mg/dL に低下し、LDH 値は 645 U/L に低下した。

溶血は　翌年*　1 月 31 日に回復した。

最初に発現した中等度の溶血による、ペグセタコプラン及びエクリズマブの投与変更はいずれもなかった。ペグセタコプラン投与は重度の溶血により中止された。

治験責任医師は、2 件の溶血とペグセタコプラン又はエクリズマブとの因果関係をいずれも「関連なし（not related）」と判断した。

治験依頼者は、溶血とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-302 Subject ID: [redacted] Treatment group: Pegcetacoplan Study medication: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks followed by pegcetacoplan monotherapy for 16 weeks	
Serious adverse event verbatim [MedDRA preferred term]: Dose at serious adverse event onset (frequency):	ベル麻痺（顔面麻痺） Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/male/white/Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	16 Apr 5年前*
Medical history:	See M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR, Listing 16.2.4.2.1 for medical history
Concomitant medications:	See M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR, Listing 16.2.4.3.1 for concomitant medications
Date of first dose of pegcetacoplan (study day):	19 Jun 20[redacted] (–28)
Date of first dose of eculizumab (study day):	25 Jun 同年* (–22)
Date of last dose of pegcetacoplan (study day):	06 Nov 同年* (113)
Date of last dose of eculizumab (study day):	09 Jul 同年* (–8)
Date of randomized controlled period completion (study day):	06 Nov 同年* (113)

AE preferred term/verbatim term	Start date (study day)	End date (study day)	Severity	Relationship to investigational product	Outcome	Selected TEAE Y/N	SAE Y/N
顔面麻痺／ベル麻痺	11 Sep 同年* (57)	09 Oct 同年* (85)	Moderate	Possibly related to pegcetacoplan; not related to eculizumab	Recovered/ resolved	N	Y

Abbreviations: AE = adverse event; N = no; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; Y = yes.

有害事象の叙述：

本被験者は、[redacted]歳の男性で、身長 1[redacted] cm、体重 [redacted] kg、体格指数 [redacted] kg/m^2 であった。入院を要する顔面麻痺（報告事象名：ベル麻痺）を発現した。

関連する病歴として、ヘモグロビン尿（20[redacted]年）、トランスアミナーゼ上昇（20[redacted]年）、再生不良性貧血（20[redacted]年）及び大赤血球症（20[redacted]年）があった。関連する併用薬は葉酸及び acyclovir であった。

同年* 6 月 19 日、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回の皮下投与及びエクリズマブ 900 mg の 2 週間毎の点滴静注による治験薬投与を開始した。

同年* 7 月 17 日、ペグセタコプラン群に無作為に割り付けられた。

同年* 9 月 11 日（Day 57）、被験者は顔面の「はり」、「緊張」及び「腫脹」を報告した。MRI 検査の結果、6 mm の下垂体病変を認めた。予定されていたペグセタコプランを投与した。

同年* 9 月 13 日、被験者は顔面のしびれ感、並びに顔面のピリピリ感及び頭痛を伴う額、眼及び口唇周囲の断続的な「はり」と「緊張感」を訴えて緊急治療室を受診した。診察では右顔面の麻痺を認めたが、発話は正常であり、視力や聴力に変化は認められなかった。

被験者は嚥下困難を否定し、事象発現時に感染の既往又は現疾患はなかった。被験者は入院した。頭部の単純コンピューター断層撮影（CT）スキャンの結果、急性の頭蓋内所見は認められなかった。治療には、頭痛に対する hydromorphone 0.25 mg 静脈内投与があった。ペグセタコプラン投与を中断した。

同年* 9 月 14 日、予定されていたペグセタコプラン投与を休薬した。

同年* 9 月 15 日、経口 acyclovir 400 mg を単回投与し、10 日間の prednisone 投与を開始した（50 mg/日を 5 日間、その後 10 mg/日ずつ 5 日間で漸減）。

同年* 9 月 16 日、被験者は 7 日間の acyclovir 800 mg（1 日 3 回）の経口投与を開始した。改善を認め、被験者は退院した。

同年* 9 月 18 日、ペグセタコプラン投与を再開した。10 月 9 日、ベル麻痺は回復した。

顔面麻痺によりペグセタコプラン投与を中断した。

治験責任医師は、顔面麻痺とペグセタコプランとの因果関係を「関連あり（possibly related）」と判断し、顔面麻痺とエクリズマブとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。

治験依頼者は、顔面麻痺とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-302 Subject ID: [redacted] Treatment group: Eculizumab Study medication: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks followed by eculizumab monotherapy for 16 weeks	
Serious adverse event verbatim [MedDRA preferred term]: Dose at serious adverse event onset (frequency):	急性溶血性貧血（溶血性貧血） Eculizumab 1200 mg every 2 weeks
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/female/white/not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	Dec 3年前* (day not reported)
Medical history:	See M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR, Listing 16.2.4.2.1 medical history
Concomitant medications:	See M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR, Listing 16.2.4.3.1 for concomitant medications
Date of first dose of pegcetacoplan (study day):	18 Jun 20[redacted] (–28)
Date of first dose of eculizumab (study day):	28 Jun 同年* (–18)
Date of last dose of pegcetacoplan (study day):	16 Jul 同年* (1)
Date of last dose of eculizumab (study day):	01 Nov 同年* (109)
Date of randomized controlled period completion (study day):	05 Nov 同年* (113)

AE preferred term/verbatim term	Start date (study day)	End date (study day)	Severity	Relationship to investigational product	Outcome	Selected TEAE Y/N	SAE Y/N
溶血性貧血／急性溶血性貧血	26 Jul 同年* (11)	28 Jul 同年* (13)	Severe	Not related to pegcetacoplan; not related to eculizumab	Recovered/ resolved	N	Y

Abbreviations: AE = adverse event; N = no; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event; Y = yes.

有害事象の叙述：

本被験者は、[redacted]歳の白人女性で、身長 1[redacted] cm、体重 [redacted] kg、体格指数 [redacted] kg/m^2 であった。 同年* 7 月 26 日（Day 11）に入院に至った重度の溶血性貧血（報告事象名：急性溶血性貧血）を発現した。

関連する病歴として、骨髄生検（20[redacted]年）、腎盂腎炎（20[redacted]年）、喘息（発現日の報告なし）、背部痛（20[redacted]年）、片頭痛（20[redacted]年）、呼吸困難（20[redacted]年）、溶血性貧血、血中ビリルビン増加（20[redacted]年）、脱水（20[redacted]年）、浮腫（20[redacted]年）、血小板減少症（20[redacted]年）及び鉄過剰（20[redacted]年）があった。関連する併用薬は apixaban 及び granisetron であった。

同年* 6 月 28 日（Day –18）、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回の皮下投与及びエクリズマブ 1200 mg の 2 週間毎の点滴静注による治験薬投与を開始した。

同年* 7 月 16 日（Day 1）、被験者は、本事象発現前直近のペグセタコプラン投与を受けた。

同年* 7 月 16 日（Day 1）、エクリズマブ群に無作為に割り付けられた。

同年* 7 月 23 日の夜（Day 8）、被験者は嘔吐を伴う発熱を発現した。

同年• 7 月 24 日（Day 9）、被験者は 1000 mL の塩化ナトリウム補液の静脈内投与を受け、7 日間の Augmentin 投与を開始した。

同年• 7 月 26 日（Day 11）、被験者はエクリズマブ点滴静注を受けるため来院し（前回のエクリズマブ投与は 7 月 16 日）、赤色尿、黄疸及び頭痛を報告した。ヘモグロビン値は「2 日間で 2 ポイント超」低下し、ビリルビン値は 7.3 mg/dL 超であった（7 月 16 日のヘモグロビン値は 12.8 g/dL）。診察室でエクリズマブを点滴静注し、被験者を緊急治療室に紹介した。臨床検査の結果、ヘモグロビン値は 8.9 g/dL（11.5～15.3）、ヘマトクリット値は 25.7%（34.3～46.7）、赤血球数は 2.50 mil/μL（低値）及び白血球数は 2.38 K/μL（低値）であった。総ビリルビン値 5.0 mg/dL（高値）及び急性貧血にて、被験者は入院した。頭部単純 CT は異常なしであった。対症療法には、promethazine、0.9%塩化ナトリウム静脈内投与及び ondansetron があった。

同年• 7 月 27 日（Day 12）、中枢神経系の血栓症を疑い実施した脳 MRI の結果は異常なしであった。

同年• 7 月 28 日（Day 13）臨床検査の結果、ヘモグロビン値は 8.6 g/dL（11.5～15.3）、ヘマトクリット値は 24.9%（34.3～46.7）、平均赤血球容積は 102.3 fL（高値）、血小板数は 61 K/μL（低値）、赤血球数は 2.43 mil/μL（低値）、白血球数は 4.03 K/μL（低値）及びビリルビン値は 3.6 mg/dL であった。被験者の状態は安定しており、回復したと判断され退院した。

溶血性貧血によるエクリズマブの投与変更はなかった。

治験責任医師は、溶血性貧血を原疾患である発作性夜間ヘモグロビン尿症及び治験実施計画書に従ったペグセタコプランの中止によるものであると判断し、ペグセタコプラン又はエクリズマブとの因果関係をいずれも「関連なし（not related）」と判断した。

治験依頼者は、溶血性貧血とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-302 Subject ID: [redacted] Treatment group: Eculizumab Study medication: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks followed by eculizumab monotherapy for 16 weeks	
Serious adverse event verbatim [MedDRA preferred term]:	貧血（貧血）
Dose at serious adverse event onset (frequency):	Eculizumab 900 mg every 2 weeks
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/male/white/not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	Oct 5年前* (day not reported)
Medical history:	See M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR, Listing 16.2.4.2.1 for medical history
Concomitant medications:	See M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR, Listing 16.2.4.3.1 for concomitant medications
Date of first dose of pegcetacoplan (study day):	22 Mar 20[redacted] (–27)
Date of first dose of eculizumab (study day):	22 Mar 同年* (–27)
Date of last dose of pegcetacoplan (study day):	18 April 同年* (1)
Date of last dose of eculizumab (study day):	8 Aug 同年* (113)
Date of randomized controlled period completion (study day):	8 Aug 同年* (113)

AE preferred term/verbatim term	Start date (study day)	End date (study day)	Severity	Relationship to investigational product	Outcome	Selected TEAE Y/N	SAE Y/N
貧血／貧血	06 May 同年* (19)	08 May 同年* (21)	Moderate	Not related to pegcetacoplan; not related to eculizumab	Recovered/ resolved	N	Y

Abbreviations: AE = adverse event; N = no; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event; Y = yes.

有害事象の叙述：

本被験者は、[redacted]歳の白人男性で、身長 1[redacted] cm、体重[redacted] kg、体格指数[redacted] kg/m^2 であった。入院を要する中等度の貧血（報告事象名：貧血）を発現した。

関連する病歴として、乾癬（19[redacted]年）及び鉄過剰（20[redacted]年）があった。関連する併用薬は葉酸及び deferasirox であった。

同年* 3 月 22 日（Day –27）、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回の皮下投与及びエクリズマブ 900 mg の 2 週間毎の点滴静注による治験薬投与を開始した。

同年* 4 月 18 日（Day 1）、エクリズマブ群に無作為に割り付けられた。

同年* 5 月 1 日（Day 14）、ヘモグロビン値は 8.7 g/dL であった。

同年* 5 月 2 日（Day 15）、被験者は、本事象発現前直近のエクリズマブ投与を受けた。

同年* 5 月 6 日（Day 19）、被験者は疲労、脱力、息切れ及び嘔吐のために地域の病院に搬送された。急速心房細動を合併した症候性貧血にて救急科に入院した。ヘモグロビン値は 5.8 g/dL

であった。治療には、必要に応じた magnesium sulfate 10 mmol 静脈内投与及び濃厚赤血球 3 単位の輸血があった。心房細動は消失した。

同年• 5 月 7 日（Day 20）、ヘモグロビン値が 7.3 g/dL であったため、濃厚赤血球を 2 単位追加で輸血した。

同年• 5 月 8 日（Day 21）、ヘモグロビン値は 9.8 g/dL であった。回復と判断し、被験者は退院した。

同年• 5 月 14 日（Day 27）、被験者は予定より 2 日早くエクリズマブの次の投与を受けた。

貧血によるエクリズマブの投与変更はなかった。

治験責任医師は、貧血の事象を原疾患（発作性夜間ヘモグロビン尿症）によるものであると判断し、ペグセタコプラン又はエクリズマブとの因果関係をいずれも「関連なし（not related）」と判断した。

治験依頼者は、貧血とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-302 Subject ID: [redacted] Treatment group: Eculizumab Study medication: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks followed by eculizumab monotherapy for 16 weeks

Serious adverse event verbatim [MedDRA preferred term]: Dose at serious adverse event onset (frequency):	感冒（ウイルス性上気道感染） Eculizumab 900 mg every 2 weeks
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/female/Asian/not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	02 Dec 2年前*
Medical history:	See M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR, Listing 16.2.4.2.1 medical history
Concomitant medications:	See M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR, Listing 16.2.4.3.1 for concomitant medications
Date of first dose of pegcetacoplan (study day):	10 Dec 20[redacted] (–28)
Date of first dose of eculizumab (study day):	13 Dec 同年* (–25)
Date of last dose of pegcetacoplan (study day):	07 Jan 翌年* (1)
Date of last dose of eculizumab (study day):	26 Apr 翌年* (110)
Date of randomized controlled period completion (study day):	26 Apr 翌年* (110)

AE preferred term/verbatim term	Start date (study day)	End date (study day)	Severity	Relationship to investigational product	Outcome	Selected TEAE Y/N	SAE Y/N
ウイルス性上気道感染／感冒	20 Jan 翌年* (14)	29 Jan 翌年* (23)	Mild	Not related to pegcetacoplan; not related to eculizumab	Recovered/resolved	N	Y

Abbreviations: AE = adverse event; N = no; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; Y = yes.

有害事象の叙述：

本被験者は、[redacted]歳のアジア人女性で、身長 1[redacted] cm、体重 [redacted] kg、体格指数 [redacted] kg/m^2 であった。入院を要する軽度のウイルス性上気道感染（報告事象名：感冒）を発現した。

関連する病歴として、再生不良性貧血（20[redacted]年）、湿疹（20[redacted]年）及び鉄過剰（20[redacted]年）があった。関連する併用薬は febuxostat、deferasirox 及び filgrastim であった。

同年* 12 月 10 日（Day –28）、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回の皮下投与及びエクリズマブ 900 mg の 2 週間毎の点滴静注による治験薬投与を開始した。

翌年* 1 月 7 日（Day 1）、被験者はエクリズマブ群に無作為に割り付けられ、ウイルス性上気道感染の発現前直近のエクリズマブ投与を受けた。

翌年* 1 月 20 日（Day 14）、被験者は悪寒、悪心、頭痛及び後頸部痛を伴う 37.5℃の発熱を発現した。救急科に到着直後の体温は 37.7℃であった。迅速インフルエンザウイルス検査の結果は陰性であり、胸部、腹部、及び骨盤の CT スキャン上で発熱の原因は検出されなかった。尿中白血球は陰性であった。

髄液検査の結果、白血球数、蛋白、ブドウ糖値はいずれも正常であった。血液培養を 2 回実施し、髄膜炎菌感染の疑いで ceftriaxone の静脈内投与を開始した。

翌年* 1 月 21 日（Day 15）、被験者は入院した。2 回目の迅速インフルエンザウイルス検査の結果は陰性であった。被験者は、予定通りエクリズマブ投与を受けた。追加の治療には、paracetamol 600 mg（1 日 1 回経口投与）、metoclopramide 5 mg（1 日 1 回経口投与）、ceftriaxone 2 g（1 日 1 回静脈内投与）があった。

翌年* 1 月 22 日（Day 16）、3 回目の迅速インフルエンザウイルス検査は陰性であった。

翌年* 1 月 28 日（Day 22）、血液培養の最終報告で増殖を認めず、ceftriaxone の静脈内投与を中止した。

翌年* 1 月 29 日（Day 23）にウイルス性上気道感染は回復し、被験者は退院した。

ウイルス性上気道感染によるエクリズマブの投与変更はなかった。

治験責任医師は、ウイルス性上気道感染とペグセタコプラン又はエクリズマブとの因果関係をいずれも「関連なし（not related）」と判断した。

治験依頼者は、ウイルス性上気道感染とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-302 Subject ID: [redacted] Treatment group: Pegcetacoplan Study medication: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks followed by pegcetacoplan monotherapy for 16 weeks	
Serious adverse event verbatim [MedDRA Preferred Term]: Dose at serious adverse event onset (frequency):	細菌感染（細菌感染NOS） Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/female/Asian/not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	05 Mar 前年*
Medical history:	See M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR, Listing 16.2.4.2.1 for medical history
Concomitant medications:	See M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR, Listing 16.2.4.3.1 for concomitant medications
Date of first dose of pegcetacoplan (study day):	04 Jun 20[redacted] (–28)
Date of first dose of eculizumab (study day):	04 Jun 同年* (–28)
Date of last dose of pegcetacoplan (study day):	18 Oct 同年* (109)
Date of last dose of eculizumab (study day):	02 Jul 同年* (1)
Date of randomized controlled period completion (study day):	21 Oct 同年* (112)

AE preferred term/verbatim term	Start date (study day)	End date (study day)	Severity	Relationship to investigational product	Outcome	Selected TEAE Y/N	SAE Y/N
細菌感染NOS／細菌感染	29 Sep 同年* (90)	21 Oct 同年* (112)	Mild	Not related topegcetacoplan; notrelated toeculizumab	Recovered/ resolved	Y	Y

Abbreviations: AE = adverse event; N = no, SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; Y = yes.

有害事象の叙述：

本被験者は、[redacted]歳のアジア人女性で、身長 1[redacted] cm、体重 [redacted] kg、体格指数 [redacted] kg/m^2 であった。入院を要する細菌感染 NOS（報告事象名：細菌感染）を発現した。

関連する病歴として、再生不良性貧血（20[redacted]年）、湿疹（20[redacted]年）及び鉄過剰（20[redacted]年）があった。関連する併用薬として、sodium picosulfate、eltrombopag olamine、葉酸及び ciclosporin があった。

同年* 6 月 4 日（Day –28）、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回の皮下投与及びエクリズマブ 900 mg の 2 週間毎の点滴静注による治験薬投与を開始した。

同年* 7 月 2 日（Day 1）、ペグセタコプラン群に無作為に割り付けられた。

同年* 9 月 27 日（Day 88）、被験者は、入院前直近のペグセタコプラン投与を受けた。

同年* 9 月 29 日（Day 89）、38℃の発熱が認められた。

同年* 9 月 30 日（Day 90）、37.3℃の発熱が認められ、被験者は予定外の来院を実施した。臨床検査の結果、好中球 62%（38.8～70.5）及び C-反応性蛋白 3.18 mg/dL（3.0 以下）であった。胸部 X 線検査の結果は正常であった。血液培養を実施し、ceftriaxone 2 g の静脈内投与を開始した。被験者は髄膜炎菌感染の疑いを除外するため、入院した。

同年* 10 月 1 日（Day 92）、臨床検査の結果、C-反応性蛋白 4.77 mg/dL、好中球 68.5%であり、血液培養結果は陰性であった。

同年* 10 月 2 日（Day 93）、臨床検査の結果、C-反応性蛋白 4.77 mg/dL、好中球 76%であった。

同年* 10 月 4 日（Day 95）、体温低下を認めた。臨床検査の結果、C-反応性蛋白 2.73 mg/dL、好中球 65%であった。ceftriaxone の静脈内投与を中止した。被験者の血液培養は依然として陰性であり、経口 Augmentin と amoxicillin を処方し退院した。

同年* 10 月 9 日（Day 100）、被験者は外来診療を受診した。発熱はなく、C-反応性蛋白は 0.43 mg/dL であった。Augmentin と amoxicillin による治療を継続した。

同年* 10 月 16 日（Day 107）、Augmentin と amoxicillin による治療を終了した。

同年* 10 月 21 日（Day 112）、被験者は外来診療を受診し、Augmentin と amoxicillin を中止後も発熱のない状態が続いていた。被験者は回復したと判断した。

細菌感染によるペグセタコプラン投与の変更はなかった。

治験責任医師は、細菌感染とペグセタコプラン又はエクリズマブとの因果関係をいずれも「関連なし（not related）」と判断した。

治験依頼者は、細菌感染とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-302 Subject ID: [redacted] Treatment Group: Eculizumab Study Medication: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks followed by eculizumab monotherapy for 16 weeks	
Serious adverse event verbatim [MedDRA Preferred Term]: Dose at serious adverse event onset (frequency):	急性溶血発作（溶血性貧血） Eculizumab 900 mg every 2 weeks
Age/Sex/Race/Ethnicity:	[redacted]/female/Asian/not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	28 Nov 2年前*
Medical history:	See M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR, Listing 16.2.4.2.1 for medical history
Concomitant medications:	See M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR, Listing 16.2.4.3.1 for concomitant medications
Date of first dose of pegcetacoplan (study day):	18 Jun 20[redacted] (-28)
Date of first dose of eculizumab (study day):	18 Jun 同年* (-28)
Date of last dose of pegcetacoplan (study day):	16 Jul 同年* (1)
Date of last dose of eculizumab (study day):	05 Nov 同年* (113)
Date of Randomized Controlled Period completion (study day):	05 Nov 同年* (113)

AE preferred term/verbatim term	Start date (study day)	End date (study day)	Severity	Relationship to investigational product	Outcome	Selected TEAE Y/N	SAE Y/N
溶血性貧血／急性溶血発作	28 Jul 同年* (13)	13 Aug 同年* (29)	Severe	Not related to pegcetacoplan; not related to eculizumab	Recovered/ resolved	N	Y

Abbreviations: AE adverse event; N = no; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; Y = yes.

有害事象の叙述：

本被験者は、[redacted]歳のアジア人女性で、身長 1[redacted] cm、体重[redacted] kg、体格指数[redacted] kg/m^2 であった。入院に至った重度の溶血性貧血（報告事象名：急性溶血発作）を発現した。

関連する病歴として、再生不良性貧血（20[redacted]年）及び疼痛（20[redacted]年）があった。関連する併用薬には、eltrombopag olamine 及び paracetamol があった。

同年* 6 月 18 日（Day –28）、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回の皮下投与及びエクリズマブ 900 mg の 2 週間毎の点滴静注による治験薬投与を開始した。

同年* 7 月 16 日（Day 1）、被験者はエクリズマブ群に無作為に割り付けられ、エクリズマブの初回投与を受けた（事象発現前の唯一の投与）。ヘモグロビン値は 10.2 g/dL であった。

同年* 7 月 29 日（Day 14）、被験者は暗赤色の尿にて緊急治療室を受診した。臨床検査の結果、ヘモグロビン値は 10.6 g/dL（11.5～15.3）、ヘマトクリット値は 31.1%（34.3～46.7）、LDH 値は 1771 IU/L（120～230）であり、急性溶血発作と診断され入院した。治療には、輸液静脈内投与及び haptoglobin［7 月 29 日（Day 14）～8 月 6 日（Day 22）］4000 単位/日の静脈内投与があった。

同年*　7 月 30 日（Day 15）、臨床検査の結果、ヘモグロビン値は 8.6 g/dL（11.5～15.3）、ヘマトクリット値は 25.0%（34.3～46.7）及び LDH 値は 2315 IU/L（120～230）であった。被験者は、エクリズマブ投与を受けた。

同年*　8 月 2 日、濃厚赤血球（2 単位）を輸血した。輸血前のヘモグロビン値は 7 g/dL であった。

同年*　8 月 5 日（Day 21）、ヘモグロビン値は 7.3 g/dL であったため、濃厚赤血球を 2 単位追加で輸血した。症状は改善していた。

同年*　8 月 6 日（Day 22）、haptoglobin 投与を終了した。

同年*　8 月 7 日（Day 23）、臨床検査の結果、ヘモグロビン値は 8.0 g/dL（11.5～15.3）、ヘマトクリット値は 23.9%（34.3～46.7）及び LDH 値は 1911 IU/L（120～230）であった。

同年*　8 月 8 日（Day 24）、被験者は退院した。

同年*　8 月 13 日（Day 29）、被験者の症状は安定しており、通常診療での経過観察に問題はなく、溶血性貧血は回復したと判断した。

被験者は、エクリズマブ投与を受けた。

溶血性貧血によるエクリズマブの投与変更はなかった。

治験責任医師は、溶血性貧血の事象を原疾患（発作性夜間ヘモグロビン尿症）によるものであると判断し、ペグセタコプラン又はエクリズマブとの因果関係をいずれも「関連なし（not related）」と判断した。

治験依頼者は、溶血性貧血とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-302 Subject ID: [redacted] Treatment group: Eculizumab Study medication: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks followed by eculizumab monotherapy for 16 weeks	
Serious adverse event verbatim [MedDRA preferred term]: Dose at serious adverse event onset (frequency):	貧血の悪化（貧血） Eculizumab 900 mg every 2 weeks
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/male/Asian/not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	19 Jan 9年前*
Relevant medical history:	See M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR, Listing 16.2.4.2.1 for medical history
Relevant concomitant medications:	See M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR, Listing 16.2.4.3.1 for concomitant medications
Date of first dose of pegcetacoplan (study day):	27 Nov 20[redacted] (–28)
Date of first dose of eculizumab (study day):	27 Nov 同年* (–28)
Date of last dose of pegcetacoplan (study day):	25 Dec 同年* (1)
Date of last dose of eculizumab (study day):	16 Apr 翌年* (113)
Date of randomized controlled period completion (study day):	16 Apr 翌年* (113)

AE preferred term/verbatim term	Start date (study day)	End date (study day)	Severity	Relationship to investigational product	Outcome	Selected TEAE Y/N	SAE Y/N
貧血／ 貧血の悪化	08 Jan 翌年* (15)	28 May 翌年* (155)	Severe	Unlikely related to pegcetacoplan; unlikely related to eculizumab	Recovered/ resolved	N	Y

Abbreviations: AE = adverse event; N = no; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event; Y = yes.

有害事象の叙述：

本被験者は、[redacted]歳のアジア人男性で、身長 1[redacted] cm、体重[redacted] kg、体格指数[redacted] kg/m^2 であった。入院を要する重度の貧血（報告事象名：貧血の悪化）を発現した。

関連する病歴として、溶血性貧血（20[redacted]年）があった。関連する併用薬はなかった。

同年* 11 月 27 日（Day –28）、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回の皮下投与及びエクリズマブ 900 mg の 2 週間毎の点滴静注による治験薬投与を開始した。

同年* 12 月 25 日（Day 1）、エクリズマブ群に無作為に割り付けられた。ヘモグロビン値は 13.3 g/dL であった。

翌年* 1 月 8 日（Day 15）、被験者はエクリズマブ投与を受けた。その後、深夜に腰痛を発現した。臨床検査の結果、ヘモグロビン値は 11.7 g/dL（低値）、ヘマトクリット値は 33.2%（低値）、及び血小板は 12.8（低値）であった。

翌年* 1 月 10 日（Day 17）、頭痛を発現した。

翌年* 1 月 11 日（Day 18）、重度の動悸を発現した。

翌年*　1 月 12 日（Day 19）、重度の胸痛を発現した。

翌年*　1 月 13 日（Day 20）、被験者は体調の悪化により来院した。臨床検査の結果、ヘモグロビン値は 6.2 g/dL（低値）、ヘマトクリット値は 18.3%（低値）、及び血小板数は 17.3×10^9/L（低値）であった。被験者は入院し、濃厚赤血球を 2 単位輸血した。追加の治療には、acetaminophen 及び ceftriaxone があった。

翌年*　1 月 14 日（Day 21）、臨床検査の結果、ヘモグロビン値は 6.0 g/dL（低値）、ヘマトクリット値は 17.5%（低値）、及び血小板は 16.4×10^9/L（低値）であった。

翌年*　1 月 16 日（Day 23）、被験者のヘモグロビン値は 5.8 g/dL であった。濃厚赤血球 4 単位を輸血し、vonoprazan を投与し、prednisolone を 85 mg で開始し漸減した。

翌年*　1 月 18 日（Day 25）、ceftriaxone を中止した。

入院中、ヘモグロビン値及びヘマトクリット値の改善は持続した。本事象の経過中、治験実施計画書に従い 2 週毎にエクリズマブの投与を継続した。

翌年*　2 月 6 日（Day 44）、prednisolone 漸減を継続中に被験者は退院した。

貧血によるエクリズマブの投与変更はなかった。

治験責任医師は、貧血の事象を原疾患である溶血性貧血によるものであると判断し、ペグセタコプラン又はエクリズマブとの因果関係をいずれも「関連なし（unlikely related）」と判断した。

治験依頼者は、貧血とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-302 Subject ID: [redacted] Treatment group: Pegcetacoplan Study medication: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks followed by pegcetacoplan monotherapy for 16 weeks	
Serious adverse event verbatim [MedDRA preferred term]: Dose at serious adverse event onset (route/frequency):	敗血症（敗血症） Pegcetacoplan 1080 mg SC twice weekly/eculizumab 1500 mg IV every 2 weeks
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/male/black or African American/not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	06 Sep 7年前*
Relevant medical history:	See M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR, Listing 16.2.4.2.1 for medical history
Relevant concomitant medications:	See M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR, Listing 16.2.4.3.1 for concomitant medications
Date of first dose of pegcetacoplan:	04 Jun 20[redacted] (–28)
Date of first dose of eculizumab:	04 Jun 同年* (–28)
Date of last dose of pegcetacoplan (study day):	22 Oct 同年* (113)
Date of last dose of eculizumab:	02 Jul 同年* (1)
Date of randomized controlled period completion (study day):	22 Oct 同年* (113)

AE preferred term/verbatim term	Start date (study day)	End date (study day)	Severity	Relationship to investigational product	Outcome	Selected TEAE Y/N	SAE Y/N
敗血症／敗血症	10 Jun 同年* (–22)	17 Jun 同年* (–15)	Severe	Possibly related to pegcetacoplan and eculizumab	Resolved/ recovered	N	Y

Abbreviations: AE = adverse event; N = no; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event; Y = yes.

有害事象の叙述：

本被験者は、[redacted]歳の黒人又はアフリカ系アメリカ人の男性で、身長 1[redacted] cm、体重 [redacted] kg、体格指数 [redacted] kg/m^2 であった。入院を要する重度の敗血症（報告事象名：敗血症）を発現した。

関連する病歴として、腎移植（20[redacted] 年）、重大な間質性線維症を伴う急性尿細管腎損傷（20[redacted] 年）及び一過性の腎機能低下を伴う BK ウイルス血症（20[redacted] 年）があった。関連する併用薬には、amlodipine、phenoxymethylpenicillin、prednisolone、tacrolimus 及び darbepoetin alfa があった。

同年* 6 月 4 日、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回の皮下投与及びエクリズマブ 1500 mg の 2 週間毎の点滴静注による治験薬投与を開始した。

同年* 7 月 2 日、ペグセタコプラン群に無作為に割り付けられ、最後のエクリズマブ投与を受けた。

同年*　6 月 7 日、被験者は、本事象発現前直近のペグセタコプランの投与を受けた（次にエクリズマブが投与されたのは事象発現後の 6 月 18 日であった）。

同年*　6 月 10 日、被験者は重度の背部痛、排尿困難、尿回数増加、39.4℃（102.92℉）の高熱、低血圧、蒼白及び戦慄により緊急治療室を受診した。

同年*　6 月 11 日、被験者は入院した。胸部 X 線では特筆すべきことはなく、腹部超音波検査では移植腎に水腎症は認められなかった。血液培養、尿培養は陰性であり、ウイルス学的検査の結果、BK ウイルス、サイトメガロウィルス、エプスタイン・バーウイルスは陰性であった。髄液検査では、細菌感染と髄膜炎は陰性であった。その他の関連する臨床検査結果（提示されている場合は単位を記載）には、C-反応性蛋白上昇、尿中白血球 27、ヘモグロビン値 86、白血球数 4.73、好中球数 3、血小板数 152、クレアチニン 200 umol（原文のまま）/L（64～104）、及び退院時には低下していたが ALP ピーク値 448 U/L（30～130）があった。治療には、輸液静脈内投与、ceftriaxone、リン酸塩低値に対するリン補給があった。

同年*　6 月 17 日、敗血症は回復し、被験者は退院した。

敗血症の事象によるペグセタコプラン及びエクリズマブの投与変更はなかった。

治験責任医師は、敗血症とペグセタコプラン及びエクリズマブとの因果関係を「関連あり（possibly related）」と判断した。

治験依頼者は、細菌感染リスク上昇の可能性があるため、敗血症とペグセタコプランとの因果関係を「関連あり（related）」と判断した。しかし、敗血症の症状（発熱、低血圧、戦慄）の原因となる病原体は特定されなかった。

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-302 Subject ID: [redacted] Treatment group: Pegcetacoplan Study medication: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks followed by pegcetacoplan monotherapy for 16 weeks	
Serious adverse event verbatim [MedDRA preferred term]: Dose at serious adverse event onset (route/frequency):	発熱（発熱） Pegcetacoplan 1080 mg subcutaneously twice weekly
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/male/white/not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	31年前* (no day/month listed)
Relevant medical history:	See M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR, Listing 16.2.4.2.1 for medical history
Relevant concomitant medications:	See M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR, Listing 16.2.4.3.1 for concomitant medications
Date of first dose of pegcetacoplan (study day):	24 Jun 20[redacted] (–28)
Date of first dose of eculizumab (study day):	24 Jun 同年* (–28)
Date of last dose of pegcetacoplan (study day):	11 Nov 同年* (113)
Date of last dose of eculizumab (study day):	22 Jul 同年* (1)
Date of randomized controlled period completion (study day):	11 Nov 同年* (113)

AE preferred term/verbatim term	Start date (study day)	End date (study day)	Severity	Relationship to investigational product	Outcome	Selected TEAE Y/N	SAE Y/N
発熱／発熱	24 Aug 同年* (34)	16 Sep 同年* (57)	Severe	Not related to pegcetacoplan; not related to eculizumab	Recovered /resolved	N	Y

Abbreviations: AE = adverse event; N = no; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; Y = yes.

有害事象の叙述：

本被験者は、[redacted]歳の白人男性で、身長 1[redacted] cm、体重[redacted] kg、体格指数[redacted] kg/m^2 であった。　同年*　8 月 24 日、入院を要する重度の発熱（報告事象名：発熱）を発現した。

関連する病歴として、再生不良性貧血（19[redacted]年）及び鉄過剰（20[redacted]年）があった。関連する併用薬は葉酸、deferoxamine mesylate 及び ciclosporin であった。

同年*　6 月 24 日、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回の皮下投与及びエクリズマブ 1200 mg の 2 週間毎の点滴静注による治験薬投与を開始した。

同年*　7 月 22 日、ペグセタコプラン群に無作為に割り付けられた。

同年*　7 月 22 日、被験者は、本事象発現前直近のエクリズマブ投与を受けた。

同年*　8 月 22 日、被験者は、本事象発現前直近のペグセタコプラン投与を受けた。

同年*　8 月 24 日、被験者は筋肉痛及び下痢を伴う全般的な体調不良を呈し、1 泊入院した。被験者の体温は報告されなかった。ブレイクスルー溶血の関連症状は認められなかった。「感染

なし」であった。被験者の LDH 値は正常、ヘモグロビン値は安定、網赤血球数は正常、ビリルビン値は安定していた。新たな治療薬の投与はなかった。

同年* 8 月 25 日、被験者は退院し、全血球検査、尿検査及び血液塗抹標本のために外来を紹介受診した。臨床検査の結果（単位不明）は、ヘモグロビン値は 12.2、白血球数は 3.23、好中球数 1.58、ビリルビン値 17、LDH 値正常、血小板数 78、ALT 値 54、及び網赤血球数は 97 であった。血液塗抹標本では赤血球断片は認められず、尿試験紙検査は異常なしであった。

同年* 9 月 16 日、発熱は回復した（体温の報告なし）。治験責任医師は、発熱の原因として「ウイルス性である可能性が高い」と述べた。

発熱の事象によるペグセタコプラン投与の変更はなかった。

治験責任医師は、発熱の事象とペグセタコプラン又はエクリズマブとの因果関係をいずれも「関連なし（not related）と判断した。

治験依頼者は、発熱の事象とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-302 Subject ID: [redacted] Treatment group: Pegcetacoplan Study medication: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks followed by pegcetacoplan monotherapy for 16 weeks	
Serious adverse event verbatim [MedDRA preferred term]: Dose at serious adverse event onset (route/frequency):	胃腸炎（胃腸炎） Pegcetacoplan 1080 mg subcutaneously twice weekly
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/female/white/Not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	14 Aug 5年前*
Relevant medical history:	See M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR, Listing 16.2.4.2.1 for medical history
Relevant concomitant medications:	See M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR, Listing 16.2.4.3.1 for concomitant medications
Date of first dose of pegcetacoplan (study day):	25 Jun 20[redacted] (–28)
Date of first dose of eculizumab (study day):	01 July 同年* (–22)
Date of last dose of pegcetacoplan (study day):	15 Nov 同年* (116)
Date of last dose of eculizumab (study day):	22 Jul 同年* (–1)
Date of randomized controlled period completion (study day):	15 Nov 同年* (116)

AE preferred term/verbatim term	Start date (study day)	End date (study day)	Severity	Relationship to investigational product	Outcome	Selected TEAE Y/N	SAE Y/N
胃腸炎／胃腸炎	21 Oct 同年* (91)	23 Oct 同年* (93)	Severe	Not related to pegcetacoplan; not related to eculizumab	Recovered/ resolved	N	Y

Abbreviations: AE = adverse event; N = no; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; Y = yes.

有害事象の叙述：

本被験者は、[redacted]歳の白人女性で、身長 1[redacted] cm、体重 [redacted] kg、体格指数 [redacted] kg/m^2 であった。入院を要する重度の胃腸炎（報告事象名：胃腸炎）を発現した。

関連する病歴には、全身性エリテマトーデス（20[redacted]年）、ヘモグロビン尿症（20[redacted]年）、静脈血栓症（20[redacted]年）、肝脾腫大（20[redacted]年）及び呼吸困難（20[redacted]年）があった。関連する併用薬は mycophenolate sodium、rivaroxaban 及び葉酸であった。

同年* 6 月 25 日、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回の皮下投与による治験薬投与を開始し、7 月 1 日、エクリズマブ 900 mg の 2 週間毎の点滴静注を開始した。

同年* 7 月 23 日、ペグセタコプラン群に無作為に割り付けられた。

同年* 10 月 18 日、被験者は、入院前直近のペグセタコプラン投与を受けた。

同年* 10 月 20 日、トルコで家族と休暇中に被験者は下痢及び嘔吐を発現した。被験者は入院し、胃腸炎と診断された。他の家族も罹患したため、感染性の病因が疑われた。

同年*　10 月 21 日、Buscopan 及び ciprofloxacin を処方し、被験者は退院した。その日の夜、被験者は下痢と貧血症状（ヘモグロビン値 8.8 g/dL）にて来院し、再入院した。

同年*　10 月 22 日、被験者は予定されていたペグセタコプラン投与及び 2 単位の濃厚赤血球輸血を受け、著明な改善を認めた。

同年*　10 月 23 日、胃腸炎は回復し、被験者は退院した。胃腸炎によるペグセタコプラン投与の変更はなかった。

治験責任医師は、胃腸炎とペグセタコプラン又はエクリズマブとの因果関係をいずれも「関連なし（not related）」と判断した。

治験依頼者は、ペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-302 Subject ID: [redacted] Treatment Group: Pegcetacoplan Study Medication: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks followed by pegcetacoplan monotherapy for 16 weeks	
Serious adverse event verbatim [MedDRA Preferred Term]: Dose at serious adverse event onset (route/frequency):	心房細動（心房細動） Pegcetacoplan 1080 mg subcutaneously twice weekly
Age/Sex/Race/Ethnicity:	[redacted]/female/white/Not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	14 Aug 5年前*
Relevant medical history:	See M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR, Listing 16.2.4.2.1 for medical history
Relevant concomitant medications:	See M5.3.5.1.1-1 APL2-302 16-week CSR, Listing 16.2.4.3.1 for concomitant medications
Date of first dose of pegcetacoplan (study day):	25 Jun 20[redacted] (-28)
Date of first dose of eculizumab (study day):	01 July 同年* (-22)
Date of last dose of pegcetacoplan (study day):	15 Nov 同年* (116)
Date of last dose of eculizumab (study day):	22 Jul 同年* (-1)
Date of Randomized Controlled Period completion (study day):	15 Nov 同年* (116)

AE preferred term/verbatim term	Start date (study day)	End date (study day)	Severity	Relationship to investigational product	Outcome	Selected TEAE Y/N	SAE Y/N
心房細動／心房細動	07 Nov 同年* (108)	07 Nov 同年* (108)	Severe	Unlikely related to pegcetacoplan, not related to eculizumab	Recovered/ resolved	N	Y

Abbreviations: AE = adverse event; N = no; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; Y = yes.

有害事象の叙述：

本被験者は、[redacted]歳の白人女性で、身長 1[redacted] cm、体重[redacted] kg、体格指数[redacted] kg/m^2 であった。入院を要し、生命を脅かすとみなされる重度の心房細動（報告事象名：心房細動）を発現した。

関連する病歴には、全身性エリテマトーデス（20[redacted]年）、ヘモグロビン尿症（20[redacted]年）、静脈血栓症（20[redacted]年）、肝脾腫大（20[redacted]年）及び呼吸困難（20[redacted]年）があった。関連する併用薬は mycophenolate sodium、rivaroxaban 及び葉酸であった。

同年* 6 月 25 日、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回の皮下投与を開始し、7 月 1 日にエクリズマブ 900 mg の 2 週間毎の点滴静注による治験薬投与を開始した。

同年* 7 月 23 日、ペグセタコプラン群に無作為に割り付けられた。

同年* 11 月 5 日、被験者は、入院前直近のペグセタコプラン投与を受けた。

同年* 11 月 7 日、被験者は magnesium、metoprolol 及び digoxin に抵抗性を示す急速心房細動（約 200 拍/分）のため入院した。除細動が成功し、心調律は正常洞調律に回復した。除細動後

の心エコー像にて、心膜腔に少量の液体を認めた。心房細動は消失と判断され、同日、被験者は退院した。

心房細動によるペグセタコプラン投与の変更はなかった。心房細動によるエクリズマブの投与変更はなかった。

治験責任医師は、心房細動とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（unlikely related）」と判断し、エクリズマブとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。

治験依頼者は、心房細動とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。