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]:	溶血クリーゼ（溶血） 腹痛（腹痛） 肝細胞融解（肝細胞損傷） 高ビリルビン血症（高ビリルビン血症） 黄疸（黄疸） 胆道仙痛（胆道仙痛）
Dose at serious adverse event onset (route/frequency):	Eculizumab 900 mg every 2 weeks
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/male/race and ethnicity not reported
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	8年前* (day/month 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):	14 May 20[redacted] (–28)
Date of first dose of eculizumab (study day):	14 May 同年* (–28)
Date of last dose of pegcetacoplan (study day):	11 Jun 同年* (1)
Date of last dose of eculizumab (study day):	24 Sep 同年* (106)
Date of randomized controlled period completion (study day):	30 Sep 同年* (112)

AE preferred term/verbatim term	Start date (study day)	End date (study day)	Severity	Relationship to study drug	Outcome	Selected TEAE Y/N	SAE Y/N
溶血／溶血クリーゼ	13 Aug 同年* (64)	31 Aug 同年* (82)	Severe	Not related to pegcetacoplan; not related to eculizumab	Recovered/ resolved	Y	Y
腹痛／腹痛	26 Aug 同年* (77)	Ongoing	Mild	Not related to pegcetacoplan; not related to eculizumab	Not recovered/ not resolved	N	Y
肝細胞損傷／肝細胞融解	26 Aug 同年* (77)	31 Aug 同年* (82)	Moderate	Not related to pegcetacoplan; not related to eculizumab	Recovered/ resolved	N	Y
高ビリルビン血症／高ビリルビン血症	26 Aug 同年* (77)	31 Aug 同年* (82)	Severe	Not related to pegcetacoplan; not related to eculizumab	Recovered/ resolved	N	Y

AE preferred term/verbatim term	Start date (study day)	End date (study day)	Severity	Relationship to study drug	Outcome	Selected TEAE Y/N	SAE Y/N
黄疸／黄疸	26 Aug 同年* (77)	31 Aug 同年* (82)	Severe	Not related to pegcetacoplan; not related to eculizumab	Recovered/ resolved	N	Y
胆道仙痛／胆道仙痛	27 Aug 同年* (78)	27 Aug 同年* (78)	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]歳の男性で、身長 1[redacted] cm、体重[redacted] kg、体格指数[redacted] kg/m^2 であった。複数の事象を発現し、治験責任医師により、重度の溶血（報告事象名：溶血クリーゼ）、軽度の腹痛（報告事象名：腹痛）、中等度の肝細胞損傷（報告事象名：肝細胞融解）、重度の高ビリルビン血症（報告事象名：高ビリルビン血症）、重度の黄疸（報告事象名：黄疸）及び入院を要する重度の胆道仙痛（報告事象名：胆道仙痛）と報告された。

関連する病歴として、貧血、鉄過剰及び着色尿があった。関連する併用薬には、folinic acid、amoxicillin、deferasirox、tinzaparin sodium、Spasfon、及び nefopam hydrochloride があった。

同年*　5 月 14 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*　6 月 11 日、エクリズマブ群に無作為に割り付けられた。

同年*　8 月 5 日、被験者は、入院前直近のエクリズマブ投与を受けた。

同年*　8 月 12 日、被験者はブレイクスルー溶血に至る胃腸炎を発現した。8 月 19 日、臨床検査の結果、ヘモグロビン値 6.4 g/dL、網赤血球 0.412 g/L、総ビリルビン値 68 µmol/L であった。3 単位の濃厚赤血球の輸血及び予定されていたエクリズマブの投与を受けた。

同年*　8 月 20 日、被験者は重度の腹部けいれんのため緊急治療室を受診し、対症療法のため入院した。

同年*　8 月 21 日の腹部超音波検査では、胆嚢浮腫、胆泥及び胆石が認められたが、胆嚢炎の所見は認められなかった。入院中の治療には、濃厚赤血球 2 単位、morphine、deferasirox、paracetamol、nefopam、amoxicillin 及び tinzaparin があり、腹痛は軽減した。

同年*　8 月 24 日、被験者は退院し、帰宅した。

退院後の　同年*　8 月 26 日、食後の軽度の腹痛及び重度の食欲不振が持続した。ヘモグロビン値は 11 g/dL であり、重度の細胞溶解を認めた。黄疸（「黄疸」）を特徴とする胆汁うっ滞（アミノトランスフェラーゼ及びビリルビン値は基準値上限の 2 倍と報告された）が認められた。被験者は「検査と補液」のため再入院した。入院中、CT スキャンにて胆嚢の炎症と胆石を認めた。追加の治療には、ceftriaxone 及び metronidazole があった。胆石除去のため、腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行し、「人工胆管」を留置した。ビリルビン値は低下し、腹痛の軽減と溶血の減少を認めた。

同年*　8 月 31 日、被験者は予定されていたエクリズマブの投与を受け、退院した。

同年*　8 月 27 日、胆道仙痛は回復した。8 月 31 日、溶血、肝細胞損傷、高ビリルビン血症及び黄疸は回復した。

この時点で腹痛は未回復であった。

溶血、腹痛、肝細胞損傷、高ビリルビン血症、黄疸及び胆道仙痛によるエクリズマブの投与変更はなかった。

胆道仙痛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、溶血、腹痛、肝細胞損傷、高ビリルビン血症、黄疸及び胆道仙痛とエクリズマブ又はペグセタコプラン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、腹痛、肝細胞損傷、高ビリルビン血症、黄疸及び胆道仙痛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):	呼吸困難（呼吸困難） Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/female/race and ethnicity not reported
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	23 Sep 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):	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):	12 Nov 同年* (114)
Date of last dose of eculizumab (study day):	08 Jul 同年* (–14)
Date of randomized controlled period completion (study day):	12 Nov 同年* (114)

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
呼吸困難／呼吸困難	04 Sep 同年* (45)	05 Sep 同年* (46)	Severe	Not related to pegcetacoplan; not related to eculizumab	Recovered/ resolved with sequelae	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]歳の女性で、身長1[redacted] cm、体重[redacted].[redacted] kg、体格指数[redacted].[redacted] kg/m^{2}であった。入院を要する重度の呼吸困難（報告事象名：呼吸困難）を発現した。

関連する病歴として、喘息（20[redacted]年）及び貧血（20[redacted]年）があった。関連する併用薬には、salbutamol、desloratadine、fluindione、Augmentin、ciprofloxacin及びamoxicillinがあった。

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9日から8月19日に、進行性の悪化を伴う呼吸困難を発現した。

同年* 8月19日、喘息を疑いVentolinによる治療を施行した。胸部X線検査の結果、びまん性間質性病変を認めた。

同年* 8月22日、安静時に呼吸困難を発現した後、被験者は緊急治療室を受診し、CTスキャンにより両肺にスリガラス状陰影が認められた。

同年・ 8月23日、被験者は外来患者としてAugmentin（amoxicillin/clavulanate potassium）及びCiplox（ciprofloxacin）の10日間の投与を受けた。呼吸困難が持続した。

同年・ 9月3日、労作時呼吸困難が持続し、呼吸器専門医を受診した。胸部X線検査の結果、間質損傷のない見かけ上、正常な肺が認められた。被験者はペグセタコプランの投与を受けた。

同年・ 9月4日、正式な診断がないまま呼吸器科に入院した。被験者は、呼吸器疾患の検査のため入院中に治療薬の投与を受けていなかった。検査及び検討後、治験責任医師は可能性として2つの仮説、すなわち感染又は出血［所見として国際標準比（INR）高値］を報告した。治験責任医師は、最も可能性の高い診断名として、抗ビタミンK製剤の過量投与に関連した肺胞内出血を伴う間質性肺臓炎であると明確に示した。しかし、報告事象名の呼吸困難は変更されなかった。

呼吸困難は回復したが後遺症を伴い、被験者は 同年・ 9月5日に退院した。

呼吸困難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、呼吸困難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、呼吸困難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):	高熱（高熱） Eculizumab 900 mg every 2 weeks
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/male/race and ethnicity not reported
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	09 Mar 10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):	28 May 20[redacted] (–28)
Date of first dose of eculizumab (study day):	11 Jun 同年* (–14)
Date of last dose of pegcetacoplan (study day):	25 Jun 同年* (1)
Date of last dose of eculizumab (study day):	15 Oct 同年* (113)
Date of randomized controlled period completion (study day):	15 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
高熱／高熱	13 Jul 同年* (19)	16 Jul 同年* (22)	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高熱（報告事象名：高熱）を発現した。

関連する病歴として、貧血（20[redacted]年）があった。関連する併用薬は、deferasiroxであった。

同年* 5月28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、6月11日、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* 6月25日、エクリズマブ群に無作為に割り付けられた。

同年* 7月9日（Visit 6、Day 14）、エクリズマブ投与前の体温は36.2℃であった。投与から30分後の体温は記録されていない。

同年* 7月11日、高熱のためAugmentin 1 g（1日3回経口投与）を開始した。

同年* 7月13日、高熱のため被験者は入院した（体温の記録なし）。7月16日、高熱は回復しており、被験者は退院した。

同年* 7月21日、Augmentinによる治療は終了した。

同年* 7月23日（Visit 7、Day 28）、エクリズマブ投与前の体温は36.7℃であり、投与から30分後の体温は37℃であった。

治験責任医師から追加の臨床情報は提供されなかった。

高熱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、高熱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、高熱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。

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）

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、標準治療対照、第 III 相比較試験（48 週の結果）

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) – 48-Week Results

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

最後の被験者の来院完了日：2020 年 8 月 13 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、非盲検、標準治療対照比較試験である。予定する無作為化被験者数は 64 名とした。被験者の試験中止による検出力の低下を考慮し、本治験では、エクリズマブ投与を受けている、選択基準を満たし、除外基準違反のない発作性夜間ヘ

モグロビン尿症患者 70 名を無作為化することとし、ペグセタコプラン又はエクリズマブのいずれかの投与を受けることとした。

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 48 通期の結果を示した。

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。

無作為化投与期間を完了した被験者は、32 週間の非盲検投与期間に移行した。無作為化投与期間のエクリズマブ群（Group 2）はペグセタコプラン投与に切替え（エクリズマブ／ペグセタコプラン群）、無作為化投与期間のペグセタコプラン群（Group 1）はペグセタコプランを継続して投与することとした（ペグセタコプラン継続群）。エクリズマブ／ペグセタコプラン群では、4 週間の非盲検導入投与期間（Week 17～Week 20）にエクリズマブ及びペグセタコプランを併用した後に、ペグセタコプラン単独投与に切り替えた。非盲検投与期間の結果は、エクリズマブ／ペグセタコプラン群ではペグセタコプラン及びエクリズマブの併用期（Week 17～Week 20）及びペグセタコプラン単独投与期（Week 21～Week 48）の 2 期に分けて集計した。非盲検導入投与期間（Week 17～Week 20）のエクリズマブ及びペグセタコプラン併用期間のデータをペグセタコプラン+エクリズマブ群とし、非盲検投与期間のペグセタコプラン単独投与期間の全てのデータを非盲検投与期間の全ペグセタコプラン単独投与群として集計した。無作為化投与期間も含めたペグセタコプラン単独投与期間の全てのデータは、全ペグセタコプラン単独投与とした。非盲検投与期間の Week 17、Week 18、Week 20、Week 22、Week 24、Week 28、Week 32、Week 36、Week 40、Week 44 及び Week 48、並びに追跡調査期間の Week 54 及び Week 60 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。

本試験を完了した被験者は継続試験（APL2-307 試験）に移行可能なデザインとした。

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

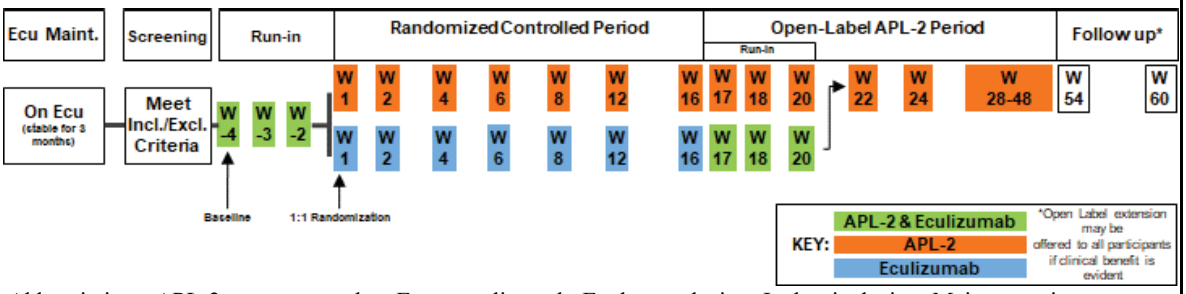
目標被験者数の設定に際し、濃厚赤血球輸血回数の各階層（4 回未満／4 回以上）に約 50%の被験者が割り付けられ、4 回未満の被験者の登録を 50%以下に制限することとした。各階層の割付比を適切に保持するために、中央割付を採用した。

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 2.7.6.9-3 に示す。

図 2.7.6.9-3　治験デザイン



Abbreviations: APL-2 = pegcetacoplan; Ecu = eculizumab; Excl. = exclusion; Incl. = inclusion; Maint. = maintenance; 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。

- Intent-to-treat 解析対象集団（ITT）：
  - 無作為化投与期間：ペグセタコプラン群 41 名、エクリズマブ群 39 名
  - 非盲検投与期間＋追跡調査期間：77 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

- 無作為化投与期間：ペグセタコプラン群 41 名、エクリズマブ群 39 名
- 非盲検投与期間＋追跡調査期間：77 名

• 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：
- 無作為化投与期間：ペグセタコプラン群 36 名、エクリズマブ群 35 名
- 非盲検投与期間＋追跡調査期間：66 名

• 治験完了者解析対象集団：
- 無作為化投与期間：ペグセタコプラン群 37 名、エクリズマブ群 38 名
- 非盲検投与期間＋追跡調査期間：61 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学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、治験全体（Week 48 及び追跡調査期間）を通して得られた有効性及び安全性の結果を示した。

有効性の評価項目：

本項（302 試験 48 週の結果）では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の最終データベースロックまでのデータを要約した。統計解析計画書（第 3 版）に事前に規定したとおり、非盲検投与期間（Week 17～Week 48）に得られた有効性の結果に加えて、治験全体（Week 48 及び追跡調査期間）を通して得られた有効性及び安全性の結果を示した。

本治験の Week 16 までの評価として規定した主要評価項目、重要な副次評価項目及びその他の副次評価項目の結果は前項（第 2.7.6.9.1 項）に示し、本項には示さなかった。

副次評価項目

- Week 17～Week 48 のヘモグロビン値のベースラインからの変化量
- Week 17～Week 48 の網赤血球数のベースラインからの変化量
- Week 17～Week 48 の乳酸脱水素酵素（LDH）値のベースラインからの変化量
- Week 17～Week 48 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（以下、FACIT-Fatigue スコア）のベースラインからの変化量
- Week 17～Week 48 の直線アナログスケール評価（LASA）スコアのベースラインからの変化量
- Week 17～Week 48 の 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（QLQ-C30）スコアのベースラインからの変化量
- 非盲検投与期間中に輸血された濃厚赤血球輸血単位（Week 17 から Week 48 及び Week 20 から Week 48）

Week 48 で評価されなかった無作為化投与期間中に評価されたその他の副次評価項目については、前項（第 2.7.6.9.1 項）を参照のこと。

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
- 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 48 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 48 時点の赤血球への補体 C3（C3）沈着（C3d CD59 タイプ I、II 及び III%）、並びに PNH 赤血球クローン（CD59 タイプ I、II 及び III%）のベースラインからの変化量及び変化率
- Week 48 時点の PNH タイプ II+III 赤血球割合のベースラインからの変化量
- Week 48 時点の C3 オプソニン化 PNH タイプ II+III 赤血球割合のベースラインからの変化量
- Week 48 時点の補体［総溶血補体価（CH50）、代替経路補体活性（AH50）及び C3］濃度のベースラインからの変化量

統計解析方法：

本項（48 週の結果）には、主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果を含めず（第 2.7.6.9.1 項）、Week 48 までの累積した安全性結果に加え、非盲検投与期間（Week 17～Week 48）の有効性の継続評価結果を示した。本治験の解析に用いた投与群名の定義を付録表 2.7.6.9-5 に要約した。

有効性の解析

非盲検投与期間の欠測値は補完しなかった。先行する無作為化投与期間及び全体の実測値、ベースラインからの変化量、及び Week 17 からの変化量を、ITT を用いて投与群別に来院日ごとに要約した。

要約表には、各治験投与期間の実測値及びベースラインからの変化量を投与群及び来院日別に要約した。カテゴリカルデータについては、各治験投与期間の被験者数及び割合を投与群及び来院日別に要約した。ヘモグロビン値は、ベースラインからの増加量（1.0 g/dL 未満／1.0 g/dL 以上 2.0 g/dL 未満／2.0 g/dL 以上）に基づく被験者数及び割合を表に示し、要約した。ヘモグロビン値以外の有効性評価項目では、輸血後のデータも含めて記述統計量を算出し、要約表を作成した。非盲検導入投与期間、非盲検投与期間及び全体では、投与群別に実測値を要約した。

一覧表には、実測値及びベースラインからの変化量を示した。レスポンダー及び正常化基準を満たしたデータが特定できる表示とした。

安全性の解析

安全性の解析は、安全性解析対象集団を用いて実施した。各安全性データの解析では、初回治験薬投与直前のデータをベースライン値とした。投与後の最終実測値は、ベースライン後、投与期間中に得られた規定を満たした最後の評価と定義した。

実際に被験者が投与を受けた治験薬に基づき、安全性を解析した。

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 48 及び追跡調査時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。

実測値の平均値及びベースラインからの変化率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

無作為化投与期間から合計 77 名（ペグセタコプラン群から 38 名、エクリズマブ群から 39 名）の被験者が、非盲検投与期間に移行した。合計 77 名の被験者が 1 回以上の治験薬投与を受けた。治験薬投与を完了した 67 名のうち、32 名（82.1%）がエクリズマブ／ペグセタコプラン群、35 名（92.1%）がペグセタコプラン継続群であった。10 名の被験者が治験薬投与を中止した。そのうち 9 名（エクリズマブ／ペグセタコプラン群 7 名、ペグセタコプラン継続群 2 名）は、有害事象により試験中止となり、ペグセタコプラン継続群の 1 名は、後に血球減少症の有害事象発現による治験薬中止であることが確認されたが、医師の判断による治験薬投与中止の記録が訂正されないまま当該治験実施医療機関が治験終了となった。非盲検投与期間中に、10 名の被験者が有害事象により試験を中止した。そのうち 7 名（17.9%）はエクリズマブ／ペグセタコプラン群（いずれの事象も非盲検導入投与期間終了後に発現）であり、3 名（7.9%）はペグセタコプラン継続群であった。本治験中に新型コロナウイルス感染症（COVID-19）により被験者 1 名が死亡した。67 名（87.0%）の被験者が治験薬投与を完了し、64 名（83.1%、各群 32 名）が継続試験（APL2-307 試験）に移行した。ペグセタコプラン継続群の 2 名はコンパッショネート・ユース・プログラムに従いペグセタコプラン投与を継続し、ペグセタコプラン継続群の 1 名は継続試験に移行せず、試験を終了した。

無作為化投与期間にエクリズマブ群に無作為に割り付けられた被験者 3 名が、非盲検導入投与期にエクリズマブの併用を受けていなかったため、治験実施計画書からの逸脱となった。

無作為化投与期間に登録された 10 名（各群 5 名）の日本人被験者は、いずれも非盲検投与期間に移行した。いずれの日本人被験者も 48 週の投与期間を完了し、9 名が長期継続試験に移行した。

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

無作為化投与期間と同様に、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、非盲検投与期間に移行した 77 名の被験者でも投与群間で概ね均衡していた。その他の被験者背景にも臨床上重要な変化はなく、発作性夜間ヘモグロビン尿症を代表する患者集団として適切であった。

日本人部分集団の被験者背景は、全体集団と概ね同様であった。女性の割合、体重、発作性夜間ヘモグロビン尿症診断時期、過去のエクリズマブ治療期間、ヘモグロビン値、網赤血球数、LDH 値及び FACIT-Fatigue スコアの合計で軽微な差異がみられたことを除き、全体集団と日本人部分集団の被験者背景に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

治験薬投与

治験期間全体を通して、投与遵守率の平均値は 99%を上回った。75.0%の被験者が 90%以上 100%以下であり、23.8%の被験者が週 2 回から 3 日毎への用法変更（増量）のため 100%超 120%以下となった。無作為化投与期間中にペグセタコプラン群の 2 名（4.9%）、非盲検投与期間中に全ペグセタコプラン単独投与群の 15 名（19.5%、無作為化投与期間に増量した 2 名を含む）の被験者が 3 日毎に用量変更した。

日本人部分集団では、治験期間全体を通して、いずれの投与群でも投与遵守率の平均値は 99%を上回った。9 名の被験者が 90%以上 100%以下であり、1 名が 100%超 120%以下であった。3 日毎に用量変更（増量）した日本人被験者はいなかった。

有効性の結果：

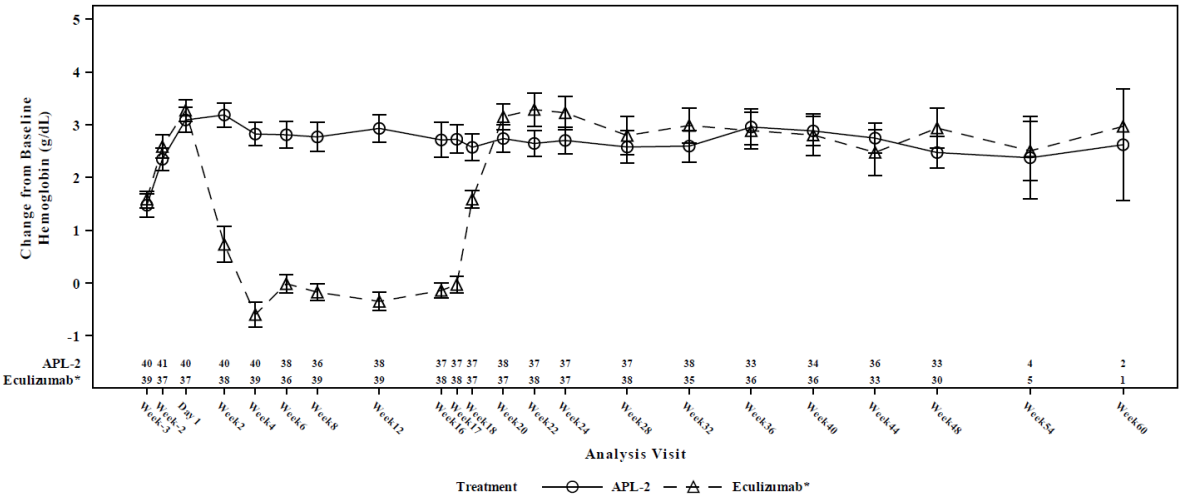
本治験の主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果は前項（第 2.7.6.9.1 項）に示し、本項には示さなかった。

本 48 週の結果には、非盲検投与期間（Week 17～Week 48）の有効性の継続評価結果に加え、全治験期間（Week 48 及び追跡調査期間まで）に得られた有効性及び安全性データを示した。定義が明確で、臨床的に意味があり、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に関連する評価項目であるヘモグロビン値、輸血回避割合、網赤血球数、LDH 値、FACIT-Fatigue スコア及びビリルビン値を用いて非盲検投与期間のペグセタコプランの長期有効性を評価した。Week 48 時点の評価では、無作為化投与期間後もペグセタコプラン単独投与を 32 週間継続した（合計 48 週間のペグセタコプラン単独投与を受けた）被験者、及びペグセタコプラン投与に切替え 28 週の単独投与を受けた被験者に対するペグセタコプラン投与のベネフィットが全ての有効性評価項目で確認された。

ヘモグロビン値：（図 2.7.6.9-4）

- 全治験期間を通して、ペグセタコプラン単独投与の結果、ヘモグロビン値の持続的な改善が認められた。全ペグセタコプラン単独投与被験者の Week 48 時点のベースラインからの平均変化量は 2.69 g/dL であった。
- ペグセタコプラン単独投与を受けた過半数の被験者が、Week 48 時点で事前に規定したヘモグロビン値改善（ベースラインから 1 g/dL 以上の上昇）を輸血なしに達成した（ペグセタコプラン継続群：58.5%、エクリズマブ／ペグセタコプラン群：64.1%）。
- 1/4 程度の被験者が、Week 48 時点でヘモグロビン値正常化を輸血なしに達成した（ペグセタコプラン継続群：24.4%、エクリズマブ／ペグセタコプラン群：30.8%）。
- 大多数の被験者が、Week 48 時点でヘモグロビン値安定化（ベースラインから 1 g/dL 以内の低下）を輸血なしに達成した（ペグセタコプラン継続群：68.3%、エクリズマブ／ペグセタコプラン群：66.7%）。

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）



Abbreviations: APL-2 = pegcetacoplan; ITT = intent-to-treat; OLP = open-label period.
Notes: Both treatment groups are in run-in period from Week –3 to Day 1. Only eculizumab subjects were on run-in period from Week 17 to Week 20.
*Eculizumab: Subjects who were randomized to the eculizumab group in the randomized controlled period received pegcetacoplan in addition to eculizumab for 4 weeks (Weeks 17-20) during the OLP, and then received pegcetacoplan monotherapy. Baseline is the average of measurements recorded before taking the first dose of pegcetacoplan, which will include local and central laboratory test values during the screening period.
Source: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Figure 4, Figure 14.2.1.1.6.4.1.2

- 日本人部分集団でも、全治験期間を通してヘモグロビン値の持続的な改善が認められた。全ペグセタコプラン単独投与被験者の Week 48 時点のベースラインからの平均変化量は 2.52 g/dL であった。

輸血回避割合及び輸血単位：

- Week 48 時点で、70%を超える被験者が輸血を要さなかった（ペグセタコプラン継続群：73.2%、エクリズマブ／ペグセタコプラン群：71.8%）。ベースライン時点での過去 12 ヵ月以内の輸血回避被験者の割合（25%）と比較すると顕著な改善であった。
- 非盲検投与期間中の濃厚赤血球輸血単位数の平均値は、いずれの投与群でも低かった（ペグセタコプラン継続群：1.79 単位、エクリズマブ／ペグセタコプラン群：2.82 単位）ことから、輸血の必要性の観点からも、ペグセタコプラン投与による有効性の持続が裏付けられた。
- 日本人部分集団では、ペグセタコプラン単独投与中（ペグセタコプラン継続群 48 週間、エクリズマブ／ペグセタコプラン群 28 週間）は、いずれの被験者でも輸血を要さなかった。

網赤血球数：

- 全治験期間を通して、ペグセタコプラン単独投与により網赤血球数の改善効果が持続した（全ペグセタコプラン単独投与群の Week 48 時点のベースラインからの平均変化量：–132.05×10^9/L）。
- ペグセタコプラン単独投与を受けた過半数の被験者が、Week 48 時点で網赤血球数正常化を輸血なしに達成した（ペグセタコプラン継続群：63.4%、エクリズマブ／ペグセタコプラン群：59.0%）。
- 日本人部分集団でも、全治験期間を通して網赤血球数の改善効果が持続した（全ペグセタコプラン単独投与群の Week 48 時点のベースラインからの平均変化量：–101.50×10^9/L）。

LDH 値：

- 血管内溶血の指標である LDH 値は、ペグセタコプラン投与によりベースラインから低下しており、治験期間を通してコントロールが持続した（全ペグセタコプラン単独投与群の Week 48 時点のベースラインからの平均変化量：–71.88 U/L）。
- ペグセタコプラン単独投与を受けた過半数の被験者が、Week 48 時点で LDH 値の正常化を輸血なしに達成した（ペグセタコプラン継続群：56.1%、エクリズマブ／ペグセタコプラン群：51.3%）。
- 日本人部分集団でも、全治験期間を通して LDH 値はペグセタコプラン投与によりベースラインから低下した（全ペグセタコプラン単独投与群の Week 48 時点のベースラインからの平均変化量：–195.45 U/L）。

総ビリルビン値及び間接型ビリルビン値：

- 血管外溶血の指標である総ビリルビン値及び間接型ビリルビン値の改善が、ペグセタコプラン投与により治験期間を通して維持された（全ペグセタコプラン単独投与群の Week 48 時点の総ビリルビン値のベースラインからの平均変化量：–27.78 µmol/L、間接型ビリルビン値のベースラインからの変化量：–22.79 µmol/L）。
- 日本人部分集団でも、ペグセタコプラン投与により、間接型ビリルビン値の改善が治験期間を通して維持された（全ペグセタコプラン単独投与群の Week 48 時点の間接型ビリルビン値のベースラインからの平均変化量：–15.00 µmol/L）。

FACIT-Fatigue スコア：

- ペグセタコプラン単独投与により、治験期間を通して FACIT-Fatigue スコアの臨床的に意味のある改善が維持された（全ペグセタコプラン単独投与群の Week 48 時点のベースラインからの平均変化量：9.89）。3 以上の改善が、一般的に臨床的に意味のある改善とされている。

- 日本人部分集団でも、ペグセタコプラン単独投与により、治験期間を通して FACIT-Fatigue スコアの臨床的に意味のある改善が維持された（全ペグセタコプラン単独投与群の Week 48 時点のベースラインからの平均変化量：5.00）。

その他の QOL 評価：

- LASA：無作為化投与期間中のペグセタコプラン単独投与による LASA スコア改善は、非盲検投与期間のペグセタコプラン継続群でも Week 48 時点で持続していた。また、エクリズマブ／ペグセタコプラン群でも同程度の改善が Week 48 まで持続した（全ペグセタコプラン単独投与群の平均スコア：217.19）。
- QLQ-C30：ペグセタコプラン投与を受けた被験者では、Week 48 時点で健康状態全般及び QOL 基準の全ての機能尺度の改善が認められた。「痛み」及び「下痢」以外の症状尺度では、全ての被験者で Week 48 まで概ね改善が持続した。

血小板数又は輸血の割付層に関わらず、Week 48 時点でのヘモグロビン値、ヘモグロビン値安定化及び輸血回避割合でも、Week 16 までと同程度の改善が認められた。スクリーニング時に血小板数が低値であった被験者では、ペグセタコプラン投与により顕著なヘモグロビン値の改善が認められたことから、骨髄機能が低下している被験者（血小板数に基づく判断）でもペグセタコプラン投与の効果が発揮されることを裏付けている。ペグセタコプラン単独投与による曝露期間（ペグセタコプラン継続群では 48 週間及びエクリズマブ／ペグセタコプラン群では 28 週間）の違いに関わらず、全ての評価項目でベネフィットが認められた。

結論として、48 週間に及ぶ投与のデータから、ペグセタコプラン投与による持続的なベネフィットが示された。無作為化投与期間に最初にエクリズマブ群に割り付けられた被験者で、無作為化投与期間中に改善が認められなかった被験者でも、非盲検投与期間のペグセタコプラン投与切替え直後に改善が認められ、改善の大きさはペグセタコプラン継続群と同程度であった。ベネフィットは、血小板数又は輸血の割付層に関わらず認められた。結論として、48 週間にわたりペグセタコプランを投与した結果は 16 週までと一貫しており、48 週までの有効性の持続性を裏付けた。日本人部分集団でも、全体集団と概ね一貫した結果が得られた。

薬物動態の結果：

Week 16 時点で、無作為化投与期間にペグセタコプラン単独投与を受けたペグセタコプラン群の被験者の血清中ペグセタコプラン濃度は定常状態に到達した［幾何平均（変動係数%）：706.33 µg/mL（15.13%）］。非盲検投与期間でもペグセタコプラン単独投与を継続したところ、Week 48 時点での血清中ペグセタコプラン濃度は 622.94 µg/mL（39.69%）であった。本結果から、ペグセタコプラン投与により、48 週間にわたりペグセタコプランの治療濃度を維持できることが示された。

無作為化投与期間にエクリズマブ単独投与を受けたエクリズマブ／ペグセタコプラン群のいずれの被験者からも、Week 16 時点のウォッシュアウト完了後に血清中ペグセタコプラン濃度は検出されなかった。Week 17 に非盲検投与期間のペグセタコプラン投与開始後、Week 22 に曝露後定常状態に到達し、Week 48 時点には、被験者の血清中ペグセタコプラン濃度は 600.31 µg/mL（32.03%）となった。これらの曝露結果から、両群で Week 48 に検出された薬剤濃度は同程度であることが確認された。

全体集団及び日本人部分集団でのペグセタコプラン継続群の被験者の血清中ペグセタコプラン濃度の平均値は、Week 16 時点ではそれぞれ 714.19 及び 717.40 µg/mL、Week 48 時点ではそれぞれ 659.59 及び 567.67 µg/mL であり、同程度であった。

薬力学の結果：

ペグセタコプラン群では、Week 2 から Week 16 時点の C3 濃度の平均値がベースラインと比較して約 250%上昇し、Week 48 まで維持された。無作為化投与期間にエクリズマブ単独投与を受けていたエクリズマブ／ペグセタコプラン群では、C3 濃度は、導入投与期間終了後に減少したが、Week 8 ではベースライン付近まで回復した。Week 17 のペグセタコプラン切替え後には、C3 濃度の平均値はペグセタコプランの反復投与に伴い増加した。Week 48 には、エクリズマブ／ペグセタコプラン群の被験者の C3 濃度がベースラインから約 230%上昇した。ベースラインからの変化量は、ペグセタコプラン継続群と同程度であった。

C3 濃度の推移は、全体集団及び日本人部分集団で同様であった。C3 濃度の平均値は、ペグセタコプラン継続群では、Week 16 時点でそれぞれ 3.795 及び 3.108 g/L、Week 48 時点でそれぞれ 3.509 及び 3.017 g/L であった。エクリズマブ／ペグセタコプラン群では、Week 16 時点でそれぞれ 0.882 及び 0.964 g/L、Week 48 時点でそれぞれ 3.304 及び 3.277 g/L であった。

ベースライン時点ではペグセタコプラン継続群及びエクリズマブ／ペグセタコプラン群のいずれの CH50 の平均値も抑制されていた（それぞれ 7.2 及び 11.0 U/mL）。ペグセタコプラン継続群では、Week 16 では CH50 は 118.2 U/mL に上昇し、Week 48 まで安定していた（100.3 U/mL）。エクリズマブ群では、CH50 は Week 16 まで抑制されたまま（16.5 U/mL）であったが、非盲検投与期間にペグセタコプランに切り替えられた後の Week 48 では 107.7 U/mL まで上昇した。Week 48 時点では、いずれの投与群の CH50 も同程度であり、健康被験者の参考平均値に近かった。

CH50 の推移は、日本人部分集団でも同様であった。日本人部分集団の CH50 の平均値は、ペグセタコプラン継続群では、Week 16 時点で 109.2 U/mL、Week 48 時点で 93.7 U/mL であった。エクリズマブ／ペグセタコプラン群では、Week 16 時点で 14.2 U/mL、Week 48 時点で 104.3 U/mL であった。

ペグセタコプラン継続群では、無作為化投与期間中 AH50 が安定して上昇し Week 16 には 67.7 U/mL となり、その後も上昇し Week 48 には 77.9 U/mL となった。エクリズマブ／ペグセタコプラン群では、Week 16 までの上昇は少なかった（45.3 U/mL）が、非盲検投与期間のペグセ

タコプラン投与後は顕著に上昇し、Week 48 には 78.1 U/mL となった。Week 48 時点では、いずれの投与群の AH50 も同程度であり、健康被験者の参考平均値の 66%に近かった。

日本人部分集団の AH50 の平均値は、ペグセタコプラン継続群では、Week 16 時点（34.2 U/mL）から Week 48 時点（79.0 U/mL）までに緩やかに上昇した。エクリズマブ／ペグセタコプラン群では、全体集団と同様に Week 16 時点（46.2 U/mL）に緩やかな上昇がみられたが、Week 48 時点では全体集団とは異なりベースラインからのわずかな低下がみられた（平均変化量：-12.7 U/mL）。

全治験期間の C3、CH50 及び AH50 の集積データから、ペグセタコプラン投与による補体バイオマーカーを指標とした PD 効果が Week 48 まで持続することが示された。日本人部分集団では、Week 48 では被験者数も少なく（各群 3 名）、とりわけ AH50 ではばらつきが大きかったため解釈には注意が必要であるが、C3 濃度及び CH50 の推移、並びにペグセタコプラン継続群の AH50 の推移は、全体集団と日本人部分集団で概ね一貫していた。

安全性の結果：

全治験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 2.7.6.9-6 及び付録 表 2.7.6.9-7 に示した。

本 48 週の結果では、ペグセタコプラン単独投与（平均投与期間：209.8 日）による全身曝露を受けた 80 名の被験者のデータを用いて安全性を評価した。70 名の被験者が全てのペグセタコプラン注入投与を完了し、7 名の被験者がペグセタコプラン注入投与を中止した。被験者あたりのペグセタコプラン注入完了回数平均は 61.0 回であった。本治験期間中に、1080 mg 3 日毎に用量漸増した被験者は 15 名（無作為化投与期間に 2 名、非盲検投与期間に 13 名）であった。

全体として、ペグセタコプランの忍容性は良好で、安全性プロファイルは好ましかった。ペグセタコプラン単独投与群では、全治験期間（無作為化投与期間、非盲検投与期間及び追跡調査期間）中に 78 名（97.5%）の被験者に TEAE が認められた。ほとんどの TEAE の最悪重症度は軽度（40.0%）又は中等度（28.8%）であり、39 名（48.8%）の TEAE が治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された。ペグセタコプラン単独投与中に、24 名（30.0%）の被験者が重篤な有害事象を発現し、そのうち 5 名（6.3%）の被験者に発現した重篤な有害事象はペグセタコプラン投与との因果関係があると判断された。各被験者に発現した TEAE はそれぞれ別の事象であった。治験期間を通して、髄膜炎の症例は認められなかった。12 名（15.0%）の被験者が、Week 48 前に TEAE により試験を中止した。最もよくみられた中止理由は溶血であった（5 名、6.3%）。残りの被験者では、それぞれ別の有害事象を発現し、試験中止となった。そのうち 1 名が COVID-19 により死亡した。10%以上の被験者に発現した TEAE は、溶血（23.8%）、下痢（21.3%）、上咽頭炎（17.5%）、注射部位紅斑（16.3%）、頭痛（13.8%）、疲労（12.5%）、咳嗽（12.5%）、上気道感染（11.3%）、腹痛（10.0%）、関節痛（10.0）及び発熱（10.0%）であった。ペグセタコプラン単独投与群で認められた下痢は、いずれも軽度（18.8%）又は中等度（2.5%）であり、TEAE による治験薬の投与中止に至らなかった。

無作為化投与期間中に TEAE を発現した被験者の割合は、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。エクリズマブ群と比較し、ペグセタコプラン群で TEAE の件数が多かったが、ペグセタコプラン群で注射部位反応の頻度が高いことに起因していた。大部分の被験者で発現した TEAE の最悪重症度は、軽度又は中等度であった。非盲検投与期間中に最もよくみられた TEAE は注射部位反応、溶血、上咽頭炎及び下痢であり、無作為化投与期間中にペグセタコプラン群でみられた所見と一貫していた。

全治験期間を通した全ペグセタコプラン単独投与では、3 名の被験者が敗血症の TEAE を発現した。本事象はいずれも非盲検投与期間に発現した。莢膜形成細菌感染の報告はなかった。

非盲検投与期間に得られた臨床検査及びバイタルサインデータは、無作為化投与期間に得られたデータ及び他の発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした試験の主要解析結果と一貫していた。臨床上重要な所見はほとんど認められず、重篤な有害事象と判定された事象はなかった。全体として、心電図パラメータ及び身体所見の臨床上重要な変化は認められなかった。

日本人部分集団では、全ペグセタコプラン単独投与期間（平均値）は 208.7 日であり、全体集団と同程度であった。全ペグセタコプラン単独投与では、被験者あたりのペグセタコプラン注入完了回数平均は 76.5 回であり、全ての被験者が規定された投与を完了した。本治験期間中に、1080 mg 3 日毎に用量漸増した日本人被験者はいなかった。日本人部分集団の全ペグセタコプラン単独投与群では、全治験期間中に全 10 名（100%）の被験者に TEAE が認められた。TEAE の最悪重症度は軽度（80.0%）又は中等度（20.0%）であり、7 名（70.0%）に認められた TEAE が治験担当医師により治験薬との因果関係があると判断された。2 名（20.0%）の被験者が重篤な有害事象を発現したが、いずれもペグセタコプラン投与との因果関係はないと判断された。重度、試験の中止及び死亡に至った TEAE は認められなかった。全体集団と同様に、最もよくみられた TEAE は注射部位反応であり、上咽頭炎及び下痢も認められたが、全ペグセタコプラン単独投与期間中に溶血を発現した被験者はいなかった。日本人部分集団では、敗血症の報告はなかった。全体として、日本人部分集団の安全性プロファイルは全体集団と一貫していた。

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。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 抗体の検出頻度は高かったが、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。日本人部分集団では、治験薬投与下で増強した抗 PEG 抗体反応が認められた 1 名を除き、抗ペグセタコプランペプチド抗体、及び治験薬投与下で発現した若しくは増強した抗 PEG 抗体反応が認められた被験者はいなかった。中和抗体反応を含む抗薬物抗体反応の発現によるペグセタコプラン投与時の PK、PD、有効性又は安全性プロファイルへの明らかな影響はなかった。

以上の結果より、本安全性データは、ペグセタコプランの全般的な安全性がエクリズマブと同様であるという 16 週までに得られた結論を裏付けている。48 週までペグセタコプラン単独投与を継続しても、好ましい安全性プロファイルが得られた。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使用に伴う予期しない安全性の危惧は認められなかった。また、安全性プロファイルは、全体集団と日本人部分集団で一貫していた。

結論：

本 48 週の結果には、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日最終データベースロックまでのデータを含め、非盲検投与期間（Week 17～Week 48）の有効性の継続評価結果に加え、全治験期間（Week 48 及び追跡調査期間まで）を通して得られた有効性及び安全性データを示した。

結果として、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、LDH のコントロールに加え、ヘモグロビン値、輸血回避割合、網赤血球数及び間接型ビリルビン値の改善という Week 16 時点での治療ベネフィットを維持できたことが示された。特に、ペグセタコプラン単独投与期間（ペグセタコプラン継続群では 48 週間及びエクリズマブ／ペグセタコプラン群では 28 週間）の違いに関わらず、非盲検投与期間中のベネフィットの大きさは同様であった。エクリズマブ／ペグセタコプラン群では、無作為化投与期間にエクリズマブ投与を受け臨床上のベネフィットが得られなかった被験者でも、非盲検投与期間のペグセタコプラン投与切替え直後に改善が認められ、ベネフィットは Week 48 まで持続した。FACIT-Fatigue スコアでは、ペグセタコプラン継続群及びエクリズマブ／ペグセタコプラン群のいずれでも、Week 48 まで持続的な改善を示した（ベースラインからスコアが約 10 改善：3 以上の改善が一般的に臨床的に意味のある改善とされている）。いずれの部分集団及び割付層（ベースライン時の輸血歴及びスクリーニング時の血小板数）でもペグセタコプラン投与に伴う改善が認められたことから、本結果の頑健性が裏付けられた。

全体集団と日本人部分集団のこれらの重要な有効性結果は、概ね一貫していた。

無作為化投与期間のペグセタコプランの安全性は、各群の有害事象発現の割合が同程度であったことから、エクリズマブと同様であった。非盲検投与期間の全般的な安全性プロファイルは、無作為化投与期間にペグセタコプランで認められた安全性と概ね同様であった。無作為化投与期間及び非盲検投与期間に最もよくみられた有害事象（発現割合が 15%以上）は、注射部位反応、溶血、下痢及び上咽頭炎であった。さらに、ペグセタコプラン及びエクリズマブを 4 週間併用（初回の導入投与期間及び非盲検導入投与期間）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忍容性は良好であったことから、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。

ペグセタコプラン単独投与中に、24 名（30.0%）の被験者が重篤な有害事象を発現し、そのうち 5 名（6.3%）の被験者に発現した重篤な有害事象はペグセタコプラン投与との因果関係があると判断された。各被験者に発現した TEAE はそれぞれ別の事象であり、いずれも消失した。

治験期間を通して、髄膜炎の症例は認められなかった。12 名（15.0%）の被験者が、Week 48 前に TEAE により試験を中止した。最もよくみられた中止理由は溶血であった（5 名、6.3%）。残りの被験者はそれぞれ別の有害事象発現により試験中止となった。そのうち 1 名が COVID-19 により死亡した。

日本人部分集団では、溶血、治験薬との因果関係のある重篤な有害事象、重度、試験の中止及び死亡に至った TEAE は認められなかったこと以外は、安全性プロファイルは全体集団と概ね一貫していた。

また、本治験の日本人部分集団の PK 及び PD の結果は、いずれも全体集団の結果と概ね一貫していた。

全体として、ペグセタコプランの忍容性は良好で、好ましい安全性プロファイルを有しており、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あった。全ての補体治療と同様に、莢膜形成細菌による重篤な感染の潜在的なリスクがあり、ペグセタコプラン投与を受ける患者は、髄膜炎菌ワクチンの血清型 A、B、C、W 及び Y、インフルエンザ菌ワクチン並びに肺炎球菌ワクチンを接種する必要がある。本治験全体を通して、莢膜形成細菌感染は報告されなかった。

結論として、約 1 年間に及ぶペグセタコプラン 1080 mg のシリンジポンプを用いた週 2 回（及び 1080 mg 3 日毎に増量可能）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、意味のある効果が持続し、管理可能な安全性プロファイルが示された。本結論は、日本人でも同様であると考えられた。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、輸血の負担を軽減し、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、エクリズマブ治療歴のある発作性夜間ヘモグロビン尿症へのペグセタコプラン投与による臨床的に意味のある、重要な治療のベネフィット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（48 週の報告）

付録

付録 表 2.7.6.9-5　評価に関連する投与群の説明

投与群名及び試験期	投与群の説明	治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の取り扱い
Pegcetacoplan + eculizumab group ペグセタコプラン+エクリズマブ群 (N = 80)	導入投与期間にペグセタコプラン及びエクリズマブの両方の投与を受けた被験者（無作為化投与期間の導入期及び非盲検導入投与期）	導入投与期間の TEAE を評価した。
Pegcetacoplan group (Group 1) ペグセタコプラン群 (N = 41)	無作為化投与期間にペグセタコプラン単独投与群に無作為化割付され、16 週間のペグセタコプランの単独投与を受けた被験者	無作為化投与期間のペグセタコプラン単独投与中に発現した TEAE を評価した。
Eculizumab group (Group 2) エクリズマブ群 (N = 39)	無作為化投与期間にエクリズマブ単独投与群に無作為化割付され、16 週間のエクリズマブの単独投与を受けた被験者	無作為化投与期間のエクリズマブ単独投与中に発現した TEAE を評価した。
Pegcetacoplan group (Group 1) ペグセタコプラン継続群 (N = 41)	無作為化投与期間にペグセタコプラン単独投与群に無作為化割付され、非盲検投与期間にペグセタコプランの単独投与を継続し、合計 48 週間のペグセタコプランの単独投与を受けた被験者	-
Eculizumab/pegcetacoplan group (Group 2) エクリズマブ／ペグセタコプラン群 (N = 39)	無作為化投与期間にエクリズマブ単独投与群に無作為化割付され、4 週間（Week 17～Week 20、非盲検導入投与期間）エクリズマブとペグセタコプランの併用を受けた後に、試験終了まで合計 28 週間のペグセタコプランの単独投与を受けた被験者	-

投与群名及び試験期	投与群の説明	治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の取り扱い
Total OLP pegcetacoplan group 全非盲検投与期間ペグセタコプラン単独投与群 (N = 77)	非盲検投与期間にペグセタコプランの単独投与を受けた全ての被験者	非盲検投与期間のペグセタコプラン単独投与中、又はペグセタコプランの最終投与後 30 日以内に発現した TEAE を評価した。非盲検投与期間の最終週にペグセタコプランにエクリズマブを併用した被験者の TEAE も本群で評価した。
Overall pegcetacoplan monotherapy group 全ペグセタコプラン単独投与群 (無作為化投与期間 + 非盲検投与期間 + 追跡調査期間) (N = 80)	無作為化投与期間にペグセタコプランの単独投与を受けた被験者に加え、非盲検投与期間にペグセタコプランの単独投与を受けた被験者	無作為化投与期間、非盲検投与期間及び追跡調査期間を含む治験全体を通して発現した全ての TEAE を評価した。

付録 表 2.7.6.9-6　各治験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）

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
Any TEAEs	n (%)	71 (88.8)	36 (87.8)	36 (92.3)	71 (92.2)	78 (97.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	n (%)	52 (65.0)	22 (53.7)	14 (35.9)	39 (50.6)	48 (60.0)
注射部位紅斑	n (%)	33 (41.3)	7 (17.1)	0	9 (11.7)	13 (16.3)
疲労	n (%)	5 (6.3)	2 (4.9)	6 (15.4)	8 (10.4)	10 (12.5)
発熱	n (%)	6 (7.5)	2 (4.9)	1 (2.6)	6 (7.8)	8 (10.0)
注射部位そう痒感	n (%)	12 (15.0)	1 (2.4)	0	5 (6.5)	6 (7.5)
無力症	n (%)	1 (1.3)	3 (7.3)	5 (12.8)	4 (5.2)	5 (6.3)
注射部位内出血	n (%)	2 (2.5)	2 (4.9)	0	3 (3.9)	5 (6.3)
注射部位硬結	n (%)	5 (6.3)	3 (7.3)	0	5 (6.5)	5 (6.3)
注射部位反応	n (%)	8 (10.0)	4 (9.8)	0	2 (2.6)	5 (6.3)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
注射部位腫脹	n (%)	10 (12.5)	4 (9.8)	0	1 (1.3)	5 (6.3)
注射部位疼痛	n (%)	6 (7.5)	1 (2.4)	0	4 (5.2)	4 (5.0)
インフルエンザ様疾患	n (%)	1 (1.3)	1 (2.4)	0	2 (2.6)	3 (3.8)
注射部位出血	n (%)	0	0	0	3 (3.9)	3 (3.8)
浮腫	n (%)	0	0	1 (2.6)	3 (3.9)	3 (3.8)
疼痛	n (%)	1 (1.3)	1 (2.4)	1 (2.6)	3 (3.9)	3 (3.8)
末梢腫脹	n (%)	0	2 (4.9)	0	1 (1.3)	3 (3.8)
胸痛	n (%)	1 (1.3)	1 (2.4)	1 (2.6)	1 (1.3)	2 (2.5)
高体温症	n (%)	0	0	1 (2.6)	2 (2.6)	2 (2.5)
非心臓性胸痛	n (%)	0	1 (2.4)	0	1 (1.3)	2 (2.5)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
胸部不快感	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)
悪寒	n (%)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
顔面痛	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
注入部位紅斑	n (%)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
注入部位疼痛	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
注入部位腫脹	n (%)	0	1 (2.4)	0	1 (1.3)	1 (1.3)
注入部位蕁麻疹	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
注射部位血腫	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
倦怠感	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
顔面腫脹	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
ワクチン接種部位炎症	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
投与部位変色	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
カテーテル留置部位関連反応	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
注入部位内出血	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
注入部位硬結	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
注入部位反応	n (%)	2 (2.5)	0	0	0	0
注射部位変色	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
注射部位腫瘤	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
注射部位発疹	n (%)	2 (2.5)	0	0	0	0

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
末梢性浮腫	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
ワクチン接種部位紅斑	n (%)	2 (2.5)	0	0	0	0
ワクチン接種部位関節痛	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
ワクチン接種部位リンパ節腫脹	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
ワクチン接種部位疼痛	n (%)	3 (3.8)	0	2 (5.1)	0	0
ワクチン接種部位反応	n (%)	2 (2.5)	0	0	0	0
ワクチン接種部位腫脹	n (%)	3 (3.8)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	n (%)	14 (17.5)	12 (29.3)	11 (28.2)	43 (55.8)	48 (60.0)
上咽頭炎	n (%)	5 (6.3)	3 (7.3)	2 (5.1)	12 (15.6)	14 (17.5)
上気道感染	n (%)	0	1 (2.4)	1 (2.6)	8 (10.4)	9 (11.3)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
尿路感染	n (%)	1 (1.3)	0	2 (5.1)	7 (9.1)	7 (8.8)
口腔ヘルペス	n (%)	1 (1.3)	2 (4.9)	0	6 (7.8)	6 (7.5)
胃腸炎	n (%)	0	1 (2.4)	1 (2.6)	3 (3.9)	4 (5.0)
副鼻腔炎	n (%)	1 (1.3)	1 (2.4)	2 (5.1)	3 (3.9)	4 (5.0)
鼻炎	n (%)	0	1 (2.4)	0	2 (2.6)	3 (3.8)
熱性感染症	n (%)	0	0	0	2 (2.6)	2 (2.5)
消化管感染	n (%)	0	2 (4.9)	0	0	2 (2.5)
気道感染	n (%)	0	0	1 (2.6)	2 (2.6)	2 (2.5)
細菌感染	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
細菌尿	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
胆道性敗血症	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
ＣＯＶＩＤ－１９	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
カンジダ感染	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
蜂巣炎	n (%)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
子宮頚管炎	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
慢性副鼻腔炎	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
膀胱炎	n (%)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
憩室炎	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
腸球菌感染	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
真菌感染	n (%)	1 (1.3)	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
ウイルス性胃腸炎	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
単径部感染	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
感染	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
喉頭炎	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
口腔感染	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
外耳炎	n (%)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
歯周炎	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
咽頭炎	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
毛巣嚢胞	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
肺炎	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
処置後敗血症	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
歯髄炎	n (%)	0	1 (2.4)	0	1 (1.3)	1 (1.3)
ウイルス性気道感染	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
敗血症	n (%)	2 (2.5)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
白癬感染	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
足部白癬	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
扁桃炎	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
細菌性扁桃炎	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
歯感染	n (%)	0	0	1 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)
外陰腟真菌感染	n (%)	0	1 (2.4)	0	1 (1.3)	1 (1.3)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
気管支炎	n (%)	0	0	1 (2.6)	0	0
耳感染	n (%)	0	0	1 (2.6)	0	0
せつ	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
麦粒腫	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
ライノウイルス感染	n (%)	0	0	1 (2.6)	0	0
ウイルス感染	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
胃腸障害	n (%)	21 (26.3)	15 (36.6)	13 (33.3)	26 (33.8)	33 (41.3)
下痢	n (%)	10 (12.5)	9 (22.0)	2 (5.1)	11 (14.3)	17 (21.3)
腹痛	n (%)	2 (2.5)	4 (9.8)	4 (10.3)	4 (5.2)	8 (10.0)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
腹部膨満	n (%)	1 (1.3)	0	1 (2.6)	4 (5.2)	4 (5.0)
悪心	n (%)	7 (8.8)	2 (4.9)	2 (5.1)	2 (2.6)	3 (3.8)
嘔吐	n (%)	1 (1.3)	0	4 (10.3)	3 (3.9)	3 (3.8)
腹部不快感	n (%)	2 (2.5)	2 (4.9)	2 (5.1)	0	2 (2.5)
上腹部痛	n (%)	1 (1.3)	2 (4.9)	1 (2.6)	1 (1.3)	2 (2.5)
便秘	n (%)	1 (1.3)	0	3 (7.7)	2 (2.6)	2 (2.5)
齲歯	n (%)	0	1 (2.4)	0	2 (2.6)	2 (2.5)
消化不良	n (%)	0	1 (2.4)	0	1 (1.3)	2 (2.5)
胃腸出血	n (%)	0	0	0	2 (2.6)	2 (2.5)
腹壁嚢胞	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
アフタ性潰瘍	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
鼓腸	n (%)	2 (2.5)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
胃潰瘍	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
胃食道逆流性疾患	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
血便排泄	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
鼠径ヘルニア	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
腸管虚血	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
口唇腫脹	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
浮腫性膵炎	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
膵炎	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
小腸閉塞	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
舌腫脹	n (%)	1 (1.3)	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
外傷性咬合	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
下腹部痛	n (%)	2 (2.5)	0	0	0	0
腹部圧痛	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
空気嚥下	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
歯肉紅斑	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
歯肉そう痒症	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
口の錯感覚	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
口内炎	n (%)	2 (2.5)	0	0	0	0

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
血液およびリンパ系障害	n (%)	5 (6.3)	8 (19.5)	19 (48.7)	27 (35.1)	31 (38.8)
溶血	n (%)	1 (1.3)	5 (12.2)	10 (25.6)	15 (19.5)	19 (23.8)
血小板減少症	n (%)	2 (2.5)	2 (4.9)	0	4 (5.2)	6 (7.5)
好中球減少症	n (%)	2 (2.5)	0	0	3 (3.9)	3 (3.8)
貧血	n (%)	1 (1.3)	0	6 (15.4)	2 (2.6)	2 (2.5)
溶血性貧血	n (%)	0	0	1 (2.6)	2 (2.6)	2 (2.5)
骨髄機能不全	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
血球減少症	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
好酸球増加症	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
ヘモグロビン血症	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
免疫性血小板減少症	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
血管内溶血	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
リンパ節症	n (%)	0	0	1 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)
リンパ球減少症	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
脾腫	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
血管外溶血	n (%)	0	0	1 (2.6)	0	0
白血球減少症	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	n (%)	16 (20.0)	15 (36.6)	9 (23.1)	18 (23.4)	31 (38.8)
関節痛	n (%)	2 (2.5)	2 (4.9)	2 (5.1)	6 (7.8)	8 (10.0)
四肢痛	n (%)	3 (3.8)	2 (4.9)	2 (5.1)	5 (6.5)	6 (7.5)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
背部痛	n (%)	3 (3.8)	3 (7.3)	4 (10.3)	2 (2.6)	5 (6.3)
筋肉痛	n (%)	3 (3.8)	1 (2.4)	1 (2.6)	4 (5.2)	5 (6.3)
筋痙縮	n (%)	2 (2.5)	1 (2.4)	0	2 (2.6)	3 (3.8)
頚部痛	n (%)	0	2 (4.9)	0	1 (1.3)	3 (3.8)
関節障害	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
骨痛	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
滑液包炎	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
出血性関節症	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
筋肉内血腫	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
関節滲出液	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
筋骨格痛	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
顎痛	n (%)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
関節リウマチ	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
仙腸骨炎	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
関節腫脹	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
筋攣縮	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
斜頚	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	n (%)	9 (11.3)	2 (4.9)	8 (20.5)	23 (29.9)	26 (32.5)
咳嗽	n (%)	2 (2.5)	1 (2.4)	1 (2.6)	9 (11.7)	10 (12.5)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
口腔咽頭痛	n (%)	0	0	3 (7.7)	6 (7.8)	7 (8.8)
鼻出血	n (%)	2 (2.5)	1 (2.4)	0	3 (3.9)	4 (5.0)
呼吸困難	n (%)	4 (5.0)	1 (2.4)	3 (7.7)	2 (2.6)	3 (3.8)
急性呼吸不全	n (%)	0	0	0	2 (2.6)	2 (2.5)
しゃっくり	n (%)	0	0	0	2 (2.6)	2 (2.5)
鼻閉	n (%)	1 (1.3)	0	1 (2.6)	2 (2.6)	2 (2.5)
アレルギー性鼻炎	n (%)	0	0	0	2 (2.6)	2 (2.5)
急性呼吸窮迫症候群	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
息詰まり感	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
過敏性肺臓炎	n (%)	0	0	1 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
肺障害	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
肺腫瘤	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
肺水腫	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
気道うっ血	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
鼻痛	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
副鼻腔うっ血	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
労作性呼吸困難	n (%)	0	0	1 (2.6)	0	0
湿性咳嗽	n (%)	0	0	1 (2.6)	0	0
鼻漏	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
神経系障害	n (%)	17 (21.3)	7 (17.1)	14 (35.9)	13 (16.9)	19 (23.8)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
頭痛	n (%)	10 (12.5)	2 (4.9)	9 (23.1)	8 (10.4)	11 (13.8)
浮動性めまい	n (%)	3 (3.8)	1 (2.4)	5 (12.8)	3 (3.9)	3 (3.8)
坐骨神経痛	n (%)	1 (1.3)	0	0	2 (2.6)	2 (2.5)
顔面麻痺	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
頭部不快感	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
錯感覚	n (%)	0	1 (2.4)	1 (2.6)	0	1 (1.3)
嗅覚錯誤	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
末梢性感覚ニューロパチー	n (%)	1 (1.3)	0	1 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)
下肢静止不能症候群	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
失神	n (%)	1 (1.3)	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
手根管症候群	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
複合性局所疼痛症候群	n (%)	0	0	1 (2.6)	0	0
注意力障害	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
嗜眠	n (%)	0	0	2 (5.1)	0	0
傾眠	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	n (%)	5 (6.3)	8 (19.5)	1 (2.6)	10 (13.0)	17 (21.3)
挫傷	n (%)	3 (3.8)	1 (2.4)	0	4 (5.2)	5 (6.3)
ワクチン接種合併症	n (%)	2 (2.5)	2 (4.9)	0	2 (2.6)	4 (5.0)
足関節部骨折	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
節足動物咬傷	n (%)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
軟骨損傷	n (%)	0	1 (2.4)	0	1 (1.3)	1 (1.3)
化学性腹膜炎	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
注入に伴う反応	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
四肢損傷	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
筋損傷	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
肉離れ	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
歯牙破折	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
外傷性血腫	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
転倒	n (%)	0	0	1 (2.6)	0	0
皮膚および皮下組織障害	n (%)	11 (13.8)	4 (9.8)	2 (5.1)	14 (18.2)	16 (20.0)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
紅斑	n (%)	0	2 (4.9)	0	3 (3.9)	4 (5.0)
寝汗	n (%)	1 (1.3)	0	0	2 (2.6)	2 (2.5)
ざ瘡	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
ざ瘡様皮膚炎	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
皮膚乾燥	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
湿疹	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
多汗症	n (%)	1 (1.3)	0	1 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)
機械性蕁麻疹	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
爪変色	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
点状出血	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
色素沈着障害	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
そう痒症	n (%)	0	0	1 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)
紫斑	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
丘疹性皮疹	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
皮膚病変	n (%)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
皮膚滲出液	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
蕁麻疹	n (%)	2 (2.5)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
アレルギー性皮膚炎	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
痒疹	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
発疹	n (%)	3 (3.8)	0	0	0	0

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
斑状丘疹状皮疹	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
臨床検査	n (%)	9 (11.3)	3 (7.3)	2 (5.1)	11 (14.3)	14 (17.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	n (%)	1 (1.3)	0	0	3 (3.9)	3 (3.8)
血清フェリチン増加	n (%)	0	0	0	3 (3.9)	3 (3.8)
血中クレアチニン増加	n (%)	0	1 (2.4)	0	1 (1.3)	2 (2.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	n (%)	0	0	0	2 (2.6)	2 (2.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
抱合ビリルビン増加	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
血中ビリルビン増加	n (%)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
血中葉酸減少	n (%)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
血中リン減少	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
血小板数減少	n (%)	2 (2.5)	0	1 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)
体重減少	n (%)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
体重増加	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
体温上昇	n (%)	0	0	1 (2.6)	0	0
補体成分Ｃ３増加	n (%)	2 (2.5)	0	0	0	0
フィブリンＤダイマー増加	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
国際標準比増加	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	n (%)	3 (3.8)	3 (7.3)	5 (12.8)	9 (11.7)	11 (13.8)
食欲減退	n (%)	0	0	2 (5.1)	2 (2.6)	2 (2.5)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
低アルブミン血症	n (%)	0	0	0	2 (2.6)	2 (2.5)
低カリウム血症	n (%)	0	0	1 (2.6)	2 (2.6)	2 (2.5)
痛風	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
高カルシウム血症	n (%)	1 (1.3)	1 (2.4)	0	1 (1.3)	1 (1.3)
低マグネシウム血症	n (%)	0	0	1 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)
低ナトリウム血症	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
低リン酸血症	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
鉄欠乏	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
鉄過剰	n (%)	0	0	1 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)
栄養障害	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
ビタミンＢ１２欠乏	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
細胞死	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
高フェリチン血症	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
低カルシウム血症	n (%)	0	0	1 (2.6)	0	0
腎および尿路障害	n (%)	3 (3.8)	1 (2.4)	8 (20.5)	11 (14.3)	11 (13.8)
急性腎障害	n (%)	0	0	0	4 (5.2)	4 (5.0)
血尿	n (%)	0	1 (2.4)	1 (2.6)	3 (3.9)	3 (3.8)
着色尿	n (%)	3 (3.8)	0	2 (5.1)	2 (2.6)	2 (2.5)
排尿困難	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
ヘモグロビン尿	n (%)	0	0	2 (5.1)	1 (1.3)	1 (1.3)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
腎不全	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
腎結石症	n (%)	0	0	1 (2.6)	0	0
腎臓痛	n (%)	0	0	1 (2.6)	0	0
尿路障害	n (%)	0	0	1 (2.6)	0	0
肝胆道系障害	n (%)	3 (3.8)	3 (7.3)	3 (7.7)	7 (9.1)	8 (10.0)
高ビリルビン血症	n (%)	0	1 (2.4)	2 (5.1)	3 (3.9)	3 (3.8)
胆石症	n (%)	0	1 (2.4)	0	1 (1.3)	2 (2.5)
黄疸眼	n (%)	1 (1.3)	1 (2.4)	0	2 (2.6)	2 (2.5)
胆汁うっ滞	n (%)	2 (2.5)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
肝細胞損傷	n (%)	1 (1.3)	0	1 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
胆道仙痛	n (%)	0	0	1 (2.6)	0	0
肝炎	n (%)	0	0	1 (2.6)	0	0
黄疸	n (%)	0	0	1 (2.6)	0	0
血管障害	n (%)	1 (1.3)	4 (9.8)	2 (5.1)	4 (5.2)	8 (10.0)
高血圧	n (%)	0	3 (7.3)	1 (2.6)	3 (3.9)	6 (7.5)
循環虚脱	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
深部静脈血栓症	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
頚静脈血栓症	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
起立性低血圧	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
間欠性跛行	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
末梢動脈閉塞性疾患	n (%)	0	0	1 (2.6)	0	0
精神障害	n (%)	3 (3.8)	2 (4.9)	5 (12.8)	6 (7.8)	7 (8.8)
不安	n (%)	2 (2.5)	1 (2.4)	2 (5.1)	4 (5.2)	4 (5.0)
睡眠障害	n (%)	1 (1.3)	0	0	2 (2.6)	2 (2.5)
抑うつ気分	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
うつ病	n (%)	0	0	1 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)
不眠症	n (%)	0	0	2 (5.1)	1 (1.3)	1 (1.3)
易刺激性	n (%)	0	0	1 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)
落ち着きのなさ	n (%)	1 (1.3)	1 (2.4)	0	1 (1.3)	1 (1.3)
精神障害	n (%)	0	0	1 (2.6)	0	0

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
心臓障害	n (%)	2 (2.5)	1 (2.4)	2 (5.1)	6 (7.8)	6 (7.5)
狭心症	n (%)	0	0	0	3 (3.9)	3 (3.8)
心房細動	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
期外収縮	n (%)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
心筋虚血	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
動悸	n (%)	1 (1.3)	0	2 (5.1)	1 (1.3)	1 (1.3)
心嚢液貯留	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
頻脈	n (%)	0	1 (2.4)	0	1 (1.3)	1 (1.3)
生殖系および乳房障害	n (%)	2 (2.5)	3 (7.3)	0	3 (3.9)	6 (7.5)
乳房痛	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
月経困難症	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
性器出血	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
閉経期症状	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
不規則月経	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
卵巣嚢胞	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
腟分泌物	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
腟出血	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
眼障害	n (%)	3 (3.8)	2 (4.9)	0	2 (2.6)	4 (5.0)
ドライアイ	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
眼出血	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
眼部腫脹	n (%)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
潰瘍性角膜炎	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
眼充血	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
霧視	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
視力障害	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	n (%)	0	1 (2.4)	0	4 (5.2)	4 (5.0)
基底細胞癌	n (%)	0	1 (2.4)	0	1 (1.3)	2 (2.5)
急性骨髄性白血病	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
皮膚乳頭腫	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
耳および迷路障害	n (%)	0	0	1 (2.6)	3 (3.9)	3 (3.8)
耳不快感	n (%)	0	0	0	2 (2.6)	2 (2.5)
回転性めまい	n (%)	0	0	0	2 (2.6)	2 (2.5)
耳痛	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
聴力低下	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
耳鳴	n (%)	0	0	1 (2.6)	0	0
免疫系障害	n (%)	1 (1.3)	0	1 (2.6)	3 (3.9)	3 (3.8)
免疫グロブリン療法アレルギー	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
季節性アレルギー	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
植皮片拒絶反応	n (%)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan + Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	EculizumabGroup [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80)	(N=41)	(N=39)	(N=77)	(N=80)
節足動物咬傷アレルギー	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	n (%)	0	0	1 (2.6)	0	0

Treatment-emergent adverse events are AEs that started or increased in severity on or after the first Pegcetacoplan dose of the Run-in Period and within 30 days after the lastPegcetacoplan dose of the study.
If a subject has multiple occurrences of a TEAE, the subject is presented only once in the subject count. The total unique events is a count of unique preferred terms.Unlikely related and not related AEs are classified as Unrelated AEs. All other AEs are classified as Related AEs.
Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA Version 23.0.
[1] The Pegcetacoplan + Eculizumab column includes TEAEs that started during the Run-in period or the Open-label Run-in period.
[2] The Pegcetacoplan column only includes TEAEs that started during Pegcetacoplan monotherapy in the Randomized Controlled Period. The Eculizumab Group column only includes TEAEs that started during eculizumab monotherapy in the Randomized Controlled Period.
[3] The Total OLP Pegcetacoplan Group column includes TEAEs that started during Pegcetacoplan monotherapy in the Open-label Period or within 30 days after the last Pegcetacoplan dose. TheTEAEs of Subjects [redacted], who received eculizumab concomitantly with Pegcetacoplan during the lastweeks of the Open-label Period, are also counted in this column.
Program: t-14-3-1-2-4.sas Output: t-14-3-1-2-4.rtf Run: 15JAN2021 18:45 Data Base Lock Date: [redacted]
Source: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.3.1.2.4

付録 表 2.7.6.9-7　各治験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）

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan+ Eculizumab [1]		Pegcetacoplan Group [2]	Eculizumab Group [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80) Related to Pegcetacoplan	(N=80) Related to Eculizumab	(N=41) Related to Pegcetacoplan	(N=39) Related to Eculizumab	(N=77) Related to Pegcetacoplan	(N=80) Related to Pegcetacoplan
Any Drug-related TEAEs	n (%)	46 (57.5)	4 (5.0)	14 (34.1)	7 (17.9)	34 (44.2)	39 (48.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	n (%)	40 (50.0)	0	11 (26.8)	2 (5.1)	20 (26.0)	26 (32.5)
注射部位紅斑	n (%)	25 (31.3)	0	6 (14.6)	0	9 (11.7)	12 (15.0)
注射部位硬結	n (%)	5 (6.3)	0	3 (7.3)	0	5 (6.5)	5 (6.3)
注射部位そう痒感	n (%)	10 (12.5)	0	1 (2.4)	0	4 (5.2)	5 (6.3)
注射部位反応	n (%)	8 (10.0)	0	4 (9.8)	0	2 (2.6)	5 (6.3)
注射部位腫脹	n (%)	10 (12.5)	0	4 (9.8)	0	1 (1.3)	5 (6.3)
注射部位疼痛	n (%)	4 (5.0)	0	1 (2.4)	0	3 (3.9)	3 (3.8)
発熱	n (%)	2 (2.5)	0	0	0	3 (3.9)	3 (3.8)
注入部位紅斑	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
注射部位内出血	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan+ Eculizumab [1]		Pegcetacoplan Group [2]	Eculizumab Group [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80) Related to Pegcetacoplan	(N=80) Related to Eculizumab	(N=41) Related to Pegcetacoplan	(N=39) Related to Eculizumab	(N=77) Related to Pegcetacoplan	(N=80) Related to Pegcetacoplan
注射部位血腫	n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
注射部位出血	n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
倦怠感	n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
浮腫	n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
投与部位変色	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0	0
無力症	n (%)	0	0	0	1 (2.6)	0	0
胸部不快感	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0	0
胸痛	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0	0
悪寒	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0	0
疲労	n (%)	2 (2.5)	0	0	1 (2.6)	0	0
注入部位反応	n (%)	2 (2.5)	0	0	0	0	0
注射部位変色	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0	0

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan+ Eculizumab [1]		Pegcetacoplan Group c	Eculizumab Group [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80) Related to Pegcetacoplan	(N=80) Related to Eculizumab	(N=41) Related to Pegcetacoplan	(N=39) Related to Eculizumab	(N=77) Related to Pegcetacoplan	(N=80) Related to Pegcetacoplan
注射部位腫瘤	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0	0
注射部位発疹	n (%)	2 (2.5)	0	0	0	0	0
疼痛	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	n (%)	2 (2.5)	1 (1.3)	2 (4.9)	4 (10.3)	6 (7.8)	8 (10.0)
溶血	n (%)	0	0	2 (4.9)	3 (7.7)	1 (1.3)	3 (3.8)
血小板減少症	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	2 (2.6)	2 (2.5)
溶血性貧血	n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
リンパ球減少症	n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
好中球減少症	n (%)	2 (2.5)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
貧血	n (%)	0	0	0	1 (2.6)	0	0
白血球減少症	n (%)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan+ Eculizumab [1]	Pegcetacoplan Group [2]	Eculizumab Group [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80) Related to Pegcetacoplan	(N=80) Related to Eculizumab	(N=41) Related to Pegcetacoplan	(N=39) Related to Eculizumab	(N=77) Related to Pegcetacoplan	(N=80) Related to Pegcetacoplan
胃腸障害	n (%)	8 (10.0)	0	1 (2.4)	1 (2.6)	7 (9.1)	8 (10.0)
下痢	n (%)	3 (3.8)	0	1 (2.4)	0	2 (2.6)	3 (3.8)
腹部膨満	n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
腹痛	n (%)	0	0	0	1 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)
便秘	n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
鼓腸	n (%)	2 (2.5)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
胃食道逆流性疾患	n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
腸管虚血	n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
膵炎	n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
嘔吐	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
上腹部痛	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0	0
歯肉紅斑	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0	0

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan+ Eculizumab [1]		Pegcetacoplan Group [2]	Eculizumab Group [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80) Related to Pegcetacoplan	(N=80) Related to Eculizumab	(N=41) Related to Pegcetacoplan	(N=39) Related to Eculizumab	(N=77) Related to Pegcetacoplan	(N=80) Related to Pegcetacoplan
歯肉そう痒症	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0	0
悪心	n (%)	4 (5.0)	0	0	0	0	0
口の錯感覚	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0	0
神経系障害	n (%)	7 (8.8)	0	2 (4.9)	1 (2.6)	5 (6.5)	7 (8.8)
頭痛	n (%)	4 (5.0)	0	0	1 (2.6)	4 (5.2)	4 (5.0)
顔面麻痺	n (%)	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
頭部不快感	n (%)	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
末梢性感覚ニューロパチー	n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
浮動性めまい	n (%)	2 (2.5)	0	0	0	0	0
傾眠	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	n (%)	2 (2.5)	1 (1.3)	1 (2.4)	1 (2.6)	5 (6.5)	6 (7.5)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan+ Eculizumab [1]		Pegcetacoplan Group [2]	Eculizumab Group [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80) Related to Pegcetacoplan	(N=80) Related to Eculizumab	(N=41) Related to Pegcetacoplan	(N=39) Related to Eculizumab	(N=77) Related to Pegcetacoplan	(N=80) Related to Pegcetacoplan
上咽頭炎	n (%)	0	1 (1.3)	1 (2.4)	0	1 (1.3)	2 (2.5)
尿路感染	n (%)	0	0	0	0	2 (2.6)	2 (2.5)
胆道性敗血症	n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
子宮頚管炎	n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
口腔感染	n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
肺炎	n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
口腔ヘルペス	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0	0
敗血症	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	n (%)	0	0	0	1 (2.6)	0	0
臨床検査	n (%)	7 (8.8)	2 (2.5)	2 (4.9)	0	4 (5.2)	6 (7.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	n (%)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	2 (2.6)	2 (2.5)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan+ Eculizumab [1]		Pegcetacoplan Group [2]	Eculizumab Group [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80) Related to Pegcetacoplan	(N=80) Related to Eculizumab	(N=41) Related to Pegcetacoplan	(N=39) Related to Eculizumab	(N=77) Related to Pegcetacoplan	(N=80) Related to Pegcetacoplan
抱合ビリルビン増加	n (%)	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
血中リン減少	n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
血小板数減少	n (%)	2 (2.5)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
血清フェリチン増加	n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
体重増加	n (%)	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
補体成分Ｃ３増加	n (%)	2 (2.5)	0	0	0	0	0
国際標準比増加	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0	0
体重減少	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	n (%)	1 (1.3)	2 (2.5)	1 (2.4)	2 (5.1)	3 (3.9)	4 (5.0)
関節障害	n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan+ Eculizumab [1]		Pegcetacoplan Group [2]	Eculizumab Group [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80) Related to Pegcetacoplan	(N=80) Related to Eculizumab	(N=41) Related to Pegcetacoplan	(N=39) Related to Eculizumab	(N=77) Related to Pegcetacoplan	(N=80) Related to Pegcetacoplan
筋肉痛	n (%)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
頚部痛	n (%)	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
四肢痛	n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
背部痛	n (%)	0	0	0	2 (5.1)	0	0
顎痛	n (%)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	n (%)	3 (3.8)	0	2 (4.9)	0	2 (2.6)	4 (5.0)
紅斑	n (%)	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
機械性蕁麻疹	n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
色素沈着障害	n (%)	0	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
そう痒症	n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
多汗症	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0	0

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan+ Eculizumab [1]		Pegcetacoplan Group [2]	Eculizumab Group [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80) Related to Pegcetacoplan	(N=80) Related to Eculizumab	(N=41) Related to Pegcetacoplan	(N=39) Related to Eculizumab	(N=77) Related to Pegcetacoplan	(N=80) Related to Pegcetacoplan
斑状丘疹状皮疹	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	n (%)	0	0	1 (2.4)	1 (2.6)	3 (3.9)	3 (3.8)
高ビリルビン血症	n (%)	0	0	1 (2.4)	1 (2.6)	3 (3.9)	3 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	n (%)	0	0	0	0	3 (3.9)	3 (3.8)
急性呼吸不全	n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
しゃっくり	n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
過敏性肺臓炎	n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
肺腫瘤	n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
血管障害	n (%)	0	0	1 (2.4)	0	1 (1.3)	2 (2.5)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan+ Eculizumab [1]		Pegcetacoplan Group [2]	Eculizumab Group [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80) Related to Pegcetacoplan	(N=80) Related to Eculizumab	(N=41) Related to Pegcetacoplan	(N=39) Related to Eculizumab	(N=77) Related to Pegcetacoplan	(N=80) Related to Pegcetacoplan
高血圧	n (%)	0	0	1 (2.4)	0	1 (1.3)	2 (2.5)
耳および迷路障害	n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
耳不快感	n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
回転性めまい	n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
挫傷	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
代謝および栄養障害	n (%)	1 (1.3)	0	1 (2.4)	0	1 (1.3)	1 (1.3)
高カルシウム血症	n (%)	1 (1.3)	0	1 (2.4)	0	1 (1.3)	1 (1.3)

Actual OLP Treatment		Pegcetacoplan+ Eculizumab [1]		Pegcetacoplan Group [2]	Eculizumab Group [2]	Total OLP Pegcetacoplan Group [3]	Overall Pegcetacoplan Monotherapy (RCP+OLP)
System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	(N=80) Related to Pegcetacoplan	(N=80) Related to Eculizumab	(N=41) Related to Pegcetacoplan	(N=39) Related to Eculizumab	(N=77) Related to Pegcetacoplan	(N=80) Related to Pegcetacoplan
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	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
皮膚乳頭腫	n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
精神障害	n (%)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
落ち着きのなさ	n (%)	1 (1.3)	0	1 (2.4)	0	0	1 (1.3)
睡眠障害	n (%)	0	1 (1.3)	0	0	0	0
眼障害	n (%)	2 (2.5)	0	0	0	0	0
眼充血	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0	0
視力障害	n (%)	1 (1.3)	0	0	0	0	0

Treatment-emergent adverse events are AEs that started or increased in severity on or after the first Pegcetacoplan dose of the Run-in Period and within 30 days after the lastPegcetacoplan dose of the study.
If a subject has multiple occurrences of a TEAE, the subject is presented only once in the subject count. The total unique events is a count of unique preferred terms. Unlikely related and not related AEs are classified as Unrelated AEs. All other AEs are classified as Related AEs.
Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA Version 23.0.
[1] The Pegcetacoplan + Eculizumab column includes TEAEs that started during the Run-in period or the Open-label Run-in period.
[2] The Pegcetacoplan column only includes TEAEs that started during Pegcetacoplan monotherapy in the Randomized Controlled Period. The Eculizumab Group column only includes TEAEs that started during eculizumab monotherapy in the Randomized Controlled Period.

[3]The Total OLP Pegcetacoplan Group column includes TEAEs that started during Pegcetacoplan monotherapy in the Open-label Period or within 30 days after the last Pegcetacoplan dose. TheTEAEs of Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] and [redacted], who received eculizumab concomitantly with Pegcetacoplan during the lastweeks of the Open-label Period, are also counted in this column.
Program: t-14-3-1-4-4.sas Output: t-14-3-1-4-4.rtf Run: 15JAN2021 18:45 Data Base Lock Date: [redacted]
Source: M5.3.5.1.1-2 APL2-302 48-week CSR Table 14.3.1.4.4

死亡及び重篤な有害事象の叙述

Subject ID	SAE Resulting in Death	Nonfatal SAE	Discontinuation due to TEAE	Selected TEAE
[redacted]		X	X	
[redacted]		X		X
[redacted]		X	X	X
[redacted]		X		
[redacted]		X		
[redacted]		X		
[redacted]		X		
[redacted]		X	X	
[redacted]		X		
[redacted]		X		
[redacted]		X		X
[redacted]		X		X
[redacted]		X		
[redacted]		X	X	X
[redacted]		X		
[redacted]		X		X
[redacted]		X	X	X
[redacted]		X		X
[redacted]		X		
[redacted]		X		X
[redacted]		X		X
[redacted]		X	X	X
[redacted]	X		X	X
[redacted]		X		X
[redacted]		X		X
[redacted]		X		X
[redacted]		X		
[redacted]		X	X	X
[redacted]		X	X	X
[redacted]		X		X
[redacted]		X		X

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-302 Subject ID: [redacted] Treatment group: Pegcetacoplan Protocol-specified treatment: Run-in period: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks Randomized controlled period: Pegcetacoplan monotherapy for 16 weeks Open-label period: Pegcetacoplan monotherapy for 32 weeks	
Serious adverse event verbatim [MedDRA Preferred Term]	汎血球減少症（汎血球減少症）、血球減少症（血球減少症）、腹痛（腹痛）、鼻出血（鼻出血）
Dose at serious adverse event onset (frequency):	Pegcetacoplan 1080 mg SC twice weekly
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/female/white/Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	17年前* (day and year not reported)
RI date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	09 Jul 20[redacted] (–28)
RI date of first dose of eculizumab (Study Day):	14 Jul 同年* (–23)
RI date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	06 Aug 同年* (1)
RI date of last dose of eculizumab (Study Day):	26 Jul 同年* (–11)
RCP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	09 Aug 同年* (4)
RCP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	29 Nov 同年* (116)
RCP date of study completion (Study Day):	29 Nov 同年* (116)
OLP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	03 Dec 同年* (120)
OLP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	07 Mar 翌年* (214)
OLP date of study completion (Study Day):	Discontinued on 19 Mar 翌年* (226)

Abbreviations: ID = identifier; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLP = open-label period; RCP = randomized controlled period; RI = run-in period; SC = subcutaneously.

SAE/AE Preferred Term/verbatim term	Start date (Study day)	End date (Study day)	Severity	Relationship to pegcetacoplan/ eculizumab/ infusion	Outcome	Selected TEAE Y/N	SAE Y/N
汎血球減少症／汎血球減少症	02 Jul 同年* (–35)	14 Mar 翌年* (221)	Severe	Not related/not related/unlikely related	Recovered/ resolved	N	Y
血球減少症／血球減少症[a]	10 Mar 翌年* (217)	14 Mar 翌年* (221)	Moderate	Unlikely related/unlikely related/unlikely related	Recovered/ resolved	N	Y

SAE/AE Preferred Term/verbatim term	Start date (Study day)	End date (Study day)	Severity	Relationship to pegcetacoplan/ eculizumab/ infusion	Outcome	Selected TEAE Y/N	SAE Y/N
腹痛／腹痛 [a]	10 Mar 翌年* (217)	14 Mar 翌年* (221)	Moderate	Unlikely related/unlikely related/unlikely related	Recovered/ resolved	N	Y
鼻出血／鼻出血 [a]	10 Mar 翌年* (217)	14 Mar 翌年* (221)	Moderate	Unlikely related/unlikely related/unlikely related	Recovered/ resolved	N	Y

Abbreviations: AE = adverse event; N = no; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event; Y = yes.
a) Event occurred during the follow-up period.

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2日（Day −35）に重度の汎血球減少症（報告事象名：汎血球減少症）、 翌年* 3月10日（Day 217）に中等度の血球減少症（報告事象名：血球減少症）、中等度の腹痛（報告事象名：腹痛）及び中等度の鼻出血（報告事象名：鼻出血）の重篤な有害事象を発現し、入院を要した。重篤な有害事象の汎血球減少症により試験中止に至った。

関連する病歴として、閉経後（19[redacted]年）、再生不良性貧血（20[redacted]年）、骨髄異形成症候群（低 Grade の骨髄異形成症候群病変、20[redacted]年）、狭心症（20[redacted]年）、ビタミン B 群欠乏（20[redacted]年）、慢性腎臓病（ステージ 4、20[redacted]年）、心房細動（発作性心房細動、20[redacted]年）、動悸（20[redacted]年）、ヘモクロマトーシス（20[redacted]年）、高脂血症（20[redacted]年）、ヘモグロビン尿（溶血性ヘモグロビン尿、20[redacted]年）、慢性閉塞性肺疾患（20[redacted]年）、無顆粒球症（20[redacted]年）、胃腸出血（20[redacted]年）、呼吸困難（20[redacted]年）及び皮膚癌（20[redacted]年）があった。関連する併用薬は、エクリズマブ（Soliris）、metoprolol tartrate、epoetin alfa（Procrit）、葉酸、肺炎球菌多糖類ワクチン（Polysach 23V）、及び polyethylene glycol（Macrogol 3350）であった。

同年* 7月9日（Day −28）、被験者はペグセタコプラン 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。

同日（ 同年* 7月9日）、臨床検査の結果、赤血球数 2.4×10^{12} cells/L（基準値範囲：3.9～5.4×10^{12} cells/L）で低値、ヘマトクリット値 0.24 L/L（基準値範囲：0.35～0.45 L/L）で低値、ヘモグロビン値 7.7 g/dL（基準値範囲：12～16 g/dL）で低値、白血球数 2.4×10^9 cells/L（基準値範囲：3.5～11×10^9 cells/L）で低値、リンパ球数 0.82×10^9 cells/L（基準値範囲：1～5×10^9 cells/L）で低値、血小板数 62×10^9 cells/L（基準値範囲：140～400×10^9 cells/L）で低値、好塩基球数、好酸球数、単球数、好中球数、及び網状赤血球数は正常であった。8月6日（Day 1）、本被験者はペグセタコプラン 1080 mg の週2回の皮下投与に無作為に割り付けられた。

同日（ 同年・ 8 月 6 日）、被験者のヘモグロビン値は 9.3 g/dL（基準値範囲不明）、血小板数は 41×10^9 cells/L（基準値範囲：140～400×10^9 cells/L）で低値であった。被験者は、無作為化投与期間の 8 月 9 日（Day 4）にペグセタコプランの投与を開始し、11 月 29 日（Day 116）に無作為化投与期間のペグセタコプランの最終投与を受けた。被験者はその後、12 月 3 日（Day 120）に非盲検投与期間に移行し、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回の皮下投与を継続した。

重篤な有害事象の汎血球減少症発現時、被験者は治験薬の投与を受けていなかった。血球減少症、腹痛及び鼻出血発現前のペグセタコプランの最終投与日は 翌年・ 3 月 7 日（Day 214）であった。

汎血球減少症： 同年・ **7 月 2 日～** 翌年・ **3 月 14 日**（Day −35～Day 221）
血球減少症、腹痛、鼻出血： 翌年・ **3 月 10 日～3 月 14 日**（Day 217～Day 221）

翌年・ 3 月 10 日（Day 217）、被験者は 3 日間の全身脱力及び鼻出血（断続的）を呈して緊急治療室を受診した。また、被験者は長年（正確な年数は報告されていない）の持続的な腹痛を訴えており、胃腸出血の病歴によるものであった可能性が高い。胸痛、息切れ、直腸出血は訴えなかった。3 月 10 日（Day 217）に鼻出血を訴えたが、悪心や嘔吐はみられなかった。バイタルサインは安定しており、ヘモグロビン値は 5.7（単位及び基準値範囲不明、血小板は 4（単位不明）、体温は 98.1°F で発熱なし、心拍数は 92（単位及び基準範囲不明）、血圧は 128/60（単位及び基準値範囲不明）、酸素飽和度は 94%であった。診察時に軽度の下腹部圧痛が認められたが、腹部はそれ以外柔らかかった。肝臓及び脾臓は触知せず、チアノーゼ、ばち状指、浮腫やふくらはぎの圧痛は認められなかった。被験者は、腹痛、疲労、倦怠及び鼻出血にて入院した。緊急治療として、濃厚赤血球と血小板各 5 単位を輸血した。

同日（ 翌年・ 3 月 10 日）、被験者は緊急治療室で腹部及び骨盤の非造影コンピュータ断層撮影（CT）を受け、両側の腎臓及び尿管結石は陰性で、水腎症の所見は認められなかった。スキャンの結果、両側の腎臓に軽度の皮質菲薄化が認められ、基礎疾患としての腎疾患及び胆嚢最底部分の胆石症、肺底部の冠動脈石灰化、骨盤下部前の皮下組織の軽度の浮腫が示唆された。

臨床検査値は、赤血球数 1.78（基準値範囲：4.20～5.40）、白血球数 1.9（基準値範囲：4.8～10.8）、血小板数 4（基準値範囲：150～400）、平均赤血球ヘモグロビン値 32.4（基準値範囲：33.0～36.5）、赤血球粒度分布幅 25.2（基準値範囲：11.9～17.7）、好中球絶対数 1.1（基準値範囲：1.8～7.2）、リンパ球絶対数 0.7（基準値範囲：1.1～4.2）、ヘモグロビン値 5.7（基準値範囲：12.0～16.0）、ヘマトクリット値 17.6（基準値範囲：37.0～47.0）、国際標準比（INR）1.2（基準値範囲：3.5 以下）、プロトロンビン時間検査結果 15.2（基準値範囲：11.5～14.9）、部分トロンボプラスチン時間 92.6（基準値範囲：22.4～38.6）、総タンパク値 6.1（基準値範囲：6.7～8.2）、血中尿素窒素値 27（基準値範囲：6～25）、血中クレアチニン 1.13（基準値範囲：0.44～1.03）、アルブミン値 3.6（基準値範囲：3.4～5.5）、AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）値 50（基準値範囲：10～42）、ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）値 74（基準値範囲：

10～60)、乳酸値 1.3（基準値範囲：0.5～2.0)、血糖値 131（基準値範囲：68～99)、ALP（アルカリホスファターゼ）値 175（基準値範囲：42～121）であった。単位は示されなかった。

同日（ 翌年* 3 月 10 日)、被験者は血球減少症、腹痛及び鼻出血の重篤な有害事象と診断され、重症度はいずれも中等度であった。3 月 11 日（Day 218)、白血球数は 1.4、赤血球数は 2.66、ヘモグロビン値は 8.2、赤血球粒度分布幅は 21.9、ヘマトクリット値は 24.6、血小板数は 27、単球百分率は 12.7（基準値範囲：4.2～12.4)、好中球絶対数は 0.8、リンパ球絶対数は 0.5、プロトロンビン時間検査は 16.0、INR は 1.3、活性化部分トロンボプラスチン時間は 98.8 であった。単位は示されなかった。脳 CT により、軽度のびまん性脳容量減少、小血管虚血性疾患の慢性続発症、及び急性両側蝶形骨洞炎を示唆する所見が認められた。同日（3 月 11 日)、血球減少症、腹痛及び鼻出血の重篤な有害事象のために、ペグセタコプランの投与を中断し、腹痛に対して paracetamol（Tylenol)、ondansetron、famotidine による治療を開始した。

翌年* 3 月 13 日（Day 220）にエクリズマブ 900 mg が静脈内投与され、被験者は 3 月 14 日（Day 221）に退院した。非盲検投与期間中の評価では、被験者の赤血球数は 2.12×10^{12}～2.56×10^{12} cells/L（基準値範囲：3.9～5.4×10^{12} cells/L）で低値、ヘマトクリット値は 0.22～0.27 L/L（基準値範囲：0.35～0.45 L/L）で低値、ヘモグロビン値は 7.2～8.9 g/dL（基準値範囲：12～16 g/dL 及び 12.4～16.9 g/dL）で低値、白血球数は 1.4～2×10^{9} cells/L（基準値範囲：3.5～11×10^{9} cells/L）で低値、リンパ球数は 0.4～0.8×10^{9} cells/L（基準値範囲：1～5×10^{9} cells/L）で低値、血小板数は 5～17×10^{9} cells/L（基準値範囲：150～400×10^{9} cells/L）で低値、好中球数は 0.8～1.08×10^{9} cells/L（1～8×10^{9} cells/L）で低値から基準値範囲まで変動があり、好塩基球数、好酸球数、単球数、網状赤血球数は基準値範囲であった。

重篤な有害事象の汎血球減少症、血球減少症、腹痛及び鼻出血は、 翌年* 3 月 14 日（Day 221）に回復したと判断された。同日、paracetamol、ondansetron、及び famotidine による治療を中止し、macrogol による予防治療を開始した。

中断されたペグセタコプランの投与は再開されず、その後、医師の判断により被験者へのペグセタコプランの投与は中止され（被験者がその後の血液検査を拒否したため)、最終投与日は翌年* 3 月 7 日（Day 214）となった。3 月 19 日（Day 226)、重篤な有害事象の汎血球減少症により被験者は試験を中止した。

治験責任医師は、汎血球減少症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)」と評価し、血球減少症、腹痛及び鼻出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（unlikely related)」と評価した。

治験依頼者は、重篤な有害事象の汎血球減少症、血球減少症、腹痛及び鼻出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 Protocol-specified treatment: Run-in period: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks Randomized controlled period: Pegcetacoplan monotherapy for 16 weeks Open-label period: Pegcetacoplan monotherapy for 32 weeks	
Serious adverse event/AE verbatim [MedDRA Preferred Term]	ブレイクスルー溶血（溶血） 溶血（溶血）
Dose and frequency at serious adverse event/AE onset:	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/female/white/not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	01 Jan 24年前*
RI date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	08 Feb 20[redacted] (–28)
RI date of first dose of eculizumab (Study Day):	08 Feb 同年* (–28)
RI date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	08 Mar 同年* (1)
RI date of last dose of eculizumab (Study Day):	08 Mar 同年* (1)
RCP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	11 Mar 同年* (4)
RCP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	30 Jun 同年* (115)
RCP date of completion (Study Day):	30 Jun 同年* (115)
OLP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	25 Dec 同年* (293)
OLP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	07 Feb 翌年* (337)
OLP date of completion (Study Day):	07 Feb 翌年* (337)

Abbreviations: AE = adverse event; ID = identifier; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLP = open-label period; RCP = randomized controlled period; RI = run-in period.

SAE/AE Preferred Term/ verbatim term	Start date (Study Day)	End date (Study Day)	Severity	Relationship to pegcetacoplan/ eculizumab/ infusion	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/not related/not related	Recovered/ resolved	Y	Y

SAE/AE Preferred Term/ verbatim term	Start date (Study Day)	End date (Study Day)	Severity	Relationship to pegcetacoplan/ eculizumab/ infusion	Outcome	Selected TEAE Y/N	SAE Y/N
溶血／溶血	29 Oct 同年* (236)	Ongoing	Moderate	Not related/Not applicable/Not related	Not recovered/ not resolved	Y	N

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*　6 月 21 日（Day 106）に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、10 月 29 日（Day 236）に中等度の溶血（報告事象名：溶血）を発現したが本事象は重篤ではなかった。

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（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 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（Day 1）、被験者はペグセタコプラン群に無作為に割り付けられた。

溶血（ブレイクスルー溶血）：　同年*　6 月 21 日～7 月 25 日（Day 106～Day 140）

同年*　4 月 29 日（Day 53）、被験者は中等度の股関節唇損傷を発現し、治験責任医師は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。被験者は、4 月 26 日（Day 50）及び 4 月 29 日（Day 53）に定期的に予定されていたペグセタコプラン投与を受けた。6 月 8 日（Day 93）、本事象は回復した。本事象によるペグセタコプランの投与変更はなかった。

同年*　6 月 15 日（Day 100）、中等度の血尿が認められた。　同年*　6 月 17 日（Day 102）、被験者はペグセタコプラン投与を受け、血尿は消失と報告された。

被験者は、6 月 19 日（Day 104）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。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（基準値範囲：113～226 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（Day 103）頃、ブレイクスルー溶血の要因と考えられる上気道感染が認められた。

同年*　6 月 19 日（Day 104）、溶血による中等度の上腹部痛が認められた。

同年*　6 月 20 日（Day 105）、被験者は 6 月 19 日（Day 104）からの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（Day 106）、腹痛の事象は消失したと報告された。治験実施医療機関の臨床検査結果から、LDH が 3000 U/L 超（基準値範囲不明）、ビリルビンが 2.6（基準値範囲不明）であることが明らかになった。被験者は入院し、Zosyn（piperacillin／tazobactam）3.375 g の投与が開始された。入院期間中に投与した薬剤は、静注塩化ナトリウム（NaCl 0.9%）、マルチビタミン剤、phenazopyridine、norethindrone- estradiol-iron、diphenhydramine、famotidine、hydromorphone、ondansetron、Ambien（zolpidem）、Lomotil（diphenoxylate-atropine）、loperamide、及びヘパリンであった。

同年*　6 月 22 日（Day 107）、被験者のヘモグロビン値は 6 g/dL（基準値範囲不明）で発熱は認められなかった。濃厚赤血球 2 単位を輸血した。

同年*　6 月 23 日（Day 108）、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（単位及び基準値範囲不明）、ビリルビン値は 4.7（単位不明）であった。基準値範囲は示されなかった。呼吸器感染ウイルス検出キットによる検査の結果、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。濃厚赤血球をさらに 3 単位輸血し、ペグセタコプランを投与した。

同年*　6 月 24 日（Day 109）、臨床検査の結果は、LDH 値 2892 U/L、ヘモグロビン値 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。基準値範囲は示されなかった。Zosyn の投与も中止された。

同年*　6 月 25 日（Day 110）、臨床検査の結果、LDH 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。基準値範囲は示されなかった。LDH 値は、7 月 3 日（Day 118）に 652 U/L、7 月 12 日（Day 127）に 352 U/L であった。その後、腹痛及び血尿は認められなかったため、7 月 25 日（Day 140）に溶血は回復したと判断され、被験者は退院した。7 月 26 日、LDH 値は 175 U/L であった。

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。

溶血（溶血）：　同年•　10 月 29 日（Day 236）、持続中

同年•　10 月 29 日（Day 236）、中等度の溶血の有害事象が発現した。本事象発現前のペグセタコプランの最終投与日は 10 月 25 日（Day 232）であった。前回の溶血事象のためにペグセタコプランの用量は 3 日毎に増量したが、8 月から 10 月末にかけてもとの 1080 mg の週 2 回に減量したため、本溶血発現時の投与量は低用量であった。さらに、10 月 15 日～10 月 23 日（Day 222～Day 230）にウイルス性胃腸炎の有害事象も発現した。9 月 20 日（Day 197）のヘモグロビン値は 11.7 g/dL、10 月 31 日（Day 238）のヘモグロビン値は 10.4 g/dL（基準値範囲：12～16 g/dL）であった。　同年•　10 月 31 日（Day 238）の LDH 値は 2203 であった。両日とも網状赤血球値は 130×10^9 cells/L（基準値範囲：$30\sim120\times10^9$ cells/L）であった。11 月 15 日の LDH 値は 354 U/L であった。

ヘモグロビン値は、　同年•　12 月 13 日（Day 281）及び　翌年•　2 月 7 日（Day 337）に 10.9 g/dL であった。　翌年•　1 月 10 日（Day 309）、網状赤血球値は再び上昇し 140×10^9 cells/L であった。LDH 値は、Day 281 が 804 U/L、Day 337 が 600 U/L であった。

翌年•　1 月 16 日（Day 315）、被験者は中等度の股関節唇損傷を発現し、治験責任医師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。本事象によるペグセタコプランの投与変更はなかった。本事象は未回復であった。

溶血の事象によりペグセタコプランの用量を増量した。溶血は未消失であった。

治験責任医師は、溶血とペグセタコプランの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。

翌年•　2 月 7 日（Day 337）、被験者は非盲検投与期間を終了し、同日に治験薬の最終投与を受け、長期継続試験に組み入れられた。

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-302 Subject ID: [redacted] Treatment group: Pegcetacoplan Study medication: Run-in period: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks Randomized controlled period: Pegcetacoplan monotherapy for 7 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)
RI date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	12 Nov 20[redacted] (–28)
RI date of first dose of eculizumab (Study Day):	19 Nov 翌年* (–21)
RI date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	10 Dec 同年* (1)
RI date of last dose of eculizumab (Study Day):	04 Dec 同年* (–6)
RCP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	13 Dec 同年* (4)
RCP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	25 Jan 翌年* (47)
RCP date of study completion (Study Day):	Discontinuation 16 Apr 翌年* (128)

Abbreviations: ID = identifier; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; RCP = randomized controlled period; RI = run-in period.

SAE/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）、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）、AST 値は 89 U/L（高値）、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。

翌年*　3 月 5 日（Day 86）及び　翌年*　4 月 16 日（Day 128）に追跡調査で 2 回来院した。Day 86、ヘモグロビン値は 7.4 g/dL であった。Day 128、ヘモグロビン値は 9 g/dL、LDH 値は 239 U/L であった。

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-302 Subject ID: [redacted] Treatment group: Pegcetacoplan Study medication: Run-in period: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks Randomized controlled period: Pegcetacoplan monotherapy for 16 weeks Open-label period: Pegcetacoplan monotherapy for 32 weeks	
Serious adverse event verbatim [MedDRA Preferred Term]	ベル麻痺（顔面麻痺）
Dose at serious adverse event onset (frequency):	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*
RI date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	19 Jun 20[redacted] (–28)
RI date of first dose of eculizumab (Study Day):	25 Jun 同年* (–22)
RI date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	17 Jul 同年* (1)
RI date of last dose of eculizumab (Study Day):	09 Jul 同年* (–8)
RCP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	20 Jul 同年* (4)
RCP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	09 Nov 同年* (116)
RCP date of study completion (Study Day):	09 Nov 同年* (116)
OLP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	13 Nov 同年* (120)
OLP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	27 Jun 翌年* (347)
OLP date of study completion (Study Day):	07 Jul 翌年* (357)

Abbreviations: ID = identifier; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLP = open-label period; RCP = randomized controlled period; RI = run-in period.

SAE/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 toeculizumab	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。磁気共鳴画像（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 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「関連あり（possibly related）」と判断した。

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-302 Subject ID: [redacted] Treatment group: Eculizumab during the randomized control period; switched to pegcetacoplan during the open-label period Study medication: Run-in period: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks Randomized control period: Eculizumab monotherapy for 16 weeks Open-label period: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks followed by pegcetacoplan monotherapy for 28 weeks	
Serious adverse event verbatim [MedDRA Preferred Term]	急性溶血性貧血（溶血性貧血）
Dose at serious adverse event onset (frequency):	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)
RI date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	18 Jun 20[redacted] (–28)
RI date of first dose of eculizumab (Study Day):	28 Jun 同年* (–18)
RI date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	16 Jul 同年* (1)
RI date of last dose of eculizumab (Study Day):	12 Jul 同年* (–4)
RCP date of first dose of eculizumab (Study Day):	26 Jul 同年* (11)
RCP date of last dose of eculizumab (Study Day):	01 Nov 同年* (109)
RCP date of study completion (Study Day):	01 Nov 同年* (109)
OLP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	12 Nov 同年* (120)
OLP date of first dose of eculizumab (Study Day):	15 Nov 同年* (123)
OLP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	16 Jun 翌年* (337)
OLP date of last dose of eculizumab (Study Day):	27 Nov 同年* (135)
OLP date of study completion (Study Day):	16 Jun 翌年* (337)

Abbreviations: ID = identifier; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLP = open-label period; RCP = randomized controlled period; RI = run-in period.

SAE/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 12 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 during the randomized control period; switched to pegcetacoplan during the open-label period Study medication: Run-in period: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks Randomized control period: Eculizumab monotherapy for 16 weeks Open-label period: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks followed by pegcetacoplan monotherapy for 28 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)
RI date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	22 Mar 20[redacted] (–27)
RI date of first dose of eculizumab (Study Day):	22 Mar 同年* (–27)
RI date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	18 April 同年* (1)
RI date of last dose of eculizumab (Study Day):	18 April 同年* (1)
RCP date of first dose of eculizumab (Study Day):	02 May 同年* (15)
RCP date of last dose of eculizumab (Study Day):	8 Aug 同年* (113)
RCP date of study completion (Study Day):	8 Aug 同年* (113)
OLP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	15 Aug 同年* (120)
OLP date of first dose of eculizumab (Study Day):	22 Aug 同年* (127)
OLP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	16 Mar 翌年* (334)
OLP date of last dose of eculizumab (Study Day):	05 Sep 同年* (141)
OLP date of study completion (Study Day):	19 Mar 翌年* (337)

Abbreviations: ID = identifier; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLP = open-label period; RCP = randomized controlled period; RI = run-in period.

SAE/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 2 日（Day 15）、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: Pegcetacoplan during the randomized controlled period Protocol-specified treatment: Run-in period: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks Randomized controlled period: Pegcetacoplan for 16 weeks Open-label period: Pegcetacoplan for 32 weeks	
Serious adverse event verbatim [MedDRA Preferred Term]	血小板減少症／血小板減少症
Dose at serious adverse event onset (frequency):	Pegcetacoplan 1080 mg SC twice weekly
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/male/white/not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	23年前* (month and day not reported)
RI date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	15 Mar 20[redacted] (–28)
RI date of first dose of eculizumab (Study Day):	15 Mar 同年* (–28)
RI date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	12 Apr 同年* (1)
RI date of last dose of eculizumab (Study Day):	29 Mar 同年* (–14)
RCP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	16 Apr 同年* (5)
RCP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	02 Aug 同年* (113)
RCP date of study completion (Study Day):	02 Aug 同年* (113)
OLP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	06 Aug 同年* (117)
OLP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	10 Mar 翌年* (334)
OLP date of study completion/discontinuation (Study Day):	13 Mar 翌年* (337)

Abbreviations: ID = identifier; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLP = open-label period; RCP = randomized controlled period; RI = run-in period; SC = subcutaneously.

SAE/AE Preferred Term/verbatim term	Start date (Study day)	End date (Study day)	Severity	Relationship to pegcetacoplan/ eculizumab/ infusion	Outcome	Selected TEAE Y/N	SAE Y/N
血小板減少症／血小板減少症	17 Jan 翌年* (281)	Ongoing	Severe	Not related/not applicable/not related	Not recovered/ not 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。

翌年*　1 月 17 日（Day 281）、重度の血小板減少症（報告事象名：血小板減少症）の重篤な有害事象を発現した。

関連する病歴として、汎血球減少症（19[redacted]年）があった。関連する併用薬は、cyanocobalamin、Fefol、アスパラギン酸マグネシウム二水和物であった。

同年*　4 月 12 日（Day 1）、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回の皮下投与に無作為に割り付けられた。8 月 9 日（Day 120）、ヘモグロビン値は 14.4 g/dL（基準値範囲：13.6～18.0 g/dL）であった。

血小板減少症事象発現前のペグセタコプランの最終投与日は　翌年*　1 月 17 日（Day 281）であった。

翌年*　1 月 17 日（Day 281）、血小板数は 11×10^9 cells/L（基準値範囲：140～400×10^9 cells/L）であった。被験者が既に治験実施医療機関を退出していたことから、電話で連絡し、緊急治療室を受診して血小板輸血を受け入院をするよう求めた。1 月 17 日（Day 281）、被験者は入院した。注目すべきことに、患者の血小板数は治験期間を通じて低値で、47～89×10^9 cells/L（基準値範囲：140～400×10^9 cells/L）であった。

翌年*　1 月 17 日（Day 281）及び 1 月 20 日（Day 284）、血小板 1 単位を輸血した。1 月 21 日（Day 285）、被験者は退院した。

被験者は血小板減少症に対して、　翌年*　1 月 18 日～1 月 24 日（Day 282～Day 288）に prednisolone 85 mg、1 月 25 日（Day 289）以降に prednisolone 50 mg（継続中）、2 月 1 日～2 月 7 日（Day 296～Day 302）に prednisolone 25 mg、2 月 8 日～3 月 12 日（Day 303～Day 336）に prednisolone 12.5 mg、3 月 13 日（Day 337）以降 prednisolone 10 mg（継続中）を毎朝服用し、低カリウム血症に対して 1 月 20 日（Day 284）に塩化カリウム 2 錠を必要に応じて服用した。

重篤な有害事象の血小板減少症は持続していた。

血小板減少症の事象によるペグセタコプランの投与変更はなかった。

治験責任医師は、血小板減少症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。

治験依頼者は、血小板減少症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 during the randomized controlled period (RCP); switched to pegcetacoplan during the open-label period (OLP) Protocol-specified treatment: Run-in period: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks RCP: Eculizumab monotherapy for 16 weeks OLP: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks followed by pegcetacoplan monotherapy for 28 weeks	
Serious adverse event verbatim [MedDRA Preferred Term]	回腸閉塞（小腸閉塞） 急性骨髄性白血病（急性骨髄性白血病）
Dose at serious adverse event onset (frequency):	Pegcetacoplan 1080 mg SC twice weekly
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/male/white/not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	03 Sep 4年前*
RI date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	06 Jun 20[redacted] (–28)
RI date of first dose of eculizumab (Study Day):	11 Jun 同年* (–22)
RI date of last dose of eculizumab (Study Day)	24 Jun 同年* (–9)
RI date of last dose of eculizumab (Study Day)	01 Jul 同年* (–2)
RCP date of first dose of eculizumab (Study Day):	04 Jul 同年* (2)
RCP date of dose of pegcetacoplan (Study Day):	04 Jul 同年* (2)
RCP date of last dose of eculizumab (Study Day):	23 Oct 同年* (113)
RCP date of study completion (Study Day):	23 Oct 同年* (113)
OLP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	30 Oct 同年* (120)
OLP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	08 Mar 翌年* (250)
OLP date of study completion (Study Day):	Discontinued on 06 Jun 同年* (340)

Abbreviations: ID = identifier; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLP = open-label period; RCP = randomized controlled period; RI = run-in period; SC = subcutaneously.

SAE/AE Preferred Term/verbatim term	Start date (Study Day)	End date (Study Day)	Severity	Relationship to Pegcetacoplan/ Eculizumab/ infusion	Outcome	Selected TEAE Y/N	SAE Y/N
小腸閉塞／回腸閉塞	05 Mar 翌年* (247)	09 Mar 翌年* (251)	Moderate	Not related/not applicable/not related	Recovered/ resolved	N	Y
急性骨髄性白血病／急性骨髄性白血病	28 May 翌年* (331)	Ongoing	Severe	Not related/not applicable/not related	Not recovered/ not 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 1[redacted] kg、体格指数 [redacted] kg/m^2 であった。入院を要する中等度の小腸閉塞（報告事象名：回腸閉塞）及び重度の急性骨髄性白血病（報告事象名：急性骨髄性白血病）の重篤な有害事象を発現した。急性骨髄性白血病の事象は生命を脅かすものであり、投与中止に至った。

関連する病歴として、高血圧（20[redacted]年）、前立腺癌（20[redacted]年、20[redacted]年）、ステント留置（薬剤溶出性ステント、20[redacted]年）、心筋虚血（20[redacted]年）、膵炎（20[redacted]年）、腎細胞癌（20[redacted]年）、腎摘除（20[redacted]年）、心房細動（20[redacted]年）及び骨髄異形成症候群（20[redacted]年）があった。関連する併用薬は、ジルチアゼム塩酸塩、エクリズマブ、cyanocobalamin、葉酸、rivaroxaban、amoxicillin、doxycycline、furosemide、procaine benzylpenicillin、HIB 結合型ワクチン（TET TOX）、髄膜炎菌 A/C/Y/W 結合型ワクチン（TET TOX）、B 群髄膜炎菌ワクチン RFHBP/NADA/NHBA OMV、肺炎菌結合型ワクチン 13V（CRM197）、及び deferasirox であった。

被験者は、試験組入れ前の 前年* 4 月 30 日から 同年* 5 月 27 日までの 1 年間に、濃厚赤血球の輸血を 27 回受けていた。輸血前のヘモグロビン値は 7.3～9.8 g/dL であった（基準値範囲不明）。

同年* 6 月 6 日（Day −27）、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た。6 月 11 日（Day −22）、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 3 日（Day 1）、被験者は無作為化投与期間にエクリズマブ群に無作為に割り付けられ、7 月 4 日（Day 2）にエクリズマブの初回投与を受けた。

同年* 10 月 23 日（Day 113）、被験者は無作為化投与期間でのエクリズマブの最終投与を受けた。10 月 30 日（Day 120）、非盲検投与期間にペグセタコプランの週 2 回の皮下投与を再開した。治験実施計画書に従い、Visit 12（Week 17）から Visit 14（Week 20）まで、被験者はエクリ

ズマブとペグセタコプランの両方の投与を受ける予定であったが、エクリズマブは投与されなかった。これは治験実施計画書からの重大な逸脱とされた。

回腸閉塞：　翌年*　3 月 5 日～3 月 9 日（Day 247～Day 251）

翌年*　3 月 5 日（Day 247）、被験者は、入院前直近のペグセタコプラン投与を受けた。被験者は、疲労及び LDH 値 799 U/L の有害事象により、　翌年*　1 月 15 日（Day 197）以降、3 日毎にペグセタコプラン 1080 mg の投与を受けていた。

翌年*　3 月 5 日（Day 247）、被験者は腹部膨満及び嘔吐を訴えて救急診療部を受診した。腹部と骨盤の CT より過去の手術からの癒着に続発する遠位小腸閉塞が明らかになり、腹部の X 線写真で宿便が認められた。

被験者は　翌年*　3 月 5 日（Day 247）から 3 月 11 日（Day 253）まで水酸化マグネシウムの投与を受け、3 月 11 日（Day 253、継続中）にセンナを含む coloxyl の投与を受けた。回腸閉塞の事象は 3 月 9 日（Day 251）に消失し、被験者は退院した。

回腸閉塞の事象によるペグセタコプランの投与変更はなかった。

治験責任医師は、回腸閉塞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。

治験依頼者は、回腸閉塞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。

急性骨髄性白血病：　翌年*　5 月 28 日（Day 331）、持続中

翌年*　5 月 28 日（Day 331）、被験者は発熱のため入院した。好中球減少症と診断され、抗生物質の静脈内投与を受けた。被験者は敗血症のスクリーニングを受けたが、結果は報告されなかった。

翌年*　3 月 8 日（Day 250）、被験者は直近のペグセタコプラン投与を受けた。

翌年*　6 月 1 日（Day 335、非盲検投与期間終了［Day 336］の前日）、臨床検査の結果、ヘモグロビン値は 70 g/L（基準値範囲 128～175 g/L）、赤血球数は 2.4×10^{12}/L（基準値範囲 4.2～6.2×10^{12}/L）、ヘマトクリット値は 0.22 L/L（基準値範囲 0.36～0.53 L/L）、白血球数は 0.4×10^{9}/L（基準値範囲 4.0～11.0×10^{9}/L）、血小板数は 30×10^{9}/L（基準値範囲 150～450×10^{9}/L）、及び網状赤血球数は 8×10^{9}/L（基準値範囲 20～80×10^{9}/L）であった。骨髄穿刺及び Trephine 生検を実施したところ、多系列細胞異形成、環状鉄芽球及び芽球の顕著な増加（62%）を伴う中等度の過形成骨髄が認められた。MDS-RS-MLD（骨髄異形成症候群-環状鉄芽球-多系列細胞異形成）の既往歴と併せて、骨髄は骨髄異形成に関連した変化を伴う急性骨髄性白血病への進行と相関することが明らかになった。2～3 のリンパ球凝集は CD20 陽性 B 細胞が優勢であり、その意義は不明で

あった。このことから急性骨髄性白血病の診断が確定され、好中球減少の進行の原因であった。

翌年*　6 月 9 日（Day 343）、被験者は終末期医療のため退院した。

急性骨髄性白血病は、試験中止時に未消失であった。

被験者はペグセタコプランの投与を中止し、最終投与日は　翌年*　3 月 8 日（Day 250）で、その後、急性骨髄性白血病の事象により　翌年*　6 月 6 日（Day 340）に試験を中止した。

治験責任医師は、急性骨髄性白血病とペグセタコプランの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。

治験依頼者は、急性骨髄性白血病とペグセタコプランの因果関係を「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 during the randomized controlled period (RCP); switched to pegcetacoplan during the open-label period (OLP) Protocol-specified treatment: Run-in period: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks RCP: Eculizumab monotherapy for 16 weeks OLP: Eculizumab and pegcetacoplan 1080 mg SC twice weekly for 4 weeks followed by pegcetacoplan monotherapy for 28 weeks

Serious adverse event verbatim [MedDRA Preferred Term]	憩室炎／憩室炎
Dose at serious adverse event onset (frequency):	Pegcetacoplan 1080 mg SC (twice weekly)
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/female/other/not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	Jul 31年前* (no day reported)
RI date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	21 Jun 20[redacted] (–26)
RI date of first dose of eculizumab (Study Day):	11 Jul 同年* (–6)
RI date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	15 Jul 同年* (–2)
RCP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	18 Jul 同年* (2)
RCP date of first dose of eculizumab (Study Day):	23 Jul 同年* (7)
RCP date of last dose of eculizumab (Study Day):	07 Nov 同年* (114)
RCP date of study completion (Study Day):	07 Nov 同年* (114)
OLP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	14 Nov 同年* (121)
OLP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	15 Jun 翌年* (335)
OLP date of study completion (Study Day):	15 Jun 翌年* (335)

Abbreviations: ID = identifier; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLP = open-label period; RCP = randomized controlled period; RI = run-in period; SC = subcutaneously.

SAE/AE Preferred Term/verbatim term	Start date (Study Day)	End date (Study Day)	Severity	Relationship to pegcetacoplan/ eculizumab/ infusion	Outcome	Selected TEAE Y/N	SAE Y/N
憩室炎／憩室炎	19 Jan 翌年* (187)	22 Jan 翌年* (190)	Moderate	Not related/not related/not related	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。入院を要する中等度の憩室炎（報告事象名：憩室炎）を発現した。

関連する病歴として、無月経（20[redacted] 年）、胃食道逆流性疾患（20[redacted] 年）、腓骨骨折（20[redacted] 年）、滑液包炎（肩滑液包炎、20[redacted] 年）、関節周囲炎（凍結肩、20[redacted] 年）、変形性関節症（20[redacted] 年）、変形性脊椎症（20[redacted] 年）、憩室炎（20[redacted] 年）、及び鼠径部ヘルニア修復（両側鼠径部ヘルニア修復、20[redacted] 年）があった。関連する併用薬は、マグネシウムサプリメント及び procaine benzylpenicillin（Cilicaine）であった。

同年・　6 月 21 日（Day −26）、被験者はペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回の皮下投与による治験薬投与を開始した。7 月 11 日（Day −6）、エクリズマブ 900 mg の静脈内投与を受けた。7 月 23 日（Day 7）、エクリズマブ群に無作為に割り付けられた。

11 月 7 日（Day 114）、無作為化投与期間に点滴静注によるエクリズマブ 900 mg の最終投与を受け、その後 11 月 14 日（Day 121）に非盲検投与期間に移行し、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回の皮下投与を受けた。治験実施計画書に従い、被験者は Visit 12（Week 17）から Visit 14（Week 20）までエクリズマブとペグセタコプランの両方の投与を受ける予定であった。エクリズマブは投与されず、重大な治験実施計画書からの逸脱として記録された。

ベースラインのヘモグロビン値は 9.2 g/dL（基準値範囲の報告なし）であった。被験者は無作為化投与期間の　同年・　9 月 26 日（Day 72）に濃厚赤血球輸血を 1 回受け、輸血前のヘモグロビン値は 8.5 g/dL であった（基準値範囲の報告なし）。

翌年・　1 月 16 日（Day 184）、被験者は、入院前直近のペグセタコプラン投与を受けた。

翌年・　1 月 19 日（Day 187）、憩室炎を発現し、同日入院した。入院時、抗生物質の metronidazole 500 mg の 1 日 2 回静脈内投与及び ceftriaxone 1 g の 1 日 1 回静脈内投与による治療を開始した。

その後、腹部及び骨盤部 CT を行い、憩室炎が確認された。被験者は疼痛に対して必要に応じて経口 paracetamol 1000 mg［　翌年・　1 月 22 日（Day 190）に中止］及び oxycodone（Endone）による治療を受けた。

翌年・　1 月 20 日（Day 188）、抗生物質の静脈内投与を中止し、翌日、経口抗生物質を開始した［1 月 21 日（Day 189）］。1 月 22 日（Day 190）、被験者は退院し、経口抗生物質を 10 日間継続するよう指示された。憩室炎は 1 月 22 日（Day 190）に消失した。

憩室炎によるペグセタコプランの用量変更はなかった。

治験責任医師は、憩室炎とペグセタコプランの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。

治験依頼者は、憩室炎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。

被験者は　翌年*　6 月 18 日（Day 338）に非盲検投与期間を終了し、継続試験に組み入れられた。

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-302 Subject ID: [redacted] Treatment group: Eculizumab during the randomized controlled period (RCP); switched to pegcetacoplan during the open-label period (OLP) Protocol-specified treatment: Run-in period: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks RCP: Eculizumab monotherapy for 16 weeks OLP: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks followed by pegcetacoplan monotherapy for 28 weeks	
Serious adverse event verbatim [MedDRA Preferred Term]	感冒（ウイルス性上気道感染） 感染性胃腸炎（胃腸炎）
Dose at serious adverse event onset (frequency):	Eculizumab 900 mg IV every 2 weeks Pegcetacoplan 1080 mg SC twice weekly
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/female/Asian/not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	02 Dec 2年前*
RI date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	10 Dec 20[redacted] (–28)
RI date of first dose of eculizumab (Study Day):	13 Dec 同年* (–25)
RI date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	07 Jan 翌年* (1)
RI date of last dose of eculizumab (Study Day):	07 Jan 翌年* (1)
RCP date of first dose of eculizumab (Study Day):	21 Jan 翌年* (15)
RCP date of last dose of eculizumab (Study Day):	26 Apr 翌年* (110)
RCP date of completion (Study Day):	26 Apr 翌年* (110)
OLP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	06 May 翌年* (120)
OLP date of first dose of eculizumab (Study Day):	08 May 翌年* (122)
OLP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	09 Dec 翌年* (337)
OLP date of last dose of eculizumab (Study Day):	20 May 翌年* (134)
OLP date of completion (Study Day):	09 Dec 翌年* (337); enrolled in the extension study

Abbreviations: ID = identifier; IV = intravenously; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLP = open-label period; RCP = randomized controlled period; RI = run-in period; SC = subcutaneously.

SAE/AE Preferred Term/verbatim term	Start date (Study Day)	End date (Study Day)	Severity	Relationship to pegcetacoplan/ eculizumab/infusion	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/not related/not related	Recovered/ resolved	N	Y
胃腸炎／感染性胃腸炎	08 Jul 翌年* (183)	17 Jul 翌年* (192)	Moderate	Not related/not applicable/not related	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。その後、入院を要する中等度の胃腸炎（報告事象名：感染性胃腸炎）を発現した。

関連する病歴として、季節性アレルギー（花粉症、20[redacted]年）、再生不良性貧血（20[redacted]年）、鉄過剰（20[redacted]年）、胃食道逆流性疾患（逆流性食道炎、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。同日（12 月 10 日）、被験者の白血球数は 1.1×10^9 cells/L（基準値範囲：3.5～11×10^9 cells/L）、リンパ球数は 0.5×10^9 cells/L（基準値範囲：1～5×10^9 cells/L）、好中球数は 0.49×10^9 cells/L（1～8×10^9 cells/L）と低値であった。

翌年*　1 月 7 日（Day 1）、被験者はエクリズマブ投与群に無作為に割り付けられ、ウイルス性上気道感染発現前の直近のエクリズマブ投与を受けた。同日（1 月 7 日）、被験者は細菌感染予防のために Hemophilus influenzae B 型結合型ワクチン（ActHIB）の投与を受けた。

ウイルス性上気道感染：　翌年*　1 月 20 日～1 月 29 日（Day 14～Day 23）

翌年*　1 月 7 日（Day 1）、被験者は、本事象発現前直近のペグセタコプラン及びエクリズマブの投与を受けた。同日（1 月 7 日）、白血球数は 2.8×10^9 cells/L で低値、リンパ球数は 0.31×10^9 cells/L で低値、及び好中球数は正常であった。

翌年*　1 月 20 日（Day 14）、被験者は悪寒、並びに悪心、頭痛及び後頸部痛を伴う 37.5℃の発熱を発現した。救急受診時、体温は 37.7℃であった。迅速インフルエンザウイルス検査は陰性で、胸部、腹部、骨盤の CT で発熱の病因は検出されなかった。尿検査で白血球は陰性、脳髄液検査で白血球数、蛋白、ブドウ糖値は正常であった（値不明）。血液培養を 2 回実施し、髄膜炎菌感染が疑われたため、経験的治療として ceftriaxone の静脈内投与を開始した。同日（1 月 20 日）、軽度のウイルス性上気道感染の有害事象が報告された。

翌年* 1 月 21 日（Day 15）、被験者は髄膜炎菌感染症の疑いにより入院した。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を投与された。追加の治療として、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）が行われた。同日（1 月 21 日）、被験者の体温は 37.5℃であった。同日（1 月 21 日）、無作為化投与期間にエクリズマブの初回投与を受けた。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 23 日（Day 17）、被験者の白血球数及びリンパ球数はそれぞれ 2.4×10^9cells/L（基準値範囲：3.5～11×10^9 cells/L）及び 0.53×10^9 cells/L（基準値範囲：1～5×10^9 cells/L）で低値、好中球数は正常であった。

翌年* 1 月 24 日（Day 18）、被験者は悪心及び頭痛を発現し、溶血発作の症状であることが疑われた。被験者はまた、軽度の後頚部痛を訴えたが、髄膜刺激症状はなかった。

翌年* 1 月 28 日（Day 22）、血液培養の最終報告で増殖が陰性となり、ceftriaxone の静脈内投与が中止された。

翌年* 1 月 29 日（Day 23）、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「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。

翌年* 4 月 26 日（Day 110）、無作為化投与期間にエクリズマブの最終投与を受け、その後非盲検投与期間に移行した。5 月 6 日（Day 120）、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回の皮下投与の初回投与を受け、5 月 8 日（Day 122）、エクリズマブ 900 mg の 2 週間毎の点滴静注による初回投与を受けた。

胃腸炎： 翌年* **7 月 8 日～7 月 17 日**（Day 183～Day 192）

被験者は、 翌年* 7 月 4 日（Day 179）に胃腸炎発現前のペグセタコプランの最終投与を受けた。

翌年* 7 月 7 日（Day 182）、被験者は悪寒をおぼえ、体を温めるため、夜にアルコールを飲んだ。

翌年* 7 月 8 日（Day 183）、被験者は胸部絞扼感、悪心及び発熱を訴えた。ケルニッヒ徴候は陰性で、下肢疼痛を訴えた。治験責任医師は、重篤な感染症を予防するために被験者を入院させ、発熱（体温：38.5℃）に対して ceftriaxone 1 g、acetaminophen 600 mg の経口投与、悪心に対して metoclopramide 5 mg の経口投与を開始した。入院中に血液培養を 2 回実施した。同日（7

月 8 日)、胃腸炎の有害事象が報告された。同日（7 月 8 日)、胃腸炎によりペグセタコプランの投与が中断された。

翌年* 7 月 9 日（Day 184)、被験者は下痢を発現し、metoclopramide 10 mg の静脈内投与を受けた。整腸薬（詳細不明）の内服を開始した。同日（7 月 9 日)、被験者はペグセタコプラン投与を受けた。

翌年* 7 月 10 日（Day 185)、被験者の悪心、頭痛及び下痢は軽快した。7 月 11 日（Day 186)、臨床検査報告及び被験者の症状を考慮し、ceftriaxone の点滴静注を中止し、amoxicillin hydrate に変更した。感染性胃腸炎は改善した。7 月 12 日（Day 187)、被験者は退院した。

翌年* 7 月 17 日（Day 192）に被験者は感染性胃腸炎から回復した。その結果、同日（7 月 17 日)、amoxicillin hydrate 及び整腸薬を中止した。

翌年* 12 月 9 日（Day 337）に非盲検投与期間を完了し、継続試験に組み入れられた。

治験責任医師は、胃腸炎とペグセタコプランの因果関係を「関連なし（not related)」と判断した。

治験依頼者は、胃腸炎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。