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 control period; Pegcetacoplan monotherapy for 16 weeks Open-label period: Pegcetacoplan mono therapy for 32 weeks	
Serious adverse event verbatim [MedDRA Preferred Term]	細菌感染（細菌感染 NOS）
Dose at serious adverse event onset (frequency):	Pegcetacoplan 1080 mg twice weekly
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/female/Asian/not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	05 Mar 前年*
RI date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	04 Jun 20[redacted] (–28)
RI date of first dose of eculizumab (Study Day):	04 Jun 同年* (–28)
RI date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	02 Jul 同年* (1)
RI date of last dose of eculizumab (Study Day):	02 Jul 同年* (1)
RCP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	05 Jul 同年* (4)
RCP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	25 Oct 同年* (116)
OLP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	29 Oct 同年* (120)
OLP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	02 Jun 翌年* (337)
OLP date of study completion (Study Day):	02 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
細菌感染NOS／細菌感染	29 Sep 同年* (90)	21 Oct 同年* (112)	Mild	Not related to pegcetacoplan; notrelated 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]歳のアジア人女性で、身長 1[redacted] cm、体重 [redacted] kg、体格指数 [redacted] kg/m^2 であった。入院を要する細菌感染 NOS（報告事象名：細菌感染）を発現した。

関連する病歴として、再生不良性貧血（20[redacted]年）、湿疹（20[redacted]年）及び鉄過剰（20[redacted]年）があった。関連する併用薬として、sodium picosulfate、eltrombopag olamine、葉酸及びciclosporinがあった。

同年* 6月4日（Day −28）、ペグセタコプラン1080 mgの週2回の皮下投与及びエクリズマブ900 mgの2週間毎の点滴静注による治験薬投与を開始した。

同年* 7月2日（Day 1）、ペグセタコプラン群に無作為に割り付けられた。

同年* 9月27日（Day 88）、被験者は、入院前直近のペグセタコプラン投与を受けた。

同年* 9月29日（Day 89）、38℃の発熱が認められた。

同年* 9月30日（Day 90）、37.3℃の発熱が認められ、被験者は予定外の来院を実施した。臨床検査の結果、好中球62%（38.8～70.5）及びC-反応性蛋白3.18 mg/dL（3.0以下）であった。胸部X線検査の結果は正常であった。血液培養を実施し、ceftriaxone 2 gの静脈内投与を開始した。被験者は髄膜炎菌感染の疑いを除外するため、入院した。

同年* 10月1日（Day 92）、臨床検査の結果、C-反応性蛋白4.77 mg/dL、好中球68.5%であり、血液培養結果は陰性であった。

同年* 10月2日（Day 93）、臨床検査の結果、C-反応性蛋白4.77 mg/dL、好中球76%であった。

同年* 10月4日（Day 95）、体温低下を認めた。臨床検査の結果、C-反応性蛋白2.73 mg/dL、好中球65%であった。ceftriaxoneの静脈内投与を中止した。被験者の血液培養は依然として陰性であり、経口Augmentinとamoxicillinを処方し退院した。

同年* 10月9日（Day 100）、被験者は外来診療を受診した。発熱はなく、C-反応性蛋白は0.43 mg/dLであった。AugmentinとamoxicillinによるAugmentinとamoxicillinによる治療を継続した。

同年* 10月16日（Day 107）、AugmentinとamoxicillinによるAugmentinとamoxicillinによる治療を終了した。

同年* 10月21日（Day 112）、被験者は外来診療を受診し、Augmentinとamoxicillinを中止後も発熱のない状態が続いていた。被験者は回復したと判断した。

細菌感染によるペグセタコプラン投与の変更はなかった。

治験責任医師は、細菌感染とペグセタコプラン又はエクリズマブとの因果関係をいずれも「関連なし（not related）」と判断した。

治験依頼者は、細菌感染とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-302 Subject ID: [redacted] Treatment Group: Eculizumab 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（溶血）
Dose at serious adverse event onset (frequency):	Eculizumab 900 mg every 2 weeks
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/female/Asian/not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	28 Nov 2年前*
RI date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	18 Jun 20[redacted] (–28)
RI date of first dose of eculizumab (Study Day):	18 Jun 同年* (–28)
RI date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	16 Jul 同年* (1)
RI date of last dose of eculizumab (Study Day):	16 Jul 同年* (1)
RCP date of first dose of eculizumab (Study Day):	30 July 同年* (15)
RCP date of last dose of eculizumab (Study Day):	05 Nov 同年* (113)
OLP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	12 Nov 同年* (120)
OLP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	16 Jun 翌年* (337)
OLP date of last dose of eculizumab (Study Day):	03 Dec 同年* (141)
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／急性溶血	28 Jul 同年* (13)	28 Jul 同年* (13)	Moderate	Not related to pegcetacoplan; not related to eculizumab	Recovered/ resolved	Y	N
溶血／急性溶血	29 Jul 同年* (14)	13 Aug 同年* (29)	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]歳のアジア人女性で、身長 1[redacted] cm、体重[redacted] kg、体格指数[redacted] kg/m^2 であった。入院に至った重度の溶血（報告事象名：急性溶血）を発現した。

関連する病歴として、再生不良性貧血（20[redacted]年）及び疼痛（20[redacted]年）があった。関連する併用薬には、eltrombopag olamine 及び paracetamol があった。

同年• 6 月 18 日（Day −28）、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回の皮下投与及びエクリズマブ 900 mg の 2 週間毎の点滴静注による治験薬投与を開始した。

同年• 7 月 16 日（Day 1）、被験者はエクリズマブ群に無作為に割り付けられ、エクリズマブの初回投与を受けた（事象発現前の唯一の投与）。ヘモグロビン値は 10.2 g/dL であった。

同年• 7 月 28 日（Day 13）、中等度の溶血が認められた。同日に、本事象は回復したと判断された。

同年• 7 月 29 日（Day 14）、被験者は暗赤色の尿にて緊急治療室を受診した。臨床検査の結果、ヘモグロビン値は 10.6 g/dL（11.5～15.3）、ヘマトクリット値は 31.1%（34.3～46.7）、LDH 値は 1771 IU/L（120～230）であり、急性溶血と診断され入院した。治療には、輸液静脈内投与及び haptoglobin［7 月 29 日（Day 14）～8 月 6 日（Day 22）］4000 単位/日の静脈内投与があった。

同年• 7 月 30 日（Day 15）、臨床検査の結果、ヘモグロビン値は 8.6 g/dL（11.5～15.3）、ヘマトクリット値は 25.0%（34.3～46.7）及び LDH 値は 2315 IU/L（120～230）であった。被験者は、エクリズマブ投与を受けた。

同年• 8 月 2 日、濃厚赤血球（2 単位）を輸血した。輸血前のヘモグロビン値は 7 g/dL であった。

同年• 8 月 5 日（Day 21）、ヘモグロビン値は 7.3 g/dL であったため、濃厚赤血球を 2 単位追加で輸血した。症状は改善していた。

同年• 8 月 6 日（Day 22）、haptoglobin 投与を終了した。

同年• 8 月 7 日（Day 23）、臨床検査の結果、ヘモグロビン値は 8.0 g/dL（11.5～15.3）、ヘマトクリット値は 23.9%（34.3～46.7）及び LDH 値は 1911 IU/L（120～230）であった。

同年• 8 月 8 日（Day 24）、被験者は退院した。

同年• 8 月 13 日（Day 29）、被験者の症状は安定しており、通常診療での経過観察に問題はなく、溶血は回復したと判断した。被験者は、エクリズマブ投与を受けた。

溶血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、溶血の事象を原疾患（発作性夜間ヘモグロビン尿症）によるものであると判断し、ペグセタコプラン又はエクリズマブとの因果関係をいずれも「関連なし（not related）」と判断した。

治験依頼者は、溶血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 term [MedDRA Preferred Term]	貧血の悪化（貧血）
Dose at serious adverse event onset (frequency):	Eculizumab 900 mg every 2 weeks
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/male/Asian/not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	19 Jan 9年前*
RI date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	27 Nov 20[redacted] (–28)
RI date of first dose of eculizumab (Study Day):	27 Nov 同年* (–28)
RI date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	25 Dec 同年* (1)
RI date of last dose of eculizumab (Study Day):	25 Dec 同年* (1)
RCP date of first dose of eculizumab (Study Day):	08 Jan 翌年* (15)
RCP date of last dose of eculizumab (Study Day):	16 Apr 翌年* (113)
OLP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	23 Apr 翌年* (120)
OLP date of first dose of eculizumab (Study Day):	26 Apr 翌年* (126)
OLP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	22 Nov 翌年* (333
OLP date of last dose of eculizumab (Study Day):	10 May 翌年* (137)
OLP date of study completion (Study Day):	26 Nov 翌年* (337)

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 investigational product	Outcome	Selected TEAE Y/N	SAE Y/N
貧血／貧血の悪化	13 Jan 翌年* (20)	28 May 翌年* (155)	Severe	Unlikely related to pegcetacoplan; unlikely related to eculizumab	Recovered/ resolved	N	Y

Abbreviations: AE = adverse event; N = no; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event; Y = yes.

有害事象の叙述：

本被験者は、[redacted]歳のアジア人男性で、身長 1[redacted] cm、体重[redacted] kg、体格指数[redacted] kg/m^2 であった。入院を要する重度の貧血（報告事象名：貧血の悪化）を発現した。

関連する病歴として、溶血性貧血（20[redacted]年）があった。関連する併用薬はなかった。

同年• 11 月 27 日（Day −28）、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回の皮下投与及びエクリズマブ 900 mg の 2 週間毎の点滴静注による治験薬投与を開始した。

同年• 12 月 25 日（Day 1）、エクリズマブ群に無作為に割り付けられた。ヘモグロビン値は 13.3 g/dL であった。

翌年• 1 月 8 日（Day 15）、被験者はエクリズマブ投与を受けた。その後、深夜に腰痛を発現した。臨床検査の結果、ヘモグロビン値は 11.7 g/dL（低値）、ヘマトクリット値は 33.2%（低値）、及び血小板は 12.8（低値）であった。

翌年• 1 月 10 日（Day 17）、頭痛を発現した。

翌年• 1 月 11 日（Day 18）、重度の動悸を発現した。

翌年• 1 月 12 日（Day 19）、重度の胸痛を発現した。

翌年• 1 月 13 日（Day 20）、被験者は体調の悪化により来院した。臨床検査の結果、ヘモグロビン値は 6.2 g/dL（低値）、ヘマトクリット値は 18.3%（低値）、及び血小板数は 17.3×10^9/L（低値）であった。被験者は入院し、濃厚赤血球を 2 単位輸血した。追加の治療には、acetaminophen 及び ceftriaxone があった。

翌年• 1 月 14 日（Day 21）、臨床検査の結果、ヘモグロビン値は 6.0 g/dL（低値）、ヘマトクリット値は 17.5%（低値）、及び血小板は 16.4×10^9/L（低値）であった。

翌年• 1 月 16 日（Day 23）、被験者のヘモグロビン値は 5.8 g/dL であった。濃厚赤血球 4 単位を輸血し、vonoprazan を投与し、prednisolone を 85 mg で開始し漸減した。

翌年• 1 月 18 日（Day 25）、ceftriaxone を中止した。

入院中、ヘモグロビン値及びヘマトクリット値の改善は持続した。本事象の経過中、治験実施計画書に従い 2 週毎にエクリズマブの投与を継続した。

翌年• 2 月 6 日（Day 44）、prednisolone 漸減を継続中に被験者は退院した。

貧血によるエクリズマブの投与変更はなかった。

治験責任医師は、貧血の事象を原疾患である溶血性貧血によるものであると判断し、ペグセタコプラン又はエクリズマブとの因果関係をいずれも「関連なし（unlikely related）」と判断した。

治験依頼者は、貧血とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-302 Subject ID: [redacted] Treatment group: Eculizumab during the RCP; switched to pegcetacoplan during the OLP Protocol-specified treatment: RI 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/AE verbatim [MedDRA Preferred Term]	ブレイクスルー溶血（溶血）（2 件）
Dose at serious adverse event/AE onset (frequency):	Pegcetacoplan 1080 mg SC twice weekly
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/female/white/Not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	17 Nov 16年前*
RI date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	30 Apr 20[redacted] (–28)
RI date of first dose of eculizumab (Study Day):	30 Apr 同年* (–28)
RI date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	28 May 同年* (1)
RI date of last dose of eculizumab (Study Day):	28 May 同年* (1)
RCP date of first dose of eculizumab (Study Day):	11 Jun 同年* (15)
RCP date of last dose of eculizumab (Study Day):	17 Sep 同年* (113)
RCP date of study completion (Study Day):	17 Sep 同年* (113)
OLP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	24 Sep 同年* (120)
OLP date of first dose of eculizumab (Study Day):	01 Oct 同年* (127)
OLP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	25 Feb 翌年* (274)
OLP date of last dose of eculizumab (Study Day):	15 Oct 同年* (141)
OLP date of study completion (Study Day):	Discontinued on 24 Jun 翌年* (394)

Abbreviations: AE = adverse event; 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
溶血／ブレイクスルー溶血	05 Dec 同年* (192)	12 Dec 同年* (199)	Severe	Unlikely related/not applicable/not related	Recovered/ resolved	Y	Y
溶血／ブレイクスルー溶血	26 Feb 翌年* (275)	05 Mar 翌年* (283)	Severe	Not related/not applicable/not related	Recovered/ 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。入院を要する初回の重度の溶血（報告事象名：ブレイクスルー溶血）を発現した。さらに、2 回目の重度の溶血（報告事象名：ブレイクスルー溶血）を発現し、投与中止に至った。

関連する病歴として、脾機能亢進（日付の報告なし）、喘息（19[redacted] 年）、関節障害（20[redacted] 年）、播種性血管内凝固（脱線維素症候群、20[redacted] 年）、十二指腸狭窄（十二指腸の狭窄、20[redacted] 年）、腸閉塞（20[redacted] 年）、悪性黒色腫（皮膚の悪性黒色腫、20[redacted] 年）、鉄過剰（20[redacted] 年）、心拡大（20[redacted] 年）、胆石症（20[redacted] 年）、皮膚良性新生物（20[redacted] 年）及びくも状母斑（20[redacted] 年）があった。関連する併用薬は、salbutamol sulfate、葉酸、phenoxymethylpenicillin、deferoxamine mesilate、子宮内避妊器具（詳細不明）及び apixaban であった。

被験者は、試験組入れ前の 前年* 5 月 25 日から 同年* 4 月 5 日までの 1 年間に、濃厚赤血球の輸血を 8 回受けていた。4 月 5 日の輸血前ヘモグロビン値は 8.4 g/dL であった（基準値範囲は示されなかった）。

同年* 4 月 30 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。4 月 30 日（Day −28）、ヘモグロビン値は 7.6 g/dL（基準値範囲：12～16 g/dL）で低値、網状赤血球数は 240×10^9 cells/L（基準値範囲：30～120×10^9 cells/L）で高値であった。

同年* 5 月 3 日から 8 月 23 日まで（Day −25～Day 88）に、治験中の濃厚赤血球輸血を 4 回受けた。輸血前のヘモグロビン値は 6.5～7.6 g/dL であった（基準値範囲不明）。

同年* 5 月 28 日（Day 1）、被験者はエクリズマブ群に無作為に割り付けられ、6 月 11 日（Day 15）、無作為化投与期間の投与を開始した。9 月 17 日（Day 113）、無作為化投与期間での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、9 月 24 日（Day 120）にペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回の初回皮下投与を受け、10 月 1 日（Day 127）にエクリズマブ 1200 mg の 2 週間毎の点滴静注による初回投与を受けた。

溶血：　同年*　**12 月 5 日～12 月 12 日**（Day 192～Day 199）

同年*　11 月 12 日（Day 169）、ヘモグロビン値は 11.9 g/dL（基準値範囲：12～16 g/dL）であった。同日の LDH 値は 98 U/L であった。日付は不明であるが、12 月、被験者は中等度の歯感染（親しらずの歯感染）の有害事象を発現し、それに対し metronidazole［12 月 4 日（Day 191）～11 日（Day 198）］、amoxicillin／clavulanate potassium［co-amoxiclav、12 月 5 日（Day 192）～12 日（Day 199）］、amoxicillin 及び metronidazole［いずれも　翌年*　1 月 6 日（Day 224）～14 日（Day 232）］の投与を受けた。12 月 5 日（Day 192）、被験者は貧血及びヘモグロビン値の急激な低下（ヘモグロビン値 7 g/L、基準値範囲は入手できなかった）の臨床症状で入院し、同日（12 月 5 日）に重度の溶血と診断された。臨床評価及び輸血を受けるために入院した。被験者の併発疾患である歯感染が溶血の誘発因子であると考えられた。重篤な有害事象である溶血発現前のペグセタコプランの最終投与日は 12 月 3 日（Day 190）であった。被験者は 8 月 23 日（Day 88）以降の無作為化投与期間又は非盲検投与期間に輸血を受けていなかった。12 月 6 日（Day 193）、被験者は次に予定されたペグセタコプランの投与を受けた。同日、被験者の LDH 値は 460 U/L であった。

同年*　12 月 7 日（Day 194）、被験者は退院した。重篤な溶血によりペグセタコプランの用量を 3 日毎に増量した。12 月 10 日（Day 197）、ヘモグロビン値は 10 g/dL（基準値範囲：12～16 g/dL）、LDH 値は 505 U/L であった。12 月 12 日（Day 199）、溶血は消失した。12 月 23 日（Day 210）、LDH 値は 273 U/L であった。　翌年*　2 月 4 日（Day 253）、有害事象である歯感染は消失と報告された。

治験責任医師は、溶血の重篤な有害事象とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（unlikely related）」と判断した。

治験依頼者は、ブレイクスルー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（2 回目の事象）：　翌年*　**2 月 26 日～3 月 5 日**（Day 275～Day 283）

翌年*　2 月 26 日（Day 275）、被験者に重度の溶血の 2 回目の事象が発現した。これに先立ち、2 月 4 日（Day 253）に、被験者は中等度の LDH 高値［451 U/L（基準値範囲 113～226 U/L）］及び軽度の総ビリルビン高値［9.2 µmol/L（基準値範囲 0～3.4 µmol/L）］を発現した。治験責任医師は、これらの有害事象とペグセタコプランとの因果関係は「関連なし（not related）」で、重篤な有害事象ではないと判断した。LDH 高値及び総ビリルビン高値はいずれも持続中と報告された。

翌年*　2 月 25 日（Day 274）、被験者は、2 回目の溶血事象発現前直近のペグセタコプラン投与を受けた。

2 回目の溶血の治療は報告されなかった。被験者は 2 回目の溶血により　翌年*　2 月 25 日（Day 274）にペグセタコプラン投与を中止し、6 月 24 日（Day 394）に試験を中止した。2 月

28 日（Day 277）、ヘモグロビン値は 8.9 g/dL（基準値範囲：12～16 g/dL）、LDH 値は 840 U/L であった。被験者は追跡調査期間中に 3 単位の濃厚赤血球輸血を受けた。3 月 5 日（Day 283）、2 回目の溶血は消失と報告された。3 月 12 日、LDH 値は 127 U/L であった。

治験責任医師は、溶血の有害事象（2 回目の事象）とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-302 Subject ID: [redacted] Treatment group: 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]	原因不明の敗血症（敗血症）
Dose at serious adverse event onset (frequency):	Eculizumab 1200 mg IV once every 2 weeks and pegcetacoplan 1080 mg SC twice weekly
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/male/white/not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	23 Mar 11年前*
RI date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	07 May 20[redacted] (–28)
RI date of first dose of eculizumab (Study Day):	07 May 同年* (–28)
RI date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	04 Jun 同年* (1)
RI date of last dose of eculizumab (Study Day):	04 Jun 同年* (1)
RCP date of first dose of eculizumab (Study Day):	18 Jun 同年* (15)
RCP date of last dose of eculizumab (Study Day):	24 Sep 同年* (113)
RCP date of study completion (Study Day):	24 Sep 同年* (113)
OLP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	01 Oct 同年* (120)
OLP date of first dose of eculizumab (Study Day):	08 Oct 同年* (127)
OLP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	05 Jun 翌年* (368)
OLP date of last dose of eculizumab (Study Day):	22 Oct 同年* (141)
OLP date of study completion (Study Day):	05 Jun 翌年* (368)

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
敗血症／原因不明の敗血症	09 Oct 同年* (128)	11 Oct 同年* (130)	Severe	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。入院を要する重度の敗血症（報告事象名：原因不明の敗血症）を発現した。

関連する病歴として、肝脾腫大（19[redacted]年）、クローン病（19[redacted]年）、瘢痕ヘルニア（20[redacted]年）、びらん性胃炎（20[redacted]年）、胆嚢炎（20[redacted]年）、溶血（再発性ブレイクスルー溶血、20[redacted]年）、胆汁うっ滞性黄疸（再発性閉塞性黄疸、20[redacted]年）、胆道性敗血症（再発性胆道性敗血症、20[redacted]年）及び臍ヘルニア（20[redacted]年）があった。関連する併用薬は、葉酸、apixaban、ranitidin 及び lansoprazole であった。

同年* 5 月 7 日（Day −28）、ペグセタコプラン 1080 mg 及びエクリズマブ 1200 mg による治験薬投与を開始し、その後エクリズマブ群に無作為に割り付けられ、6 月 18 日（Day 15）に投与を開始した。9 月 24 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。その後、10 月 1 日（Day 120）に非盲検投与期間に移行し、ペグセタコプランとエクリズマブの両方の投与を受けた。被験者のペグセタコプラン及びエクリズマブの事象発現前の直近の投与は、 同年* 10 月 8 日（Day 127）であった。

同年* 10 月 8 日（Day 127）、被験者は髄膜炎に対して Bexsero ブースターワクチン接種を受けた。10 月 9 日（Day 128）の朝、被験者は一晩中体調が悪く、発汗、悪心及び疼痛（疼痛部位不明）があり、移動が難しいと報告した。被験者は 10 月 9 日の午前 4 時及び午前 9 時に paracetamol 1 g を服用した。被験者はその朝、発熱及び嘔吐を呈して救急治療部に入院した。体温は 37.7℃であった。血小板数は 37、LDH 値は正常、アミラーゼ値は正常、網状赤血球数は 3.5、C 反応性蛋白値は 31（単位及び基準値範囲不明）と報告された。髄膜炎や溶血の徴候はなかった。被験者は重度の敗血症と診断された。被験者は paracetamol 及び抗生物質［ceftriaxone 2 g の静脈内投与（1 回）及び cephalexin 500 mg の経口投与（2 日間）］を受けた。

同年* 10 月 11 日（Day 130）、髄膜炎ワクチンの注射部位周辺に軽度の疼痛を伴う発疹及び軽度の肋骨下疼痛が認められた。血小板数は 41、網状赤血球数は 3.5 であった（単位及び基準値範囲不明）。食後に右腹部に軽度の違和感があったものの、被験者は安定した状態で退院した。

同年* 10 月 11 日（Day 130）、敗血症の事象は消失した。

翌年*　6 月 5 日（Day 368）、非盲検投与を完了し、継続試験に組み入れられた。

敗血症によるペグセタコプラン及びエクリズマブの投与変更はなかった。

治験責任医師は、敗血症とペグセタコプラン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、敗血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: Pegcetacoplan Study medication: Run-in period: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks Randomized control period: Pegcetacoplan monotherapy for 16 weeks Open-label period: Pegcetacoplan monotherapy for 32 weeks	
Serious adverse event verbatim [MedDRA Preferred Term]	敗血症（敗血症）
Dose at serious adverse event onset (route/frequency):	Pegcetacoplan 1080 mg SC twice weekly/eculizumab1500 mg IV every 2 weeks
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/male/Black or African American/not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	06 Sep 7年前*
RI date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	04 Jun 20[redacted] (–28)
RI date of first dose of eculizumab (Study Day):	04 Jun 同年* (–28)
RI date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	02 Jul 同年* (1)
RI date of last dose of eculizumab (Study Day):	02 Jul 同年* (1)
RCP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	05 Jul 同年* (4)
RCP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	25 Oct 同年* (116)
OLP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	29 Oct 同年* (120)
OLP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	02 Jun 翌年* (337)
OLP date study completion (Study Day):	02 Jun 翌年* (337)

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 investigational product	Outcome	Selected TEAE Y/N	SAE Y/N
敗血症／敗血症	10 Jun 同年* (–22)	17 Jun 同年* (–15)	Severe	Possibly related to pegcetacoplan/unlikely related to eculizumab	Resolved/ recovered	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]歳の黒人又はアフリカ系アメリカ人の男性で、身長1[redacted] cm、体重[redacted] kg、体格指数[redacted] kg/m^{2}であった。入院を要する重度の敗血症（報告事象名：敗血症）を発現した。

関連する病歴として、腎移植（20[redacted]年）、重大な間質性線維症を伴う急性尿細管腎損傷（20[redacted]年）及び一過性の腎機能低下を伴うBKウイルス血症（20[redacted]年）があった。関連する併用薬には、amlodipine、phenoxymethylpenicillin、prednisolone、tacrolimus及びdarbepoetin alfaがあった。

同年• 6月4日、ペグセタコプラン1080 mgの週2回の皮下投与及びエクリズマブ1500 mgの2週間毎の点滴静注による治験薬投与を開始した。

同年• 7月2日、ペグセタコプラン群に無作為に割り付けられ、最後のエクリズマブ投与を受けた。

同年• 6月7日、被験者は、本事象発現前直近のペグセタコプランの投与を受けた（次にエクリズマブが投与されたのは事象発現後の6月18日であった）。

同年• 6月10日、被験者は重度の背部痛、排尿困難、尿回数増加、39.4℃（102.92°F）の高熱、低血圧、蒼白及び戦慄により緊急治療室を受診した。

同年• 6月11日、被験者は入院した。胸部X線検査では特筆すべきことはなく、腹部超音波検査では移植腎に水腎症は認められなかった。血液培養、尿培養は陰性であり、ウイルス学的検査の結果、BKウイルス、サイトメガロウイルス（CMV）、エプスタイン・バーウイルス（EBV）は陰性であった。髄液検査では、細菌感染と髄膜炎は陰性であった。その他の関連する臨床検査結果（示されている場合は単位を記載）には、C-反応性蛋白値上昇、尿中白血球27、ヘモグロビン値86、白血球数4.73、好中球数3、血小板数152、クレアチニン200 umol（原文のまま）/L（64～104）、及び退院時には低下していたがALPピーク値448 U/L（30～130）があった。治療には、輸液静脈内投与、ceftriaxone、リン酸塩低値に対するリン補給があった。

同年• 6月17日、敗血症は回復し、被験者は退院した。

敗血症の事象によるペグセタコプラン及びエクリズマブの投与変更はなかった。

治験責任医師は、敗血症とペグセタコプランとの因果関係を「関連あり（possibly related）」、及び敗血症とエクリズマブとの因果関係を「関連なし（unlikely related）」と判断した。

治験依頼者は、細菌感染リスク上昇の可能性があるため、敗血症とペグセタコプランとの因果関係を「関連あり（related）」と判断した。しかし、敗血症の症状（発熱、低血圧、戦慄）の原因となる病原体は特定されなかった。

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-302 Subject ID: [redacted] Treatment group: Pegcetacoplan Protocol-specified treatment: RI period: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks RCP: Pegcetacoplan for 16 weeks OLP: Pegcetacoplan for 32 weeks	
SAE/Adverse event verbatim [MedDRA Preferred Term]	発熱／熱 敗血症（敗血症） びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫） 深部静脈血栓症（深部静脈血栓症） ブレイクスルー溶血（溶血）（2 件）
Dosage at serious adverse event/AE onset (route/frequency):	Pegcetacoplan 1080 mg SC twice weekly
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/male/white/not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	31年前* (no day/month listed)
RI date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	24 Jun 20[redacted] (–28)
RI date of first dose of eculizumab (Study Day):	24 Jun 同年* (–28)
RI date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	22 Jul 同年* (1)
RI date of last dose of eculizumab (Study Day):	22 Jul 同年* (1)
RCP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	25 Jul 同年* (4)
RCP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	11 Nov 同年* (113)
RCP date of completion (Study Day):	11 Nov 同年* (113)
OLP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	18 Nov 同年* (120)
OLP date of last dose of pegcetacoplan for the study (Study Day):	28 Mar 翌年* (251)
OLP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	12 May 翌年* (296)
OLP date of completion (Study Day):	Discontinued on 13 Aug 翌年* (389)

Abbreviations: AE = adverse event; ID = identifier; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLP = open-label period; RCP = randomized controlled period; RI = run-in; SAE = serious adverse event; 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
発熱／熱	24 Aug 同年* (34)	06 Sep 同年* (47)	Severe	Not related/not related/not related	Recovered/ resolved	N	Y
溶血／ブレイクスルー溶血	02 Mar 翌年* (225)	30 Mar 翌年* (253)	Moderate	Not related/not applicable/not related	Recovered/ resolved	Y	N
溶血／ブレイクスルー溶血	14 Apr 翌年* (268)	05 May 翌年* (289)	Moderate	Not related/not applicable/not related	Recovered/ resolved	Y	N
敗血症／敗血症	14 Apr 翌年* (268)	11 May 翌年* (295)	Severe	Not related/not applicable/not related	Recovered/ resolved	N	Y
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫／びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	24 Apr 翌年* (278)	17 Jul 翌年* (362)	Severe	Not related/not applicable/not related	Recovered/ resolved	N	Y
深部静脈血栓症／深部静脈血栓症	01 May 翌年* (285)	07 May 翌年* (291)	Severe	Not related/not applicable/not related	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 1[redacted] cm、体重[redacted] kg、体格指数[redacted] kg/m^2 であった。 翌年* 4 月 14 日（Day 268）、入院を要する重度の敗血症（報告事象名：敗血症）を発現した。4 月 24 日（Day 278）に重度のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（報告事象名：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）及び 5 月 1 日（Day 285）に重度の深部静脈血栓症（報告事象名：深部静脈血栓症）を発現し、これらの事象はその他の医学的に重要な事象と判断され、3 月 2 日（Day 225）及び 4 月 14 日（Day 268）に 2 件の中等度の溶血（報告事象名：ブレイクスルー溶血）を発現した。びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の事象により投与中止となった。

関連する病歴として、再生不良性貧血（19[redacted] 年）、鉄過剰（20[redacted] 年）、及び基底細胞癌（20[redacted] 年）があった。関連する併用薬は、葉酸、ranitidine、deferoxamine mesylate（Desferal）、ciclosporin 及び phenoxymethyl penicillin（Penicillin V）であった。

被験者は、試験組入れ前の　前年・　7 月 30 日から　同年・　6 月 21 日までの 1 年間に、濃厚赤血球の輸血を 5 回受けていた。　同年・　6 月 21 日の輸血前ヘモグロビン値は 7.5 g/dL（基準値範囲の報告なし）であった。　同年・　6 月 24 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・　7 月 22 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、7 月 25 日（Day 4）、ペグセタコプランの初回投与を受けた。

発熱：　同年・　**8 月 24 日～11 月 6 日**（Day 34～Day 47）

同年・　7 月 22 日、被験者は、本事象発現前直近のエクリズマブ投与を受けた。

同年・　8 月 22 日、被験者は、本事象発現前直近のペグセタコプラン投与を受けた。

同年・　8 月 24 日、被験者は筋肉痛及び下痢を伴う全般的な体調不良を呈し、1 泊入院した。被験者の体温は報告されなかった。ブレイクスルー溶血の関連症状は認められなかった。「感染なし」であった。被験者の LDH 値は正常、ヘモグロビン値は安定、網状赤血球数は正常、ビリルビン値は安定であった。新たな薬剤の投与はなかった。

同年・　8 月 25 日、被験者は退院し、全血球検査、尿検査及び血液塗抹標本検査のために外来を紹介受診した。臨床検査の結果（単位不明）、ヘモグロビン値は 12.2、白血球数は 3.23、好中球数は 1.58、ビリルビン値は 17、LDH 値は正常、血小板数は 78、ALT 値は 54、及び網状赤血球数は 97 であった。血液塗抹標本では赤血球断片は認められず、尿試験紙検査は異常なしであった。

同年・　9 月 6 日、発熱は回復した（体温不明）。治験責任医師は、発熱の原因として「ウイルス性である可能性が高い」と述べた。

発熱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、発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、発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。

溶血：　翌年・　**3 月 2 日～3 月 30 日**（Day 225～Day 253）

同年・　11 月 18 日（Day 120）、被験者は非盲検投与期間にペグセタコプランの初回投与を受けた。　翌年・　2 月 26 日（Day 220）から 5 月 8 日（Day 292）、被験者は上気道感染と咳嗽の有害事象を発現し、いずれも軽度であった。3 月、被験者は上気道感染に対して doxycycline 100 mg の 1 日 1 回の経口投与による治療を受けた。

被験者は、 翌年* 2 月 27 日（Day 221）及び 3 月 2 日（Day 225）に予定されていたペグセタコプランの投与を受けた。3 月 2 日、中等度の溶血の有害事象を発現し、LDH 値は 363 U/L であった。

翌年* 3 月 18 日（Day 241）、臨床検査の結果、LDH 値は 567 U/L（基準値範囲 120～246 U/L）、及びヘモグロビン値は 9.7 g/dL（基準値範囲 13.5～18 g/dL）であった。ペグセタコプランの投与間隔を 3 日毎に増加した。

事象発現中に輸血を受けていなかった。

翌年* 3 月 5 日（Day 228）、ヘモグロビン値は 10.4 g/dL（基準値範囲 13.5～18 g/dL）、網状赤血球数は 159×10^9 cells/L（基準値範囲 20～80×10^9 cells/L）、及び LDH 値は 435 U/L であった。3 月 10 日（Day 233）、胸部 X 線検査で上肺野の浸潤影の可能性が示された。3 月 30 日（Day 253）、被験者は溶血から回復した。3 月 30 日（Day 253）、臨床検査の結果、LDH 値は 205 U/L（基準値範囲 113～226 U/L）、及びヘモグロビン値は 97 g/dL（基準値範囲 135～180 g/dL）であった。治験責任医師は、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： 翌年* **4 月 14 日～5 月 5 日**（Day 268～Day 289）
敗血症： 翌年* **4 月 14 日～5 月 11 日**（Day 268～Day 295）
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫： 翌年* **4 月 24 日～7 月 17 日**（Day 278～Day 362）
深部静脈血栓症： 翌年* **5 月 1 日～5 月 7 日**（Day 285～Day 291）

翌年* 3 月 28 日（Day 251）、本事象発現前直近のペグセタコプラン投与を受けた。

翌年* 4 月 14 日（Day 268）、被験者はヘモグロビン尿、咳嗽の持続（7 週間）、38℃を超える体温上昇、悪寒及び低血圧を呈した。被験者は入院した。敗血症に対して、amoxicillin 1 g を 1 日 3 回静脈内投与し［4 月 17 日（Day 271）に中止］、cefotaxime 2 g を 1 日 4 回静脈内投与した［4 月 19 日（Day 273）に中止］。敗血症に対して、必要に応じ paracetamol 1 g も経口投与した［5 月 11 日（Day 295）に中止］。

4 月 18 日（Day 272）に敗血症に対して metronidazole 400 mg を 1 日 3 回経口投与し［4 月 19 日（Day 273）に中止］、4 月 20 日（Day 274）に meropenem 1 g を 1 日 3 回静脈内投与した［4 月 24 日（Day 278）に中止］。被験者は、静脈血栓塞栓症（VTE）の予防として、4 月 14 日（Day 268）、4 月 17 日～4 月 19 日（Day 271～Day 273）、及び 4 月 21 日～4 月 26 日（Day 275～Day 280）に enoxaparin sodium 40 mg の 1 日 1 回の皮下投与も受けた。deferoxamine の投与は中止された。

臨床検査の結果、LDH 値 1228 IU/L（基準値範囲 120～246 IU/L）、ヘモグロビン値 86 g/dL（基準値範囲 135～180 g/dL）、白血球数 3.63×10^9/L（基準値範囲 4.00～11.00×10^9/L）、血小板数 114×10^9/L（基準値範囲 150～400×10^9/L）、血中血球容積 0.29（基準値範囲 0.40～0.52）、赤血球数 2.83×10^{12}/L（基準値範囲 4.50～6.50×10^{12}/L）、赤血球分布幅 16.0（単位及び基準値範囲不

明）、リンパ球数 0.75×10^9/L（基準値範囲 1.00～4.50×10^9/L）、好塩基球数 0.01×10^9/L（基準値範囲 0.10×10^9/L 未満）、低色素性細胞 17%、C-反応性蛋白 217 mg/L（基準値範囲 10.0 mg/L 未満）、網状赤血球 3.6%（基準値範囲 0.8～1.8%）、網状赤血球絶対値 103×10^9/L（基準値範囲 20～80×10^9/L）、ビリルビン値 33 μmol/L（基準値範囲 2～21 μmol/L）、ALT 値 57 IU/L（基準値範囲 40 IU/L 未満）、アルブミン 33 g/L（基準値範囲 35～50 g/L）、ALP 値 148 IU/L（基準値範囲 30～130 IU/L）、尿素 9.1 mmol/L（基準値範囲 2.5～7.8 mmol/L）、クレアチニン 108 μmol/L（基準値範囲 64～104 μmol/L）、推算糸球体濾過量 59 mL/分/1.73 m^2（基準値範囲不明）であった。反復胸部 X 線検査では、左上葉に外側限局性陰影を認めた。しかし、外観からは浸潤影は示唆されず、人為的なものと考えられた。血液培養標本を採取した。被験者は重度の敗血症及び中等度の溶血と診断された。治験責任医師は、本被験者を試験から除外することを決定した（被験者のペグセタコプランを漸減）。

翌年*　4 月 15 日（Day 269）、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査用の鼻腔及び咽頭スワブは陰性であった。

溶血及び敗血症の事象のため、ペグセタコプランの用量を減量し（エクリズマブ再開のため漸減）、4 月 16 日（Day 270）に予定外のペグセタコプラン投与を受けた。

翌年*　4 月 17 日（Day 271）、咳嗽が続き、持続的な発熱があり、C-反応性蛋白が 264 mg/L（基準値範囲 10.0 mg/L 未満）に上昇したため、COVID-19 の PCR 用スワブ検体を再度採取し、結果は陰性であった。血液培養では、48 時間後に増殖が認められず、インキュベーションを継続した。胸部 X 線検査により、左上部結節状陰影が 4 月 14 日（Day 268）から持続していることが明らかになった。被験者は VTE の予防として 4 月 17 日（Day 271）から 4 月 19 日（Day 273）まで enoxaparin sodium 40 mg の 1 日 1 回の静脈内投与を受け、敗血症に対し 4 月 18 日（Day 272）から 4 月 19 日（Day 273）まで metronidazole 400 mg の 1 日 3 回の経口投与を受けた。

翌年*　4 月 19 日（Day 273）、被験者は引き続き高体温であった。身体診察では髄膜炎菌感染の徴候は認められなかった。血液培養では、5 日間のインキュベーション後に増殖は認められなかった。CTAP／HRCT（腹部及び骨盤 CT の高分解能胸門脈相）で、左鎖骨上腋窩リンパ節腫脹を伴う左胸膜の腫瘤、脾腫、及び新たな腹腔動脈リンパ節を伴う裂孔ヘルニアを認めた。腋窩リンパ節及び前縦隔腫瘤は経皮的生検に適していると思われる。被験者は肺の集学的チームを紹介された。

翌年*　4 月 20 日（Day 274）、被験者は左腋窩リンパ節の生検を受けた。敗血症に対して 4 月 20 日（Day 274）から 4 月 24 日（Day 278）に、抗生物質の meropenem 1 g を 1 日 3 回静脈内投与した。

翌年*　4 月 21 日（Day 275）、アデノウイルス、メタニューモウイルス、ライノウイルス、A 型及び B 型インフルエンザウイルス、RS ウイルス、パラインフルエンザ 1 型、2 型、3 型、4 型及びマイコプラズマ肺炎に対する PCR 検査は陰性であった。被験者はペグセタコプランの投与

を受けた。VTE の予防として、4 月 21 日（Day 275）から 4 月 26 日（Day 280）まで enoxaparin sodium 40 mg の 1 日 1 回の皮下投与を受けた。

翌年* 4 月 22 日（Day 276）、EBV の PCR 検査は 2231 IU/mL で陽性、CMV は 527 IU/mL で陽性、BK ウイルスは 6.2×10^5 copies/mL で陽性、アデノウイルスは陰性であった。尿検体はレジオネラ尿中抗原陰性であった。

翌年* 4 月 23 日（Day 277）、PET（陽電子放出断層撮影）-CT スキャンにより病期 3 の高悪性度リンパ腫が明らかになった。骨髄脂肪組織検査では、病期 4 への疾患進行を示すエビデンスは認められなかった。だが、組織生検により確定診断が得られると思われる。HIV 1 及び 2 抗体・抗原検査は陰性であった。

翌年* 4 月 24 日（Day 278）、左腋窩リンパ節生検の結果から、重度のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が明らかになった。被験者の発熱と咳嗽はびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫と関連しているかもしれないと考えられた。5 月 11 日（Day 295）まで疼痛に対し、必要に応じて codeine phosphate 15 mg を経口投与した。COVID-19 検査及び AAFB（アルコール及び抗酸菌）尿検査は陰性であった。QuantiFERON-TB ゴールドプラス検査は結核陰性であった。CMV およびアデノウイルスの PCR 検査は陰性で、EBV は 1626 IU/mL で陽性であった。血液培養標本を採取した。骨髄生検を実施した。

翌年* 4 月 25 日（Day 279）の臨床検査結果では、肝炎感染のエビデンスは示されなかった（B 型肝炎表面抗原、B 型肝炎コア抗体及び C 型肝炎抗体は陰性）。

翌年* 4 月 26 日（Day 280）、臨床検査の結果、ナトリウムは 126 mmol/L（基準値範囲 133～146 mmol/L）、カリウムは 5.1 mmol/L（基準値範囲 3.5～5.3 mmol/L）及び尿素は 9.6 mmol/L（基準値範囲 64～104 mmol/L）であった。

翌年* 4 月 27 日（Day 281）、CMV IgM 及び EBV IgM の臨床検査結果は陰性であった。腹部超音波検査により、胆嚢切除後の状態、正常な肝臓の外観、限局性病変及び肝内胆管拡張なし、開存した門脈及び肝静脈が認められた。膵管は 7 mm で拡張しているように見えたが、4 月 19 日（Day 273）に実施した CT 検査では正常であったため、間違いかもしれない。膵臓の外観は正常で腫瘤は認められず、大動脈の外観は正常であった。総胆管、脾臓及び両腎の外観は正常であり、遊離液体は認められなかった。血液培養標本を採取した。

翌年* 4 月 27 日（Day 281）、被験者は直近のペグセタコプラン投与を受けた。被験者は、4 月 27 日（Day 281）から 5 月 1 日（Day 285）にびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫に対して prednisolone 100 mg を 1 日 1 回経口投与され、4 月 28 日（Day 282）から 4 月 29 日（Day 283）まで VTE の予防として enoxaparin sodium 40 mg を 1 日 1 回皮下投与された。被験者はニューモシスチス肺炎予防のために co-trimoxazole（継続中）の投与も受けた。

翌年* 4 月 29 日（Day 283）、被験者の末梢血標本の培養では、5 日間のインキュベーション後に増殖は認められなかった。同日、被験者は化学療法の前投薬として paracetamol 1 g の経口投与（継続中）及び chlorphenamine 20 mg の静脈内投与（継続中）、腫瘍溶解の予防として allopurinol 300 mg 1 日 1 回の経口投与（継続中）、悪心の予防として metoclopramide 10 mg の経口

投与（継続中）を受けた。4 月 30 日、化学療法の前投薬として ondansetron 8 mg の経口投与（継続中）及び dexamethasone 8 mg の静脈内投与（継続中）を受けた。

翌年* 4 月 30 日（Day 284）、静脈アクセス不良のため PICC（末梢挿入型中心静脈カテーテル）ラインが挿入された。R-CHOP（rituximab、cyclophosphamide、hydroxydaunorubicin、oncovin 及び prednisolone）による化学療法を開始した。

日付は不明であるが、R-CHOP 投与後に発熱が発現した。

翌年* 5 月 1 日（Day 285）、被験者の右腕に顕著な腫脹が認められた。

右上肢の超音波圧迫静脈造影では、右内頚静脈、鎖骨下静脈、及び腋窩静脈の開存が認められ、尺側皮静脈の PICC ライン周辺及び上腕静脈内に血栓を伴っていた。被験者は重度の深部静脈血栓症と診断された。PICC ラインの留置、及び低分子量ヘパリンによる治療の開始が決定された。心エコーでは、良好な左室機能、軽微な僧帽弁逆流又は三尖弁逆流、軽微な全体的心膜液貯留が認められ、明らかな疣贅は認められなかった。

再スキャン（日付不明）では、血栓症の徴候は認められなかった。

翌年* 5 月 2 日（Day 286）、被験者の末梢血標本の培養では、5 日間のインキュベーション後に増殖は認められなかった。5 月 2 日（Day 286）から 5 月 4 日（Day 288）に、深部静脈血栓症のため tinzaparin sodium 12,000 U の 1 日 1 回の皮下投与を受けた。

翌年* 5 月 3 日（Day 287）、中間尿の顕微鏡検査及び尿培養検査の結果は陰性であった。血液培養標本を採取した。反復胸部 X 線検査は正常であった。被験者は、敗血症に対して 5 月 3 日（Day 287）から 5 月 5 日（Day 289）まで meropenem 1 g の 1 日 3 回の静脈内投与を受けた。

翌年* 5 月 4 日（Day 288）、胸部、腹部、及び骨盤部の再造影 CT スキャン（12 日前に実施した PET-CT との比較）により、リンパ節腫脹の容積がこの短時間間隔で数ミリ減少していること、食道内に少量の液体があること、ウイルス性肺炎の根拠がないこと、及び前腹壁内に皮下壁注射部位の紅斑及び長期にわたる浮腫があることが示された。被験者は直近のペグセタコプラン投与を受けた。

翌年* 5 月 5 日（Day 289）、被験者の骨髄生検の結果では、リンパ腫の根拠は示されなかった。血液培養標本を採取した。溶血は消失したと判断された。敗血症に対して 5 月 5 日（Day 289）から 5 月 8 日（Day 292）まで metronidazole 500 mg の 1 日 3 回の静脈内投与を受け、深部静脈血栓症に対して 5 月 5 日（Day 289）から 5 月 26 日（Day 310）まで tinzaparin sodium 6000 U の 1 日 2 回皮下投与を受けた。好中球減少性敗血症に対して、5 月 5 日（Day 289）に vancomycin 1500 mg の 1 日 2 回の静脈内投与を受け、5 月 6 日（Day 290）から 5 月 8 日（Day 292）まで vancomycin 750 mg の 1 日 2 回の静脈内投与を受けた。

翌年* 5 月 6 日（Day 290）、トキソプラズマ IgG 抗体は検出されず、クリプトコッカス抗原及びアスペルギルス抗原のスクリーニングは陰性であった。血液培養標本を採取した。

翌年* 5 月 7 日（Day 291）、β-D-グルカンは陰性（基準値範囲 31 pg/mL 未満）であった。血液培養標本を採取した。5 月 7 日（Day 291）、深部静脈血栓症は消失したと判断された。

翌年*　5 月 8 日（Day 292）、被験者の末梢及び PICC 血液標本の培養では、5 日間のインキュベーション後に増殖は認められなかった。培養及び他の検査は陰性であった。上気道感染及び咳嗽の有害事象は消失した。

翌年*　5 月 9 日（Day 293）、被験者はびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫に対し prednisolone 20 mg の 1 日 1 回の経口投与を開始した。

翌年*　5 月 10 日（Day 294）、被験者の末梢血標本の培養では、5 日間のインキュベーション後に増殖は認められなかった。

翌年*　5 月 11 日（Day 295）、被験者の PICC 血液標本の培養では、5 日間のインキュベーション後に増殖は認められなかった。臨床検査の結果、ヘモグロビンは 107 g/L（基準値範囲 135～180 g/L）、白血球数は 3.52×109/L（基準値範囲 4.00～11.0×109/L）、血小板は 81×109/L（基準値範囲 150～400×109/L）、血中血球容積は 0.34（基準値範囲 0.40～0.52）、C-反応性蛋白は 31 mg/L（基準値範囲 10.0 mg/L 未満）、ALT 値は 47 IU/L（基準値範囲 40 IU/L 未満）、アルブミンは 29 g/L（基準値範囲 35～50 g/dL）、ALP 値は 279 IU/L（基準値範囲 30～130 IU/L）、尿素は 6.6 mmol/L（基準値範囲 6.4～10.4 mmol/L）、推算糸球体濾過量は 84 mL/分/1.73m2（基準値範囲不明）、好中球は 1.4×109/L（基準値範囲 2.00～7.50×109/L）、単球は 0.14×109/L（基準値範囲 0.20～0.80×109/L）、好酸球は 0.03×109/L（基準値範囲 0.04～0.40×109/L）、赤血球数は 3.58×1012/L（基準値範囲 4.50～6.50×1012/L）であった。肝機能検査値異常及び低レベルの EBV ウイルス血症が認められた。超音波検査では異常は認められなかった。肝臓専門医に相談したが、明確な原因は特定されなかった。地域で被験者の肝機能検査をさらにモニタリングし、悪化した場合は肝生検を検討する予定であった。被験者は臨床的に改善され、敗血症から回復した。溶血はウイルス感染に続発したものと考えられた。ステロイドへの切り替え以降、発熱はなかった。最初、被験者の電解質は抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を示唆していたが、最終的に改善した。圧痛を伴わない新たな左腋窩腫瘤が認められたため、モニタリングを継続するよう被験者に助言した。5 月 14 日（Day 298）に R-CHOP の次の投与が予定されていた。被験者はエクリズマブの単回投与を受け、臨床的に改善され、その後同日に退院した。薬剤は、予防として経口 aciclovir 400 mg を 1 日 2 回、予防として経口 allopurinol 300 mg を 1 日 1 回、予防として benzydamine hydrochloride 0.15%のうがい薬 10 mL を 1 日 4 回、予防として必要に応じて経口 codeine phosphate 15 mg、予防として経口 sulfamethoxazole trimethoprim（co-trimoxazole）480 mg 錠を 1 日 1 回であった。敗血症は消失したと判断された。

翌年*　5 月 12 日（Day 296）、被験者の末梢血標本の培養では、5 日間のインキュベーション後に増殖は認められなかった。

翌年*　5 月 15 日（Day 299）、BK ウイルスの PCR 検査は陰性であった。

翌年*　5 月 20 日（Day 304）に入手した追加情報には以下の情報が含まれていた。治験責任医師が判断した敗血症の因果関係が「関連なし（not related）」（変更前は「関連あり（possibly related）」）に変更され、事象の状態が予測できない重篤な副作用の疑いから予測できない重篤な

副作用の疑いなしに変更された。報告事象名であった深部静脈血栓症（右腕）を深部静脈血栓症に更新した。

翌年*　7 月 17 日（Day 362）、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫は消失した。

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*　5 月 12 日（Day 296）であり、その後、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫により 8 月 13 日（Day 389）に試験を中止した。

治験責任医師は、敗血症、溶血、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫及び深部静脈血栓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、敗血症、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫及び深部静脈血栓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 RCP; switched to pegcetacoplan during the OLP Protocol-specified treatment: RI 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/AE verbatim [MedDRA Preferred Term]	ブレイクスルー溶血（溶血）（2 件）
Dosage at serious adverse event/AE onset (frequency):	Pegcetacoplan 1080 mg SC twice weekly
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/male/white/Not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	Sep 前年* (day not reported)
RI date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	07 May 20[redacted] (–28)
RI date of first dose of eculizumab (Study Day):	07 May 同年* (–28)
RI date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	04 Jun 同年* (1)
RI date of last dose of eculizumab (Study Day):	04 Jun 同年* (1)
RCP date of first dose of eculizumab (Study Day):	18 Jun 同年* (15)
RCP date of last dose of eculizumab (Study Day):	24 Sep 同年* (113)
RCP date of study completion (Study Day):	24 Sep 同年* (113)
OLP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	01 Oct 同年* (120)
OLP date of first dose of eculizumab (Study Day):	08 Oct 同年* (127)
OLP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	05 May 翌年* (337)
OLP date of last dose of eculizumab (Study Day):	22 Oct 同年* (141)
OLP date of study completion (Study Day):	05 May 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; 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
溶血／ブレイクスルー溶血	13 Apr 翌年* (315)	16 Apr 翌年* (318)	Moderate	Not related/not applicable/not related	Recovered/ resolved	Y	N
溶血／ブレイクスルー溶血	16 Apr 翌年* (318)	Ongoing	Severe	Not related/not applicable/not related	Not recovered/ not 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 1[redacted] cm、体重[redacted] kg、体格指数[redacted] kg/m^2 であった。中等度の溶血（報告事象名：ブレイクスルー溶血）を発現し、重度の溶血（報告事象名：ブレイクスルー溶血）に悪化し入院に至った。

関連する病歴として、IgA 腎症（20[redacted] 年）、高血圧（20[redacted] 年）、高コレステロール血症（20[redacted] 年）、甲状腺機能低下症（20[redacted] 年）、胸痛（20[redacted] 年）、疲労（20[redacted] 年）、ヘモグロビン尿（20[redacted] 年）、勃起不全（20[redacted] 年）、呼吸困難（息切れ、20[redacted] 年）及びビタミン D 欠乏（20[redacted] 年）があった。関連する併用薬は、葉酸（Folsan）及び etoricoxib（Arcoxia）であった。

同年*　5 月 7 日、ペグセタコプラン 1080 mg 及びエクリズマブ 900 mg による治験薬投与を開始し、その後エクリズマブ群に無作為に割り付けられ、6 月 4 日（Day 1）、無作為化投与期間の投与を開始した。9 月 24 日（Day 113）、無作為化投与期間のエクリズマブの最終投与を受けた。10 月 1 日（Day 120）、非盲検投与期間に移行し、ペグセタコプランとエクリズマブの両投与を 4 週間受け、その後にペグセタコプラン単剤療法を 28 週間受けた。

同年*　7 月 4 日（Day 31）、治験中に輸血を 1 回受けた（輸血前のヘモグロビン値は 6.6 g/dL）。

溶血：　翌年*　4 月 13 日～4 月 16 日（Day 315～Day 318）

翌年*　4 月 13 日（Day 315）、被験者は中等度の溶血を発現した。事象発現前の直近のペグセタコプラン投与日は 4 月 10 日（Day 312）であった。4 月 14 日（Day 316）、被験者は予定されていたペグセタコプランの投与を受けた。

LDH 値は、　翌年*　4 月 7 日に 650 U/L、4 月 14 日に 1911 U/L であった（基準値範囲不明）。

翌年*　4 月 14 日（Day 316）、塩化ナトリウム 1000 mL の静脈内投与を受けた。

翌年*　4 月 16 日（Day 318）、中等度の溶血の事象は消失した。

溶血によりペグセタコプランの用量が増量された。

治験責任医師は、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。

ブレイクスルー溶血：　翌年*　**4 月 16 日～5 月 19 日**（Day 318～Day 351）

翌年*　4 月 14 日（Day 316）、被験者はブレイクスルー溶血の事象発現［4 月 16 日（Day 318）］前直近のペグセタコプラン投与を受けた。被験者は 4 月 14 日（Day 316）に予定されていたペグセタコプランの投与を受けた。日付不明、ペグセタコプランの用量を直近で増量したにもかかわらず、重度の溶血が持続してかなりの貧血がみられ、LDH 値は 2000 U/L（基準値範囲不明）であった。

日付不明、被験者は入院した。溶血の原因が不明のため輸血が必要であった。さらに、左股関節痛が発現し、股関節炎の疑いがあったため、抗生物質の投与が増量された。

翌年*　4 月 14 日（Day 316）、臨床検査の結果、ヘモグロビン値は 7.7 g/dL（基準値範囲 13.6～18.0 g/dL）、ヘマトクリット値は 0.22 L/L（基準値範囲 0.4～0.52 L/L）、及び白血球数は 9.8×10^9 cells/L（基準値範囲 3.5～11.0×10^9 cells/L）であった。LDH 値は、4 月 7 日に 650 U/L、4 月 14 日に 1911 U/L であった（基準値範囲不明）。

翌年*　4 月 16 日（Day 318）、ブレイクスルー溶血（重度）の重篤な有害事象、及び急性腎不全（軽度）の治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が発現した。臨床検査の結果、ヘモグロビン値は 5.3 g/dL（基準値範囲 13.7～17.2 g/dL）、ヘマトクリット値は 0.165 L/L（基準値範囲 0.4～0.5 L/L）、フィブリノーゲンは 783 mg/dL（基準値範囲 188～384 mg/dL）、白血球数は 15.16/nL（基準値範囲 3.6～9.2/nL）、血清クレアチニンは 1.85 mg/dL（基準値範囲 0.16～1.17 mg/dL）、総ビリルビン値は 2.7 mg/dL（基準値範囲 0.3～1.2 mg/dL）、AST 値は 350 U/L（基準値範囲 <50 U/L）、LDH 値は 3008 U/L（基準値範囲 100～247 U/L）及び C-反応性蛋白は 6.4 mg/dL（基準値範囲 <0.5 mg/dL）であった。4 月 16 日、4 月 18 日（Day 320）及び 4 月 21 日（Day 323）、被験者は濃厚赤血球の輸血を受け、輸血前のヘモグロビン値はそれぞれ 5.3 g/dL、6.1 g/dL 及び 6.7 g/dL であった。同日（4 月 16 日）、被験者は cefuroxime 500 mg 1 日 3 回の経口投与を受けた。

翌年*　4 月 29 日（Day 331）、被験者は退院したが、依然未回復であり、臨床検査値は LDH 値 1028 U/L、ヘモグロビン値 7.7 g/dL（基準値範囲不明）であった。

溶血の重篤な有害事象及び急性腎不全の TEAE は持続中であった。溶血によりペグセタコプランの用量が増量された。

翌年*　5 月 5 日（Day 337）、被験者は非盲検投与期間を終了し、継続試験に組み入れられた。

治験責任医師は、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、エクリズマブについては「非該当（not applicable）」と判断した。

治験依頼者は、溶血とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-302 Subject ID: [redacted] Treatment group: Pegcetacoplan Protocol-specified treatment: RI period: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks RCP: Pegcetacoplan monotherapy for 16 weeks OLP: Pegcetacoplan monotherapy for 32 weeks	
Serious adverse event/AE verbatim [MedDRA Preferred Term]	腹部の嚢胞様構造、卵巣を起源とする（卵巣嚢胞）
Dosage at serious adverse event/AE onset (frequency):	Pegcetacoplan 1080 mg SC twice weekly
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/female/white/not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	September 6年前* (day not reported)
RI date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	07 Mar 20[redacted] (–28)
RI date of first dose of eculizumab (Study Day):	07 Mar 同年* (–28)
RI date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	04 Apr 同年* (1)
RI date of last dose of eculizumab (Study Day):	04 Apr 同年* (1)
RCP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	08 Apr 同年* (5)
RCP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	25 Jul 同年* (113)
RCP date of study completion (Study Day):	25 Jul 同年* (113)
OLP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	29 Jul 同年* (117)
OLP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	05 Mar 翌年* (337)
OLP date of study completion (Study Day):	05 Mar 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; 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
卵巣嚢胞／腹部の嚢胞様構造、卵巣を起源とする	29 Oct 同年* (209)	31 Oct 同年* (211)	Moderate	Not related/not applicable/not related	Recovered/ resolved	N	Y
卵巣嚢胞／腹部の嚢胞様構造、卵巣を起源とする	01 Nov 同年* (212)	14 Nov 同年* (225)	Mild	Not related/not applicable/not related	Recovered/ resolved	N	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重篤な有害事象の卵巣嚢胞（報告事象名：腹部の嚢胞様構造、卵巣を起源とする）を発現した。

関連する病歴として、貧血（20[redacted] 年）、腹痛（20[redacted] 年）、疲労（20[redacted] 年）、ヘモグロビン尿（20[redacted] 年）、呼吸困難（20[redacted] 年）、子宮平滑筋腫（20[redacted] 年）、背部痛（20[redacted] 年）、葉酸欠乏（20[redacted] 年）、ビタミン B12 欠乏（20[redacted] 年）、子宮内避妊具の使用（20[redacted] 年）及び湿疹（20[redacted] 年）があった。関連する併用薬は、darbepoetin alfa、葉酸及び methylprednisolone aceponate であった。

同年* 3 月 7 日（Day −28）、被験者は導入投与期間（4 週間）に治験薬の投与を開始し、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 週間毎の点滴静注を受けた。4 月 4 日（Day 1）、被験者はエクリズマブの最終投与を受けた。

被験者はペグセタコプラン群に無作為に割り付けられ、同年* 4 月 8 日（Day 5）、無作為化投与期間の投与を開始した。その後、7 月 29 日（Day 117）に非盲検投与期間に移行した。

同年* 10 月 17 日（Day 197）、最終試験来院時に、被験者は断続的な下痢を伴う下腹部の断続的な軽度の疼痛を報告した。尿の状態は尿路感染の徴候を示し（有害事象共通用語規準 Grade 1）、nitrofurantoin の単回投与による治療を受けた。被験者は改善を示し、帰宅した。

同年* 10 月 28 日（Day 208）、被験者は重篤な有害事象発現前直近のペグセタコプラン投与を受けた。

同年* 10 月 29 日（Day 209）、被験者は右下腹部の疼痛を呈した。被験者は一般開業医を受診した。診察及び超音波検査で、右下腹部内の腹水（液体）が認められた。被験者は近隣の病因に入院した。臨床検査の結果、ヘモグロビンは 12.3 g/dL 及び 11.9 g/dL，LDH 値は 262 U/L、

白血球数は 8.33/mL（基準値範囲不明）であった。これらの結果より、溶血、失血、又は重篤な感染症は示唆されなかった。産婦人科を受診した。下腹部超音波検査で、右側卵巣に隣接する嚢胞様構造（3.7×1.9 cm）、及び腹部感染の徴候のない宿便が認められた。心電図では重大な病理学的所見は認められなかった。結腸内視鏡検査のため、緩下薬（不明）による腸管前処置を受けた。結腸内視鏡検査は病理学的所見を示さなかった。

同年• 10 月 31 日（Day 211）、結腸内視鏡検査後、被験者は改善（便通あり）を報告した。腹部の MRI を実施したが、本時点では結果待ちであった。被験者は、卵巣を起源とする腹部の嚢胞様構造に回復がみられ、退院した。11 月 1 日（Day 212）、卵巣嚢胞の事象は改善し、重症度は軽度になった。

同年• 11 月 6 日（Day 217）、10 月 31 日（Day 211）の腹部 MRI の結果より、回盲部付近の右卵巣に非悪性の嚢胞様構造が 2 つ（36 mm+26 mm）あることが示された。嚢胞が便秘や右下腹部の疼痛を引き起こしたと考えられた。嚢胞様構造に加え、既知の子宮筋腫（既往歴）が認められた。

同年• 11 月 14 日（Day 225）、卵巣嚢胞の事象は消失と判断された。

同年• 11 月 19 日（Day 230）時点で、疼痛、便秘又はその他の症状の訴えはなかった。

本事象によるペグセタコプランの投与変更はなかった。

翌年• 3 月 5 日（Day 337）、被験者は非盲検投与期間を終了し、継続試験に組み入れられた。

治験責任医師は、卵巣嚢胞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、卵巣嚢胞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: Run-in period: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks Randomized control period: Pegcetacoplan monotherapy for 16 weeks Open-label period: Pegcetacoplan monotherapy for 32 weeks	
Serious adverse event verbatim [MedDRA Preferred Term]	胃腸炎（胃腸炎） 心房細動（心房細動）
Dose at serious adverse event onset (route/frequency):	Pegcetacoplan 1080 mg SC twice weekly
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/female/white/Not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	14 Aug 5年前*
RI date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	25 Jun 20[redacted] (–28)
RI date of first dose of eculizumab (Study Day):	01 July 同年* (–22)
RI date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	23 Jul 同年* (1)
RI date of last dose of eculizumab (Study Day):	22 Jul 同年* (–1)
RCP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	26 Jul 同年* (4)
RCP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	15 Nov 同年* (116)
OLP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	19 Nov 同年* (120)
OLP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	23 Jun 翌年* (337)
OLP date of study completion (Study Day):	23 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; SC = subcutaneously.

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
胃腸炎／胃腸炎	21 Oct 同年* (91)	23 Oct 同年* (93)	Severe	Not related to pegcetacoplan; not related to eculizumab	Recovered/ resolved	Y	Y
心房細動／心房細動	07 Nov 同年* (108)	07 Nov 同年* (108)	Severe	Unlikely related to pegcetacoplan; not related to eculizumab	Recovered/ resolved	N	Y

Abbreviations: AE = adverse event; N = no; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; Y = yes.

有害事象の叙述：

本被験者は、[redacted]歳の白人女性で、身長 1[redacted] cm、体重[redacted] kg、体格指数[redacted] kg/m^2 であった。入院を要する重度の胃腸炎（報告事象名：胃腸炎）及び重度の心房細動（報告事象名：心房細動）を発現した。

関連する病歴には、全身性エリテマトーデス（20[redacted]年）、ヘモグロビン尿症（20[redacted]年）、静脈血栓症（20[redacted]年）、肝脾腫大（20[redacted]年）及び呼吸困難（20[redacted]年）があった。関連する併用薬は mycophenolate sodium、rivaroxaban 及び葉酸であった。

同年• 6 月 25 日、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回の皮下投与による治験薬投与を開始し、7 月 1 日、エクリズマブ 900 mg の 2 週間毎の点滴静注を開始した。

同年• 7 月 23 日、ペグセタコプラン群に無作為に割り付けられた。

同年• 10 月 18 日、被験者は、入院前直近のペグセタコプラン投与を受けた。

同年• 10 月 20 日、トルコで家族と休暇中に被験者は下痢及び嘔吐を発現した。被験者は入院し、胃腸炎と診断された。他の家族も罹患したため、感染性の病因が疑われた。

同年• 10 月 21 日、Buscopan 及び ciprofloxacin を処方し、被験者は退院した。その日の夜、被験者は下痢と貧血症状（ヘモグロビン値 8.8 g/dL）にて来院し、再入院した。

同年• 10 月 22 日、被験者は予定されていたペグセタコプラン投与及び 2 単位の濃厚赤血球輸血を受け、著明な改善を認めた。

同年• 10 月 23 日、胃腸炎は回復し、被験者は退院した。胃腸炎によるペグセタコプラン投与の変更はなかった。

治験責任医師は、胃腸炎とペグセタコプラン又はエクリズマブとの因果関係をいずれも「関連なし（not related）」と判断した。

治験依頼者は、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。

同年• 11 月 5 日、被験者は、入院前直近のペグセタコプラン投与を受けた。

同年• 11 月 7 日、被験者は magnesium、metoprolol、及び digoxin に抵抗性の頻脈性心房細動（200 回／分）で入院した。除細動に成功し、心拍は正常な洞調律に回復した。除細動後の心エコー図で心膜腔に少量の体液がみられた。心房細動は回復したと判断し、同日に被験者は退院した。

心房細動によるペグセタコプラン及びエクリズマブの投与変更はなかった。

治験責任医師は、心房細動とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（unlikely related）」と判断し、心房細動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、心房細動とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-302 Subject ID: [redacted] Treatment group: Pegcetacoplan Protocol-specified treatment: RI period: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks RCP: Pegcetacoplan monotherapy for 16 weeks OLP: Pegcetacoplan monotherapy 32 weeks	
Serious adverse event/AE verbatim [MedDRA Preferred Term]	ヘモグロビン血症（ヘモグロビン血症） ブレイクスルー溶血（溶血） 上気道の感染（上気道感染）
Dosage at serious adverse event/AE onset (frequency):	Pegcetacoplan 1080 mg SC twice weekly
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/male/white/Not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	February 6年前* (day not given)
RI date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	25 Jun 20[redacted] (–28)
RI date of first dose of eculizumab (Study Day):	25 Jun 同年* (–28)
RI date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	23 Jul 同年* (1)
RI date of last dose of eculizumab (Study Day):	23 Jul 同年* (1)
RCP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	26 Jul 同年* (4)
RCP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	12 Nov 同年* (113)
RCP date of study completion (Study Day):	12 Nov 同年* (113)
OLP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	19 Nov 同年* (120)
OLP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	01 Jul 翌年* (345)
OLP date of study completion (Study Day):	01 Jul 翌年* (345)

Abbreviations: AE = adverse event; 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
ヘモグロビン血症／ヘモグロビン血症	07 Feb 翌年* (200)	08 Feb 翌年* (201)	Mild	Not related/not applicable/not related	Recovered/ resolved	Y	N
溶血／ブレイクスルー溶血	20 Mar 翌年* (242)	02 Jun 翌年* (316)	Severe	Not related/not applicable/not related	Recovered/ resolved	N	Y
上気道感染／上気道の感染	20 Mar 翌年* (242)	14 Apr 翌年* (267)	Severe	Unlikely 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。軽度のヘモグロビン血症（報告事象名：ヘモグロビン血症）並び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）及び重度の上気道感染（報告事象名：上気道の感染）の重篤な有害事象を発現した。

関連する病歴として、脂肪肝（19[redacted]年）、溶血性貧血（20[redacted]年）、胆嚢切除（20[redacted]年）、肺塞栓症（20[redacted]年）、発作性夜間血色素尿症（20[redacted]年）及び慢性副鼻腔炎（20[redacted]年）があった。関連する併用薬は、rivaroxaban（Xarelto）であった。

同年*　6 月 25 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 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。被験者は、7 月 23 日（Day 1）に導入投与期間でのペグセタコプラン及びエクリズマブの最終投与を受け、その後ペグセタコプラン群に無作為に割り付けられ、7 月 26 日（Day 4）に投与を開始した。被験者は、無作為化投与期間の 11 月 12 日（Day 113）までペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回の投与を受けた。その後、11 月 19 日（Day 120）に非盲検投与期間に移行し、ペグセタコプランの投与を継続した。

ヘモグロビン血症：　翌年*　**2 月 7 日～2 月 8 日**（Day 200～Day 201）

本事象の発現前［　翌年*　1 月 7 日（Day 169）］、被験者のヘモグロビン値は 13.5 g/dL（基準値範囲、13.6～18.0 g/dL）、LDH 値は 197 U/L（113～226 U/L）であった。

翌年*　2 月 4 日（Day 197）、本事象発現前直近のペグセタコプラン投与を受けた。2 月 7 日（Day 200）、被験者は予定されていたペグセタコプランの投与を受けた。

翌年*　2 月 7 日（Day 200）、軽度のヘモグロビン血症の有害事象が認められ、翌日［2 月 8 日（Day 201）］に消失したと報告された。

翌年*　2 月 11 日（Day 204）、ヘモグロビン値は 12.2 g/dL、LDH 値は 804 U/L（113～226 U/L）であった。

ヘモグロビン血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、ヘモグロビン血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、エクリズマブについては「非該当（not applicable）」と判断した。

溶血：　翌年*　**3 月 20 日～6 月 2 日**（Day 242～Day 316）
上気道感染：　翌年*　**3 月 20 日～4 月 14 日**（Day 242～Day 267）

翌年*　3 月 20 日（Day 242）、被験者は疲労を伴って乾性咳嗽が数日間持続し、発熱が約 24 時間続いたため受診した。被験者は、正午の尿は鮮明な赤色をしており、嚥下困難があったと報告した。発熱と肺感染の疑いのために入院した。

臨床検査値は、ヘモグロビン値 13.7 g/dL（基準値範囲 14.0～17.5 g/dL）、LDH 値 2076 U/L（基準値範囲 120～246 U/L）、クレアチニン 1.36 mg/dL（基準値範囲 0.70～1.30 mg/dL）、C-反応性蛋白 35 mg/L（基準値範囲不明）、ビリルビン値 2.2 mg/dL（基準値範囲 1.2 mg/dL 未満）、赤血球数 4.11×10^9 cells/mL（基準値範囲 4.50～5.90×10^9 cells/mL）、平均赤血球容積 97 fL（基準値範囲 80.0～94.0 fL）、白血球数 15.4×10^9 cells/L（基準値範囲 3.8～11.0×10^9 cells/L）、AST 値 269 U/L（基準値範囲 50 U/L 未満）及び ALT 値 93 U/L（基準値範囲 50 U/L 未満）であった。酸素飽和度は正常で、呼吸困難はみられず、浮腫は認められなかった。同日（　翌年*　3 月 20 日）、被験者は重度の急性腎障害（急性腎不全）の有害事象を報告した。

入院中の臨床検査では、既知の発作性夜間ヘモグロビン尿症のため、　翌年*　3 月 28 日（Day 250）のヘモグロビン値は 6.8 g/dL（基準値範囲：14.0～17.5 g/dL）の低値であった。クレアチニンが 4.77 mg/dL に増加した［3 月 26 日（Day 248）］。C-反応性蛋白が 47 mg/dL に増加した［3 月 22 日（Day 244）］。基準値は不明であった。尿培養で好気性菌の所見は認められなかった（3 月 20 日）。

翌年*　3 月 21 日（Day 243）、胸部 X 線検査を実施したところ、うっ血の徴候及び両側の浸潤の鑑別診断が認められた。上気道感染に対して piperacillin/tazobactam 4500 mg 1 日 3 回の静脈内投与、及び急性腎不全に対して補液による治療を受けた。胸部 X 線検査では、肺実質の換気は正常であり、胸水、肺炎浸潤領域、うっ血の徴候、又は気胸は認められず、縦隔は中程度の大きさであった。さらに、A 型インフルエンザウイルスの PCR 検査、A 型インフルエンザ（H1N1）ウイルスの PCR 検査、B 型インフルエンザウイルスの PCR 検査及び SARS-CoV-2 の PCR 検査は陰性であった。

翌年*　3 月 22 日（Day 244）、血液学的検査ではヘモグロビン値 8.7 g/dL、LDH 値 4395 U/L, クレアチニン 3.38（単位不明）、C-反応性蛋白 47 mg/dL、及び推算糸球体濾過量 20 mL/分（基準値範囲不明）であった。さらに、胸部 CT を実施したところ、浸潤及び肺炎は認められなかった。さらに、EBV、CMV、単純ヘルペスウイルス、ヒトヘルペスウイルス 6、及びパルボウイルスの検査結果は陰性であった。朝、（予防として）rivaroxaban（Xarelto）20 mg による経口抗凝固療法の最終投与を受けた。夕方、enoxaparin sodium（Clexane）40 mg の皮下投与を受けた。胸部 CT では、肺炎性浸潤や胸部感染症の他の所見は認められなかった。左下葉の胸膜下領域に特異な結節（大きさ 4 mm）が同定され、リスクプロファイルに基づき 12 ヵ月間の経過観察が推奨された。被験者の血行動態は安定していたが、発熱及び寝汗は持続していたと報告された。同日（3 月 22 日）、被験者は上気道感染に対して必要に応じて paracetamol 1000 mg の静脈内投与を開始した［3 月 31 日（Day 253）に中止］。

翌年*　3 月 23 日（Day 245）、腹部超音波検査が実施され、2 度の脂肪肝が認められたが、肝内及び肝外胆汁うっ滞の所見は認められなかった。どちらの側にも尿閉の徴候はなく、腹水も認められなかった。検査結果は、pH 6.0、推算糸球体濾過量 14 mL/分（基準値範囲不明）であり、血液培養では 5 日間のインキュベーション後に好気性菌及び嫌気性菌の増殖は認められなかった。

急性腎不全に対して hyoscine butylbromide（Buscopan）20 mg を静脈内投与し、血栓症の予防として heparin を静脈内投与した（3 月 24 日まで）。濃厚赤血球を輸血した（2 単位、輸血前ヘモグロビン値は測定不能）。

翌年*　3 月 24 日（Day 246）の尿検査では、白血球 10 個を含む尿沈渣が認められ、顆粒状円柱が散見され、赤血球++及び蛋白++であった。これらの所見は、急性腎不全に関連した溶血と一致していた。劇症急性腎不全は明らかであり、既知の発作性夜間ヘモグロビン尿症による色素沈着性腎症の一部と考えられた。急性透析の適応は現在のところないが、頻回に再評価すべきことが示唆された。

翌年*　3 月 24 日（Day 246）及び 3 月 28 日（Day 250）、被験者は 2 回の濃厚赤血球輸血を受け（各 2 単位）、輸血前のヘモグロビン値はそれぞれ 7.1 g/dL と 6.6 g/dL であった。

翌年*　3 月 25 日（Day 247）、被験者は急性腎不全に対しサプリメント Kalinor Brausetabletten［4 月 3 日（Day 256）に中止］の経口投与、及び血栓予防として enoxaparin sodium 60 mg の毎晩の皮下投与［Clexane、4 月 3 日（Day 256）に中止］を受けた。

翌年*　3 月 29 日（Day 251）、piperacillin/tazobactam は中止された。被験者は上気道感染に対して paracetamol 1000 mg の経口投与を受けた（3 月 29 日）。

翌年*　3 月 31 日（Day 253）、被験者の胸部 X 線画像では、左側にエッジ角度滲出の新規発症が認められ、肺炎の浸潤はなく、肺静脈うっ血の増加徴候及び気胸は認められなかった。

翌年*　4 月 1 日（Day 254）、上気道感染のために Unacid 3000 mg 1 日 2 回の静脈内投与［4 月 3 日（Day 256）に中止］を受けた。

診察及び臨床検査から、既知の発作性夜間ヘモグロビン尿症による大量溶血のパターンが示唆された。大量溶血の原因は完全には解明されていないが、おそらくは上気道感染によって引き起こされたと考えられる。

大量溶血によって、急性腎障害ネットワーク（AKIN）分類ステージ3の急性腎不全が発症し、おそらく色素沈着性腎症と関連していると思われる。CTで肺浸潤は明らかでなかった。腎不全は静脈内補液で治療し、いずれの時点でも透析の適応はなかった。

しかし、腎臓科の医師が協議評価を実施した。症候性貧血のため、被験者は濃厚赤血球の反復輸血を受けた。　翌年•　4月3日（Day 256）、濃厚赤血球の輸血（2単位）を受け、輸血前のヘモグロビン値は7.0 g/dLであった。

臨床検査の結果、治験実施計画書に従ってペグセタコプランの投与を受けたことで入院中に溶血が徐々に減少したことが示された。溶血の新たな再燃を伴って上気道感染が再発現するパターンが認められ、ライノウイルスの根拠となった。

臨床検査の結果は、継続的な補液により腎機能が徐々に改善したことを示したが、腎障害は持続していた。

翌年•　4月4日（Day 257）、被験者は上気道感染に対してamoxicillin/clavulanate 875/125 mg［Spektramox、4月7日（Day 260）に中止］の経口投与を受け、血栓予防としてapixaban 2.5 mg 1日2回の経口投与（継続中）を受けた。溶血が安定して減少し、入院によるモニタリング及び治療を継続する必要がなくなったため、4月4日（Day 257）に退院することができた。

上気道感染の重篤な有害事象は　翌年•　4月14日（Day 267）に、溶血の重篤な有害事象は6月2日（Day 316）に消失した。急性腎障害の事象は6月2日に消失した。

重篤な有害事象及び腎障害の事象の両方が発現したため、ペグセタコプランの用量が増量された。

翌年•　7月1日（Day 345）、被験者は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、上気道感染の重篤な有害事象とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（unlikely related）」と判断した。治験責任医師は、溶血の重篤な有害事象とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。

治験依頼者は、上気道感染及び溶血の重篤な有害事象とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-302 Subject ID: [redacted] Treatment group: Eculizumab during the RCP; switched to pegcetacoplan during the OLP Protocol-specified treatment: RI period: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks RCP: Eculizumab for 16 weeks OLP: Eculizumab and pegcetacoplan for 4 weeks followed by pegcetacoplan monotherapy for 28 weeks	
SAE/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） 手術後の敗血症（処置後敗血症） 腸間膜虚血（腸管虚血） 循環虚脱（循環虚脱） 急性呼吸不全（急性呼吸不全） 肺胞肺炎（肺炎） 両側頚静脈血栓症（頚静脈血栓症） 急性血管内溶血（血管内溶血） 溶血（溶血）
Dosage at serious adverse event/AE onset (route/frequency):	Eculizumab 900 mg IV every 2 weeks; pegcetacoplan 1080 mg SC twice weekly
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/male/race and ethnicity not reported
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	8年前• (day/month not reported)
RI date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	14 May 20[redacted] (–28)
RI date of first dose of eculizumab (Study Day):	14 May 同年• (–28)
RI date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	11 Jun 同年• (1)
RI date of last dose of eculizumab (Study Day):	11 Jun 同年• (1)
RCP date of first dose of eculizumab (Study Day):	24 Jun 同年• (14)
RCP date of last dose of eculizumab (Study Day):	24 Sep 同年• (106)
RCP date of completion (Study Day):	24 Sep 同年• (106)
OLP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	07 Oct 同年• (119)
OLP date of first dose of eculizumab (Study Day):	07 Oct 同年• (119)

OLP date of last dose of eculizumab (Study Day):	18 Oct 同年* (130)
OLP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	14 Jan 翌年* (218)
OLP date of completion (Study Day):	Discontinued on 07 Apr 翌年* (302)

Abbreviations: AE = adverse event; ID = identifier; IV = intravenously; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLP = open-label period; RCP = randomized controlled period; RI = run-in period; SAE = serious adverse event; 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
溶血／溶血クリーゼ	20 Aug 同年* (71)	24 Aug 同年* (75)	Severe	Not related/not related/not related	Recovered/ resolved	Y	Y
腹痛／腹痛	26 Aug 同年* (77)	08 Oct 同年* (120)	Mild	Not related/not related/not related	Recovered/ resolved	N	Y
肝細胞損傷／肝細胞融解	26 Aug 同年* (77)	31 Aug 同年* (82)	Severe[a]	Not related/not related/not related	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/not related/not related	Recovered/ resolved	Y	Y
黄疸／黄疸	26 Aug 同年* (77)	31 Aug 同年* (82)	Severe	Not related/not related/not related	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/not related/not related	Recovered/ resolved	Y	N
循環虚脱／循環虚脱	06 Nov 同年* (149)	06 Nov 同年* (149)	Severe	Not related/not applicable/not related	Recovered/ resolved	Y	N
急性呼吸不全／急性呼吸不全	06 Nov 同年* (149)	13 Nov 同年* (156)	Severe	Not related/not applicable/not related	Recovered/ resolved	Y	N
血管内溶血／急性血管内溶血	06 Nov 同年* (149)	13 Nov 同年* (156)	Severe	Not related/not applicable/not related	Recovered/ resolved	Y	N
処置後敗血症／手術後の敗血症	06 Nov 同年* (149)	16 Nov 同年* (159)	Severe	Not related/not applicable/not related	Recovered/ resolved	N	Y
肺炎／肺胞肺炎	16 Nov 同年* (159)	09 Dec 同年* (182)	Severe	Possibly related/not applicable/not related	Recovered/ resolved	Y	N

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
頚静脈血栓症／両側頚静脈血栓症	26 Nov 同年• (169)	26 Nov 同年• (169)	Moderate	Not related/not applicable/not related	Recovered/ resolved	Y	N
溶血／溶血	12 Dec 同年• (185)	10 Feb 翌年• (245)	Severe	Not related/not applicable/not related	Recovered/ resolved	Y	N
腸管虚血／腸間膜虚血	16 Jan 翌年• (220)	29 Jan 翌年• (233)	Severe	Possibly 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.
a) Event severity was moderate as of the data cutoff date for the RCP and was updated to severe as of the data cutoff date for the OLP.

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。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）、重度の肝細胞損傷（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）、重度の胆道仙痛（報告事象名：胆道仙痛）、重度の処置後敗血症（報告事象名：手術後の敗血症）及び重度の腸管虚血（報告事象名：腸間膜虚血）の入院を要する重篤な有害事象を発現した。また、重度の血管内溶血（報告事象名：急性血管内溶血）、重度の溶血（報告事象名：溶血）、重度の循環虚脱（報告事象名：循環虚脱）、重度の急性呼吸不全（報告事象名：急性呼吸不全）、重度の肺炎（報告事象名：肺胞肺炎）及び中等度の頚静脈血栓症（報告事象名：両側頚静脈血栓症）の有害事象も発現した。腸管虚血（報告事象名：腸間膜虚血）の事象により投与中止に至った。

関連する病歴として、貧血（20[redacted] 年）、鉄過剰（20[redacted] 年）、着色尿（断続的な朝の暗色尿、20[redacted] 年）があった。関連する併用薬は、folinic acid、amoxicillin（Clamoxyl）、deferasirox（Exjade）、tinzaparin sodium（Innohep）、phloroglucinol dehydrate／trimethylphloroglucinol（Spasfon）、nefopam hydrochloride（Acupan）であった。被験者は、 前年• 8 月 8 日～ 同年• 3 月 6 日の試験組入れ期間中に、6 回の濃厚赤血球輸血を受けた。 同年• 4 月 10 日～9 月 30 日（Day −62～Day 112）のヘモグロビン値は 6.4 g/L～13 g/dL（基準値範囲：13.6～18 g/dL）であった。

同年• 4 月 10 日～9 月 30 日（Day −62～Day 112）の血小板数は 122～209×10^9 cells/L（基準値範囲：140～400×10^9 cells/L）、網状赤血球数は 40～380×10^9 cells/L（基準値範囲：30～120×10^9 cells/L）であった。

同年• 5 月 14 日（Day −28）、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回の皮下投与及びエクリズマブ 900 mg の 2 週間毎の点滴静注による治験薬投与を開始した。

同年・　6 月 11 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 17 日（Day −25）、3 単位の濃厚赤血球輸血を受け、輸血前のヘモグロビン値は 8.1 g/dL（基準値範囲の記載なし）であった。

溶血：　同年・　8 月 20 日～8 月 24 日（Day 71～Day 75）
肝細胞損傷：　同年・　8 月 26 日～8 月 31 日（Day 77～Day 82）
高ビリルビン血症：　同年・　8 月 26 日～8 月 31 日（Day 77～Day 82）
黄疸：　同年・　8 月 26 日～8 月 31 日（Day 77～Day 82）
胆道仙痛：　同年・　8 月 27 日～8 月 27 日（Day 78）
腹痛：　同年・　8 月 26 日～10 月 8 日（Day 77～Day 120）

同年・　8 月 5 日（Day 56）、被験者は、事象発現前直近のエクリズマブ投与を受けた。LDH 値は 187 U/L（113～226 U/L）であった。

同年・　8 月 12 日（Day 63）、被験者はブレイクスルー溶血に至る胃腸炎を発現した。

同年・　8 月 19 日（Day 70）、臨床検査の結果、ヘモグロビン値は 6.4 g/dL、網状赤血球は 0.412 g/L、総ビリルビン値は 68 µmol/L（基準値範囲の記載なし）であった。3 単位の濃厚赤血球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（Day 71）、被験者は重度の腹部痙縮を訴え緊急治療室を受診し、その後、対症療法のため入院した。

同年・　8 月 21 日（Day 72）、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、2 単位の濃厚赤血球、morphine、deferasirox、paracetamol、nefopam、amoxicillin 及び tinzaparin があった。その後、腹痛は軽減した。

同年・　8 月 24 日（Day 75）、被験者は退院した。

退院後の　同年・　8 月 26 日（Day 77）、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（基準値範囲の記載なし）であり、重度の細胞融解を認めた。黄疸（「黄疸」）を特徴とする胆汁うっ滞が認められた（アミノトランスフェラーゼ及びビリルビンは基準値上限の 2 倍と報告された）。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。8 月 27 日（Day 78）、被験者は内視鏡的胆管造影を受け、胆石が認められた。胆道仙痛と診断された。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（Day 82）、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。