同年*　8 月 27 日（Day 78）、胆道仙痛は回復した。治験責任医師は、本事象を重篤な有害事象の基準を満たさないと判断し、臨床データベースから削除した。8 月 31 日（Day 82）、溶血、肝細胞損傷、高ビリルビン血症及び黄疸は回復した。9 月 2 日（Day 84）、LDH 値は 210 U/L（113～226 U/L）であった。

同年*　10 月 8 日（Day 120）、腹痛は回復した。

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の投与変更はなかった。

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、高ビリルビン血症及び黄疸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。

循環虚脱：　同年*　**11 月 6 日**（Day 149）
急性呼吸不全及び血管内溶血：　同年*　**11 月 6 日～11 月 13 日**（Day 149～Day 156）
肺炎：　同年*　**11 月 16 日～12 月 9 日**（Day 159～Day 182）
頚静脈血栓症：　同年*　**11 月 26 日**（Day 169）
処置後敗血症：　同年*　**11 月 6 日～11 月 16 日**（Day 149～Day 159）

同年*　10 月 7 日～10 月 18 日（Day 119～Day 130）、被験者はペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回の皮下投与を受けた。

同年*　10 月 18 日（Day 130）、被験者は、入院前直近のエクリズマブ投与を受けた。

同年*　10 月 22 日～11 月 3 日（Day 133～Day 146）、被験者はペグセタコプランの週 2 回の投与を受け、これが入院前のペグセタコプランの最終投与であった。

同年*　10 月 28 日（Day 140）、血小板数は 138×10^9 cells/L（基準値範囲：140～400×10^9 cells/L）、ヘモグロビン値は 13.9 g/dL（基準値範囲：13.6～18 g/dL）、網状赤血球数は 50×10^9 cells/L（基準値範囲：30～120×10^9 cells/L）であった。LDH 値は 113 U/L（113～226 U/L）であった。

同年*　11 月 4 日（Day 147）、被験者は予定されていた胆嚢切除を受け、数時間後に Grade 2 の発熱及び腹痛が発現した。そのため、Rocephin 及び Flagyl による抗生物質の投与を開始した。CT スキャンにて胆道閉塞を認めた。

同年*　11 月 6 日（Day 149）、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*　11 月 6 日（Day 149）、被験者は人工胆管の交換のために再手術を受けた。手術直後、治験薬と関連なしの Grade 4 の敗血症（術後／胆管炎）による重度の急性呼吸不全が発現した。また、重度の血管内溶血、同日に消失した重度の循環虚脱、重度の処置後敗血症、重度の化学

性腹膜炎（胆汁性腹膜炎）、及び重度の貧血（貧血の悪化）も発現した。治験責任医師は、いずれの事象も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。直ちに挿管し、noradrenaline を開始した。被験者は、高用量の抗生物質 tazocilline 及び gentamycin の投与を受けた。amikacin の投与も受けた。この時点で細菌学的同定は認められなかった。その夜遅く、抜管し noradrenaline を中止した。被験者は、抗生物質の投与により安定した。臨床検査値は、ヘモグロビン値 5.9 g/dL、血小板 162 g/L、ヘモグロビン値 8 g/dL（基準値範囲の記載なし）であった。

被験者は溶血を呈し、LDH 値は 3000 IU/L（基準値範囲の記載なし）に上昇していた。11 月 6 日（Day 149）、被験者は血管内溶血と診断された。循環虚脱は、発現日（11 月 6 日）の同日に回復した。

同年・　11 月 7 日（Day 150）、LDH 値増加、血管内溶血及び貧血のため、ペグセタコプランの用量は 1080 mg を 3 日毎に増量された。

同年・　11 月 11 日（Day 154）、重度の腎不全（急性無尿性腎不全）のため血液透析を開始した。血液透析の頻度は週 3 回であった。中等度の高血圧も認められたが、治験責任医師は「関連なし（not related）」と判断した。被験者は、血栓症予防のため heparin 反復投与を受けた。被験者は、水分補給／血栓症予防のため、11 月 13 日（Day 156）に Cernevit（マルチビタミン）、sodium chloride、ferric chloride（Tracutil）の静脈内投与を受けた。

同年・　11 月 13 日（Day 156）、血管内溶血、急性呼吸不全及び貧血は回復した。11 月 14 日（Day157）、中等度の血便排泄及び中等度の血尿が認められたが、いずれも同日に消失した。11 月 13 日、被験者は敗血症に対する tazocilline 4 g の 1 日 2 回の静脈内投与を受けた。11 月 16 日（Day 159）、被験者は 1 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 6.6 g/dL（基準値範囲の記載なし）であった。

同年・　11 月 16 日（Day 159）、処置後敗血症は回復した。

同年・　11 月 16 日（Day 159）、肺胞肺炎（重度）、カンジダ・トロピカリス感染（軽度）、及びエンテロコッカス・フェシウム感染（軽度）と診断された。これらは重篤な有害事象ではなかった。カンジダ・トロピカリス感染及びエンテロコッカス・フェシウム感染の事象と治験薬との因果関係は「関連なし（not related）」と判断された。肺胞肺炎の事象とペグセタコプランとの因果関係は「関連あり（possibly related）」と判断された。11 月 16 日～11 月 18 日、被験者はカンジダ・トロピカリス感染及びエンテロコッカス・フェシウム感染に対する meropenem の 1 日 1 回の静脈内投与を受けた。11 月 18 日、被験者は感染性症候群に対する vancomycine の静脈内投与を受けた（用量不明）。その後、被験者はエンテロコッカス・フェシウム感染及びカンジダ・トロピカリス感染に対する cefepime hydrochloride（Axepim）　500 mg の 1 日 1 回、daptomycin 800 mg の 1 日 1 回、metronidazole 1 g の 1 日 1 回、caspofungine 70 mg の 1 日 1 回の静脈内投与を受けた。11 月 27 日から肺胞肺炎の治療を開始し、被験者は cefepim 500 mg の 1 日 1 回の経口投与、daptomycin 800 mg の 1 日 2 回の経口投与、metronidazole 1 g の 1 日 1 回の静脈内投与を受けた。

同年• 12 月 9 日（Day 182）、カンジダ・トロピカリス感染及びエンテロコッカス・フェシウム感染、並びに肺胞肺炎は消失した。

翌年• 1 月 20 日、被験者はエンテロコッカス・フェシウム感染及びカンジダ・トロピカリス感染の予防のため、linezolid（Zyvoxid）600 mg の毎朝の静脈内投与を受けた。1 月 21 日からエンテロコッカス・フェシウム感染及びカンジダ・トロピカリス感染の予防のため linezolid 600 mg の 1 日 2 回の経口投与、meropenem 2 g の 1 日 2 回の静脈内投与、caspofungin acetate（Cancidas）50 mg の 1 日 1 回の静脈内投与を開始した。

同年• 11 月 20 日（Day 163）、中等度の浮腫及び重度の肺水腫が発現し、11 月 24 日（Day 167）に回復した。

同年• 11 月 26 日（Day 169）、頚静脈血栓症と診断された。heparin の投与を継続し、頚静脈血栓症の事象は発現日に消失したと報告された。11 月 27 日（Day 170）、血小板数は 167×10^9 cells/L（基準値範囲：140～400×10^9 cells/L）、網状赤血球数は 40×10^9 cells/L（基準値範囲：30～120×10^9 cells/L）であった。LDH 値は 438 U/L（113～226 U/L）であった。12 月 9 日（Day 182）、肺炎は回復した。腎不全及び化学性腹膜炎の事象はそれぞれ、12 月 23 日（Day 196）及び 12 月 31 日（Day 204）に消失した。 翌年• 1 月 18 日、蕁麻疹（中等度）と診断された。本事象は重篤な有害事象に該当しなかった。蕁麻疹予防のため、被験者は cetirizine 10 mg の経口投与を夜に 1 回受けた。蕁麻疹とペグセタコプランとの因果関係は「関連なし（not related）」であり、1 月 19 日（Day 223）に消失した。循環虚脱、急性呼吸不全、肺炎、頚静脈血栓症及び処置後敗血症の事象による治験薬の投与変更はなかった。

治験責任医師は、循環虚脱、急性呼吸不全、頚静脈血栓症、処置後敗血症及び血管内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、肺炎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。

治験依頼者は、処置後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。

溶血： 同年• **12 月 12 日～** 翌年• **2 月 10 日**（Day 185～Day 245）
腸管虚血： 翌年• **1 月 16 日～1 月 29 日**（Day 220～Day 233）

同年• 12 月 12 日（Day 185）、本事象発現前直近のペグセタコプラン投与を受けた。12 月 12 日（Day 185）、被験者は溶血を発現した。 同年• 12 月 12 日～ 翌年• 2 月 10 日（Day 185～Day 245）に、濃厚赤血球輸血を 9 回受けた。輸血前のヘモグロビン値は 5.9～7.5 g/dL であった。 同年• 12 月 12 日～ 翌年• 2 月 10 日（Day 185～Day 245）のヘモグロビン値は 5.9～8.9×10^9 cells/L、 同年• 12 月 20 日～ 翌年• 3 月 9 日（Day 193～Day 273）の網状赤血球数は、$70\sim190\times10^9$ cells/L（基準値範囲：30～120×10^9 cells/L）であった。

同年• 12 月 18 日（Day 191）、中等度の低アルブミン血症、体重減少及び食欲減退が認められた。

同年*　12 月 20 日（Day 191）、LDH 値は 1184 U/L であった。12 月 23 日（Day 196）、腎不全は回復した。

同年*　12 月 24 日（Day 197）、腎不全は軽快し、血液透析を中止した。

同年*　12 月 28 日（Day 201）、重度の肝酵素細胞融解が認められた。12 月 31 日（Day 204）、化学性腹膜炎は回復した。

翌年*　1 月 1 日（Day 205）、肝酵素細胞融解の重症度が Grade 4 に悪化し、肝生検にて肝内バッド・キアリ症候群を認めた（複数回の画像検査では肝外バッド・キアリ症候群の所見は認められなかった）。

翌年*　1 月 11 日（Day 215）、被験者は下痢を発現した。

翌年*　1 月 13 日（Day 217）、抗凝固薬を danaparoid sodium に変更した。

翌年*　1 月 14 日（Day 218）、腸間膜虚血発現前直近のペグセタコプラン投与を受けた。

翌年*　1 月 16 日（Day 220）、腹部アンギオ CT により腸間膜虚血を認め、緊急の手術介入が必要と判断された。

翌年*　1 月 17 日（Day 221）、被験者は疾患評価のため専門の診療科に転科となった。ペグセタコプランの投与を中止し、被験者はエクリズマブの単回投与を受けた。試験を中止し、手術が予定された。

翌年*　1 月 17 日（Day 221）、重篤な有害事象の腸管虚血によりエクリズマブの投与を再開した。1 月 18 日（Day 222）、被験者は中等度の蕁麻疹を発現し、1 月 19 日（Day 223）に回復した。1 月 21 日（Day 225）、LDH 値は 339 U/L であった。

翌年*　1 月 29 日（Day 233）、腸管虚血は回復した。

治験責任医師は、腸管虚血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。

治験依頼者は、腸管虚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*　2 月 10 日（Day 245）、溶血は回復した。溶血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、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*　2 月 24 日（Day 259）、高血圧及び低アルブミン血症は回復した。

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*　1 月 14 日（Day 218）であり、その後、腸管虚血の事象により 4 月 7 日（Day 302）に試験を中止した。4 月 7 日（Day 302）、体重減少及び食欲減退は回復した。

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]	Covid 感染（COVID-19） 溶血クリーゼ（溶血）
Dosage at serious adverse event/AE onset (frequency):	Pegcetacoplan 1080 mg SC twice weekly
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/female/(race and ethnicity not reported)
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	14年前* (month and day not reported)
RI date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	29 Apr 20[redacted] (–28)
RI date of first dose of eculizumab (Study Day):	29 Apr 同年* (–28)
RI date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	27 May 同年* (1)
RI date of last dose of eculizumab (Study Day):	20 May 同年* (–7)
RCP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	30 May 同年* (4)
RCP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	17 Sep 同年* (114)
RCP date of study completion (Study Day):	17 Sep 同年* (114)
OLP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	20 Sep 同年* (117)
OLP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	26 Mar 翌年* (305)
OLP date of study completion (Study Day):	Discontinued on 26 Mar 翌年* (305)

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
COVID-19／Covid 感染	17 Mar 翌年* (296)	26 Mar 翌年* (305)	Severe	Not related/not applicable/not related	Fatal	N	Y
溶血／溶血クリーゼ	17 Mar 翌年* (296)	26 Mar 翌年* (305)	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; COVID-19 = coronavirus disease 2019.

有害事象の叙述：

本被験者は、[redacted]歳女性（人種の報告なし）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 COVID-19（報告事象名：Covid 感染）の重篤な有害事象及び重度の溶血（報告事象名：溶血クリーゼ）の有害事象を発現した。COVID-19 の事象により被験者は死亡し、中止に至った。

関連する病歴として、貧血（20[redacted]年）、閉経（20[redacted]年）、不安（20[redacted]年）、高血圧（高血圧、20[redacted]年）、溶血（定期的な急性溶血、20[redacted]年）、無力症（20[redacted]年）及び労作性呼吸困難（20[redacted]年）があった。関連する併用薬は、paracetamol（Doliprane）、葉酸（Specialfoldine）、warfarin sodium（Coumadine）、sertraline hydrochloride（Zoloft）、amlodipine besilate（Amlor）、phenoxymethyl penicillin（Oracilline）、lorazepam であった。

被験者は、試験登録前年の 前年* 年 7 月 6 日～ 同年* 3 月 8 日に、5 回の濃厚赤血球の輸血を受けていた。

同年* 4 月 29 日（Day −28）、ヘモグロビン値は 7.3 g/dL（基準値範囲：12～16 g/dL）、網状赤血球数は 400×10^9 cells/L（基準値範囲：30～120×10^9 cells/L）であった。

ベースライン時及び試験期間中の評価では、白血球数、好中球数及びリンパ球数は基準値範囲内であった。4 月 29 日（Day −28）にペグセタコプラン 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、その後 5 月 27 日（Day 1）にペグセタコプラン群に無作為に割り付けられ、5 月 30 日（Day 4）に投与を開始した。9 月 17 日（Day 114）、被験者は、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。その後、9 月 20 日（Day 117）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。

COVID-19 及び溶血：　翌年*　3 月 17 日～3 月 26 日（Day 296～Day 305）

翌年*　3 月 2 日（Day 281）、ヘモグロビン値は 11.6 g/dL（基準値範囲：12～16 g/dL）、網状赤血球数は正常、LDH 値は 191 U/L（基準値範囲の報告なし）であった。3 月 13 日（Day 292）、被験者は事象発現前のペグセタコプラン投与を受けた。3 月 16 日（Day 295）、ヘモグロビン値は 11 g/dL、クレアチニンクリアランス値は 100 mL/分（基準値範囲の記載なし）であった。3 月 17 日（Day 296）、被験者は発熱、咳嗽、呼吸困難及び下痢の症状を呈し、緊急治療室を受診し入院した。溶血クリーゼを疑い、臨床検査を実施した。ヘモグロビン値 8 g/dL、LDH 値 3000 U/L、クレアチニンクリアランス 50 mL/分であった（基準値範囲の記載なし）。被験者の鼻検査では、COVID-19 陽性であった。溶血クリーゼを合併したコロナウイルス感染症によるウイルス性肺炎を認めた。同日（3 月 17 日）、被験者は直近のペグセタコプラン投与を受けた。血液検査値は、ヘモグロビン 5.9 g/dL、LDH 値 8000 U/L、ビリルビン 64 µmol/L であった（基準値範囲の記載なし）。

同日（　翌年*　3 月 17 日）、被験者は COVID-19 の重篤な有害事象、並びに溶血、急性腎障害及び急性呼吸窮迫症候群の有害事象と診断された。患者は鼻腔カニューレにより 1L/分の酸素投与を受け、酸素飽和度は充分であった。

血行動態は引き続き安定していた。同日（　翌年*　3 月 17 日）、急性呼吸窮迫症候群に対する、piperacillin／tazobactam（Tazocilline）4 g の 1 日 3 回の静脈内投与を受け［3 月 18 日（Day 297）に中止］、赤血球輸血を受けた（単位数の報告なし）。これらの 4 件全ての事象を受けて、ペグセタコプランを漸減中止しエクリズマブを再開するため、ペグセタコプランを減量した。3 月 18 日（Day 297）の被験者のヘモグロビン値は 7 g/dL（基準値範囲の報告なし）であった。3 月 19 日（Day 298）、被験者は溶血クリーゼに対するエクリズマブ（Soliris）900 mg の静脈内投与を受け、Covid 感染に対する ciprofloxacin 500 mg の 1 日 2 回の静脈内投与を受けた。同日（3 月 19 日）、ヘモグロビン値はさらに低下し、5.9 g/dL となった（基準値範囲の報告なし）。

翌年*　3 月 20 日（Day 299）、被験者のクレアチニンは 547 µmol/L であった（基準値範囲の報告なし）。被験者は透析を受けた。その後、集中治療室に移され、重度の急性呼吸器症候群にて挿管した。Covid 感染及び急性呼吸器症候群のため、piperacillin／tazobactam 及び ciprofloxacin による前の抗菌薬治療を meropenem 1 g の 1 日 2 回［3 月 22 日（Day 301）に中止］及び chloroquine［3 月 26 日（Day 305）に中止］に切り替えた。

翌年*　3 月 21 日（Day 300）、集中治療室への移送のため被験者のペグセタコプラン投与を中断し、3 月 23 日（Day 302）、次に予定されていたペグセタコプランの投与を受けた。入院中、被験者は Covid 感染及び急性呼吸器症候群の事象に対し、norepinephrine の静脈内投与［3 月 23 日～3 月 24 日（Day 302～Day 303）］、piperacillin sodium 1 錠の経口投与［3 月 22 日～3 月 26 日（Day 301～Day 305）］及び vancomycin hydrochloride 1 錠の経口投与［3 月 26 日（Day 305）］も受けた。また、濃厚赤血球 11 単位の輸血及び血小板 2 単位の輸血［3 月 18 日～3 月 22 日（Day 297～Day 301）］も受けた。

翌年* 3 月 26 日（Day 305）、ペグセタコプランの最終投与を受けた。同日（3 月 26 日）、被験者は 2 単位の血小板輸血も受けた。同日（3 月 26 日）、COVID-19 及び重度の急性呼吸器症候群の悪化により被験者は死亡し、ペグセタコプランの投与及び試験を中止した。

治験責任医師は、COVID-19 及び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。

治験依頼者は、COVID-19 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]	マッチング期間の免疫グロブリン静脈内投与に対する反応（免疫グロブリン療法アレルギー） 溶血（溶血）
Dosage at serious adverse event/AE onset (frequency):	Pegcetacoplan 1080 mg SC twice weekly
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/male/race and ethnicity not reported
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	Jul 前年* (day not reported)
RI date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	19 Jun 20[redacted] (–28)
RI date of first dose of eculizumab (Study Day):	19 Jun 同年* (–28)
RI date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	17 Jul 同年* (1)
RI date of last dose of eculizumab (Study Day):	03 Jul 同年* (–14)
RCP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	20 Jul 同年* (4)
RCP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	05 Nov 同年* (112)
RCP date of study completion (Study Day):	05 Nov 同年* (112)
OLP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	13 Nov 同年* (120)
OLP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	16 Jun 翌年* (336)
OLP date of study completion (Study Day):	16 Jun 翌年* (336)

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／溶血	31 Dec 同年* (168)	Ongoing	Moderate	Not related/not applicable/not related	Not recovered/ not resolved	Y	N
免疫グロブリン療法アレルギー／マッチング期間の免疫グロブリン静脈内投与に対する反応	18 Feb 翌年* (217)	19 Feb 翌年* (218)	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]歳の男性（人種の報告なし）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免疫グロブリン療法アレルギー（報告事象名：マッチング期間の免疫グロブリン静脈内投与に対する反応）を発現した。また、中等度の溶血（報告事象名：溶血）の事象も発現した。

関連する病歴として、血小板減少症（20[redacted]年）、好酸球性筋膜炎（20[redacted]年）、再生不良性貧血（20[redacted]年）、神経学的症状（20[redacted]年）、急性腎障害（20[redacted]年）、皮膚粘膜出血（20[redacted]年）、糖尿病（20[redacted]年）、骨壊死（20[redacted]年）、前立腺癌（20[redacted]年）及び前立腺摘除（20[redacted]年）があった。関連する併用薬は、amlodipine besilate（Amlor）、metformin hydrochloride、fenofibrate及びphenoxymethyl penicillin benzathineであった。

同年*　6月19日（Day −28）にペグセタコプラン1080 mgの週2回の皮下投与及びエクリズマブ1200 mgの2週毎の静脈内投与による治験薬投与を開始し、その後7月17日（Day 1）にペグセタコプラン群に無作為に割り付けられた。7月3日（Day −14）、被験者は、無作為化投与期間のエクリズマブの最終投与を受けた。被験者はその後、11月13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。

溶血（溶血）：　同年*　**12月31日**（Day 168）、**持続中**

同年*　12月16日（Day 153）、被験者は2単位の濃厚赤血球の輸血を受けた。輸血前のヘモグロビン値は8.1 g/dL（基準値範囲の報告なし）であった。

同年•　12 月 31 日（Day 168）、中等度の溶血の有害事象を発現した。同日、ヘモグロビン値は 8.5 g/dL（基準値範囲：13.6～18.0 g/dL）、LDH 値は 848 U/L（113～226 U/L）であった。好中球数は 3.01×10^9 cells/L（基準値範囲：1～8×10^9 cells/L）、血小板は 29×10^9 cells/L（基準値範囲：140～400×10^9 cells/L）であり、臨床的に問題となる可能性があった。

翌年•　1 月 8 日（Day 176）、被験者は 2 単位の濃厚赤血球の輸血を受けた。輸血前のヘモグロビン値は 8.5 g/dL（基準値範囲の報告なし）であった。LDH 値は、1 月 28 日に 262 U/L、2 月 25 日に 221 U/L（113～226 U/L）であった。

溶血の事象は持続中であった。

溶血によりペグセタコプランの用量が増量された。

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。

免疫グロブリン療法アレルギー：　翌年•　2 月 18 日～2 月 19 日（Day 217～Day 218）

翌年•　1 月（Day 169、日付の報告なし）、中等度の免疫性血小板減少性紫斑病と診断されたが、これは重篤な有害事象ではなく、治験薬との因果関係は「関連なし（not related）」と判断された。2 月 18 日（Day 217）、免疫性血小板減少性紫斑病の再発に対して被験者は免疫グロブリン（Flebogamma DIF）の静脈内投与を受けた。中等度の高体温症（39.3°C、Grade 3）を伴う中等度の免疫グロブリン療法アレルギー（注入関連反応、Grade 2）を発現した。2 月 18 日～2 月 19 日（Day 218）、入院した。2 月 19 日（Day 218）、免疫グロブリンの静脈内投与を中止した。2 月 17 日（Day 216）、被験者は、入院前直近のペグセタコプラン投与を受けた。

免疫グロブリンアレルギー（アレルギー予防）のため、被験者は入院中に dexchlorpheniramine maleate 5 mg（Polaramine）の静脈内投与、高体温症に対する paracetamol 1 g 頓服の経口投与を受けた［　翌年•　2 月 18 日（Day 217）］。

翌年•　2 月 19 日（Day 218）、免疫性血小板減少性紫斑病及び免疫グロブリン療法アレルギーの事象は消失した。

免疫グロブリン療法アレルギー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、免疫グロブリン療法アレルギー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、免疫グロブリン療法アレルギー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 16 日（Day 336）に非盲検投与期間を完了し、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 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]	記録がない胆管由来の敗血症（胆道性敗血症） 溶血ブレイクスルー（溶血） 急性腎不全（急性腎障害） 溶血（溶血） 尿路感染（尿路感染） 腸腰筋血腫（筋肉内血腫） 急性呼吸不全（急性呼吸不全）（4 件）
Dosage at serious adverse event/AE onset (frequency):	Pegcetacoplan 1080 mg SC twice weekly
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/male/race and ethnicity not reported
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	10 May 2年前*
RI date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	29 May 20[redacted] (–28)
RI date of first dose of eculizumab (Study Day):	29 May 同年* (–28)
RI date of last dose of eculizumab (Study Day):	14 Jun 同年* (–12)
RI date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	26 Jun 同年* (1)
RCP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	29 Jun 同年* (4)
RCP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	15 Oct 同年* (112)
RCP date of study completion (Study Day):	15 Oct 同年* (112)
OLP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	23 Oct 同年* (120)
OLP/FU date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	23 Jan 翌年* (212)/17 Jul 翌年* (388)
OLP date of study completion (Study Day):	20 Jul 翌年* (391)

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
胆道性敗血症／記録がない胆管由来の敗血症	24 Dec 同年* (182)	30 Dec 同年* (188)	Severe	Possibly related/not applicable/not related	Recovered/ resolved	N	Y
溶血／溶血ブレイクスルー	24 Dec 同年* (182)	30 Jan 翌年* (219)	Severe	Not related/not applicable/not related	Recovered/ resolved	Y	Y
急性腎障害／急性腎不全	24 Dec 同年* (182)	27 Jan 翌年* (216)	Severe	Not related/not applicable/not related	Recovered/ resolved	N	Y
急性呼吸不全／急性呼吸不全	25 Dec 同年* (183)	25 Dec 同年* (183)	Severe	Not related/not applicable/not related	Recovered/ resolved	Y	N
溶血／溶血	10 Jan 翌年* (199)	25 Jan 翌年* (214)	Severe	Not related/not applicable/not related	Recovered/ resolved	Y	N
尿路感染／尿路感染	23 Jan 翌年* (212)	03 Mar 翌年* (252)	Severe	Possibly related/not applicable/not related	Recovered/ resolved	Y	N
筋肉内血腫／腸腰筋血腫	24 Jan 翌年* (213)	15 Jun 翌年* (356)	Severe	Not related/not related/not related	Recovered/ resolved	N	Y
急性呼吸不全／急性呼吸不全	06 Feb 翌年* (226)	06 Feb 翌年* (226)	Severe	Possibly related/possibly related/not related	Recovered/ resolved	Y	N
急性呼吸不全／急性呼吸不全	04 Mar 翌年* (253)	04 Mar 翌年* (253)	Severe	Possibly related/possibly related/not related	Recovered/ resolved	Y	N
急性呼吸不全／急性呼吸不全	02 Apr 翌年* (282)	02 Apr 翌年* (282)	Severe	Possibly related/possibly related/not	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
				related			

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（人種の報告なし）で、身長 1[redacted] cm、体重 [redacted] kg、体格指数 [redacted] kg/m^2 であった。重度の胆道性敗血症（報告事象名：記録がない胆管由来の敗血症）、生命を脅かす基準を満たす重度の溶血（報告事象名：溶血ブレイクスルー）、並びに入院を要する重度の急性腎障害（報告事象名：急性腎不全）及び重度の筋肉内血腫（報告事象名：腸腰筋血腫）を発現した。また、重度の溶血（報告事象名：溶血）、4 件の重度の急性呼吸不全（報告事象名：急性呼吸不全）、重度の尿路感染（報告事象名：尿路感染）も発現した。

関連する病歴として、鼠径ヘルニア（両側鼠径ヘルニア、20[redacted] 年）、高血圧（動脈性高血圧、20[redacted] 年）、虚血性脳卒中（20[redacted] 年）、無力症（20[redacted] 年）、精巣炎（20[redacted] 年）、良性前立腺肥大症（前立腺肥大症、20[redacted] 年）、鉄過剰（20[redacted] 年）、胆管炎（20[redacted] 年）、半盲（20[redacted] 年）、呼吸困難（20[redacted] 年）、バッド・キアリ症候群（20[redacted] 年）及び肝静脈血栓症（20[redacted] 年）があった。関連する併用薬は、nebivolol、alfuzosin hydrochloride（Xatral LP）、deferasirox（Exjade）、acetylsalicylate lysine（Kardegic）、葉酸（speciafoldine）、phenoxymethyl Penicillin（oracilline）、macrogol, spasfon、trimebutine（Debridat）、fluindione（Previscan）、pantoprazole であった。

被験者は、試験登録前に濃厚赤血球の輸血を 21 回受けていた。

同年• 5 月 29 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。6 月 26 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。被験者は、10 月 15 日（Day 112）までの無作為化投与期間にペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回の投与を受けた。その後、同年• 10 月 23 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 回の投与を継続した。

胆道性敗血症： 同年• 12 月 24 日～12 月 30 日（Day 182～Day 188）
溶血： 同年• 12 月 24 日～ 翌年• 1 月 30 日（Day 182～Day 219）
急性腎障害： 同年• 12 月 24 日～ 翌年• 1 月 27 日（Day 182～Day 216）
急性呼吸不全： 同年• 12 月 25 日（Day 183）

本被験者は、これらの事象が発現する前の 同年• 12 月 21 日（Day 179）にペグセタコプランの投与を受けた。

同年•　12 月 24 日（Day 182）、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。同日、被験者は重度の胆道性敗血症（記録がない胆管由来の敗血症）、重度の溶血（溶血ブレイクスルー）及び重度の急性腎障害（急性腎不全）を発現し、軽度の膵炎、中等度の発熱及び重度の高ビリルビン血症を呈した。画像上の胆石移動は認められなかった。治療には、発熱に対する ceftriaxone（Rocephine）1 g の 1 日 1 回の静脈内投与、発熱及び高ビリルビン血症に対する metronidazole（Flagyl）500 mg の 1 日 1 回の静脈内投与があった。被験者は急性腎障害に対し、必要に応じて 5%ブドウ糖 500 mL の皮下投与［翌年•　2 月 1 日（Day 221）に中止］を受けた。抗菌薬開始前後の血液培養は陰性であった。1 回目の尿培養は大腸菌陽性であった（汚染の可能性あり。白血球尿なし）。2 回目の尿培養は陰性であった。

同年•　12 月 25 日（Day 183）、患者は咳嗽発現後に生命を脅かす低酸素症を発現し、継続的なモニタリングと最大 12 L/分の酸素療法による集中治療室での管理を必要とした。同日、重度の急性呼吸不全の有害事象が報告された。低酸素症は速やかに回復し、重度の急性呼吸不全の事象は同日消失したと報告された。低酸素症を説明する肺病変は見出されなかった。低酸素症はおそらく敗血症と関連していた。

同年•　12 月 26 日（Day 184）、被験者は血栓症予防のために 1 日 1 回の heparin 46,000 IU の静脈内投与を開始した。

同年•　12 月 27 日（Day 185）、12 月 29 日（Day 188）及び 12 月 31 日（Day 189）に、被験者は濃厚赤血球輸血を 3 回（各 1 単位）受け、輸血前のヘモグロビン値はそれぞれ 6.4 g/dL、7 g/dL 及び 7.3 g/dL であった。

同年•　12 月 30 日（Day 188）、抗菌薬の ceftriaxone と metronidazole を中止した。発熱、膵炎、高ビリルビン血症の事象は消失したと報告された。溶血が持続し、腎不全の回復は部分的であったため、被験者は引き続き入院中であった。

同年•　12 月 30 日（Day 188）、胆道性敗血症の重篤な有害事象は回復した。翌日［12 月 31 日（Day 189）］、患者は中等度の胆道性敗血症（胆道性敗血症）は未消失であると報告した。同日、濃厚赤血球輸血を受け（1 単位）、輸血前のヘモグロビン値は 7.3 g/dL であった。

重度の急性腎不全の事象は　翌年•　1 月 27 日（Day 216）に消失した。中等度の急性腎不全が 1 月 8 日（Day 197）に発現し、2 月 1 日（Day 221）に消失したと報告された。同日（1 月 8 日）、患者は中等度の無力症（無力症の悪化、持続）、中等度の急性呼吸不全（同日に消失）、軽度の便秘及び中等度の血中クレアチニン増加［いずれも 2 月 6 日（Day 226）に消失］、並びに 1 月 8 日～3 月 2 日（Day 197～Day 251）に栄養補給を要した軽度の低アルブミン血症及び軽度の栄養失調を報告した［いずれも 3 月 2 日（Day 251）に消失］。

翌年•　1 月 30 日（Day 219）、重篤な有害事象である溶血は消失した。

重度の胆道性敗血症、溶血、急性腎障害及び高ビリルビン血症の事象により、ペグセタコプランは増量された。

治験責任医師は、胆道性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）」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。一方、溶血、急性呼吸不全及び急性腎障害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、胆道性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）」と判断し、溶血及び急性腎障害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・　1 月 10 日～1 月 25 日（Day 199～Day 214）

翌年・　1 月 10 日（Day 199）、被験者は重度の溶血を発現した。事象発現前の直近の治験薬投与日は 1 月 8 日（Day 197）であった。

翌年・　1 月 12 日～1 月 25 日（Day 201～Day 214）に被験者は濃厚赤血球輸血を 7 回受け、輸血前のヘモグロビン値は 6.8 g/dL～8 g/dL であった。

翌年・　1 月 25 日（Day 214）、溶血の事象は消失した。

溶血の事象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、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。

尿路感染：　翌年・　1 月 23 日～3 月 3 日（Day 212～Day 252）

翌年・　1 月 23 日（Day 212）、被験者は重度の尿路感染を報告した。ペグセタコプランの直近の投与日は同日（1 月 23 日）であった。

被験者は尿路感染に対し、　翌年・　1 月 24 日～2 月 14 日（Day 213～Day 234）に meropenem trihydrate （Meronem）2 g の 1 日 3 回の静脈内投与を受けた。

翌年・　3 月 3 日（Day 252）、尿路感染の事象は消失した。尿路感染の事象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、尿路感染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、エクリズマブについては「非該当（not applicable）」と判断した。

筋肉内血腫：　翌年・　1 月 24 日～6 月 15 日（Day 213～Day 356）

被験者は、　同年・　10 月 30 日～　翌年・　1 月 8 日（Day 127～Day 197）の軽度の筋肉内血腫（筋肉内血腫）を報告した。

翌年*　1 月 20 日（Day 209）、被験者は軽度の関節痛（右臀部痛）を訴えて来院した。同日、被験者は直近のペグセタコプラン投与を受けた。

1 月 21 日（Day 210）、ドプラー超音波検査により、過去の透析カテーテルの部位に表在性血腫が認められた。同日、本所見は軽度の筋肉内血腫（腸腰筋血腫）の有害事象として報告された。heparin による抗凝固療法は、本事象のため 1 月 21 日（Day 210）に中止された。

同日（ 翌年*　1 月 21 日）、軽度の発熱［1 月 25 日（Day 214）に消失］が認められ、被験者は tazocilline 4 g の静脈内投与を 1 月 23 日に 1 日 4 回、1 月 24 日に 1 日 3 回受けた。被験者は 1 月 21 日から腹痛及び嘔吐も発現し、いずれも重症度は中等度であった。嘔吐は同日に消失し、腹痛は 1 月 24 日（Day 213）に消失した。1 月 21 日～1 月 24 日（Day 210～Day 213）、腹痛に対し morphine（用量及び投与経路の報告なし）が投与された。

翌年*　1 月 23 日（Day 212）、活動性出血がなく、全身虚血の疑いがあることから、heparin を再開した。1 月 23 日（Day 212）、被験者は予定されていたペグセタコプランの定期投与を受けた。1 月 23 日～1 月 24 日（Day 212～Day 213）、被験者は発熱に対する piperacillin／tazobactam 4 g の静脈内投与を受けた。1 月 24 日（Day 213）、被験者は他院に転院した。同日、被験者はエクリズマブ 600 mg の静脈内投与を受けた。同日（1 月 24 日）、CT スキャンにより Grade 3 の腸腰筋血腫が認められた。heparin 中止。同日（1 月 24 日）、筋肉内血腫の事象は重度に悪化し、有害事象として軽度の肺腫瘤（肺結節、持続）も報告された。

翌年*　6 月 15 日（Day 356）、筋肉内血腫の事象は消失と報告された。

筋肉内血腫の事象によるペグセタコプランの用量変更はなく、エクリズマブは増量された。

治験責任医師は、筋肉内血腫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、筋肉内血腫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。

急性呼吸不全：　翌年*　**2 月 6 日**（Day 226）、**3 月 4 日**（Day 253）、**4 月 2 日**（Day 282）

翌年*　2 月 6 日（Day 226）、3 月 4 日（Day 253）及び 4 月 2 日（Day 282）、被験者は重度の急性呼吸不全を 3 件発現したが、全て発現と同日に消失したと報告された。

被験者は、 翌年*　2 月 6 日（Day 226）にペグセタコプラン及びエクリズマブ（600 mg）の投与を受け、2 月 13 日（Day 233）及び 2 月 20 日（Day 240）にエクリズマブ 600 mg の単回投与を受け、3 月 4 日（Day 253）及び 3 月 19 日（Day 268）にペグセタコプラン及びエクリズマブ（900 mg）の投与を受け、4 月 2 日（Day 282）にエクリズマブ 900 mg の単回投与を受けた。

これ以上の詳細は報告されていない。

急性呼吸不全の事象（3 件）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、3 件の急性呼吸不全とペグセタコプラン又はエクリズマブとの因果関係を「関連あり（possibly related）」と判断した。

翌年*　7 月 20 日（Day 391）、非盲検投与期間を完了し、翌年*　1 月 23 日（Day 212）にペグセタコプランの最終投与を受けた。

被験者は、引き続き追跡調査期間中であり、ペグセタコプランの最終投与日は翌年*　7 月 17 日であった。

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 monotherapy for 16 weeks OLP: Pegcetacoplan monotherapy for 32 weeks	
Serious adverse event/AE verbatim [MedDRA Preferred Term]	呼吸困難（呼吸困難） 急性溶血発作（溶血性貧血）
Dosage at serious adverse event/AE onset (frequency):	Pegcetacoplan 1080 mg SC twice weekly
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/female/race and ethnicity not reported
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	23 Sep 5年前*
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):	08 Jul 同年* (–14)
RCP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	25 Jul 同年* (4)
RCP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	12 Nov 同年* (114)
RCP date of completion (Study Day):	12 Nov 同年* (114)
OLP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	15 Nov 同年* (117)
OLP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	29 Jun 翌年* (344)
OLP date of completion (Study Day):	29 Jun 翌年* (344)

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
呼吸困難／呼吸困難	04 Sep 同年• (45)	05 Sep 同年• (46)	Severe	Not related/not related/not related	Recovered/ resolved	N	Y
溶血性貧血（急性溶血発作）	17 Feb 翌年• (211)	30 Mar 翌年• (253)	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]歳女性（人種の報告なし）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呼吸困難（報告事象名：呼吸困難）及び重度の溶血性貧血（報告事象名：急性溶血発作）を発現した。

関連する病歴として、喘息（20[redacted]年）及び貧血（20[redacted]年）があった。関連する併用薬は、macrogol、paracetamol（Doliprane）、fluindione（Previscan）、葉酸（Speciafoldine）、enoxaparin sodium（Lovenox）及び amoxicillin（Clamoxyl）であった。

被験者は、試験登録前年の 前年• 6 月 7 日～ 同年• 1 月 22 日に、8 回の濃厚赤血球の輸血を受けていた。

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 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（6 月 24 日）、赤血球数は 2.36×10^{12} cells/L（基準値範囲：3.9～5.4×10^{12} cells/L）、ヘモグロビン値は 8.6 g/dL（基準値範囲：12～16 g/dL）、網状赤血球数は 190×10^{9} cells/L（基準値範囲：30～120×10^{9} cells/L）であった。

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）、無作為化投与期間の治験薬投与を開始した。

呼吸困難： 同年• **9 月 4 日～9 月 5 日**（Day 45～Day 46）

同年• 8 月 6 日（Day 16）、中等度の肺障害（肺病変）の事象が認められた。

同年• 8 月 19 日（Day 29）、軽度の呼吸困難（呼吸困難）及び軽度の鼻炎を発現した。胸部 X 線検査の結果、びまん性間質性病変を認めた。喘息が疑われ、被験者は呼吸困難の事象に対して、8 月 6 日～10 月 14 日（Day 16～Day 85）に必要に応じて beclometasone／formoterol（Bekform）2 吸入及び 8 月 19 日（Day 29）から salbutamol（Ventolin）の投与を受け、鼻炎に対して 8 月 19 日～9 月 4 日（Day 29～Day 45）に desloratadine（Aerius）の投与を受けた。

同年*　8 月 22 日（Day 32）、安静時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（Day 33）、持続性の呼吸困難が認められたため、被験者は肺障害に対し 8 月 23 日～9 月 2 日（Day 33～Day 43）の 10 日間の amoxicillin／clavulanate potassium（Augmentin）及び ciprofloxacin（Ciplox）の投与を開始した。

同年*　9 月 3 日（Day 44）、軽度の咳嗽（乾性咳嗽）を発現し、労作時呼吸困難が持続したため呼吸器科を受診した。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。同日（9 月 3 日）、被験者は amoxicillin（Clamoxyl）による予防療法を開始した。同日（9 月 3 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*　9 月 4 日（Day 45）、正式な診断がないまま呼吸器科に入院した。被験者は、呼吸器疾患の検査により、入院中に治療薬の投与を受けていなかった。検査と検討の後、治験責任医師は、一次診断は感染又は出血に関連している可能性が最も高いと考えた（INR 上昇により示されたが、単位及び基準値範囲の報告なし）。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さらに明確に示した。同日（9 月 4 日）、重度に悪化した呼吸困難と診断された。しかし、報告事象名の呼吸困難は変更されなかった。同日（9 月 4 日）、鼻炎の事象は消失と報告された。

呼吸困難の事象は回復し、被験者は　同年*　9 月 5 日（Day 46）に退院した。9 月 6 日（Day 47）、被験者は無作為化投与期間で次に予定されていたペグセタコプランの投与を受けた。同日（9 月 6 日）、呼吸困難の事象の重症度は軽度に改善し、10 月 14 日（Day 85）に消失と報告された。9 月 17 日（Day 58）、咳嗽の事象は消失と報告された。9 月（日付不明）、肺障害の事象は消失と報告された。

同年*　10 月 3 日（Day 74）、被験者は肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（Pneumovax 23）接種を受けた。10 月 15 日（Day 86）から、beclometasone／formoterol の用量は、1 吸入を 1 日 2 回に変更された。

呼吸困難の重篤な有害事象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、呼吸困難の重篤な有害事象とペグセタコプラン又はエクリズマブとの因果関係をいずれも「関連なし（not related）」と判断した。

治験依頼者は、呼吸困難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。

同年*　11 月 12 日（Day 114）、被験者は、無作為化投与期間でのペグセタコプランの最終投与を受けた。11 月 15 日（Day 117）、被験者は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。

溶血性貧血：　翌年*　**2 月 17 日～3 月 30 日**（Day 211～Day 253）

翌年*　2 月 14 日（Day 208）、被験者は、溶血性貧血の事象発現前のペグセタコプランの最終投与を受けた。

翌年*　2 月 17 日（Day 211）、重度の溶血性貧血の TEAE を発現した。同日（2 月 17 日）、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。赤血球数は 3.24×10^{12} cells/L（基準値範囲：3.8～5.8×10^{12} cells/L）、ヘモグロビン値は 10.2 g/dL といずれも低値であったのに対し、網状赤血球数は 80.7×10^{9} cells/L（基準値範囲：20～80×10^{9} cells/L）と高値であった。

被験者は無作為化投与期間及び非盲検投与期間に濃厚赤血球の輸血を受けていなかった。溶血性貧血の事象に対する治療は報告されなかった。

溶血性貧血の事象によりペグセタコプランの用量が増量された。　翌年*　3 月 30 日（Day 253）、溶血性貧血の事象は消失した。同日（3 月 30 日）、ヘモグロビン値は 11.8 g/dL と低値であったのに対し、赤血球数及び網状赤血球数は 3.58×10^{12} cells/L（基準値範囲：3.2～5.4×10^{12} cells/L）及び 80.1×10^{9} cells/L（基準値範囲：20～120×10^{9} cells/L）と、それぞれ基準値範囲内に戻った。被験者は 6 月 29 日（Day 344）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、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 for28 weeks	
Serious adverse event verbatim [MedDRA Preferred Term]	高体温症／高体温症
Dose at serious adverse event onset (frequency):	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*
RI date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	28 May 20[redacted] (–28)
RI date of first dose of eculizumab (Study Day):	11 Jun 同年* (–14)
RI date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	25 Jun 同年* (1)
RI date of last dose of eculizumab (Study Day):	25 Jun 同年* (1)
RCP date of first dose of eculizumab (Study Day):	09 Jul 同年* (15)
RCP date of last dose of eculizumab (Study Day):	15 Oct 同年* (113)
OLP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	22 Oct 同年* (120)
OLP date of first dose of eculizumab (Study Day):	29 Oct 同年* (127)
OLP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	26 May 翌年* (337)
OLP date of last dose of eculizumab (Study Day):	12 Nov 同年* (141)
OLP date of study period completion (Study Day):	26 May 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
高体温症／高体温症	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。

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	
Serious adverse event/AE verbatim [MedDRA Preferred Term]	溶血（溶血） 過敏性肺臓炎（過敏性肺臓炎）
Dosage at serious adverse event/AE onset (frequency):	Pegcetacoplan 1080 mg SC twice weekly
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/male/race and ethnicity not reported
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	10 Dec 29年前*
RI date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	27 Jun 20[redacted] (–28)
RI date of first dose of eculizumab (Study Day):	27 Jun 同年* (–28)
RI date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	25 Jul 同年* (1)
RI date of last dose of eculizumab (Study Day):	25 Jul 同年* (1)
RCP date of first dose of eculizumab (Study Day):	08 Aug 同年* (15)
RCP date of last dose of eculizumab (Study Day):	14 Nov 同年* (113)
RCP date of completion (Study Day):	14 Nov 同年* (113)
OLP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	20 Nov 同年* (119)
OLP date of first dose of eculizumab (Study Day):	27 Nov 同年* (126)
OLP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	25 Jan 翌年* (185)
OLP date of last dose of eculizumab (Study Day):	11 Dec 同年* (140)
OLP date of completion (Study Day):	Discontinued on 29 Apr 翌年* (280)

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
過敏性肺臓炎／過敏性肺臓炎	14 Jan 翌年* (174)	15 Apr 翌年* (266)	Severe	Possibly related/not applicable/not related	Recovered/ resolved with sequelae	Y	Y
溶血／溶血	03 Feb 翌年* (194)	Ongoing	Moderate	Not related/not related/not related	Not recovered/ not resolved	Y	N
過敏性肺臓炎／過敏性肺臓炎	16 Apr 翌年* (267)	Ongoing	Mild	Not related/not related/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]歳男性（人種の報告なし）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：溶血）を発現し、その後、入院を要する重度の過敏性肺臓炎（報告事象名：過敏性肺臓炎）を発現した。

関連する病歴として、高コレステロール血症（20[redacted]年）、甲状腺機能低下症（20[redacted]年）、排尿困難（排尿困難）（20[redacted]年）及び胆嚢切除（20[redacted]年）があった。関連する併用薬は、葉酸、fluindione（Previscan）、phenoxymethylpenicillin（Oracilline）、levothyroxine sodium（L-Thyroxin Henning 50）、tamsulosin hydrochloride（Mecir）、tramadol/acetaminophen（Ultracet）及び celestene であった。

同年*　6 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。7 月 25 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、8 月 8 日（Day 15）に投与を開始した。11 月 14 日（Day 113）、被験者は、無作為化投与期間のエクリズマブの最終投与を受けた。被験者は非盲検投与期間に移行し、11 月 20 日（Day 119）にペグセタコプランの初回投与を、11 月 27 日（Day 126）にエクリズマブの初回投与を受けた。

過敏性肺臓炎：　翌年・　**1 月 14 日～4 月 15 日**（Day 174～Day 266）
溶血：　翌年・　**2 月 3 日**（Day 194）、**持続中**

同年・　11 月（Day 100）、被験者は中等度の過敏性肺臓炎を発現したが、これは重篤な有害事象ではなく、ペグセタコプランとの因果関係は「関連あり（possibly related）」と判断された。被験者は、　同年・　12 月 17 日～12 月 22 日（Day 146～Day 151）に cefpodoxime proxetil（Orelox）100 mg の 1 日 2 回の経口投与、　同年・　12 月 17 日～　翌年・　4 月 7 日（Day 146～Day 258）に prednisone 10 mg の 1 日 4 回の経口投与を受けた。　翌年・　1 月 13 日（Day 173）、本事象は消失した。

翌年・　1 月 14 日（Day 174）、被験者は重度の過敏性肺臓炎の重篤な有害事象を発現した。1 月 11 日（Day 171）、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・　12 月 11 日（Day 140）、過敏性肺臓炎の重篤な有害事象発現前直近のエクリズマブ投与を受けた。

翌年・　1 月 3 日（Day 163）、40℃の発熱、乾性咳嗽、胸膜炎性胸痛及び進行性の労作時呼吸困難を発現した。1 月 8 日（Day 168）、中等度の発熱（発熱）の有害事象が報告され、発熱に対し amoxicillin/clavulanate potassium（Augmentin）の投与を開始した［1 月 8 日～1 月 13 日（Day 168～Day 173）］。同日（1 月 8 日）の LDH 値は 119 U/L（基準値範囲の報告なし）であった。1 月 11 日（Day 171）、発熱は悪化し（体温の報告なし）、咳嗽及び胸痛を発現した。同日（1 月 11 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。1 月 13 日（Day 173）、CT スキャンにより、慢性の右前頭洞疾患及びびまん性間質性肺疾患（両側のすりガラス状陰影）が認められた。1 月 14 日（Day 174）、精査加療のため被験者は入院した。1 月 15 日（Day 175）、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。溶血クリーゼはなかった。被験者の臨床検査結果は、PaO2 46 mmHg、ヘモグロビン 10.7 g/dL（基準値範囲不明）、C-反応性蛋白値 300（単位及び基準値範囲不明）であった。同日（1 月 14 日）、被験者は重度の過敏性肺臓炎の重篤な有害事象と診断された。被験者は、過敏性肺臓炎に対し cefpodoxime proxetil（Orelox）［　同年・　12 月 17 日～12 月 22 日（Day 146～Day 151）］及び prednisone 10 mg の 1 日 4 回［　同年・　12 月 17 日～　翌年・　4 月 7 日（Day 146～Day 258）］の投与を受けた。1 月 23 日（Day 183）、気管支肺胞洗浄検査は正常で、細胞診で多形核好中球が認められた。血清 PCR では、リーシュマニア症、A 型、B 型、C 型、E 型の肝炎、EBV 及び梅毒は陰性であった。肺炎球菌、トロフェリマ・ウィッペリ、ヘモフィルスインフルエンザ、パルボウイルス B19、ヒトヘルペスウイルス 6、ヒトヘルペスウイルス 8、ヒストプラスマ症は陰性であった。レジオネラ、クラミジア肺炎、マイコプラズマ、Q 熱リケッチア、リケッチア・コノリイ、発疹熱リケッチア、リケッチア・フェリスは陰性であった。インフルエンザ、アスペルギルス抗原、トキソプラズマ、ニューモシスチス、結核は陰性であった。臨床検査の結果、感染性肺疾患ではなかった。

過敏性肺臓炎の事象の結果、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・　1 月 25 日（Day 185）であった。

その後、呼吸状況の著明な改善が認められた。症状の進行から医原性肺疾患が示唆されたが、免疫調節療法及び amoxicillin/clavulanate potassium（Augmentin）による治療歴があるため、感染性疾患を完全には否定できなかった。1 月 30 日（Day 190）、発熱の事象は消失と報告された。

翌年* 2 月 3 日（Day 194）、被験者は中等度の溶血の有害事象を発現した。同日（2 月 3 日）、被験者は溶血のためエクリズマブ 900 mg の単回静脈内投与を受けた。2 月 5 日（Day 196）、被験者は精査のため内科に搬送された。2 月 6 日（Day 197）、被験者は肺生検を受け、最近肺胞腔に達した間質性肺線維症が明らかになった。毛細血管が線維化している部分があった。アミロイド体の存在を認めた。炎症細胞の浸潤は主にリンパ球、形質細胞肉芽腫、壊死を伴わない類上皮細胞で構成されていた。泡沫状マクロファージとまれに多形核好中球の存在が認められた。これらの所見は過敏性肺臓炎と一致するものであった。組織病理学者によると、本事象の原因は感染性ではなかった。被験者の肺疾患は非感染性かつアレルギー性であることが確認された。2 月 7 日（Day 198）、被験者は退院した。発熱はなく呼吸は改善し咳嗽は減少していた。2 月 17 日（Day 208）、LDH 値は 607 U/L（基準値範囲の報告なし）であった。

翌年* 4 月 8 日（Day 259）、過敏性肺臓炎の治療のため、prednisone は 20 mg の 1 日 4 回に増量された。

翌年* 4 月 15 日（Day 266）、被験者に発熱は認められなかったが、無力症が持続し、これは既存疾患及び貧血に関連するものであった。胸部 CT により、肺病変の放射線学的改善が認められたが、詳細不明の後遺症を認めた。同日（4 月 15 日）、重篤な有害事象の過敏性肺臓炎は回復／後遺症ありと判断され、被験者は prednisone 20 mg／日及びエクリズマブの服用を継続した。4 月 16 日（Day 267）、過敏性肺臓炎の事象は軽度まで改善した。過敏性肺臓炎の事象の結果、被験者は 4 月 29 日（Day 280）に試験を中止した。5 月 15 日（Day 296）、被験者は prednisone の投与を終了した。5 月 13 日（Day 294）、臨床的改善が認められ、呼吸は正常で咳嗽はなかった。

治験責任医師は、重篤な有害事象の過敏性肺臓炎（ 翌年* 1 月 14 日に報告）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、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。

過敏症肺臓炎（ 翌年* 4 月 16 日に報告）及び溶血の事象は、試験中止時点で未消失と報告された。

治験依頼者は、過敏性肺臓炎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。

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	
Serious adverse event verbatim [MedDRA Preferred Term]	溶血性貧血（溶血性貧血）
Dosage at serious adverse event onset (frequency):	Pegcetacoplan 1080 mg SC twice weekly
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/female/race and ethnicity not reported
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	Jul 16年前* (day not reported)
RI date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	26 Apr 20[redacted] (–28)
RI date of first dose of eculizumab (Study Day):	26 Apr 同年* (–28)
RI date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	24 May 同年* (1)
RI date of last dose of eculizumab (Study Day):	24 May 同年* (1)
RCP date of first dose of eculizumab (Study Day):	07 Jun 同年* (15)
RCP date of last dose of eculizumab (Study Day):	13 Sep 同年* (113)
RCP date of study completion (Study Day):	13 Sep 同年* (113)
OLP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	20 Sep 同年* (120)
OLP date of first dose of eculizumab (Study Day):	27 Sep 同年* (127)
OLP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	29 Apr 翌年* (342)
OLP date of last dose of eculizumab (Study Day):	10 Oct 同年* (138)
OLP date of study completion (Study Day):	29 Apr 翌年* (342)

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
ヘモグロビン尿／ヘモグロビン尿	07 Jun 同年* (15)	07 Jun 同年* (15)	Mild	Possibly related/not related/not related	Recovered/ resolved	Y	N
溶血性貧血／溶血性貧血	16 Apr 翌年* (329)	06 May 翌年* (349)	Severe	Possibly related/not applicable/ unlikely 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]歳女性（人種の報告なし）で、身長 1[redacted] cm、体重 [redacted] kg、体格指数 [redacted] kg/m^2 であった。入院及び試験中止に至る重度の溶血性貧血（報告事象名：溶血性貧血）を発現した。

関連する病歴として、貧血（20[redacted]年）、ヘモグロビン尿（20[redacted]年）及び不眠症（20[redacted]年）があった。関連する併用薬は、fluindione、エクリズマブ、ACYW 結合型髄膜炎菌ワクチン（TETTOX）、7 価肺炎球菌ワクチン（CRM 197）、B 群髄膜炎菌ワクチン RFHBP/NADA/NHBA OMV、zopiclone（Imovane）であった。

同年*　4 月 26 日、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、その後、無作為化投与期間の 5 月 24 日（Day 1）にエクリズマブ群に無作為に割り付けられた。9 月 13 日（Day 113）、被験者は、無作為化投与期間のエクリズマブ 1200 mg 点滴静注の最終投与を受けた。その後、9 月 20 日（Day 120）に、非盲検投与期間に移行し、エクリズマブ 1200 mg の 2 週間毎の点滴静注及びペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回の皮下投与を 4 週間受け、次にペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回の皮下投与を受けた。

無作為化投与期間の開始時［ 同年*　5 月 24 日（Day 1）］の被験者のヘモグロビン値は 13.3 g/dL（基準値範囲：12～16 g/dL）であった。

ヘモグロビン尿：　同年*　**6 月 7 日**（Day 15）

同年*　6 月 7 日（Day 15）、被験者は軽度のヘモグロビン尿を発現した。同日、被験者は予定されていたエクリズマブの定期投与を受けた。事象発現前のペグセタコプランの最終投与日は 5 月 24 日（Day 1）であった。

被験者は本事象に対する薬剤による治療を受けなかった。

本事象の経過中に、治験薬との因果関係が「関連なし（not related）」と判断された軽度の不眠症［　同年*　4 月 12 日～7 月 16 日（Day −42～Day 54）］及びエクリズマブとの因果関係が「関連あり（possibly related）」と判断された中等度の無力症［6 月 7 日～9 月 27 日（Day 15～Day 127）］の有害事象も発現した。いずれの事象も回復し、治験薬の用量変更はなかった。

- 本事象に関連する臨床的に重要と考えられる血液検査結果は以下のとおりであった。

- **ヘモグロビン値（基準値範囲**：12～16 g/dL）
  - 同年*　5 月 24 日　13.3 g/dL
  - 同年*　6 月 7 日　9.6 g/dL
  - 同年*　6 月 18 日　7.4 g/dL
- **好中球数（基準値範囲**：1～8 10^9/L）
  - 同年*　5 月 24 日　4.27 10^9/L
  - 同年*　6 月 7 日　4.7 10^9/L
  - 同年*　6 月 21 日　3.47 10^9/L
- **血小板数（基準値範囲**：140～400 10^9/L）
  - 同年*　5 月 24 日　165 10^9/L
  - 同年*　6 月 7 日　195 10^9/L
  - 同年*　6 月 21 日　248 10^9/L

同年*　6 月 19 日（Day 27）、被験者は試験中に 2 単位の濃厚赤血球輸血を 1 回受け、輸血前のヘモグロビン値は 7.4 g/dL であった（基準値範囲の報告なし）。

ヘモグロビン尿によるエクリズマブの用量変更はなかった。無作為化投与期間中、被験者の服薬遵守は 100%であり、投与の中断や休薬はなかった。

同年*　6 月 7 日（Day 15）、ヘモグロビン尿の事象は消失した。

治験責任医師は、ヘモグロビン尿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。

治験依頼者は、ヘモグロビン尿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。

溶血性貧血：　翌年*　**4 月 15 日**（Day 328）

翌年*　4 月 15 日（Day 328）、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。

翌年*　4 月 16 日（Day 329）、臨床検査結果は、ヘモグロビン 10.0 g/dL（基準値範囲：11.5～16 g/dL）、ヘマトクリット 30.9%（基準値範囲：37%～47%）、C-反応性蛋白 95.5 mg/L（基準値範囲：5 mg/L 未満）、LDH 値 1766 IU/L（基準値範囲：135～214 IU/L）、フェリチン 3324.0 µg/L（基準値範囲：13～150 µg/L）、アルブミン/100 g タンパク 54.2%（基準値範囲：55.0%～60.0%）、総ビリルビン 26.0 µmol/L（基準値範囲：0～21 µmol/L）、直接ビリルビン 6.5 µmol/L（基準値範囲：5 µmol/L 以下）、AST 値 117 IU/L（基準値範囲：0～35 IU/L）、ALT 値 36 IU/L（基準値範囲：0～35 IU/L）、ハプトグロビン 0.1 g/L 未満（基準値範囲：0.3～2.0 g/L）、白血球 10.24 g/L（基準値範囲：4～10 g/L）であった。被験者は感染症の疑いの併発疾患のため入院した。

翌年*　4 月 17 日（Day 330）、INR は 1.5 秒であった。

翌年*　4 月 18 日（Day 331）の臨床検査結果は、ヘモグロビン 6.7 g/dL（基準値範囲：11.5～16 g/dL）及び平均赤血球容積は 100.5 fL（基準値範囲：80～100 fL）であった。

翌年*　4 月 19 日（Day 332）、被験者はペグセタコプラン投与を受けた。

翌年*　4 月 20 日（Day 333）の臨床検査結果は、ヘモグロビン 6.9 g/dL（基準値範囲：11.5～16 g/dL）、C-反応性蛋白 281 mg/L（基準値範囲：0～3 mg/L）、蛋白 59 g/L（基準値範囲：64～82 g/L）、アルブミン 30 g/L（基準値範囲：34～50 g/L）、血漿浸透圧 285 mmol/L（基準値範囲：290～310 mmol/L）、カルシウム 1.90 mmol/L（基準値範囲：2.12～2.52 mmol/L）、白血球 10.17 g/L（基準値範囲：4～10 g/L）、多形核好中球 81.6%（基準値範囲不明）、好中球絶対数 8.3 g/L（基準値範囲：2～7.5 g/L）、好酸球絶対数 0.00 g/L（基準値範囲：0.04～0.5 g/L）、リンパ球 10.1%（基準値範囲不明）、INR 5.9 秒、フィブリノーゲン 8.5 g/L（基準値範囲：2.0～4.0 g/L）、ツベルクリン皮内反応 14.7%（基準値範囲：12.5%～14.5%）であった。

抗生物質及び抗ビタミン K による治療を受けた。

翌年*　4 月 21 日（Day 334）の臨床検査結果は、ヘモグロビン 8.1 g/dL（基準値範囲：11.5～16 g/dL）、蛋白 57 g/L（基準値範囲：64～82 g/L）、アルブミン 27 g/L（基準値範囲：34～50 g/L）、血漿浸透圧 288 mmol/L（基準値範囲：290～310 mmol/L）、カリウム 3.3 mmol/L（基準値範囲：3.5～5.1 mmol/L）、尿素 2.3 mmol/L（基準値範囲：2.5～6.4 mmol/L）、カルシウム 1.90 mmol/L（基準値範囲：2.12～2.52 mmol/L）、フィブリノーゲン 8.7 g/L（基準値範囲：2.0～4.0 g/L）、ツベルクリン皮内反応 15.2%（基準値範囲：12.5%～14.5%）であった。被験者はペグセタコプランの投与を受けた。輸血及び抗生物質の投与が必要であった。ペグセタコプランの増量を決定した。

翌年*　4 月 23 日（Day 336）、被験者は呼吸困難及び呼吸窮迫を伴う激しい腹痛を発現し、集中治療室に移送された。臨床検査結果は、フェリチンが 10,000 ng/mL（基準値範囲不明）を超え、C-反応性蛋白が 500 mg/L（基準値範囲：0～3 mg/L）と炎症状態を示した。

CT でおそらく溶血に関連する多発性脾梗塞を認めた。炎症に対し dexamethasone の投与を開始し、Rocephin を Moxicillin に変更した。骨髄検査で血球貪食が認められたが、感染源は特定できなかった。

翌年*　4 月 24 日、骨髄検査により血球貪食が認められ、マクロファージ活性化症候群と診断された。感染源は特定されなかった。被験者は、エクリズマブ 600 mg の単回投与、次いで 600 mg/週の投与を 3 週間受け、その後 900 mg の 15 日毎の投与を受けた。

被験者はエクリズマブ 600 mg の週 1 回の点滴静注を受け［ 翌年*　4 月 24 日（Day 337）］及び［5 月 1 日～5 月 14 日（Day 344～Day 357）］、エクリズマブ 900 mg の 2 週間毎の点滴静注を受けた［5 月 22 日（Day 365）～継続中］。

翌年*　4 月 27 日（Day 340）、被験者の状態は改善し、集中治療室を退院予定であった。

翌年*　4 月 29 日（Day 342、予定外の来院）、被験者はペグセタコプランの最終投与を受けた。

翌年*　5 月 1 日、重度のペグセタコプラン毒性が疑われ、ペグセタコプラン投与を中止し、被験者は試験を中止した。被験者は、エクリズマブ 600 mg の単回投与を受けた。

疼痛、発熱、その他の症状は消失した。被験者のヘモグロビンは 10 g/dL を超えていた。

翌年*　5 月 4 日、被験者は退院した。

溶血性貧血のためペグセタコプラン投与を中止した。

翌年*　5 月 6 日（Day 349）、溶血性貧血の事象は消失した。

被験者はペグセタコプラン投与を中止し、最終投与日は 翌年*　4 月 29 日（Day 342）であった。その後、溶血性貧血の事象により 7 月 24 日（Day 428）に試験を中止した。

治験責任医師は、溶血性貧血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。

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 RCP; switched to pegcetacoplan in 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 for 28 weeks	
Selected adverse event/AE verbatim [MedDRA Preferred Term]	溶血のリバウンド（溶血） 胃腸炎（胃腸炎）
Dosage at SAE/adverse event onset (frequency):	Eculizumab 900 mg IV every 2 weeks; pegcetacoplan 1080 mg SC twice weekly
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/female/white/not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	Dec 7年前* (no day reported)
RI date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	07 Jun 20[redacted] (–28)
RI date of first dose of eculizumab (Study Day):	07 Jun 同年* (–28)
RI date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	05 Jul 同年* (1)
RCP date of last dose of eculizumab (Study Day):	25 Oct 同年* (113)
RCP date of study completion (Study Day):	25 Oct 同年* (113)
OLP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	31 Oct 同年* (119)
OLP date of first dose of eculizumab (Study Day):	08 Nov 同年* (127)
OLP date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	26 Jun 翌年* (358)
OLP date of last dose of eculizumab (Study Day):	22 Nov 同年* (141)
OLP date of study completion (Study Day):	26 Jun 翌年* (358)

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／溶血のリバウンド	19 Jul 同年• (15)	16 Aug 同年• (43)	Moderate	Definitely related/not related/not related	Recovered/ resolved with sequelae	Y	N
胃腸炎／胃腸炎	17 Dec 同年• (166)	19 Dec 同年• (168)	Severe	Unlikely 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溶血（報告事象名：溶血のリバウンド）及び重度の胃腸炎（報告事象名：胃腸炎）を発現した。

関連する病歴として、食道炎（20[redacted]年）、胆嚢切除（20[redacted]年）及び子宮頚部上皮異形成（20[redacted]年）があった。関連する併用薬は、葉酸、omeprazole、cholecalciferol、スピルリナサプリメント、paracetamol 及び tramadol hydrochloride であった。

同年• 6 月 7 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。7 月 5 日（Day 1）、エクリズマブ群に無作為に割り付けられた。

溶血：　同年•　**7 月 19 日～8 月 16 日**（Day 15～Day 43）

被験者は事象前の　同年•　7 月 5 日（Day 1）にペグセタコプラン及びエクリズマブの投与を受け、7 月 19 日（Day 15）にエクリズマブの投与を受けた。

同年• 7 月 10 日（Day 6）、被験者は肺炎球菌ワクチン接種後に軽度のワクチン接種合併症（アデノパシー）を発現したが、8 月 1 日（Day 28）に回復／消失した。本事象とペグセタコプラン又はエクリズマブとの因果関係は「関連なし（not related）」と判断された。ペグセタコプラン及びエクリズマブの用量変更はなかった。

同年• 7 月 17 日（Day 13）、被験者は中等度の発熱（悪寒を伴う発熱）を発現し paracetamol による治療を受け、7 月 18 日（Day 14）に回復／消失した。本事象とペグセタコプランとの因果関係は「関連あり（definitely related）」と判断され、エクリズマブとの因果関係は「関連なし（not related）」と判断された。ペグセタコプラン及びエクリズマブの用量変更はなかった。

同年*　7 月 19 日（Day 15）、被験者は中等度の溶血（溶血のリバウンド）を発現した。輸血は施行されていない。

被験者は予防的抗生物質として ciprofloxacin 250 mg の 1 日 1 回の投与を受けた［ 同年*　7 月 19 日～7 月 23 日（Day 15～Day 19）］。

同年*　7 月 5 日（Day 1）のヘモグロビン値は 12.9 g/dL（基準値範囲：12～16 g/dL）であった。LDH 値は 142 U/L（基準値範囲：113～226）であった。事象発現時の関連する臨床検査結果は、ヘモグロビン値 10.9 g/dL（基準値範囲：12～16 g/dL）［ 同年*　7 月 19 日（Day 15）］、8.8 g/dL［8 月 2 日（Day 29）］及び 9 g/dL［8 月 16 日（Day 43）］であった。LDH 値は、379 U/L（基準値範囲：113～226）［7 月 19 日（Day 15）］、183 U/L［8 月 2 日（Day 29）］及び 165 U/L［8 月 16 日（Day 43）］であった。

被験者は、予定通りエクリズマブの投与を継続した。

溶血の事象は　同年*　8 月 16 日（Day 43）に回復したが、詳細不明の後遺症を伴った。

溶血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、溶血とペグセタコプランとの因果関係を「関連あり（definitely related）」と判断し、溶血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。

胃腸炎：　同年*　**12 月 17 日～12 月 19 日**（Day 166～Day 168）

同年*　10 月 31 日（Day 119）、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回の皮下投与による非盲検投与期間の投与を開始した。

同年*　11 月 22 日（Day 141）、被験者は、事象発現前直近のエクリズマブ投与を受けた。11 月 25 日（Day 144）、被験者はペグセタコプラン投与を受けた。

同年*　11 月 26 日（Day 145）、被験者は軽度の発熱を発現したが、同日に消失した。12 月 1 日（Day 150）、被験者は軽度の下痢を発現し、12 月 6 日（Day 155）に消失した。いずれの有害事象も治験責任医師によりペグセタコプランとの因果関係は「関連なし（not related）」と判断された。エクリズマブとの関連性は「非該当（not applicable）」であった。

同年*　12 月 16 日（Day 165）、被験者は、胃腸炎発現前直近のペグセタコプラン投与を受けた。

同年*　12 月 16 日（Day 165）、被験者は下痢及び嘔吐を発現した。

同年*　12 月 17 日（Day 166）、被験者は緊急治療室を受診した。38℃の発熱と低血圧を認め、その後、重度の胃腸炎にて入院した。

臨床検査値は、C-反応性蛋白 6.5 mg/L（基準値範囲：5 mg/L 未満）、重炭酸塩 18 及び 20.4 mmol/L（基準値範囲：22.0～29.0 mmol/L）、マグネシウム 0.63 mmol/L（基準値範囲：0.66～1.07 mmol/L）、総ビリルビン 1.4 mg/dL（基準値範囲：1.2 mg/dL 未満）、直接ビリルビン

0.5 mg/dL（基準値範囲：0.3 mg/dL 未満）、ヘモグロビン 11.1 g/dL（基準値範囲：12.0～16.0 g/dL）、ヘマトクリット 34%（基準値範囲：38%～54%）、クロール 109 mmol/L（基準値範囲：97～107 mmol/L）、グルコース 94 mg/dL（基準値範囲：60～90 mg/dL）、赤血球 97.6×10^6/μL（基準値範囲の報告なし）、平均赤血球容積 97.6 fL（基準値範囲：85.0～95.0 fL）、平均赤血球ヘモグロビン量 32.3 pg（基準値範囲：28.0～32.0 pg）、好中球 81.4%（基準値範囲：40.0%～70.0%）、リンパ球 9.5%（基準値範囲：20.0%～50.0%）、好酸球 0.2%（基準値範囲：0.5%～6.0%）、血小板分布幅 9.7 fL（基準値範囲：9.9～15.4 fL）、pH 7.61（基準値範囲：7.35～7.45）、CO_2 分圧（pCO_2）18 mmHg（基準値範囲：35～45 mmHg）、酸素分圧（pO_2）121 mm Hg（基準値範囲：85～95 mmHg）。胃腸炎に対して、alizapride（Litican）50 mg の 1 日 3 回の静脈内投与及び magnesium sulfate 2 g の 1 日 2 回の静脈内投与を開始した。

同年* 12 月 19 日（Day 168）、胃腸炎の事象は回復／消失し、alizapride 及び magnesium sulfate の静脈内投与を中止し、被験者は退院した。

翌年* 6 月 10 日（Day 190）に受領した事象の転帰に関する追加情報には、終了日が含まれ、治験責任医師によるペグセタコプランとの因果関係が「関連なし（unlikely related）」から「関連なし（not related）」に更新された。さらに、実施国の言語による退院サマリーを受領した。

翌年* 8 月 27 日に受領した追加情報では、治験責任医師による因果関係の判断が「関連なし（not related）」から「関連なし（unlikely related）」に更新された。

胃腸炎の事象によるペグセタコプラン投与の変更はなかった。胃腸炎の事象によるエクリズマブに対する措置は非該当であった。

治験責任医師は、胃腸炎とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（unlikely related）」と判断し、エクリズマブについては「非該当（not applicable）」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。

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-302 Subject ID: [redacted] Treatment group: Eculizumab during the RCP; switched to pegcetacoplan in 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	
Selected AE/SAE verbatim [MedDRA Preferred Term]	ブレイクスルー溶血（溶血）（3 件） 急性浮腫性膵炎（浮腫性膵炎） 胆石症（胆石症）
Dose at SAE/AE onset (frequency):	Eculizumab 900 mg every 2 weeks; pegcetacoplan 1080 mg SC twice weekly
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/male/white/not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	01 Sep 3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):	25 Jun 同年* (–28)
RI date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	23 Jul 同年* (1)
RCP date of last dose of eculizumab (Study Day):	15 Oct 同年* (85)
RCP date of study completion (Study Day):	12 Nov 同年* (141)
OLP date of first dose of pegcetacoplan (Study Day):	19 Nov 同年* (120)
OLP date of first dose of eculizumab (Study Day):	26 Nov 同年* (127)
OLP/FU Date of last dose of pegcetacoplan (Study Day):	22 Jun 翌年* (336)/28 Jun 翌年* (342)
OLP date of last dose of eculizumab (Study Day):	10 Dec 同年* (141)
OLP date of study completion (Study Day):	22 Jun 翌年* (336)

Abbreviations: AE = adverse event; FU = follow-up period; 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
溶血／ブレイクスルー溶血	06 Aug 同年* (15)	09 Dec 同年* (140)	Moderate	Not related/not related/not related	Not recovered/ not resolved	Y	N
浮腫性膵炎／急性浮腫性膵炎	27 Jan 翌年* (189)	17 Feb 翌年* (210)	Severe	Not related/not related/not related	Recovered/ resolved	N	Y
溶血／ブレイクスルー溶血	29 Jan 翌年* (191)	25 Feb 翌年* (218)	Moderate	Not related/not related/not related	Recovered/ resolved	Y	N
胆石症／胆石症	18 Feb 翌年* (211)	18 Feb 翌年* (211)	Moderate	Not related/not related/not related	Recovered/ resolved	N	Y
溶血／ブレイクスルー溶血	27 May 翌年* (310)	Ongoing	Moderate	Not related/not related/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 1[redacted] kg、体格指数 [redacted] kg/m^2 であった。3 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、1 件は入院を要し重篤とみなされた。

被験者は重度の浮腫性膵炎（報告事象名：急性浮腫性膵炎）及び中等度の胆石症（報告事象名：胆石症）の事象も発現し、いずれも入院となった。

関連する病歴として、胆石症（20[redacted] 年）及び肝炎（20[redacted] 年）があった。関連する併用薬は葉酸及び warfarin であった。

同年*　6 月 25 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 23 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た。

溶血：　同年•　**8 月 6 日～12 月 9 日**（Day 15～Day 140）

事象発現前のエクリズマブの最終投与日は　同年•　7 月 23 日（**Day 1**）であった。

同年•　8 月 6 日（**Day 15**）、中等度の溶血を認めた。本事象に対する薬剤投与はなかった。

同年•　8 月 6 日（**Day 15**）、中等度の反応性肝炎も認められ、本事象とペグセタコプラン又はエクリズマブとの因果関係は「関連なし（**not related**）」と判断された。本事象に対する薬剤投与はなかった。本事象は持続している。

同年•　8 月 6 日（**Day 15**）と 8 月 20 日（**Day 29**）に、被験者は予定されていたエクリズマブの投与を受けた。

同年•　9 月 18 日（**Day 58**）、被験者は 400 mL の濃厚赤血球輸血を受けた。輸血前ヘモグロビン値は 7.4 g/dL であった（基準値範囲の報告なし）。

同年•　12 月 9 日（**Day 140**）、溶血の事象は消失した。

溶血の事象によるエクリズマブの投与変更はなかった。ペグセタコプラン投与は非該当であった。

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いずれも「関連なし（**not related**）」と判断した。

浮腫性膵炎：　翌年•　**1 月 27 日～2 月 7 日**（Day 189～Day 210）
溶血：　翌年•　**1 月 29 日～2 月 25 日**（Day 191～Day 218）

翌年•　1 月 27 日（**Day 189**）、被験者は入院を要する重度の浮腫性膵炎（急性浮腫性膵炎）の重篤な有害事象を発現し、医学的に重要な事象と判断された。

本事象発現前のペグセタコプランの最終投与日は　翌年•　1 月 24 日（**Day 186**）であり、被験者は予定されていたペグセタコプランの定期投与を 1 月 27 日（**Day 189**）に受けた。事象発現前のエクリズマブの最終投与日は　同年•　12 月 10 日（**Day 141**）であった。

翌年•　1 月 27 日（**Day 189**）、被験者は腹痛を発現した。

翌年•　1 月 28 日（**Day 190**）、被験者は外科に入院した。血液検査の結果、白血球数 6.64×10^9/L（基準値範囲の報告なし）、赤血球数 4.2×10^9/L（基準値範囲の報告なし）、ヘモグロビン 129 g/L（基準値範囲の報告なし）、ヘマトクリット 38.3%（基準値範囲の報告なし）、α アミラーゼ 824 IU/L（基準値範囲：28～100.0 IU/L）、ALT 値 527.7 U/L（基準値範囲の報告なし）、AST 値 180.6 U/L（基準値範囲の報告なし）、総ビリルビン 70.5 μmol/L（基準値範囲の報告なし）、直接ビリルビン 25 μmol/L（基準値範囲の報告なし）であり、尿中 α アミラーゼは 22,174 U/L（基準値範囲：90～460 U/L）であった。

腹部超音波検査を実施したところ、肝脾腫、肝臓及び膵臓のびまん性変性（脂肪症）、浮腫、胆石症が認められた。十二指腸内視鏡検査を実施したところ、内腔に大量の胆汁が認められ、

縦ヒダの肥厚はなく、胆管の位置は典型的で、円柱状の 9×7 mm であり、胆汁は部分排泄されていた。被験者は、食事療法、鎮痙薬、鎮痛薬、ソマトスタチン類似薬及び動的観察による保存的治療を受け、これにはパンクレアチン消化酵素剤（1 カプセルを 1 日 3 回経口投与）及び octreotide acetate（100 mg を 1 日 3 回皮下投与）があった。保存的治療を背景に、腹痛は止まり、臨床検査値は基準値に戻った。浮腫性膵炎及び溶血の事象の結果、ペグセタコプランは増量された。

浮腫性膵炎及び溶血の事象のため、エクリズマブ投与は非該当であった。

翌年*　2 月 17 日（Day 210）、浮腫性膵炎の事象は消失した。2 月 25 日（Day 218）、溶血の事象は消失した。

治験責任医師は、浮腫性膵炎及び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。浮腫性膵炎及び溶血の事象のため、エクリズマブ投与は非該当であった。

治験依頼者は、浮腫性膵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。

胆石症：　翌年*　**2 月 18 日**（Day 211）

翌年*　2 月 17 日（Day 210）、被験者は、入院前直近のペグセタコプラン投与を受けた。12 月 10 日（Day 141）、被験者は、事象発現前直近のエクリズマブ投与を受けた。

翌年*　2 月 18 日（Day 211）、腹腔鏡下胆嚢切除を実施し、術後の経過は順調であった。

胆石症のため胆嚢切除を受けたと報告された。外科的介入は、閉塞性黄疸及び膵炎再発の予防とみなされた。急性膵炎の治療には、外科における保存療法並びに食事療法、鎮痙薬、鎮痛薬及びソマトスタチンアナログがあった。治療中、臨床検査を実施した。　翌年*　1 月 14 日（Day 176）、ALT 値及びビリルビンはいずれも高値で、それぞれ 68 U/L（基準値範囲：6～48 U/L）と 20.5 U/L（基準値範囲：1.7～18.8 U/L）であった。事象発現直前の 2 月 11 日（Day 204）、AST 値は 46 U/L（基準値範囲：9～34 U/L）、ALT は 55 U/L（基準値範囲：6～41 U/L）、ALP 値は 79 U/L（基準値範囲：37～116 U/L）、ビリルビンは 37.4 µmol/L（基準値範囲：1.7～18.8 µmol/L）であった。3 月 10 日（Day 232）、AST は 24 U/L、ALT は 39 U/L、ALP 値は 93 U/L、ビリルビンは 21.7 µmol/L であった。被験者の状態を完全に把握した後、内視鏡下で胆嚢を摘出した。

事象用語は胆嚢切除から胆石症に変更された。

胆石症の事象により、ペグセタコプラン投与の変更はなかった。エクリズマブ投与に対する措置は非該当であった。

治験責任医師は、胆石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。

治験依頼者は、胆石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。

重篤な有害事象であるブレイクスルー溶血：　翌年*　5 月 27 日（Day 310）、持続中

同年*　12 月 10 日（Day 141）、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。

翌年*　5 月 26 日（Day 309）、被験者は Visit 21 の入院を実施し、直近のペグセタコプラン投与を受けた。脱力、動悸、皮膚の黄染を認めた。

翌年*　5 月 27 日（Day 310）の臨床検査値は、赤血球 2.85×10^{12} cells/L（基準値範囲：3.5～5.5×10^{12} cells/L）、ヘモグロビン 9.2 g/dL（基準値範囲：13.1～17.3 g/dL）、ビリルビン 90.2 mmol/L（基準値範囲：0～21 mmol/L）及び LDH 値 2114 U/L（基準値範囲：135～225 U/L）であった。被験者は、中等度のブレイクスルー溶血と診断された。被験者は管理上の理由により治験実施医療機関への来院のために入院したため、当初は重篤な有害事象として報告されなかった。しかし、同日 15：00 に本事象により入院期間の延長を決定した。被験者は濃厚赤血球輸血を受けた。

溶血によりペグセタコプランの用量が増量された。エクリズマブ投与は非該当であった。

溶血の事象の転帰は未回復／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。

2.7.6.10　外国人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした APL2-202 試験（添付資料番号：5.3.5.2.1、評価資料）

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皮下投与の安全性、有効性及び薬物動態を評価する非盲検、反復投与、第 IIa 相試験

A Phase 2a, Open-Label, Multiple Dose Study to Assess the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered APL-2 in Subjects with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)

治験責任医師：

3 名

治験実施医療機関：

3 施設（ブルガリア及びセルビア共和国）

公表文献：

該当なし

試験登録番号：

EudraCT trial number：2017-005140-16

治験期間：

最初の被験者のスクリーニング日：2018 年 8 月 16 日

最後の被験者の試験完了日：2019 年 10 月 22 日

開発段階：

第 IIa 相

治験の目的：

主要目的

エクリズマブ（ソリリス）による治療歴のない発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に、ペグセタコプラン（APL-2）を反復皮下投与したときの安全性、忍容性、有効性及び薬物動態（PK）を評価すること。

探索的目的

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者にペグセタコプランを反復皮下投与したときの薬力学（PD）を評価すること。

治験デザイン：

本治験は、エクリズマブによる治療歴のない発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした、第 IIa 相、非盲検、反復投与試験であった。1 コホートの評価を設定した。28 日間の投与を完了するために、最大 20 名の組入れを計画した。本治験は 4 名の被験者を組入れ後、治験依頼者により組入れを終了した。

本治験は 4 つのパートで構成された。

- パート 1：ペグセタコプランを 1 日 1 回 28 日間、シリンジポンプを用いて皮下注入した。
- パート 2A：治験担当医師及び治験依頼者が、入手可能な安全性、PK 及び PD データを検討した後、臨床的ベネフィットのエビデンスを示す被験者はパート 2A に移行し、Day 84 までペグセタコプランを 1 日 1 回、シリンジポンプを用いて皮下注入した。
- パート 2B：治験担当医師及び治験依頼者が、入手可能な安全性、PK 及び PD データを検討した後、臨床的ベネフィットのエビデンスを示す被験者はパート 2B に移行し、Day 364 までペグセタコプランを 1 日 1 回、シリンジポンプを用いて皮下注入した。
- パート 3：安全性追跡調査（Day 414 まで）又は非盲検の継続試験に移行

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

スクリーニング後（投与開始前 30 日以内）、被験者は Day 1 にパート 1 を開始した。

適格な資格を有する治験担当者により、被験者が自信を持って自己投与が可能であると判断されるまで、最低 3 日間（Day 1～Day 3）は治験担当者がペグセタコプラン 270 mg をシリンジポンプを用いて皮下注入した。来院日（Day 8、Day 15 及び Day 22）は治験実施医療機関で、パート 1 の Day 28 までの他の全ての日は被験者が都合のよい医療機関外の場所で自己投与を継続した。

入手可能な安全性、PK 及び PD データを治験担当医師及び治験依頼者が検討した後、ペグセタコプラン投与により臨床的なベネフィットを示す被験者はパート 2A に移行し、Day 84 までペグセタコプランの連日投与を継続した。その後、本治験のパート 2B に移行して Day 364 までペグセタコプランを連日投与した。投与は、治験実施医療機関で自己投与を実施する Day 29、Day 36、Day 43、Day 57、Day 71、Day 85、Day 113、Day 141、Day 169、Day 197、Day 225、Day 253、Day 281、Day 309 及び Day 337 を除いて、治験期間を通して被験者に都合のよい医療機関外の場所で自己投与を実施した。

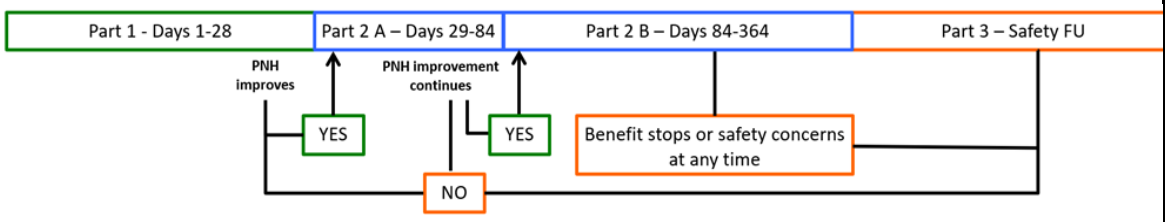
投与期間終了後（Day 364）、被験者は本治験のパート 3 に移行し、Day 365、Day 379 及び Day 393 の追跡調査及び Day 414 の試験終了時の治験手順実施のために来院する計画であった。しかしながら、いずれの被験者も Day 364 以降、非盲検の継続試験に移行した。

治験期間を通して安全性を評価し、連続した評価時点で血液検体及び尿検体を採取した。また、ペグセタコプランの PK、PD 及び免疫原性評価用の血液検体を採取した。

独立した安全性モニタリング委員会は、進捗状況及び本治験で蓄積された安全性及び忍容性データを定期的に評価した。

本治験のデザインを図 2.7.6.10-1 に示す。

図 2.7.6.10-1　治験デザイン



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

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時

28 日間の投与を完了するために、最大 20 名

解析時

各解析対象集団の被験者数は以下の通りであった。

- Intent-to-treat 解析対象集団（ITT）：4 名
- 安全性解析対象集団：4 名
- PK 解析対象集団：4 名
- PD 解析対象集団：4 名

診断及び主な選択基準：

被験者は、発作性夜間ヘモグロビン尿症と診断され、スクリーニング前 12 ヵ月以内に輸血を受けた、18 歳以上の男性又は女性であった。被験者は、スクリーニング来院時に、血小板数 30,000/mm^3 超且つ好中球絶対数 500/mm^3 超であることが求められた。さらに、被験者は乳酸脱水素酵素（LDH）が基準値上限（ULN）の 2 倍以上であることが必須であった。

エクリズマブによる治療歴を有する被験者、活動性の細菌感染症、遺伝性の補体欠損症、骨髄移植歴、重度の再生不良性貧血を有する被験者、又はスクリーニング時に Fridericia 補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔の延長（男性では 450 ms 超、女性では 470 ms 超と定義）がみられた被験者を除外した。

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：270 mg/day（Day 29 以降、最大 360 mg/day まで）を Day 1～Day 364 にシリンジポンプ（Crono Super PID）を用いて皮下注入

対照薬及び用法・用量：

対照薬：なし

投与期間：

それぞれ 2 名の被験者に、364 日間及び 371 日間投与した。

評価項目：

主要評価項目

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

副次評価項目

- 慢性疾患治療の機能的評価の疲労評価基準（FACIT-Fatigue）スコアのベースラインからの変化量
- 網赤血球数のベースラインからの変化量
- 総ビリルビン値のベースラインからの変化量
- 1 ヵ月あたりの赤血球輸血回数
- 生活の質（QOL）のための直線アナログスケール評価（LASA）のベースラインからの変化量

安全性

- 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
- バイタルサインのベースラインからの変化量

- 臨床検査パラメータ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

- 血清中ペグセタコプラン濃度
- ペグセタコプランの PK パラメータは、全期間の個々の血清中濃度－時間データからノンコンパートメント法を用いて推定した。PK パラメータには以下を含めた。

  AUC_{total}：時間 0（Day 1 の投与前）から本治験終了時の最終測定可能時間（t）までの濃度－時間曲線下面積

  $C_{trough,max,total}$：投与前の血清中薬物濃度の最高値

薬力学

- 補体 C3（C3）濃度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
- 総溶血補体価（CH50）及び代替経路補体活性（AP50）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
- 赤血球への C3 沈着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
- PNH 赤血球のクローン分布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

さらに、以下も評価項目とした。

- PNH 赤血球のクローン分布（タイプ II+III%）：PNH 赤血球タイプ II 型と III 型のクローン分布の和
- 赤血球への C3d 沈着（タイプ II+III%）：赤血球への C3d 沈着（タイプ II）の件数と赤血球への C3d 沈着（タイプ III）の件数の和を PNH CD59 タイプ II 及び III の件数で割り、割合として示した。

統計解析方法：

症例数の設計

臨床計画を支持する有用な安全性、忍容性、PD 及び PK データを得るために適切であると判断し、最大 20 名までの症例数を計画した。組入れ率及び治験実施中に得られたデータより、被験者 4 名で組入れ終了を判断した。

解析対象集団

スクリーニング集団は、同意文書に署名し、本治験への参加のためにスクリーニングを受けた全ての被験者とした。スクリーニング集団は、被験者の内訳の説明及びデータの一覧作成の目的のみで用いた。

安全性解析対象集団は、治験薬の投与を受けた全ての被験者とした。

ITT は、本治験の安全性解析対象集団と同一であった。

PK 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、定量可能な投与後の PK 検体を 1 つ以上有する（定量下限を下回る場合も含む）全ての被験者とした。

PD 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、定量可能な投与後の PD 評価を 1 つ以上有する全ての被験者とした。

被験者背景

安全性解析対象集団の人口統計学的データ、ベースライン特性、前治療及び併用薬、治験薬の曝露量、投与コンプライアンス及び治験実施計画書からの逸脱を一覧表に示した。

有効性の解析

全ての有効性の解析は、ITT を用いて実施した。

主要評価項目

個々の LDH 値、ハプトグロビン値及びヘモグロビン値のベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を、治験パート及び来院日別に一覧表に示した。LDH 値は、ULN に対する値（すなわち、実測値／ULN）も示し、ハプトグロビン値及びヘモグロビン値は基準値下限（LLN）に対する値（各実測値／LLN）を示した。

実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率の記述統計量を、治験パート及び来院日別に要約した。LDH 値が 1×ULN 以下及び 1.5×ULN 以下の被験者数及び割合を治験パート及び来院日別に要約した。ハプトグロビン値及びヘモグロビン値が 1×LLN 以上の被験者数及び割合を治験パート及び来院日別に要約した。

実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を、被験者別及び評価時点ごとにプロットした。治験期間を通した、LDH 値、網赤血球数及び総ビリルビン値の ULN に対する値（各実測値／ULN）を、個々の被験者ごとに、経時的にプロットした。ヘモグロビン値及びハプトグロビン値も含めたが、LLN に対する値（各実測値／LLN）とした。

副次評価項目

FACIT-Fatigue スコア：FACIT-Fatigue スコアの実測値及びベースラインからの変化量を、治験パート及び来院日別に一覧表に示した。実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を、治験パート及び来院日別に要約した。実測値及びベースラインからの変化量を、被験者別及び評価時点ごとにプロットした。治験期間を通した FACIT-Fatigue スコアを、個々の被験者（被験者 1 名が 1 プロット）ごとに、経時的にプロットした。なお、FACIT-Fatigue スコア合計の上昇は、QOL の改善を示す。治験期間中の濃厚赤血球輸血を、評価時点に対してプロットすることとした。

網赤血球数及び総ビリルビン値：網赤血球数及び総ビリルビンの実測値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を、治験パート及び来院日別に一覧表に示した。ULN に対する値（すなわち、各実測値／ULN）も示した。実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率の記述統計量を、治験パート及び来院日別に要約した。網赤血球数及び総ビリルビン値が 1×ULN 以下及び 1.5×ULN 以下の被験者数及び割合も来院日別に要約した。実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を、被験者別及び評価時点ごとにプロットした。

濃厚赤血球輸血：全ての輸血データを治験パート及び来院日別に一覧表に示した。

LASA による QOL 評価：LASA の 3 つの質問に対する各スコア及び合計スコアのベースラインからの変化量を、治験パート及び来院日別に一覧表に示した。実測値及びベースラインからの変化量を、被験者別及び評価時点ごとにプロットした。治験期間を通した LASA の合計スコアを、個々の被験者（被験者 1 名が 1 プロット）ごとに経時的にプロットした。

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。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 21.0 版を用いてコード化された。TEAE が認められた被験者数及び割合、重篤な TEAE、治験薬と因果関係ありと判断された TEAE 並びに治験薬の投与中止に至った TEAE を全体で要約した。TEAE 及び治験薬と因果関係ありと判断された TEAE の被験者数及びその割合を、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表に示した。治験全体及び治験パート別の要約表を示した。全ての TEAE を被験者及び発現日ごとに一覧表に示し、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE は別の一覧表に示した。

全ての血液学的検査、血液生化学検査及び血液凝固の臨床検査パラメータについて、臨床検査実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を、治験パート及び来院日別に要約した。全ての臨床検査データを一覧表に示した。一覧表はベースラインからの変化量も含め、基準値範囲外の値を特定できる表示とした。

バイタルサインについては、実測値及びベースラインからの変化量を一覧表に示し、臨床的に問題となる可能性のある値を特定できる表示とした。

免疫原性及び身体所見のデータを一覧表に示した。

薬物動態の解析

全ての PK 解析は、PK 解析対象集団を用いて実施した。経時的なペグセタコプラン濃度プロファイルを、線形グラフ及び片対数グラフに被験者別にプロットした。全ての PK データの一覧表を作成し、PK パラメータを一覧表に示した。

薬力学の解析

全ての PD 解析は、PD 解析対象集団を用いて実施した。

PD パラメータの実測値のベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率（CH50 及び AP50 はベースライン値に対する割合）を、治験パート及び来院日別に一覧表に示した。

C3 の実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を、被験者別及び評価時点ごとにプロットした。CH50 及び AP50 は、ベースライン値に対する割合（%）のみを、被験者別及び評価時点ごとにプロットした。

治験期間を通した C3 を、各被験者を特定（被験者 1 名が 1 プロット）して、経時的にプロットした。治験期間中の濃厚赤血球輸血を、評価時点に対して縦線をプロットすることとした。

PNH 顆粒球の実測値［フルオレセイン標識プロアエロリジン（FLAER）%］を、被験者別及び評価時点ごとにプロットした。

赤血球への C3 沈着について、個々の被験者の分布の割合を、同一被験者のプロットに全てのパラメータを含めてプロットした。PNH 赤血球のクローン分布も同様にプロットした。

経時的な PNH タイプ II+III 赤血球のクローン分布を、被験者別にプロットした。PNH タイプ III 赤血球のクローン分布、タイプ II+III 赤血球への C3d 沈着、及びタイプ III 赤血球への C3d 沈着も同様にプロットした。

結果の要約

被験者の内訳

本治験では、最大 20 名の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の組入れを計画した。組入れ率及び治験実施中に得られたデータより、被験者の組入れを 4 名で終了することを判断した。

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

被験者の内訳を表 2.7.6.10-1 に示す。

表 2.7.6.10-1　被験者の内訳（スクリーニング集団）

	Pegcetacoplan (270 mg) N = 4
Screened	6
Enrolled	4 (66.7%)
Completed study per protocol	4 (100%)
Subjects starting Part 1	4 (100%)
Subjects completed Part 1	4 (100%)
Subjects withdrawn during Part 1	0
Subjects starting Part 2A	4 (100%)
Subjects completed Part 2A	4 (100%)
Subjects withdrawn during Part 2A	0
Subjects starting Part 2B	4 (100%)
Subjects completed Part 2B	4 (100%)
Subjects withdrawn during Part 2B	0
Subjects starting Part 3 safety follow-up	0
Subjects completed Part 3 safety follow-up	0
Analysis sets:	
Safety/intent-to-treat set	4 (100%)
Pharmacokinetic set	4 (100%)
Pharmacodynamic set	4 (100%)

Note: Percentages are based on the intent-to-treat set with the exception of the number enrolled, which is based on the screened set.
Source: M5.3.5.2.1 APL2-202 CSR Table 10, Table 14.1.1.1

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

組み入れられた被験者は男性 1 名及び女性 3 名で、平均年齢は 30.8 歳（範囲：[redacted]～[redacted] 歳）であった。いずれの被験者も白人であった。

発作性夜間ヘモグロビン尿症の平均罹患年数は 2.87 年であった。被験者の平均輸血回数は、スクリーニング前 12 ヵ月間に 4.5 回（範囲：3～8 回）、Day 1 前 12 ヵ月間に 5.0 回（範囲：2～9 回）であった。ベースラインのヘモグロビン値の平均値は、7.73 g/dL（範囲：6.8～8.9 g/dL）であった。ベースラインの網赤血球数及びハプトグロビン値の平均値は、それぞれ 238.3 /nL 及び 0.10 g/L であった。ベースラインの FACIT-Fatigue スコア合計の平均値は 40.5 であった。ベースラインのいずれのパラメータも発作性夜間ヘモグロビン尿症の診断と一致していた。

治験薬投与

全 4 名の被験者はペグセタコプラン 270 mg の投与を受け、治験期間を通して投与遵守率は 100%であった。

有効性の結果：

ベースラインの LDH 値の平均値は 2548.8 U/L であった。LDH 値はペグセタコプラン投与開始後、早期（Day 8）に低下し始めた。Day 85 までの LDH 値のベースラインからの変化量の平均値は−2303.8 U/L であった。LDH 値は Day 365 までベースライン値より低値を維持した（Day 365 のベースラインからの変化量の平均値は−2322.8 U/L）。Day 365 の 3 名（75.0%）の LDH 値は ULN 以下で、全 4 名（100%）の LDH 値は 1.5×ULN 以下であった。

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

ベースラインのヘモグロビン値の平均値は 7.73 g/dL であった。治験期間を通してヘモグロビン値の平均値は上昇し、Day 85 のヘモグロビン値のベースラインからの変化量は 4.31 g/dL であった。ヘモグロビン値の平均値は Day 365 までベースライン値より高値を維持した（Day 365 のベースラインからの変化量の平均値は 5.27 g/dL）。3 名は Day 365 にヘモグロビン値が LLN 以上であった。1 名はヘモグロビン値の平均値が 10.14 g/dL であり、基準値範囲外であった（LLN：11.6 g/dL）。

ベースラインの FACIT-Fatigue スコアの平均値は 40.5 であった。FACIT-Fatigue スコアは、全 4 名でペグセタコプラン投与開始後にベースラインから改善し（すなわち疲労の自覚症状が少ない）、Day 85 の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の平均値は 8.0 であった。Day 365 の FACIT-Fatigue スコアの平均値は 47.0（ベースラインからの変化量の平均値は 6.5）であり、1 名を除いた全ての被験者で Day 365 のスコアはベースラインから改善した。FACIT-Fatigue スコアの平均値の 3 以上の改善は、一般的に臨床的に意味のあるものとされている。

ベースラインの網赤血球数の平均値は 238.3 /nL であった。Day 85 までの網赤血球数のベースラインからの変化量の平均値は−159.0/nL であった。網赤血球数の平均値は Day 365 までベースライン値より低値を維持した（Day 365 のベースラインからの変化量の平均値は−144.3 /nL）。3 名（75.0%）は Day 365 に網赤血球数が 1.5×ULN 以下であった。

ベースラインの総ビリルビン値の平均値は 30.85 μmol/L であった。総ビリルビン値の平均値は低下し、Day 85 の総ビリルビン値のベースラインからの変化量の平均値は−17.80 μmol/L であった。Day 365 の総ビリルビン値のベースラインからの変化量の平均値は−21.53 μmol/L であった。

Day 365 には、3 名（75.0%）はビリルビン値が ULN 以下であり、全 4 名（100%）はビリルビン値が 1.5×ULN 以下であった。

治験期間中に輸血を要した被験者はいなかった。全 4 名の被験者は試験開始前に輸血に依存しており、開始前 1 年間の濃厚赤血球輸血歴は 2～9 回であった。

いずれの被験者も Day 29 及び Day 85 に LASA の合計スコアの改善が認められ、1 名を除いた全ての被験者で Day 365 にベースラインから改善した。2 名は、Day 365 にベースラインから 100 超で改善した。

薬物動態の結果：

初回投与後 Day 29 から Day 43 の間に、血清中ペグセタコプラン濃度は定常状態に達した。定常状態の曝露量に到達後、投与期間中の血清中ペグセタコプラン濃度の変動はわずかであった。ペグセタコプランを投与した 4 名の $C_{trough,max,total}$ は 674～912 µg/mL であった。

薬力学の結果：

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

治験期間を通して、PNH 顆粒球及び PNH 単球のベースラインからの変化（FLAER%）は、いずれの被験者でも最小限であった。

タイプ II+III 赤血球への C3 沈着及びタイプ III 赤血球への C3 沈着は、2 名の被験者でそれぞれのベースラインから顕著な減少が認められた。その減少は試験終了まで維持された。Day 22～Day 365 のタイプ II+III 赤血球への C3 沈着又はタイプ III 赤血球への C3 沈着は、いずれの被験者でもごくわずかであった。C3 沈着は、オプソニン化及び血管外溶血の指標であることから、ペグセタコプランは、補体を介した障害及び血管外溶血からタイプ II 及び III の PNH 細胞を保護することが示された。

免疫原性の結果：

本治験での抗薬物抗体の発現割合は、抗ペグセタコプランペプチド抗体及び抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体がそれぞれ 0.0%及び 25%（4 名中 1 名）であった。本治験の治験薬投与下での抗 PEG 抗体反応の発現は一過性であった。

安全性の結果：

本治験で報告された全ての TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE を付録 表 2.7.6.10-1 及び付録 表 2.7.6.10-2 に示した。

死亡に至った TEAE、試験中止に至った TEAE 及び治験薬投与中止に至った TEAE は認められなかった。

治験期間中に 1 件の重篤な有害事象（肋骨骨折）が認められた。本事象は重度と評価され、治験薬との因果関係を「関連なし（not related）」と判断された。

全体として、4 名中 3 名に TEAE が認められた。合計 60 件、11 事象の有害事象が発現した。有害事象の最悪重症度は 2 名が軽度で、1 名が重度であった。2 名（50%）は治験薬と関連のある TEAE を 1 件以上発現した。

TEAE の概要を表 2.7.6.10-2 に示す。

表 2.7.6.10-2　治験薬投与下で発現した有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Adverse event	Summary	Pegcetacoplan (270 mg) n (%) (N = 4)
All TEAEs	Participants	3 (75.0%)
	Total events	60
	Total unique events	11
Treatment-related TEAEs	Participants	2 (50.0%)
	Total events	52
	Total unique events	6
Serious adverse events	Participants	1 (25.0%)
	Total events	1
	Total unique events	1
Adverse events leading to study drug discontinuation		0
Adverse events leading to death		0
Maximum intensity for subjects with at least one TEAE	Mild	2 (50.0%)
	Moderate	0
	Severe	1 (25.0%)
	Life threatening	0
	Death related to AE	0

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of subjects included in measurement; N = total population; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes: A TEAE is defined as an adverse event that commenced on or after the time of study drug administration. A treatment-related TEAE is defined as a TEAE with a relationship to study drug of possibly, definitely or unknown. Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA, version 21.0.
Source: M5.3.5.2.1 APL2-202 CSR Table 25, Table 14.3.1.1

2 名に治験薬と関係のある TEAE が 52 件認められた。1 名に注射部位紅斑が 8 件及び注射部位腫脹が 4 件認められた。また、1 名に浮動性めまいが 2 件及び紅斑が 36 件認められた。

臨床的に重要であると特定された、注目すべき有害事象はなかった。1 名に 2 件の TEAE（鼻炎）が認められ、いずれも軽度で治験薬との因果関係を「関連なし（not related）」と判断された。本治験では、血栓症、腎機能低下及び過敏症の TEAE はなかった。いずれの注射部位反応も軽度と評価され、いずれの被験者の転帰も消失であった。

血液学的検査及び血液生化学検査の結果は、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者で予測される結果と一致していた。尿検査結果及び血液凝固パラメータから報告された TEAE はいずれもなかった。治験期間中に全 4 名に心電図異常が認められたが、臨床的に重要とは判断されず、TEAE として報告されなかった。

結論：

本治験で得られたデータより、過去にエクリズマブによる治療歴のない発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象としたペグセタコプラン 270 mg のシリンジポンプを用いた反復皮下注入は、許容可能な安全性プロファイルを有し、有効で、且つ忍容性は良好であることが裏付けられた。

ペグセタコプラン投与は、いずれの被験者でも速やかに LDH 値及び総ビリルビン値を低下させ、Day 365 までベースライン値より低値を維持させたことから、ペグセタコプランは溶血から PNH 細胞を保護することが示唆された。Day 365 に 3 名はヘモグロビン値が LLN 以上であり、1 名はヘモグロビン値がわずかに基準値範囲外であった。

網赤血球数の実測値は減少して低値を維持し、治験期間中に輸血を要した被験者はいなかった。これらのベネフィットは、FACIT-Fatigue スコアを用いて評価された疲労の自覚症状の軽減から明らかであった。Day 365 の LASA スコアより、3 名は QOL で改善を示した。

Day 365 までの投与期間中の多くの時点で、いずれの被験者の AP50 もベースラインより低値であり、ペグセタコプランの反復投与による代替補体経路の阻害を反映していた。

さらに、補体阻害の有効性は、ペグセタコプランが補体を介する傷害作用及びその後の血管外溶血から PNH 赤血球を保護するメカニズムを示す C3 のオプソニン化及び PNH 細胞クローン分布データにより裏付けられた。

安全性データは、過去に実施された発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした治験でのペグセタコプランの忍容性の結論を裏付けるものであった。治験薬と関連のある重篤な有害事象はなかった。治験薬と関連のある TEAE は主に注射部位反応で、4 名中 2 名に認められた。ペグセタコプラン投与による抗ペグセタコプランペプチド抗体反応の発現頻度は低く、抗ペグセタコプランペプチド抗体の発現と臨床上の治療効果又は有害事象の間には関連は認められなかった。これらの所見に基づき、ペグセタコプランのシリンジポンプを用いた皮下注入の安全性プロファイルも許容可能であると結論づけられる。

本治験は、ペグセタコプランの 1 日 1 回、シリンジポンプを用いた皮下注入は、C5 阻害薬による治療歴のない患者で、発作性夜間ヘモグロビン尿症関連の貧血に有効な治療であることを客観的に示した。

LDH 値、総ビリルビン値、及びヘモグロビン値の平均値、輸血回避、FACIT-Fatigue スコア、並びに溶血の臨床検査マーカーで認められた改善は臨床的に意味があり、持続的で、且つ血清中 C3 の上昇、並びにタイプ II 及びタイプ III の PNH 赤血球への C3d 沈着の減少と関連していた。

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

付録

付録 表 2.7.6.10-1　治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類、基本語別、安全性解析対象集団）

Study Part	SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	APL-2 (270 mg) n (%) M
Overall	Number of Subjects Entering Part	4
	Participants with at least one TEAE	3 (75.0%) 60
	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (50.0%) 15
	投与部位腫脹	1 (25.0%) 1
	注射部位変色	1 (25.0%) 1
	注射部位紅斑	1 (25.0%) 8
	注射部位そう痒感	1 (25.0%) 1
	注射部位腫脹	1 (25.0%) 4
	神経系障害	2 (50.0%) 3
	浮動性めまい	2 (50.0%) 3
	皮膚および皮下組織障害	2 (50.0%) 37
	紅斑	2 (50.0%) 37
	感染症および寄生虫症	1 (25.0%) 2
	鼻炎	1 (25.0%) 2
	傷害、中毒および処置合併症	1 (25.0%) 1
	肋骨骨折	1 (25.0%) 1

Study Part	SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	APL-2 (270 mg) n (%) M
Overall	生殖系および乳房障害	1 (25.0%) 1
	陰嚢刺激症状	1 (25.0%) 1
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25.0%) 1
	咳嗽	1 (25.0%) 1
Part 1 to Part 2B	Number of Subjects Entering Part	4
	Participants with at least one TEAE	3 (75.0%) 60
	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (50.0%) 15
	投与部位腫脹	1 (25.0%) 1
	注射部位変色	1 (25.0%) 1
	注射部位紅斑	1 (25.0%) 8
	注射部位そう痒感	1 (25.0%) 1
	注射部位腫脹	1 (25.0%) 4
	神経系障害	2 (50.0%) 3
	浮動性めまい	2 (50.0%) 3
	皮膚および皮下組織障害	2 (50.0%) 37
	紅斑	2 (50.0%) 37

Study Part	SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	APL-2 (270 mg) n (%) M
Part 1 to Part 2B	感染症および寄生虫症	1 (25.0%) 2
	鼻炎	1 (25.0%) 2
	傷害、中毒および処置合併症	1 (25.0%) 1
	肋骨骨折	1 (25.0%) 1
	生殖系および乳房障害	1 (25.0%) 1
	陰嚢刺激症状	1 (25.0%) 1
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25.0%) 1
	咳嗽	1 (25.0%) 1
Part 1	Number of Subjects Entering Part	4
	Participants with at least one TEAE	3 (75.0%) 38
	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (50.0%) 8
	投与部位腫脹	1 (25.0%) 1
	注射部位変色	1 (25.0%) 1
	注射部位紅斑	1 (25.0%) 3
	注射部位腫脹	1 (25.0%) 3
	神経系障害	1 (25.0%) 2

Study Part	SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	APL-2 (270 mg) n (%) M
Part 1	浮動性めまい	1 (25.0%) 2
	皮膚および皮下組織障害	1 (25.0%) 28
	紅斑	1 (25.0%) 28
Part 2A	Number of Subjects Entering Part	4
	Participants with at least one TEAE	2 (50.0%) 11
	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25.0%) 2
	注射部位紅斑	1 (25.0%) 1
	注射部位そう痒感	1 (25.0%) 1
	感染症および寄生虫症	1 (25.0%) 1
	鼻炎	1 (25.0%) 1
	皮膚および皮下組織障害	1 (25.0%) 8
	紅斑	1 (25.0%) 8
Part 2B	Number of Subjects Entering Part	4
	Participants with at least one TEAE	2 (50.0%) 11
	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25.0%) 5
	注射部位紅斑	1 (25.0%) 4

Study Part	SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	APL-2 (270 mg) n (%) M
Part 2B	注射部位腫脹	1 (25.0%) 1
	感染症および寄生虫症	1 (25.0%) 1
	鼻炎	1 (25.0%) 1
	傷害、中毒および処置合併症	1 (25.0%) 1
	肋骨骨折	1 (25.0%) 1
	神経系障害	1 (25.0%) 1
	浮動性めまい	1 (25.0%) 1
	生殖系および乳房障害	1 (25.0%) 1
	陰嚢刺激症状	1 (25.0%) 1
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25.0%) 1
	咳嗽	1 (25.0%) 1
	皮膚および皮下組織障害	1 (25.0%) 1
	紅斑	1 (25.0%) 1

Definitions: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event that commenced on or after the time of study drug administration.
Notes: Adverse events were coded to System Organ Class (SOC) and Preferred Term using MedDRA Version 21.0.
If a participant has multiple occurrences of a TEAE, the participant is counted only once in the participant count (n) column for a given System Organ Class and Preferred Term. Occurrences are counted each time in the Mentions/Occurrence (M) column.
Source: M5.3.5.2.1 APL2-202 CSR Table 14.3.2.1

付録 表 2.7.6.10-2　治験薬と関連のある治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類、基本語別、安全性解析対象集団）

Study Part	SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	APL-2 (270 mg) n (%) M
Overall	Number of Subjects Entering Part	4
	Participants with at least one TEAE	2 (50.0%) 52
	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25.0%) 14
	注射部位変色	1 (25.0%) 1
	注射部位紅斑	1 (25.0%) 8
	注射部位そう痒感	1 (25.0%) 1
	注射部位腫脹	1 (25.0%) 4
	神経系障害	1 (25.0%) 2
	浮動性めまい	1 (25.0%) 2
	皮膚および皮下組織障害	1 (25.0%) 36
	紅斑	1 (25.0%) 36

Study Part	SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	APL-2 (270 mg) n (%) M
Part 1 to Part 2B	Number of Subjects Entering Part	4
	Participants with at least one TEAE	2 (50.0%) 52
	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25.0%) 14
	注射部位変色	1 (25.0%) 1
	注射部位紅斑	1 (25.0%) 8
	注射部位そう痒感	1 (25.0%) 1
	注射部位腫脹	1 (25.0%) 4
	神経系障害	1 (25.0%) 2
	浮動性めまい	1 (25.0%) 2
	皮膚および皮下組織障害	1 (25.0%) 36
	紅斑	1 (25.0%) 36

Study Part	SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	APL-2 (270 mg) n (%) M
Part 1	Number of Subjects Entering Part	4
	Participants with at least one TEAE	2 (50.0%) 37
	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25.0%) 7
	注射部位変色	1 (25.0%) 1
	注射部位紅斑	1 (25.0%) 3
	注射部位腫脹	1 (25.0%) 3
	神経系障害	1 (25.0%) 2
	浮動性めまい	1 (25.0%) 2
	皮膚および皮下組織障害	1 (25.0%) 28
	紅斑	1 (25.0%) 28

Study Part	SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	APL-2 (270 mg) n (%) M
Part 2A	Number of Subjects Entering Part	4
	Participants with at least one TEAE	2 (50.0%) 10
	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25.0%) 2
	注射部位紅斑	1 (25.0%) 1
	注射部位そう痒感	1 (25.0%) 1
	皮膚および皮下組織障害	1 (25.0%) 8
	紅斑	1 (25.0%) 8

Study Part	SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	APL-2 (270 mg) n (%) M
Part 2B	Number of Subjects Entering Part	4
	Participants with at least one TEAE	1 (25.0%) 5
	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25.0%) 5
	注射部位紅斑	1 (25.0%) 4
	注射部位腫脹	1 (25.0%) 1

Definitions: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an adverse event that commenced on or after the time of study drug administration.
A treatment related TEAE is defined as a TEAE with a relationship to study drug of possibly, definitely or unknown.
Notes: Adverse events were coded to System Organ Class (SOC) and Preferred Term using MedDRA Version 21.0.
If a participant has multiple occurrences of a TEAE, the participant is counted only once in the participant count (n) column for a given System Organ Class and Preferred Term. Occurrences are counted each time in the Mentions/Occurrence (M) column.
Source: M5.3.5.2.1 APL2-202 CSR Table 14.3.2.2

死亡及び重篤な有害事象の叙述

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-202 Subject ID: [redacted] Treatment Group: Pegcetacoplan 270 mg/day Study Medication: Pegcetacoplan 270 mg daily; intrasubject dose escalation to a dosage of 360 mg daily was permitted	
Serious adverse event verbatim [MedDRA preferred term]: 肋骨の骨折（肋骨骨折）	
Dosage at serious adverse event onset (frequency):	Pegcetacoplan 270 mg/day
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/female/white/not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	26 Jan 前年*
Medical history:	See M5.3.5.2.1 APL2-202 CSR Listing 16.2.4.2 for medical history
Concomitant medications:	See M5.3.5.2.1 APL2-202 CSR Listing 16.2.4.4 for concomitant medications
Date of first dose of pegcetacoplan (study day):	23 Oct 20[redacted] (1)
Date of last dose of pegcetacoplan (study day):	21 Oct 翌年* (364)
Date of study completion (study day):	22 Oct 翌年* (365)[a]

[a] Day 365 is the last day of the last part of the study (Part 2B); however, the SAE began in Part 2A and was therefore assigned to Part 2A of the study. The event continued past the end of Part 2B.

AE preferred term/verbatim term	Start date (study day)	End date (study day)	Severity	Relationship to investigational product	Outcome	SAE Y/N
肋骨骨折／肋骨の骨折	25 Sep 翌年* (338)	18 Nov 翌年* (392)	Severe	Not related to pegcetacoplan	Recovered/ resolved	Y

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

有害事象の叙述：

本被験者は、発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する[redacted]歳の白人女性で、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肋骨骨折（報告事象名：肋骨の骨折）を発現した。

関連する病歴として、閉経後（20[redacted]年）及び自己免疫性甲状腺炎（20[redacted]年）があった。関連する併用薬は levothyroxine sodium 及び葉酸であった。

同年*　10 月 23 日、被験者は本非盲検試験に参加し、ペグセタコプラン 270 mg の 1 日 1 回の皮下投与による治験薬投与を開始した。

翌年*　9 月 24 日（Day 337）、被験者は、本事象発現直近のペグセタコプラン投与を受けた。

翌年*　9 月 25 日（Day 338）、被験者は交通事故に遭い、左側第 4-5-6 肋骨骨折のため入院したが、転位骨折及び肺への影響は認められなかった。鎮痛剤による保存治療を受けた。鎮痛剤として metamizole sodium 500 mg（9 月 25～27 日に 1 日 2 回）及び dextropropoxyphene napsylate 25 mg（9 月 25～28 日に 1 日 2 回）、肋骨骨折の予防剤として calcium chloride、potassium chloride 及び sodium lactate 500 mL（9 月 25～27 日に 1 日 1 回静脈内投与）並びに ascorbic acid 100 mg（9 月 25～30 日に 1 日 1 回）、気管支筋の拡張剤として aminophylline 100 mg（9 月 25～30 日に 1 日 2 回）を投与した。

翌年*　10 月 2 日、被験者は退院した。

翌年*　11 月 18 日、治験責任医師により本事象（肋骨骨折）は回復したと判断された。

肋骨骨折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、肋骨骨折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、肋骨骨折とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし」と判断した。