2.7.6.11　外国人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象としたAPL2-CP-PNH-204試験（添付資料番号：5.3.5.2.2、評価資料）

治験の標題：

発作性夜間ヘモグロビン尿症を有する被験者を対象としたペグセタコプラン皮下投与の安全性、予備的な有効性、及び薬物動態を評価する第 Ib 相、非盲検、反復漸増投与、パイロット試験

A Phase 1b, Open-label, Multiple Ascending Dose, Pilot Study to Assess the Safety, Preliminary Efficacy, and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered Pegcetacoplan in Subjects with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)

治験責任医師：

9 名

治験実施医療機関：

9 施設（香港、マレーシア、ニュージーランド、タイ、米国）

公表文献：

該当なし

試験登録番号：

ClinicalTrials.gov：NCT02588833

治験期間：

最初の被験者のスクリーニング日：2015 年 12 月 1 日

最後の被験者の試験完了日：2019 年 8 月 26 日

開発段階：

第 Ib 相

治験の目的：

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

本治験の探索的目的は、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）を評価することとした。

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にペグセタコプランを反復皮下投与したときの安全性、忍容性、予備的な有効性及び PK を評価することを目的とした、第 Ib 相、非盲検、反復漸増投与、パイロット試験であった。本治験の計画組入

れ被験者数は約 23 名であり、コホート 1 に 3 名、コホート 2 に最大 20 名を組み入れることとした。同一被験者を複数コホートに組み入れることを可とした。

コホート 1 の全ての被験者が Day 29 の来院を完了し、安全性モニタリング委員会が新たに得られた安全性及び有効性のデータをレビューして、ペグセタコプランの初回投与量の安全性及び忍容性プロファイルが許容可能であると決定した後にコホート 2 を開始した。

本治験は 3 つのパートで構成された。

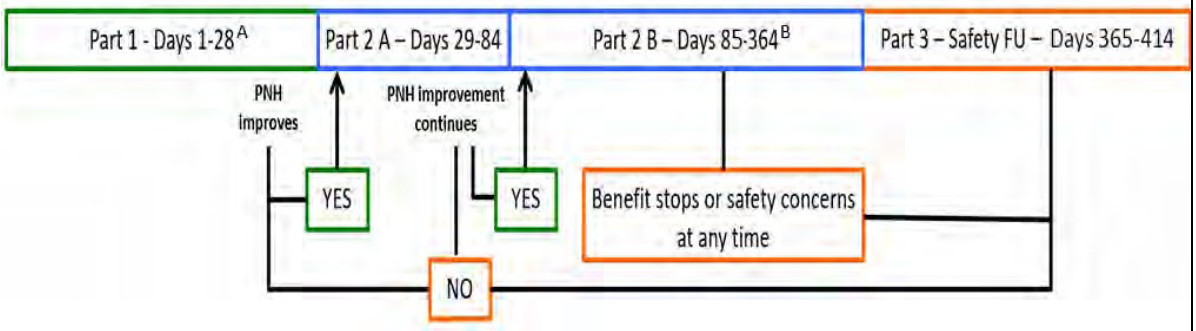
- パート 1（Day 1～Day 28）：被験者に、ペグセタコプランを 1 日 1 回 28 日間投与した。コホート 1 の被験者は、パート 1 の完了後にパート 3 に移行し、コホート 1 からパート 2A に移行した被験者はいなかった。コホート 2 では、治験依頼者及び治験担当医師が入手可能な安全性、PK、及び PD のデータをレビューし、臨床的ベネフィットのエビデンスが認められた被験者は、パート 2A に移行した。臨床的ベネフィットのエビデンスが認められなかったコホート 2 の被験者は、パート 3 に移行した。

- パート 2（Day 29～Day 364）
  - パート 2A（Day 29～Day 84）：被験者はペグセタコプランの 1 日 1 回投与を Day 84 まで継続した。前述の定義による臨床的ベネフィットのエビデンスが認められた被験者はパート 2B に移行した。臨床的ベネフィットのエビデンスが認められなかったコホート 2 の被験者はパート 3 に移行した。
  - パート 2B（Day 85～Day 364）：被験者はペグセタコプランの 1 日 1 回投与を Day 364 まで継続した。パート 2B の期間中のいずれかの時点で臨床的ベネフィットが認められなくなった又は安全性上の懸念が認められた被験者は、その時点でパート 3 に移行した。パート 2B の完了後、被験者は非盲検の継続試験に移行してペグセタコプランの投与を継続することができた。その時点で継続試験に組入れ可能でない場合は、パート 2C に移行し、非盲検の継続試験に組入れ可能となるまでペグセタコプランの投与を継続することができた。

- パート 3（Day 365～Day 414）：ペグセタコプランの投与中止後、被験者は 50 日間の安全性の追跡調査を受けた。継続試験又はパート 2C に移行した被験者も、ペグセタコプランの投与を継続している場合は、Day 365 にパート 3 の来院を実施した。これらの被験者では、Day 365 の来院を非盲検の継続試験又はパート 2C の最初の来院日とした。非盲検の継続試験への組入れを選択した被験者は、パート 3 を完了しなかった。

本治験のデザインを図 2.7.6.11-1 に示す。

図 2.7.6.11-1　治験デザイン



Abbreviations: FU = follow-up; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.
A After completion of Part 1, Cohort 1 subjects proceeded immediately to Part 3; no Cohort 1 subjects progressed to Part 2A.
B After completion of Part 2B, subjects could continue treatment with pegcetacoplan by transitioning to an open-label extension study or Part 2C (see Appendix 16.1.1) if enrollment into the extension study was not yet available. For these subjects, the Day 365 visit was also the first visit of the open-label extension study or Part 2C. Subjects who elected to enroll in the open-label extension study did not complete Part 3.

ペグセタコプランの皮下投与は、パート 1（Day 1、Day 2、Day 3、Day 8、Day 15 及び Day 22）、パート 2A（Day 29、Day 36、Day 43、Day 57 及び Day 71）、及びパート 2B（Day 85、Day 113、Day 141、Day 169、Day 197、Day 225、Day 253、Day 281、Day 309 及び Day 337）の期間中はスケジュールに基づき治験実施医療機関で実施された。試験期間中のその他の投与日には、訓練を受けた治験看護師による注射又は被験者の自己注射により、被験者の自宅、職場、又は被験者の都合によるその他の場所で投与された。

Day 1 の初回投与前に 30 日間のスクリーニング期間を設定した。髄膜炎菌 A 型、C 型、W 型、Y 型、及び B 型ワクチン（2 回接種）、肺炎球菌ワクチン（肺炎球菌結合型ワクチン又は 23 価肺炎球菌多糖体ワクチン）、並びにヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型ワクチンを、Day 1 の初回投与前 2 年以内にこれらのワクチン接種歴がある場合を除いて、ペグセタコプランの初回投与後 2 週間以内に接種した。必要に応じて、治験実施計画書で定義された試験期間にワクチンの追加接種が実施された。なお、1 施設で治験実施計画書に規定された髄膜炎菌 B 型ワクチンが投与されず、このことは治験実施計画書からの重大な逸脱として報告された。

感染リスクの軽減を目的として、全ての被験者に対して、Day 1～Day 14 はシプロフロキサシン 500 mg 1 日 2 回投与、Day 15～治験薬の最終投与の 2 週間後まではペニシリン V 500 mg 1 日 2 回投与（又は適切な代替法）が予防目的の抗菌薬として処方された。

安全性を評価するために、治験期間を通して、事前に規定された評価時点で一連の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 及び PD 評価、並びに免疫原性評価用の血液検体も採取した。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時

23 名（コホート 1：3 名、コホート 2：20 名）

解析時

スクリーニングを受けた集団：26 名
安全性解析対象集団／intent-to-treat 解析対象集団（ITT）：22 名（1 名がコホート 1 及び 2 の両方に含まれた）
PK 解析対象集団：22 名

PD 解析対象集団：21 名

per-protocol 解析対象集団（PPS）：21 名

診断及び主な選択基準：

被験者は、スクリーニング時の年齢 18 歳以上、体重 40 kg 超、体格指数 38.0 kg/m^2 以下の男性及び女性とした。

被験者は発作性夜間ヘモグロビン尿症と診断され（白血球クローンが 10%超）、乳酸脱水素酵素（LDH）値が基準値上限（ULN）の 2 倍以上であり、最後の輸血をスクリーニング前 12 ヵ月以内に受けていることとした。エクリズマブによる治療歴を有する被験者は、本治験から除外した。

全ての被験者は、治験実施計画書で規定されたその他の制限項目を遵守する意思があることとした。

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：コホート 1 では 180 mg/day、コホート 2 では 270 mg/day（治療効果に基づき臨床的に必要な場合は最大 360 mg/day まで増量可）を皮下注射／シリンジポンプ（Crono Super PID）を用いて皮下注入した。

投与期間：

コホート 1 の被験者は、ペグセタコプラン 180 mg/day を最大 28 日間投与した。コホート 2 の被験者は、非盲検の継続試験に移行する場合又はパート 2C に移行する場合、非盲検の継続試験への組入れが可能となるまで、ペグセタコプラン 270 mg/day を最大 364 日間投与した。コホート 2 では、治療効果に基づき臨床的に必要な場合は、ペグセタコプランの用量を最大 360 mg/day まで増量可能とした。用量漸増は、被験者ごとに治験担当医師及び治験依頼者により承認され、実施された。ペグセタコプランは、皮下注射（規定の 1 回投与容量を 1 回又は 2 分割して投与）又はシリンジポンプを用いた皮下注入（規定の 1 回投与容量を 1 回で投与）（自己投与）により投与された（治験実施計画書第 4 版以降、製剤及び投与方法が 1 日 1 回皮下注射からシリンジポンプを用いた 1 日 1 回皮下注入に変更された）。

評価項目：

安全性

安全性の評価は、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、血液学的検査、血清生化学検査、尿検査、凝固検査、及び注目すべき有害事象（注射部位反応など）を含む有害事象モニタリングにより実施した。

薬物動態

PK パラメータの評価項目は、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（AUC_{total}）、時間 0（Day 1 の投与前）から Day 365 までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{365}）、本治験中の投与前の血清中薬物濃度の最高値（$C_{trough,max,total}$）、及び Day 365 までの投与前の血清中薬物濃度の最高値（$C_{trough,max,365}$）を用いた。

ペグセタコプランの PK 評価用の血液検体を、各コホート及び試験の各パートで、試験期間を通して採取した。Day 1 のみ、投与前及び投与 2.5 時間後に PK 評価用の検体を採取した。その他の全ての採取時点では、投与前に PK 評価用の検体を採取した（トラフ値）。

薬力学／有効性

補体系の古典経路及び代替経路による活性化［総溶血補体価（CH50）及び代替経路補体活性（AP50）］、PNH クローン分布、赤血球の C3d 沈着、並びに補体 C3（C3）濃度評価用の血液検体を、治験実施計画書で規定された時点で、治験薬の投与前に採取した。

LDH 値、ハプトグロビン値、ヘモグロビン値、絶対網赤血球数、及び総ビリルビン値のベースラインからの変化量及び変化率の評価用の血液検体は、前述の臨床検査による安全性評価の一環として採取したが、有効性評価項目としても評価された。

輸血の詳細は記録された。

抗ペグセタコプラン抗体評価用の血液検体は、治験実施計画書で規定された時点で採取した。

慢性疾患治療の機能的評価は、治験実施計画書で規定された時点の慢性疾患治療の機能的評価の疲労評価基準（FACIT-Fatigue）スコアを用いて評価した。

統計解析方法：

コホート 1 では正式な統計学的検定を実施しなかった。コホート 2 ではベースラインとの比較を実施した。

症例数の設計

症例数の決定に、正式な統計学的検定は用いなかった。本治験の目的は、新たに計画される発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした臨床試験根拠となる安全性、PK、及び PD データを得ることであるため、妥当であると考えられた。

解析対象集団

スクリーニングを受けた集団は、同意文書に署名した全ての被験者とし、本治験への参加可否のスクリーニングに用いた。

安全性解析対象集団及び ITT は、治験薬の投与に適格であり、治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者とした。

PK 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、定量可能な血清中濃度を 1 つ以上得られた全ての被験者とした。

PD 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、投与後に定量可能な PD パラメータが 1 つ以上得られた全ての被験者とした。

PPS は、ITT のうち、全ての選択基準を満たし、いずれの除外基準にも抵触せず、有効性評価に影響する可能性のある治験実施計画書からの逸脱がなかった全ての被験者とした。

被験者背景

ITT の人口統計学的特性及びベースライン特性は、全体及び各コホートで要約した。

安全性の解析

本治験の安全性の主要評価項目は、ペグセタコプランの反復皮下投与後の、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現件数及び重症度であった。臨床検査、バイタルサイン、身体所見、心電図、及び免疫原性検査も安全性の評価に用いた。

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 の発現例数、治験薬と因果関係ありと判断された TEAE、及び最悪重症度別の TEAE を、それぞれ器官別大分類（SOC）、基本語（PT）及びコホート別に要約した。また、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の一覧をそれぞれ作成した。

コホート 2 では、臨床検査パラメータ、バイタルサイン、及び心電図のベースラインからの変化量を、記述統計量を用いて、治験パート及び測定時点ごとに要約した。臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、心電図、及び免疫原性検査のデータを、コホートごとに一覧表を作成した。

有効性の解析

有効性の主要評価項目

有効性の主要評価項目は、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変化率であった。

ITT を対象として測定した実測値、ベースラインからの変化量、及び変化率を、コホート、治験パート、及び評価時点ごとに一覧表で示した。コホート 2 では、測定した実測値、ベースラインからの変化量、及び変化率を治験パート及び評価時点ごとに要約した。実測値の平均値とその標準誤差を評価時点ごとにプロットした。測定した実測値、ベースラインからの変化量、及び変化率を、被験者及びコホート別に試験日ごとにプロットした。

有効性の副次評価項目

有効性の副次評価項目は、FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量、網赤血球数及び総ビリルビン値のベースラインからの変化量及び変化率、並びに 1 ヵ月あたりの赤血球輸血回数であった。

ITT を対象として、FACIT-Fatigue スコア、網赤血球数、及び総ビリルビン値の実測値並びにベースラインからの変化量及び変化率（網赤血球数及び総ビリルビン値のみ）を、コホートごと、治験パートごと、及び来院日ごとに一覧表で示した。コホート 2 では、FACIT-Fatigue スコア、網赤血球数、及び総ビリルビン値の実測値並びにベースラインからの変化量及び変化率（網赤血球数及び総ビリルビン値のみ）を、治験パート及び試験日ごとに要約した。実測値の平均値及びその標準誤差を、評価時点ごとにプロットした。実測値並びにベースラインからの変化量及び変化率を、被験者及びコホート別に試験日ごとにプロットした。コホート 2 の各被験者で、FACIT-Fatigue スコアを時系列にプロットした。

12 ヵ月間の輸血歴データ及び試験期間中の輸血データは、全てコホートごとに一覧表で示した。また、スクリーニング時及び Day 1 に対するベースライン時の輸血回数／年及び輸血単位／年を、一覧表として示した。

薬物動態の解析

PK の評価項目は、血清中ペグセタコプランの濃度及び PK パラメータであった。

血清中ペグセタコプラン濃度は、PK 解析対象集団を対象として評価した。コホート 2 では、記述統計量を用いて、ペグセタコプラン濃度を来院日及びペグセタコプランの用量（270 mg 又は 360 mg）ごとに要約した。被験者及びコホート別に個々の濃度プロファイルを時系列の線形グラフ及び片対数グラフにプロットした。全ての濃度データの一覧表をコホートごとに作成した。実際の測定時点及び規定された時点からの乖離の一覧表を作成した。

ペグセタコプランの PK パラメータは、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された。PK パラメータはコホートごとに一覧表で示した。コホート 2 では、PK パラメータは記述統計量を用いて要約し、幾何平均値及び変動係数も示した。

薬力学の解析

PD の探索的評価項目は、CH50、AP50、C3、赤血球の C3d 沈着、並びに PNH 赤血球、PNH 顆粒球及び PNH 単球のクローン分布のベースラインからの変化量及び変化率であった。

PD パラメータは、PK 解析対象集団を対象として評価した。PD パラメータの実測値並びにベースラインからの変化量及び変化率をコホート、治験パート、及び来院日ごとに一覧表で示した。コホート 2 では、C3 の実測値並びにベースラインからの変化量及び変化率を治験パート及び来院日ごとに要約した。赤血球の C3d 沈着、並びに PNH 赤血球、PNH 顆粒球、及び PNH 単球のクローン分布の実測値並びにベースラインからの変化量及び変化率を来院日ごとに要約した。また、PD の評価項目の実測値並びにベースラインからの変化量及び変化率を、被験者及びコホート別に試験日ごとにプロットした。

結果の要約

被験者の内訳及び背景

組み入れた全ての被験者が同意書に署名し、ペグセタコプランを 1 回以上投与された。26 名をスクリーニング対象とし、このうち 3 名をコホート 1、20 名をコホート 2 に組み入れた。なお、1 名が両コホートに組み入れられた。コホート 1 の 2 名（66.7%）及びコホート 2 の 15 名（75.0%）が治験実施計画書の規定に従い試験を完了した。6 名が試験を中止した。この 6 名のうち、3 名は安全性に関連のない理由で同意を撤回し、2 名は有害事象による中止であり、1 名は医師判断による中止であった。

被験者の内訳を表 2.7.6.11-1 に示す。

表 2.7.6.11-1　被験者の内訳（スクリーニング集団）

	Cohort 1 (N = 3)	Cohort 2 (N = 20)	Total (N = 22)
Screened			26
Subjects entering both cohorts			1 (3.8%)
Enrolled	3 (100%)	20 (100%)	22 (84.6%)
Completed study per protocol	2 (66.7%)	15 (75.0%)	17 (77.3%)

Source: M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Table 11, Table 14.1.1.1

パート 1 の期間中に、コホート 1 の 3 名中 1 名が重篤な有害事象の過敏症を発現して試験を中止した。コホート 1 の残り 2 名及びコホート 2 の全 20 名がパート 1 を完了した。

パート 2A の期間中に、コホート 2 の 1 名がコンプライアンス上の問題で試験を中止し、別の 1 名が医師判断により試験を中止した。コホート 2 の残り 18 名（90.0%）はパート 2A を完了した。

パート 2B の期間中に、コホート 2 の 1 名が重篤な有害事象の腹部新生物により試験を中止した。コホート 2 の残り 17 名（85.0%）はパート 2B を完了した。

パート 2B の完了後に、コホート 2 の 14 名（70.0%）は継続試験がまだ組入れ可能ではなかったためパート 2C に移行した。コホート 2 の 3 名はパート 2C を経ることなく継続試験に移行した。

パート 2C の期間中に、コホート 2 の 1 名が重篤な有害事象の再生不良性貧血により試験を中止し、コホート 2 の別の 1 名が同意撤回により試験を中止した。コホート 2 の残り 12 名（60.0%）は、パート 2C を完了した。

コホート 1 の 3 名（100%）がパート 3 を開始し、完了した。コホート 2 の 4 名（20.0%）がパート 3 を開始した。より早期の治験パートで中止したコホート 2 の 2 名（10.0%）がパート 3 を完了した。

治験パートごとの被験者の内訳を表 2.7.6.11-2 に示す。

表 2.7.6.11-2　治験パートごとの被験者の内訳（ITT）

	Cohort 1 (N = 3)	Cohort 2 (N = 20)	Total (N = 22)
Subjects starting Part 1	3 (100%)	20 (100%)	22 (100%)
Subjects completing Part 1	2 (66.7%)	20 (100%)	21 (95.5%)
Subjects withdrawn during Part 1	1 (33.3%)	0	1 (4.5%)
Reason for withdrawal from Part 1:			
Withdrawal by subject	1 (33.3%)	0	1 (4.5%)
Subjects starting Part 2A	0	20 (100%)	20 (90.9%)
Subjects completing Part 2A	0	18 (90.0%)	18 (81.8%)
Subjects withdrawn during Part 2A	0	2 (10.0%)	2 (9.1%)
Reason for withdrawal from Part 2A:			
Physician decision	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
Withdrawal by subject	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)

	Cohort 1 (N = 3)	Cohort 2 (N = 20)	Total (N = 22)
Subjects starting Part 2B	0	18 (90.0%)	18 (81.8%)
Subjects completing Part 2B	0	17 (85.0%)	17 (77.3%)
Subjects withdrawn during Part 2B	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
Reason for withdrawal from Part 2B:			
Adverse event	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
Subjects starting Part 2C	0	14 (70.0%)	14 (63.6%)
Subjects completing Part 2C	0	12 (60.0%)	12 (54.5%)
Subjects withdrawn during Part 2C	0	2 (10.0%)	2 (9.1%)
Reason for withdrawal from Part 2C:			
Adverse event	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
Withdrawal by subject	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)
Subjects starting Part 3 safety follow-up	3 (100%)	4 (20.0%)	6 (27.3%)
Subjects completing Part 3 safety follow-up	3 (100%)	2 (10.0%)	5 (22.7%)

Abbreviation: ITT = intent-to-treat.
Note: Percentages are based on the ITT set. Subjects [redacted], [redacted], and [redacted] entered directly into the extension study after Part 2B. Subjects who entered Part 3 and had ≥49 days of follow-up, calculated as last day of study – last dosing day, were considered as having completed Part 3. The 2 subjects in Cohort 2 who completed Part 3 had withdrawn during an earlier study part.
Source: M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Table 12, Table 14.1.1.1

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

男性 13 名（59.1%）及び女性 9 名（40.9%）がペグセタコプランを投与された。コホート 1 は男性 2 名（66.7%）、女性 1 名（33.3%）であり、平均年齢は 42.0 歳、体格指数（BMI）の平均値は 26.50 kg/m^2 であった。コホート 2 は男性 11 名（55.0%）、女性 9 名（45.0%）であり、平均年齢は 43.2 歳、BMI の平均値は 24.68 kg/m^2 であった。コホート 1 の 3 名は白人であり、非ヒスパニック又はラテン系であった。コホート 2 の 20 名の大部分はアジア人（75.0%）であり、非ヒスパニック又はラテン系（95.0%）であった。

全体で、発作性夜間ヘモグロビン尿症の診断からスクリーニングまでの平均期間は 12.13 年であり、被験者がスクリーニング前 12 ヵ月間に受けた輸血回数の平均値は 5.4 であった。正常なタイプ I 赤血球の割合の平均値は、コホート 1 の被験者（90.15%）でコホート 2 の被験者（60.23%）より高かった。このことは、コホート 1 では平均ヘモグロビン値が高く、LDH 及びビリルビン値の平均値が低かったことと一貫している。

治験薬投与

治験実施計画書からの投与違反は少なく、大部分は 1 回のみの違反であった。しかし 1 名で試験期間中に 23 回、1 名で試験期間中に 10 回の投薬欠落が認められた。また、別の 1 名では、2 つの期間で連続した投薬欠落があり、欠落回数は合計 13 回であった。このため、本被験者は PPS から除外された。

有効性の結果：

有効性の主要評価項目は、ヘモグロビン値、ハプトグロビン値、及び LDH 値のベースラインからの変化量及び変化率であった。

ペグセタコプラン 270 mg/day を投与した結果、血液学的パラメータの改善が認められた。

コホート 2 のヘモグロビン値のベースラインからの変化量の平均値は、Day 29 で 2.77 g/dL、Day 85 で 3.45 g/dL、及び Day 365 で 3.68 g/dL であった。

コホート 2 のヘモグロビン値の平均値及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.11-3 に示す。

表 2.7.6.11-3　ヘモグロビン値の平均値及びベースラインからの変化量（コホート 2、ITT）

Visit Day	n	Hb, g/dL, mean (SD)	CFB in Hb, g/dL, mean (SD)	95% CI for CFB in mean Hb	≥LLN, n (%)
Day 1 (Baseline)	20	8.38 (1.828)	NA	NA	0
Day 22	20	10.64 (1.699)	2.27 (1.648)	1.49 to 3.04	2 (10.0)
Day 29	20	11.14 (1.965)	2.77 (2.002)	1.83 to 3.70	4 (20.0)
Day 57	17	11.82 (2.013)	3.57 (2.181)	2.45 to 4.69	7 (41.2)
Day 85	17	11.95 (2.205)	3.45 (2.386)	2.22 to 4.67	8 (47.1)
Day 169	18	11.93 (2.494)	3.54 (2.740)	2.18 to 4.90	9 (50.0)
Day 365	17	12.14 (2.002)	3.68 (2.690)	2.29 to 5.06	8 (47.1)
Day 533	2	12.75 (1.344)	6.80 (1.697)	−8.45 to 22.05	1 (50.0)

Abbreviations: CFB = change from baseline; Hb = hemoglobin; ITT = intent-to-treat; LLN = lower limit of normal;NA = not applicable.
Notes: Baseline was defined as the last available, nonmissing observation prior to the day of first study drugadministration. For Sonic data, LLN (female) = 11.9 g/dL, LLN (male) = 13 g/dL. One female subject (Subject [redacted]) had a single measurement in LabConnect data with LLN = 12 g/dL.
Source: M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Table 19, Table 14.2.3.1.

コホート 2 のハプトグロビン値のベースラインからの変化量の平均値は、Day 29 で 0.435 g/L、Day 85 で 0.094 g/L、及び Day 365 で 0.066 g/L であった。

コホート 2 のハプトグロビン値の平均値及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.11-4 に示す。

表 2.7.6.11-4　ハプトグロビン値の平均値及びベースラインからの変化量（コホート 2、ITT）

Visit Day	n	Haptoglobin, g/L, mean (SD)	CFB in haptoglobin, g/L, mean (SD)	95% CI for CFB in mean haptoglobin	≥LLN, n (%)
Day 1 (baseline)	20	0.043 (0.0134)	NA	NA	0
Day 22	20	0.512 (0.4500)	0.469 (0.4472)	0.259, 0.678	13 (65.0)
Day 29	20	0.478 (0.4007)	0.435 (0.3976)	0.249, 0.621	13 (65.0)
Day 57	17	0.322 (0.3033)	0.279 (0.2982)	0.126, 0.432	10 (58.8)
Day 85	17	0.137 (0.1252)	0.094 (0.1238)	0.030, 0.157	5 (29.4)
Day 169	18	0.127 (0.1616)	0.084 (0.1628)	0.003, 0.165	4 (22.2)
Day 365	17	0.110 (0.1234)	0.066 (0.1245)	0.002, 0.131	3 (17.6)
Day 533	2	0.040 (0)	0 (0)	0, 0	0

Abbreviations: CFB = change from baseline; ITT = intent-to-treat; LLN = lower limit of normal; NA = notapplicable.
Notes: Baseline was defined as the last available, nonmissing observation prior to the day of first study drug administration. For Sonic data, LLN is specified as the following: Women before 01 Aug 2016 = 0.35 g/L. Men before 01 Aug 2016 = 0.14 g/L. Records after 01 Aug 2016 (both men and women) = 0.16 g/L. One female subject(Subject [redacted]) had a single measurement in LabConnect data with LLN = 0.3 g/L.
Source: M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Table 18, Table 14.2.2.1.

ペグセタコプランの投与を受けた被験者では、LDH 及び総ビリルビン値の低下を指標とした溶血の減少が認められた。

コホート 2 の LDH 値のベースラインからの変化量の平均値は、Day 29 で–2188.3 U/L、Day 85 で–2094.0 U/L、及び Day 365 で–2105.2 U/L であった。

コホート 2 の LDH の平均値及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.11-5 に示す。

表 2.7.6.11-5　LDH 値の平均値及びベースラインからの変化量（コホート 2、ITT）

Visit Day	n	LDH, U/L, mean (SD)	CFB in LDH, U/L, mean (SD)	95% CI for CFB in mean LDH, U/L	≤1 × ULN, n (%)	≤1.5 × ULN, n (%)
Day 1 (baseline)	20	2388.8 (1014.13)	NA	NA	0	0
Day 22	20	237.5 (119.94)	−2151.3 (988.43)	−2613.9 to −1688.7	16 (80.0)	18 (90.0)
Day 29	20	200.5 (106.69)	−2188.3 (1009.10)	−2660.6 to −1716.0	18 (90.0)	18 (90.0)
Day 57	17	199.6 (98.68)	−2229.7 (1064.04)	−2776.8 to −1682.6	15 (88.2)	16 (94.1)
Day 85	17	233.2 (87.92)	−2094.0 (1055.33)	−2636.6 to −1551.4	13 (76.5)	16 (94.1)
Day 169	18	261.3 (153.20)	−2120.8 (1067.16)	−2651.5 to −1590.1	11 (61.1)	16 (88.9)
Day 365	17	306.5 (324.67)	−2105.2 (1078.79)	−2659.8 to −1550.5	12 (70.6)	14 (82.4)
Day 533	2	388.5 (286.38)	−3810.0 (354.97)	−6999.3 to −620.7	1 (50.0)	1 (50.0)

Abbreviations: CFB = change from baseline; ITT = intent-to-treat; LDH = lactate dehydrogenase; NA = not applicable; ULN = upper limit of normal.
Notes: Baseline was defined as the last available, nonmissing observation prior to the day of first study drug administration. ULN = 250 U/L.
Source: M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Table 17, Table 14.2.1.1.

コホート 2 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、Day 29 で –31.7 µmol/L、Day 85 で–26.9 µmol/L、及び Day 365 で–29.9 µmol/L であった。

ペグセタコプランの投与期間中、網赤血球数は予測通り低値で維持された。網赤血球数のベースラインからの変化量の平均値は、Day 29 で–110.1×10^9 cells/L、Day 85 で–86.4×10^9 cells/L、及び Day 365 で–105.9×10^9 cells/L であった。

ペグセタコプラン投与後の輸血回避についてもエビデンスが得られた。コホート 1 の 3 名中 2 名及びコホート 2 の 20 名中 13 名が、ペグセタコプランの投与期間中に輸血を必要としなかった。さらに別の 3 名（コホート 1：1 名、コホート 2：2 名）では、投与期間中の輸血はペグセタコプラン濃度が定常状態に達する前の 1 回のみであった（それぞれ Day 2、Day 3、Day 15）。その他のコホート 2 の 5 名の輸血は、重篤な有害事象に関連していた。

ペグセタコプラン投与後、患者報告による疲労感を評価した FACIT-Fatigue スコアの改善（疲労感減少）が認められた。FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の平均値は、Day 29 で 7.8、Day 85 で 9.0、及び Day 365 で 7.1 であった。一般的に、3 以上の FACIT-Fatigue スコア増加（改善）には臨床的な意義があるとみなされる。

以上の結果を併せて、ペグセタコプランによる発作性夜間ヘモグロビン尿症に関連する溶血の阻害により、臨床的に意義のあるヘモグロビン値及びハプトグロビン値のベースラインからの上昇、並びに臨床的に意義のある LDH 値、網赤血球数、及び総ビリルビン値の低下が得られるとの結論が裏付けられた。これら有効性の客観的な評価法である臨床検査の結果は、濃厚赤血球輸血の必要性が治験組入れ前 12 ヵ月間より実質的に低下したこと、及び臨床的に意義のある FACIT-Fatigue スコアの改善が認められたこととも関連付けることができる。これらの改善は、ペグセタコプランの投与期間を通じて持続した。

薬物動態の結果：

本治験でペグセタコプラン 270 mg/day 以上の投与を 364 日以上受けた 17 名では、初回投与から 29～43 日後に血清中ペグセタコプラン濃度が定常状態に達した。平均血清中ペグセタコプラン濃度（±標準偏差）は、Day 29 で 519（±163）µg/mL、Day 85 で 619（±143）µg/mL、及び Day 365 で 526（±152）µg/mL であった。Day 29～Day 365 の各被験者の血清中ペグセタコプラン濃度は概ね濃度範囲が重なっていた。平均値の変動係数（%）として評価した定常状態でのペグセタコプラン濃度の被験者間変動は、Day 29～Day 365 で 22.3%～32.8%であり、概ね一貫していた。Day 365 以降ペグセタコプラン投与を継続した被験者の部分集団でも、Day 533 までに認められたペグセタコプラン濃度の範囲は類似していた。

薬力学の結果：

ペグセタコプランの反復投与に伴い、C3 濃度は増加した。C3 平均濃度のベースラインからの変化量は、Day 29 で 2.310 g/L、Day 85 で 2.921 g/L、及び Day 365 で 2.483 g/L であった。Day 29

の C3 平均濃度は、ベースラインから約 250%上昇していた。その後、Day 29～Day 365 の各被験者の血清中 C3 濃度は概ね濃度範囲が重なっており、C3 は類似した濃度レベルで維持されていた。

ペグセタコプラン投与により、AP50 のベースラインからの低下が認められた。AP50 のベースラインからの変化量は、Day 29 で−0.60、Day 85 で−0.54、及び Day 365 で−0.39 であった。最大で約 70%の低下が、Day 29 に認められた。その後、AP50 は回復し、Day 169 にはベースラインの約半分となった後、Day 365 まで同程度で維持された。これらの結果は、ペグセタコプランの反復投与により、部分的ではあるが持続した補体代替経路の溶血活性の阻害に至り、同時に PNH 赤血球の溶血の制御が達成されることを示している。

CH50 には、ペグセタコプラン投与による意味のある変化は認められなかった。

PNH 顆粒球及び PNH 単球の割合では、本治験中の変化はわずかであった。

PNH 赤血球のクローン分布の平均値（タイプ II 及びタイプ III の合計）は、Day 365 で、PNH 赤血球全体のほぼ 84%であった。PNH 単球では同程度の割合のフルオレセイン標識プロアエロリジン（FLAER）が認められたことから、ペグセタコプラン投与がタイプ II 及びタイプ III の PNH 赤血球の溶血防止を改善することが示唆された。

ペグセタコプラン投与に伴い期待される薬理活性をさらに裏付ける結果として、タイプ II 及びタイプ III の PNH 赤血球の C3d 沈着がペグセタコプラン投与後に減少した。C3d 沈着はオプソニン化及び血管外溶血の指標であり、ペグセタコプランがタイプ II 及びタイプ III の PNH 赤血球を補体を介する傷害及び血管外溶血から保護することが示唆された。

安全性の結果：

本治験で報告された全ての TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE を付録 表 2.7.6.11-1 及び付録 表 2.7.6.11-2 に示した。

本治験で認められた TEAE の概要を表 2.7.6.11-6 に示した。

表 2.7.6.11-6　治験薬投与下で発現した有害事象の概要（安全性解析対象集団）

AE	Summary	Cohort 1, n (%) (N = 3)	Cohort 2, n (%) (N = 20)	Total, n (%) (N = 22)
Number of subjects entering part		3	20	22
All TEAEs	Participants	2 (66.7)	18 (90.0)	19 (86.4)
	Total events	6	137	143
Treatment-related TEAEs (possibly or probably related)	Participants	2 (66.7)	9 (45.0)	10 (45.5)
	Total events	5	30	35

AE	Summary	Cohort 1, n (%) (N = 3)	Cohort 2, n (%) (N = 20)	Total, n (%) (N = 22)
SAEs	Participants	1 (33.3)	6 (30.0)	7 (31.8)
	Total events	1	12	13
AEs leading to study drug discontinuation		1 (33.3)	2 (10.0)	3 (13.6)
AEs leading to death		0	1 (5.0)	1 (4.5)

Abbreviations: AE = adverse event; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes: A TEAE was defined as an AE that commenced on or after the time of study drug administration. A treatment-related TEAE was defined as a TEAE with a relationship to study drug of possible or probable.
Source: M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Table 34, Table 14.3.1.1

本治験中に、1 名がペグセタコプランの投与中止 56 日後に死亡した。本被験者は、致死的な重篤な有害事象の再生不良性貧血を発現した。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係を「関連なし（not related）」と判断された。

その他に 13 件の重篤な有害事象が 6 名で報告され、このうち 12 件は TEAE であった。13 件の重篤な有害事象のうち 1 件がペグセタコプランとの因果関係を「関連あり（probably related）」と判断された。

1 名の被験者が 3 件の生命を脅かす（重症度 Grade 4）TEAE（急性腎障害、慢性腎臓病、貧血）を発現した。これらの有害事象は、治験担当医師により治験薬の投与との因果関係を「関連なし（not related）」と判断された。その後、これらの有害事象は回復したが、後遺症が残った。

2 名が有害事象により試験を中止した。1 名は重度の重篤な有害事象である腹部新生物を発現し、本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係を「関連なし（not related）」と判断された。もう 1 例は中等度の重篤な有害事象である過敏症を発現し、本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係を「関連あり（probably related）」と判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は前述の 3 件が認められ、その内訳はコホート 1 で 1 件（過敏症）及びコホート 2 で 2 件（再生不良性貧血、腹部新生物）であった。

注目すべき有害事象の感染症が 9 名（40.9%）で報告された。肺臓炎が 1 件認められ、本事象は肺炎と判断されるべき事象であった。血栓性の TEAE は特定されなかった。6 名（27.3%）が 13 件の SOC の「腎および尿路障害」の TEAE を発現し、治験依頼者は臨床的に意味のある腎機能の低下を特定するためにこれらの TEAE をレビューした。腎機能の低下に合致する SOC の「臨床検査」の TEAE は認められなかった。治験依頼者は、2 名に発現した急性腎障害が急性溶血に起因する可能性があると結論づけた。注射部位反応のカテゴリーでは、注射部位紅斑（9 件）並びに注射部位硬結、注射部位疼痛、及び注射部位腫脹（各 1 件）が特定された。これらの注射部位反応はいずれも重度ではなく、治験薬の投与中止にも至らなかった。

本治験では、全体で 19 名（86.4%）が 143 件の TEAE を発現した。このうち 35 件が治験薬と関連のある TEAE であった。

最もよくみられた TEAE は注射部位紅斑［4 例（18.2%）9 件］であり、次いで上気道感染［5 例（22.7%）6 件］及び溶血［2 例（9.1%）5 件］であった。これらの TEAE は、重篤な有害事象であった 1 件を除いて、全て重症度が軽度から中等度であった。これらの TEAE は、全て回復した。

最もよくみられた治験薬と関連のある TEAE は注射部位紅斑［4 例（18.2%）9 件］であり、次いで皮膚色素減少［1 例（4.5%）6 件］、並びに斑状丘疹状皮疹及び低カリウム血症［各 2 例（9.1%）2 件］であった。これらの TEAE は、2 件を除いて全て重症度が軽度であった。これらの TEAE は、1 件を除いて全て回復した。

本治験で認められた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（検査した全検体の 1.1%）、低抗体価であった。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、関連性は認められなかった。本治験の検体から検出された抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体の発現割合は抗ペグセタコプランペプチド抗体より高かったが、大部分は既存の抗 PEG 抗体であった。

心電図に、QT 間隔の延長を示唆する変化は認められなかった。

結論として、ペグセタコプランに関連のある重篤な有害事象は 1 件のみであった。本事象はペグセタコプランの単回皮下投与後に認められた過敏症であり、治療及び治験薬の投与中止により回復した。その他の治験薬に関連のある有害事象は重症度が軽度から中等度であり、全て回復し、治験薬の投与中止には至らなかった。

結論：

全体として、本治験で得られたデータは、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ペグセタコプラン（180 mg、270 mg 及び 360 mg）の反復皮下投与（皮下注射／シリンジポンプを用いた皮下注入）が、許容可能な安全性プロファイルを有し、有効であり、概して忍容性が良好であることを裏付けるものであった。

ペグセタコプラン投与は、速やかにヘモグロビン値及びハプトグロビン値を上昇させた。ヘモグロビン値はベースラインから速やかに基準値範囲内まで上昇した。この上昇は治験期間中維持され、溶血マーカーの低下と一貫していた。Day 365 に、8 名のヘモグロビン値が基準値下限以上であった。ハプトグロビン値は Day 85 以降ベースラインに向かう傾向が認められた。溶血マーカーの LDH 値及び総ビリルビン値は速やかに基準値範囲内まで低下し、ペグセタコプランが PNH 細胞を溶血から保護することが示唆された。試験期間全体を通して、総ビリルビンは基準値範囲内に維持され、LDH は ULN の 2 倍を超えなかった。

溶血の減少及びヘモグロビン値上昇の所見と一貫して、ペグセタコプランの投与期間中、網赤血球数は低値に維持され、被験者の大部分は輸血を必要としなかった。これらのベネフィットは、FACIT–Fatigue スコアで評価された被験者の疲労感の低下から明らかであった。

溶血コントロールの達成に加えて、部分的であるが持続的な代替経路（AP50）阻害が示された。補体阻害の有効性は、さらに、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、前述の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者でのペグセタコプランの忍容性の結論を裏付けるものであった。治験薬との因果関係のある TEAE が認められた被験者は少数であった。治験薬との因果関係のある重篤な有害事象は 1 名のみに報告された。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は 2 名のみであった。各注射時の注射部位反応の発現が少なかったことから、ペグセタコプランの皮下投与の忍容性が確認された。ペグセタコプランの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、ペグセタコプラン皮下投与の安全性プロファイルは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 回皮下投与が、C5 阻害薬による治療歴のない患者に対して発作性夜間ヘモグロビン尿症関連貧血の有効な治療であることの客観的エビデンスを与えた。ヘモグロビン値、輸血回避、FACIT–Fatigue スコア、及び臨床検査の溶血マーカーで認められた改善は持続的で臨床的に意味があり、血清中 C3 値の増加、並びにタイプ II 及びタイプ III の PNH 赤血球の C3d 沈着の低下と関連していた。

治験総括報告書初版固定日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

付録

付録 表 2.7.6.11-1　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 (180 mg) n (%) m	APL-2 (270 mg) n (%) m	Total n (%) m
Overall	Number of Subjects Entering Part	3	20	22
	Participants with at least one TEAE	2 (66.7%) 6	18 (90.0%) 137	19 (86.4%) 143
	感染症および寄生虫症	1 (33.3%) 1	9 (45.0%) 14	9 (40.9%) 15
	上気道感染	0	5 (25.0%) 6	5 (22.7%) 6
	咽頭炎	0	2 (10.0%) 2	2 (9.1%) 2
	麦粒腫	0	1 (5.0%) 2	1 (4.5%) 2
	鼻膿瘍	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	上咽頭炎	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	眼帯状疱疹	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	爪囲炎	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	尿路感染	1 (33.3%) 1	0	1 (4.5%) 1
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	9 (45.0%) 10	9 (40.9%) 10
	鼻出血	0	3 (15.0%) 3	3 (13.6%) 3
	咳嗽	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	鼻閉	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	口腔咽頭痛	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	胸水	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	肺臓炎	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	湿性咳嗽	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	鼻漏	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3%) 4	8 (40.0%) 12	8 (36.4%) 16
	注射部位紅斑	1 (33.3%) 4	4 (20.0%) 5	4 (18.2%) 9
	発熱	0	2 (10.0%) 2	2 (9.1%) 2
	注射部位硬結	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	注射部位疼痛	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1

Study Part	SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	APL-2 (180 mg) n (%) m	APL-2 (270 mg) n (%) m	Total n (%) m
	注射部位腫脹	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	末梢性浮腫	0	1 (5.0%) 2	1 (4.5%) 2
	胃腸障害	0	7 (35.0%) 9	7 (31.8%) 9
	腹痛	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	上腹部痛	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	便秘	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	下痢	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	歯肉出血	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	口腔内潰瘍形成	0	1 (5.0%) 3	1 (4.5%) 3
	嘔吐	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	臨床検査	0	7 (35.0%) 10	7 (31.8%) 10
	心電図ＱＴ延長	0	3 (15.0%) 4	3 (13.6%) 4
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	肝機能検査異常	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	血清フェリチン減少	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	皮膚および皮下組織障害	0	7 (35.0%) 13	7 (31.8%) 13
	斑状丘疹状皮疹	0	2 (10.0%) 2	2 (9.1%) 2
	皮膚乾燥	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	紅斑	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	点状出血	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	紫斑	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	発疹	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	皮膚色素減少	0	1 (5.0%) 6	1 (4.5%) 6
	血液およびリンパ系障害	0	6 (30.0%) 21	6 (27.3%) 21
	好中球減少症	0	3 (15.0%) 4	3 (13.6%) 4
	溶血	0	2 (10.0%) 5	2 (9.1%) 5

Study Part	SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	APL-2 (180 mg) n (%) m	APL-2 (270 mg) n (%) m	Total n (%) m
	血小板減少症	0	2 (10.0%) 2	2 (9.1%) 2
	貧血	0	1 (5.0%) 5	1 (4.5%) 5
	再生不良性貧血	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	発熱性好中球減少症	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	溶血性貧血	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	血管内溶血	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	発作性夜間血色素尿症	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	腎および尿路障害	0	6 (30.0%) 13	6 (27.3%) 13
	急性腎障害	0	2 (10.0%) 2	2 (9.1%) 2
	着色尿	0	2 (10.0%) 4	2 (9.1%) 4
	血尿	0	2 (10.0%) 2	2 (9.1%) 2
	慢性腎臓病	0	1 (5.0%) 3	1 (4.5%) 3
	ヘモグロビン尿	0	1 (5.0%) 2	1 (4.5%) 2
	傷害、中毒および処置合併症	0	5 (25.0%) 7	5 (22.7%) 7
	挫傷	0	2 (10.0%) 3	2 (9.1%) 3
	関節脱臼	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	靭帯捻挫	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	処置後出血	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	交通事故	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	代謝および栄養障害	0	4 (20.0%) 6	4 (18.2%) 6
	低カリウム血症	0	4 (20.0%) 4	4 (18.2%) 4
	低アルブミン血症	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	低カルシウム血症	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	神経系障害	0	4 (20.0%) 5	4 (18.2%) 5
	浮動性めまい	0	2 (10.0%) 3	2 (9.1%) 3
	感覚鈍麻	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	嗜眠	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	眼障害	0	3 (15.0%) 4	3 (13.6%) 4
	白内障	0	1 (5.0%) 2	1 (4.5%) 2

Study Part	SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	APL-2 (180 mg) n (%) m	APL-2 (270 mg) n (%) m	Total n (%) m
	結膜出血	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	眼乾燥	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	筋骨格系および結合組織障害	0	3 (15.0%) 5	3 (13.6%) 5
	関節痛	0	1 (5.0%) 3	1 (4.5%) 3
	筋骨格痛	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	四肢痛	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	肝胆道系障害	0	2 (10.0%) 3	2 (9.1%) 3
	胆管炎	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	急性胆嚢炎	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	脂肪肝	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	血管障害	0	2 (10.0%) 2	2 (9.1%) 2
	血腫	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	低血圧	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	心臓障害	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	徐脈	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	免疫系障害	1 (33.3%) 1	0	1 (4.5%) 1
	過敏症	1 (33.3%) 1	0	1 (4.5%) 1
	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	腹部新生物	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	生殖系および乳房障害	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	子宮出血	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
Part 1 to Part 2B	Number of Subjects Entering Part	3	20	22
	Participants with at least one TEAE	2 (66.7%) 6	18 (90.0%) 123	19 (86.4%) 129
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	9 (45.0%) 10	9 (40.9%) 10
	鼻出血	0	3 (15.0%) 3	3 (13.6%) 3
	咳嗽	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	鼻閉	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	口腔咽頭痛	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	胸水	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1

Study Part	SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	APL-2 (180 mg) n (%) m	APL-2 (270 mg) n (%) m	Total n (%) m
	肺臓炎	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	湿性咳嗽	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	鼻漏	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3%) 4	8 (40.0%) 12	8 (36.4%) 16
	注射部位紅斑	1 (33.3%) 4	4 (20.0%) 5	4 (18.2%) 9
	発熱	0	2 (10.0%) 2	2 (9.1%) 2
	注射部位硬結	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	注射部位疼痛	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	注射部位腫脹	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	末梢性浮腫	0	1 (5.0%) 2	1 (4.5%) 2
	感染症および寄生虫症	1 (33.3%) 1	8 (40.0%) 13	8 (36.4%) 14
	上気道感染	0	5 (25.0%) 6	5 (22.7%) 6
	麦粒腫	0	1 (5.0%) 2	1 (4.5%) 2
	鼻膿瘍	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	上咽頭炎	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	眼帯状疱疹	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	爪囲炎	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	咽頭炎	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	尿路感染	1 (33.3%) 1	0	1 (4.5%) 1
	臨床検査	0	7 (35.0%) 10	7 (31.8%) 10
	心電図ＱＴ延長	0	3 (15.0%) 4	3 (13.6%) 4
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	肝機能検査異常	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	血清フェリチン減少	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	胃腸障害	0	6 (30.0%) 8	6 (27.3%) 8
	腹痛	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1

Study Part	SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	APL-2 (180 mg) n (%) m	APL-2 (270 mg) n (%) m	Total n (%) m
	上腹部痛	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	便秘	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	下痢	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	歯肉出血	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	口腔内潰瘍形成	0	1 (5.0%) 3	1 (4.5%) 3
	皮膚および皮下組織障害	0	6 (30.0%) 11	6 (27.3%) 11
	斑状丘疹状皮疹	0	2 (10.0%) 2	2 (9.1%) 2
	皮膚乾燥	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	紅斑	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	発疹	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	皮膚色素減少	0	1 (5.0%) 6	1 (4.5%) 6
	血液およびリンパ系障害	0	5 (25.0%) 15	5 (22.7%) 15
	溶血	0	2 (10.0%) 5	2 (9.1%) 5
	好中球減少症	0	2 (10.0%) 2	2 (9.1%) 2
	貧血	0	1 (5.0%) 5	1 (4.5%) 5
	血管内溶血	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	発作性夜間血色素尿症	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	血小板減少症	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	傷害、中毒および処置合併症	0	5 (25.0%) 7	5 (22.7%) 7
	挫傷	0	2 (10.0%) 3	2 (9.1%) 3
	関節脱臼	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	靭帯捻挫	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	処置後出血	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	交通事故	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	腎および尿路障害	0	5 (25.0%) 11	5 (22.7%) 11
	急性腎障害	0	2 (10.0%) 2	2 (9.1%) 2
	着色尿	0	2 (10.0%) 3	2 (9.1%) 3
	慢性腎臓病	0	1 (5.0%) 3	1 (4.5%) 3
	血尿	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1

Study Part	SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	APL-2 (180 mg) n (%) m	APL-2 (270 mg) n (%) m	Total n (%) m
	ヘモグロビン尿	0	1 (5.0%) 2	1 (4.5%) 2
	代謝および栄養障害	0	4 (20.0%) 6	4 (18.2%) 6
	低カリウム血症	0	4 (20.0%) 4	4 (18.2%) 4
	低アルブミン血症	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	低カルシウム血症	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	眼障害	0	3 (15.0%) 4	3 (13.6%) 4
	白内障	0	1 (5.0%) 2	1 (4.5%) 2
	結膜出血	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	眼乾燥	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	神経系障害	0	3 (15.0%) 4	3 (13.6%) 4
	浮動性めまい	0	1 (5.0%) 2	1 (4.5%) 2
	感覚鈍麻	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	嗜眠	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	肝胆道系障害	0	2 (10.0%) 3	2 (9.1%) 3
	胆管炎	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	急性胆嚢炎	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	脂肪肝	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	筋骨格系および結合組織障害	0	2 (10.0%) 4	2 (9.1%) 4
	関節痛	0	1 (5.0%) 3	1 (4.5%) 3
	筋骨格痛	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	血管障害	0	2 (10.0%) 2	2 (9.1%) 2
	血腫	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	低血圧	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	心臓障害	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	徐脈	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	免疫系障害	1 (33.3%) 1	0	1 (4.5%) 1
	過敏症	1 (33.3%) 1	0	1 (4.5%) 1
	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	腹部新生物	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1

Study Part	SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	APL-2 (180 mg) n (%) m	APL-2 (270 mg) n (%) m	Total n (%) m
	生殖系および乳房障害	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	子宮出血	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
Part 1	Number of Subjects Entering Part	3	20	22
	Participants with at least one TEAE	2 (66.7%) 6	11 (55.0%) 31	12 (54.5%) 37
	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3%) 4	6 (30.0%) 9	6 (27.3%) 13
	注射部位紅斑	1 (33.3%) 4	3 (15.0%) 4	3 (13.6%) 8
	注射部位硬結	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	注射部位疼痛	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	注射部位腫脹	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	末梢性浮腫	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	発熱	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	胃腸障害	0	3 (15.0%) 4	3 (13.6%) 4
	下痢	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	歯肉出血	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	口腔内潰瘍形成	0	1 (5.0%) 2	1 (4.5%) 2
	感染症および寄生虫症	1 (33.3%) 1	1 (5.0%) 1	2 (9.1%) 2
	咽頭炎	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	尿路感染	1 (33.3%) 1	0	1 (4.5%) 1
	臨床検査	0	2 (10.0%) 4	2 (9.1%) 4
	心電図ＱＴ延長	0	1 (5.0%) 2	1 (4.5%) 2
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	血清フェリチン減少	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	神経系障害	0	2 (10.0%) 3	2 (9.1%) 3
	浮動性めまい	0	1 (5.0%) 2	1 (4.5%) 2
	嗜眠	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (10.0%) 2	2 (9.1%) 2
	鼻出血	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	鼻閉	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	心臓障害	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1

Study Part	SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	APL-2 (180 mg) n (%) m	APL-2 (270 mg) n (%) m	Total n (%) m
	徐脈	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	免疫系障害	1 (33.3%) 1	0	1 (4.5%) 1
	過敏症	1 (33.3%) 1	0	1 (4.5%) 1
	代謝および栄養障害	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	低カリウム血症	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	関節痛	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	皮膚および皮下組織障害	0	1 (5.0%) 5	1 (4.5%) 5
	皮膚色素減少	0	1 (5.0%) 5	1 (4.5%) 5
Part 2A	Number of Subjects Entering Part	0	20	20
	Participants with at least one TEAE	0	12 (60.0%) 29	12 (60.0%) 29
	皮膚および皮下組織障害	0	4 (20.0%) 4	4 (20.0%) 4
	斑状丘疹状皮疹	0	2 (10.0%) 2	2 (10.0%) 2
	紅斑	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1
	皮膚色素減少	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1
	眼障害	0	3 (15.0%) 4	3 (15.0%) 4
	白内障	0	1 (5.0%) 2	1 (5.0%) 2
	結膜出血	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1
	眼乾燥	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1
	血液およびリンパ系障害	0	2 (10.0%) 4	2 (10.0%) 4
	貧血	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1
	溶血	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1
	好中球減少症	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1
	血小板減少症	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1
	感染症および寄生虫症	0	2 (10.0%) 2	2 (10.0%) 2
	眼帯状疱疹	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1
	上気道感染	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1
	傷害、中毒および処置合併症	0	2 (10.0%) 2	2 (10.0%) 2
	関節脱臼	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1

Study Part	SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	APL-2 (180 mg) n (%) m	APL-2 (270 mg) n (%) m	Total n (%) m
	靱帯捻挫	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1
	臨床検査	0	2 (10.0%) 2	2 (10.0%) 2
	心電図ＱＴ延長	0	2 (10.0%) 2	2 (10.0%) 2
	代謝および栄養障害	0	2 (10.0%) 2	2 (10.0%) 2
	低アルブミン血症	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1
	低カリウム血症	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1
	腎および尿路障害	0	2 (10.0%) 2	2 (10.0%) 2
	急性腎障害	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1
	ヘモグロビン尿	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1
	胃腸障害	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1
	上腹部痛	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1
	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1
	末梢性浮腫	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1
	肝胆道系障害	0	1 (5.0%) 2	1 (5.0%) 2
	胆管炎	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1
	急性胆嚢炎	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1
	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (5.0%) 2	1 (5.0%) 2
	関節痛	0	1 (5.0%) 2	1 (5.0%) 2
	生殖系および乳房障害	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1
	子宮出血	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1
Part 2B	Number of Subjects Entering Part	0	18	18
	Participants with at least one TEAE	0	12 (66.7%) 63	12 (66.7%) 63
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	7 (38.9%) 8	7 (38.9%) 8
	鼻出血	0	2 (11.1%) 2	2 (11.1%) 2
	咳嗽	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	口腔咽頭痛	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	胸水	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	肺臓炎	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	湿性咳嗽	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1

Study Part	SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	APL-2 (180 mg) n (%) m	APL-2 (270 mg) n (%) m	Total n (%) m
	鼻漏	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	感染症および寄生虫症	0	6 (33.3%) 10	6 (33.3%) 10
	上気道感染	0	4 (22.2%) 5	4 (22.2%) 5
	麦粒腫	0	1 (5.6%) 2	1 (5.6%) 2
	鼻膿瘍	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	上咽頭炎	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	爪囲炎	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	腎および尿路障害	0	5 (27.8%) 9	5 (27.8%) 9
	着色尿	0	2 (11.1%) 3	2 (11.1%) 3
	急性腎障害	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	慢性腎臓病	0	1 (5.6%) 3	1 (5.6%) 3
	血尿	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	ヘモグロビン尿	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	血液およびリンパ系障害	0	4 (22.2%) 11	4 (22.2%) 11
	貧血	0	1 (5.6%) 4	1 (5.6%) 4
	溶血	0	1 (5.6%) 4	1 (5.6%) 4
	血管内溶血	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	好中球減少症	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	発作性夜間血色素尿症	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	胃腸障害	0	3 (16.7%) 3	3 (16.7%) 3
	腹痛	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	便秘	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	口腔内潰瘍形成	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	傷害、中毒および処置合併症	0	3 (16.7%) 5	3 (16.7%) 5
	挫傷	0	2 (11.1%) 3	2 (11.1%) 3
	処置後出血	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	交通事故	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	臨床検査	0	3 (16.7%) 4	3 (16.7%) 4
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1

Study Part	SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	APL-2 (180 mg) n (%) m	APL-2 (270 mg) n (%) m	Total n (%) m
	血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	肝機能検査異常	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (11.1%) 2	2 (11.1%) 2
	注射部位紅斑	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	発熱	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	代謝および栄養障害	0	2 (11.1%) 3	2 (11.1%) 3
	低カリウム血症	0	2 (11.1%) 2	2 (11.1%) 2
	低カルシウム血症	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	皮膚および皮下組織障害	0	2 (11.1%) 2	2 (11.1%) 2
	皮膚乾燥	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	発疹	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	血管障害	0	2 (11.1%) 2	2 (11.1%) 2
	血腫	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	低血圧	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	肝胆道系障害	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	脂肪肝	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	筋骨格痛	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	腹部新生物	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	神経系障害	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	感覚鈍麻	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
Part 2C	Number of Subjects Entering Part	0	14	14
	Participants with at least one TEAE	0	5 (35.7%) 14	5 (35.7%) 14
	血液およびリンパ系障害	0	3 (21.4%) 6	3 (21.4%) 6
	好中球減少症	0	2 (14.3%) 2	2 (14.3%) 2
	再生不良性貧血	0	1 (7.1%) 1	1 (7.1%) 1
	発熱性好中球減少症	0	1 (7.1%) 1	1 (7.1%) 1

Study Part	SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	APL-2 (180 mg) n (%) m	APL-2 (270 mg) n (%) m	Total n (%) m
	溶血性貧血	0	1 (7.1%) 1	1 (7.1%) 1
	血小板減少症	0	1 (7.1%) 1	1 (7.1%) 1
	腎および尿路障害	0	2 (14.3%) 2	2 (14.3%) 2
	着色尿	0	1 (7.1%) 1	1 (7.1%) 1
	血尿	0	1 (7.1%) 1	1 (7.1%) 1
	皮膚および皮下組織障害	0	2 (14.3%) 2	2 (14.3%) 2
	点状出血	0	1 (7.1%) 1	1 (7.1%) 1
	紫斑	0	1 (7.1%) 1	1 (7.1%) 1
	胃腸障害	0	1 (7.1%) 1	1 (7.1%) 1
	嘔吐	0	1 (7.1%) 1	1 (7.1%) 1
	感染症および寄生虫症	0	1 (7.1%) 1	1 (7.1%) 1
	咽頭炎	0	1 (7.1%) 1	1 (7.1%) 1
	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (7.1%) 1	1 (7.1%) 1
	四肢痛	0	1 (7.1%) 1	1 (7.1%) 1
	神経系障害	0	1 (7.1%) 1	1 (7.1%) 1
	浮動性めまい	0	1 (7.1%) 1	1 (7.1%) 1
Part 3	Number of Subjects Entering Part	3	4	6
	Participants with at least one TEAE	0	0	0

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: M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Table 14.3.2.1

付録 表 2.7.6.11-2　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 (180 mg) n (%) m	APL-2 (270 mg) n (%) m	Total n (%) m
Overall	Number of Subjects Entering Part	3	20	22
	Participants with at least one TEAE	2 (66.7%) 5	9 (45.0%) 30	10 (45.5%) 35
	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3%) 4	6 (30.0%) 8	6 (27.3%) 12
	注射部位紅斑	1 (33.3%) 4	4 (20.0%) 5	4 (18.2%) 9
	注射部位硬結	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	注射部位疼痛	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	注射部位腫脹	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	皮膚および皮下組織障害	0	5 (25.0%) 10	5 (22.7%) 10
	斑状丘疹状皮疹	0	2 (10.0%) 2	2 (9.1%) 2
	紅斑	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	発疹	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	皮膚色素減少	0	1 (5.0%) 6	1 (4.5%) 6
	臨床検査	0	2 (10.0%) 3	2 (9.1%) 3
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	代謝および栄養障害	0	2 (10.0%) 2	2 (9.1%) 2
	低カリウム血症	0	2 (10.0%) 2	2 (9.1%) 2
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (10.0%) 2	2 (9.1%) 2
	湿性咳嗽	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	鼻漏	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	血液およびリンパ系障害	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	血小板減少症	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	眼障害	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	結膜出血	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	免疫系障害	1 (33.3%) 1	0	1 (4.5%) 1
	過敏症	1 (33.3%) 1	0	1 (4.5%) 1

Study Part	SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	APL-2 (180 mg) n (%) m	APL-2 (270 mg) n (%) m	Total n (%) m
	感染症および寄生虫症	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	上気道感染	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	関節痛	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	腎および尿路障害	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	血尿	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
Part 1 to Part 2B	Number of Subjects Entering Part	3	20	22
	Participants with at least one TEAE	2 (66.7%) 5	9 (45.0%) 30	10 (45.5%) 35
	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3%) 4	6 (30.0%) 8	6 (27.3%) 12
	注射部位紅斑	1 (33.3%) 4	4 (20.0%) 5	4 (18.2%) 9
	注射部位硬結	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	注射部位疼痛	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	注射部位腫脹	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	皮膚および皮下組織障害	0	5 (25.0%) 10	5 (22.7%) 10
	斑状丘疹状皮疹	0	2 (10.0%) 2	2 (9.1%) 2
	紅斑	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	発疹	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	皮膚色素減少	0	1 (5.0%) 6	1 (4.5%) 6
	臨床検査	0	2 (10.0%) 3	2 (9.1%) 3
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	代謝および栄養障害	0	2 (10.0%) 2	2 (9.1%) 2
	低カリウム血症	0	2 (10.0%) 2	2 (9.1%) 2
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (10.0%) 2	2 (9.1%) 2
	湿性咳嗽	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	鼻漏	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	血液およびリンパ系障害	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	血小板減少症	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1

Study Part	SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	APL-2 (180 mg) n (%) m	APL-2 (270 mg) n (%) m	Total n (%) m
	眼障害	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	結膜出血	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	免疫系障害	1 (33.3%) 1	0	1 (4.5%) 1
	過敏症	1 (33.3%) 1	0	1 (4.5%) 1
	感染症および寄生虫症	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	上気道感染	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	関節痛	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	腎および尿路障害	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	血尿	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
Part 1	Number of Subjects Entering Part	3	20	22
	Participants with at least one TEAE	2 (66.7%) 5	6 (30.0%) 13	7 (31.8%) 18
	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3%) 4	5 (25.0%) 7	5 (22.7%) 11
	注射部位紅斑	1 (33.3%) 4	3 (15.0%) 4	3 (13.6%) 8
	注射部位硬結	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	注射部位疼痛	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	注射部位腫脹	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	免疫系障害	1 (33.3%) 1	0	1 (4.5%) 1
	過敏症	1 (33.3%) 1	0	1 (4.5%) 1
	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	関節痛	0	1 (5.0%) 1	1 (4.5%) 1
	皮膚および皮下組織障害	0	1 (5.0%) 5	1 (4.5%) 5
	皮膚色素減少	0	1 (5.0%) 5	1 (4.5%) 5
Part 2A	Number of Subjects Entering Part	0	20	20
	Participants with at least one TEAE	0	7 (35.0%) 7	7 (35.0%) 7
	皮膚および皮下組織障害	0	4 (20.0%) 4	4 (20.0%) 4
	斑状丘疹状皮疹	0	2 (10.0%) 2	2 (10.0%) 2
	紅斑	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1
	皮膚色素減少	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1

Study Part	SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	APL-2 (180 mg) n (%) m	APL-2 (270 mg) n (%) m	Total n (%) m
	血液およびリンパ系障害	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1
	血小板減少症	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1
	眼障害	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1
	結膜出血	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1
	代謝および栄養障害	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1
	低カリウム血症	0	1 (5.0%) 1	1 (5.0%) 1
Part 2B	Number of Subjects Entering Part	0	18	18
	Participants with at least one TEAE	0	4 (22.2%) 10	4 (22.2%) 10
	臨床検査	0	2 (11.1%) 3	2 (11.1%) 3
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (11.1%) 2	2 (11.1%) 2
	湿性咳嗽	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	鼻漏	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	注射部位紅斑	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	感染症および寄生虫症	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	上気道感染	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	代謝および栄養障害	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	低カリウム血症	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	腎および尿路障害	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	血尿	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	皮膚および皮下組織障害	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
	発疹	0	1 (5.6%) 1	1 (5.6%) 1
Part 2C	Number of Subjects Entering Part	0	14	14
	Participants with at least one TEAE	0	0	0
Part 3	Number of Subjects Entering Part	3	4	6
	Participants with at least one TEAE	0	0	0

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 possible or probable.
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: M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Table 14.3.2.2.

死亡及び重篤な有害事象の叙述

	Reason for Narrative		
Subject ID	SAE Resulting in Death	Nonfatal SAE	Discontinuation Due to TEAE
[redacted]	X		X
[redacted]		X	X
[redacted]		X	X
[redacted]		X	
[redacted]		X	
[redacted]		X	
[redacted]		X	

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-CP-PNH-204 Subject ID: [redacted] Treatment group: Pegcetacoplan Study medication: Pegcetacoplan 270 mg daily (02 Aug 20[redacted]-16 Jan 翌年*) and 360 mg daily (17 Jan 翌年* - 02 Apr 翌年*)	
Serious adverse event verbatim [MedDRA Preferred Term]	腹腔内悪性腫瘍（腹部新生物）
Dose at serious adverse event onset (frequency):	Pegcetacoplan 360 mg (daily)
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/female/white/not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	Feb 39年前* (no day reported)
Medical history:	See M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Listing 16.2.4.2 for medical history
Concomitant medications:	See M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Listing 16.2.4.4 for concomitant medications
Date of first dose of pegcetacoplan (study day):	02 Aug 同年* (1)
Date of last dose of pegcetacoplan (study day):	02 April 翌年* (244)
Date of study completion (study day):	08 May 翌年* (280)

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
腹部新生物／腹腔内悪性腫瘍	20 Mar 翌年* (231)	Ongoing	Severe	Not related to pegcetacoplan	Not recovered/ Not resolved	N	Y

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

有害事象の叙述：

本被験者は、[redacted]歳の女性で、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腹部新生物（報告事象名：腹腔内悪性腫瘍）を発現し、死亡した。

関連する病歴として、基底細胞癌（20[redacted]年）、乳頭腫切除（20[redacted]年）、及び冷式溶血性貧血（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•　8 月 2 日、被験者はペグセタコプラン 270 mg の 1 日 1 回皮下投与による治験薬投与を開始した。

翌年•　1 月 17 日（Day 169）、ペグセタコプランの用量を 360 mg/日に増量した。

翌年•　3 月 20 日（Day 231）、被験者はペグセタコプラン投与を受けた。腹痛、腹部膨満、排便習慣の変化、直腸からの血塊、及び食欲低下の検査のために入院した。その他の症状には、入院前 4 週間にわたる疲労、下腹部痛、痙攣、圧痛及び出血があった。

翌年•　3 月 21 日、腹部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンにより、腹水、S 状結腸壁肥厚、骨盤が源だと思われる悪性プロセスを示唆する卵巣、骨盤及び腸間膜の病変が認められた。さらに、骨盤超音波画像、ヒステロスコピー、腫瘍マーカー（CA 19-9、CA-125、CEA など）検査、腹腔穿刺、結腸内視鏡検査、軟性 S 状結腸鏡検査を実施した。被験者は卵巣腺癌と確定診断された。

翌年•　4 月 2 日、被験者はペグセタコプランの最終投与を受けた。ペグセタコプランの投与は中止された。

翌年•　4 月 3 日、被験者は治療について評価を受けた。ネオアジュバント化学療法を開始し、手術後にアジュバント化学療法レジメンを実施することになった。

翌年•　4 月 7 日、被験者は息切れの増悪、暗緑色の喀痰を伴う湿性咳嗽、胸膜痛を呈し、食物及び水分の摂取が減少したため救急科を受診した。治験実施医療機関の臨床検査結果は、ヘモグロビン値 94 g/L、血小板数 293×10^9/L、白血球数 23.0×10^9/L、好中球数 19.6×10^9/L、国際標準比 1.2、肝機能検査値上昇などであった。胸部 X 線は両側胸水を示した。被験者は、体液再貯留及び亜急性腸閉塞の疑いを伴う急速な疾患進行をさらに管理するために入院した。治療は、右側胸部ドレーン挿入（4 時間で 2.6 L の収量）、Augmentin の静脈内投与、末梢挿入型中心静脈カテーテル（PICC）ライン挿入、濃厚赤血球及び血小板の輸血であった。

翌年•　4 月 8 日、Augmentin の静脈内投与を Tazocin の静脈内投与に変更した。数日以内に、右胸水が再貯留し、胸腔ドレーンを再挿入した。被験者は直腸からの出血（おそらく痔出血）及び下痢が持続していた。便検体からエロモナスが増殖したため、ciprofloxacin を 1 コース投与した。それ以外の入院中の治療は、morphine と omeprazole であった。

翌年•　4 月 11 日、被験者は carboplatin の単剤化学療法の最初のサイクルを開始した。

翌年•　5 月 2 日、被験者は 2 サイクル目の化学療法を完了した。

翌年•　5 月 25 日、被験者は退院した。化学療法に対する腫瘍の反応についての情報は提供されなかった。

試験の中止時、被験者は本事象から回復していなかった。

治験責任医師は、腹部新生物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、腹部新生物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。

注：試験終了後、　翌年*　9 月 5 日に被験者が卵巣腺癌（腹部新生物）により死亡したことが治験依頼者に報告された。本被験者は　翌年*　5 月 8 日に試験を中止したため、本事象は治験中の死亡には該当せず、臨床データベースには含まれていない。

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-CP-PNH-204	
Subject ID: [redacted]	
Treatment group: Pegcetacoplan	
Study medication: Pegcetacoplan 270 mg daily (18 Oct 20[redacted]-28 Nov 翌年*)	
Serious adverse event verbatim [MedDRA Preferred Term]	再生不良性貧血（再生不良性貧血）
Dose at serious adverse event onset (frequency):	Pegcetacoplan 270 mg (daily)
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/male/[redacted]/not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	16 May 前年*
Medical history:	See M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Listing 16.2.4.2 for medical history
Concomitant medications:	See M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Listing 16.2.4.4 for concomitant medications
Date of first dose of pegcetacoplan (study day):	18 Oct 同年* (1)
Date of last dose of pegcetacoplan (study day):	28 Nov 翌年* (407)
Date of study completion (study day):	23 Jan 翌々年* (463)

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
再生不良性貧血／再生不良性貧血	19 Oct 翌年* (367)	23 Jan 翌々年* (463)	Death related to AE	Not related	Fatal	N	Y

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

有害事象の叙述：

本被験者は、[redacted]歳の男性で、身長 1[redacted] cm、体重[redacted] kg、体格指数[redacted] kg/m^2 であった。入院を要する再生不良性貧血（報告事象名：再生不良性貧血）を発現し、死亡した。

関連する病歴として、消化管神経内分泌腫瘍（20[redacted]年）があった。関連する併用薬は、硫酸鉄、penicillin V 及び warfarin であった。

同年* 10 月 18 日、被験者はペグセタコプラン 270 mg の 1 日 1 回皮下投与による治験薬投与を開始した。

翌年*　10 月 17 日（Day 365）、被験者の治験来院時の中央検査機関の臨床検査結果から重度の血小板減少症が明らかになり、血小板数は 5×10^9/L（150～450）、網状赤血球数は 25×10^9/L（30～100×10^9/L）であった。

翌年*　10 月 18 日、被験者はペグセタコプラン投与を受けた。10 月 19 日、ペグセタコプラン投与は一時的に中止された。

翌年*　10 月 19 日（Day 366）、治験実施医療機関の血液再検査により血小板減少症が確認され、血小板数は 15 時 30 分に 3×10^9/L（150～400×10^9/L）、17 時 39 分に 7×10^9/L（150～400×10^9/L）であった。加えて、ボーダーラインの好中球減少症が認められ、好中球数は 17 時 39 分に 0.9×10^9/L（2.0～7.5×10^9/L）、白血球数は 17 時 39 分に 2.2×10^9/L（4.0～10.0×10^9/L）であった。管理のため、近医に入院した。その夜、被験者は血尿及び両側大腿後部痛を発現した。血小板 1 単位を輸血した。

翌年*　10 月 20 日（Day 367）、被験者はさらなる検査のために別の病院に転院した。血小板減少症、好中球減少症、両側大腿部痛の原因は不明だが、再生不良性貧血を示唆していた。予防のため vancomycin 及び fluconazole の投与を開始し、浸潤性又は悪性疾患を除外するために骨髄穿刺を実施した。末梢血の検査結果（基準値の提示なし）は、ヘモグロビン 114 g/dL、平均赤血球容積 89 fL、血小板数 5×10^9/L、白血球数 0.72×10^9/L、好中球数 0.29×10^9/L であった。分画には網状赤血球数が 13×10^9/L 含まれた（治験実施医療機関の臨床検査結果）。血液塗抹標本に異常はなかった。血小板減少症に対して血小板 1 単位を輸血し、ペグセタコプラン 270 mg 1 日 1 回皮下投与を再開した。

翌年*　10 月 21 日、血小板 1 単位を輸血した。

翌年*　10 月 21 日から 10 月 23 日まで、好中球減少症に対して Tazocin 4.5 mg を 8 時間ごとに静脈内投与した。

翌年*　10 月 23 日、meropenem 1 g、8 時間毎及び vancomycin 1 g、12 時間毎の静脈内投与を開始し、血小板 1 単位を輸血した。

翌年*　10 月 24 日（Day 371）、大腿後部の筋肉の不快感を治療するために高用量 prednisone100 mg 1 日 1 回投与を開始した。これにより可動性が改善し、疼痛レベルが低下した。血小板 1 単位及び濃厚赤血球 1 単位を輸血した。

翌年*　10 月 25 日（Day 372）、骨髄穿刺の結果は再生不良性貧血と一致しており、骨髄異形成症候群又は急性骨髄性白血病の所見は示されなかった。この頃、血清ビリルビンの増加から示されるように、自然溶血とともに、感染症が原因の好中球減少性敗血症が始まった。血清乳酸脱水素酵素（LDH）、C-反応性蛋白（CRP）及び肝トランスアミナーゼも上昇した。白血球を強化するため、顆粒球コロニー刺激因子による治療を実施した（日付不明）。将来の移植の可能性を判断するために、被験者及び被験者の 2 人の兄弟姉妹の組織型検査をオーダーした。パルボウイルス血清検査の結果は、活動性感染について陰性［免疫グロブリン（Ig）M 陰性］であったが、IgG 抗体検査が陽性であったことから、過去の曝露が確認された。両側下肢の磁気共鳴画像（MRI）検査を行ったが、不快感の原因は示されなかった。血小板 1 単位を輸血した。

翌年*　10 月 26 日（Day 373）、両側下肢静脈超音波検査を実施したが、深部静脈血栓症の所見は認められなかった。血小板 1 単位を輸血した。

翌年*　10 月 27 日（Day 374）、被験者の汎血球減少に変化はなかった。好中球減少性敗血症は、vancomycin の静脈内投与を継続することで良好にコントロールされた。下肢の MRI では、血腫や筋炎の所見は認められなかった。感染のコントロールが進むにつれて、ブレイクスルー溶血は減少し続けた。

翌年*　10 月 28 日（Day 375）、被験者は臨床的に安定しており、prednison の用量を 100 mg/日から 50 mg/日に減量する予定であった。血液検査の結果、顆粒球コロニー刺激因子による治療に効果は認められなかった。肝酵素値の上昇は持続したが、ビリルビン及び LDH は CRP の低下に伴い持続的に低下した。

翌年*　11 月 1 日、血小板 1 単位を輸血した。

翌年*　11 月 2 日（Day 380）、高解像度胸部 CT を実施したが、非定型感染の所見は認められなかった。濃厚赤血球を 2 単位輸血した。

翌年*　11 月 3 日（Day 381）、CT 肺血管造影では肺塞栓症は認められなかった。心エコー検査の結果、呼吸に伴う心臓の揺れがあり、左室の機能と大きさは正常で、重大な弁機能不全はなく、駆出率は保持され、心嚢液貯留はなかった。しかし、中等度の肺高血圧症の所見が認められた。濃厚赤血球 1 単位と血小板 1 単位を輸血した。

翌年*　11 月 4 日（Day 382）、好中球減少性敗血症の悪化のため、被験者を病院内の高度看護病棟に移動した。

翌年*　11 月 5 日（Day 383）、腹部静脈超音波検査で胆嚢壁肥厚の進行が認められたが、胆石症又は肝内胆管拡張は認められなかった。腎臓の超音波検査の結果は正常で、水腎症の所見は認められなかった。濃厚赤血球を 2 単位輸血した。

翌年*　11 月 6 日（Day 384）、胸部 X 線検査及び血液培養を実施し、さらにヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型の検査を行った。濃厚赤血球 1 単位と血小板 1 単位を輸血した。

翌年*　11 月 7 日（Day 385）、持続性重度再生不良性貧血を伴う汎血球減少症が持続していたが、好中球減少性敗血症は安定していると判断された。肝機能検査値は異常なままであった。CT スキャンで、胆泥／胆嚢小結石を伴う急性胆嚢炎に加えて新たな少量の胆嚢周囲遊離液体が確認され、遊離液体は傍結腸溝に沿って骨盤内に向かっていた。胆嚢は軽度に膨張し、壁はわずかに肥厚していた。膵管は膨張しておらず、限局性肝病変の所見はなかった。管の拡張や明らかな増強は認められなかった。被験者の CRP は低下傾向にあったが、ビリルビンは増加し続けた。濃厚赤血球 1 単位と血小板 1 単位を輸血した。

翌年*　11 月 8 日（Day 386）、抗胸腺細胞グロブリンによる治療を開始した。組織型検査の結果、被験者の 2 人の兄弟姉妹は適合ドナーでなかったため、組織移植は保留となった。治験責任医師は、抗胸腺細胞グロブリンの投与開始以降、再生不良性貧血の治療を行うことを決定

し、中程度に高用量の cyclosporine の投与を開始した。ヒト T 細胞リンパ球向性ウイルス 1 型の結果はまだ得られていなかった。濃厚赤血球 1 単位と血小板 1 単位を輸血した。

翌年* 11 月 9 日（Day 387）、血小板 1 単位を輸血した。

翌年* 11 月 10 日（Day 388）、血小板 1 単位を輸血した。

翌年* 11 月 11 日（Day 389）、血小板 1 単位を輸血した。

翌年* 11 月 13 日（Day 391）、抗胸腺細胞グロブリンによる治療を完了し、血小板 1 単位を輸血した。

翌年* 11 月 14 日、血小板 1 単位を輸血した。

翌年* 11 月 16 日（Day 394）、胸部、腹部及び骨盤の CT スキャンを実施した。その結果、右下葉浸潤影、右上葉無気肺、右中葉無気肺／浸潤影を認めた。気管支内病変の閉塞はなく、真菌性肺疾患または真菌感染の所見は認められなかったが、右側胸水の徴候があった。胆嚢内の胆嚢周囲壁の肥厚が持続し、骨盤内に中程度の遊離液体が認められたが、腹膜の肥厚や増強は認められなかった。血小板 1 単位を輸血した。

翌年* 11 月 18 日（Day 396）、右下葉の気管支肺胞洗浄のために気管支鏡検査を行い、得られた検体を検査（細胞数、細菌培養、ウイルススミア、培養、真菌及び抗酸菌解析、並びに易感染性宿主のプロトコルのための細胞診）のために送付したが、結果は全て正常であった。血小板 1 単位を輸血した。

翌年* 11 月 20 日（Day 398）、濃厚赤血球 1 単位及び血小板 1 単位を輸血した。11 月 21 日（Day 399）、cyclosporine A の投与を開始した。

翌年* 11 月 22 日、臨時安全性モニタリング委員会を開催し、本被験者について協議した（議事録は保存）。安全性モニタリング委員会は、eltrombopag はニュージーランドにおける再生不良性貧血の標準治療ではなく、ルーチンの用量である 150 mg で肝毒性のリスクが生じることがあるが、中程度の奏効率を得るにはこの高用量（標準用量の 3 倍）が必要であると述べた。さらに、ペグセタコプランを継続すべきか（ペグセタコプランの中止により溶血のリバウンドリスクが懸念されるなど）、中止すべきか（小さいクローンサイズでは効果不十分）で、安全性モニタリング委員会内で意見が分かれた。これらの勧告は治験責任医師にも共有された。11 月 23 日（Day 401）、濃厚赤血球 1 単位と血小板 1 単位を輸血した。

翌年* 11 月 25 日、血小板 1 単位を輸血した。

翌年* 11 月 26 日（Day 404）、濃厚赤血球 1 単位と血小板 1 単位を輸血した。

翌年* 11 月 28 日（Day 406）、治験責任医師は骨髄が回復するまでペグセタコプラン投与を一時的に中止することを検討した。被験者の骨髄が回復し始め、網状赤血球数が増加した場合、ペグセタコプラン投与の再開について話し合うことができるとされた。血小板 1 単位を輸血した。

翌年* 11 月 29 日（Day 407）、血小板 1 単位を輸血した。

翌年*　11 月 30 日（Day 408）、治験責任医師の要請によりペグセタコプランの投与を中止した。

翌年*　12 月 1 日（Day 409）、eltrombopag（用量不明）の投与を開始した。濃厚赤血球を 1 単位輸血した。

翌年*　12 月 2 日（Day 410）、胸部 X 線検査では、右肺底部の無気肺を伴う右片側横隔膜の上昇が認められ、左肺はクリアで胸水はなく、心臓は正常であった。血小板 1 単位を輸血した。

翌年*　12 月 4 日（Day 412）、被験者は血行動態的に不安定で敗血症を呈したため、複数の抗菌薬（vancomycin と cefepime）及び抗真菌薬の投与を開始した。単純ヘルペスウイルス（HSV）-1 に続発し薬物誘発性だと思われる口腔潰瘍出血の問題が生じ始めていた。肝機能検査値は異常なままであった。濃厚赤血球を 1 単位輸血した。

翌年*　12 月 5 日、濃厚赤血球 1 単位及び血小板 1 単位を輸血した。

翌年*　12 月 6 日、血小板 1 単位を輸血した。

翌年*　12 月 8 日（Day 416）、汎血球減少が持続し、スパイク熱があり、培養で *Enterococcus faecalis* 陽性であったため、胸部の高解像度 CT スキャンを実施した。その結果、右下葉に進行性の急性感染が認められた。心エコー像は肉眼的に正常範囲内であった。血小板 1 単位を輸血した。

翌年*　12 月 9 日（Day 417）、被験者は再度気管支鏡検査を受けた。右肺の気管支粘膜の解剖学的構造に異常はなく、気管支内病変や分泌物は認められなかった。右下葉から洗浄液を採取し、易感染性宿主プロトコル解析を行い、結果は陰性であった。濃厚赤血球 1 単位と血小板 6 単位を輸血した。

翌年*　12 月 10 日（Day 418）、血液培養は *Staphylococcus haemolyticus* 陽性で、flucloxacillin、clindamycin、cotrimoxazole に対して耐性を示した。新鮮凍結血漿 3 単位と濃厚赤血球 1 単位を輸血した。

翌年*　12 月 11 日（Day 419）、胸部 X 線検査で、心臓及び縦隔の輪郭は正常で、肺はクリアであった。濃厚赤血球 2 単位と血小板 2 単位を輸血した。

翌年*　12 月 12 日（Day 420）、被験者の eltrombopag の用量が増量された。

翌年*　12 月 13 日（Day 421）、vancomycin を中止し、cefepime を増量し、ciprofloxacin を開始した。被験者は、濃厚赤血球 1 単位及び血小板 1 単位を輸血した。

翌年*　12 月 14 日（Day 422）、濃厚赤血球 1 単位を輸血した。

翌年*　12 月 15 日（Day 423）、血小板 1 単位を輸血した。

翌年*　12 月 16 日（Day 424）、ciprofloxacin を中止し、vancomycin を再開した。濃厚赤血球 1 単位と血小板 1 単位を輸血した。

翌年*　12 月 17 日（Day 425）、濃厚赤血球 2 単位と血小板 2 単位を輸血した。

翌年*　12 月 18 日（Day 426）、濃厚赤血球 1 単位と血小板 1 単位を輸血した。

被験者、被験者の家族及び医療チームと話し合い、最善の治療方法を決定した。被験者の健康状態が不良で骨髄移植を受けることができないと判断され、自宅近くの地元の病院に被験者を転院させ、適合する血小板を 2 単位輸血することが決定された。同日、被験者の希望により経鼻胃管を抜去した。全ての治療を中止したが、疼痛緩和のために必要に応じて acetaminophen と morphine を投与した。

翌年*　12 月 19 日（Day 427）、被験者は緩和ケアの下、地元の病院から自宅へ退院した。

翌々年*　1 月 23 日（Day 463）、再生不良性貧血のため自宅で死亡した（死亡診断書にて確認）。

治験責任医師は、再生不良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。

治験依頼者は、再生不良性貧血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。

表 1　　治験実施医療機関の臨床検査結果

Date	Hb (g/L) (130-175)	Platelets ($\times10^9$/L) (150-400)	WBC ($\times10^9$/L) (4-11)	Reticulocytes ($\times10^9$/L) (10-100)	LDH (U/L) (170-430)	Bilirubin (μmol/L) (0-24)
23 Oct 翌年*	86	14	0.47	NA	NA	196
24 Oct 翌年*	74	23	0.28	8	>1200	178
25 Oct 翌年*	78	11	0.34	7	2490	154
26 Oct 翌年*	84	6	0.75	6	1830	124
27 Oct 翌年*	68	14	0.60	4	1730	77
28 Oct 翌年*	70	6	0.75	5	1110	69
29 Oct 翌年*	75	5	0.75	6	826	59
03 Nov 翌年* 4:45	63	1	0.10	NA	NA	50
03 Nov 翌年* 16:00	61	13	0.04	NA	NA	NA
03 Nov 翌年* 21:45	67	15	0.07	NA	NA	NA
04 Nov 翌年* 04:15	70	8	0.15	NA	NA	90
04 Nov 翌年* 12:00	68	7	0.12	NA	NA	95
05 Nov 翌年*	59	4	0.11	NA	NA	85
06 Nov 翌年*	72	2	0.11	5	1580	87
07 Nov 翌年*	62	9	0.15	4	1410	113
08 Nov 翌年*	74	13	0.16	NA	941	130
09 Nov 翌年* 1:00	NA	NA	NA	NA	812	124
09 Nov 翌年* 4:00	87	9	0.02	NA	779	128
09 Nov 翌年* 11:38	83	13	0.03	NA	NA	NA
19 Nov 翌年*	81	21	0.18	NA	NA	NA
20 Nov 翌年*	70	8	0.14	NA	NA	36
21 Nov 翌年*	84	11	0.12	NA	NA	38
22 Nov 翌年*	75	5	0.27	NA	NA	36
23 Nov 翌年*	74	9	0.35	2	NA	38
26 Nov 翌年*	77	10	0.38	NA	NA	NA
27 Nov 翌年*	78	15	0.39	NA	NA	38
28 Nov 翌年*	88	5	0.47	NA	NA	NA
29 Nov 翌年*	76	12	0.46	NA	NA	29

＊新薬承認情報提供時に置換

Date	Hb (g/L) (130-175)	Platelets ($\times 10^9$/L) (150-400)	WBC ($\times 10^9$/L) (4-11)	Reticulocytes ($\times 10^9$/L) (10-100)	LDH (U/L) (170-430)	Bilirubin (μmol/L) (0-24)
30 Nov 翌年*	73	14	0.44	5	196	NA
08 Dec 翌年*	70	7	0.26	NA	NA	44
10 Dec 翌年* 4:00	23	38	0.44	NA	NA	NA
10 Dec 翌年* 9:27	72	20	0.24	NA	228	47
11 Dec 翌年* 05:35	57	8	0.13	NA	NA	39
11 Dec 翌年* 10:30	59	18	0.14	NA	NA	NA
12 Dec 翌年*	71	16	0.15	NA	NA	40
13 Dec 翌年* 01:00	68	8	0.14	NA	NA	NA
13 Dec 翌年* 06:20	66	7	0.14	NA	NA	41
14 Dec 翌年*	60	2	0.15	NA	NA	NA
15 Dec 翌年*	68	1	0.21	NA	NA	30
16 Dec 翌年*	59	10	0.24	NA	NA	NA
17 Dec 翌年* 00:25	66	23	0.16	NA	NA	NA
17 Dec 翌年* 08:20	65	14	0.13	NA	NA	NA
18 Dec 翌年* 04:55	66	6	0.23	NA	NA	NA
18 Dec 翌年* 16:10	64	15	0.18	NA	NA	NA
19 Dec 翌年*	76	10	0.24	NA	NA	28

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-CP-PNH-204 Subject ID: [redacted] Treatment group: Pegcetacoplan Study medication: Pegcetacoplan 180 mg daily

Serious adverse event verbatim	過敏症反応（過敏症）
[MedDRA Preferred Term]	瘻孔を伴う会陰膿瘍（会陰瘻）
Dose at serious adverse event onset (frequency):	Pegcetacoplan 180 mg (daily)
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/male/white/not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	10 Aug 11年前*
Medical history:	See M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Listing 16.2.4.2 for medical history
Concomitant medications:	See M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Listing 16.2.4.4 for concomitant medications
Date of first dose of pegcetacoplan (study day):	12 Jan 20[redacted] (1)
Date of last dose of pegcetacoplan (study day):	12 Jan 同年* (1)
Date of study completion (study day):	23 May 同年* (133)

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
過敏症／過敏症反応	12 Jan 同年* (1)	16 Jan 同年* (5)	Moderate	Probably related to pegcetacoplan	Recovered/resolved	Y	Y
会陰瘻／瘻孔を伴う会陰膿瘍	19 Feb 同年* (39)	Ongoing	Moderate	Not related to pegcetacoplan	Not recovered/not resolved	N	Y

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

有害事象の叙述：

本被験者は、[redacted]歳の男性で、身長 1[redacted] cm、体重[redacted] kg、体格指数[redacted] kg/m^2 であった。入院を要する中等度の過敏症（報告事象名：過敏症反応）を発現した。治験責任医師が本事象を認め被験者が試験を中止した 353 日後、 同年* 2 月 19 日（Day 39）に入院に至った中等度の会陰瘻（報告事象名：瘻孔を伴う会陰膿瘍）が報告された。

関連する病歴として、直腸出血（20[redacted]年 8 月）があった。関連する併用薬は葉酸及び warfarin であった。

同年*　1 月 12 日（Day 1）、ペグセタコプラン 180 mg 1 日 1 回皮下投与による治験薬投与を開始した。過敏症のために投与中止となる前のペグセタコプラン投与回数は 1 回のみであった。

過敏症

同年*　1 月 12 日（Day 1）、被験者はペグセタコプラン 180 mg の単回皮下投与（初回投与）を受けた。約 3 時間後、被験者は気分が良くないと報告し、咽喉絞扼感、軽度の全身性そう痒、顎痛、発汗及び顔面腫脹を報告した。患者は悪心及び嘔吐を 2 回発現した。これらの症状は 10～15 分間持続し、全身の不調を訴えた。被験者は受診し、診察時に顔面腫脹、軽度の皮膚そう痒感、咽喉痛、咽喉絞扼感、広範なそう痒性斑状丘疹状皮疹を呈していた。嚥下時の異常な感覚を報告したが、水は問題なく飲むことができた。胸部絞扼感や息切れはなく、発熱もなかった。

被験者は経過観察のため入院した。被験者は入院時に蒼白で末梢は冷たく、心音は二重で雑音はなく、胸部はクリアで、腹部は柔らかく圧痛はなかった。胸部及び背部に広範な斑状丘疹状そう痒性皮疹が認められ、重度の頭痛、全身のこわばり感及び戦慄を訴えた。静脈内輸液、loratadine、codeine、metoclopramide、domperidone（metoclopramide に対するジストニア反応後）、ondansetron、paracetamol、発作性夜間ヘモグロビン尿症による溶血性貧血に対する濃厚赤血球 2 単位で治療した。入院中、体温は 37.2°C（99.0°F）を超えて上昇しなかった。

同年*　1 月 13 日（Day 2）、被験者は退院した。退院時投薬は、感染予防のための経口 amoxicillin 625 mg 1 日 3 回、7 日間であった。被験者の頭痛は 3 日間持続した。ペグセタコプランの投与は一時的に中止された。

同年*　1 月 16 日（Day 5）、本事象は消失した。

免疫学的レビューは、[redacted]のコンサルタント免疫学者である[redacted]が実施した。被験者の重篤な有害事象は IgE 介在性反応又は IgG 介在性反応と一致しないと要約された。ペグセタコプランはポリエチレングリコール（PEG）結合低分子ペプチドであるため、これが T 細胞介在性反応である可能性が検討され、同年*　3 月までに試験が完了した。血清サイトカインの酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）は、ペグセタコプラン投与後の被験者の血清において IL-2 又はインターフェロン（IFN）-γ サイトカイン産生を示さなかった。抗薬物抗体（ADA）ELISA 法では、ペグセタコプラン投与後 5 時間未満に被験者の血清中に抗ペグセタコプラン IgG 抗体の一過性の存在が示されたが、これは臨床的に重要である可能性は低い。増殖アッセイは陰性で、ペグセタコプランに反応した被験者の T 細胞の分裂は認められなかった。細胞外サイトカイン産生についての ELISA アッセイは、ペグセタコプランの存在下での被験者の T 細胞による IFN-γ サイトカイン産生を示さなかった。

細胞外サイトカインの測定により、25 nM の濃度ではペグセタコプランに反応したボーダーラインの IL-2 産生が示されたが、より高い濃度では示されず、臨床的に重要である可能性は低い。蛍光標識細胞分取による細胞内 IFN-γ サイトカインの測定では、ペグセタコプランに対する

被験者の T 細胞反応性は示されなかった。全体として、薬剤誘発性 T 細胞活性化のエビデンスはなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は、皮膚及びペグセタコプラン負荷試験を含む一連の追加臨床検査を計画した。治験実施計画書及び同意説明文書を、倫理審査委員会に提出し審査を受けた。　同年*　4 月 19 日の倫理審査委員会承認後、皮膚プリック及び皮内注射試験を実施した。

同年*　5 月 23 日、被験者はペグセタコプラン 9 mg の皮内注射による再負荷を予定していたが、その前に、個人的な理由により同意を撤回し、その後のペグセタコプラン投与は受けなかった。

治験責任医師は、過敏症反応とペグセタコプランとの因果関係を「関連あり（probably related）」と判断した。

治験依頼者は、過敏症反応とペグセタコプランとの因果関係を「関連あり」と判断した。

瘻孔を伴う会陰膿瘍

同年*　1 月 12 日（Day 1、Visit 3）、被験者はペグセタコプラン 180 mg の皮下投与を受け、これが唯一のペグセタコプラン投与となった。

同年*　2 月 19 日（Day 39）、被験者は 1 週間前から生じている会陰部の疼痛及び分泌物の悪化により入院した。膿瘍は 2 ヵ月間前から生じ、最初は 1 コースの経口抗生物質投与後に改善した。検査の結果、肛門から陰嚢基部にかけて硬い膿瘍を認め、2 箇所より排膿がみられた。発熱はなく、鎮痛薬の acetaminophen 投与及び amoxicillin／clavulanic acid の静脈内投与を受けた。

同年*　2 月 20 日（Day 40）に、amoxicillin／clavulanic acid の投与を中止した。全身麻酔下に会陰膿瘍を切開し、排膿し、会陰部の外瘻孔を切り開いた。その他の治療薬は、cyclizine、ondansetron、morphine 又は Sevredol、tramadol、ビタミン K 及び warfarin であった。

同年*　2 月 21 日（Day 41）、被験者は退院した。

試験の中止時、被験者は本事象から未回復であった。

治験責任医師は、会陰瘻とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（unrelated）」と判断した。

治験依頼者は、会陰瘻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。

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-CP-PNH-204 Subject ID: [redacted] Treatment Group: Pegcetacoplan Study Medication: Pegcetacoplan 270 mg daily	
Serious adverse event verbatim [MedDRA Preferred Term]	急性血管内溶血（血管内溶血） 急性腎障害（急性腎障害）
Dose at serious adverse event onset (frequency):	Pegcetacoplan 270 mg (daily)
Age/Sex/Race/Ethnicity:	[redacted]/Male/Asian/Not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	02 Dec 3年前*
Medical history:	See M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Listing 16.2.4.2 for medical history
Concomitant medications:	See M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Listing 16.2.4.4 for concomitant medications
Date of first dose of pegcetacoplan (study day):	08 Aug 20[redacted] (1)
Date of last dose of pegcetacoplan (study day):	20 Aug 翌年* (378)
Date of study completion (study day):	20 Aug 翌年* (378)

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
血管内溶血/急性血管内溶血	13 Jan 翌年* (159)	15 Jan 翌年* (161)	Severe	Not Related to pegcetacoplan	Recovered / Resolved	Y	Y
急性腎障害/急性腎障害	01 Jun 翌年* (298)	6 Jun 翌年* (303)	Severe	Not Related to pegcetacoplan	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血管内溶血（報告事象名：急性血管内溶血）及び重度の急性腎障害（報告事象名：急性腎障害）を発現した。

関連する病歴として、再生不良性貧血（20[redacted]年）があった。関連する併用薬は ferrous fumarate 及び葉酸であった。

血管内溶血の重篤な有害事象の要約

翌年•　1 月 12 日（Day 158）、被験者はペグセタコプラン 270 mg の皮下注入を受けた。

翌年•　1 月 13 日（Day 159）、被験者は赤色尿により近医に入院した。同日、予定されていたペグセタコプランの投与は行わなかった。治験実施医療機関の臨床検査結果は、ヘモグロビン 5.6 g/dL（基準値範囲不明）、ヘマトクリット 14%（基準値範囲不明）、血中尿素窒素（BUN）40 mg/dL（基準値範囲不明）、クレアチニン 2.75 mg/dL（基準値範囲不明）、ビリルビン 6.19 mg/dL（基準値範囲不明）であった。LDH 値は報告されなかった。治療として、静脈内輸液および濃厚赤血球（濃厚赤血球）2 単位が投与され、薬剤は投与されなかった。

翌年•　1 月 14 日（Day 160）、被験者は、1 月 12 日（Day 158）に赤色尿が始まり、地域の病院に入院したことを治験実施医療機関に電話で報告した。濃厚赤血球を 1 単位輸血した。

翌年•　1 月 15 日（Day 161）、ペグセタコプラン投与が再開され、被験者は退院した。退院時投薬は、acetylsalicylic acid 81（単位不明）1 日 1 回経口投与、amlodipine 5（単位不明、投与経路不明）1 日 1 回、葉酸 5（単位不明）1 日 1 回経口投与、penicillin v potassium 500 mg 1 日 2 回経口投与、prednisolone 5（単位不明）1 日 2 回経口投与、及びビタミン B（単位不明、用量不明）1 日 1 回経口投与であった。ペグセタコプランの投与漏れはなかった。溶血のエピソードを誘発する疾患は確認されなかった。

翌年•　1 月 13 日～1 月 15 日に、さらなる臨床検査の結果は得られていない。

翌年•　1 月 15 日、治験責任医師は血管内溶血が消失したと報告した。

翌年•　1 月 23 日（Day 169）、被験者は通常の治験来院のために来院した。中央検査機関の臨床検査結果は、LDH 722（150～250）、ヘモグロビン 91（130～180）、網赤血球数 175（30～100）であり、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び直接ビリルビンは基準値範囲内であった。

翌年•　2 月 13 日、安全性モニタリング委員会は、1 月 23 日の薬物動態（PK）及び補体 C3（C3）データが会議での検討に間に合わなかったため、入手次第検討するよう要請した。C3 データは、C3 値は　同年•　12 月 26 日の 3.16 から　翌年•　1 月 23 日に 2.57 に低下したことを示した。ペグセタコプランの血清中濃度は、　同年•　12 月 26 日に 569 µg/mL、　翌年•　1 月 23 日に 327 µg/mL であった。　翌年•　5 月 28 日の安全性モニタリング委員会でデータを確認し、委員会は被験者の薬物濃度及び C3 値が血管内溶血事象の発現前の値に戻ったと判断した。

累積データを下記の表 1 に示した。

翌年•　4 月 11 日、[redacted]は、Day 1、Day 15、Day 29、Day 71、Day 85、Day 141、Day 197 及び Day 253 の血清検体について ADA の予備解析を実施したが、結果は抗ペグセタコプランペプチド抗体及び抗 PEG 抗体反応が陰性であった。その後、同じ検体を用いて[redacted]で正式な ADA 解析を実施した。[redacted]の結果を ADA の最終結果とみなした。[redacted]によって得られた結果の免疫原性評価は、[redacted]の予備的データから得られた評価と一致した。

治験責任医師は、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）」と判断した。治験責任医師は、血管内溶血は原疾患である発作性夜間ヘモグロビン尿症によるものだと判断した。

治験依頼者は、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」と判断した。

急性腎障害の重篤な有害事象の要約

被験者は、 翌年* 5 月 24 日から 5 月 28 日までペグセタコプランの投与を受けなかった。5 月 31 日（Day 297）、ペグセタコプラン 270 mg を皮下注入した。

翌年* 6 月 1 日（Day 298）、被験者は急性腎障害のため入院した（腎機能のデータは提供されなかった）。1 日 1 回のペグセタコプランの注入を行わなかった。

治療は、血尿に対する Acetar、sulfamethoxazole trimethoprim（週 3 回）、acyclovir（1 日 2 回）の静脈内投与、及び濃厚赤血球 1 単位の輸血であった。

翌年* 6 月 2 日（Day 299）、濃厚赤血球 1 単位を輸血し、ペグセタコプラン投与を継続した。ヘモグロビン値は、9.3 mg/dL であった。

翌年* 6 月 3 日、濃厚赤血球を 1 単位輸血した。

翌年* 6 月 4 日、濃厚赤血球を 1 単位輸血した。

翌年* 6 月 6 日（Day 303）、急性腎障害は回復し、退院した。

治験責任医師は、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（unrelated）」と判断した。治験責任医師は、急性腎障害は原疾患である発作性夜間ヘモグロビン尿症によるものだと判断した。

治験依頼者は、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」と判断した。

表 1　　中央検査機関の臨床検査結果

Date	C3 (g/L)	Serum pegcetacoplan concentration (ug/mL)		LDH (U/L)
		Concentration	Time relative to study day dose (hours)	
[redacted] 20[redacted] (Day 1)		BLQ	Predose -0.8	2734
[redacted] 20[redacted] (Day 1)	0.63	1.89	Postdose 3.3	NA
[redacted] 20[redacted] (Day 2)	NA	22	-0.2	NA
[redacted] 20[redacted] (Day 3)	NA	53.3	-0.5	NA
[redacted] 20[redacted] (Day 8)	1.35	186	-0.2	749
[redacted] 20[redacted] (Day 15)	2.01	NA	NA	298
[redacted] 20[redacted] (Day 22)	2.41	351	-0.3	181
[redacted] 20[redacted] (Day 29)	2.82	498	-0.3	156
[redacted] 20[redacted] (Day 36)	2.99	NA	NA	158
[redacted] 20[redacted] (Day 43)	3.03	NA	NA	NA
[redacted] 20[redacted] (Day 43)	NA	476	-0.3	156
[redacted] 20[redacted] (Day 57)	3.38	NA	NA	158
[redacted] 20[redacted] (Day 71)	3.64	646	-0.9	182
[redacted] 20[redacted] (Day 85)	3.36	587	-2.8	191
[redacted] 20[redacted] (Day 113)	3.19	589	-0.3	194
[redacted] 20[redacted] (Day 141)	3.16	569	-1.1	194
[redacted] 20[redacted] (Day 169)	2.57	327	-0.3	722
[redacted] 20[redacted] (Day 203)	3.49	595	-0.4	154
[redacted] 20[redacted] (Day 232)	2.27	150	-0.8	2480
[redacted] 20[redacted] (Day 253)	2.51	367	-0.8	164
[redacted] 20[redacted] (Day 280)	2.97	452	-0.3	128
[redacted] 20[redacted] (Day 309)	2.53	343	-2.1	523
[redacted] 20[redacted] (Day 337)	3.03	506	-1.2	186
[redacted] 20[redacted] (Day 365)	3.39	659	-1.7	174

BLQ = below the limit of quantitation; LDH = lactate dehydrogenase; NA = not applicable.

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-CP-PNH-204 Subject ID: [redacted] Treatment group: Pegcetacoplan Study medication: Pegcetacoplan 270 mg daily	
Serious adverse event verbatim [MedDRA Preferred Term]	右肩関節脱臼（再発）（関節脱臼）
Dose at serious adverse event onset (frequency):	Pegcetacoplan 270 mg (daily)
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/male/other/not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	9年前* (no month or day reported)
Medical history:	See M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Listing 16.2.4.2 for medical history
Concomitant medications:	See M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Listing 16.2.4.4 for concomitant medications
Date of first dose of pegcetacoplan (study day):	26 Feb 20[redacted] (1)
Date of last dose of pegcetacoplan (study day):	26 Mar 同年* (29)
Date of study completion (study day):	02 Apr 同年* (36)

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
関節脱臼/右肩関節脱臼（再発）	31 Mar 同年* (34)	02 Apr 同年* (36)	Moderate	Not related to pegcetacoplan	Recovered/ resolved	N	Y

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

有害事象の叙述：

本被験者は、[redacted]歳の男性で、身長 1[redacted] cm、体重[redacted] kg、体格指数[redacted] kg/m^2 であった。入院を要する関節脱臼［報告事象名：右肩関節脱臼（再発）］を発現した。

関連する病歴として、重度の再生不良性貧血（20[redacted]～20[redacted]年）があった。関連する併用薬はなかった。

同年*　2 月 26 日、被験者はペグセタコプラン 270 mg の 1 日 1 回 28 日間の皮下投与による治験薬投与を開始した。被験者は同意を撤回する前に治験のパート 1（投与期間 28 日間）を完了していた。

同年*　3 月 26 日、被験者はペグセタコプランの最終投与を受けた。

同年*　3 月 31 日、肩関節脱臼により入院した。ヘモグロビン値は 6.8 g/dL であった。

同年*　4 月 2 日（Day 36）、肩関節脱臼は回復した。患者は退院し、母親の死亡によりマレーシアに帰国するため、最終追跡調査来院を完了した。

同年*　4 月 2 日（Day 36）、肩関節脱臼は回復した。

治験責任医師は、肩関節脱臼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、肩関節脱臼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。

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-CP-PNH-204 Subject ID: [redacted] Treatment Group: Pegcetacoplan Study Medication: Pegcetacoplan 270 mg daily (07 Jun 20[redacted]-14 Mar 翌年•) and 360 mg daily (15 Mar 翌年• -25 Aug 翌年•)	
Serious adverse event verbatim [MedDRA Preferred Term]	肺臓炎（肺臓炎） 持続中の溶血（溶血） 発作性夜間血色素尿症の再燃（発作性夜間血色素尿症） 急性溶血（溶血）
Dose at serious adverse event onset (frequency):	Pegcetacoplan 270 mg (daily) for all SAEs except acute haemolysis (360 mg daily)
Age/Sex/Race/Ethnicity:	[redacted]/Male/Asian/Not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	Nov 3年前•
Medical history:	See M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Listing 16.2.4.2 for medical history
Concomitant medications:	See M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Listing 16.2.4.4 for concomitant medications
Date of first dose of pegcetacoplan (study day):	07 Jun 同年• (1)
Date of last dose of pegcetacoplan (study day):	25 Aug 翌年• (445)
Date of study completion (study day):	26 Aug 翌年• (446)

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
肺臓炎／肺臓炎	24 Dec 同年• (201)	31 Dec 同年• (208)	Moderate	Not related to pegcetacoplan	Recovered / resolved	N	Y
溶血／持続中の溶血	25 Jan 翌年• (233)	04 Feb 翌年• (243)	Moderate	Unlikely related to pegcetacoplan	Recovered / resolved	Y	Y
発作性夜間血色素尿症／発作性夜間血色素尿症の再燃	09 Mar 翌年• (276)	19 Mar 翌年• (286)	Moderate	Not related to pegcetacoplan	Recovered / resolved	N	Y

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	31 Mar 翌年* (298)	19 Apr 翌年* (317)	Mild	Not related to pegcetacoplan	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肺臓炎（報告事象名：肺臓炎）、入院を要する中等度の溶血（報告事象名：持続中の溶血）、入院を要する中等度の発作性夜間血色素尿症（報告事象名：発作性夜間血色素尿症の再燃）、及び入院を要する軽度の溶血（報告事象名：急性溶血）を発現した。

関連する病歴として、血清フェリチン増加（20[redacted]年）があった。溶血（開始日 20[redacted]年 1 月 25 日）に関連する併用薬は、meropenem、sodium chloride 及び Augmentin であった。

同年*　6 月 7 日、被験者はペグセタコプラン 270 mg の 1 日 1 回皮下投与による治験薬投与を開始した。

肺臓炎

同年*　12 月 20 日（Day 197）、被験者は受診し臨床的に良好であった。その後、来院時の治験実施医療機関での臨床検査データから、LDH が 208 I/U から 478 I/U に増加したことがわかった。この来院後、被験者は体調不良となり、「腹部不快感」があり、penicillin V の服用を「数日間」中止したと報告した。好中球及び白血球は基準値範囲内であった。ヘモグロビン値は 14.6 g/dL、C3 は 3.64 g/L、ペグセタコプランの血清濃度は 475 µg/mL であった。

同年*　12 月 22 日、患者は発熱、咳嗽及び上気道症状を発現した。近医を受診したが、入院はしなかった。

同年*　12 月 24 日（Day 201）、被験者は発熱、咳嗽、黄色の強膜及び血尿の症状を伴う肺臓炎を発現し、8 日間（192 時間）入院した。

体温は 38.9°C であった。入院時のヘモグロビンは 10.8 g/dL、反復ヘモグロビン値は 9.8 g/dL、血小板数は 99（単位の報告なし、治験実施医療機関の臨床検査結果）であった。ビリルビンは 113、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 86、尿素は 7.8（単位の報告なし、治験実施医療機関の臨床検査結果）であった。胸部 X 線は重要な異常を示さなかった。治療として、生理食塩水の静脈内投与による水分補給、及び meropenem の静脈内投与を 3 日間実施し、その後 Augmentin を 3 日間静脈内投与した。ペグセタコプランの用量は変更しなかった。

被験者は退院した（日付不明）。

関連する臨床検査結果については、表 1 及び表 2 を参照。

翌年*　12 月 31 日に肺臓炎は回復した。

治験責任医師は、肺臓炎の事象は「関連なし（not related）」と判断した。

治験依頼者は、抗菌薬の静脈内投与及び経口投与による治療、並びにペグセタコプランの投与を継続したにもかかわらず事象が消失したことに基づいて、肺臓炎の事象を間質性肺疾患ではなく肺炎だと判断している。

溶血

翌年*　1 月 17 日（Day 225）、好中球及び白血球は基準値範囲内であった。ヘモグロビン値は 12.8 g/dL、LDH 値は 1182 U/L、C3 は 3.16 g/L、血清中濃度は 388 µg/mL であった（中央検査機関の臨床検査結果）。

翌年*　1 月 25 日（Day 233）、被験者は黄疸を呈して規定外来院し、茶の色の尿を報告した。発熱、咳嗽、呼吸器症状は否定した。LDH は 6650 に上昇し、ALT は 120、クレアチニンは 132 であった（単位の提示なし、治験実施医療機関の臨床検査結果）。溶血が 264 時間（11 日）持続したため入院した。

治療として静注による水分補給を実施した。ペグセタコプランの用量は変更しなかった。

翌年*　2 月 1 日、LDH は 4650 に低下し、ALT は 81 に改善した（単位の報告なし、治験実施医療機関の臨床検査結果）。被験者は、血尿は消失し、黄疸は改善したと述べた。肝臓の超音波検査は異常を示さなかった。

被験者は退院した（日付不明）。

関連する臨床検査結果については、表 1 及び表 2 を参照。

翌年*　2 月 4 日に溶血は回復した。

治験責任医師は、溶血の事象は「関連なし（unlikely related）」と判断した。治験依頼者は、溶血の事象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。

Day 1、Day 15、Day 29、Day 71、Day 85、Day 141、Day 197 及び Day 253 の血清検体について[redacted]にて ADA の予備解析を実施したが、結果は陰性であった。その後、同じ検体を用いて[redacted]で正式な ADA 解析を実施し、この結果も全て陰性であった。

翌年*　2 月 15 日、本被験者のレプトスピラ症検査結果は陰性であることも[redacted]病院によって確認された（最初のスクリーニング検査では陽性であった）。

発作性夜間ヘモグロビン尿症の再燃

翌年*　3 月 9 日、被験者は活動性の血管内溶血を発現した。採血が実施され、被験者がペグセタコプランに対する反応を喪失しているように思われたため、ペグセタコプランの増量について治験依頼者に相談した。同時感染のエビデンスはなかった。

翌年*　3 月 12 日（Day 279）、被験者は嗜眠及び茶の色の尿の増加を呈して緊急治療室（ER）を受診した。発作性夜間ヘモグロビン尿症の再燃により 7 日間再入院した。治療として、2 L/日の静脈内輸液による水分補給を実施した。入院時のヘモグロビンは 9.7 g/dL、LDH は 8133 U/L、好中球絶対数は 3.4 K/µL、総ビリルビンは 67.90 µmol/L、間接ビリルビンは 64.20 µmol/L、クレアチニンは 117 µmol/L であった（ 翌年*　3 月 12 日の治験実施医療機関のその他の臨床検査結果については、以下の表 2 を参照）。

翌年*　3 月 15 日（Day 282）、 翌年*　3 月 14 日の LDH 値上昇から示された通り、270 mg/日で効果が消失したため、ペグセタコプランの用量は 360 mg/日に増量された。

翌年*　3 月 17 日（Day 284）、被験者のヘモグロビンは 6.7 g/dL（13.5～17.4）であった（治験実施医療機関の臨床検査結果）。

翌年*　3 月 19 日、残存血色素尿の特徴が認められたが、尿は清澄化し、黄疸は軽減したため、被験者は退院した。治験実施計画書で義務付けられた経口 penicillin V potassium の用量は、250 mg 1 日 2 回 10 日間に減量された。

翌年*　3 月 19 日、発作性夜間ヘモグロビン尿症の再燃は回復した。

関連する臨床検査結果については、下記の表 1 及び表 2 を参照。

治験責任医師は、発作性夜間ヘモグロビン尿症再燃の事象は「関連なし（not related）」と判断した。

治験依頼者は、発作性夜間ヘモグロビン尿症再燃の事象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。

溶血

翌年*　4 月 1 日（Day 298）、被験者は茶の色の尿及び軽度の黄疸（黄色がかった強膜）について述べたが、発熱は否定した。被験者はブレイクスルー溶血のために再入院した。ヘモグロビンは 10.3 g/dL（基準値範囲：13.5 g/dL～17.4 g/dL）、LDH は 3670 U/L（基準値範囲：120 U/L～246 U/L）であった（治験実施医療機関の臨床検査結果）。

翌年*　4 月 3 日（Day 301）、被験者のヘモグロビンは 8.5 g/dL（基準値範囲不明）であった（治験実施医療機関の臨床検査結果）。

翌年*　4 月 5 日（Day 303）、被験者のヘモグロビンは 7.6 g/dL（基準値範囲不明）、LDH は 3200 mmol/L（基準値範囲不明）であった（治験実施医療関の臨床検査結果）。

翌年*　4 月 11 日（Day 309）、被験者のヘモグロビンは 6.0 g/dL（基準値範囲：13～18）であった（中央検査機関の臨床検査結果）。濃厚赤血球 2 単位を輸血した。被験者の LDH は低下傾向にあったが、依然として高かった。追加の治療は、水分補給のための生理食塩水の静脈内投与及び深部静脈血栓症予防のための tinzaparin 4500 U の皮下投与であった。

被験者は退院した（日付不明）。

翌年*　4 月 16 日及び 4 月 18 日、濃厚赤血球輸血（各 1 単位）を実施した。

翌年*　4 月 19 日に溶血は回復した。被験者のヘモグロビンは 9.4 g/dL（13.5 g/dL～17.4 g/dL）、LDH は 3641 U/L（120 U/L～246 U/L）であった（治験実施医療機関の臨床検査結果）。

関連する臨床検査結果については、下記の表 1 及び表 2 を参照。本症例は、　同年*　5 月に安全性モニタリング委員会により評価された。治療不遵守のエビデンスが認められたが（ペグセタコプランの用量増加にもかかわらず、ペグセタコプランの PK 曝露量及び C3 値は低値のままで、溶血の報告と一致している）、被験者は投与レジメンの遵守を報告しており、臨床的及び検査上の所見と一致していない。その結果、溶血の原因をさらに検討するために、4 週間の管理下投与を行い、週 1 回、血液学的検査、生化学検査及び PK 用の検体を採取することに被験者は同意した。

治験責任医師は、溶血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。

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」と判断した。

表 1　関連する C3、血清中濃度及び LDH の中央検査機関の臨床検査結果

Date	C3 (g/L)	Serum pegcetacoplan concentration (ug/mL)		LDH (U/L)
		Concentration	Time relative to study day dose (hours)	
[redacted] 20[redacted] (Study Day 197)	3.64	475	-0.3	478
[redacted] 20[redacted] (Study Day 225)	3.16	388	-0.3	1182
[redacted] 20[redacted] (Study Day 237)	NA	NA	NA	4357
[redacted] 20[redacted] (Study Day 250)	2.71	277	-0.3	2093
[redacted] 20[redacted] (Study Day 267)	3.01	NA	NA	1427
[redacted] 20[redacted] (Study Day 281)	3.04	258	-0.3	4215
[redacted] 20[redacted] (Study Day 294)	2.78	NA	NA	2044
[redacted] 20[redacted] (Study Day 309)	2.63	247	-0.8	3762
[redacted] 20[redacted] (Study Day 322)	2.6	NA	NA	2376
[redacted] 20[redacted] (Study Day 337)	2.72	225	-0.3	3945
[redacted] 20[redacted] (Study Day 369)	2.48	212	-0.3	1490
[redacted] 20[redacted] (Study Day 385)	NA	208	-0.2	1729
[redacted] 20[redacted] (Study Day 392)	NA	230	-0.2	1248
[redacted] 20[redacted] (Study Day 399)	2.64	234	-0.2	1207
[redacted] 20[redacted] (Study Day 407)	2.59	252	-0.2	1222
[redacted] 20[redacted] (Study Day 426)	2.49	247	-0.3	1875

表 2　　関連する血液学的検査及び臨床生化学検査の結果

Date/Lab Test	Result	Reference Range
[redacted] 20[redacted] (Study Day 237) (Central Laboratory Results)		
RBC	3.8 x10E12/L	(4.5-6.5)
Hct	39%	(39-54)
Neutrophil	3.9 x10E9/L	(2-7.5)
Lymphocyte	1.9 x10E9/L	(1-4)
Creatinine	125 umol/L	(60-110)
Sodium	138 mmol/L	(135-145)
LDH	4357 U/L	(120-250)
[redacted] 20[redacted] (Study Day 250) (Central Laboratory Results)		
RBC	3 x10E12/L	(4.5-6.5)
Hct	32%	(39-54)
Neutrophil	1.9 x10E9/L	(2-7.5)
LDH	2093 U/L	(120-250)
Lymphocyte	37.9%	
Creatinine	94 umol/L	(60-110)
Sodium	140 mmol/L	(135-145)
[redacted] 20[redacted] (Study Day 254) (Local Laboratory Results)		
Hb	9.7	Units and reference range unknown
LDH	8133	Units and reference range unknown
Total bilirubin	67.90	Units and reference range unknown
Indirect bilirubin	64.20	Units and reference range unknown
Creatinine	117	Units and reference range unknown
[redacted] 20[redacted] (Study Day 279) (Local Laboratory Results)		
Hemoglobin	9.7 g/dL	(13.5-17.4)
Hematocrit (Hct)	29.3%	(40.1-50.6)
White blood cells	5.3 normal	Reference range unknown
Absolute lymphocyte	1.2 K/uL	(1.8-4.8)
Absolute neutrophil	3.4 K/uL	(3.9-7.2)
LDH	8133 U/L	(240-480)
Total bilirubin	67.90 umol/L	(0.00-21.00)
Direct bilirubin	Normal	Reference range unknown
Indirect bilirubin	64.20 umol/L	(0.00-21.00)
Alkaline phosphatase (ALP)	Normal	Reference range unknown
Alanine transferase (ALT)	96 U/L	(0-41)
Creatinine	117 umol/L	(62-106)

Date/Lab Test	Result	Reference Range
[redacted] 20[redacted] (Study Day 298) (Local Laboratory Results)		
Hb	10.3 g/dL	(13.5-17.4)
RBC	2.95 x10E6/uL	(4.53-5.95)
Hct	30.4 %	(40.1-50.6)
Mean corpuscular volume (MCV)	103.1 fL	(80.6-95.5)
Red cell distribution width (RCW-CV)	19.7%	(12-14.8)
Mean cell hemoglobin	34.9 pg	(36.9-32.3)
Absolute neutrophil	3.63 K/uL	(3.929-7.147)
Absolute lymphocyte	1.65 K/uL	(1.847-4.807)
Creatinine	127 umol/L	(62-106)
Sodium	134 mmol/L	(136-145)
LDH	3670 U/L	(120-246)
[redacted] 20[redacted] (Study Day 300) (Local Laboratory Results)		
Bilirubin total	53.34 umol/L	(0-21)
Bilirubin direct	13.1 umol/L	(0-5)
Bilirubin indirect	40.24 umol/L	(0-13)
ALT	88 U/L	(0-41)
[redacted] 20[redacted] (Study Day 303) (Local Laboratory Results)		
Hb	7.6 g/dL	Reference ranges unknown
LDH	3700 mmol/L	Reference ranges unknown
ALT	109 U/L	Reference ranges unknown
[redacted] 20[redacted] (Study Day 317) (Local Laboratory Results)		
Bilirubin total	39.77 umol/L	(0-21)
Bilirubin direct	10.8 umol/L	(0-5)
Bilirubin indirect	28.97 umol/L	(0-13)
ALT	63 U/L	(0-41)
LDH	3,641 U/L	(120-246)
Hb	9.4 g/dL	(13.5-17.4)
Hct	28.4 %	(40.1-50.6 %)
Absolute neutrophil	2.3 K/uL	(3.929-7.147)
Absolute lymphocyte	1.4 K/uL	(1.847-4.807)

被験者番号 [redacted]

Study ID: APL2-CP-PNH-204 Subject ID: [redacted] Treatment group: Pegcetacoplan Study medication: Pegcetacoplan 270 mg daily	
Serious adverse event verbatim [MedDRA Preferred Term]	急性胆嚢炎（急性胆嚢炎） 溶血（溶血） 腹痛（腹痛）
Dose at serious adverse event onset (frequency):	Pegcetacoplan 270 mg (daily)
Age/sex/race/ethnicity:	[redacted]/male/Asian/not Hispanic or Latino
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosis date:	27年前* (no day or month reported)
Medical history:	See M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Listing 16.2.4.2 for medical history
Concomitant medications:	See M5.3.5.2.2 APL2-CP-PNH-204 CSR Listing 16.2.4.4 for concomitant medications
Date of first dose of pegcetacoplan (study day):	26 Jun 20[redacted] (1)
Date of last dose of pegcetacoplan (study day):	22 Jul 翌年* (392)
Date of study completion (study day):	23 Jul 翌年* (393)

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
急性胆嚢炎／急性胆嚢炎	12 Sep 同年* (79)	01 Nov 同年* (129)	Severe	Not related	Recovered/ resolved	N	Y
溶血／溶血	14 Sep 同年* (81)	26 Nov 同年* (154)	Severe	Not related	Recovered/ resolved	Y	Y
腹痛／腹痛	29 Nov 同年* (157)	01 Dec 同年* (159)	Moderate	Unlikely to be related	Recovered/ resolved	N	Y

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

a) Additional information was received from the investigator via email.

有害事象の叙述：

本被験者は、[redacted]歳の男性で、身長 1[redacted] cm、体重[redacted] kg、体格指数[redacted] kg/m^2 であった。入院を要する重度の急性胆嚢炎（報告事象名：急性胆嚢炎）、入院を要する重度の溶血（報告事象名：溶血）及び入院を要する中等度の腹痛（報告事象名：腹痛）を発現した。

関連する病歴として、腎嚢胞（20[redacted]年）、クレアチニン増加（20[redacted]年）、胆石（20[redacted]年）、鉄欠乏（20[redacted]～20[redacted]年）、血中ビリルビン増加（20[redacted]年）、黄疸（20[redacted]～20[redacted]年）、及びフェリチン高値（20[redacted]年）があった。さらに、20[redacted]年 7 月 3 日から 20[redacted]年 6 月 27 日までに、濃厚赤血球の輸血を 5 回受けた。関連する併用薬は、硫酸鉄、葉酸及び phenoxymethylpenicillin potassium があった（治験実施計画書で義務付けられていた）。

同年・　6 月 26 日、被験者はペグセタコプラン 270 mg 1 日 1 回皮下投与による治験薬投与を開始した。

同年・　9 月 3 日（Day 70）、被験者はペグセタコプラン 270 mg の皮下注入を受けた。

治験実施医療機関は、同年・　9 月 4 日（Day 71）から 9 月 11 日（Day 78）まで、帯状疱疹のために治験依頼者と相談することなくペグセタコプランの投与を中断した。（この投与の途切れは、9 月 14 日の溶血発現と関連していた。）

同年・　9 月 12 日（Day 79）、被験者は治験責任医師からペグセタコプランの投与を直ちに再開するよう指示された。同日及び 9 月 13 日にもう一度、270 mg の皮下投与を受けた。重篤な有害事象の胆嚢炎は 9 月 12 日に発現した。

同年・　9 月 14 日（Day 81）、被験者は腹部不快感のためペグセタコプラン投与の中断を決定した。その後、最初 9 月 12 日に始まった間欠性右上腹部痛を訴えて ER を受診した。初診時に急性胆嚢炎が疑われ、精査目的で入院した。治験実施医療機関の臨床検査結果（単位及び基準値範囲は不明）は、血中ビリルビンが 352 に増加し（Grade 4）、ヘモグロビン値は 9.6 であった。検体の溶血のため、その他の検査は全てキャンセルされたが、凝固検査の結果は正常であった。重度の溶血と診断された。

同年・　9 月 15 日（Day 82）、急性胆嚢炎のため被験者は外科病棟に移された。治療として、急性胆嚢炎に対して phytomenadione 10 mg 1 日 1 回及び tramadol 50 mg を頓用で静脈内投与し、胃潰瘍に対して pantoprazole 40 mg を 1 日 1 回静脈内投与した。

同年・　9 月 17 日（Day 84）、治験実施医療機関の臨床検査結果は B 型肝炎表面抗原及び抗 C 型肝炎抗体陰性であった。上腹部の超音波検査で、肝臓の大きさが 18.9 cm の肝腫大、複数の胆石を伴う胆嚢の拡張、及び微量の胆嚢周囲貯溜液が認められ、臨床的に胆嚢炎と合致した。被験者は、急性腎不全又は溶血の疑いで腎臓チームの診察を受け、腎機能検査値が異常であったため血液透析を開始した。総ビリルビンは 540（治験実施医療機関の臨床検査、単位及び基準値範囲の提示なし）、クレアチニンは 981（治験実施医療機関の臨床検査、単位及び基準値範囲の提示なし）、ヘモグロビンは 4.0 g/dL（基準値範囲 13.4～17.1）、網状赤血球は 6.9%（基準値範囲 0.5～2.0）であった。輸血（単位や製品の種類は不明）を行った。

同年•　9 月 18 日（Day 85）に、内視鏡的逆行性胆道膵管撮影（ERCP）を実施した。同日、総ビリルビンは 432 µg/L（基準値範囲 5～27 µg/L）、ヘモグロビンは 5.2 g/dL（基準値範囲 13.4～17.1 g/dL）であった（治験実施医療機関の臨床検査結果）。*Streptococcus mitis* 及び *Gemelli haemolysans* について胆汁の培養検査を実施し、ceftriaxone 1 g、1 日 2 回静脈内投与、enoxaparin 40 mg 1 日 1 回皮下投与、amoxicillin 1.2 g 1 日 3 回静脈内投与、dopamine（20 mL/時）の静脈内投与を開始した。ERCP の結果、閉塞性黄疸を認め、胆管ステントを留置した。計画では、ERCP を 2 ヵ月内に再度行うこととした。治験責任医師及び治験依頼者は、9 月にペグセタコプランを中止したため急性ブレイクスルー溶血が発現した可能性が高いことに同意し、治験依頼者は被験者に直ちにペグセタコプラン投与を再開するよう推奨した。本計画は、安全性モニタリング委員会によって支持された。入院中、追加の治療として、aluminum hydroxide 咀嚼錠 500 mg 1 日 4 回、pantoprazole 40 mg 1 日 1 回、及び胃潰瘍に対する esomeprazole 40 mg 1 日 1 回静脈内投与が行われた。

同年•　9 月 19 日（Day 86）、被験者は精査のために内科病棟に移された。ペグセタコプランの 1 日 1 回投与を再開し、ペグセタコプラン 270 mg を皮下注入した。乳酸脱水素酵素及びビリルビンの改善を認め、ヘモグロビンの低下は認められなかった。また、被験者は enoxaparin 40 mg 1 日 1 回皮下投与、metronidazole 500 mg 1 日 3 回静脈内投与及び Rocephin 1 g 1 日 2 回静脈内投与を開始し、血圧を維持するために dopamine（20 mL/時）の投与を継続した。

同年•　9 月 20 日、治験実施医療機関での臨床検査結果は、総ビリルビン 394 µmol/L（基準値範囲 5～27 µmol/L）、クレアチニン 1260 µmol/L（基準値範囲 65～110 µmol/L）、ヘモグロビン 7.3（単位及び基準値範囲の報告なし）、LDH 1845 IU/L（基準値範囲 110～210 IU/L）であった。被験者の状態に変化はなかった。<<重篤な有害事象パッケージの P3>>

同年•　9 月 21 日（Day 88）に血液透析を受け、24 時間尿量は 400 mL と記録された。同日、ヘモグロビンは 8 g/dL（基準値範囲 13.4～17.1 g/dL）、総ビリルビンは 259 µg/L（基準値範囲 5～27 µg/L）、LDH は 1541 IU/L（基準値範囲 110～201 IU/L）であった（治験実施医療機関の臨床検査結果）。

同年•　9 月 22 日（Day 89）、enoxaparin はメレナを伴う胃腸出血の疑いにより中止された。

同年•　9 月 23 日（Day 90）、胃潰瘍に対して esomeprazole 40 mg 1 日 1 回静脈内投与を開始した。

同年•　9 月 24 日（Day 91）、胃潰瘍に対して aluminum hydroxide 咀嚼錠 500 mg 1 日 4 回投与を開始した。

同年•　9 月 26 日、ペグセタコプランを投与した。同日、ヘモグロビンは 8 g/dL（基準値範囲 13.4～17.1 g/dL）、総ビリルビンは 89 µg/L（基準値範囲 5～27 µg/L）、LDH は 727 IU/L（基準値範囲 110～201 IU/L）であった（治験実施医療機関の臨床検査結果）。

同年•　9 月 27 日（Day 94）、被験者はさらなる管理のため治験責任医師の診療に戻された。クレアチニンは依然として高値（941～1384）であり、週 2 回の血液透析を受けていた。総ビリルビンは 72 µg/L（基準値範囲 5～27 µg/L）、ヘモグロビンは 7.9 g/dL（基準値範囲 13.3～

17.1 g/dL）であった（治験実施医療機関の臨床検査結果）。被験者は低カルシウム血症を発現し、calcium carbonate 1 g 1 日 3 回経口投与を受けた。胃潰瘍の治療のため、pantoprazole 40 mg 1 日 1 回投与も開始された。

同年• 10 月 2 日（Day 99）、被験者は抗生物質の静脈内投与のコースを完了し、濃厚赤血球 1 単位を輸血された。状態は大幅に改善した。

同年• 10 月 9 日（Day 106）、長期血液透析カテーテル挿入処置を実施した。処置後、挿入部位に滲出があった。血小板は計 8 単位投与され、4 単位は処置前、4 単位は処置後に投与された。同日、ヘモグロビンは 6.7 g/dL（基準値範囲 13.4～17.1 g/dL）、総ビリルビンは 36 µg/L（基準値範囲 5～27 µg/L）、LDH は 282 IU/L（基準値範囲 110～201 IU/L）、クレアチニン 1138 µmol/L（基準値範囲 67～109 µmol/L）であった（治験実施医療機関の臨床検査結果）。濃厚赤血球 1 単位を輸血した。透析前及び透析後に PK 測定用検体を採取した。

同年• 10 月 19 日（Day 116）、総ビリルビン値は 33 µg/L（基準値範囲 5～27 µg/L）、LDH は 282 IU/L（基準値範囲 110～201 IU/L）、クレアチニンは 573 µmol/L（基準値範囲 67～109 µmol/L）（治験実施医療機関の臨床検査結果）で、週 2 回の血液透析を継続した。その週中に退院し、外来で血液透析を継続する予定であった。

同年• 10 月 20 日（Day 117）、被験者の状態は大幅に改善し、退院した。ERCP のため 11 月 20 日に再入院する予定であった。

同年• 10 月 25 日（Day 122）に血液透析を受け、さらに 10 月 29 日、11 月 1 日、11 月 5 日、11 月 12 日及び 11 月 19 日に血液透析を受けた。

同年• 11 月 1 日（Day 129）、腹部超音波検査により、胆石及び胆嚢壁の軽度肥厚が認められたが、急性胆嚢炎の徴候は認められなかった。また、脾腫（13 cm）、両側腎嚢胞（最大 1.5 cm）、両腎の皮髄分化の低下も認められ、慢性腎臓病が示唆された。11 月 20 日に ERCP を入手した。

同年• 11 月 1 日（Day 129）、治験責任医師は、急性胆嚢炎の事象は回復したと判断した。

同年• 11 月 14 日、安全性モニタリング委員会が本被験者の臨床経過を検討し、治験責任医師の治療方針に同意した。

同年• 11 月 20 日、ERCP で異常は認められず、膨大部の生検検体が採取された（結果は入手できなかった）。

同年• 11 月 26 日（Day 154）、被験者は血液透析を受ける予定であった。クレアチニン値は 222 µmol/L（基準値範囲 67～109 µmol/L）で変化なく、尿量は最大 3.5 L/日まで改善していたため、透析を中止し、モニタリングを継続することとした。11 月 26 日（Day 154）、治験責任医師は、溶血の事象は回復したと判断した。ヘモグロビンは 8.4 g/dL（基準値範囲 13.4～17.1 g/dL）であった（治験実施医療機関の臨床検査結果）。

同年• 11 月 29 日（Day 157）、被験者は右上腹部痛を発現し、入院した。バイタルサインは安定しており、血圧 123/62、脈拍 89 拍/分、体温 36.0°C であった。

同年*　11 月 30 日（Day 158）、腹部超音波検査により、鎖骨中線に 16.5 cm の肝腫大、胆石、胆泥及び軽度の胆嚢壁肥厚（約 0.4 cm）が認められた。プローブ圧迫による軽度の局所圧痛を認めた。総胆管は前後径 0.7 cm までわずかに突出しており、遠位端は不明瞭で、肝内胆管は拡張していなかった。脾腫が認められ、長さは 12.4 cm であった。膵臓及び腹部中央は不明瞭であった。被験者は胆嚢炎の治療を受け（被験者のアミラーゼ値が正常であったため胆嚢炎の診断を確定できなかった）、11 月 30 日及び 12 月 1 日に amoxicillin 1200 mg 1 日 3 回及び pantoprazole（40 mg 1 日 1 回）の静脈内投与を受けた。

同年*　12 月 1 日（Day 160）、腹痛は回復したと判断され、退院した。退院時の投薬は、経口 amoxicillin（375 mg 1 日 2 回）であった。

治験責任医師は、急性胆嚢炎、溶血及び腹痛とペグセタコプランとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。治験責任医師は、溶血は原疾患である発作性夜間ヘモグロビン尿症によるものだと判断した。

治験依頼者は、急性胆嚢炎、溶血及び腹痛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。

表 1　関連する中央検査機関の臨床検査

Date	C3 (g/L)	Serum pegcetacoplan concentration (µg/mL)		LDH (U/L)
		Concentration	Time relative to Study Day dose (hours)	
[redacted] 20[redacted] (Day 1)	0.71	BLQ	–1.8	NA
[redacted] 20[redacted] (Day 1)	0.71	BLQ	3.2	NA
[redacted] 20[redacted] (Day 2)	NA	6.33	–1.5	NA
[redacted] 20[redacted] (Day 3)	NA	18.4	–0.3	NA
[redacted] 20[redacted] (Day 8)	1.17	179	–0.7	1084
[redacted] 20[redacted] (Day 15)	1.83	NA	NA	477
[redacted] 20[redacted] (Day 22)	2.52	373	–0.4	235
[redacted] 20[redacted] (Day 29)	2.63	511	–0.9	153
[redacted] 20[redacted] (Day 36)	2.52	NA	NA	131
[redacted] 20[redacted] (Day 43)	2.91	559	–0.8	141
[redacted] 20[redacted] (Day 57)	3.13	NA	NA	152
[redacted] 20[redacted] (Day 71)	3.8	573	—	205
[redacted] 20[redacted] (Day 100)	NA	219	–10.3	407
[redacted] 20[redacted] (Day 106)	NA	279	–9.6	NA
[redacted] 20[redacted] (Day 106)	NA	302	–5.4	NA
[redacted] 20[redacted] (Day 113)	2.77	504	–5.3	253

Date	C3 (g/L)	Serum pegcetacoplan concentration (µg/mL)		LDH (U/L)
		Concentration	Time relative to Study Day dose (hours)	
[redacted] 20[redacted] (Day 141)	3.16	664	–0.8	139
[redacted] 20[redacted] (Day 169)	3.63	726	–1.0	145
[redacted] 20[redacted] (Day 197)	3.34	703	–0.9	151
[redacted] 20[redacted] (Day 232)	3.22	623	–0.9	140
[redacted] 20[redacted] (Day 252)	3.09	598	–8.1	156
[redacted] 20[redacted] (Day 281)	3.1	605	–0.9	174
[redacted] 20[redacted] (Day 309)	3.52	642	–1.0	188
[redacted] 20[redacted] (Day 337)	3.36	605	–0.7	170
[redacted] 20[redacted] (Day 365)	2.96	580	–0.8	160

Abbreviations: BLQ = below the limit of quantification; NA = not applicable.

2.7.6.12　外国人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした APL2-308 試験（添付資料番号：5.3.5.4.1、参考資料）

治験の標題：

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

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

治験責任医師：

22 名

治験実施医療機関：

22 施設（香港、マレーシア、フィリピン、シンガポール、タイ、コロンビア、メキシコ及びペルー）

公表文献：

該当なし

治験期間：

最初の被験者の登録日：2019 年 8 月 27 日

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

開発段階：

第 III 相

治験の目的：

本治験では、補体阻害薬治療を受けていない発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に対して、ペグセタコプラン（APL-2）を投与したときの有効性及び安全性を、標準治療（補体阻害薬治療を除く）と比較して、評価することを主要な目的とした。

治験デザイン：

本治験は、無作為化、多施設共同、非盲検、比較試験であった。スクリーニング前 3 ヵ月以内に補体阻害薬治療（エクリズマブなど）歴のない発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を組み入れる計画であったことから、本治験は補体 C5（C5）阻害薬未承認国で実施された。治験では、最大 4 週間のスクリーニング期間の後に、26 週間の無作為化治療期間を設定した。全ての選択基準を満たし、除外基準違反のない発作性夜間ヘモグロビン尿症患者 53 名を 2:1 の比でペグセタコプラン群又は標準治療群に無作為化し、被験者は Visit 2（Day 1）から Visit 15（Week 26）までペグセタコプラン投与又は継続して標準治療（補体阻害薬治療を除く）を受けた。

Visit 15（Week 26）にペグセタコプラン投与又は標準治療を完了した全ての被験者は、別の非盲検、長期継続試験への移行に適格とし、本治験では全ての被験者にペグセタコプランが投与された。被験者は、長期継続試験への移行又は追跡調査期間［Visit 16（Week 28）、Visit 17（Week 30）及び Visit 18（Week 34）］の継続のいずれかを選択することができた。

スクリーニング前 12 ヵ月の濃厚赤血球輸血回数（濃厚赤血球輸血単位を問わない）の各階層（4 回未満／4 回以上）に従い無作為化した。

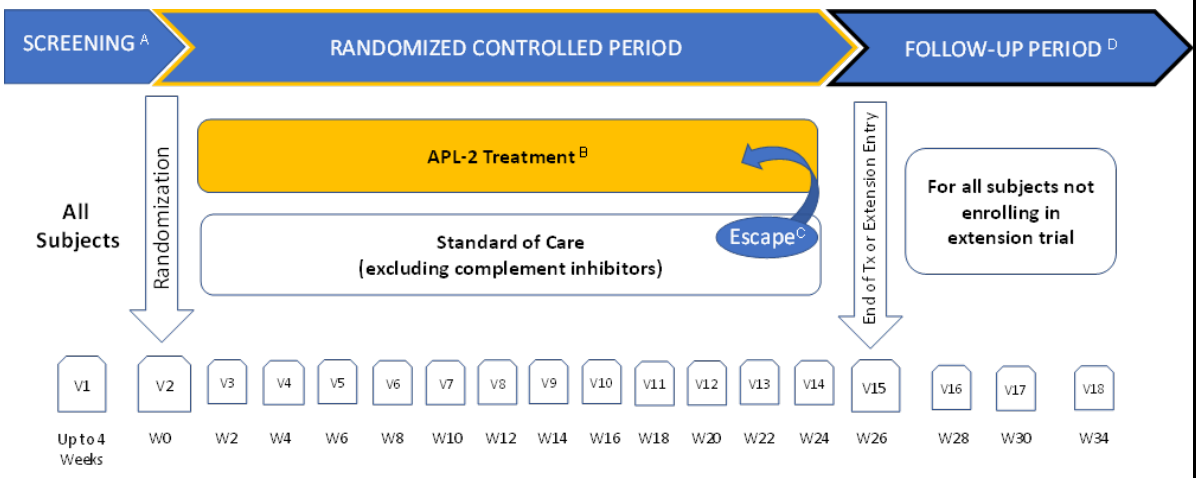
治験期間中のいずれかの時点で、標準治療群の被験者のヘモグロビン値が 2 g/dL 以上ベースラインから低下、又は発作性夜間ヘモグロビン尿症に続発して血栓塞栓イベントが確認された場合、ペグセタコプラン投与による早期救済治療が提供された。

外部の独立したデータモニタリング委員会が、定期的に本治験の安全性及び忍容性データを評価した。

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

本治験のデザインを図 2.7.6.12-1 に示す。

図 2.7.6.12-1　治験デザイン



Abbreviations: APL-2 = pegcetacoplan; Tx = treatment; V = visit; W = week

a) Screening occurred up to 4 weeks prior to Visit 2. Subjects proceeded from Visit 1 to Visit 2 once eligibility was confirmed (there was no required duration between screening at Visit 1 and Visit 2). Within 5 days prior to Visit 2, each subject's Hb must have been evaluated by a local or central laboratory. If the subject meets the protocol-specified transfusion guidelines the subject must have received a PRBC transfusion so that the subject's Hb level no longer met the protocol-specified requirements for PRBC transfusion. The posttransfusion Hb value should have been confirmed by a local or central laboratory. Patients were not randomized if they meet the protocol-specified requirements for transfusion.

b) Subjects randomized to pegcetacoplan were assigned pegcetacoplan at a dosage of 1080 mg twice weekly. The dosage could be adjusted to pegcetacoplan 1080 mg every 3 days.

c) Subjects assigned to the SoC (excluding complement inhibitors) treatment arm commenced escape pegcetacoplan therapy if they were classified as a failure for the first coprimary endpoint.

d) All subjects who complete Visit 15 (Week 26) and did not elect to participate in the open-label extension study were asked to return to the investigator site for the Visit 16 (Week 28), Visit 17 (Week 30), and Visit 18 (Week 34) follow-up visits. Subjects who discontinue treatment were encouraged to continue to attend study visits to complete study

assessments (except for treatment with pegcetacoplan), as detailed in the schedule of events. At a minimum, subjects who discontinue dosing should have complete follow-up procedures as outlined in the schedule of events 2, 4, and 8 weeks after treatment discontinuation. If withdrawal of pegcetacoplan treatment was necessary, slow weaning should have been considered and subjects should have been carefully monitored for at least 8 weeks to detect serious hemolysis or other complications, as detailed in the investigator's brochure.

被験者数（計画時及び解析時）:

計画時

約 54 名の被験者をペグセタコプラン群又は標準治療群に 2:1 の比で無作為化することとした。

解析時

53 名の被験者をペグセタコプラン群（35 名）又は標準治療群（18 名）に無作為化した。

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）：ペグセタコプラン群 35 名、標準治療群 18 名
- 安全性解析対象集団：ペグセタコプラン群 35 名、標準治療群 18 名
- 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：ペグセタコプラン群 33 名、標準治療群 13 名
- 薬物動態（PK）解析対象集団：ペグセタコプラン群 34 名、標準治療／ペグセタコプラン切替え群 11 名
- 薬力学（PD）解析対象集団：ペグセタコプラン群 34 名、標準治療／ペグセタコプラン切替え群 11 名，標準治療群 18 名

診断及び主な選択基準:

選択基準

スクリーニング来院日（Visit 1）に以下の基準を全て満たす患者を、本治験への組入れ適格とした。

1. 18 歳以上
2. スクリーニング来院日に乳酸脱水素酵素（LDH）値が基準値上限（ULN）の 1.5 倍以上
3. 高感度フローサイトメトリーを用いて発作性夜間ヘモグロビン尿症の診断を受けた（顆粒球又は単球クローンが 10%超）
4. スクリーニング来院日にヘモグロビン値が基準値下限（LLN）未満
5. スクリーニング来院日のフェリチン値が LLN 以上、又は総鉄結合能が ULN 以下（中央検査機関の基準値範囲に従う）：被験者がスクリーニング時に鉄剤サプリメントを服用している場合は、治験担当医師は被験者の服用量がスクリーニング前 4 週間にわた

り一定であり、治験期間を通して維持されたことを確認しなければならないこととした。スクリーニング時に鉄剤を服用していなかった被験者には、治験期間中の鉄剤服用開始を禁止した。

6. スクリーニング来院日の体格指数が 35 kg/m^2 以下
7. スクリーニング来院日の血小板数が 50,000/mm^3 超
8. スクリーニング来院日の絶対好中球数が 500/mm^3 超
9. 妊娠可能な女性では、スクリーニング来院日に妊娠検査陰性を確認することとし、治験期間中及び治験薬最終投与後 90 日間は治験実施計画書に規定された避妊法を講じることに合意しなければならないこととした。
10. 男性は、治験期間中及び治験薬最終投与後 90 日間は治験実施計画書に規定された避妊法を講じることに合意し、精子提供をしてはならないこととした。
11. Day 1 投与前 2 年以内に、肺炎連鎖球菌ワクチン、髄膜炎菌 A 型、C 型、W 型、Y 型及び B 型ワクチン、並びにインフルエンザ b 型菌ワクチン接種歴がある、又はペグセタコプランの投与開始 14 日後にワクチン接種を受ける（ペグセタコプランの投与開始からワクチン接種の間 14 日以上、及びワクチン接種後 14 日間の予防目的の抗生剤を投与）ことに合意した被験者。被験者がワクチンのノンレスポンダーであるという記録（抗体価又は抗体価が許容範囲内であることを示す）がある場合を除き、ワクチン接種を必須とした。
12. 同意説明文書に合意する意思がある

除外基準

以下の除外基準のいずれにも該当しない患者を、本治験への組入れ適格とした。

1. スクリーニング前 3 ヵ月以内にいずれかの補体阻害薬（エクリズマブなど）治療歴がある
2. 遺伝性の補体欠損症を有する
3. 骨髄移植歴がある
4. スクリーニング前一定期間の以下の薬剤併用がある（投与用量が安定している場合は投与可能）

   －エリスロポエチン又は免疫抑制薬：スクリーニング前 8 週間以内

   －全身性の副腎皮質ステロイド薬：スクリーニング前 4 週間以内

   －一定の国際標準比のビタミン K 拮抗薬（ワーファリンなど）：スクリーニング前 4 週間以内

   －鉄剤サプリメント、ビタミン B_{12} 又は葉酸：スクリーニング前 4 週間以内

－低分子量ヘパリン：スクリーニング前 4 週間以内

5. 治験薬又は皮下投与に関連する含有成分への過敏症又は特異反応の既往がある
6. 他の治験薬の治験参加、又は他の治験薬曝露、医療機器使用若しくは治療の実施（30 日又は 5 倍半減期以内、いずれか長い方）がある
7. 妊娠を希望する、又は授乳中の女性
8. 髄膜炎菌性疾患歴がある
9. リスク増加又は治験データに影響し得ると治験担当医師が判断したいずれかの併存疾患又は状態（悪性腫瘍など）

無作為化基準

Visit 2（Day 1）に、以下の無作為化基準を満たさなければならない

1. ヘモグロビン値が 9 g/dL 以上、又は 7 g/dL 以上且つ 9 g/dL 未満で輸血を要する重症度の徴候や症状のない患者
2. 尿妊娠検査陰性（妊娠する可能性のある女性）
3. ペグセタコプラン投与前 2 週間以内に全身性の細菌性、ウイルス性又は真菌性感染のない患者

被験薬及び用法・用量：

被験薬：ペグセタコプラン（Pegcetacoplan）

用法・用量：ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回又は 3 日毎にシリンジポンプ（FreedomEdge pump）を用いて皮下注入（臨床反応に応じて用量調節）

対照薬及び用法・用量：

対照薬：標準治療（補体阻害薬治療を除く）

投与期間：

本参加期間には、スクリーニング期間（最大 4 週間）、無作為化治療期間（26 週間）及び安全性追跡調査期間（8 週間）の 3 つの期間が含まれた。

無作為化治療期間完了後に、全ての被験者（標準治療群の被験者を含む）にペグセタコプランを投与する非盲検の継続試験（APL2-307 試験）への参加の選択肢を提示した。コロナウイルス感染症（COVID-19）感染拡大に伴う運営遅延により、継続試験移行待機中の無作為化治療期間終了後（無作為化治療後期間）に数名の被験者が Visit 15（Week 26）を過ぎても本治験に残留し、最初に割り付けられた治療を継続することとなった。継続試験への移行を選択した被験者は、8 週間の安全性追跡調査期間を完了する必要はないが、継続試験への移行待機中に無作為化治療後期間残留を許容していた。

有効性の評価項目：

主要評価項目

- ベースラインから Week 26 までの輸血を要さないヘモグロビン値の安定化（ヘモグロビン値のベースラインからの低下が 1 g/dL を上回らないと定義）
- Week 26 での LDH 値のベースラインからの低下

副次評価項目

- 輸血なしでのヘモグロビン改善割合（Week 26 でのベースラインからの変化量が 1 g/dL 以上上昇と定義）
- Week 26 時点の網赤血球数のベースラインからの変化量
- Week 26 時点のヘモグロビン値のベースラインからの変化量
- 輸血した被験者又はベースラインからヘモグロビン値が 2 g/dL を超えて低下した被験者の割合
- 輸血回避割合：無作為化治療期間内に輸血を要さなかった被験者の割合
- ベースラインから Week 26 までの濃厚赤血球輸血単位数
- Week 26 時点の慢性疾患治療の機能的評価の疲労評価基準のスコア（FACIT-Fatigue スコア）のベースラインからの変化量
- 輸血をしない状態でのヘモグロビン値の正常化割合：ベースラインから Week 26 までにヘモグロビン値が LLN 以上となった被験者の割合
- 輸血をしない状態での LDH 値の正常化割合：Week 4 から Week 26 までに LDH 値が ULN 以下となった被験者の割合
- Week 26 時点の European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）の生活の質（QOL）質問票（30 項目）による Core 30 基準（QLQ-C30）スコアのベースラインからの変化量
- Week 26 時点の直線アナログスケール評価（LASA）スコアのベースラインからの変化量
- 輸血をしない状態での網赤血球正常化割合：Week 26 時点で網赤血球数が ULN 未満となった被験者の割合
- ヘモグロビン値の不安定化までの時間
- 初回輸血までの時間

追加の副次評価項目

- Week 26 時点でヘモグロビン値 11 g/dL 以上及び 12 g/dL 以上に到達した被験者数及び割合

- 無作為化治療期間を通して濃厚赤血球輸血を要さなかった被験者数及び割合
- 輸血をしない状態での総ビリルビン値及び間接型ビリルビン値の正常化割合：Week 26 時点で ULN 以下となった被験者の割合
- ベースラインから Week 26 までに FACIT-Fatigue スコアが 3 以上改善した被験者数及び割合
- 輸血をしない状態でのヘモグロビン値の正常化割合：ベースラインから Week 26 までにヘモグロビン値が LLN 以上となった被験者の割合
- 輸血をしない状態での LDH 値の正常化割合：Week 26 時点で LDH 値が ULN 以下となった被験者の割合
- 輸血をしない状態での網赤血球数の正常化割合：ベースラインから Week 26 までに網赤血球数が ULN 未満となった被験者の割合
- 輸血をしない状態での LDH 値の正常化割合：ベースラインから Week 26 までに LDH 値が ULN 以下となった被験者の割合
- 輸血をしない状態でのヘモグロビン値の正常化割合：Week 4 から Week 26 までにヘモグロビン値が LLN 以上となった被験者の割合
- 輸血をしない状態での網赤血球数の正常化割合：Week 4 から Week 26 までに網赤血球数が ULN 未満となった被験者の割合

安全性の評価項目：

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

薬物動態・薬力学の評価項目：

- ベースラインから Week 26 までのペグセタコプランの PK
- ベースラインから Week 26 までの PNH クローン分布（赤血球及び白血球）のベースラインからの変化量
- ベースラインから Week 26 までの PNH タイプ II 及び III 赤血球への補体 C3（C3）沈着のベースラインからの変化量

- ベースラインから Week 26 までの補体［総溶血補体価（CH50）、代替経路補体活性（AH50）及び C3］レベルのベースラインからの変化量

探索的評価項目：

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

加えて、以下の評価項目の解析も実施した。

- 輸血回避割合：無作為化治療期間に輸血を要さなかった被験者の割合。輸血はされなかったが、Week 26 前に試験中止又は標準治療群からペグセタコプラン投与の救済治療を受けた被験者は、輸血回避未達成に分類した。

統計解析方法：

症例数の設計

本治験で目標とした無作為化被験者数は、標準治療と比較して、ペグセタコプラン投与によるヘモグロビン安定化の効果を検出する目的で、不均等割付（ペグセタコプラン群：標準治療群=2:1）を前提とし Fisher の正確確率検定（2 群比較）を用いて検定したときに、90%の検出力で統計学的に有意（有意水準：両側 5%）な群間差が得られる 48 名（ペグセタコプラン群：32 名、標準治療群：16 名）と設定した。標準治療群よりもペグセタコプラン群のヘモグロビン安定化を達成した被験者割合が 45%多い（すなわち、治療なしを 5%、ペグセタコプラン投与を 50%）と仮定し、目標被験者数を見積もった。なお、本被験者数で効果量を 1.2 と見積もった場合、LDH 値低下の評価項目でも 96%の検出力が得られた。

治験中止による検出力低下を考慮し、本治験では約 54 名の被験者を治療に割り付けることとした。

解析対象集団

安全性解析対象集団は、治験薬（ペグセタコプラン）投与を 1 回以上受けた全ての被験者、及び標準治療群に無作為化された全ての被験者を含む集団とした。実際に受けた治療に基づき解析した。すなわち、ペグセタコプランによる救済治療を受けた被験者は、ペグセタコプラン初回投与後にはペグセタコプラン群として解析した。

ITT は、無作為化された全ての被験者を含む集団とした。実際に受けた治療に関わらず、割付群に基づき解析した。

PPS は、ITT のうち選択基準及び除外基準のいずれにも違反がなく、有効性評価に影響し得る治験実施計画書からの逸脱のない全ての被験者を含む集団とした。PPS から被験者を除外する場合は、データベースロック前に判断し、文書として記録することとした。

PK 解析対象集団は、ITT のうちペグセタコプラン投与後に評価可能な PK 測定値を 1 つ以上有する全ての被験者を含む集団とした。

PD 解析対象集団は、ITT のうち治験治療後に評価可能な PD 測定値を 1 つ以上有する全ての被験者を含む集団とした。

被験者背景

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

有効性の解析

有効性評価項目の主要な評価には ITT を用いた。統計学的検定では、両側 5%有意水準を用い、治療群間比較を目的とした点推定では、両側 95%信頼区間も示した。

被験者が必要な評価を全て完了したことを担保するために、実施可能なあらゆる手段を講じた。

適切な場合は、評価項目を要約し、治療群別に経時的にプロットした。

ペグセタコプラン群に割り付けられた被験者では Day 1 の治験薬投与前に、標準治療群に割り付けられた被験者では Day 1 にベースライン評価を実施した。

共主要評価項目

共主要評価項目として、ITT を用いて以下の項目について解析した。

1. ベースラインから Week 26 までの輸血を要さないヘモグロビン値の安定化（ヘモグロビン値のベースラインからの低下が 1 g/dL を上回らないと定義）
2. Week 26 での LDH 値のベースラインからの低下

共主要評価項目 1 では、ヘモグロビン値の安定化を達成した被験者数及び割合を治療群別に算出し、層化 Cochran-Mantel-Haenszel の χ^2 検定を用いて群間比較した。各治療群の割合の差及び差の 95%信頼区間を、層化 Miettinen-Nurminen 法を用いて示した。Week 26 までに輸血を受けた被験者、主要有効性評価実施前に救済治療として標準治療からペグセタコプラン投与に

切り替えた被験者又は試験中止した被験者は、ヘモグロビン値の安定化を達成できなかった被験者（すなわち無効）に分類した。

共主要評価項目 2 である Week 26 での LDH 値のベースラインからの変化量では、欠測値補完のための多重補完法を用い、共分散分析（ANCOVA）モデルに基づく ITT での解析を実施した。ANCOVA モデルの共変量には、治療、割付層別因子及びベースライン時の LDH 値を含めた。群間差の推定には、95%信頼区間及び P 値を用いた。輸血、試験中止若しくは治験治療の前、並びに／又はペグセタコプラン切替え前に得られた全ての LDH 値を本モデルに用いた。

欠測データにより、統計解析結果に加え、治療効果推定へのバイアスが生じうることから、主解析方法を用いた結果の頑健性を検討する目的で、以下の感度解析及び補助解析を実施した：

- 共主要評価項目 1 では、治療群及び割付層別因子を効果に含めたロジスティック回帰を用いて解析した。標準治療群に対するペグセタコプラン群のヘモグロビン値が安定化した被験者のオッズ比及びその 95%信頼区間を推定した。
- 共主要評価項目 2 では、治療、割付層別因子、来院日、治療と来院日の交互作用、及びベースラインの LDH 値を固定効果に含めた反復測定による混合効果モデル（MMRM）を用いて、無構造共分散行列により解析した。
- 共主要評価項目 2 では、last observation carried forward（LOCF）法による欠測値補完を用い、ANCOVA モデルに基づく ITT での解析を実施した。ANCOVA モデルの共変量には、治療、割付層別因子及びベースライン時の LDH 値を含めた。
- 共主要評価項目 2 では、baseline observation carried forward（BOCF）法による欠測値補完を用い、ANCOVA モデルに基づく ITT での解析を実施した。ANCOVA モデルの共変量には、治療、割付層別因子及びベースライン時の LDH 値を含めた。

副次評価項目

副次評価項目の解析には ITT を用い、同様の解析を PPS でも実施した。

第一種の過誤の確率維持のため、2 つの共主要評価項目で統計学的に有意となる検定結果が得られた後に、階層的検定手順に従い副次評価項目の検定を行った。いずれかの仮定で有意ではない検定結果となった場合は、その後の検定を実施しないこととした。但し、仮定が有意ではないと検定され、その後の検定を実施しなかった場合も、全ての重要な副次評価項目及びその他の副次評価項目での推定値を算出することとした。

26 週間の無作為化治療期間中の割付層及び治療群別の記述統計量を評価時点ごとに示した。

連続変数を用いた評価項目の解析では、欠測値補完のための多重補完法を用い、ANCOVA モデルに基づく ITT での解析を実施した。ANCOVA モデルの共変量には、治療、割付層別因

子及びベースライン時の変数を含めた。群間差の推定には、95%信頼区間及び P 値を用いた。被験者が治療期間中に輸血を受けた場合は、輸血前のヘモグロビン値、網赤血球数及び FACIT-Fatigue スコアを本モデルに用いた。

カテゴリカル変数を用いた評価項目の解析では、治療群別に被験者数及び割合を表に示し、層化 Cochran-Mantel-Haenszel の χ^2 検定を用いて群間比較した。

Time-to-event の評価項目では、治療群別に Kaplan-Meier プロットを図示し、生存割合推定値を示した。

濃厚赤血球輸血単位数は、Wilcoxon 順位和検定を用いて群間比較した。中央値の差を算出し、その 95%信頼区間（層化抽出法）を推定した。Week 26 前に試験中止となった被験者では、試験参加期間を基に回数を推定した（すなわち、1 週間の回数×12)。輸血の頻度の解析と同様とした。

安全性の解析

安全性の解析は、安全性解析対象集団を用いて実施した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 23.0 版を用いてコード化された。

ベースライン及び治験治療開始後の有害事象、バイタルサイン（体温、収縮期・拡張期血圧、脈拍数及び呼吸数)、臨床検査結果、心電図及び抗ペグセタコプラン抗体を含む各評価時点での安全性結果を、治療群別に記述統計量として示した。実測値及びベースラインからの変化量を要約した。

薬物動態の解析

薬物動態の解析は、PK 解析対象集団を用いて実施した。各評価時点のペグセタコプラン濃度の記述統計量を要約した。被験者ごとのペグセタコプラン濃度－時間データを実際の評価時点に対してプロットした。ペグセタコプラン濃度（中央値）－時間データについても、規定の評価時点に対してプロットした。線形グラフ及び片対数グラフにそれぞれ示した。

薬力学の解析

薬力学の解析は、PD 解析対象集団を用いて実施した。各評価時点の実測値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率の記述統計量を示した。被験者ごとの経時プロファイルを実際の評価時点に対してプロットした。中央値の経時プロファイルも規定の評価時点に対してプロットした。PD 評価項目の結果を MMRM 解析を用いて群間比較した。

結果の要約

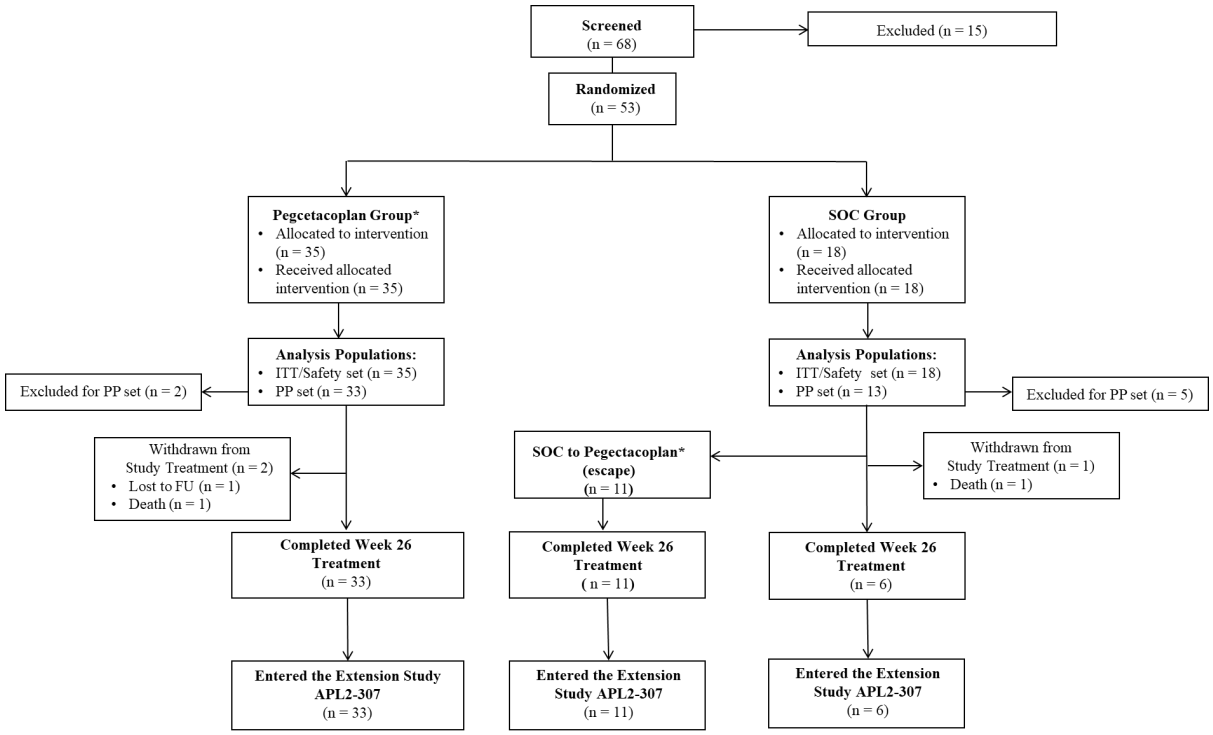
被験者の内訳

68 名の被験者がスクリーニングを受け、そのうち 15 名（22.1%）が脱落した。

53 名の被験者が無作為化治療期間に組み入れられ、35 名がペグセタコプラン群に、18 名が標準治療群に割り付けられた。標準治療群に割り付けられた被験者のうち 11 名が救済治療としてペグセタコプラン投与に切り替えられた。全体として、46 名の被験者が 1 回以上のペグセタコプラン投与を受けた。

安全性解析対象集団の無作為化治療期間、標準治療群でペグセタコプラン投与に切り替えられた被験者及び継続試験に移行した被験者の内訳を図 2.7.6.12-2 に示す。

図 2.7.6.12-2　被験者の内訳（安全性解析対象集団）



Abbreviations: FU = follow-up; ITT = intent-to-treat; n = number of subjects; PP = per-protocol; SOC = standard of care; SoC = standard of care.
*A total of 46 subjects (35 in the pegcetacoplan group and 11 in the SoC to pegcetacoplan [escape]) group received at least 1 dose of pegcetacoplan.
Sources: M5.3.5.4.1 APL2-308 CSR Table 14.1.1.1; Table 14.1.2.1; Table 14.1.2.2

ペグセタコプラン群の 2 名及び標準治療群の 1 名が、試験を中止した。中止理由の内訳は、2 名（各群 1 名）が TEAE による死亡であり、1 名（ペグセタコプラン群）が追跡不能であった。TEAE に起因する試験中止は認められなかった。

ペグセタコプラン群の 33 名（94.3%）、標準治療／ペグセタコプラン切替え群の 11 名（100%）及び標準治療群の 6 名（86%）が Week 26 の来院を完了し、全 50 名が継続試験（APL2-307 試験）への移行を選択した。継続試験への移行待機のため、50 名のうち 12 名の被験者が Week 26 の完了後も本治験に残留した。治験薬投与を中止し、継続試験に移行しなかった被験者は、3 名のみであった。

本治験には、日本人被験者は組み入れられなかった。

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

ITT のベースラインの年齢、性別、体格指数、人種の分布は、治療群間で概ね均衡していた。

発作性夜間ヘモグロビン尿症診断から Visit 2（Week 0）までの期間（平均）は、全体で 5.6 年（ペグセタコプラン群 5.7 年、標準治療群 5.5 年）であった。スクリーニング前 12 ヵ月以内の濃厚赤血球輸血単位数の平均値（標準偏差）は、ペグセタコプラン群で 3.9（4.37）単位、標準治療群で 5.1（4.98）単位であった。輸血歴のない被験者の割合に、顕著な差はなかった（ペグセタコプラン群 17%、標準治療群 22%）。スクリーニング前 12 ヵ月以内の濃厚赤血球輸血回数には、実際の割付層ではわずかに不均衡であったが（およそ 15%の群間差）、解析モデルによる判定では、有意ではなかった。

ベースライン時のヘモグロビン値、網赤血球数、血小板数、ハプトグロビン値、総ビリルビン値、間接型ビリルビン値及び FACIT-Fatigue スコアは、治療群間で概ね同程度であった。LDH 値の平均値は、いずれの群でも高値であり、割付時に被験者が補体阻害薬治療を受けていないことを示している。

治験薬投与

ペグセタコプラン群のみについて、安全性解析対象集団を用いて無作為化治療期間の投与遵守率を算出した。

無作為化治療期間のペグセタコプラン群の予定投与回数は、週 2 回投与が 52 回、3 日毎が 61 回であった。

治験期間中に 46 名の被験者がペグセタコプランの投与を受けた。ペグセタコプラン投与の平均遵守率は 100%（範囲：96.4%～105.7%）であった。7 名（ペグセタコプラン群 4 名、標準治療／ペグセタコプラン切替え群 3 名）の投与遵守率が 100%を上回った。遵守率は、全ての被験者が週 2 回ペグセタコプラン投与を受ける前提で算出した。投与間隔の変動により、7 名中 5 名で投与遵守率が 100.3%から 100.5%の範囲となった。無作為化治療後期間中に、3 名（ペグセタコプラン群 2 名、標準治療／ペグセタコプラン切替え群 1 名）の被験者が、治験実施計画書の規定に従いペグセタコプラン投与を 3 日毎に漸増した。いずれも、ペグセタコプラン投与とは関連しないと判断される溶血発現後に用量漸増された。それ以外に用量調整された被験者はいなかった。治験実施計画書からの治験薬投与方法逸脱により、2 名の被験者が 103.5%（標準治

療／ペグセタコプラン切替え群）及び 105.7%（ペグセタコプラン群）となった。いずれの被験者も、誤って週 2 回投与ではなく 3 日毎の投与を開始していた（それぞれ 22 及び 89 日間）。全治験期間のペグセタコプラン注入のうち、注入中断となったのは 2 回（0.07%）であり、いずれも同じ被験者での注入であった（2.2%）が、いずれもその後注入を完了した。いずれの事例も、投与時にシリンジが外れていたが、その後正しく取り付けられた。

有効性の結果：

本治験のデータから、ペグセタコプラン 1080 mg 週 2 回のシリンジポンプを用いた皮下注入により、補体阻害薬治療を受けていない患者集団でのヘモグロビン値の安定化、LDH 値低下、ヘモグロビン値改善、網赤血球数減少、輸血を要した又はヘモグロビン値が 2 g/dL を超えて低下した被験者数、輸血回避割合並びに濃厚赤血球輸血単位数について、標準治療を有意に上回るベネフィットを示した。

主要評価項目の結果

ヘモグロビン値の安定化：

ヘモグロビン値の安定化では、標準治療群に対するペグセタコプラン群の優越性が示された。ペグセタコプラン群の大多数（85.7%）は、Week 26 までにヘモグロビン値の安定化を達成したが、標準治療群では、達成した被験者はいなかった（P<0.0001）。

LDH 値のベースラインからの変化量：

LDH 値のベースラインからの変化量では、Week 26 時点で、標準治療群に対するペグセタコプラン群の優越性が示された。ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、ペグセタコプラン群で–1870.5 U/L、標準治療群では–400.09 U/L であった（P<0.0001）。

副次評価項目の結果

ヘモグロビン値改善：

- ヘモグロビン値改善では、標準治療群に対するペグセタコプラン群の優越性が示された。ペグセタコプラン群の大多数（71.4%）及び標準治療群の 1 名（5.6%）でヘモグロビン値が 1 g/dL 以上上昇した（P<0.0001）。

網赤血球数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では、Week 26 時点で、標準治療群に対するペグセタコプラン群の優越性が示された。ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、ペグセタコプラン群で–123.26 × 10^9/L、標準治療群では–19.44 × 10^9/L であった（P=0.0002）。

ヘモ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では、Week 26 時点で、標準治療群に対するペグセタコプラン群の優越性が示された。ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、ペグセタコプラン群で 2.94 g/dL、標準治療群では 0.27 g/dL であった（P=0.0019）。

輸血又はヘモグロビン値の 2 g/dL 超低下割合：

- 輸血又はヘモグロビン値の 2 g/dL 超低下割合では、標準治療群に対するペグセタコプラン群の優越性が示された。ペグセタコプラン群の少数（11.4%）、標準治療群の全員（100%）でいずれか又は両方の基準を満たしたことから、ペグセタコプラン投与により貧血を効果的に管理できることが示された（P<0.0001）。

輸血回避割合：

- 輸血回避割合では、標準治療群に対するペグセタコプラン群の優越性が示された。ペグセタコプラン群の大多数（91.4%）及び標準治療群の 5.6%で輸血を要さなかった（P<0.0001）。

濃厚赤血球輸血単位数：

- 濃厚赤血球輸血単位数では、標準治療群に対するペグセタコプラン群の優越性が示された。輸血回避割合の結果と同様に、ペグセタコプラン群（0.6 単位）では、標準治療群（3.3 単位）と比較して濃厚赤血球輸血単位数（平均値）が有意に低かった（P<0.0001）。

FACIT-Fatigue スコア：

- FACIT-Fatigue スコアでは、Week 26 時点で、標準治療群と比較してペグセタコプラン群の改善が大きかった。ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、ペグセタコプラン群で 7.78、標準治療群では 3.26 であった（P=0.0610）。

Week 26 時点でのヘモグロビン値、網赤血球数及び LDH 値の正常化：

- Week 26 時点でペグセタコプラン群の約半数（45.7%）でヘモグロビン値の正常化を輸血なしに達成し、標準治療群では達成した被験者はいなかった。
- Week 26 時点でペグセタコプラン群の過半数（60.0%）及び標準治療群の 5.6%で網赤血球数の正常化を輸血なしで達成した。
- Week 26 時点でペグセタコプラン群の過半数（65.7%）で LDH 値の正常化を輸血なしに達成し、標準治療群では達成した被験者はいなかった。

ヘモグロビン値の不安定化までの時間：

- 無作為化治療期間中に、ペグセタコプラン投与被験者では、ヘモグロビン値の不安定化までの時間の中央値は得られなかった。標準治療群の被験者では、ヘモグロビン値の不安定化までの時間の中央値は 4 週間であった。

最初の輸血までの時間：

- 無作為化治療期間中に、ペグセタコプラン投与被験者では、濃厚赤血球輸血までの時間の中央値は得られなかった。標準治療群の被験者では、最初の輸血までの時間の中央値は 7 週間であった。

輸血を要さない被験者割合：

- ペグセタコプラン群の大多数（94.3%）及び標準治療群では 4 名（22.2%）で輸血を要さなかった。

Week 26 時点での間接型ビリルビン値：

- ペグセタコプラン投与により、間接型ビリルビン値の改善が認められた。Week 26 時点でのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、ペグセタコプラン群で–20.91 µmol/L、標準治療群で–5.28 µmol/L であった。

Week 26 時点でのハプトグロブリン値：

- ペグセタコプラン投与により、Week 26 時点でハプトグロブリン値の改善が認められた。ベースラインからの変化量の最小二乗平均は、ペグセタコプラン群で 0.11 g/L、標準治療群で 0.01 g/L であった。

生活の質評価：

- ペグセタコプラン投与により、Week 26 時点で QLQ-C30 スコアの改善が認められた。ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、ペグセタコプラン群で 18.90、標準治療群で–2.85 であった。
- ペグセタコプラン投与により、Week 26 時点で LASA スコアの改善が認められた。ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、ペグセタコプラン群で 50.39、標準治療群で–5.39 であった。

安全性の結果：

無作為化治療期間中に報告された全ての TEAE 及びペグセタコプラン投与に関連のある TEAE を付録 表 2.7.6.12-1 及び付録 表 2.7.6.12-2 に示し、全治験期間中に報告された全ての TEAE 及びペグセタコプラン投与に関連のある TEAE を付録 表 2.7.6.12-3 及び付録 表 2.7.6.12-4 に示した。

本項では、1 回以上のペグセタコプランのシリンジポンプを用いた皮下注入を受けた 46 名から得られた安全性データを評価した。平均曝露期間は、226.5 日であった。45 名（97.8%）の被験者が全てのペグセタコプラン注入を完了した。1 名（2.2%）でペグセタコプラン注入の中断が 2 回（0.07%）発生したが、いずれも有害事象によるものではなかった。被験者あたりの平均ペグセタコプラン注入完了回数は 65.8 回であった。全体として、ペグセタコプラン投与を受けた 16 名（34.8%）の被験者に注射部位反応が認められた。認められた注射部位反応はいずれも軽度

であった。ペグセタコプラン投与期間中に、6 名（13%）の被験者に重篤な有害事象が発現した。死亡に至った有害事象［ペグセタコプラン群 1 名（2.2%）、標準治療群 1 名（5.6%）］を含め、いずれの重篤な有害事象もペグセタコプラン投与との因果関係はないと判断された。TEAE に起因して試験中止となった被験者はいなかった。全治験期間中に、ペグセタコプランの投与を受けた（治験期間中の時点は問わない）被験者の 76.1%及び標準治療群の被験者の 66.7%に TEAE が発現した。全治験期間を通して、ペグセタコプラン群の 11 名（23.9%）及び標準治療群の 5 名（27.8%）の被験者で感染症が報告された。ほとんどの感染症の重症度は軽度又は中等度であったが、各群 1 名に重度の敗血症性ショックが認められた。

治験期間中に収集した臨床検査値結果及びバイタルサインデータは、他の発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした試験で得られた結果と一貫していた。臨床上重要な所見はほとんど認められず、標準治療群で重篤な有害事象に関連する臨床検査値（血液学的検査）異常が 1 件のみ認められた。臨床上重要な心電図異常がわずかに認められたが、いずれもベースラインでの所見又は一過性であり、重篤な有害事象との関連性はないと判断された。

免疫原性の結果

1 検体で抗ペグセタコプラン抗体反応が陽性となったが、ベースライン時に認められていた。抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体反応は、ベースライン時に多く検出されたが、治験薬投与下で発現又は増強した抗 PEG 抗体反応の発現割合は少なかった。

全体として、ペグセタコプランの忍容性は良好であり、既知の安全性プロファイルと一貫していた。

薬物動態の結果：

ペグセタコプラン群では、初回投与後 4～12 週の間に血清中ペグセタコプラン濃度が定常状態に到達し、Week 26 まで定常状態を維持した。ペグセタコプラン 1080 mg を週 2 回投与したときの Week 26 時点の血清中ペグセタコプラン濃度の平均値（標準偏差）は、767（191）μg/mL であった。

患者が救済治療としてペグセタコプラン投与に切り替える時期の違いのため、標準治療からペグセタコプランに切り替えた被験者の治療期間は同じではない。しかしながら、ほとんどの被験者は Week 26 時点には定常状態に到達又はほぼ到達した。Week 26 時点のペグセタコプラン濃度の平均値（標準偏差）は 820（125） μg/mL であり、ペグセタコプラン群で測定された濃度と同程度であった。

薬力学の結果：

ペグセタコプラン群及び標準治療／ペグセタコプラン切替え群の C3 濃度の平均値は、ペグセタコプランの投与開始後上昇し、ペグセタコプラン群の被験者ではその濃度を Week 6 から Week 26 まで維持した。Week 26 時点でのペグセタコプラン群の被験者の平均濃度は、ベースライン時の平均濃度よりも約 280%高かった。本結果により、ペグセタコプランは C3 に作用して、血液循環によるクリアランスを遅延させることが示された。標準治療群の被験者の C3 濃度の平均値は、比較的安定して推移した。

ペグセタコプラン群及び標準治療／ペグセタコプラン切替え群の AH50 の平均値は、ペグセタコプランの投与後に低下した。Week 26 時点のペグセタコプラン群の AH50 の平均値は、健康被験者の参考値（平均）の 50%付近であり、代替経路補体活性阻害によるペグセタコプランの効果持続を示唆している。標準治療群の AH50 の平均値は、ベースライン時からわずかに上昇した。いずれの治療群の CH50 にも、意味のある変化は認められなかった。CH50 の平均値は直近の治験結果（APL2-302 試験）で得られた結果と同程度であり、健康被験者の参考値（平均）と同程度であった。

結論：

本第 III 相試験では、補体阻害薬治療を受けていない発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に対するペグセタコプラン投与による有効性及び安全性を更に検討した。主要及び副次評価項目として、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者集団に関連があり、定義が明確で、信頼性が高く、臨床的に意味のある項目を設定した。人口統計学的特性及びベースライン特性は、試験対象集団で均衡していた。

本項では、26 週間の無作為化治療期間及び無作為化治療後期間を含む最大 62 週間の全治験期間を通して得られたデータを示した。本データから、ペグセタコプラン 1080 mg のシリンジポンプを用いた皮下注入により、標準治療と比較してヘモグロビン値の安定化、LDH 値低下、ヘモグロビン値改善、網赤血球数減少及び輸血の負担緩和を指標とした顕著な治療ベネフィットが示された。

治験期間中に 46 名の被験者がペグセタコプランの投与を受け、試験終了時には 6 名の被験者が標準治療を継続していた。被験者数が少ないことから、ペグセタコプランと標準治療間の安全性直接比較の解釈には制限があるが、全体として忍容性は良好であった。治験期間中に最もよくみられた TEAE は注射部位反応、低カリウム血症、発熱及び浮動性めまいであった。ペグセタコプランとの因果関係のある重篤な有害事象は認められず、ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。試験中止及び治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。死亡に至った有害事象が 2 名（ペグセタコプラン群及び標準治療群各 1 名）の被験者で報告された。死亡に至った有害事象は、いずれもペグセタコプラン投与との因果関係はないと判断された。

全体として、ペグセタコプランの安全性プロファイルは好ましく、既知の安全性プロファイルと一貫しており、忍容性は概ね良好であった。全ての補体阻害薬治療と同様に、莢膜形成細菌による重篤な感染の潜在的なリスクがあり、ペグセタコプラン投与を受ける患者は、髄膜炎菌ワクチンの血清型 A、B、C、W 及び Y、インフルエンザ菌ワクチン、肺炎球菌ワクチン接種、並びに予防的な抗生剤投与の臨床使用も考慮することとした。しかしながら、本治験ではペグセタコプランとの因果関係がある重篤な感染は報告されなかったことから、軽減策は有効であったことを示唆している。

結論として、ペグセタコプラン 1080 mg の週 2 回、シリンジポンプを用いた皮下注入により、関連する臨床有効性測定において一貫した、意味のある効果が得られ、好ましい安全性プロファイルを示した。ペグセタコプランは、発作性夜間ヘモグロビン尿症の血液学的パラメータを著しく改善し、輸血による負担を有意に軽減することが示され、LDH 値、網赤血球数及びビリルビン値の顕著な低下に示されるとおり、溶血をコントロールした。本治験の結果から、ペグセタコプラン投与により、補体阻害薬治療を受けていない発作性夜間ヘモグロビン尿症の治療に対し、臨床的に意味があり、重要な治療ベネフィットの強固なエビデンスが得られた。

治験総括報告書固定日：

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

付録

付録 表 2.7.6.12-1 無作為化治療期間の治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類、基本語別、安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan			SOC		
		Pegcetacoplan (N=35)	SOC to Pegcetacoplan (After Escape) (N=11)	Overall (N=46)	SOC (Prior to escape) (N=11)	SOC (Remain) (N=7)	SOC (While on SOC) (N=18)
Number of subjects with at least one TEAE	n (%)	28 (80.0)	5 (45.5)	33 (71.7)	7 (63.6)	5 (71.4)	12 (66.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	n (%)	15 (42.9)	4 (36.4)	19 (41.3)	0	1 (14.3)	1 (5.6)
発熱	n (%)	3 (8.6)	1 (9.1)	4 (8.7)	0	0	0
注射部位内出血	n (%)	1 (2.9)	1 (9.1)	2 (4.3)	0	0	0
注射部位出血	n (%)	0	2 (18.2)	2 (4.3)	0	0	0
注射部位腫脹	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)	0	0	0
ワクチン接種部位疼痛	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)	0	0	0
胸痛	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
疲労	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	1 (14.3)	1 (5.6)
熱感	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
硬結	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
炎症	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
注入部位そう痒感	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
注射部位紅斑	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
注射部位発疹	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan			SOC		
		Pegcetacoplan (N=35)	SOC to Pegcetacoplan (After Escape) (N=11)	Overall (N=46)	SOC (Prior to escape) (N=11)	SOC (Remain) (N=7)	SOC (While on SOC) (N=18)
浮腫	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
末梢性浮腫	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
末梢腫脹	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
穿刺部位反応	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
ワクチン接種部位炎症	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
ワクチン接種部位浮腫	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
ワクチン接種部位反応	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
倦怠感	n (%)	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.6)
代謝および栄養障害	n (%)	9 (25.7)	2 (18.2)	11 (23.9)	3 (27.3)	0	3 (16.7)
低カリウム血症	n (%)	4 (11.4)	2 (18.2)	6 (13.0)	2 (18.2)	0	2 (11.1)
低リン酸血症	n (%)	1 (2.9)	1 (9.1)	2 (4.3)	0	0	0
糖尿病	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
食物不耐性	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
高血糖	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
高尿酸血症	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	1 (9.1)	0	1 (5.6)

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan			SOC		
		Pegcetacoplan (N=35)	SOC to Pegcetacoplan (After Escape) (N=11)	Overall (N=46)	SOC (Prior to escape) (N=11)	SOC (Remain) (N=7)	SOC (While on SOC) (N=18)
鉄欠乏	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
ビタミンD欠乏	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
脱水	n (%)	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (5.6)
代謝性アシドーシス	n (%)	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	n (%)	9 (25.7)	1 (9.1)	10 (21.7)	0	0	0
斑状出血	n (%)	3 (8.6)	0	3 (6.5)	0	0	0
紅斑	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)	0	0	0
発疹	n (%)	1 (2.9)	1 (9.1)	2 (4.3)	0	0	0
皮膚炎	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
接触皮膚炎	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
点状出血	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	n (%)	9 (25.7)	0	9 (19.6)	1 (9.1)	0	1 (5.6)
関節痛	n (%)	3 (8.6)	0	3 (6.5)	0	0	0
筋骨格痛	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan			SOC		
		Pegcetacoplan (N=35)	SOC to Pegcetacoplan (After Escape) (N=11)	Overall (N=46)	SOC (Prior to escape) (N=11)	SOC (Remain) (N=7)	SOC (While on SOC) (N=18)
四肢痛	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)	0	0	0
関節炎	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
反応性関節炎	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
背部痛	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
筋拘縮	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
筋肉痛	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
頚部痛	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
足底筋膜炎	n (%)	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (5.6)
感染症および寄生虫症	n (%)	8 (22.9)	0	8 (17.4)	2 (18.2)	3 (42.9)	5 (27.8)
ウイルス感染	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
蜂巣炎	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
上咽頭炎	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
咽頭炎	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan			SOC		
		Pegcetacoplan (N=35)	SOC to Pegcetacoplan (After Escape) (N=11)	Overall (N=46)	SOC (Prior to escape) (N=11)	SOC (Remain) (N=7)	SOC (While on SOC) (N=18)
結核	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
上気道感染	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	1 (9.1)	1 (14.3)	2 (11.1)
腸球菌性尿路感染	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
腟感染	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
インフルエンザ	n (%)	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.6)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	n (%)	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.6)
尿路感染	n (%)	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (5.6)
神経系障害	n (%)	6 (17.1)	2 (18.2)	8 (17.4)	0	0	0
浮動性めまい	n (%)	4 (11.4)	1 (9.1)	5 (10.9)	0	0	0
頭痛	n (%)	2 (5.7)	1 (9.1)	3 (6.5)	0	0	0
傾眠	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)	0	0	0
失声症	n (%)	0	1 (9.1)	1 (2.2)	0	0	0
緊張性頭痛	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
胃腸障害	n (%)	6 (17.1)	1 (9.1)	7 (15.2)	2 (18.2)	0	2 (11.1)
上腹部痛	n (%)	1 (2.9)	1 (9.1)	2 (4.3)	1 (9.1)	0	1 (5.6)

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan			SOC		
		Pegcetacoplan (N=35)	SOC to Pegcetacoplan (After Escape) (N=11)	Overall (N=46)	SOC (Prior to escape) (N=11)	SOC (Remain) (N=7)	SOC (While on SOC) (N=18)
下痢	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)	0	0	0
腹痛	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
異常便	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
アフタ性潰瘍	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
消化不良	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	1 (9.1)	0	1 (5.6)
胃炎	n (%)	0	1 (9.1)	1 (2.2)	0	0	0
胃腸音異常	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
口唇潰瘍	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
悪心	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
臨床検査	n (%)	6 (17.1)	1 (9.1)	7 (15.2)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	n (%)	0	1 (9.1)	1 (2.2)	0	0	0
抗凝固薬濃度異常	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
血中クレアチニン増加	n (%)	0	1 (9.1)	1 (2.2)	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan			SOC		
		Pegcetacoplan (N=35)	SOC to Pegcetacoplan (After Escape) (N=11)	Overall (N=46)	SOC (Prior to escape) (N=11)	SOC (Remain) (N=7)	SOC (While on SOC) (N=18)
コロナウイルス検査陽性	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
国際標準比増加	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
血清フェリチン増加	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	n (%)	5 (14.3)	1 (9.1)	6 (13.0)	1 (9.1)	2 (28.6)	3 (16.7)
鼻出血	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)	0	0	0
アレルギー性咳嗽	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
咳嗽	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
呼吸困難	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	1 (14.3)	1 (5.6)
口腔咽頭不快感	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	1 (14.3)	1 (5.6)
口腔咽頭痛	n (%)	0	1 (9.1)	1 (2.2)	0	0	0
鼻漏	n (%)	0	1 (9.1)	1 (2.2)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	n (%)	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (5.6)
血液およびリンパ系障害	n (%)	4 (11.4)	1 (9.1)	5 (10.9)	2 (18.2)	1 (14.3)	3 (16.7)
貧血	n (%)	1 (2.9)	1 (9.1)	2 (4.3)	1 (9.1)	0	1 (5.6)

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan			SOC		
		Pegcetacoplan (N=35)	SOC to Pegcetacoplan (After Escape) (N=11)	Overall (N=46)	SOC (Prior to escape) (N=11)	SOC (Remain) (N=7)	SOC (While on SOC) (N=18)
骨髄機能不全	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	1 (9.1)	0	1 (5.6)
発熱性好中球減少症	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
好中球減少症	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
汎血球減少症	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
血小板減少症	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	1 (14.3)	1 (5.6)
傷害、中毒および処置合併症	n (%)	4 (11.4)	0	4 (8.7)	0	1 (14.3)	1 (5.6)
挫傷	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
顔面損傷	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
瘢痕	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
引っかき傷	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
熱傷	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
皮膚擦過傷	n (%)	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.6)
眼障害	n (%)	3 (8.6)	0	3 (6.5)	0	0	0
結膜出血	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
眼の炎症	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan			SOC		
		Pegcetacoplan (N=35)	SOC to Pegcetacoplan (After Escape) (N=11)	Overall (N=46)	SOC (Prior to escape) (N=11)	SOC (Remain) (N=7)	SOC (While on SOC) (N=18)
眼瞼浮腫	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
眼瞼肥厚	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
腎および尿路障害	n (%)	3 (8.6)	0	3 (6.5)	1 (9.1)	0	1 (5.6)
多尿	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)	0	0	0
腎機能障害	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
急性腎障害	n (%)	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (5.6)
生殖系および乳房障害	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)	0	0	0
良性前立腺肥大症	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
腟分泌物	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
血管障害	n (%)	1 (2.9)	1 (9.1)	2 (4.3)	0	0	0
血腫	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
高血圧	n (%)	0	1 (9.1)	1 (2.2)	0	0	0
低血圧	n (%)	0	1 (9.1)	1 (2.2)	0	0	0
心臓障害	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
頻脈	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan			SOC		
		Pegcetacoplan (N=35)	SOC to Pegcetacoplan (After Escape) (N=11)	Overall (N=46)	SOC (Prior to escape) (N=11)	SOC (Remain) (N=7)	SOC (While on SOC) (N=18)
先天性、家族性および遺伝性障害	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
皮様嚢腫	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
耳および迷路障害	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
耳鳴	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
内分泌障害	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
精神障害	n (%)	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.6)
不安	n (%)	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.6)

TEAE = treatment emergent adverse event
Adverse events are coded to system organ class and preferred term using MedDRA Version 23.0.
If a subject has multiple occurrences of a TEAE, the subject is presented only once in the subject count (n) column for a given System Organ Class and Preferred Term. Any adverse event that occurred on or prior to escape event is counted in the SOC column, and after escape event is counted in the SOC to pegcetacoplan column.
Source: M5.3.5.4.1 APL2-308 CSR Table 14.3.1.2.1

付録 表 2.7.6.12-2　無作為化治療期間のペグセタコプラン投与に関連のある治験薬投与下で発現した有害事象
（器官別大分類、基本語別、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan		
		Pegcetacoplan (N=35)	SOC to Pegcetacoplan (After Escape) (N=11)	Overall (N=46)
Number of subjects with at least one TEAE	n (%)	10 (28.6)	3 (27.3)	13 (28.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	n (%)	4 (11.4)	1 (9.1)	5 (10.9)
注射部位内出血	n (%)	1 (2.9)	1 (9.1)	2 (4.3)
胸痛	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
硬結	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
注入部位そう痒感	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
穿刺部位反応	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
代謝および栄養障害	n (%)	3 (8.6)	2 (18.2)	5 (10.9)
低カリウム血症	n (%)	1 (2.9)	2 (18.2)	3 (6.5)
低リン酸血症	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
ビタミンD欠乏	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	n (%)	3 (8.6)	1 (9.1)	4 (8.7)
発疹	n (%)	1 (2.9)	1 (9.1)	2 (4.3)
斑状出血	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
斑状丘疹状皮疹	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan Pegcetacoplan (N=35)	Pegcetacoplan SOC to Pegcetacoplan (After Escape) (N=11)	Overall (N=46)
筋骨格系および結合組織障害	n (%)	3 (8.6)	0	3 (6.5)
関節痛	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
関節炎	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
背部痛	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
筋肉痛	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
四肢痛	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
胃腸障害	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)
上腹部痛	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
下痢	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
臨床検査	n (%)	1 (2.9)	1 (9.1)	2 (4.3)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	n (%)	0	1 (9.1)	1 (2.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
血中クレアチニン増加	n (%)	0	1 (9.1)	1 (2.2)
神経系障害	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan Pegcetacoplan (N=35)	Pegcetacoplan SOC to Pegcetacoplan (After Escape) (N=11)	Overall (N=46)
浮動性めまい	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)
傾眠	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)
心臓障害	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
頻脈	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
口腔咽頭不快感	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
血管障害	n (%)	0	1 (9.1)	1 (2.2)
高血圧	n (%)	0	1 (9.1)	1 (2.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
Adverse events are coded to system organ class and preferred term using MedDRA Version 23.0.
If a subject has multiple occurrences of a TEAE, the subject is presented only once in the subject count (n) column for a given System Organ Class and Preferred Term.
Definitely related and possibly related adverse events are classified as drug related AEs. Adverse events with unknown relationship to study drug is counted as related.
Any adverse event that occurred on or prior to escape event is counted in the SOC column, and after escape event is counted in the SOC to pegcetacoplan column.
Source: M5.3.5.4.1 APL2-308 CSR Table 14.3.1.4.1

付録 表 2.7.6.12-3 全治験期間の治験薬投与下で発現した有害事象（器官別大分類、基本語別、安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan			SOC		
		Pegcetacoplan (N=35)	SOC to Pegcetacoplan (After Escape) (N=11)	Overall (N=46)	SOC (Prior to escape) (N=11)	SOC (Remain) (N=7)	SOC (While on SOC) (N=18)
Number of subjects with at least one TEAE	n (%)	29 (82.9)	6 (54.5)	35 (76.1)	7 (63.6)	5 (71.4)	12 (66.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	n (%)	15 (42.9)	4 (36.4)	19 (41.3)	0	1 (14.3)	1 (5.6)
発熱	n (%)	3 (8.6)	1 (9.1)	4 (8.7)	0	0	0
注射部位内出血	n (%)	1 (2.9)	1 (9.1)	2 (4.3)	0	0	0
注射部位出血	n (%)	0	2 (18.2)	2 (4.3)	0	0	0
注射部位腫脹	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)	0	0	0
末梢腫脹	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)	0	0	0
ワクチン接種部位疼痛	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)	0	0	0
適用部位反応	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
胸痛	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
疲労	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	1 (14.3)	1 (5.6)
熱感	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
硬結	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
炎症	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
注入部位そう痒感	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan			SOC		
		Pegcetacoplan (N=35)	SOC to Pegcetacoplan (After Escape) (N=11)	Overall (N=46)	SOC (Prior to escape) (N=11)	SOC (Remain) (N=7)	SOC (While on SOC) (N=18)
注射部位紅斑	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
注射部位発疹	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
浮腫	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
末梢性浮腫	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
穿刺部位反応	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
ワクチン接種部位炎症	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
ワクチン接種部位浮腫	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
ワクチン接種部位反応	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
倦怠感	n (%)	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	n (%)	11 (31.4)	1 (9.1)	12 (26.1)	0	0	0
斑状出血	n (%)	3 (8.6)	0	3 (6.5)	0	0	0
紅斑	n (%)	3 (8.6)	0	3 (6.5)	0	0	0
発疹	n (%)	1 (2.9)	1 (9.1)	2 (4.3)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)	0	0	0
皮膚炎	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan			SOC		
		Pegcetacoplan (N=35)	SOC to Pegcetacoplan (After Escape) (N=11)	Overall (N=46)	SOC (Prior to escape) (N=11)	SOC (Remain) (N=7)	SOC (While on SOC) (N=18)
接触皮膚炎	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
点状出血	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
白色粃糠疹	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
そう痒症	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
感染症および寄生虫症	n (%)	10 (28.6)	1 (9.1)	11 (23.9)	2 (18.2)	3 (42.9)	5 (27.8)
ウイルス感染	n (%)	3 (8.6)	0	3 (6.5)	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)	0	0	0
膿疱性ざ瘡	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
肛門膿瘍	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
蜂巣炎	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
胃腸炎	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	n (%)	0	1 (9.1)	1 (2.2)	0	0	0
麦粒腫	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
上咽頭炎	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan			SOC		
		Pegcetacoplan (N=35)	SOC to Pegcetacoplan (After Escape) (N=11)	Overall (N=46)	SOC (Prior to escape) (N=11)	SOC (Remain) (N=7)	SOC (While on SOC) (N=18)
食道カンジダ症	n (%)	0	1 (9.1)	1 (2.2)	0	0	0
咽頭炎	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
敗血症性ショック	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	1 (14.3)	1 (5.6)
結核	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
上気道感染	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	1 (9.1)	1 (14.3)	2 (11.1)
腸球菌性尿路感染	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
腟感染	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	n (%)	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.6)
インフルエンザ	n (%)	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.6)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	n (%)	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.6)
肺結核	n (%)	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.6)
尿路感染	n (%)	0	0	0	1 (9.1)	1 (14.3)	2 (11.1)
代謝および栄養障害	n (%)	9 (25.7)	2 (18.2)	11 (23.9)	3 (27.3)	0	3 (16.7)
低カリウム血症	n (%)	4 (11.4)	2 (18.2)	6 (13.0)	2 (18.2)	0	2 (11.1)
低リン酸血症	n (%)	1 (2.9)	1 (9.1)	2 (4.3)	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan			SOC		
		Pegcetacoplan (N=35)	SOC to Pegcetacoplan (After Escape) (N=11)	Overall (N=46)	SOC (Prior to escape) (N=11)	SOC (Remain) (N=7)	SOC (While on SOC) (N=18)
糖尿病	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
食物不耐性	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
高血糖	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
高尿酸血症	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	1 (9.1)	0	1 (5.6)
鉄欠乏	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
ビタミンD欠乏	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
脱水	n (%)	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (5.6)
代謝性アシドーシス	n (%)	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (5.6)
血液およびリンパ系障害	n (%)	8 (22.9)	2 (18.2)	10 (21.7)	2 (18.2)	1 (14.3)	3 (16.7)
貧血	n (%)	2 (5.7)	1 (9.1)	3 (6.5)	1 (9.1)	0	1 (5.6)
溶血	n (%)	2 (5.7)	1 (9.1)	3 (6.5)	0	0	0
血小板減少症	n (%)	3 (8.6)	0	3 (6.5)	0	1 (14.3)	1 (5.6)
好中球減少症	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)	0	0	0
骨髄機能不全	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	1 (9.1)	0	1 (5.6)
発熱性好中球減少症	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	1 (14.3)	1 (5.6)

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan			SOC		
		Pegcetacoplan (N=35)	SOC to Pegcetacoplan (After Escape) (N=11)	Overall (N=46)	SOC (Prior to escape) (N=11)	SOC (Remain) (N=7)	SOC (While on SOC) (N=18)
リンパ球減少症	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
汎血球減少症	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	n (%)	10 (28.6)	0	10 (21.7)	1 (9.1)	0	1 (5.6)
四肢痛	n (%)	6 (17.1)	0	6 (13.0)	0	0	0
関節痛	n (%)	5 (14.3)	0	5 (10.9)	0	0	0
筋骨格痛	n (%)	3 (8.6)	0	3 (6.5)	0	0	0
背部痛	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)	0	0	0
関節炎	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
反応性関節炎	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
関節腫脹	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
筋拘縮	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
筋肉痛	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
頚部痛	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
足底筋膜炎	n (%)	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (5.6)
胃腸障害	n (%)	7 (20.0)	2 (18.2)	9 (19.6)	2 (18.2)	0	2 (11.1)

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan			SOC		
		Pegcetacoplan (N=35)	SOC to Pegcetacoplan (After Escape) (N=11)	Overall (N=46)	SOC (Prior to escape) (N=11)	SOC (Remain) (N=7)	SOC (While on SOC) (N=18)
腹痛	n (%)	2 (5.7)	1 (9.1)	3 (6.5)	0	0	0
上腹部痛	n (%)	1 (2.9)	2 (18.2)	3 (6.5)	1 (9.1)	0	1 (5.6)
下痢	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)	0	0	0
胃炎	n (%)	1 (2.9)	1 (9.1)	2 (4.3)	0	0	0
悪心	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)	0	0	0
異常便	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
アフタ性潰瘍	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
消化不良	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	1 (9.1)	0	1 (5.6)
腸炎	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
胃腸音異常	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
口唇潰瘍	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
直腸出血	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	n (%)	8 (22.9)	1 (9.1)	9 (19.6)	1 (9.1)	3 (42.9)	4 (22.2)
咳嗽	n (%)	3 (8.6)	0	3 (6.5)	0	0	0
鼻出血	n (%)	3 (8.6)	0	3 (6.5)	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan			SOC		
		Pegcetacoplan (N=35)	SOC to Pegcetacoplan (After Escape) (N=11)	Overall (N=46)	SOC (Prior to escape) (N=11)	SOC (Remain) (N=7)	SOC (While on SOC) (N=18)
アレルギー性咳嗽	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
呼吸困難	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	1 (14.3)	1 (5.6)
口腔咽頭不快感	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	1 (14.3)	1 (5.6)
口腔咽頭痛	n (%)	0	1 (9.1)	1 (2.2)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	1 (9.1)	0	1 (5.6)
鼻漏	n (%)	0	1 (9.1)	1 (2.2)	0	0	0
呼吸不全	n (%)	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.6)
神経系障害	n (%)	6 (17.1)	2 (18.2)	8 (17.4)	0	0	0
浮動性めまい	n (%)	4 (11.4)	1 (9.1)	5 (10.9)	0	0	0
頭痛	n (%)	3 (8.6)	1 (9.1)	4 (8.7)	0	0	0
傾眠	n (%)	3 (8.6)	0	3 (6.5)	0	0	0
失声症	n (%)	0	1 (9.1)	1 (2.2)	0	0	0
片頭痛	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
錯感覚	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
緊張性頭痛	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan			SOC		
		Pegcetacoplan (N=35)	SOC to Pegcetacoplan (After Escape) (N=11)	Overall (N=46)	SOC (Prior to escape) (N=11)	SOC (Remain) (N=7)	SOC (While on SOC) (N=18)
臨床検査	n (%)	6 (17.1)	1 (9.1)	7 (15.2)	0	0	0
血中クレアチニン増加	n (%)	2 (5.7)	1 (9.1)	3 (6.5)	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	n (%)	1 (2.9)	1 (9.1)	2 (4.3)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)	0	0	0
抗凝固薬濃度異常	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
血中フィブリノゲン	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
血中リン減少	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
コロナウイルス検査陽性	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
国際標準比増加	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
血清フェリチン増加	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
腎および尿路障害	n (%)	4 (11.4)	1 (9.1)	5 (10.9)	1 (9.1)	0	1 (5.6)
多尿	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)	0	0	0
排尿困難	n (%)	0	1 (9.1)	1 (2.2)	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan			SOC		
		Pegcetacoplan (N=35)	SOC to Pegcetacoplan (After Escape) (N=11)	Overall (N=46)	SOC (Prior to escape) (N=11)	SOC (Remain) (N=7)	SOC (While on SOC) (N=18)
ヘモグロビン尿	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
腎機能障害	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
急性腎障害	n (%)	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (5.6)
傷害、中毒および処置合併症	n (%)	4 (11.4)	0	4 (8.7)	0	1 (14.3)	1 (5.6)
挫傷	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
顔面損傷	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
瘢痕	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
引っかき傷	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
熱傷	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
皮膚擦過傷	n (%)	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.6)
眼障害	n (%)	3 (8.6)	0	3 (6.5)	0	0	0
結膜出血	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
眼の炎症	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
眼痛	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
眼瞼浮腫	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan			SOC		
		Pegcetacoplan (N=35)	SOC to Pegcetacoplan (After Escape) (N=11)	Overall (N=46)	SOC (Prior to escape) (N=11)	SOC (Remain) (N=7)	SOC (While on SOC) (N=18)
眼瞼肥厚	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
生殖系および乳房障害	n (%)	3 (8.6)	0	3 (6.5)	0	0	0
良性前立腺肥大症	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
骨盤痛	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
腟分泌物	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
心臓障害	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)	0	0	0
徐脈	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
頻脈	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
肝胆道系障害	n (%)	1 (2.9)	1 (9.1)	2 (4.3)	0	0	0
胆管結石	n (%)	0	1 (9.1)	1 (2.2)	0	0	0
胆石症	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
脂肪肝	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
血管障害	n (%)	1 (2.9)	1 (9.1)	2 (4.3)	0	0	0
血腫	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
高血圧	n (%)	0	1 (9.1)	1 (2.2)	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan			SOC		
		Pegcetacoplan (N=35)	SOC to Pegcetacoplan (After Escape) (N=11)	Overall (N=46)	SOC (Prior to escape) (N=11)	SOC (Remain) (N=7)	SOC (While on SOC) (N=18)
低血圧	n (%)	0	1 (9.1)	1 (2.2)	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
皮様嚢腫	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
耳および迷路障害	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
耳鳴	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
内分泌障害	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)	0	0	0
精神障害	n (%)	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.6)
不安	n (%)	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (5.6)

TEAE = treatment emergent adverse event
Adverse events are coded to system organ class and preferred term using MedDRA Version 23.0.
If a subject has multiple occurrences of a TEAE, the subject is presented only once in the subject count (n) column for a given System Organ Class and Preferred Term. Any adverse event that occurred on or prior to escape event is counted in the SOC column, and after escape event is counted in the SOC to pegcetacoplan column
Source: M5.3.5.4.1 APL2-308 CSR Table 14.3.1.2.2

付録 表 2.7.6.12-4 全治験期間のペグセタコプラン投与に関連のある治験薬投与下で発現した有害事象
（器官別大分類、基本語別、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan	SOC to Pegcetacoplan (After Escape)	Overall
		Pegcetacoplan (N=35)	(N=11)	(N=46)
Number of subjects with at least one TEAE	n (%)	13 (37.1)	3 (27.3)	16 (34.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	n (%)	4 (11.4)	1 (9.1)	5 (10.9)
注射部位内出血	n (%)	1 (2.9)	1 (9.1)	2 (4.3)
胸痛	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
硬結	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
注入部位そう痒感	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
穿刺部位反応	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
代謝および栄養障害	n (%)	3 (8.6)	2 (18.2)	5 (10.9)
低カリウム血症	n (%)	1 (2.9)	2 (18.2)	3 (6.5)
低リン酸血症	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
ビタミンD欠乏	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	n (%)	3 (8.6)	1 (9.1)	4 (8.7)
発疹	n (%)	1 (2.9)	1 (9.1)	2 (4.3)
斑状出血	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
斑状丘疹状皮疹	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan		
		Pegcetacoplan (N=35)	SOC to Pegcetacoplan (After Escape) (N=11)	Overall (N=46)
血液およびリンパ系障害	n (%)	3 (8.6)	0	3 (6.5)
溶血	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
リンパ球減少症	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
好中球減少症	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
血小板減少症	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
臨床検査	n (%)	2 (5.7)	1 (9.1)	3 (6.5)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	n (%)	1 (2.9)	1 (9.1)	2 (4.3)
血中クレアチニン増加	n (%)	1 (2.9)	1 (9.1)	2 (4.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
血中フィブリノゲン	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
血中リン減少	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	n (%)	3 (8.6)	0	3 (6.5)
関節痛	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan	Pegcetacoplan SOC to Pegcetacoplan (After Escape)	Overall
		(N=35)	(N=11)	(N=46)
関節炎	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
背部痛	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
筋肉痛	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
四肢痛	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
胃腸障害	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)
上腹部痛	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
下痢	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
神経系障害	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)
浮動性めまい	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)
傾眠	n (%)	2 (5.7)	0	2 (4.3)
心臓障害	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
頻脈	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
口腔咽頭不快感	n (%)	1 (2.9)	0	1 (2.2)
血管障害	n (%)	0	1 (9.1)	1 (2.2)

System Organ Class Preferred Term	Statistics	Pegcetacoplan		
		Pegcetacoplan (N=35)	SOC to Pegcetacoplan (After Escape) (N=11)	Overall (N=46)
高血圧	n (%)	0	1 (9.1)	1 (2.2)

TEAE = treatment emergent adverse event
Adverse events are coded to system organ class and preferred term using MedDRA Version 23.0.
If a subject has multiple occurrences of a TEAE, the subject is presented only once in the subject count (n) column for a given System Organ Class and Preferred Term.
Definitely related and possibly related adverse events are classified as drug related AEs. Adverse events with unknown relationship to study drug is counted as related.
Any adverse event that occurred on or prior to escape event is counted in the SOC column, and after escape event is counted in the SOC to pegcetacoplan column.
Source: M5.3.5.4.1 APL2-308 CSR Table 14.3.1.4.2